

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Ненашев Антон Сергеевич

**Конформационно закрепленные смешанные
фосфониево-иодониевые илиды как перспективная
платформа для синтеза фосфорсодержащих
гетероциклических систем**

1.4.16. Медицинская химия

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Подругина Татьяна Александровна

Москва – 2024

Оглавление

1. Введение	4
2. Литературный обзор.....	11
2.1. Подходы к молекулярному дизайну биологически активных фосфорсодержащих соединений	11
2.2. Подходы к ди(гетеро)арилфосфолам и (гетеро)арилфосфининам	16
2.2.1. Синтетические подходы к бензо[<i>b</i>]фосфиндолам.....	17
2.2.1.1. [4+1]-Циклизация между производными биарила и P-фрагментом с образованием связей <i>a</i> и <i>e</i> (реакции 1 и 2, схема 4).....	20
2.2.1.2. Внутримолекулярное образование связи C–C (<i>грань c</i>) в диарилфосфинах (реакции 1 и 2, Схема 6).....	21
2.2.1.3. Внутримолекулярное образование связи P–C (<i>грань a</i>) (реакция 4, Схема 4)	22
2.2.1.4. Другие методы	25
2.2.2. Подходы к созданию фосфинолинов и изофосфинолинов	27
2.2.2.1. Замена атома кислорода на атом фосфора.....	29
2.2.2.2. Реакции расширения/сужения P-гетероциклов	30
2.2.2.3. Методы, основанные на реакциях формального циклоприсоединения	31
2.2.2.4. Универсальные подходы	33
2.3. Гидролиз фосфониевых солей	38
2.3.1. Механистические и кинетические аспекты реакции гидролиза	38
2.3.2. Гидролиз α -галогензамещенных и винилфосфониевых солей	41
3. Обсуждение результатов.....	44
3.1. Синтез смешанных илидов на основе фенилдибензофосфола и исследование их свойств.....	48
3.2. Синтез смешанных илидов на основе фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиофосфинина и изучение их антипролиферативной активности	52
3.2.1. Синтез P,O- и P,S-гетероциклических смешанных илидов и их синтетических предшественников.....	56

3.2.2. Спектральные характеристики смешанных илидов и их синтетических предшественников.....	63
3.2.3 Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность для фосфониевых солей 8b, 9b и смешанных илидов 12a-с, 13a,b	73
3.2.4. Фосфониевые илиды 10с,е, IIIb,с в реакции Виттига.....	75
3.2.5. Гетероциклизация смешанных илидов 12a-с,е и 13a-с с ацетонитрилом и алкинами	75
3.2.6. Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность для фосфонийзамещенных фуранов 14ah', 14bg', 15ag' и смешанных илидов 12a,с, 13a.....	89
3.2.7. Взаимодействие диэтилфосфонатзамещенного илида 12e с алкинами.....	91
3.2.8. Исследование роли радикальных интермедиатов в направлении реакции илидов 12b,с,е с алкинами	97
3.2.9. Гидролиз смешанных илидов под действием водных растворов кислот	104
3.2.10. Скрининг серии соединений 19a,b, 8a,b,e и 12a,b,e на антибактериальную и противогрибковую активности.....	114
4. Экспериментальная часть	117
4.1. Общие сведения.....	117
4.2. Рентгеноструктурный анализ.....	119
4.3. Синтез исходных соединений.....	129
4.3. Синтез производных 10-фенилдибензофосфола	134
4.4. Синтез производных 10-фенилфеноксафосфинина и 10-фенилдибензотиафосфинина	140
5. Заключение	190
6. Список литературы.....	192
7. Приложение	210

1. Введение

Актуальность работы

Фосфорорганические соединения играют ключевую роль в биологических системах и входят в состав разнообразных терапевтических средств, широко применяемых в клинической практике. Тем не менее, биологическая активность многих классов фосфорорганических соединений, в том числе фосфорсодержащих гетероциклических соединений, остается малоизученной, что в значительной степени обусловлено ограниченным числом синтетических подходов к таким системам. В связи с этим поиск универсальных подходов к конструированию новых фосфорсодержащих структур является актуальной задачей как тонкого органического синтеза, так и медицинской химии.

Использование производных р-элементов является альтернативой методам синтеза на основе переходных металлов, как удобный инструмент для создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, в том числе в составе гетероциклического скелета. Смешанные фосфониево-иодониевые илиды доказали свою эффективность в синтезе уникальных классов фосфорсодержащих соединений. Будучи производными поливалентного иода, они лишены ряда недостатков, присущих металлокомплексному катализу. Модификация фосфониевой группы и последующая тонкая настройка реакционной способности путем варьирования акцепторного заместителя при илидном центре смешанных илидов призваны преодолеть ограничения, связанные с труднодоступностью гетероциклов, включающих атом фосфора, и открыть доступ к новым фосфорсодержащим системам и изучению их биологических и фармакологических свойств. Таким образом, синтетический дизайн смешанных илидов является актуальным направлением органической и медицинской химии.

Цели и задачи работы заключаются в направленном синтезе конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов за счет введения циклического фосфониевого фрагмента и акцепторных заместителей различной природы в структуру илидов, установление закономерностей влияния циклического фосфониевого узла на направление гетероциклизации илидов с алкинами и общий спектр реакционной способности илидов, а также первичный анализ соотношений структура – биологическая активность для серий новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений.

Достижение целей предполагало необходимость решения следующих задач:

- Разработка методологии создания смешанных фосфониево-иодониевых илидов с учетом направления их структурной модификации: природы циклического фосфониевого фрагмента и акцепторного заместителя.

- Выбор методологии синтеза для серий конформационно закрепленных фосфониево-иодониевых илидов на основе циклических фосфинов различного структурного типа: фенилдибензофосфола, фенилфеноксафосфинина, фенилдибензотиафосфинина.

- Исследование влияния направленной модификации структуры на физико-химические свойства илидов.

- Систематическое изучение реакционной способности и выявление синтетического потенциала конформационно закрепленных илидов в качестве инструмента для создания новых фосфорорганических соединений.

- Изучение взаимодействия целевых илидов с алкинами для выявления влияния структурных фрагментов илида на направление и хемоселективность гетероциклизации.

- Скрининг биологической активности синтезированных целевых фосфорорганических соединений и формулировка рекомендаций к дальнейшему синтетическому дизайну смешанных илидов для направленного синтеза новых гетероциклических систем.

Степень разработанности темы

В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что спектр реакционной способности смешанных илидов в реакциях с алкинами в значительной степени определяется комбинацией структурных звеньев в молекуле илида (природой акцепторной группы при илидном атоме углерода и типом ароматического заместителя при атоме фосфора), а также характером ароматического заместителя в молекуле алкина. В то время как тип акцепторного заместителя варьировался в широких пределах (карбонильные, алкоксикарбонильные, фосфонатные, арилсульфонатные и нитрильные группы), модификация фосфониевого узла была ограничена заменой фенильного заместителя в трифенилфосфониевом фрагменте на гетероароматические циклы: фурильный, тиенильный, N-метилпиразольный и N-метилиндольный. Включение атома фосфора фосфониевого фрагмента смешанных илидов в циклическую систему до сих пор не было исследовано для смешанных илидов, более того – даже для классических фосфониевых илидов известно лишь несколько примеров соединений, содержащих циклический фосфониевый фрагмент. Все они ограничены производными пятичленного дибензофосфола, фосфониевые илиды на основе шестичленных фосфорных систем до настоящего времени не изучались.

Объект исследования. Объект исследования – конформационно закрепленные фосфониево-иодониевые илиды на основе циклических фосфинов.

Научная новизна

Впервые разработан подход к конформационно закрепленным фосфониевым и смешанным фосфониево-иодониевым илидам, содержащих циклический фрагмент фосфония: пятичленный дибензофосфольный, шестичленный феноксафосфониевый и дибензотиафосфониевый. Исследовано влияние циклического фрагмента на величину барьера изомеризации между геометрическими изомерами фосфониевых и смешанных фосфониево-иодониевых илидов с привлечением температурно-зависимых экспериментов ЯМР и квантово-химических расчетов.

Впервые осуществлено систематическое изучение конформационно закрепленных смешанных илидов в реакциях гетероциклизации с нитрилами и алкинами. Установлено, что илиды на основе фенилдибензофосфола и фенилдибензотиафосфинина не вступают в реакцию с нитрилами, а взаимодействие илида, содержащего фенилфеноксафосфониевый фрагмент, с нитрилами приводит к образованию фосфонийзамещенных оксазолов. Илид на основе фенилдибензофосфола не реагирует с алкинами, реакция фенилдибензотиафосфониевого и фенилфеноксафосфониевого илидов с алкинами протекает хемоселективно с преимущественным образованием фосфонийзамещенных фуранов.

Установлено, что минорный процесс образования фосфинолинов реализуется только при взаимодействии фенилфеноксафосфониевых смешанных илидов с алкинами и сопровождается либо раскрытием ксантенового цикла, либо протекает с участием свободного фенильного кольца при атоме фосфора, приводя к образованию нового структурного типа фосфинолинов спироциклического строения. Показано, что относительный вклад каждого процесса определяется сочетанием акцепторного заместителя при илидном атоме углерода и типом ароматической системы в арилалкине.

Открыт и исследован новый процесс взаимодействия феноксафосфониевых смешанных илидов с алкинами, приводящий к труднодоступным винилфосфонатам. Обнаружена и изучена перегруппировка феноксафосфониевых илидов, содержащих карбонильные и сложноэфирные группы, под действием водных растворов кислот, сопровождающаяся расширением циклической системы и приводящая к уникальным семичленным оксафосфепиноксидам.

Для серии новых фосфониевых солей, смешанных илидов, фуранов и феноксафосфепиноксидов был проведен скрининг противоопухолевой, противогрибковой и антибактериальной активности. Показано, что целевые фураны

проявляют антипролиферативную активность в субмикромольном диапазоне концентраций, а феноксафосфепиноксиды продемонстрировали противогрибковую активность, что позволяет рассматривать конформационно закрепленные смешанные илиды в качестве платформы для создания новых биологически активных фосфорсодержащих соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках диссертационного исследования был разработан подход к новому структурному типу смешанных илидов, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент, представляющий собой трициклические системы ряда дибензофосфолия, феноксафосфония и дибензотиафосфония. Помимо модификации фосфониевого заместителя, структурный дизайн новых илидов включал варьирование акцепторных заместителей при атоме фосфора: карбонильной, сложноэфирной, фосфонатной и нитрильной групп. В результате данного этапа были синтезированы серии новых соединений – смешанных илидов и их синтетических предшественников – циклических фосфониевых солей и илидов. Установлено, что величина барьера изомеризации геометрических изомеров илидов зависит от типа гетероатома в составе циклического фосфониевого фрагмента.

Установлено, что введение в молекулу смешанного илида циклического фосфониевого фрагмента приводит к изменению хемоселективности процесса гетероциклизации с алкинами, приводя к преимущественному образованию соответствующих фосфонийзамещенных фуранов. Образование фосфинолинов, доминирующее при взаимодействии трифенилфосфониевых и гетероарилфосфониевых смешанных илидов с алкинами, для новых илидов на основе фенилдибензофосфола и фенилдибензотиафосфинина не реализуется, а для фенилфеноксафосфониевых илидов образование фосфинолинов возможно, но с низкими выходами, и в большинстве случаев сопровождается раскрытием ксантенового цикла.

Введение илидного атома фосфора в состав циклической феноксафосфониевой системы позволило выявить новое направление взаимодействия данного структурного типа смешанных илидов с алкинами, приводящее к разрыву связи атома фосфора фосфониевой группы с илидным атомом углерода. Этот процесс сопровождается образованием соответствующего циклического фосфиноксида и сопряженного винилфосфоната, включающего в свою структуру молекулу алкина и фрагмент смешанного илида с акцепторной группой.

Для феноксафосфониевых смешанных илидов, стабилизированных бензоильной и алкоксикарбонильными заместителями, открыта и исследована новая в ряду

смешанных илидов реакция расширения цикла, приводящая к феноксафосфеиноксидам. Сформулирована зависимость данного процесса от характера фосфониевого фрагмента и от природы акцепторной группы при илидном атоме углерода.

Установлено, что модификация структуры смешанного илида за счет введения циклического фосфониевого фрагмента позволила выявить новые закономерности разрыва и образования различных связей с участием илидного атома углерода составе илида при взаимодействии с алкинами.

Скрининг цитотоксичности новых фосфониевых производных фенилфеноксафосфинина и фенидибензотиафосфинина выявил антипролиферативную активность *in vitro* в отношении нескольких линий раковых клеток человека в микро- и субмикромольном диапазоне концентраций. Сформулированы основные зависимости структура-активность. Показано, что конформационно закрепленные смешанные илиды перспективны как платформа для синтеза биологически активных соединений.

Методология диссертационного исследования включала постановку задач, сбор и анализ литературных источников, планирование и выполнение экспериментов, оптимизацию условий проведения синтеза, установление структуры соединений, анализ и обобщение полученных результатов, формулировку выводов. Для подтверждения структуры полученных соединений в рамках данной работы использовались методы спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, метод рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту

- Смешанный илид на основе фенилдибензофосфола не вступает в реакцию гетероциклизации ни с нитрилами, ни с алкинами; смешанные илиды, содержащие фенилдибензотиафосфониевый фрагмент, реагируют только с алкинами, с образованием фосфонийзамещенных фуранов как единственных продуктов гетероциклизации; смешанные илиды, содержащие феноксафосфониевый фрагмент, реагируют как с нитрилами, с образованием соответствующих оксазолов, так и с алкинами, с преимущественным образованием фуранов, а конкурирующая реакция образования фосфинолинов наблюдается исключительно в ряду фенилфеноксафосфониевых илидов и является минорным процессом, сопровождаемым в большинстве случаев разрывом связи углерод-кислород ксантенового фрагмента.

- Взаимодействие фенилфеноксафосфониевых илидов, стабилизированных (диэтокси)фосфорильной группой, с арилалкинами с последующим гидролизом происходит с образованием двойной связи углерод-углерод между метинфосфонатным

фрагментом и алкином, приводя к редкому и синтетически труднодоступному классу (E)-(оксопропенил)фосфонатов.

- Фенилфеноксафосфониевые илиды, содержащие бензоильную или сложноэфирные группы, подвергаются гидролизу в кислой среде с разрывом связи между атомом углерода ароматического кольца и атомом фосфора, сопровождаемому ранее неизвестной в ряду смешанных илидов миграцией ароматического заместителя при атоме фосфора к α -атому углерода и расширением циклической структуры с количественным образованием редкого класса фосфорорганических соединений – семичленных феноксафосфепиноксидов.

- Антипролиферативная активность фосфониевых производных фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиафосфинина *in vitro* в отношении нескольких линий раковых клеток человека последовательно возрастает в ряду фосфониевых солей, смешанных илидов и достигает субмикромольных значений IC₅₀ для фосфонийзамещенных фуранов.

- Производные феноксафосфепиноксидов и феноксафосфониевых смешанных илидов, содержащие метоксикарбонильную группу, проявляют противогрибковые свойства, диэтилфосфонатзамещенный феноксафосфониевый смешанный илид демонстрирует антибактериальную активность.

Личный вклад автора состоит в проведении анализа мировой литературы по основным направлениям работы, постановке синтетического эксперимента, решении актуальных задач оптимизации процессов модификации целевых соединений, включающих планирование, проведение синтеза и очистки. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, экспериментах ЯМР и интерпретации физико-химических результатов, обработке и анализе результатов, представлении ключевых результатов работы на конференциях, в подготовке материалов к публикации в научных журналах и в формулировании выводов. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертации вклад Ненашева А.С. является основополагающим.

Апробация работы и публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI), в базе ядра РИНЦ «eLibrary Science Index» и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ для публикации результатов диссертационных работ, а также 17 тезисов докладов на международных и российских научных конференциях.

Основные материалы работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих конференциях: XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, Россия, 2019), всероссийские научные школы-конференции «Марковниковские чтения – 2019», Марковниковские чтения – 2020» (Красновидово, МО, Россия, 2019, 2020 гг.), международные научные конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов – 2020», «Ломоносов – 2021», «Ломоносов – 2022», «Ломоносов – 2023» (Москва, Россия, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.), Всероссийский Конгресс "KOST – 2021" по химии гетероциклических соединений (Сочи, Россия, 2021), VI Северо-Кавказский симпозиум по органической химии «NCOCS – 2022» (Ставрополь, Россия, 2022), Международная конференция по химии «Байкальские чтения – 2023» (Иркутск, Россия, 2023), 6-я Российская конференция по медицинской химии «МЕДХИМ – 2024» (Нижний Новгород, Россия, 2024), XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Сочи, Россия, 2024).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ – проект № 23-23-00166 и РФФИ – проект № 18-33-01039.

Структура и объем работы

Материал диссертации изложен на 228 страницах машинописного текста и состоит из 7 разделов: включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список цитируемой литературы и приложение. Диссертационная работа содержит 41 рисунок, 36 таблиц и 100 схем. Список литературы включает 186 наименований.

2. Литературный обзор¹

Фосфорсодержащие соединения входят в состав разнообразных терапевтических средств, широко применяемых в клинической практике. Структурно большинство из них представляет собой сложные эфиры фосфорной кислоты и их производные. Лекарственный потенциал других фосфорсодержащих соединений, таких как фосфиноксиды и др. остается малоизученным. К числу последних относятся и фосфониевые илиды и их аналоги, цвиттер-ионная природа которых делает их удобными в качестве реагентов в органическом синтезе, но ограничивает сферы возможного применения в качестве биологически активных веществ. В настоящем литературном обзоре нами приведены краткие сведения о приемах и направлениях молекулярного дизайна фосфорсодержащих лекарств, включая производные фосфониевых илидов. В обзоре представлен также подробный и комплексный литературный анализ самых разнообразных синтетических аспектов, необходимых для планирования синтеза и изучения свойств целевого структурного типа соединений данной работы – смешанных илидов, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент.

2.1. Подходы к молекулярному дизайну биологически активных фосфорсодержащих соединений

Фосфорсодержащие органические соединения играют важную роль в биохимических процессах и имеют широкую сферу применения, которая охватывает как разработку фармацевтических препаратов, так и создание инсектицидов и агентов нервнопаралитического действия [1]. Абсолютное большинство фосфорсодержащих лекарственных препаратов представляет собой производные P(V) с фосфорильным фрагментом P=O, связанным с атомами кислорода (фосфаты), азота (амидофосфаты) и углерода (фосфонаты, фосфинаты и фосфиноксиды); реже встречаются тиофосфаты (с группировкой P=S), ангидриды кислот (с фрагментом P-O-P) и бисфосфонаты (с фрагментом P-C-P) [2].

Практически все представленные на рынке или находящиеся на различных стадиях клинических исследований фосфорсодержащие препараты были разработаны в

¹ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pavlova A.S., Podrugina T.A. Phenoxaphosphonium Mixed Ylides in Ring Expansion Reaction // The Journal of Organic Chemistry, 2024, Vol. 89, P. 6533–6538.

качестве расщепляемых в организме **пролекарств** (схематично показано на Схеме 1) для повышения водорастворимости действующих веществ и уменьшения их общей токсичности [3].

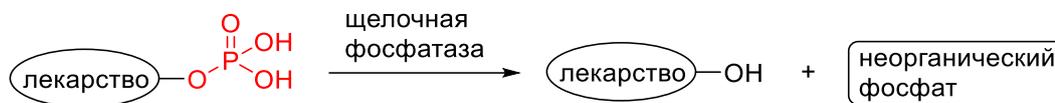


Схема 1. Метаболизм фосфатсодержащего пролекарства.

Среди успешных примеров применения данной стратегии (Рисунок 1) – функционализация антибиотика клиндамицина, позволившая увеличить его водорастворимость [4]; модификация флуконазола, приводящая к увеличению биодоступности препарата [5], а также дизайн полиэстрадиола фосфата для пролонгированного высвобождения эстрадиола [6].

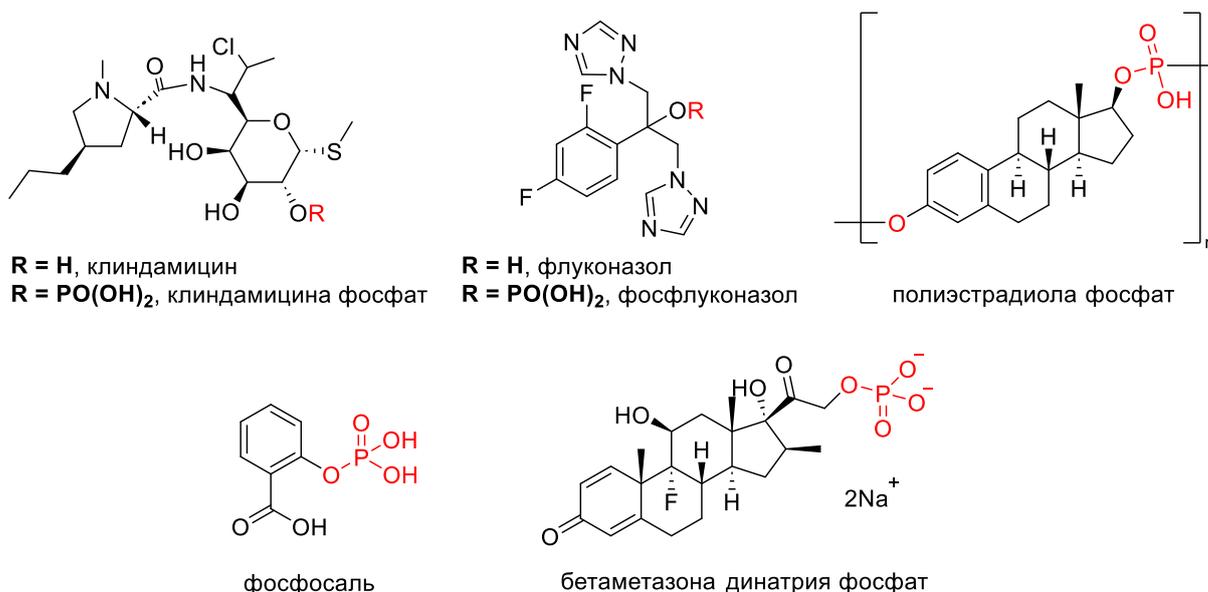


Рисунок 1. Структуры препаратов, содержащих фосфомоноэфирные группы.

Отметим, что данная стратегия успешно применялась для модификации молекул не только с алифатической, но и с фенольной гидроксильной группой: например, фосфосаль (Рисунок 1) обладает улучшенным по сравнению с салициловой кислотой фармакокинетическим профилем и меньшей токсичностью [3], а наличие фосфатной группы в глюкокортикоидном препарате бетаметазоне (Рисунок 1) обеспечивает его хорошее всасывание при внутримышечной инъекции [7, 8].

Фосфодиэфирные производные также успешно разрабатывались в качестве пролекарств. Так, препарат для лечения болезни Альцгеймера холина альфосцерат

(Рисунок 2) расщепляется с образованием холина после преодоления гематоэнцефалического барьера [9, 10], а циклический фосфодиэфир букладезин натрия (кардиостимулятор, Рисунок 2) – аналог эндогенного цАМФ – обладает хорошей проницаемостью через клеточные мембраны [11].

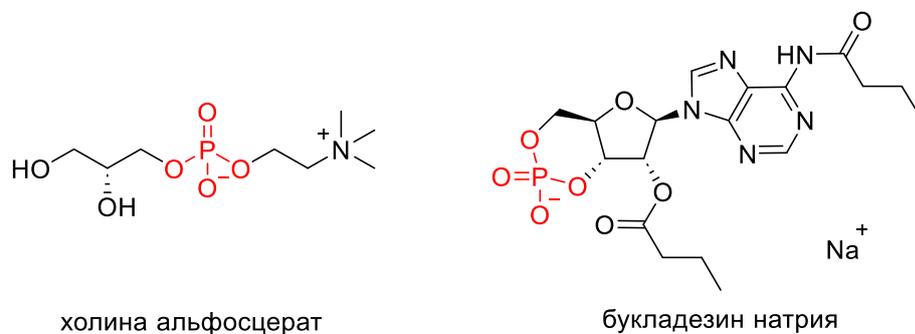


Рисунок 2. Структуры препаратов, содержащих фосфодиэфирные группы.

Другой распространенный тип фосфорсодержащих пролекарств содержит фосфорамидный фрагмент (см., например, структуру пролекарства антагониста NK1 рецептора фосапрепитанта димеглюмина [12], Рисунок 3). Диамидофосфаты, такие как циклофосфамид, ифосфамид, азетепа, метуредепа (Рисунок 3) создавались в качестве противораковых препаратов с меньшей общей токсичностью по сравнению с нециклическими азотистыми аналогами иприта (ДНК алкилирующими агентами) [13-15].

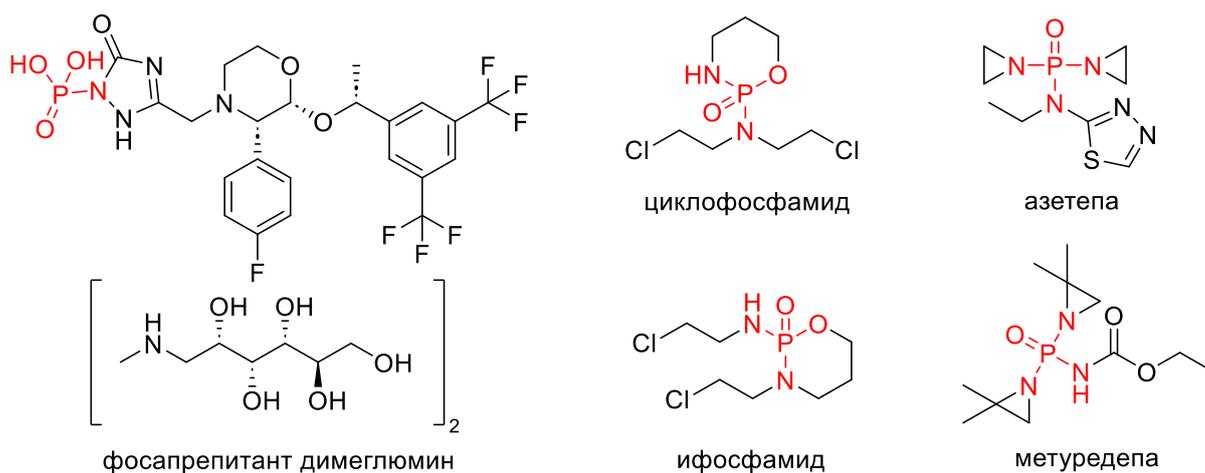


Рисунок 3. Структуры препаратов, содержащих фосфорамидные фрагменты.

Соединения с атомом фосфора, связанным непосредственно с одним или несколькими атомами углерода, обладают большей химической стабильностью по

сравнению с фосфатами. Это делает их особенно ценными, так как позволяет использовать не только как биодоступные пролекарства пролонгированного действия (см., например, структуру адефовира [2, 16], Рисунок 4), но и как **самостоятельные лиганды белковых молекулярных мишеней**. Среди последних – противовирусный препарат фоскарнет (ингибитор вирусной ДНК-полимеразы [17, 18], метрифонат (хлорофос) – ингибитор ацетилхолинэстеразы и другие [19, 20].

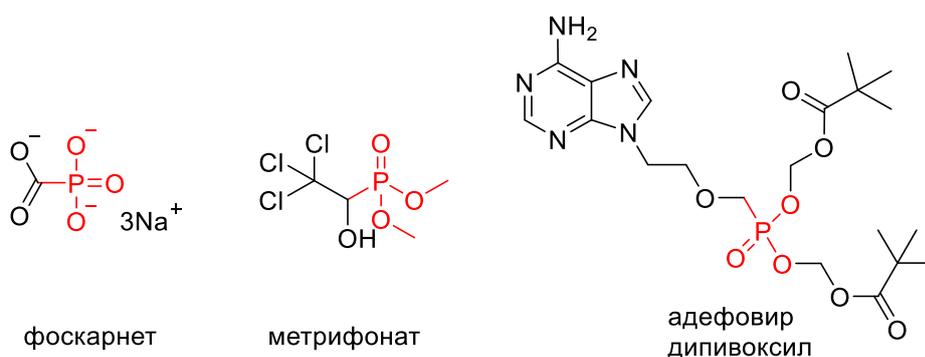


Рисунок 4. Структуры препаратов, содержащих фосфонатные фрагменты.

Использование в структурном дизайне соединений, содержащих фрагмент фосфиноксида, долгое время было редким явлением в научных исследованиях. Однако, в 2017 году FDA одобрило для таргетной терапии некоторых видов рака препарат бригаитиниб, содержащий диметилфосфиноксидный фрагмент (Рисунок 5) [21, 22]. Это дало значительный импульс к синтезу и исследованию биологической активности структур, содержащих нетипичные для классического дизайна лекарственных препаратов фосфиноксидные группы [23]. В ходе таких работ была, в частности, предложена комбинированная **биоизоостерическая замена** арил-замещенной карбонильной группировки гибрида кумаринов и флавоноидов изофосфинолин-2-оксидом (Рисунок 5), которые продемонстрировали способность эффективно и селективно ингибировать рост бактерий *S. aureus* [24].

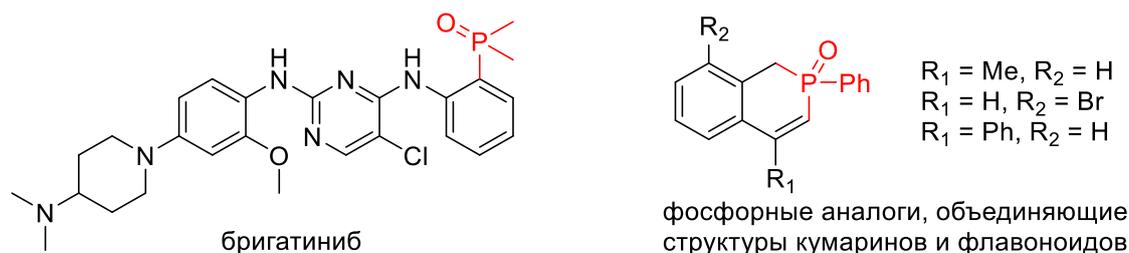


Рисунок 5. Структура препарата бригаитиниб, одобренного для лечения немелкоклеточного рака легкого (слева), структура изофосфинолин-2-оксидов, проявляющих антибактериальную активность (справа).

В последние годы широкое развитие получило использование производных триарилфосфониевых солей в качестве **векторов для митохондриально-направленных систем доставки** [25]. Некоторые из них, например, соль MitoQ₁₀, представляющая собой конъюгат убихинонового фрагмента и трифенилфосфониевого катиона (Рисунок 6), успешно прошла клинические испытания и применяется для лечения болезни Паркинсона и гепатита С

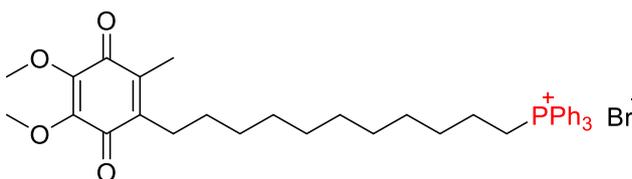


Рисунок 6. Структура препарата MitoQ₁₀.

Литературный анализ показывает, что биологическая активность фосфониевых илидов и фосфорсодержащих гетероциклов к настоящему моменту остается практически не изученной. Если в случае последних это в значительной степени связано со сложностью синтетических подходов для их создания, то в случае илидов это во многом обусловлено их цвиттер-ионной природой, ограничивающей сферы возможного применения созданием соединений с противоопухолевой, противогрибковой, антибактериальной и подобными типами активности.

Следует подчеркнуть, что в последние годы в литературе появились единичные работы, в которых представлены интересные результаты изучения противоопухолевой активности подобных систем. Так, β-дикетофосфониевые илиды, содержащие перфторированные фрагменты, продемонстрировали высокую ингибирующую активность в отношении АТФ-зависимого мембранного транспортного белка Р-гликопротеина (Рисунок 7) [26]. Повышение экспрессии этого белка в опухолевых клетках является классической причиной возникновения лекарственной устойчивости, что делает актуальным создание и изучение новых ингибиторов Р-гликопротеина и аналогичных транспортных белков [27].

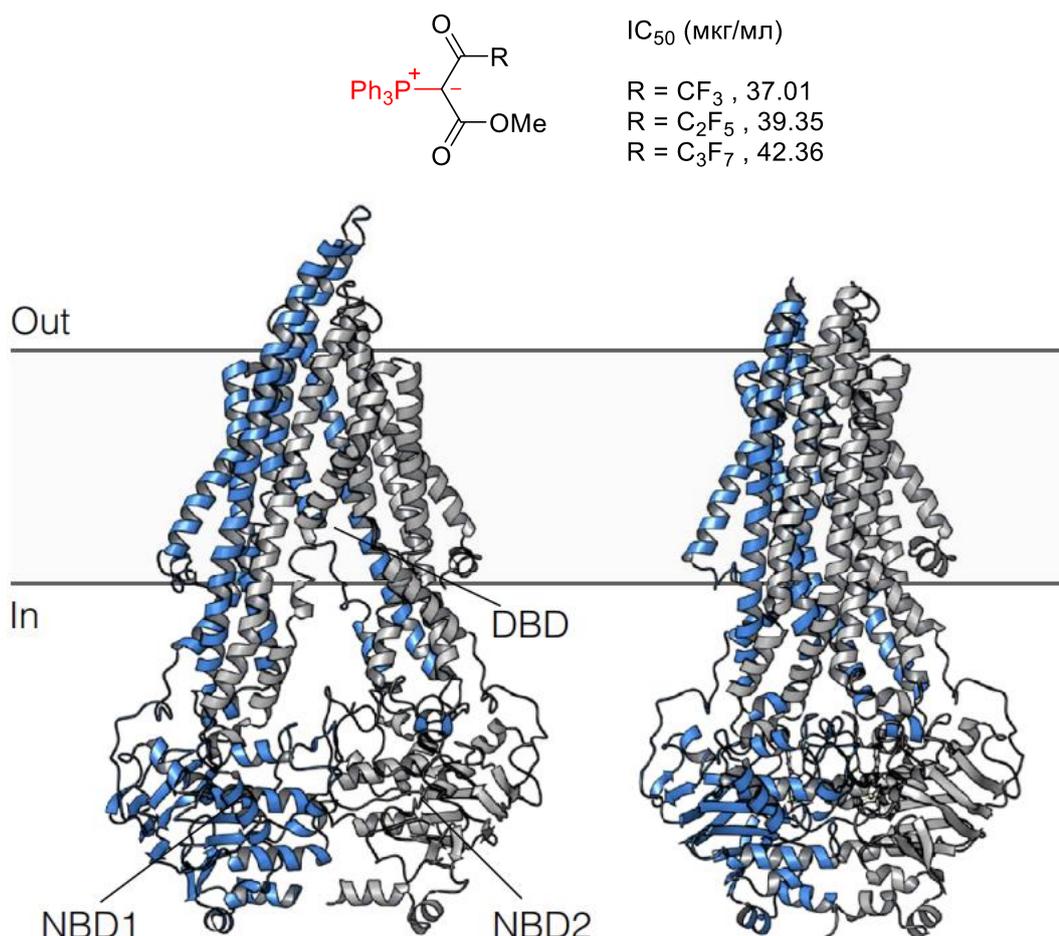


Рисунок 7. (Сверху) перфторацелированные фосфониевые илиды, селективно ингибирующие активность Р-гликопротеина; (снизу) структура Р-гликопротеина и двух нуклеотид-связывающих доменов: (слева) Р-гликопротеин в конформации с открытым внутренним сайтом (PDB ID: 6QEE); (справа) Р-гликопротеин в конформации с открытым внешним сайтом (PDB ID: 6C0V) [28].

Таким образом, работы в области дизайна структур фосфорсодержащих органических соединений с ценной биологической активностью не ограничиваются созданием классических аналогов фосфатных производных, а включают в себя изучение «лекарственного потенциала» более редких фосфорсодержащих группировок, что является востребованной задачей современной медицинской химии и тонкого органического синтеза.

2.2. Подходы к ди(гетеро)арилфосфолам и (гетеро)арилфосфининам

Гетероциклические соединения, содержащие азот, кислород или серу, играют ключевую роль в биохимических процессах, входят в состав большинства фармацевтических препаратов, а также находят применение в природных и синтетических красителях и материалах. Фосфорсодержащие гетероциклические

соединения являются перспективными изоэлектронными аналогами гетероциклов на основе азота, использующиеся в качестве лигандов в каталитических процессах, оптоэлектронных материалах для органической электроники и медицинской химии [29]. Несмотря на огромный потенциал данного класса соединений, ограниченное число синтетических подходов к Р-гетероциклам сдерживает их широкое внедрение в различные области науки, медицины и техники [30]. Поиск универсальных подходов к конструированию новых аннелированных фосфорсодержащих гетероциклических систем является актуальной задачей в области тонкого органического синтеза.

Далее будут рассмотрены синтетические подходы к двум структурным типам фосфорных гетероциклов, содержащим конденсированные ароматические системы. Первый тип обсуждаемых Р-гетероциклов – дибензофосфол – является фосфорным аналогом карбазола. Фосфинолин и его изомер – изофосфинолин – представляют собой шестичленные моноконденсированные фосфорсодержащие аналоги хинолина и изохинолина, соответственно. За счет реализации различных валентных состояний атома фосфора, данный тип систем может быть представлен как λ^3 -, так и λ^5 -производными (Рисунок 8).

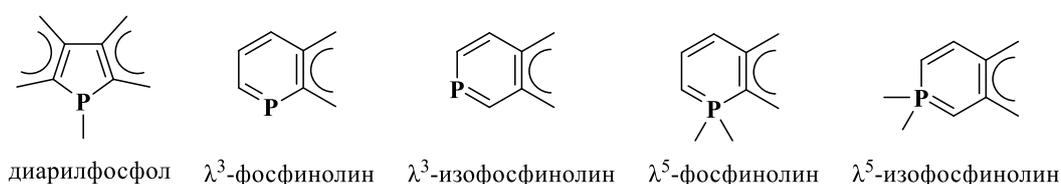


Рисунок 8. Ди(гетеро)арилфосфол и (гетеро)арил- λ^3 - и λ^5 -фосфинины.

Для начала рассмотрим синтетически более доступный тип систем, представленный конденсированными производными фосфола.

2.2.1. Синтетические подходы к бензо[*b*]фосфиндолам

Большинство методов получения фосфинов с конденсированными арильными заместителями относятся к синтезу производных бензо[*b*]фосфиндола, также известного как фосфафлуорен. Кроме того, довольно часто можно встретить альтернативное наименование *дибензофосфол*, относящееся к этому же соединению. Все перечисленные выше названия эквивалентны и указывают на различные структурные скаффолды, на которых основаны производные данного фосфина (Рисунок 9). Учитывая значительное развитие в последние годы разнообразных подходов к созданию моно- и дигетарил конденсированных производных данного типа фосфина, наиболее универсальным

представляется использование наименования «фосфол», так как это название не предопределяет природу конденсированных к пятичленному фосфациклу систем.

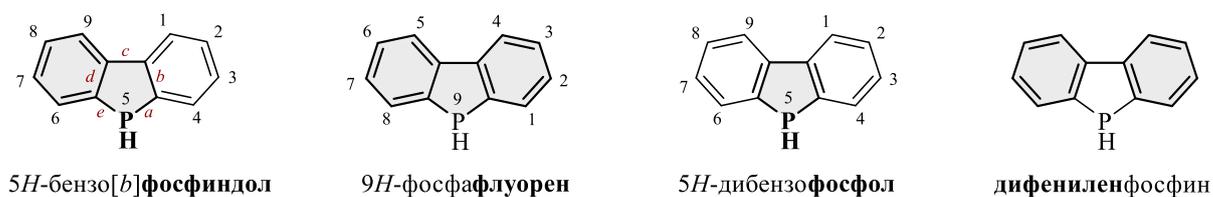


Рисунок 9. Структура 5H-бензо[*b*]фосфиндола (название, рекомендованное IUPAC). Серым цветом выделены структурные остовы молекулы, отражающие ее альтернативные названия.

Фосфорсодержащие π -сопряженные циклические соединения на основе дибензофосфола привлекают большое внимание благодаря возможности их применения в различных функциональных материалах, например, в органических электролюминесцентных устройствах. С учетом этого, широкое развитие получили методы их синтеза. Несколько работ, в том числе те, которые были опубликованы за последние пять лет, охватывают широкий спектр различных подходов к созданию таких структур [1, 31]. В данном литературном обзоре мы систематизируем существующие методы синтеза производных дибензофосфола, рассматривая их как с точки зрения формирующихся связей, так и с точки зрения применяемых методов.

Впервые фенилдифениленфосфин **1** (по современной номенклатуре 5-фенил-5H-бензо[*b*]фосфиндол) был выделен Г. Виттигом и Г. Гайсслером в 1953 году [32] (а также независимо Г.А. Разуваевым и Н.А. Осановой [33]) при изучении термического разложения пентафенилфосфорана с выходом около 10 % (Схема 2).

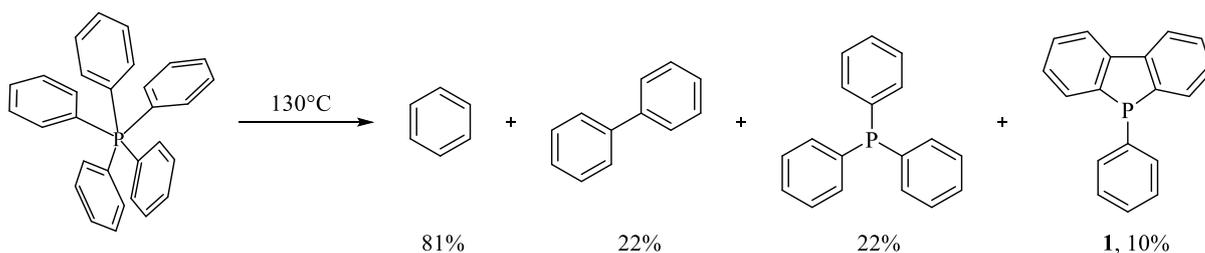


Схема 2. Пиролиз пентафенилфосфорана.

Виттигу также удалось получить соединение **1** последовательной обработкой хлорбензола металлическим натрием и трифенилфосфином при 70 °С [32].

В ходе подтверждения строения неизвестного ранее соединения **1**, Виттиг осуществил встречный синтез этого фосфина путем взаимодействия дилитиевого производного бифенила с дихлорфенилфосфином. Выделение целевого продукта

включало обработку водным раствором брома и кипячение в щелочном растворе, в результате был выделен оксид **2** (Схема 3) [32, 34].

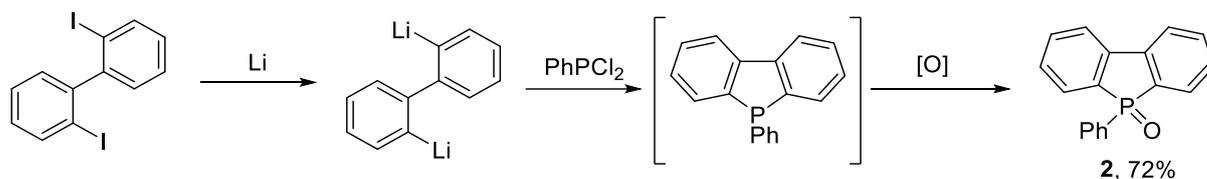


Схема 3. Синтез фосфиноксида **2**.

К настоящему моменту существует значительное число синтетических подходов к конструированию фосфолсодержащих систем. Мы ограничимся рассмотрением подходов к созданию *b,d*-диарил(гетероарил)аннелированных фосфолов и их оксидов. В литературе представлены примеры образования фосфольного цикла, реализованное как через создание связей C–C, так и C–P. Принципиальные подходы представлены на Схеме 4.

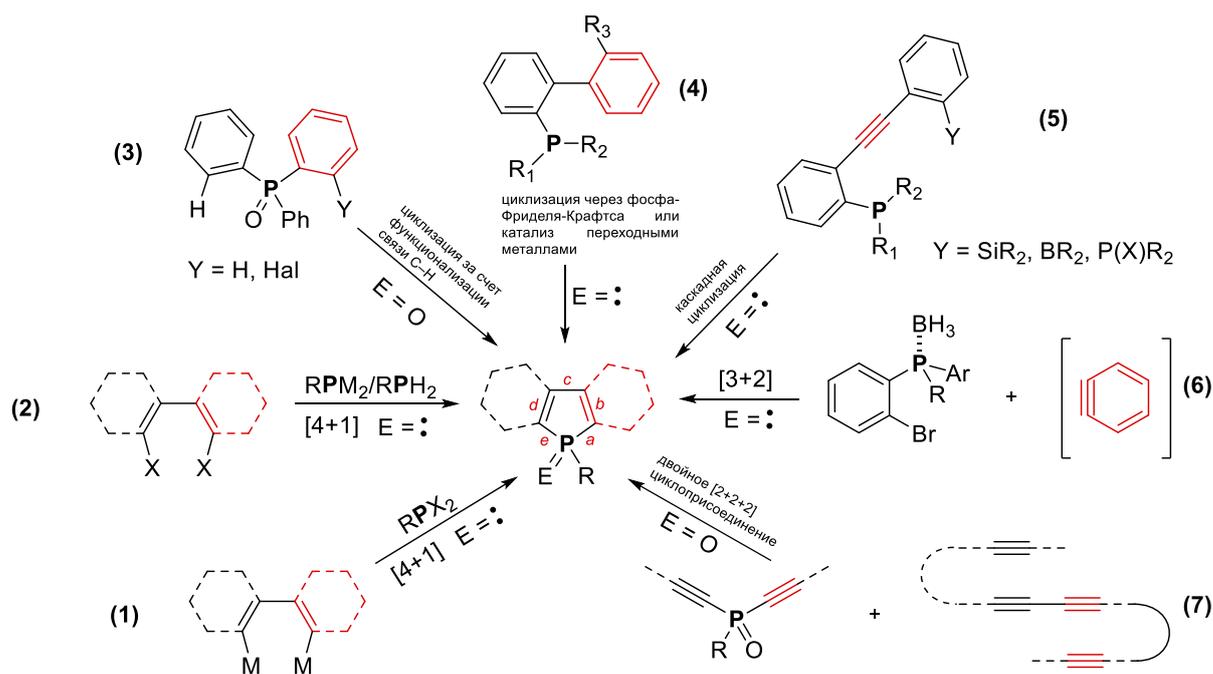


Схема 4. Разнообразные подходы к сборке диарилфосфолов.

Ряд реакций представляют собой межмолекулярное (реакции **1-2**, Схема 4) или внутримолекулярное (реакции **3-4**) сочетание. Другая серия превращений реализована через циклоприсоединение с ацетиленовыми фрагментами (реакции **5, 7**) или дегидробензолом (реакция **6**).

2.2.1.1. [4+1]-Циклизация между производными биарила и Р-фрагментом с образованием связей *a* и *e* (реакции 1 и 2, схема 4)

Среди представленных выше подходов к диарилфосфолам, наиболее универсальным является основанный на [4+1]-циклизации *орто*-диметаллированного биарила с фосфингалогенидом (реакция 1, Схема 4). [34-36] *Орто*-биарил дианион генерерируется *in situ* путем металлирования соответствующего дигалоген-, дитозилат- или дитрифлатпроизводного биарила, а затем вводится в реакцию с химическим эквивалентом RP^{2+} синтона. Чаще всего путь синтеза заключается в переметаллировании *орто*-дигалогензамещенного биарила с использованием *n*-BuLi или других литирующих агентов с последующей циклизацией с $RPhal_2$ [37]. Этот метод представляет собой удобный способ синтеза разнообразных замещенных фосфолов (Схема 5). Ограничения метода связаны с доступностью исходных биариллов и совместимостью функциональных групп с литийорганическими соединениями [1, 38-40].

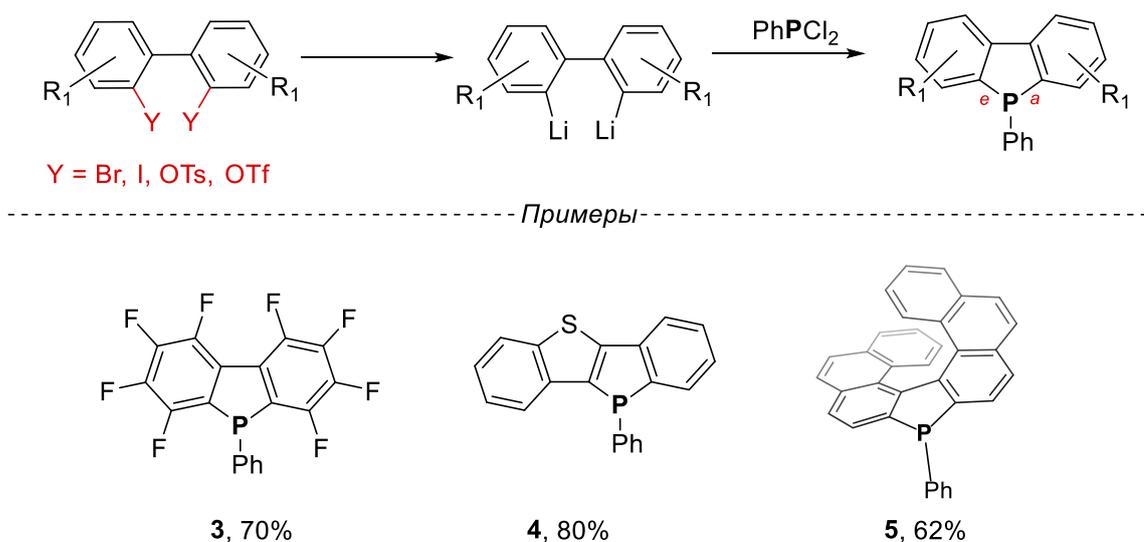


Схема 5. Синтез диарилфосфолов через переметаллирование галогенпроизводных биариллов.

Препаративный метод создания фенилдибензофосфола **1** или его оксида **2** основан на внутримолекулярной C–H функционализации за счет образования связи *a* или *c* (реакции **3** и **4**, Схема 4). Данный тип превращений может быть осуществлен как путем катализа переходными металлами (реакции **3,4,5,6**, Схема 6), так и некаталитическим путем (реакции **1,2,7**, Схема 6).

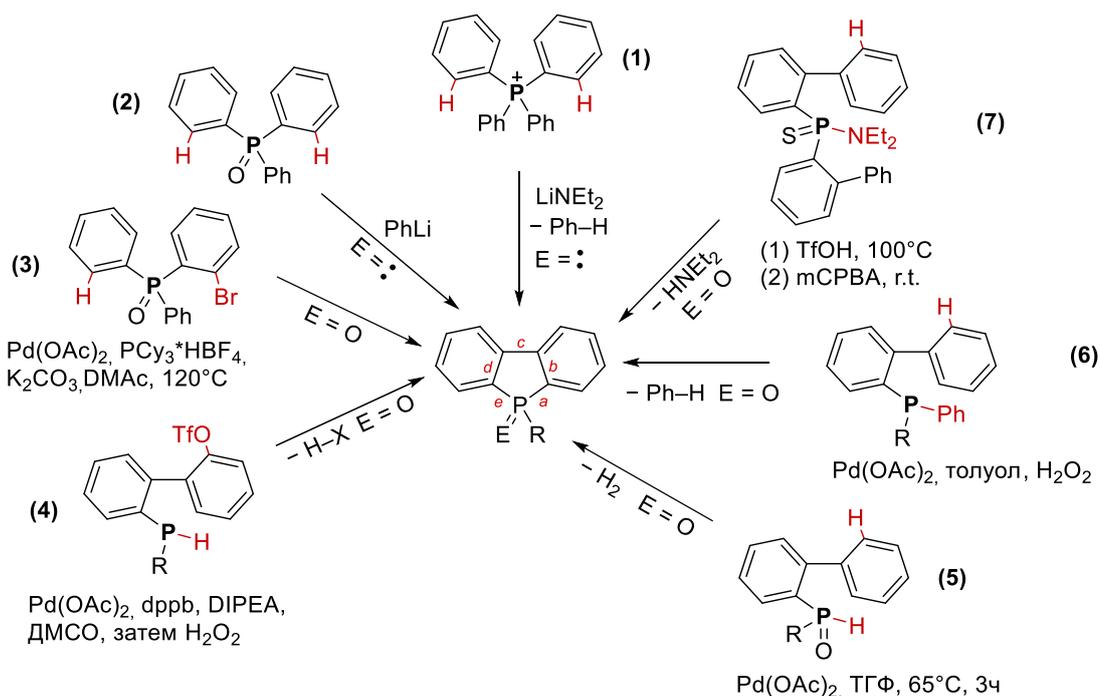


Схема 6. Подходы к сборке диарилфосфолов за счет C–H функционализации.

Циклизация за счет C–H функционализации может сопровождаться как образованием связи C–C (реакции 1-3, схема 6), так и P–C (реакции 4-7, схема 6).

2.2.1.2. Внутримолекулярное образование связи C–C (грань c) в диарилфосфинах (реакции 1 и 2, Схема 6)

Среди представленных на Схеме 6 подходов, наиболее привлекательными представляются реакции 1 и 2, сопровождающиеся образованием связи C–C по грани c, в первую очередь в виду доступности исходных реагентов – бромида тетрафенилфосфония (реакция 1) и оксида трифенилфосфина (реакция 2).

При использовании бромида тетрафенилфосфония в качестве синтона для создания 5-фенил-5H-дibenзофосфола 1, реакция сопровождается внутримолекулярной циклизацией под действием сильного основания, такого как диэтиламин лития (Схема 7) [41, 42].

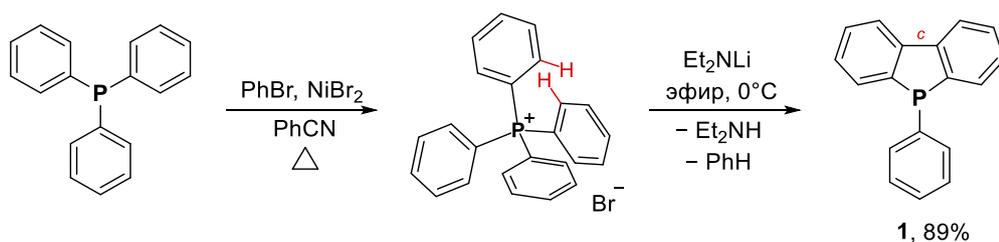


Схема 7. Синтез фенилдибензофосфола 1 из тетрафенилфосфониевой соли.

Реакция протекает с высоким выходом, который составляет до 89 % [43]. Было показано, что исключительную роль в реализации направления процесса играет природа используемого основания [44]. Использование данного протокола можно считать оптимальным для синтеза незамещенного 5-фенил-5*H*-добензофосфола **1**, ввиду высокой эффективности процесса, доступности реагентов, а также возможности регенерации бромида никеля [45-49].

Альтернативный метод, заключающийся в действии фениллития на трифенилфосфиноксид (реакция **2**, схема 6) позволяет получить 5-фенил-5*H*-бензо[*b*]фосфиндол **1** с выходом 65 % (Схема 8) [50-53].

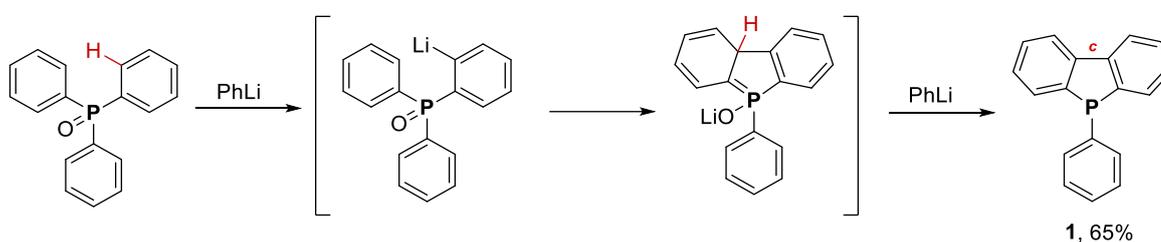


Схема 8. Синтез фенилдобензофосфола **1** из трифенилфосфиноксида.

В последние годы был разработан целый ряд новых подходов к бензо[*b*]фосфиндолам реализованных за счет внутримолекулярной циклизации функционализированных триарилфосфинов, включающей катализ переходными металлами (реакции **3–6**, схема 6). Катализируемая палладием внутримолекулярная реакция прямого арилирования *орто*-галогендиарилфосфиноксидов (реакция **3**, Схема 6) была использована для синтеза структурно-разнообразных бензо[*b*]фосфиндолоксидов **6** и **7** (Схема 9) [54].

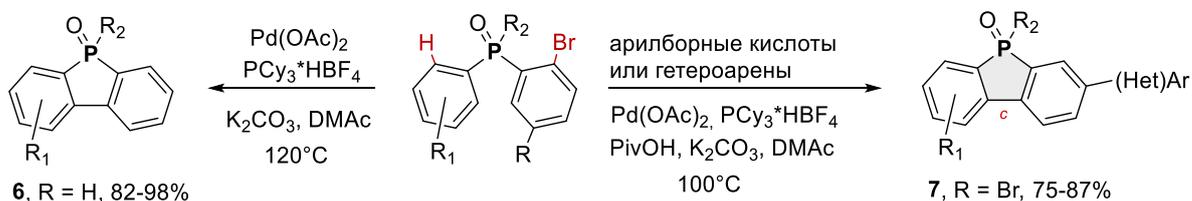


Схема 9. Синтез диарилфосфолов из *орто*-галогендиарилфосфиноксидов.

2.2.1.3. Внутримолекулярное образование связи P–C (*грань a*) (реакция **4**, Схема 4)

Другой исторический подход к синтезу оксида добензофосфола **2**, предложенный в 1961 году, включает электрофильное замещение диазопроизводного бифенила **9**, что

приводит к образованию 2-бифенилфенилфосфиновых кислот **10**, за которым следует внутримолекулярная циклизация (Схема 10) [45, 55].

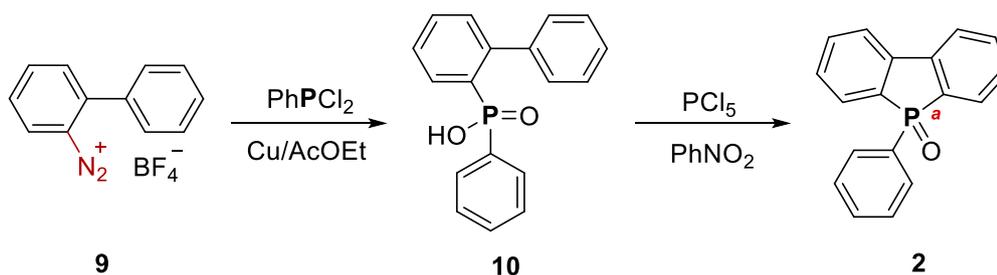


Схема 10. Синтез фенилдипензофосфолоксида **2**.

Хотя этот метод не получил широкого распространения, он послужил прототипом для большой группы процессов, основанных на активации С–Н-связи с образованием грани **a** дибензофосфольного скаффолда.

Группа японского профессора Нодзакэ в 2012 году разработала эффективный подход к λ^5 -фосфа[7]гелиценам **15** (Схема 11) посредством внутримолекулярной циклизации *орто*-OTf и *орто*-PPh 4,4'-бифенантрена **12** с использованием катализируемых палладием условий реакции (реакция **4**, Схема 6) [39].

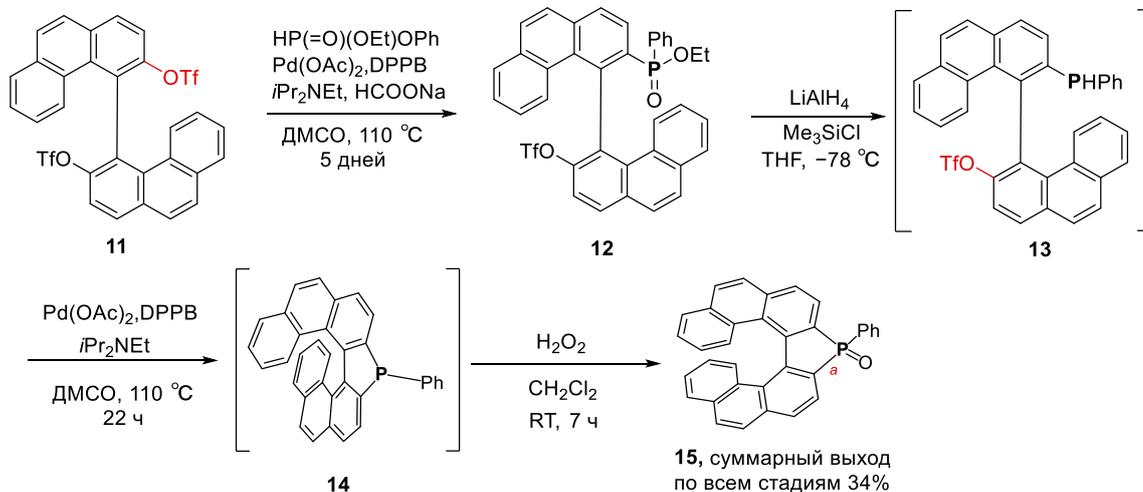


Схема 11. Синтез фосфа[7]гелиценов **15**.

Еще одним методом (**5**, Схема 6), позволяющим синтезировать разнообразные бензо[*b*]фосфиндолоксиды **17**, является внутримолекулярная дегидрогенизирующая циклизация 1,1'-бифенил-2-ил(фенил)фосфиноксидов **16**, катализируемая ацетатом палладия (Схема 12) [56].

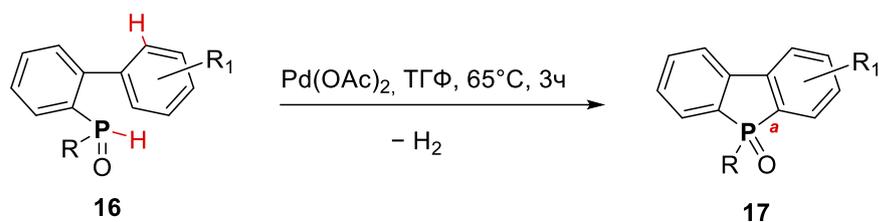


Схема 12. Синтез бензо[*b*]фосфиндолоксидов **17**.

Использование данной реакции открывает путь к синтезу дибензофосфолоксида «лестничного типа» путем двойной внутримолекулярной циклизации. Структура с удлиненной системой π -электронного сопряжения **19** была синтезирована внутримолекулярной радикальной реакцией циклизации (Схема 13) [57].

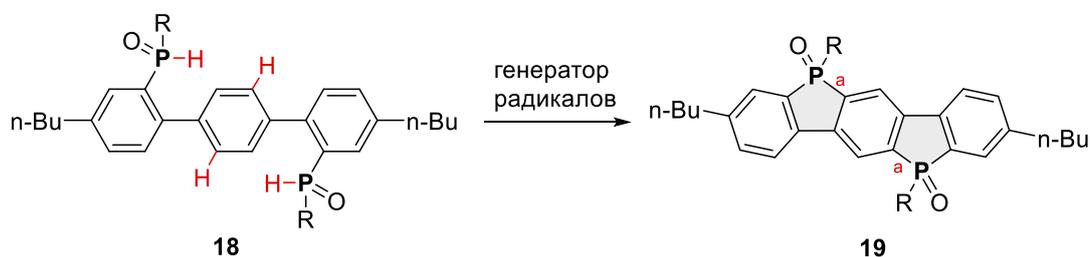


Схема 13. Синтез дибензофосфолоксида «лестничного типа» **19**.

Триарилфосфины также могут вступать в Pd(II)-катализируемую окислительную циклизацию (реакция **6**, Схема б); данный метод позволяет получать не только бензо[*b*]фосфиндолы, но и гетарилконденсированные фосфиндолы **20-22** (Схема 14) [58].

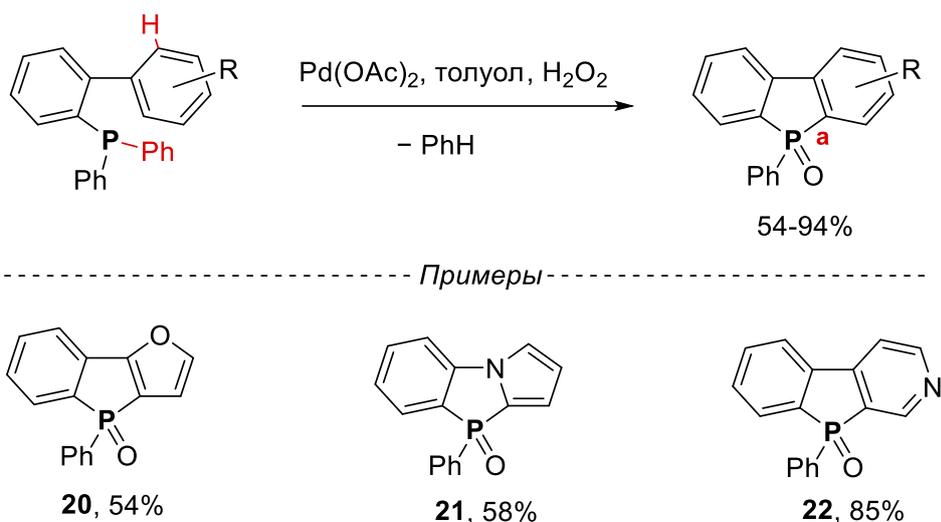


Схема 14. Синтез гетарилконденсированных фосфиндолов **20-22**.

Последний подход (реакция 7, Схема б), основанный на внутримолекулярной циклизации, включает циклизацию фосфатиоамида **23**, где амин является уходящей группой (Схема 15) [59].

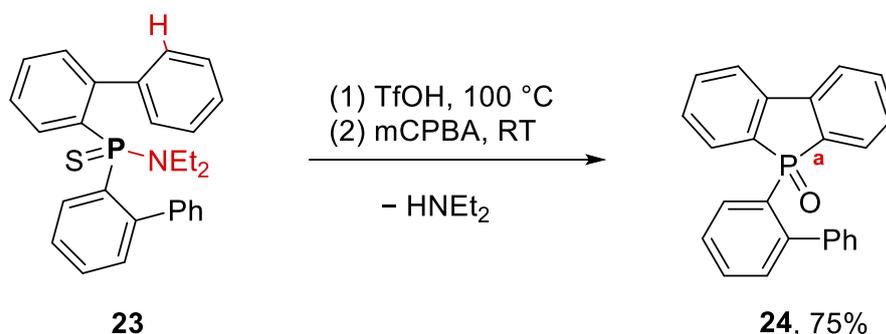


Схема 15. Синтез дибензофосфолоксида **24**.

2.2.1.4. Другие методы

Существует ряд экзотических методов для получения уникальных молекул, содержащих дибензофосфольный каркас. Например, синтез бис-фосфорил-мостиковых стильбенов **27** был реализован посредством внутримолекулярной каскадной циклизации бис(аминофосфанила) **26** с участием треххлористого фосфора (реакция 5, Схема 3; Схема 16) [60].

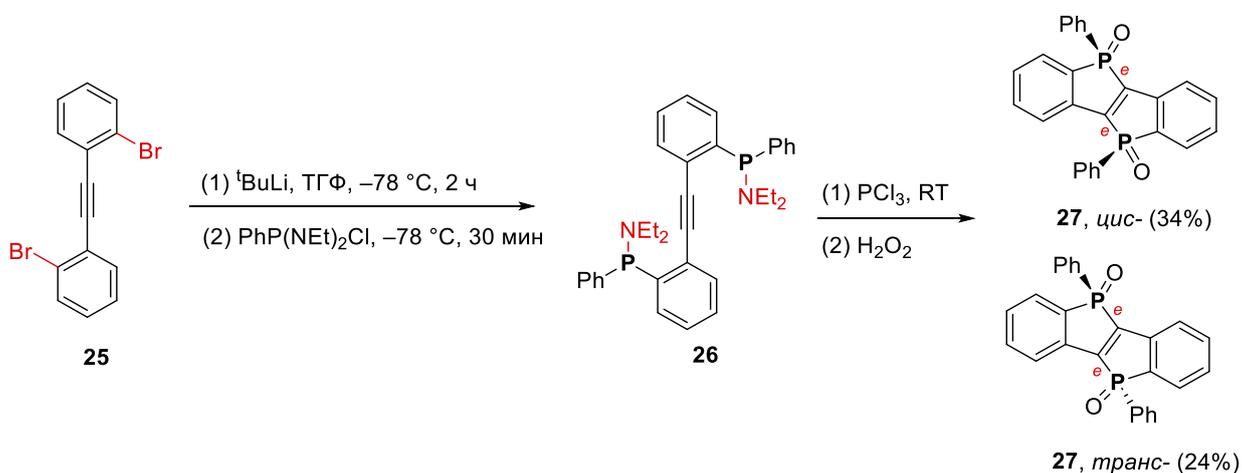


Схема 16. Синтез «димерных» фосфиндолов **27**.

Диастереоселективная реакция [3+2]-циклизации орто-бромфенилфосфинборанов **28** с дегидробензолом позволяет получать дибензофосфольные структуры с асимметрическим центром **29** (реакция 6, Схема 4; Схема 17) [61].

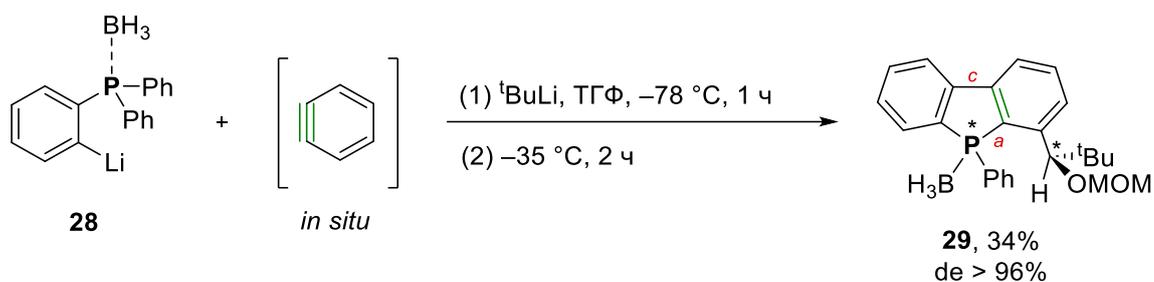


Схема 17. Синтез дибензофосфолборанов **29** с асимметрическими центрами.

Реакция [2+2+2]-циклоприсоединения диалкилфосфиноксидов к структурам с тетраиновым фрагментом предоставляет возможность синтеза π -сопряженных гетероциклических систем, в центре которых находится бензо[*b*]фосфиндол. Родий-катализируемое энантиоселективное двойное [2+2+2] циклоприсоединение диалкинилфосфорных соединений **31** к тетраинам с фенол- или нафтол-сопряженными группами **30** было использовано для синтеза энантиобогащенных бензопирано- и нафтопирано-конденсированных спиральных фосфафлуоренов **32**. [62] В ходе исследований были опробованы различные лиганды, и наилучшие результаты были достигнуты при использовании (*R*)-H₈-BINAP. Реакция протекает при комнатной температуре и обладает средней эффективностью: хиральные фосфафлуорены получены с выходом в диапазоне 16–53 %, с умеренными значениями *ee*, не превышающими 73 % (реакция **7**, Схема 4; Схема 18).

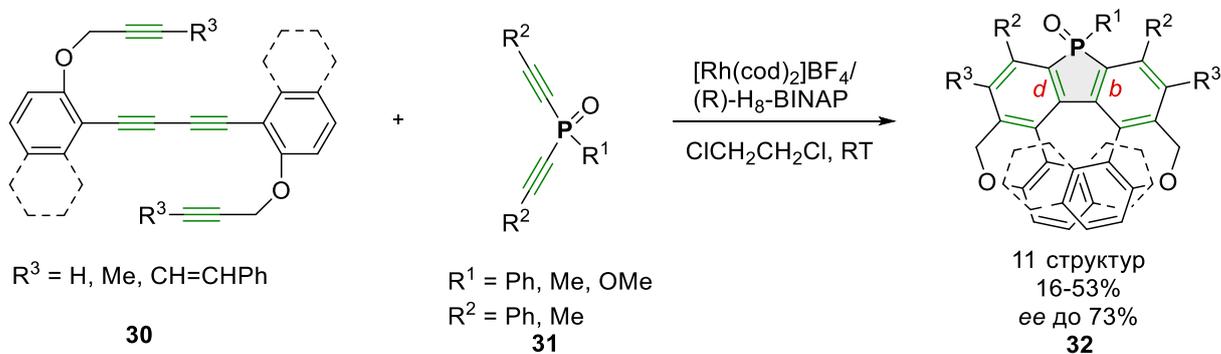


Схема 18. Синтез дибензофосфолоксидов **32**.

Таким образом, подходы к диарилфосфолам достаточно разнообразны как с точки зрения используемых субстратов, так и задействуемых типов их превращений. Можно отдельно выделить стратегию внутримолекулярной циклизации с образованием связи углерод-углерод по грани *a* фосфольного цикла, реализованную с использованием доступных тетрафенилфосфониевой соли (реакция **1**, Схема 7) и трифенилфосфиноксида (реакция **2**, Схема 7) как оптимальную для синтеза 10-фенилдибензофосфола **1**.

2.2.2. Подходы к созданию фосфинолинов и изофосфинолинов

В отличие от значительного прогресса в препаративных методах получения диарилфосфолов, подходы к синтезу шестичленных конденсированных фосфациклов разработаны в значительно меньшей степени. На данный момент нет универсальных путей синтеза данных фосфорсодержащих гетероциклов, что существенно ограничивает возможности по их изучению и практическому использованию.

Подходы к сборке шестичленных моноконденсированных фосфорных гетероциклов можно разделить на два принципиальных типа. Первый заключается в предварительном конструировании ди- или тетрагидрофосфинолинов или их изоаналогов с последующей ароматизацией. Второй путь заключается в создании ароматической системы одновременно с образованием фосфинового цикла. Известные подходы к фосфинолинам по типу образующейся связи приведены на Схеме 19.

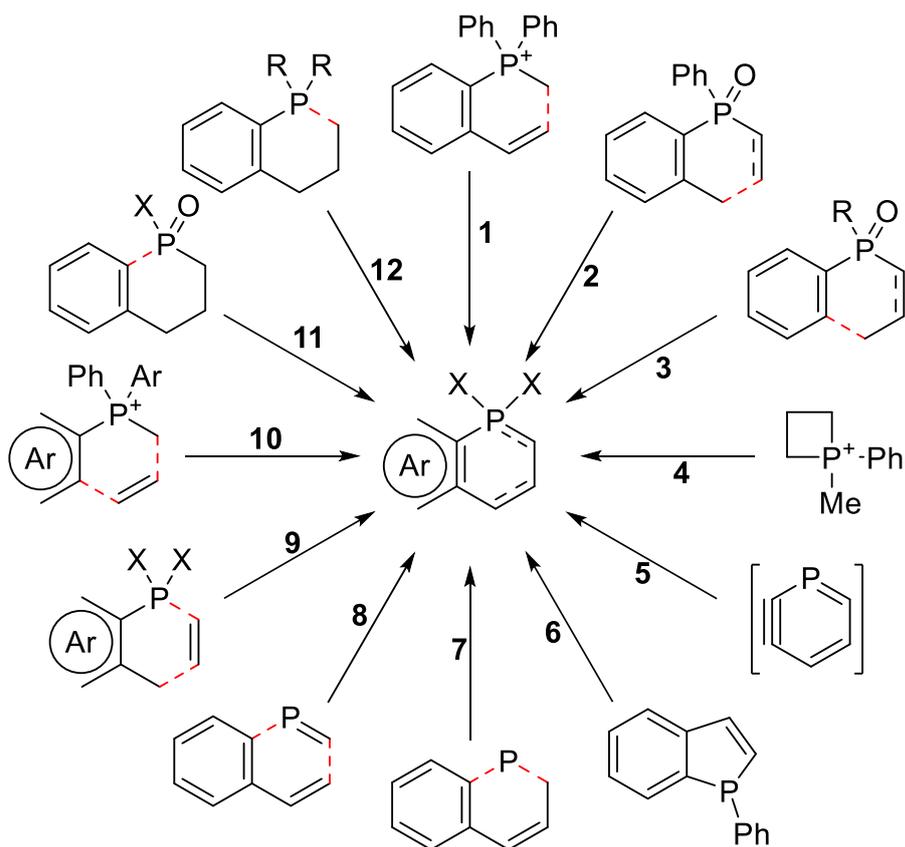


Схема 19. Различные подходы к фосфинолинам и их дигидро- и тетрагидроаналогам.

Подходы к изофосфинолиам представлены на Схеме 20.

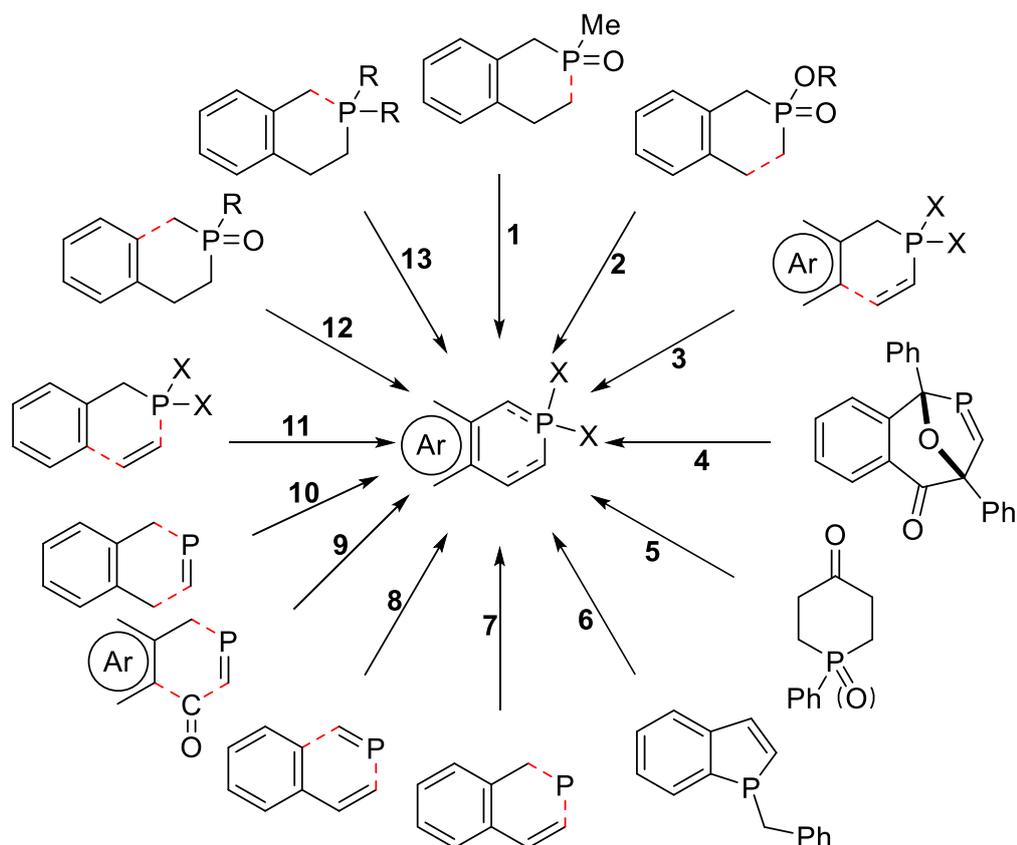


Схема 20. Различные подходы к изофосфинолиам.

Первые примеры синтеза λ^5 - и λ^3 -фосфинолинов были реализованы за счет многостадийной модификации тетрагидрофосфинолина **33** (Схема 21) [63-65].

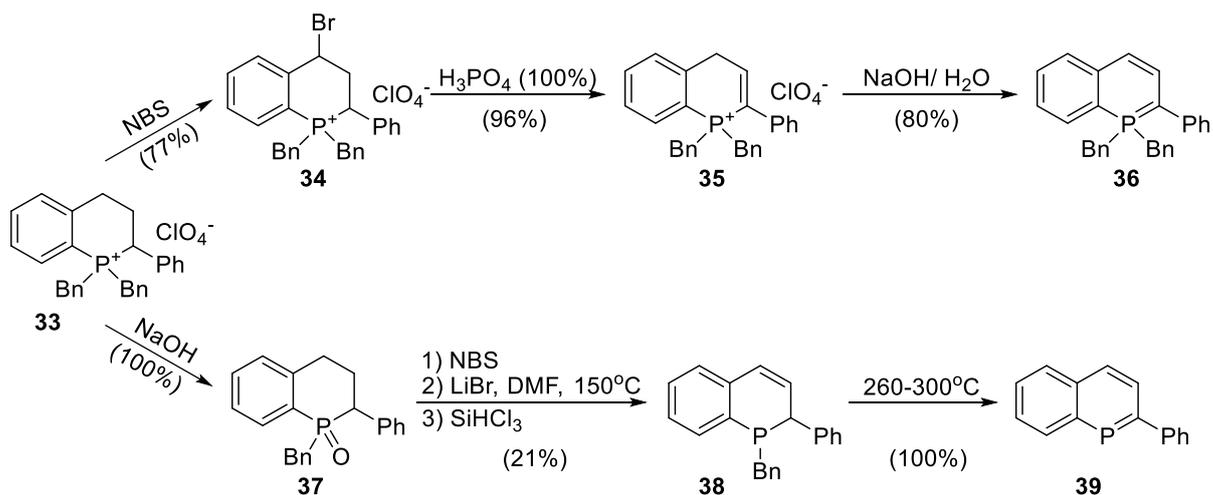


Схема 21. Исторически первый синтез λ^5 -фосфинолина **36** и λ^3 -фосфинолина **39**.

Впервые λ^3 -изофосфинолин был получен из соответствующих циклических фосфиновых кислот (Схема 22) [66, 67].

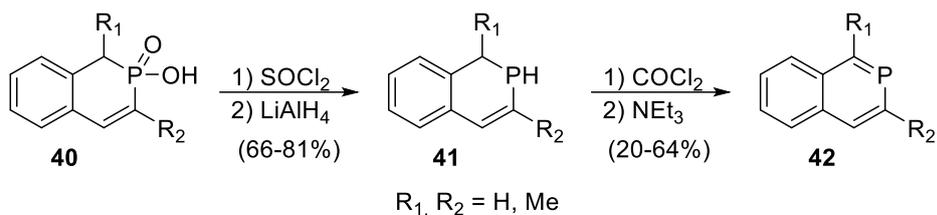


Схема 22. Первый синтез λ^3 -изофосфинолина **42**.

Из данных примеров видно, что данная стратегия предварительной сборки с последующей ароматизацией накладывает жесткие ограничения на совместимость функциональных заместителей в составе гетероциклических систем и используемых реагентов. Более привлекательной является методология создания фосфининовых систем, предполагающая замыкание цикла с одновременной ароматизацией. Данный подход реализуется с использованием разнообразных типов реакций и применением высоко реакционноспособных субстратов.

2.2.2.1. Замена атома кислорода на атом фосфора

Известный для синтеза фосфининов [29, 30, 68] подход, заключающийся в замене атома кислорода в пирилиевых солях на атом фосфора был распространён на получение фосфинолинов [69] и изофосфинолинов [70]. В качестве источника атома фосфора при синтезе производных фосфинолина выступает трис(гидроксиметил)фосфин, однако, выход полученного продукта **44** оказался крайне низким (Схема 23).

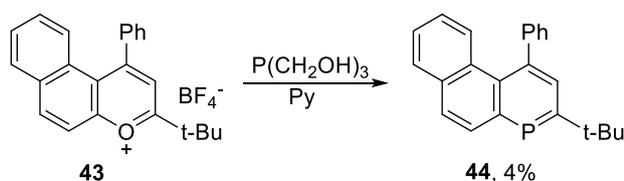


Схема 23. Синтез λ^3 -фосфинолина **44** из пирилевой соли **43**.

Этот подход оказался более применимым для создания изофосфинолинов. Он позволил синтезировать различные изофосфинолины **46** из соответствующих 2-бензопирилиевых солей **45** и трис(триметилсилил)фосфина (Схема 24) [70].

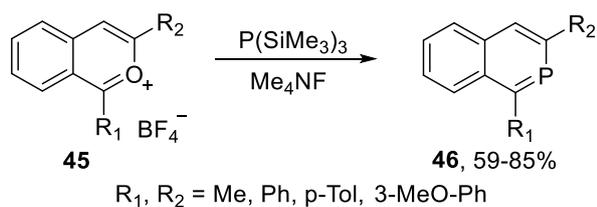


Схема 24. Синтез λ^3 -изофосфинолина **46** из пирилевой соли **45**.

2.2.2.2. Реакции расширения/сужения P-гетероциклов

Группа методов получения фосфинолинов и изофосфинолинов основывается на реакциях расширения четырёхчленных [71] или сужения семичленных [72] фосфорсодержащих гетероциклов. Реакция дитретбутил- λ^5 -бензофосфета **47** с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты сопровождалась формальным расширением четырехчленного цикла с образованием фосфинолина **48** (Схема 25) [71].

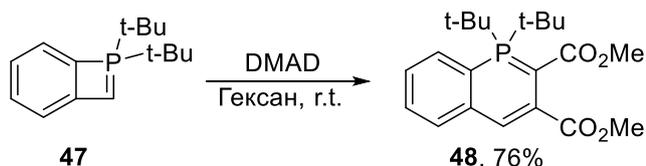


Схема 25. Синтез λ^5 -фосфинолина **48** из дитретбутил- λ^5 -бензофосфета **47**.

Термолиз трициклических фосфаалкенов **49** приводит к сужению семичленного цикла с образованием гидроксилзамещенного изофосфинолина **50** (Схема 26) [72].

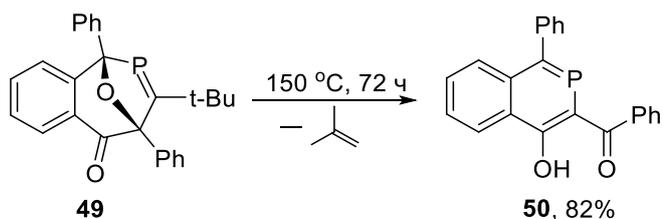


Схема 26. Синтез λ^3 -изофосфинолина **50** из фосфаалкена **49**.

Еще одно направление современной химии фосфорных гетероциклов представлено недавно открытой перегруппировкой карбофосфинокарбена **52**, одного из подклассов карбонов, приводящая к λ^5 -фосфинолину (Схема 27) [73]. Предполагаемый механизм перегруппировки включает депротонирование метильной группы карбона, стабилизированного *орто*-метилтрифенилфосфином, циклизацию по иминному атому углерода и последующее элиминирование аминогруппы.

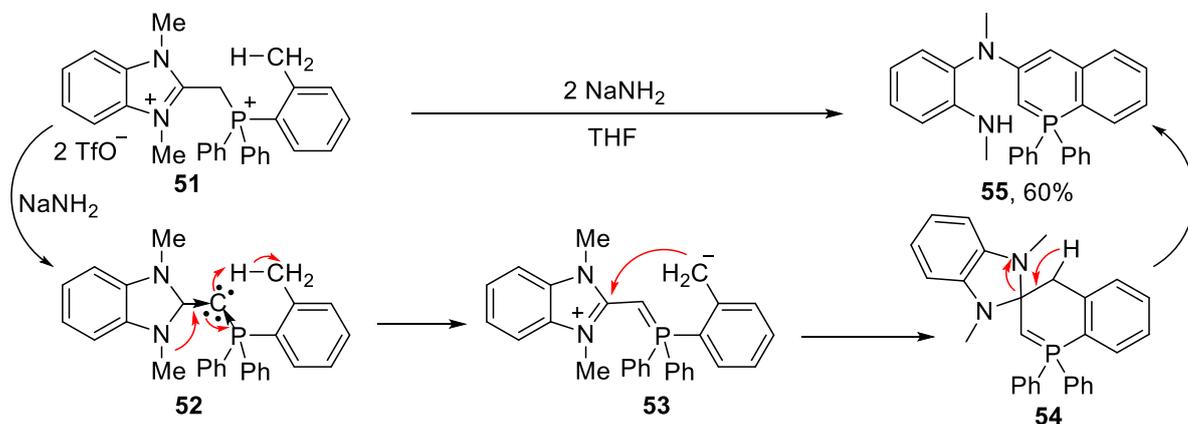


Схема 27. Синтез λ^5 -фосфинолина **55** из карбофосфинокарбена **52**.

2.2.2.3. Методы, основанные на реакциях формального циклоприсоединения

Другая группа методов основывается на реакциях формального циклоприсоединения [74-79]. При исследовании реакционной способности третбутилфосфаалкина **57** в реакциях гетероциклизации была обнаружено, что он реагирует с дифенилкетеном **56** с образованием продукта формального [4+2]-циклоприсоединения – производному 3-гидроксифосфинолина **58** с выходом 25 % (Схема 28) [74].

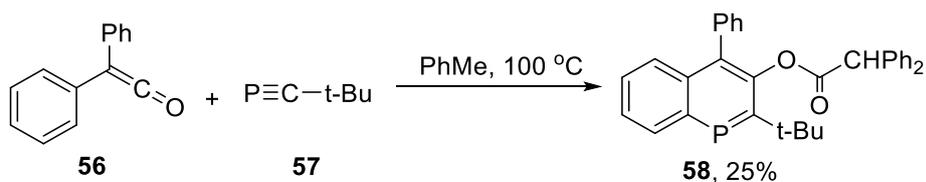


Схема 28. Синтез λ^3 -фосфинолина **58** из кетена **56** и фосфаалкина **57**.

Примером синтеза бензоизофосфинолина является реакция 1-винилнафталина **61** с генерируемым *in situ* трихлорфосфазеном **60** с последующей ароматизации трихлортетрагидрофосфафенантрена **62** (Схема 29) [75].

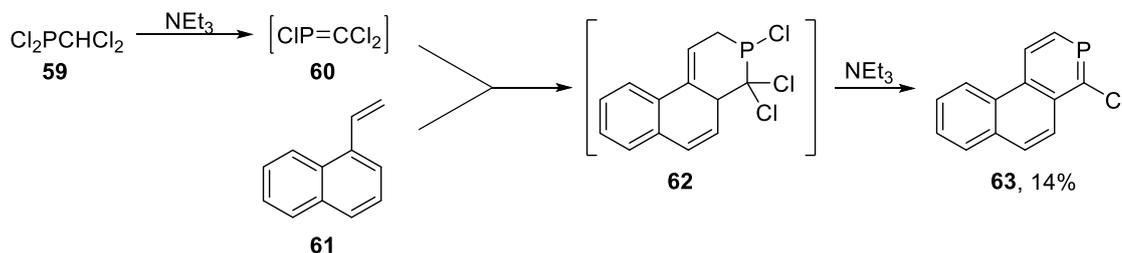


Схема 29. Синтез λ^3 -изофосфинолина **63** из винилнафталина **61** и фосфазтена **60**.

В ходе исследования реакционной способности азафосфалкинов **64** – первых стабильных соединений с тройной связью $N\equiv P$ – для них была обнаружена реакция циклизации с интернальными ацетиленами, сопровождающаяся *inco*-замещением *tert*-бутильной группы, что приводит к образованию 1-аза-изофосфинолинов **67** умеренными выходами (Схема 30) [76].

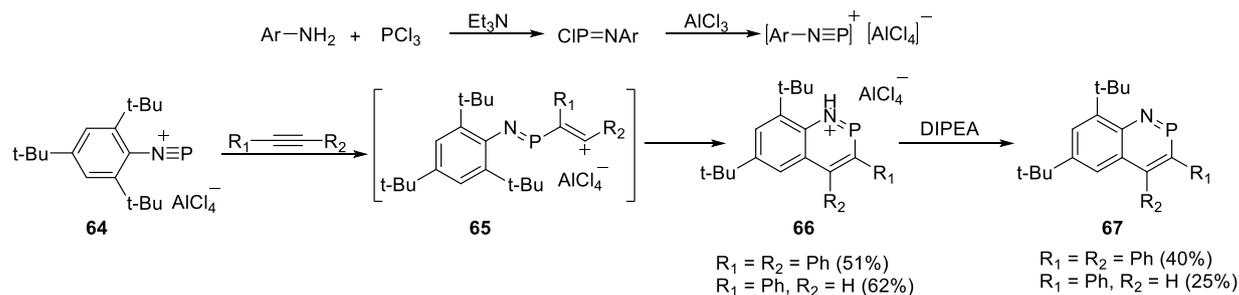


Схема 30. Синтез азаизофосфинолинов **67** из азафосфалкинов **64**.

Было показано, что алкоксипентакарбонильные хромкарбеновые комплексы **68** реагируют с фосфаалкинами с образованием полизамещенных фосфинов, изофосфинолинов и их полициклических и гетероциклических аналогов **69** (Схема 31) [77-79].

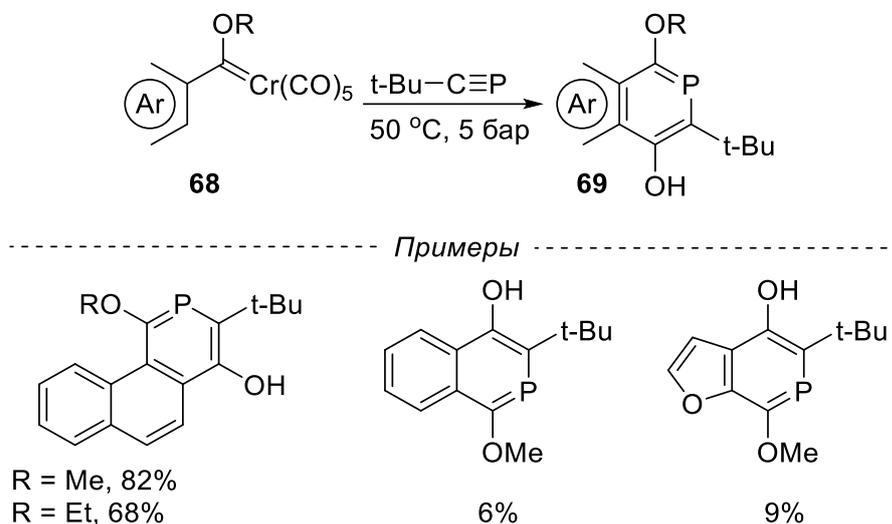


Схема 31. Синтез λ^3 -изофосфинолинов **69** из хромкарбеновых комплексов **68**.

На основе металлоценов были разработаны подходы к фосфининам, аннелированным к пятичленному фосфольному или ферроценовому кольцу. Фосфинофосфол **72** был получен аннелированием фосфольного цикла к цирконийорганическому производному фосфинина **70** по двухстадийной схеме (Схема 32) [80]. На первой стадии происходит присоединение ацетилена с образованием цирконациклофосфаиндена **71**, который после обработки фенилдихлорфосфином дает целевой фосфинофосфол **72**.

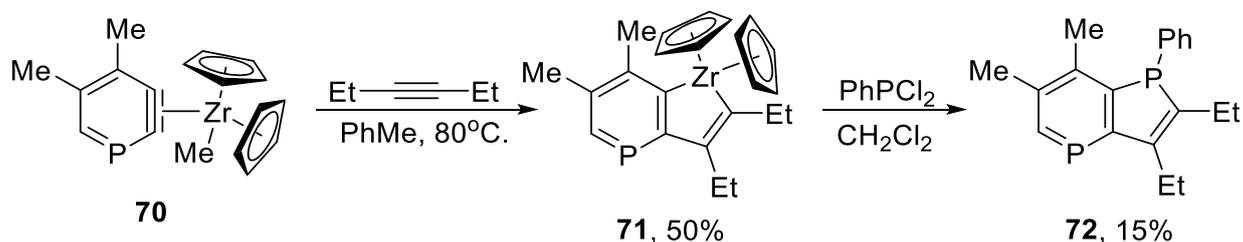


Схема 32. Синтез фосфинофосфол **72**.

Необычные ферроценовые аналоги азафосфинолинов были синтезированы взаимодействием 2-алкиламинозамещенных ферроценилфосфинов **73** с глиоксалем (Схема 33) [81]. Полученные гетероциклические соединения **74** оказались перспективными хиральными лигандами для асимметричного циклопропанирования [82].

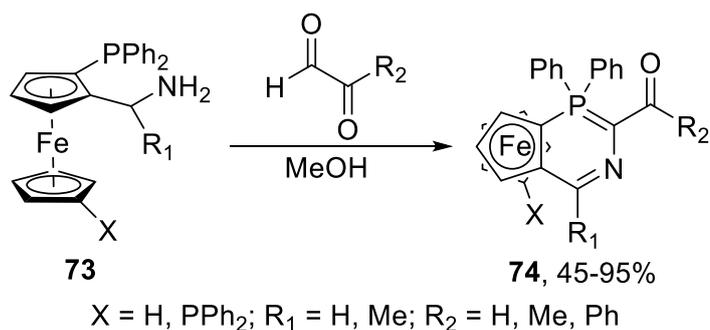


Схема 33. Синтез фосфиноферроценов **74**.

2.2.2.4. Универсальные подходы

Все проанализированные выше методы сборки фосфорсодержащих циклических систем представляют собой отдельные примеры включения атома фосфора в той или иной форме в карбоцикл. Ни один из них не является универсальным подходом к созданию широкого спектра фосфорных гетероциклов. Первым таким подходом явилась реакция гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов **75** с алкинами. Данный процесс протекает с хорошими препаративными выходами в условиях фотохимической реакции, либо при содействии диполярофилов и приводит к λ^5 -фосфинолинам **76** (Схема 34) [83, 84].

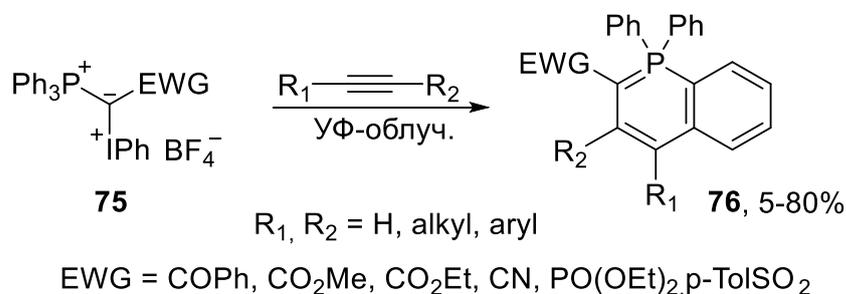


Схема 34. Синтез λ^5 -фосфинолинов **76** из смешанных илидов **75**.

Данную реакцию можно считать достаточно универсальным методом создания фосфинолиновых циклов, поскольку она демонстрирует большие возможности с точки зрения путей структурной модификации участников процесса, приводящее к широкому разнообразию фосфорсодержащих гетероциклических систем. Так, например, варьирование арильного заместителя в фосфониевом фрагменте позволяет получать разнообразные аннелированные гетероциклические системы [85-89], недоступные другими способами (Схема 35).

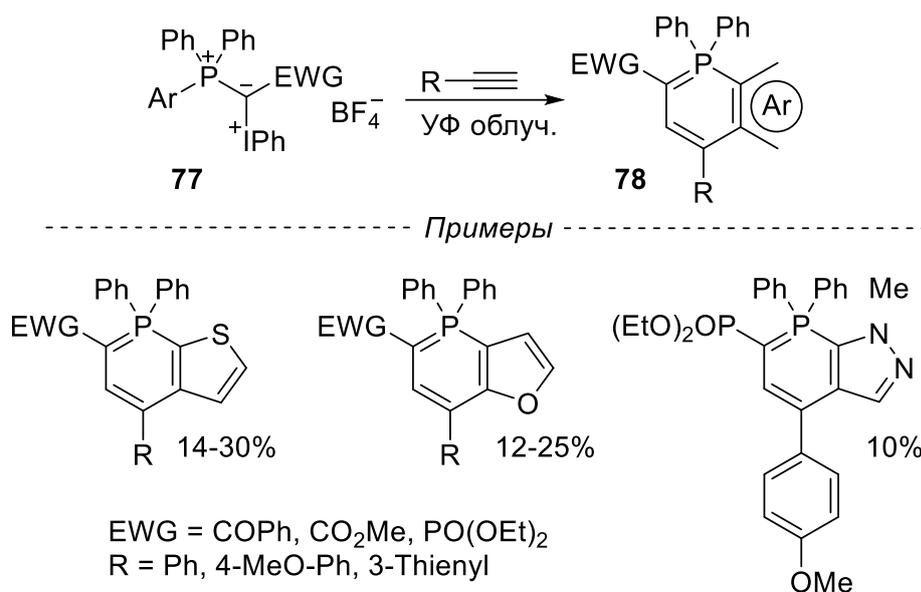


Схема 35. Синтез λ^5 -гетерофосфинолинов **78** из смешанных илидов **77**.

Появление удобного универсального подхода для создания фосфинолинов возобновило интерес к этому классу соединений. Появились несколько новых методов синтеза, общей чертой которых также является использование реакций присоединения по тройной связи $C\equiv C$ или $C\equiv P$, или их синтетическим эквивалентам.

Так, взаимодействие фосфоэтинолята натрия ($NaOCP$) с фталазином является достаточно простым методом получения λ^3 -изофосфинолинов (Схема 36) [90, 91].

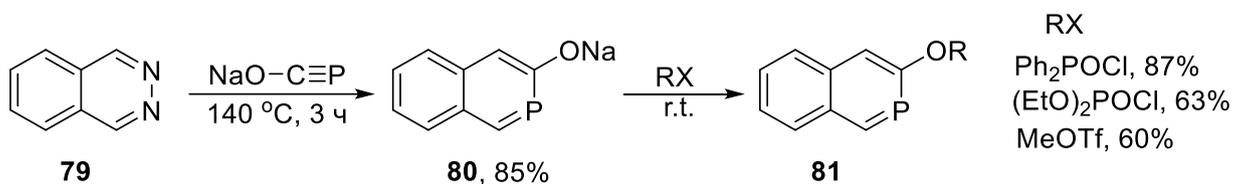


Схема 36. Синтез λ^3 -изофосфинолинов **81**.

В качестве альтернативного диенофила в литературе было предложено использовать метиленхлорфосфинпентакарбонилвольфрам, выступающий в роли синтетического эквивалента тройной связи $C\equiv P$. Его реакция с изобензофураном приводит к трициклическому продукту реакции [4+2]-циклоприсоединения, которой после ароматизации дает производное 2-фосфанафталина (Схема 37) [92].

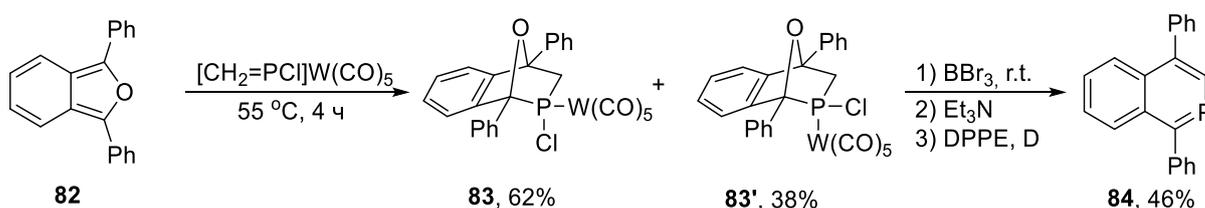


Схема 37. Синтез λ^3 -изофосфинолинов **84**.

Однако, наиболее успешной стратегией синтеза фосфинолинов и изофосфинолинов все-таки остается гетероциклизация с участием тройной связи $C\equiv C$, как внутримолекулярная, так и межмолекулярная.

Так при изучении образования 1-фосфанафталинов из фосфиниденов, стабилизированных объемными основаниями Льюиса, было показано, что некоторые из них способны выступать в роли гетеродиенов в реакциях Дильса-Альдера (Схема 38) [93]. Так, 2,1-бензазафосфол **85** при реакции с акцепторными ацетиленами дает продукт циклоприсоединения **86**, который после термической ароматизации приводит к образованию замещенных фосфинолинов **87**.

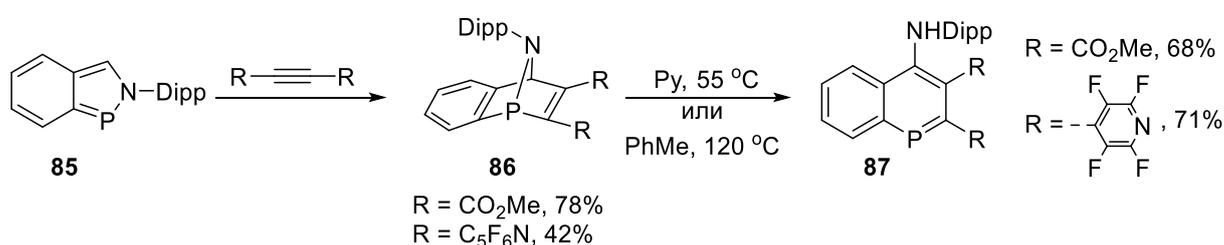


Схема 38. Синтез λ^3 -фосфинолинов **87**.

Еще одним примером внутримолекулярной циклизации является превращение орто-алкинилфенил фосфониевых илидов **88** в фосфинолины **89** в присутствии комплексов одновалентного золота (Схема 39) [94].

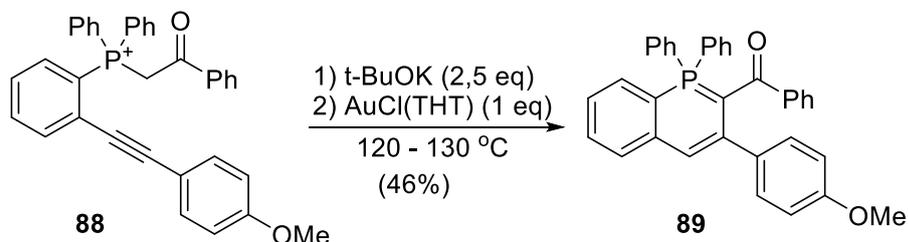


Схема 39. Синтез λ^5 -фосфинолинов **89**.

Использование внутримолекулярной циклизации позволило впервые синтезировать фосфагелицен **92** (Схема 40) [95]. Следует отметить, что для получения итогового фосфагелицена потребовалось проведение восстановительной ароматизации. Однако, данная реакция пока ограничивается единственным примером.

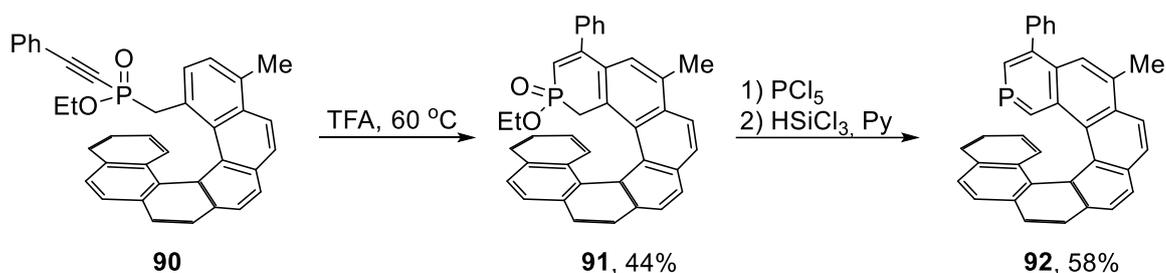


Схема 40. Синтез фосфагелицена **92**.

Удачным примером межмолекулярной гетероциклизации с образованием фосфинолинов является процесс, основанный на каскаде из реакции Михаэля арилфосфинов с последующей конденсацией по расположенным в *орто*-положении альдегидной, имино- или циано-группе диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты [96, 97]. Введение альдегидной группы позволило получать фосфинолины, замещенные по 4-му положению трифлатной группой (Схема 41), открывающей возможности проведения реакций кросс-сочетания для дальнейшей модификации фосфинолина.

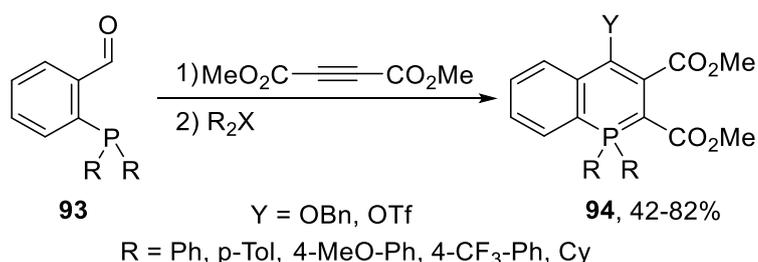


Схема 41. Синтез λ^5 -фосфинолинов **94**, функционализированных трифлатной группой.

В случае использования фосфинов, замещенных цианогруппой, конденсация сопровождается перегруппировкой (Схема 42).

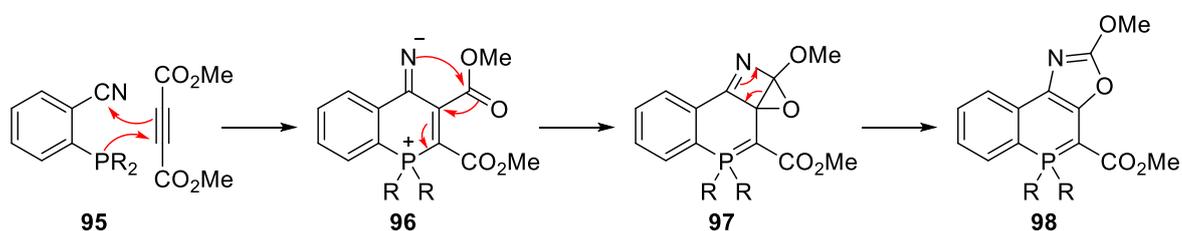


Схема 42. Синтез λ^5 -фосфинолинов **98**.

Этот подход позволяет в довольно широких диапазонах варьировать ароматическое кольцо, что открывает путь к синтезу фосфинолинов, конденсированных к различным гетероциклическим системам (Схема 43).

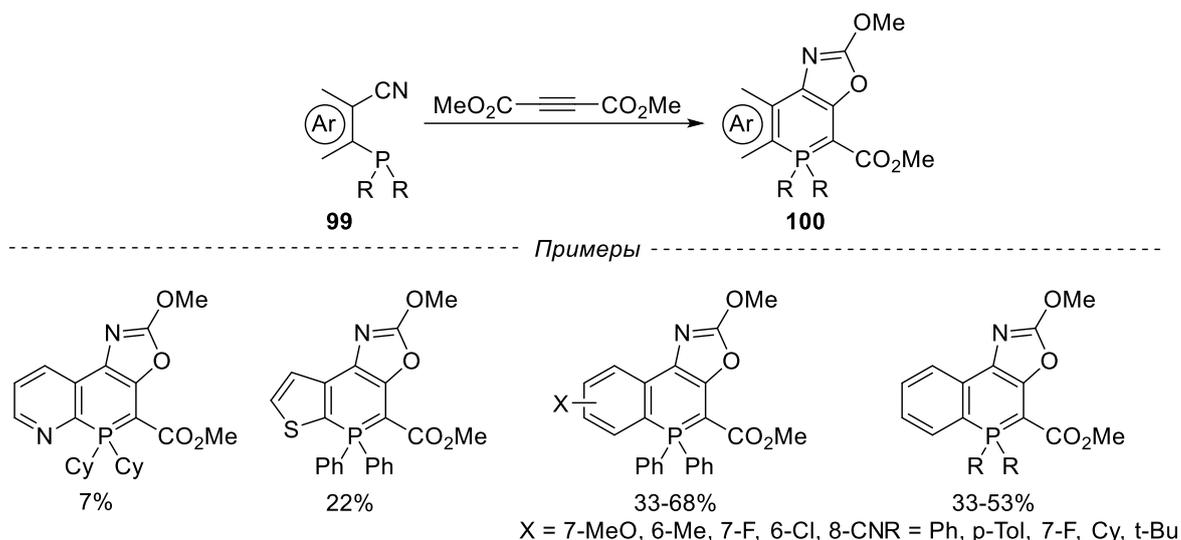


Схема 43. Синтез λ^5 -фосфинолинов **100**.

Использование стратегии межмолекулярной гетероциклизации оказалось мощным инструментом создания не только фосфинолинов, но и их аза-аналогов. Так, введение циклорутенированных комплексов иминофосфоранов **101** в реакцию с интернальными ацетиленами приводит с хорошими и умеренными выходами к азафосфинолинам **102** (Схема 44) [98].

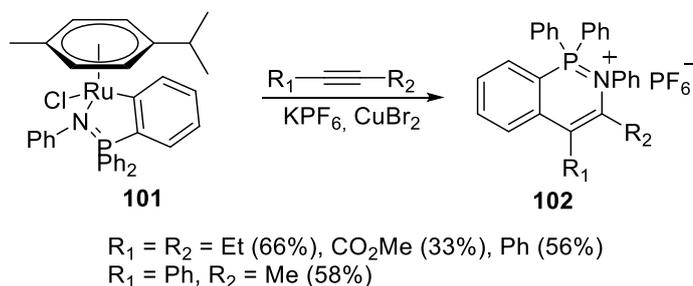


Схема 44. Синтез азафосфинолинов **102**.

В 2023 году был запатентован двухстадийный метод получения 1-аза-изофосфинолинов из хлорфосфинов, *орто*-галоген анилинов и интернальных ацетиленов (Схема 45) [99]. Синтезированные на первой стадии аминофосфины **104** в условиях катализа соединениями никеля дают с интернальными ацетиленами соответствующие 2-фосфахинолины **105**.

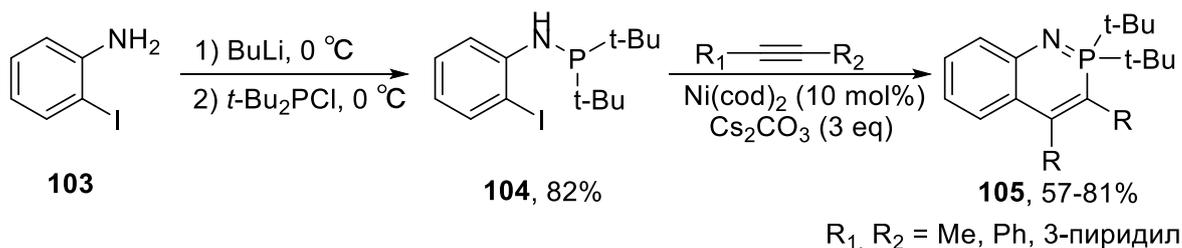


Схема 45. Синтез азаизофосфинолинов **105**.

Таким образом, анализируя данные литературы, можно заключить, что несмотря на ряд достаточно разнообразных подходов к арилконденсированным фосфинам, все представленные методы синтеза в большей или меньшей степени имеют ограничения либо на наличие функциональных заместителей в реагентах и целевых гетероциклических системах, либо на доступность исходных субстратов для синтеза таких систем.

2.3. Гидролиз фосфониевых солей

Поскольку в процессе изучения свойств смешанных илидов мы столкнулись с рядом проблем, связанных с их взаимодействиями в присутствии воды, и учитывая то, что фосфониевый фрагмент илидов является структурным образом фосфониевых солей, мы сочли необходимым проанализировать литературу, отражающую возможные аспекты взаимодействия фосфониевых соединений с водой. Принимая во внимание более чем полутравековую историю изучения щелочного гидролиза фосфониевых солей, неудивительно, что он является одним из наиболее изученных процессов в химии соединений фосфора. Существует целый ряд значимых обзоров [100], затрагивающих как механистические аспекты реакции, так и ее применение для синтеза не только фосфиноксидов и углеводов, но и разнообразных гетероароматических систем. Уже в нашем столетии появилась серия работ, в которых при помощи современной экспериментальной базы на новом уровне обсуждаются роль сольватирующей способности растворителя на скорость гидролиза фосфониевых солей, общность механизмов гидролиза фосфониевых солей и фосфониевых илидов и использование данной реакции в синтезе фосфиноксидов.

Мы ограничимся общими сведениями о механизме реакции и основных закономерностях гидролиза (кинетики процесса, стереохимических аспектах); более подробно рассмотрим гидролиз циклических фосфониевых солей и особое внимание уделим относительно малоисследованному типу гидролиза, который сопровождается миграцией одного из заместителей при атоме фосфора к α -атому углерода.

2.3.1. Механистические и кинетические аспекты реакции гидролиза

Механизм реакции детально исследован. Он включает нуклеофильное присоединение гидроксид-аниона к тетраэдрическому атому фосфора фосфониевой соли с образованием гидроксифосфорана **II**, причем гидроксогруппа занимает апикальное положение тригональной бипирамиды. Последующее депротонирование приводит к

анионной форме фосфорана **III** и сопровождается отщеплением карбаниона (вероятно, в протонированной форме), в результате образуется фосфиноксид **IV** и углеводород [101]. (Схема 46)

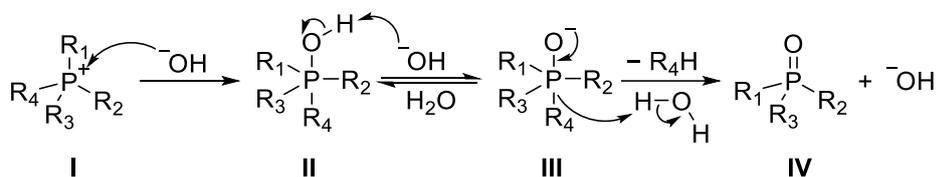


Схема 46. Механизм щелочного гидролиза четвертичных фосфониевых солей.

Первые кинетические исследования процесса гидролиза были проведены Макьюэном и Гоффманом [102-104]. Было установлено, что реакция обычно подчиняется кинетике третьего порядка (первый порядок по фосфониевой соли и второй порядок по гидроксид-иону). Скорость гидролиза зависит от природы уходящей группы R₄, что свидетельствует о скорости-лимитирующем характере третьей стадии. В качестве уходящей группы R₄ выступает частица, которая образует наиболее стабильный анион. Таким образом, скорость реакции возрастает в ряду R₄ = метил < фенил < бензил [103].

Помимо природы уходящей группы, скорость гидролиза во многом определяется влиянием заместителей при атоме фосфора, которые сохраняются в ходе гидролиза. Было показано, что введение электроноакцепторных групп приводит к увеличению скорости гидролиза, что, по-видимому, связано с делокализацией положительного заряда на атоме фосфора в производных, образующихся в ходе реакции. Следует отметить, что влияние электронных эффектов уходящей группы R₄ на первых двух стадиях гидролиза несущественно, поскольку наличие акцепторного заместителя в R₄ значительно увеличивает стабильность соответствующего карбаниона и легкость ухода R₄ на скорость-лимитирующей стадии [103].

Помимо электронных эффектов, скорость гидролиза зависит от стерических факторов. Как правило, введение одного большого заместителя (например, t-Bu) к атому фосфора фосфониевой соли незначительно влияет на скорость гидролиза [105]. Однако, введение сразу двух и более стерически нагруженных групп существенно снижает скорость реакции, что, по-видимому, связано с ограничением нахождение сразу двух объемных заместителей в экваториальных положениях промежуточного гидроксифосфорана (Схема 47) [105-107].



Схема 47. Гидролиз соли **106**, содержащей стерически нагруженный фрагмент.

Скорость гидролиза фосфониевых солей, в которых атом фосфора является частью циклической системы, существенно зависит от напряжения в цикле [108]. Для фосфониевых солей, в которых атом фосфора включен в малые четырех- и пятичленные циклы, скорость гидролиза на несколько порядков выше, чем для ациклических солей. Для шестичленных солей скорость сопоставима с ациклическими аналогами (Схема 48) [109].

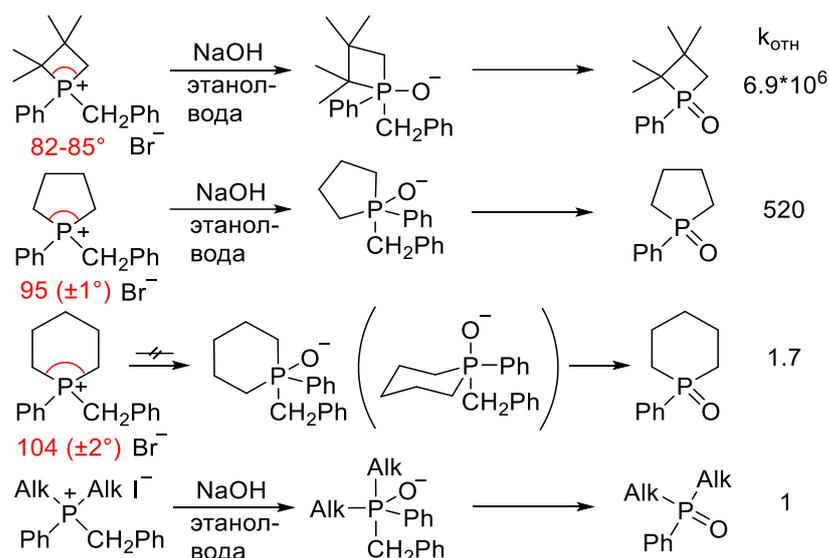


Схема 48. Гидролиз циклических солей с приведением относительных констант скоростей реакций.

Величины углов были получены из данных рентгеноструктурного анализа соответствующих фосфониевых солей [110-117]. Для четырех- и пятичленного Р-гидроксифосфоранов кольцо занимает апикально-экваторильную позицию тригональной бипирамиды. Положение шестичленного фосфирианиевого цикла в интермедиате остается неясным [109]. Следует отметить, что во всех примерах реакция гидролиза сопровождается потерей бензильной группы и сохранением циклической системы.

Помимо увеличения скорости гидролиза для солей, в которых атом фосфора является частью четырех- или пятичленной циклической системы, другой значимой особенностью гидролиза таких систем является сохранение стереохимической конфигурации атома фосфора.

2.3.2. Гидролиз α -галогензамещенных и винилфосфониевых солей

Если в качестве субстрата в реакции щелочного гидролиза выступает α -галогенметилфосфониевые соли, то помимо классического сценария гидролиза, протекающего с отщеплением метилгалогенида, возможна реализация конкурентного процесса, сопровождающегося миграцией заместителя от атома фосфора к α -атому углерода (Схема 49).

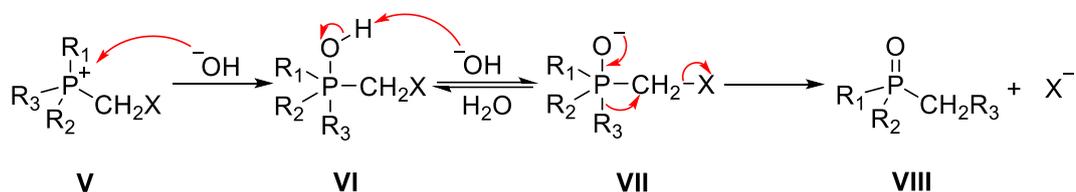


Схема 49. Гидролиз α -галогензамещенных солей V.

Как правило, вклад данной реакции не превышает 20 %. Однако, существенное влияние на увеличение относительного вклада процесса миграции оказывает наличие объемных заместителей при атоме фосфора и в особенности – включение атома фосфора в состав малых циклов. Гидролиз α -галогензамещенных циклических солей **108**, **112**, **114**, для которых образование гидроксифосфорана сопровождается аксиально-экваториальным расположением фосфацикла и экваториальным расположением иодметильной группы, что наиболее характерно для четырех- и пятичленных циклов, приводит исключительно к миграции арильного заместителя и расширению циклической системы (Схема 50) [118, 119].

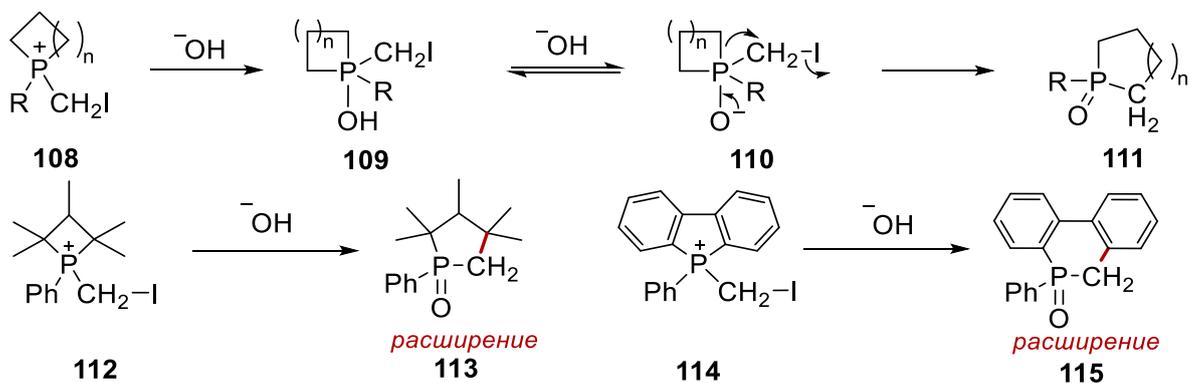


Схема 50. Гидролиз α -галогензамещенных циклических солей **108**, **112**, **115**.

Схожий процесс реализуется при гидролизе винилфосфониевых солей. В этом случае расширение фосфонного цикла достигается при обработке 5-фенилдибензофосфола метилпропиолатом с образованием аддукта Михаэля и последующим его гидролизом, приводящим к фосфиноксиду **118** (Схема 51) [120].

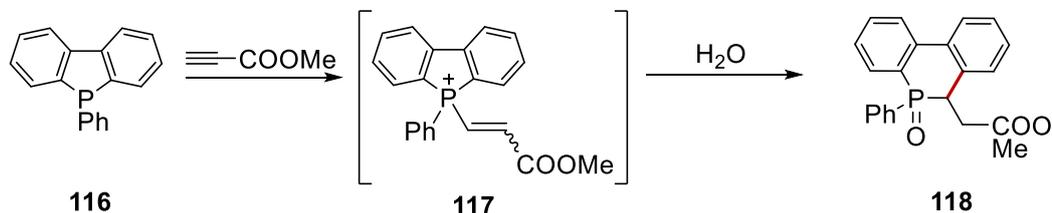


Схема 51. Гидролиз винилфосфониевой соли **117**.

В совокупности эти реакции и родственные процессы, включающие гидролиз циклических фосфониевых солей с расширением циклической структуры, иногда называют перегруппировкой Аллена-Миллара-Триппетта [121]. В литературе описаны многочисленные примеры расширения цикла для четырех- и пятичленных фосфониевых солей.

В качестве примера, иллюстрирующего зависимость результата гидролиза не только от типа циклической системы, но и от заместителей в цикле, приведем щелочной гидролиз пентаметилфосфетаниевой соли, сопровождающийся миграцией фрагмента $\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Гидролиз триметилфосфетаниевой соли в тех же условиях приводит к раскрытию цикла без последующей перегруппировки [118, 122]. Следует отметить, что для соединения **121** была предложена альтернативная структура, которая представляет собой не спироциклическое соединение **121'**, а гексагидрофосфанафталин **121''** [123]. (Схема 52).

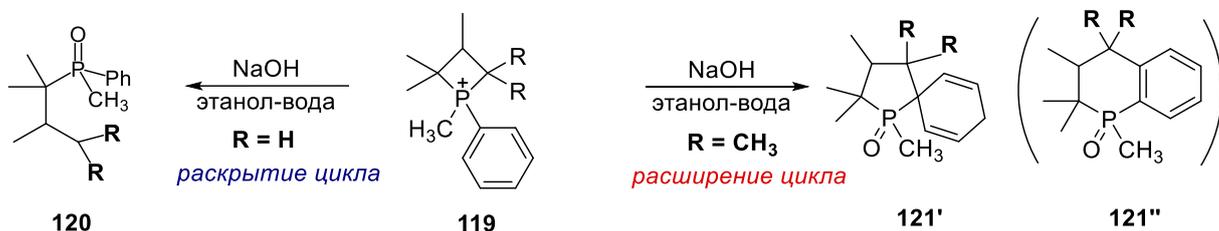


Схема 52. Гидролиз соли **119**.

В целом, на основе анализа литературы можно сделать вывод, что щелочной гидролиз фосфониевых солей изучен на большом количестве структурно разнообразных субстратов. Результат реакции определяется несколькими факторами, такими как сочетание заместителей при атоме фосфора, наличие циклической фосфониевой

системы, размер цикла и наличие атома галогена в α -положении к атому фосфора. Для щелочного гидролиза солей установлены основные закономерности, которые находятся в согласии с механизмом реакции.

3. Обсуждение результатов²

Разработка синтетических подходов к фосфорорганическим соединениям представляет собой актуальную задачу тонкого органического синтеза как с точки зрения создания более удобных методологий синтеза уже известных, но синтетически труднодоступных классов соединений, так и для конструирования уникальных фосфорсодержащих систем. Значительный интерес к фосфорорганическим соединениям связан с их широким профилем биологической и фармакологической активности. Однако, широкое изучение и внедрение фосфорсодержащих соединений в клиническую практику ограничено лишь несколькими их структурными классами (гл. 1 лит. обзора).

Илиды представляют собой цвиттер-ионные соединения с разделенными отрицательным зарядом на атоме углерода и положительным зарядом на соседнем гетероатоме таком как атом фосфора, серы, иода и других. Во второй половине XX столетия илиды нашли широкое применение в органическом синтезе, в том числе в синтезе природных соединений. При этом лекарственный потенциал самих илидов остается практически неисследованным [26]. Существенную конкуренцию илидам как инструменту создания углерод-углеродных связей составили комплексы переходных металлов, однако, в настоящий момент можно уверенно констатировать «ренессанс» в химии илидов, поскольку они, как правило, лишены недостатков, свойственным производным тяжелых металлов, таких как токсичность и высокая стоимость. Среди многообразия илидов особое место занимают смешанные илиды, содержащие две ониевые группы у карбанионного центра. Наиболее глубоко и системно исследования

² При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Nenashev A.S., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Pisarev S.A., Pavlova A.S., Potapov I.D., Motyakin M.V., Shutkov I.A., Timchenko Y.V., Rodin I.A., Nazarov A.A., Podrugina T.A. Phenoxaphosponium Mixed Ylides in Reactions With Alkynes // *ChemistrySelect*, 2024, Vol. 9, № 45, e202404599.

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pavlova A.S., Podrugina T.A. Phenoxaphosponium Mixed Ylides in Ring Expansion Reaction // *The Journal of Organic Chemistry*, – 2024. – Vol. 89. – P. 6533–6538;

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pisarev S.A., Pavlova A.S., Podrugina T.A. Cyclic-Phenoxaphosphinine-Based Mixed Phosphonium-Iodonium Ylides with Electron-Withdrawing Substituents – Synthesis and Structural Features // *ChemistrySelect*, 2023, Vol. 8, № 37, e202303151;

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Podrugina T.A. A new P-heterocyclic type of phosphonium–iodonium ylides based on dibenzophosphole // *Mendeleev Communications*, 2021, Vol. 31, № 5, P. 618–619;

Ненашев А.С., Виноградов Д.С., Миронов А.В., Подругина Т.А. Новый структурный тип конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов на основе феноксафосфинина // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2020, № 12, С. 2333–2339. [Nenashev A.S., Vinogradov D.S., Mironov A.V., Podrugina T.A. A novel structural type of conformationally fixed, mixed phosphonium-iodonium ylides based on phenoxaphosphinine // *Russian Chemical Bulletin*, 2020, Vol. 69, № 12, P. 2333–2339.

химии смешанных илидов представлены в работах, начатых на базе Химического факультета МГУ под руководством академика Н.С. Зефирова и успешно продолжающихся в настоящее время. Высокий синтетический потенциал показали фосфониево-иодониевые илиды, чьи уникальные свойства обусловлены гибридным характером структуры, объединяющей фрагменты фосфониевого илида и иодониевой соли (Рисунок 1) [124].

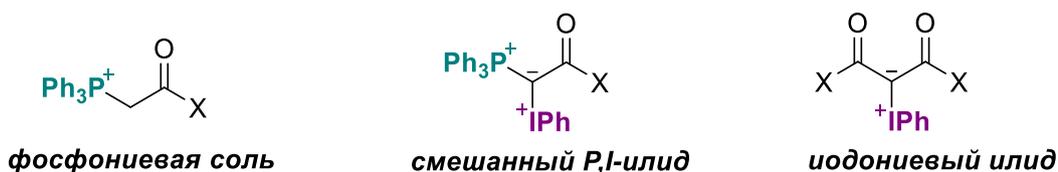


Рисунок 1. Структуры фосфониевой соли (слева), смешанного P,I-илида (в центре), иодониевого илида (справа).

Для фосфониево-иодониевых илидов были открыты процессы гетероциклизации с соединениями, содержащими тройные связи $\text{C}\equiv\text{C}$ и $\text{C}\equiv\text{N}$, приводящие к труднодоступным фосфонийзамещенным фуранам и оксазолам, соответственно [125, 126]. Реакция образования фуранов сопровождается конкурентным процессом с участием алкинов, заключающимся во взаимодействии атомов углерода тройной связи с илидным атомом углерода и ароматическим кольцом при атоме фосфора. Продуктами этого взаимодействия являются фосфинолины, представляющие собой редкий класс конденсированных фосфорсодержащих гетероциклов (Схема 1).

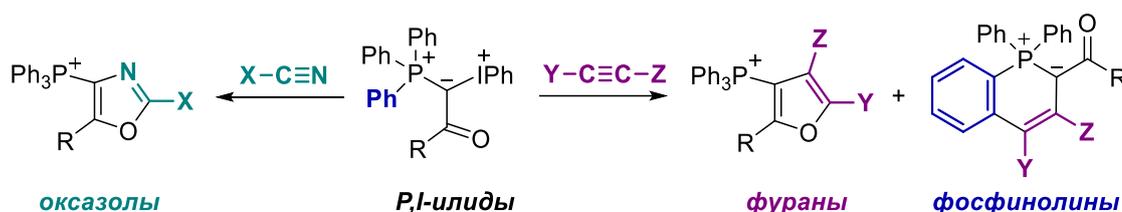


Схема 1. Взаимодействие фосфониево-иодониевых илидов с нитрилами и алкинами.

Было показано, что варьирование функциональных групп при илидном атоме углерода и иониевых фрагментах, а также заместителей при тройной связи алкинов, обеспечивает разнообразие химических превращений за счет участия различных реакционных центров в молекуле илида. Глубокой модификации подверглась природа акцепторной группы при илидном центре, что позволило достичь хемоселективности при взаимодействии илидов в алкинами, направив процесс гетероциклизации исключительно в сторону образования фосфинолинов [127].

В то время как тип акцепторного заместителя варьировался в широких пределах (карбонильные, алкоксикарбонильные, фосфонатные, арилсульфонатные и цианогруппы), модификация фосфониевого узла была ограничена заменой фенильного заместителя в трифенилфосфониевом фрагменте на гетероароматические циклы: фурильный, тиенильный, N-метилпиразольный и N-метилиндольный (Рисунок 2) [87, 127, 128].

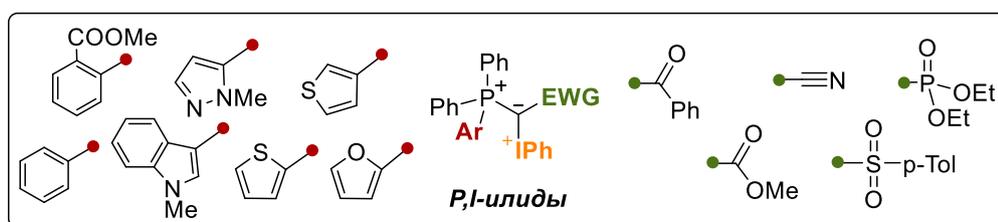


Рисунок 2. Структурный дизайн смешанных P,I-илидов.

Замена фенильной группы на фурильный и тиенильный заместители в молекуле ильда привела к замыканию фосфиниевого цикла с участием электроноизбыточного гетероароматического кольца, что открыло путь к серии уникальных гетерофосфиниев и позволило сделать предположения о механизме реакции (Схема 2).

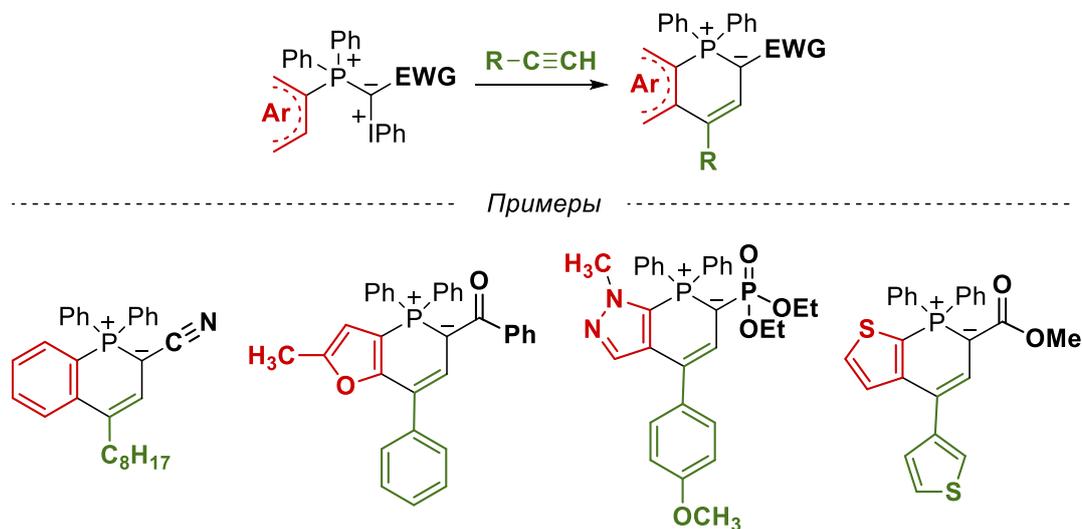
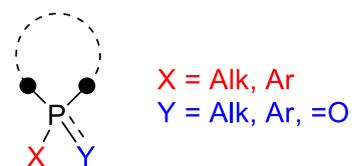


Схема 2. Взаимодействие гетарилзамещенных фосфониево-иодониевых ильдов с алкинами и примеры продуктов реакции.

Широкое варьирование заместителей в молекуле алкина дало возможность выявить закономерности гетероциклизации. Было установлено, что использование арилацетиленов, содержащих мезомерные донорные заместители в ароматическом

кольце, позволяет направить процесс гетероциклизации в сторону образования фуранов [84-89, 126].

Включение атома фосфора фосфониевого фрагмента смешанных илидов в циклическую систему до сих пор не было исследовано для смешанных илидов, более того – даже для классических фосфониевых илидов известно лишь несколько примеров соединений, содержащих циклический фосфониевый фрагмент [13]. Все они ограничены производными пятичленного дибензофосфола, фосфониевые илиды на основе шестичленных фосфорных систем до настоящего времени не изучались. Важно подчеркнуть и то обстоятельство, что к настоящему моменту биологическая и фармакологическая активность фосфорсодержащих соединений, в которых атом фосфора включен в состав циклической системы с задействованием связей P—C (см. рисунок справа) изучена очень фрагментарно. Поэтому одной из задач настоящей работы стало проведение сравнительного анализа различных типов биоактивности на смешанных илидах, их синтетических предшественниках – фосфониевых солях, и продуктах реакции илидов с арилалкинами – фосфонийзамещенных фуранах.



Методология создания смешанных илидов включает трехстадийный синтез с использованием в качестве исходного субстрата триарилфосфинов. Путь к синтезу новых смешанных илидов, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент, требует разработки удобных методов синтеза исходных циклических фосфинов. В то время как азотсодержащие циклы, такие как карбазол и феноксазин, часто играющие ключевую роль в составе биологически активных молекул, определяя их широкий спектр действия, вполне синтетически доступны, их фосфорные аналоги – дибензофосфол и феноксафосфинин – представляют собой значительно более редкие гетероциклические системы.

Даже простейшие представители таких систем в виде третичных фосфинов, являющихся трициклическими производными трифенилфосфина, хоть и описаны в литературе, но, как в случае фенилдибензофосфола, требуют выбора оптимального пути их синтеза или, как в случае фенилфеноксафосфинина, нуждаются в тщательном анализе единичных синтетических примеров с точки зрения воспроизводимости результатов и возможности оптимизации пути синтеза с целью увеличения выхода и упрощения синтетических протоколов.

3.1. Синтез смешанных илидов на основе фенилдибензофосфола и исследование их свойств

Для синтеза фенилдибензофосфольных смешанных илидов была применена стандартная стратегия их сборки. Схема синтеза включала алкилирование фосфина **1** с образованием четвертичной фосфониевой соли **2**, с последующей обработкой основанием и депротонированием, приводящим к образованию фосфониевого илида **3**. Окисление фосфониевого илида реагентами поливалентного иода приводит к образованию смешанного фосфониево-иодониевого илида **4**, который выделяли осаждением в виде ионного соединения с ненуклеофильным противоионом (Схема 3).

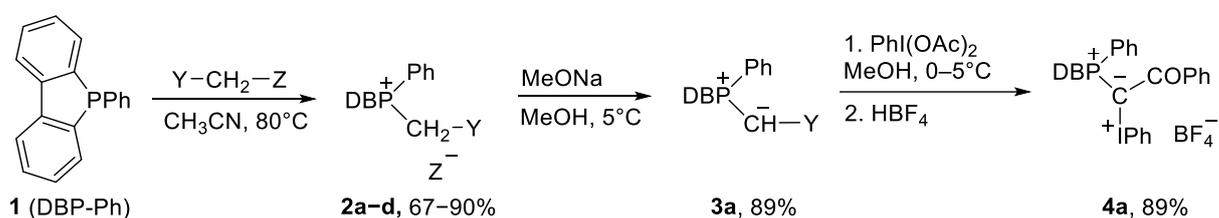


Схема 3. Синтез смешанного илида **4a** из фосфина **1**.

Среди широкого разнообразия доступных путей синтеза дибензофосфолов, наиболее воспроизводимым является подход, основанный на внутримолекулярной циклизации тетрафенилфосфоний бромида под действием диэтиламида лития. Тетрафенилфосфоний бромид синтезировали реакцией кросс-сочетания трифенилфосфина и бромбензола с выходом 81 % [43]. Внутримолекулярная циклизация полученного тетрафенилфосфоний бромида протекает под действием диэтиламида лития, который генерировали *in situ* действием *n*-бутиллития на диэтиламин. Фосфин **1** был получен с препаративным выходом 80 % (Схема 4) [43].

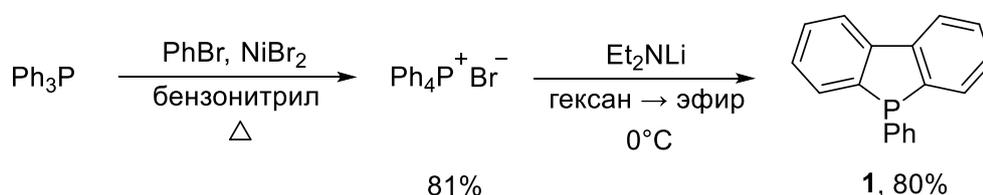


Схема 4. Синтез фосфина **1**.

Фенилдибензофосфол алкилировали метилбромацетатом, этилхлорацетатом, фенацилбромидом и бромацетонитрилом с образованием фосфониевых солей **2a-d**. Выходы реакций варьировались в диапазоне 66–84 %. Полноту прохождения реакции контролировали спектроскопией ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси. Реакцию проводили

до полной конверсии фосфина. Несмотря на то, что соли **2a** и **2b** давно и достаточно надежно охарактеризованы, отсутствие ряда важнейших в наше время спектральных характеристик, таких как данные ЯМР ^{13}C потребовало провести полное спектральное исследование данных соединений наряду с новыми солями **2c** и **2d**. Ключевыми сигналами фосфониевых солей является сигнал ^{31}P в более слабом поле по сравнению с исходным фосфином **1**, а также дублеты метиленовой группы в спектрах ^1H и ^{13}C (Таблица 1).

Таблица 1. Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C и выходы солей **2a-d**.

Соединение	Y	Z	$^2J_{\text{HP}}$, Гц	$^1J_{\text{CP}}$, Гц	^{31}P , м.д.	Выход, %
2a	COPh	Br	12.2	58.4	24.1	90
2b	COOMe	Br	14.9	54.7	22.2	76
2c	COOEt	Cl	15.2	52.5	23.2	67
2d	$\text{C}\equiv\text{N}$	Br	17.4	50.3	22.2	84

Строение соли **2d** подтверждено так же данными рентгеноструктурного анализа монокристалла (Рисунок 3).³

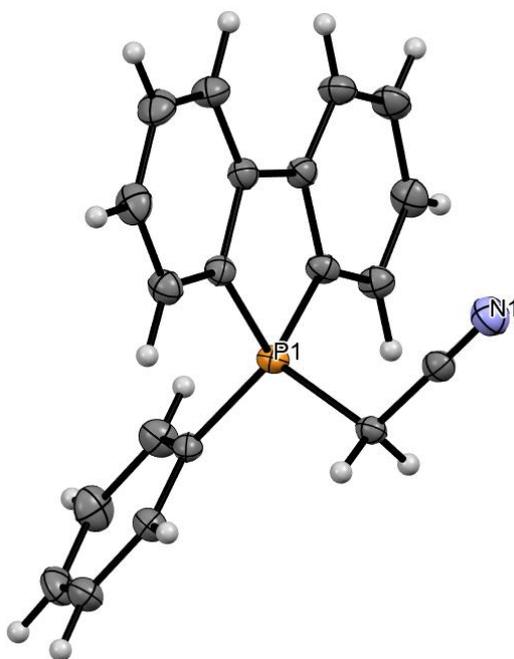


Рисунок 3. Структура фосфониевого катиона **2d** согласно данным РСА монокристалла.

³ Рентгеноструктурный анализ выполнен старшим научным сотрудником кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ, к.х.н. Мироновым А.В.

Фосфониевые соли **2a-d** были введены в реакцию депротонирования в стандартных для синтеза стабилизированных илидов условиях. В качестве основания использовали раствор алкоголята натрия в соответствующем спирте. Однако, для производных фенилдибензофосфола успешным этот прием оказался только для соли **2a**, при этом был выделен соответствующий фосфоран **3a** с выходом 89 %, который выпадал из реакционной смеси в виде зеленовато-желтого осадка. Илид **3a** описан в литературе без приведения данных ЯМР ^{13}C [129], поэтому данный илид был охарактеризован полным набором физико-химических методов анализа. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается дублет при 46.5 м.д. с $^1J_{\text{CP}} = 110.6$ Гц, соответствующий илидному атому углерода, и сигнал при 193.4 м.д. с $^2J_{\text{CP}} = 6.9$ Гц, относящийся к карбонильной группе.

В этих условиях не удалось выделить карбометокси-, карбоэтокси- и цианозамещенные илиды **3b-d**. При проведении реакции в инертной атмосфере мы только фиксируем их образование *in situ* при регистрации спектров ЯМР ^{31}P реакционных смесей. Данные илиды оказались лабильными соединениями и в процессе выделения при контакте с воздухом быстро гидролизировались до соответствующего фосфиноксида. Следует отметить, полученные нами данные находятся в соответствии с данными литературы, в которых достаточно надежно описан только наиболее стабильный бензоилзамещенный илид **3a** [129]. Замена алкоголята натрия на диэтиламин лития или гидрид натрия в нашем случае успеха не имела. В дальнейшем будет показано, что бензоилзамещенные илиды на основе различных фосфинов во многих изучаемых нами процессах выступают как наиболее удобные модельные соединения, на основе которых образуются более стабильные соединения и с более высокими выходами. В данном случае для дальнейших исследований был выбран наиболее стабильный бензоилзамещенный илид **3a**.

Ключевой стадией в синтезе целевого смешанного илида **4a** являлось окисление илида **3a** до соответствующего иодониевого производного действием фенилиодозоацетата в растворе метанола с последующим осаждением смешанного илида в виде тетрафторбората с выходом 89 % действием водной тетрафторборной кислоты.

В наших предыдущих работах было установлено, что смешанные фосфониево-иодониевые илиды устойчивы в кристаллическом виде и медленно разлагаются в растворителях за счет гомолитического разрыва связи C—I, давая соответствующие фосфониевые соли [130]. Следует отметить, что в кристаллическом состоянии илид **4a** достаточно стабилен, но в растворах он быстро разлагается с образованием фосфониевой

соли **2a'** (аналог соли **2a** с иным противоионом). Данный процесс проиллюстрирован на Схеме 5.

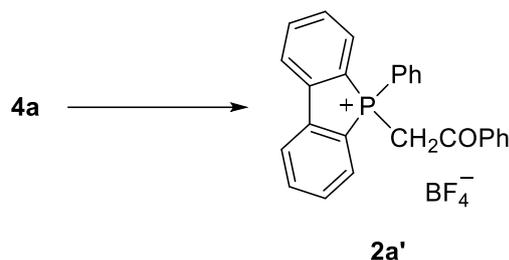


Схема 5. Деструкция илида **4a** в протонных растворителях с образованием соли **2a'**.

Тем не менее, строение соединения **4a** удалось подтвердить необходимым набором физико-химических методов. Присутствие противоиона BF_4^- подтверждено ИК-спектроскопией и спектроскопией ЯМР ^{19}F .

В спектре ЯМР ^{31}P илида **4a**, зарегистрированном при комнатной температуре, сигнал наблюдается в виде уширенной линии, как результат коалесценции сигналов двух геометрических изомеров **E-4a** и **Z-4a**, что свидетельствует о значительной степени двоевязанности в илидном фрагменте (Схема 6).

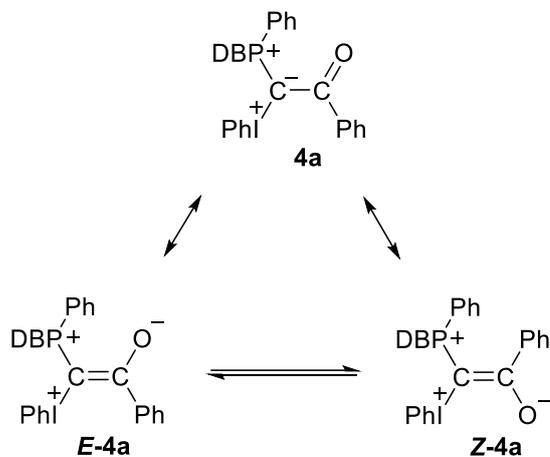


Схема 6. Изомеризация **4a**.

Сигнал карбонильной группы в спектре ^{13}C также уширен, однако сигнал илидного атома углерода наблюдается при 21.5 м.д. в виде острого дублета с $^1J_{\text{CP}} = 101.7$ Гц. Следует отметить, что для ациклических карбонилзамещенных трифенилфосфониевых илидов сигнал илидного атома углерода фиксируется только при пониженной температуре ($-40\text{ }^\circ\text{C}$) [124].

Полностью охарактеризовав илид **4a**, мы изучили его свойства в реакциях с соединениями, содержащие $\text{C}\equiv\text{N}$ и $\text{C}\equiv\text{C}$ связи. Мониторинг состава реакционных смесей

илида **4a** с ацетонитрилом и различными арилалкинами методом ЯМР ^{31}P показал наличие только двух сигналов, соответствующих фосфониевой соли **2a'** и оксиду фенилдибензофосфола **5**, которые были выделены и охарактеризованы. При облучении илида **4a** в абсолютном ацетонитриле в инертной атмосфере аргона продукты гетероциклизации также не были зафиксированы даже в следовых количествах. Варьирование времени реакции, длины волны облучения, концентрации и замена противоиона в составе илида на тозилат-ион (это было осуществлено окислением илида **3a** реагентом Козера) не привели к положительному результату – воспроизводимо образовывались только соль **2a''** и фосфиноксид **5** (Схема 7).

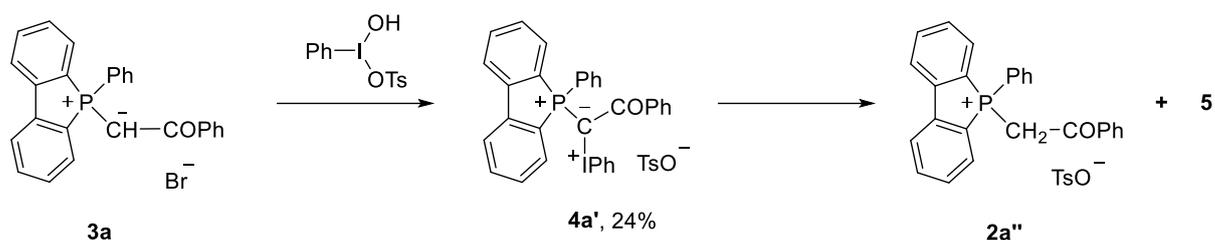


Схема 7. Синтез тозилата **4a'** и его деструкция до соли **2a''**.

Таким образом, илиды на основе фенилдибензофосфола, как классические фосфораны, так и их иодониевые производные, показали высокую лабильность, что не позволило исследовать их в реакциях гетероциклизации с алкинами [131].

Первичный скрининг селективности цитотоксического действия, проведенный с помощью FCCT-теста (Fluorescent Cell Cocultivation Test), основанного на определении выживаемости совместно культивированных модифицированных клеточных линий опухолевой и неопухолевой этиологии, экспрессирующих различные флуоресцентные белки [132, 133], показал, что соединения **2b** и **2d** воспроизводимо демонстрируют двух- или трехкратную селективность действия к опухолевым клеткам на паре: рак молочной железы MCF-7 и неопухолевый эпителий молочной железы MCF10A.⁴

3.2. Синтез смешанных илидов на основе фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиафосфинина и изучение их антипролиферативной активности

При переходе к синтезу смешанных илидов на основе шестичленных циклических фосфинов, как и в случае производных фосфола, был использован подход на основе

⁴ Испытания проведены доцентом кафедры ХПС химического факультета МГУ, к.х.н. Скворцовым Д.А.

трехстадийной схемы синтеза, включающей алкилирование фосфина, депротонирование фосфониевой соли и окисление фосфорана фенилидозоацетатом.

P-Гетероциклические системы, к которым мы обратились с точки зрения создания на их основе конформационно закрепленных смешанных илидов представляют собой шестичленные 10-фенил-10*H*-феноксафосфинин **6** и 10-фенил-10*H*-дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфинин **7** (Рисунок 4).



Рисунок 4. Структуры фосфинов **6** и **7** с маркировкой атомов и связей согласно номенклатуре IUPAC.

Выбору оптимального подхода к синтезу данных фосфининов было уделено особое внимание, поскольку представленные в литературе методы не представляют собой удобный и надежно воспроизводимый путь: в описанных условиях целевые фосфинины образуются с низким выходом и большим количеством побочных продуктов.

В литературе описано несколько подходов к сборке циклического 1,4-оксафосфоринового скелета. Циклизация возможна за счет переметаллирования 2,2'-дибромдифенилового эфира с использованием *n*-BuLi и последующей [1,5]-циклизацией дихлорфенилфосфином (Схема 8) [134]. Очевидным ограничением данного подхода является низкая доступность исходного дигалогензамещенного дифенилового эфира.

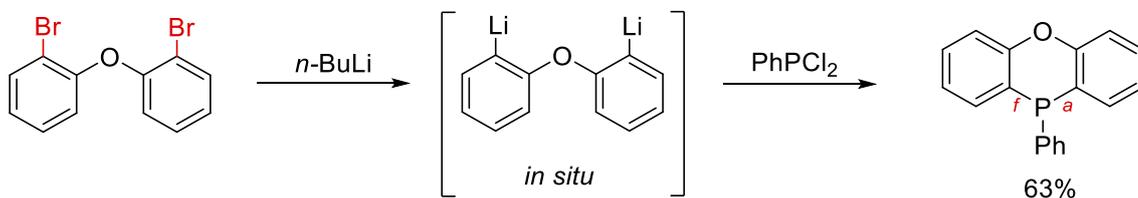


Схема 8. Литературный синтез фенилфеноксафосфинина.

Иной подход включает реакцию электрофильного ароматического замещения с использованием замещенных дифениловых эфиров и треххлористого фосфора с последующим взаимодействием образующегося диарилхлорфосфина с фенилмагниийбромидом (Схема 9) [135]. К недостаткам данного подхода можно отнести

требования по наличию заместителей в *para*-положениях ароматических колец в составе эфира, а также необходимость проведения реакции в несколько стадий.

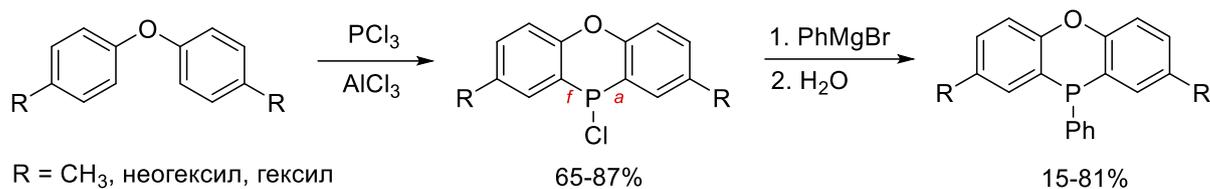


Схема 9. Литературный синтез замещенных фенилфеноксафосфинов.

Альтернативой предыдущему методу может выступать реакция, основанная на двойном *ortho*-литиировании дифенилового эфира с последующим взаимодействием образующегося *in situ* дилитиевого производного с фенилдихлорфосфином (Схема 10). Очевидными преимуществами данного подхода является возможность использования незамещенного дифенилового эфира, а также сокращение количества синтетических стадий. Однако, согласно литературным источникам, выход реакции по этому методу составляет всего 15 % [136]. Данный подход применим и для сборки фенилдибензотиафосфина. Согласно литературным данным его выход составляет 11 %, при этом продукт выделялся в виде комплекса с BH₃ для упрощения его выделения и очистки (Схема 10) [136].

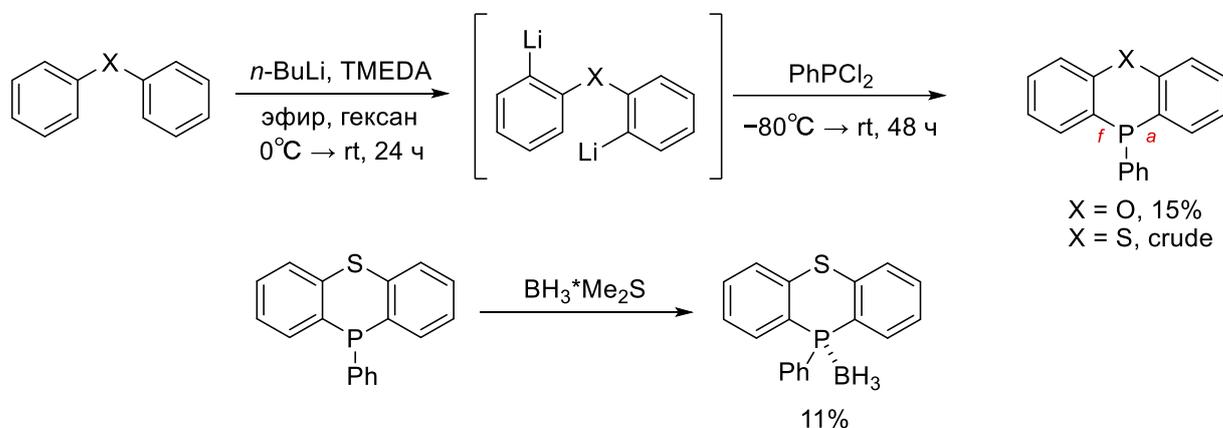


Схема 10. Литературный синтез фенилфенкса- и фенилдибензотиафосфинов.

Область применения вышеперечисленных методов ограничена низкой совместимостью функциональных групп с металлоорганическими реагентами. На данный момент предложено всего лишь два каталитических процесса сборки 1,4-оксафосфининового цикла; оба задействуют образование связи P—C по грани *a* и открывают доступ к сложным производным феноксафосфина (Схема 11) [137, 138].

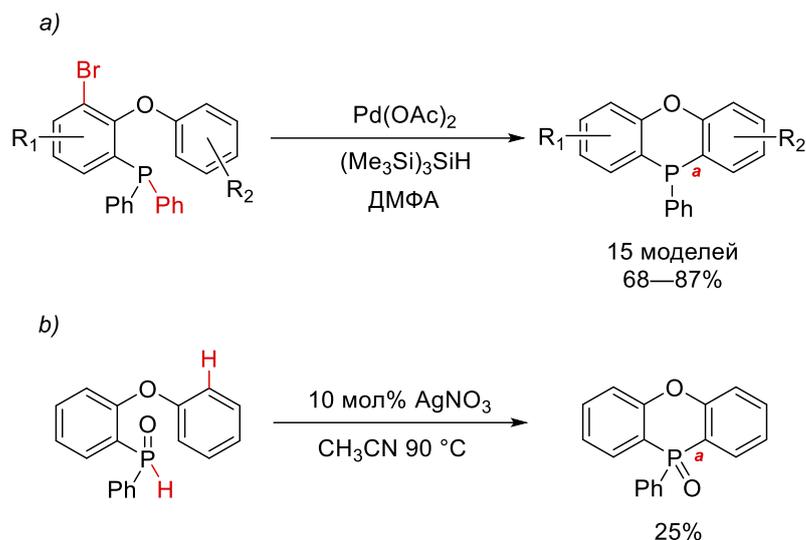


Схема 11. Литературные примеры синтеза фенилфеноксафосфининов.

Однако, низкая доступность исходных субстратов (a) [137] и низкий выход реакции с необходимостью восстановления фосфиноксида до фосфина (b) [138] не позволяет рассматривать данные подходы в качестве реальной альтернативы классическому методу синтеза через дилитирированный дифениловый эфир.

Мониторинг реакционной смеси с использованием спектроскопии ЯМР ^{31}P при воспроизведении условий реакции синтеза фенилфеноксафосфинина через дилитиевое производное дифенилового эфира, приведенных в литературе, показал наличие большого количества побочных продуктов. Оптимизация методики, проведенная в рамках данного исследования, с использованием бóльшего разбавления реакционной смеси, более долгого времени выдерживания после добавления раствора бутиллития и тщательным контролем температуры (-90 °C) на этапе добавления фенилдихлорфосфина в виде разбавленного раствора позволило увеличить выход реакции. В оптимизированных условиях был получен фенилфеноксафосфинин **6** с выходом 47 %.

Данный прием с уменьшением концентрации и увеличением времени реакции был успешно применен и в синтезе фенилдибензотиафосфинина, при этом отпала необходимость дополнительной стадии – образования аддукта с гидридом бора, так как продукт **7** успешно выделялся в виде кристаллического вещества после хроматографирования на силикагеле с выходом 30 % (Схема 12).

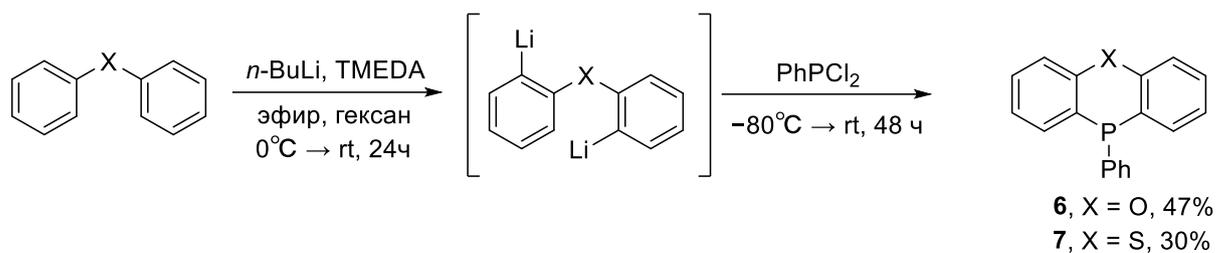


Схема 12. Синтез фосфинов **6** и **7**.

В качестве побочного продукта был выделен дибензотиофен **7'** с выходом 11 % как результат внутримолекулярной циклизации дифенилсульфида (Схема 13).



Схема 13. Образование дибензотиофена **7'** в качестве побочного продукта реакции.

3.2.1. Синтез P,O- и P,S-гетероциклических смешанных илидов и их синтетических предшественников⁵

Синтез феноксафосфониевых **8a-e** и дибензотиафосфониевых **9a-e** солей был осуществлен алкилированием фосфинов **6** и **7**. В качестве алкилирующих агентов использовали феноцилбромид, метилбромацетат, этилхлорацетат, хлорацетонитрил, цианометилтрифлат и (диэтоксифосфорил)метилтрифлат (Схема 14). Реакции протекали с хорошими препаративными выходами от 65 до 91 %. Полноту протекания реакции отслеживали по спектрам ³¹P реакционных смесей до полной конверсии исходных фосфинов. Условия проведения реакций и выходы приведены в Таблице 2.

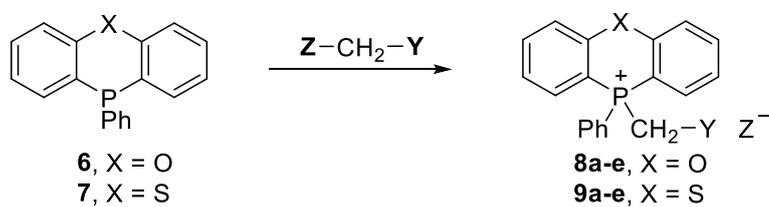


Схема 14. Синтез солей **8a-e** и **9a-e**.

⁵ Данная часть работы выполнена в рамках дипломных работ Д.А. Доспехова и М.В. Заваруева под руководством Т.А. Подругиной и А.С. Ненашева.

Таблица 2. Условия синтеза и выходы фосфониевых солей **8a-e**, **9a-e**.

X	Соль	Y	Z	Условия	Выход
O	8a	COPh	Br	MeCN/ 70 °C	91%
	8b	CO ₂ Me	Br		82%
	8c	CO ₂ Et	Cl		81%
	8d	C≡N	Cl		76%
	8d'	C≡N	OTf	CH ₂ Cl ₂ / 0 °C	73%
	8e	PO(OEt) ₂	OTf		82%
S	9a	COPh	Br	MeCN/ 70 °C	75%
	9b	CO ₂ Me	Br		83%
	9c	CO ₂ Et	Cl		74%
	9d	C≡N	OTf	CH ₂ Cl ₂ / 0 °C	72%
	9e	PO(OEt) ₂	OTf		77%

Необходимо отметить, что время реакции, необходимое для полной конверсии исходных циклических фосфинов при алкилировании α -галогенпроизводными карбонильных соединений выше, чем в случае трифенилфосфина. Это соотносится с данными по кинетике образования соли **8a**, приведенными в литературе [139]. Все полученные фосфониевые соли, кроме **8a**, являются новыми соединениями, их состав и строение были подтверждены полным набором физико-химических методов.

Был проведен сравнительный анализ строения трициклических фрагментов солей **8b** и **9a** на основании данных рентгеноструктурного исследования этих соединений. Центральный цикл в катионе **8b** фактически плоский (Рисунок 5). Двугранный угол C(26)—O(1)—P(1)—C(11) равен 174.3°. Максимальное отклонение атома P(1) от плоскости, в которой находятся остальные атомы, составляет 0.12 Å. Длины связей C(16)—O(1) и C(26)—O(1) близки (1.361(4) и 1.368(4) Å) и фактически не отличаются от средних значений для ксантенов. В целом, основные длины связей и валентные углы в катионе соли **8b** близки к аналогичным значениям в бромиде 10-метил-10-фенил-10*H*-феноксафосфония [140] и бромиде 10-(4-бромбензил)-10-фенил-10*H*-феноксафосфония [139]. Данные РСА соли **9a** позволяют утверждать, что трициклический фрагмент в **9a** существенно неплоский [141]. Двугранный угол C(12)—S(1)—P(3)—C(24) равен 149.7°. Длины связей C(12)—S(1) и C(27)—S(1) составляют 1.733(4) и 1.751(4) Å. Угол перегиба по линии P—S в структурно схожем бромиде 10-фенил-10-бутилфенилтиафосфония составляет 159.3°.

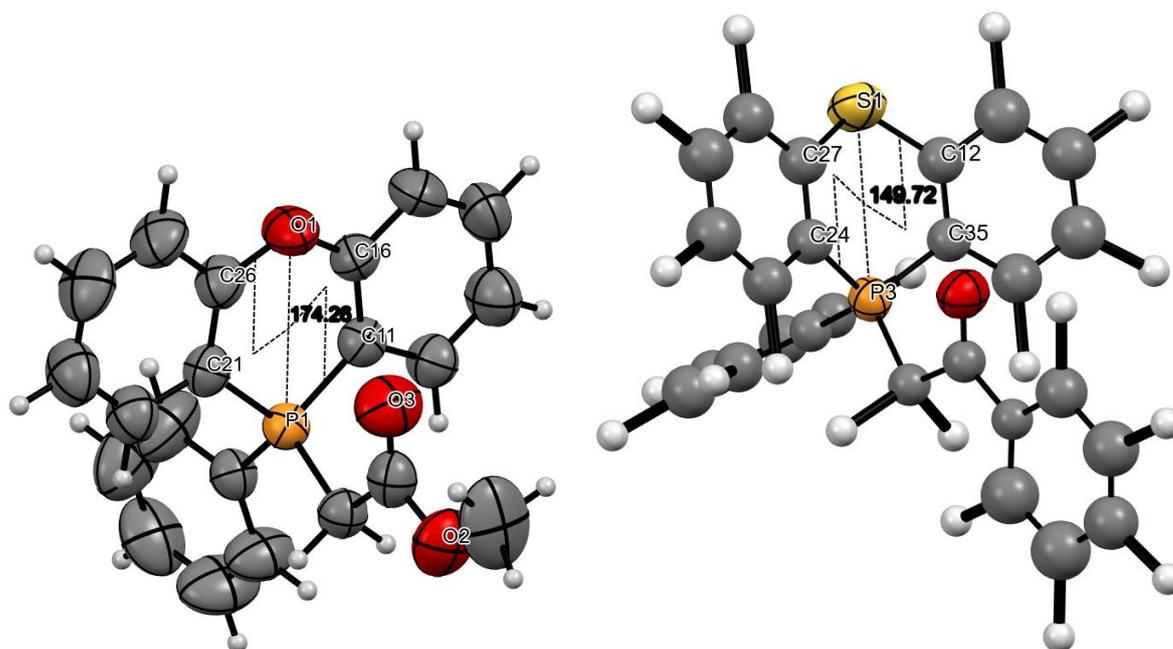


Рисунок 5. Структуры фосфониевых катионов солей **8b** (CCDC 1987446, слева) и **9a** (CCDC 2369958, справа) по данным PCA монокристаллов.

Таким образом, в результате данного синтетического этапа была получена серия триарилфосфониевых солей с различными гетероатомами в составе гетероциклического фосфониевого фрагмента и акцепторными заместителями разнообразной природы, что обеспечивает возможность последующего анализа зависимостей *структура – активность*.

Для синтеза фосфониевых илидов **10a-e**, **11a-e** в зависимости от природы акцепторной группы в составе солей, были использованы различные депротонирующие агенты (Схема 15). Условия проведения реакции и выходы приведены в Таблице 3.

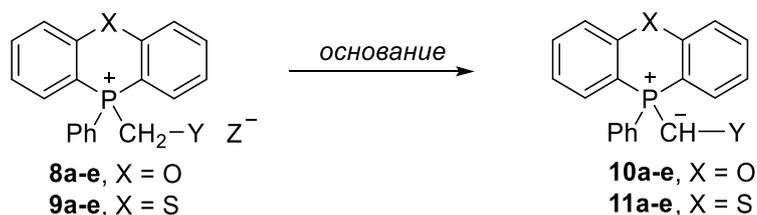


Схема 15. Синтез илидов **10a-e** и **11a-e**.

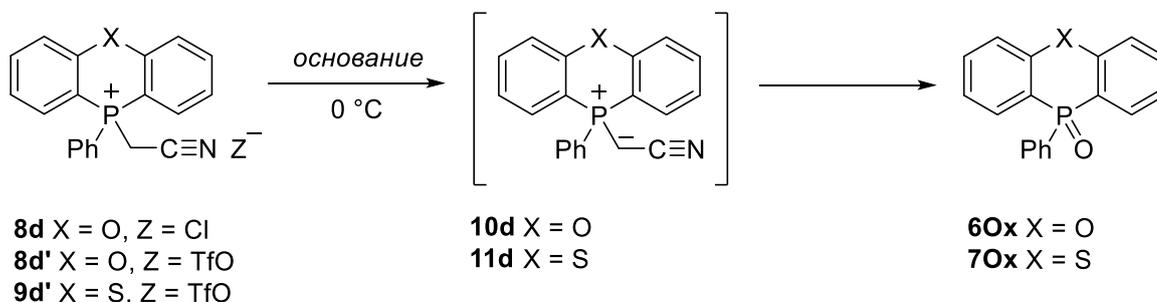
Таблица 3. Условия синтеза и выходы фосфониевых илидов **10a-e**, **11a-e**.

X	Илид	Y	Условия	Выход
O	10a	COPh	MeONa/MeOH, 0 °C	93%
	10b	CO ₂ Me	MeONa/MeOH, 0 °C	98%
	10c	CO ₂ Et	EtONa/EtOH, 0 °C	100%
	10d^a	C≡N	MeONa/MeOH, 0 °C	^a
	10e	PO(OEt) ₂	NaH/ТГФ, 0 °C	100%
S	11a	COPh	MeONa/MeOH, 0 °C	97%
	11b	CO ₂ Me	MeONa/MeOH, 0 °C	94%
	11c	CO ₂ Et	EtONa/EtOH, 0 °C	93%
	11d^a	C≡N	MeONa/MeOH, 0 °C	^a
	11e	PO(OEt) ₂	NaH/ТГФ, 0 °C	100%

^aНе были выделены в индивидуальном виде.

Для получения карбонилзамещённых фосфониевых илидов **10a-c**, **11a-c** депротонирование солей **8a-c**, **9a-c** проводили алкоголятом натрия в соответствующем спирте. Депротонирование солей **8e** и **9e**, содержащих диэтоксифосфорильную группу, осуществляли с использованием в качестве основания гидроксида натрия. Выходы илидов во всех случаях близки к количественным.

Фосфониевые илиды **10d** и **11d**, содержащие нитрильную акцепторную группу, оказались нестабильными при выделении, вне зависимости от использованного основания, приводя во всех случаях к количественному окислению до фосфиноксида, о чем свидетельствует появление сигнала в области $\delta_P - 0.5$ м.д в спектре ЯМР ³¹P [137] (Схема 16), поэтому для дальнейшего окисления в смешанный илид они использовались *in situ*.

Схема 16. Гидролиз цианозамещенных илидов **10d** и **11d**.

Илиды **10a-c,e** и **11a-c,e** представляют собой стабильные в кристаллическом виде соединения, их строение и состав подтвержден полным набором необходимых физико-химических методов анализа. Рентгеноструктурный анализ фосфорана **11c** показал, что длина связи P(1)—C(1) составляет 1.696 Å, связи C(1)—C(2) – 1.407 Å, а связи C(2)—O(2) – 1.231 Å и имеют значения, типичные для алкоксикарбонилзамещенных фосфоранов с высокой степенью двоевязности связи C(1)—C(2) [142]. Центральный цикл имеет конформацию ванны. Максимальное отклонение атомов P(1) и S(1) от плоскости, в которой находятся атомы углерода центрального цикла, составляет 0.57 и 0.50 Å, соответственно. Торсионный угол C(26)—S(1)—P(1)—C(31) равен 139.2° (Рисунок 6).

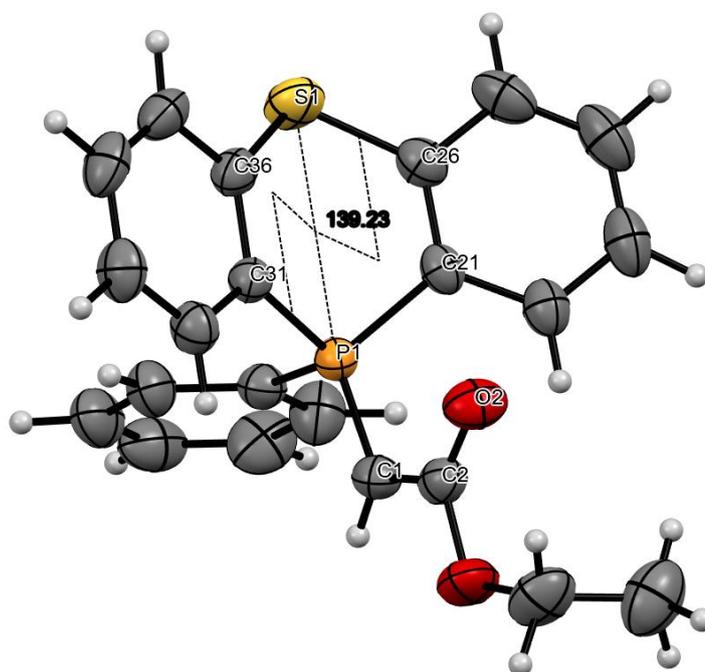


Рисунок 6. Структура фосфониевого илида **11c** (CCDC 2369900).

Смешанные фосфониево-иодониевые илиды были синтезированы окислением илидов **10a-e** и **11a-e** раствором фенилиодозодиацетата в метаноле с последующим осаждением целевых смешанных илидов действием водного раствора тетрафторборной или гексафторфосфорной кислоты (Схема 17). Полученные соединения стабильны при комнатной температуре в кристаллическом виде. Условия проведения реакции и выходы приведены в Таблице 4.

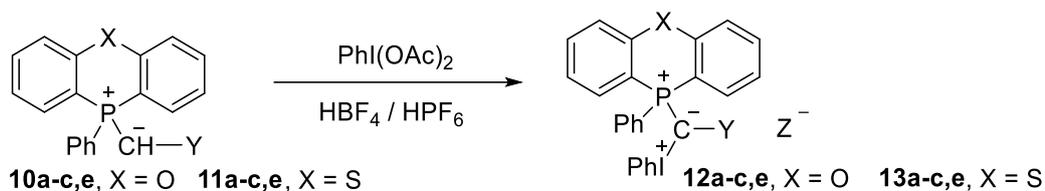


Схема 17. Синтез смешанных илидов **12a-c,e** и **13a-c,e**.

Таблица 4. Условия синтеза и выходы смешанных илидов **12a-e** и **13a-e**.

X	P,I-илид	Y	Z	Условия	Выход
O	12a	COPh	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	84%
	12a'	COPh	PF ₆	1) MeOH, 0 °C; 2) HPF ₆ (60%)	73%
	12b	CO ₂ Me	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	96%
	12b'	CO ₂ Me	PF ₆	1) MeOH, 0 °C; 2) HPF ₆ (60%)	92%
	12c	CO ₂ Et	BF ₄	1) EtOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	87%
	12e	PO(OEt) ₂	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	79%
S	13a	COPh	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	99%
	13b	CO ₂ Me	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	73%
	13c	CO ₂ Et	BF ₄	1) EtOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	65%
	13e	PO(OEt) ₂	BF ₄	1) MeOH, 0 °C; 2) HBF ₄ (50%)	70%

Как было отмечено ранее, синтез смешанных илидов **12d,d'** и **13d**, стабилизированных цианогруппой, был проведен как *one-pot* процесс из фосфониевых солей (Схема 18).

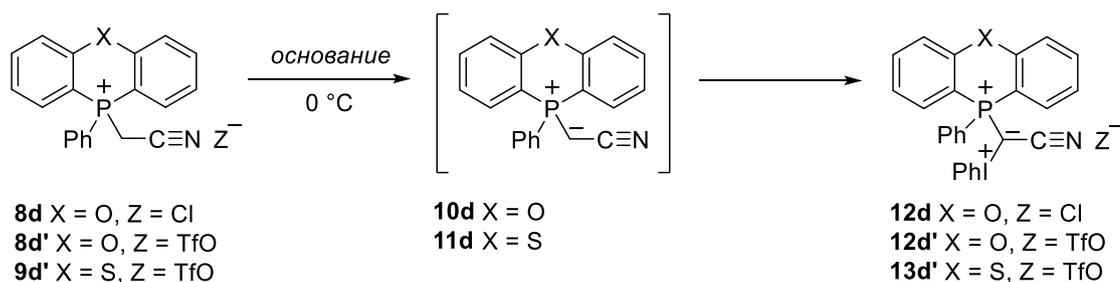


Схема 18. Синтез цианозамещенных смешанных илидов **12d** и **13d**.

Смешанный илид **12d** при проведении синтеза из соли **8d**, содержащей хлорид-ион, выпадает в осадок в виде хлорида [116] уже на этапе добавления фенилиодоацетата. Молекулярный состав соединения **12d** подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения. Однако, полностью охарактеризовать данный илид не удалось в виду его высокой лабильности во всех опробованных растворителях. Мы предположили, что такая неустойчивость илидов **12d** и **13d** может быть вызвана нуклеофильной природой противоиона. Чтобы повысить стабильность

цианозамещенного илида, потребовалась замена противоиона на ненуклеофильный трифлат-ион, который вводился в молекулу ещё на этапе алкилирования. Полученные таким образом смешанные илиды **12d'** и **13d'** представляют собой стабильные соединения, выделенные и охарактеризованные полным набором спектральных данных.

Структуры смешанных илидов **12e** и **13c** были подтверждены данными РСА монокристалла (Рисунок 7). Длины связей P(1)—C(1) илидов **12e** и **13c** составляют 1.719 и 1.727 Å, соответственно, что является типичными значениями для смешанных P,I-илидов [106]. Для илида **12e** длина связи C(1)—P(2) 1.698 Å. Длина связи C(1)—C(2) илида **13c** составляет 1.417 Å, связи C(2)—O(1) – 1.236 Å. Эти данные позволяют констатировать наличие высокой степени двоевязанности между атомами C(1)—C(2) в этом фрагменте илида **13c**. Была проведена оптимизация геометрии фосфониевых катионов **12e** и **13c** в вакууме методом функционала плотности.⁶ Согласно расчетам торсионный угол C(26)—O(4)—P(1)—C(31) в **12e** равен 165.9°, в то время как в кристалле соответствующий угол равен 153.5°. Торсионный угол C(32)—S(1)—P(1)—C(21) в **13c** для оптимизированной и исходной геометрии равен 137.9° и 136.2°, соответственно. Таким образом, циклический феноксафосфониевый фрагмент в **12e** имеет более плоскую геометрию, чем дибензотиафосфониевый фрагмент в **13c**.

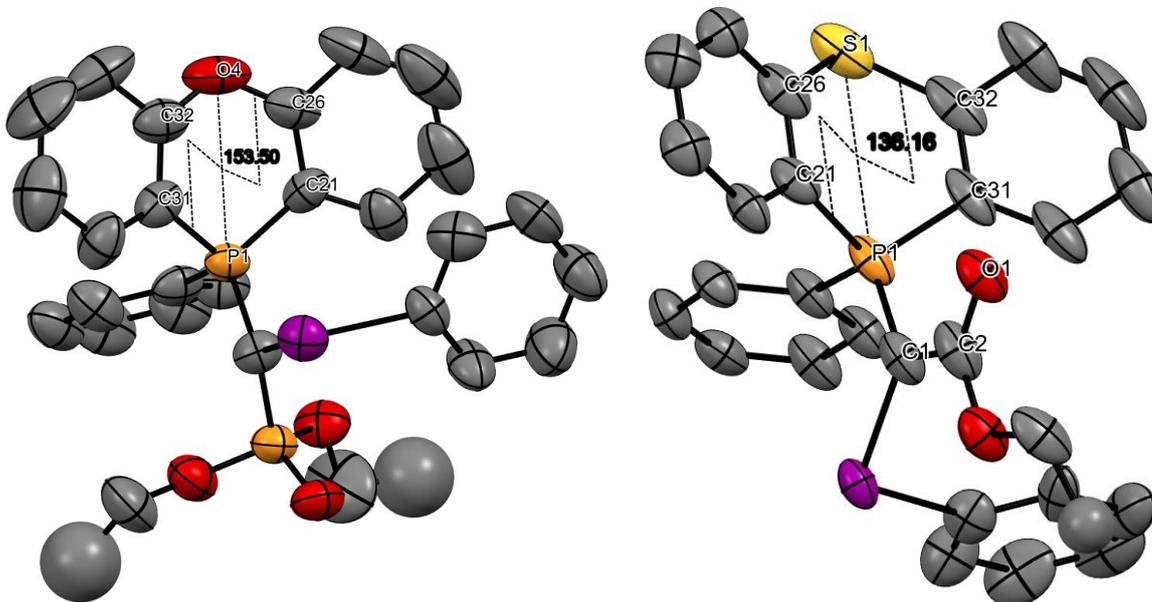


Рисунок 7. Кристаллические структуры илидов **12e** (CCDC 2255770, слева) и **13c** (CCDC 2369908, справа).

⁶ Квантово-химические расчеты были проведены ведущим научным сотрудником кафедры общей химии химического факультета МГУ, д.ф.-м.н. Чернышевым В.В.

При дальнейшем обсуждении химических свойств новых фосфониевых и смешанных фосфониево-иодониевых илидов потребовалось задействовать модельные ациклические триарилфосфониевые илиды, используемые для корректной оценки вклада мезомерной донорной группы, а именно мостикового атома кислорода в составе илидов **12a-e**, в реакционную способность данных илидов. Для этого был синтезирован смешанный илид **IVa** по литературной методике [124] и новые метоксифенилдифенилфосфониевые илиды **IVb,c**, содержащие метоксигруппу в различных положениях ароматического кольца. Синтез метоксизамещенных илидов был осуществлен по стандартной схеме. Исходные метоксифенилдифенилфосфины **Ib,c** получали *one pot* в две стадии кипячением броманизолов с магниевой стружкой и последующим введением их в реакцию нуклеофильного замещения с дифенилхлорфосфином [143, 144]. В ходе трехстадийного синтеза были получены целевые илиды **IVa-c** (Схема 19).

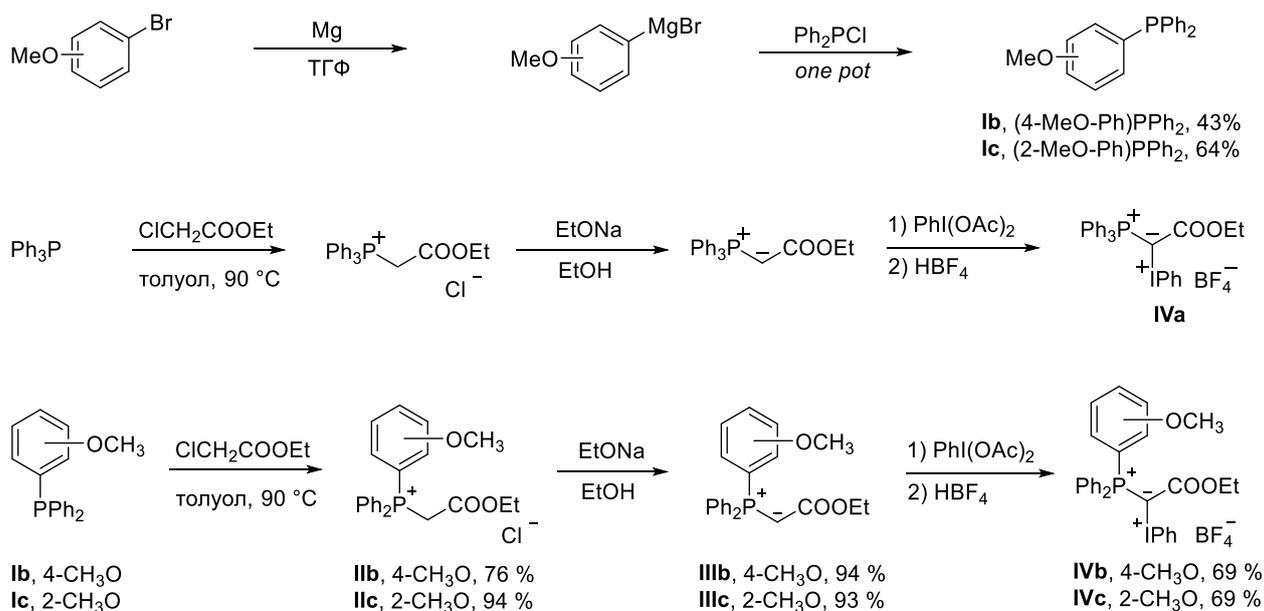


Схема 19. Синтез модельных смешанных илидов **IVa-c**.

3.2.2. Спектральные характеристики смешанных илидов и их синтетических предшественников

Большинство солей, а также все фосфониевые илиды, послужившие исходными веществами для синтеза конформационно закрепленных P,I-илидов, являются новыми соединениями. Поэтому мы провели сравнительный анализ спектральных свойств синтезированных соединений, содержащих циклический гетерофосфантеновый фрагмент и их ациклических аналогов.

Известно, что включение атома фосфора в состав циклической системы существенно влияет на величину химического сдвига в спектрах ЯМР ^{31}P [145]. Для циклических фосфинов и их фосфониевых производных сигнал в спектрах ^{31}P смещен в сильное поле по сравнению с ациклическими аналогами. В ряду фосфинов это иллюстрируется следующим рядом: сигнал трифенилфосфина в спектре ^{31}P расположен при $\delta_{\text{P}} - 6.0$ м.д., для пятичленного фенилдибензофосфола **1** наблюдается минимальное изменение химического сдвига до $\delta_{\text{P}} - 10.3$ м.д., сигнал шестичленного фенилдибензотиафосфинина **7** наблюдается при $\delta_{\text{P}} - 19.2$ м.д., а атом фосфора в фенилфеноксафосфинине **6** уже значительно экранирован: сигнал находится при $\delta_{\text{P}} - 54.0$ м.д.

Спектральные характеристики фосфониевых солей **8a-e**, **9a-e**

Ключевыми признаками образования фосфониевых солей являются смещение сигнала ^{31}P в спектрах ЯМР в более слабое поле по сравнению с исходными фосфинами и появление характерных дублетов метиленовой группы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . В случае диэтоксифосфорильных производных **8e**, **9e** помимо изменения химического сдвига сигнала ^{31}P по сравнению с исходными фосфинами меняется и мультиплетность сигнала за счет появления КССВ $^2J_{\text{PP}}$ – в спектрах ^{31}P солей **8e**, **9e** наблюдается пара дублетов. Ключевые характеристичные сигналы метиленовой группы фосфониевых солей представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Ключевые спектральные характеристики фосфониевых солей **8a-e**, **9a-e**.

Соль	^1H (CH_2), м.д. (Гц)	^{13}C (CH_2), м.д. (Гц)	^{31}P , м.д. (Гц)
8a	6.33 (д, $^2J_{\text{HP}} = 12.3$)	36.7 (д, $^1J_{\text{CP}} = 62.4$)	- 8.9
8b	5.33 (д, $^2J_{\text{HP}} = 14.2$)	31.0 (д, $^1J_{\text{CP}} = 50.6$)	- 9.0
8c	5.64 (д, $^2J_{\text{HP}} = 14.4$)	31.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 57.7$)	- 8.9
8d	6.04 (д, $^2J_{\text{HP}} = 16.1$)	17.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 56.1$)	- 6.7
8d'	6.03 (д, $^2J_{\text{HP}} = 16.2$)	17.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 56.0$)	- 6.9
8e	4.19 (дд, $^2J_{\text{HP}} = 19.3$, $^2J_{\text{HP}} = 15.9$)	23.1 (дд, $^1J_{\text{CP}} =$ 134.7, $^1J_{\text{CP}} = 54.2$)	-9.3 ($^2J_{\text{PP}} = 13.4$), 14.2 (уш.)
9a	6.39 (д, $^2J_{\text{HP}} = 12.1$)	35.4 (д, $^1J_{\text{CP}} = 63.0$)	6.4
9b	5.63 (д, $^2J_{\text{HP}} = 13.2$)	28.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 59.6$)	5.6
9c	5.55 (д, $^2J_{\text{HP}} = 13.3$)	29.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 57.2$)	5.6
9d'	5.01 (д, $^2J_{\text{HP}} = 15.2$)	12.8 (д, $^1J_{\text{CP}} = 57.2$)	6.8
9e	4.07 (дд, $^2J_{\text{HP}} = 18.8$, $^2J_{\text{HP}} = 16.1$)	19.6 (дд, $^1J_{\text{CP}} =$ 133.3, $^1J_{\text{CP}} = 51.9$)	5.0 ($^2J_{\text{PP}} = 12.0$), 13.9 ($^2J_{\text{PP}} = 12.0$)

Для корректной регистрации сигналов метиленовых групп солей **8b,c** и **9b,c**, содержащих карбоксильные группы, необходимо использовать специально осушенный дейтерорастворитель, поскольку присутствие следов воды приводит к дейтерообмену (Схема 20) и искажению сигнала (Рисунок 8).

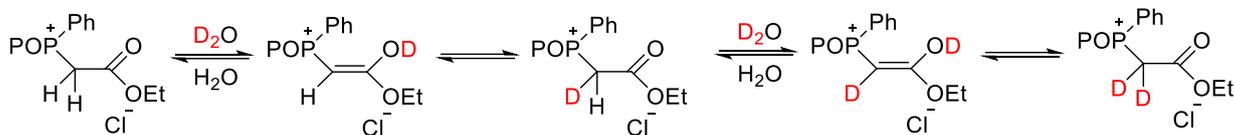


Схема 20. Дейтерообмен, реализующийся во влажном ДМСО- d_6 на примере соли **8c**.

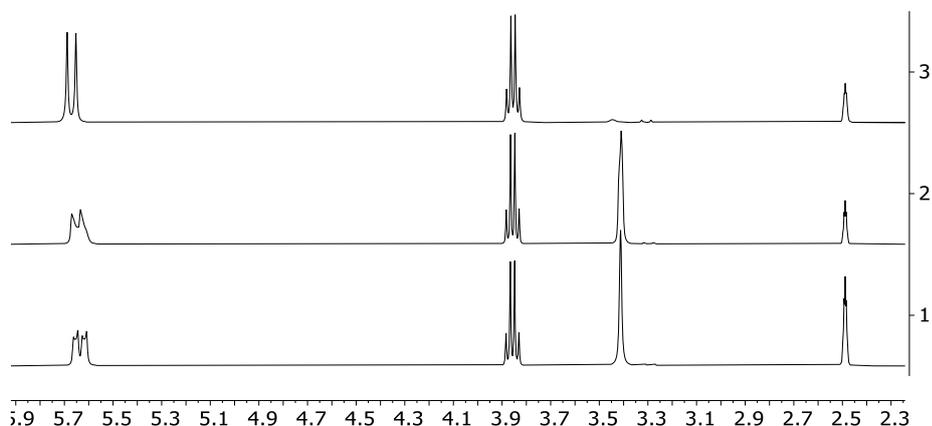


Рисунок 8. Фрагмент спектров ЯМР ^1H одного и того же образца этоксикарбонильной соли **8c**, зарегистрированный в сухом ДМСО- d_6 (3), зарегистрированный повторно после нескольких дней хранения на воздухе (2) и образца, растворенного во влажном ДМСО- d_6 (1).

Спектральные характеристики фосфониевых илидов **10a-c,e**, **11a-c,e**

Ключевым признаком образования фосфониевых илидов является появление сигнала в спектре ^{31}P в области более сильного поля по сравнению с исходными фосфониевыми солями и сигнала метиновой группы в спектрах ^1H и ^{13}C с характеристическими значениями $^2J_{\text{HP}}$ и $^1J_{\text{CP}}$. Ключевые характеристические сигналы представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Ключевые спектральные характеристики фосфониевых илидов **10a-c,e** и **11a-c,e**.

Илид	^1H (СН), м.д. (Гц)	^{13}C (СН), м.д. (Гц)	^{31}P , м.д. (Гц)
10a	4.33 (д, $^2J_{\text{HP}} = 27.1$)	48.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 119.5$)	- 15.4
10b	2.77 (д, $^2J_{\text{HP}} = 23.5$)	27.4 (д, $^1J_{\text{CP}} = 136.7$)	- 11.6
	2.94 (д, $^2J_{\text{HP}} = 24.7$)	28.9 (д, $^1J_{\text{CP}} = 129.0$)	- 12.6
10c	2.90 (уш.)	27.4 (уш.)	- 11.8
		28.9 (уш.)	- 12.6
10e	3.49 – 3.65 (м)	5.2 (дд, $^1J_{\text{CP}} = 208.9$, $^1J_{\text{CP}} = 122.6$)	- 9.0 ($^2J_{\text{PP}} = 36.1$), 32.6 ($^2J_{\text{PP}} = 36.1$)
11a	4.06 (д, $^2J_{\text{HP}} = 26.4$)	44.1 (д, $^1J_{\text{CP}} = 118.9$)	2.4
11b	2.53 (уш.)	24.4 (д, $^1J_{\text{CP}} = 129.8$)	4.7 (уш.)
11c	2.52 (уш.)	24.8 (д, $^1J_{\text{CP}} = 130.0$)	4.5
			5.2
11e	3.27 – 3.42 (м)	4.3 (дд, $^1J_{\text{CP}} = 205.3$, $^1J_{\text{CP}} = 121.7$)	7.0 ($^2J_{\text{PP}} = 35.9$), 31.8 ($^2J_{\text{PP}} = 35.9$)

Известно, что илиды, стабилизированные мезомерными акцепторными заместителями, существуют в растворах в виде смесей геометрических изомеров за счет значительной двоевязности по связи С—С, что приводит к уширению линий в спектрах ЯМР в результате коалесценции сигналов двух изомеров или появлению удвоенного набора сигналов, соответствующих двум геометрическим изомерам [146-148]. Кроме того, было показано, что динамические процессы с временами, сопоставимыми со временем регистрации спектров ЯМР и приводящие к уширению спектральной линии сигналов протонов метиновой группы не ограничиваются внутримолекулярным процессом изомеризации, но и обусловлены межмолекулярным протонным обменом [148, 149]. В качестве сопряженной кислоты и источника протона могут выступать следовые количества воды, спирта или фосфониевой соли (в таком случае протонный обмен реализуется как трансилидирование) [150, 151]. Процессы, описанные выше, проиллюстрированы на Схеме 21.

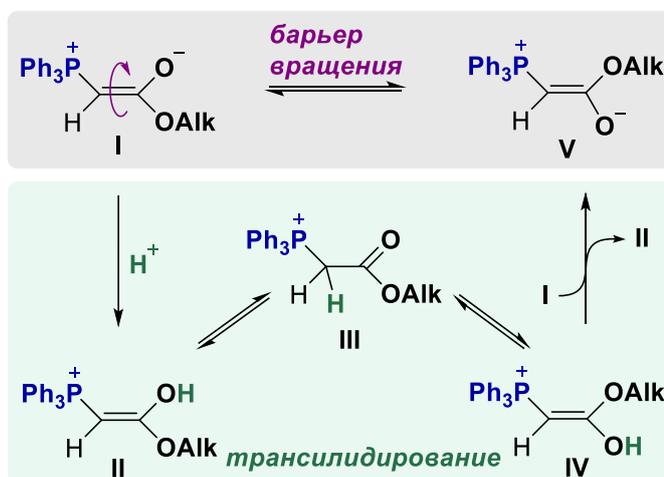


Схема 21. Процессы, приводящие к уширению линий сигналов в спектрах ЯМР илидов.

Алкоксикарбонилзамещенные илиды **10b,c** и **11b,c** имеют удвоенный набор сигналов в спектрах ЯМР при комнатной температуре аналогично трифенилфосфониевым илидам, стабилизированным сложноэфирными группами [152, 153], что проиллюстрировано на примере илида **10b** (Рисунок 9).

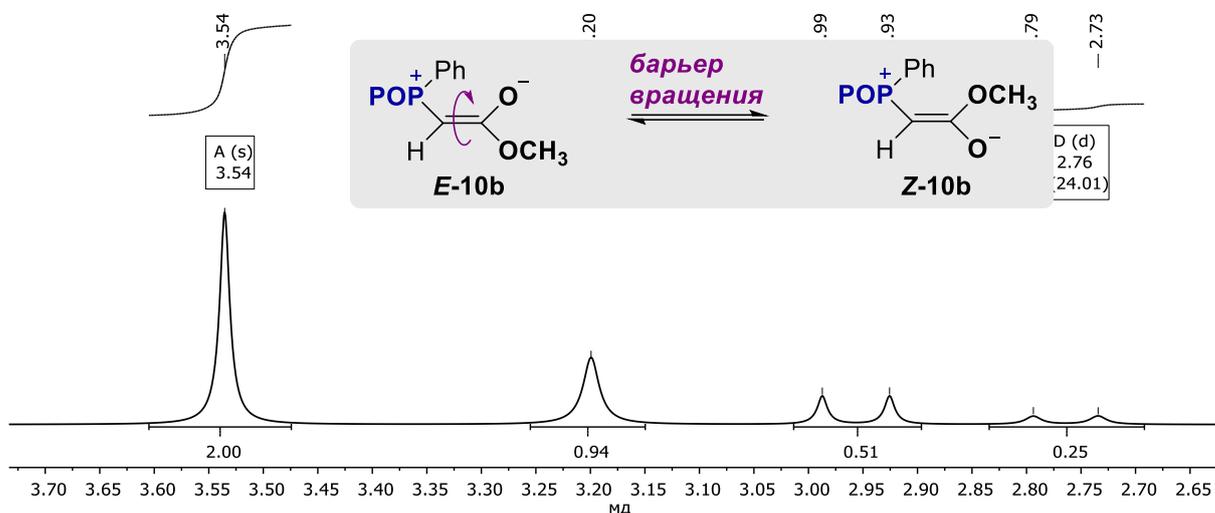


Рисунок 9. Фрагмент спектра ЯМР ^1H фосфониевого илида **10b**. Синглетные сигналы относятся к протонам метильной группы, дублетные – к метиновому протону геометрических изомеров.

На примере дибензотиафосфониевого илида **11b**, стабилизированного сложноэфирной метоксикарбонильной группой, мы продемонстрировали изменение характера сигналов в спектрах $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ в диапазоне от 5 до 55 °C (Рисунок 10).⁷

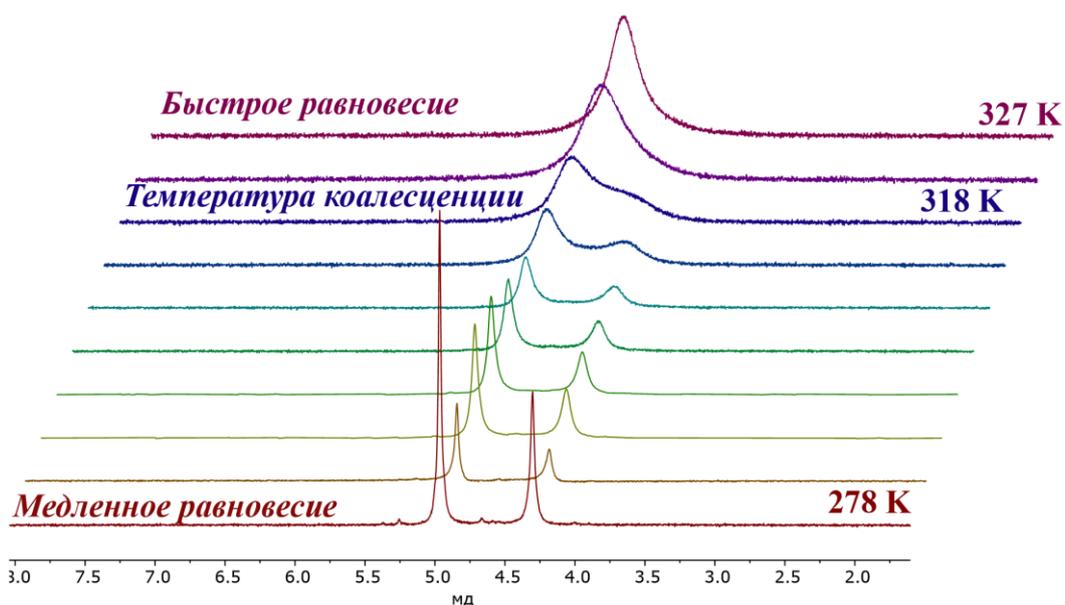


Рисунок 10. Спектры динамического ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединения **11b**.

⁷ Динамические, селективные и корреляционные эксперименты ЯМР, результаты которых приведены здесь и далее по тексту были проведены совместно с старшим научным сотрудником кафедры органической химии Химического факультета МГУ, к.ф.-м.н. Рознятовским В.А. и научным сотрудником Центра магнитной спектроскопии ИБХФ РАН, к.х.н. Левиной И.И.

Следует отметить, что форма и полуширина линий сигналов илидов в спектрах ЯМР при одинаковой температуре существенным образом определяются следовыми количествами подвижных протонов. Эксперимент 1D-EXSY показал, что сам равновесный процесс изомеризации **11b** в исследованных нами условиях, не исключающих присутствия ни следов влаги, ни сопряженной кислоты, реализуется через межмолекулярное взаимодействие за счет протонного обмена (Рисунок 11).

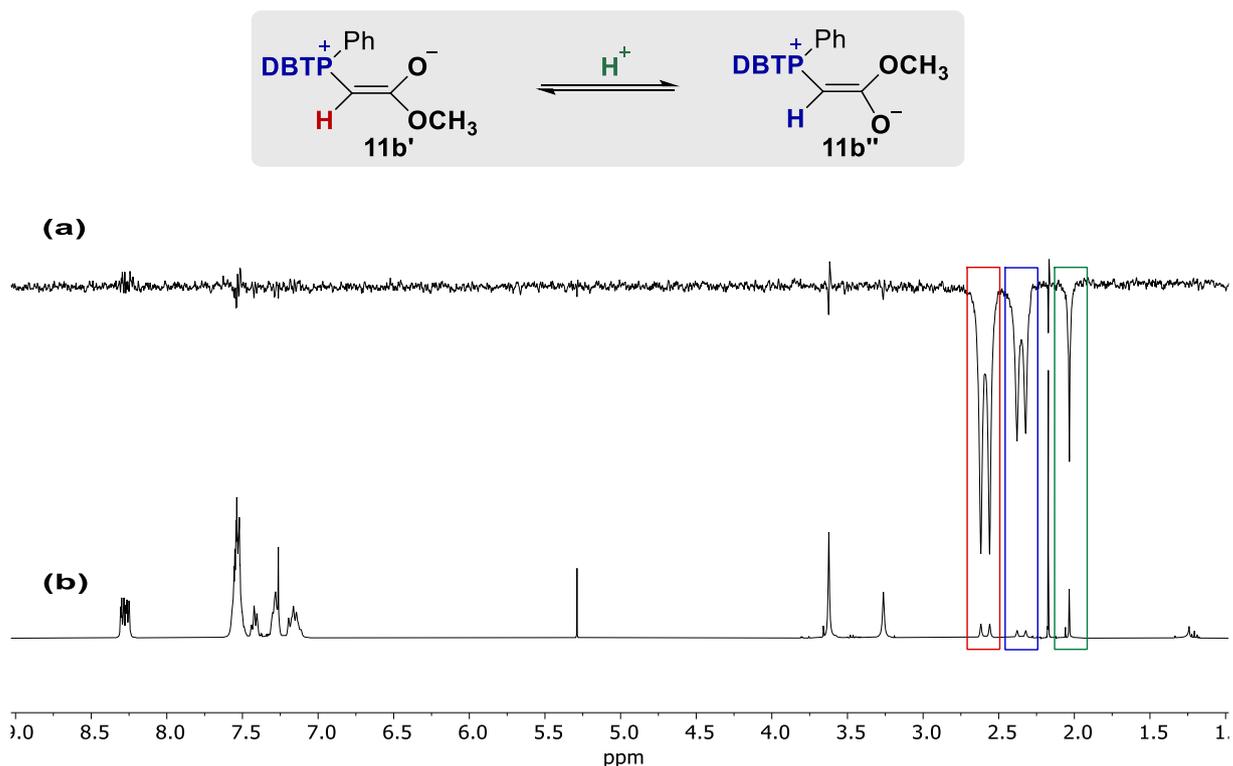


Рисунок 11. (а) 1D-EXSY илида **11b** при насыщении сигнала при $\delta_{\text{H}} 2.59$; (б) спектр ЯМР ^1H илида **11b**.

При обработке раствора **11b** в дейтерохлороформе γ -окисью алюминия и последующим ее отделением в спектре ^1H илида **11b** уширенный сигнал протона метиновой группы преобразуется в пару дублетов различной интегральной интенсивности с $^2J_{\text{HP}} = 22.9$ и 23.6 Гц. Уширенный сигнал при $\delta_{\text{H}} 3.48$ м.д., соответствующий протонам метильной группы, разрешается в два синглета при $\delta_{\text{H}} 3.26$ и $\delta_{\text{H}} 3.62$ м.д. (Рисунок 12). При добавлении к полученному раствору одной капли дейтерированной воды интенсивность сигнала протона при илидном атоме углерода уменьшается вплоть до исчезновения.

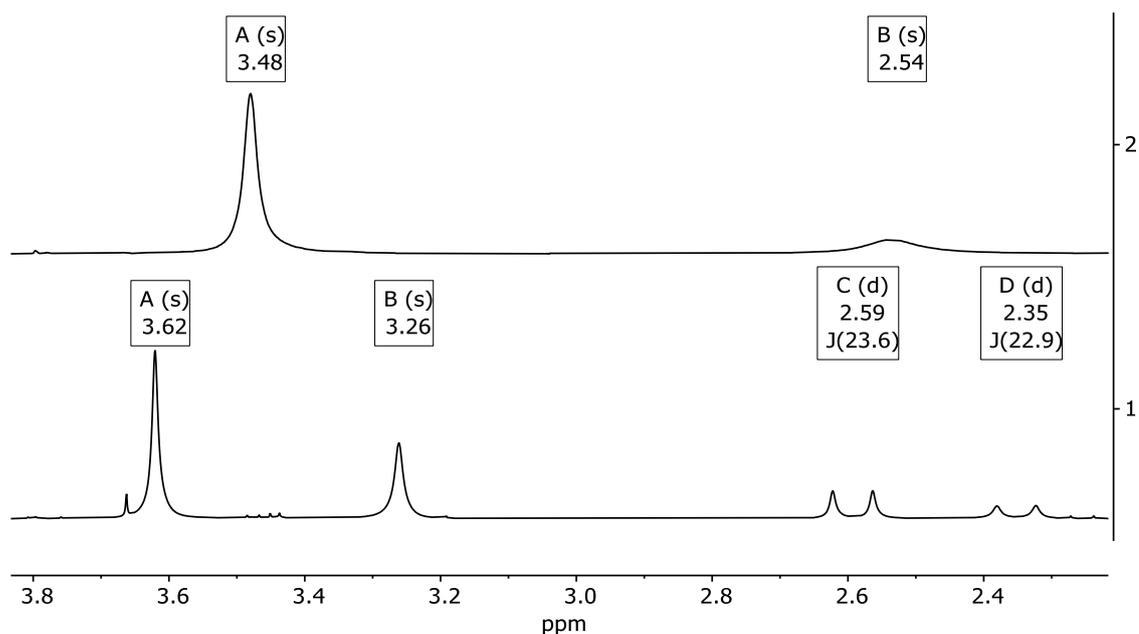


Рисунок 12. Фрагменты спектров ^1H соединения **11b**, зарегистрированные в CDCl_3 при комнатной температуре до (2) и после (1) обработки раствора $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Для иллада **10c** наблюдается аналогичный эффект. Обработка раствора иллада **10c** в хлороформе порошком прокаленной гамма-окси алюминия с последующим отделением твердых частиц приводит к разрешению сигналов метиновых групп для двух геометрических изомеров в спектре ^{13}C при $\delta_{\text{C}} 27.6$ и $\delta_{\text{C}} 29.2$ м.д. с $^1J_{\text{CP}} = 136.1$ и $^1J_{\text{CP}} = 125.4$ Гц, соответственно ().

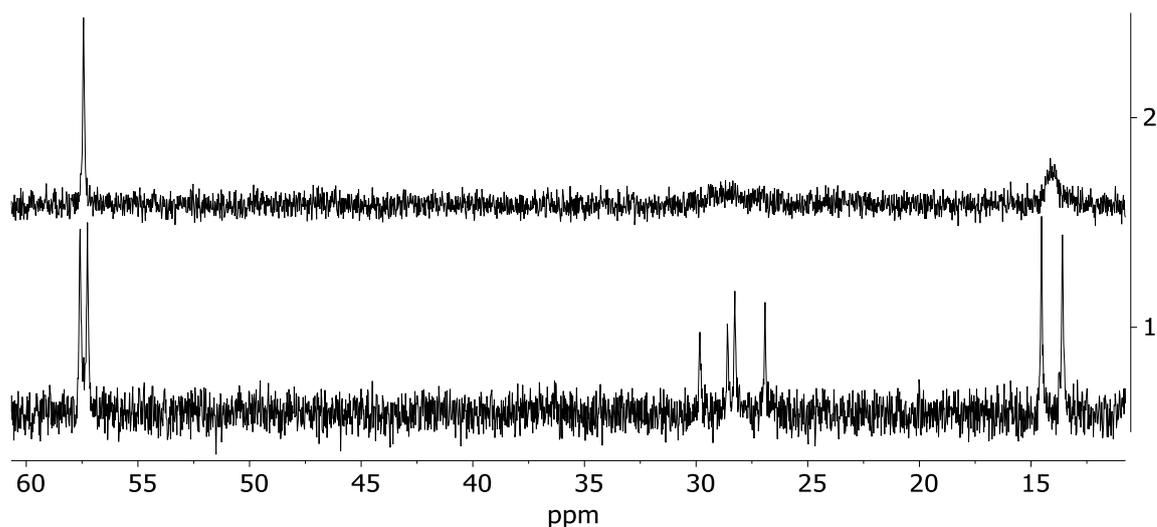


Рисунок 13. Фрагмент спектра ^{13}C образца иллада **11c**, зарегистрированный в CDCl_3 (2); зарегистрированный повторно после обработки раствора окисью алюминия (1).

Уширение линий сигналов *ipso*-атомов углерода трициклического фрагмента в спектрах ^{13}C илидов **11b,c**, связан о, возможно, с ограниченной конформационной подвижностью центрального 1,4-тиафосфониевого кольца (Рисунок 14). Для феноксафосфониевых илидов **10b,c**, характеризующихся плоским строением центрального цикла, подобное уширение не наблюдается.

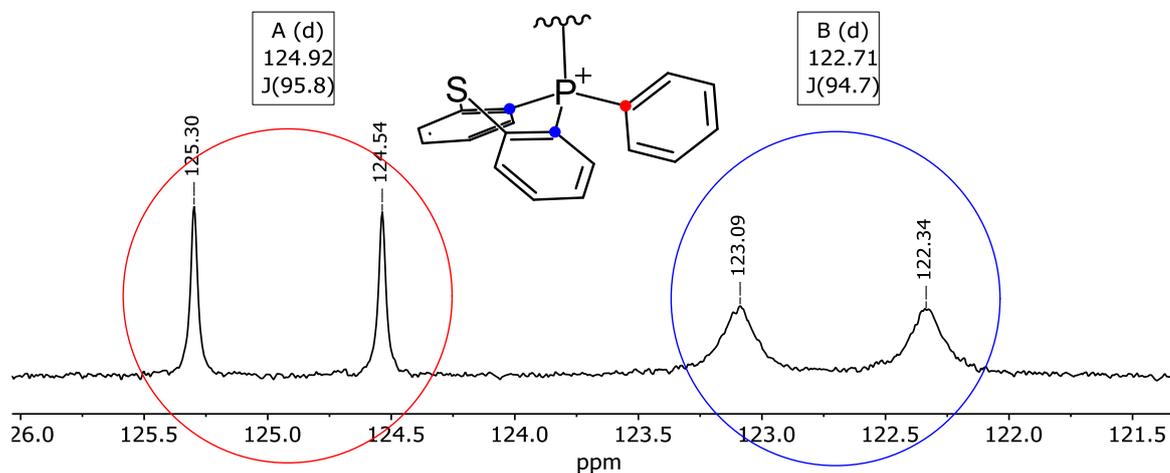


Рисунок 14. Фрагмент спектра ЯМР ^{13}C соединения **11b**.

В спектрах ^1H илидов **10a** и **11a**, стабилизированных бензоильной группой, при комнатной температуре присутствуют по одному дублету протонов метиновых групп при δ_{H} 4.33 м.д. с $^2J_{\text{HP}} = 27.1$ Гц и δ_{H} 4.06 м.д. с $^2J_{\text{HP}} = 26.4$ Гц, соответственно, что свидетельствует о их существовании в растворе в виде единственного изомера.

В силу чувствительности спектров ЯМР к наличию в растворах илидов даже следовых количеств подвижных протонов, а также сложности с разделением двух факторов – изомеризации и протонного обмена – количественная оценка энергии изомеризации в растворе этим методом представляется затруднительной [154], поэтому для разрешения этой проблемы были привлечены квантово-химические методы. Проведённые методом DFT расчёты процесса изомеризации фосфониевых илидов **10a,c** представлены на Рисунке 15.⁸

⁸ Квантово-химические расчёты были выполнены научным сотрудником кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ Писаревым С.А.

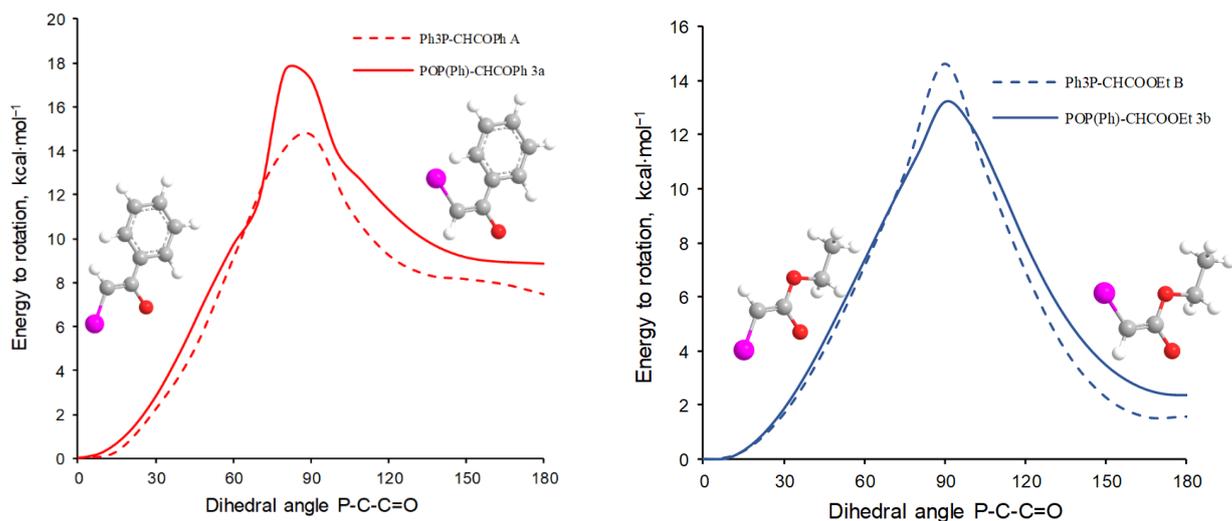


Рисунок 15. Энергетические диаграммы изомеризации илидов **10a** (слева) и **10c** (справа). Курсивом приведены диаграммы соответствующих трифенилфосфониевых аналогов.

Было установлено, что разница рассчитанных энергий *E*- и *Z*-изомеров илида **10a** составляет 8.0 ккал/моль, тогда как соответствующая разница для этоксикарбонильного илида **10c** составила лишь 2.4 ккал/моль (Таблица 7). Это свидетельствует о том, что в отличие от алкоксикарбонильного илида **10c**, бензоилзамещённый илид существует в растворе в виде единственного *Z*-изомера, что согласуется с полученными нами экспериментальными данными, а также литературными данными для трифенилфосфониевых илидов [153].

Таблица 7. Относительный вклад и разность энергий геометрических изомеров илидов **10a,c**.

	 10a'	 10a''	 10c'	 10c''
Относительный вклад ^[a]	100%	0%	53%	47%
Разница в энергии ^[b]	8.0 (ккал·моль ⁻¹)		2.4 (ккал·моль ⁻¹)	
	Более стабильный	Менее стабильный	Более стабильный	Менее стабильный

[a] Оценен на основании относительной интегральной интенсивности сигналов изомеров. Отнесения сделаны на основании расчетов DFT и литературных данных для трифенилфосфониевых илидов [153]. [b] Оценка на основании расчетов DFT.

Спектральные характеристики смешанных илидов 12а-е, 13а-е

Ключевым признаком образования фосфониево-иодониевых илидов является смещение сигнала в спектрах ^{31}P в более слабое поле по сравнению с фосфониевыми илидами (Таблица 8).

Таблица 8. Ключевые спектральные характеристики смешанных илидов 12а-е и 13а-е.

Смешанный илид	^{13}C ($\text{C}_{\text{илид}}$), м.д. (Гц)	^{31}P , м.д. (Гц)
12а	Экранирован	– 5.4 (уш.)
12а'	Экранирован	– 5.1 (уш.), – 144.1 (гептет, $^1J_{\text{PF}} = 711$)
12b	Экранирован	– 2.8 (уш.)
12b'	Экранирован	– 3.0 (уш.), – 144.2 (гептет, $^1J_{\text{PF}} = 712$)
12c	Экранирован	– 3.2 (уш.)
12d'	3.9 (д, $^1J_{\text{CP}} = 126.7$)	– 2.8 (уш.)
12e	5.2 (дд, $^1J_{\text{CP}} = 208.9$, $^1J_{\text{CP}} = 122.6$)	– 0.7 ($^2J_{\text{PP}} = 49.5$), 23.2 ($^2J_{\text{PP}} = 49.5$)
13а	Экранирован	11.5 (уш.)
13b	Экранирован	13.4 (уш.), 14.3 (уш.)
13c	Экранирован	13.6 (уш.), 14.4 (уш.)
13d'	– 3.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 130.3$)	15.5 (уш.)
13e	3.1 (дд, $^1J_{\text{CP}} = 210.0$, $^1J_{\text{CP}} = 123.6$)	16.0 ($^2J_{\text{PP}} = 47.6$), 23.2 ($^2J_{\text{PP}} = 47.6$)

В спектрах ^{31}P илидов 12а-с и 13а-с, содержащих заместители карбонильной природы, при комнатной температуре наблюдается характерное уширение сигнала за счет заторможенного вращения вокруг связи между илидным и карбонильным атомами углерода. Этот процесс аналогичен тому, что был описан выше для фосфониевых илидов. (Рисунок 16).

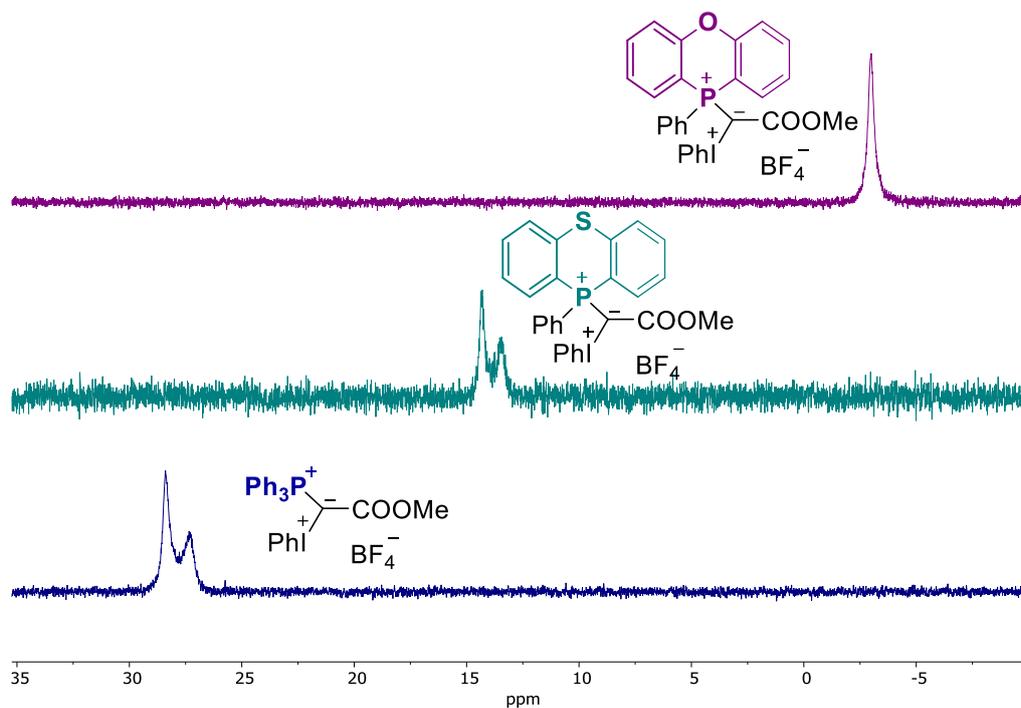


Рисунок 16. Фрагменты спектров $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ зарегистрированных в ДМСО- d_6 при комнатной температуре метоксикарбонилзамещенных илидов с различным типом фосфониевого фрагмента.

Сравнение характера сигналов в спектрах $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ метоксикарбонилзамещенных илидов позволяет сделать вывод, что величины барьеров изомеризации илида **13b** и трифенилфосфониевого илида сопоставимы между собой и несколько выше, чем соответствующая величина для феноксафосфониевого илида **12b** [155, 156].

3.2.3 Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность для фосфониевых солей **8b**, **9b** и смешанных илидов **12a-c**, **13a,b**

Оценка антипролиферативной активности солей **8b**, **9b**, смешанных илидов **12a-c**, **13a,b** и модельного илида $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$ по отношению к клеточным линиям рака человека была проведена с использованием стандартного колориметрический МТТ-теста.⁹ При этом использовались разнообразные клеточные линии: карцинома толстой кишки НСТ116, карцинома молочной железы МСF7, аденокарцинома легкого А549. В качестве положительного контроля выступал классический противоопухолевый препарат цисплатин (ДМСО использовался в качестве отрицательного контроля). Полученные результаты представлены в Таблице 9.

⁹ Испытания были проведены в лаборатории биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., н.с. Шутковым И.А.

Таблица 9. Значения IC₅₀ (мкМ) для соединений **8b**, **9b**, **12a-c**, **13a-c** и Ph₃P⁺C⁻(I⁺Ph)COPh BF₄⁻.^a

Соединение	A549	HCT116	MCF7
$\begin{array}{c} \text{POP}^+ \text{Ph} \quad \text{Br}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{COOCH}_3 \\ \mathbf{8b} \end{array}$	51±4	71.8±2.2	47.2±1.4
$\begin{array}{c} \text{DBTP}^+ \text{Ph} \quad \text{Br}^- \\ \\ \text{CH}_2\text{COOCH}_3 \\ \mathbf{9b} \end{array}$	40±5	29±2	29±3
$\begin{array}{c} \text{POP}^+ \text{Ph} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{COPh} \\ \\ \text{I}^+ \text{Ph} \quad \text{BF}_4^- \\ \mathbf{12a} \end{array}$	8.91±0.02	6.0±0.2	6.0±0.5
$\begin{array}{c} \text{POP}^+ \text{Ph} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{I}^+ \text{Ph} \quad \text{BF}_4^- \\ \mathbf{12b} \end{array}$	24±1	22.6±0.6	23±2
$\begin{array}{c} \text{POP}^+ \text{Ph} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{COOEt} \\ \\ \text{I}^+ \text{Ph} \quad \text{BF}_4^- \\ \mathbf{12c} \end{array}$	9.1±0.9	4.9±0.4	9±1
$\begin{array}{c} \text{DBTP}^+ \text{Ph} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{COPh} \\ \\ \text{I}^+ \text{Ph} \quad \text{BF}_4^- \\ \mathbf{13a} \end{array}$	9±1	3.7±0.6	4.69±0.04
$\begin{array}{c} \text{DBTP}^+ \text{Ph} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{COOCH}_3 \\ \\ \text{I}^+ \text{Ph} \quad \text{BF}_4^- \\ \mathbf{13b} \end{array}$	11±2	10.0±0.1	11±2
Ph ₃ P ⁺ C ⁻ (I ⁺ Ph)COPh BF ₄ ⁻	14.4±0.4	10.3±0.5	11±2
Цисплатин	8.8±0.9	12±2	13±1

^a – средние значения ± СО трех независимых экспериментов. Время инкубации 72 ч.

Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность показывает, что смешанные илиды **12a-c** и **13a,b** проявляют более высокую по сравнению с солями **8b**, **9b** антипролиферативную активность, сопоставимую с активностью цисплатина (Таблица 9). При этом величина активности практически **не зависит ни от типа акцепторного заместителя, ни от типа гетероатома в составе фосфониевого фрагмента**. Таким образом, в целом, активность P,O- и P,S-производных сопоставима внутри одного класса соединений и слабо зависит от типа акцепторного заместителя при илидном атоме углерода. Все исследованные триарилфосфониевые производные показали активность в микромолярном диапазоне концентраций, причем введение иодониевой группы несколько увеличивает цитотоксичность соединений.

3.2.4. Фосфониевые илidy 10с,е, IIIб,с в реакции Виттига

Основной задачей настоящего исследования является изучение свойств конформационно закрепленных P,I-илидов. Тем не менее, поскольку промежуточные в синтезе P,I-илидов фосфониевые илidy также являются новыми соединениями, мы изучили их в классической для фосфониевых илидов реакции – олефинировании по Виттигу. В реакцию были введены как циклические феноксафосфониевые илidy **10с,е**, так и содержащие мезомерную донорную группу ациклические илidy **IIIб,с** (Схема 22). Анализ продуктов реакции показал, что во всех случаях реакция протекает стереоселективно с преимущественным образованием *E*-алкенов (Таблица 10).

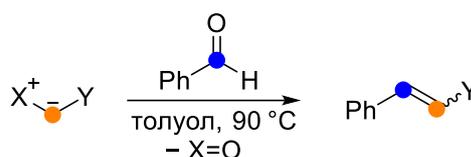


Схема 22. Взаимодействие илидов **10с,е**, **IIIб,с** с бензальдегидом.

Таблица 10. Выход и селективность протекания реакции Виттига фосфониевых илидов **10с,е** и **IIIб,с** с бензальдегидом.

Соединение	X	Y	Выход	E : Z
	Ph ₃ P	COOEt	77 % ^a	86 : 14 ^a
	Ph ₃ P	PO(OEt) ₂	75 % ^a	70 : 30 ^a
IIIб	(<i>n</i> -MeO-C ₆ H ₄)PPh ₂	COOEt	95 %	96 : 4
IIIс	(<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄)PPh ₂	COOEt	96 %	95 : 5
10с	POP	COOEt	91 %	96 : 4
10е	POP	PO(OEt) ₂	88 %	85 : 15

Из приведённых в Таблице 10 данных следует, что все исследованные фосфониевые илidy в ходе реакции Виттига образуют преимущественно *E*-алкены, что согласуется с литературными данными [157, 158] для трифенилфосфониевых илидов.

3.2.5. Гетероциклизация смешанных илидов 12а-с,е и 13а-с с ацетонитрилом и алкинами

Ранее в нашей научной группе были открыты и исследованы реакции триарилфосфониевых смешанных илидов с соединениями, содержащими различные типы кратных связей. Взаимодействие трифенилфосфониевых илидов, стабилизированных акцепторными заместителями карбонильной природы, с нитрилами, приводит к образованию β-фосфонийзамещенных оксазолов (Схема 23) [159].

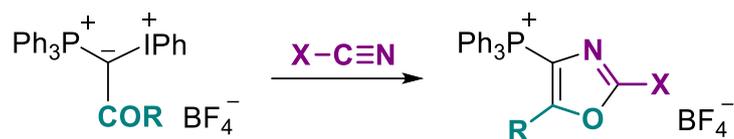


Схема 23. Взаимодействие смешанных илидов с нитрилами.

Взаимодействие P,I-илидов с алкинами носит более сложный характер. Было показано, что реакция протекает по двум направлениям. Первый процесс представляет собой гетероциклизацию фрагмента C≡C и илида с участием илидного атома углерода и ароматического заместителя при атоме фосфора. В результате реакции образуются фосфинолины – редкий класс фосфорсодержащих гетероциклических систем. Введение в реакцию с алкинами P,I-илидов, стабилизированных акцепторными заместителями карбонильной природы, активирует альтернативное направление реакции, в котором циклизация тройной связи и илида протекает с участием илидного атома углерода и карбонильного атома кислорода. Результат данного процесса представляет собой β-фосфонийзамещенные фураны (Схема 24).

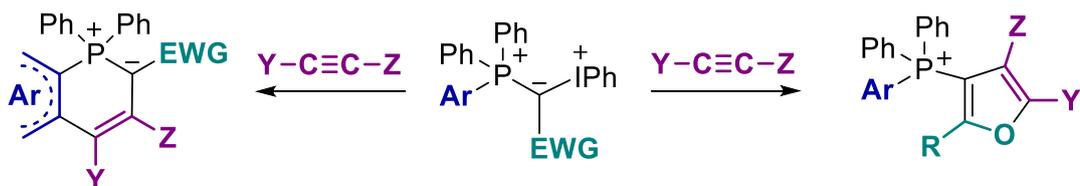


Схема 24. Взаимодействие смешанных илидов с алкинами.

Как уже отмечалось выше, за счет глубокой модификации всех функциональных групп при илидном центре и широкого варьирования заместителей при тройной связи алкина возможно управлять хемоселективностью процесса, направляя его либо в сторону образования фуранов, либо фосфинолинов. Замена фенильной группы в фосфониевом фрагменте на активированный гетероароматический заместитель, позволила распространить реакцию гетероциклизации для синтеза фосфинолинов конденсированных с гетероароматическими фрагментами [87, 88, 160].

По мере изучения процесса гетероциклизации с различными комбинациями акцепторной группы, заместителей в алкине и фосфониевого фрагмента, стало понятно, что реакционная способность P,I-илидов выходит за рамки простой аддитивности входящих в их состав функций, а является результатом совокупного и достаточно сложно предсказуемого влияния каждого из модифицируемых фрагментов на направление реакции. Ярким примером такого взаимовлияния является образование фосфинафурана одинакового строения как из 3-фурил-, так и из 2-фурилфункционализированных P,I-илидов, стабилизированных бензоильным

заместителем (Схема 25) [127]. Во втором случае гетероциклизация сопровождается перегруппировкой [160].

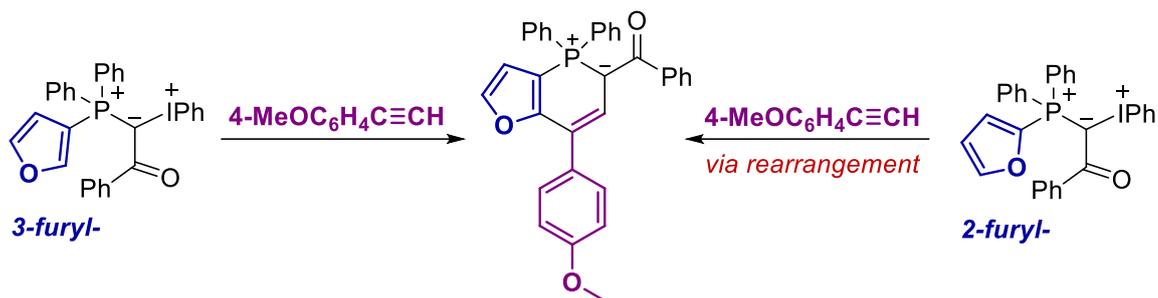


Схема 25. Взаимодействие дифенилфурилфосфониевых илидов с 4-этиниланизолом.

Введение в реакцию гетероциклизации 2-фурилфункционализованного илида, содержащего (диэтоксифосфорильную) группу приводило к образованию димерного соединения (Схема 26) [160].

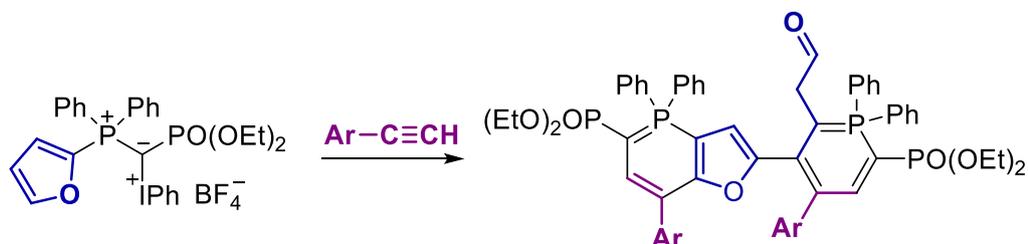


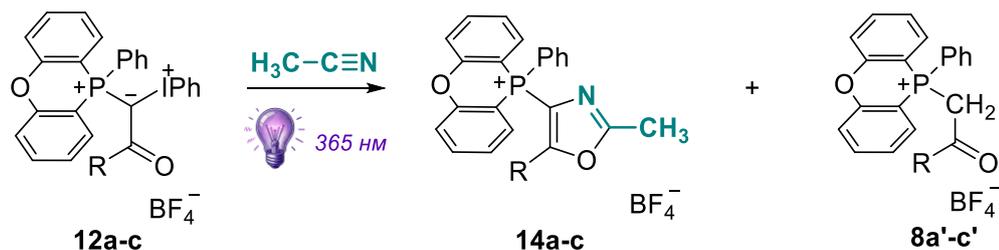
Схема 26. Взаимодействие фосфонатзамещенного илида с алкинами.

В рамках данной части исследования была изучена возможность и оптимальные условия проведения реакции взаимодействия фенилфеноксафосфониевых и фенилдбензотиафосфониевых илидов, содержащих различные электроноакцепторные заместители, с ацетонитрилом и арилалкинами.

В предыдущих исследованиях, посвященных смешанным илидам, было показано, что хлористый метилен является оптимальным растворителем для реакций с алкинами, а взаимодействие с ацетонитрилом эффективно протекает при использовании последнего в качестве растворителя. При этом во всех случаях помимо образования целевых продуктов гетероциклизации происходит частичная деструкция смешанных илидов до соответствующих фосфониевых солей, процесс образования которых был подробно изучен и доказан [161]. При воспроизведении для карбонилзамещенных фенилфеноксафосфониевых илидов **12a-c** стандартных условий, в которых успешно протекают реакции гетероциклизации для трифенилфосфониевых смешанных илидов, было установлено, что вместо продуктов гетероциклизации илида происходит образование фосфониевой соли в качестве минорного продукта, но и основной процесс в данном случае протекает без участия алкина и представляет собой кислотный гидролиз,

ранее неизвестный в ряду смешанных илидов. Этот процесс подробно будет обсужден в Главе 2.4. Наличие водной кислоты в реакционной смеси обусловлено использованием водной тетрафторборной кислоты на завершающем этапе синтеза смешанных илидов и ее окклюдированием при кристаллизации илидов, но в случае нециклических илидов наличие воды не оказывало видимого влияния на процесс взаимодействия с нитрилами и алкинами. Для смешанных илидов на основе фенилфеноксафосфинина наличие даже незначительных количеств воды оказалось недопустимым для реализации процесса гетероциклизации. Удаление следов водной кислоты было достигнуто повторной перекристаллизацией смешанных илидов из метанола с последующей азеотропной сушкой с бензолом.

Исключив протекание гидролиза илидов, мы изучили их спектр реакционной способности в реакциях гетероциклизации, начав со взаимодействия с нитрилами, как более простой системой для изучения по сравнению с арилацетиленами. В качестве модельного илида был использован бензоилзамещенный илид **12a**. Реакцию проводили в ацетонитриле как растворителе при инициировании УФ-облучением с длиной волны света 365 нм. Мониторинг процесса осуществляли с использованием спектроскопии ЯМР ^{31}P . При этом наблюдалось исчезновение сигнала илида и появление двух сигналов, относящихся к фосфониевой соли ($\delta_{\text{P}} = -9.0$ м.д.) и новому продукту ($\delta_{\text{P}} = -20.4$ м.д.) с интегральным отношением интенсивностей сигналов 1 : 3, соответственно. В результате хроматографирования реакционной смеси был выделен фосфонийзамещенный оксазол **14a** с выходом 41%, фосфониевая соль **8a'** (аналог соли **8a** с иным противоионом) с выходом 20% и феноксафосфининоксид **6Ox**, выход которого составил 28%. Строение выделенных соединений однозначно подтверждено данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Образование фосфиноксида **6Ox** в ходе хроматографического разделения указывает на достаточно высокую лабильность фосфонийзамещенного оксазола **14a** по отношению к гидролизу. Воспроизведение данных условий для алкоксикарбонилзамещенных илидов показало образование соответствующих α -алкоксиоксазолов **14b,c**. На этот раз помимо целевых оксазолов в реакционной смеси уже до хроматографирования были обнаружены не только соответствующие фосфониевые соли **8b'** и **8c'**, но и фосфиноксид **6Ox** (Схема 27).



Примеры

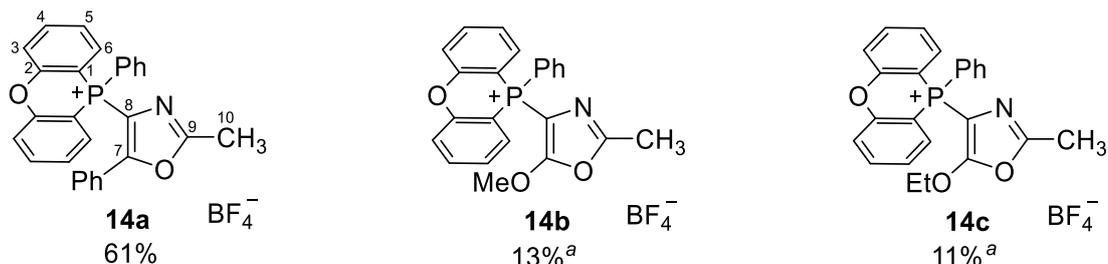
^aНа основании данных $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси.

Схема 27. Взаимодействие илидов **12a-c** с ацетонитрилом.

Ключевыми в спектре ЯМР ^{13}C оксазола **14a** являются сигналы атомов углерода оксазольного цикла с КССВ на атоме фосфора. Сигнал атома углерода **7-С** наблюдается при δ_{C} 163.8 м.д. в виде дублета с $^2J_{\text{CP}} = 13.1$ Гц, сигнал атома углерода **8-С** при δ_{C} 115.0 м.д. представляет собой дублет с $^1J_{\text{CP}} = 143.1$ Гц. Атом **9-С** дает синглет при δ_{C} 164.1 м.д.

В Таблице 11 приведены данные состава реакционных смесей, полученных при облучении смешанных илидов **12a-c** и трифенилфосфониевых смешанных илидов в ацетонитриле.

Таблица 11. Состав реакционных смесей смешанных илидов **12a-c** и их трифенилфосфониевых аналогов с ацетонитрилом на основании данных ЯМР ^{31}P .

Илид	Оксазол	Соль	Фосфиноксид
12a	75%	25%	0%
12b	13%	32%	55%
12c	11%	29%	60%
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh}$	60% ^a	30% ^a	10% ^a
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COOMe}$	25% ^a	45% ^a	30% ^a
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COOEt}$	35% ^a	35% ^a	30% ^a

^aСогласно литературным данным [159].

Из данных Таблицы 11 видно, что α -алкоксизамещенные оксазолы образуются в значительно меньшем количестве, чем α -фенилоксазол как для новых, так и для

трифенилфосфониевых илидов. При попытке хроматографического выделения α -алкоксиоксазолов **12b,c** было установлено, что они подвергаются деструкции на силикагеле до фосфиниоксида **6Ox**. Мониторинг реакции илида **12a** с другими нитрилами, такими как бензонитрил и 5-метоксифуран-2-карбонитрил показал крайне медленную конверсию илида с преимущественным образованием фосфониевой соли **8a'** и следовых количеств соответствующих оксазолов.

Мониторинг реакции фенилдибензотиафосфониевых илидов **13a-c** с ацетонитрилом показал исключительное образование соответствующих фосфониевых солей **9a'-c'** (аналоги солей **9a-c** с тетрафторборат-анионом), продукты гетероциклизации не были зафиксированы даже в следовых количествах.

Таким образом, взаимодействие бензоилзамещенного феноксафосфониевого илида **12a** с ацетонитрилом приводит к образованию фосфонийзамещенного оксазола **14a**, являющегося относительно стабильным соединением, с хорошим выходом. При взаимодействии алкоксикарбонильных илидов **12b,c** с ацетонитрилом соответствующие оксазолы **14b,c** образуются с низкими выходами и представляют собой лабильные вещества. Фенилдибензотиафосфониевые илиды **13a-c** не вступают в реакцию с ацетонитрилом независимо от типа акцепторного заместителя в илиде.

Следующим этапом изучения реакционной способности новых илидов стало введение их в реакцию с алкинами, что и стало основным предметом данного исследования. При выборе соответствующих алкинов руководствовались соображениями структурного разнообразия и «охвата» широкого диапазона значений коэффициента липофильности, – параметров, важных для последующего изучения соотношений структура – активность. Экспресс-скрининг широкого круга арил- и гетарилацетиленов, подходящих для реакции гетероциклизации, с использованием спектроскопии ^{31}P реакционных смесей был проведен на модельных бензоилзамещенных фенокса- **12a** и дибензотиафосфониевых **13a** илидах. Анализ реакционных смесей илида **12a** показал наличие соли **8a'**, фосфинооксида **6Ox** и нового продукта с сигналом при δ_{P} около – 20 м.д., который наблюдался в количествах больших, чем следовые только для тех алкинов, которые содержали электроноизбыточный ароматический заместитель или ароматическую расширенную систему π -электронного сопряжения при тройной связи алкина (Рисунок 17). Илид **13a** в аналогичных условиях давал соль **9a'**, фосфиноксид **7Ox**, а сигнал нового продукта регистрировали при δ_{P} в области 1 м.д.

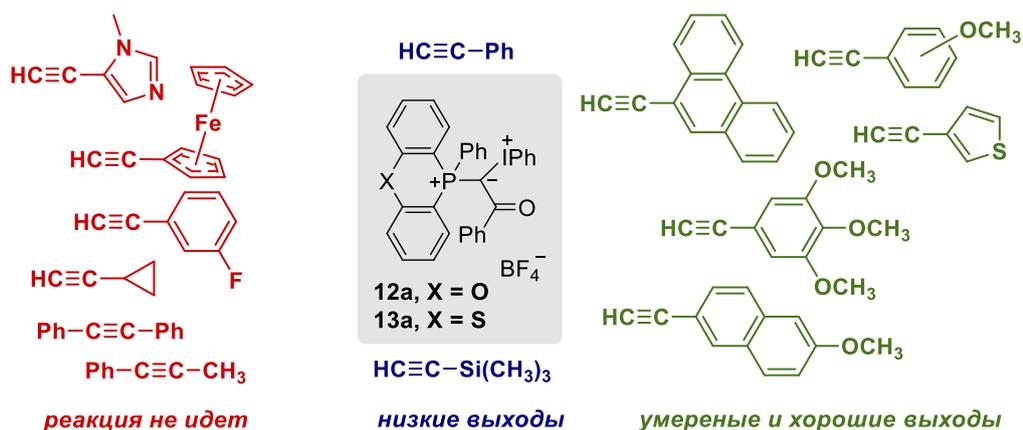


Рисунок 17. Алкины, использованные для экспресс-скрининга подходящих для реакции гетероциклизации заместителей при кратной связи. Арилацетилены, для которых образование новых продуктов с илидами происходило с хорошими выходами, изображены в правой части рисунка.

После хроматографического разделения реакционных смесей анализ выделенных продуктов показал, что продуктами гетероциклизации новых илидов **12a** и **13a** с алкинами являются α -(гетеро)арилзамещенные фураны, и реакция гетероциклизации протекает региоселективно. На основе наиболее реакционноспособных арилалкинов была синтезирована серия фосфонийзамещенных фуранов **14aa'**-**14ag'** и **15aa'**, **15ad'**, **15ag'**, **15ah'**, функционализированных структурно разнообразными (гетеро)ароматическими фрагментами. Отметим, что наличие в некоторых структурах плоских полиароматических фрагментов – потенциальных **ДНК-интеркаляторов** – делало интересным изучение их влияния на антипролиферативную активность и сравнение последней с таковой для других соединений серии (Схема 28). «Комбинированные» соединения, совмещающие в своей молекуле фосфониевый катион, который может выступать как **вектор для митохондриальной доставки** (см. гл. 1 лит. обзора) и ДНК-интеркалирующий фрагмент (Рисунок 18), представляет несомненный теоретический и практический интерес.

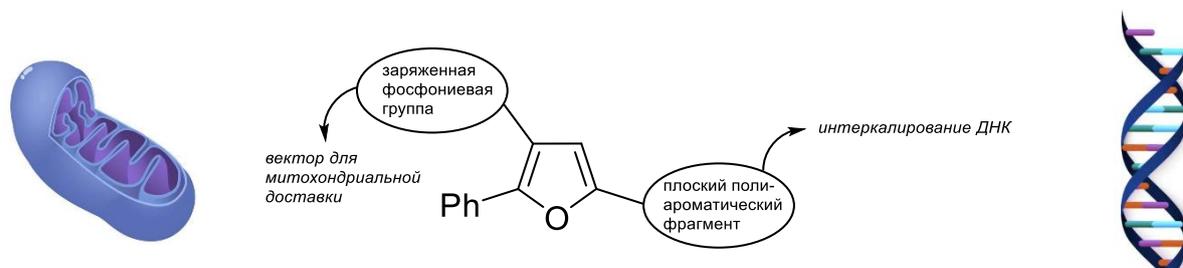
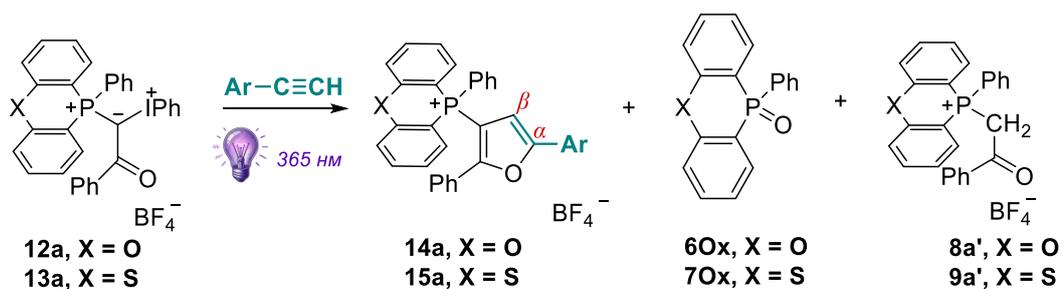
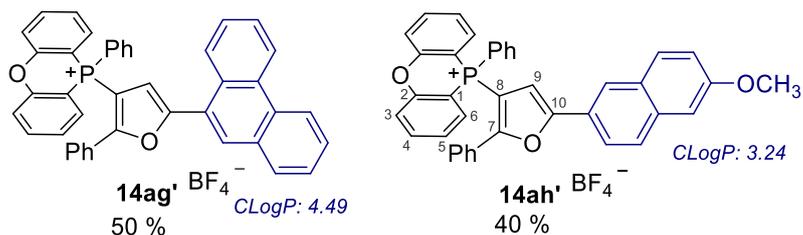
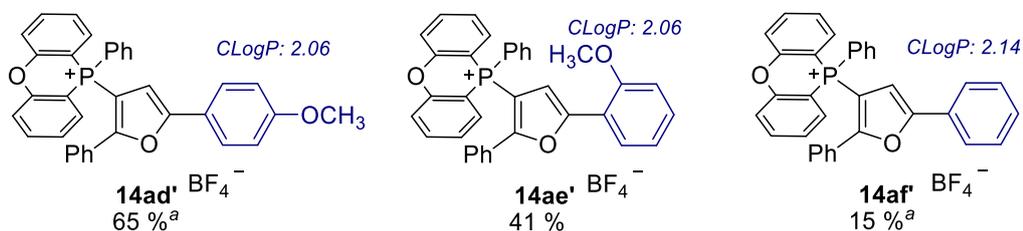
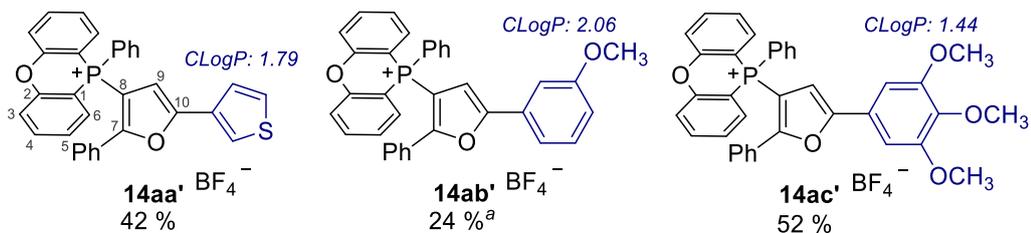


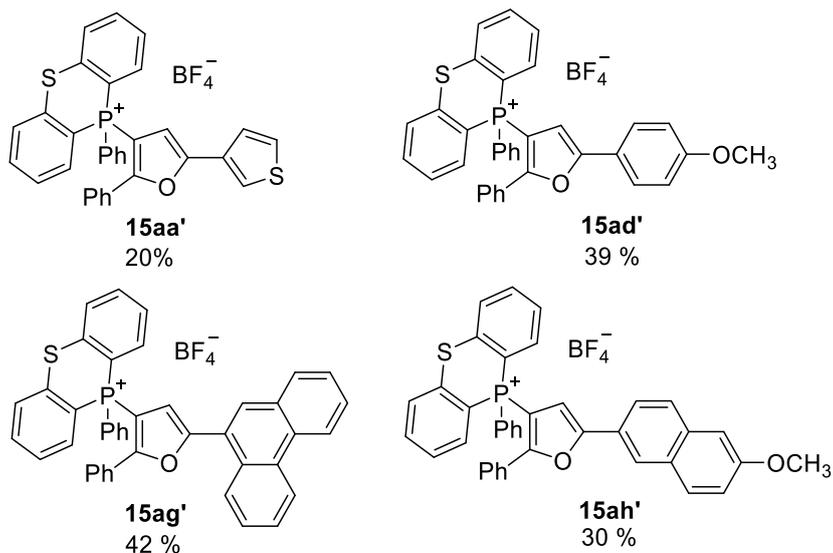
Рисунок 18. Строение β -фосфонийзамещенных фуранов с указанием биологической функций каждого фрагмента в фурановом ядре.



Примеры фуранов, $X = O$



Примеры фуранов, $X = S$

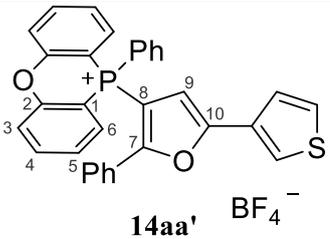


^aНа основании данных $^{31}P\{^1H\}$ реакционной смеси.

Схема 28. Синтез фосфонийфункционализованных фуранов $14aa'$ - $14ah'$, $15aa'$, $15ad'$, $15ag'$ и $16ah'$.

Ключевым в спектрах ЯМР новых фуранов является сигнал атома водорода в β -положении фуранового кольца с характеристичным значением $^3J_{HP}$ в диапазоне 6.33-7.28 Гц, а также сигналы атомов углерода **7-10** фуранового кольца (Таблица 12).

Таблица 12. Ключевые спектральные характеристики фуранов.

Фуран	7-С м.д. (Гц)	8-С м.д. (Гц)	9-С м.д. (Гц)	10-С м.д. (Гц)	β -H м.д. (Гц)	^{31}P м.д.
 <p>14aa' BF_4^-</p>	162.2 ($J=18.8$)	99.7 ($J=115.3$)	108.1 ($J=13.5$)	153.0 ($J=15.9$)	6.93 ($J=3.6$)	- 18.4
14ac'	162.8 ($J=19.8$)	100.8 ($J=115.9$)	108.8 ($J=12.2$)	156.7 ($J=15.5$)	7.28 ($J=3.6$)	- 18.5
14ae'	162.4 ($J=19.2$)	100.7 ($J=115.9$)	106.8 ($J=13.3$)	156.3 ($J=15.4$)	6.83 ($J=3.6$)	- 18.2
14ag'	163.8 ($J=18.7$)	99.3 ($J=115.8$)	113.0 ($J=12.7$)	156.0 ($J=15.6$)	7.05 ($J=3.5$)	- 18.3
14ah'	163.3 ($J=19.2$)	100.6 ($J=115.7$)	108.7 ($J=13.5$)	157.3 ($J=15.2$)	7.13	- 18.4
15aa'	162.8 ($J=18.6$)	95.4 ($J=114.3$)	109.1 ($J=12.7$)	153.6 ($J=15.6$)	6.48 ($J=4.1$)	- 1.5
15ad'	162.7 ($J=19.3$)	100.9 ($J=116.0$)	107.9 ($J=13.2$)	157.0 ($J=15.5$)	6.48 ($J=4.1$)	- 1.4
15ag'	163.6 ($J=18.0$)	94.8 ($J=114.5$)	113.6 ($J=12.7$)	156.1 ($J=15.5$)	6.65 ($J=4.0$)	- 1.5
15ah'	163.2 ($J=18.6$)	95.7 ($J=114.0$)	109.1 ($J=12.7$)	157.2 ($J=15.1$)	6.68 ($J=4.2$)	- 1.4

Фураны **14aa'** и **14ah'** были дополнительно охарактеризованными с использованием двумерных корреляционных методов COSY, HSQC и эксперимента с переносом поляризации от протонов DEPT135. Регионаправленность циклизации с образованием именно β -фосфонийзамещенных фуранов дополнительно подтверждена методом HSQC, в котором для фурана **14ah'** наблюдается корреляция единственного протона фурановой системы с атомом углерода, имеющим химический сдвиг характерный для **9** положения фурана (Рисунок 19).

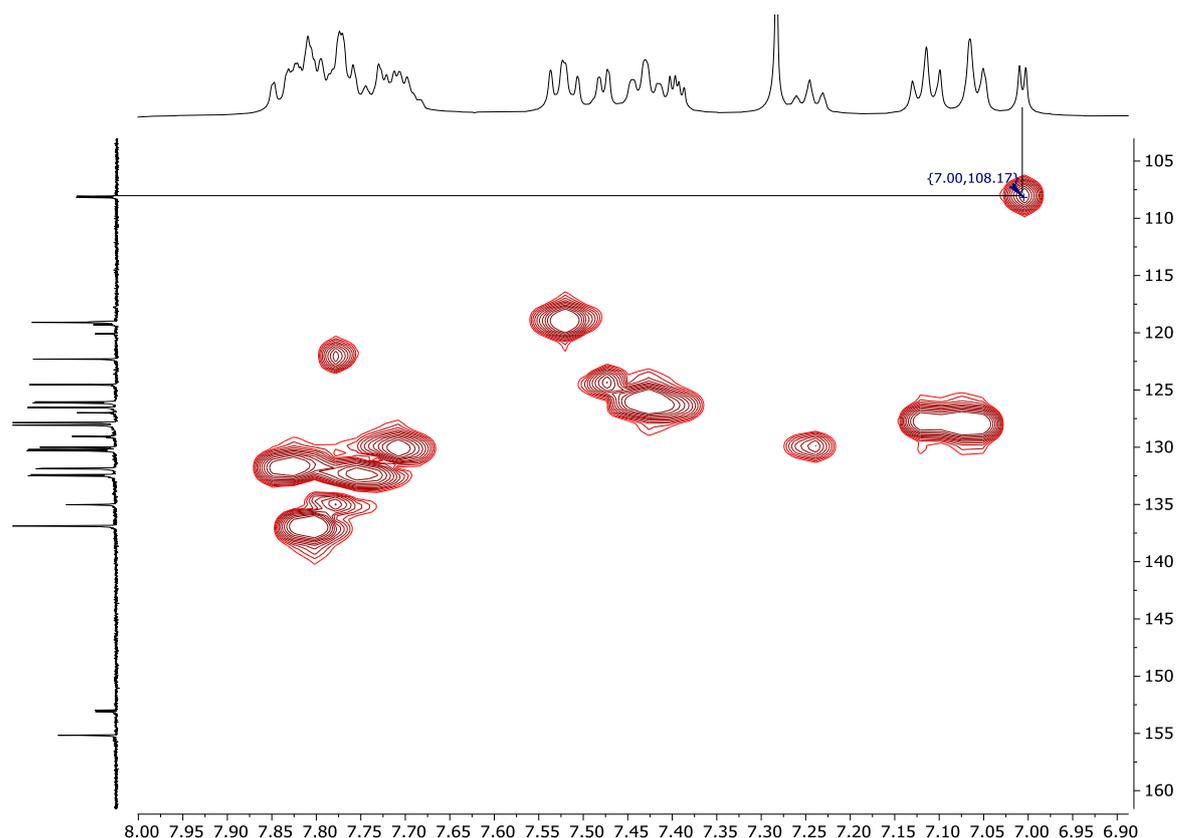


Рисунок 19. Фрагмент 2D HSQC фурана **14ah'**, линиями отмечено положение сигнала СН-фрагмента фуранового кольца.

Особенностью взаимодействия новых илидов с алкинами стала высокая хемоселективность процесса. Для ациклических илидов, стабилизированных акцепторными заместителями карбонильной природы, наряду с образованием фуранов происходило образование фосфининового цикла за счет циклизации с участием ароматического кольца фосфониевого фрагмента. И в большинстве случаев второй процесс был доминирующим, а соотношение фурана и фосфинолина определялось природой ароматического заместителя в алкине.

Для феноксафосфониевого илида **12a** в реакционных смесях в некоторых случаях наблюдался минорный сигнал при δ_{P} около -1.5 м.д., по оценке ^{31}P в количествах близким к следовым. Хроматографическое разделение с тщательным анализом состава каждой фракции позволило выделить целевые фосфинолины с крайне низкими выходами. Для фенилдибензотиафосфониевого илида **13a** образование фосфинолинов не было зафиксировано вовсе.

В ходе анализа возможного строения фосфинолинов мы рассмотрели две гипотезы, описывающие участие различных ароматических заместителей при атоме

фосфора в гетероциклизации. Согласно первой, циклизация возможна с участием ароматического кольца трициклической феноксафосфониевой системы, что привело бы к фосфинолину тетрациклического строения. С одной стороны, как было показано для гетероарилфосфониевых илидов, циклизация протекает с преимущественным участием электроноизбыточного ароматического заместителя при атоме фосфора [85]. С другой – принимая во внимание практически плоское строение трициклической фосфониевой системы, реализующиеся, как было показано выше с помощью данных РСА, в фосфониевых солях и смешанных илидах, данный сценарий циклизации накладывает достаточно жесткие ограничения на возможные конформации образующейся системы (*вариант а*). Второй гипотетический вариант гетероциклизации реализуется за счет участия в образовании фосфинолинового цикла свободной фенильной группы, что привело бы к фосфинолину спироциклического строения (*вариант б*). (Схема 29)

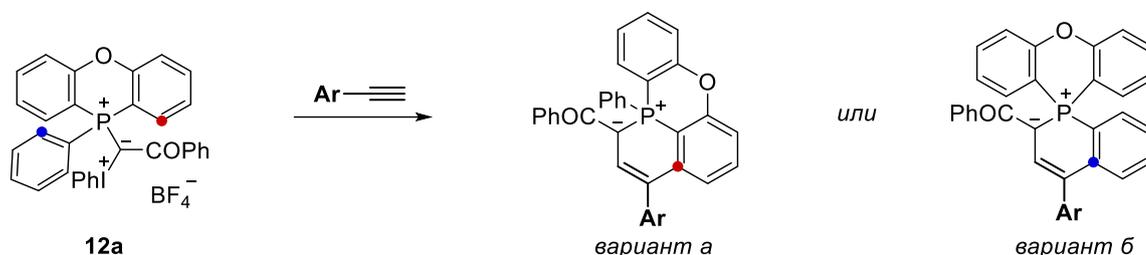
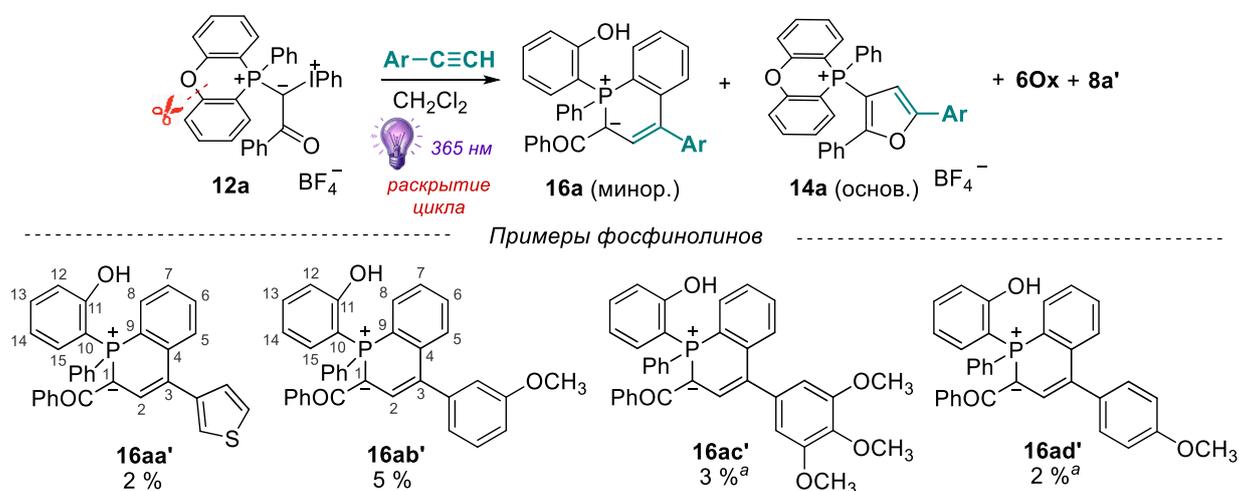


Схема 29. Реакция илида **12a** с алкинами и возможное строение продуктов.

В ходе установления структуры образующихся фосфинолинов **16aa'-16ad'** привлечением широкого круга гомо- и гетероядерных методов двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР (см. Приложения) было установлено, что образование фосфинового цикла сопровождается разрывом эфирной связи С—О и образованием гидроксогруппы (Схема 30).

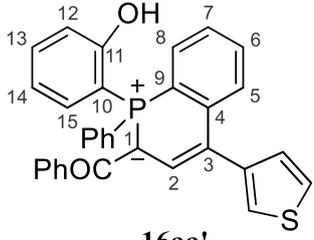


^aНа основании данных ³¹P{¹H} реакционной смеси.

Схема 30. Реакция илида **12a** с алкинами.

Ключевыми в спектрах ЯМР являются сигналы протона (**2-H**), протона гидроксигруппы, а также сигналы атомов углерода (**1-C**) и (**2-C**) (Таблица 13).

Таблица 13. Ключевые спектральные характеристики фосфинолинов **16aa'** и **16ab'**.

Фосфинолин	2-H м.д. (Гц)	OH м.д. (Гц)	1-C м.д. (Гц)	2-C м.д. (Гц)	³¹ P м.д.
 <p>16aa'</p>	7.13 (<i>J</i> =27.6)	12.71 (уш.)	75.4 (<i>J</i> =98.3)	131.4 (<i>J</i> =6.3)	-1.7
16ab'	7.06 (<i>J</i> =27.5)	12.75 (уш.)	75.3 (<i>J</i> =98.1)	131.2 (<i>J</i> =6.4)	-1.5

Стоит отметить, что ранее мы наблюдали расщепление связей в окружении фосфониевого центра при образовании сопряженных систем, содержащих фосфининовые фрагменты. Этот процесс наблюдался при изучении реакции фурилфосфониевого илида с алкинами (Схема 31) [160].

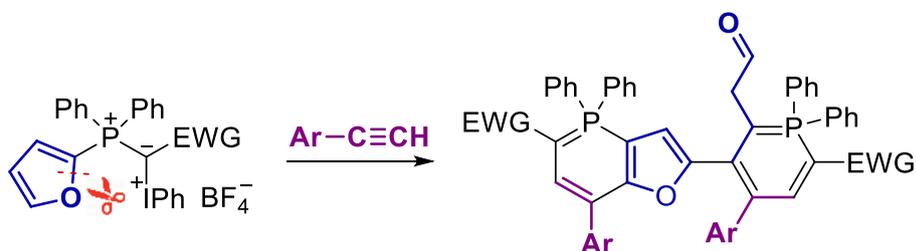


Схема 31. Образование «димерных продуктов» при взаимодействии фурилзамещенных илидов с алкинами.

Введение в реакцию с алкинами карбоалкоксизамещенных илидов **12b,c** и **13b,c** показало, что они так же вступают в реакцию гетероциклизации с образованием β-фосфонийзамещенных фуранов **14b,c** и **15b,c**, соответственно (Схема 32). Оценка выходов целевых фуранов **14b,c** с помощью анализа спектров ЯМР ³¹P реакционных смесей показала, что выходы меняются в широких пределах от 4 до 87 % в зависимости от заместителя в алкине (Таблица 14). Образование фуранов **15b,c** регистрировали в минорных количествах. Следует отметить, что дальнейшее хроматографическое разделение приводило к существенному снижению выходов фуранов, что свидетельствует о лабильности данной гетероциклической системы, содержащей

алкоксигруппу в α -положении фуранового кольца, приводящей к деструкции фуранов с образованием фосфиноксидов **6Ox** и **7Ox**. В зависимости от комбинации акцепторной группы в составе иллада и используемого алкина наблюдается различная лабильность целевых фуранов при хроматографическом разделении.

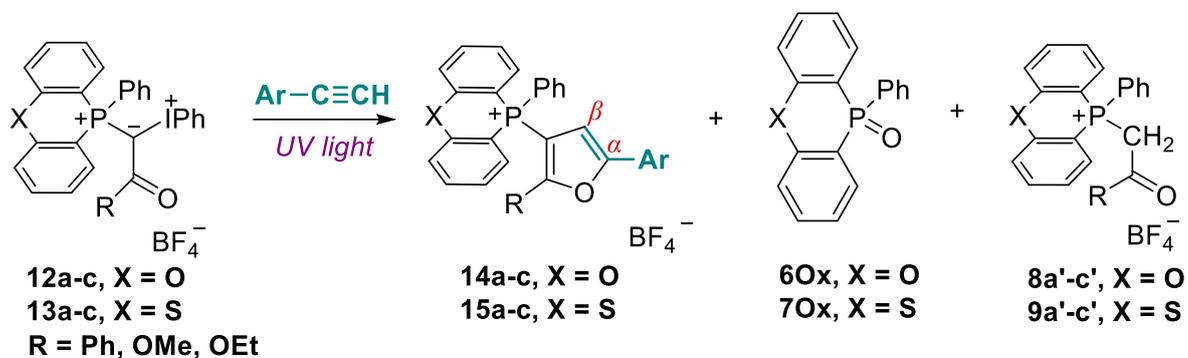


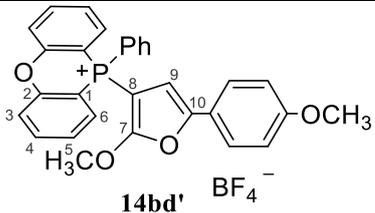
Схема 32. Взаимодействие иллов **12a-c**, **13a-c** с алкинами.

Таблица 14. Выходы фуранов по данным анализа ^{31}P реакционных смесей.

Алкин	Выход (%) фуранов 14a-c и 15a (R)			
	14a (Ph)	15a (Ph)	14b (OMe)	14c (OEt)
Thien-3-yl (a')	42%	20%	44%	48%
3-MeO-Ph (b')	24%	12%	4%	5%
3,4,5-MeO-Ph (c')	52%	37%	38%	39%
4-MeO-Ph (d')	65%	39%	48%	47%
2-MeO-Ph (e')	41%	33%	77%	79%
Ph (f')	15%	10%	19%	17%
Phenanthr-9-yl (g')	50%	42%	86%	87%
6-MeO-Napht-2-yl (h')	40%	30%	47%	45%

Фураны **14bd'**, **14bg'** и **14cb'**, **14cg'**, образующиеся с хорошими препаративными выходами были выделены и охарактеризованы необходимым набором физико-химических методов (Таблица 15).

Таблица 15. Ключевые спектральные характеристики фуранов **14bd'**, **14 bg'**, **14cb'**, **14cg'**, выделенных в индивидуальном виде.

Фуран	7-С м.д. (Гц)	8-С м.д. (Гц)	9-С м.д. (Гц)	10-С м.д. (Гц)	β -Н м.д. (Гц)	^{31}P м.д.
 <p>14bd' BF_4^-</p>	164.7 ($J=15.2$)	73.3 ($J=127.9$)	103.5 ($J=11.2$)	147.9	6.33 ($J=3.2$)	- 19.6
14bg'	165.7 ($J=14.6$)	73.0 ($J=128.6$)	110.0 ($J=11.2$)	147.2 ($J=15.2$)	6.49 ($J=3.1$)	- 19.6
14cb'	164.6	73.3 ($J=128.3$)	109.7 ($J=12.3$)	155.3	6.68 ($J=3.1$)	- 19.6
14cg'	165.4 ($J=14.8$)	73.4 ($J=128.2$)	109.9 ($J=11.1$)	147.2 ($J=15.5$)	6.55 ($J=3.0$)	- 19.7

Сравнение данных по составу продуктов гетероциклизации, полученных для нового циклического бензоилзамещенного илида **12a**, с литературными данными для ациклических аналогов [83, 162], представлены в Таблице 16. Анализ этих данных свидетельствует о том, что взаимодействие новых феноксафосфониевых илидов с алкинами протекает хемоселективно с образованием фосфонийзамещенных фуранов в качестве единственных продуктов гетероциклизации даже при использовании алкинов, для которых в случае триарилфосфониевых илидов, преимущественным продуктом был фосфинолин.

Таблица 16. Выход продуктов гетероциклизации бензоилзамещенного смешанного илида **12a** на основе феноксафосфинина и трифенилфосфина.

Алкин	ROP	Ph_3P^a	
	Фуран	Фосфинолин	Фуран
2-Этинил-6-метоксинафталин	40%	10%	60%
9-Этинилфенантрен	50%	5%	80%
4-Этиниланизол	65%	45%	30%
3-Этинилтиофен	42%	60%	7%
Фенилацетилен	15%	50%	—

^aПо литературным данным [83, 162].

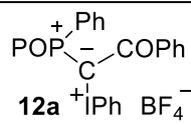
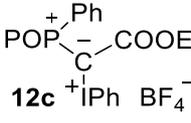
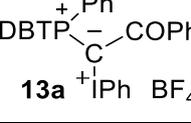
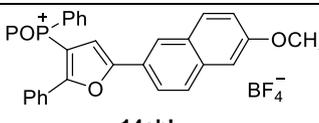
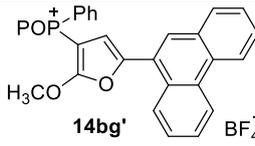
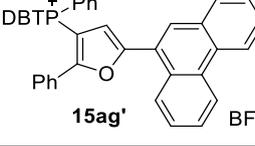
Аналогичный результат наблюдается при взаимодействии с алкинами новых илидов **12b,c** и **13b,c**. Реакция протекает хемоселективно с образованием фосфонийзамещенных α -алкоксифуранов **14b-c**, которые образуются с выходами от

умеренных до отличных, но большинство из них являются лабильными при хроматографировании соединениями, что ограничивает их доступность. Фураны **15b-c** образуются в следовых количествах и являются лабильными соединениями, что не позволяет выделять их в индивидуальном виде.

3.2.6. Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность для фосфонийзамещенных фуранов 14ah', 14bg', 15ag' и смешанных илидов 12a,c, 13a

Оценку антипролиферативной активности фосфонийзамещенных фуранов **14ah'**, содержащих метоксинафталиновый фрагмент, и **14bg'** и **15ag'**, функционализированных фенантрильной группой, проводили по отношению к аденокарциноме яичников A2780 и ее резистентному к цисплатину варианту A2780Cis. Как указывалось выше, скрининг активности фуранов **14bg'**, **15ag'** представляет интерес из-за наличия плоского трициклического фенантрильного фрагмента в их составе, обладающего интеркалирующими свойствами по отношению к ДНК [163]. Принимая во внимание более высокую противоопухолевую активность иодониевых производных по сравнению с триарилфосфониевыми солями (см. выше Таблица 9), была также оценена антипролиферативная активность илидов **12a,c**, **13a** и $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$ (Таблица 17).

Таблица 17. Значения IC₅₀ (мкМ) для соединений **12a,c**, **13a**, Ph₃P⁺C⁻(I⁺Ph)COPh BF₄⁻, **14ah'**, **14bg'** и **15ag'**.^a

Соединение	A2780	A2780cis
 12a	8.85±0.07	13.0±0.7
 12c	10.4±0.2	9±2
 13a	4.5±0.5	7±1
Ph ₃ P ⁺ C ⁻ (I ⁺ Ph)COPh BF ₄ ⁻	10.9±0.2	15±1
 14ah'	0.44±0.03	0.54±0.04
 14bg'	0.18±0.02	0.19±0.02
 15ag'	0.21±0.02	0.22±0.02
цисплатин	1.7±0.3	7.4±0.9

^a – средние значения ± CO трех независимых экспериментов. Время инкубации 72 ч.

Анализ зависимостей структура – активность показывает, что фосфонийзамещенные фураны с интеркаляторными фрагментами – **14ah'**, **14bg'** и **15ag'** (Таблица 17) демонстрируют антипролиферативную активность, на порядок превосходящую таковую для илидов **12a,c**, **13a** и цисплатина в отношении A2780 и цисплатин-резистентной линии A2780cis. При этом для указанных соединений не наблюдается резистентности. Активность P,O- и P,S-производных сопоставима и мало зависит от ароматического заместителя при α-атоме углерода фуранового кольца.

Таким образом, все исследованные тетраарилфосфониевые соли (фосфонийзамещенные фураны) **14ah'**, **14bg'** и **15ag'** демонстрируют субмикромольную активность, на порядок превосходящую активность триарилфосфониевых производных (P,I-илиды) **12a,c**, **13a**. Это делает интересным дальнейшее изучение действия полученных фосфонийзамещенных фуранов на митохондриях и клеточных линиях неопухолевой этиологии.

3.2.7. Взаимодействие диэтилфосфонатзамещенного илида **12e** с алкинами

В попытках изменить хемоселективность процесса в сторону образования фосфинолинов, мы обратились к приему, заключающемуся в использовании в реакции гетероциклизации илидов, обладающими мезомерными акцепторными заместителями некарбонильной природы. Для таких илидов, стабилизированных (диэтокси)фосфорильной, циано- или сульфогруппой, гетероциклизация по пути образования фурана исключена [88]. Для реализации этой стратегии мы обратились к (диэтокси)фосфорилзамещенному илиду **12e**. Наличие двух атомов фосфора в составе молекулы илида позволяет не только удобно и информативно регистрировать изменения при мониторинге состава реакционных смесей по изменению положения сигналов в спектрах ^{31}P , но и делать предварительные предположения о природе изменений в ближайшем окружении обоих атомов фосфора за счет изменения КССВ между этими атомами.

Мониторинг реакционных смесей илида **12e** с арилалкинами показал наличие трудно идентифицируемых уширенных сигналов в спектрах ^{31}P . Хроматографическое разделение с тщательным анализом всех фракций позволило выделить фосфинолины, но снова с очень низким выходом, не превышающим 5 %. Попытки повысить выход за счет изменения растворителя, концентрации, использования избытка алкина, варьирования длины волны и времени облучения не увенчались успехом.

При использовании илида **12e** наблюдается образование фосфинолинов двух структурных типов: первый представляет собой «раскрытый» фосфинолин **16e**, образованный за счет расщепления связи С—О, аналогичный структуре фосфинолинов **16aa'-16ab'**, второй – фосфинолин спироциклического строения **17e**. Фосфинолин тетрациклического типа, постулированный нами ранее как возможный продукт замыкания электроноизбыточного ксантенового фрагмента, обнаружен не был.

Соотношение фосфинолинов **16e** и **17e** определяется типом (гетеро)ароматического заместителя в составе алкина. При взаимодействии илида **12e** с 4-этинианизолом, 9-этинилфенантроном и 3-этинилтиофеном образуется исключительно фосфинолин **16e** с раскрытым феноксафосфониевым узлом. В реакции с интернальным фенилпропином происходит исключительное образование спирофосфинолина **17e**. При использовании в реакции других алкинов образуется смесь соединений с различным соотношением обоих структурных типов фосфинолинов (Схема 33; Рисунок 20, 21).

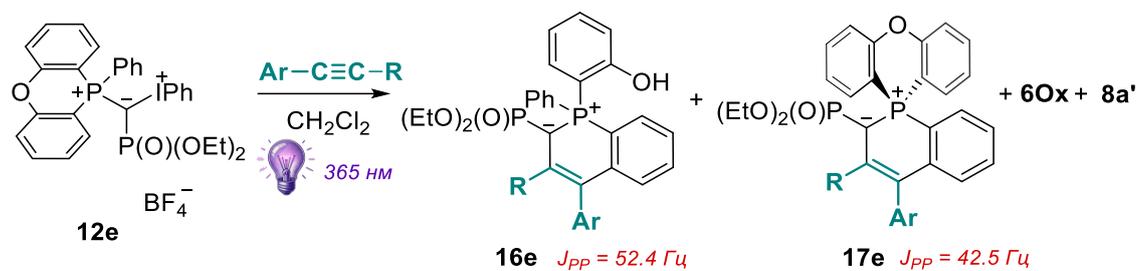
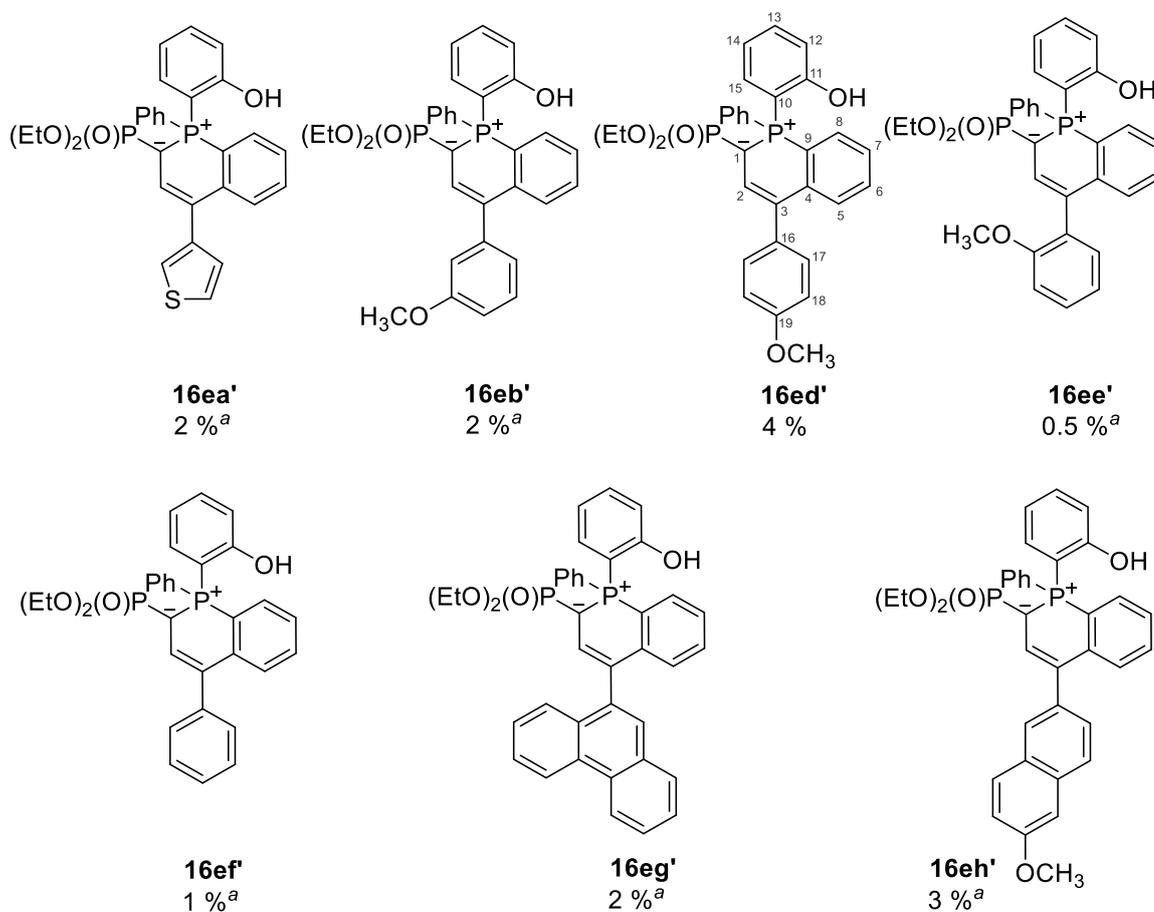


Схема 33. Синтез фосфинолинов **16e** и **17e**.



^aНа основании данных $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси.

Рисунок 20. Структуры и выходы «раскрытых» фосфинолинов.

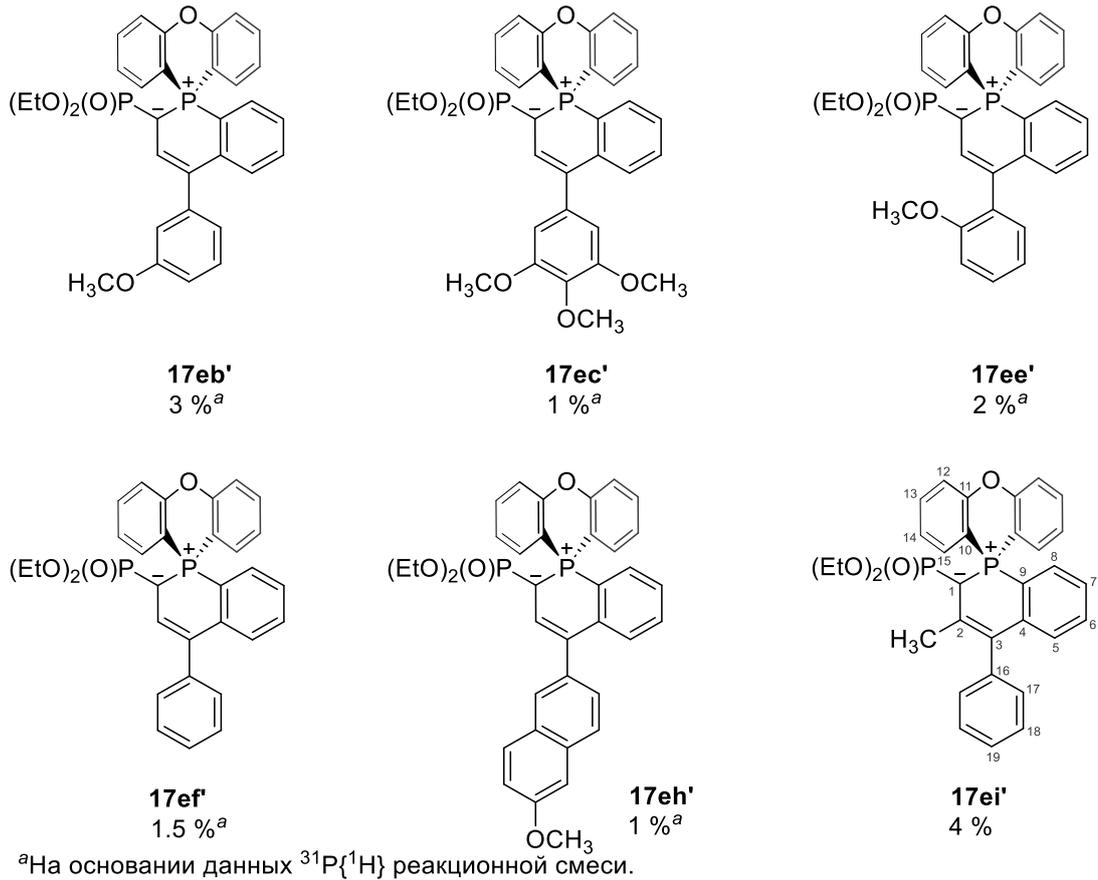


Рисунок 21. Структуры и выходы «спирофосфинолинов».

Строение фосфинолинов **16ed'** и **17ei'** было подтверждено всем необходимым набором физико-химических методов, в том числе с использованием экспериментов как с гомоядерной развязкой PSYCHE, так и селективной развязкой от ^{31}P , а также двумерных корреляционных экспериментов COSY, HSQC, HMBC, NOESY (Рисунок 22, а также см. Приложение).

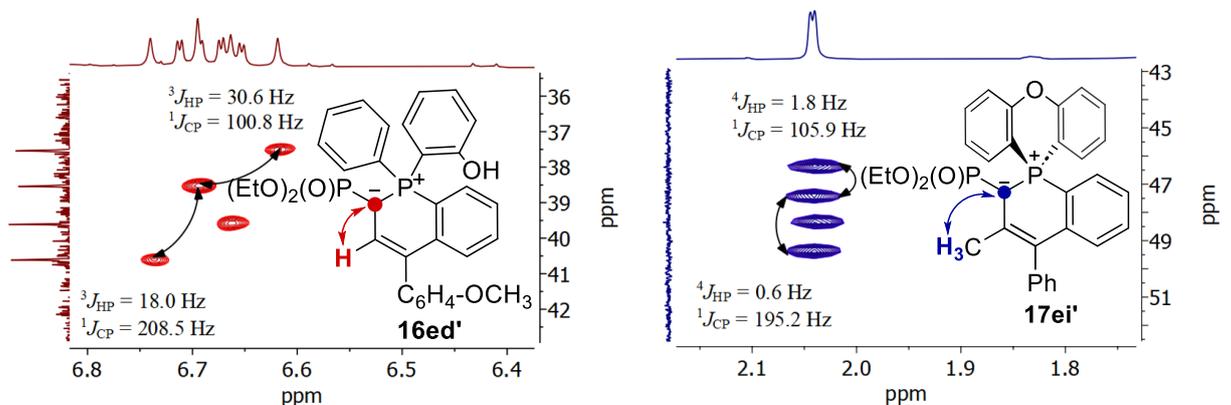
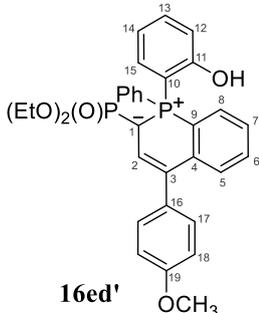
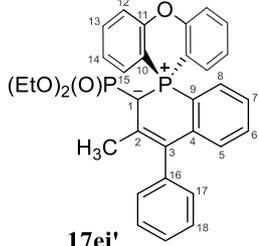


Рисунок 22. Ключевые корреляции в ^1H - ^{13}C HMBC соединений **16ed'** (слева) и **17ei'** (справа).

Ключевые сигналы соединений **16ed'** и **17ei'** в спектрах ЯМР приведены в Таблице 18.

Таблица 18. Ключевые спектральные характеристики фосфинолинов **16ed'** и **17ei'**.

Фосфинолин	2-Н м.д. (Гц)	СН ₃ м.д. (Гц)	1-С м.д. (Гц)	³¹ Р м.д. (Гц)
 <p>16ed'</p>	6.68 (дд, ³ J _{HP} = 30.6, ³ J _{HP} = 18.0)		39.1 (дд, ¹ J _{CP} = 208.5, ¹ J _{CP} = 100.8)	10.2 (д, ² J _{PP} = 52.4), 30.8 (д, ² J _{PP} = 52.4)
 <p>17ei'</p>		21.8 (дд, ³ J _{CP} = 13.8, ³ J _{CP} = 6.2)	47.8 (дд, ¹ J _{CP} = 195.2, ¹ J _{CP} = 105.9)	- 15.9 (д, ² J _{PP} = 42.5), 26.2 (д, ² J _{PP} = 42.5)

В ходе хроматографического выделения фосфинолинов **16ed'** и **17ei'** было обнаружено наличие феноксафосфининоксида **6Ox**, которому воспроизводимо сопутствовало эквимолярное количество (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов **18e**. Мы предполагаем наличие общего интермедиата фосфинолинов **16ed'**, **17ei'** и винилфосфонатов **18e**, который в случае последних гидролизуется при хроматографии на силикагеле (Схема 34).

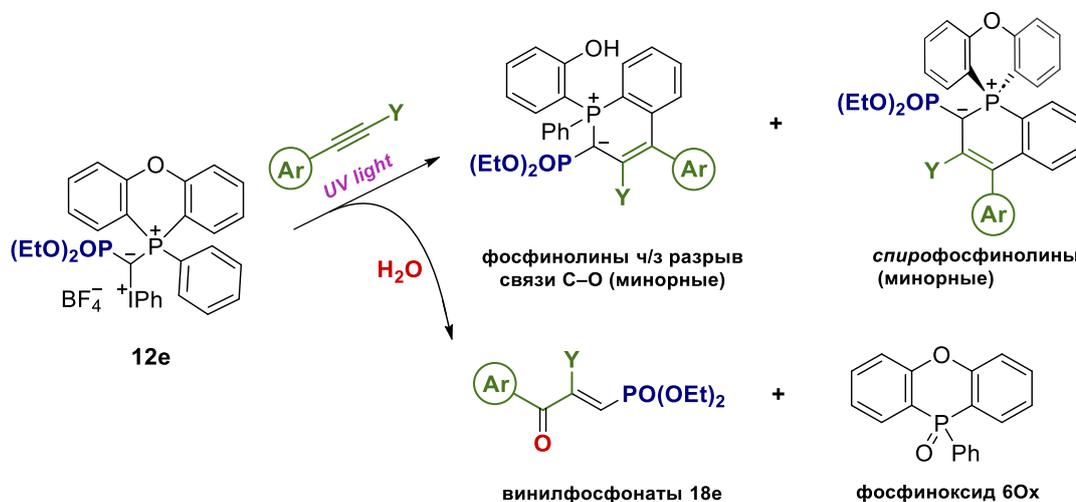
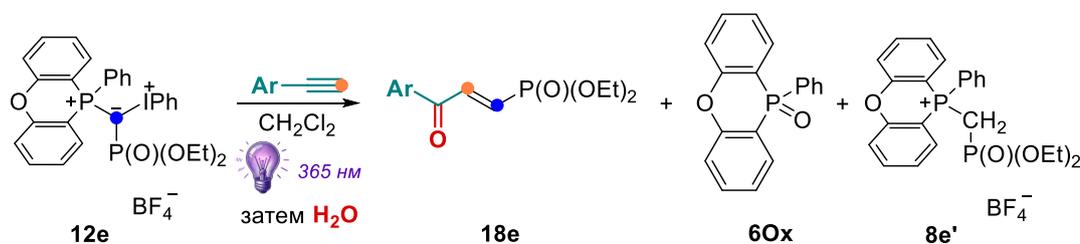
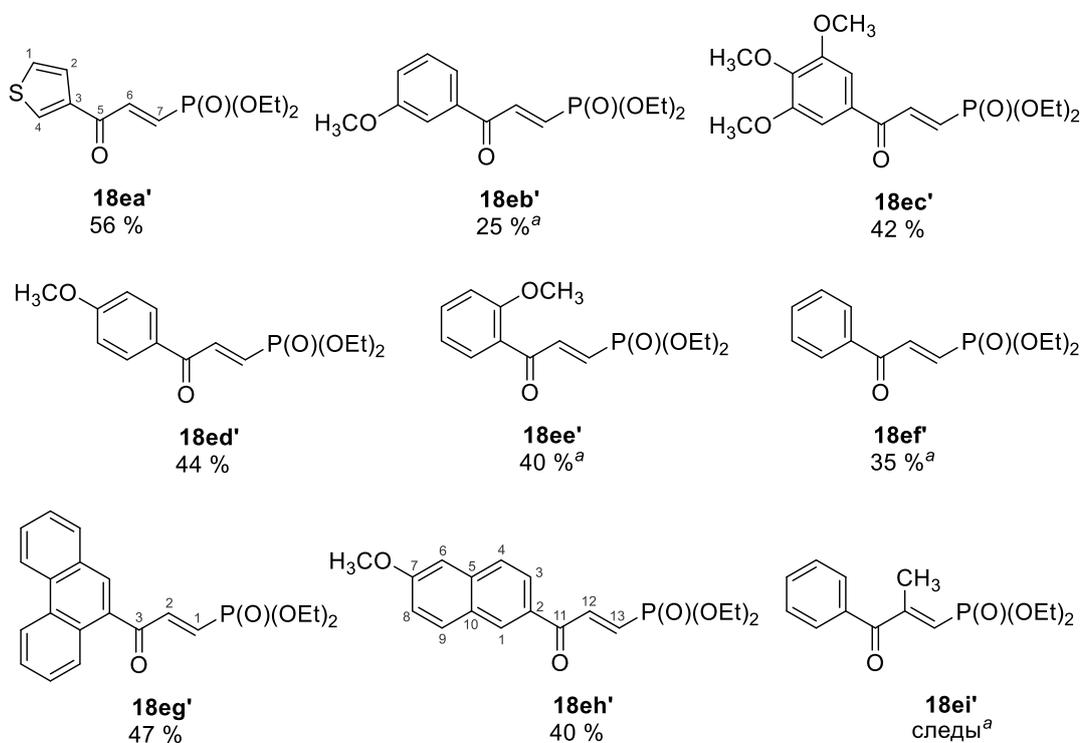


Схема 34. Взаимодействие илида **12e** с алкинами.

Чтобы проверить это предположение, реакционные смеси иллада **12e** и алкинов были обработаны водой, что привело к образованию (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов **18e** и фосфиноксида **60x** с выходами от 25 до 56 %. Во всех случаях вторым продуктом была фосфониевая соль **8e'** (Схема 35).



Примеры винилфосфонатов



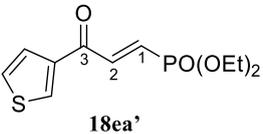
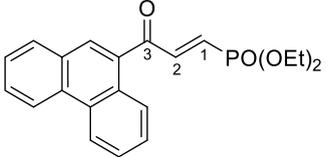
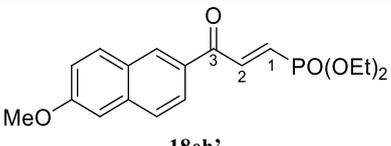
^aНа основании данных ³¹P{¹H} реакционной смеси.

Схема 35. Синтез винилфосфонатов **18ea'**-**18eh'**.

Стоит отметить, что особую проблему в процессе изучения этой реакции представляло выделение соответствующих винилфосфонатов и фосфиноксида в индивидуальном виде – в каждом случае необходим подбор индивидуальных условий для их хроматографического разделения. Не для каждой пары винилфосфонат-фосфиноксид удалось найти условия разделения. В индивидуальном виде выделили винилфосфонаты **18ea'**, **18eg'** и **18eh'**. Соединения **18ec'**, **18ed'** охарактеризованы в виде эквимольной смеси с фосфиноксидом **60x**. Для интернального фенилпропина

образование винилфосфоната **8di'** наблюдалось в следовых количествах. Основные спектральные характеристики **18ea'**, **18eg'** и **18eh'** приведены в Таблице 19.

Таблица 19. Ключевые спектральные характеристики винилфосфонатов **18ea'**, **18eg'** и **18eh'**.

	1-С	2-С	3-С	1-Н	2-Н	³¹ Р
 18ea'	129.7 (<i>J</i> =184.4)	140.3 (<i>J</i> =5.6)	181.2 (<i>J</i> =22.3)	6.97 (<i>J</i> _{НН} =16.7 <i>J</i> _{НР} =19.3)	7.71 (<i>J</i> _{НН} =16.5 <i>J</i> _{НР} =20.7)	15.9
 18eg'	130.3 (<i>J</i> =196.3)	143.0 (<i>J</i> =5.8)	191.4 (<i>J</i> =23.1)	6.97 (<i>J</i> _{НН} =17.2 <i>J</i> _{НР} =18.8)	7.76 (<i>J</i> _{НН} =17.3 <i>J</i> _{НР} =20.7)	15.8
 18eh'	130.1 (<i>J</i> =183.6)	140.4 (<i>J</i> =6.1)	187.5 (<i>J</i> =23.9)	7.01 (<i>J</i> _{НН} =16.9 <i>J</i> _{НР} =19.5)	8.03 (<i>J</i> _{НН} =16.8 <i>J</i> _{НР} =21.1)	16.4

Значение КССВ вицинальных протонов **1-Н** и **2-Н** указывает на *E*-конфигурацию двойной связи С=С. В эксперименте COSY соединения **18eg'** наблюдаются кросс-пики протонов **1-Н** и **2-Н** (Рисунок 23).

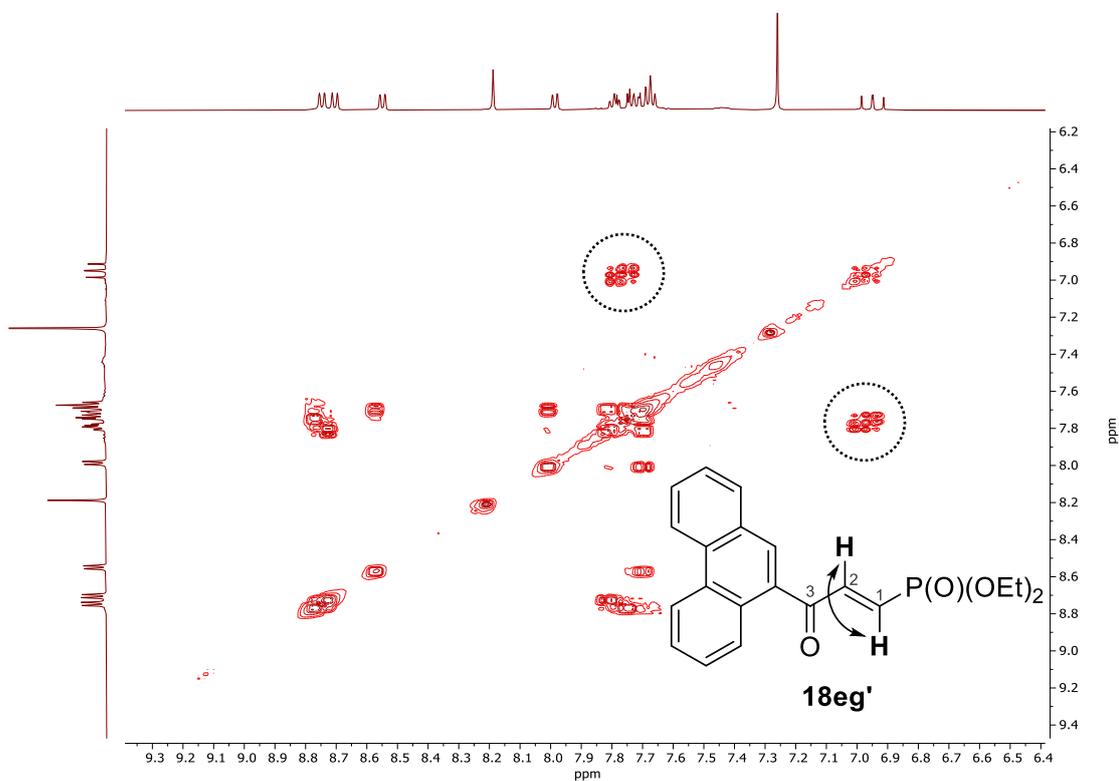


Рисунок 23. Корреляции в ¹H-¹H COSY винилфосфоната **18eg'**.

Следует отметить, что подходы к алкенилфосфонатам, в частности к енон-функционализированным фосфонатам типа **18e** довольно мало представлены в литературе [164, 165]. Дальнейшее развитие направления будет сосредоточено на переносе открытого процесса сочетания метинфосфонатного фрагмента с арилацетиленами с последующим окислением на более синтетически доступные трифенилфосфониевые илиды, оптимизации условий получения и выделения (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов и распространении этого процесса на другие типы нуклеофилов, помимо воды, для расширения ассортимента винилфосфонатов.

Таким образом, включение атома фосфора Р,І-илидов в состав трициклической феноксафосфониевой или дибензотиафосфониевой системы сохраняет свойственное для смешанных илидов направление гетероциклизации с алкинами, приводящее к образованию β -фосфонийзамещенных фуранов. В то же время образование фосфинолинов, характерное для ациклических Р,І-илидов, хоть и остается возможным, но нехарактерно для новых систем – фосфинолины образуются с крайне низкими выходами, кроме того, в большинстве случаев, в процессе гетероциклизации фосфониевый фрагмент претерпевает частичную деструкцию по достаточно неожиданному положению – эфирной связи С—О. Инертность диэтоксифосфорилзамещенного феноксафосфониевого илида в отношении образования фосфинолинов позволила выявить новый процесс образования фосфонат-функционализированных енонов – систем синтетически труднодоступных, но потенциально перспективных для медицинской химии.

3.2.8. Исследование роли радикальных интермедиатов в направлении реакции илидов **12b,c,e с алкинами**

Различие в химическом поведении феноксафосфониевых и дибензотиафосфониевых илидов по сравнению с трифенилфосфониевыми аналогами в реакциях с алкинами потребовало обращения к механистическим аспектам процесса гетероциклизации с привлечением инструментов физической и квантовой химии.

Преыдущие исследования показали, что реакции гетероциклизации смешанных Р,І-илидов, приводящие к фуранам и фосфинолинам, реализуются по различным механизмам. Механизм образования фуранов на данный момент остается неясным. Механизм образования фосфинолинов достаточно подробно изучен: реакция протекает через гомолитический разрыв связи С—І под действием УФ-облучения и образование

радикальных интермедиатов, представление о строении которых было получено с использованием метода ЭПР (Схема 36) [166, 167].

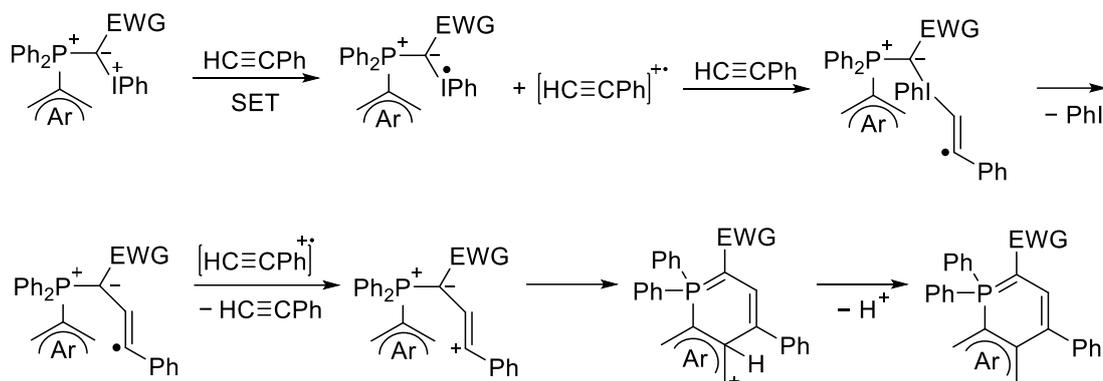


Схема 36. Механизм образования фосфинолинов.

Формы сигналов и константы сверхтонкого взаимодействия (СТВ), полученные при моделировании спектров ЭПР смесей илидов и ариалкинов, зависят от природы ароматического заместителя при тройной связи, что свидетельствует о том, что регистрируемый радикал содержит фрагмент как илида, так и алкина. Согласно предыдущим экспериментальным данным, реакция метоксикарбонилзамещенного трифенилфосфониевого-иодониевого илида с фенилацетиленом и 4-этиниланизолом инициируется облучением. Реакция протекает с увеличением интенсивности сигнала до достижения максимума, после чего происходит гибель радикалов [166].

С помощью метода ЭПР, был исследован метоксикарбонилзамещенный феноксафосфониевый илид **12b** в реакции с фенилацетиленом и 4-этиниланизолом.¹⁰ Для реакции **12b** с 4-этиниланизолом в спектре ЭПР наблюдается схожая картина с той, которая наблюдалась для трифенилфосфониевого илида (Рисунок 24). Однако, в реакции между илидом **12b** и фенилацетиленом радикалы образуются только при УФ-облучении, а интенсивность сигнала прямо пропорциональна времени облучения. После прекращения облучения дальнейшее развитие реакции не происходит, наблюдается только распад радикалов (Рисунок 25).

¹⁰ Эксперимент ЭПР выполнен сотрудником Центра магнитной спектроскопии ИБХФ РАН, д.ф.-м.н. Михаилом Викторовичем Мотякиным и инженером кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ Ильей Дмитриевичем Потаповым.

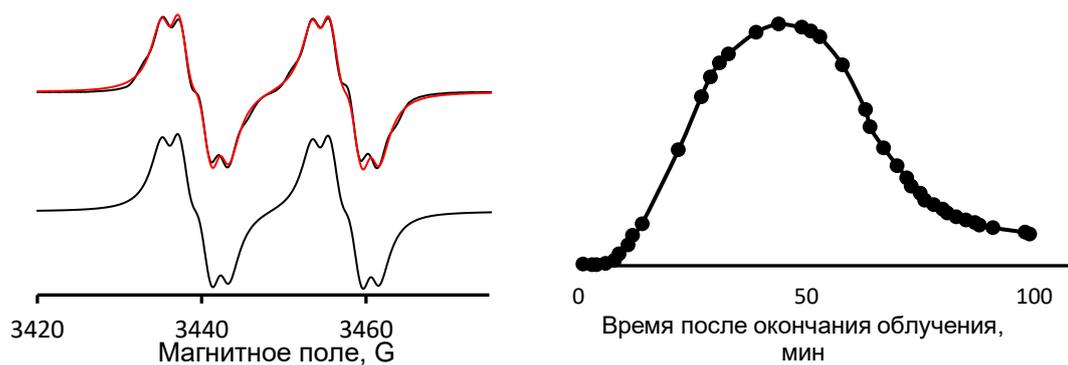


Рисунок 24. Спектр ЭПР реакционной смеси илида **12b** и 4-этиниланизола в хлористом метиле (слева); изменение интенсивности сигнала со временем после окончания облучения реакционной смеси (справа).

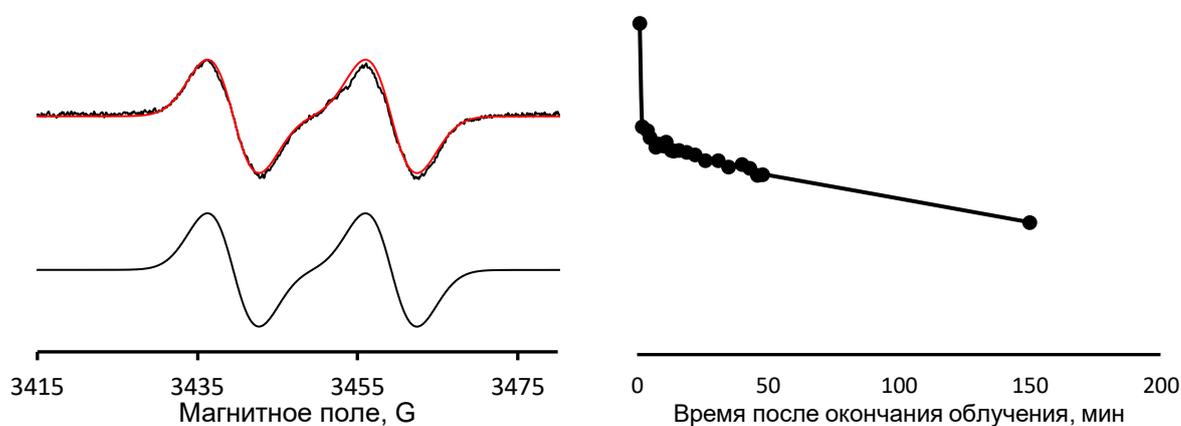
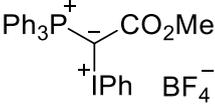


Рисунок 25. Спектр ЭПР реакционной смеси илида **12b** и фенилацетилена в хлористом метиле (слева); изменение интенсивности сигнала со временем после окончания облучения реакционной смеси (справа).

Характер сигналов радикалов для илида **12b** как в реакции с 4-этиниланизолом, так и в реакции с фенилацетиленом схож с реакционными смесями карбометоксизамещенного трифенилфосфониевого смешанного илида (Таблица 20).

Таблица 20. Рассчитанные константы СТВ (G) радикалов, зафиксированных при фотолизе смесей карбометоксизамещенных трифенилфосфониевого илида и илида **12b**.

Илид	Алкин	Константа СТВ, G	g-Фактр ^a
	Фенилацетилен [166]	19.74 (1P)	2.0030
	4-этиниланизол [166]	18.03 (1P), 2.9 (1H), 2.37 (1H), 1.5 (1H)	2.0031
12b	фенилацетилен	19.74 (1P)	2.0030
	4-этиниланизол	18.28 (1P), 2.9 (1H), 2.37 (1H), 1.5 (1H)	2.0032

^aТочность g-фактора составляет ± 0.0001 .

На основании данных, полученных при исследовании радикалов в реакционных смесях илида **12b** с арилалкинами можно утверждать, что характер и время жизни радикалов, образуемых при смешении илида **12b** и 4-этиниланизола схожи с характеристиками радикалов, образуемых в смеси метоксикарбонилзамещенного трифенилфосфониевого смешанного илида с 4-этиниланизолом. При этом для обоих илидов реакция с 4-этиниланизолом приводит к образованию фосфонийзамещенных фуранов, но не фосфинолинов. Сравнение характеристик радикалов, образуемых в реакционных смесях **12b** и фенилацетилена с характеристиками радикалов смеси метоксикарбонилзамещенного трифенилфосфониевого смешанного илида и фенилацетилена указывает, что константы СТВ совпадают, но время жизни радикала, образованного при использовании илида **12b** существенно меньше, чем радикала образованного из ациклического илида. При этом для ациклического илида реакция с фенилацетиленом приводит к исключительному образованию фосфинолина, в то время как для илида **12b** образуется только фуран с низким выходом.

Для выявления влияния трициклического фрагмента на возможность и направление гетероциклизации конформационно закрепленных илидов с алкинами были проведены сравнительные расчеты DFT радикалов, образующихся при взаимодействии с алкинами трифенилфосфониевого, дифенилфурилфосфониевого и фенилфеноксафосфониевого илидов (Рисунок 26).¹¹

¹¹ Квантово-химические расчёты были выполнены научным сотрудником кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ С. А. Писаревым.

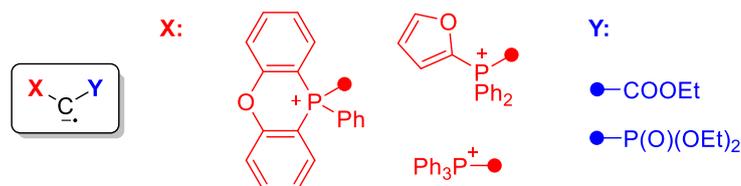


Рисунок 26. Структуры радикалов, рассчитанные с использованием DFT.

Оптимизация структур была осуществлена с применением пакета ORCA 5 [168] и использованием функционала плотности M06-2X [169] (вероятно, наиболее подходящего из так называемого «семейства функционалов Миннесоты» [170]). Орбитальный базисный набор def2-TZVP [171] вместе с эффективными потенциалами остова (ECP) и вспомогательными наборами [172], автоматически сгенерированными для улучшения точности вычислений в приближении RIJCOSX [173] (Таблица 21).

Таблица 21. Спин-орбитальные заселенности в случаях расчетов ROKS / UKS в соответствии с их номенклатурой.

Орбиталь	α (\uparrow)	β (\downarrow)
LUMO	–	–
SOMO	+	–
HOMO	+	+

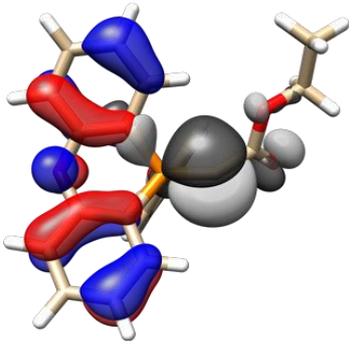
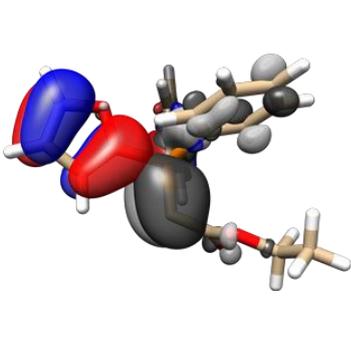
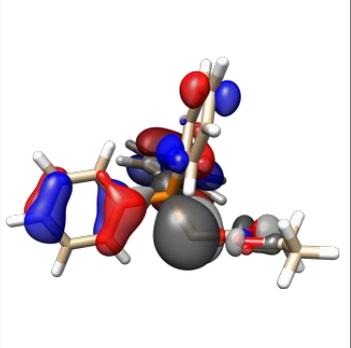
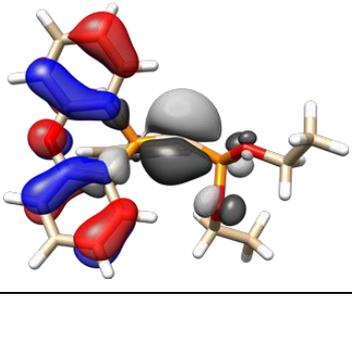
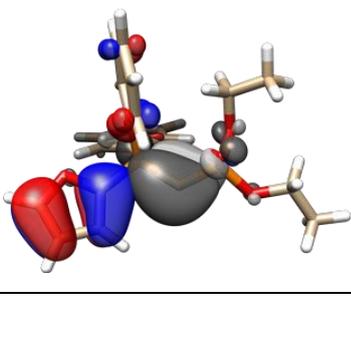
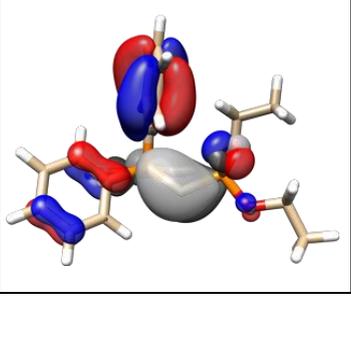
В то время как высшая занятая молекулярная орбиталь (НОМО) во всех случаях представляет собой анионную (центрированную по углероду) электронную пару илида, для учета спин-поляризованной одноэлектронной делокализации необходимо рассматривать следующую низшую орбиталь (НОМО-1) как донор электронов на орбиталь неспаренных электронов SOMO, центрированную на том же атоме углерода, что и НОМО. Результаты расчетов (Таблица 22) показывают, что НОМО-1 производных оксафосфолена выше, чем у триарильных производных. Это облегчает перенос электронов (НОМО-1) \rightarrow SOMO со смещением спиновой поляризации в сторону от илидного центра к трициклическому фрагменту, на котором локализован (НОМО-1).

Таблица 22. Граничные спин-орбитальные уровни рассчитанных илидных радикальных структур M06-2X / def2-TZVP, эВ.

Y:	X:	O(<i>o</i> -C ₆ H ₄) ₂ P(Ph)=			Ph ₂ P(furyl-2-)=			Ph ₃ P=		
			α (\uparrow)	β (\downarrow)		α (\uparrow)	β (\downarrow)		α (\uparrow)	β (\downarrow)
-COOEt	LUMO	#95	-0.72	-0.69	#89	-0.43	-0.40	#92	-0.35	-0.32
	SOMO	#94	-7.21	-1.30	#88	-7.15	-1.27	#91	-7.06	-1.14
	HOMO	#93	-7.58	-6.99	#87	-7.57	-6.97	#90	-7.45	-6.86
	HOMO-1	#92	-8.01	-7.99	#86	-8.31	-8.28	#89	-8.74	-8.61
-PO(OEt) ₂	LUMO	#112	-0.62	-0.60	#106	-0.35	-0.29	#109	-0.39	-0.31
	SOMO	#111	-7.52	-1.82	#105	-7.41	-1.56	#108	-7.32	-1.53
	HOMO	#110	-7.71	-7.00	#104	-7.54	-6.96	#107	-7.44	-6.87
	HOMO-1	#109	-7.98	-7.96	#103	-8.25	-8.20	#106	-8.58	-8.55

Вероятно, причиной такого увеличения энергии является участие одиночной электронной пары атома кислорода в цикле в сопряжении, что наиболее ярко проявляется в производных оксафосфолена (Таблица 23, слева). Трициклический фрагмент в X соответствующих илидных радикалах $X=C\text{--}Y$ принимает (почти) планарную геометрию, которая обеспечивает эффективную пограничную делокализацию орбиталей, в то время как свободное внутреннее вращение арильных (фенильных, фурильных) заместителей отменяет конъюгацию этих орбиталей, как это, по-видимому, происходит в фурилзамещенных илидах (в центре). В правой колонке представлены трифенилфосфониевые производные.

Таблица 23. Рассчитанные по DFT радикальные структуры P,I-илидов с поверхностно-контурными НОМО-1 (красным / синим) и SOMO (серым / темно-серым).

	X:	$O(o\text{-C}_6\text{H}_4)_2\text{P(Ph)=}$	$\text{Ph}_2\text{P(furyl-2-)=}$	$\text{Ph}_3\text{P=}$
Y:				
–COOEt				
–PO(OEt)2				

Таким образом, данные расчетов указывают, что структуры радикалов, образующихся при реакции P,I-илидов с алкинами, в случае илидов **12c,e** в значительной степени описываются через делокализацию неспаренного электрона по феноксафосфониевому фрагменту, что, вероятно, может являться причиной повышенной лабильности связи C—O в процессе образования «раскрытых» фосфинолинов **16a,e**.

На основании эксперимента ЭПР и DFT-расчетов можно предположить, что промежуточные радикалы, образующиеся в смесях илидов с алкинами, одинаковы как

для трифенилфосфониевых, так и для феноксафосфониевых производных. Однако, делокализация электронной плотности с участием плоского ксантенового фрагмента, по-видимому, препятствует циклизации промежуточного радикального интермедиата в фосфинолин, одновременно способствуя расщеплению связей С—О (*путь a*), что приводит к незначительному образованию «раскрытых» фосфинолинов **16ea'**, **16eb'**, **16ed'-16eh'**, и связей С—Р (*путь b*), в результате чего образуются винилфосфонаты **18ea'-18ei'** через элиминирование фосфиноксида **6Ox** (Схема 37) [174].

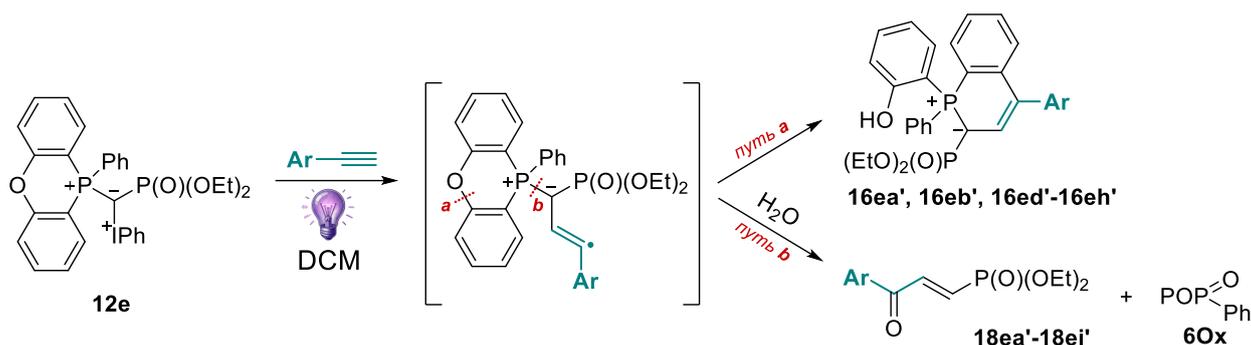
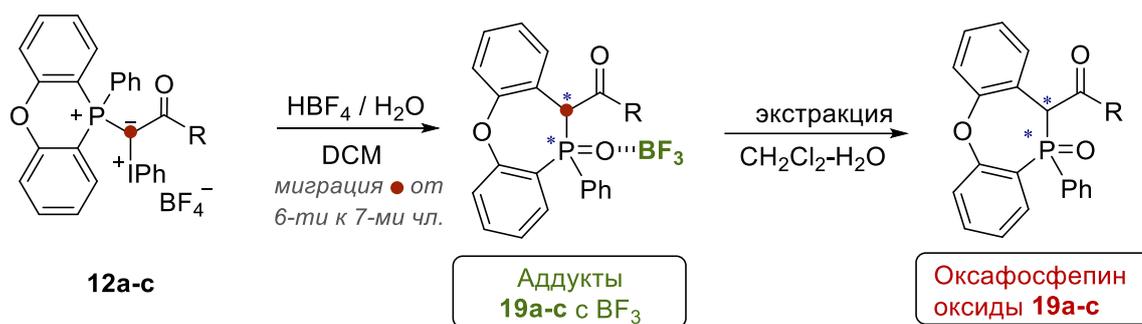


Схема 37. Взаимодействие илида **12e** с алкинами с изображением предполагаемой структуры интермедиата.

3.2.9. Гидролиз смешанных илидов под действием водных растворов кислот

В ходе систематического изучения свойств новых феноксафосфониевых смешанных илидов **12a-c**, стабилизированных метоксикарбонильным заместителем, был открыт новый процесс, который представляет собой гидролиз при обработке водной тетрафторборной кислотой растворов илидов **12a-c** в дихлорметане. Реакция протекает стремительно и превалирует над другими взаимодействиями. Мы обратили внимание, что ранее этот процесс не фиксировали ни для трифенилфосфониевых, ни для гетероарилдифенилфосфониевых илидов.

Было установлено, что гидролиз сопровождается разрывом связи $\text{P}-\text{C}_{\text{аром}}$ и перегруппировкой с расширением циклической структуры, приводящей к семичленным дибензо[*b,f*][1,4]-оксафосфепиноксидам **19a-c**. Реакция протекает с промежуточным образованием аддуктов **19a-c** с трехфтористым бором, которые подвергаются гидролизу при обработке избытком воды. Оптимальными условиями гидролиза, приводящего к количественному образованию фосфиноксидов, является интенсивное перемешивание гетерофазной системы, представляющей собой раствор илида в метиле и водной тетрафторборной кислоты (Схема 38).



Примеры

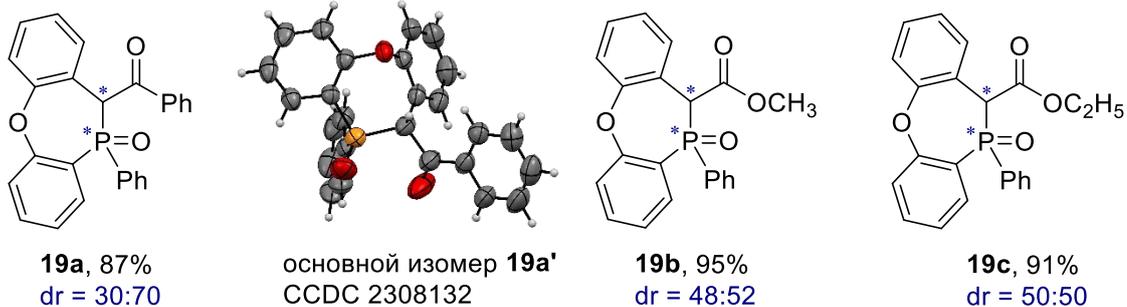


Схема 38. Реакция расширения цикла **12a-c** под действием водных кислот.

Строение промежуточных комплексов $\text{BF}_3 \cdot \text{19a-c}$ было предложено по результатам анализа совокупности данных ЯМР ^{11}B , ^{19}F , ^{31}P реакционных смесей. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси при образовании **19a** из **12a** ($\text{R} = \text{Ph}$) наблюдаются два квадруплета при $\delta_{\text{P}} 36.1$ и $\delta_{\text{P}} 38.5$ м.д. с $^3J_{\text{PF}} = 6.8$ Гц и $^3J_{\text{PF}} = 7.0$ Гц и интегральным отношением интенсивностей 1 к 10, соответственно. Аналогично, в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси при превращении **12b-c** в $\text{BF}_3 \cdot \text{19b-c}$ ($\text{R} = \text{OMe}$, OEt) появляются квадруплеты при $\delta_{\text{P}} 35.7$ и $\delta_{\text{P}} 37.2$ м.д. с теми же значениями КССВ. Однако в этом случае, в отличие от картины, наблюдаемой для комплекса $\text{BF}_3 \cdot \text{19a}$, интегральное соотношение интенсивностей составляет 1 к 1 (Рисунок 27, А). При анализе данных ЯМР ^{19}F для метоксикарбонилзамещенного $\text{BF}_3 \cdot \text{19b}$ были идентифицированы два набора сигналов при $\delta_{\text{F}} - 145.0$ и $\delta_{\text{F}} - 144.4$ м.д. с одинаковым соотношением интенсивностей. Каждый набор сигналов состоит из пары дублетов, КССВ соответствуют тем, которые наблюдаются в спектре ЯМР ^{31}P для соответствующего илида. Мультиплетность этих сигналов указывает на присутствие трех эквивалентных атомов фтора, а значения КССВ указывают на то, что их порядок лежит в интервале 2-4 связей. Отношение интегральных интенсивностей в пределах каждого набора дублетов составляет 4 к 1, что указывает на изотопный сдвиг $^{10}\text{B}/^{11}\text{B}$ (Рисунок 27, В). Дополнительное подтверждение структуры аддукта $\text{BF}_3 \cdot \text{19b}$ было получено с помощью ^{19}F - ^{31}P gHMBC.

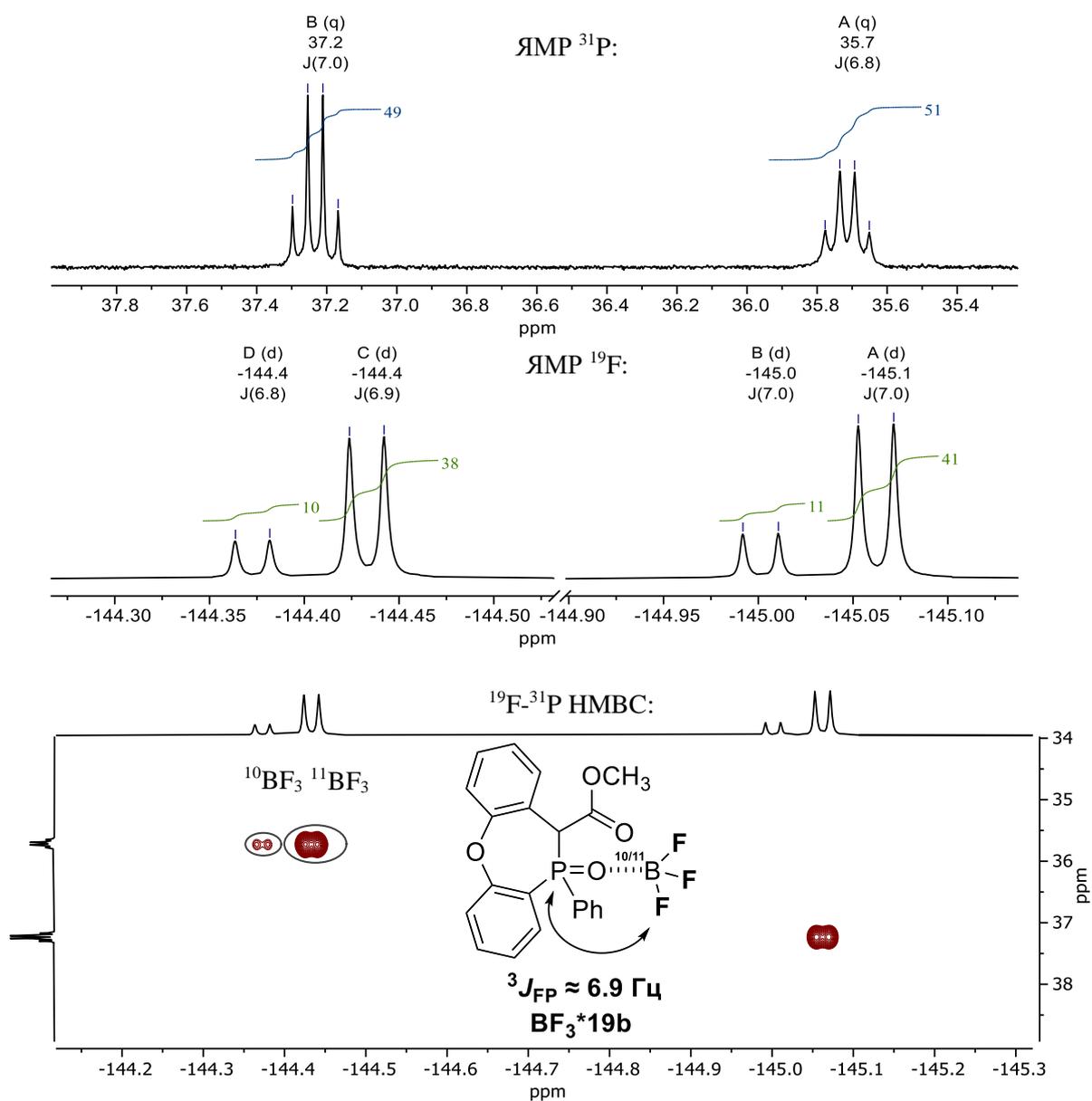


Рисунок 27. Фрагменты спектров ^{31}P и ^{19}F и двумерной корреляции ^{19}F - ^{31}P НМВС реакционной смеси при образовании аддукта $\text{BF}_3 \cdot 19\text{b}$.

Было установлено, что в качестве кислоты могут быть использованы водные растворы гексафторфосфорной или плавиковой кислот, в то время как трифторуксусная и трифторметансульфоновая кислоты не приводят к перегруппировке (Таблица 24).

Таблица 24. Условия проведения реакции и выходы оксафосфепина **19a** с использованием водных растворов различных кислот.

Смешанный ирид (противоион)	Условия реакции	Выход оксафосфепина 19a
12a (BF ₄ ⁻)	50% HBF ₄	89% (dr = 70 : 30)
12a (BF ₄ ⁻)	50% HF	98% (dr = 77 : 23)
12a' (PF ₆ ⁻)	60% HPF ₆	95% (dr = 60 : 40)
12a (BF ₄ ⁻)	50% TFA	–
12a (BF ₄ ⁻)	50% TfOH	–

Можно предположить, что протеканию реакции способствует фтороводородная кислота, которая является равновесным продуктом диссоциации тетрафторборной и гексафторфосфорной кислот.

В случае алкоксикарбонилзамещенных иридов **12b,c** реакция приводит к образованию смесей диастереомеров **19b,c** с близким к эквимолярному соотношением. Для бензоилзамещенного ирида **12a** наблюдается преимущественное образование диастереомерной пары **19a'**, которая была получена в чистом виде путем перекристаллизации из этанола. Конфигурации хиральных центров диастереомеров устанавливались анализом данных двумерного эксперимента ¹H-¹³C gHMBC оксафосфепина **19b**. На Рисунке 28 с помощью проекций Ньюмена для обоих диастериомеров показано, что двугранные углы Н-С-Р-С_{аром} между свободной фенильной группой и феноксафосфониевым циклом близки к 60° или 180°, в зависимости от диастереомера. Из этого следует, что в спектрах gHMBC должна наблюдаться лишь одна корреляция протона метиновой группы с четвертичным углеродом ароматических колец, для которой угол близок к 180°. Как видно из спектра gHMBC, диастереомер **19b'** дает кросс пик только со свободным фенильным кольцом, тогда как **19b''** дает корреляцию только на атоме углерода феноксафосфониевого цикла (Рисунок 28).

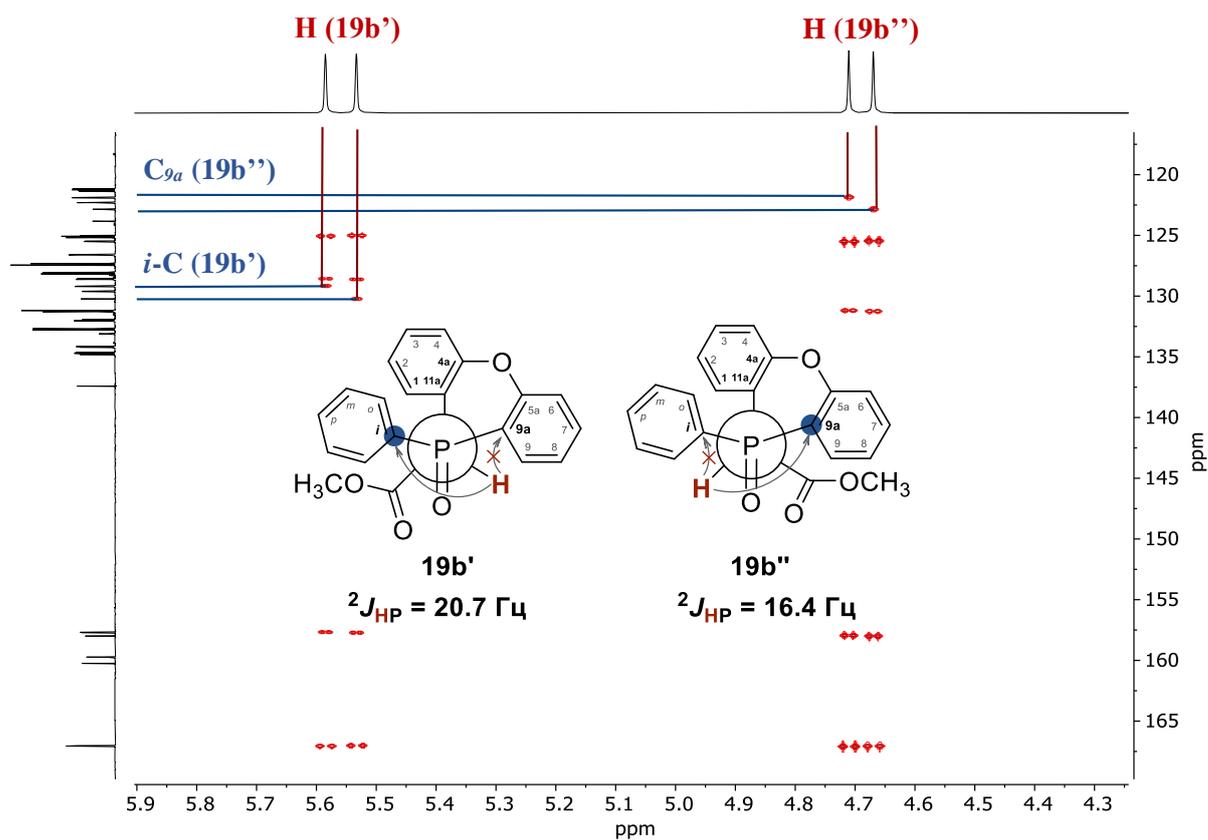


Рисунок 28. Н-С корреляции в 2D НМВС изомерной смеси **19b** с селективной маркировкой пиков, и проекции Ньюмена для **19b**. Стрелки указывают на появление корреляций в спектре НМВС.

Окончательная точка в установлении структуры продуктов была поставлена с получением данных РСА монокристалла соединения **19a'** (Рисунок 29).

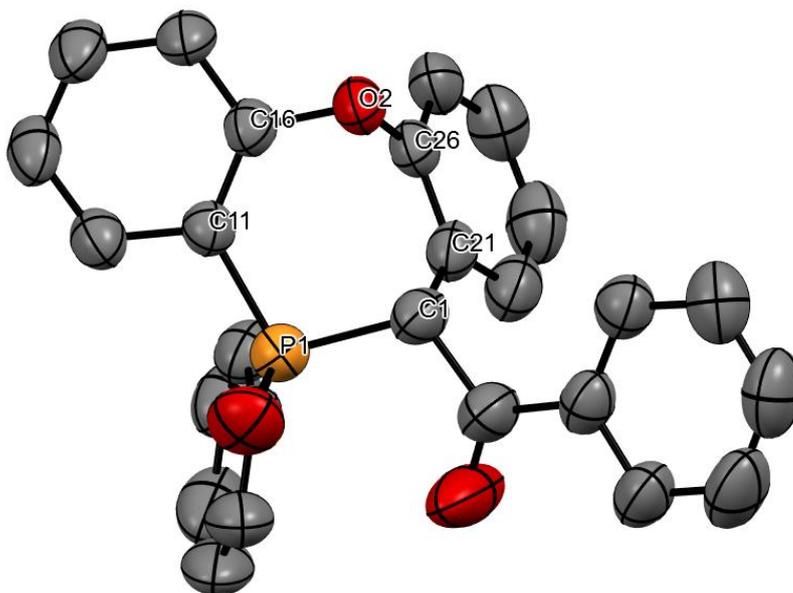


Рисунок 29. Молекулярная структура оксафосфеиноксида **19a'** (CCDC 2308132).

Такое необычное поведение новых феноксафосфониевых илидов **12a-c** в отношении водных растворов кислот побудило нас распространить условия данной реакции на другие типы илидных систем. Анализ строения циклической феноксафосфониновой системы позволяет предположить, что ее высокая реакционная способность по отношению к гидролизу может быть обусловлена такими факторами как: 1) наличие мезомерного донорного атома кислорода между ароматическими кольцами; 2) конформационными ограничениями близкого к плоскому трициклического фрагмента; 3) высокой степенью сопряжения гипотетического радикального или ионного интермедиата внутри трициклического ксантенового фрагмента (по аналогии с результатами расчетов DFT радикалов, обсуждаемыми выше).

Для проверки первой гипотезы о вкладе донорного заместителя в реакцию гидролиза тетрафторборной кислотой были введены смешанный трифенилфосфониевый илид **IVa** и изомерные 2-метокси- и 4-метоксифенилдибензилфосфониево-иодониевые илиды **IVb,c**. Было установлено, что в этих условиях в качестве основных продуктов образуются карбоэтоксиметилтрифенилфосфоний тетрафторборат **IIa'** и соли **IIb'**, **IIc'**, а $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ и метоксифенилдибензилфосфиноксиды **1bOx**, **1cOx** и, предположительно, продукты миграции ароматического заместителя **Va**, **Vb**, **Vc** регистрируются только в следовых количествах, о чем свидетельствуют данные масс-спектрометрии высокого разрешения реакционных смесей (Схема 39).

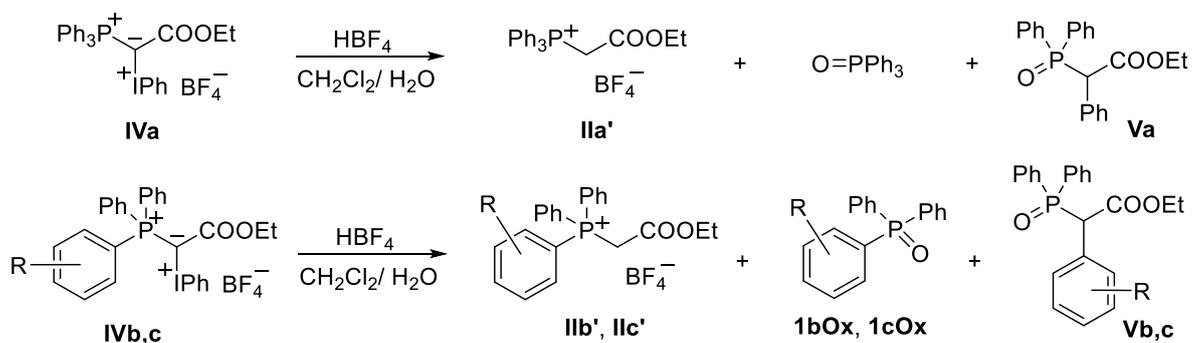


Схема 39. Модельные илиды **IVa-c** в условиях кислотного гидролиза.

Далее с использованием циклических фенилдибензофосфониевого илида **4a** и фенилдибензотиофосфониевых илидов **13a-c** была проверена следующая гипотеза, согласно которой движущей силой перегруппировки является наличие циклической фосфониевой системы. При добавлении к раствору илида **4a** в хлористом метиле водной тетрафторборной кислоты регистрируется образование соли **2a'** и оксида фенилдибензофосфола **5** с выходами 88 и 12 %, соответственно. Изменение порядка смешения компонентов, а именно добавление к суспензии илида **4a** в водной кислоте

дихлорметана приводит к образованию оксида фенилдибензофосфола **5**, оксида фосфантридина **20** как продукта расширения цикла и соли **2a'** с выходами 64, 16 и 15 %, соответственно (Схема 40).

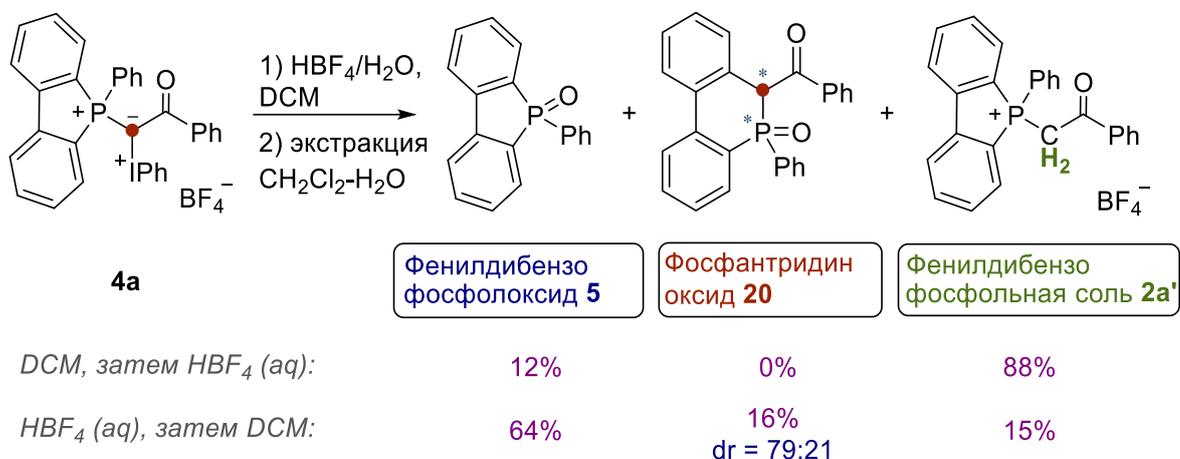


Схема 40. Ирид **4a** в условиях кислотного гидролиза.

Таким образом, в то время как кислотный гидролиз фенилфеноксафосфониевых иридов **12a-c** приводит исключительно к продуктам расширения цикла **19a-c** за счет разрыва связи P—C_{аром} независимо от порядка введения реагентов, гидролиз фенилдибензофосфонного ирида **4a** протекает либо с преимущественным образованием соли **2a'**, либо фенилдибензофосфолоксида **5** как результат разрыва связи P—C_{илид} что определяется порядком введения реагентов, а продукт расширения цикла **20** является минорным (Схема 41) [175].

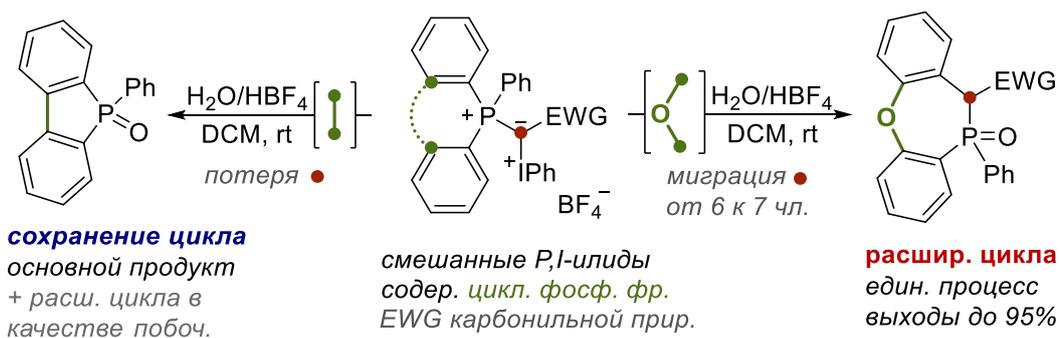


Схема 41. Кислотный гидролиз смешанных иридов с различным размером фосфацикла.

Наиболее сложно интерпретируемые результаты были получены при введении в реакцию гидролиза карбонилзамещенных фенилдибензотиафосфониевых иридов **13a-c**. Мы наблюдаем образование новых продуктов, но пока подобрать условия их выделения из реакционной смеси не удалось.

Таким образом, можно констатировать, что ни наличие донорных заместителей, ни включение атома фосфора в состав циклической системы не является достаточным

условием для реализации перегруппировки с миграцией заместителя при атоме фосфора к α -атому углерода. Чтобы точнее понять природу процесса, мы обратились к анализу литературных данных. По формальному результату наиболее родственные примеры расширения циклической структуры описаны для гидролиза α -галометилфосфониевых солей под действием щелочи, в которых атом фосфора является частью циклической системы (реакция Аллена-Миллара-Триппета, Схема 42). Тем не менее, принципиальным отличием литературных примеров от открытой нами реакции, помимо того, что в нашем случае фосфониевый узел является частью илидной системы, является то, что во всех известных примерах гидролиз солей протекает в щелочных, а не в кислотных условиях.

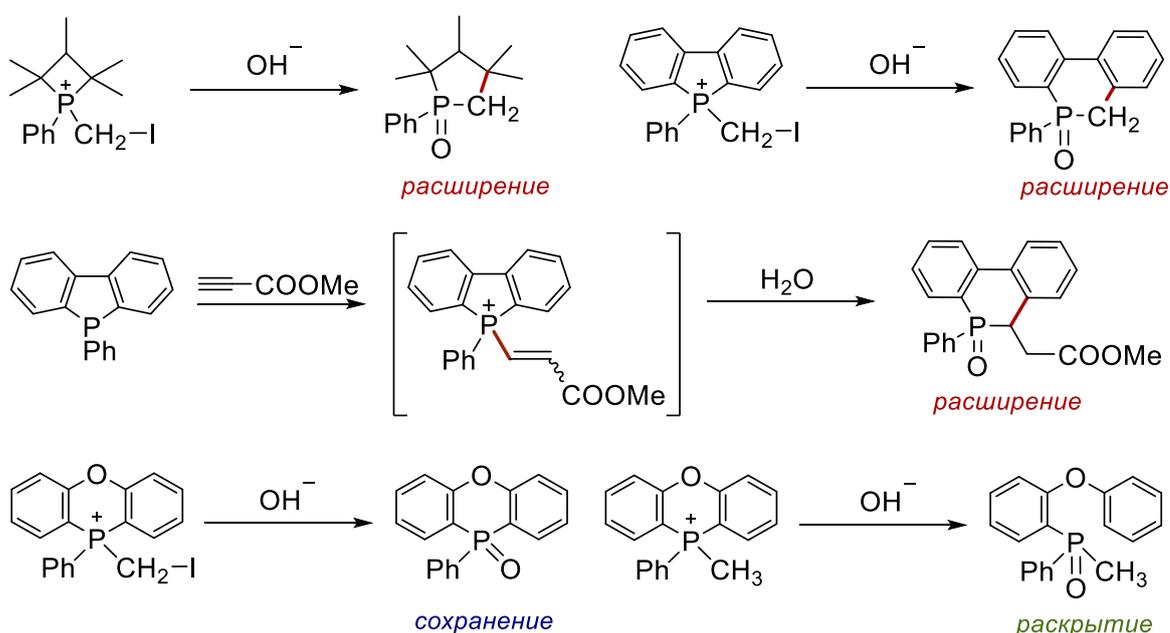


Схема 42. Литературные примеры щелочного гидролиза циклических фосфониевых солей.

Из анализа литературных примеров реакции А.-М.-Т. видно, что область ее действия ограничена четырех- и пятичленными фосфониевыми солями, а движущей силой реакции является расположение атомов углерода циклической системы, непосредственно связанных с атомом фосфора, в аксиально-экваториальном положении промежуточной тригональной бипирамиды (см. Литобзор, Гл. 2.3.2). Механизм гидролиза на примере дибензофосфонной соли проиллюстрирован на Схеме 43.

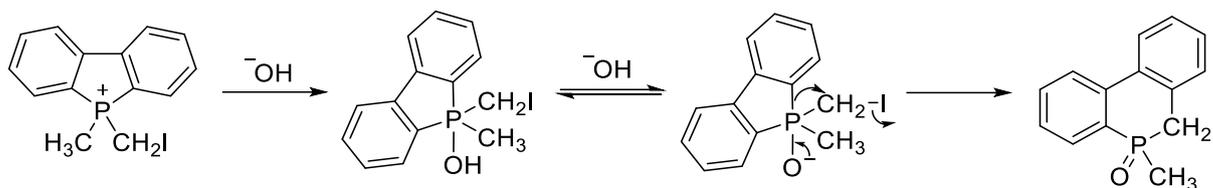


Схема 43. Механизм реакции А.-М.-Т.

Гидролиз шестичленной феноксафосфониевой соли происходит с разрывом связи $P-C_{ильд}$ и сохранением циклической системы что связано с предпочтительным расположением ксантенового фрагмента в экваториальной позиции интермедиата реакции гидролиза (Схема 44).

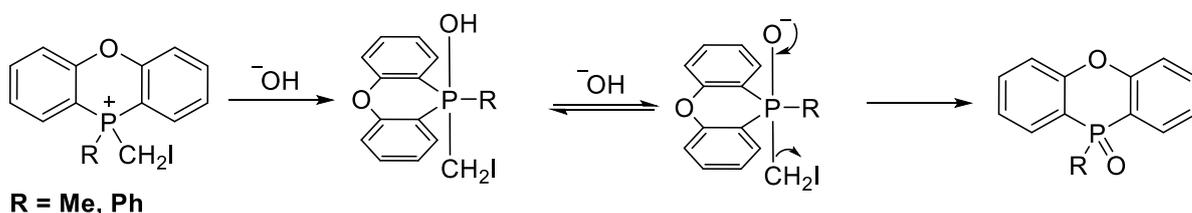


Схема 44. Механизм реакции гидролиза феноксафосфониевых солей.

Можно заключить, что сходство реакции А.-М.-Т. и открытого процесса перегруппировки илидов **12a-c** лишь поверхностное; природу движущей силы, стоящей за расширением цикла феноксафосфониевых илидов только предстоит выявить.

В результате проведения систематического исследования нового структурного типа P,I-илидов можно констатировать, что введение трициклического фосфониевого фрагмента оказывает существенное влияние на химические свойства смешанных илидов, что особенно ярко выражено для производных фенилдибензофосфола **12a-e**. Для фенилдибензофосфольного илида **4a** реакции с нитрилами и алкинами, характерные для ациклических P,I-илидов, не реализуются (Схема 45).

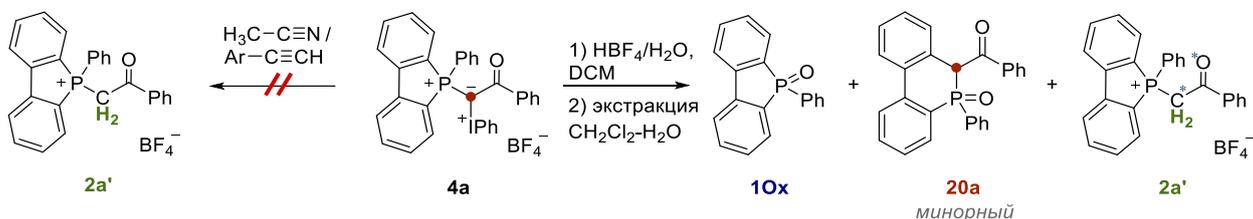


Схема 45. Спектр реакционной способности илида **4a** в исследованных в рамках данной работы процессах.

Для фенилдибензотиафосфониевых илидов **13a-c** реакция протекает хемоселективно с исключительным образованием фосфонийзамещенных фуранов и не приводит к образованию фосфинолинов (Схема 46).

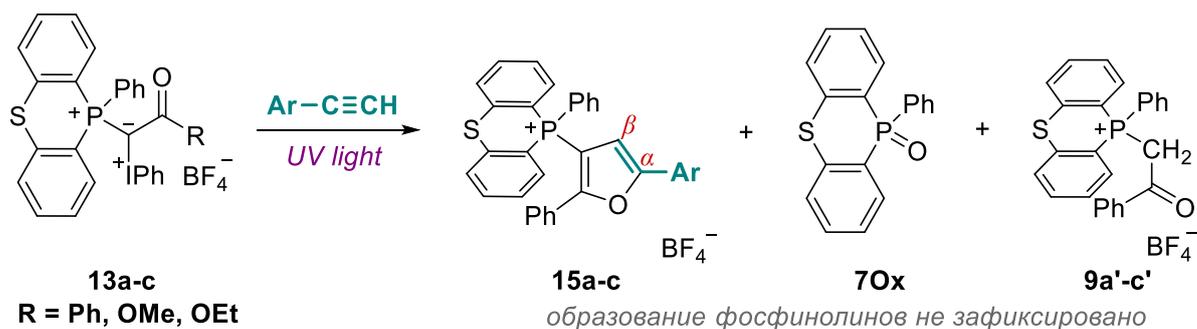


Схема 46. Спектр реакционной способности илидов **13a-c**.

Введение феноксафосфониевого узла в состав смешанных илидов привело к тому, что, с одной стороны, основным направлением гетероциклизации с алкинами для данного типа систем стало образование фуранового цикла. С другой – наличие ксантенового фрагмента ограничивает применимость данных илидов для синтеза фосфинолинов, но открывает возможность образования трудно доступного класса винилфосфонатов. Данный процесс реализуется с разрывом связи P—C_{илид}. Более того, показано, что структурные трансформации для данных систем не ограничены илидной частью, но в значительной степени затрагивают и фосфониевый узел, который не остается индифферентным в минорном процессе образования фосфинолинов, сопровождающимся раскрытием цикла за счет разрыва связи C—O (Схема 47).

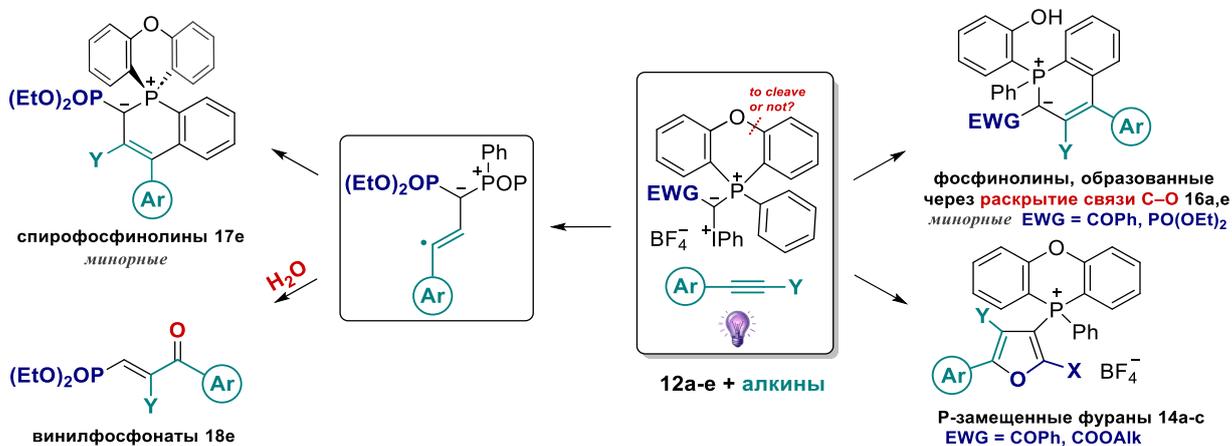


Схема 47. Спектр реакционной способности илидов **12a-e** при взаимодействии с алкинами.

Установлено, что введение в структуру смешанных илидов циклического фосфониевого фрагмента приводит к облегчению разрыва связи P—C_{аром} в условиях гидролиза в присутствии фтороводородной кислоты (Схема 48).

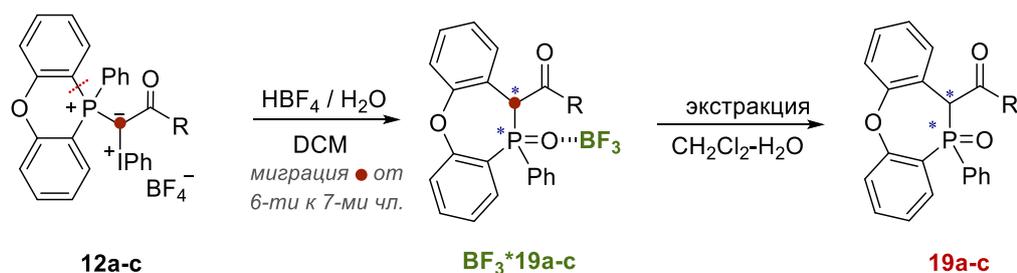


Схема 48. Спектр реакционной способности илидов **12a-c** в условиях кислотного гидролиза.

3.2.10. Скрининг серии соединений **19a,b**, **8a,b,e** и **12a,b,e** на антибактериальную и противогрибковую активности

Среди соединений с противогрибковой или с антибактериальной активностью, предназначенных для наружного применения, часто встречаются структуры с группировками, не типичными для классического дизайна лекарственных препаратов (Рисунок 30).

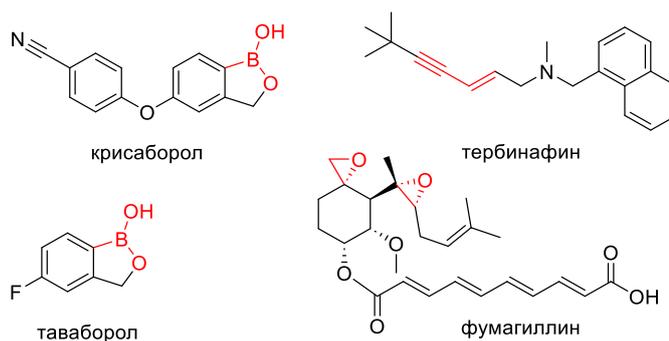


Рисунок 30. Коммерческие препараты, включающие борорганические производные, ениновые структуры, а также эпоксид-содержащие соединения.

О наличии подобной активности для ряда фосфониевых производных и соединений, содержащих фосфиноксидный фрагмент, есть упоминания в работах [24, 176]. Поэтому в данном исследовании нами проведен первичный скрининг антибактериальной и противогрибковой активности оксафосфепинфосфиноксидов **19a,b** по отношению к бактериям *Staphylococcus epidermidis* и культурам грибов *Aspergillus* и *Fusarium*. Для сравнения оценивали также активность фосфониевых солей **8a,b,e** и смешанных илидов **12a,b,e**. Скрининг проводился методом дисковой диффузии, в ходе которого диски диаметром 6 мм полностью смачивались раствором соответствующего вещества с концентрацией около 10 мг/мл. В качестве критерия отбора активных соединений использовали величину диаметра зоны просветления, большую 10 мм.

Оксафосфепиноксид **19b** и илид **12b**, содержащие карбометоксигруппу, проявили противогрибковую активность по отношению к изученным культурам грибов. Важно отметить, что смешанный илид **12e** с диэтоксифосфорильным заместителем (Рисунок 31) проявил и антибактериальную, и антимикотическую активность, подавляя рост как бактериальных культур эпидермального стафилокока, так и грибковых рода *Aspergillus*.

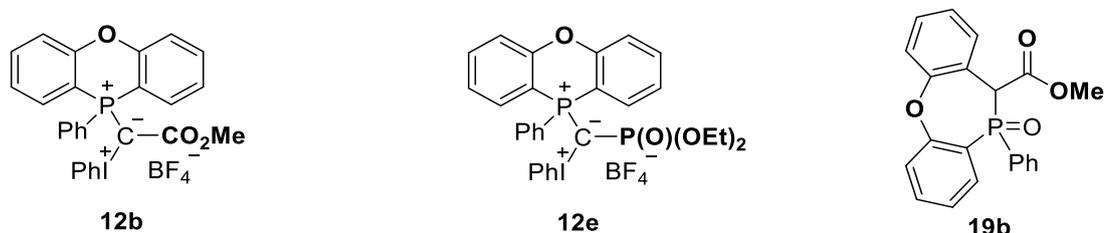


Рисунок 31. Соединения, проявившие антибактериальную и противогрибковую активность.

Предпринятый нами литературный анализ структур противогрибковых препаратов с доказанными молекулярными мишенями для вида *Aspergillus fumigatus* выявил молекулу вориконазола – классического ингибитора стерол-14-альфа-деметилазы (CYP51B), комплекс которого с ферментом охарактеризован с помощью данных РСА (Рисунок 32) [177]. Если рассмотреть оксафосфепиноксид **19b** в качестве конформационно ограниченного аналога вориконазола, то можно предположить, что белок CYP51B способен выступать в качестве молекулярной мишени соединения **19b**.

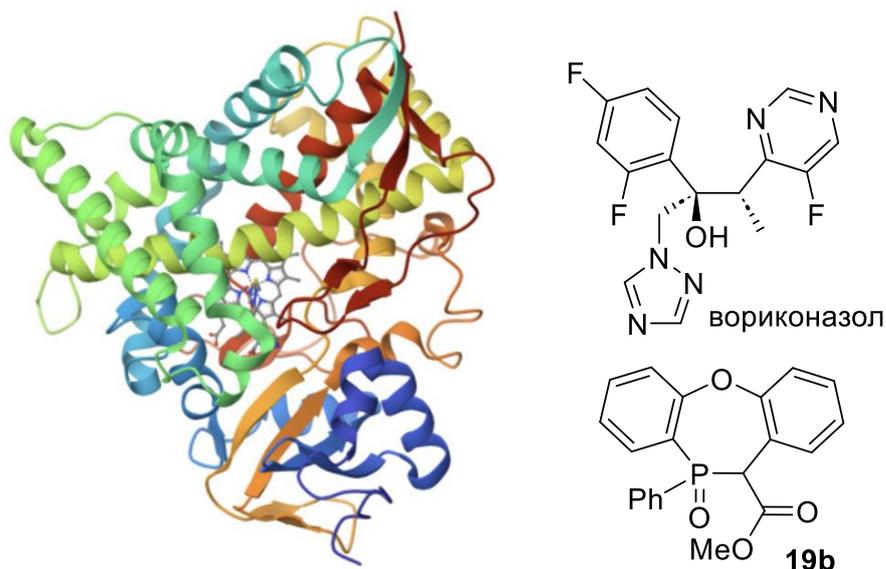
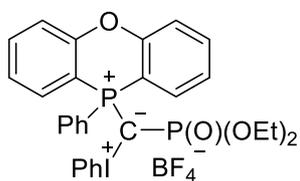
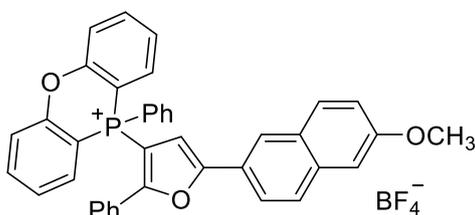
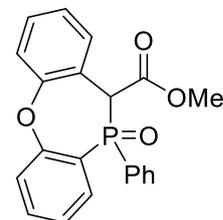


Рисунок 32. (Слева) кристаллическая структура стерол-14- α -деметилазы (CYP51B) из патогенного нитчатого гриба *Aspergillus fumigatus* в комплексе с вориконазолом; (справа) структура вориконазола и оксафосфепиноксида **19b**.

В целом, изучение зависимостей структура – активность для полученных в работе серий соединений, позволяет выявить по меньшей мере три наиболее перспективных структуры:

**12e****14ah'****19b**

Илид **12e** и фурилтриарилфосфониевая соль **14ah'** проявляют заметную антипролиферативную активность в отношении нескольких клеточных линий опухолей человека. Оксафосфеиноксид **19b** в ходе первичного скрининга проявил противогрибковую активность в отношении *Aspergillus* и *Fusarium*. Таким образом, нами получены новые структурные типы фосфониево-иодониевых илидов и фосфиноксидов с различными типами биологической активности, перспективные для дальнейшего расширенного биотестирования.

4. Экспериментальная часть¹²

4.1. Общие сведения

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P регистрировали на спектрометрах «Bruker AM-400», Agilent 400-MR (для обоих приборов рабочие частоты 400, 100, 376, 162 МГц, соответственно) и «Bruker Avance 500» (500, 126, 470 и 202 МГц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.26$ м.д., CD_2Cl_2 , $\delta = 5.32$ м.д., DMSO-d_6 , $\delta = 2.49$ м.д., ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.1$ м.д., CD_2Cl_2 , $\delta = 54.0$ м.д., DMSO-d_6 , $\delta = 39.51$ м.д.). В качестве внешнего стандарта для ^{19}F использовали C_6F_6 , для ^{31}P – 85% H_3PO_4 .

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 и на спектрометре с преобразованием Фурье «Nicolet IR 200» («Thermo Scientific») с использованием приставки внутреннего отражения с элементом НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение (ATR) из ZnSe с углом падения 45° . Разрешение 4 см^{-1} , число сканов равно 20.

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе «Agilent LC/MSD 1100 SL» с ионизацией пробы электрораспылением при атмосферном давлении (AP-ESI) в режиме регистрации положительных ионов (масс-анализатор типа «ионная ловушка»). Условия регистрации: температура газа-осушителя (азот) $300\text{ }^\circ\text{C}$ при скорости $12\text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}$, напряжение в источнике 5000 В, напряжение на выходе капилляра 150 В, растворитель — ацетонитрил. Также использовали квадрупольно-времяпролетный масс-спектрометр G3 QToF (Waters, США), оснащенный источником ионов с

¹² При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

Nenashev A.S., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Pisarev S.A., Pavlova A.S., Potapov I.D., Motyakin M.V., Shutkov I.A., Timchenko Y.V., Rodin I.A., Nazarov A.A., Podrugina T.A. Phenoxaphosphonium Mixed Ylides in Reactions With Alkynes // ChemistrySelect, 2024, Vol. 9, № 45, e202404599.

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pavlova A.S., Podrugina T.A. Phenoxaphosphonium Mixed Ylides in Ring Expansion Reaction // The Journal of Organic Chemistry, – 2024. – Vol. 89. – P. 6533–6538;

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Zavaruev M.V., Levina I.I., Roznyatovsky V.A., Mironov A.V., Pisarev S.A., Pavlova A.S., Podrugina T.A. Cyclic-Phenoxaphosphinine-Based Mixed Phosphonium-Iodonium Ylides with Electron-Withdrawing Substituents – Synthesis and Structural Features // ChemistrySelect, 2023, Vol. 8, № 37, e202303151;

Nenashev A.S., Dospekhov D.A., Podrugina T.A. A new P-heterocyclic type of phosphonium-iodonium ylides based on dibenzophosphole // Mendeleev Communications, 2021, Vol. 31, № 5, P. 618–619;

Ненашев А.С., Виноградов Д.С., Миронов А.В., Подругина Т.А. Новый структурный тип конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов на основе феноксафосфинина // Известия Академии наук. Серия химическая, 2020, № 12, С. 2333–2339. [Nenashev A.S., Vinogradov D.S., Mironov A.V., Podrugina T.A. A novel structural type of conformationally fixed, mixed phosphonium-iodonium ylides based on phenoxaphosphinine // Russian Chemical Bulletin, 2020, Vol. 69, № 12, P. 2333–2339.

электрораспылительной ионизацией в режиме регистрации положительно и отрицательно заряженных ионов. Условия регистрации: температура источника ионов 550 °С; давление осушающего газа (азот) 40 psi; давление распыляющего газа 40 psi, давление газа-завесы 25 psi, напряжение капилляра 5500 В.

Контроль за ходом реакции и чистой хроматографического разделения веществ осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck TLC Silicagel 60 F₂₅₄ и Macherey-Nagel ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄.

Хроматографическое разделение проводили на колонках и методом препаративной тонкослойной хроматографии с силикагелем марки «MN Kieselgel 60» 0.04—0.063 мм/230—400 меш. ASTM, силикагелем марки «Chemapol LSL₂₅₄» 5/40.

Список коммерчески доступных соединений

Дифениловый эфир (Sigma-Aldrich), дифенилсульфид (Thermo Scientific Chemicals), диацетоксиидбензол (Sigma-Aldrich), фенилацетилен (Sigma-Aldrich), 3-фтор-1-этинилбензол (Sigma-Aldrich), 4-этиниланизол (Sigma-Aldrich), 6-метокси-2-этинилнафталин (Sigma-Aldrich), 9-этинилфенантрен (Sigma-Aldrich), 3-этинилтиофен (Sigma-Aldrich) были использованы без дополнительной очистки.

Квантово-химические расчеты по оптимизации геометрии катионов в вакууме проводили методом функционала плотности программой "ПРИРОДА" [178].

Квантово-химические расчеты внутреннего вращения илидов проводились в рамках теоретического функционала плотности с использованием пакета ORCA (версия 5) в минимально дополненном наборе орбитальных базисов Карлсруэ def2-TZVP и нескольких вспомогательных элементов для процедуры RIJCOSX, созданных по общей процедуре. Гибридный обменно-корреляционный функционал электронной плотности M06-2X с улучшенными химическими характеристиками (возможно, благодаря точному обменно обогащению до соотношения 54%) использовался при моделировании и для производных иода последовательно дополнялся эффективным потенциалом ядра Штутгарта-Дрездена (SD).

Определение цитотоксичности с использованием МТТ-теста [179]

Клетки культивировали в стандартной среде DMEM (Gibco™) или RPMI 1640 (Gibco™) в зависимости от клеточной линии, содержащей 10%-ную эмбриональную сыворотку телят (Gibco™) при 37°C, в 5%-ной атмосфере CO₂. Для определения цитотоксичности клетки рассеивали в 96-луночные планшеты («TPP», Швейцария) (7×10³ клеток в 100 мкл культуральной среды) и инкубировали 24 ч, затем вносили растворы исследуемых соединений и инкубировали в течение 72 ч. Оптическую плотность образовавшегося

формазана измеряли с использованием Feyond-A400 мультилучного спектрофотометра при длине волны 570 нм. Данные представляли в виде оптической плотности экспериментальных образцов относительно контроля. За 100% принимали оптическую плотность в контроле, где клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя (ДМСО).

Определение селективности цитотоксического действия с помощью FCCT-теста [132, 133]

Первичный скрининг селективности цитотоксического действия полученных соединений был проведен с помощью FCCT-теста – Fluorescent cell cocultivation test, основанного на определении выживаемости совместно культивированных модифицированных клеточных линий опухолевой (рак молочной железы MCF-7_EGFP, карцинома легкого A549_EGFP) и неопухолевой (неопухолевый эпителий молочной железы MCF10A_Katushka, фибробласты легкого VA13_Katushka) этиологии, экспрессирующих различные флуоресцентные белки. Тест реализуется в высокопроизводительном формате и позволяет быстро оценить интервал цитотоксических концентраций и выявить селективные вещества.

4.2. Рентгеноструктурный анализ

Рентгеноструктурный анализ фосфониевой соли 8b'. Кристалл $C_{21}H_{18}BF_4O_3P$ (8b') неопределённой формы был выбран для монокристаллических структурных экспериментов. Поэтому учет поглощения производился эмпирически. Невысокое качество кристалла сильно ограничило объем структурного эксперимента, но оказалось достаточным для определения структуры. Измеренные интенсивности отражений были скорректированы на факторы Лоренца и поляризации. Полученные значения структурных факторов были использованы для решения структуры прямым методом в программном комплексе *SIR2002* [180]. В результате были получены значения координат атомов неводородных атомов, что сразу привело к достаточно низким значениям *R*-факторов. Поэтому поиск недостающих атомов проводился с помощью разностного Фурье-синтеза в программном комплексе *JANA2000* [181]. Разностный Фурье синтез выявил значительные максимумы в окрестности атома бора, что было интерпретировано как второе положение BF_4 группы. В дальнейшем никаких максимумов в данной части структуры обнаружено не было, поэтому в окончательном уточнении использовались только эти два положения. Позиции атомов водорода рассчитывались из геометрических принципов и не уточнялись. Конфигурация метильной группы фиксировалась, и её положение уточнялось в режиме жесткого тела. На последнем этапе уточнялись

заселенности некоторых атомов углерода и кислорода O1. Отличие от полной заселённости не превышало 3σ , что подтверждает правильность выбранных типов атомов. Окончательное уточнение проводилось при фиксированной полной заселённости всех атомов. Информация о дифракционном эксперименте и уточнении структуры приведены в Таблице 1, основные межатомные расстояния – в Таблице 2, некоторые валентные углы – в Таблице 3.

Таблица 1. Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнения структур.

Состав	$C_{21}H_{18}BF_4O_3P$	Дифрактометр	CAD4, Графитовый монохроматор
Молекулярная масса	436.1	Тип сканирования	ω/θ
Сингония	Моноклинная	Учёт поглощения	Эмпирический (пси-сканирование)
Пр. Гр.	$P2_1/n$	Фактор пропускания, мин. / макс.	0.816 / 1,000
$a, \text{Å}$	8.7197(15)	Интервал θ	2 – 50
$b, \text{Å}$	22.203(5)	Интервал h, k, l	$-8 \rightarrow h \rightarrow 8,$ $-2 \rightarrow k \rightarrow 22,$ $0 \rightarrow l \rightarrow 11$
$c, \text{Å}$	11.1958(18)	R_{int}	0.022
α	90	Решение структуры	<i>SIR2002</i>
β	105.174(13)	Уточнение структуры	<i>JANA2000</i>
γ	90	Уточнение на основе	$ F^2 $
$V, \text{Å}^3$	2092.0(7)	R/R_w ($I > 3\sigma(I)$)	0.048/0.156
Z	4	Добротность	1.10
d_{calc}	1.384	Число параметров	327
Излучение / длина волны	$CuK\alpha / 1.54178 \text{ Å}$	Число независимых отражений ($I > 2\sigma(I)$)	2136
Температура, К	295	Остаточные пики ($e/\text{Å}^{-3}$)	0.12/–0.10
Цвет	бесцветный		

Таблица 2. Основные межатомные расстояния (*d*).

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
P1 – C1	1.791(4)	C21 – C22	1.392(4)
P1 – C11	1.757(3)	C21 – C26	1.387(5)
P1 – C21	1.763(3)	C25 – C26	1.388(5)
P1 – C31	1.786(3)	C26 – O1	1.368(4)
C11 – C12	1.400(4)	C1 – C2	1.504(5)
C11 – C16	1.391(4)	C2 – O2	1.306(5)
C15 – C16	1.393(5)	C2 – O3	1.180(5)
C16 – O1	1.361(4)	C3 – O2	1.453(8)

Таблица 3. Основные валентные углы.

Связи	Углы, град.	Связи	Углы, град.
C1 – P1 – C11	110.93(15)	P1 – C21 – C26	120.5(2)
C11 – P1 – C21	103.81(14)	C11 – C16 – O1	124.8(3)
C11 – P1 – C31	110.91(14)	C21 – C26 – O1	124.9(2)
C21 – P1 – C31	110.79(14)	C16 – O1 – C26	124.8(2)
P1 – C11 – C16	120.6(2)		

Дополнительную структурную информацию для соединения **8b'** можно получить из Кембриджского банка структурных данных **CCDC 1987446**.

Рентгеноструктурный анализ соли 9a. Для эксперимента были выбраны монокристаллы **9a**, C₂₆H₂₀BrOPS. Параметры ячейки были определены из 16438 отражений. К набору экспериментальных данных была применена коррекция на поглощение методом мультисканирования. Структура была решена прямыми методами (программный пакет SIR2002), затем последовательно уточнена в изотропном и анизотропном приближениях параметров атомного смещения (ADP) для всех неводородных атомов с помощью программного пакета JANA2006³⁶. Описание и результаты эксперимента с монокристаллом приведены в Таблице 3. Молекулярная структура представлена на Рис. 2. Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных **CCDC 2369958**.

Таблица 4. Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнения структуры **9a**, C₂₆H₂₀BrOPS.

Состав	C ₂₆ H ₂₀ BrOPS	Дифрактометр	STOE STADIVARI
Молекулярная масса	451.3	Тип сканирования	ω
Сингония	Триклинная	Учёт поглощения	Эмпирический (мультисканирование)
Пр. Гр.	<i>P-1</i>	Фактор пропускания, мин. / макс.	0.942 / 0.981
<i>a</i> , Å	15.8198(6)	Интервал θ	2.48 – 67.84
<i>b</i> , Å	16.6115(7)	Интервал <i>h, k, l</i>	-18 → <i>h</i> → 18, -12 → <i>k</i> → 18, -21 → <i>l</i> → 21
<i>c</i> , Å	18.35990(8)	R _{int}	0.100
<i>α</i>	84.124(3)	Решение структуры	<i>SIR2002</i>
<i>β</i>	77.326(3)	Уточнение структуры	<i>JANA2006</i>
<i>γ</i>	82.604(3)	Уточнение на основе	<i>F</i>
<i>V</i> , Å ³	4654.1(3)	R/R _w (<i>I</i> > 3σ(<i>I</i>))	0.083/0.113
<i>Z</i>	8	Добротность	1.79
<i>d</i> _{calc}	1.288	Число параметров	568
Излучение/длина волны	CuKα / 1.54178 Å	Число независимых отражений (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	4133
Температура, К	293	Остаточные пики (e/Å ⁻³)	1.10/-0.51
Цвет	бесцветный		

Рентгеноструктурный анализ илуда 11с. Для эксперимента были выбраны монокристаллы **11с**, C₂₂H₁₉O₂PS. Параметры ячейки были определены из 11828 отражений. К набору экспериментальных данных была применена коррекция на поглощение методом мультисканирования. Структура была решена прямыми методами (программный пакет *SIR2002*), затем последовательно уточнена в изотропном и анизотропном приближениях параметров атомного смещения (ADP) для всех неводородных атомов с помощью программного пакета *JANA2006*. Положения

основной части атомов водорода были рассчитаны в соответствии с геометрией атомов углерода, и структура была уточнена с учетом типа углеродного атома на фиксированном расстоянии 0.96 Å соответствующих атомов водорода от атомов углерода. Параметры их атомного смещения в изотропном приближении были приняты в 1.2 раза большими, чем у соседнего атома углерода. Положения атомов водорода метильной группы были определены с помощью разностного Фурье-синтеза и уточнены независимо в “режиме наездника”. На заключительном этапе были независимо уточнены положения всех атомов водорода. Диапазоны межатомных расстояний приведены в Таблице 5, описание и результаты эксперимента с монокристаллом – в Таблице 6. Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных **CCDC 2369900**.

Таблица 5. Основные межатомные расстояния в **11c**, C₂₂H₁₉O₂PS (*d*).

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
P1 – C1	1.6957(19)	S1 – C36	1.7594(19)
P1 – C11	1.8018(18)	O1 – C2	1.360(2)
P1 – C21	1.7995(17)	O1 – C3	1.450(3)
P1 – C31	1.7997(18)	O2 – C2	1.231(2)
S1 – C26	1.767(2)	C1 – C2	1.407(3)

Таблица 6. Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнения структуры **11с**, C₂₂H₁₉O₂PS.

Состав	C ₂₂ H ₁₉ O ₂ PS	Дифрактометр	STOE STADIVARI
Молекулярная масса	378.4	Тип сканирования	ω
Сингония	Моноклинная	Учёт поглощения	Эмпирический (мультисканирование)
Пр. Гр.	<i>P2₁/c</i>	Фактор пропускания, мин. / макс.	0.922 / 0.950
<i>a</i> , Å	11.6262(3)	Интервал θ	3.82 – 67.75
<i>b</i> , Å	10.6576(3)	Интервал <i>h, k, l</i>	-13 → <i>h</i> → 12, -12 → <i>k</i> → 12, -11 → <i>l</i> → 18
<i>c</i> , Å	15.1992(4)	<i>R</i> _{int}	0.033
<i>α</i>	90	Решение структуры	<i>SIR2002</i>
<i>β</i>	93.646(2)	Уточнение структуры	<i>JANA2006</i>
<i>γ</i>	90	Уточнение на основе	<i>F</i>
<i>V</i> , Å ³	1879.48(9)	<i>R/R_w</i> (<i>I</i> > 3σ(<i>I</i>))	0.031/0.043
<i>Z</i>	4	Добротность	1.08
<i>d</i> _{calc}	1.337	Число параметров	293
Излучение/длина волны	CuKα / 1.54178 Å	Число независимых отражений (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	2563
Температура, К	293	Остаточные пики (e/Å ⁻³)	0.14/-0.13
Цвет	бесцветный		

Рентгеноструктурный анализ смешанного иллада 12е. Для эксперимента были выбраны монокристаллы смешанного иллада **12е**. Параметры ячейки C₂₉H₂₈BF₄IO₄P₂ определяли по набору из 3114 отражений. К набору экспериментальных данных была применена поправка на поглощение методом мультисканирования. Структура расшифрована прямыми методами (пакет программ *SIR2002*), затем уточнена в изотропном и анизотропном приближениях параметров смещения атомов (*ADP*) последовательно для всех неводородных атомов с помощью пакета программ *JANA2006*.

Положения атомов водорода рассчитывались в соответствии с геометрией атомов углерода, их положения уточнялись с ограничением на расстоянии 0.96 Å от атомов углерода. Параметры смещения атомов водорода в изотропном приближении были приняты в 1.2 раза большими, чем у соседнего атома углерода. На заключительном этапе параметры смещения атома иода уточнялись в агармоническом приближении до тензора 4-го порядка.

Метильные группы были уточнены как твердые тела с фиксированными межатомными расстояниями и валентными углами. Анион BF₄ оказался сильно разупорядоченным. Положение каждого атома фтора находили методом разностного синтеза Фурье и уточняли независимо. Заселенность каждой позиции также уточнялась независимо, но общее содержание фтора было ограничено значением 4.

Описание и результаты монокристаллического эксперимента приведены в Таблице 7, диапазоны межатомных расстояний – в Таблице 8. Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных **CCDC 2255770**.

Таблица 7. Кристаллографические данные, полученные для смешанного иида **12e**.

Состав	C ₂₉ H ₂₈ BF ₄ IO ₄ P ₂	d_{calc} (г/см ³)	1.538
Молекулярная масса	716.2	Излучение / длина волны	Mo K α , 0.71075
Сингония	орторомбическая	Тип сканирования	ω
Пр. Гр.	<i>Pna2₁</i>	Интервал θ	1.75-27.13
a , Å	13.4322(11)	Решение структуры	<i>SIR2002</i>
b , Å	23.1614(15)	Диапазон h, k, l	-10 $\leq h \leq$ 17, -29 $\leq k \leq$ 28, -12 $\leq l \leq$ 12
c , Å	9.9395(8)	Уточнение структуры	<i>Jana2006</i>
V , Å ³	3092.3(4)	R/R _w ($I > 3\sigma(I)$)	0.049/0.060
Z	4	Число параметров	388
Температура, К	295	Δr_{max} (e/Å ⁻³)	+0.55/-0.31
Цвет	бесцветный	R_{int}	0.035
Дифрактометр	Bruker Quest		

Таблица 8. Избранные межатомные расстояния в структуре илида **12e**.

Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å
P1 – C1	1.719(9)	P2 – O3	1.466(7)
P1 – C11	1.824(11)	O1 – C2	1.435(15)
P1 – C21	1.777(9)	O2 – C4	1.444(13)
P1 – C31	1.772(10)	O4 – C26	1.391(14)
I1 – C1	2.090(9)	O4 – C32	1.356(15)
I1 – C41	2.135(8)	1 бензольное кольцо	1.322(19) – 1.395(18)
P2 – C1	1.698(11)	2 бензольное кольцо	1.34(2) – 1.405(17)
P2 – O1	1.556(8)	3 бензольное кольцо	1.34(2) – 1.42(2)
P2 – O2	1.562(7)	4 бензольное кольцо	1.33(2) – 1.38(2)

Рентгеноструктурный анализ смешанного илида 13c. Для эксперимента были выбраны монокристаллы **13c**, $C_{28}H_{26}BF_4IO_2PS$. К набору экспериментальных данных была применена коррекция на поглощение методом мультисканирования. Структура была решена прямыми методами (программный пакет SIR2002), затем последовательно уточнена в изотропном и анизотропном приближениях параметров атомного смещения (ADP) для всех неводородных атомов с помощью программного пакета JANA2006. Положения основной части атомов водорода были рассчитаны в соответствии с геометрией атомов углерода, и структура была уточнена с учетом типа углеродного атома на фиксированном расстоянии 0.96 Å соответствующих атомов водорода от атомов углерода. Параметры их атомного смещения в изотропном приближении были приняты в 1.2 раза большими, чем у соседнего атома углерода. Положения атомов водорода метильной группы были определены с помощью разностного Фурье-синтеза и уточнены независимо в “режиме наездника”. Положения BF_4 групп задавались и уточнялись в режиме “жесткого тела”. Описание и результаты эксперимента с монокристаллом приведены в Таблице 9, диапазоны межатомных расстояний – в Таблице 10. Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных **CCDC 2369908**.

Таблица 9. Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнения структуры **13c**, C₂₈H₂₆BF₄IO₂PS.

Состав	C ₂₈ H ₂₆ BF ₄ IO ₂ PS	Цвет	бесцветный
Молекулярная масса	686.2	Дифрактометр	Bruker Quest
Сингония	Моноклинная	Тип сканирования	ω
Пр. Гр.	C2/c	Учёт поглощения	Эмпирический (мультисканирование)
<i>a</i> , Å	28.676(2)	Интервал θ	1.95 – 30.89
<i>b</i> , Å	13.2538(11)	Интервал <i>h, k, l</i>	–40 → <i>h</i> → 35, –18 → <i>k</i> → 13, –29 → <i>l</i> → 29
<i>c</i> , Å	20.444(3)	R _{int}	0.063
α	90	Решение структуры	SIR2002
β	133.1060(13)	Уточнение структуры	JANA2006
γ	90	Уточнение на основе	<i>F</i>
<i>V</i> , Å ³	5672.8(10)	R/R _w (<i>I</i> > 3σ(<i>I</i>))	0.067/0.112
<i>Z</i>	8	Добротность	1.10
<i>d</i> _{calc}	1.607	Число параметров	338
Излучение/длина волны	MoKα / 0.71075 Å	Число независимых отражений (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	4686
Температура, К	293	Остаточные пики (e/Å ⁻³)	1.22/–0.79

Таблица 10. Основные межатомные расстояния в **13c**, C₂₈H₂₆BF₄IO₂PS (*d*).

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
И1 – С41	2.129(16)	С1 – С26	1.740(18)
И1 – С1	2.041(8)	С1 – С36	1.835(18)
Р1 – С11	1.780(11)	С1 – С2	1.416(16)
Р1 – С21	1.819(14)	С2 – О2	1.365(11)
Р1 – С31	1.773(13)	О2 – С3	1.454(14)
Р1 – С1	1.727(9)	С3 – С4	1.465(15)

Рентгеноструктурный анализ оксафосфепиноксида 19a'. Для эксперимента были выбраны монокристаллы оксафосфепина **19a'**. Эксперимент выполнен на дифрактометре STOE STADI VARY. Параметры ячейки $C_{27}H_{22}O_4P$ определяли по набору 7036 отражений. К набору экспериментальных данных была применена поправка на поглощение методом мультисканирования. Структура расшифрована прямыми методами (пакет программ SIR2002), затем уточнена в изотропном и анизотропном приближениях параметров смещения атомов (ADP) последовательно для всех неводородных атомов с помощью пакета программ JANA2006. Положения атомов водорода рассчитывались в соответствии с геометрией атомов углерода, их положения уточнялись с ограничением на расстоянии 0.96 Å от атомов углерода. Параметры смещения атомов водорода в изотропном приближении были приняты в 1.2 раза большими, чем у соседнего атома углерода. Молекула растворителя метилового спирта была уточнена как твердое тело с фиксированными межатомными расстояниями и валентными углами.

Описание и результаты эксперимента приведены в Таблице 11, диапазоны межатомных расстояний – в Таблице 4. Молекулярная структура представлена на рисунке 2. Структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных **CCDC 2308132**.

Таблица 11. Кристаллографические данные полученные для оксафосфепина **19a'**.

Состав	$C_{27}H_{22}O_4P$	d_{calc} (г/см ³)	1.316
Молекулярная масса	441.4	Дифрактометр	STOE STADI VARY
Сингония	моноклинная	Излучение / длина волны	Cu K α , 1.54178
Пр. Гр.	$P2_1/c$	Тип сканирования	ω
a , Å	11.0533(4)	Интервал θ	4.01-67.56
b , Å	13.3947(4)	Решение структуры	SIR2002
c , Å	15.0776(4)	Диапазон h, k, l	$-12 \leq h \leq 13,$ $-12 \leq k \leq 16,$ $-18 \leq l \leq 11$
β	93.319(3)	Уточнение структуры	Jana2006
V , Å ³	2228.58(12)	R/R _w ($I > 3\sigma(I)$)	0.053/0.073
Z	4	Число параметров	298
Температура, К	293	Δr_{max} (e/Å ⁻³)	+0.34/-0.30
Цвет	бесцветный	R_{int}	0.056

Таблица 12. Избранные межатомные расстояния в структуре оксафосфеина **19a'**.

Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å
P1 – O1	1.491(4)	C16 – O2	1.399(5)
P1 – C1	1.819(4)	C26 – O2	1.399(6)
P1 – C11	1.808(5)	1 бензольное кольцо	1.374(8) – 1.399(6)
P1 – C31	1.799(5)	2 бензольное кольцо	1.355(10) – 1.390(8)
C1 – C2	1.509(7)	3 бензольное кольцо	1.357(11) – 1.397(8)
C1 – C21	1.510(7)	4 бензольное кольцо	1.359(10) – 1.392(9)
C2 – O3	1.206(8)		

4.3. Синтез исходных соединений

Фенилдихлорфосфин [182]



Смесь 32.7 г (0.245 моль) безводного хлорида алюминия, 96.25 г (0.7 моль) трихлорида фосфора в 125 мл бензола перемешивали и нагревали 1.5 ч до прекращения выделения хлористого водорода и образования нижнего темного слоя. По истечении 1.5 ч выделение хлористого водорода прекращалось, а температура реакционной смеси повышалась с 75 °С до 81 °С и жидкость становилась однородной. Нагревание продолжали еще 2.5 ч. После прекращения нагревания приливали 37.6 г (0.245 моля) хлорокиси фосфора. Реакционную смесь охлаждали до 40 °С и добавляли 210 мл сухого петролейного эфира. Отстоявшийся смолистый комплекс хлорокиси фосфора и хлористого алюминия отделяли декантацией и промывали петролейным эфиром (2×50). Эфирные вытяжки объединяли, растворитель удаляли, остаток фракционировали при пониженном давлении.

Выход 34.3 г (30 %), бесцветная жидкость, т. кип. 90–91°С / 9 мм рт.ст.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.): 7.50-7.58 (м, 3H), 7.89-7.94 (м, 2H).

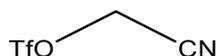
ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): 160.9.

Нитрил гликолевой кислоты [183]

Синтез проводили в двугорлой колбе объёмом 150 мл, снабжённой капельной воронкой, магнитным якорем и термометром. При охлаждении в бане со льдом добавляли к раствору 13 г (0.2 моль) цианида калия в 25 мл воды по каплям раствор, приготовленный из 17 мл 37 %-го водного раствора формальдегида (0.2 моль) и 13 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 10 °С. Через 10 мин после окончания смешивания реагентов при температуре 0—10 °С в колбу медленно добавили 23 мл разбавленной серной кислоты, приготовленной из 6 мл концентрированной кислоты и 17 мл воды. В процессе добавления кислоты наблюдалось обильное образование осадка. В реакционную смесь добавили 3 мл диэтилового эфира, встряхивали и отделяли осадок фильтрацией на фильтре Шотта, с последующей промывкой диэтиловым эфиром (3×3 мл). Фильтрат перенесли в делительную воронку и экстрагировали водную фазу диэтиловым эфиром (3×10 мл). Сушили органическую фазу над безводным хлоридом кальция, остаток фракционировали в вакууме.

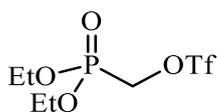
Выход 1.62 г (15 %), бесцветная жидкость, т.кип. 102–104°С / 16 мм. рт.ст.

ЯМР ¹H (D₂O, δ м.д.): 4.41 (с, CH₂).

Цианометилтрифторметансульфонат

В двугорлой колбе на 100 мл приготовили раствор 1.52 г (9 ммоль) нитрила гликолевой кислоты и 1.10 г 2,6-лутидина (10 ммоль) в 15 мл сухого хлористого метилена. После охлаждения реакционной смеси до – 50 °С в атмосфере аргона прикапывали 1.7 мл Tf₂O (10 ммоль) поддерживая температуру – 50 °С. Раствор перемешивали 15 мин и отогревали до температуры 0 °С. В полученный раствор добавили 100 мл сухого диэтилового эфира, образовавшийся осадок отфильтровали, раствор промыли водой (2×25 мл), 1М раствором HCl (25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный продукт использовали в следующей стадии без характеристики и дополнительной очистки.

Выход 2.2 г (82 %), светло-жёлтое масло.

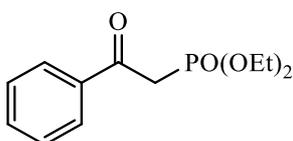
(Диэтоксифосфорил)метил трифлат [158]

В двугорлой колбе, снабжённой низкотемпературным термометром, приготовили раствор 1.51 г (9 ммоль) диэтил-(гидроксиметил)-фосфоната и 1.1 г (10.5 ммоль) 2,6-лутидина в 15 мл абсолютного хлористого метилена. После охлаждения реакционной смеси до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона прикапывали 1.7 мл (10.5 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида поддерживая температуру не выше $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Раствор перемешивали 15 мин и медленно отогревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Добавили 100 мл диэтилового эфира. Образовавшийся осадок трифлата лутидиния отфильтровали, промыли 25 мл диэтилового эфира. Раствор промыли водой (2×25 мл), 1М раствором соляной кислоты (25 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход 2.2 г (82 %), светло-жёлтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; J/Гц): 1.37 (т, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 4.24 (дк, $J_{\text{HP}} = 8.4$, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 4H, OCH_2CH_3), 4.61 (д, $J_{\text{HP}} = 8.8$, 2H, CH_2).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 12.3.

Диэтил (2-оксо-2-фенилэтил)фосфонат [184]

К 1.40 г (7 ммоль) фенацилбромида одной порцией добавили 1.29 г (7.7 ммоль) триэтилфосфита. Смесь выдерживали при температуре $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, удаляли образовавшийся этилбромид перегонкой при пониженном давлении. Остаток очищали методом градиентной колоночной хроматографии в системе диэтиловый эфир – гексан, постепенно увеличивая количество диэтилового эфира от 50 до 100 % по объему.

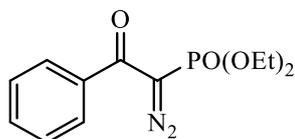
Выход 1.29 г (72 %), бесцветное масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.26 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 3.62 (д, $J = 22.7$, 2H, CH_2), 4.04 – 4.19 (м, 4H, OCH_2CH_3), 7.46 (т, $J = 7.6$, 2H, Ph_m), 7.57 (тд, $J = 1.4$, 7.1, 1H, Ph_p), 8.00 (дд, $J = 1.4$, 7.8, 2H, Ph_o).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 15.8 (д, $J = 6.3$, OCH_2CH_3), 38.0 (д, $J = 129.9$, CH_2), 62.2 (д, $J = 6.4$, OCH_2CH_3), 128.2 (с, Ph_m), 128.6 (с, Ph_o), 133.3 (с, Ph_p), 136.1 (д, $J = 2.1$, Ph_i), 191.5 (д, $J = 6.7$, CO).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6 , δ м.д.): 20.0.

Диэтил (1-диазо-2-оксо-2-фенилэтил)фосфонат [185]



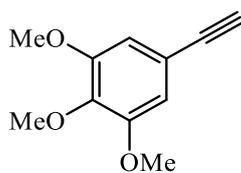
К раствору 1.28 г (5 ммоль) диэтил (2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната в 7 мл сухого ацетонитрила при охлаждении до 0 °С порциями добавляли 250 мг гидроксида натрия (60 %, 6.3 ммоль). К полученному раствору одной порцией добавили 1.24 г (6.3 ммоль) тозилзида и перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Полученную смесь экстрагировали в системе 50 мл дихлорметана и 50 мл 1М водного раствора NaOH. Органическую фракцию промыли 25 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 , и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученное оранжевое масло, содержащее 96 % целевого вещества, вводилось в следующую стадию без дополнительной очистки. Для регистрации спектров 100 мг полученного оранжевого масла очищали хроматографически в системе МТБЭ – CH_2Cl_2 (1 : 20).

Выход 1.4 г (95 %), жёлтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.25 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 4.04 – 4.22 (м, 4H, OCH_2CH_3), 7.40 (т, $J = 7.6$, 2H, Ph_m), 7.49 (т, $J = 7.3$, 1H, Ph_p), 7.64 (д, $J = 7.7$, 2H, Ph_o).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 15.6 (д, $J = 7.0$, OCH_2CH_3), 63.4 (д, $J = 6.0$, OCH_2CH_3), 63.5 (д, $J = 216.4$, CN_2), 127.0 (с, Ph_m), 128.1 (с, Ph_o), 131.9 (с, Ph_p), 136.5 (д, $J = 2.3$, Ph_i), 187.0 (д, $J = 9.9$, CO).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6 , δ м.д.): 10.6.

3,4,5-Триметоксифенилацетилен [185]

К раствору 0.70 г (3.6 ммоль) 3,4,5-триметоксибензальдегида и 1.50 г (10.8 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 15 мл сухого метанола при охлаждении до 0 °С одной порцией добавили раствор 1.40 г (4.8 ммоль, чистота 96 %) диэтил (1-диазо-2-оксо-2-фенилэтил)фосфоната в 20 мл сухого метанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0 °С, отогревали до комнатной температуры и перемешивали до окончания реакции (контроль ТСХ). Полученный ярко-оранжевый раствор разбавляли 100 мл диэтилового эфира и промывали 10 %-ным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии в системе МТБЭ – ПЭ (1 : 5).

Выход 0.49 г (72 %), белые кристаллы.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д.; J/Гц): 3.03 (с, 1H, **CH**), 3.85 (с, 9H, **OMe**), 6.73 (с, 2H, **Ph_o**).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 55.7 (с, **OMe_m**), 60.5 (с, **OMe_p**), 75.8 (с, **CCH**), 83.3 (с, **CCH**), 108.9 (с, **Ph_o**), 116.6 (с, **Ph_i**), 138.8 (с, **Ph_p**), 152.6 (с, **Ph_m**).

Бромид тетрафенилфосфония [43]

Смесь 10.5 г (0.04 моль) трифенилфосфина, 4.36 г (0.02 моль) безводного $NiBr_2$ и 4.6 мл (0.044 моль) бромбензола кипятили в 10 мл бензонитрила в течение 3 ч. Удаляли большую часть бензонитрила при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл хлористого метилена и 30 мл воды, отделяли водный слой и упаривали досуха. Остаток промывали диэтиловым эфиром и метиленом, затем высушивали в сушильном шкафу, что позволило выделить 4 г (90 %) $NiBr_2$. Эфирные и метиленовые вытяжки объединяли с органическим слоем, удаляли растворители при пониженном давлении. К остатку добавляли 50 мл кипящей воды, перемешивали до полного растворения продукта и аккуратно декантировали горячий водный раствор с расплавленного непрореагировавшего трифенилфосфина. Продукт перекристаллизовывали из охлажденного водного раствора, высушивали в сушильном шкафу.

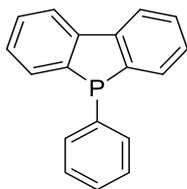
Выход 13.6 г (81 %), бесцветные игольчатые кристаллы.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.57 – 7.65 (м, 8H, аром.), 7.76 – 7.83 (м, 8H, аром.), 7.88 – 7.94 (м, 4H, аром.).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 23.1.

4.3. Синтез производных 10-фенилдибензофосфола

5-Фенил-5H-бензо[*b*]фосфиндол (1) [43]



Посуду для синтеза высушивали в вакуумном сушильном шкафу. Синтез проводили в атмосфере сухого аргона. К 10 мл (98 ммоль) свежеперегнанного диэтиламина в 10 мл сухого гексана прикапывали 22 мл (54 ммоль) 2.5M раствора *n*-BuLi в гексане, поддерживая температуру реакционной смеси 0 °С. Удаляли гексан при пониженном давлении, реакционный сосуд заполняли сухим аргоном и добавляли 100 мл сухого диэтилового эфира. К полученному раствору присыпали 8 г (19 ммоль) растертого в мелкий порошок бромида тетрафенилфосфония, что привело к ярко-красному окрашиванию реакционной смеси. Перемешивали смесь в течение ночи, затем осторожно гидролизовали, прикапывая 6M раствор HCl при 0 °С до pH = 4–6. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Эфирные вытяжки высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из метанола, полученные кристаллы промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили на стеклянном фильтре.

Выход 3.95 г (80 %), бесцветные кристаллы.

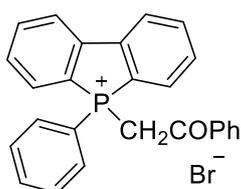
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.15 (тт, $J_{\text{HH}} = 7.4$, $J_{\text{HH}} = 1.3$, 2H, аром.), 7.22 (м, 7H, аром.), 7.39 (ддд, $^3J_{\text{HP}} = 8.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, 2H, аром.), 7.52 (ддд, $^3J_{\text{HP}} = 10.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$, 2H, аром.).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): – 10.3.

Общая методика А синтеза солей 2а–д

К раствору 0.82 г (2.6 ммоль) 5-фенил-5*H*-бензо[*b*]фосфиндола **1** в 4 мл ацетонитрила добавляли 2.7 ммоль алкилирующего агента. Смесь перемешивали при нагревании (80 °С) в течение двух часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (3×2 мл), диэтиловым эфиром (2 мл), сушили при комнатной температуре.

Бромид 5-(2-оксо-2-фенилэтил)-5-фенил-5*H*-бензо[*b*]фосфиндол-5-ия (2а) [129]



Соединение получено по общей методике А с использованием 0.54 г (2.7 ммоль) фенацилбромида.

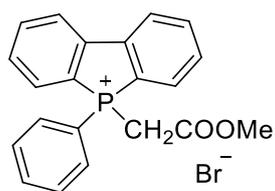
Выход 1.07 г (90 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 245–247 °С.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.; J/Гц): 6.36 (д, $^2J_{PH} = 13.5$, 2H, CH_2COPh), 7.61 (т, $^3J_{HH} = 7.8$, 2H, аром.), 7.68 (тд, $J = 7.7$, $J = 3.8$, 2H, аром.), 7.72 – 7.84 (м, 4H, аром.), 7.94 – 8.05 (м, 4H, аром.), 8.01 (д, $^3J_{HH} = 7.5$, 2H, аром.), 8.43 (д, $^3J_{HH} = 8.2$, 2H, аром.), 8.45 (т, $^3J_{HH} = 8.9$, 2H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 36.53 (д, $^1J_{CP} = 57.9$, CH_2), 118.22 (д, $^1J_{CP} = 87.5$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 120.87 (д, $^1J_{CP} = 94.0$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 123.76 (д, $^3J_{CP} = 9.8$, C_m , PCCCH), 129.20 (д, $^3J_{CP} = 9.6$, C_m , PCCCH), 130.38 (д, $^3J_{CP} = 13.6$, C_m), 130.89 (д, $^3J_{CP} = 12.2$, C_m), 132.02 (д, $^2J_{CP} = 11.6$, C_o , PCCCH), 133.20 (д, $^2J_{CP} = 10.3$, C_o), 134.54 (д, $^3J_{CP} = 5.9$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$, $\text{CH}_2\text{C(O)C}$), 134.93 (д, $^4J_{CP} = 2.2$, C_p), 135.28 (с, Ph), 136.21 (с, $\text{C}_{\text{ипсо}}$, $\text{CH}_2\text{C(O)C}$), 144.14 (д, $^2J_{CP} = 19.0$, C_o , PCCO), 193.47 (д, $^2J_{CP} = 6.5$, C=O).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.1.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1657 (COPh).

Бромид 5-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-фенил-5H-бензо[b]фосфиндол-5-ия (2b) [129]

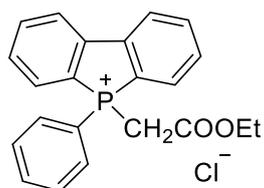
Соединение получено по общей методике А, алкилирующий агент — метилбромацетат.

Выход 0.81 г (76 %), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.73 (с, 3H, COOCH_3), 5.59 (д, $^2J_{\text{PH}} = 13.0$, 2H, CH_2COOMe), 7.59 – 7.76 (м, 5H, аром), 7.84 (тт, $J = 7.7$, $J = 1.4$, 2H, аром.), 8.00 (дд, $J = 7.8$, $J = 3.4$, 2H, аром.), 8.33 – 8.44 (м, 2H, аром.), 8.81 (дд, $J = 9.8$, $J = 7.7$, 2H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMFSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 29.25 (д, $^1J_{\text{CP}} = 55.8$, CH_2), 53.50, 54.99 (оба с, OCH_3), 117.24 (д, $^1J_{\text{CP}} = 87.4$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 120.12 (д, $^1J_{\text{CP}} = 94.2$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 123.78 (д, $^3J_{\text{CP}} = 9.8$, C_m , PCCCH), 130.46 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.5$, C_m , PCCCH), 130.97 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.8$, C_m), 132.28 (д, $^2J_{\text{CP}} = 11.6$, C_o , PCCCH), 132.93 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.1$, C_o), 135.34 (д, $^4J_{\text{CP}} = 3.0$, C_p), 136.48 (с, $^4J_{\text{CP}} = 2.0$, C_p), 144.18 (д, $^2J_{\text{CP}} = 19.4$, C_o , PCCO), 165.59 (д, $^2J_{\text{CP}} = 3.9$, C=O).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMFSO-d_6 , δ , м.д.): 22.2.

Хлорид 5-(2-оксоэтил-2-этокси)-5-фенил-5H-бензо[b]фосфиндол-5-ия (2с)

Алкилирующий агент — этилхлорацетат.

Выход 0.67 г (67%), кристаллы белого цвета.

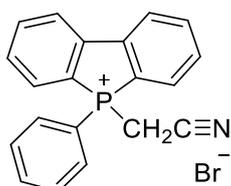
Спектр ЯМР ^1H (DMFSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.97 (кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.61 (д, $^2J_{\text{PH}} = 15.2$, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.65 – 7.77 (м, 4H, C_m , PCCCH , C_m), 7.78 – 7.85 (м, 1H, C_p), 7.96 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, 2H, C_o), 8.10 (дд, $J = 14.2$, 7.6, 2H, C_p), 8.42 (дд, $J = 7.6$, 2.8, 2H, C_m , PCCCH), 8.50 – 8.56 (м, 2H, C_o).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMFSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.45 (с, CH_3), 29.40 (д, $^1J_{\text{CP}} = 52.5$, CH_2), 62.29 (с, OCH_2), 117.54 (д, $^1J_{\text{CP}} = 87.7$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 120.36 (д, $^1J_{\text{CP}} = 94.0$, $\text{C}_{\text{ипсо}}$), 123.74 (д, $^3J_{\text{CP}} = 9.8$,

C_m , $PCC\bar{H}N$), 130.30 (д, $^3J_{CP} = 13.6$, C_m , $PCC\bar{C}H$), 130.86 (д, $^3J_{CP} = 12.0$, C_m'), 132.48 (д, $^2J_{CP} = 11.6$, C_o , $PCC\bar{H}N$), 133.10 (д, $^2J_{CP} = 10.3$, C_o'), 135.16 (д, $^4J_{CP} = 3.1$, $C_{п'}$), 136.34 (с, $^4J_{CP} = 2.0$, $C_{п}$), 144.17 (д, $^2J_{CP} = 19.2$, C_o , $PCC\bar{O}$), 164.64 (д, $^2J_{CP} = 4.4$, $C=O$).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.2.

Бромид 5-(цианометил)-5-фенил-5H-бензо[b]фосфиндол-5-ия (2d)



Алкилирующий агент — бромацетонитрил.

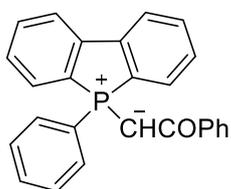
Выход 0.83 г (84%), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 5.95 (д, $^2J_{PH} = 16.4$, 2H, $\bar{C}H_2CN$), 7.67 – 7.75 (м, 4H, аром.), 7.80 – 7.86 (м, 1H, аром.), 7.92 (т, $^3J_{HH} = 7.1$, 2H, аром.), 8.02 – 8.06 (м, 2H, аром.), 8.42 – 8.50 (м, 2H, аром.), 8.80 – 8.86 (дд, $J = 9.7$, $J = 8.1$, 2H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 17.90 (уш. с, CH_2), 118.12 (д, $^2J_{CP} = 7.6$, CN), 122.11 (д, $^3J_{CP} = 9.8$, C_m , $PCC\bar{H}N$), 129.10 (д, $^3J_{CP} = 12.2$, C_m , $PCC\bar{H}N$), 129.59 (д, $^3J_{CP} = 9.6$, C_m'), 129.84 (д, $^2J_{CP} = 10.9$, C_o , $PCC\bar{H}N$), 130.53 (д, $^2J_{CP} = 10.9$, C_o'), 131.25 (д, $^1J_{CP} = 101.9$, $C_{ипсо}$), 132.41 (д, $^4J_{CP} = 2.8$, $C_{п'}$), 132.45 (д, $^1J_{CP} = 105.4$, $C_{ипсо}$), 133.81 (д, $^4J_{CP} = 1.5$, $C_{п}$), 141.13 (д, $^2J_{CP} = 21.6$, C_o , $PCC\bar{C}H$).

Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 22.15.

1-Фенил-2-(5-фенил-5H-5 λ^5 -бензо[b]фосфиндол-5-илиден)этан-1-он (3a)



К раствору 0.64 г (1.4 ммоль) фосфониевой соли **2a** в 4 мл абсолютного метанола постепенно прибавляли раствор метилата натрия (1.4 ммоль) в 1 мл абсолютного метанола, поддерживая температуру реакционной смеси 0–5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, происходило выпадение зеленого осадка. Осадок отделяли фильтрованием, промывали ледяным метанолом (3×2 мл), сушили на воздухе.

Выход 0.47 г (89%), зеленовато-желтый аморфный порошок, т.пл. 203–205 °С

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.41 (д, $^2J_{\text{HP}} = 29.2$, 1H, PCH), 7.33 – 7.41 (м, 5H, аром.), 7.43 – 7.50 (м, 3H, аром.), 7.62 – 7.70 (м, 4H, аром.), 7.92 – 7.99 (м, 4H, аром.), 8.16 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, 2H, аром.).

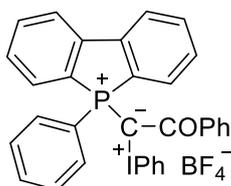
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 46.5 (д, PCH , $^1J_{\text{C,P}} = 110.6$ Гц); 121.6 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 9.2$ Гц); 126.1 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 90.9$ Гц); 126.8 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 0.92$ Гц); 127.7 (с, C_{arom}); 129.0 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 13.1$ Гц); 129.5 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 11.2$ Гц); 129.6 (с, C_{arom}); 129.7 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.3$ Гц); 131.0 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 11.8$ Гц); 131.3 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 9.8$ Гц); 132.0 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 3.0$ Гц); 133.0 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 2.2$ Гц); 139.7 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 13.8$ Гц); 187.0 (д, COPh , $^2J_{\text{C,P}} = 1.8$ Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.8.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1499 (COPh).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 379.1242 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{OP}$ 379.1246.

Тетрафторборат (2-оксо-2-фенил-1-(5-фенил-5H-5 λ^5 -бензо[*b*]фосфиндол-5-илиден)этил)(фенил)йодония (4a)



К суспензии илида **3a** (0.40 г, 1.06 ммоль) в абсолютном метаноле (3 мл) добавили по каплям раствор фенилиодоацетата (0.34 г, 1.06 ммоль) в абсолютном метаноле (1 мл), поддерживая температуру реакционной смеси 0 °С. Происходило растворение илида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, прибавляли 50 %-ный водный раствор HBF_4 (0.14 мл, 1.1 ммоль) при 0 °С. Происходило выпадение осадка. Раствор перемешивали 30 мин, добавляли диэтиловый эфир (2 мл) и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (3×2 мл) и сушили на воздухе.

Выход 89 %, кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 165–167 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.70 – 8.40 (м, 23H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$), δ : 21.53 (д, PCl , $^1J_{\text{C,P}} = 101.7$ Гц); 119.02 (с, C_{ipso}); 122.94 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 9.1$ Гц); 123.64 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 91.3$ Гц); 126.14 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 93.0$ Гц); 127.93 (с, C_{arom}); 128.19 (с, C_{arom}); 129.64 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 14.5$ Гц); 130.26 (с, C_{arom}); 130.73 (с, C_{arom}); 131.06 (с, C_{arom}); 132.68 (с, C_{arom}); 133.28 (с, C_{arom}); 133.61 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 10.9$ Гц); 134.98 (с, C_{arom}); 137.07 (с, C_{arom}); 137.92 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 7.3$ Гц); 142.88 (д, C_{arom} , $J_{\text{C,P}} = 19.5$ Гц); 192.44 (с, COPh).

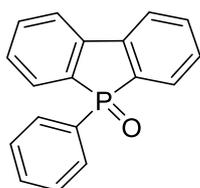
Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -148.18 [$^{11}\text{BF}_4$] $^-$, -148.12 [$^{10}\text{BF}_4$] $^-$.

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.9.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1349 (COPh); 1075, 1029 (BF_4^-).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 581.0526 [M] $^+$; вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{IO}_2^+$ 581.0526.

5-Фенилбензо[*b*]фосфиндол 5-оксид (5)



Белый аморфный порошок.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.37 (тт, $J = 7.3, 3.4$ Гц, 4H), 7.48 (тд, $J = 7.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.57 (дд, $J = 8.4, 6.7$ Гц, 2H), 7.68–7.60 (м, 2H), 7.74–7.68 (м, 2H), 7.81 (дд, $J = 7.7, 2.9$ Гц, 2H).

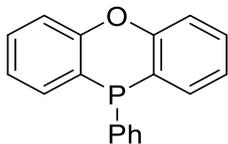
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 121.3 (д, $J = 10.1$ Гц), 128.8 (д, $J = 12.6$ Гц), 129.6 (д, $J = 11.1$ Гц), 130.0 (д, $J = 9.6$ Гц), 130.9 (д, $J = 103.2$ Гц), 131.1 (д, $J = 10.8$ Гц), 132.3 (д, $J = 3.0$ Гц), 132.9 (д, $J = 106.9$ Гц), 133.5 (д, $J = 2.2$ Гц), 141.9 (д, $J = 21.9$ Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 33.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 277.0781 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{OP}$ 277.0777.

4.4. Синтез производных 10-фенилфеноксафосфинина и 10-фенилдибензотиафосфинина

10-Фенил-10*H*-феноксафосфинин (6) [136]



Посуду для синтеза высушивали в вакуумном сушильном шкафу. Синтез проводили в атмосфере сухого аргона. Дифениловый эфир 14.84 г (87 ммоль) растворяли в 600 мл смеси сухих гексана/диэтилового эфира (1 : 1). К полученному раствору добавляли 33 мл (220 ммоль) свежеперегнанного TMEDA. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и при перемешивании прикапывали 80 мл (200 ммоль) 2.5 М *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего охлаждали до – 78 °С и прикапывали раствор 15 мл (113 ммоль) дихлорфенилфосфина в 100 мл смеси сухих гексана/диэтилового эфира (1 : 1), поддерживая температуру не выше – 75 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, добавляли 200 мл дистиллированной воды, экстрагировали эфиром (3×75 мл), объединенные органические фракции промывали 100 мл насыщенного раствора NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, оставшееся жёлтое масло очищали флеш-хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир.

Выход 11.37 г (47 %), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.15 (тт, $J_{HH} = 7.4$, $J_{HH} = 1.3$, 2H, аром.), 7.22 (м, 7H, аром.), 7.39 (ддд, $^3J_{HP} = 8.8$, $^3J_{HH} = 7.1$, $^4J_{HH} = 1.7$, 2H, аром.), 7.52 (ддд, $^3J_{HP} = 10.4$, $^3J_{HH} = 7.5$, $^4J_{HH} = 1.7$, 2H, аром.).

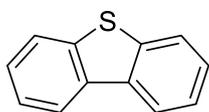
Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): – 54.4.

10-Фенил-10*H*-дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин (7) [136]

Посуду для синтеза высушивали в вакуумном сушильном шкафу. Синтез проводили в атмосфере сухого аргона. Дифенилсульфид 6.70 г (36 ммоль, 1 экв) растворили в 300 мл смеси сухого гексана и диэтилового эфира (1 : 1 по объему). К полученному раствору добавили 14.0 мл (94 ммоль, 2.6 экв) свежеперегнанного TMEDA. Реакционную смесь охладили до 0 °С и при перемешивании добавляли по каплям 70.0 мл (94 ммоль, 2.6 экв) 1.35 М *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов, после чего охлаждали до – 90 °С и добавляли по каплям раствор 6.1 мл (45 ммоль,

1.25 экв) фенилдихлорфосфина в 50 мл сухого гексана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, добавили 150 мл дистиллированной воды, экстрагировали эфиром (3×50 мл), промыли 70 мл насыщенного раствора NaCl, высушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир, при этом был выделен дибензотиофен **7'** в виде бесцветного масла, а затем смесь петролейный эфир : бензол (20 : 1 по объему). Остаток после удаления элюента при пониженном давлении представлял собой бежевое масло, которое кристаллизовалось при повторном упаривании с гексаном.

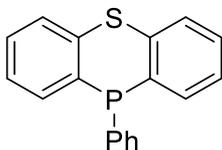
Выход **7'** 0.74 г (11 %), бесцветное масло.



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.51 – 7.57 (м, 4 H), 7.93 (тдд, 2 H, *J* = 6.2, 2.8, 1.8 Гц), 8.27 – 8.17 (м, 2 H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 121.6, 122.9, 124.4, 126.8, 135.6, 139.5.

Выход **7** 3.20 г (30 %), кристаллы белого цвета.



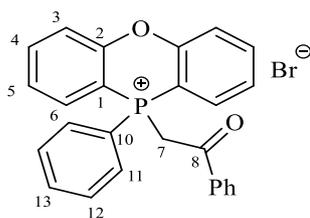
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.18 – 7.34 (м, 6 H), 7.37 – 7.51 (м, 5 H), 7.54 – 7.61 (м, 2 H).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 126.4 (д, *J* = 6.6), 127.7 (д, *J* = 2.4), 128.0, 128.4 (д, *J* = 7.6), 129.4, 131.8 (д, *J* = 21.7), 134.3 (д, *J* = 9.5), 134.8 (д, *J* = 20.4), 135.9 (д, *J* = 12.7), 136.4 (д, *J* = 9.5).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): – 19.2.

Общая методика В синтеза солей **8a–d**

К раствору 0.50 г (1.8 ммоль) 10-фенил-10H-феноксафосфина **6** в 5 мл ацетонитрила добавляли необходимое количество алкилирующего агента. Смесь перемешивали при температуре 70-75 °С в течение 2-16 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (3×2 мл), диэтиловым эфиром (3×2 мл), сушили при комнатной температуре.

Бромид 10-(2-Оксо-2-фенилэтил)-10-фенил-10*H*-феноксафосфония (8a) [139]


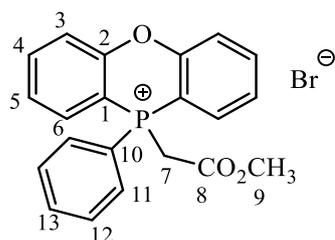
Соединение получено по общей методике В, алкилирующий агент – фенацилбромид (420 мг, 2.1 ммоль). Время реакции 2 ч. Выход 782 мг (91 %), кристаллы белого цвета, т. пл. 110–112 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.33 (д, $J_{\text{HP}} = 12.3$, 2H, **7**), 7.35 – 7.46 (м, 4H, аром), 7.47 – 7.57 (м, 3H, аром), 7.63 – 7.74 (м, 3H, аром), 7.78 (т, $J = 8.0$, 2H, аром), 8.13 – 8.23 (м, 4H, аром), 8.34 (дд, $J_{\text{HH/HP}} = 14.4$, 7.5, 2H, **11**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 36.7 (д, $^1J_{\text{CP}} = 62.4$, **7**), 99.7 (д, $^1J_{\text{CP}} = 92.6$, **1**), 119.6 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.0$, **3**), 121.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 93.4$, **10**), 126.0 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.9$, **5**), 129.4 (с, **Ph**), 129.4 (с, **Ph**), 130.5 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.6$, **12**), 132.6 (д, $^2J_{\text{CP}} = 7.6$, **6**), 133.8 (д, $^2J_{\text{CP}} = 11.9$, **11**), 135.3 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.2$, **Ph**), 135.4 (с, **Ph**), 135.5 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.4$, **13**), 137.5 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.4$, **4**), 156.1 (д, $^2J_{\text{CP}} = 2.0$, **2**), 192.6 (д, $^2J_{\text{CP}} = 6.4$, **8**).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMSO-d_6 , δ м.д.): – 8.9.

HRMS-ESI: найдено: 395.1186 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}^+$; вычислено: 395.1195.

Бромид 10-(2-метокси-2-оксоэтил)-10-фенил-10*H*-феноксафосфония (8b)


Соединение получено по общей методике В, алкилирующий агент – метилбромацетат (400 мкл, 4.2 ммоль). Время реакции 12 ч. Выход 0.637 г (82 %), кристаллы белого цвета, т. пл. 130–132 °С.

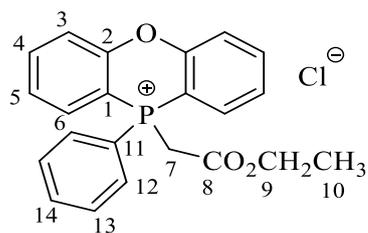
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.49 (с, 3H, **9**), 5.33 (д, $J_{\text{PH}} = 14.2$, 2H, **7**), 7.52 – 7.60 (м, 2H, аром), 7.66 – 7.72 (м, 2H, аром), 7.73 – 7.79 (м, 2H, аром), 7.84 – 7.90 (м, 1H, аром), 7.94 – 8.05 (м, 6H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 31.0 (д, $^1J_{CP} = 50.6$, **7**), 53.2 (с, **9**), 98.15 (д, $^1J_{CP} = 92.7$, **1**), 119.3 (д, $^3J_{CP} = 6.1$, **3**), 121.0 (д, $^1J_{CP} = 97.1$, **10**), 125.8 (д, $^3J_{CP} = 11.8$, **5**), 130.2 (д, $^3J_{CP} = 14.2$, **12**), 132.2 (д, $^2J_{CP} = 7.7$, **6**), 133.4 (д, $^2J_{CP} = 12.4$, **11**), 135.4 (д, $^4J_{CP} = 2.6$, **13**), 137.6 (с, **4**), 155.7 (с, **2**), 165.2 (д, $^2J_{CP} = 3.7$, **8**).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -9.0 .

HRMS-ESI: найдено: 349.0985 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 349.0988.

10-(2-Оксоэтил-2-этокси)-10-фенил-10H-феноксафосфоний хлорид (8с)



Алкилирующий агент – этилхлорацетат (500 мкл, 4.7 ммоль). Время реакции 16 ч. Выход 585 мг (81 %), кристаллы белого цвета.

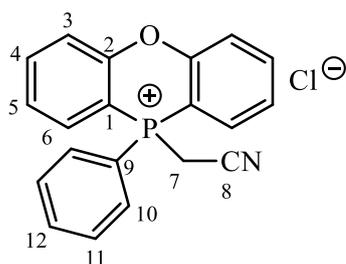
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.82 (т, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 3H, **10**), 3.86 (к, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 2H, **9**), 5.64 (д, $J_{\text{PH}} = 14.4$, 2H, **7**), 7.50 – 7.59 (м, 2H, аром), 7.61 – 7.75 (м, 4H, аром), 7.83 (дд, $J = 7.46$, $J = 2.0$, 1H, аром), 7.96 (т, $J = 8.0$, 2H, аром), 8.06 (дд, $J_{\text{HH/HP}} = 14.5$, 7.9, 2H, **6**), 8.20 (дд, $J_{\text{HH/HP}} = 14.7$, 8.0, 2H, **12**).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.4 (с, **10**), 31.3 (д, $^1J_{CP} = 57.7$, **7**), 62.1 (с, **9**), 98.4 (д, $^1J_{CP} = 92.3$, **1**), 119.2 (д, $^3J_{CP} = 5.7$, C_m , **3**), 120.9 (д, $^1J_{CP} = 94.4$, **11**), 125.8 (д, $^3J_{CP} = 12.4$, **5**), 130.0 (д, $^3J_{CP} = 13.6$, **13**), 132.5 (д, $^2J_{CP} = 7.7$, **6**), 133.4 (д, $^2J_{CP} = 12.0$, **12**), 135.2 (с, **14**), 137.5 (с, **4**), 155.6 (с, **2**), 164.3 (д, $^2J_{CP} = 4.4$, **8**).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -8.9 .

HRMS-ESI: найдено: 363.1138 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 363.1145.

Хлорид 10-(цианометил)-10-фенил-10H-феноксафосфония (8d)



Алкилирующий агент – хлорацетонитрил (300 мкл, 4.7 ммоль). Время реакции 24 ч. Выход 478 мг (76%), кристаллы белого цвета.

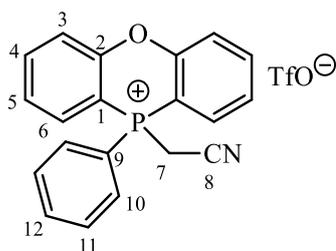
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.04 (д, $J_{PH} = 16.1$, 2H, **7**), 7.60 – 7.69 (м, 2H, **5**), 7.74 – 7.85 (м, 4H, **3**, **11**), 7.90 – 7.98 (м, 1H, **12**), 8.07 (т, $J_{HH} = 8.0$, 2H, **4**), 8.11 – 8.22 (м, 4H, **6**, **10**).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.6 (д, $^1J_{CP} = 56.1$, **7**), 96.2 (д, $^1J_{CP} = 92.3$, **1**), 112.3 (д, $^2J_{CP} = 9.7$, **8**), 118.3 (д, $^1J_{CP} = 94.7$, **9**), 119.7 (д, $^3J_{CP} = 6.1$, **3**), 126.2 (д, $^3J_{CP} = 12.0$, **5**), 130.4 (д, $^3J_{CP} = 14.2$, **11**), 132.2 (д, $^2J_{CP} = 7.3$, **6**), 133.7 (д, $^2J_{CP} = 12.3$, **10**), 136.2 (д, $^4J_{CP} = 2.9$, **12**), 138.5 (д, $^4J_{CP} = 1.3$, **4**), 156.0 (д, $^2J_{CP} = 2.2$, **2**).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): – 6.7.

HRMS-ESI: найдено: 316.0889 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOP}^+$; вычислено: 316.0886.

10-(Цианометил)-10-фенил-10H-феноксафосфоний трифлат (8d')



К раствору 430 мг (1.6 ммоль) феноксафосфинина в 12 мл абсолютного хлористого метилена при охлаждении до 0 °С в атмосфере аргона добавляли раствор 315 мг свежеполученного цианометил трифлата (1.7 ммоль) в 3 мл абсолютного дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, затем ещё сутки при комнатной температуре. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Одну каплю полученного масла затирали на предметном стекле (или добивались кристаллизации на ультразвуковой бане) и вносили полученную затравку в разбавленное 15-ти мл абсолютного диэтилового эфира масло. Ожидали окончания кристаллизации при интенсивном перемешивании. Полученный продукт отфильтровали и промыли (2×5 мл) диэтиловым эфиром.

Выход 530 мг (73 %), кристаллы белого цвета.

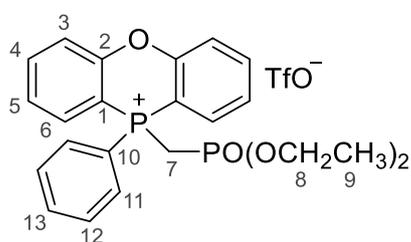
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.03 (д, $J_{PH} = 16.2$, 2H, **7**), 7.65 (т, $J_{HH} = 7.2$, 2H, **5**), 7.74–7.85 (м, 4H, **3**, **11**), 7.94 (т, $J_{HH} = 7.0$, 1H, **12**), 8.07 (т, $J_{HH} = 7.8$, 2H, **4**), 8.12–8.22 (м, 4H, **6**, **10**).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 17.6 (д, $^1J_{CP} = 56.0$, **7**), 96.3 (д, $^1J_{CP} = 92.5$, **1**), 112.4 (д, $^2J_{CP} = 9.6$, **8**), 118.3 (д, $^1J_{CP} = 94.7$, **9**), 119.7 (д, $^3J_{CP} = 6.3$, **3**), 126.3 (д, $^3J_{CP} = 12.0$, **5**), 130.4 (д, $^3J_{CP} = 14.4$, **11**), 132.2 (д, $^2J_{CP} = 7.2$, **6**), 133.8 (д, $^2J_{CP} = 12.4$, **10**), 136.2 (д, $^4J_{CP} = 3.1$, **12**), 138.5 (д, $^4J_{CP} = 1.3$, **4**), 156.0 (д, $^2J_{CP} = 1.8$, **2**).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): – 6.9.

HRMS-ESI: найдено: 316.0890 [M] $^+$; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NOP}^+$; вычислено: 316.0886.

10-((Диэтоксифосфорил)метил)-10-фенил-10Н-феноксафосфоний трифлат (**8e**)



К раствору 2.0 г (7.2 ммоль) феноксафосфинина в 12 мл абсолютного хлористого метилена при охлаждении до 0 °С в атмосфере аргона добавляли раствор 2.2 г (7.2 ммоль) (диэтоксифосфорил)метил трифлата в 3 мл абсолютного дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 30 минут при 0 °С, затем ещё сутки при комнатной температуре. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Одну каплю полученного масла затирали на предметном стекле (или добивались кристаллизации на ультразвуковой бане) и вносили полученную затравку в разбавленное 15-ти мл абсолютного диэтилового эфира масло. Ожидали окончания кристаллизации при интенсивном перемешивании. Полученный продукт отфильтровали и промыли (2×5 мл) диэтиловым эфиром

Выход 3.44 г (82 %), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.05 (т, 6H, $J_{HH} = 7.0$, **9**), 3.80–3.97 (м, 4H, **8**), 4.19 (дд, 2H, $J_{HP} = 19.3$, $J_{HP} = 15.9$, **7**), 7.44–7.55 (м, 4H, аром), 7.68 (ддд, 2H, $J_{HH/HP} = 8.9$, 6.7, 4.0, аром), 7.72–7.78 (м, 1H, **13**), 7.84 (т, 2H, $J_{HH} = 7.9$, аром), 7.95 (тдд, 4H, $J_{HH/HP} = 16.7$, 14.8, 7.6, 1.8б, аром)

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.9 (д, $^3J_{CP} = 6.3$, **9**), 23.1 (дд, $^1J_{CP} = 134.7$, $^1J_{CP} = 54.2$, **7**), 63.5 (д, $^2J_{CP} = 5.8$, **8**), 98.7 (д, $^1J_{CP} = 93.3$, **1**), 119.3 (д, $^3J_{CP} = 6.1$, **3**), 120.6 (д, $^1J_{CP} = 94.7$, **10**), 126.0 (д, $^3J_{CP} = 12.3$, **5**), 130.5 (д, $^3J_{CP} = 14.2$, **12**), 132.9 (д, $^2J_{CP} = 7.4$, **6**), 133.4 (д, $^2J_{CP} = 12.0$, **11**), 135.5 (д, $^4J_{CP} = 2.9$, **4**), 137.3 (с, **13**), 156.0 (д, $^2J_{CP} = 1.7$, **2**).

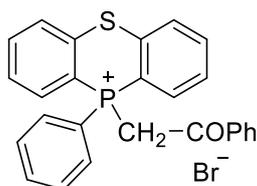
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): -9.3 (д, $J_{PP} = 13.4$), 14.2 (уш с).

HRMS-ESI: найдено: 427.1223 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{P}_2^+$; вычислено: 427.1223 .

Общая методика С синтеза фосфониевых солей 9а–с

К раствору (1 экв) 10-фенил-10*H*-дибензо[*b,e*]тиафосфинина **7** в 5 мл ацетонитрила добавили (1.05-1.5 экв) алкилирующего агента. Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2-10 ч. Образующийся осадок отфильтровали, промыли ацетонитрилом (2×2 мл), затем диэтиловым эфиром (2×5 мл), высушили при комнатной температуре.

Бромид 10-(2-оксо-2-фенилэтил)-10-фенил-10*H*-дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфония (9а).



Соединение было получено по общей методике С из 10-фенил-10*H*-дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфинина **7** (1.07 г, 3.65 ммоль, 1 экв) и бромацетофенона (0.88 г, 4.33 ммоль, 1.2 экв), время реакции 2 ч.

Выход: 1.39 г (75 %), кристаллы белого цвета, т.разл. $220\text{--}225^\circ\text{C}$ (без пл.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.39 (д, 2 H, CH_2 , $^2J_{\text{H,P}} = 12.1$), 7.46 (т, 2 H, $J = 7.6$), $7.53\text{--}7.59$ (м, 3 H.), $7.63\text{--}7.71$ (м, 6 H), $7.73\text{--}7.77$ (м, 1 H), $8.06\text{--}8.14$ (м, 4 H), 8.23 (д, 2 H, $J = 7.7$).

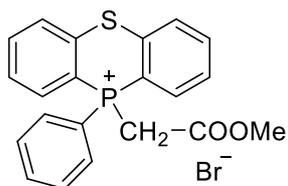
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 35.4 (д, CH_2 , $^1J_{\text{C,P}} = 63.0$), 113.5 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.1$), 116.7 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 93.4$), 128.0 (д, $J = 7.8$), 128.2 (д, $J = 12.3$), 128.6 , 129.4 , 129.8 (д, $J = 13.6$), 133.9 (д, $J = 2.6$), 134.1 (д, $J = 11.4$), 134.5 , 134.5 , 134.7 (д, $J = 10.4$), 134.8 (д, $J = 3.1$), 138.4 (д, $J = 6.1$), 191.6 (д, $\text{C}_{carbonyl}$, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 6.4 .

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1659 (COPh), 756 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 411.0963 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{OPS}^+$ 411.0967 .

Бромид 10-(2-метокси-2-оксоэтил)-10-фенил-10H-дibenзо[*b,e*][1,4]тиафосфония (9b)



Соединение было получено по общей методике С из 10-фенил-10H-дibenзо[*b,e*][1,4]тиафосфинина **7** (0.73 г, 2.50 ммоль, 1 экв) и метилбромацетата (0.25 мл, 2.63 ммоль, 1.05 экв), время реакции 2 ч.

Выход: 0.92 г (83 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 169—170 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.57 (с, 3 Н, OCH_3), 5.63 (д, 2 Н, CH_2 , $^2J_{\text{H,P}} = 13.2$), 7.58 – 7.67 (м, 4 Н), 7.68 – 7.77 (м, 5 Н), 8.06 (д,д, 2 Н, Ph_{ortho} , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 7.4$), 8.21 (д,д, 2 Н, PCCCH_2 , $J_1 = 13.5$, $J_2 = 7.8$).

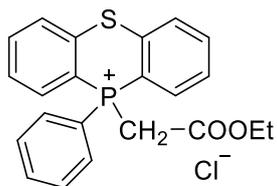
Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 28.3 (д, CH_2 , $^1J_{\text{C,P}} = 59.6$), 53.9 (д, OCH_3 , $^4J_{\text{C,P}} = 5.4$), 112.4 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.2$), 118.4 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 92.1$), 128.9 (д, $J = 7.8$), 129.1 (д, $J = 12.3$), 130.6 (д, $J = 13.5$), 133.5 (д, $J = 11.5$), 134.3 (д, $J = 10.1$), 135.3 (с, C_{para}), 135.7 (с, C_{para}), 138.7 (д, $J = 6.0$), 165.4 (д, $\text{C}_{\text{carboxyl}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 3.9$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.6.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1721 (COOMe), 757 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 365.0757 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{PS}^+$ 365.0760.

Хлорид 10-(2-этокси-2-оксоэтил)-10-фенил-10H-дibenзо[*b,e*][1,4]тиафосфония (9c).



Соединение было получено по общей методике С из 10-фенил-10H-дibenзо[*b,e*][1,4]тиафосфинина **7** (0.85 г, 2.92 ммоль, 1 экв) и этилхлорацетата (0.47 мл, 4.39 ммоль, 1.5 экв), время реакции 10 ч.

Выход: 0.88 г (74 %), кристаллы белого цвета, т.разл. 170—175 °С (без пл.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.00 (т, 3 Н, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$), 3.97 (к, 2 Н, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$), 5.55 (д, 2 Н, PCH_2 , $^2J_{\text{H,P}} = 13.3$), 7.51 – 7.78 (м, 9 Н), 8.04 (д,д, 2 Н, Ph_{ortho} , $J_1 = 14.3$, $J_2 = 7.4$), 8.20 (д,д, 2 Н, PCCCH_2 , $J_1 = 13.5$, $J_2 = 7.8$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.4 (CH_2CH_3), 29.6 (д, PCH_2 , $^1J_{\text{C,P}} = 57.2$), 62.5 (CH_2CH_3), 112.7 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 94.5$), 116.5 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 92.8$), 128.0 (д, $J = 8.0$), 128.4

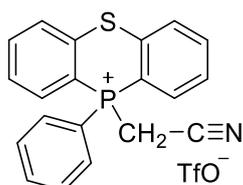
(д, $J = 12.3$), 129.9 (д, $J = 13.9$), 133.9 (д, $J = 11.7$), 134.3 (д, $J = 2.6$), 134.5 (д, C_{para} , $^4J_{C,P} = 10.0$), 135.0 (с, C_{para} , $^4J_{C,P} = 3.3$), 138.5 (д, $J = 6.2$), 163.9 (д, $C_{carboxyl}$, $^2J_{C,P} = 4.4$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.6.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1713 (COOEt), 766 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 379.0925 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{PS}^+$ 379.0916.

**Трифторметансульфонат
дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфония (9d')**

10-цианометил-10-фенил-10H-



К раствору 1.00 г (3.4 ммоль) фосфина **7** в 12 мл абсолютного хлористого метилена при охлаждении до 0 °С в атмосфере аргона добавили раствор 0.68 г (3.6 ммоль) цианометилтрифторметансульфоната в 3 мл абсолютного хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, затем еще стуки при комнатной температуре. Удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток после упаривания представлял собой масло. Одну каплю полученного масла затерли на предметном стекле и внесли полученную затравку в разбавленное 15-ти мл абсолютного диэтилового эфира масло. Добивались полной кристаллизации при интенсивном перемешивании. Полученный продукт отфильтровали и промыли (2×5 мл) диэтиловым эфиром.

Выход 1.18 г (72%), кристаллы белого цвета, т.пл. 170—173 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.01 (д, 2 H, CH_2 , $^2J_{H,P} = 15.2$), 7.65 – 7.71 (м, 4 H), 7.74 – 7.86 (м, 7 H), 8.14 (д,д, 2 H, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 13.6$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 12.8 (д, CH_2 , $^1J_{C,P} = 57.2$), 110.5 (д, C_{ipso} , $^1J_{C,P} = 95.0$), 110.6 (д, $J = 10.2$), 114.1 (д, C_{ipso} , $^1J_{C,P} = 92.7$), 128.8 (д, $J = 8.1$), 129.4 (д, $J = 12.5$), 130.7 (д, $J = 14.2$), 133.7 (д, $J = 11.8$), 134.6 (д, $J = 10.0$), 135.5 (C_{para}), 136.4 (д, $J = 3.2$), 139.4 (д, $J = 6.5$).

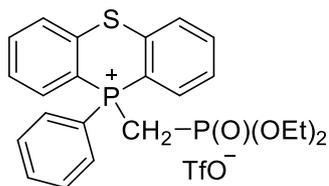
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 6.8.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2254 (CN), 746 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 332.0655 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NPS}^+$ 332.0657.

Трифторметансульфонат
дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфония (9e)

10-((диэтоксифосфорил)метил)-10-фенил-10H-



К раствору 2.10 г (7.2 ммоль) фосфина **7** в 12 мл абсолютного хлористого метилена при охлаждении до 0 °С в атмосфере аргона добавили раствор 2.20 г (7.2 ммоль) (диэтоксифосфорил)метил трифлата в 3 мл абсолютного дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С, затем ещё сутки при комнатной температуре. Удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток после упаривания представлял собой масло. Одну каплю полученного масла затерли на предметном стекле и внесли полученную затравку в разбавленное 15-ти мл абсолютного диэтилового эфира масло. Добивались полной кристаллизации при интенсивном перемешивании. Полученный продукт отфильтровали и промыли (2×5 мл) диэтиловым эфиром.

Выход 3.28 г (77 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 187—189 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.09 (т.д, 6 Н, CH_3 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$, $^4J_{\text{H,P}} = 0.7$), 3.85 – 4.02 (м, 4 Н, OCH_2), 4.07 (д.д, 2 Н, PCH_2 , $^2J_{\text{H,P}} = 18.8$, $^2J_{\text{H,P}} = 16.1$), 7.52 – 7.63 (м, 2 Н), 7.64 – 7.74 (м, 6 Н), 7.76 – 7.84 (м, 1 Н, Ph_{para}), 7.85 – 7.99 (м, 4 Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.1 (д, CH_3 , $^3J_{\text{C,P}} = 6.6$ Hz), 19.6 (д.д, PCH_2 , $^1J_{\text{C,P}} = 133.3$, $^1J_{\text{C,P}} = 51.9$), 63.7 (д, OCH_2 , $^2J_{\text{C,P}} = 6.6$), 113.7 (д.д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.3$, $^3J_{\text{C,P}} = 2.8$), 116.8 (д.д, Ph_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 94.5$, $^3J_{\text{C,P}} = 3.1$), 128.1 (д, $J = 7.9$), 128.6 (д, $J = 12.5$), 130.3 (д, $J = 13.8$), 134.5 (д, $J = 4.8$), 134.5 (д, $J = 4.4$), 135.2 (д, $J = 10.3$), 135.6 (д, $J = 3.2$), 139.1 (д, $J = 6.2$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.0 (д, $^2J_{\text{P,P}} = 12.0$), 13.9 (д, $^2J_{\text{P,P}} = 12.0$).

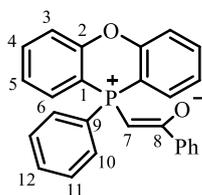
Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 443.0991 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{P}_2\text{S}^+$ 443.0994.

Общая методика D синтеза фосфониевых илидов 10a–с

К раствору или суспензии 1.0 ммоль фосфониевой соли **8a–с** в 5 мл абсолютного метанола медленно прибавляли раствор 1.05 ммоль свежеприготовленного метилата натрия в 2 мл абсолютного метанола, поддерживая температуру реакционной смеси 0–5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл хлористого метилена. Отфильтровывали при пониженном давлении неорганическую соль, промывали 3×5 мл хлористого метилена. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при

комнатной температуре. Полученное масло затирали стеклянной палочкой под слоем гексана до завершения кристаллизации.

1-Фенил-2-(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -феноксафосфинин-10-илиден)этан-1-он (10a)



Выход 365 мг (93 %), кристаллы белого цвета, т. пл. 105–107 °С.

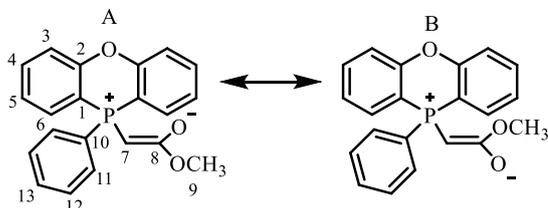
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.33 (д, $^2J_{\text{HP}} = 27.1$, 1H, **7**), 7.24 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 2H, аром), 7.29 – 7.49 (м, 8H, аром), 7.51 – 7.60 (м, 4H, аром), 7.91 – 8.00 (м, 4H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 48.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 119.5$, **7**), 109.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 92.9$, **1**), 118.5 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.9$, **3**), 124.6 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.7$, **5**), 127.0 (д, $^4J_{\text{CP}} = 1.4$, **Ph**), 127.8 (с, **Ph**), 128.9 (д, $^1J_{\text{CP}} = 94.6$, **9**), 129.0 (д, $^3J_{\text{CP}} = 12.5$, **11**), 129.7 (с, **Ph**), 131.6 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.6$, **10**), 131.8 (д, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$, **6**), 132.0 (д, $^4J_{\text{CP}} = 3.1$, **12**), 133.7 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.1$, **4**), 140.4 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.9$, **Ph**), 156.3 (д, $^2J_{\text{CP}} = 1.6$, **2**), 185.7 (д, $^2J_{\text{CP}} = 2.8$, **8**)

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 15.4.

HRMS-ESI: найдено: 395.1181 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$; вычислено: 395.1195.

Метил 2-(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -феноксафосфинин-10-илиден)ацетат (10b)



Выход 340 мг (98 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 130–132 °С.

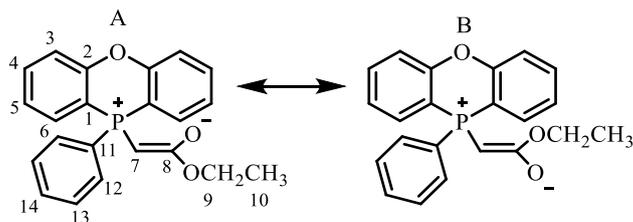
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.77, 2.96 (оба д, $J_{\text{HP}} = 23.5$, $J_{\text{HP}} = 24.7$, 1H, **7A**, **7B**), 3.20, 3.54 (оба с, по 3H, **9A**, **9B**), 7.20 – 8.00 (м, 13H, аром.).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 27.4, 28.9 (оба д, $^1J_{\text{CP}} = 136.7$; $^1J_{\text{CP}} = 129.0$, **7**), 49.3, 49.5 (оба с, **9**), 109.6 (д, $^1J_{\text{CP}} = 92.5$, **1**), 118.0 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.7$, **3**), 124.1 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.8$, **5**), 128.6 (д, $^3J_{\text{CP}} = 12.4$, **12**), 131.0 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.3$, **11**), 131.1 (д, $^2J_{\text{CP}} = 7.2$, **6**), 131.6 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.8$, **13**), 133.4 (с, **4**), 156.27 (с, **2**), 171.1, 171.2 (оба с, **8**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 12.6, – 11.6 (оба уш с).

HRMS-ESI: найдено: 349.0983 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{P}$; вычислено: 349.0988.

Этил 2-(10-фенил-10Н-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)ацетат (3с)



Выход 362 мг (100 %), кристаллы белого цвета.

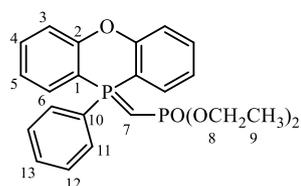
Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.59, 1.19 (оба уш с., 3H, **10_A**, **10_B**), 2.90 (уш с, 1H, **7_A**, **7_B**), 3.50 – 4.10 (уш с, 2H, **9_A**, **9_B**), 7.28 – 7.41 (м, 6H, аром), 7.42 – 7.53 (м, 3H, аром), 7.58 (т, *J_{HH}* = 7.7, 2H, аром), 7.92 (дд, *J* = 14.4, *J* = 7.6, 2H, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 14.1(уш с, **10**), 27.4, 28.9 (оба уш с, **7_A**, **7_B**), 57.5 (с, **9**), 110.0 (уш с, **1**), 117.9 (д, ³*J_{CP}* = 5.7, **3**), 124.0 (д, ³*J_{CP}* = 11.7, **5**), 128.6 (д, ³*J_{CP}* = 12.2, **13**), 131.0 (д, ²*J_{CP}* = 10.2, **12**), 131.2 (д, ²*J_{CP}* = 7.3, **6**), 131.6 (д, ⁴*J_{CP}* = 2.8, **14**), 133.2 (д, ⁴*J_{CP}* = 2.2, **4**), 156.2 (д, ²*J_{CP}* = 2.2, **2**), 170.5 (уш с, **8**)

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): – 12.6, – 11.8 (оба уш с).

HRMS-ESI: найдено: 363.1142 [M+H]⁺; C₂₂H₁₉O₃P; вычислено: 363.1145.

Диэтил ((10-фенил-10Н-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)метил)фосфонат (10е)



К суспензии 145 мг (6 ммоль) отмытого от органического масла гидроксида натрия в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана при температуре 0°C в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании маленькими порциями добавляли 1.37 г (2.4 ммоль) фосфониевой соли. После окончания интенсивного выделения газообразного водорода смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный илид экстрагировали 10×2 мл дихлорметана. После удаления растворителя при пониженном давлении образовывалось масло с бесцветной или бледно-жёлтой окраской, кристаллизующееся в белое кристаллическое вещество при выдерживании под слоем гексана на ультразвуковой бане. Полученный продукт сушили при пониженном давлении. Полученный фосфоран неустойчив при хранении, поэтому сразу после получения вводился в следующую стадию.

Выход 1.01 г (100 %), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.; J/Гц): 1.04 (т, 6H, *J_{HH}* = 7.1, **9**), 3.49–3.65 (м, 1H, **7**), 3.79 (дкт, 4H, *J_{HH/HP}* = 10.0, 7.3, 3.0, **8**), 7.16–7.58 (м, 11H, аром), 7.99–8.09 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.2 (дд, $^1J_{\text{CP}} = 208.9$, 122.6, **7**), 15.8 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.5$, **9**), 59.7 (д, $^2J_{\text{CP}} = 5.9$, **8**), 70.8 (д, $J = 137.2$), 112.3 (д, $^1J_{\text{CP}} = 91.5$, **1**), 117.7 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.0$, **3**), 123.7 (д, $^3J_{\text{CP}} = 11.4$, **5**), 128.4 (д, $^3J_{\text{CP}} = 12.3$, **12**), 131.0 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.7$, **11**), 131.3 (с, **4**), 131.9 (д, $^2J_{\text{CP}} = 7.0$, **6**), 133.1 (с, **13**), 155.9 (д, $^2J_{\text{CP}} = 2.3$, **2**).

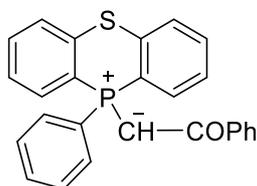
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 9.0 (д, $J_{\text{PP}} = 36.0$), 32.6 (д, $J_{\text{PP}} = 36.2$).

HRMS-ESI: найдено: 427.1223 $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}_2$; вычислено: 427.1223.

Общая методика Е синтеза фосфониевых илидов **11а-с**

К раствору или суспензии (1 экв) фосфониевой соли **9а-с** в 4 мл абсолютного спирта по каплям прибавили раствор (1.1 экв) алкоголята натрия в 1 мл абсолютного спирта, поддерживая температуру реакционной смеси 0–5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем удалили спирт при пониженном давлении при комнатной температуре, остаток растворили в 5 мл хлористого метилена. Осадок галогенида натрия отделили от раствора илида фильтрованием, промыли на фильтре хлористым метиленом (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре.

1-Фенил-2-(10-фенил-10H-10 λ^5 -добензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)этан-1-он (**11а**)



Соединение было получено по общей методике Е из соли **9а** (1.35 г, 2.7 ммоль) с использованием в качестве основания раствора метилата натрия в метаноле (3.0 ммоль). Выход 1.09 г (97 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 204—206 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.06 (д, 1 H, PCH , $^2J_{\text{HP}} = 26.4$), 7.22 – 7.28 (м, 2 H), 7.32 – 7.43 (м, 5 H), 7.45 – 7.60 (м, 7 H), 7.99 – 8.04 (м, 2 H), 8.15 – 8.20 (м, 2 H).

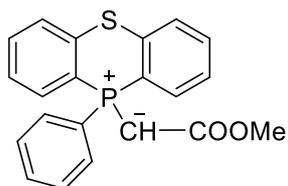
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 44.1 (д, PCH , $^1J_{\text{C,P}} = 118.9$), 121.4 (д, $J = 96.2$), 125.0 (д, $J = 92.3$), 127.2, 127.7 (д, $J = 12.2$), 128.0, 127.6 (д, $J = 7.7$), 128.9 (д, $J = 12.2$), 129.9, 131.9, 132.1, 132.1 (д, $J = 10.0$), 133.7 (д, $J = 10.5$), 138.6 (д, $J = 5.5$), 140.6, 185.5 ($\text{C}_{\text{carbonyl}}$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.4.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1522 (COPh), 763 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 411.0965 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{OPS}$ 411.0967.

Метил-2-(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -добензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)ацетат (11b)



Соединение было получено по общей методике Е из соли **9b** (1.06 г, 2.38 ммоль) с использованием в качестве основания раствора метилата натрия в метаноле (2.62 ммоль). Выход 0.82 г (94 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 219—221 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.53 (уш., 1 H, PCH), 3.48 (уш., 3 H, OCH_3), 7.15 – 7.23 (м, 2 H), 7.29 (т.д, 2 H, $J_1 = 7.0$, $J_2 = 3.2$), 7.42 (т, 1 H, Ph_{para} , $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$), 7.49 – 7.57 (м, 6 H), 8.25 – 8.30 (м, 2 H).

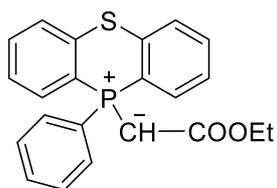
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 24.4 (д, PCH , $^1J_{\text{C,P}} = 129.8$), 50.0 (OCH_3), 122.7 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.3$), 124.9 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.8$), 127.6 (д, $J = 12.0$), 128.1 (д, $J = 7.3$), 128.7 (д, $J = 12.3$), 131.8 (д, C_{para} , $^4J_{\text{C,P}} = 2.6$), 132.0 (д, $J = 10.3$), 132.1 (д, Ph_{para} , $^4J_{\text{C,P}} = 2.9$), 133.8 (д, $J = 10.4$), 138.8 (д, PCCS , $^2J_{\text{C,P}} = 5.8$), 171.1 (д, $\text{C}_{carboxyl}$, $^2J_{\text{C,P}} = 10.1$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 50 °С): 4.7 (уш.).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д., 20 °С): 4.3, 4.9 (оба уш.).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1626, 1574 (COOMe), 771, 755 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 365.0756 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{PS}$ 365.0760.

Этил-2-(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -добензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)ацетат (11c)



Соединение было получено по общей методике Е из соли **9c** (0.53 г, 1.2 ммоль) с использованием в качестве основания раствора этилата натрия в этаноле (1.32 ммоль). Выход 0.43 г (93 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 154—156 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 (уш., 3 H, CH_3), 2.52 (уш., 1 H, PCH), 3.94 (уш., 2 H, CH_2), 7.19 (д.д, 2 H, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 8.1$), 7.26 – 7.33 (м, 2 H), 7.42 (т, 1 H, $J = 6.7$), 7.45 – 7.60 (м, 6 H), 8.23 – 8.35 (м, 2 H).

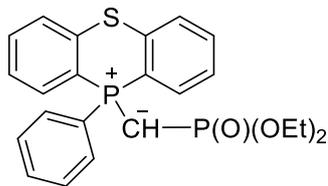
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 14.4, 15.0 (оба уш., CH_3), 24.8 (д, PCH , $^1J_{\text{C,P}} = 130.0$), 58.1 (уш., OCH_2), 123.1 (д, $J = 97.6$), 125.2 (д, $J = 97.0$), 127.5 (д, $J = 12.1$), 128.0 (д, $J = 7.3$), 128.73 (д, $J = 12.3$), 131.7, 132.0 (д, $J = 4.8$), 132.1 (д, $J = 13.5$), 133.9 (д, $J = 10.3$), 138.8 (д, PCCS , $^2J_{\text{C,P}} = 5.7$), 170.9 (уш., $\text{C}_{carboxyl}$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.5, 5.2 (оба уш.).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1611, 1575 (COOEt), 768, 747 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 443.0987 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{PS}$ 443.0994.

Диэтил ((10-фенил-10*H*-10 λ^5 -дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)метил)фосфонат (**11e**)



К суспензии 0.145 г (6 ммоль) отмытого от органического масла гидроксида натрия в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана при температуре 0 °С в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании маленькими порциями добавили 1.42 г (2.4 ммоль) соли **9e**. После окончания интенсивного выделения газообразного водорода смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный илид экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). После удаления растворителя при пониженном давлении образовывалось бесцветное масло, кристаллизующееся в белое кристаллическое вещество при выдерживании под слоем гексана на ультразвуковой бане. Полученный продукт сушили при пониженном давлении.

Выход 1.06 г (100%), кристаллы белого цвета, т.пл. 124—126 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.04 (т, 6 H, CH_3 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$), 3.27 – 3.42 (м, PCH_2 , 1 H), 3.79 (м, 4 H, OCH_2), 7.16 – 7.58 (м, 11 H), 7.99 – 8.09 (м, 2 H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.3 (д.д, C_{ylidic} , $^1J_{\text{C,P}} = 205.3$, $^1J_{\text{C,P}} = 121.7$), 15.8 (д, CH_3 , $^3J_{\text{C,P}} = 6.4$), 59.9 (д, OCH_2 , $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$), 70.8 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 137.2$), 112.3 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 91.5$), 117.3 (д, $J = 6.0$), 123.2 (д, $J = 11.6$), 128.3 (д, $J = 12.3$), 130.7 (д, $J = 10.9$), 131.4, 132.0 (д, $J = 7.0$), 133.0, 139.1 (д, PCCS , $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 7.0 (д, $^2J_{\text{P,P}} = 35.9$), 31.8 (д, $^2J_{\text{P,P}} = 35.9$).

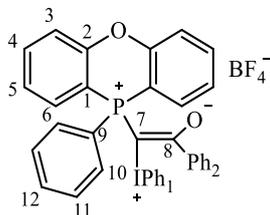
HRMS-ESI: найдено: 427.1223 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}_2\text{S}$; вычислено: 427.1223.

Общая методика F синтеза смешанных илидов 12a-d

К раствору 0.9 ммоль илида **10a-d** в 1 мл абсолютного метанола при температуре 0-5 °С прибавляли раствор 290 мг (0.9 ммоль) фенилиодозоацетата в 2 мл абсолютного метанола и перемешивали в течение 1 ч. К полученному светло-жёлтому раствору одной порцией добавили 1 ммоль HBF_4 в виде 50% водного раствора (или 60% раствор HPF_6 для илида IVa'). Раствор перемешивали в течение 15 мин, добавляли 12 мл диэтилового

эфира и перемешивали еще 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 3×5 мл диэтилового эфира и сушили на воздухе.

Тетрафторборат (2-оксо-2-фенил-1-(10-фенил-10*H*-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)этил)(фенил)иодония (12а)



Выход 517 мг (84 %), кристаллы белого цвета.

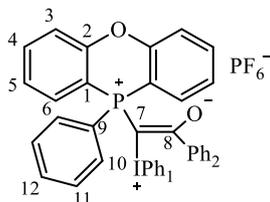
Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.00 – 8.10 (м, 23H, аром.).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 105.8 (д, ¹J_{CP} = 94.3, **1**), 118.7 (с, **Ph₁**), 119.3 (д, ³J_{CP} = 5.0, **3**), 124.5 (д, ¹J_{CP} = 95.7, **9**), 125.6 (д, ³J_{CP} = 10.8, **5**), 128.1 (с, **Ph₂**), 128.6 (с, 2C, **Ph₂**), 130.2 (д, ³J_{CP} = 13.7, **11**), 130.9 (с, **Ph₂**), 131.7 (с, **Ph₁**), 131.9 (с, **Ph₁**), 132.8 (д, ²J_{CP} = 11.5, **6**), 133.2 (д, ²J_{CP} = 11.4, **10**), 134.1 (д, ⁴J_{CP} = 2.2, **12**), 136.4 (д, ⁴J_{CP} = 1.4, **4**), 155.8 (д, ²J_{CP} = 1.4, **2**), 207.4 (с, **8**).

Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-d₆, δ, м.д.): – 5.4.

HRMS-ESI: найдено: 597.0475 [M]⁺; C₃₂H₂₃IO₂P⁺; вычислено: 597.0475.

Гексафторфосфат (2-оксо-2-фенил-1-(10-фенил-10*H*-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)этил)(фенил)иодония (12а')



Выход 454 мг (68 %), кристаллы белого цвета.

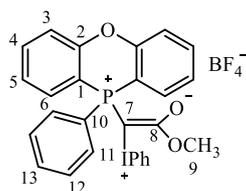
Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 7.19–7.38 (м, 4H, аром), 7.40 (с, 2H, аром), 7.42 (с, 1H, аром), 7.43–7.57 (с, 5H, аром), 7.68 (дтд, 5H, J_{HH/HP} = 31.2, 8.0, 4.7, аром), 7.82 (т, 2H, J_{HH} = 8.1, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 105.4 (д, ¹J_{CP} = 93.6, **1**), 118.3 (с, **Ph₁**), 118.9 (д, ³J_{CP} = 6.3, **3**), 125.3 (д, ³J_{CP} = 11.1, **5**), 127.7 (с, **Ph₂**), 128.2 (с, 2C, **Ph₂**), 129.8 (д, ³J_{CP} = 13.6, **11**), 130.5 (с, **Ph₂**), 131.3 (с, **Ph₁**), 131.6 (с, **Ph₁**), 132.1 (д, ²J_{CP} = 11.5, **6**), 132.4 (д, ²J_{CP} = 11.8, **10**), 132.7 (с, **Ph₁**), 133.7 (с, **12**), 136.0 (с, **4**), 138.8 (с, **Ph₂**), 155.4 (с, **2**), 190.8 (с, **8**).

Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): – 5.1, – 144.1 (гептет, J_{PF} = 711).

HRMS-ESI: найдено: 597.0475 [M]⁺; C₃₂H₂₃IO₂P⁺; вычислено: 597.0475.

Тетрафторборат (2-Метокси-2-оксо-1-(10-фенил-10H-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)этил)(фенил)иодония (12b)



Выход 552 мг (96 %), кристаллы белого цвета, разл. при 125–127 °С.

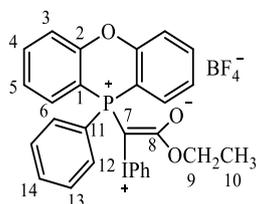
Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 3.51 (уш с, 3H, **9**), 7.39 – 7.69 (м, 15H, аром), 7.76 (т, J = 7.6, 1H, аром), 7.85 (т, J = 8.0, 2H, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 52.7 (с, **9**), 106.6 (д, ¹J_{CP} = 95.4, **1**), 119.4 (д, ³J_{CP} = 6.1, **3**), 119.8 (д, ³J_{CP} = 3.1, **Ph**), 124.5 (д, ¹J_{CP} = 101.5, **10**), 125.7 (д, ³J_{CP} = 11.4, **5**), 130.2 (д, ³J_{CP} = 13.0, **12**), 131.7 (с, **Ph**), 131.8 (с, **Ph**), 132.4 (д, ²J_{CP} = 6.1, **6**), 132.8 (с, **Ph**), 133.1 (д, ²J_{CP} = 11.4, **11**), 134.4 (д, ⁴J_{CP} = 3.0, **13**), 136.3 (д, ⁴J_{CP} = 1.5, **4**), 155.9 (д, ²J_{CP} = 2.3, **2**), 167.4 (д, ²J_{CP} = 15.3, **8**).

Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-d₆, δ, м.д.): – 2.8 (уш с).

HRMS-ESI: найдено: 551.0264 [M]⁺; C₂₇H₂₁IO₃P⁺; вычислено: 551.0268.

Тетрафторборат (2-Оксо-2-этокси-1-(10-фенил-10H-10λ⁵-феноксафосфинин-10-илиден)этил)(фенил)иодония (12с)



Выход 510 мг (87 %), кристаллы белого цвета.

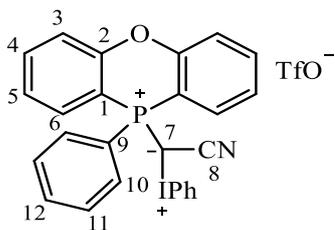
Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.65, 1.07 (оба уш с, 3H, **10**), 3.51, 3.91 (оба уш с, 2H, **9**), 7.42–7.59 (м, 10H, аром), 7.64 (тд, 5H, J_{HH/HP} = 7.8, 3.4, аром), 7.76 (дт, 1H, J_{HH/HP} = 8.5, 4.1, аром), 7.82–7.87 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 14.0 (уш, **10**), 60.7 (уш, **9**), 106.4 (д, ¹J_{CP} = 100.3, **1**), 119.0 (д, ³J_{CP} = 6.2, **3**), 119.5 (с, **Ph**), 123.9 (д, ¹J_{CP} = 101.6, **11**), 125.3 (д, ³J_{CP} = 11.4, **5**), 129.8 (д, J = 13.3, аром), 131.3 (д, ³J_{CP} = 14.6, **13**), 131.8 (д, ²J_{CP} = 6.1, **6**), 132.5 (с, аром), 132.6 (д, ²J_{CP} = 11.2, **12**), 133.9 (с, аром), 135.9 (с, аром), 155.4 (д, ²J_{CP} = 2.2, **2**), 166.5 (д, ²J_{CP} = 14.2, **8**).

Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-d₆, δ, м.д.): – 3.2 (уш).

HRMS-ESI: найдено: 565.0416 [M]⁺; C₂₈H₂₃IO₃P⁺; вычислено: 565.0424.

Трифлат (циано(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -феноксафосфинин-10-илиден)этил)(фенил)-иодоний (12d')



К суспензии 111 мг (0.24 ммоль) фосфониевой соли **8d'** в 1 мл абсолютного метанола постепенно прибавляли раствор 16 мг (0.24 ммоль) свежеполученного метилата натрия в 1 мл абсолютного метанола, поддерживая температуру реакционной смеси 0–5°C. После добавления всего основания происходило полное растворение соли. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси постепенно добавляли раствор 77 мг (0.24 ммоль) фенилиодозоацетата в 1 мл абсолютного метанола, поддерживая температуру реакционной смеси 0°C. Пожелтевший раствор перемешивали в течение 1 ч, добавляли диэтиловый эфир до опалесценции раствора и оставляли в холодильнике на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 3×2 мл диэтилового эфира и сушили на воздухе.

Выход 18 мг (11%), кристаллы желтого цвета.

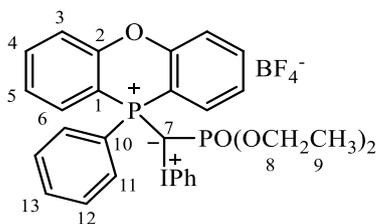
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.32 (т, 2H, $J = 7.8$, аром), 7.40 (тт, 2H, $J = 7.8$, 1.4, аром), 7.50–7.71 (м, 11H, аром), 7.77 (ддт, 1H, $J = 8.5, 5.9, 2.7$, аром), 7.87 (ддд, 2H, $J = 8.7, 7.0, 1.7$, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.9 (д, $J = 126.7$, **7**), 103.6 (д, $J = 95.3$, **1**), 117.7 (д, $J = 2.2$, **8**), 119.3 (д, $J = 6.1$, **3**), 121.9–122.5 (м, **Ph**), 122.6 (д, $J = 92.5$, **9**), 125.8 (д, $J = 11.5$, **5**), 130.2 (д, $J = 13.5$, **11**), 131.2 (с, **Ph**), 131.5 (с, **Ph**), 131.6 (д, $J = 1.2$, **6**), 132.9 (д, $J = 11.6$, **10**), 133.3 (с, **Ph**), 134.8 (д, $J = 2.8$, **12**), 136.8 (д, $J = 1.5$, **4**), 155.8 (д, $J = 2.8$, **2**).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): –0.6.

HRMS-ESI: найдено: 518.0165 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{INOP}^+$; вычислено: 518.0165.

Тетрафторборат ((диэтоксифосфорил)(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -феноксафосфинин-10-илиден)метил)(фенил)иодоний (12e)



К раствору 1.01 г (2.4 ммоль) илида **10e** в 1 мл абсолютного метанола при охлаждении до 0°C добавляли раствор 760 мг (2.4 ммоль) фенилиодозоацетата в 4 мл абсолютного метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре 0°C, после чего добавляли 330 мкл 50%-го водного раствора тетрафторборной кислоты (2.6 ммоль) и перемешивали ещё 15 минут. В реакционную смесь добавляли 25 мл диэтилового эфира и перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч, после чего оставляли в морозилке на 30-40 минут. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 2×7 мл диэтилового эфира. Выход составил 1.00 г (58 %), кристаллы белого цвета. Оставшийся после фильтрования маточный раствор перенесли в круглодонную колбу и удалили растворитель при пониженном давлении. Полученное жёлтое масло кристаллизовали под слоем диэтилового эфира на ультразвуковой бане. Осадок отфильтровали, промыли 2×2.5 мл диэтилового эфира. Полученное вещество растворили в 0.5 мл метанола, разбавили 3 мл диэтилового эфира и убрали в морозильную камеру на 1 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли 2×2.5 мл диэтилового эфира. Дополнительно получено 360 мг (21 %) продукта.

Суммарный выход 1.36 г (79 %), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.01 (т, 3H, $J = 7.0$, **9**), 3.73 (пд, 2H, $J = 7.1$, 2.7, **8**), 7.39–7.46 (м, 4H, аром), 7.47–7.55 (м, 3H, аром), 7.55–7.65 (м, 6H, аром), 7.72 (тд, 1H, $J = 7.5$, 1.9, аром), 7.77–7.88 (м, 4H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.1 (дд, $J = 196.5$, 101.0, **7**), 15.9 (с, **9**), 61.4 (д, $J = 5.7$, **8**), 107.5 (д, $J = 94.4$, **1**), 118.9 (с, **Ph**), 125.1 (д, $J = 11.2$, **5**), 125.9 (д, $J = 100.1$, **10**), 129.6 (д, $J = 13.2$, **12**), 130.9 (с, **Ph**), 131.6 (с, **13**), 132.4 (д, $J = 6.3$, **6**), 132.6 (д, $J = 10.8$, **11**), 133.4 (с, **4**), 133.8 (с, **Ph**), 135.8 (с, **Ph**), 155.3 (д, $J = 2.6$, **2**).

Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -0.7 (д, $J_{PP} = 49.5$), 23.2 (д, $J_{PP} = 49.5$).

HRMS-ESI: найдено: 629.0497 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{IO}_4\text{P}_2^+$; вычислено: 629.0502.

Общая методика G синтеза смешанных илидов 13a-c,e

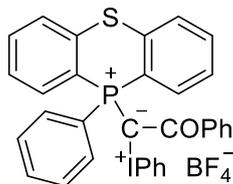
К раствору (1 экв) илида **11a-d** в 4 мл абсолютного спирта при температуре 0—5 °C прибавили по каплям раствор (1.05 экв) фенилиодозоацетата в 1 мл абсолютного спирта

и перемешивали в течение 1 ч. К полученному раствору при температуре 0—5 °С добавили (2 экв) 50%-ного водного раствора HBF_4 . Раствор перемешивали в течение 15 мин, добавили 12 мл диэтилового эфира и перемешивали еще 1 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (3×5 мл) и сушили на воздухе.

Тетрафторборат

[2-оксо-2-фенил-1-(10-фенил-10H-10λ⁵-

дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)этил]фенилиодония (13a)



Соединение было получено по общей методике G из илида **11a** (0.88 г, 2.2 ммоль), фенилиодозоацетата (0.77 г, 2.4 ммоль) и 50%-ной тетрафтороборной кислоты (0.54 мл, 4.4 ммоль) с использованием метанола в качестве растворителя. Выход 1.50 г (99 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 147—148 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц, COSY, HSQC): 7.15 (м, 2 H), 7.25 (д, 3 H, J = 7.8), 7.46 – 7.80 (м, 18 H).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц, DEPT135, HSQC): 118.2, 119.3 (д, J = 87.4), 121.3 (д, J = 95.1), 127.6, 127.8 (д, J = 12.7), 128.3, 128.5 (д, J = 7.7), 129.6 (д, J = 12.5), 130.3, 131.4, 131.6, 132.6, 133.0, 133.2, 133.3, 133.4 (д, J = 10.0), 134.2 (д, J = 3.0), 137.4 (д, J = 7.0), 139.4 (д, J = 7.8), 190.8 (C_{carbonyl}).

Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 11.5 (уш.).

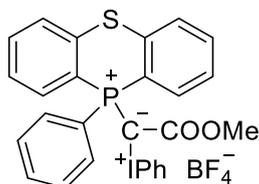
ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 1527 (COPh), 1066 (BF₄⁻), 768 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено *m/z* 613.0240 [M]⁺; вычислено для C₃₂H₂₃IOPS⁺ 613.0252.

Тетрафторборат

[2-метокси-2-оксо-1-(10-фенил-10H-10λ⁵-

дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)этил]фенилиодония (13b)



Соединение было получено по общей методике G из илида **11b** (0.78 г, 2.1 ммоль), фенилиодозоацетата (0.73 г, 2.3 ммоль) и 50%-ной тетрафтороборной кислоты (0.54 мл, 4.2 ммоль) с использованием метанола в качестве растворителя. Выход 1.02 г (73 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 204—205 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 50 °C): 3.50 (уш., 3 H, CH_3), 7.13 (д.д, 2 H, $J = 13.4$ Гц, $J = 8.3$), 7.50 – 7.81 (м, 16 H).

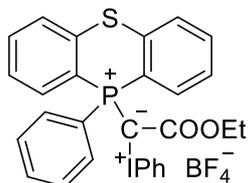
Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 50 °C): 52.0 (OCH_3), 119.1 (д, C_{ipso} , $J = 100.8$), 119.8, 121.3 (д, C_{ipso} , $J = 95.8$), 127.6 (д, $J = 11.9$), 128.3 (д, $J = 7.8$), 129.5 (д, $J = 13.0$), 131.0, 131.3, 132.9, 133.1, 133.15, 133.20, 133.3, 134.1 (д, $J = 2.7$), 137.6 (д, $J = 6.9$), 166.8 (д, $C_{carboxyl}$, $J = 13.4$).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.4, 14.3 (оба уш.).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1601 (COOMe), 1060 – 1030 (BF_4^-), 739 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 567.0039 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{IO}_2\text{PS}^+$ 567.0045.

Тетрафторборат **[2-этокси-2-оксо-1-(10-фенил-10H-10 λ^5 -дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)этил]фенилиодония (13с)**



Соединение было получено по общей методике G из илида **11c** (0.84 г, 2.0 ммоль), фенилиодозоацетата (0.70 г, 2.1 ммоль) и 50%-ной тетрафтороборной кислоты (0.49 мл, 4.0 ммоль) с использованием этанола в качестве растворителя.

Выход 0.87 г (65 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 120—121 °C.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 50 °C): 0.82 (уш., 3 H, CH_3), 3.91 (уш., 2 H, OCH_2), 7.12 (д.д, 2 H, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 7.1$), 7.50 – 7.61 (м, 8 H), 7.67 (т, 1 H, $J = 7.4$), 7.69 – 7.79 (м, 7 H).

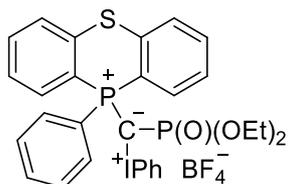
Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, 50 °C): 14.1 (CH_3), 60.8 (OCH_2), 119.4 (д, C_{ipso} , $J = 98.1$), 120.0, 121.5 (д, C_{ipso} , $J = 97.6$ Гц), 127.8 (д, $J = 12.1$), 128.4 (д, $J = 7.7$), 129.7 (д, $J = 12.7$), 131.2, 131.5, 133.1, 133.2 (д, $J = 10.4$), 133.3, 133.4, 134.3 (д, $J = 2.7$), 137.6 (д, $J = 7.3$), 166.6 (д, $C_{carboxyl}$, $J = 13.2$).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.6, 14.4 (оба уш.).

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1599 (COOEt), 1050 – 980 (BF_4^-), 749 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 581.0195 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{IO}_2\text{PS}^+$ 581.0201.

Тетрафторборат

((диэтоксифосфорил)(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -добензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)метил]фенилиодония (13e)

Соединение было получено по общей методике G из илида **11e** (0.52 г, 1.18 ммоль), фенилиодозоацетата (0.40 г, 1.24 ммоль) и 50%-ной тетрафтороборной кислоты (0.30 мл, 2.4 ммоль) с использованием метанола в качестве растворителя.

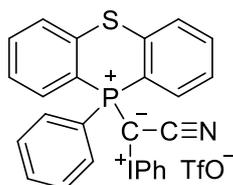
Выход 0.53 г (70 %), кристаллы белого цвета, т.пл. 126—128 °С (с разл.).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.93, 1.04 (оба т, оба 3 Н, CH_3 , $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$), 3.67 – 3.92 (м, 2 Н, OCH_2), 7.39 – 7.46 (м, 4 Н), 7.47 – 7.55 (м, 3 Н), 7.55 – 7.65 (м, 6 Н), 7.72 (м, 1 Н), 7.77 – 7.88 (м, 4 Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.1 (д.д, C_{ylidic} , $^1J_{\text{C,P}} = 210.0$, $^1J_{\text{C,P}} = 123.6$), 15.6 (CH_3), 60.9 (д, OCH_2 , $^2J_{\text{C,P}} = 5.7$), 107.5 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 94.6$), 119.0 (с), 125.3 (д, $J = 11.1$), 126.1 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 100.0$), 129.3 (д, $J = 13.3$), 131.0, 131.6, 132.5 (д, $J = 6.4$), 132.6 (д, $J = 10.6$), 133.4, 133.8, 135.9, 139.3 (д, CS , $^2J_{\text{C,P}} = 7.0$).

Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.0 (д, $^2J_{\text{PP}} = 47.6$), 23.2 (д, $^2J_{\text{PP}} = 47.6$).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 645.0278 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{IO}_3\text{P}_2\text{S}^+$ 645.0274.

Трифторметансульфонат [циано(10-фенил-10*H*-10 λ^5 -добензо[*b,e*][1,4]тиафосфинин-10-илиден)метил]фенилиодония (13d)

К раствору 0.24 г (0.73 ммоль, 1 экв) **11d** в 3 мл абсолютного метанола в токе аргона по каплям прибавили 1.15 мл раствора метилата натрия (0.77 ммоль, 1.05 экв) в абсолютном метаноле, поддерживая температуру реакционной смеси 0—5 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем при температуре 0—5 °С прибавили раствор 0.25 г (0.77 ммоль, 1.05 экв) фенилиодозоацетата в абсолютном метаноле, перемешивали ещё 1 ч. После этого в реакционную смесь при температуре 0—5 °С добавили 0.13 мл (1.46 ммоль, 2 экв) 99 %-ной трифторметансульфоной кислоты, перемешивали 30 мин, добавили 20 мл диэтилового эфира и убрали в холодильник на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровали, промыли на фильтре диэтиловым эфиром (5×5 мл) и сушили на воздухе.

Выход 0.41 г (83 %), кристаллы желтого цвета, т.пл. 94—96 °С (с разл.).

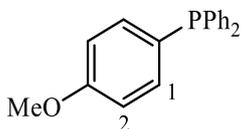
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.34 (д, д, 2 H, $J_1 = 13.9$, $J_2 = 7.1$), 7.47 (т, 2 H, $J = 7.8$ Гц), 7.56 – 7.60 (м, 2 H), 7.61 – 7.69 (м, 5 H), 7.73 – 7.88 (м, 7 H).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): – 3.6 (д, C_{ylidic} , $^1J_{\text{C,P}} = 130.3$), 117.2 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 97.8$), 119.3 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 98.4$), 119.6 (д, $J = 2.9$), 121.9 (д, $J = 14.2$), 128.4 (д, $J = 11.8$), 128.9 (д, $J = 7.5$), 130.1 (д, $J = 13.3$), 131.3, 131.9, 133.4 (д, $J = 11.4$), 133.5, 133.6 (д, $J = 9.7$), 134.2 (д, C_{para} , $^4J_{\text{C,P}} = 2.5$), 135.2 (д, C_{para} , $^4J_{\text{C,P}} = 2.9$), 138.3 (д, CS, $^2J_{\text{C,P}} = 7.1$). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.5.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2154 (CN), 749 (CSC).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 533.9951 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{INPS}^+$ 533.9937.

(4-Метоксифенил)дифенилфосфин (Ia) [143, 186]

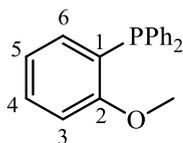


В двугорлой колбе снабжённой капельной воронкой и обратным холодильником приготовили смесь 0.96 г (39.5 ммоль) магниевой стружки и 10 мл абсолютного тетрагидрофурана (количество растворителя выбиралось таким образом, чтобы полностью покрыть стружку магния). Одной порцией в атмосфере аргона добавили 1 мл (8 ммоль) пара-броманизола и немного подогрели реакционную смесь до инициирования реакции. К полученной реакционной смеси добавляли по каплям раствор 4 мл (31.9 ммоль) пара-броманизола в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение реакционной смеси. После добавления всего раствора смесь кипятили ещё 1 ч. Полученный раствор магнийорганического соединения охлаждали до 0°C и при перемешивании по каплям добавляли раствор 8.71 г (39.5 ммоль) хлордифенилфосфина в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь медленно доводили до кипения и перемешивали в течении 2 ч, а затем ещё 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в стакан со смесью льда и 10 мл 10%-го раствора HCl. Экстрагировали 3×15 мл диэтилового эфира, сушили над безводным Na_2SO_4 и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Полученное светло-желтое масло перекристаллизовывали из горячего этанола.

Выход 5.0 г (43%), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.82 (с, 3H, OMe), 6.91 (д, $J = 8.2$, 2H, 2), 7.28 – 7.37 (м, 12H, Ph, 1).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 12.3.

(2-Метоксифенил)дифенилфосфина (Ib) [144, 186]

В двугорлой колбе снабжённой капельной воронкой и обратным холодильником приготовили смесь 0.79 г (32.4 ммоль) магниевой стружки и 3 мл абсолютного тетрагидрофурана (количество растворителя выбиралось таким образом, чтобы полностью покрыть стружку магния). Одной порцией в атмосфере аргона добавили 0.5 мл раствора орто-иоданизола и немного подогрели реакционную смесь до инициирования реакции. Оставшийся раствор 7.3 г (31.2 ммоль) о-иоданизола в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана добавляли по каплям с такой скоростью, чтобы поддерживать слабое кипение реакционной смеси. После добавления всего раствора смесь кипятили ещё 1 ч. Полученный раствор магнийорганического соединения охлаждали до 0°C и при перемешивании по каплям добавляли раствор 7.16 г (32.4 ммоль) хлордифенилфосфина в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана. Полученную реакционную смесь медленно доводили до кипения и перемешивали при кипячении в течение 2 ч, а затем ещё 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в стакан со смесью льда и 10 мл 10%-го раствора HCl. Экстрагировали 3×15 мл диэтилового эфира, сушили над безводным Na₂SO₄ и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Полученное светло-желтое масло перекристаллизовывали из горячего этанола.

Выход 5.8 г (64%), кристаллы белого цвета.

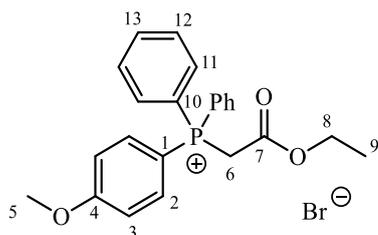
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.40 – 7.29 (м, 11H, Ph, 6), 6.92 (дд, J_{HH/HP} = 8.0, 4.8, 1H, 3), 6.88 (т, J_{HH} = 7.4, 1H, 4), 6.70 (ддд, J_{HH/HP} = 7.2, 4.9, 1.7, 1H, 5), 3.76 (с, 3H, OMe).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): – 16.7.

Общая методика синтеза фосфониевых солей Па,в

К раствору 1.5 г (5.1 ммоль) соответствующего (метоксифенил)дифенилфосфина в 15 мл абсолютного толуола двумя порциями добавили 1.5 мл (14.1 ммоль) этилхлорацетата. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 24 ч. Выпавший в результате реакции осадок отфильтровали и промыли (2×5 мл) диэтилового эфира.

Бромид (2-этоксипропан-2-ил)(4-метоксифенил)дифенилфосфония (IIa)



Соединение получено по методике Н с использованием фосфина **Ia**.

Выход 1.618 г (76%), кристаллы белого цвета.

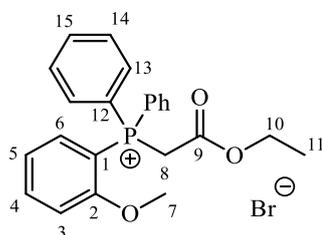
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.05 (т, $J_{\text{HH}} = 6.9$, 3H, **9**), 3.89 (с, 3H, **5**), 4.01 (к, $J_{\text{HH}} = 7.0$, 2H, **8**), 5.56 (д, $J_{\text{HP}} = 14.2$, 2H, **6**), 7.12 – 7.19 (м, 2H, аром), 7.61 – 7.70 (м, 4H, аром), 7.72 – 7.80 (м, 2H, аром), 7.81 – 7.93 (м, 6H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 13.7 (с, **9**), 32.9 (д, $^1J_{\text{CP}} = 56.1$, **6**), 55.9 (с, **5**), 62.6 (с, **8**), 107.2 (д, $^1J_{\text{CP}} = 96.5$, **1**), 116.0 (д, $^3J_{\text{CP}} = 14.4$, **3**), 118.7 (д, $^1J_{\text{CP}} = 89.5$, **10**), 130.1 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.1$, **12**), 133.7 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.7$, **11**), 134.9 (д, $^4J_{\text{CP}} = 3.2$, **13**), 136.1 (д, $^2J_{\text{CP}} = 12.4$, **2**), 164.5 (д, $^2J_{\text{CP}} = 3.8$, **7**), 164.9 (д, $^4J_{\text{CP}} = 3.0$, **4**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 20.4.

HRMS-ESI: найдено: 379.1446 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 379.1458.

Бромид (2-этоксипропан-2-ил)(2-метоксифенил)дифенилфосфония (IIb)



Соединение получено по методике Н с использованием фосфина **Ib**.

Выход 1.995 г (94%), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 0.89 (т, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 3H, **11**), 3.69 (с, 3H, **7**), 3.88 (к, $J_{\text{HH}} = 7.1$, 2H, **10**), 5.05 (д, $J_{\text{HP}} = 14.4$, 2H, **8**), 7.01 – 7.09 (м, 1H, аром), 7.10 – 7.23 (м, 2H, аром), 7.68 – 7.87 (м, 5H, аром), 7.50-7.58 (м, 4H, аром), 7.59 – 7.67 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 15.1 (с, **11**), 34.5 (д, $^1J_{\text{CP}} = 57.2$, **8**), 58.1 (с, **7**), 64.0 (с, **10**), 106.5 (д, $^1J_{\text{CP}} = 92.3$, **1**), 114.1 (д, $^3J_{\text{CP}} = 6.6$, **3**), 119.8 (д, $^1J_{\text{CP}} = 91.0$, **12**), 123.9 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.3$, **5**), 131.5 (д, $^3J_{\text{CP}} = 13.4$, **14**), 134.9 (д, $^2J_{\text{CP}} = 10.9$, **13**), 136.2 (д, $^4J_{\text{CP}} = 3.2$, **15**), 137.3 (д, $^2J_{\text{CP}} = 8.7$, **6**), 139.7 (д, $^4J_{\text{CP}} = 2.3$, **4**), 163.1 (д, $^2J_{\text{CP}} = 2.2$, **2**), 166.2 (д, $^2J_{\text{CP}} = 4.2$, **9**).

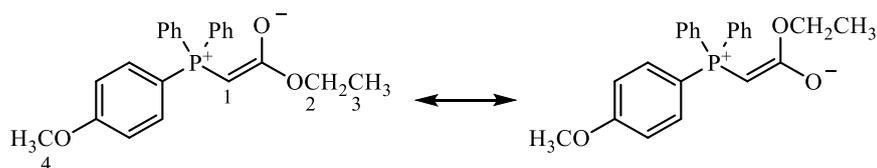
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 20.2.

HRMS-ESI: найдено: 379.1447 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 379.1458.

Общая методика I синтеза фосфониевых илидов **IIIa,b**

К раствору 3.50 ммоль фосфониевой соли в 10 мл абсолютного этанола медленно прибавляли раствор 3.67 ммоль свежеприготовленного этилата натрия в 5 мл абсолютного этанола, поддерживая температуру реакционной смеси 0–5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток растворяли в 25 мл хлористого метилена. Отфильтровывали при пониженном давлении неорганическую соль, промывали 3×15 мл хлористого метилена. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре.

Этил 2-((4-метоксифенил)дифенил-λ⁵-фосфинилиден)ацетат (**IIIa**)



Соединение получено по методике I с использованием соли **IIa**.

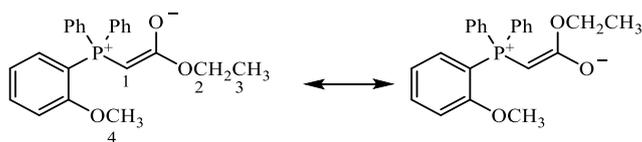
Выход 1.24 г (94%), светло-желтое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.; J/Гц): 1.03 (уш. с, 3H, **3**), 3.08 (уш. с, 1H, **1**), 3.82 (с, 3H, **4**), 3.95 (уш. с, 2H, **2**), 6.95 (дд, *J_{HH/HP}* = 8.9, 2.3, 2H, **5**), 7.39 – 7.48 (м, 4H, аром), 7.49 – 7.59 (м, 4H, аром), 7.60 – 7.70 (м, 4H, аром).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): 17.0 (уш с).

HRMS-ESI: найдено: 379.1447 [M+H]⁺; C₂₃H₂₃O₃P; вычислено: 379.1458.

Этил 2-((2-метоксифенил)дифенил-λ⁵-фосфинилиден)ацетат (**IIIb**)



Соединение получено по методике I с использованием соли **IIb**.

Выход 1.23 г (93%), светло-желтое масло

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.; J/Гц): 0.90 (уш с, 3H, **3**), 2.72 (уш с, 1H, **1**), 3.44 (с, 3H, **4**), 3.85 (уш с, 2H, **2**), 6.91 (дд, *J_{HH/HP}* = 8.3, 5.1, 1H, аром), 7.06 (дд, *J_{HH/HP}* = 8.7, 6.5, 1H, аром), 7.35 – 7.43 (м, 4H, аром), 7.45 – 7.57 (м, 3H, аром), 7.58 – 7.68 (м, 5H, аром).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): 16.8 (уш с).

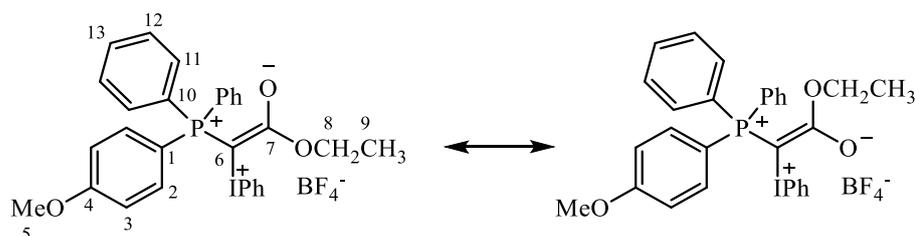
HRMS-ESI: найдено: 379.1447 [M+H]⁺; C₂₃H₂₃O₃P; вычислено: 379.1458.

Общая методика J синтеза фосфониево-иодониевых илидов **IVa,b**

К раствору 1.20 г (3.17 ммоль) ммоль фосфорана в 4 мл абсолютного этанола при температуре 0–5°C прибавляли раствор 1.02 г (3.17 ммоль) фенилиодозоацетата в 6 мл абсолютного этанола и перемешивали в течение 1 ч. К полученному светло-жёлтому

раствору одной порцией добавили 460 мкл (3.68 ммоль) 50%-го водного раствора HBF_4 . Раствор перемешивали в течение 15 мин, добавляли 40 мл диэтилового эфира и перемешивали еще 15 мин, в результате чего из раствора выделялось бледно-жёлтое масло. Реакционную смесь вымораживали в морозильной камере до завершения кристаллизации продукта. Образовавшиеся кристаллы отфильтровали, промыли 3×15 мл диэтилового эфира. Полученный смешанный илид перекристаллизовывали из смеси этанол/ диэтиловый эфир.

Тетрафторборат (1-((4-Метоксифенил)дифенил- λ^5 -фосфинилиден)-2-оксо-2-фенилэтил)(фенил)иодония (IVa)



Соединение получено по методике J с использованием илида **IIIa**.

Выход 1.46г (69%), кристаллы белого цвета.

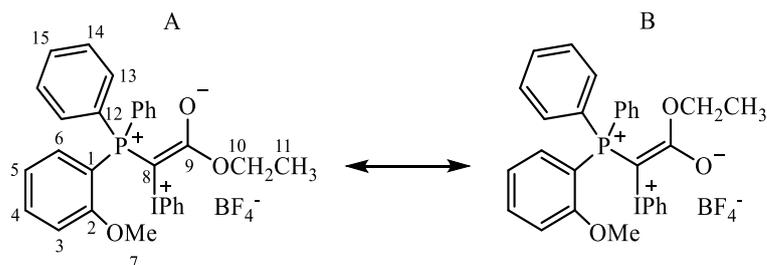
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ м.д.; J/Гц): 0.45, 1.23 (оба уш с, 3H, **9a**, **9b**), 2.75 – 4.25 (м, 2H, **8a**, **8b**), 3.85 (с, 3H, **5**), 7.19 (дт, $J = 2.7, 9.3$, 2H, аром), 7.33 – 7.68 (м, 10H, аром), 7.75 (т, $J = 7.4$, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ м.д., J/Гц): 14.3 (уш с, **9**), 52.5 (уш с, **8**), 55.7 и 60.5 (с, **5a**, **5b**), 113.9 (д, $J = 92.2$, **1**), 115.07 и 115.10 (д, $J = 13.7$, **3a**, **3b**), 119.6 (с, **Ph**), 124.5 (д, $J = 86.8$, **10**), 129.28 и 129.31 (д, $J = 12.7$, **12a**, **12b**), 131.0 (с, **Ph**), 131.2 (с, **Ph**), 132.5 (с, **13**), 132.6 (с, **Ph**), 133.4 (д, $J = 10.0$, **11**), 135.7 (д, $J = 12.0$, **2**), 163.3 (д, $J = 2.8$, **4**), 167.1 (д, $J = 13.1$) и 167.5 (д, $J = 14.3$) (**7a**, **7b**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 26.9, 27.9 (оба уш с).

HRMS-ESI: найдено: 581.0713 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{IO}_3\text{P}^+$; вычислено: 581.0737

Тетрафторборат (1-((2-Метоксифенил)дифенил- λ^5 -фосфинилиден)-2-оксо-2-фенилэтил)(фенил)иодония (IVb)



Соединение получено по методике J с использованием илида **IIIb**.

Выход 1.45 г (69%), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 0.40, 1.16 (оба уш с, 3H, **11A**, **11B**), 3.14 (уш с, 3H, **7**), 4.09 – 3.31 (м, 2H, **10A**, **10B**), 7.12 – 7.21 (м, 1H, аром), 7.25 (дд, $J=5.8$, 8.5, 1H, аром), 7.42 – 7.66 (м, 9H, аром), 7.67 – 7.76 (м, 2H, аром), 7.77 – 7.91 (м, 1H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 19.4 (уш с, **11A**, **11B**), 57.2 (уш с, **10A**, **10B**), 60.7 и 65.6 (с, **7A**, **7B**), 116.3 (д, $J = 93.6$, **1**) 118.5 (д, $J = 6.1$, **3**), 124.3 (с, **Ph**), 126.7 (д, $J = 12.6$, **5**) 129.9 (д, $J = 89.5$, **12**), 134.3 (д, $J = 13.1$, **14**), 136.1 (д, $J = 3.6$, **4**), 136.2 (с, **15**), 137.2 (с, **Ph**), 137.8 (д, $J = 10.7$, **13**), 138.2 (с, **Ph**), 141.0 (д, $J = 9.3$, **6**), 142.0 (с, **Ph**), 165.9 (д, $J = 2.5$, **2**), 172.3 (д, $J = 13.3$) и 172.8 (д, $J = 13.9$) (**9A**, **9B**).

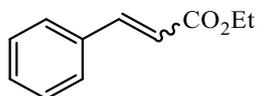
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 26.8, 27.9 (оба уш с).

HRMS-ESI: найдено: 581.0713 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{IO}_3\text{P}^+$; вычислено: 581.0737.

Общая методика К проведения реакции фосфониевых илидов **10c,e** и **IIIa,b** с бензальдегидом

К 0.075M раствору фосфониевого илида в сухом толуоле добавили необходимое количество бензальдегида. Реакционную смесь перемешивали при температуре 90 °C до окончания реакции (контроль ТСХ). Удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли методом колоночной хроматографии в системе гексан – этилацетат (1 : 1).

Этил 3-фенилакрилат [157]



Соединение получено по методике К с использованием следующих илидов:

илид **10c** (153 мг, 0.42 ммоль), бензальдегид (0.34 ммоль). Выход алкена 54 мг (91%, $E/Z = 96:4$), бесцветное масло;

илид **IIIa** (200 мг, 0.53 ммоль), бензальдегид (0.42 ммоль). Выход алкена 68 мг (96%, $E/Z = 95:5$), бесцветное масло;

илид **IIIb** (210 мг, 0.55 ммоль), бензальдегид (0.47 ммоль). Выход алкена 74 мг (95%, $E/Z = 96:4$), бесцветное масло;

Этил 3-фенилакрилат:

E-изомер:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.33 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2CH_3), 4.26 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2CH_3), 6.44 (д, $J = 16.0$, 1H, CHCHCOOEt), 7.34 – 7.42 (м, 3H, **Ph**), 7.47 – 7.54 (м, 2H, **Ph**), 7.69 (д, $J = 16.1$, 1H, CHCOOEt).

Z-изомер:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.23 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2CH_3), 4.17 (к, $J = 7.2$, 2H, OCH_2CH_3), 5.94 (д, $J = 12.6$, 1H, CHCHCOOEt), 6.93 (д, $J = 12.6$, 1H, CHCOOEt), 7.24 – 7.65 (м, 5H, Ph).

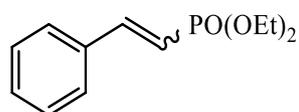
Илид **10c**. Выход фосфиноксида 88 мг (89%), белые кристаллы

10-Фенилфеноксафосфинин 10-оксид:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 7.24 (тт, $J = 1.3$, 7.4, 2H, аром), 7.36 (ддд, $J = 1.0$, 5.8, 8.5, 2H, аром), 7.43 (дд, $J = 3.0$, 7.3, 2H, аром), 7.47 (дд, $J = 1.8$, 7.2, 1H, аром), 7.57 – 7.68 (м, 4H, аром), 7.75 (ддд, $J = 1.7$, 7.7, 13.2, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): – 0.6.

Диэтилстирилфосфонат [158]



Соединение получено по методике К с использованием илида **11e** (185 мг, 0.43 ммоль) и бензальдегида (0.29 ммоль). Выход 61 мг (88%, $E/Z = 85:15$), бесцветное масло.

E-изомер:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.35 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 4.07 – 4.18 (м, 4H, OCH_2CH_3), 6.25 (т, $J = 17.6$, 1H, CHCHPO(OEt)_2), 7.23 – 7.58 (м, 6H, CH + Ph).

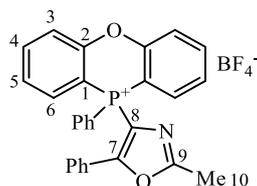
Z-изомер:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 1.17 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 3.99 (тт, $J = 6.5$, 8.2, 4H, OCH_2CH_3), 5.80 (дд, $J = 14.2$, 15.6, 1H, CHCHPO(OEt)_2), 7.17 – 7.71 (м, 6H, CH + Ph).

Тетрафторборат

10-(2-метил-5-фенилоксазол-4-ил)-10-фенил-10H-

феноксафосфинина (14a)



В кварцевом реакторе приготовили раствор 290 мг смешанного илида **12a** в 5 мл ацетонитрила (HPLC). Полученную смесь облучали УФ с длиной волны $\lambda = 365$ нм до окончания реакции (контроль ТСХ). Реакционную смесь разделяли методом градиентной колоночной хроматографии в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 2,5:1 \rightarrow 2:1.

Выход 46 мг (21 %), кристаллы бежевого цвета.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 2.66 (с, 3H, **10**), 7.04 – 7.13 (м, 4H, аром), 7.21 (ддд, $J = 2.6, 4.5, 8.8$, 1H, аром), 7.32 (тдд, $J = 1.0, 2.2, 7.3$, 2H, аром), 7.53 (ддд, $J = 1.0, 6.6, 8.4$, 2H, аром), 7.57 – 7.65 (м, 2H, аром), 7.66 – 7.71 (м, 1H, аром), 7.73 – 7.85 (м, 6H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 13.6 (с, **10**), 97.9 (д, $J = 95.9$, **1**), 115.0 (д, $J = 143.1$, **8**), 119.3 (д, $J = 99.5$, **PPh**), 119.2 (д, $J = 6.3$, **3**), 124.6 (с, **Ph**), 126.0 (д, $J = 11.8$, **5**), 127.9 (с, **Ph**), 128.5 (с, **Ph**), 129.9 (д, $J = 14.4$, **PPh**), 130.4 (с, **Ph**), 132.3 (д, $J = 6.4$, **6**), 133.5 (д, $J = 12.4$, **PPh**), 134.9 (с, **PPh**), 137.2 (с, **4**), 155.3 (д, $J = 2.5$, **2**), 163.8 (д, $J = 13.1$, **7**), 164.1 (с, **9**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): – 20.4.

HRMS-ESI: найдено: 434.1300 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{P}^+$; вычислено: 434.1304

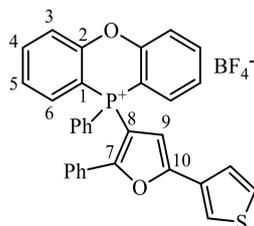
Общая методика L гетероциклизации смешанных илидов **12a-c,e** с алкинами

В виале приготовили раствор смешанного илида (0.15M) и алкина в дихлорметане (для бензоильного илида при добавлении соответствующего количества растворителя полного растворения не наблюдалось). Смесь облучали УФ с длиной волны $\lambda = 365$ нм до инициирования реакции (наблюдается изменение окраски раствора), после чего оставляли при комнатной температуре на сутки. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученные продукты очищали методами колоночной и препаративной тонкослойной хроматографии.

Взаимодействие илида **12a** с 3-этинилтиофеном

Соединения были синтезированы по общей методике L с использованием илида **12a** (0.183 г, 0.27 ммоль) и 3-этинилтиофена (0.80 ммоль). Остаток после удаления растворителя очищали колоночной хроматографией на силикагеле в две стадии: сначала градиентом дихлорметана и ацетонитрила (100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1), а затем градиентом дихлорметана и метанола (75:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1).

Тетрафторборат 10-фенил-10-(2-фенил-5-(тиофен-3-ил)фуран-3-ил)-10H-феноксафосфинина (**14aa'**)



Выход 0.066 г (42%), коричневый аморфный порошок.

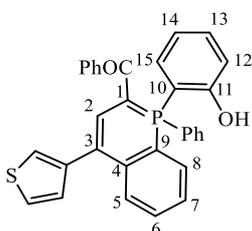
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 6.93 (д, $J = 3.6$, 1H, **9**), 6.99 – 7.05 (м, 2H, аром), 7.09 (т, $J = 7.7$, 2H, аром), 7.22 (т, $J = 6.9$, 1H, аром), 7.35 (дд, $J = 5.1, 2.9$, 1H, аром), 7.37 – 7.46 (м, 3H, аром), 7.48 – 7.56 (м, 2H, аром), 7.63 – 7.86 (м, 10H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 99.0 (д, $J = 96.2$, **1**), 99.7 (д, $J = 115.3$, **8**), 108.1 (д, $J = 13.5$, **9**), 119.1 (д, $J = 6.4$, **3**), 119.7 (д, $J = 99.3$, **PPh_i**), 122.3 (с, аром), 124.5 (с, аром), 126.1 (д, $J = 11.8$, **5**), 126.5 (с, аром), 127.0 (с, аром), 127.9 (с, аром), 128.1 (с, аром), 129.1 (с, аром), 130.0 (с, аром), 130.3 (д, $J = 14.1$, **PPh_m**), 131.9 (д, $J = 6.5$, **6**), 132.4 (д, $J = 12.0$, **PPh_o**), 135.0 (д, $J = 3.3$, **PPh_p**), 136.9 (с, **4**), 153.0 (д, $J = 15.9$, **10**), 155.2 (с, **2**), 162.2 (д, $J = 18.8$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): -18.4 .

HRMS-ESI: найдено: 501.1069 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{PS}^+$; вычислено: 501.1073

(1-(2-Гидроксифенил)-1-фенил-4-(тиофен-3-ил)-1 λ^5 -фосфинолин-2-ил)(фенил)метанон (16аа')



Выход 0.003 г (2%) желтое масло.

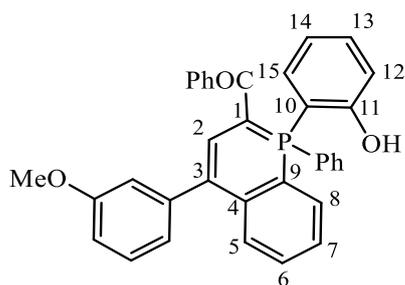
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 6.68 (ддд, $J = 1.7, 7.8, 15.6$, 1H, **15**), 6.85 (т, $J = 7.5$, 1H, **14**), 7.10 – 7.12 (м, 1H, аром), 7.13 (д, $J = 27.6$, 1H, **2**), 7.12 – 7.15 (м, 1H, **12**), 7.18 – 7.24 (м, 3H, **7, 8**, аром), 7.34 (дд, $J = 3.1, 4.9$, 1H, аром), 7.41 – 7.46 (м, 2H, аром), 7.46 – 7.51 (м, 2H, **6, 13**), 7.52 – 7.58 (м, 3H, **5, PPh_m**), 7.58 – 7.65 (м, 1H, **PPh_p**), 7.75 (д, $J = 6.4$, 2H, аром), 7.90 (дд, $J = 7.8, 13.4$, 2H, **PPh_o**), 12.7 (уш. с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 75.4 (д, $J = 98.3$, **1**), 110.1 (д, $J = 91.1$, **9**), 111.1 (д, $J = 82.9$, **10**), 114.9 (д, $J = 10.4$, **3**), 118.8 (д, $J = 12.5$, **14**), 119.6 (д, $J = 7.2$, **12**), 121.6 (с, аром), 123.2 (д, $J = 98.0$, **PPh_i**), 124.6 (с, аром), 124.8 (д, $J = 12.4$, **7**), 125.3 (д, $J = 8.1$, **5**), 127.5 (с, аром), 128.7 (с, аром), 128.8 (д, $J = 13.6$, **PPh_m**), 129.2 (с, аром), 129.8 (с, аром), 131.4 (д, $J = 6.3$, **2**), 131.7 (д, $J = 2.0$, **6**), 132.0 (д, $J = 3.2$, **PPh_p**), 132.1 (д, $J = 11.2$, **PPh_o**), 133.1 (д, $J = 8.1$, **8**), 134.3 (д, $J = 2.7$, **13**), 134.5 (д, $J = 10.4$, **15**), 138.8 (д, $J = 9.5$, **ССО**), 140.8 (д, $J = 4.8$, **4**), 141.8 (с, аром), 159.7 (с, **11**), 188.2 (д, $J = 5.2$, **СО**),

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): -1.7 .

HRMS-ESI: найдено: 502.1132 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{PS}$; вычислено: 502.1156.

(1-(2-Гидроксифенил)-4-(3-метоксифенил)-1-фенил-1 λ^5 -фосфинолин-2-ил)(фенил)метанон (16ab⁶)



Соединение получено по методике L с использованием илида **12a** (0.175 г, 0.26 ммоль) и 3-метоксифенилацетилена (0.75 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1.

2) Тонкослойная препаративная хроматография в системе гексан – этилацетат: 2.5:1

Выход 0.007 г (5 %), желтое масло.

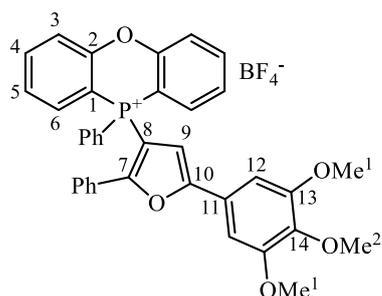
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 3.84 (с, 3H, OCH_3), 6.70 (ддд, $J = 15.6, 7.9, 1.7$, 1H, **15**), 6.82 – 6.86 (м, 1H, аром), 6.86 – 6.89 (м, 1H, **14**), 6.92 (дд, $J = 2.6, 1.7$, 1H, аром), 6.96 (дт, $J = 7.6, 1.2$, 1H, аром), 7.06 (д, $J = 27.5$, 1H, **2**), 7.13 (ддд, $J = 8.4, 5.9, 1.2$, 1H, **12**), 7.16 – 7.24 (м, 2H, **7, 8**), 7.30 (д, $J = 8.1$, 1H, аром), 7.40 – 7.45 (м, 3H, аром), 7.45 – 7.47 (м, 2H, **5, 6**), 7.50 (ддт, $J = 8.4, 7.0, 1.5$, 1H, **13**), 7.53 – 7.58 (м, 2H, PPh_m), 7.59 – 7.64 (м, 1H, PPh_p), 7.76 (дд, $J = 2.1, 7.5$, 2H, аром), 7.92 (ддд, $J = 14.2, 8.5, 1.4$, 2H, PPh_o).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$): 54.7 (с, OCH_3), 75.3 (д, $J = 98.1$, **1**), 110.1 (д, $J = 91.3$, **9**), 111.2 (д, $J = 82.3$, **10**), 111.3 (с, аром), 114.9 (с, аром), 118.8 (д, $J = 12.3$, **14**), 119.6 (д, $J = 7.3$, **12**), 120.4 (д, $J = 10.4$, **3**), 121.7 (с, аром), 123.1 (д, $J = 97.6$, PPh_i), 124.8 (д, $J = 12.3$, **7**), 125.6 (д, $J = 8.2$, **5**), 127.5 (с, аром), 128.7 (с, аром), 128.8 (д, $J = 13.3$, PPh_m), 129.3 (с, аром), 129.8 (с, аром), 131.2 (д, $J = 6.4$, **2**), 131.6 (д, $J = 2.3$, **6**), 132.0 (д, $J = 3.2$, PPh_p), 132.1 (д, $J = 10.9$, PPh_o), 133.1 (д, $J = 8.2$, **8**), 134.3 (д, $J = 2.7$, **13**), 134.4 (д, $J = 10.4$, **15**), 138.7 (д, $J = 9.5$, C=O), 140.8 (д, $J = 4.5$, **4**), 142.8 (д, $J = 2.3$, аром), 159.2 (с, COMe), 159.7 (д, $J = 5.0$, **11**), 188.2 (д, $J = 5.0$, CO).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): – 1.5.

HRMS-ESI: найдено: 527.1765 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{P}$; вычислено: 527.1771.

Тетрафторборат 10-фенил-10-(2-фенил-5-(3,4,5-триметоксифенил)фуран-3-ил)-10H-феноксафосфинина (14ас')



Соединение получено по методике L с использованием илзда **12a** (0.125 г, 0.18 ммоль) и 3,4,5-триметоксифенилацетилена (0.35 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1.

2) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$: 75:1 \rightarrow 50:1

Выход 0.052 г (52 %), коричневый аморфный порошок.

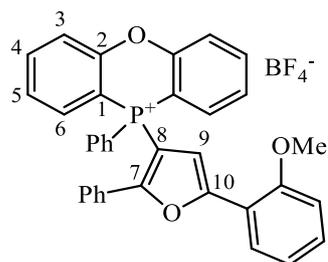
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.86 (с, 3H, OMe^2), 3.93 (с, 6H, OMe^1), 7.04 (д, $J = 7.8$, 2H, аром), 7.07 (с, 2H, **12**), 7.10 (т, $J = 7.7$, 2H, аром), 7.23 (т, $J = 7.4$, 1H), 7.28 (д, $J = 3.6$, 1H, **9**), 7.39 (тд, $J = 6.7$, 8.6, 2H, аром), 7.48 (т, $J = 7.3$, 2H, аром), 7.63 – 7.80 (м, 7H, аром), 7.85 (ддд, $J = 1.6$, 7.9, 14.6, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 56.49 (с, OMe^1), 60.90 (с, OMe^2), 99.5 (д, $J = 95.9$, **1**), 100.8 (д, $J = 115.9$, **8**), 102.4 (с, **12**), 108.8 (д, $J = 12.2$, **9**), 119.5 (д, $J = 6.2$, **3**), 120.2 (д, $J = 99.8$, PPh_i), 123.7 (с, **11**), 126.5 (д, $J = 11.2$, **5**), 127.6 (с, аром), 128.3 (с, аром), 128.7 (с, аром), 130.4 (с, аром), 130.7 (д, $J = 14.5$, PPh_m), 132.6 (д, $J = 6.1$, **6**), 133.0 (д, $J = 12.2$, PPh_o), 135.5 (с, PPh_p), 137.3 (д, $J = 2.7$, **4**), 139.1 (с, **14**), 153.7 (с, **13**), 155.6 (д, $J = 2.5$, **2**), 156.7 (д, $J = 15.5$, **10**), 162.8 (д, $J = 19.8$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 18.5.

HRMS-ESI: найдено: 585.1823 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{P}^+$; вычислено: 585.1825

Тетрафторборат 10-(5-(2-метоксифенил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10H-феноксафосфинина (14ae')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12a** (0.1 г, 0.15 ммоль) и 2-метоксифенилацетилена (0.41 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1.

2) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$: 75:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1.

Выход 0.037 г (41 %), коричневый аморфный порошок.

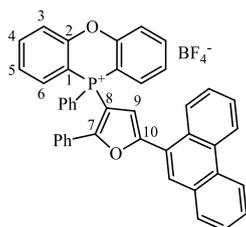
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.77 (с, 3H, OCH_3), 6.83 (д, $J = 3.6$, 1H, **9**), 6.91 (дд, $J = 1.7, 8.9$, 2H, аром), 6.98 – 7.04 (м, 2H, аром), 7.05 – 7.14 (м, 2H, аром), 7.20 (тд, $J = 1.5, 7.3$, 1H, аром), 7.25 – 7.46 (м, 2H, аром), 7.52 (дд, $J = 6.6, 8.5$, 2H, аром), 7.60 – 7.84 (м, 11H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 55.0 (с, OCH_3), 98.7 (д, $J = 95.9$, **1**), 100.7 (д, $J = 115.9$, **8**), 106.8 (д, $J = 13.3$, **9**), 114.1 (с, аром), 119.4 (д, $J = 6.3$, **3**), 120.4 (д, $J = 6.9$, аром), 126.1 (с, аром), 126.2 (д, $J = 11.9$, **5**), 127.0 (с, аром), 128.0 (д, $J = 2.5$, аром), 130.2 (с, аром), 130.3 (д, $J = 14.0$, PPh_m), 131.5 (д, $J = 6.3$, **6**), 132.4 (д, $J = 11.9$, PPh_o), 135.1 (д, $J = 3.2$, PPh_p), 137.3 (д, $J = 2.0$, **4**), 155.3 (д, $J = 2.7$, **2**), 156.3 (д, $J = 15.4$, **10**), 160.1 (с, COMe), 162.4 (д, $J = 19.2$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): – 18.2.

HRMS-ESI: найдено: 525.1617 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 525.1614.

Тетрафторборат **10-(5-(фенантрен-9-ил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10H-феноксафосфинина (14ag')**



Соединение получено по методике L с использованием илида **12a** (0.1 г, 0.15 ммоль) и 9-этинилфенантрена (0.34 ммоль). Очистка проводилась градиентной колоночной хроматографией в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1.

Выход 0.050 г (50 %), коричневый аморфный порошок.

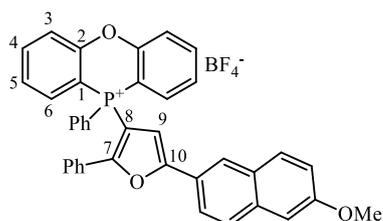
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.03 (с, 1H, **9**), 7.07 – 7.27 (м, 4H, аром), 7.35 – 8.12 (м, 19H, аром), 8.25 (с, 1H, аром), 8.38 (с, 1H, аром), 8.69 (дд, $J = 8.0, 38.7$, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 98.8 (д, $J = 95.6$, **1**), 99.3 (д, $J = 115.8$, **8**), 113.0 (д, $J = 12.7$, **9**), 117.8 (с, аром), 119.2 (д, $J = 6.2$, **3**), 120.0 (д, $J = 99.2$, PPh_i), 121.9 (с, аром), 122.6 (с, аром), 123.9 (с, аром), 125.4 (с, аром), 126.3 (д, $J = 11.6$, **5**), 126.6 (д, $J = 4.7$, аром),

127.0 (с, аром), 127.1 (с, аром), 127.5 (с, аром), 128.0 (с, аром), 128.2 (с, аром), 128.5 (с, аром), 129.2 (с, аром), 129.6 (с, аром), 130.2 (д, $J = 7.7$, аром), 130.3 (д, $J = 6.0$, аром), 130.4 (д, $J = 13.7$, **PPh_m**), 130.8 (с, аром), 132.0 (д, $J = 6.2$, **6**), 132.6 (д, $J = 11.7$, **PPh_o**), 133.3 (с, аром), 135.0 (с, **PPh_p**), 137.1 (с, **4**), 155.2 (с, **2**), 156.0 (д, $J = 15.6$, **10**), 163.8 (д, $J = 18.7$, **7**).
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): -18.3 .

HRMS-ESI: найдено: 595.1819 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{42}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{P}^+$; вычислено: 595.1821.

Тетрафторборат 10-(5-(6-метоксинафтален-2-ил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10Н-феноксафосфинина (14ah')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12a** (0.1 г, 0.15 ммоль) и 2-этинил-6-метоксинафталина (0.28 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1.

2) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$: 75:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1.

Выход 0.040 г (40 %), коричневый аморфный порошок.

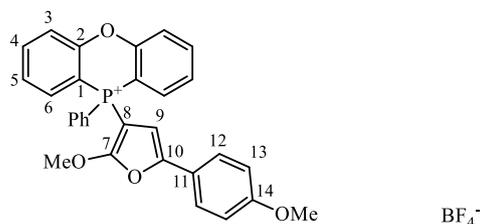
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.94 (с, 3H, **OMe**), 7.03 – 7.20 (м, 7H, аром), 7.26 (д, $J = 6.9$, 1H, аром), 7.44 (т, $J = 7.1$, 2H, аром), 7.54 (дд, $J = 6.5$, 8.7, 2H, аром), 7.68 – 7.89 (м, 12H, аром), 8.23 (с, 1H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 55.5 (с, **OMe**), 99.6 (д, $J = 96.0$, **1**), 100.6 (д, $J = 115.7$, **8**), 106.1 (с, аром), 108.7 (д, $J = 13.5$, **9**), 119.8 (д, $J = 3.6$, **3**), 119.9 (с, аром), 120.4 (д, $J = 99.2$, **PPh_i**), 123.0 (с, аром), 123.4 (с, аром), 124.3 (с, аром), 126.8 (д, $J = 11.9$, **5**), 127.7 (с, аром), 127.9 (с, аром), 128.6 (с, аром), 128.7 (с, аром), 128.8 (с, аром), 130.3 (с, аром), 130.8 (с, аром), 131.0 (д, $J = 14.1$, **PPh_m**), 132.4 (д, $J = 6.4$, **6**), 133.1 (д, $J = 11.9$, **PPh_o**), 135.1 (с, аром), 135.7 (д, $J = 3.2$, **PPh_p**), 137.7 (д, $J = 2.0$, **4**), 155.9 (д, $J = 2.7$, **2**), 157.3 (д, $J = 15.2$, **10**), 158.8 (с, **COMe**), 163.3 (д, $J = 19.2$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): -18.4 .

HRMS-ESI: найдено: 575.1764 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}^+$; вычислено: 575.1771.

Тетрафторборат 10-(2-метокси-5-(4-метоксифенил)фуран-3-ил)-10-фенил-10Н-феноксафосфинина (14bd')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12b** (0.200 г, 0.31 ммоль) и 4-метоксифенилацетилена (0.65 ммоль). Очистка проводилась градиентной колоночной хроматографией в системе CH₂Cl₂ – MeOH: 75:1 → 50:1 → 25:1

Выход 0.085 г (48 %), бежевое масло.

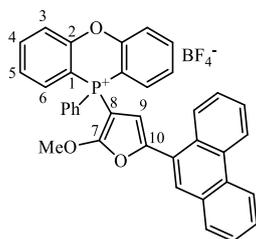
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.82 (с, 3H, OMe²), 4.11 (с, 3H, OMe¹), 6.33 (д, J = 3.2, 1H, **9**), 6.91 (д, J = 8.9, 2H, **13**), 7.49 (д, J = 8.8, 2H, **12**), 7.55 – 7.63 (м, 4H, аром), 7.69 – 7.82 (м, 5H, аром), 7.83 – 7.97 (м, 4H, аром).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 54.8 (с, OMe²), 58.8 (с, OMe¹), 73.3 (д, J = 127.9, **8**), 99.7 (д, J = 96.6, **1**), 103.5 (д, J = 11.2, **9**), 113.9 (с, **13**), 119.2 (д, J = 6.3, **3**), 119.7 (д, J = 99.7, PPh_i), 120.5 (с, **11**), 124.8 (с, **12**), 125.9 (д, J = 12.1, **5**), 130.1 (д, J = 14.3, PPh_m), 131.8 (д, J = 6.7, **6**), 132.6 (д, J = 12.5, PPh_o), 134.9 (д, J = 3.6, PPh_p), 136.7 (с, **4**), 147.9 (с, **10**), 155.3 (с, **2**), 159.4 (с, **14**), 164.7 (д, J = 15.2, **7**).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): – 19.6.

HRMS-ESI: найдено: 479.1408 [M]⁺: C₃₀H₂₄O₄P⁺; вычислено: 479.1407.

Тетрафторборат 10-(2-метокси-5-(фенантрен-9-ил)фуран-3-ил)-10-фенил-10Н-феноксафосфинина (14bg')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12b** (0.100 г, 0.16 ммоль) и 9-этинилфенантрена (0.47 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе CH₂Cl₂ – MeCN: 100:1 → 50:1 → 25:1 → 15:1 → 10:1

2) Градиентная колоночная хроматография в системе CH₂Cl₂ – MeOH: 75:1 → 50:1 → 25:1.

Выход 0.086 г (86 %), бежевое масло.

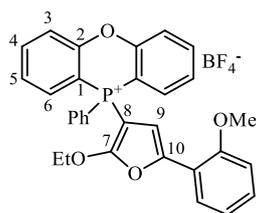
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.15 (с, 3Н, OCH_3), 6.49 (д, $J = 3.1$, 1Н, **9**), 7.53 – 7.77 (м, 11Н, аром), 7.80 – 7.90 (м, 4Н, аром), 7.94 (дд, $J = 1.4$, 7.8, 1Н, аром), 7.99 (ддд, $J = 1.6$, 7.9, 14.8, 2Н, аром), 8.03 (с, 1Н, аром), 8.23 (дд, $J = 1.9$, 8.1, 1Н, аром), 8.63 (д, $J = 8.3$, 1Н, аром), 8.70 (дд, $J = 1.4$, 8.0, 1Н, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 59.0 (с, OCH_3), 73.0 (д, $J = 128.6$, **8**), 99.8 (д, $J = 96.7$, **1**), 110.0 (д, $J = 11.2$, **9**), 117.8 (с, аром), 119.1 (д, $J = 6.3$, **3**), 119.9 (д, $J = 99.6$, PPh_i), 121.9 (с, аром), 122.5 (с, аром), 124.0 (с, аром), 125.3 (с, аром), 126.0 (д, $J = 11.8$, **5**), 126.5 (д, $J = 3.5$, аром), 127.0 (с, аром), 127.2 (с, аром), 128.7 (с, аром), 128.8 (с, аром), 128.9 (с, аром), 130.1 (д, $J = 14.1$, PPh_m), 130.1 (с, аром), 130.2 (с, аром), 130.4 (с, аром), 132.0 (д, $J = 6.8$, **6**), 132.7 (д, $J = 12.5$, PPh_o), 134.8 (д, $J = 3.3$, PPh_p), 136.6 (д, $J = 2.1$, **4**), 147.2 (д, $J = 15.2$, **10**), 155.3 (д, $J = 2.7$, **2**), 165.7 (д, $J = 14.6$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 19.6.

HRMS-ESI: найдено: 549.1598 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{P}^+$ вычислено: 549.1614.

Тетрафторборат 10-(2-этокси-5-(2-метоксифенил)фуран-3-ил)-10-фенил-10Н-феноксафосфинина (14се⁺)



Соединение получено по методике L с использованием илида **12c** (0.100 г, 0.15 ммоль) и 2-метоксифенилацетилена (0.38 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeCN}$: 100:1 → 50:1 → 25:1 → 15:1 → 10:1.

2) Градиентная колоночная хроматография в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$: 75:1 → 50:1 → 25:1.

Выход 0.070 г (79 %), коричневое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.15 (т, $J = 7.1$, 3Н, OCH_2CH_3), 3.83 (с, 3Н, OCH_3), 4.49 (к, $J = 7.0$, 2Н, OCH_2CH_3), 6.68 (д, $J = 3.1$, 1Н, **9**), 6.93 (дд, $J = 1.0$, 8.4, 1Н, аром), 6.99 (тд, $J = 1.0$, 7.6, 1Н, аром), 7.26 (ддд, $J = 1.6$, 7.6, 9.0, 1Н, аром), 7.53 – 7.65 (м, 5Н, аром), 7.67 – 7.77 (м, 5Н, аром), 7.81 (ддд, $J = 1.7$, 7.8, 14.5 2Н, PPh_o), 7.88 – 7.96 (м, 2Н, аром).

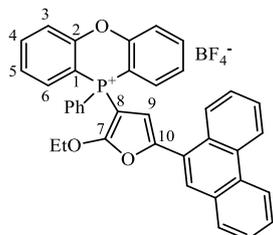
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.9 (с, OCH_2CH_3), 55.2 (с, OCH_3), 68.8 (с, OCH_2CH_3), 73.3 (д, $J = 128.3$, **8**), 99.8 (д, $J = 96.7$, **1**), 109.7 (д, $J = 12.3$, **9**), 110.7 (с, аром), 116.5 (с, аром), 119.4 (д, $J = 6.3$, **3**), 119.8 (д, $J = 100$, PPh_i), 120.4 (с, аром), 124.8 (с, аром), 125.9 (д, $J = 11.9$, **5**), 128.9 (с, аром), 130.1 (д, $J = 14.1$, PPh_m), 131.7 (д, $J = 6.7$, **6**), 132.7

(д, $J = 12.4$, PPh_o), 135.1 (с, PPh_p), 136.9 (д, $J = 2.1$, **4**), 155.1 (с, **2**), 155.3 (с, **10**), 155.4 (с, $COMe$), 164.6 (с, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): – 19.6

HRMS-ESI: найдено: 493.1543 $[M]^+$; $C_{31}H_{26}O_4P^+$; вычислено: 493.1563.

Тетрафторборат 10-(2-этокси-5-(фенантрен-9-ил)фуран-3-ил)-10-фенил-10Н-феноксафосфинина (14сg')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12с** (0.100 г, 0.15 ммоль) и 9-этинилфенантрена (0.38 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Градиентная колоночная хроматография в системе $CH_2Cl_2 - MeCN$: 100:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1 \rightarrow 15:1 \rightarrow 10:1.

2) Градиентная колоночная хроматография в системе $CH_2Cl_2 - MeOH$: 75:1 \rightarrow 50:1 \rightarrow 25:1.

Выход 0.087 г (87 %), коричневое масло.

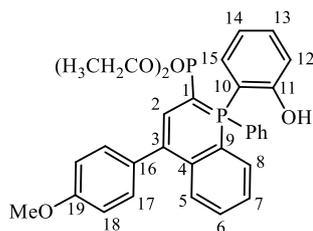
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Γ): 1.14 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2CH_3), 4.53 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2CH_3), 6.55 (д, $J = 3.0$, 1H, **9**), 7.53 – 7.77 (м, 11H, аром), 7.80 – 7.91 (м, 4H, аром), 7.95 (ддд, $J = 1.5, 3.8, 8.0$, 2H, аром), 7.99 (дд, $J = 1.6, 7.8$, 1H, аром), 8.02 (с, 1H, аром), 8.22 (дд, $J = 1.6, 8.0$, 1H, аром), 8.61 (д, $J = 8.3$, 1H, аром), 8.68 (дд, $J = 1.6, 8.2$, 1H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Γ): 14.0 (с, OCH_2CH_3), 69.0 (с, OCH_2CH_3), 73.4 (д, $J = 128.2$, **8**), 99.8 (д, $J = 96.7$, **1**), 109.9 (д, $J = 11.1$, **9**), 119.3 (д, $J = 6.2$, **3**), 119.9 (д, $J = 100.5$, PPh_i) 128.2 (с, аром), 122.0 (с, аром), 122.6 (с, аром), 124.1 (с, аром), 125.4 (с, аром), 126.1 (д, $J = 12.0$, **5**), 126.7 (д, $J = 4.7$, аром), 127.1 (с, аром), 127.3 (с, аром), 128.7 (с, аром), 128.8 (с, аром), 129.0 (с, аром), 130.1 (д, $J = 14.2$, PPh_m), 130.1 (с, аром), 130.2 (с, аром), 130.5 (с, аром), 132.1 (д, $J = 6.8$, **6**), 132.8 (д, $J = 12.5$, PPh_o), 134.9 (д, $J = 3.4$, PPh_p), 136.8 (д, $J = 1.7$, **4**), 147.2 (д, $J = 15.5$, **10**), 155.4 (с, **2**), 165.4 (д, $J = 14.8$, **7**).

Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): – 19.7.

HRMS-ESI: найдено: 563.1749 $[M]^+$; $C_{38}H_{28}O_3P^+$; вычислено: 563.1771.

Диэтил (1-(2-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1-фенил-1λ⁵-фосфинолин-2-ил)фосфонат (16ed')



Соединение получено по методике L с использованием иллада **12e** (0.300 г, 0.42 ммоль) и 4-этиниланизола (1.25 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

- 1) Колоночная хроматография в системе PhH → CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ – MeOH (100:1)
- 2) Градиентная колоночная хроматография в системе пентан – этилацетат: 10:1 → 5:1 → 4:1.

Выход 0.009 г (4 %), желтое масло.

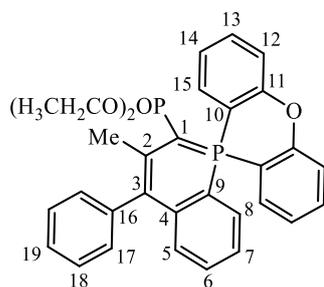
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.10 (тд, J=7.1, 0.6, 3H, OCH₂CH₃), 1.34 (тд, J=7.1, 0.7, 3H, OCH₂CH₃), 3.61 – 3.79 (м, 2H, OCH₂CH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.97 – 4.14 (м, 2H, OCH₂CH₃), 6.68 (дд, J = 30.6, 18.0, 1H, **2**), 6.69 (ддд, J = 15.9, 7.9, 1.8, 1H, **15**), 6.87 (тдд, J = 7.2, 1.9, 1.1, 1H, **14**), 6.93 (д, J = 8.6, 2H, **18**), 6.99 – 7.10 (м, 3H, **7, 8, 12**), 7.27 (д, J = 8.6, 2H, **17**), 7.30 – 7.38 (м, 2H, **5, 6**), 7.41 (ддт, J = 8.6, 7.2, 1.6, 1H, **13**), 7.57 (тдд, J = 6.9, 3.2, 2.1, 2H, **Ph_m**), 7.61 – 7.67 (м, 1H, **Ph_p**), 7.92 (ддд, J = 14.0, 8.3, 1.5, 2H, **Ph_o**), 11.16 (уш. с, 1H, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 15.8 (д, J = 7.1, OCH₂CH₃), 16.2 (д, J = 7.0, OCH₂CH₃), 39.1 (дд, J = 208.5, 100.8, **1**), 55.2 (с, , OCH₃), 61.1 (д, J = 4.5, OCH₂CH₃), 62.0 (д, J = 6.3, OCH₂CH₃), 107.8 (дд, J = 92.6, 9.4, **9**), 113.6 (с, **18**), 116.3 (с, **3**), 116.7 (д, J = 84.0, **10**), 119.9 (д, J = 12.3, **14**), 120.8 (д, J = 7.5, **12**), 123.9 (д, J = 12.7, **7**), 124.7 (д, J = 7.9, **5**), 128.6 (д, J = 13.3, **Ph_m**), 129.0 (д, J = 96.6, **Ph_i**), 131.0 (с, **17**), 131.1 (д, J = 1.9, **6**), 131.7 (д, J = 2.5, **2**), 132.3 (д, J = 3.1, **Ph_p**), 132.4 (дд, J = 8.4, 3.0, **8**), 133.2 (д, J = 11.3, **Ph_o**), 133.9 (д, J = 2.5, **13**), 134.8 (с, **16**), 135.4 (д, J = 10.5, **15**), 141.4 (дд, J = 5.3, 1.3, **4**), 157.7 (д, J = 4.5, **11**), 158.0 (с, **19**).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): 10.2 (д, J_{PP} = 52.4), 30.8 (д, J_{PP} = 52.4).

HRMS-ESI: найдено: 559.1786 [M+H]⁺; C₃₂H₃₂O₅P₂; вычислено: 559.1798.

Диэтил (3'-метил-4'-фенил-10 λ ⁵-спиро[феноксофосфинин-10,1'-фосфинолин]-2'-ил)фосфонат (17ei')



Соединение получено по методике L с использованием илида **12e** (0.250 г, 0.35 ммоль) и проп-1-ин-1-илбензола (1.0 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

- 1) Колоночная хроматография в системе PhH \rightarrow CH₂Cl₂ \rightarrow CH₂Cl₂ – MeOH (100:1)
- 2) Градиентная колоночная хроматография в системе пентан – этилацетат: 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 3:1 \rightarrow 2.5:1.

Выход 0.008 г (4 %), желтое масло.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.04 (т, $J = 7.0$, 6H, OCH₂CH₃), 2.04 (д, $J = 1.8$, 3H, CH₃), 3.58 (дкд, $J = 8.8, 7.1, 1.6$, 4H, OCH₂CH₃), 6.74 (дд, $J = 8.3, 5.9$, 1H, **5**), 6.82 – 6.90 (м, 1H, **7**), 7.05 (ддд, $J = 15.5, 7.8, 1.4$, 1H, **8**), 7.14 (ддт, $J = 8.4, 7.0, 1.4$, 1H, **6**), 7.20 (дддд, $J = 7.7, 7.1, 1.6, 1.1$, 2H, **14**), 7.21 – 7.28 (м, 1H, **17**), 7.31 (дддд, $J = 8.4, 5.9, 1.1, 0.4$, 2H, **12**), 7.35 (тт, $J = 7.3, 1.4$, 1H, **19**), 7.43 – 7.48 (м, 2H, **18**), 7.51 (дддд, $J = 8.9, 7.2, 1.8, 0.9$, 2H, **13**), 7.61 (дддд, $J = 15.5, 7.7, 1.7, 0.4$, 2H, **15**).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 16.1 (д, $J = 6.4$, OCH₂CH₃), 21.8 (дд, $J = 13.8, 6.2$, CH₃), 47.8 (дд, $J = 195.2, 105.9$, **1**), 60.2 (д, $J = 4.5$, OCH₂CH₃), 108.7 (дд, $J = 91.7, 7.87$, **9**), 113.7 (дд, $J = 12.8, 10.2$, **3**), 116.2 (дд, $J = 96.9, 2.64$, **10**), 117.4 (д, $J = 5.9$, **12**), 122.4 (д, $J = 12.8, 7$), 123.6 (д, $J = 12.1$, **14**), 125.3 (д, $J = 8.9, 5$), 126.1 (с, **19**), 128.7 (с, **18**), 130.8 (д, $J = 2.3, 6$), 132.1 (с, **17**), 132.8 (д, $J = 2.2, 13$), 133.17 (д, $J = 7.9, 15$), 134.0 (дд, $J = 9.0, 2.70, 8$), 138.1 (т, $J = 5.2, 2$), 142.5 (с, **16**), 142.7 (дд, $J = 6.7, 1.7, 4$), 155.1 (д, $J = 1.9, 11$).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): – 15.9 (д, $J_{PP} = 42.5$), 26.2 (д, $J_{PP} = 42.5$).

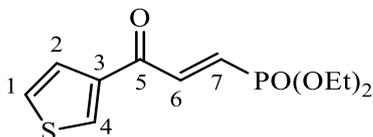
HRMS-ESI: найдено: 541.1695 [M+H]⁺; C₃₂H₃₀O₄P₂; вычислено: 541.1692.

Общая методика M синтеза диэтил (3-оксо-пропенил)фосфонатов 18e

Приготовили раствор смешанного илида **12e** и ацетилен в 1 мл дихлорметана и выдерживали смесь при комнатной температуре до инициирования реакции, после чего добавляли 1 мл дистиллированной воды и интенсивно перемешивали в течение минуты. Полученную двухфазную систему облучали УФ с длиной волны $\lambda = 365$ нм в течение 1 ч, интенсивно встряхивая реакционную смесь через каждые 10 мин. После окончания реакции органический слой отделяли, экстрагировали дихлорметаном (1 мл).

Объединенные органические фракции разбавляли пятнадцатикратным объемом гексана. Выпавший осадок отделяли центрифугированием, раствор после центрифугирования упаривали и разделяли остаток методом колоночной или препаративной тонкослойной хроматографии.

Диэтил (*E*)-(3-оксо-3-(6-метоксинафтаген-2-ил)проп-1-ен-1-ил)фосфонат (18ea')



Соединение получено по методике М с использованием илида **12e** (0.050 г, 0.07 ммоль) и 3-этинилтиофена (0.17 ммоль). Очистка проводилась с использованием препаративной тонкослойной хроматографии, элюент – диэтиловый эфир/тетрагидрофуран (10 : 1).

Выход 0.011 г (56 %), желтое масло.

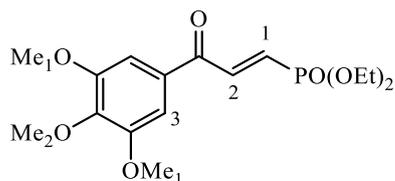
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.39 (т, $J = 7.0$, 6H, OCH_2CH_3), 4.31 – 4.01 (м, 4H, OCH_2CH_3), 6.97 (дд, $J = 19.3$, 16.7, 1H, **7**), 7.40 (дд, $J = 5.2$, 2.7, 1H, **2**), 7.67 (д, $J = 5.2$, 1H, **1**), 7.71 (дд, $J = 20.7$, 16.5, 1H, **6**), 8.25 (д, $J = 1.6$, 1H, **4**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.8 (д, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 61.9 (д, $J = 5.9$, OCH_2CH_3), 126.6 (с, **1**), 126.8 (с, **2**), 129.7 (д, $J = 184.4$, **7**), 133.6 (с, **4**), 140.3 (д, $J = 5.6$, **6**), 141.1 (с, **3**), 181.2 (д, $J = 22.3$, **5**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.9.

HRMS-ESI: найдено: 275.0496 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{PS}$; вычислено: 275.0501.

Диэтил (*E*)-(3-оксо-3-(3,4,5-триметоксифенил)проп-1-ен-1-ил)фосфонат (18ec')



Соединение получено по методике М с использованием илида **12e** (0.050 г, 0.07 ммоль) и 3,4,5-триметоксифенилацетилена (0.17 ммоль). Смесь с фосфиноксидом 1 : 1.

Диэтил оксопропенилфосфонат, выход 0.010 г (40 %):

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (т, $J = 7.0$, 6H, OCH_2CH_3), 3.93 (с, 6H, OMe_1), 3.94 (с, 3H, OMe_2), 4.17 (тт, $J = 6.2$, 8.6, 4H, OCH_2CH_3), 6.96 (дд, $J = 16.8$, 19.3, 1H, **1**), 7.26 (с, 2H, **3**), 7.83 (дд, $J = 16.8$, 21.0, 1H, **2**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.1.

HRMS-ESI: найдено: 359.1247 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{P}$; вычислено: 359.1254.

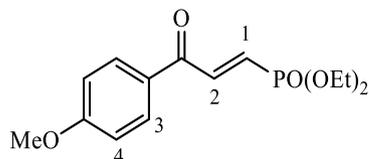
10-фенилфеноксафосфинин 10-оксид, выход 0.008 г (40 %):

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.21 – 7.27 (м, 2H, аром), 7.36 (дд, $J = 5.7, 8.5$, 2H, аром), 7.42 (дд, $J = 2.9, 7.4$, 2H, аром), 7.46 (дд, $J = 1.8, 7.2$, 1H, аром), 7.56 – 7.67 (м, 4H, аром), 7.74 (ддд, $J = 1.7, 7.7, 13.2$, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 0.6.

HRMS-ESI: найдено: 293.0720 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$; вычислено: 293.0731.

Диэтил (*E*)-(3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фосфонат (18ed')



Соединение получено по методике М с использованием илида **12e** (0.050 г, 0.07 ммоль) и 4-этиниланизола (0.17 ммоль). Смесь с фосфиноксидом 1 : 1. Выход 0.015 г (36 %), желтое масло.

Диэтил оксопропенилфосфонат:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 4.10 – 4.20 (м, 4H, OCH_2CH_3), 6.92 (дд, $J = 17.0, 19.5$, 1H, **1**), 6.97 (д, $J = 8.8$, 2H, **4**), 7.83 (дд, $J = 16.9, 21.2$, 1H, **2**), 8.01 (д, $J = 8.9$, 2H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.4.

HRMS-ESI: найдено: 299.1035 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$; вычислено: 299.1043

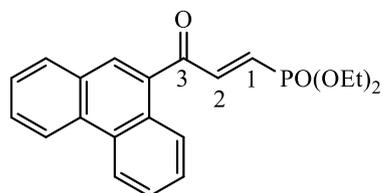
10-фенилфеноксафосфинин 10-оксид:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.21 – 7.26 (м, 2H, аром), 7.35 (ддд, $J = 1.0, 5.8, 8.5$, 2H, аром), 7.41 (дд, $J = 3.2, 7.4$, 2H), 7.45 (дд, $J = 1.7, 7.1$, 1H), 7.55 – 7.67 (м, 4H), 7.74 (ддд, $J = 1.7, 7.7, 13.1$, 2H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 0.7.

HRMS-ESI: найдено: 293.0718 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$; вычислено: 293.0731

Диэтил (*E*)-(3-оксо-3-(фенантрен-9-ил)проп-1-ен-1-ил)фосфонат (18eg')



Соединение получено по методике М с использованием илида **12e** (0.150 г, 0.21 ммоль) и 9-этинилфенантрена (0.47 ммоль). Очистка проводилась в два этапа:

1) Колоночная хроматография в системе $\text{PhH} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ (100:1)

2) Препаративная тонкослойная хроматография, элюент – гексан : этилацетат (2:1)

Выход 0.039 г (47 %), желтое масло.

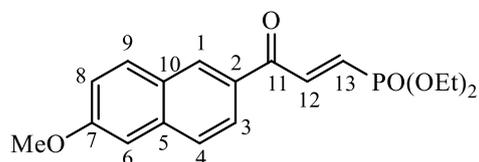
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.41 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 4.22 (дтд, $J = 6.3$, 7.2, 8.0, 4H, OCH_2CH_3), 6.97 (дд, $J = 17.2$, 18.8, 1H, **1**), 7.76 (дд, $J = 17.3$, 20.7, 1H, **2**), 7.67 – 7.84 (м, 4H, аром), 8.01 (д, $J = 8.2$, 1H, аром), 8.21 (с, 1H, аром), 8.57 (дд, $J = 1.4$, 8.2, 1H, аром), 8.73 (д, $J = 8.4$, 1H, аром), 8.77 (д, $J = 8.3$, 1H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 15.9 (д, $J = 6.3$, OCH_2CH_3), 62.0 (д, $J = 5.7$, OCH_2CH_3), 122.2 (с, аром), 122.4 (с, аром), 126.0 (с, аром), 126.8 (с, аром), 127.0 (с, аром), 127.2 (с, аром), 127.9 (с, аром), 129.2 (с, аром), 129.5 (с, аром), 130.0 (с, аром), 130.3 (д, $J = 196.3$, **1**), 130.3 (с, аром), 131.4 (с, аром), 131.7 (с, аром), 133.0 (с, аром), 143.0 (д, $J = 5.8$, **2**), 191.4 (д, $J = 23.1$, **3**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.8.

HRMS-ESI: найдено: 369.1246 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$; вычислено: 369.1250.

Диэтил (*E*)-(3-оксо-3-(6-метоксинафтален-2-ил)проп-1-ен-1-ил)фосфонат (**18eh'**)



Соединение получено по методике М с использованием илида **12e** (0.050 г, 0.07 ммоль) и 9-этинил-6-метоксинафталина (0.17 ммоль). Очистка колоночной хроматографией, элюент – диэтиловый эфир. Выход 0.010 г (40 %), желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.39 (т, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 4.19 (дкд, $J = 2.1$, 7.1, 8.2, 4H, OCH_2CH_3), 7.01 (дд, $J = 16.9$, 19.5, 1H, **13**), 7.18 (д, $J = 2.5$, 1H, **6**), 7.24 (дд, $J = 2.5$, 9.0, 1H, **8**), 7.82 (д, $J = 8.7$, 1H, **4**), 7.89 (д, $J = 9.0$, 1H, **9**), 8.03 (дд, $J = 16.8$, 21.1, 1H, **12**), 8.06 (дд, $J = 1.8$, 8.6, 1H, **3**), 8.50 (д, $J = 1.8$, 1H, **1**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 16.3 (д, $J = 6.4$, OCH_2CH_3), 55.4 (с, OCH_3), 62.4 (д, $J = 4.2$, OCH_2CH_3), 105.9 (с, **6**), 119.9 (с, **8**), 124.8 (с, **3**), 127.6 (с, **4**), 127.7 (с, **10**), 131.0 (с, **1**), 130.1 (д, $J = 183.6$, **13**), 131.3 (с, **9**), 131.7 (с, **5**), 137.7 (с, **2**), 140.4 (д, $J = 6.1$, **12**), 160.3 (с, **7**), 187.5 (д, $J = 23.9$, **11**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.4.

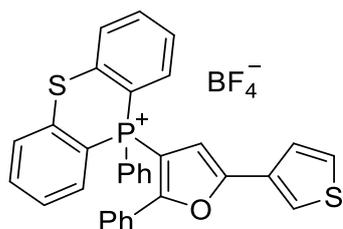
HRMS-ESI: найдено: 349.1199 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{P}$; вычислено: 349.1193.

Общая методика N синтеза β -дибензотиафосфонийзамещенных фуранов **15aa'**, **15ad'**, **15ag'**, **15ah'**

В кварцевой ампуле к суспензии смешанного илида **13a** (120 мг, 0.17 ммоль, 1 экв) в дихлорметане (0.6 мл) добавляли арилалкин (0.34 ммоль, 2 экв). Смесь облучали УФ с длиной волны $\lambda = 365$ нм до инициирования реакции (наблюдается изменение окраски раствора), после чего оставляли при комнатной температуре на сутки. Полученные

продукты очищали методом колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали градиентный набор смесей дихлорметана и метанола, начиная с чистого дихлорметана и заканчивая смесью 10 : 1 по объему. Растворители удаляли при пониженном давлении, остаток дважды пересаждали из минимального количества дихлорметана смесью пентан : диэтиловый эфир (1 мл, 1 : 1 по объему).

Тетрафторборат 10-фенил-10-(2-фенил-5-(тиофен-3-ил)фуран-3-ил)-10-фенил-10*H*-дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфония (15aa')



Соединение было получено по общей методике N с использованием 3-этинилтиофена (37 мг, 0.34 ммоль).

Выход 22 мг (20 %), коричневый аморфный порошок.

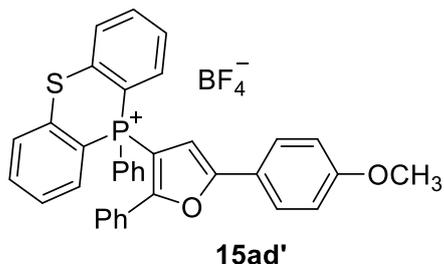
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.56 (д, 1 H, β -фурил, $^3J_{\text{H,P}} = 4.1$), 7.07 – 7.16 (м, 4 H), 7.36 – 7.38 (м, 2 H), 7.54 – 7.64 (м, 4 H), 7.67 – 7.78 (м, 10 H), 7.82 – 7.87 (м, 1 H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 95.0 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}/\text{ipso}}$, $^1J_{\text{C,P}} = 114.3$), 108.6 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 12.7$), 113.6 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 99.1$), 114.8 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 96.4$), 122.3, 124.4, 126.7, 126.8, 127.9, 128.2, 128.7 (д, $J = 12.5$), 128.8 (д, $J = 8.1$), 129.0, 130.4, 130.5, 133.4 (д, $J = 11.7$), 133.6 (д, $J = 9.7$), 134.6 (д, $J = 2.6$), 135.7 (д, $J = 3.1$ z), 138.5 (д, CS, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$), 153.1 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^3J_{\text{C,P}} = 15.6$), 162.3 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 18.6$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 1.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 517.0851 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{OPS}_2^+$ 517.0844.

Тетрафторборат 10-(5-(4-метоксифенил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10*H*-дibenzo[*b,e*][1,4]тиафосфония (15ad')



Соединение было получено по общей методике N с использованием 4-этиланизола (45 мг, 0.34 ммоль).

Выход 41 мг (39 %), желтый аморфный порошок.

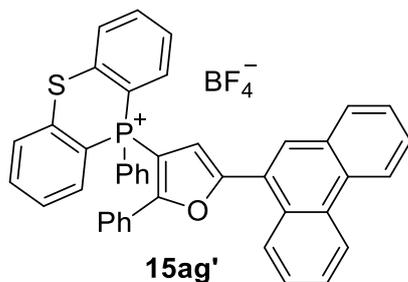
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.84 (с, 3 H, OCH_3), 6.48 (д, 1 H, β -фурил, $^3J_{\text{H,P}} = 4.1$), 6.95 (д, 2 H, anisole, $J = 8.9$), 7.06 – 7.20 (м, 4 H), 7.21 – 7.26 (м, 1 H), 7.55 – 7.61 (м, 4 H), 7.66 (д, 2 H, anisole, $J = 8.9$), 7.69 – 7.80 (м, 8 H), 7.82 – 7.87 (м, 1 H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 55.0 (OCH_3), 95.6 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}/\text{ipso}}$, $^1J_{\text{C,P}} = 113.8$), 107.9 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 13.1$ Hz), 114.0 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 99.1$), 114.1, 115.0 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 95.8$), 126.5, 127.3, 128.3, 128.7, 129.2 (д, $J = 12.2$), 129.5 (д, $J = 8.1$), 130.8, 131.0 (д, $J = 13.6$), 133.8, 133.9 (д, $J = 7.7$), 135.1, 136.2, 139.1 (д, $J = 6.7$), 157.0 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^3J_{\text{C,P}} = 15.5$), 160.8 (COCH_3), 163.1 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 18.4$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 1.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 541.1380 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{PS}^+$ 541.1386.

Тетрафторборат 10-(5-(фенантрен-9-ил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10H-дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфония (15ag')



Соединение было получено по общей методике N с использованием 9-этинилфенантрена (69 мг, 0.34 ммоль).

Выход 50 мг (42 %), желтый аморфный порошок.

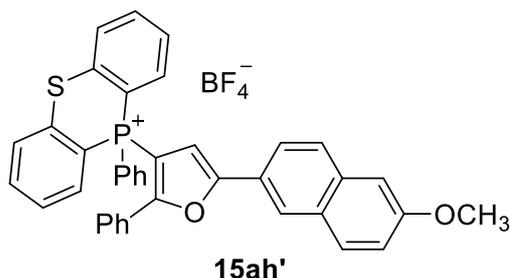
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.65 (д, 1 H, β -фурил, $^3J_{\text{H,P}} = 4.0$), 7.11 (т, 2 H, $J = 7.6$), 7.24 (д, 3 H, $J = 7.7$), 7.53 – 7.80 (м, 15 H), 7.85 (д,д, 2 H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 7.6$), 7.98 (д, 1 H, $J = 7.9$), 8.17 (с, 1 H), 8.27 (д,д, 2 H, $J_1 = 7.4$, $J_2 = 2.0$), 8.62 (д, 1 H, $J = 8.3$), 8.70 (д, 1 H, $J = 7.8$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 95.2 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}/\text{ipso}}$, $^1J_{\text{C,P}} = 114.6$), 114.0 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 99.1$), 114.1 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 12.8$ Hz), 115.5 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 96.1$), 122.6, 123.3, 124.3, 125.6, 127.3, 127.3 (д, $J = 2.2$), 127.7, 128.2, 128.5, 128.8, 128.9, 129.2 (д, $J = 1.8$), 129.3 (д, $J = 2.6$), 129.6, 129.9, 130.7, 130.9, 131.0 (д, $J = 2.3$), 133.9 (д, $J = 11.9$), 134.2 (д, $J = 9.7$), 135.1 (д, $J = 2.4$), 136.0 (д, $J = 3.4$), 139.0 (д, CS, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$), 156.6 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^3J_{\text{C,P}} = 15.7$), 164.1 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 18.0$).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 1.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 611.1599 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{28}\text{OPS}^+$ 611.1593.

Тетрафторборат 10-(5-(6-метоксинафталин-2-ил)-2-фенилфуран-3-ил)-10-фенил-10H-дибензо[*b,e*][1,4]тиафосфония (15ah').



Соединение было получено по общей методике N с использованием 2-этинил-6-метоксинафталина (37 мг, 0.34 ммоль).

Выход 35 мг (30 %), желтый аморфный порошок.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.92 (с, 3 H, OCH_3), 6.68 (д, 1 H, β -фурил, $^3J_{\text{H,P}} = 4.2$), 7.06 – 7.21 (м, 7 H), 7.56 – 7.64 (м, 4 H), 7.68 – 7.83 (м, 12 H), 7.89 (т, 1 H, $J = 7.4$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 55.5 (OCH_3), 95.7 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur/ipso}}$, $^1J_{\text{C,P}} = 114.0$), 106.0, 109.1 (д, $\text{C}_{\beta\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 12.7$ Hz), 114.1 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 99.1$), 115.3 (д, C_{ipso} , $^1J_{\text{C,P}} = 96.4$), 119.8, 122.7, 123.1, 124.1, 127.2, 127.8, 128.4, 128.6, 128.7, 129.2 (д, $J = 12.4$), 129.4 (д, $J = 8.1$), 130.1, 130.9 (д, $J = 1.9$), 131.1, 133.9 (д, $J = 11.7$), 134.0 (д, $J = 10.7$), 135.0, 135.1 (д, $J = 2.5$), 136.2 (д, $J = 3.1$), 139.0 (д, CS , $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$), 157.2 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^3J_{\text{C,P}} = 15.1$), 158.7 (COCH_3), 163.2 (д, $\text{C}_{\alpha\text{-fur}}$, $^2J_{\text{C,P}} = 18.6$).

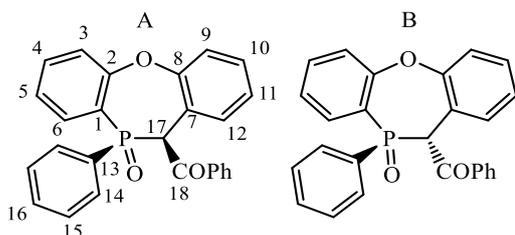
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): – 1.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI): найдено m/z 591.1538 $[\text{M}]^+$; вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{PS}^+$ 591.1542.

Общая методика O синтеза феноксафосфеиноксидов 19a-c

В виале приготовили раствор или суспензию 0.2 ммоль смешанного илида в 2 мл хлористого метилена и при перемешивании добавили 1 мл 50%-го водного раствора HBF_4 (или 60%-го HPF_6 , или 50%-го HF) кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавили 15 мл дистиллированной воды и экстрагировали 3×15 мл дихлорметана, объединенные органические фракции промыли 15 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К полученному маслу добавили 5 мл дистиллированной воды и отгоняли воду при пониженном давлении и температуре 40–50°C для удаления иодбензола. Полученный продукт сушили от остатков воды 2–3-кратной азеотропной отгонкой с 5 мл бензола при пониженном давлении.

(10-Окси-10-фенил-11*H*-дибензо[*b,f*][1,4]оксафосфепин-11-ил)(фенил)метанон (19а)



При использовании HBF_4 выход составил 74 мг (89%; отношение диастереомеров А:В=70:30), перекристаллизацией из горячего этанола было выделено 15 мг диастереомерной пары А.

При использовании HPF_6 выход составил 78 мг (95%; отношение диастереомеров А:В = 60 : 40).

При использовании HF выход составил 82 мг (98%; отношение диастереомеров А:В=77:23), кристаллы белого цвета.

Диастереомерная пара А:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 6.66 (д, 1H, $J = 20.0$, **17**), 6.86 (дт, 1H, $J = 7.9$, 2.1, аром), 6.93 (тт, 1H $J = 7.4$, 1.1, аром), 7.10 – 7.63 (м, 14H, аром), 7.96 – 8.00 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 51.0 (д, $J = 64.9$, **17**), 121.1 (д, $J = 6.6$, **3**), 122.1 (д, $J = 3.0$, **11**), 124.5 (д, $J = 97.4$, **1**), 125.2 (д, $J = 10.9$, **5**), 126.0 (д, $J = 5.0$, **7**), 126.7 (д, $J = 3.3$, **9**), 127.3 (д, $J = 12.6$, **15**), 128.5 (с, **Ph**), 128.9 (д, $J = 5.0$, **12**), 129.3 (д, $J = 3.4$, **10**), 130.4 (д, $J = 107.6$, **13**), 131.4 (д, $J = 9.5$, **14**), 131.8 (д, $J = 2.9$, **16**), 132.9 (с, **Ph**), 133.9 (д, $J = 2.3$, **4**), 134.9 (д, $J = 5.8$, **6**), 136.6 (д, $J = 3.2$, **Ph**), 157.9 (д, $J = 4.8$, **8**), 160.3 (д, $J = 1.9$, **2**), 193.5 (д, $J = 5.1$, **18**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 25.8.

HRMS-ESI: найдено: 411.1141 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$; вычислено: 411.1145.

Диастереомерная пара В:

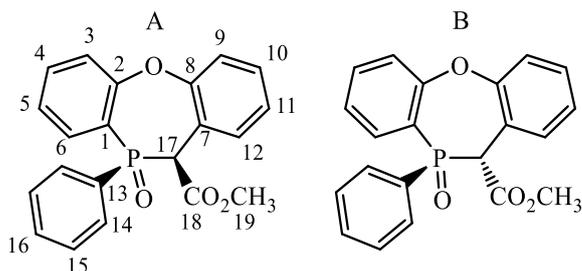
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д.; $J/\text{Гц}$): 5.67 (д, 1H, $J = 14.3$, **17**), 6.99 (ддд, 1H, $J = 14.9$, 1.4, 0.9, аром), 7.69–7.03 (м, 15H, аром), 7.86–7.80 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 55.2 (д, $J = 67.6$, **17**), 121.3 (д, $J = 7.0$, **3**), 122.7 (д, $J = 2.9$, **11**), 123.4 (д, $J = 99.1$, **1**), 125.0 (д, $J = 11.5$, **5**), 126.1 (д, $J = 5.2$, **7**), 126.9 (д, $J = 2.5$, **9**), 128.1 (д, $J = 12.3$, **15**), 128.3 (с, **Ph**), 129.0 (д, $J = 4.4$, **12**), 129.6 (д, $J = 3.0$, **10**), 131.3 (д, $J = 6.0$, **14**), 131.7 (д, $J = 2.8$, **16**), 132.9 (д, $J = 107.3$, **13**), 133.0 (с, **Ph**), 133.7 (с, **Ph**), 134.8 (д, $J = 5.8$, **6**), 136.1 (д, $J = 4.0$, **Ph**), 158.0 (д, $J = 4.6$, **8**), 159.4 (д, $J = 2.2$, **2**), 191.9 (д, $J = 5.1$, **18**).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ м.д.): 21.7.

HRMS-ESI: найдено: 411.1141 $[M]^+$; $C_{26}H_{19}O_3P$; вычислено: 411.1145.

Метил 10-фенил-11*H*-дibenзо[*b,f*][1,4]оксафосфепин-11-карбоксилат 10-оксид (19b)



Выход 70 мг (HF_4 , 95% А : В = 52 : 48), кристаллы белого цвета.

Диастереомер А: Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д.; $J/Гц$): 3.75 (с, 3H, **19**), 5.56 (д, 1H, $^2J_{HP} = 20.7$, **17**), 6.94 – 7.07 (м, 3H), 7.10 – 7.29 (м, 6H), 7.36 (ддд, 2H, $J = 7.4, 5.7, 2.8$), 7.45 – 7.65 (м, 2H).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 52.6 (д, $^1J_{CP} = 62.9$, **17**), 52.7 (д, $^4J_{CP} = 0.6$, **19**), 121.2 (д, $^3J_{CP} = 6.8$, **5**), 121.9 (д, $^4J_{CP} = 3.0$, **11**), 123.3 (д, $^1J_{CP} = 98.9$, **1**), 125.0 (д, $^2J_{CP} = 5.2$, **7**), 125.2 (с, **3**), 126.6 (д, $^4J_{CP} = 3.0$, **9**), 127.4 (д, $^3J_{CP} = 12.7$, **15**), 128.6 (д, $^3J_{CP} = 5.4$, **12**), 129.2 (д, $^5J_{CP} = 3.3$, **10**), 129.7 (д, $^1J_{CP} = 107.7$, **13**), 131.2 (д, $^2J_{CP} = 9.7$, **14**), 132.0 (д, $^4J_{CP} = 3.0$, **16**), 134.2 (д, $^4J_{CP} = 2.2$, **4**), 134.7 (д, $^2J_{CP} = 6.0$, **6**), 157.7 (д, $^3J_{CP} = 4.8$, **8**), 160.3 (д, $^2J_{CP} = 2.1$, **2**), 167.0 (д, $^2J_{CP} = 4.0$, **18**).

Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ м.д.): 24.8.

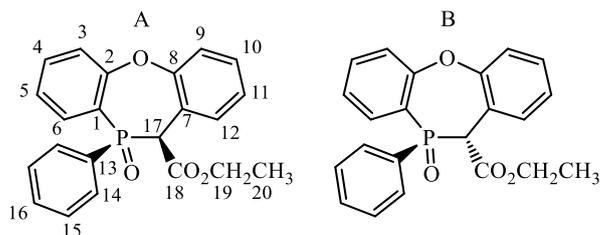
Диастереомер В: Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д.; $J/Гц$): 3.65 (с, 3H, **19**), 4.69 (д, 1H, $^2J_{HP} = 16.4$, **17**), 6.94 – 7.09 (м, 3H, аром), 7.10 – 7.29 (м, 6H, аром), 7.36 (ддд, 2H, $J = 7.4, 5.7, 2.8$, аром), 7.45 – 7.65 (м, 2H, аром).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 49.9 (д, $^1J_{CP} = 60.2$, **17**), 52.9 (д, $^4J_{CP} = 0.7$, **19**), 121.3 (д, $^3J_{CP} = 7.0$, **5**), 122.3 (д, $^4J_{CP} = 2.6$, **11**), 122.4 (д, $^1J_{CP} = 99.1$, **1**), 125.1 (с, **3**), 125.5 (д, $^2J_{CP} = 4.8$, **7**), 126.6 (д, $^4J_{CP} = 2.3$, **9**), 128.1 (д, $^3J_{CP} = 12.5$, **15**), 129.6 (д, $^5J_{CP} = 2.8$, **10**), 130.7 (д, $^1J_{CP} = 102.3$, **13**), 131.2 (д, $^3J_{CP} = 5.9$, **12**), 131.9 (д, $^4J_{CP} = 2.9$, **16**), 132.7 (д, $^2J_{CP} = 9.5$, **14**), 134.2 (д, $^4J_{CP} = 2.3$, **4**), 134.8 (д, $^2J_{CP} = 5.9$, **6**), 158.0 (д, $^3J_{CP} = 4.3$, **8**), 159.7 (д, $^2J_{CP} = 2.3$, **2**), 167.1 (д, $^2J_{CP} = 3.7$, **18**).

Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ м.д.): 21.7.

HRMS-ESI: найдено: 365.0941 $[M]^+$; $C_{21}H_{17}O_4P$; вычислено: 365.0937

Этил 10-фенил-11*H*-дibenzo[*b,f*][1,4]оксафосфин-11-карбоксилат 10-оксид (19с)



Выход 68 мг (HBF₄, 91% A : B = 49 : 51), кристаллы белого цвета.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д.; J/Гц): 1.26, 1.05 (оба т, 3H, J = 7.2, J = 7.1, **20**), 4.07–4.22, 4.22–4.31 (оба м, 2H, **19**), 5.57, 4.77 (оба д, 1H, J = 15.7, J = 20.7, **17**), 6.99 – 7.13 (м, 3H, аром), 7.15 – 7.44 (м, 8H, аром), 7.46 – 7.67 (м, 2H, аром).

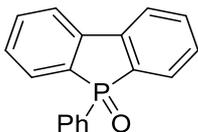
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 14.1, 13.9 (оба с, **20**), 52.3, 50.1 (оба д, J = 60.3, J = 62.5, **17**), 62.0, 62.0 (оба с, **19**), 121.3, 121.3 (оба д, J = 6.9, J = 7.0, **5**), 122.3, 122.0 (оба д, J = 3.0, J = 3.0, **11**), 123.6, 122.8 (оба д, J = 100.0, J = 98.4, **1**), 125.2, 125.1 (оба д, J = 6.3, J = 6.1, **3**), 125.7, 125.3 (оба д, J = 5.2, J = 5.1, **7**), 126.7, 126.7 (оба д, J = 3.0, J = 2.4, **9**), 128.2, 127.4 (оба д, J = 12.6, J = 12.5, **15**), 131.1, 128.7 (оба д, J = 4.0, J = 5.4, **12**), 129.5, 129.2 (оба д, J = 3.3, J = 2.7, **10**), 132.8, 129.9 (оба д, J = 107.3, J = 107.6, **13**), 132.9, 131.4 (оба д, J = 9.5, J = 9.5, **14**), 134.2, 134.2 (оба д, J = 1.8, J = 1.9, **4**), 134.9, 134.8 (оба д, J = 6.1, J = 6.0, **6**), 157.9, 157.8 (оба д, J = 4.7, J = 4.4, **8**), 160.4, 159.8 (оба д, J = 2.2, J = 2.1, **2**), 166.7, 166.6 (оба д, J = 3.8, J = 4.0, **18**).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ м.д.): 24.8, 21.5.

HRMS-ESI: найдено: 379.1090 [M]⁺; C₂₂H₁₉O₄P; вычислено: 379.1094.

Методика Р синтеза фосфиноксидов 5 и 20

К суспензии илida **4a** (0.16 г, 0.24 ммоль, 1 экв.) в 50 %-ном водном растворе HBF₄ (5 мл, 40 ммоль, 77 экв.) добавили дихлорметан (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавили дистиллированную воду (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органическую фракцию промыли насыщенным водным раствором NaCl (15 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле в системе гексан : EtOAc = 5 : 1.

5-Фенилбензо[*b*]фосфиндол 5-оксид (5)

Соединение синтезировали по методике Р.

Выход 0.042 г (64 %), белый аморфный порошок.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.37 (тт, $J = 7.3, 3.4$ Гц, 4 Н), 7.48 (тд, $J = 7.4, 1.6$ Гц, 1Н), 7.57 (дд, $J = 8.4, 6.7$ Гц, 2Н), 7.68–7.60 (м, 2Н), 7.74–7.68 (м, 2Н), 7.81 (дд, $J = 7.7, 2.9$ Гц, 2Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 121.3 (д, $J = 10.1$ Гц), 128.8 (д, $J = 12.6$ Гц), 129.6 (д, $J = 11.1$ Гц), 130.0 (д, $J = 9.6$ Гц), 130.9 (д, $J = 103.2$ Гц), 131.1 (д, $J = 10.8$ Гц), 132.3 (д, $J = 3.0$ Гц), 132.9 (д, $J = 106.9$ Гц), 133.5 (д, $J = 2.2$ Гц), 141.9 (д, $J = 21.9$ Гц).

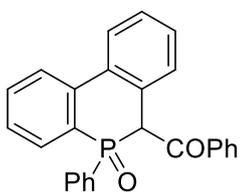
Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 33.9.

HRMS-ESI: найдено: 277.0781 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{OP}$; вычислено: 277.0777.

(5-Оксида-5-фенил-6*H*-фосфантридин-6-ил)(фенил)метанон (20)

Соединение синтезировали по методике Р.

Выход 0.015 г (16 %), белый аморфный порошок. Смесь диастереомеров **20'** and **20''**, диастереомерное отношение 21 : 79.



смесь диастереомеров

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.91, 5.55 (оба д, $J = 20.6$ Гц, $J = 17.7$ Гц, 1Н), 6.94 (дд, $J = 7.6, 1.3$ Гц, 1Н), 7.15 (т, $J = 7.5$ Гц, 1Н), 7.37 – 7.19 (м, 3Н), 7.62–7.38 (м, 7Н), 7.80–7.64 (м, 2Н), 7.85 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н), 8.18–8.13 (м, 3Н).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 54.2, 54.0 (оба д, $J = 56.7$ Гц, $J = 58.6$ Гц), 126.1, 123.8 (оба д, $J = 102.6$ Гц, $J = 102.0$ Гц), 126.1, 125.5 (оба д, $J = 9.6$ Гц, $J = 9.7$ Гц), 127.7, 127.3 (оба д, $J = 1.8$ Гц, $J = 1.8$ Гц), 128.0, 128.1, 128.1, 128.2, 128.5, 128.5, 128.6, 128.7, 128.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 129.7, 130.5 (д, $J = 4.6$ Гц), 130.8 (д, $J = 10.0$ Гц), 130.9, 131.5 (д, $J = 9.0$ Гц), 131.6, 132.1 (д, $J = 6.7$ Гц), 132.2 (д, $J = 103.5$ Гц), 132.5, 132.3 (оба д, $J = 2.9$ Гц, $J = 2.8$ Гц), 133.1 (д, $J = 9.5$ Гц), 133.6, 133.9, 133.8 (оба д, $J = 2.6$ Гц, $J = 2.5$ Гц), 136.6, 135.1 (оба д, $J = 10.6$ Гц, $J = 10.5$ Гц), 137.2, 137.4, 141.7, 141.4 (оба д, $J = 7.4$ Гц, $J = 7.2$ Гц), 194.0, 191.9 (оба д, $J = 2.8$ Гц, $J = 5.0$ Гц).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 23.4, 21.9.

HRMS-ESI: найдено: 395.1184 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{P}$; вычислено: 395.1195.

5. Заключение

В результате проведенного систематического исследования свойств новых конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов, содержащих циклический фосфониевый фрагмент, были выполнены все поставленные задачи и можно сделать следующие выводы:

1. Разработана методология создания нового структурного типа конформационно закрепленных фосфониево-иодониевых илидов, включающая модификацию основных подходов к синтезу и выделению промежуточных и конечных соединений, ранее применявшихся для нециклических аналогов. Впервые синтезированы несколько серий конформационно закрепленных фосфониево-иодониевых илидов, стабилизированных акцепторными заместителями различной природы, и их синтетических предшественников – новых фосфониевых солей и илидов, полученных на основе циклических фосфинов: фенилдибензофосфола, фенилфеноксафосфинина, фенилдибензотиафосфинина.

2. Изучено взаимодействие конформационно закрепленных смешанных илидов с нитрилами и алкинами. Установлено, что с нитрилами взаимодействуют только фенилфеноксафосфониевые илиды, приводя к образованию фосфонийзамещенных оксазолов. С алкинами вступают в реакцию только фенилфеноксафосфониевые и фенилдибензотиафосфониевые илиды с хемоселективным образованием фосфонийзамещенных фуранов. Конкурирующий минорный процесс образования фосфинолинов реализуется только при взаимодействии с алкинами фенилфеноксафосфониевых смешанных илидов и сопровождается либо раскрытием ксантенового цикла, либо протекает с участием свободного фенильного кольца при атоме фосфора, приводя к образованию уникальных спирочлененных фосфинолинов. Показано, что относительный вклад каждого процесса определяется сочетанием акцепторного заместителя при илидном атоме углерода и типом ароматической системы в арилалкине.

3. Открыто новое направление взаимодействия (диэтокси)фосфорилзамещенных смешанных илидов на основе фенилфеноксафосфинина с алкинами, приводящее к разрыву связи атома фосфора фосфониевой группы с илидным атомом углерода и образованию соответствующего циклического фосфиноксида и сопряженного винилфосфоната.

4. Открыт и исследован новый процесс расширения цикла феноксафосфониевых смешанных илидов, стабилизированных бензоильной и сложноэфирными группами, под действием водных растворов кислот с образованием семичленных феноксафосфепиноксидов.
5. Проведен скрининг противоопухолевой активности синтезированных фосфониевых производных. Установлено, что новые соединения в ряду фосфониевых солей и смешанных илидов демонстрируют микромолярную антипролиферативную активность *in vitro* в отношении нескольких линий раковых клеток человека, активность фосфонийзамещенных фуранов достигает субмикромолярных значений IC₅₀.
6. Проведен скрининг антибактериальной и противогрибковой активности феноксафосфепиноксидов и смешанных илидов. Установлено, что производные феноксафосфепиноксидов и феноксафосфониевых смешанных илидов, содержащие метоксикарбонильную группу, проявляют противогрибковую активность, а диэтилфосфонатзамещенный феноксафосфониевый смешанный илид обладает антибактериальной активностью.
7. Сформулирована зависимость активности фосфониевых производных от структуры заместителей в составе исследованных соединений. Продемонстрирована перспективность конформационно закрепленных фосфониево-иодониевых илидов как эффективной платформы для создания фосфорсодержащих соединений, обладающих биологической активностью.

Анализ полученных результатов позволяет определить перспективные направления дальнейшего исследования в данной области:

1. Изучение влияния ароматических заместителей при атоме фосфора, представляющих собой расширенную систему π -электронного сопряжения, в составе фосфониево-иодониевых илидов на возможность перегруппировки с миграцией данного заместителя к илидному (альфа-) атому углерода в условиях кислотного гидролиза.
2. Распространение открытой реакции образования сопряженных енонов на синтетически более доступные илидные системы, а также изучение направления функционализации енонов заместителями разнообразной природы с целью последующего скрининга биологической активности.
3. Расширенное биотестирование продуктов взаимодействия смешанных илидов с алкинами – фосфонийзамещенных фуранов – на митохондриях и клеточных линиях неопухолевой этиологии.

6. Список литературы

1. Organophosphorus chemistry: from molecules to applications. / Iaroshenko V.: John Wiley & Sons, 2019.
2. A guide to organophosphorus chemistry. / Quin L. D.: John Wiley & Sons, 2000.
3. Yu H., Yang H., Shi E., Tang W. Development and Clinical Application of Phosphorus-Containing Drugs // *Medicine in Drug Discovery*. – 2020. – V. 8. – P. 100063.
4. Cambazard F. Clinical efficacy of Velac®, a new tretinoin and clindamycin phosphate gel in acne vulgaris // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 1998. – V. 11, № s1. – P. S20-S27.
5. The art of drug synthesis. / Johnson D. S., Li J. J.: John Wiley & Sons, 2013.
6. Safadi M., Oliyai R., Stella V. J. Phosphoryloxymethyl Carbamates and Carbonates—Novel Water-Soluble Prodrugs for Amines and Hindered Alcohols // *Pharmaceutical Research*. – 1993. – V. 10, № 9. – P. 1350-1355.
7. Papangkorn K., Prendergast E., Higuchi J. W., Brar B., Higuchi W. I. Noninvasive ocular drug delivery system of dexamethasone sodium phosphate in the treatment of experimental uveitis rabbit // *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – V. 33, № 10. – P. 753-762.
8. Golladay E. Treatment of keloids by single intraoperative perilesional injection of repository steroid // *Southern Medical Journal*. – 1988. – V. 81, № 6. – P. 736-738.
9. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Clinical Therapeutics*. – 2003. – V. 25, № 1. – P. 178-193.
10. Nikonov V., Savitskaya I., Beletsky A. Choline alfoscerate in the treatment of acute ischemic stroke // *Emerg Med*. – 2013. – V. 48. – P. 68-71.
11. Hosseini-Zare M. S., Salehi F., Seyedi S. Y., Azami K., Ghadiri T., Mobasser M., Gholizadeh S., Beyer C., Sharifzadeh M. Effects of pentoxifylline and H-89 on epileptogenic activity of bucladesine in pentylenetetrazol-treated mice // *European Journal of Pharmacology*. – 2011. – V. 670, № 2. – P. 464-470.
12. Garnock-Jones K. P. Fosaprepitant dimeglumine: a review in the prevention of nausea and vomiting associated with chemotherapy // *Drugs*. – 2016. – V. 76. – P. 1365-1372.

13. Foye L. V., Chapman C. G., Willett F. M., Adams W. S. Cyclophosphamide: A preliminary study of a new alkylating agent // *Archives of Internal Medicine*. – 1960. – V. 106, № 3. – P. 365-367.
14. Hall A., Tilby M. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies // *Blood reviews*. – 1992. – V. 6, № 3. – P. 163-173.
15. Jahnke K., Thiel E., Bechrakis N. E., Willerding G., Kraemer D. F., Fischer L., Korfel A. Ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2009. – V. 93. – P. 213-217.
16. Reddy K. R., Matelich M. C., Ugarkar B. G., Gómez-Galeno J. E., DaRe J., Ollis K., Sun Z., Craigo W., Colby T. J., Fujitaki J. M. Pradefovir: a prodrug that targets adefovir to the liver for the treatment of hepatitis B // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 51, № 3. – P. 666-676.
17. Canestri A., Ghosn J., Wirden M., Marguet F., Ktorza N., Boubezari I., Dominguez S., Bossi P., Caumes E., Calvez V., Katlama C. Foscarnet Salvage Therapy for Patients with Late-Stage HIV Disease and Multiple Drug Resistance // *Antiviral Therapy*. – 2006. – V. 11, № 5. – P. 561-566.
18. Meyer P. R., Rutvisuttinunt W., Matsuura S. E., So A. G., Scott W. A. Stable Complexes Formed by HIV-1 Reverse Transcriptase at Distinct Positions on the Primer-template Controlled by Binding Deoxynucleoside Triphosphates or Foscarnet // *Journal of Molecular Biology*. – 2007. – V. 369, № 1. – P. 41-54.
19. Nordgren I., Bengtsson E., Holmstedt B., Pettersson B.-M. Levels of Metrifonate and Dichlorvos in Plasma and Erythrocytes during Treatment of Schistosomiasis with Bilarcil® // *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. – 1981. – V. 49, № 5. – P. 79-86.
20. Essentials of toxicology for health protection: a handbook for field professionals. / Baker D., Karalliedde L., Murray V., Maynard R., Parkinson N. H.: Oxford University Press, 2012.
21. Huang W.-S., Liu S., Zou D., Thomas M., Wang Y., Zhou T., Romero J., Kohlmann A., Li F., Qi J., Cai L., Dwight T. A., Xu Y., Xu R., Dodd R., Toms A., Parillon L., Lu X., Anjum R., Zhang S., Wang F., Keats J., Wardwell S. D., Ning Y., Xu Q., Moran L. E., Mohemmad Q. K., Jang H. G., Clackson T., Narasimhan N. I., Rivera V. M., Zhu X., Dalgarno D., Shakespeare W. C. Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally

Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 59, № 10. – P. 4948-4964.

22. Uchibori K., Inase N., Araki M., Kamada M., Sato S., Okuno Y., Fujita N., Katayama R. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer // *Nature Communications*. – 2017. – V. 8, № 1. – P. 14768.

23. Fedyk A., Slobodyanyuk E. Y., Stotska O., Vashchenko B. V., Volochnyuk D. M., Sibgatulin D. A., Tolmachev A. A., Grygorenko O. O. Heteroaliphatic Dimethylphosphine Oxide Building Blocks: Synthesis and Physico-Chemical Properties // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 2021, № 47. – P. 6591-6603.

24. Hariri M., Darvish F., Ndong K.-P. M. M., Babouri R., Lebibi J., Mwande-Maguene G., Burilov A. R., Licznar-Fajardo P., Pirat J.-L., Ayad T. Biologically relevant surrogates of coumarins: 2-phenyl H-isophosphinoline 2-oxides with antibacterial activity // *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – V. 16, № 2. – P. 283-296.

25. Паширова Т., Немтарев А., Миронов В. Триарилфосфониевые соединения—эффективные векторы для митохондриально-направленных систем доставки: стратегии декорирования и перспективы клинического применения // *Успехи химии*. – 2023. – Т. 92. – С. 10.

26. Spengler G., Ocsovszki I., Tönki Á. S., Saijo R., Watanabe G., Kawase M., Molnár J. Fluorinated β -diketo phosphorus ylides are novel inhibitors of the ABCB1 efflux pump of cancer cells // *Anticancer Research*. – 2015. – V. 35, № 11. – P. 5915-5919.

27. Zhao X., Di J., Luo D., Vaishnav Y., Nuralieva N., Verma D., Verma P., Verma S. Recent developments of P-glycoprotein inhibitors and its structure–activity relationship (SAR) studies // *Bioorganic Chemistry*. – 2023. – P. 106997.

28. Moesgaard L., Pedersen M. L., Uhd Nielsen C., Kongsted J. Structure-based discovery of novel P-glycoprotein inhibitors targeting the nucleotide binding domains // *Scientific Reports*. – 2023. – V. 13, № 1. – P. 21217.

29. Iaroshenko V., Mkrtchyan S. Phosphorus Heterocycles // *Organophosphorus Chemistry*, 2019. – P. 295-456.

30. Mathey F. Phosphorus Heterocycles // *Modern Heterocyclic Chemistry*, 2011. – P. 2071-2116.

31. Hattori H., Ishida K. Synthetic Strategies for Accessing Dibenzophosphole Scaffolds // *Synthesis*. – 2023.

32. Wittig G., Geissler G. Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1953. – V. 580, № 1. – P. 44-57.
33. Разуваев Г.А. О. Н. А. Пентафенилфосфор // *Журнал общей химии*. – 1956. – Т. 26, № 9. – С. 2531-2537.
34. Bedford A., Heinekey D., Millar I. T., Mortimer C. 569. Heats of formation and bond energies. Part VII. Pentaphenylphosphole, 9-phenyl-9-phosphafluorene, and their oxides // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1962. – P. 2932-2936.
35. Gladiali S., Dore A., Fabbri D., De Lucchi O., Valle G. Synthesis, Crystal Structure, Dynamic Behavior and Reactivity of Dinaphtho[2,1-b:1',2'-d]phospholes and Related Atropisomeric Phosphacyclic Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1994. – V. 59, № 21. – P. 6363-6371.
36. Baumgartner T., Neumann T., Wirges B. The Dithieno[3,2-b:2',3'-d]phosphole System: A Novel Building Block for Highly Luminescent π -Conjugated Materials // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2004. – V. 43, № 45. – P. 6197-6201.
37. Wittig G., Maercker A. Zur Reaktionsweise aromatischer Spirophosphorane // *Chemische Berichte*. – 1964. – V. 97, № 3. – P. 747-768.
38. Geramita K., McBee J., Tilley T. D. 2, 7-Substituted hexafluoroheterofluorenes as potential building blocks for electron transporting materials // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74, № 2. – P. 820-829.
39. Nakano K., Oyama H., Nishimura Y., Nakasako S., Nozaki K. λ^5 -Phospha [7] helicenes: Synthesis, Properties, and Columnar Aggregation with One-Way Chirality // *Angewandte Chemie*. – 2012. – V. 124, № 3. – P. 719-723.
40. Ren Y., Baumgartner T. Combining form with function—the dawn of phosphole-based functional materials // *Dalton Transactions*. – 2012. – V. 41, № 26. – P. 7792-7800.
41. Hoffmann H. Umsetzungen von Phenylazid mit Yliden und verwandten Verbindungen // *Chemische Berichte*. – 1962. – V. 95, № 10. – P. 2563-2566.
42. Ezzell B. R., Freedman L. D. Synthesis and cleavage reactions of some dibenzophosphole derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1969. – V. 34, № 6. – P. 1777-1780.
43. Affandi S., Green R., Hsieh B., Holt M., Nelson J., Alyea E. Improved syntheses of tetraphenylphosphonium bromide and 1-Phenyldibenzophosphole // *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. – 1987. – V. 17, № 3. – P. 307-318.

44. Nesmeyanov N., Rebrova O., Mikul'shina V., Petrovsky P., Robas V., Reutov O. Interaction of lithium alkylamides or lithium dialkylamides with tetraphenylphosphonium chloride reaction course as a function of reaction conditions and dialkylamide structures // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 1976. – V. 110, № 1. – P. 49-57.
45. Durán E., Velasco D., López-Calahorra F. Synthesis of alkylidibenzophosphole 5-oxides // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. № 4. – P. 591-594.
46. Byrne P. A., Gilheany D. G. Unequivocal Experimental Evidence for a Unified Lithium Salt-Free Wittig Reaction Mechanism for All Phosphonium Ylide Types: Reactions with β -Heteroatom-Substituted Aldehydes Are Consistently Selective for *cis*-Oxaphosphetane-Derived Products // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – V. 134, № 22. – P. 9225-9239.
47. Ramage R., Atrash B., Hopton D., Parrott M. J. Evaluation of phosphinic acid derivatives as reagents for amine protection in peptide synthesis // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1985. – P. 1217-1226.
48. Vedejs E., Marth C. DBP ylides: Wittig reagents for synthesis of E-alkenes from aldehydes // *Tetrahedron Letters*. – 1987. – V. 28, № 30. – P. 3445-3448.
49. Grandjean D., Pale P., Chucho J. Enzymatic hydrolysis of cyclopropanes. Total synthesis of optically pure dictyopterenes a and c' // *Tetrahedron*. – 1991. – V. 47, № 7. – P. 1215-1230.
50. Ogawa S., Tajiri Y., Furukawa N. Simple Preparation of (2, 2'-Biphenylene) phenylphosphine Oxide and Role of Triphenylphosphine Oxide as a Mediator for Formation of Biaryl Derivatives // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1991. – V. 64, № 10. – P. 3182-3184.
51. Lin C.-H., Hsu C.-W., Liao J.-L., Cheng Y.-M., Chi Y., Lin T.-Y., Chung M.-W., Chou P.-T., Lee G.-H., Chang C.-H. Phosphorescent OLEDs assembled using Os (II) phosphors and a bipolar host material consisting of both carbazole and dibenzophosphole oxide // *Journal of Materials Chemistry*. – 2012. – V. 22, № 21. – P. 10684-10694.
52. O'Brien C. J., Nixon Z. S., Holohan A. J., Kunkel S. R., Tellez J. L., Doonan B. J., Coyle E. E., Lavigne F., Kang L. J., Przeworski K. C. Part I: the development of the catalytic Wittig reaction // *Chemistry—A European Journal*. – 2013. – V. 19, № 45. – P. 15281-15289.
53. Nykaza T. V., Ramirez A., Harrison T. S., Luzung M. R., Radosevich A. T. Biphilic organophosphorus-catalyzed intramolecular Csp²-H amination: evidence for a nitrenoid in

catalytic Cadogan cyclizations // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140, № 8. – P. 3103-3113.

54. Cui Y., Fu L., Cao J., Deng Y., Jiang J. Synthesis of dibenzophosphole oxides via palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reactions of ortho-halodiarylphosphine oxides // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – V. 356, № 6. – P. 1217-1222.

55. Campbell I., Way J. 406. Synthesis and stereochemistry of heterocyclic phosphorus compounds. Part II. Loss of optical activity in the reduction of (+)-2-carboxy-9-phenyl-9-phosphafluorene 9-oxide // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1961. – P. 2133-2141.

56. Kuninobu Y., Yoshida T., Takai K. Palladium-catalyzed synthesis of dibenzophosphole oxides via intramolecular dehydrogenative cyclization // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76, № 18. – P. 7370-7376.

57. Furukawa S., Haga S., Kobayashi J., Kawashima T. Synthesis of π -Extended Dibenzophospholes by Intramolecular radical cyclization and their properties // *Organic Letters*. – 2014. – V. 16, № 12. – P. 3228-3231.

58. Baba K., Tobisu M., Chatani N. Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Phosphole Derivatives from Triarylphosphines through Cleavage of Carbon–Hydrogen and Carbon–Phosphorus Bonds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – V. 52, № 45. – P. 11892-11895.

59. Unoh Y., Yokoyama Y., Satoh T., Hirano K., Miura M. Regioselective synthesis of benzo [b] phosphole derivatives via direct ortho-alkenylation and cyclization of arylthiophosphinamides // *Organic Letters*. – 2016. – V. 18, № 20. – P. 5436-5439.

60. Fukazawa A., Hara M., Okamoto T., Son E.-C., Xu C., Tamao K., Yamaguchi S. Bis-phosphoryl-bridged stilbenes synthesized by an intramolecular cascade cyclization // *Organic Letters*. – 2008. – V. 10, № 5. – P. 913-916.

61. Diemer V., Berthelot A., Bayardon J. r. m., Jugé S., Leroux F. d. r. R., Colobert F. Stereoselective Synthesis of P-Chirogenic Dibenzophosphole–Boranes via Aryne Intermediates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 77, № 14. – P. 6117-6127.

62. Sawada Y., Furumi S., Takai A., Takeuchi M., Noguchi K., Tanaka K. Rhodium-catalyzed enantioselective synthesis, crystal structures, and photophysical properties of helically chiral 1, 1'-bitriphenylenes // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – V. 134, № 9. – P. 4080-4083.

63. Märkl G., Heier K. H. 1, 1-Dibenzyl-2-phenyl-1-phosphanaphthalene // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1972. – V. 11, № 11. – P. 1016-1017.
64. Märkl G., Heier K. H. 2-Phenyl-1-phosphanaphthalene // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1972. – V. 11, № 11. – P. 1017-1019.
65. Märkl G. Cyclic Methylene phosphoranes // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1963. – V. 2, № 3. – P. 153-154.
66. De Graaf H. G., Bickelhaupt F. 2-Phosphanaphthalenes // *Tetrahedron*. – 1975. – V. 31, № 8. – P. 1097-1103.
67. De Graaf H., Dubbeldam J., Vermeer H., Bickelhaupt F. 3-Methyl-2-Ethyl-2-Phosphanaphthalene // *Tetrahedron Letters*. – 1973. – V. 14, № 26. – P. 2397-2400.
68. Floch P. L. The Chemistry of Phosphinines // *Phosphorous Heterocycles I*. – 2009. – P. 147-184.
69. Dimroth K., Odenwälder H. Reaktionen mit Benzo- und Naphthopyryliumsalzen // *Chemische Berichte*. – 1971. – V. 104, № 10. – P. 2984-2994.
70. Патент KHP CN111333680A. URL: <http://epub.cnipa.gov.cn/patent/CN111333680A>.
71. Heim U., Pritzkow H., Fleischer U., Grützmacher H., Sanchez M., Réau R., Bertrand G. λ^5 -Phosphetes, Benzo- λ^5 -Phosphetes, Naphtho- λ^5 -Phosphetes: Four- π -, Eight- π -, and Twelve- π -Electron Systems // *Chemistry—A European Journal*. – 1996. – V. 2, № 1. – P. 68-74.
72. Ruf S. G., Dietz J., Regitz M. Organophosphorus Compounds. Part 151: Synthesis and Reactivity of a Novel Isophosphinoline Derivative // *Tetrahedron*. – 2000. – V. 56, № 34. – P. 6259-6267.
73. Liu S.-k., Chen W.-C., Yap G. P., Ong T.-G. Synthesis of carbophosphinocarbene and their donating ability: expansion of the carbene class // *Organometallics*. – 2020. – V. 39, № 23. – P. 4395-4401.
74. Märkl G., Kallmünzer A., Nöth H., Pohlmann K. Zur Umsetzung von Diphenylketen mit tert-Butylphosphaethin Bildung eines 1-Phosphanaphthalins // *Tetrahedron Letters*. – 1992. – V. 33, № 12. – P. 1597-1600.
75. Teunissen H. T., Hollebeek J., Nieuwenhuizen P. J., van Baar B. L., de Kanter F. J., Bickelhaupt F. Diels-Alder Reactions of Trichlorophosphaethene // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – V. 60, № 23. – P. 7439-7444.

76. David G., Niecke E., Nieger M. 2- λ^3 -Phosphachinoline // *Tetrahedron letters*. – 1992. – V. 33, № 17. – P. 2335-2338.
77. Dötz K. H., Tiriliomis A., Harms K., Regitz M., Annen U. Annelation of Carbene Ligands by λ^3 -Phosphaalkynes, an Entry to Functionalized Phosphaarenes // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1988. – V. 27, № 5. – P. 713-714.
78. Dötz K. H., Tiriliomis A., Harms K. Synthesis of 1, 3-oxaphospholes via chromium mediated cyclization of carbenes, carbon monoxide, and phospho-alkynes // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1989. № 12. – P. 788-790.
79. Dötz K., Tiriliomis A., Harms K. Phosphahydroquinones and oxaphospholes via carbene annulation and cycloaddition reactions of chromium carbonyl carbene complexes and phosphoalkynes // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49, № 25. – P. 5577-5597.
80. Rosa P., Ricard L., Mathey F., Le Floch P. Synthesis of functional 1, 4-diphosphaindenes and their related anions // *Chemical Communications*. – 1999. № 6. – P. 537-538.
81. Hwang G.-H., Ryu E.-S., Park D.-K., Shim S. C., Cho C. S., Kim T.-J., Jeong J. H., Cheong M. A new class of planar-chiral ferrocenes: Serendipitous formation of 1, 2-ferrocenedilazaphosphinines // *Organometallics*. – 2001. – V. 20, № 26. – P. 5784-5787.
82. Paek S.-H., Co T. T., Lee D.-H., Park Y.-C., Kim T.-J. 1, 2-Ferrocenedilazaphosphinines 3: A New Class fo Planar Chiral Ligands for Cu-Catalyzed Cyclopropanation // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2002. – V. 23, № 12. – P. 1702-1708.
83. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Pavlova A. S., Mironov A. V., Borisenko A. A., Gleiter R., Zefirov N. S. Heterocycles from Phosponium–Iodonium Ylides. Photochemical Synthesis of λ^5 -Phosphinolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74, № 24. – P. 9428.
84. Матвеева Е. Д., Гляйтер Р., Зефиров Н. С. Новая фотохимическая реакция смешанного фосфониево-иодониевого илида с фенилацетиленом как метод синтеза дифенил-1 λ^5 -фосфинолина // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2010. – №. 2. – С. 478-478.
85. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Melikhova E. Y., Gleiter R., Zefirov N. S. Annelated P-containing heterocycles from aryl-and hetaryl-substituted phosphonium iodonium ylides with a methoxycarbonyl-group // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69, № 35. – P. 7395.
86. Matveeva E. D., Vinogradov D. S., Podrugina T. A., Nekipelova T. D., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Furyl-Substituted Mixed Phosponium–Iodonium Ylides in the

Synthesis of Annelated P-Containing Heterocyclic Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 2015, № 33. – P. 7324-7333.

87. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Ivanova A. M., Gleiter R., Zefirov N. S. Hetaryl-substituted phosphonium-iodonium ylides in synthesis of heterocycles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 77, № 13. – P. 5770.

88. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Vinogradov D. S., Gleiter R., Zefirov N. S. Phosphonium-Iodonium Ylides with Heteroatomic Groups in the Synthesis of Annelated P-Containing Heterocycles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 78, № 23. – P. 11691.

89. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Borisenko A. A., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Photochemical Synthesis of Phosphinolines from Phosphonium–Iodonium Ylides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76, № 2. – P. 566-572.

90. Mei Y., Wu D. J., Borger J. E., Grützmacher H. Simple Synthesis of Functionalized 2-Phosphanaphthalenes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – V. 57, № 19. – P. 5512-5515.

91. Mei Y., Gamboa-Carballo J. J., Bao Y., Wu N., Le Corre G., Grützmacher H. Coordination-induced polymerization of P=C bonds leads to regular (P–C)_n polycarbophosphanes // *Science Advances*. – 2021. – V. 7, № 11. – P. eabf4272.

92. Mao Y., Lim K. M. H., Ganguly R., Mathey F. A new route to a 2-phosphanaphthalene // *Organic Letters*. – 2012. – V. 14, № 18. – P. 4974-4975.

93. Kremláček V., Kertész E., Benkő Z., Erben M., Jirásko R., Růžička A., Jambor R., Dostál L. Non-conventional Behavior of a 2, 1-Benzazaphosphole: Heterodiene or Hidden Phosphinidene? // *Chemistry–A European Journal*. – 2021. – V. 27, № 52. – P. 13149-13160.

94. Hou J.-J., Xu Y.-Z., Gan Z.-J., Zhao X., Duan Z., Mathey F. Cyclization of ortho-alkynylphenylphosphine P-ylides; dependence on ylide nucleophilicity // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2019. – V. 879. – P. 158-161.

95. Beránek T. s., Jakubec M., Sýkora J., Císařová I., Žádný J., Storch J. Synthesis of 2-Phospha[7]helicene, a Helicene with a Terminal Phosphinine Ring // *Organic Letters*. – 2022. – V. 24, № 26. – P. 4756-4761.

96. Tao G., Yang F., Zhang L., Li Y., Duan Z., Mathey F. Synthesis of phosphanaphthalenes and nido-carborane fused six-membered phosphacycles // *Chinese Chemical Letters*. – 2021. – V. 32, № 1. – P. 194-197.

97. Zhang L., Yang F., Tao G., Qiu L., Duan Z., Mathey F. A Very Simple Synthesis of Annulated λ^3 - and λ^5 -Phosphanaphthalenes // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2017. – V. 2017, № 17. – P. 2355-2362.
98. Aguilar D., Bielsa R., Soler T., Urriolabeitia E. P. Cycloruthenated complexes from iminophosphoranes: synthesis, structure, and reactivity with internal alkynes // *Organometallics*. – 2011. – V. 30, № 3. – P. 642-648.
99. Патент KHP CN115583975A. <http://epub.cnipa.gov.cn/patent/CN115583975A>.
100. Cristau H., Plénat F. Preparation, Properties and Reactions of Phosponium Salts, 2006. – P. 45-183.
101. Dawber J. G., Skerratt R. G., Tebby J. C., Waite A. A. C. Kinetics of Alkaline Hydrolysis of Quaternary Phosponium Salts. The Influence of Protic and Aprotic Solvents on the Hydrolysis of Alkyl Phenylphosponium Salts // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2012. – V. 187, № 10. – P. 1261-1268.
102. Zanger M., Vander Werf C. A., McEwen W. E. Kinetic study of the decomposition of quaternary phosphonium hydroxides // *Journal of the American Chemical Society*. – 1959. – V. 81, № 14. – P. 3806-3807.
103. McEwen W. E., Axelrad G., Zanger M., VanderWerf C. A. Mechanisms of Substitution Reactions at Phosphorus. XII. A Kinetic Study of the Decomposition of Quaternary Phosphonium Hydroxides // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – V. 87, № 17. – P. 3948-3952.
104. Hoffmann H. Zur Kinetik der alkalischen Spaltung quartärer Phosphoniumsalze // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1960. – V. 634, № 1. – P. 1-8.
105. De'Ath N., Trippett S. *t*-Butylphosphonium salts: The alkaline hydrolysis of an acyclic phosphonium salt with retention of configuration at phosphorus // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. – 1969. № 4. – P. 172-173.
106. Corfield J., De'Ath N., Trippett S. The alkaline hydrolysis of sterically crowded phosphonium salts // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – P. 1930-1933.
107. Minami T., Chikugo T., Hanamoto T. Utilization of a 1-cyclobutenylphosphine oxide as a 2-phosphinyl-1,3-butadiene synthon. Synthesis of functionalized 1-phosphinylcyclohexenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1986. – V. 51, № 12. – P. 2210-2214.

108. AKSNES G., BERGESEN K. Nucleophilic Displacement on Phosphorus in Phosphonium Compounds where Phosphorus is Part of Five- and Six-Membered Heterocycles // *Acta Chem. Scand.* – 1965. – V. 19, № 4.
109. Cremer S., Trivedi B., Weigl F. Rates of Hydroxide Decomposition of Cyclic Phosphonium Salts // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1971. – V. 36, № 21. – P. 3226-3231.
110. Mazhar Ul H., Caughlan C. N. Crystal and molecular structure of 2,2,3,4,4-pentamethyl-1-phenylphosphetane 1-oxide (C₁₄H₂₁PO) // *Chemical Communications (London).* – 1968. – № 20. – P. 1228-1229.
111. Mazhar ul H. Crystal and molecular structure of 1-chloro-2,2,3,4,4-pentamethylphosphetane 1-oxide (C₈H₁₆POCl) // *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic.* – 1970. – № 0. – P. 934-937.
112. Swank D. D., Caughlan C. N. Crystal and molecular structure of 2,3,4-trimethylpentane-2,4-phosphinic acid, PO₂C₈H₁₇,H₂O // *Chemical Communications (London).* – 1968. № 17. – P. 1051a-1051a.
113. Horne W., Cremer S. E., Kremer P. W., Kfarski P. K. Crystal and molecular structure of 4-bromo-2,2,3,3-tetramethyl-1-benzyl-1-phenylphosphetanium bromide // *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research.* – 1989. – V. 19. – P. 267-275.
114. Alver E., Holtedahl B.H. The Crystal and Molecular Structure of Methyl Phenyl Phospholanium Iodide // *Acta Chemica Scandinavica.* – 1967. – V. 21, № 2. – P. 359.
115. Day R. O., Husebye S., Deiters J. A., Holmes R. R. Crystal structure and absolute configuration of (1R, 3S)-(-)-trans-1-benzyl-3-methyl-1-phenylphospholanium iodide. Steric course of base hydrolysis // *Journal of the American Chemical Society.* – 1980. – V. 102, № 13. – P. 4387-4391.
116. Gallucci J. C., Holmes R. R. Crystal structures of some cyclic phosphonium salts and their relation to the stereochemical course of base hydrolysis // *Journal of the American Chemical Society.* – 1980. – V. 102, № 13. – P. 4379-4386.
117. Horne W., Cremer S. E., Most J. T. Synthesis, stereochemistry, and molecular and crystal structure of exo-3-phenyl-3-phosphabicyclo [3.2.1] oct-6-ene 3-oxide // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* – 1981. № 7. – P. 1000-1004.
118. Fishwick S. E., Flint J., Hawes W., Trippett S. Ring expansion in the alkaline hydrolysis of phosphetanium salts // *Chemical Communications (London).* – 1967. – № 21. – P. 1113-1114.

119. Allen D. W., Millar I. T. A further ring-expansion of 9-substituted 9-phosphafluorenes to 9-substituted 9,10-dihydro-9-phosphaphenanthrene-9-oxides // *Chem. Ind. (London)*. – 1967. № 52. – P. 2178.
120. Richards E. M., Tebby J. C. Ring expansion of 9-substituted 9-phosphafluorenes to 9,10-dihydro-9-phosphaphenanthrene 9-oxides // *Chem. Commun. (London)*. – 1967. № 18. – P. 957.
121. *Organic syntheses based on name reactions.* / Hassner A., Stumer C., 2002.
122. Fishwick S. E., Flint J. A. Alkaline hydrolysis of trimethylphosphetanium iodide // *Chemical Communications (London)*. – 1968. – № 4. – P. 182-182.
123. Cremer S. E. Alkaline hydrolysis of 2,2,3,4,4-pentamethyl-1-phenylphosphetanium bromide // *Chemical Communications (London)*. – 1968. – № 18. – P. 1132-1133.
124. Матвеева Е. Д., Подругина Т.А., Гришин Ю.К., Ткачев В.В., Жданкин В.В., Алдошин С.М., Зефирова Н.С. Получение и структура смешанного фосфониево-иодониевого илида // *Журнал органической химии*. – 2003. – Т. 39. – №. 4. – С. 572-575.
125. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Pavlova A. S., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Novel Photochemical Reactions of Phosponium-Iodonium Ylides: Synthesis of Phosponium-Substituted Oxazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 2009, № 14. – P. 2323-2327.
126. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Pavlova A. S., Mironov A. V., Borisenko A. A., Gleiter R., Zefirov N. S. Heterocycles from Phosponium–Iodonium Ylides. Photochemical Synthesis of λ^5 -Phosphinolines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – V. 74, № 24. – P. 9428-9432.
127. Matveeva E. D., Vinogradov D. S., Podrugina T. A., Nekipelova T. D., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Furyl-Substituted Mixed Phosponium-Iodonium Ylides in the Synthesis of Annelated P-Containing Heterocyclic Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 2015, № 33. – P. 7324-7333.
128. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Vinogradov D. S., Gleiter R., Zefirov N. S. Phosponium-Iodonium Ylides with Heteroatomic Groups in the Synthesis of Annelated P-Containing Heterocycles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 78, № 23. – P. 11691-11697.

129. Wilson I. F., Tebby J. C. Dibenzophospholium salts and ylides. Preparation, properties, and Wittig olefin synthesis // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1.* – 1972. – P. 2713-2717.
130. Levina I. I., Klimovich O. N., Vinogradov D. S., Podrugina T. A., Bormotov D. S., Kononikhin A. S., Dement'eva O. V., Senchikhin I. N., Nikolaev E. N., Kuzmin V. A., Nekipelova T. D. Dichloromethane as solvent and reagent: a case study of photoinduced reactions in mixed phosphonium-iodonium ylide // *Journal of Physical Organic Chemistry.* – 2018. – V. 31, № 7. – P. e3844.
131. Nenashev A. S., Dospikhov D. A., Podrugina T. A. A new P-heterocyclic type of phosphonium-iodonium ylides based on dibenzophosphole // *Mendeleev Communications.* – 2021. – V. 31, № 5. – P. 618-619.
132. Kalinina M. A., Skvortsov D. A., Rubtsova M. P., Komarova E. S., Dontsova O. A. Cytotoxicity test based on human cells labeled with fluorescent proteins: fluorimetry, photography, and scanning for high-throughput assay // *Molecular Imaging and Biology.* – 2018. – V. 20. – P. 368-377.
133. Skvortsov D., Kalinina M., Zhirkina I., Vasilyeva L., Ivanenkov Y., Sergiev P., Dontsova O. From Toxicity to Selectivity: Coculture of the Fluorescent Tumor and Non-Tumor Lung Cells and High-Throughput Screening of Anticancer Compounds // *Frontiers in Pharmacology.* – 2021. – V. 12. – P. 713103.
134. Mann F. G., Millar I. T. 766. The preparation and properties of 10-phenylphenoxphosphine // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – 1953. – № 0. – P. 3746-3750.
135. Bronger R. P., Bermon J. P., Herwig J., Kamer P. C., van Leeuwen P. W. Phenoxaphosphino-Modified Xantphos-Type Ligands in the Rhodium-Catalysed Hydroformylation of Internal and Terminal Alkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2004. – V. 346, № 7. – P. 789-799.
136. Dodds D. L., Boele M. D., van Strijdonck G. P., de Vries J. G., van Leeuwen P. W., Kamer P. C. Design, testing and kinetic analysis of bulky monodentate phosphorus ligands in the Mizoroki-Heck reaction // *European Journal of Inorganic Chemistry.* – 2012. – V. 2012, № 10. – P. 1660-1671.
137. Baba K., Tobisu M., Chatani N. Palladium-Catalyzed Synthesis of Six-Membered Benzofused Phosphacycles via Carbon-Phosphorus Bond Cleavage // *Organic Letters.* – 2015. – V. 17, № 1. – P. 70-73.

138. Si E., Zhao P., Wang L., Duan Z., Mathey F. New Access to Six-Membered Phosphacycle Annulated Polyaromatic Ring System // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 2020, № 6. – P. 697-701.
139. Allen D. W., Nowell I. W., Walker P. E. Further Studies In The Chemistry Of 10-Phenylphenoxaphosphine Rate of Quaternization, and an X-ray Structural Study of a Related Phosphonium Salt, 10(-4-Bromobenzyl)-10-Phenylphenoxaphosphonium Bromide // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 1979. – V. 7, № 3. – P. 309-314.
140. Толдов С. В., Костенко Н. Л., Бельский В. К., Скворцов Н. К., Рейхсфельд В. О. // *Журнал общей химии*. – 1990. – Т. 60, № 6. – С. 1257-1263.
141. Скворцов Н. К., Гамзатов А. З., Бельский В. К. Структура бромиды 10-фенил-10-бутилфенилтиафосфония // *Журнал общей химии*. – 1992. – Т. 62, № 12. – С. 2713-2715.
142. Черепинский-Малов В. Д., Александров Г. Г., Гусев А. И., Стручков Ю. Т. Кристаллическая и молекулярная структура стабильного фосфорного илида // *Журнал структурной химии*. – 1972. – Т. 13, № 2. – С. 298-304.
143. Whitaker C. M., Kott K. L., McMahon R. J. Synthesis and solid-state structure of substituted arylphosphine oxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – V. 60, № 11. – P. 3499-3508.
144. Xue M., Li J., Peng J., Bai Y., Zhang G., Xiao W., Lai G. Effect of triarylphosphane ligands on the rhodium-catalyzed hydrosilylation of alkene // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2014. – V. 28, № 2. – P. 120-126.
145. Iaroshenko V., Mkrtchyan S. Phosphorus Heterocycles // *Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications*. – 2019.
146. Ratts K. W., Yao A. N. Stable Sulfonium Ylids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1966. – V. 31, № 4. – P. 1185-1188.
147. Bestmann H. J., Snyder J. P. Temperature dependence of the phosphorus-carbon-hydrogen nuclear magnetic resonance spectra of methylenetriphenylphosphoranes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1967. – V. 89, № 15. – P. 3936-3938.
148. Randall F. J., Johnson A. W. Proton nmp spectra of β -carbonyl phosphonium ylids // *Tetrahedron Letters*. – 1968. – V. 9, № 24. – P. 2841-2846.
149. Crews P. An observation of facile transylidation by nuclear magnetic resonance spectroscopy // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968. – V. 90, № 11. – P. 2961-2962.

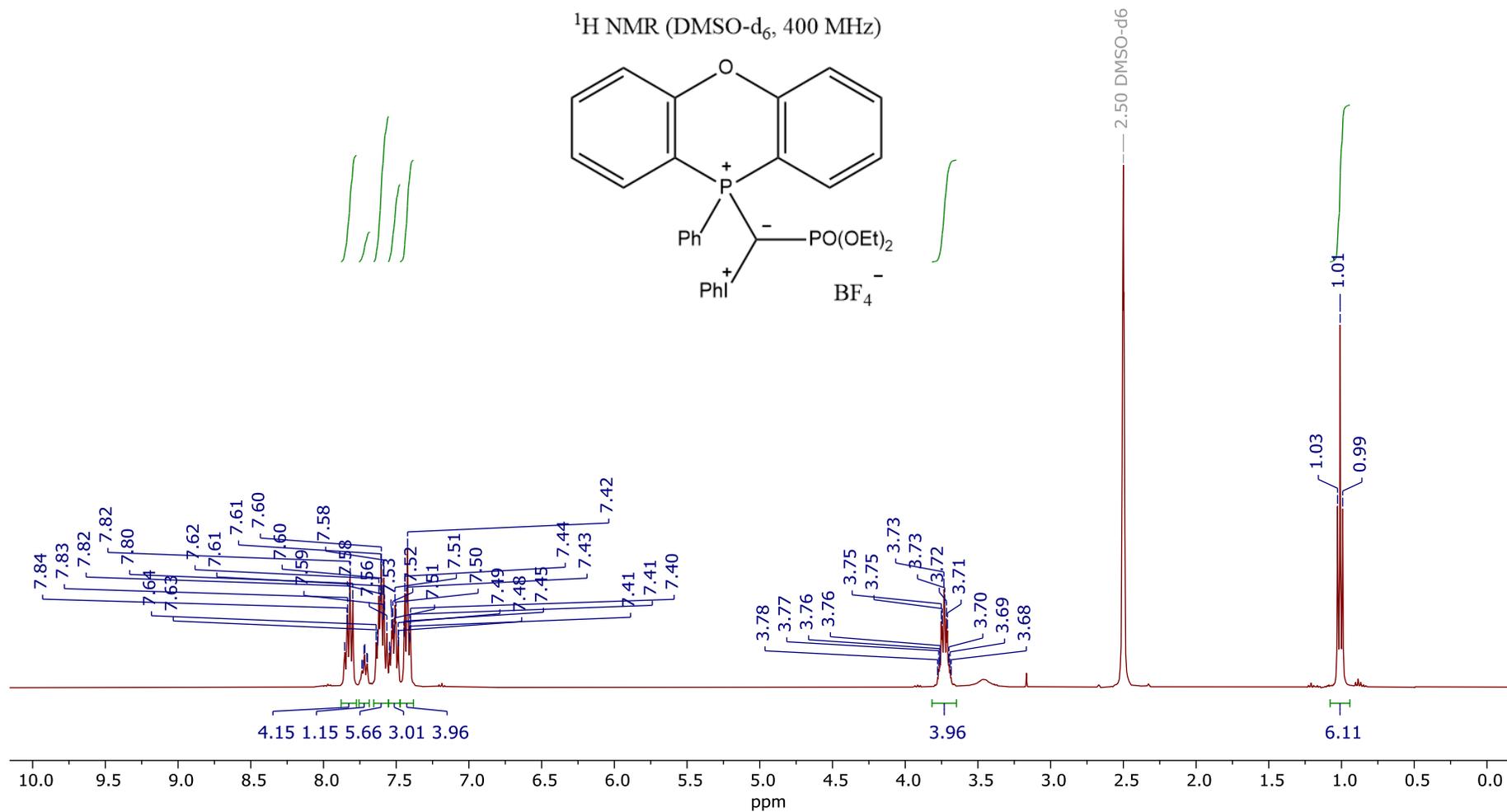
150. Bestmann H. J., Liberda H. G., Synder J. P. Transylidation promoted by traces of acid. Origin of temperature-dependent PCH spin-spin coupling // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968. – V. 90, № 11. – P. 2963-2964.
151. Smallcombe S. H., Holland R. J., Fish R. H., Caserio M. C. NMR spectra and protolysis of stable sulfonium ylides // *Tetrahedron Letters*. – 1968. – V. 9, № 57. – P. 5987-5990.
152. Kayser M. H., Hooper D. L. On the structure and reactivity of a stabilized phosphorane: methyl (triphenylphosphoranylidene) acetate // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1990. – V. 68, № 12. – P. 2123-2128.
153. Kayser M. M., Hatt K. L., Hooper D. L. An NMR study of the structure and reactivity of phosphonium ylides stabilized by a carbonyl function // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1991. – V. 69, № 12. – P. 1929-1939.
154. Devlin C. J., Walker B. J. NMR spectroscopic studies of formylmethylenetriphenylphosphoranes and their alkylation products // *Tetrahedron*. – 1972. – V. 28, № 13. – P. 3501-3510.
155. Ненашев А.С., Виноградов Д.С., Миронов А.В., Подругина Т.А. Новый структурный тип конформационно закрепленных смешанных фосфониево-иодониевых илидов на основе феноксафосфинина // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2020. – № 12. – С. 2333-2339.
156. Nenashev A. S., Dospekhov D. A., Zavaruev M. V., Potapov I. D., Levina I. I., Roznyatovsky V. A., Mironov A. V., Pisarev S. A., Pavlova A. S., Podrugina T. A. Cyclic-Phenoxaphosphinine-Based Mixed Phosphonium-Iodonium Ylides with Electron-Withdrawing Substituents—Synthesis and Structural Features // *ChemistrySelect*. – 2023. – V. 8, № 37. – P. e202303151.
157. Wittig G., Schöllkopf U. Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil // *Chemische Berichte*. – 1954. – V. 87, № 9. – P. 1318-1330.
158. Xu Y., Flavin M. T., Xu Z.-Q. Preparation of new Wittig reagents and their application to the synthesis of α , β -unsaturated phosphonates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – V. 61, № 22. – P. 7697-7701.
159. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Pavlova A. S., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Novel Photochemical Reactions of Phosphonium-Iodonium Ylides: Synthesis of Phosphonium-Substituted Oxazoles // *Eur. J. Org. Chem*. – 2009. – V. 2009, № 14. – P. 2323.

160. Matveeva E. D., Vinogradov D. S., Podrugina T. A., Nekipelova T. D., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Furyl-Substituted Mixed Phosphonium-Iodonium Ylides in the Synthesis of Annulated P-Containing Heterocyclic Compounds // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 2015, № 33. – P. 7324.
161. Некипелова Т. Д., Подругина Т. А., Виноградов Д. С., Демьянов П. И., Кузьмин В. А. Роль кислоты в распаде смешанного бензоилзамещенного фосфониево-иодониевого илида // *Кинетика и катализ.* – 2019. – Т. 60. – №. 1. – С. 45-53.
162. Matveeva E. D., Podrugina T. A., Taranova M. A., Borisenko A. A., Mironov A. V., Gleiter R., Zefirov N. S. Photochemical Synthesis of Phosphinolines from Phosphonium-Iodonium Ylides // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2011. – V. 76, № 2. – P. 566.
163. Ichikawa H., Navarro R. R., Iimura Y., Tatsumi K. Nature of bioavailability of DNA-intercalated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Sphingomonas sp* // *Chemosphere.* – 2010. – V. 80, № 8. – P. 866-871.
164. Abdou W. M., Shaddy A. A., Khidre M. D. Efficient Approaches for the Synthesis of Substituted Thiazolo[3,2-a]-benzimidazole-Phosphonates and -Phosphinic Diamide Derivatives // *ChemistrySelect.* – 2016. – V. 1, № 19. – P. 6106-6110.
165. Liu T., Wei L., Zhao B., Liu Y., Wan J.-P. Copper-Catalyzed Enaminone C(sp²)-N Bond Phosphonation for Stereoselective Synthesis of Alkenylphosphonates // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2021. – V. 86, № 14. – P. 9861-9868.
166. Некипелова Т. Д., Мотякин М. В., Каспаров В. В., Дегтярев Е. Н., Левина И. И., Потапов И. Д., Подругина Т. А. Радикальные интермедиаты в реакциях смешанных фосфониево-иодониевых илидов // *Химическая физика.* – 2019. – Т. 38. – №. 12. – С. 19-26.
167. Некипелова Т. Д., Подругина Т. А. Необычный механизм реакции смешанных фосфониево-иодониевых илидов с ацетиленами // *Кинетика и катализ.* – 2020. – Т. 61. – №. 2. – С. 151-167.
168. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package // *The Journal of Chemical Physics.* – 2020. – V. 152, № 22.
169. Zhao Y., Truhlar D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals // *Theoretical chemistry accounts.* – 2008. – V. 120. – P. 215-241.

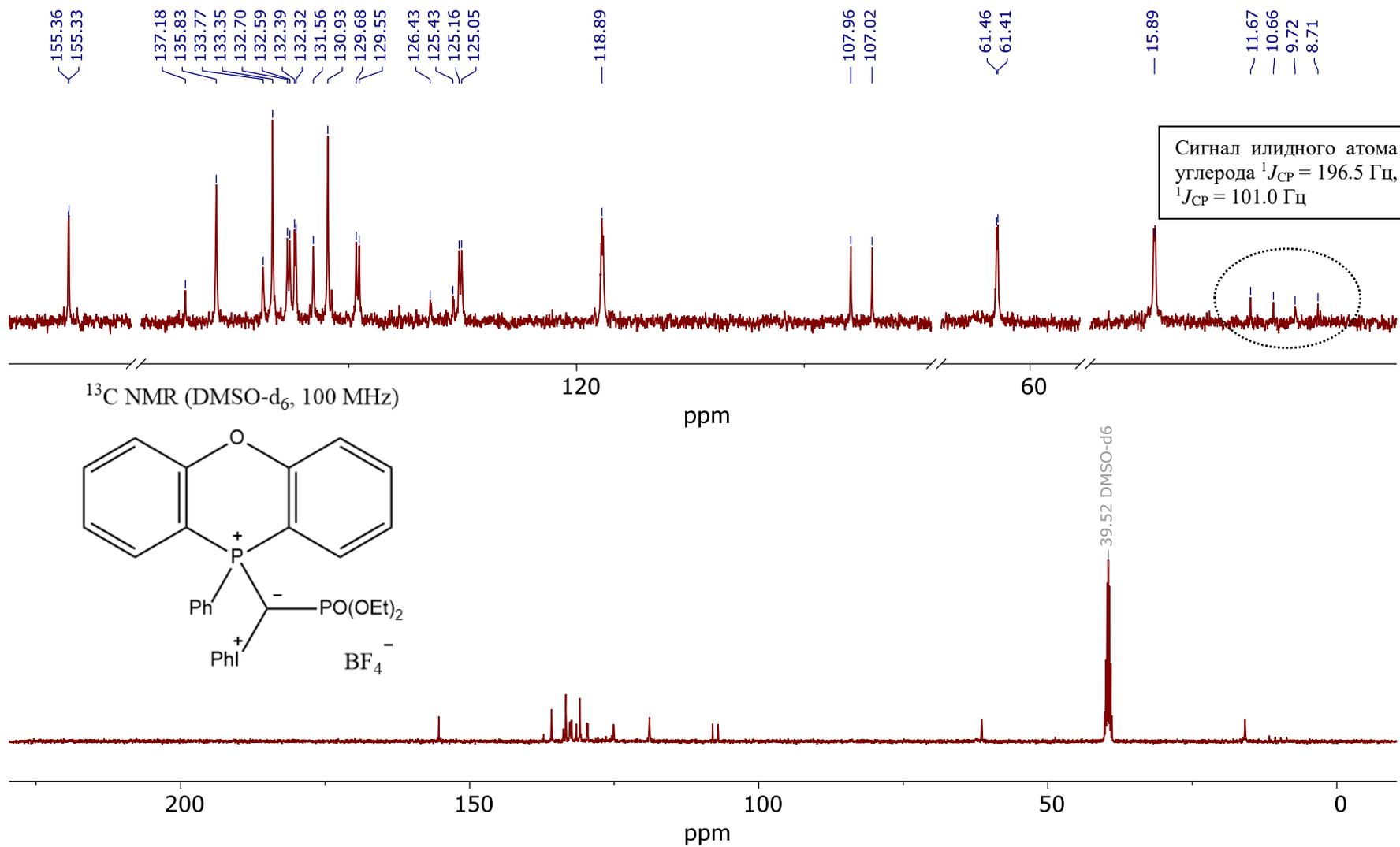
170. Zhao Y., Truhlar D. G. Density functionals with broad applicability in chemistry // *Accounts of Chemical Research*. – 2008. – V. 41, № 2. – P. 157-167.
171. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2005. – V. 7, № 18. – P. 3297-3305.
172. Stoychev G. L., Auer A. A., Neese F. Automatic generation of auxiliary basis sets // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – 2017. – V. 13, № 2. – P. 554-562.
173. Helmich-Paris B., de Souza B., Neese F., Izsák R. An improved chain of spheres for exchange algorithm // *The Journal of Chemical Physics*. – 2021. – V. 155, № 10.
174. Nenashev A., Zavaruev M., Levina I., Roznyatovsky V., Pisarev S., Pavlova A., Potapov I., Motyakin M., Shutkov I., Timchenko Y., Rodin I., Nazarov A., Podrugina T. Phenoxaphosponium Mixed Ylides in Reactions With Alkynes // *ChemistrySelect*. – 2024. – V. 9, № 45. – P. e202404599.
175. Nenashev A. S., Dospekhov D. A., Zavaruev M. V., Levina I. I., Roznyatovsky V. A., Mironov A. V., Pavlova A. S., Podrugina T. A. Phenoxaphosponium Mixed Ylides in Ring Expansion Reaction // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – V. 89, № 9. – P. 6533-6538.
176. Романов С. Р., Нафикова А. В., Шулаева М. П., Поздеев О. К., Ившин К. А., Катаева О. Н., Герасимов А. В., Галкина И. В., Бахтиярова Ю. В. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2024. – Т. 73, № 3. – С. 616-623.
177. Hargrove T. Y., Wawrzak Z., Lamb D. C., Guengerich F. P., Lepesheva G. I. Structure-Functional Characterization of Cytochrome P450 Sterol 14 α -Demethylase (CYP51B) from *Aspergillus fumigatus* and Molecular Basis for the Development of Antifungal Drugs // *Journal of Biological Chemistry*. – 2015. – V. 290, № 39. – P. 23916-23934.
178. Лайков Д., Устынюк Ю. Система квантово-химических программ «ПРИРОДА-04». Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2005. – Т. 3. – С. 804-807.
179. Nosova Y. N., Foteeva L. S., Zenin I. V., Fetisov T. I., Kirsanov K. I., Yakubovskaya M. G., Antonenko T. A., Tafeenko V. A., Aslanov L. A., Lobas A. A. Enhancing the cytotoxic activity of anticancer Pt^{IV} complexes by introduction of Ionidamine as an axial ligand // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2017. – V. 2017, № 12. – P. 1785-1791.

180. Burla M. C., Camalli M., Carrozzini B., Cascarano G. L., Giacovazzo C., Polidori G., Spagna R. SIR2002: the program // *Journal of Applied Crystallography*. – 2003. – V. 36, № 4. – P. 1103-1103.
181. Petříček V., Dušek M., Palatinus L. Crystallographic Computing System JANA2006: General features // *Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials*. – 2014. – V. 229, № 5. – P. 345-352.
182. Buchner B., Lockhart L. Phenyldichlorophosphine // *Organic Syntheses*. – 1951. – V. 31. – P. 88.
183. Gaudry R. Glycolonitrile // *Organic Syntheses*. – 2003. – V. 27. – P. 41.
184. Smith L. B., Armstrong R. J., Hou J., Smith E., Sze M., Sterling A. J., Smith A., Duarte F., Donohoe T. J. Redox Reorganization: Aluminium Promoted 1, 5-Hydride Shifts Allow the Controlled Synthesis of Multisubstituted Cyclohexenes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2023. – V. 62, № 36. – P. e202307424.
185. Taber D. F., Bai S., Guo P.-f. A convenient reagent for aldehyde to alkyne homologation // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49, № 48. – P. 6904-6906.
186. Friedrichsen B. P., Powell D. R., Whitlock H. W. Sterically encumbered functional groups: an investigation of endo versus exo phosphoryl complexation using proton and phosphorus-31 NMR // *Journal of the American Chemical Society*. – 1990. – V. 112, № 24. – P. 8931-8941.

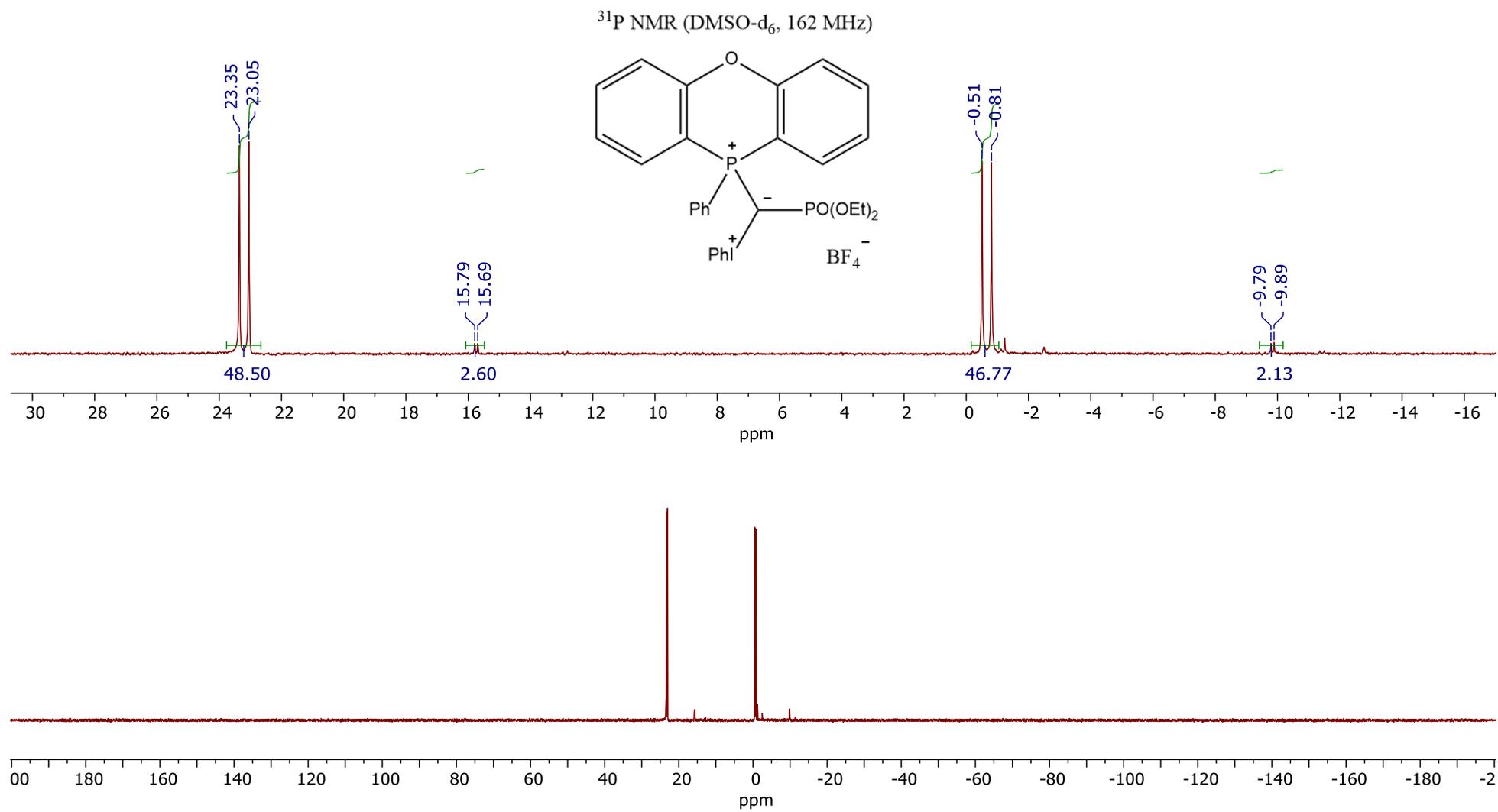
7. Приложение А



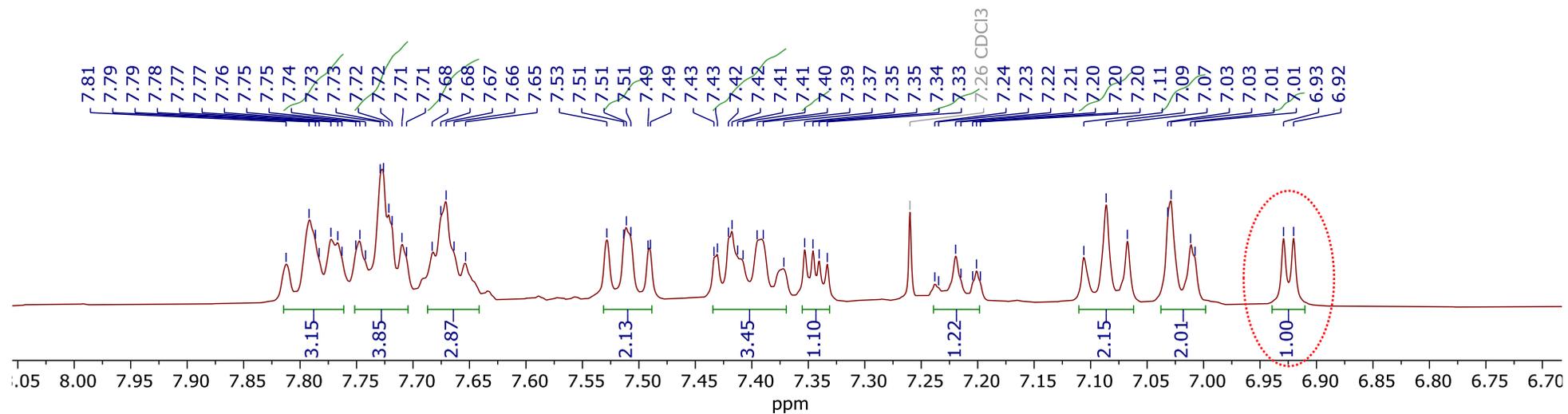
Приложение А1. Спектр ЯМР ^1H смешанного илида **12e**.



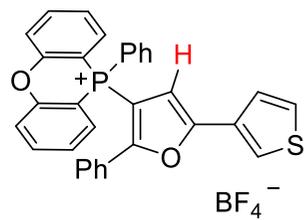
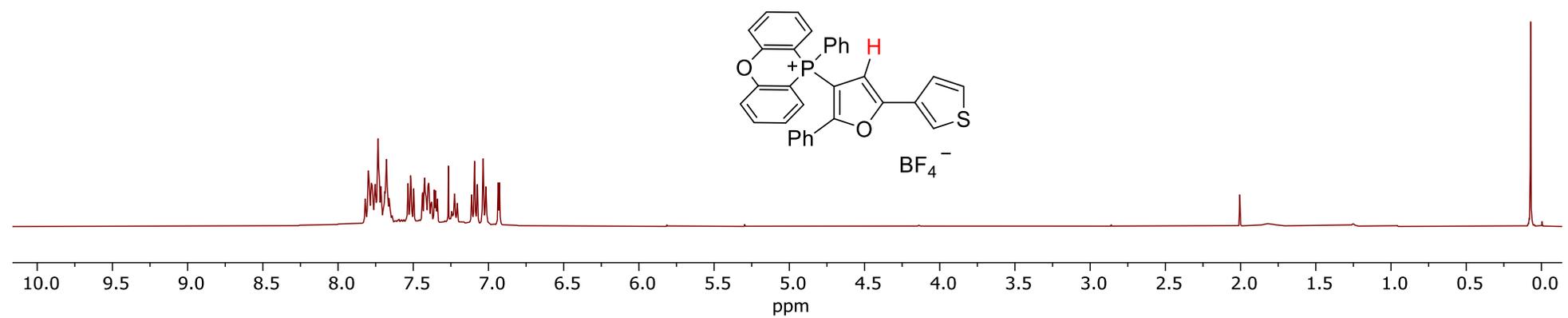
Приложение А2. Спектр ЯМР ^{13}C смешанного илзда **12e**.



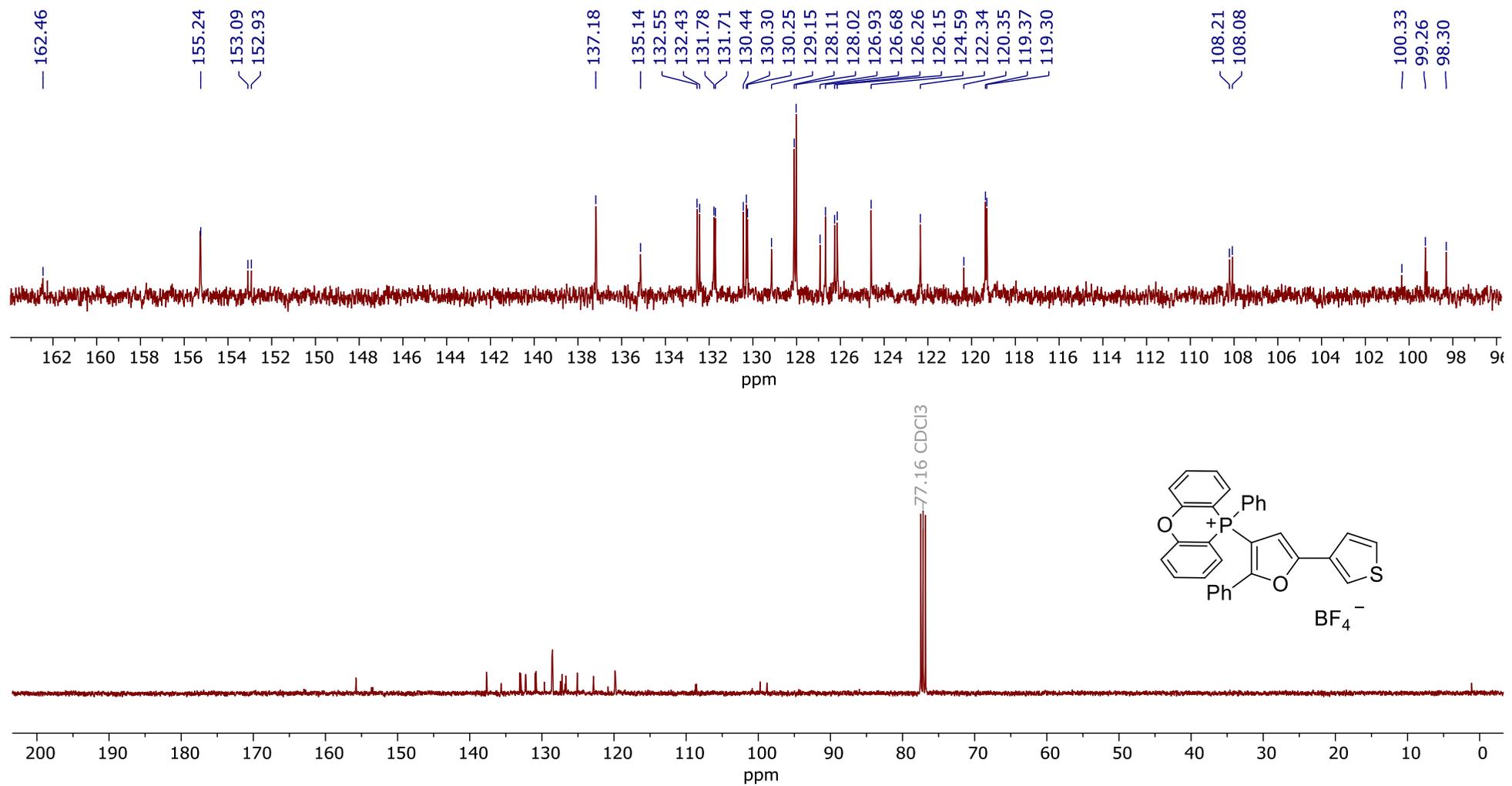
Приложение А3. Спектр ЯМР ³¹P смешанного ильда **12e**.



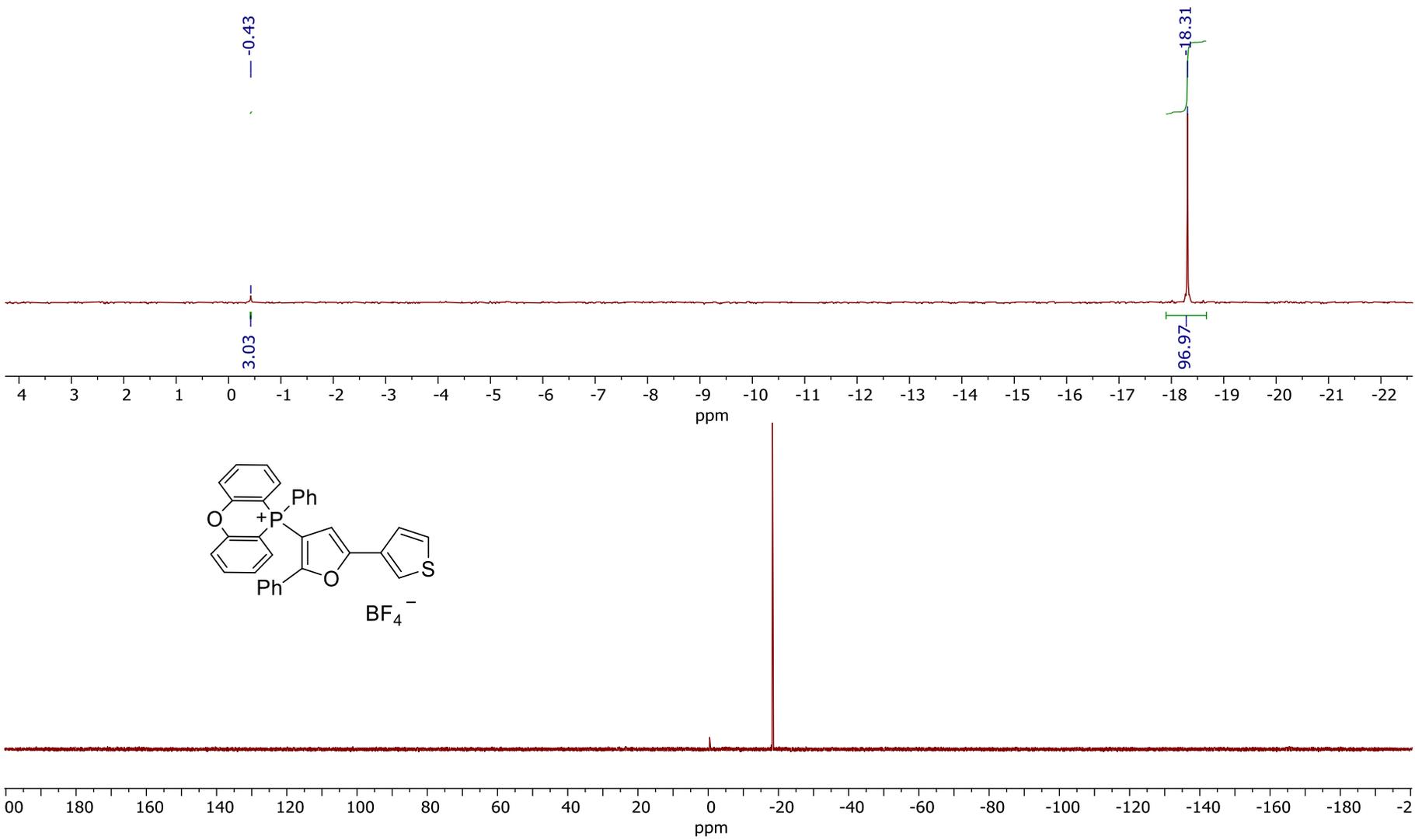
213



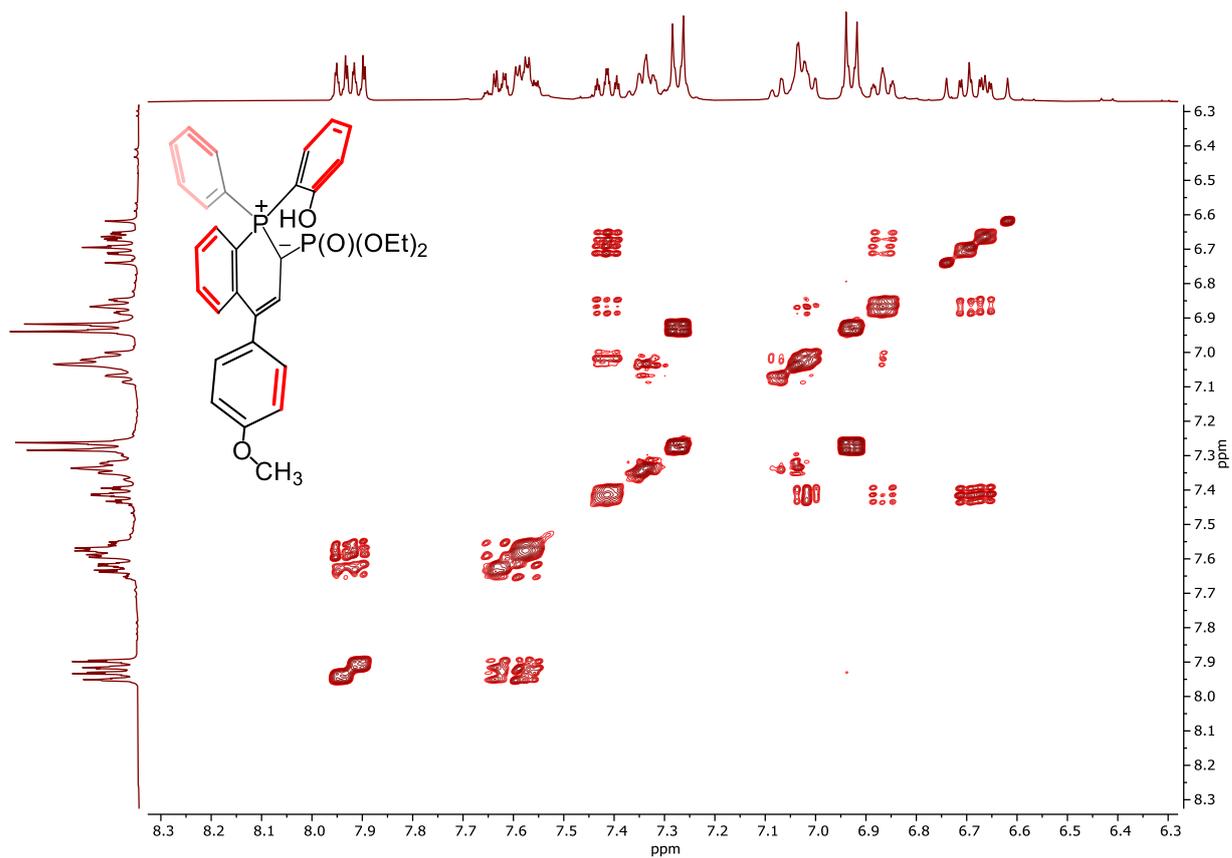
Приложение А4. Спектр ЯМР ¹H фурана 14aa'.



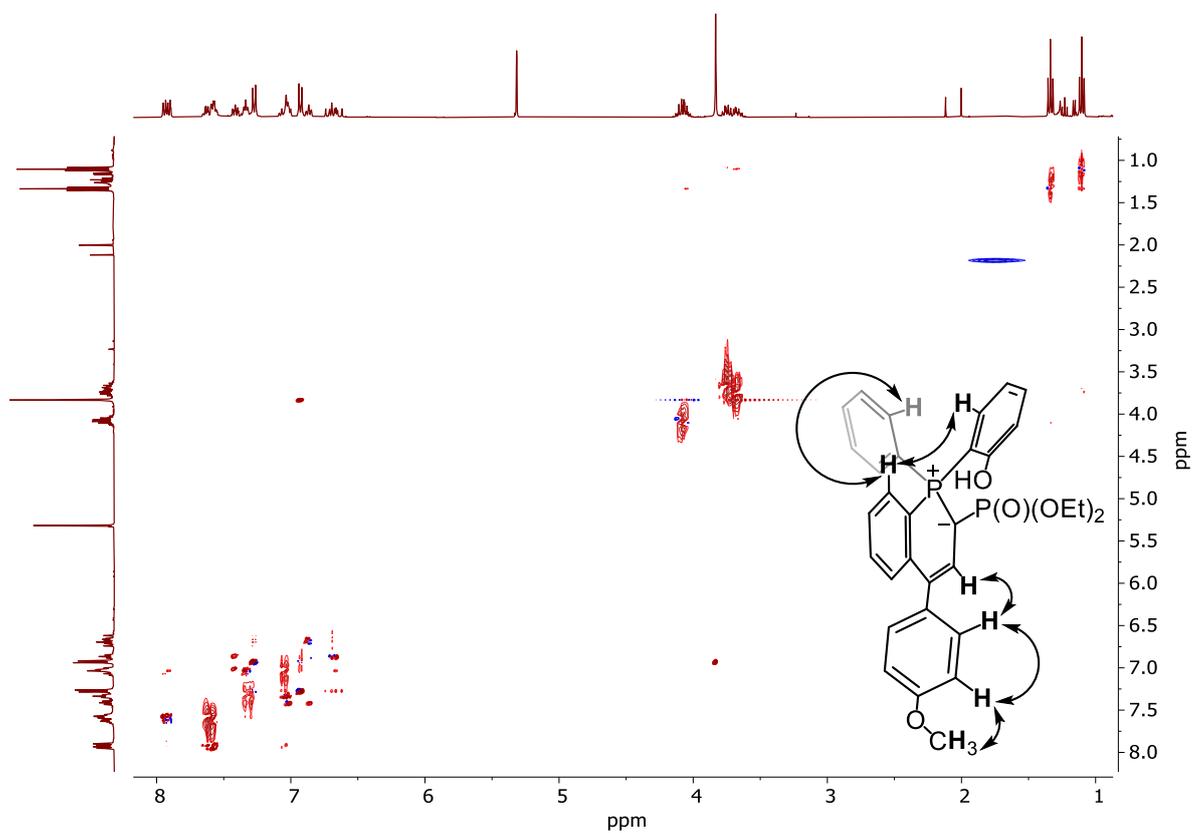
Приложение А5. Спектр ЯМР ^{13}C фурана **14aa'**.



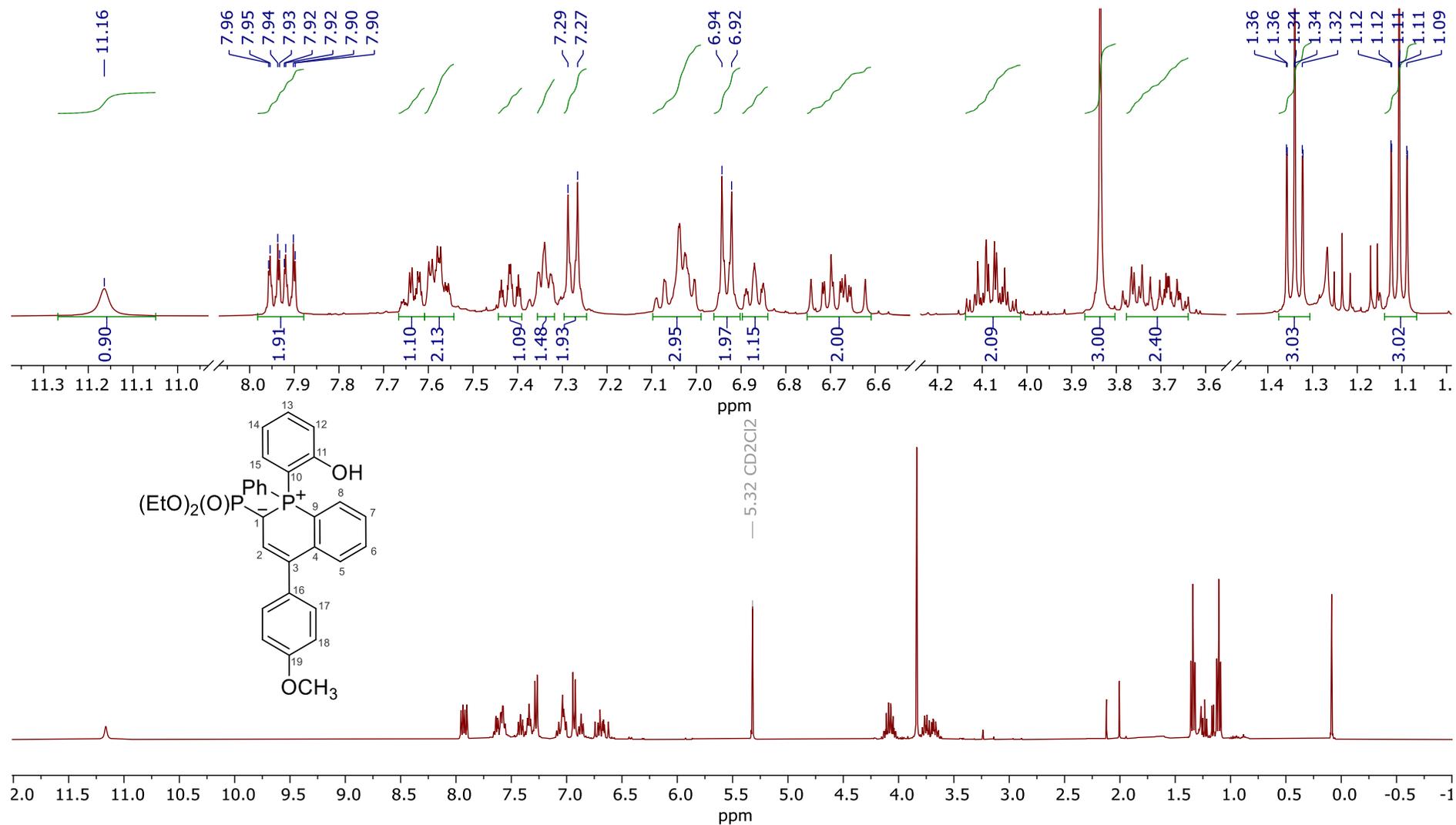
Приложение А6. Спектр ЯМР ^{31}P фурана **14aa'**.



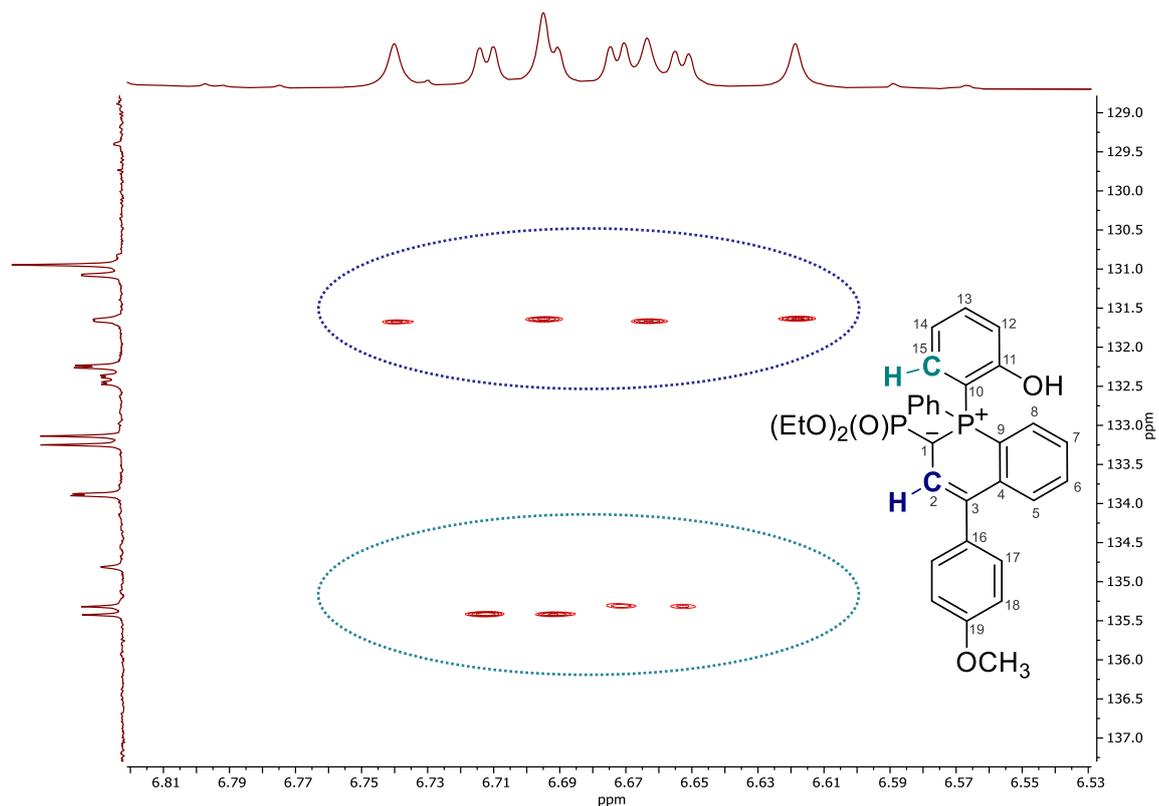
Приложение А7. ^1H - ^1H COSY фосфинолина **16ed'**.



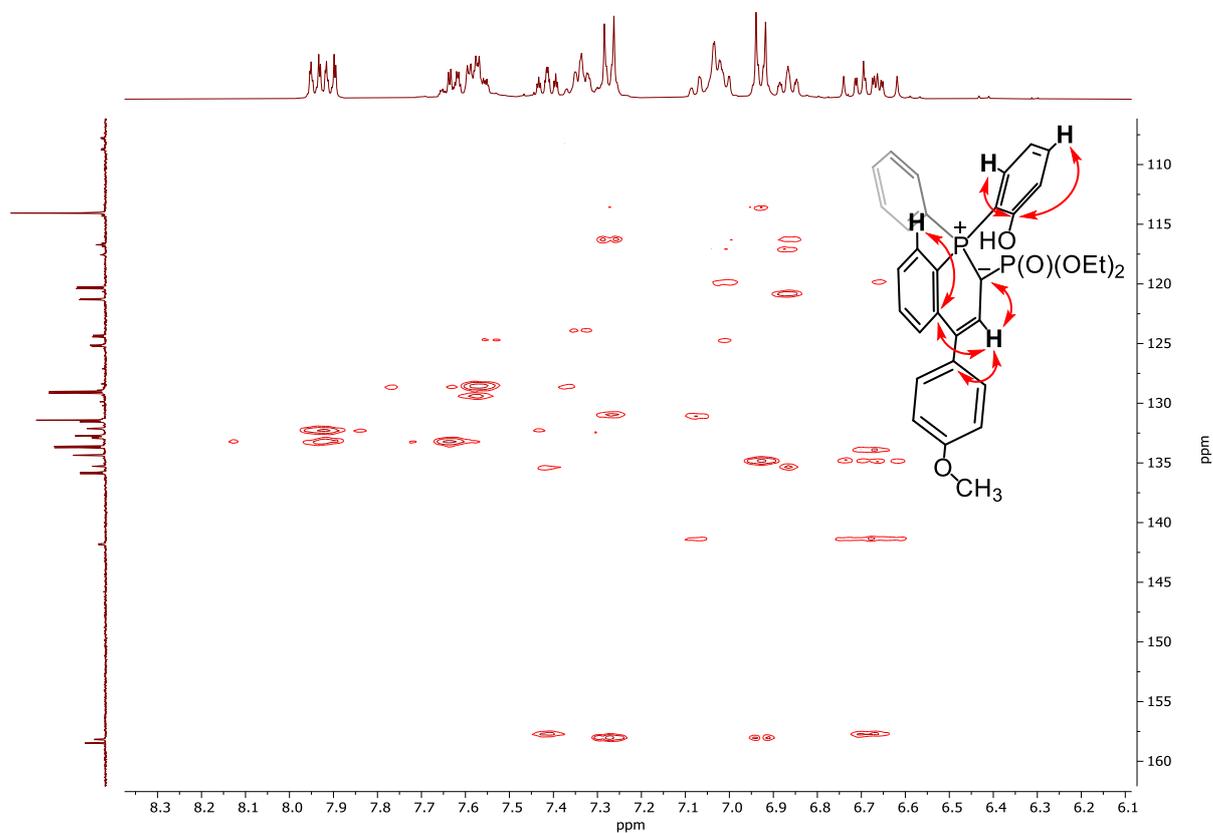
Приложение А8. ^1H - ^1H NOESY фосфинолина **16ed'** (подавление диагонали).



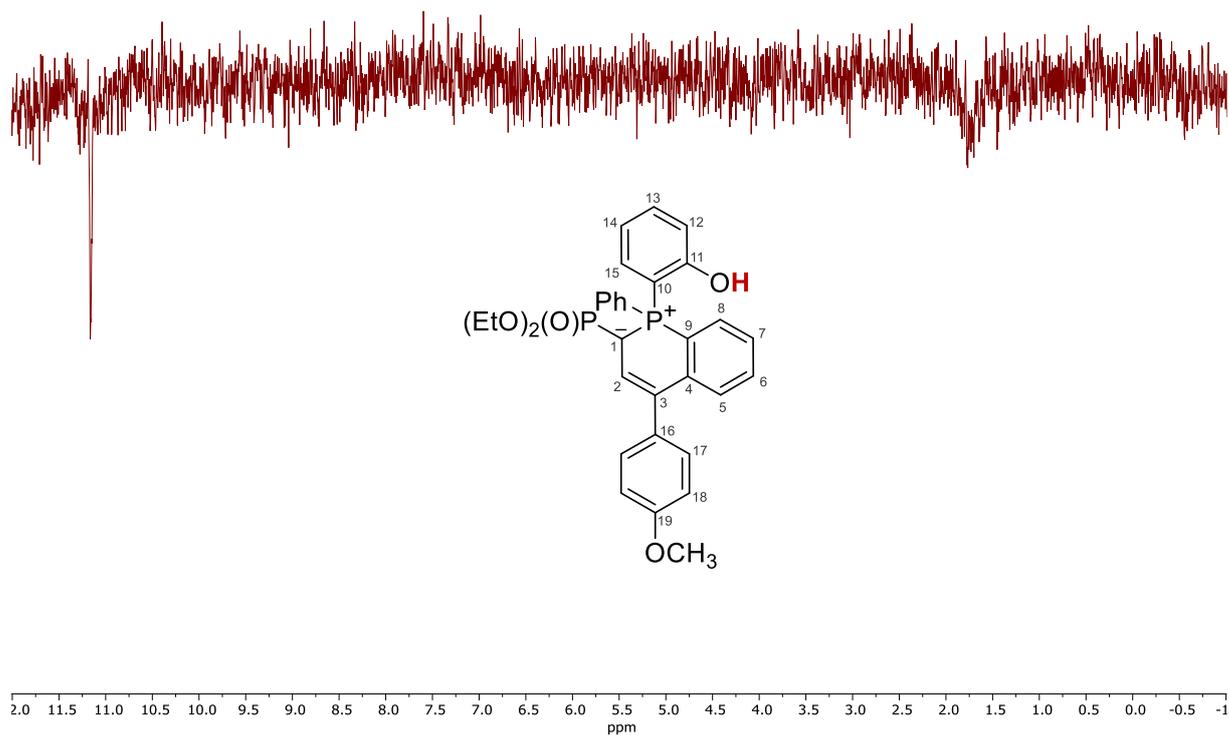
Приложение А9. Спектр ЯМР ¹³C фосфинолина **16ed'**.



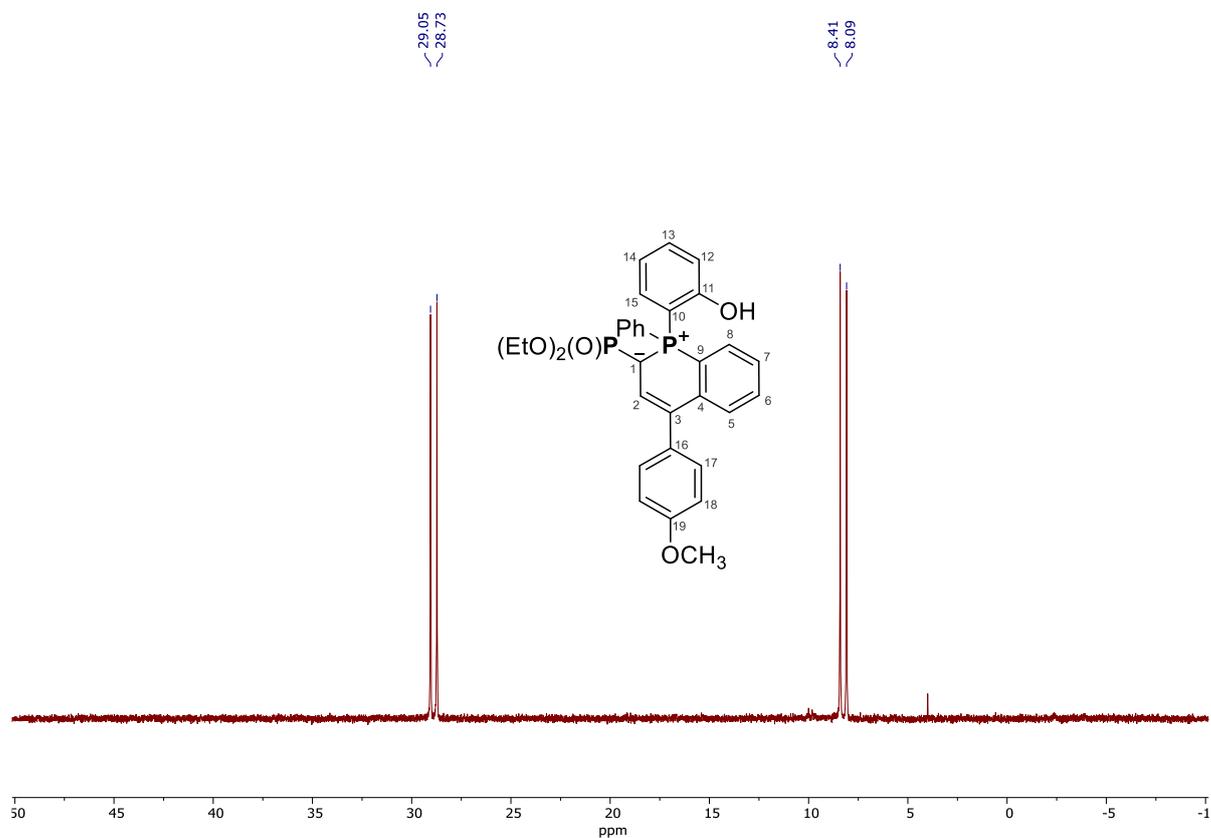
Приложение А10. Фрагмент ¹H-¹³C HSQC фосфинолина 16ed'.



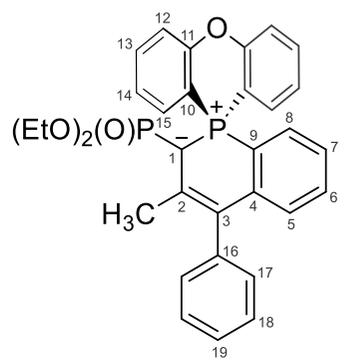
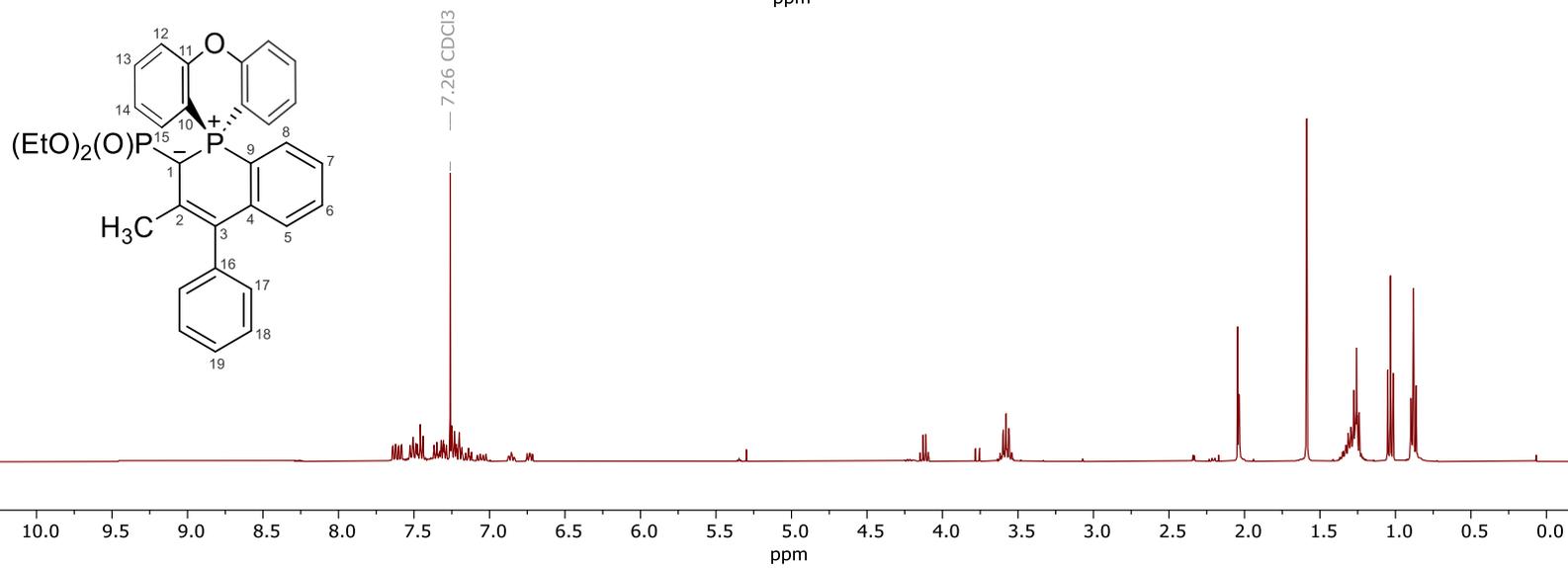
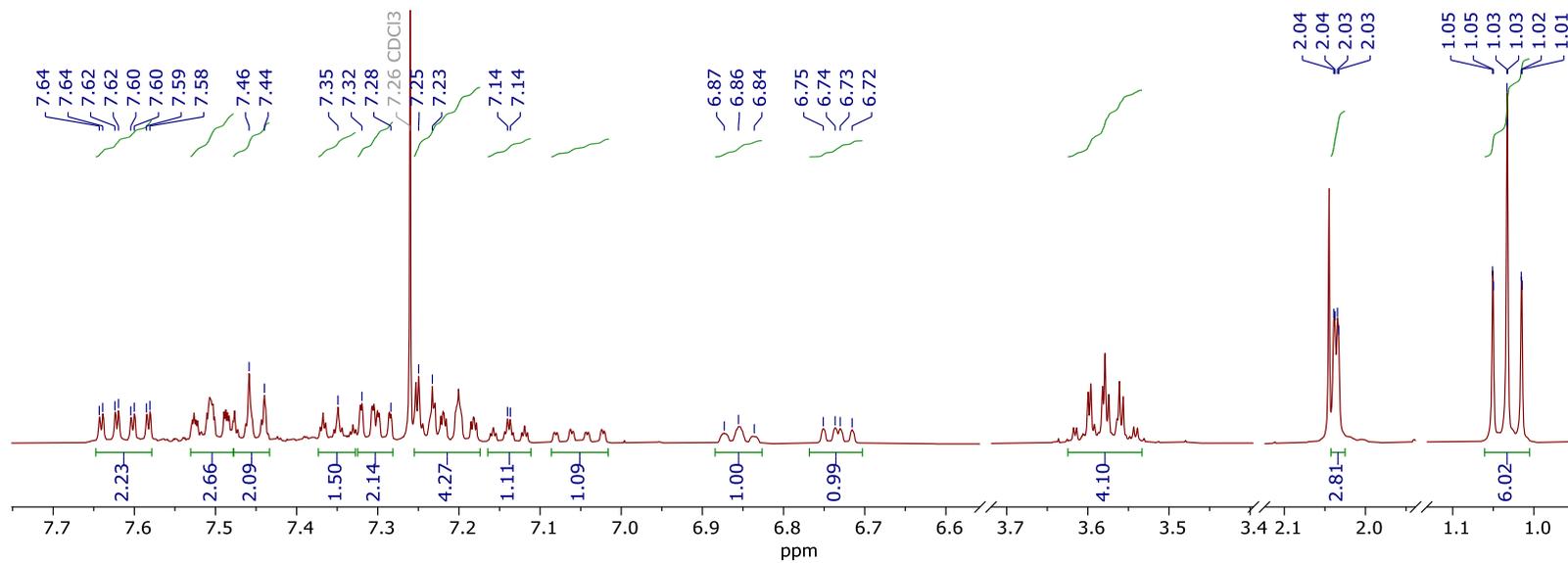
Приложение А11. Фрагмент ¹H-¹³C НМВС фосфинолина 16ed'.



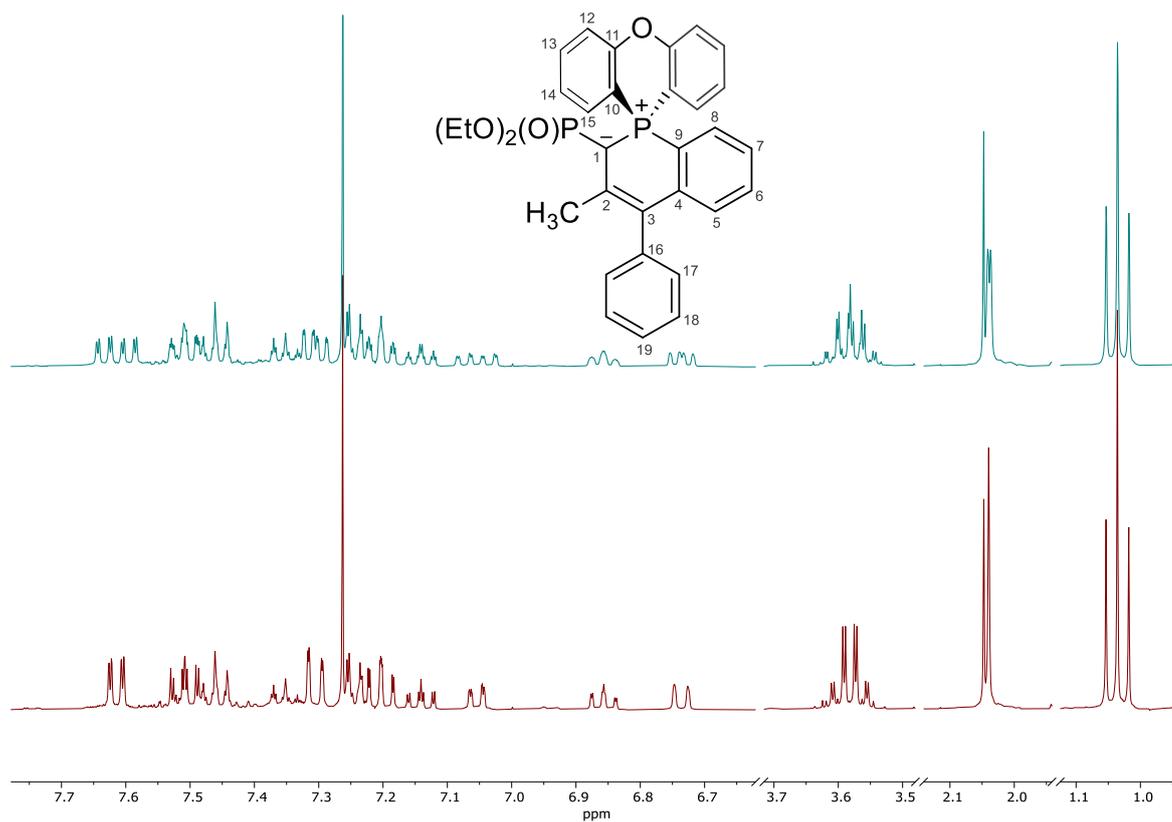
Приложение A12. 1D NOESY фосфинолина **16ed'**.



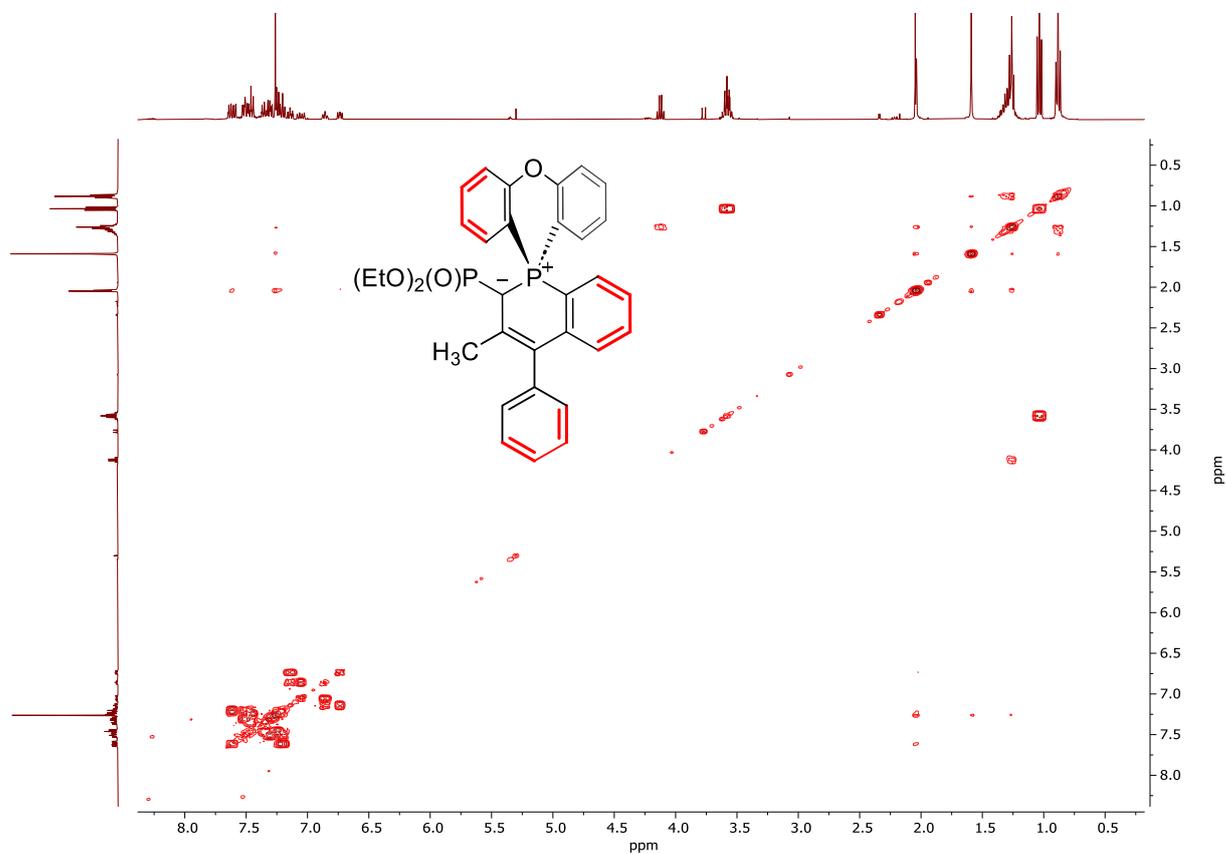
Приложение A13. Спектр ³¹P фосфинолина **16ed'**.



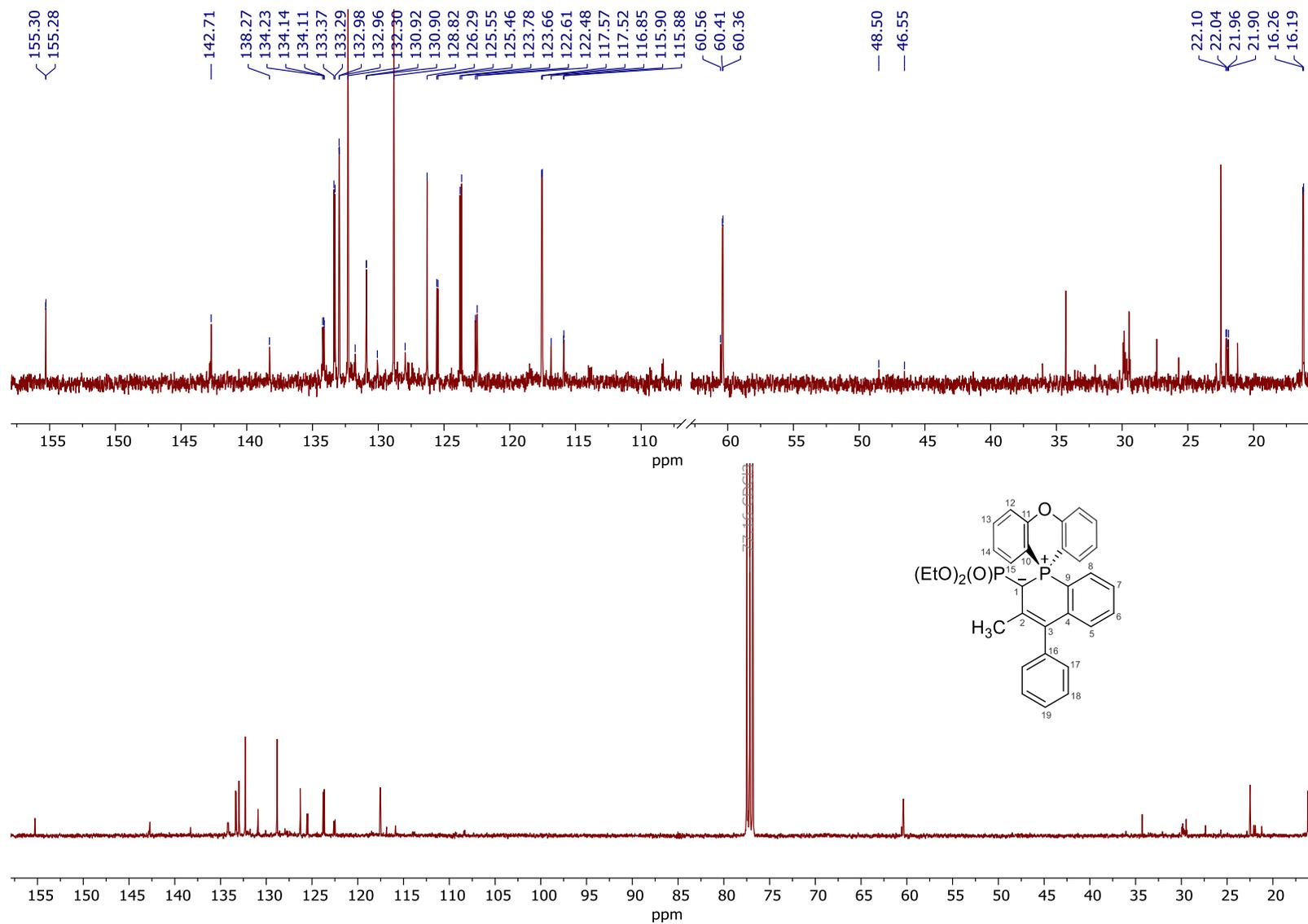
Приложение А14. Спектр ¹H фосфинолина 17ei'.



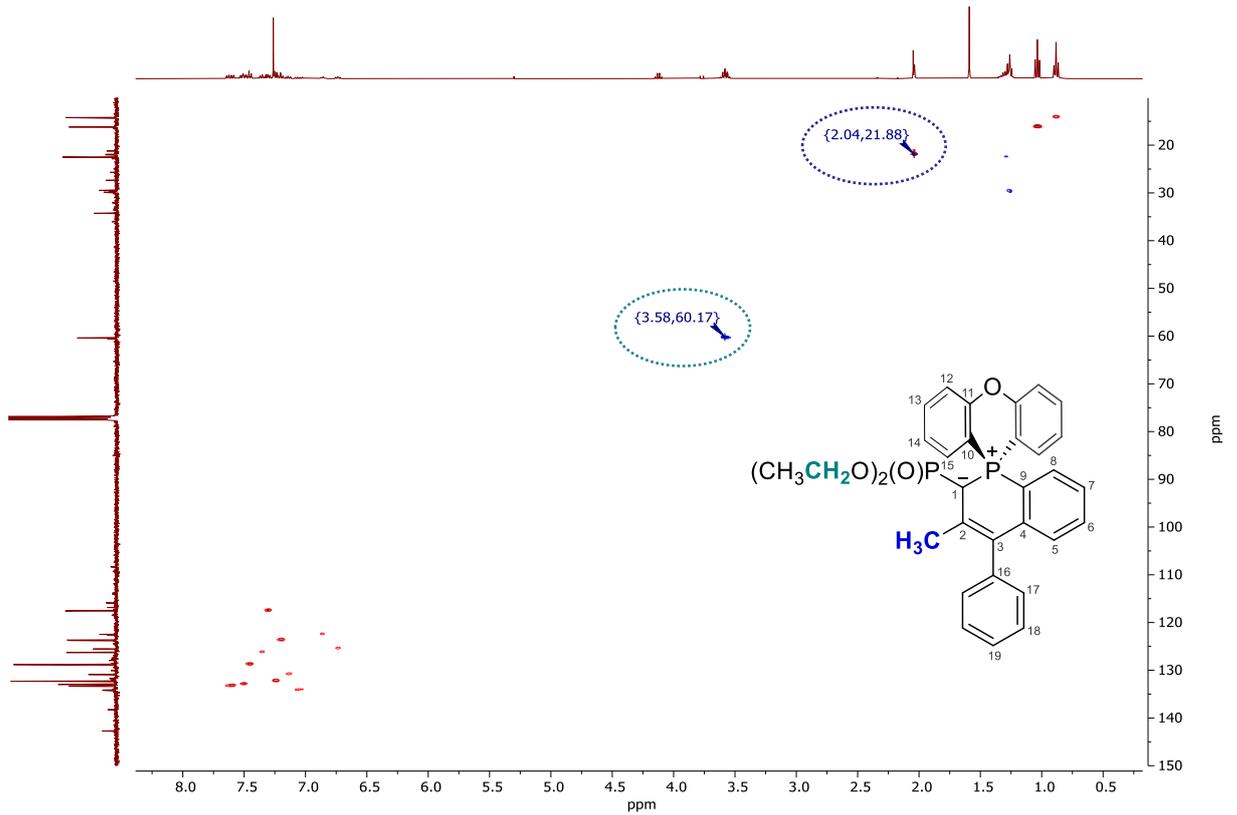
Приложение А15. Спектры ^1H (сверху) и $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (снизу) фосфинолина **17ei'**.



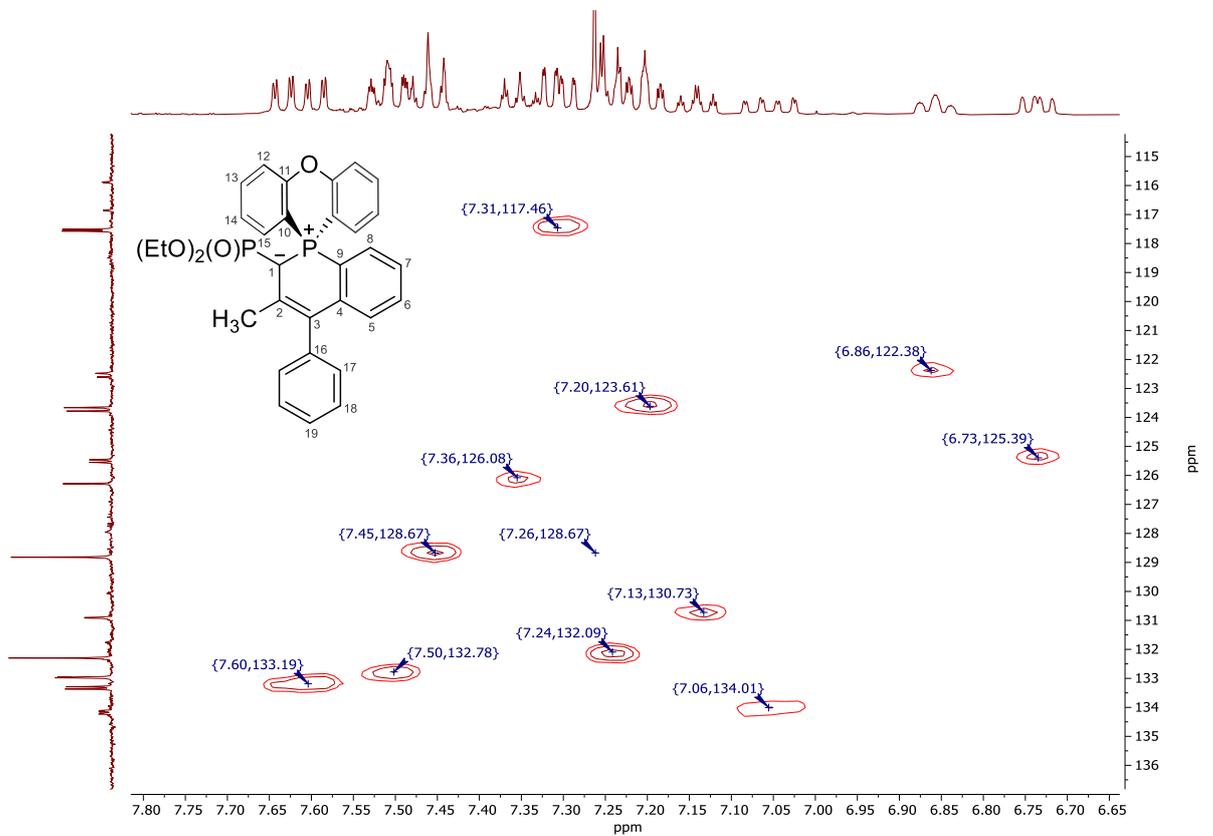
Приложение А16. ^1H - ^1H COSY фосфинолина **17ei'**.



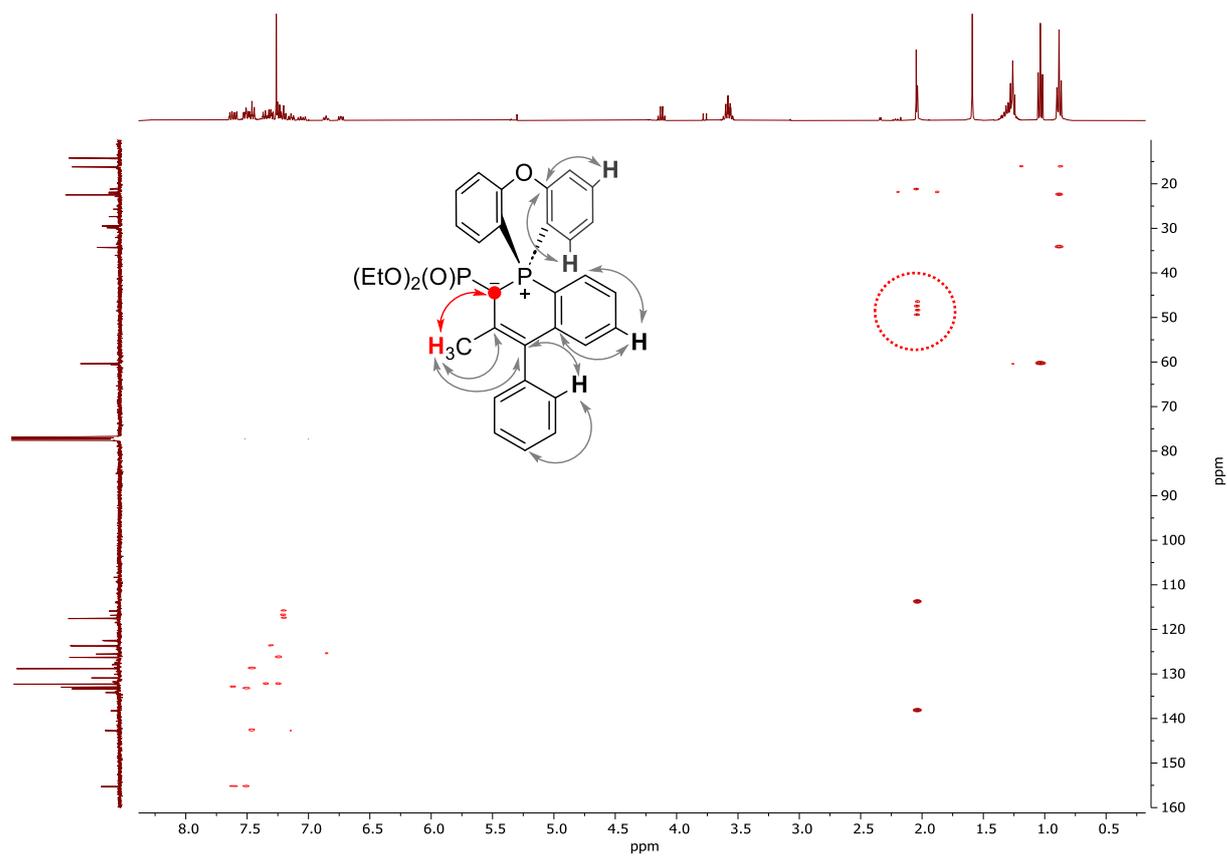
Приложение А17. Спектр ^{13}C фосфинолина 17ei'.



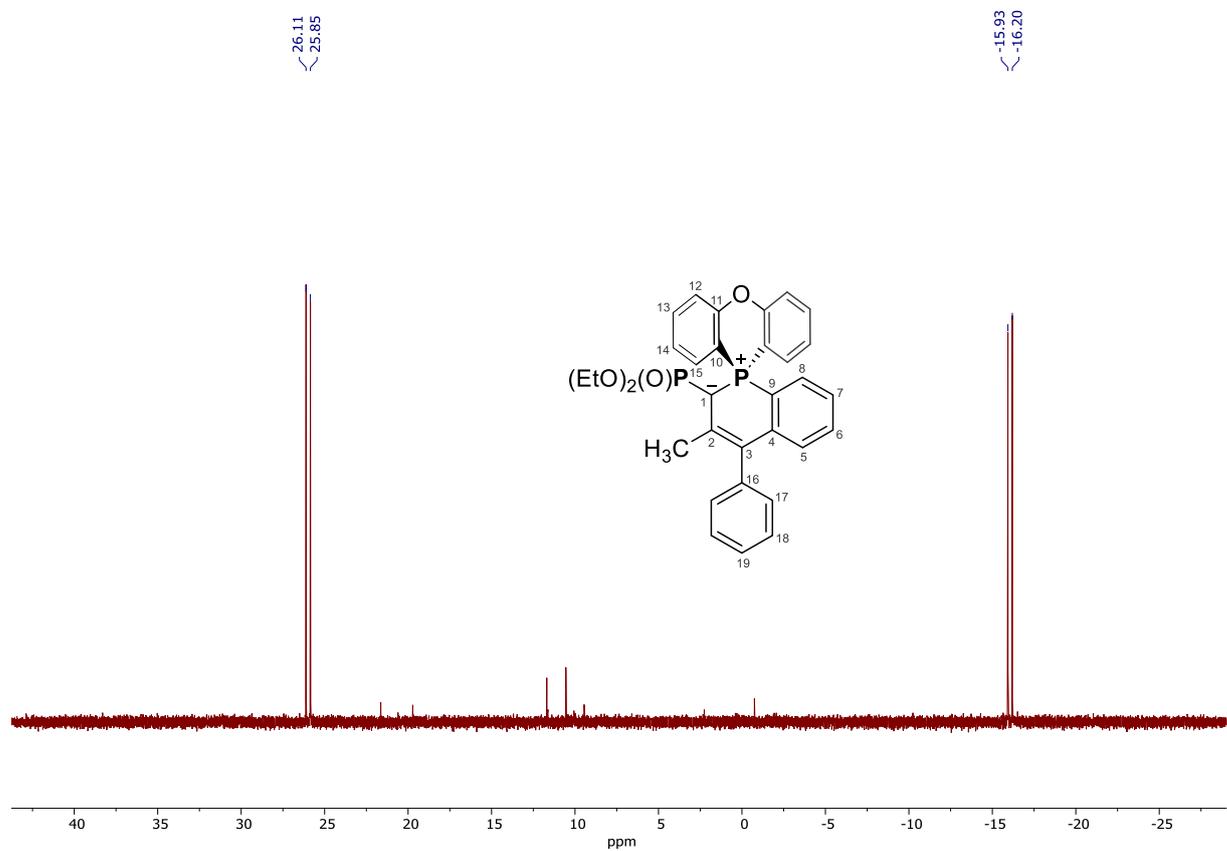
Приложение А18. ^1H - ^{13}C HSQC фосфинолина 17ei'.



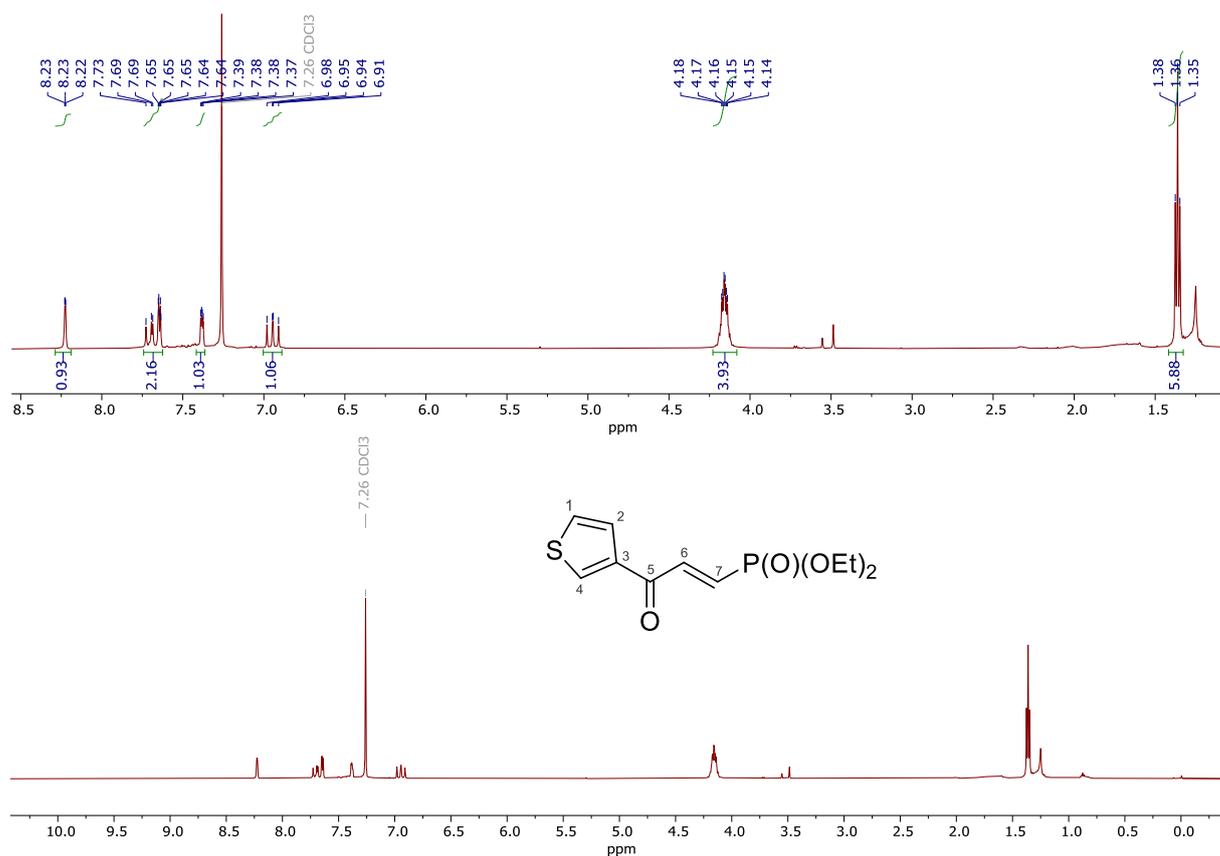
Приложение А19. Фрагмент ^1H - ^{13}C HSQC фосфинолина 17ei'.



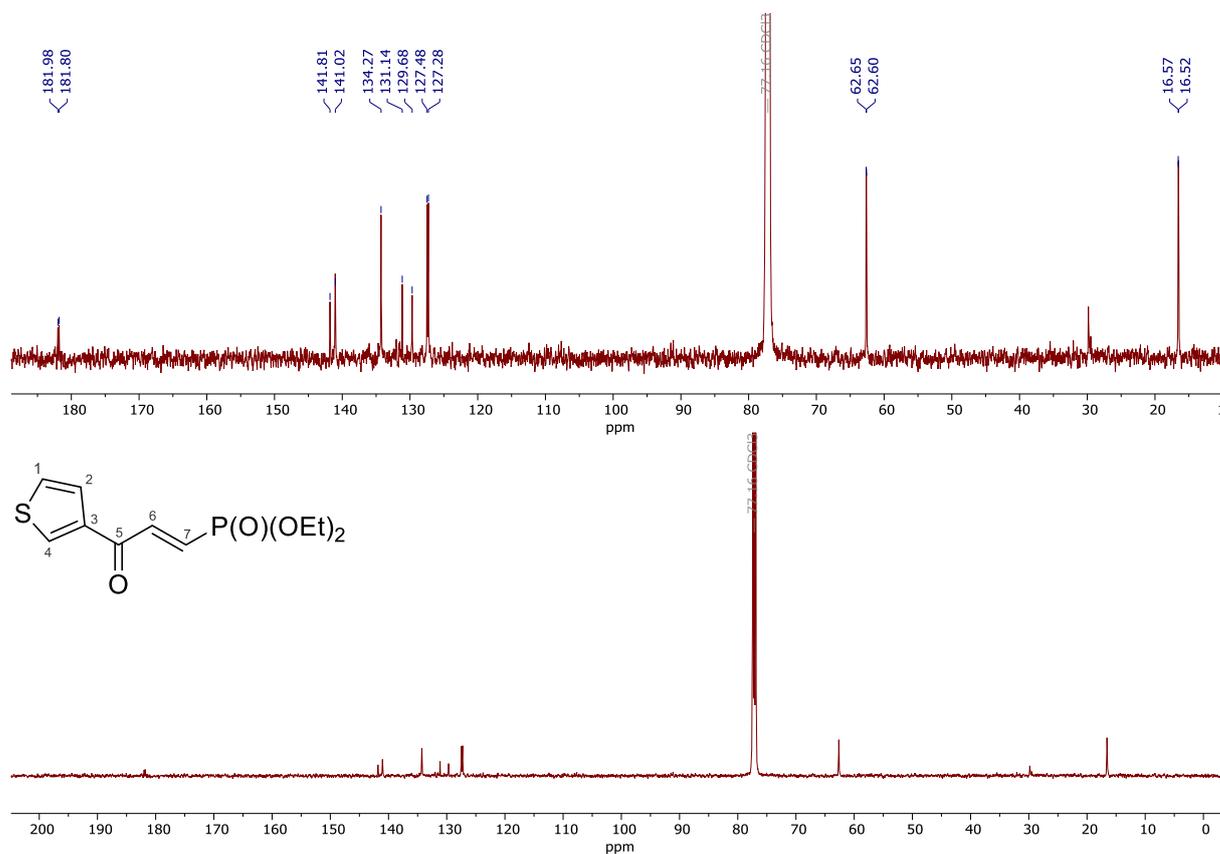
Приложение А20. ^1H - ^{13}C НМВС фосфинолина 17еі'.



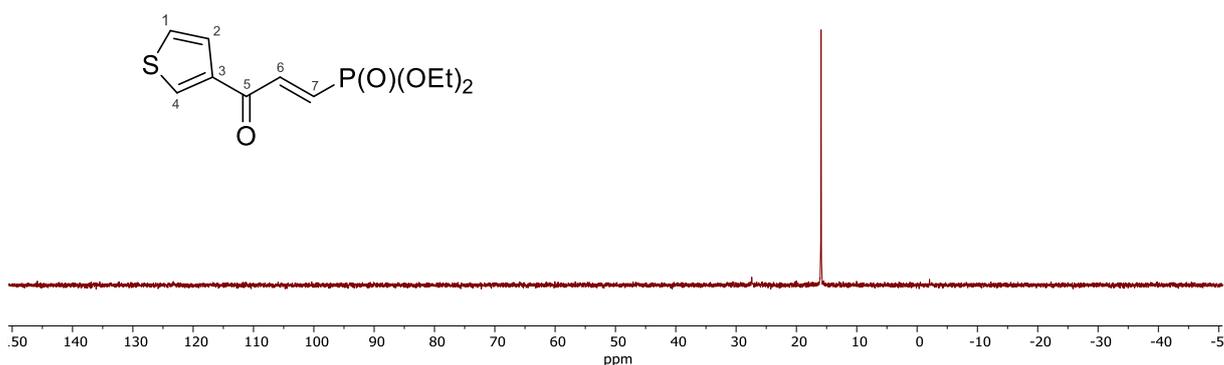
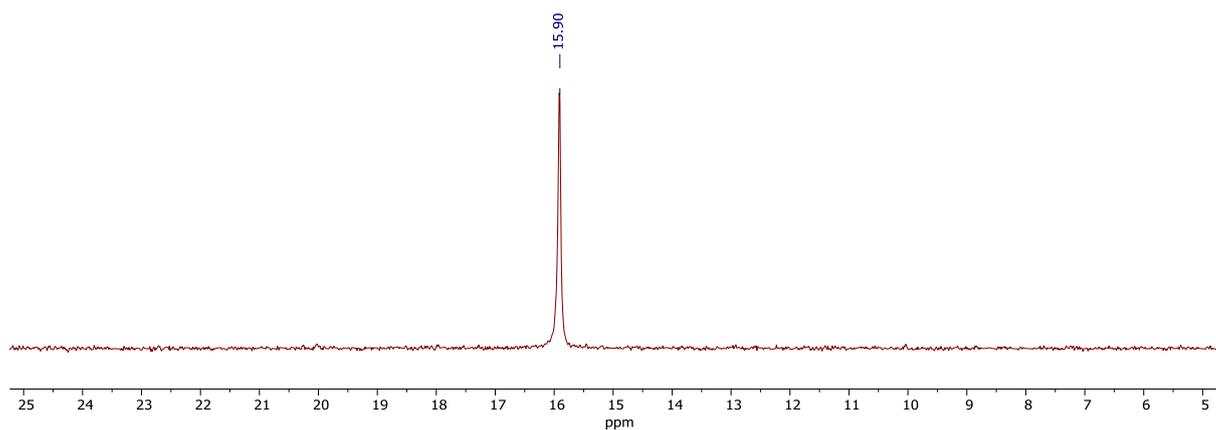
Приложение А21. ^{31}P фосфинолина 17еі'.



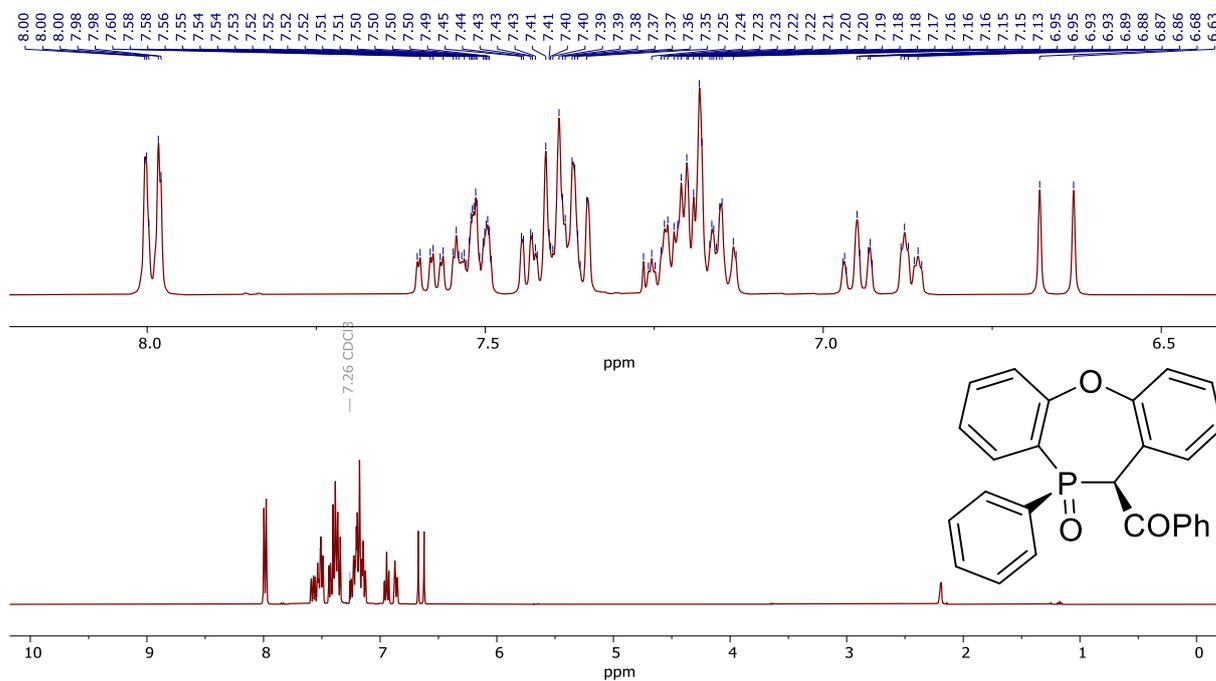
Приложение А22. Спектр ЯМР ^1H (*E*)-(оксопропенил)фосфоната **18ea'**.



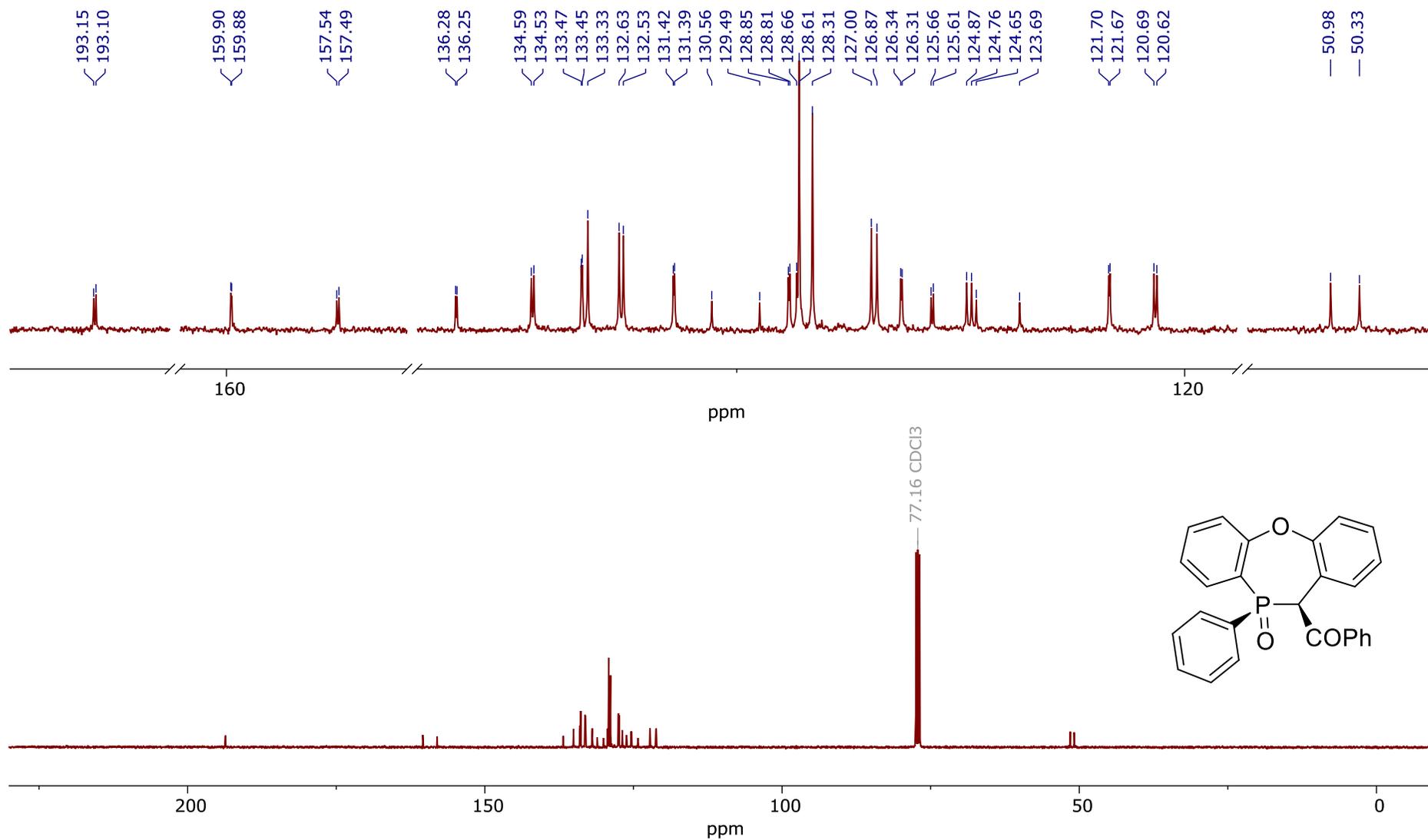
Приложение А23. Спектр ЯМР ^{13}C (*E*)-(оксопропенил)фосфоната **18ea'**.



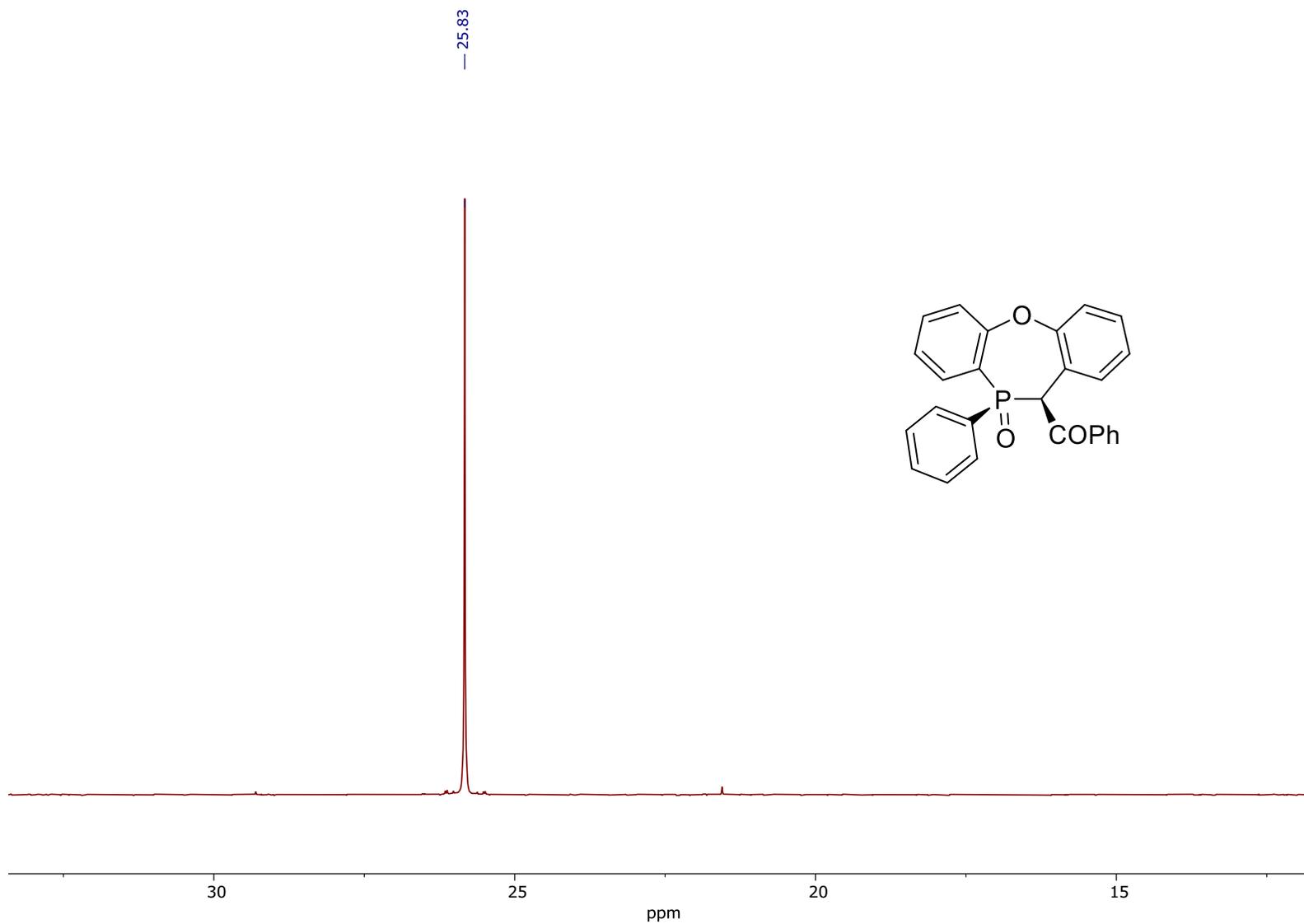
Приложение А24. Спектр ЯМР ^{31}P (*E*)-(оксопропенил)фосфоната **18ea'.**



Приложение А25. Спектр ЯМР ^1H оксафосфеиноксида **19a'.**



Приложение А26. Спектр ЯМР ^{13}C оксафосфениноксида **19a'**.



Приложение А27. Спектр ЯМР ^{31}P оксафосфепиноксида **19a'**.