

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный руководитель: **Подругина Татьяна Александровна**
кандидат химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Злотский Семен Соломонович**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Высшая школа информационных и социальных технологий, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии

Аверин Алексей Дмитриевич
доктор химических наук,
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

Друзина Анна Александровна
кандидат химических наук,
ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Отдел металлоорганических соединений, старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений (ЛАБОС)

Защита диссертации состоится «14» февраля 2025 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: 7422990@mail.ru (ученый секретарь)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3266>

Автореферат разослан « » _____ 202 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.7,
кандидат химических наук

Н.А. Синикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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-метилпирозольный 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 феноксафосфепиноксидам. 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 в составе илида при взаимодействии с алкинами.

Скрининг цитотоксичности новых фосфониевых производных фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиафосфинина 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*)-(оксопропил)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 IC_{50} 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 РФФ – 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В разделе **Введение** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи, изложены научная новизна и практическая значимость результатов исследования, указана их апробация.

Обзор литературы посвящен рассмотрению подходов к молекулярному дизайну биологически активных фосфорсодержащих соединений, а также подробному комплексному литературному анализу самых разнообразных синтетических аспектов, необходимых для планирования синтеза и изучения свойств целевого структурного типа соединений данной работы – смешанных илидов, содержащих конформационно закрепленный фосфониевый фрагмент.

Экспериментальная часть описывает синтез новых смешанных илидов, содержащих циклический фосфониевый фрагмент – фенилдибензофосфониевый, фенилфеноксафосфониевый, фенилдибензотиофосфониевый, – и стабилизированных акцепторными заместителями различной природы, взаимодействие их с нитрилами и алкинами, результаты физико-химических методов анализа полученных соединений, а также методики проведения биологических испытаний.

В **Основной части исследования** представлен впервые разработанный подход к созданию смешанных P,I-илидов на основе циклических фосфинов (Рисунок 1), исследование их физико-химических свойств, синтетических возможностей для создания новых фосфорсодержащих соединений и скрининг противоопухолевой, противогрибковой и антибактериальной активности синтезированных соединений.

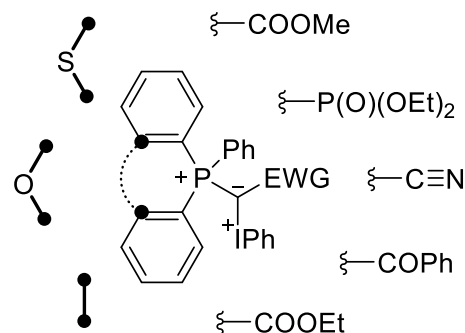


Рис. 1. Структура конформационно закрепленных P,I-илидов.

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 фенилиодоацетатом приводит к образованию смешанного фосфониево-иодониевого илида **4**, который выделяли осаждением в виде ионного соединения с нуклеофильным противоионом (Схема 1). Фенилдибензофосфол **1** алкилировали метилбромацетатом, этилхлорацетатом, фенацилбромидом и бромацетонитрилом с образованием фосфониевых солей **2a-d**. Выходы реакций варьировались в диапазоне 66–84%. Строение соли **2d** подтверждено также данными рентгеноструктурного анализа монокристалла.¹

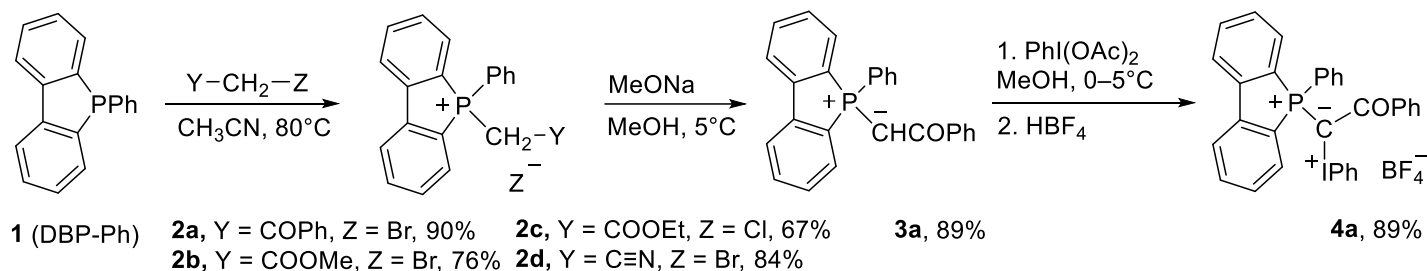


Схема 1. Синтез смешанного илида **4a** на основе фенилдибензофосфола **1**.

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%. 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 ³¹P реакционных смесей. Данные илиды оказались лабильными соединениями и в процессе выделения при контакте с воздухом быстро гидролизовались до фосфиноксида **5**. 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 фенилиодоацетата в растворе метанола с последующим осаждением смешанного илида в виде тетрафторбората с выходом 89% действием водной тетрафторборной кислоты. 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). Полностью охарактеризовав илид **4a**, мы изучили его свойства в реакциях с соединениями, содержащие связи C≡N и C≡C. Мониторинг состава реакционных смесей илида **4a** с ацетонитрилом и различными арилалкинами методом ЯМР ³¹P 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

¹ Рентгеноструктурный анализ был выполнен старшим научным сотрудником кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ, к.х.н. Мироновым А.В.

времени реакции, длины волны облучения, концентрации и замена противоиона в составе иллада на тозилат-ион (это было осуществлено окислением иллада **3a** реагентом Козера) не привели к положительному результату – воспроизводимо образовывались только соль **2a''** и фосфиноксид **5**.

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

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, 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.²

Синтез смешанных илладов на основе фенилфеноксафосфинина и фенилдибензотиофосфинина и изучение их антипролиферативной активности

Синтез фенилфеноксафосфониевых **8a-e** и фенилдибензотиофосфониевых **9a-e** солей был осуществлен алкилированием фосфинов **6** и **7**. В качестве алкилирующих агентов использовали фенацилбромид, метилбромацетат, этилхлорацетат, хлорацетонитрил, цианометилтрифлат и (диэтоксифосфорил)метилтрифлат (Схема 2). Реакции протекали с хорошими препаративными выходами от 65 до 91 %. Полноту протекания реакции отслеживали по спектрам ³¹P реакционных смесей до полной конверсии исходных фосфининов. Условия проведения реакций и выходы приведены в Таблице 1. Все полученные фосфониевые соли, кроме **8a**, являются новыми соединениями, их состав и строение были подтверждены полным набором физико-химических методов. Строение солей **8b** и **9a** дополнительно подтверждено данными РСА (CCDC 1987446 и 2369958).

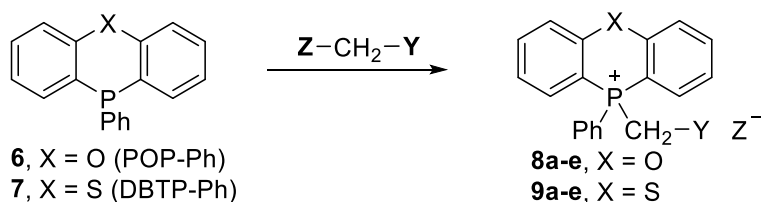


Схема 2. Синтез фосфониевых солей **8a-e** и **9a-e**.

Таблица 1. 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%

² Испытания проведены доцентом кафедры ХПС химического факультета МГУ, к.х.н. Скворцовым Д.А.

Для синтеза фосфониевых илидов **10a-e**, **11a-e** в зависимости от природы акцепторной группы в составе солей были использованы различные депротонирующие агенты (Схема 3). Условия проведения реакции и выходы приведены в Таблице 2.

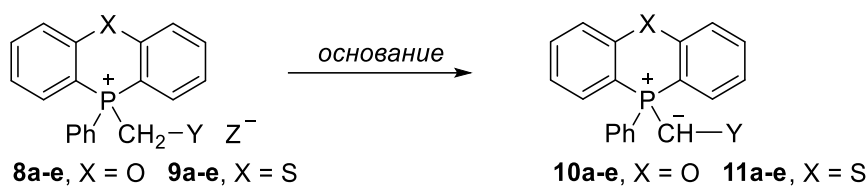


Схема 3. Синтез фосфониевых илидов **10a-e** и **11a-e**.

Таблица 2. 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	NaN/TГФ, 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	NaN/TГФ, 0 °C	100%

^aНе были выделены в индивидуальном виде.

Выходы илидов во всех случаях близки к количественным. Илиды **10a-c,e** и **11a-c,e** представляют собой стабильные в кристаллическом виде соединения, их строение и состав подтверждены полным набором необходимых физико-химических методов анализа. Рентгеноструктурный анализ илида **11c**, стабилизированного карбоэтоксигруппой, показал, что длины связей в илидном фрагменте имеют значения, характерные для алкоксикарбонилзамещенных фосфоранов с высокой степенью двосвязанности связи между илидным и карбонильным атомом углерода. Двугранный угол C(26)—S(1)—P(1)—C(31) равен 139.2° (Рисунок 2).

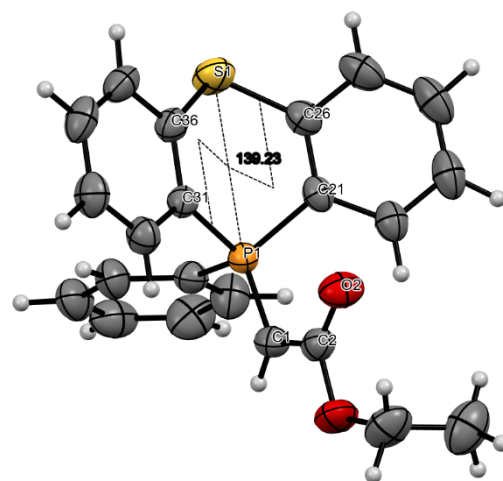


Рис. 2. Структура **11c** (CCDC 2369900).

Фосфониевые илиды **10d** и **11d**, содержащие нитрильную акцепторную группу, оказались нестабильными при выделении и окислялись до соответствующих фосфиноксидов **60x** и **70x** (Схема 4, Рисунок 3), поэтому для дальнейшего окисления в смешанные илиды данные фосфораны использовались *in situ*.

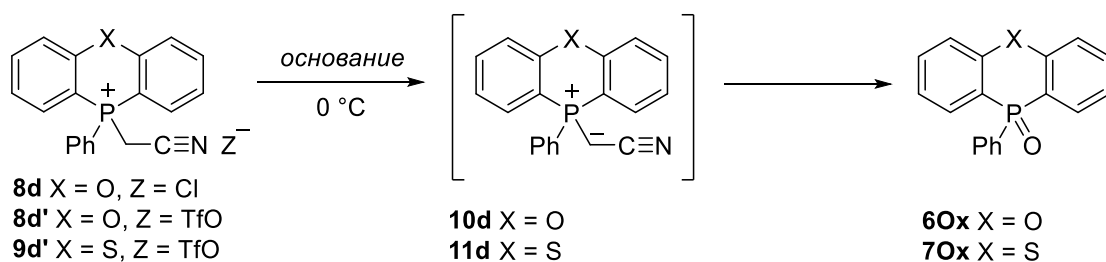


Схема 4. Синтез илидов **10d** и **11d** и их гидролиз с образованием фосфиноксидов.

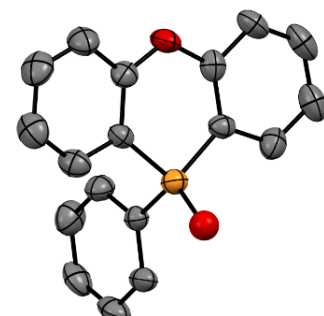


Рис. 3. Структура **60x**.

Смешанные фосфониево-иодониевые илиды были синтезированы окислением илидов **10a-e** и **11a-e** раствором фенилиодозоацетата в метаноле с последующим осаждением целевых смешанных илидов действием водного раствора тетрафторборной или гексафторфосфорной кислоты (Схема 5). Полученные соединения стабильны при комнатной температуре в кристаллическом виде. Условия проведения реакции и выходы приведены в Таблице 3.

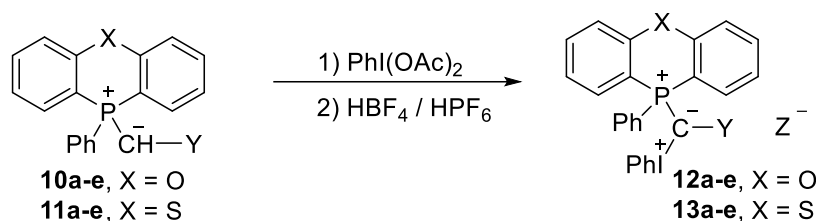


Схема 5. Синтез смешанных илидов **12a-e** и **13a-e**.

Таблица 3. 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 6).

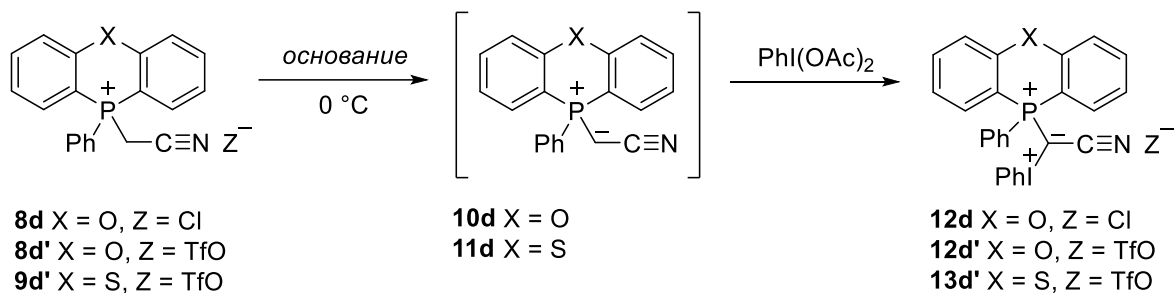


Схема 6. Синтез смешанных илидов **12d**, **12d'** и **13d'**.

Смешанный илид **12d** при проведении синтеза из соли **8d**, содержащей хлорид-ион, выпадает в осадок в виде хлорида уже на этапе добавления фенилиодозоацетата. 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 **12d** 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

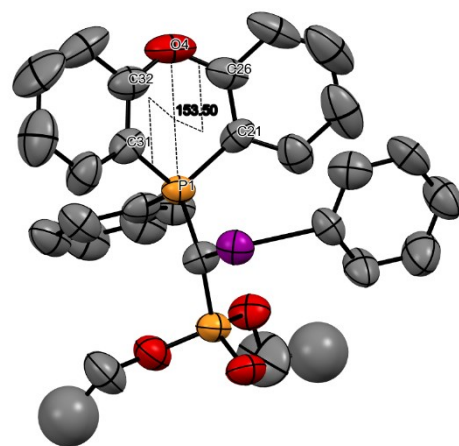


Рис. 4. Структура **12e** (CCDC 2255770).

алкилирования. Полученные таким образом смешанные илиды **12d'** и **13d'** представляют собой стабильные соединения, выделенные и охарактеризованные полным набором спектральных данных.

Структуры смешанных илидов **12e** (Рисунок 4) и **13c** (Рисунок 5) были подтверждены данными РСА монокристалла. Длины связей между атомом фосфора и илидным атомом углерода в **12e** и **13c** составляют 1.719 и 1.727 Å, соответственно, что является типичными значениями для смешанных Р,І-илидов. Длина связи между илидным и карбоксильным атомами углерода в **13c** составляет 1.417 Å, связи С—О карбонильного фрагмента – 1.236 Å. Эти данные позволяют констатировать наличие высокой степени двоевязности между углеродными атомами в этом фрагменте **13c**. Была проведена оптимизация геометрии фосфониевых катионов **12e** и **13c** в вакууме методом функционала плотности.³ Согласно расчетам, угол перегиба по линии Р—О в **12e** равен 165.9°, в то время как в кристалле соответствующий угол равен 153.5°. Угол перегиба по линии Р—S 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**.

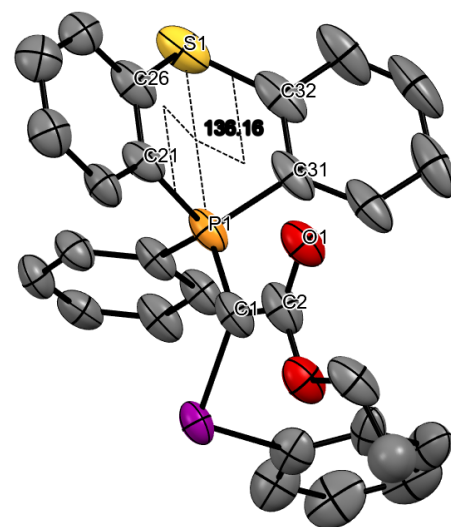


Рис. 5. Структура **13c** (CCDC 2369908).

Спектральные характеристики смешанных илидов и их синтетических предшественников

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. 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. В качестве сопряженной кислоты и источника протона могут выступать следовые количества воды, спирта или фосфониевой соли (в таком случае протонный обмен реализуется как трансилдирование). Процессы, описанные выше, проиллюстрированы на Схеме 7.

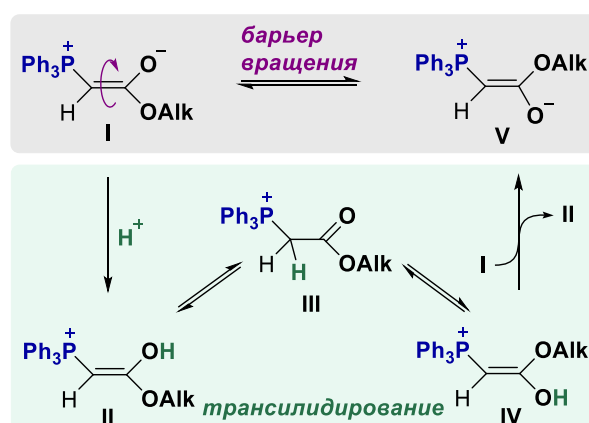


Схема 7. Иллюстрация различных процессов, приводящих к уширению линий сигналов в спектрах ЯМР илидов.

Алкоксикарбонилзамещенные илиды **10b,c** и **11b,c** имеют удвоенный набор сигналов в спектрах ЯМР при комнатной температуре аналогично трифенилфосфониевым илидам, стабилизированным сложноэфирными группами. На примере дибензотиафосфониевого илида **11b**, стабилизированного

³ Квантово-химические расчеты проведены ведущим научным сотрудником кафедры общей химии химического факультета МГУ, д.ф.-м.н. Чернышевым В.В.

сложноэфирной метоксикарбонильной группой, была исследована зависимость изменения характера сигналов в спектрах $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ от температуры в диапазоне от 5 до 55 °С (Рисунок 6).⁴

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 исключая присутствия ни следов влаги, ни сопряженной кислоты, реализуется через межмолекулярное взаимодействие за счет протонного обмена (Рисунок 7).

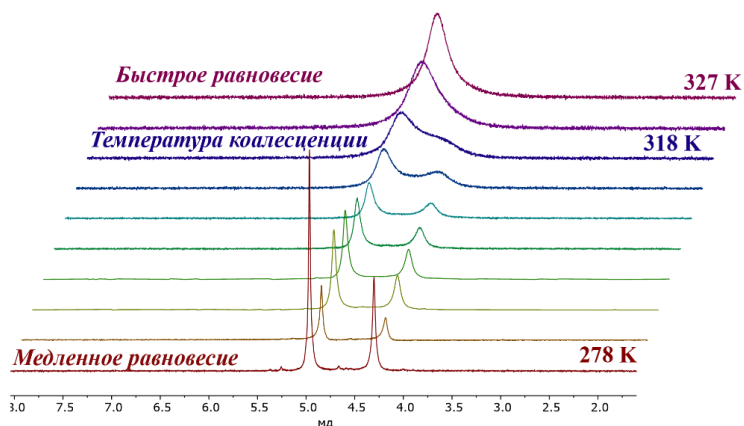


Рис. 6. Спектры динамического ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединения **11b**.

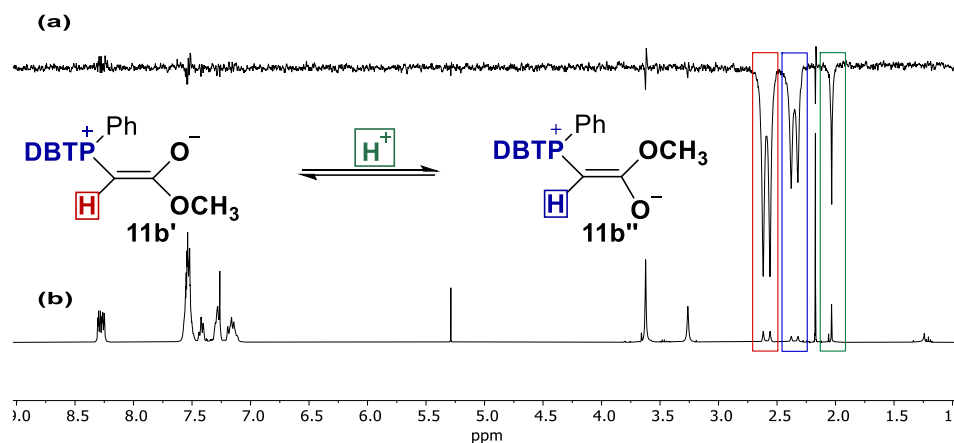


Рисунок 7. (а) 1D-EXSY илида **11b** при насыщении сигнала при $\delta_{\text{H}} 2.59$; (б) спектр ЯМР ^1H илида **11b**.

При обработке раствора **11b** в дейтерохлороформе γ -окисью алюминия с 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. При добавлении к полученному раствору одной капли дейтерированной воды интенсивность сигнала протона при илидном атоме углерода уменьшается вплоть до исчезновения.

В спектрах ^1H илидов **10a** и **11a**, стабилизированных бензоильной группой, при комнатной температуре присутствует по одному дублету протонов метиновых групп: при $\delta_{\text{H}} 4.33$ м.д. с $^2J_{\text{HP}} = 27.1$ Гц и $\delta_{\text{H}} 4.06$ 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, поэтому для разрешения этой проблемы были привлечены квантово-химические

⁴ Динамические, селективные и корреляционные эксперименты, результаты которых приведены здесь и далее по тексту проведены 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.

методы.⁵ Проведённые методом DFT расчёты процесса изомеризации фосфониевых илидов **10a,c** показали, 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. 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.

В спектрах ³¹P илидов **12a-c** и **13a-c**, 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. Сравнение характера сигналов в спектрах ³¹P{¹H} метоксикарбонилзамещённых 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**.

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 Ph₃P⁺C⁻(I⁺Ph)COPh BF₄⁻ по отношению к клеточным линиям рака человека была проведена с использованием стандартного колориметрического МТТ-теста.⁶ При этом использовались разнообразные клеточные линии: карцинома толстой кишки НСТ116, карцинома молочной железы MCF7, аденокарцинома легкого A549. В качестве положительного контроля выступал классический противоопухолевый препарат цисплатин (ДМСО использовался в качестве отрицательного контроля). Полученные результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Значения IC₅₀ (мкМ) для соединений **8b**, **9b**, **12a-c**, **13a-c** и Ph₃P⁺C⁻(I⁺Ph)COPh BF₄⁻.^a

Соединение	A549	НСТ116	MCF7	Соединение	A549	НСТ116	MCF7
	51±4	71.8±2.2	47.2±1.4		9.1±0.9	4.9±0.4	9±1
	40±5	29±2	29±3		9±1	3.7±0.6	4.69±0.04
	8.91±0.02	6.0±0.2	6.0±0.5		11±2	10.0±0.1	11±2
	24±1	22.6±0.6	23±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

⁵ Квантово-химические расчеты были выполнены научным сотрудником кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ Писаревым С. А.

⁶ Испытания 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.

активность, сопоставимую с активностью цисплатина (Таблица 4). 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 Р,О- и Р,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.

Фосфониевые илиды 10с,е, IIIб,с в реакции Виттига

Основной задачей настоящего исследования является изучение свойств конформационно закрепленных Р,І-илидов. Тем не менее, поскольку промежуточные в синтезе Р,І-илидов фосфониевые илиды также являются новыми соединениями, мы изучили их в классической для фосфониевых илидов реакции – олефинировании по Виттигу. В реакцию были введены как циклические феноксафосфониевые илиды **10с,е**, так и содержащие мезомерную донорную группу ациклические илиды **IIIб,с** (Схема 8). Анализ продуктов реакции показал, что во всех случаях реакция протекает стереоселективно с преимущественным образованием *E*-алкенов.

Таблица 5. Выход и селективность протекания реакции Виттига фосфониевых илидов **10с,е** и **IIIб,с** с бензальдегидом.

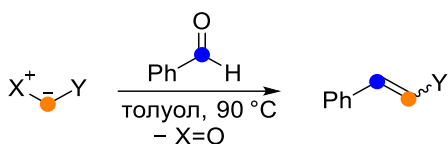


Схема 8. Взаимодействие илидов **10с,е, IIIб,с** с бензальдегидом.

Соединение	X	Y	Выход	<i>E</i> : <i>Z</i>
	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

^a – согласно литературным данным.

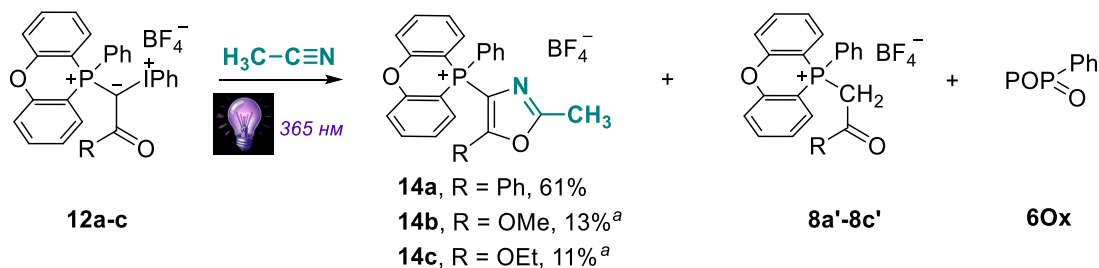
Из приведённых в Таблице 5 данных следует, что все исследованные фосфониевые илиды в ходе реакции Виттига **образуют преимущественно *E*-алкены**, что согласуется с литературными данными для трифенилфосфониевых илидов.

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

В предыдущих исследованиях, посвященных смешанным илидам, было показано, что хлористый метилен является оптимальным растворителем для проведения 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, механизм образования которых был подробно изучен и доказан. При воспроизведении для карбонилзамещенных фенилфеноксафосфониевых илидов **12а-с** 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 будет подробно обсужден далее. 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. Реакцию проводили в ацетонитриле как растворителе при иницировании УФ-облучением с длиной волны света 365 нм. Мониторинг процесса осуществляли с использованием спектроскопии ЯМР ^{31}P . При проведении реакции с илидом **12a** 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 фосфонийзамещённый оксазол **14a** с выходом 41 %, фосфониевая соль **8a'** с выходом 20 % и фосфининоксид **6Ox**, выход которого составил 28 %. Образование фосфининоксида **6Ox** в ходе хроматографического разделения указывает на достаточно высокую лабильность фосфонийзамещённого оксазола **14a** по отношению к гидролизу. Воспроизведение данных условий для алкоксикарбонилзамещённых 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 фосфининоксид **6Ox** (Схема 9).



^a – на основании данных $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси.

Схема 9. Синтез фосфонийфункционализированных оксазолов **14a-c**.

При попытке хроматографического выделения α -алкоксиоксазолов **14b,c** было установлено, что они подвергаются деструкции на силикагеле до фосфининоксида **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.

Следующим этапом изучения реакционной способности новых илидов стало введение их в реакцию с алкинами, что и стало основным предметом данного исследования. Экспресс-скрининг широкого круга арилалкинов, подходящих для реакции гетероциклизации, с использованием спектроскопии ^{31}P реакционных смесей был проведен на модельных бензоилзамещённых фенокса- **12a** и дибензотиафосфониевых **13a** илидах. Анализ реакционных смесей илидов **12a** и **13a** показал наличие солей **8a'** и **9a'**, фосфининоксидов **6Ox** и **7Ox**, и новых продуктов с сигналом при δ_{P} около -20 м.д. и 1 м.д., соответственно, которые наблюдались 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. После хроматографического разделения реакционных смесей анализ выделенных продуктов показал, что продуктами реакции 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 10). «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 8), представляет несомненный теоретический и практический интерес.

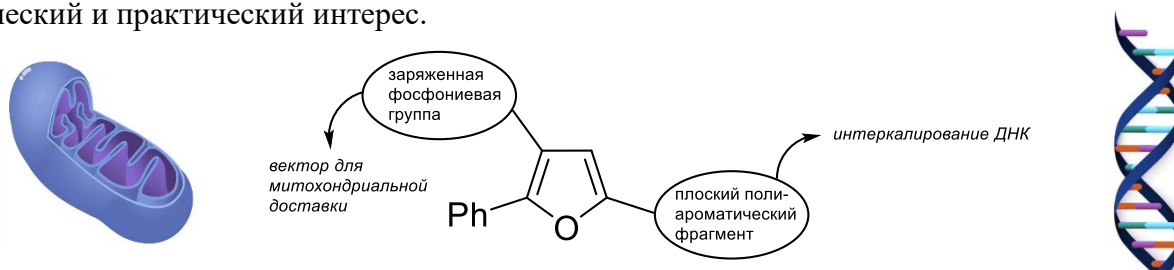
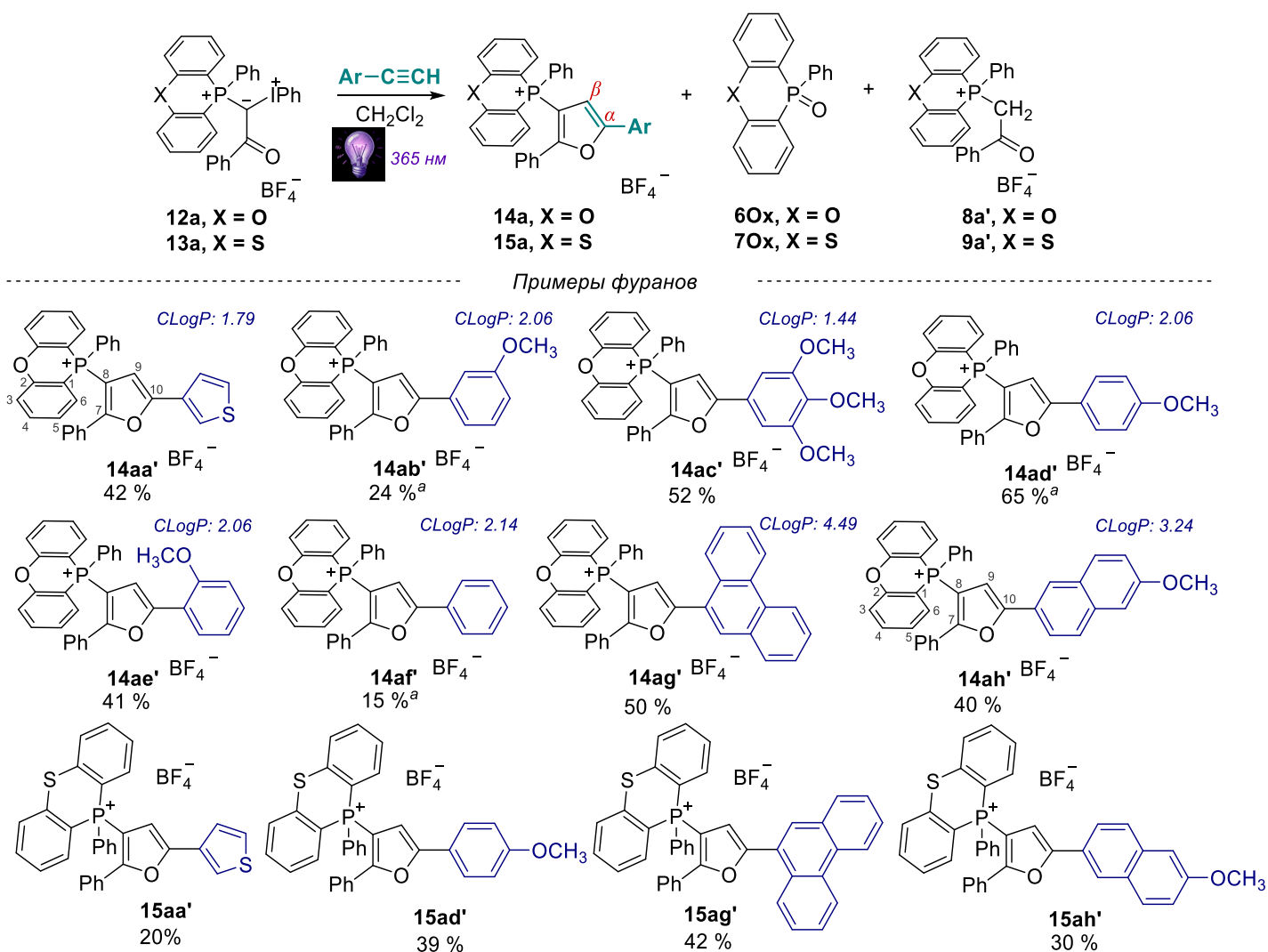


Рис. 8. Строение β -фосфонийзамещенных фуранов с указанием биологической функции каждого заместителя при фурановом ядре.

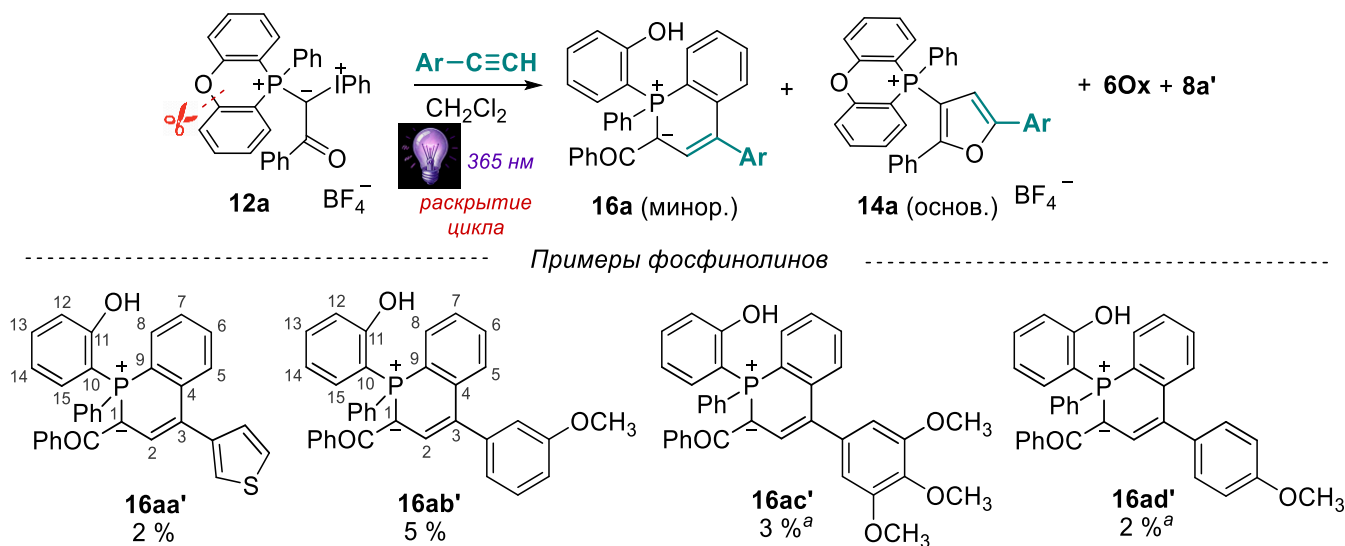


^aНа основании данных ³¹P{¹H} реакционной смеси.

Схема 10. Синтез фосфонийфункционализированных фуранов **14aa'**-**14ah'**, **15aa'**, **15ad'**, **15ag'** и **16ah'**.

Особенностью взаимодействия новых илидов с алкинами стала **высокая хемоселективность процесса**. Для ациклических илидов, стабилизированных акцепторными заместителями карбонильной природы, наряду с образованием фуранов происходило образование фосфинолинов 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_r 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 установления структуры образующихся фосфинолинов **16aa'-16ad'** привлечением широкого круга гомо- и гетероядерных методов двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР было установлено, что **образование фосфининового цикла сопровождается разрывом эфирной связи C—O** и раскрытием ксантенового фрагмента (Схема 11).



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

Схема 11. Синтез фосфинолинов **16aa'-16ad'**.

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. Оценка выходов целевых фуранов **14b,c** с помощью анализа спектров ЯМР ^{31}P реакционных смесей показала, что выходы меняются в широких пределах от 4 до 87 % в зависимости от заместителя в алкине. 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 илида и используемого алкина наблюдается различная лабильность целевых фуранов при хроматографическом разделении.

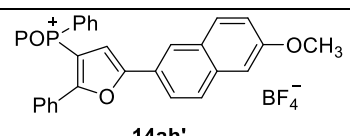
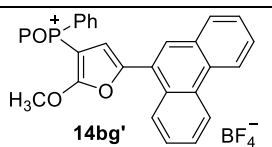
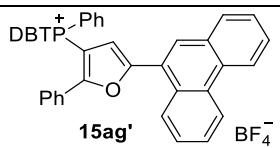
Сравнение данных по составу продуктов гетероциклизации, полученных для нового циклического бензоилзамещенного илида **12a**, с литературными данными для ациклических аналогов свидетельствует о том, что **взаимодействие новых феноксафосфониевых илидов с алкинами протекает хемоселективно с образованием фосфонийзамещенных фуранов** в качестве единственных продуктов

гетероциклизации даже при использовании алкинов, для которых в случае триарилфосфониевых илидов, преимущественным продуктом был фосфинолин. 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.

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. Принимая во внимание более высокую противоопухолевую активность иодониевых производных по сравнению с триарилфосфониевыми солями (см. выше Таблица 4), была также оценена антипролиферативная активность илидов **12a,c**, **13a** и модельного илида $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$ (Таблица 6).

Таблица 6. Значения IC_{50} (мкМ) для соединений **12a,c**, **13a**, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$, **14ah'**, **14bg'** и **15ag'**.^a

Соединение	A2780	A2780cis	Соединение	A2780	A2780cis
$\text{POP}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$ 12a	8.85±0.07	13.0±0.7	 14ah'	0.44±0.03	0.54±0.04
$\text{POP}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COOEt BF}_4^-$ 12c	10.4±0.2	9±2	 14bg'	0.18±0.02	0.19±0.02
$\text{DBTP}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$ 13a	4.5±0.5	7±1	 15ag'	0.21±0.02	0.22±0.02
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{C}^-(\text{I}^+\text{Ph})\text{COPh BF}_4^-$	10.9±0.2	15±1	цисплатин	1.7±0.3	7.4±0.9

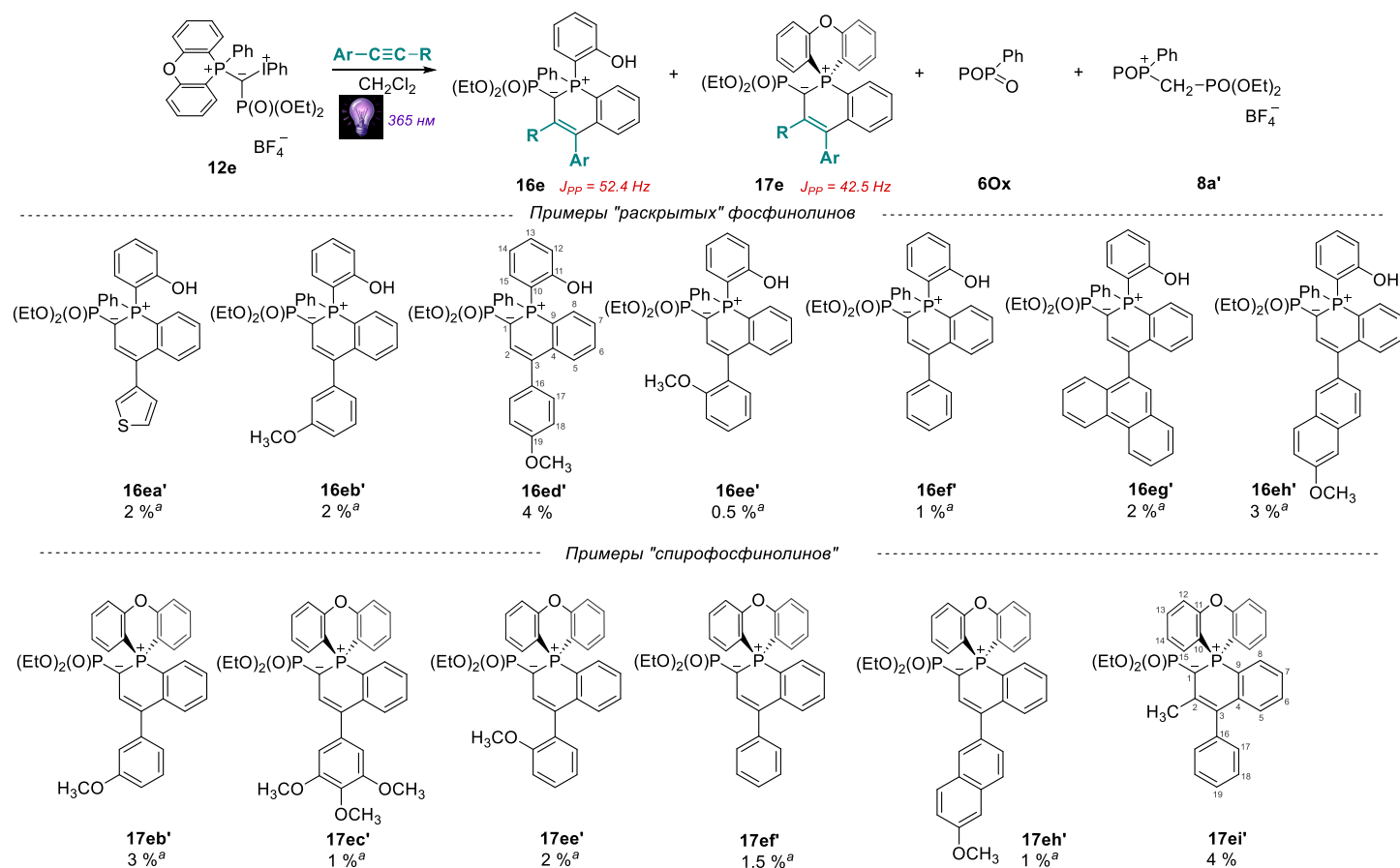
^a – средние значения ± СО трех независимых экспериментов. Время инкубации 72 ч.

Анализ зависимостей структура – активность показывает, что фосфонийзамещенные фураны с интеркаляторными фрагментами – **14ah'**, **14bg'** и **15ag'** (Таблица 6) 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.

Взаимодействие диэтилфосфонатзамещенного илида **12e** с алкинами

В попытках изменить хемоселективность реакции илидов с алкинами и направить процесс в сторону образования фосфинолинов, мы обратились к приему, заключающемуся в использовании в реакции гетероциклизации илидов, содержащими мезомерные акцепторные заместители некарбонильной природы. Для таких илидов, стабилизированных (диэтокси)фосфорильной, циано- или сульфогруппой, гетероциклизация по пути образования фурана исключена. Для реализации этой стратегии мы обратились к (диэтокси)фосфорилзамещенному илиду **12e**. 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. На этот раз мы наблюдали образование фосфинолинов двух структурных типов: первый представлял собой «раскрытый» фосфинолин **16e**, образованный за счет расщепления связи C—O, аналогичный структуре фосфинолинов **16aa'-16ab'**, второй – фосфинолин спироциклического строения **17e**. Соотношение фосфинолинов **16e** и **17e** определяется типом (гетеро)ароматического заместителя в составе алкина (Схема 12).



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

Схема 12. Синтез фосфинолинов **16e** и **17e**.

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, NOESY, HMBC (Рисунок 9).

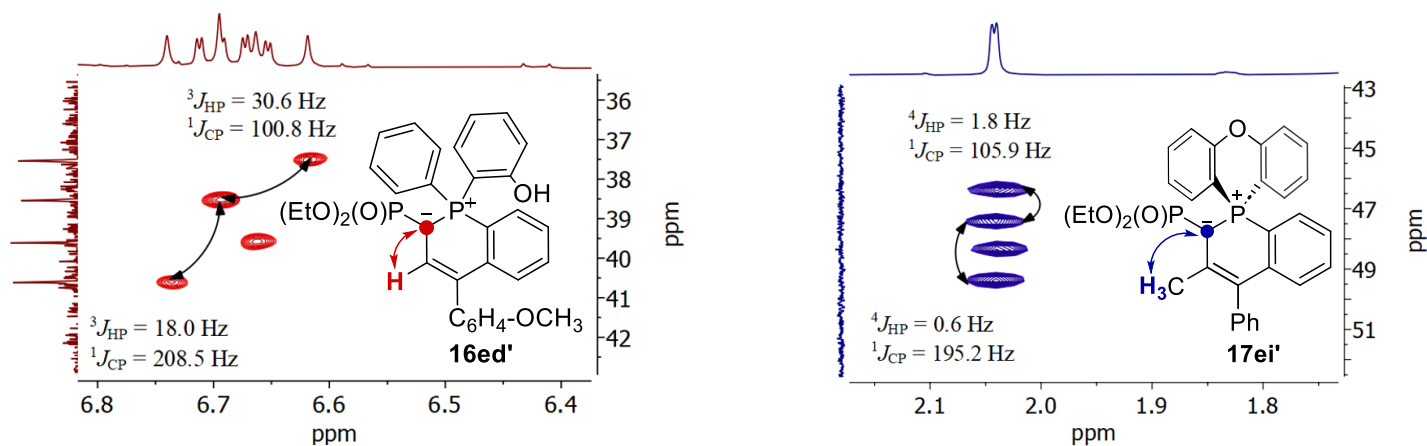
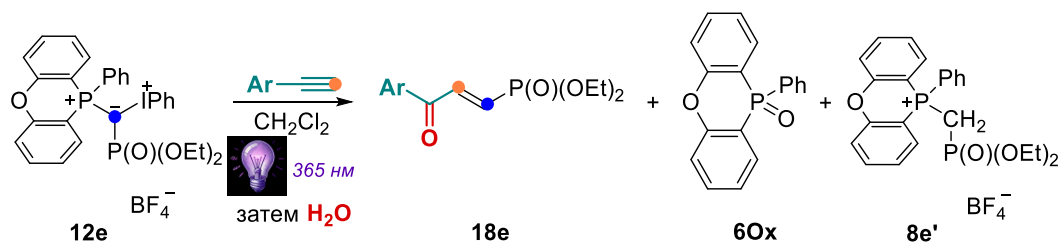
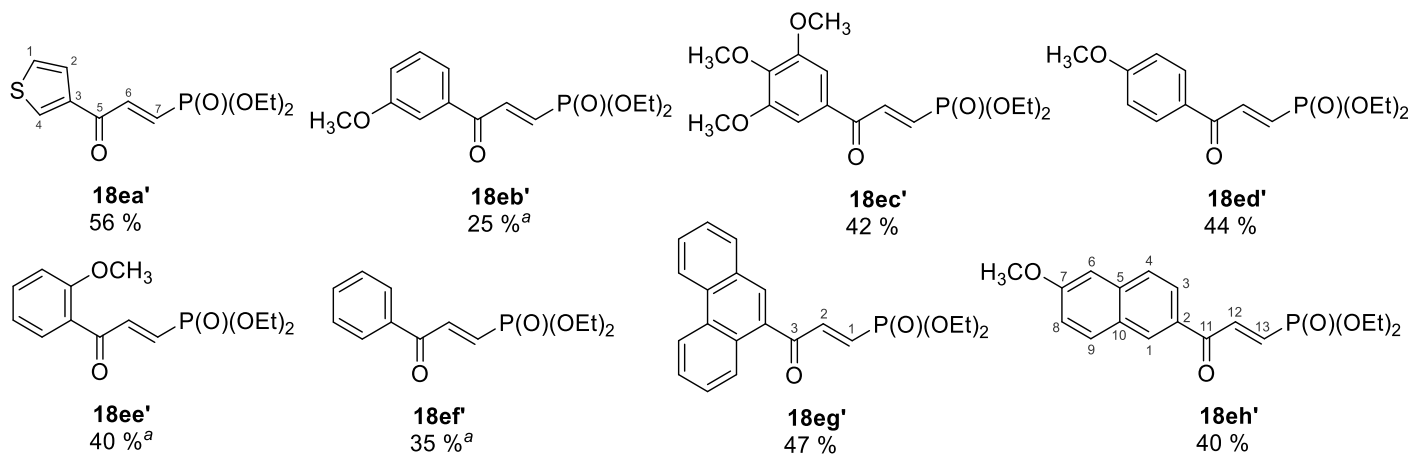


Рис. 9. Ключевые корреляции в ^1H - ^{13}C НМВС соединений **16ed'** (слева) и **17ei'** (справа).

В ходе хроматографического выделения фосфинолинов **16ed'** и **17ei'** было обнаружено наличие феноксафосфинооксида **6Ox**, которому воспроизводимо сопутствовало эквимольное количество (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов **18e**. Мы предполагаем существование общего интермедиата фосфинолинов **16ed'**, **17ei'** и винилфосфонатов **18e**, который в случае последнего гидролизуется при хроматографии на силикагеле. Чтобы проверить это предположение, реакционные смеси иллада **12e** и алкинов были обработаны водой, что привело к образованию (*E*)-(оксопропенил)фосфонатов **18e** и фосфинооксида **6Ox** с выходами от 25 до 56 %. Во всех случаях вторым продуктом была фосфониевая соль **8e'** (Схема 13).



Примеры винилфосфонатов



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

Схема 13. Синтез винилфосфонатов **18ea'**-**18eh'**.

Стоит отметить, что особую проблему в процессе изучения этой реакции представляло выделение соответствующих винилфосфонатов и фосфинооксида в индивидуальном виде – в каждом случае необходим подбор индивидуальных условий для их хроматографического разделения. Не для каждой пары винилфосфонат-фосфинооксид удалось найти условия разделения. В индивидуальном виде выделили винилфосфонаты **18ea'**, **18eg'** и **18eh'**.

Таким образом, включение атома фосфора Р,I-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,I-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.

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. Предыдущие исследования показали, что реакции гетероциклизации смешанных Р,I-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—I под действием УФ-облучения и образование радикальных интермедиатов, представление о строении которых было получено с использованием метода ЭПР.

С помощью метода ЭПР, был исследован метоксикарбонилзамещенный феноксафосфониевый илид **12b** в реакции с фенилацетиленом и 4-этиниланизолом.⁷ 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 10).⁸ На основании эксперимента ЭПР и DFT-расчетов можно предположить, что промежуточные радикалы, образующиеся в смесях илидов с алкинами, имеют схожее строение 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 фосфиолин, 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 14).

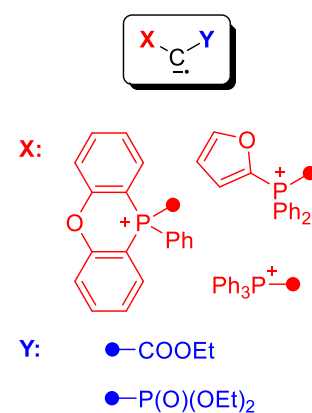


Рис. 10. Структуры радикалов, рассчитанные с использованием DFT.

⁷ Эксперимент ЭПР выполнен сотрудником Центра магнитной спектроскопии ИБХФ РАН, д.ф.-м.н. М.В. Мотякиным и аспирантом кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ И.Д. Потаповым.

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

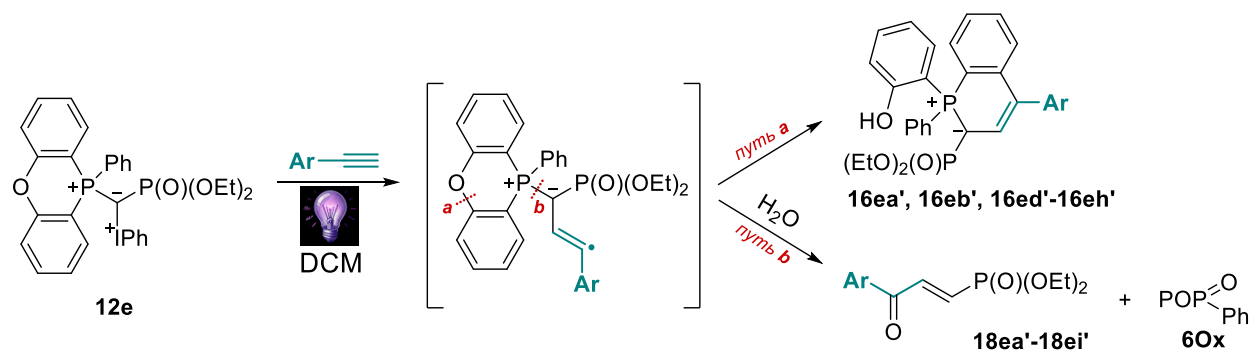


Схема 14. Взаимодействие ильда **12e** с алкинами с изображением предполагаемой структуры интермедиата.

Гидролиз смешанных илидов под действием водных растворов кислот

В ходе систематического изучения свойств новых феноксафосфониевых смешанных илидов **12a-c**, стабилизированных карбонильными и карбоксильными заместителями, был открыт новый процесс, который представляет собой гидролиз **12a-c**, реализующийся при обработке водной тетрафторборной кислотой растворов илидов **12a-c** в дихлорметане. Было установлено, что гидролиз сопровождается разрывом связи P—C_{аром} и перегруппировкой с расширением циклической структуры, приводящей к семичленным дибензо[*b,f*][1,4]-оксафосфеиноксидам **19a-c**. Реакция протекает с промежуточным образованием аддуктов **19a-c** с трехфтористым бором. Дополнительное подтверждение структуры аддукта **BF₃*19b** было получено с помощью ¹⁹F-³¹P гНМВС (Рисунок 11). Найдены оптимальные условия реакции, приводящие к количественному образованию **19a-c** (Схема 15). Необходимо отметить, что ранее процесс миграции ароматического заместителя к илидному атому углерода не регистрировали ни для трифенилфосфониевых, ни для гетарилдифенилфосфониевых смешанных илидов.

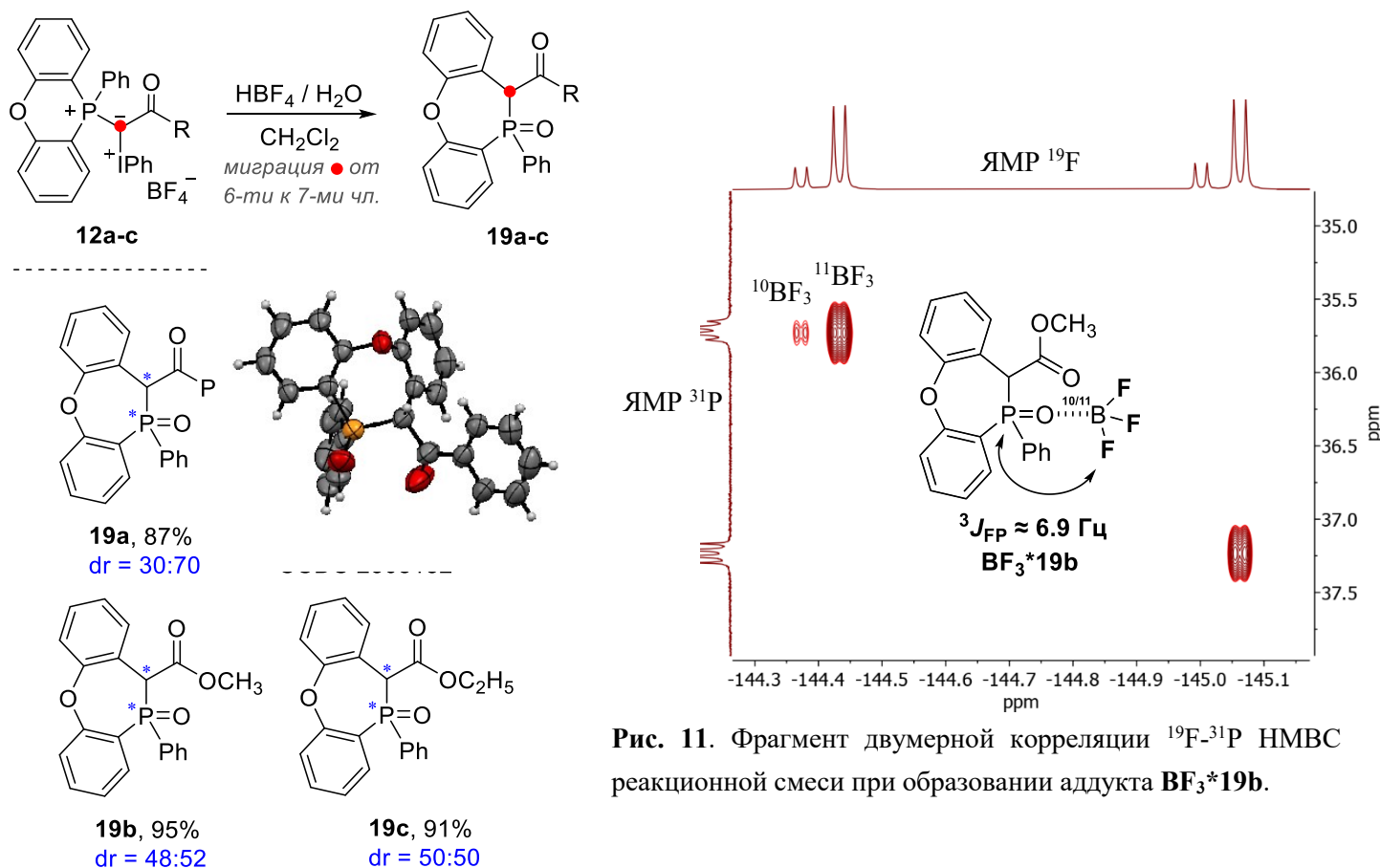


Рис. 11. Фрагмент двумерной корреляции ¹⁹F-³¹P НМВС реакционной смеси при образовании аддукта **BF₃*19b**.

Схема 15. Реакция расширения цикла **12a-c** под действием водных кислот.

Было установлено, что в качестве кислоты могут быть использованы водные растворы гексафторфосфорной или плавиковой кислот, в то время как трифторуксусная и трифторметансульфоная кислоты не приводят к перегруппировке. Можно предположить, что протеканию реакции способствует фтороводородная кислота, которая является равновесным продуктом диссоциации тетрафторборной и гексафторфосфорной кислот. Окончательная точка в установлении структуры продуктов была поставлена с получением данных РСА монокристалла соединения **19a'**.

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 феноксафосфониевой 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) конформационные ограничения близкого к плоскому трициклического фрагмента; 3) высокая степень сопряжения гипотетического радикального или ионного интермедиата внутри трициклического ксантенового фрагмента.

Установлено, что гидролиз карбонилзамещенных ациклических трифенилфосфониевых, изомерных 2-метокси- и 4-метоксифенилдифенилфосфониевых и циклического фенилдибензофосфольного смешанного илида **4a** не приводит к продуктам миграции ароматического заместителя более чем в следовых количествах. Таким образом, можно констатировать, что ни наличие донорных заместителей в составе фосфониевой группы, 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.

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, нетипичными для классического дизайна лекарственных препаратов (Рисунок 12).

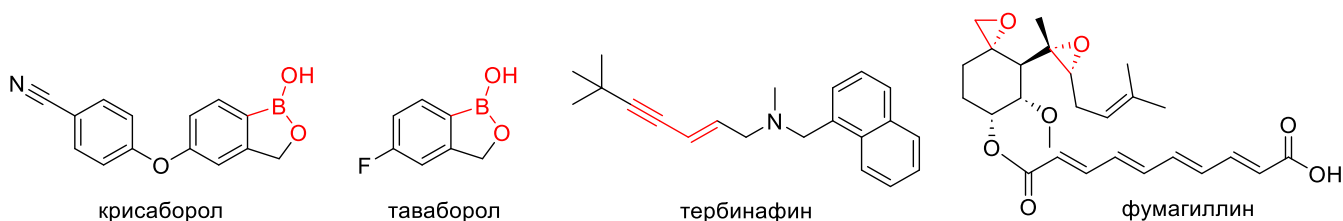


Рисунок 12. Коммерческие препараты, включающие борорганические производные, ениновые структуры, а также эпоксид-содержащие соединения.

О наличии подобной активности для ряда фосфониевых производных и соединений, содержащих фосфиноксидный фрагмент, также есть упоминания в литературе. 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**. Оксафосфепиноксид **19b** и илид **12b**, содержащие

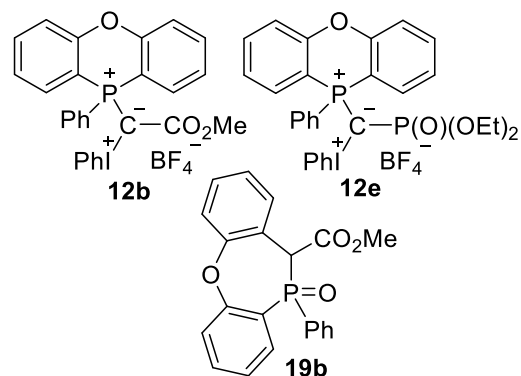


Рис. 13. Соединения, проявившие антибактериальную и противогрибковую активность.

карбометоксигруппу, проявили противогрибковую активность по отношению к изученным культурам грибов (Рисунок 13). Важно отметить, что смешанный илид **12e** с диэтоксифосфорильным заместителем (Рисунок 13) проявил и антибактериальную, и антимикотическую активность, подавляя рост как бактериальных культур эпидермального стафилококка, так и грибковых рода *Aspergillus*.

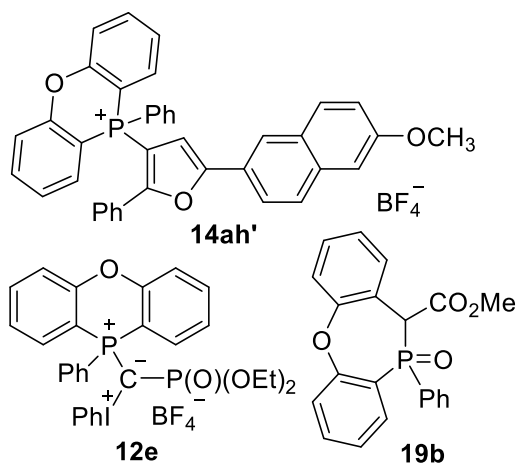


Рис. 14. Перспективные соединения, выявленные в результате анализа зависимостей «структура – активность» синтезированных соединений.

В целом, изучение зависимостей «структура – активность» для полученных в работе серий соединений позволяет выявить, по меньшей мере, три наиболее перспективных структуры (Рисунок 14). Илид **12e** и фурилтриарилфосфониевая соль **14ah'** проявляют заметную антипролиферативную активность в отношении нескольких клеточных линий опухолей человека. Оксафосфеиноксид **19b** в ходе первичного скрининга продемонстрировал 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 спиросочлененных 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, Web of Science, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16 Медицинская химия, 1.4.3 Органическая химия:

1. **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, No. 45. – P. e202404599. **JIF (WoS) = 1.9**, 0.69 п.л., доля вклада 60%.
2. **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, No. 9. – P. 6533-6538. **JIF (WoS) = 3.3**, 0.85 п.л., доля вклада 60%.
3. **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. – Vol. 8, No. 37. – P. e202303151. **JIF (WoS) = 1.9**, 1.17 п.л., доля вклада 60%.
4. **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, No. 5. – P. 618-619. **JIF (WoS) = 1.8**, 0.19 п.л., доля вклада 70%.
5. **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. **ИФРИНЦ 1.83**, 0.88 п.л., доля вклада 70% [перевод: 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, No. 12. – P. 2333–2339. **JIF (WoS) = 1.7**, 0.88 п.л., доля вклада 70%.]