

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова

На правах рукописи



Потапов Илья Дмитриевич

**Взаимодействие фосфониево-иодониевых илидов с алкинами –
путь к направленному синтезу новых фосфорсодержащих гетероциклов.
Хемоселективность и механистические аспекты**

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: **Брель Валерий Кузьмич**
доктор химических наук, профессор,
ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Отдел элементоорганических соединений, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фосфорорганических соединений №112

Султанова Римма Марсельевна
доктор химических наук, профессор,

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Высшая школа информационных и социальных технологий, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии

Гулюкина Наталия Сергеевна
кандидат химических наук,

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», химический факультет, доцент кафедры органической химии.

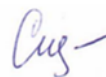
Защита диссертации состоится «14» февраля 2025 г. в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, аудитория 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/3267>

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.7,
кандидат химических наук



Н.А. Синикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Гетероциклические соединения занимают важное место в органической и медицинской химии благодаря своим уникальным структурным и химическим свойствам, которые делают их ценными в разработке лекарственных препаратов. Одним из ключевых биогенных элементов является фосфор, поэтому фосфорорганические соединения представляют несомненный интерес как биологически активные структуры, в том числе и как объекты исследования в медицинской химии. В то же время гетероциклические соединения на основе фосфора начали привлекать внимание исследователей лишь в последнее десятилетие.

В большинстве случаев фосфорсодержащие соединения используются в качестве промежуточных продуктов для синтеза других классов соединений, например, в реакции Виттига. В последние 20 лет значительное внимание уделяется химии смешанных фосфониево-иодониевых илидов, которые вступают в реакцию гетероциклизации с соединениями, содержащими тройную связь. Это открывает новые возможности для синтеза фосфорсодержащих гетероциклов, таких как фосфинолины и фосфонийзамещенные оксазолы и фураны. Однако свойства этих соединений с точки зрения их биологической активности остаются до сих пор не изучены.

Исследования показали влияние характера ароматических заместителей в фосфониевом фрагменте и электроноакцепторных групп при илидном атоме углерода на реакционную способность смешанных илидов. Введение гетероциклических заместителей в структуру фосфониевого фрагмента смешанного илида позволило синтезировать новые сопряженные системы, такие как фосфининофуран, фосфинотиофен и другие, при реакции гетероциклизации с алкинами. Несмотря на значительный прогресс, до сих пор не установлена возможность направленной реакции гетероциклизации с алкинами, приводящей к образованию либо фосфинолина, либо фурана.

Таким образом, использование смешанных фосфониево-иодониевых илидов в синтезе разнообразных фосфорсодержащих гетероциклических систем, обладающих биологической и каталитической активностью, представляет собой актуальную и важную задачу как для тонкого органического синтеза, так и для медицинской химии, продолжая активно развивающееся направление исследования структур на основе поливалентного иода в реакциях гетероциклизации. Фундаментальное изучение механизмов таких реакций откроет новые подходы к созданию гетероциклических систем, которые могут быть интересны как с точки зрения их биологической активности, так и с позиции синтеза веществ с заданными функциональными свойствами.

Цель работы заключается в синтезе новых смешанных фосфониево-иодониевых илидов, сочетающих в своей структуре не исследованные ранее комбинации заместителей в фосфониевом и иодониевом фрагментах и акцепторных стабилизирующих группах, что позволит выявить основные закономерности протекания реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами для формирования направленного дизайна фосфорсодержащих гетероциклических систем - λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов и провести анализ соотношения структура – биологическая активность для новых фосфорсодержащих гетероциклов. Это предполагало, в свою очередь, необходимость решения следующих задач:

- Разработка методики синтеза фосфониево-иодониевых илидов с заместителями различной природы в арилиодониевом фрагменте и установление их влияния на реакционную способность полученных илидов в реакции гетероциклизации с алкинами. Разработка синтеза тиенил- и

фурилзамещенных фосфониево-иодониевых илидов, стабилизированных цианогруппой, и изучение их свойств.

- Исследование хемоселективности реакции гетероциклизации как модельных, так и новых фосфониево-иодониевых илидов с алкинами в зависимости от метода инициирования процесса: УФ-облучение или содействие диполярофилов.

- Исследование с помощью методов ЭПР спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{31}P механизма реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами.

- Определение корреляции параметров геометрических структур смешанных илидов с их реакционной способностью с привлечением квантово-химических расчетов.

- Изучение антипролиферативной активности λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов для оценки перспектив использования данных классов соединений в решении задач медицинской химии.

- Выявление соотношения структура – биологическая активность новых гетероциклических систем с целью установления влияния их структурных фрагментов на биологическую активность.

Объект и предмет исследования. Объект исследования – смешанные фосфониево-иодониевые илиды с новыми комбинациями заместителей в фосфониевом, иодониевом фрагментах и акцепторных стабилизирующих группах. Предмет исследования – реакция гетероциклизации целевых илидов с алкинами, приводящая к малоизученным фосфорсодержащим гетероциклам, механизм реакции гетероциклизации и биологическая активность фосфонийзамещенных фуранов и фосфинолинов.

Методология и методы исследования. В исследовании использовались основные приемы медицинской химии, включая направленный синтез гетероциклических соединений, установление взаимосвязи структура-активность (SAR). В синтезе целевых гетероциклических соединений использовали классические методы и приемы органического синтеза. Механизм реакции гетероциклизации изучали с помощью методов ЯМР ^{31}P и ЭПР. Для выделения и очистки полученных соединений использовались методы колоночной и препаративной хроматографии, перекристаллизации. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна. В рамках настоящего исследования впервые выявлена возможность протекания реакции гетероциклизации смешанных илидов с алкинами не только в условиях УФ-облучения, но и в его отсутствие, а также при содействии диполярофилов. Установлено, что результат процесса – выходы целевых гетероциклов и хемоселективность, для различных комбинаций заместителей как в илидах, так и в алкинах зависит от способов инициации реакции.

Впервые методом ЭПР спектроскопии установлено, что структура радикальных интермедиатов зависит от природы заместителей в илидах и алкинах, но не зависит от способа инициирования процесса.

В рамках данного исследования впервые была поставлена задача варьирования в смешанных фосфониево-иодониевых илидах арилиодониевого заместителя, содержащего как донорные, так и акцепторные заместители, и изучения реакционной способности этих илидов в процессах гетероциклизации с алкинами. Также была разработана методика синтеза фосфониево-иодониевых илидов с тиенил- и фурилзамещенной фосфониевой группой и стабилизированных цианогруппой.

В рамках данной работы впервые были выполнены квантово-химические расчеты геометрических структур молекул смешанных илидов и установлена корреляция между параметрами связи C-I и реакционной способностью смешанного илида. Впервые показано, что введение донорных заместителей

в ароматическое кольцо иодониевого фрагмента приводит к увеличению длины связи C-I, и соответственно сокращает период индукции в реакциях гетероциклизации с алкинами.

Впервые в рамках исследования механистических аспектов процесса гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами установлены структуры радикальных интермедиатов, на основании чего предложен возможный механизм процесса образования λ^5 -фосфинолинов.

Впервые исследована антипролиферативная активность ряда λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов на серии клеточных линий рака человека. Установлено, что наибольшую активность проявляют фосфонийзамещенные фураны, активность которых не зависит от заместителей в обоих α -положениях фуранового цикла и сохраняется на цисплатин-резистентных клетках. Это позволяет говорить о перспективности данных соединений в рамках задач медицинской химии.

Теоретическая и практическая ценность работы. В рамках диссертационного исследования была оптимизирована методология синтеза смешанных илидов, показано, что в зависимости от сочетания заместителей в фосфониевом, иодониевом фрагменте и акцепторной группе, требуется модификация условий на каждой стадии процесса. Было установлено, что наиболее лабильными структурами являются фосфониево-иодониевые илиды с акцепторной цианогруппой при илидном атоме углерода, содержащие фурильный и тиенильный заместитель в фосфониевом фрагменте.

Экспериментально и с помощью квантово-химических расчетов было показано влияние природы заместителей в каждом из структурных фрагментов при илидном атоме углерода на реакционную способность фосфониево-иодониевых илидов в реакциях гетероциклизации.

Разработана методика реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами в присутствии диполярофилов. Установлено, что изменение способа иницирования процесса с УФ-облучения на содействие диполярофилами влияет на хемоселективность реакции и при взаимодействии смешанных илидов с электрононасыщенными алкинами приводит к преимущественному образованию фосфонийзамещенных фуранов, по сравнению с λ^5 -фосфинолинами.

С помощью ЭПР спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^{31}P и спектрофотометрических исследований были установлены ключевые стадии реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами и показано влияние условий проведения реакции на её результат. Установлена структура радикалов и влияние природы заместителей как в илидах, так и в алкинах на характер этих интермедиатов.

Определена антипролиферативная активность ряда целевых гетероциклических систем и показано, что λ^5 -фосфинолины умерено активны, в то время как фосфонийзамещенные фураны проявляют сравнимую или большую активность, чем цисплатин, и сохраняют ее на цисплатин-резистентных клетках. Проведенные исследования позволяют говорить о перспективе использования смешанных илидов как удобной платформы для создания биологически активных фосфорсодержащих гетероциклических систем.

Положения, выносимые на защиту.

- Создание методологии направленной модификации смешанных фосфониево-иодониевых илидов за счет варьирования заместителей в фосфониевом и иодониевом фрагментах и природы акцепторных стабилизирующих групп открывает возможности для выявления основных факторов, влияющих на устойчивость и реакционную способность данного класса фосфорорганических соединений, с целью синтеза илидов с заданными свойствами.

- Разработанная методология проведения реакции гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами позволяет влиять на хемоселективность процесса за счет варьирования заместителей в илиде и алкине, а также за счет способа инициирования процесса.

- Исследование механизма новых реакций гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами в различных условиях активации с помощью кинетической спектроскопии ЯМР ^{31}P и подтвержденное данными квантово-химических расчетов показывает, что протонированные по атому кислорода карбонильной группы формы илидов являются более реакционноспособными за счет увеличения длины связи C-I, и открывает возможность для направленного синтеза λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов.

- Исследования антипролиферативной активности λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов показывают высокую противоопухолевую активность последних и свидетельствуют о возможности их использования в качестве противораковых препаратов.

- Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность показывает, что активность фосфонийзамещенных фуранов сохраняется на цисплатин-резистентных клеточных линиях вне зависимости от природы заместителей в обоих α -положениях фуранового цикла.

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 смешанных илидов, λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов. Автор принимал непосредственное участие в формулировании цели и задач исследования, обработке и интерпретации полученных результатов, представлении ключевых результатов работы на конференциях, в подготовке материалов к публикации в научных журналах и в формулировании выводов. Автор принимал участие в проведении квантово-химических расчетов, экспериментов методом ЭПР спектроскопии, спектрофотометрических исследованиях по импульсному фотолизу и интерпретации результатов. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертации вклад автора, Потапова И.Д., является основополагающим.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра РИНЦ «eLibrary Science Index», международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ для публикации результатов диссертационных работ, а также 10 тезисов докладов на международных и российских научных конференциях.

Основные результаты работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на следующих конференциях: XXXVI Всероссийский симпозиум молодых ученых по химической кинетике (МО, Россия, 2019), всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения – 2020» (Красновидово, МО, 2020 гг.), Всероссийский Конгресс "KOST – 2021" по химии гетероциклических соединений (Сочи, Россия, 2021), Всероссийские конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» и «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, Россия, 2022, 2023), 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 (Федеральная территория «Сириус», Россия, 2024).

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

Структура и объем работы.

Материал диссертационной работы изложен на 155 страницах машинописного текста и состоит из 7 разделов: включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы и приложение. Диссертационная работа содержит 41 рисунок, 21 таблицу и 50 схем. Список литературы включает 142 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Использование структур на основе поливалентного иода в процессах создания карбо- и гетероциклических систем не теряет своей актуальности и активно развивается как одно из направлений в синтетическом дизайне новых биологически активных соединений или введения разнообразных функциональных заместителей в известные гетероциклы. Анализ литературы последних двух десятилетий показывает, что одним из перспективных классов соединений для использования в реакциях гетероциклизации являются смешанные фосфониево-иодониевые илиды. Развитие данных исследований можно рассматривать в двух равнозначно важных направлениях. С одной стороны, фундаментальные исследования свойств смешанных илидов и изучение механизмов, найденных на этом пути новых реакций гетероциклизации, приведет созданию новых типов гетероциклических систем, представляющих интерес с точки зрения потенциальной биологической активности. С другой стороны, изучение направлений возможных модификаций этих молекул на базе новых реакций, изучение зависимости свойств смешанных илидов и продуктов их превращений от структуры позволит развивать прикладное направление - синтез веществ с заданными свойствами.

Исследование реакционной способности смешанных илидов представляет собой сложную задачу. Ранее было показано, что одна из возможных реакций гетероциклизации с участием смешанных фосфониево-иодониевых илидов - взаимодействие с нитрилами, может протекать как при ультрафиолетовом облучении, так и в присутствии диполярфилов (диметилдикарбоксилата, малеинового ангидрида и др.) при нагревании до 70°C, приводя к образованию фосфонийзамещенных оксазолов (Схема 1).

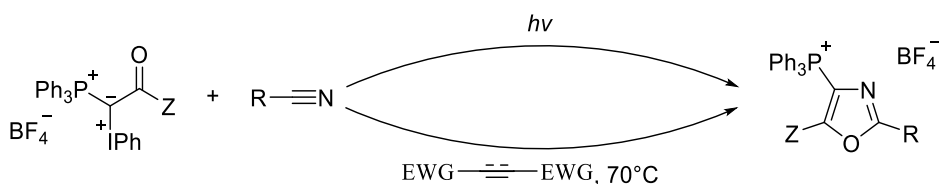


Схема 1. Синтез фосфонийзамещенных оксазолов.

Еще один вариант гетероциклизации с участием смешанных фосфониево-иодониевых илидов, приводящий к созданию новых гетероциклических систем, представляет собой взаимодействие с алкинами. Этот процесс был исследован только в условиях УФ-облучения при варьировании как природы стабилизирующих групп и заместителей в фосфониевом фрагменте смешанных илидов, так и заместителей при тройной связи в алкинах (Схема 2).

При реакции фосфониево-иодониевых илидов с алкинами происходит образование фосфонийзамещенных фуранов и фосфинолинов, фосфинотиофенов, фосфинифуранов в зависимости от наличия электроноизбыточного гетероцикла в фосфониевом фрагменте. Следует

отметить, что все процессы фосфониево-иодониевых илидов сопровождаются в качестве побочного процесса распадом самого смешанного илида до фосфониевой соли и иодбензола. Для простоты восприятия, далее мы не будем указывать на схемах образование фосфониевой соли, если это не имеет особого значения.

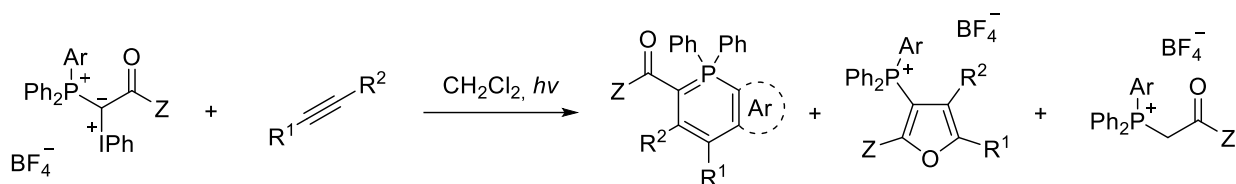


Схема 2. Реакция гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами.

В рамках настоящей диссертационной работы была поставлена задача исследования влияния сочетания условий проведения реакции (наличие или отсутствие диполярофилов) и структурных фрагментов илидов и алкинов на хемоселективность реакции гетероциклизации. Было продолжено изучение реакции гетероциклизации смешанных фосфониево-иодониевых илидов с алкинами с целью установления возможности направленного синтеза фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов, расширения их библиотек и исследования их биологической активности. Такое направление исследований предполагает обращение к механистическим аспектам проблемы гетероциклизации с участием смешанных илидов. Исследование проводилось с использованием как модельных, описанных ранее илидов, так и новых, синтезированных специально для изучения влияния всех структурных фрагментов илидов на направление реакций гетероциклизации.

Для решения поставленных в данном исследовании задач был осуществлен синтез смешанных фосфониево-иодониевых илидов, как модельных, так и не описанных ранее, с различными заместителями в фосфониевом и иодониевом фрагментах и стабилизирующими заместителями различной природы. В качестве одного из эффективных инструментов исследования был использован мониторинг процесса методами ЭПР и ЯМР ^{31}P спектроскопии.

Синтез смешанных фосфониево-иодониевых илидов

Синтез целевых илидов **1a-t** (Рисунок 1) был осуществлен с использованием наиболее удобного подхода на основе соответствующих фосфинов: трифенилфосфина, дифенилфурилфосфина и дифенилтиенилфосфина, два последних были получены реакцией кросс-сочетания из соответствующих литиевых производных и дифенилхлорфосфина (Схема 3).

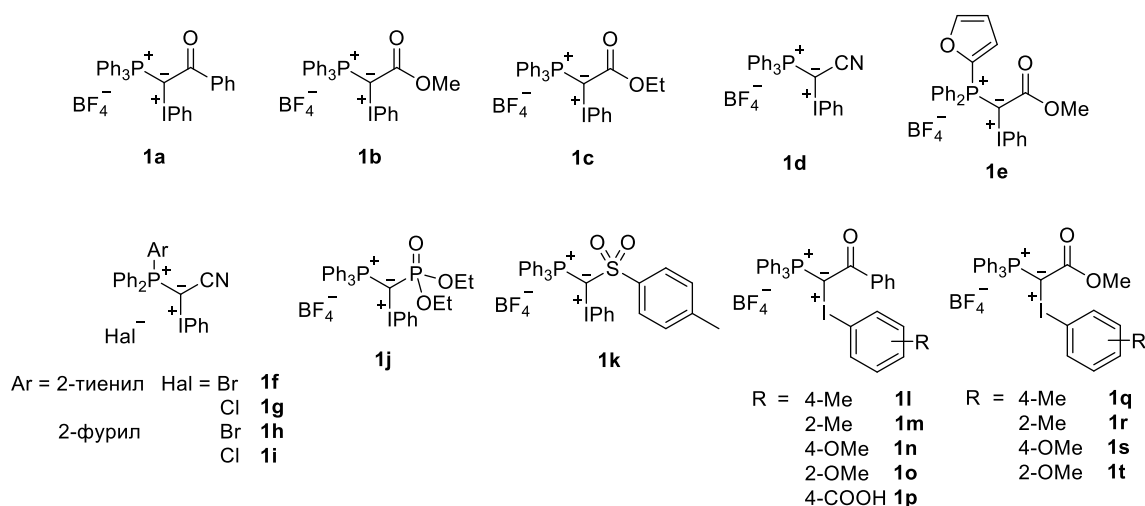


Рисунок 1. Смешанные фосфониево-иодониевые илиды, использованные в данном исследовании.

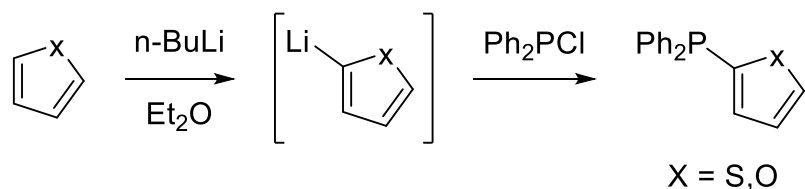


Схема 3. Синтез тиенил- и фурилдифенилфосфинов.

Фосфониевые илиды **3a-e,j** были получены с высокими препаративными выходами алкилированием соответствующего фосфина с последующим депротонированием фосфониевых солей **2a-e** при пониженной температуре. Фосфониевый илид **2k** был синтезирован последовательным метилированием трифенилфосфина, депротонированием полученной соли **2k'** и взаимодействием с тозилфторидом (0.5 экв) (Схема 4).

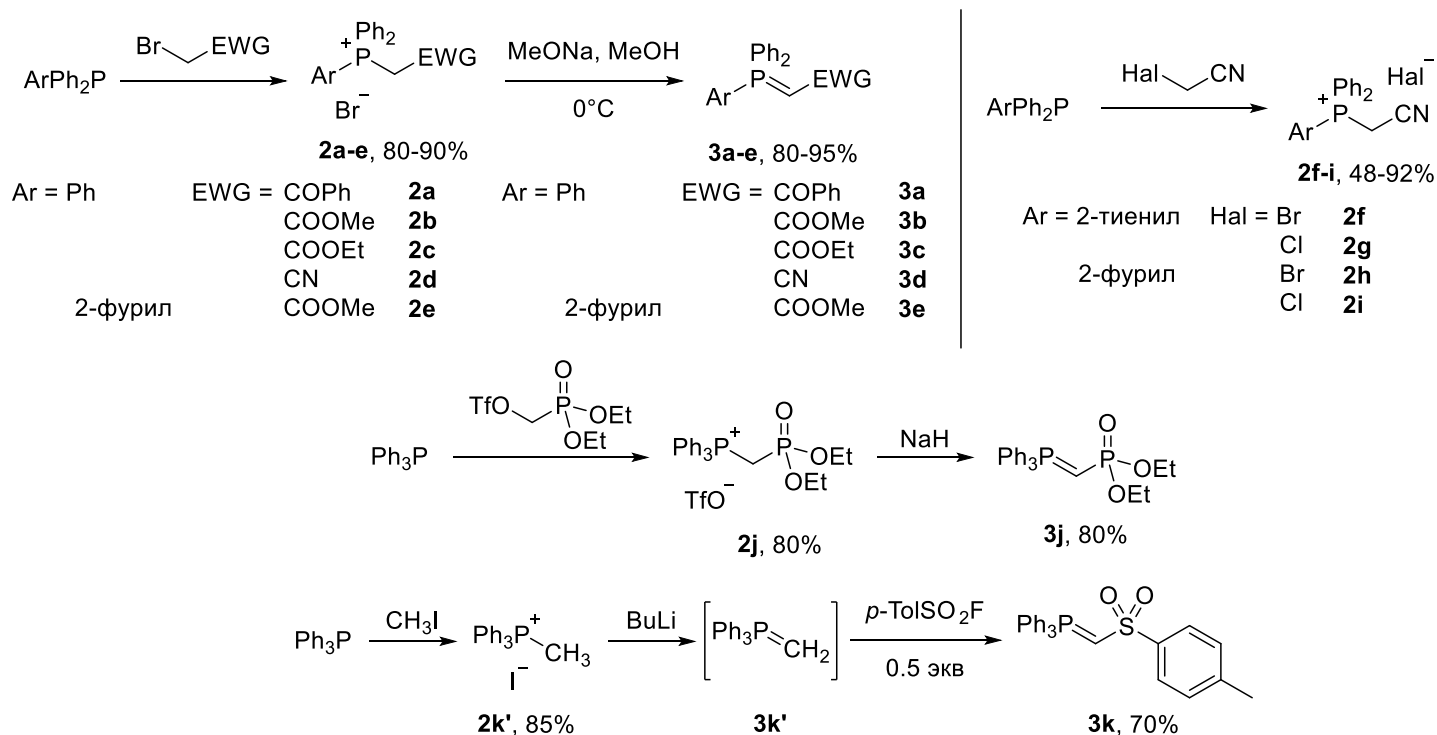


Схема 4. Синтез фосфониевых солей и фосфониевых илидов.

Соли **2f-i** не описаны ранее и были охарактеризованы всеми необходимыми физико-химическими методами. Ключевые сигналы приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ключевые сигналы в спектрах ЯМР ^1H фосфониевых солей **2f-i**.

Илид	ЯМР ^{31}P , δ , м.д.	ЯМР ^1H	
		$\text{CH}_2\text{P}^+\text{H}$, δ , м.д.	α -(H)гетарил, δ , м.д.
2f	15.66	5.85 (д, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 16.14$)	8.68 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.89$, $^4J_{\text{HP}} = 4.89$, $^4J_{\text{HH}} = 0.98$)
2g	15.71	5.99 ((д, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 16.20$)	8.68 (ддд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.89$, $^4J_{\text{HP}} = 4.89$, $^4J_{\text{HH}} = 0.86$)
2h	9.89	6.37 (д, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 16.51$)	8.65 (уш.с., 1H)
2i	10.03	6.01 (д, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 16.38$)	8.64-8.67 (м, 1H)

Фосфораны **3a-e,j,k** были введены в реакцию с фенилидозодиацетатом и выделены в виде тетрафторборатов после добавления тетрафторборной кислоты и высаживания диэтиловым эфиром (Схема 5).

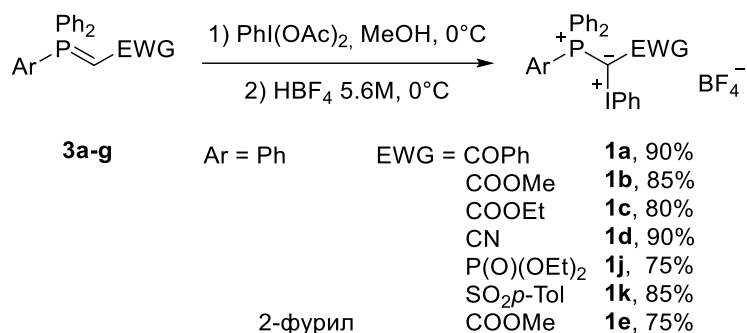


Схема 5. Синтез фосфониево-иодониевых илидов **1a-e,j,k**.

В процессе синтеза цианозамещенных смешанных илидов **1f-i** было обнаружено, что выделение соответствующих фосфониевых илидов невозможно, поэтому реакцию проводили как *one-pot* процесс. К соответствующей фосфониевой соли **2f-i** добавляли метилат натрия при 0°C , затем к фосфорану **3f,h**, не отделяя его от неорганической соли, добавляли раствор фенилиодозодиацетата. При этом наблюдали выпадение желтого осадка галогенида смешанного илида (Схема 6).

Однако, только тиенилдифенилфосфониевый илид **1g** удалось выделить с хорошим препаративным выходом. Илиды **1f,g,i** являются неописанными соединениями и охарактеризованы всеми необходимыми параметрами.

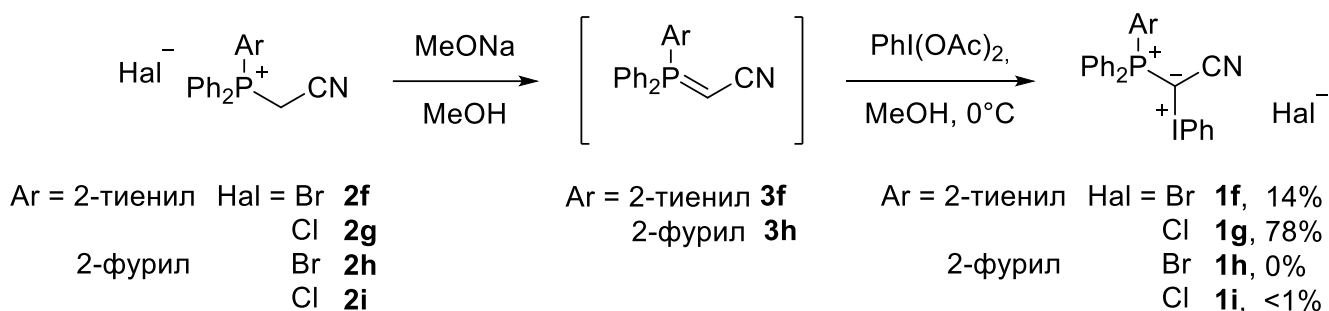


Схема 6. Синтез цианозамещенных фосфониево-иодониевых илидов **1f-i**.

Для получения илидов **1l-t** были получены замещенные арилиодозодиацетаты **5a,b** из 4- и 2-иодтолуола окислением перекисью водорода в уксусном ангидриде и **5c,d** из 4- и 2-иоданизолов окислением с помощью NaIO_4 в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Иодозильное производное **5e** получали окислением 4-иодбензойной кислоты с помощью *m*-CPBA в ледяной уксусной кислоте (Схема 7).

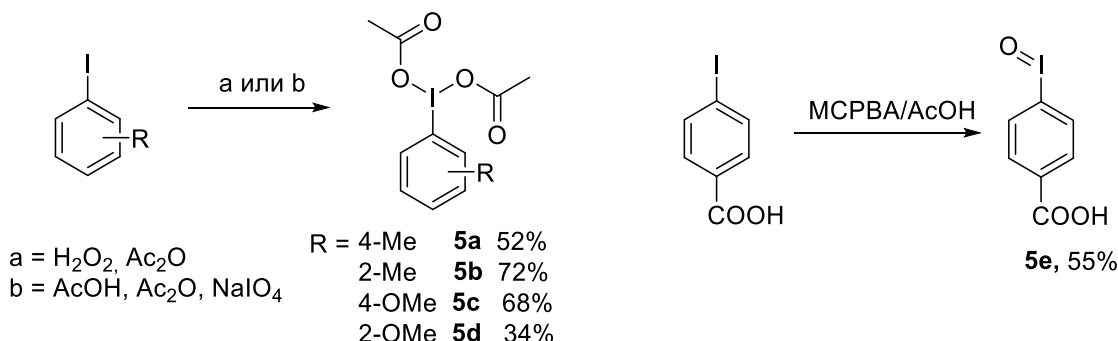


Схема 7. Синтез иодозопроизводных **5a-e**.

С использованием иодозопроизводных **5a-d** по стандартной методике были синтезированы илиды **1l-t** (Схема 8). Илиды **1l,n-t** являются неописанными в литературе и были охарактеризованы необходимым набором физико-химических параметров. Илид **1m** был охарактеризован в литературе

только частично, мы полностью охарактеризовали его всеми необходимыми физико-химическими методами. Следует отметить, что смешанный илид **1p** удалось получить только в смеси с фосфониевой солью **2a'** ($\omega = 45\%$), что в совокупности с малой растворимостью илида затрудняет интерпретацию спектров ЯМР.

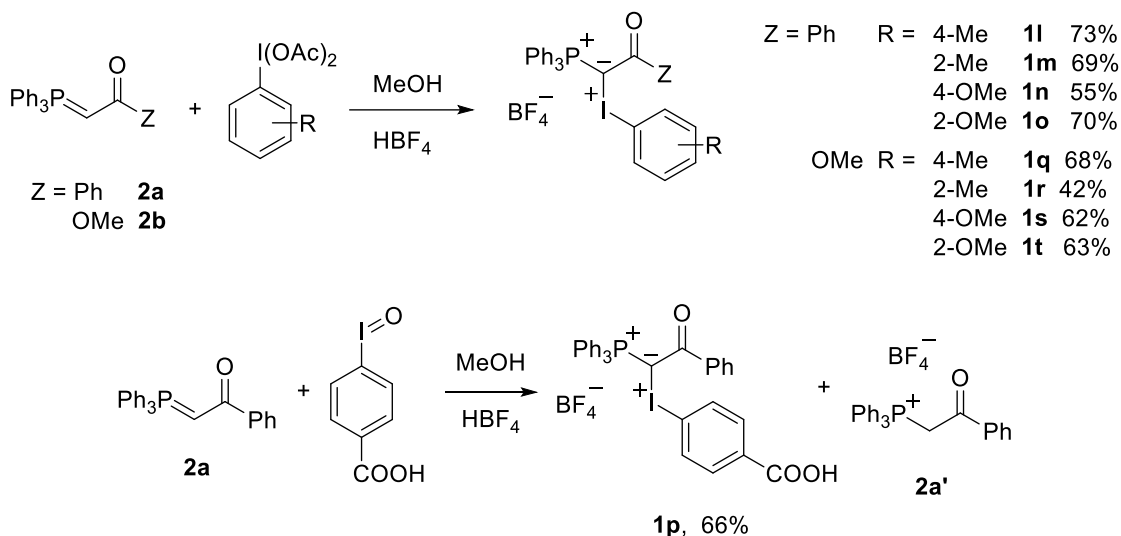


Схема 8. Синтез фосфониево-иодониевых илидов **1l-t** с заместителями в иодониевом фрагменте.

Строение илидов **1l-t** подтверждено методами ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C и ^{31}P , состав подтвержден HRMS. Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что характер заместителей слабо влияет на химический сдвиг сигнала в спектре ЯМР ^{31}P , а наличие для илидов **1q-s** двух сигналов атома фосфора свидетельствует о том, что уже при комнатной температуре в растворе данные илиды присутствуют в виде двух геометрических изомеров за счет существенной двоевязности между илидным и карбонильными атомами углерода. Для остальных илидов при комнатной температуре происходит коалесценция сигналов.

Таблица 2. Сдвиги сигналов илидов **1l-t** в спектрах ЯМР ^{31}P , в скобках указано соотношение сигналов.

Илид	ЯМР ^{31}P , δ , м.д.	Илид	ЯМР ^{31}P , δ , м.д.	
1l	26.11	1q	27.21 (41%)	28.32 (59%)
1m	25.47	1r	26.95 (42%)	27.60 (58%)
1n	25.87	1s	27.08 (43%)	28.17 (57%)
1o	25.81	1t	27.70 (уш.)	
1p	26.42			

Исследование процесса фотолиза растворов фосфониево-иодониевых илидов¹

Ранее было показано, что, как фотохимический распад илида, так и процесс гетероциклизации, протекают с участием радикалов. Мы провели детальное изучение поведения смешанных илидов **1a,b,d,e,j,k** (Рисунок 1) в растворах при УФ облучении методом ЭПР с целью выявления, какие из радикалов образуются при распаде илидов.

¹ Исследования методом ЭПР были выполнены автором в ИБХФ РАН им. Н.М. Эмануэля совместно с д.х.н., г.н.с. Некипеловой Т.Д. и д.ф.-м.н., г.н.с. Мотякиным М.В.

Было обнаружено, что при облучении раствора смешанного илида **1a** в хлористом метиле УФ-светом 380 нм при комнатной температуре в спектре ЭПР наблюдаются образование радикалов в результате распада илида.

При проведении фотолиза смешанного илида **1a** светом ртутной лампы ($\lambda \geq 190$ нм) при 77К в матрице хлористого метилена было установлено образование в спектре разрешенных дублетных сигналов. При повышении температуры до комнатной в ЭПР-спектре наблюдали новый радикал, константы СТВ которого отличаются от констант радикала при фотолизе илида **1a** при комнатной температуре без предварительного охлаждения (Таблица 3).

Таблица 3. Константы СТВ радикалов при фотолизе илида **1a** в различных условиях.

Условия регистрации	Константы СТВ, Гс
$\lambda \geq 190$ нм 77К	21 ± 1
$\lambda \geq 190$ нм 77°K $\rightarrow$ 293К	23.66 (1P), 5.80 (1H), 4.57 (2H), 1.50 (2H)
$\lambda \geq 380$ нм 293К	25.00 (1P), 16.38 (1H), 4.47 (2H), 2.83 (1H), 1.40 (2H)

Анализ спектров ЭПР и констант СТВ позволяет предположить, что при облучении илида **1a** происходит образование радикала **6a**, который можно наблюдать спектрально при 77К. Так как в системе при фотолизе илида происходит повышение кислотности среды (см. схему 9), то при повышении температуры происходит протонирование радикала **6a** по атому кислорода с образованием радикала **6a'**. При фотолизе илида при комнатной температуре мы сразу наблюдаем в спектре ЭПР протонированный по атому углерода радикал **6a''** (Рисунок 2).

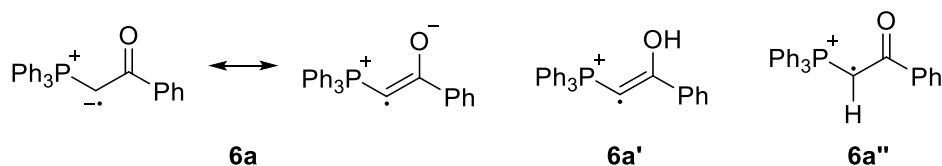


Рисунок 2. Структуры радикалов при фотолизе илида **1a**.

Исходя из полученных данных, был предложен механизм разложения илида **1a** под действием УФ-облучения, схожий с механизмом разложения диарилиодониевых солей. В результате УФ-облучения илида **1a** происходит образование радикала **6a** и катион-радикала $(\text{PhI})^{+\cdot}$ (Схема 9, реакция (1)). Катион-радикал $(\text{PhI})^{+\cdot}$ быстро реагирует с хлористым метиленом, с образованием иодбензола, радикала $\cdot\text{CHCl}_2$ и H^+ (Схема 9, реакция (2)). В отличие от диарилиодониевых солей илид **1a** может протонироваться, в следствии чего прочность связи C-I падает и возможен гомолитический разрыв связи с образованием катион-радикала $(\text{PhI})^{+\cdot}$ и радикала **6a'** как под действием УФ-облучения, так и без него (Схема 9, реакция (3)). Между радикалами **6a'** и **6a''** наблюдается кето-енольная таутомерия (Схема 9, реакция (4)).

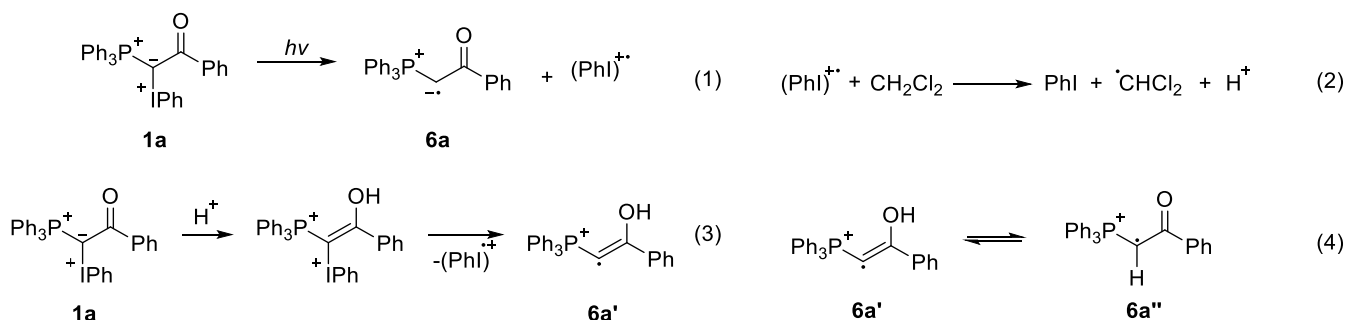


Схема 9. Разложение илида **1a** под действием УФ-облучения.

Выход реакции гетероциклизации зависит, в том числе, от используемого растворителя, поэтому мы исследовали фотолиз илида **1a** в других растворителях: метаноле, этаноле и ацетонитриле.

При фотолизе илида **1a** в ацетонитриле в спектре ЭПР наблюдается слабый сигнал, аналогичный сигналу радикала **6a'**. Со временем вид спектра изменяется, происходит образование радикала **6a''**.

В метаноле и этаноле вид спектра при фотолизе илида **1a** кардинально отличается от вида спектра при фотолизе в хлористом метиле и ацетонитриле. Происходит образование новых, ранее незарегистрированных радикалов с характерной константой на фосфоре (21.4 Гс) и триплетным (для этанола) и кватруплетным (для метанола) расщеплением на атомах водорода с константами 2.4 и 3.1 Гс соответственно (Рисунок 3). Время жизни наблюдаемых радикалов составляет 10-15 минут.

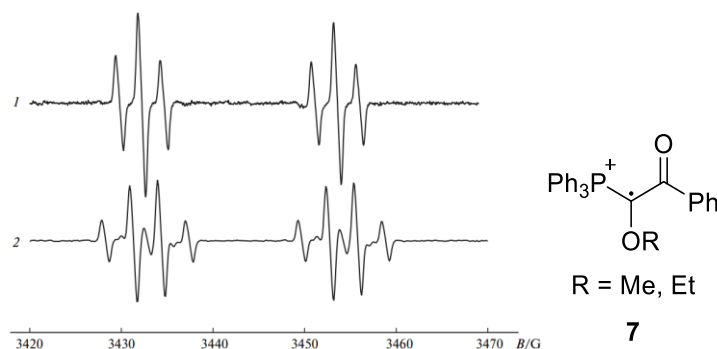


Рисунок 3. Спектр ЭПР при фотолизе илида **1a** в этаноле (1) и метаноле (2) и предполагаемая структура радикалов, 25°C.

Анализ продуктов реакции фотолиза илида **1a** в метаноле показал, что при хроматографировании из реакционной смеси кроме фосфониевой соли выделяются фосфиноксид и метил 2-оксо-2-фенилацетат в соотношении 1:1 (Схема 10).

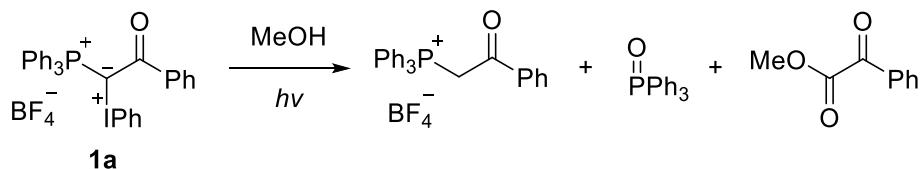


Схема 10. Разложение илида **1a** в метаноле под действием УФ-света.

При изучении процесса фотолиза илидов **1b,d,e,j,k** было обнаружено, что для илида **1j** образование радикалов наблюдается при облучении УФ-светом 380 нм при комнатной температуре, также как и для илида **1a**. В случае илидов **1b,k** образование радикалов обнаружено только после облучения УФ-светом >290 нм (Рисунок 4), а при облучении илидов **1d,e** образование радикалов наблюдали только при 77К в матрице хлористого метилена, которые при этом распадались при размораживании реакционной смеси до комнатной температуры.

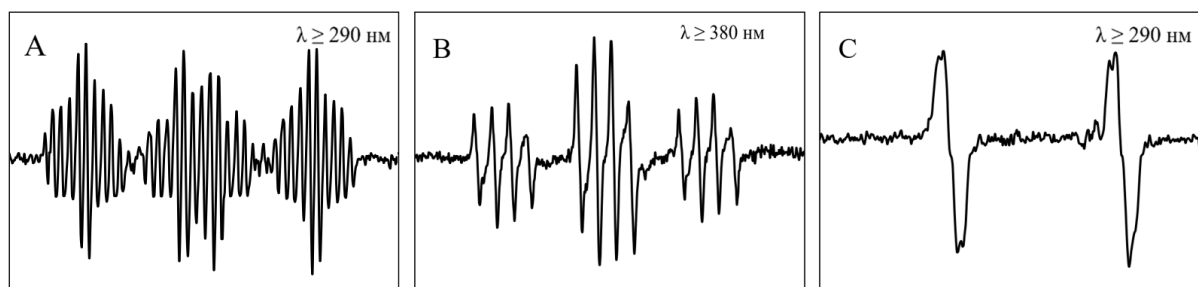


Рисунок 4. Спектры ЭПР при фотолизе растворов илида **1b** (A), **1j** (B), **1k** (C), 25°C.

Влияние условий проведения реакции на процесс гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами

В ходе исследования реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами было установлено, что реакция протекает и в отсутствие УФ-облучения, однако период индукции при этом значительно увеличивается. На примере илидов **1a,b** и алкинов **8a,b** было изучено влияние условий проведения реакции на период индукции и выходы продуктов. Была исследована реакция с алкинами в присутствии 3 экв. диполярофилов: диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД), диметилмалеата (ДММ), малеинового ангидрида (МА) и фумародинитрила (ФДН) (Схема 11). Количество алкина при этом составляло 1.3 экв. по отношению к илиду.

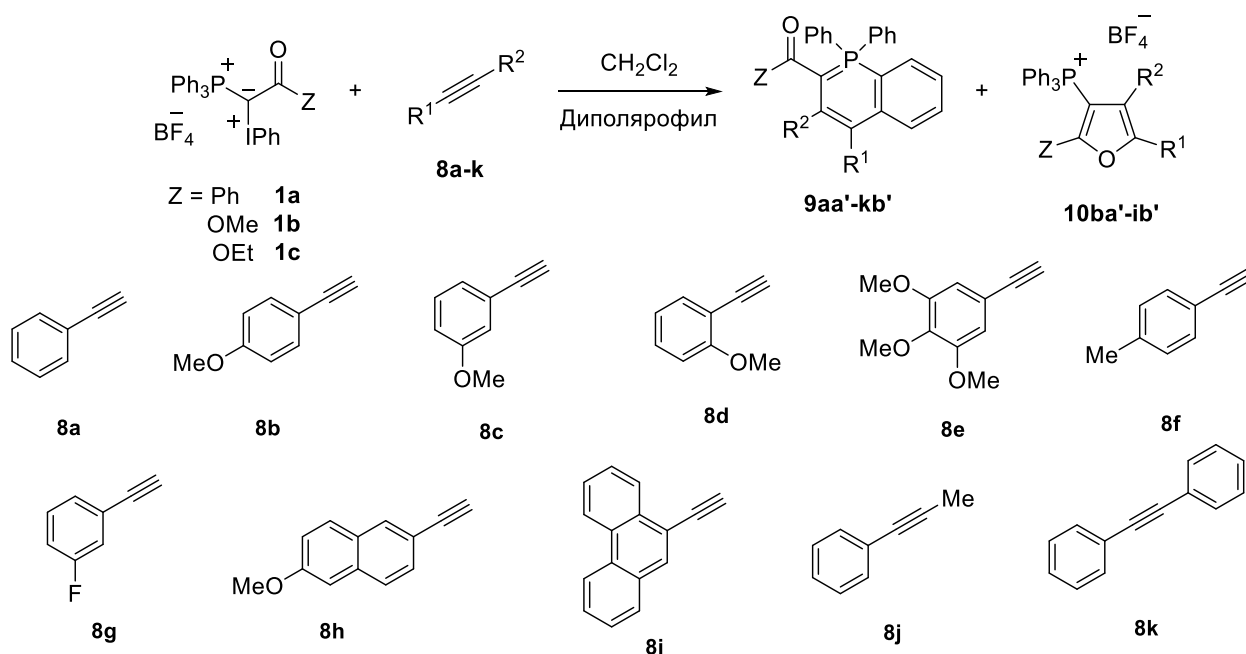


Схема 11. Реакция гетероциклизации илидов **1a-c** с алкинами **8a-k**.

Введение диполярофилов слабо влияет на период индукции реакции: ДМАД, ДММ и МА приводят к небольшому сокращению периода индукции, в то время как ФДН приводит к увеличению периода индукции (Таблица 4). Анализ продуктов реакции показал, что при реакции с алкинами, с которыми возможно образование как фосфинолинов, так и фосфонийзамещенных фуранов, добавление диполярофилов приводит к увеличению выхода фосфонийзамещенных фуранов (Таблица 5). При этом также несколько увеличивается общий выход реакции. Хотя ФДН тоже приводит к смещению выхода реакции в сторону образования фосфонийзамещенного фурана, но при этом наблюдается общее снижение выхода реакции.

Таблица 4. Период индукции реакции илидов **1a,b** с алкинами **8a,b** в дихлорметане, 25°C.

Алкин	Илид	$h\nu$, 365 нм	Без внешнего воздействия	Диполярофилы			
				ДМАД	ДММ	МА	ФДН
8a	1a	10 мин	45 мин	35 мин	30 мин	18 мин	145 мин
	1b	17 мин	180 мин	180 мин	175 мин	175 мин	185 мин
8b	1a	1 мин	6 мин	6 мин	5 мин	4 мин	10 мин
	1b	2 мин	37 мин	31 мин	33 мин	31 мин	37 мин

Таблица 5. Выходы продуктов реакции гетероциклизации илидов **1a,b** с 4-этиниланизолом **8b** в зависимости от метода активации, 25 °С.

Метод активации		Илид	Выход, %	
			Фосфинолин	Фуран
$h\nu$, 365 нм		1a	40	30
		1b	50	20
Без внешнего воздействия		1a	32	45
		1b	15	42
Диполярофил	ДМАД	1a	10	72
		1b	14	46
	ДММ	1a	38	40
		1b	13	45
	МА	1a	17	57
		1b	7	66
	ФДН	1a	26	33
		1b	8	54

На основе полученных данных для илидов **1a,b** и алкинов **8a,b** в качестве модельного диполярофила был выбран ДМАД. Была проведена реакция гетероциклизации илидов **1a-c** с широким кругом алкинов **8a-k** (Таблица 6). Реакцию проводили при 1.3 экв. алкина и 3 экв. ДМАД.

Таблица 6. Выходы реакции илидов **1a-c** с алкинами **6a-k** в присутствии ДМАД.

Илид	Алкин	Выход, %		Илид	Алкин	Выход, %	
		Фосфинолин	Фуран			Фосфинолин	Фуран
1a	8a	9aa' 68%		1a	8g	9ga' 65%	
1b		9ab' 74%		1b		9gb' 68%	
1c		9ac' 45%		1c		9gc' 58%	
1a	8b	9ba' 10%	10ba' 72%	1a	8h	9ha' <5%*	10ha' 64%
1b		9bb' 14%	10bb' 46%	1b		9hb' <5*	10hb' 66%
1c		9bc' 9%	10bc' 51%	1a	8i	0%	10ia' 83%
1a	8c	9ca' 40%		1b		0%	10ib' 80%
1b		9cb' 36%		1c		0%	10ic' 54%
1a	8d	<5%*	10da' 68%	1a	8j	9ja' 72%	
1b		9db' 68%		1b		9jb' 48%	
1a	8e	9ea' 10%	10ea' 65%	1c		9jc' 50%	
1a	8f	9fa' 69%		1a	8k	9ka' 59%	
1b		9fb' 62%		1b		9kb' 46%	
1c		9fc' 54%					

*Образование продуктов зарегистрировано только в спектре ^{31}P ЯМР реакционной смеси.

При использовании терминальных алкинов **8a,c,f,g** происходит образование только λ^5 -фосфинолинов с выходами 36-74%, при этом ДМАД только незначительно влияет на период индукции реакции. Для алкинов **8b,c,e,h,i** характерно образование в процессе реакции смеси соответствующих фосфинолина и фосфонийзамещенного фурана, при этом введение ДМАД приводит к значительному

увеличению выхода фосфонийзамещенных фуранов до 46-83% и уменьшению выхода фосфинолинов до 0-14% в сравнении с УФ-индуцированной реакцией, исследованной ранее.

Особо следует отметить реакцию с алкином **8d**, для которого при реакции с илидом **1a** наблюдается образование смеси фосфинолина и фосфонийзамещенного фурана с преимущественным образованием последнего. При реакции алкина **8d** и илида **1b** наблюдается образование только фосфинолина; варьирование условий реакции не позволило обнаружить образование фосфонийзамещенного фурана как при облучении, так и в присутствии ДМАД.

Квантово-химические расчеты потенциалов ионизации терминальных алкинов **8a-i** показали, что для алкинов **8a,c,f,g**, потенциал ионизации которых превышает значение 8.3 эВ, наблюдается образование только фосфинолинов, в то время как для алкинов **8b,e,h,i**, потенциал ионизации которых ниже 8.15 эВ, наблюдается образование как фосфинолинов, так и фосфонийзамещенных фуранов (Рисунок 5)². Для алкина **8d** возможность образования фурана зависит от используемого илида. Вероятно, что в этом случае существенную роль играет энергия сродства к электрону: она выше у бензоилзамещенного илида **1a**, что обуславливает образование фурана при его реакции с алкином **8d**, в отличие от карбметоксизамещенного илида **1b**.

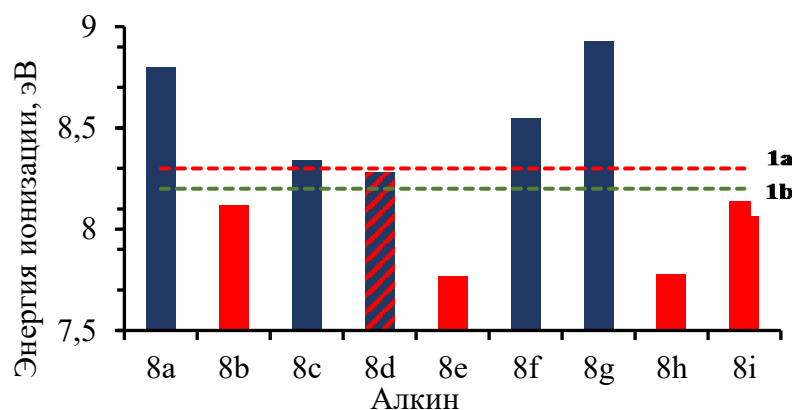


Рисунок 5. Рассчитанная энергия ионизации интернальных алкинов. Пунктиром обозначена граница, ниже которой наблюдается образование фосфонийзамещенных фуранов с илидом **1a** (красная линия) и **1b** (зеленая линия).

Для интернальных алкинов **8j,k** из реакционной смеси методом хроматографического разделения были выделены только фосфинолины, строение которых подтверждено с помощью методов 2D ЯМР-спектроскопии³ и РСА. Мониторинг реакционной смеси с помощью ЯМР ³¹P при взаимодействии илидов **1a-c** с алкинами **8j,k** в присутствии ДМАД показал, что до хроматографического разделения отсутствуют сигналы, характерные для фосфинолинов (4–7 м.д.). В смеси наблюдаются сигнал фосфониевой соли (20–22 м.д.) и дополнительный сигнал при 14 м.д.. После хроматографического разделения из реакционной смеси выделяются только соответствующие фосфинолины и фосфониевые соли. Это указывает на наличие в реакционной смеси интермедиата (сигнал при 14 м.д.), который в процессе хроматографирования превращается в фосфиолин. В случае реакции илида **1a** с фенилпропином **8j** данный интермедиат удалось выделить в виде желтого порошка. С помощью методов ЯМР

² Квантово-химические расчеты потенциалов ионизации алкинов были выполнены в ИБХФ РАН имени Н.М. Эмануэля к.ф.-м.н., с.н.с. Тимохиной Е.Н. и к.х.н. с.н.с. Астаховой Т.Ю.

³ Регистрация 2D спектров ЯМР, TOCSY, 1D NOESY была выполнена сотрудником кафедры Органической химии Химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова с.н.с., к.ф.-м.н. Рознятовским В.А. и сотрудником ИБХФ РАН им. Н.М. Эмануэля н.с. Левиной И.И.

спектроскопии было установлено, что выделенный интермедиат является протонированным по илидному атому углерода фосфинолином **9ja'(H)**. Было установлено, что при добавлении эквимольных количеств тетрафторборной кислоты к раствору фосфинолина **9ja'** происходит образование протонированной формы **9ja'(H)**, а при последующем добавлении эквимольного количества NaOH происходит депротонирование с образованием фосфинолина **9ja'**, что говорит о возможности обратимого протонирования фосфинолинов по илидному атому углерода (Схема 12).

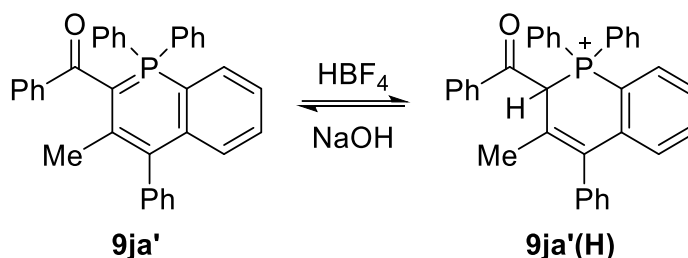


Схема 12. Обратимое протонирование фосфинолина **9ja'**.

Следует отметить, что процесс гетероциклизации тиенилдифенилфосфониевого илида **1g** с фенилацетиленом **8a** и 4-этиниланизолом **8b** не приводит к образованию фосфинотиофена, как для карбонилзамещенных аналогов, из реакционной смеси были выделены только тиенилдифенилфосфиноксид **11** и фосфониевая соль **2g**. (Схема 13).

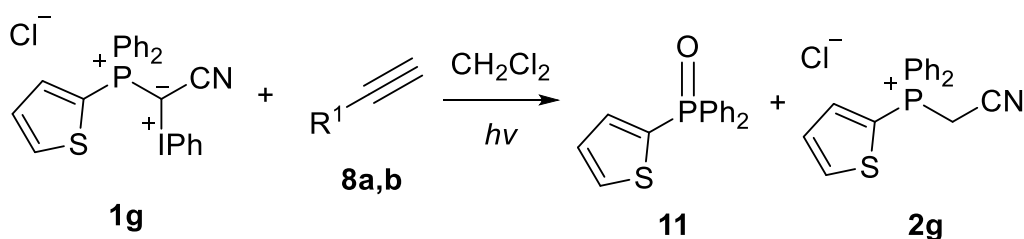


Схема 13. Разложение илида **1g** в присутствии алкинов **8a,b**.

Таким образом, было показано, что введение диполярофилов позволяет проводить хемоселективную по отношению к фосфонийзамещенных фуранам реакцию гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с электроноизбыточными алкинами. К сожалению, роль диполярофилов в данной реакции до конца не установлена. После проведения реакции диполярофил выделяется в чистом виде, и в спектрах ЭПР в ходе реакции не наблюдается образование новых радикальных аддуктов илида с диполярофилом, а введение каталитических количеств диполярофила не влияет на ход реакции. Ранее было установлено, что на соотношение выхода реакции илида **1a** с алкином **8b** влияет соотношение концентраций илида и алкина. Так, увеличение концентрации алкина приводит к увеличению выхода фосфонийзамещенного фурана и падению выхода фосфинолина. Предположительно, это связано с образованием ассоциатов илида с алкином, в которых происходит реакция гетероциклизации, поэтому алкин играет двойную роль в реакции: как реагент и как основа для образования реакционной среды. Так как диполярофилы не образуют ковалентных аддуктов, но влияют на хемоселективность реакции, то мы предполагаем, что они содействуют образованию ассоциатов илидов с алкинами. Поэтому введение относительно дешевого и коммерчески доступного диполярофила является эффективным методом изменения хемоселективности реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами.

На примере взаимодействия илида **1a** и 4-этиниланизола **8b** при УФ-облучении было исследовано влияние растворителя на соотношение выходов фосфинолина и фурана в реакции гетероциклизации (Таблица 7).

Таблица 7. Выходы реакции гетероциклизации илида **1a** с трехкратным избытком 4-этиниланизола **8b**.

Растворитель	Выход, %	
	Фосфинолин 9ba'	Фуран 10ba'
CH ₂ Cl ₂	15	58
CHCl ₃	15	53
C ₂ H ₄ Cl ₂	18	47
EtOAc	23	46
ТГФ	14	37
Ацетон	25	8
AcOH _(лед.)	41	18
Без растворителя	8	23
MeOH	2	0
ДМФА	0	0
ДМСО	0	0

Полученные данные говорят о том, что реакция гетероциклизации протекает в случае использования слабополярных растворителей с преимущественным образованием фосфонийзамещенного фурана **10ba'**. Особый интерес представляют растворители ацетон и ледяная уксусная кислота, для которых наблюдается небольшое падение общего выхода реакции, но основным продуктом реакции является фосфинолин **9ba'**. При проведении реакции без растворителя происходит существенное снижение выхода как фосфинолина, так и фурана, а преимущественно образуется фосфониевая соль **2a'**. В других растворителях реакция гетероциклизации не протекает совсем, а происходит только деструкция илида до соли.

В предыдущих исследованиях было установлено, что добавление каталитических количеств кислоты приводит к резкому ускорению реакции гетероциклизации. При этом в процессе реакции происходит выделение протонов в реакционную среду, поэтому сама реакция является автокаталитической. Наиболее вероятно, что ускорение реакции связано с возможностью образования более реакционноспособной протонированной формы илида.

Такое увеличение реакционной способности при протонировании илидов **1a,b,e,u** убедительно подтверждается данными квантово-химических расчетов, проведенных для илидов и их протонированных форм (Рисунок 6). Основным критерием оценки реакционной способности была выбрана длина связи C-I, гомолитический разрыв которой является ключевой стадией всех реакций фосфониево-иодониевых илидов.

Для всех рассчитанных геометрических структур наблюдается тенденция увеличения длины связи C-I при переходе от непротонированной формы илида к протонированной, что говорит об уменьшении прочности этой связи и увеличению реакционной способности протонированных форм илидов (Таблица 8).

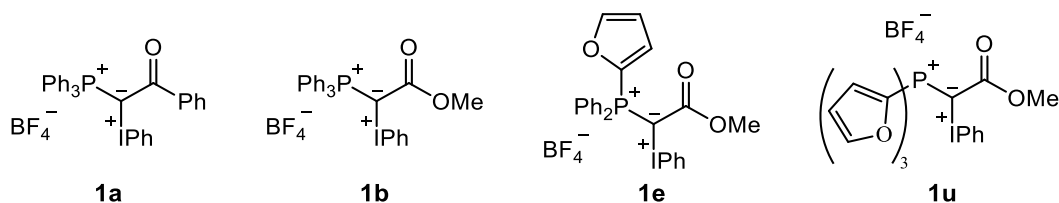


Рисунок 6. Структуры илидов, использованных в квантово-химических расчетах.

Таблица 8. Сравнение длин связей R(C-I) илидов **1a,b,e,u**.

Илид	Растворитель	Длина связи C-I непротонированной формы, Å	Длина связи C-I протонированной формы, Å	Изменение длины связи C-I при протонировании, Å
1b	-	2.078	2.134	0.056
1e	-	2.076	2.136	0.060
1u	-	2.073	2.114	0.041
1a	CH ₂ Cl ₂	2.070	2.127	0.057
1a	PhCN*	2.072	2.113	0.041
1a	PhC≡CCH ₃ *	2.073	2.180	0.107
1a	PhC≡CH*	2.071	2.183	0.112

*расчет произведен для молекулярного ассоциата рассматриваемых растворителей с соответствующими формами илида

Для илида **1a** были выполнены квантово-химические расчеты с учетом влияния растворителя в рамках модели поляризованного континуума. Для расчетов молекулярных ассоциатов были выбраны хлористый метилен, как стандартная реакционная среда, и серия растворителей различной природы (апротонные неполярные фенилацетилен и фенилпропин, поскольку предполагается образование гетерофазных частиц в растворе хлористого метилена, состоящих из илида и алкина, и апротонный полярный растворитель бензонитрил). При этом наблюдается значительное увеличение длины связи в ассоциатах илидов с алкинами, что говорит об увеличении реакционной способности илидов в присутствии алкинов, благодаря межмолекулярному взаимодействию.

Следующим этапом данного исследования было изучение влияния природы заместителей в иодониевом фрагменте на процесс гетероциклизации смешанных илидов с алкинами (Схема 14).

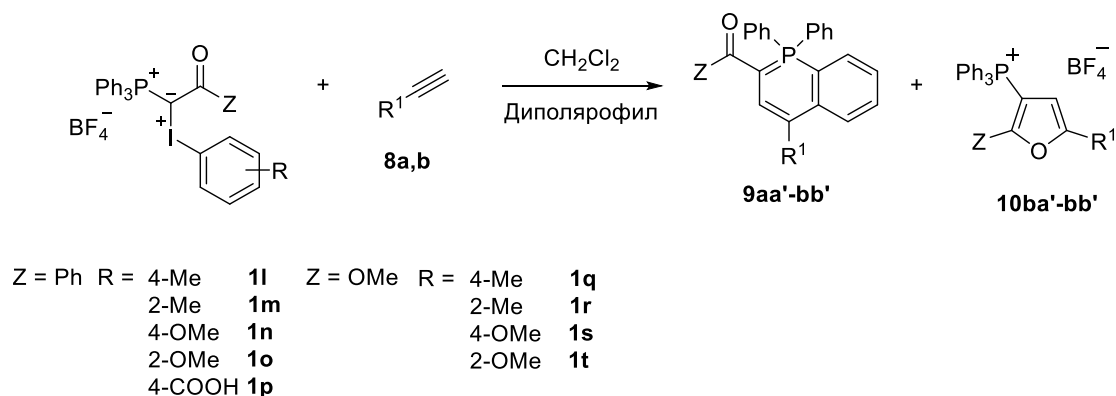


Схема 14. Взаимодействие илидов **1l-t** с алкинами **8a,b**.

Введение в реакцию гетероциклизации илидов **1l-t** с модельными алкинами **8a,b** в условиях отсутствия облучения показало, что введение донорных метильной группы в *орто*- или *пара*-положения и метоксигруппы в *пара*-положение бензольного кольца иодониевого фрагмента приводит к уменьшению

периода индукции. В тоже время для илидов **1o,t** с метоксигруппой в *орто*-положении бензольного кольца период индукции заметно увеличивается (Таблица 9). Выходы реакции с алкинами **8a,b**, а также соотношение выходов λ^5 -фосфинолина и фосфонийзамещенного фурана для алкина **8b**, не зависят от заместителя в иодониевом фрагменте для всех исследуемых илидов и соотносятся с выходами реакции с илидами **1a,b** соответственно.

Таблица 9. Времена периодов индукции при темновой реакции илидов **1a,b,l-t** и алкинов **8a,b**, T = 25°C.

Илид	Период индукции темновой реакции, мин		Илид	Период индукции темновой реакции, мин	
	Алкин 8a	Алкин 8b		Алкин 8a	Алкин 8b
1a	45	6	1b	180	37
1l	8	3	1q	37	5
1m	7	3	1r	31	4
1n	1	Мгновенно	1s	12	2
1o	160	31	1t	300	58
1p	Только при УФ-облучении	Только при УФ-облучении			

Илид **1p** с карбоксильной группой в иодониевом фрагменте в темновых условиях в реакцию с алкинами не вступал; тем не менее после длительного облучения (> 5 ч) УФ-светом 365 нм илид **1p** начал реагировать с алкином **8b**, при этом соотношение выходов продуктов реакции, за вычетом изначально имеющейся фосфониевой соли, соотносится с выходами для илидов **1l-o** в условиях УФ-облучения.

Квантово-химические расчеты для протонированных и непротонированных форм илидов **1q-t,v-x** (Рисунок 7) с донорными и акцепторными заместителями в иодониевом фрагменте показали, что введение донорных заместителей (4-Me, 2-Me, 4-OMe) приводит к увеличению длины связи C-I как в непротонированных, так и в протонированных формах илидов (Таблица 10). При этом для смешанного илида **1t** с OMe заместителем в *орто*-положении бензольного кольца иодониевого фрагмента длина связи C-I заметно уменьшается как для протонированной, так и для непротонированной формы илида. Это, скорее всего, связано с взаимодействием электронов неподеленной пары атома кислорода с атомом иода (*o*-эффект), вклад которого значительно сильнее +M эффекта кислорода. Введение электроноакцепторных заместителей также приводит к уменьшению длины связи C-I.

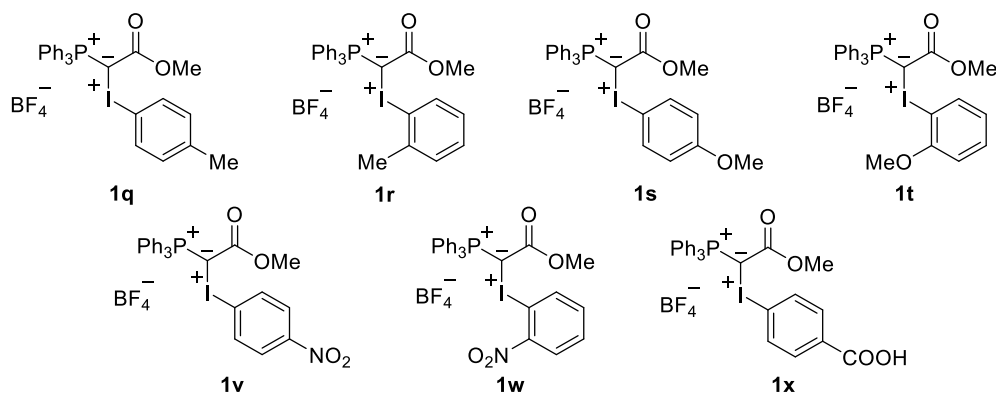


Рисунок 7. Структуры модельных илидов с заместителями в иодониевом фрагменте, использованных для квантово-химических расчетов.

Таблица 10. Значения длин связи С-І для протонированных и непротонированных форм илидов.

Илид	Длина связи С-І непротонированной формы, Å	Длина связи С-І протонированной формы, Å	Изменение длины связи С-І при протонировании, Å
1b	2.078	2.134	0.056
1q	2.082	2.141	0.059
1r	2.079	2.140	0.061
1s	2.087	2.157	0.071
1t	2.069	2.114	0.045
1v	2.075	2.129	0.054
1w	2.059	2.116	0.057
1x	2.078	2.133	0.054

Полученные данные квантово-химических расчетов полностью соотносятся с экспериментальными данными, что позволяет строить прогностическую модель реакционной способности смешанных илидов в зависимости от заместителей в иодониевом фрагменте.

Таким образом, можно предположить, что заместители в иодониевом фрагменте оказывают влияние только на энергию активации начальной стадии процесса, что согласуется и с данными ЭПР исследования. Исследование методом ЭПР показало, что в процессе реакции илидов **1l-n** с алкинами **8a,b** образуются те же радикалы, что и при реакции илида **1a** с таким же набором алкинов, что свидетельствует об отсутствии влияния заместителей в ароматическом кольце иодониевого фрагмента на структуру радикалов, наблюдаемых в спектрах ЭПР.

На широком круге илидов **1b,d,e,j-n** было показано, что на форму спектров ЭПР радикалов во время реакции фосфониево-иодониевых илидов с алкинами влияет как структура используемого илида, так и структура алкина, что однозначно говорит о том, что в структуру регистрируемых радикалов входят фрагменты и илида, и алкина (Рисунок 8). В присутствии алкинов радикалы образуются для всех исследуемых илидов при облучении видимым светом или в некоторых случаях без облучения. Форма спектра ЭПР, как и ранее для бензоильного илида **1a**, определяется наличием атома фосфора и структурой ацетилена, что указывает на то, что регистрируемые радикалы являются продуктами взаимодействия с алкинами первичных радикалов от гомолиза илидов.

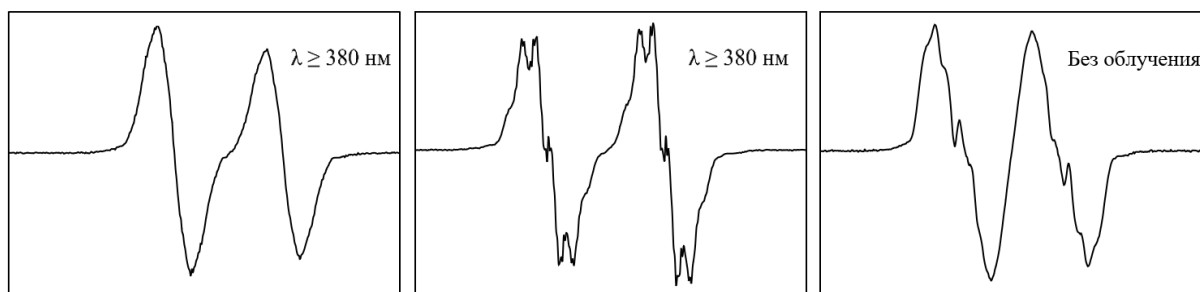


Рисунок 8. ЭПР-спектры реакции раствора илида **1b** в хлористом метиле с фенилацетиленом **8a** (А), 4-этиниланизолом **8b** (В) и 9-этинилфенантреном **8i** (С), 25 °С.

Для илида **1e** с фурильным заместителем при атоме фосфора спектры радикалов претерпевают превращения в процессе наблюдения (Таблица 11). Первоначально наблюдаемые в спектре реакционной смеси наблюдаются сложные дублеты с константами СТВ на ядре ^{31}P 20–21 Гс. Затем эти сигналы

постепенно в течение 20–60 мин превращаются в сложные триплеты с константами СТВ 9–10 Гс. Для этого илида известно образование продуктов, содержащих два атома фосфора за счет образования димерной структуры в результате раскрытия фуранового кольца (Схема 15).

Таблица 11. Константы СТВ (Гс) полученных из симуляции ЭПР-спектров растворов илида **1e** в хлористом метиле с алкинами.

Алкин	Константы СТВ «первичного радикала», Гс	Константы СТВ «вторичного радикала», Гс
8a	21.27 (1P), 3.90 (1H), 2.09 (3H)	9.50 (2P), 2.40 (4H)
8b	19.74 (1P), 3.09 (1H), 2.14 (1H), 1.69 (1H)	19.88 (1P), 1.99 (4H)
8i	20.45 (1P), 2.55 (1H), 1.98 (1H)	10.46 (2P), 2.02 (1H), 2.43 (1H)

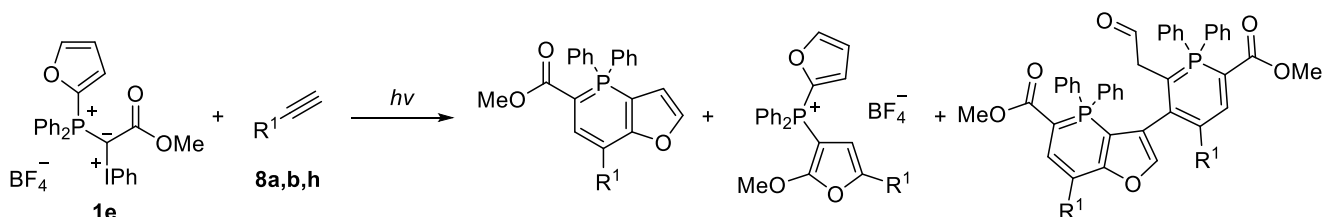


Схема 15. Взаимодействие фурилзамещенного илида **1e** с алкинами **8a,b,h** при УФ-облучении.

Исследование смеси илида **1a** с фенилацетиленом **8a** и 4-этиниланизолом **8b** в присутствии спиновых ловушек PBN и DMPO показало, что при приближении к концу периода индукции во всех исследуемых смесях наблюдали резкое увеличение концентрации радикальных аддуктов ловушек с $\cdot\text{Ph}$ и радикалов **PBN-6a** и **DMPO-6a''(Ox)** для PBN и DMPO соответственно. После окончания периода индукции, который дольше, чем в отсутствии ловушек, фиксировался резкий рост образования радикалов, наблюдаемых в ходе реакции илида **1a** с алкинами в отсутствии ловушек радикалов.

Полученные данные подтверждают предположение о том, что реакция гетероциклизации начинается в агрегатах, состоящих из молекул илида и алкина. Генерируемое небольшое количество радикалов от илида реагирует с растворителем, аддукты продукта этого взаимодействия со спиновыми ловушками мы регистрируем в спектре ЭПР. Спиновые ловушки таким образом выступают в роли ингибиторов, блокируя развитие цепной реакции.

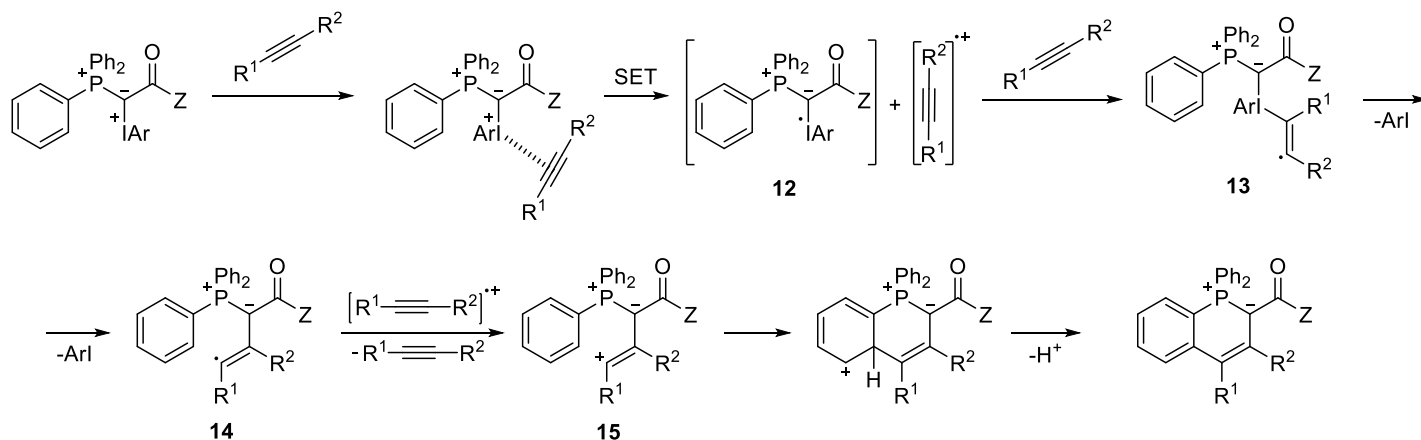


Схема 16. Предлагаемый механизм образования λ^5 -фосфинолинов.

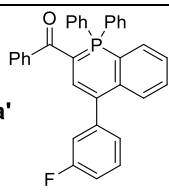
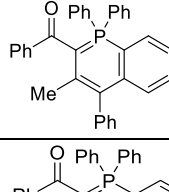
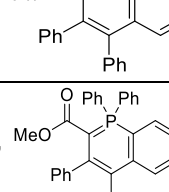
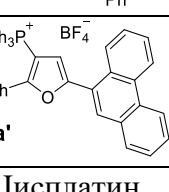
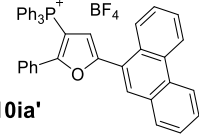
Таким образом, исходя из всех имеющихся на текущий момент данных, мы предполагаем, что процесс образования фосфинолинов носит радикально-ионный характер (Схема 16), одним из первых

этапов является SET-процесс с образованием коротко живущего радикала **12**, который, взаимодействуя с алкином, дает интермедиат **13**, претерпевающий в последствии восстановительное элиминирование арилиодида, с образованием радикала **14**, который и фиксируется методом ЭПР. Взаимодействие с катион-радикалом алкина приводит к формированию карбкатиона **15**, в результате внутримолекулярной атаки в котором, в свою очередь, происходит замыкание цикла. Последующий выброс H^+ приводит к формированию фосфинолиновой системы. Следует отметить, что данный процесс выделения протона приводит к увеличению концентрации протонированной формы иллада, что ускоряет процесс.

Анализ соотношений структура – антипролиферативная активность для фосфинолинов **9cb'**, **9ga'**, **9ja'**, **9ka'**, **9kb'** и фуранов **10ba'**, **10bb'**, **10da'**, **10ea'**, **10ha'**, **10ia'**, **10ib'**⁴

Для ряда синтезированных фосфорсодержащих гетероциклических систем было проведено исследование антипролиферативной активности *in vitro* на серии опухолевых клеточных линий человека: аденокарциномы легкого A549, карциномы толстой кишки HCT116, карциномы молочной железы MCF7, а также на условно нормальных диплоидных клетках фибробластов WI38. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Данные IC₅₀ (мкМ) для соединений **9ja'**, **9ka'**, **9kb'** и **10ia'**.

	A549	HCT116	MCF7	WI38
 9ga'	32±1	19±2	33±2	
 9ja'	28±2	8.3±0.3	22±1	20±1
 9ka'	24.3±0.5	8.6±0.7	17.7±0.5	12.02±0.04
 9kb'	21±2	12±1	16.5±0.2	10.1±0.6
 10ia'	2.0±0.2	1.72±0.08	2.0±0.2	2.6±0.3
Цисплатин	8.8±0.9	12±2	13±1	3.0±0.7

Анализ соотношений структура – активность показывает, что фосфонийзамещенный фуран **10ia'** проявляет более высокий антипролиферативный потенциал по сравнению с фосфинолинами **9ga'**, **9ja'**, **9ka'**, **9kb'** на всех изученных клеточных линиях. При этом как для фосфинолинов, так и для фурана селективности к раковым клеткам (по сравнению с условно нормальными) не наблюдается.

⁴ 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.

Скрининг с помощью FCCT-теста⁵ на совместно культивируемых модифицированных клеточных линиях опухолевой (рак молочной железы MCF-7_EGFP, карцинома легкого A549_EGFP) и неопухолевой (неопухолевый эпителий молочной железы MCF10A_Katushka, фибробласты легкого VA13_Katushka) этиологии показал, что отсутствие селективности сохраняется при переходе от фосфинолина **9kb'** к фосфинотиофеновому структурному аналогу **9ku'** (Рисунок 9). Это свидетельствует о том, что внесение структурных изменений в сопряженную фосфининовую систему не приводит к появлению селективности.

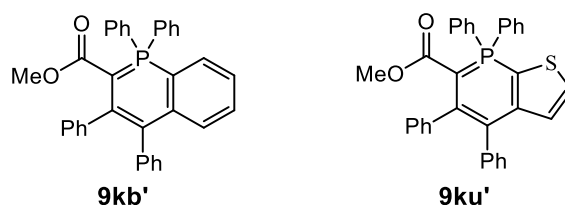


Рисунок 9. Структуры фосфинолина **9kb'** и фосфинотиофена **9ku'**.

Учитывая одну из задач работы, которая заключалась в оценке потенциала предложенных соединений как цитотоксичных агентов на резистентные опухоли, аналогичный МТТ тест соединений **9cb'** и **10ba',bb',da',ea',ha',ia',ib'** был проведен на линиях аденокарциномы яичников A2780 и ее цисплатин резистентном аналоге A2780cis. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13. Данные IC₅₀ (мкМ) для соединений **9cb'**, **10ba',da',ea'**.

	A2780	A2780cis		A2780	A2780cis
 9cb'	14.4±0.9	61±6	 10ha'	0.20±0.04	0.19±0.03
 10ba'	0.32±0.02	0.34±0.02	 10ia'	0.33±0.08	0.24±0.06
 10da'	0.37±0.06	0.44±0.07	 10bb'	0.4±0.1	0.41±0.04
 10ea'	0.24±0.06	0.88±0.06	 10ib'	0.7±0.1	0.67±0.07
Цисплатин	1.7±0.3	7.4±0.9			

Анализ соотношений структура – активность показывает, что активность фосфонийзамещенных фуранов не зависит от природы заместителей в обоих α-положениях фуранового цикла, а также не зависит от наличия или отсутствия потенциально ДНК-интеркалирующей группировки. При этом активность фосфинолина **9cb'** при переходе к цисплатин-резистентной клеточной линии уменьшается, в то время как

⁵ FCCT-тест был проведен сотрудником кафедры Химии природных соединений Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова к.х.н., доцентом Сковрцовым Д.А.

активность всех фосфонийзамещенных фуранов сохраняется по отношению к обеим клеточным линиям. В связи с этим интересно отметить, что в литературе есть данные о способности структурно похожих соединений ингибировать Р-гликопротеин – классический белок, ответственный за множественную лекарственную резистентность (Рисунок 10).

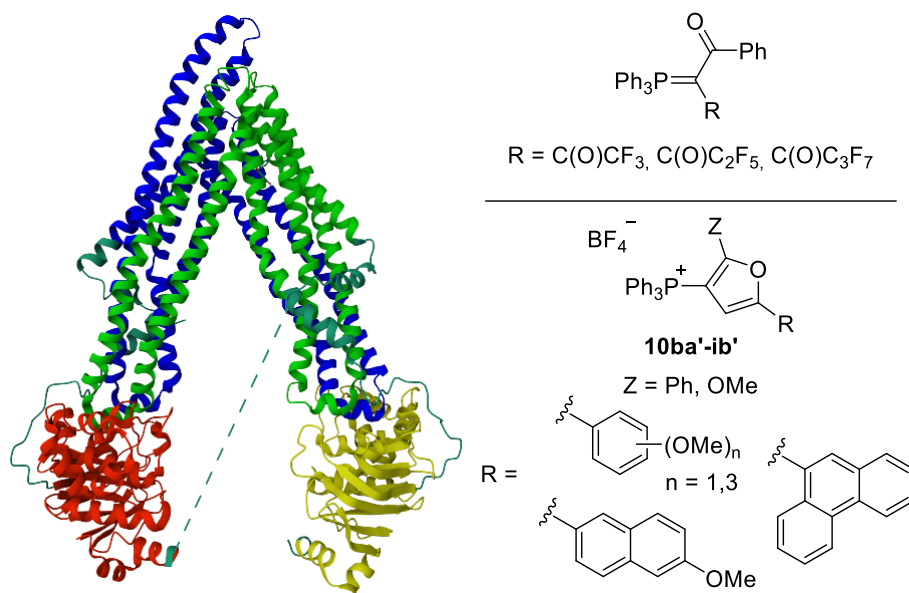


Рисунок 10. Структура (слева) Р-гликопротеина⁶ и (справа) ингибиторов Р-гликопротеина (сверху) и исследованных фосфонийзамещенных фуранов (снизу).

Различие в антипролиферативной активности фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов по отношению к цисплатин-резистентным клеткам свидетельствует о различии в механизме цитотоксического действия указанных соединений, что делает перспективным дальнейшее детальное изучение этого механизма.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан синтетический подход к получению гетарилзамещенных фосфониево-иодониевых илидов, стабилизированных цианогруппой, и фосфониево-иодониевых илидов с заместителями различной природы в иодониевом фрагменте.
2. Установлено, что заместители в иодониевом фрагменте фосфониево-иодониевых илидов влияют на реакционную способность илида и на период индукции при реакции с алкинами и не влияют на соотношение образующихся λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов.
3. Установлена возможность проведения реакции гетероциклизации в присутствии диполярофилов и разработана методика проведения направленной реакции гетероциклизации, приводящая к преимущественному образованию фосфонийзамещенных фуранов при использовании алкинов с низкой энергией ионизации.
4. С помощью методов ЭПР-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^{31}P исследованы механизмические аспекты реакции гетероциклизации фосфониево-иодониевых илидов с алкинами и установлены структуры образующихся радикалов, которые играют ключевую роль в реакции гетероциклизации, что позволило предложить механизм образования λ^5 -фосфинолинов.

⁶ Nicklisch S.C.T., Rees S.D., McGrath A.P., Gökirmak T., Bonito L.T., Vermeer L.M., Cregger C., Loewen G., Sandin S., Chang G., Hamdoun A. Global marine pollutants inhibit P-glycoprotein: Environmental levels, inhibitory effects, and cocrystal structure // *Science Advances* – 2016. – V. 2, No. 4. – P. e1600001.

5. Методом DFT установлено, что увеличение реакционной способности фосфониево-иодониевых илидов как при протонировании по атому кислорода электроноакцепторной группы, так и при введении электронодонорных заместителей в иодониевый фрагмент связано с увеличением длины связи C-I.
6. Исследования антипролиферативной активности ряда λ^5 -фосфинолинов и фосфонийзамещенных фуранов показали, что фосфонийзамещенные фураны обладают более выраженной антипролиферативной активностью *in vitro* по сравнению с λ^5 -фосфинолинами и демонстрируют на всех исследованных клеточных линиях микромолярную и субмикромолярную активность.
7. Выявлена зависимость структура – антипролиферативная активность фосфонийзамещенных фуранов. Показано, что активность не зависит от заместителей в обоих α -положениях фуранового цикла и сохраняется на цисплатин-резистентных клетках.

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 и 1.4.3. Органическая химия:

1. **Потапов И.Д.**, Мотякин М.В., Некипелова Т.Д., Подругина Т.А. Радикальные интермедиаты при фотолизе смешанного бензоилзамещенного фосфониево-иодониевого илида в различных растворителях // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2024. — Т. 73, № 3. — С. 523–528. **ИФ РИНЦ 1.83**, 0.39 п.л., доля вклада 60%. (Переводная версия: **Potapov I.D.**, Motyakin M.V., Nekipelova T.D., Podrugina T.A. Radical intermediates in the photolysis of the mixed benzoyl-substituted phosphonium-iodonium ylide in different solvents // *Russian Chemical Bulletin*. — 2024. — Vol. 73. — P. 523. **JIF (WoS) = 1.7**, 0.39 п.л., доля вклада 60%.)
2. **Потапов И.Д.**, Вознярский А.Ю., Миронов А.В., Мотякин М.В., Некипелова Т.Д., Подругина Т.А. Регионаправленная гетероциклизация смешанных фосфониево-иодониевых илидов с ацетиленами с участием диметилацетилендикарбоксилата // *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2022. — Т. 71, №5. — С. 1027-1033. **ИФ РИНЦ 1.83**, 0.60 п.л., доля вклада 75%. (Переводная версия: **Potapov I.D.**, Voznarskiy A.Y., Mironov A.V., Motyakin M.V., Nekipelova T.D., Podrugina T.A. Regioselective heterocyclization of mixed phosphonium-iodonium ylides with acetylenes involving dimethyl acetylenedicarboxylate // *Russian Chemical Bulletin* — 2022. — Vol. 71. — P. 1027. **JIF (WoS) = 1.7**, 0.6 п.л., доля вклада 75%.)
3. Некипелова Т.Д., **Потапов И.Д.**, Погонин В.И., Подругина Т.А., Кузьмин В.А. Фотосенсибилизация реакции смешанного фосфониево-иодониевого илида с 9-этинилфенантроном // *Химия высоких энергий*. — 2020. — Т. 54, № 6. — С. 501-503. **ИФ РИНЦ 0.858**, 0.18 п.л., доля вклада 60%. (Переводная версия: Nekipelova T.D., **Potapov I.D.**, Pogonin V.I., Podrugina T.A., Kuzmin V.A. Photosensitization of the reaction of mixed phosphonium-iodonium ylide with 9-ethynylphenanthrene // *High Energy Chemistry*. — 2020. — Vol. 54. — P. 480. **JIF (WoS) = 0.9**, 0.18 п.л., доля вклада 60%.)
4. 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. **ИФ РИНЦ 0.746**, 0.62 п.л., доля вклада 60%. (Переводная версия: Nekipelova T.D., Motyakin M.V., Kasparov V.V., Degtyarev E.N., Levina I.I., **Potapov I.D.**, Podrugina T.A. Radical Intermediates in Reactions of Mixed Phosphonium-Iodonium Ylides // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. — 2019. — Vol. 13. — P. 907. **JIF (WoS) = 1.4**, 0.62 п.л., доля вклада 60%.)