

На правах рукописи

**ХРАПОВА
КСЕНИЯ ОЛЕГОВНА**

**НОВЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ
ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор
Гусарова Нина Кузьминична

Официальные оппоненты:

Руссавская Наталья Владимировна,
доктор химических наук, доцент
ФГБОУ ВО Иркутский государственный
университет путей сообщения, кафедра
техноферной безопасности, профессор

Барышок Виктор Петрович,
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО Иркутский национальный
исследовательский технический
университет, кафедра химической
технологии, профессор

Ведущая организация

ФГБУН Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского СО РАН,
г. Новосибирск

Защита состоится 4 октября 2016 года в 9 часов на заседании диссертационного совета
Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу:
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института
химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Автореферат разослан « » августа 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Фосфинхалькогениды относятся к ключевым фосфорорганическим соединениям и продолжают интенсивно изучаться. На их основе получены экстрагенты благородных металлов и трансурановых элементов, специальные растворители для дизайна проводящих наноматериалов, лиганды для металлокомплексов различного назначения, экологически безопасные (не содержащие атомов галогена) антипирены, а также прекурсоры лекарственных препаратов. Кроме того, фосфинхалькогениды широко используются в органическом и элементоорганическом синтезе как реакционноспособные строительные блоки. Так, вторичные фосфинхалькогениды в условиях радикального инициирования или основного катализа легко присоединяются по кратным углерод-углеродным и углерод-кислородным связям, т.е. к различным алкенам, алкинам, альдегидам и кетонам. Эти реакции являются одним из наиболее эффективных и атом-экономных подходов к формированию C-P-связи и к синтезу востребованных третичных фосфинхалькогенидов. В последние годы вторичные фосфинхалькогениды были успешно использованы также для синтеза халькогенофосфинатов, например, в процессах окислительного кросс-сочетания с соединениями, содержащими HN-, NO- и HS-функции. Эти реакции типа Атертона-Тодда реализуются в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$.

Настоящая работа посвящена дальнейшему развитию химии фосфинхалькогенидов, ставших сейчас доступными благодаря разработанным в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН удобным методам их синтеза из красного фосфора, арил- или гетарилалкенов и халькогенов (В.А. Trofimov, N.K. Gusarova / *Mendeleev Commun.*, 2009, 19, 295; N.K. Gusarova, S.N. Arbuzova, В.А. Trofimov / *Pure Appl. Chem.*, 2012, 84, 439).

Исследования по теме данной диссертации проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН, проект: "Разработка новых атом-экономных реакций ацетилен, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогеноорганических соединений, в том числе, с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий" (№ государственной регистрации 01201281991). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-156.2014.3 "Разработка новых реакций ацетилен, его замещенных и производных, в том числе с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий"), а также были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (грант РФФИ № 15-03-01257а "Консеквентное N-винилирование и C-фосфорилирование азинов и азолов системой

электронодефицитные ацетилены/вторичные фосфинхалькогениды: новая методология функционализации фундаментальных гетероциклов").

Цель работы: получение новой фундаментальной информации о реакционной способности фосфинхалькогенидов.

В рамках этой цели ставились следующие задачи:

- реализовать реакцию вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами в некаталитических условиях и без растворителя;
- разработать удобный метод синтеза функциональных фосфорилированных природных соединений (флавонов и диацетон-*D*-глюкозы) на основе окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с 3-гидрокси- и 5,7-дигидроксифлавонами или диацетон-*D*-глюкозой в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$;
- изучить возможность протекания реакции типа Атертона-Тодда в отсутствие оснований на примере окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и фенолами в среде CCl_4 ;
- осуществить оригинальную реакцию между вторичными фосфинхалькогенидами, азинами и ацетиленкарбоксилатами и разработать на основе этой реакции новую методологию одnoreакторной функционализации фундаментальных гетероциклов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Изучены реакции вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами (присоединение по карбонильной группе в отсутствие растворителя), с гидроксилсодержащими соединениями (окислительное кросс-сочетание с участием CCl_4), а также с азинами и ацетиленкарбоксилатами (трехкомпонентное взаимодействие), протекающие в некаталитических условиях и приводящие к образованию соответствующих гидроксилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов, *O*-эфиров фосфиновых кислот и *C*-фосфорилированных *N*-винилдигидроазинон.

Реализована атом-экономная реакция быстрого и практически количественного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам в некаталитических условиях и без растворителя, позволяющая легко получать гидроксилсодержащие третичные фосфинхалькогениды.

Вторичные фосфинхалькогениды были успешно использованы для фосфорилирования 3-гидрокси-, 3-гидрокси-7-метокси-, 3-гидрокси-4'-метокси- и 5,7-дигидроксифлавонов, а также диацетон-*D*-глюкозы в классических условиях реакции Атертона-Тодда (т.е. в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$), что позволило модифицировать эти природные соединения и синтезировать соответствующие функционализированные халькогенофосфинаты. На примере спиртов или фенолов и вторичных фосфинсульфидов или фосфинселенидов впервые показано, что окислительное кросс-сочетание по типу Атертона-Тодда можно проводить в среде

CCl₄ без использования основания. Этот результат вносит существенный вклад в теоретические и синтетические аспекты данной реакции.

Впервые реализовано консеквентное C-фосфорилирование и N-винилирование азинов (пиридинов и хинолинов) системой вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены и на основе этой реакции разработан однореакторный атом-экономный метод синтеза ранее неизвестных C(4)-халькогенофосфорильных (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридинов и C(1)- или C(2)-халькогенофосфорильных (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолинов.

Настоящая работа вносит существенный вклад в развитие химии вторичных фосфинхалькогенидов и обогащает элементоорганическую химию удобными препаративными методами синтеза новых (или ранее труднодоступных) представителей таких важных классов органических соединений, как гидроксилсодержащие третичные фосфинхалькогениды, производные халькогенофосфиновых кислот, а также глубокофункционализированные дигидропиридины и дигидрохинолины, имеющие в своем составе халькогенофосфорильные заместители и акрилатные группы.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных результатов, формулировке выводов и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации за период аспирантуры опубликованы 9 статей и тезисы 2 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 192 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу известных данных о химии вторичных фосфинхалькогенидов (в первую очередь, обсуждаются реакции нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам и электронодефицитным ацетиленам, а также взаимодействие вторичных фосфинхалькогенидов с HN-, NO- и NS-соединениями в условиях реакции Атертона-Тодда); вторая глава - изложение и обсуждение результатов собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком литературы (275 наименований).

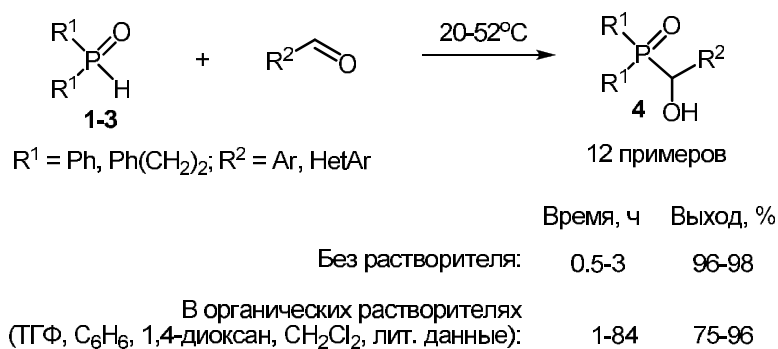
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Быстрое "клик"-присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам в некаталитических условиях и без растворителя

Ранее гидрофосфорилирование ароматических и гетероароматических альдегидов вторичными фосфинхалькогенидами было реализовано в среде небезопасных органических растворителей, таких как бензол, дихлорметан, 1,4-диоксан, ТГФ (N.K. Gusarova, N.I. Ivanova, N.A. Konovalova, B.G. Sukhov, L.V. Baikalova, L.M. Sinegovskaya, D.V. Pavlov, B.A. Trofimov / *Synthesis*, 2006, 24, 4159; Н.И. Иванова, П.А. Волков, Н.К. Гусарова, Л.И. Ларина, Б.А. Трофимов / *ЖОХ*, 2011, 81, 215).

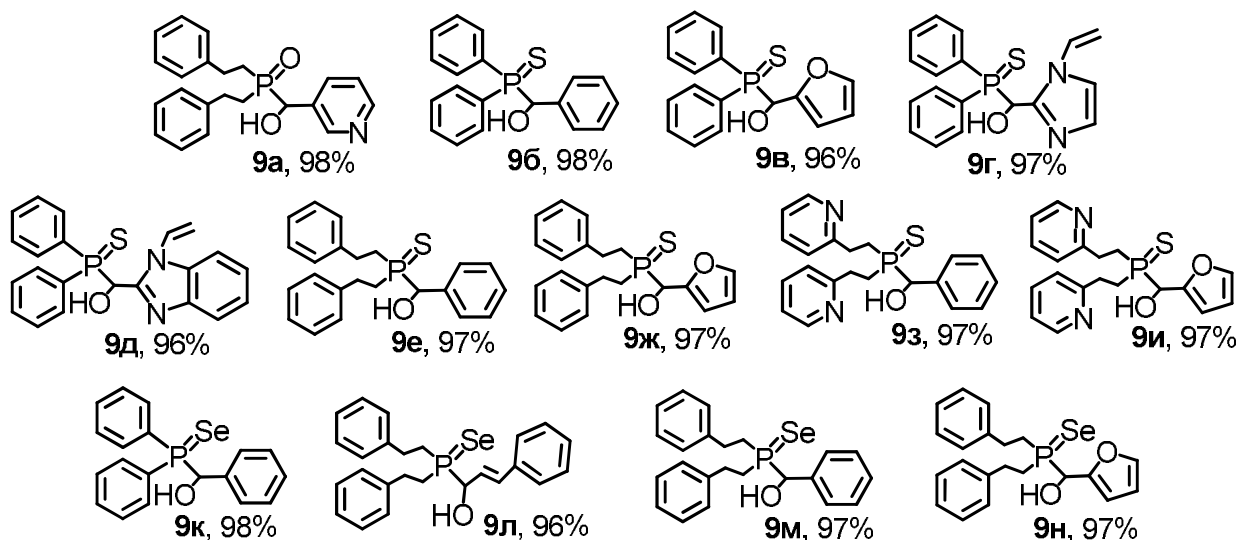
На примере дифенилфосфиноксида **1**, бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **2** и бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** мы впервые показали, что вторичные фосфинхалькогениды легко при комнатной температуре или незначительном нагревании (50-52°C) присоединяются к различным альдегидам в отсутствие растворителя, образуя гидроксилсодержащие третичные фосфинхалькогениды **4** практически с количественным выходом (96-98%). Причем, исключение органического растворителя из реакционной среды позволяет, при прочих равных условиях, значительно снизить время реакции и, в ряде случаев, повысить ее эффективность (схема 1).

Схема 1



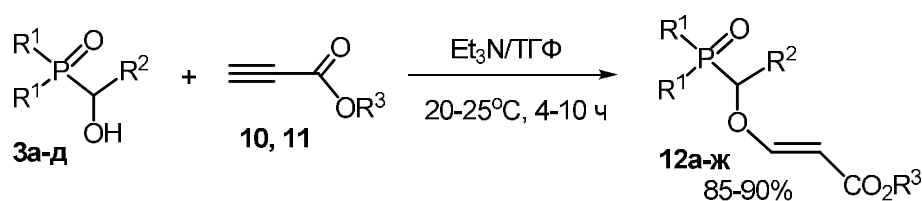
Разработанные условия (20-52°C, без растворителя), отвечающие требованиям "зеленой" и "клик-химии", были успешно распространены на гидрофосфорилирование бензальдегида, фурфурола, 2-пропенилфенилкарбальдегида, пиридил-, имидазолил- и бензимидазолил-2-карбальдегидов другими вторичными фосфинхалькогенидами: дифенилфосфинсульфидом **5**, бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфидом **6**, дифенилфосфинселенидом **7** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом **8**. В результате

были синтезированы не известные ранее функциональные третичные α -гидроксифосфинхалькогениды **9а-н** с выходом 96-98%.



Полученные соединения **4** и **9** являются перспективными лигандами для дизайна металлокомплексных катализаторов, прекурсорами для создания лекарственных средств, строительными блоками для органического синтеза. Так, на примере соединений **4а-д** мы показали, что α -гидроксифосфиноксиды в мягких условиях (20-25°C, 4-10 ч, Et₃N, ТГФ) легко реагируют с алкилпропиолатами **10**, **11**, образуя полифункциональные фосфорилированные виниловые эфиры **12а-ж** с выходом 85-90% (схема 2).

Схема 2



R¹ = R² = Ph (**3а**); R¹ = Ph, R² = 4-Py (**3б**); R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = Ph (**3в**);
 R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = PhCH=CH (**3г**); R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = 2-Py (**3д**);
 R³ = Me (**10**), Et (**11**)

2. Реакции типа Атертона-Тодда на примере вторичных фосфинхалькогенидов

Окислительное кросс-сочетание между вторичными фосфинхалькогенидами и соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы, протекающее в системе

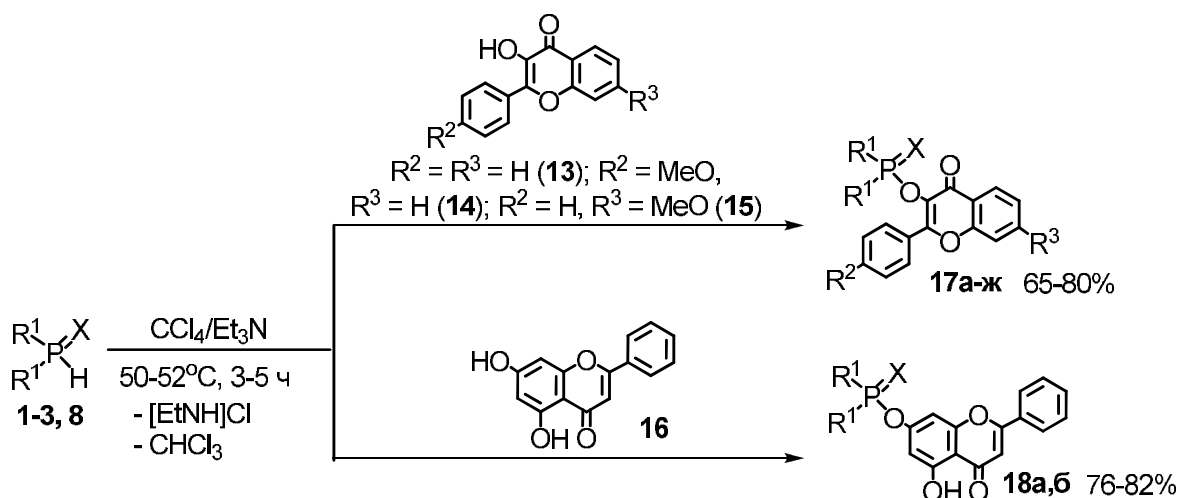
CCl₄/Et₃N (реакция типа Атертона-Тодда) активно разрабатывается в последние годы (N.K. Gusarova, P.A. Volkov, N.I. Ivanova, L.I. Larina, B.A. Trofimov / *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 2367; N.K. Gusarova, P.A. Volkov, N.I. Ivanova, L.I. Larina, B.A. Trofimov / *Synthesis*, 2011, 22, 3723; P.A. Volkov, N.I. Ivanova, N.K. Gusarova, B.A. Trofimov / *J. Sulfur Chem.*, 2014, 35, 237) как удобный метод синтеза амидов, эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот - востребованного класса фосфорорганических соединений.

На примере флавонов и диацетон-*D*-глюкозы мы показали, что данная реакция может быть успешно использована также для фосфорилирования природных НО-соединений.

2.1. Удобный путь к функциональным фосфорилированным флавоноидам

3-Гидрокси-, 3-гидрокси-7-метокси-, 3-гидрокси-4'-метоксифлавоны и 5,7-дигидроксифлавоны **13-16** селективно (с участием гидроксигруппы) фосфорилируются вторичными фосфинхалькогенидами **1-3, 8** в мягких условиях (50-52°C, 3-5 ч, система CCl₄/Et₃N) по схеме окислительного кросс-сочетания, образуя первые представители *O*-фосфорилированных флавоноидов **17а-ж** и **18а,б** с высоким выходом (65-82%). Образующиеся в ходе реакции гидрохлорид триэтиламмония и хлороформ идентифицированы методом ЯМР (схема 3).

Схема 3



R¹ = Ph, R² = H, R³ = H, X = O (**17a**); R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = H, R³ = H, X = O (**17б**);
 R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = H, R³ = H, X = S (**17в**); R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = MeO, R³ = H, X = S (**17г**);
 R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = H, R³ = H, X = Se (**17д**); R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = MeO, R³ = H, X = Se (**17е**);
 R¹ = Ph(CH₂)₂, R² = H, R³ = MeO, X = Se (**17ж**); R¹ = Ph(CH₂)₂, X = S, (**18а**); R¹ = Ph(CH₂)₂, X = Se (**18б**)

Возможные продукты присоединения фосфинхалькогенидов **1-3**, **8** по C=C и C=O группам пиринового цикла не обнаружены.

Молекулярная структура *O*-фосфорилированных флавоноидов представлена соединением **17д** (рисунок 1).

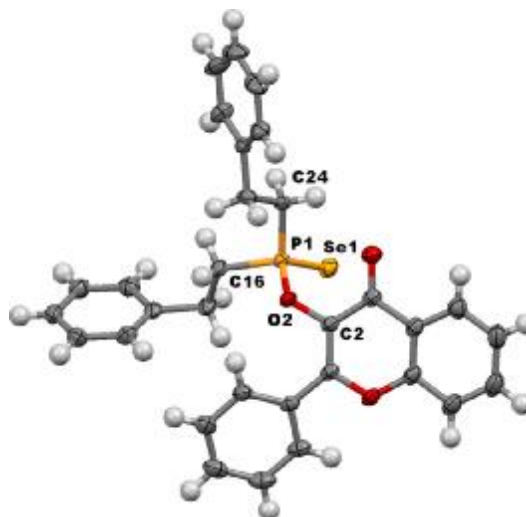
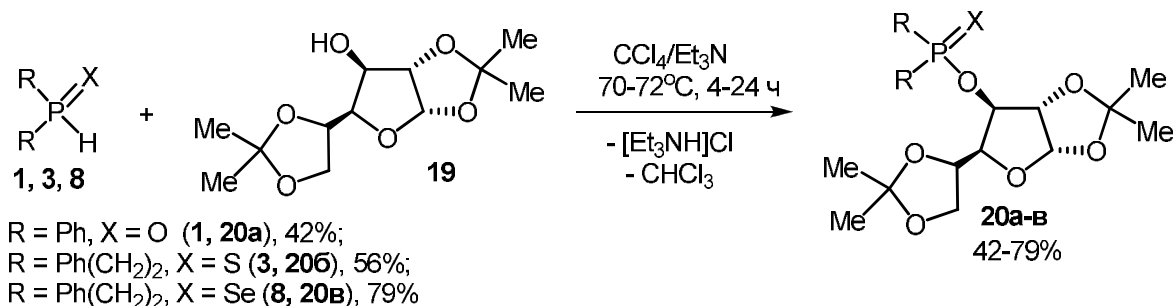


Рисунок 1. Молекулярная структура селенофосфината **17д**. Некоторые длины связей (Å): Se1-P1 2.0900(4), P1-O2 1.633(1), P1-C16 1.813(2), P1-C24 1.810(2), O2-C2 1.389(2).

2.2. Окислительное фосфорилирование диацетон-*D*-глюкозы вторичными фосфинхалькогенидами в системе CCl₄/Et₃N

Вторичные фосфинхалькогениды **1**, **3**, **8** реагируют с диацетон-*D*-глюкозой **19** при нагревании (70-72°C, 4-24 ч, CCl₄/Et₃N), образуя эфиры халькогенофосфиновых кислот **20а-в** с выходом 42-79% (схема 4).

Схема 4



Молекулярная структура синтезированных фосфинатов представлена соединением **20в** (рисунок 2).

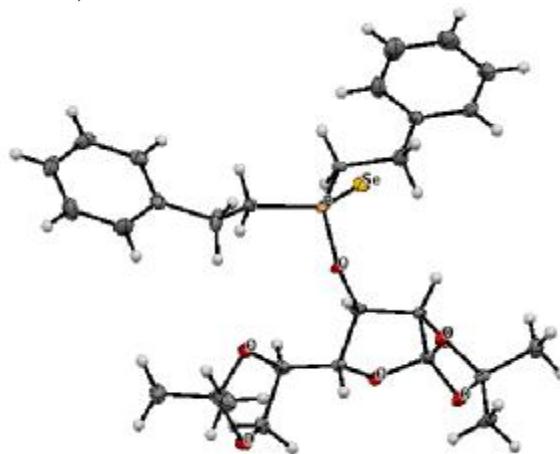
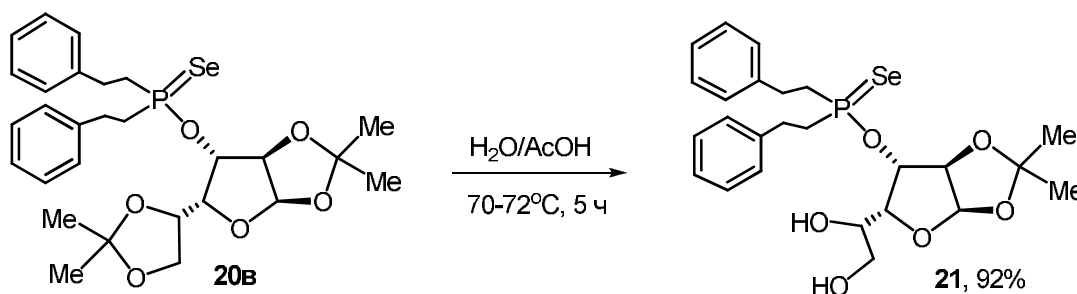


Рисунок 2. Молекулярная структура селенофосфината **20в**. Некоторые длины связей (Å) и углы (град): P = Se 2.0963(16), P–O 2.127(2), P–C 1.804(5) и 1.815(5) Å; Se–P–O 108.60(7), Se–P–C 113.8(2) и 116.1(2), O–P–C 105.2(2) и 106.4(2), C–P–C 106.0(2).

На примере соединения **20в** показана принципиальная возможность снятия ацетальной защиты в положении 5,6 и синтеза селенофосфината моноацетон-*D*-глюкозы **21** с высоким выходом. Селективный гидролиз ацетала **20в** протекает при нагревании (70-72°C, 5 ч) в 77%-ном водном растворе уксусной кислоты (схема 5).

Схема 5

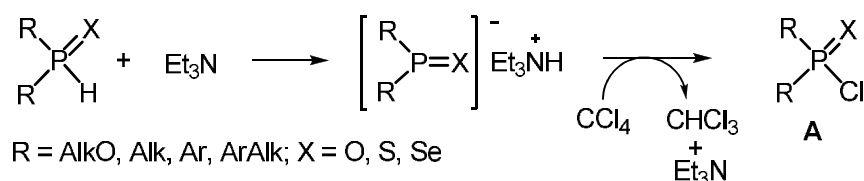


Таким образом, на основе доступных вторичных фосфинхалькогенидов и природных фармакофоров (флавонов и диацетон-*D*-глюкоза) разработан удобный подход к синтезу новых перспективных лекарственных субстанций и их прекурсоров.

2.3. Первые примеры реакции Атертона-Тодда в отсутствие оснований

Все известные до настоящей работы варианты реакции Атертона-Тодда (открытой на примере взаимодействия диалкилфосфитов с первичными и вторичными аминами и распространенной затем на вторичные фосфинхалькогениды, а также на различные HN-, HO- и HS-соединения) реализуются только в присутствии окислительной системы основание/полигалогеналкан (как правило, в системе CCl₄/Et₃N) (S.S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon-Gourvès, J.P. Haelters, P.A. Jaffrès / *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, 10, 1166). Под действием этой системы образуются промежуточные хлориды фосфора типа **A**; основанию при этом отводится роль протоноакцептора (схема 6).

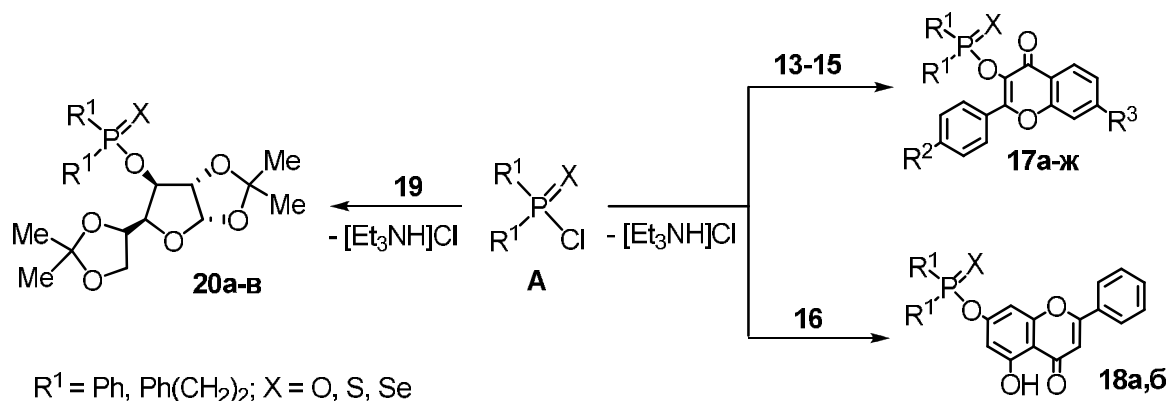
Схема 6



Хлориды фосфора реагируют далее с HN-, HO- и HS-соединениями, образуя соответствующие фосфаты или фосфинаты, а также гидрохлорид триэтиламония.

В частности, реакция хлорфосфинхалькогенидов **A** с гидроксифлавонами **13-16** и с диацетон-*D*-глюкозой **19** приводит к халькогенофосфинатам **17, 18, 20** (схема 7).

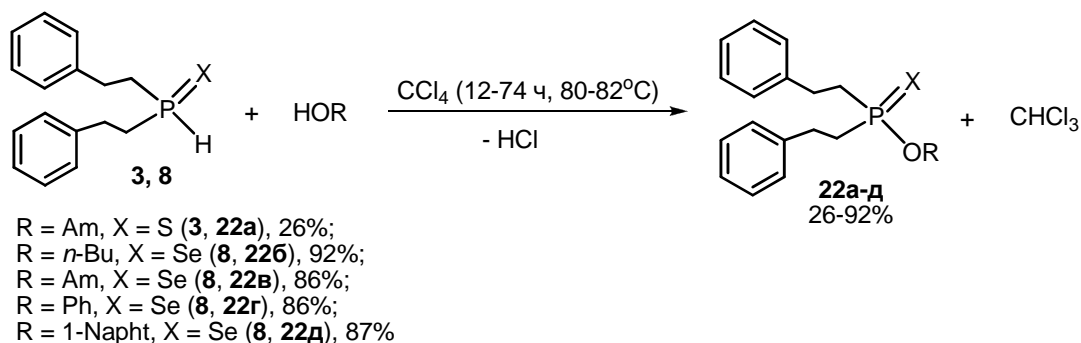
Схема 7



Недавно на примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов **3, 8** со спиртами или фенолами мы впервые показали возможность протекания реакции типа Атертона-Тодда в отсутствие основания. Окислительное фосфорилирование спиртов и фенолов реализуется в среде CCl₄ при нагревании (80-82°C) с

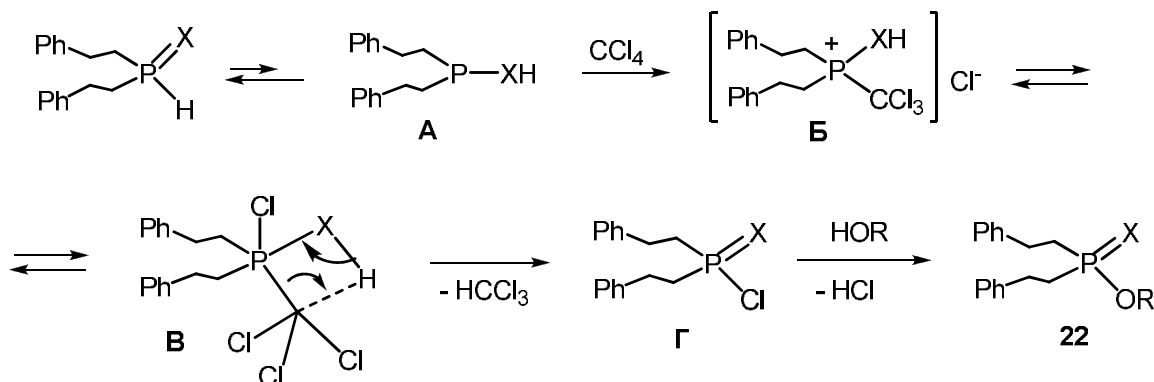
образованием *O*-эфиров халькогенофосфиновых кислот **22а-д** с выходом до 92% (схема 8). В реакционной смеси идентифицирован также хлороформ.

Схема 8



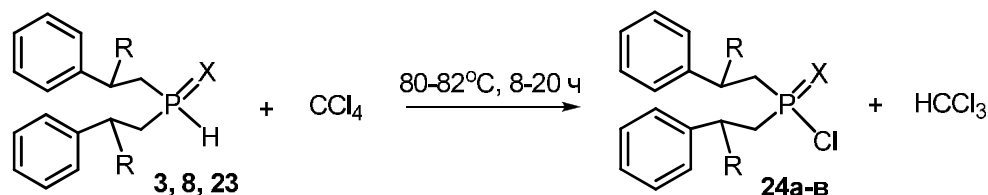
Новый вариант реакции Атертона-Тодда в отсутствие основания можно объяснить следующей схемой. На первой стадии Р,Х-амбидентный вторичный фосфинхалькогенид реагирует с CCl_4 как таутомер **А**, образуя соль фосфония **Б**. Последняя находится в равновесии с фосфораном **В**, разрыв связей С-Р и Х-Н в котором приводит к образованию хлорфосфинхалькогенида **Г** и хлороформа. Хлорфосфинхалькогенид **Г** реагирует далее со спиртом или фенолом, давая *O*-эфиры халькогенофосфиновых кислот **22** (схема 9).

Схема 9



Образование промежуточных хлорфосфинхалькогенидов **Г** подтверждено нами экспериментально. Так, при нагревании ($80-82^\circ\text{C}$, 8-20 ч) вторичных фосфинхалькогенидов **3, 8, 23** в среде CCl_4 были получены хлорфосфинхалькогениды **24а-в** с выходом 80-90% (схема 10). В ходе этой реакции образуется также ожидаемый хлороформ.

Схема 10



R = H, X = S (**3**, **24a**); R = H, X = Se (**8**, **24б**); R = Me, X = Se (**23**, **24в**)

Таким образом, фосфорилирование спиртов и фенолов системой вторичный фосфинхалькогенид/ CCl_4 без использования триэтиламина вносит фундаментальный вклад в развитие реакции Атертона-Тодда, а также упрощает синтез *O*-эфиров халькогенофосфиновых кислот за счет исключения из процесса стадии очистки целевых соединений от побочного продукта - гидрохлорида триэтиламмония.

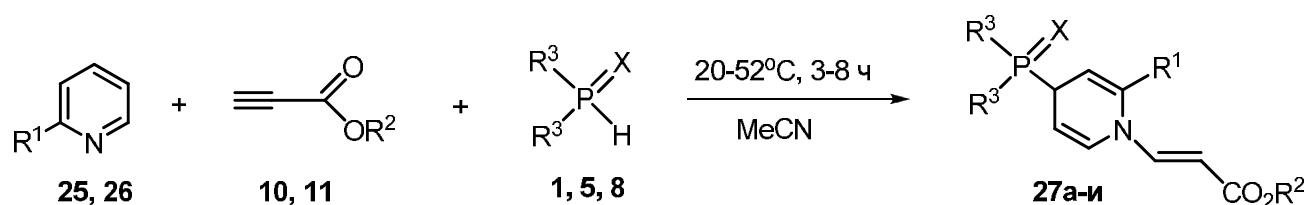
3. Консеквентное *C*-фосфорилирование и *N*-винилирование азинов системой вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены: кратчайший путь к *C*-фосфорилированным *N*-винилдигидроазинам

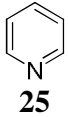
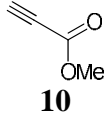
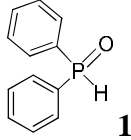
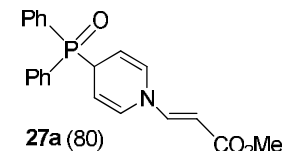
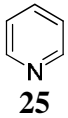
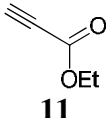
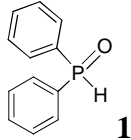
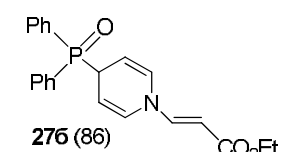
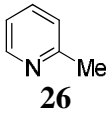
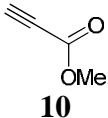
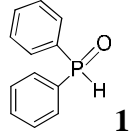
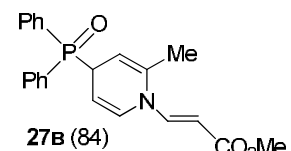
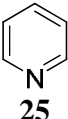
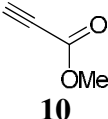
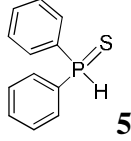
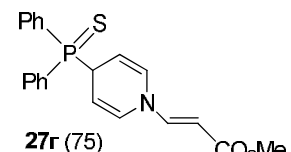
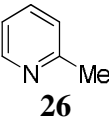
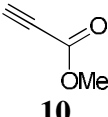
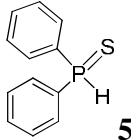
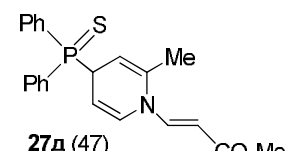
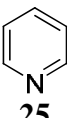
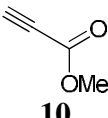
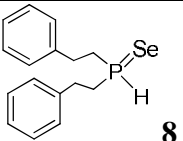
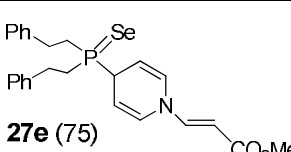
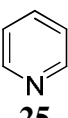
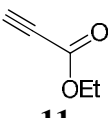
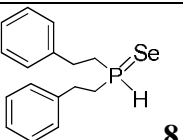
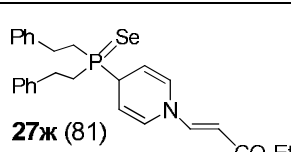
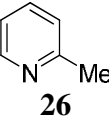
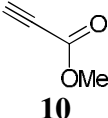
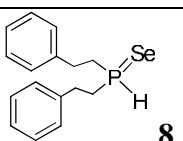
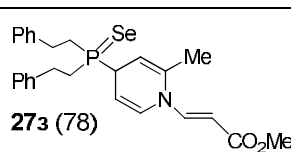
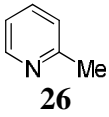
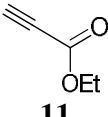
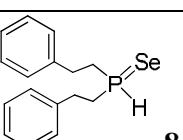
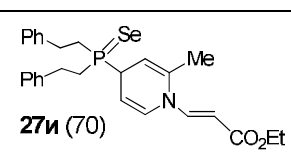
Открыта трехкомпонентная реакция *C*-фосфорилирования и *N*-винилирования азинов системой вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены, приводящая к *N*-винил-1,2- или *N*-винил-1,4-дигидроазинам.

3.1. Трехкомпонентная реакция между пиридинами, вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами

Пиридины **25**, **26** реагируют с алкилпропиолятами **10**, **11** и вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **5** и **8** в мягких условиях ($20-52^\circ\text{C}$, 3-8 ч), образуя (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридины **27a-и** с халькогенофосфорильным заместителем в положении 4 пиридинового цикла; выход целевых соединений в большинстве случаев 70-86% (таблица 1).

Таблица 1



Пиридин 25, 26	Ацетилен 10, 11	Фосфинхалькогенид 1, 5, 8	Температура, °С (время, ч)	Продукт 27а-и (выход, %)
 25	 10	 1	50-52 (3)	 27а (80)
 25	 11	 1	50-52 (3)	 27б (86)
 26	 10	 1	50-52 (7)	 27в (84)
 25	 10	 5	20-22 (3.5)	 27г (75)
 26	 10	 5	50-52 (5)	 27д (47)
 25	 10	 8	20-22 (4)	 27е (75)
 25	 11	 8	20-22 (6)	 27ж (81)
 26	 10	 8	50-52 (4)	 27з (78)
 26	 11	 8	50-52 (8)	 27и (70)

Реакция протекает регио- и стереоселективно: в реакционной смеси не идентифицированы (ЯМР ^1H и ^{31}P) производные 1,2-дигидропиридинов, равно как и *Z*-изомеры образующихся *N*-этенил-1,4-дигидропиридинов.

Молекулярная структура (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридинов подтверждена данными РСА на примере соединения **27з** (рисунок 3).

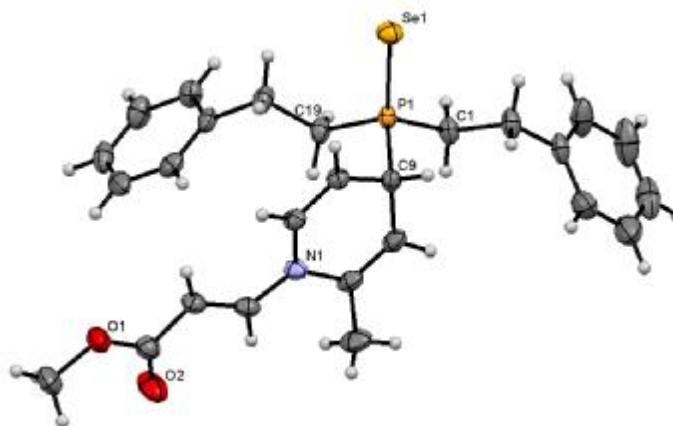
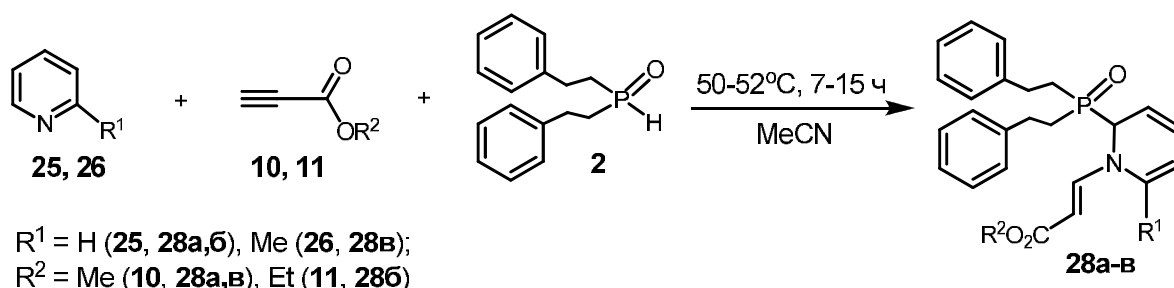


Рисунок 3. Молекулярная структура (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридина **27з**. Некоторые длины связей (Å): Se1-P1 2.1122(4), P1-C1 1.8176(14), P1-C9 1.8614(15), P1-C19 1.8245(14).

В то же время, замена в данной трехкомпонентной реакции дифенилфосфиноксида на доступный бис(2-фенилэтил)фосфиноксид меняет регионаправленность *C*-фосфорилирования. Так, нагревание (50-52°C, 7-15 ч, MeCN) пиридинов **25**, **26** с алкилпропиолатами **10**, **11** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **2** приводит к образованию (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидропиридинов **28а-в** с выходом 60-81% (схема 11).

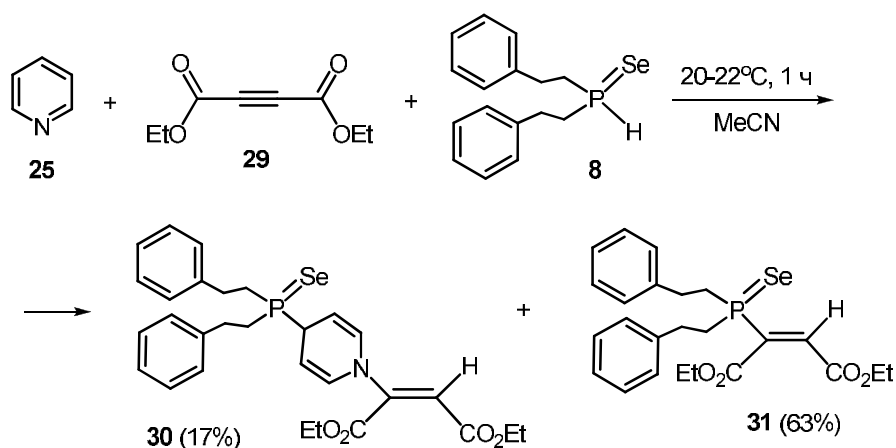
Схема 11



На примере диэтилацетилендикарбоксилата **29**, пиридина **25** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **8** мы показали, что интернальные ацетилены менее

эффективны в реакции трехкомпонентного взаимодействия с пиридинами и вторичными фосфинхалькогенидами. Так, при эквимольном соотношении реагентов (20-22°C, 1 ч) образуется *E*-изомер *N*-этенил-1,4-дигидропиридина **30** с невысоким выходом (17%). В данных условиях преимущественно протекает конкурентная двухкомпонентная реакция нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида **8** к электронодефицитному ацетилену **29**, приводящая к *E*-изомеру моноаддукта **31** с выходом 63% (схема 12).

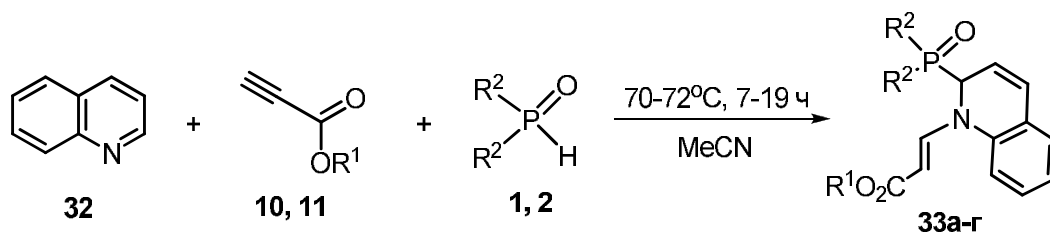
Схема 12

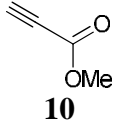
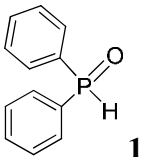
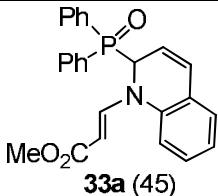
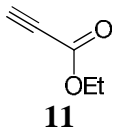
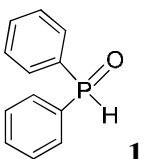
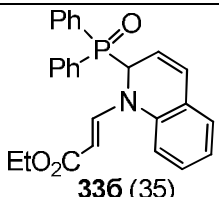
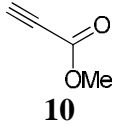
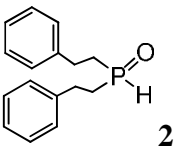
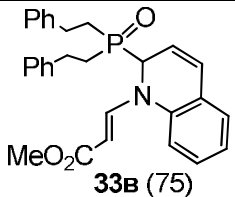
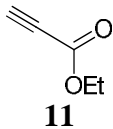
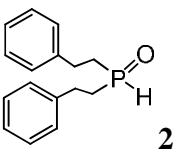
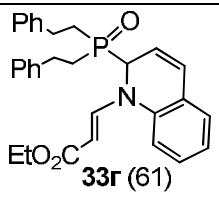


3.2. С-фосфорилирование и *N*-винилирование хинолинов системой вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены

Хинолин **32** реагирует с алкилпропиолатами **10**, **11** и вторичными фосфиноксидами **1**, **2** при нагревании (70-72°C, 7-19 ч), образуя (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины **33а-г** с фосфорильным заместителем в положении 2 хинолинового цикла. Выходы целевых 1,2-дигидрохинолинов от умеренных (35-45%) до хороших (61-75%) (таблица 2).

Таблица 2



Ацетилен 10 , 11	Фосфинхалькогенид 1, 2	Время, ч	Продукт 33а-г (выход, %)
 10	 1	7	 33а (45)
 11	 1	10	 33б (35)
 10	 2	15	 33в (75)
 11	 2	19	 33г (61)

Молекулярная структура (*E*)-*N*-этилен-1,2-дигидрохинолинов представлена соединением **33в** (рисунок 4).

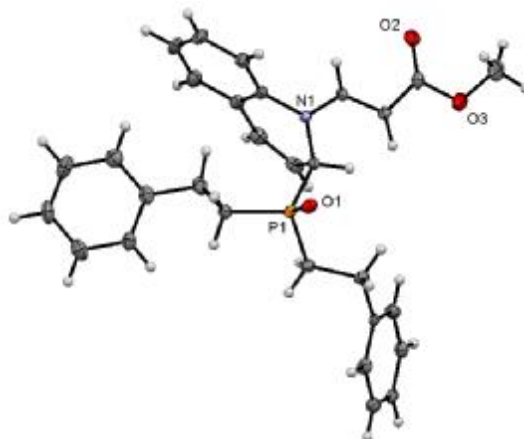
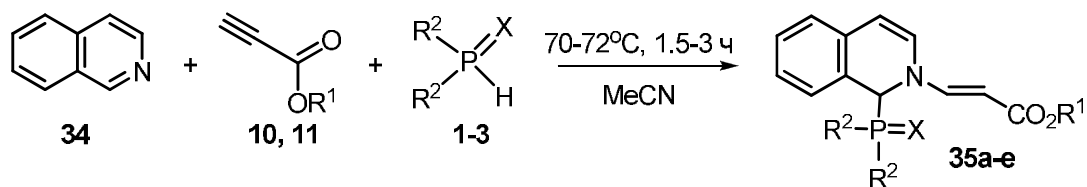


Рисунок 4. Молекулярная структура (*E*)-*N*-этилен-1,2-дигидрохинолина **33в**. Некоторые длины связей (Å): P(1)-O(1) 1.492(3), P(1)-C(1) 1.858(5), P(1)-C(14) 1.823(4), P(1)-C(22) 1.810(5), C(12)-O(2) 1.214(5), C(12)-O(3) 1.351(5), N(1)-C(1) 1.470(6), N(1)-C(9) 1.427(5).

С изохинолином **34** данное трехкомпонентное взаимодействие протекает быстрее (1.5-3 ч, 70-72°C) и эффективнее: выход *C*(1)-фосфорилированных (*E*)-*N*-этинил-1,2-дигидроизохинолинов **35а-е** 82-93% (таблица 3).

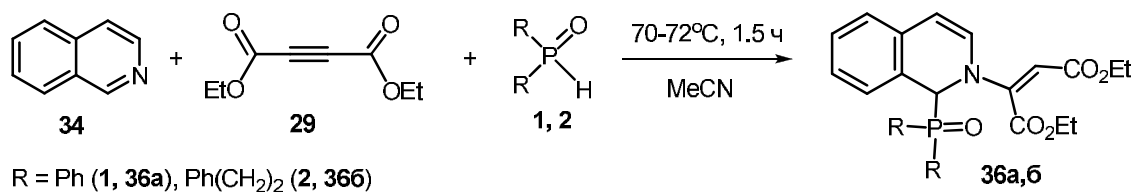
Таблица 3



Ацетилен 10, 11	Фосфинхалькогенид 1-3	Время, ч	Продукт 35а-е (ВЫХОД, %)
 10	 1	1.5	 35а (93)
 11	 1	1.5	 35б (87)
 10	 2	2.5	 35в (85)
 11	 2	3	 35г (87)
 10	 3	1.5	 35д (85)
 11	 3	1.5	 35е (82)

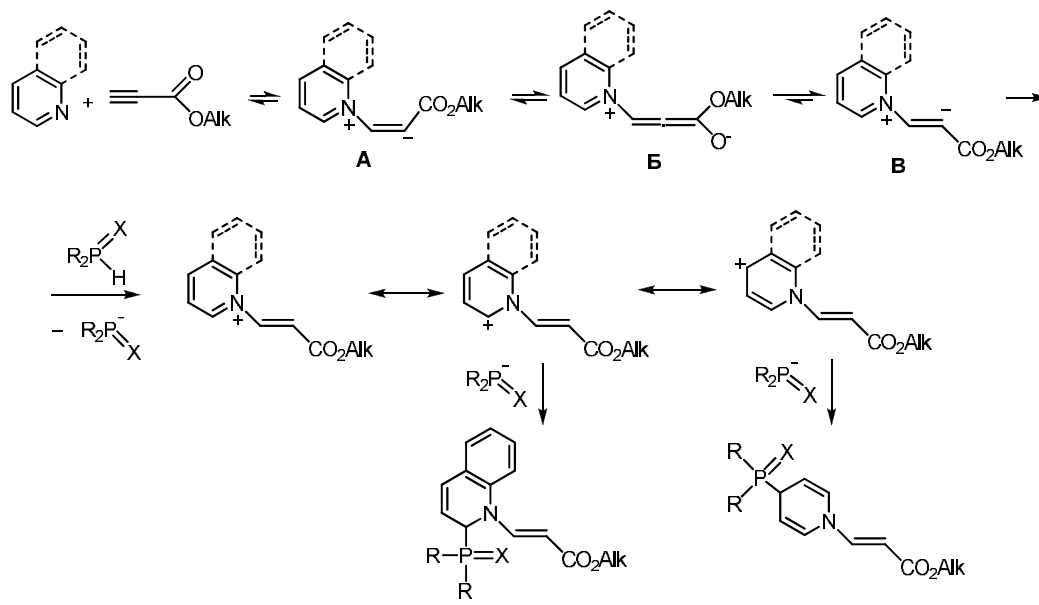
На примере диэтилацетилендикарбоксилата **29**, изохинолина **34** и фосфиноксидов **1,2** было показано, что изохинолин легко (70-72°C, 1.5 ч) вступает в реакцию *N*-винилирования и *C*(1)-фосфорилирования не только с терминальными, но и с интернальными ацетиленами. В результате были синтезированы с хорошим выходом (60-74%) глубокофункционализированные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидроизохинолины **36а,б** (схема 13).

Схема 13



Образование 1,2- или 1,4-дигидроазинов в реакции между азинами, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами можно представить схемой, включающей нуклеофильную атаку азина на тройную связь с образованием цвиттер-иона **A** с карбанионным центром в транс-положении по отношению к атому азота. Цвиттер-ион **A** через аллельный интермедиат **Б** может перегруппировываться в цвиттер-ион **B** (карбанионный центр в цис-положении по отношению к атому азота). Карбанионный центр цвиттер-иона **B** далее нейтрализуется протоном вторичного фосфинхалькогенида, а возникающий фосфорцентрированный анион атакует положение 2 (в случае хинолинов) или 4 (в случае пиридинов) в катионе азиния с образованием функционализированных 1,2-дигидрохинолинов или 1,4-дигидропиридинов (схема 14).

Схема 14



Различное направление фосфорилирования катиона пиридиния дифенил- и бис(2-фенилэтил)фосфиноксидами (см. раздел 3.1, табл. 1, схема 11) связано, по-видимому, со стерическими факторами, т. е. более стерически загруженному дифенилфосфорильному аниону удобнее атаковать положение 4 пиридиниевого катиона.

Таким образом, открыт удобный, эффективный и атом-экономный путь к глубокофункционализированным 1,4-дигидропиридинам и 1,2-дигидрохинолинам - фармакологически перспективным соединениям, обладающим, например, гипотензивной, противотуберкулезной и антимикробной активностью, и строительным блокам для органического и элементоорганического синтеза. Наличие в синтезированных соединениях халькогенофосфорильных и акрилатных групп открывает новые возможности для дальнейшей направленной функционализации дигидроазинов.

ВЫВОДЫ

1. Реализована реакция присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам в отсутствие растворителя, предложен оригинальный вариант окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с гидроксисоединениями и открыто трехкомпонентное взаимодействие вторичных фосфинхалькогенидов с ацетиленами и азинами. В результате разработаны удобные методы синтеза функциональных гидроксилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов, эфиров фосфиновых кислот и *C*-фосфорилированных *N*-винилдигидроазинов.

2. Вторичные фосфинхалькогениды легко при комнатной температуре или незначительном нагревании присоединяются к различным альдегидам в отсутствие растворителя и катализатора, образуя гидроксилсодержащие третичные фосфинхалькогениды практически с количественным выходом. Исключение органического растворителя из реакционной среды позволяет при прочих равных условиях значительно (в большинстве случаев в несколько раз) снизить время реакции, а также повысить ее эффективность.

3. Реализовано легкое окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с флавонами (3-гидрокси-, 3-гидрокси-7-метокси-, 3-гидрокси-4'-метокси- и 5,7-дигидроксифлавонами) и с диацетон-*D*-глюкозой, протекающее в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ с участием гидроксильной группы природного субстрата и приводящее к соответствующим функционализированным *O*-эфирам халькогенофосфиновых кислот.

4. На основе прямого фосфорилирования спиртов или фенолов системой вторичные фосфинхалькогениды/ CCl_4 обнаружен концептуально важный факт возможности проведения реакции типа Атертона-Тодда без использования основания.

5. Открыта трехкомпонентная реакция между вторичными фосфинхалькогенидами, азинами и электронодефицитными ацетиленами, приводящая к *C*-фосфорилированным *N*-винилдигидроазидам - синтетически и фармакологически перспективным глубокофункционализированным гетероциклическим системам с ранее неизвестным сочетанием функциональных групп.

- Основное направление *C*-фосфорилирования и *N*-винилирования пиридина и 2-метилпиридина системой вторичные фосфинхалькогениды/алкилпропилаты - это стереоселективное образование с высоким выходом (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридинов с халькогенофосфорильным заместителем в положении 4 пиридинового цикла.
- В сравнимых условиях трехкомпонентное взаимодействие между хинолином или изохинолином, вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами или диалкилацетилендикарбоксилатами приводит к *C*-халькогенофосфорильным (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолинам.

**Основные результаты диссертационной работы изложены
в следующих публикациях:**

1. Volkov, P. A. Reaction of hydroxyflavones with secondary phosphine chalcogenides in the $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ system: synthesis of a new family of phosphorylated flavonoids / P. A. Volkov, N. N. Pogodaeva, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, L. I. Larina, B. G. Sukhov, Y. V. Gatilov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, N 35. – P. 4927-4929.
2. Gusarova, N. K. Catalyst- and solvent-free rapid addition of secondary phosphine chalcogenides to aldehydes: another click chemistry / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, P. A. Volkov, K. O. Khrapova, L. I. Larina, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // *Synthesis.* – 2015. – Vol. 47, N 11. – P. 1611-1622.
3. Гусарова, Н. К. Хлорирование вторичных фосфинхалькогенидов четыреххлористым углеродом в отсутствие оснований / Н. К. Гусарова, П. А. Волков, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, Б. А. Трофимов // *ЖОХ.* – 2015. – Т. 85, Вып. 2. – С. 206-208.
4. Volkov, P. A. Expedient route to chalcogenophosphinates with glucose moieties via Todd-Atherton-like coupling between secondary phosphine chalcogenides and

- diacetone-*D*-glucose in the $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ system / P. A. Volkov, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, B. G. Sukhov, K. O. Khrapova, L. E. Zelenkov, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, T. I. Vakul'skaya, S. S. Khutsishvili, B. A. Trofimov // *Heteroatom Chem.* – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 329-334.
5. Волков, П. А. Новый путь к фосфорилированным *N*-винилдигидропиридинам / П. А. Волков, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, С. Н. Арбузова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ЖОХ.* – 2015. – Т. 85, Вып. 8. – С. 1391-1394.
 6. Gusarova, N. K. One-pot reductive *N*-vinylation and *C*(4)-phosphorylation of pyridines with alkyl propiolates and secondary phosphine chalcogenides / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, S. N. Arbuzova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov, B. I. Smirnov, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56, N 33. – P. 4804-4806.
 7. Trofimov, B. A. First examples of the Todd-Atherton-like reaction in the absence of bases / B. A. Trofimov, N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova. // *Heteroatom Chem.* – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 44-47.
 8. Гусарова, Н. К. Стерический контроль регионаправленности восстановительного *N*-винилирования-*C*-фосфорилирования пиридинов системой алкилпропионат – вторичный фосфиноксид / Н. К. Гусарова, П. А. Волков, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов // *ЖОХ.* – 2016. – Т. 86, Вып. 3. – С. 538-541.
 9. Иванова, Н. И. Реакция (диарилфосфорил)(арил)метанолов с алкилпропиолатами: Регио- и стереоселективный синтез функциональных виниловых эфиров / Н. И. Иванова, П. А. Волков, К. О. Храпова, Л. И. Ларина, И. Ю. Багрянская, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ЖОрХ.* – 2016. – Т. 52, Вып. 6. – С. 788-792.
 10. Храпова, К. О. Новые примеры фосфорилирования углеводов / К. О. Храпова, П. А. Волков, Н. И. Иванова // *Современные проблемы органической химии: Тезисы докладов XVII Молодежной конференции по органической химии – Екатеринбург, Россия.* – 2014. – С. 218.
 11. Храпова, К. О. Синтез новых фосфорилированных флавоноидов / К. О. Храпова, П. А. Волков, Н. Н. Погодаева // *Химия и технология новых веществ и материалов: Тезисы докладов V Всероссийской молодежной научной конференции – Сыктывкар, Россия.* – 2015. – С. 145.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.