ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ВОЛКОВ ПАВЕЛ АНАТОЛЬЕВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОГРАНИЧНОЙ ОБЛАСТИ ХИМИИ ФОСФОРА, ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И АЦЕТИЛЕНА: НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

1.4.8. – химия элементоорганических соединений

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Иркутск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Данная диссертационная работа выполнена в актуальной пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена.

Образование связи углерод-фосфор остается важной задачей химии фосфорорганических соединений [1-3]. Особое внимание уделяется методам прямого образования связей углерод-фосфор из элементного фосфора. В последние годы эта область химии фосфора получила активное развитие в нашем институте. Под руководством академика Бориса Александровича Трофимова открыта и разработана реакция элементного фосфора (или генерируемого из него фосфина) с электрофилами в присутствии сверхсильных оснований [4-7]. В результате стали доступными органические фосфины и фосфинхалькогениды – широко используемые как экстрагенты благородных металлов и трансурановых элементов [8-10], специальные растворители для дизайна проводящих наноматериалов [11-13], лиганды для металлокомплексов различного назначения [14-19], экологически безопасные (не содержащие атомов галогена) антипирены [20-22], прекурсоры лекарственных препаратов [23-27], а также как важные строительные блоки для органического и элементоорганического синтеза [28-31]. В частности, ставшие доступными вторичные фосфины и фосфинхалькогениды дали новый импульс исследованиям реакций их присоединения к кратным связям (алкенам, алкинам, альдегидам, кетонам), протекающих также с образованием новых C-P связей.

Продолжают также активно изучаться реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с различными HN-, HO- и HS-соединениями (реакции типа Атертона-Тодда), на основе которых были предложены новые подходы к синтезу различных производных халькогенофосфиновых кислот [32, 33], уже используемых в качестве прекурсоров лекарственных средств.

Разработка направленных методов синтеза функциональных фосфинхалькогенидов и фосфиновых кислот, содержащих гетероциклы, например, фармакофорные пиридиноидные заместители, также является актуальной задачей. Среди таких соединений уже найдены прекурсоры, обладающие противоопухолевой [34], противотуберкулезной [35] и анти-ВИЧ активностью [35].

Возрастает интерес и к химии ацетилена, используемого не только в тонком органическом синтезе, но и в промышленности [36]. Можно отметить, что всемирно известная фирма BASF, основавшая производство продуктов на базе ацетилена еще в 30-40 годы прошлого столетия, в 2019 году ввела новую установку производства ацетилена из метана, мощность которой достигает 90 тыс. тонн в год). Работы в области химии ацетилена также всегда являлись и являются основным направлением научных исследований нашего института. Например, недавно получена принципиально новая информация о симбиозе химии ацетилена и азотсодержащих гетероциклов [37-39]. Так, свое систематическое развитие обрела синтетическая концепция, в основу которой положено использование цвиттер-ионов – аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами применительно к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов.

Исследования по теме данной диссертации проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН, проекты: «Разработка методов направленного синтеза новых веществ и материалов (в том числе, наноструктурированных) для критических технологий на основе ацетилена и его производных» (№ государственной регистрации 01.2.00704816), «Разработка новых атом-экономных реакций ацетилена, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогенорганических 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) и «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (№ государственной регистрации АААА-А16-116112510005-7). Отдельные разделы работы проводились при государственной поддержке ведущих научных школ (научная школа академика Б. А. Трофимова, гранты НШ-263.2008.3, НШ-3230.2010.3, НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3) и молодых российских ученых (грант МК-629.2010.3), а также были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 07-03-00562 «Нуклеофильное, электрофильное и свободнорадикальное фосфорилирование элементным фосфором и редкими PH-кислотами кратных С-С и С-О связей», № 08-03-98012 «Новые полифункциональные фосфорорганические экстрагенты и сорбенты для анализа и очистки промышленных выбросов и стоков, содержащих тяжелые и радиоактивные металлы», № 12-03-31631 «Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминами, спиртами и тиолами: новый удобный подход к синтезу функциональных производных фосфинохалькогеновых кислот», № 15-03-01257а «Консеквентное *N*-винилирование и *C*-фосфорилирование азинов и азолов системой электронодефицитные ацетилены/вторичные фосфинхалькогениды: новая методология функционализации фундаментальных гетероциклов») и Российским научным фондом (грант № 18-73-10080 «Электрофильные ацетилены как триггеры и окислители в S_N^HAr реакциях азинов с PH-нуклеофилами: развитие химии фосфорилированных азинов»).

Цель работы: получение новой фундаментальной информации в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: синтез востребованных функциональных фосфорорганических соединений на основе доступных вторичных фосфинхалькогенидов, в том числе, с участием пиридиноидов и ацетиленов.

В рамках поставленной цели предполагалось решение следующих задач:

- развитие удобных подходов к синтезу новых представителей функциональных пиридилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов с реакционноспособными гидроксильными заместителями путем некаталитического атом-экономного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к функциональным альдегидам и кетонам; изучение влияния строения исходных субстратов на эффективность этих реакций, а также возможности их проведения без растворителя;
- разработка методов синтеза новых производных халькогенофосфиновых кислот (в том числе, функциональных) на основе окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-функции, в системе CCl_4/Et_3N; изучение возможности протекания этих реакций в отсутствие основания;
- реализация и изучение оригинальной трехкомпонентной реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами) и электронодефицитными ацетиленами: синтез глубокофункциональных дигидропиридиноидов и (или) халькогенофосфорилпиридиноидов;

- создание новой общей стратегии синтеза халькогенофосфорилдигидро- и тетрагидропиридиноидов на основе некаталитического присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к хинолинам, изохинолинам и акридину.

Научная новизна и практическая значимость работы. Систематически изучены реакции вторичных фосфинхалькогенидов (фосфиноксидов, фосфинсульфидов и фосфинселенидов) с различными альдегидами и кетонами, с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы (кросс-сочетание типа Атертона-Тодда), а также трехкомпонентные реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами; в результате предложены технологически реальные методы синтеза новых представителей третичных фосфинхалькогенидов и производных фосфиновых кислот**.**

На примере атом-экономных реакций доступных вторичных 2-(пиридил)этил- и 2-(фенил)этилфосфинхалькогенидов (получены на основе красного фосфора и винилпиридинов или стирола) с функциональными альдегидами синтезированы востребованные пиридил- и гидроксилсодержащие третичные фосфиноксиды, а также получены новые данные о закономерностях образования связи С-Р с участием кратных связей С=О и указанных РН-аддендов. Реализована реакция быстрого и практически количественного клик-присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам и кетонам в некаталитических условиях и без растворителя, позволяющая легко получать третичные фосфинхалькогениды с реакционноспособными НО-группами.

Вторичные фосфинхалькогениды были успешно использованы для фосфорилирования различных по природе и строению соединений, содержащих HN-, HO- и HS-функции. На основе этих реакций, протекающих в системе CCl_4/Et_3N, разработана общая стратегия направленного синтеза ранее неизвестных, в том числе функционализированных, производных халькогенофосфиновых кислот. На примере вторичных фосфинсульфидов или фосфинселенидов, спиртов или фенолов впервые показано, что окислительное кросс-сочетание указанных реагентов по типу Атертона-Тодда можно проводить в среде CCl_4 без использования основания. Впервые предложена схема протекания изучаемой реакции кросс-сочетания с участием одноэлектронного переноса, что, в частности, подтверждено данными ЭПР спектроскопии.

Разработаны оригинальные некаталитические реакции вторичных фосфинхалькогенидов с пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами и акридином) и электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолатами, диэтилацетилендикарбоксилатом, ацилацетиленами, ацилфенилацетиленами, фенилцианацетиленом), приводящие, в зависимости от строения исходных реагентов и экспериментальных условий (температуры процесса, соотношения реагентов, присутствие или исключение органического растворителя), к образованию ранее неизвестных *C*-халькогенофосфорильных *N*-этенилдигидропиридинов, *C*-халькогенофосфорильных *N*-этенилдигидро(изо)хинолинов, 4-халькогенофосфорилпиридинов, 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов, 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 1,3-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

Показано, что вторичные фосфиноксиды реагируют с пиридинами, хинолинами, изохинолинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, ацил- и фенилцианацетиленами (комнатная температура или незначительное нагревание до 50-70°С, мольное соотношение реагентов ~ 1:1:1, MeCN) по схеме винилфосфорилирования, образуя, в основном, кинетические продукты – функциональные 1,2-дигидропиридины и 1,2-дигидро(изо)хинолины. В аналогичных условиях реакция вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов с пиридинами и указанными ацетиленами приводит к образованию соответствующих 1,4-дигидропиридинов.

На примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами и ацил- или ацилфенилацетиленами, приводящих к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов, обнаружен новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце (S_N^HAr реакция); абсолютной новизной этого процесса является использование в качестве окислителей ацилацетиленов, которые при этом стереоселективно восстанавливаются до соответствующих *E*-алкенов.

Продемонстрирован неожиданный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилфенилацетиленам в присутствии воды и на его основе разработан новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов.

Осуществлено некаталитическое фосфорилирование хинолинов и акридина вторичными фосфинхалькогенидами (как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов) с образованием соответственно 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Найдены препаративные условия их окисления до ароматических 2,4-бис(диорганилфосфорил)хинолинов и 9-фосфорилакридинов.

На основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов халькогенофосфорилпиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам на примере *Enterococcus durans*.

Таким образом, 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 глубокофункционализированные (содержащие пиридиноидные, *N*-этенильные и гидроксильные группы) третичные фосфинхалькогениды, а также производные функциональных халькогенофосфиновых кислот.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений при помощи мультиядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ЭПР- и ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Личный вклад автора состоял в постановке цели и задач исследования, разработке методов синтеза описанных соединений, анализе литературы, обсуждении и обобщении всех полученных результатов, формулировании научных положений и выводов, которые выносятся на защиту.

Выражаю искреннюю и особую благодарность моим наставникам: академику РАН Б. А. Трофимову и д.х.н., проф. Н. К. Гусаровой, существенно повлиявшим на выбор тематики работы и оказавшим неоценимую помощь в проводимых исследованиях. Также я благодарен к.х.н. Н. И. Ивановой, к.х.н. К. О. Храповой, к.х.н. А. А. Тележкину, к.х.н. А. И. Албанову и д.х.н. Л. И. Лариной за помощь в работе и плодотворные дискуссии.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 45 статей и тезисы 11 докладов. Среди них 5 статей, опубликованных в журналах первого квартиля (Org. Lett., Chem. Commun., J. Org. Chem., Org. Biomol. Chem.).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 372 страницах текста. Структура диссертации включает четыре раздела. Три из них посвящены обсуждению полученных в ходе данного исследования результатов. Поскольку эти разделы генетически связаны друг с другом только применением вторичных фосфинхалькогенидов, для более удобного восприятия информации в начале каждого из них приводится литературный обзор, позволяющий адекватно и полно как оценить известные реакции с участием вторичных фосфинхалькогенидов, так и сопоставить их с полученными в данной работе результатами. Необходимые экспериментальные подробности приведены в четвертой главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (489 наименований).

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ ТРЕТИЧНЫХ ГИДРОКСИФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И КЕТОНАМИ

Третичные фосфинхалькогениды и их производные до настоящего времени остаются одним из важнейших классов фосфорорганических соединений. При этом удобным подходом к формированию Р-С связи и синтезу третичных фосфинхалькогенидов, содержащих, в том числе, функциональные гидроксильные функции являются реакции нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к карбонильным соединениям, в частности к альдегидам и кетонам.

1.1 Реакции нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к карбонильным соединениям (литературный обзор)

1.1.1 Реакции вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами

Отличительной чертой реакций нуклеофильного присоединения является широкий субстратный охват как различных фосфорцентрированных нуклеофилов, в частности, вторичных фосфинхалькогенидов, так и разнообразных альдегидов, в том числе, функциональных. Эти реакции отличаются высокой атом-экономностью, экологичностью, практически количественными выходами, а также отсутствием каких-либо иных маршрутов их протекания.

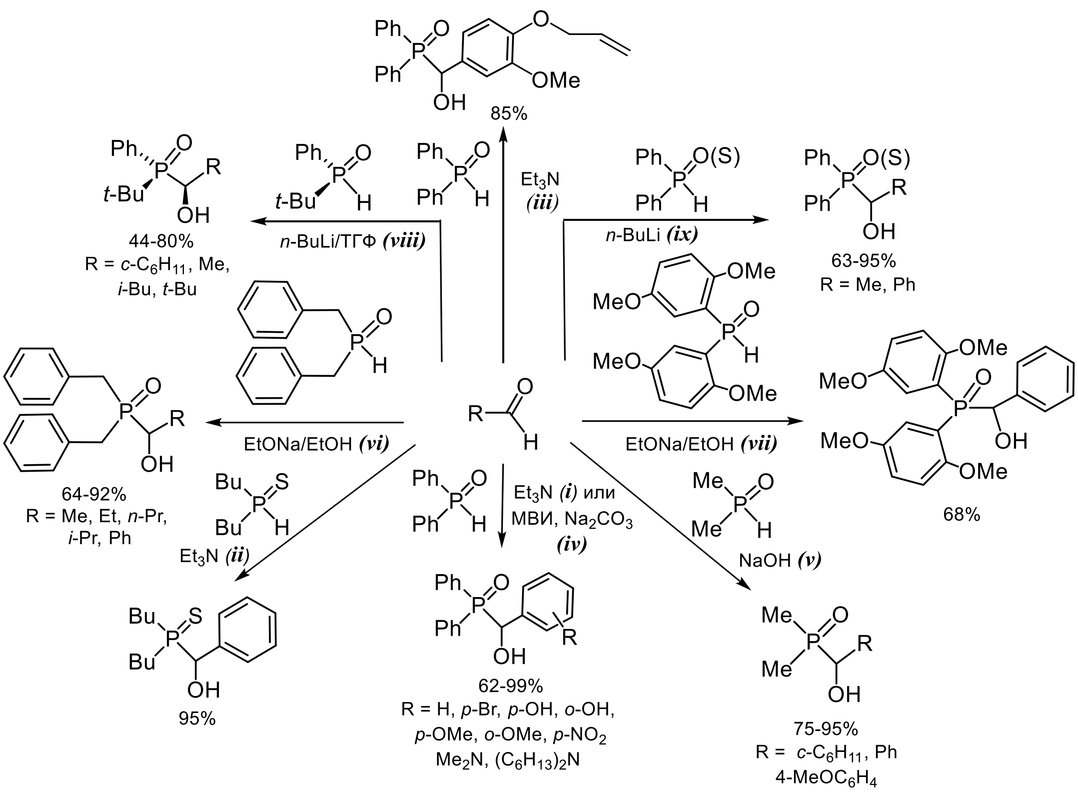
Классическим примером такого типа реакций является именная реакция Абрамова. Следует отметить, что литературные данные о взаимодействии вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами описаны, в основном, в оригинальных работах, однако в книге Э. Е. Нифантьева ([40], 1983 г.) есть раздел о реакциях гидрофосфорильных соединений (в основном диалкифосфитов) с альдегидами (реакция Абрамова [41]), а также краткая информация содержится в монографиях [42, 43].

Анализ литературных данных свидетельствует о довольно широком охвате работ, посвященных данной области фосфорорганической химии.

Известно, что вторичные фосфинхалькогениды присоединяются к различным альдегидам в присутствии основных катализаторов, в число которых входят амины [44-47], карбонаты [48], гидроксиды [49], алкоголяты [50, 51] и фосфиды [52, 53] щелочных металлов (Схема 1.1).

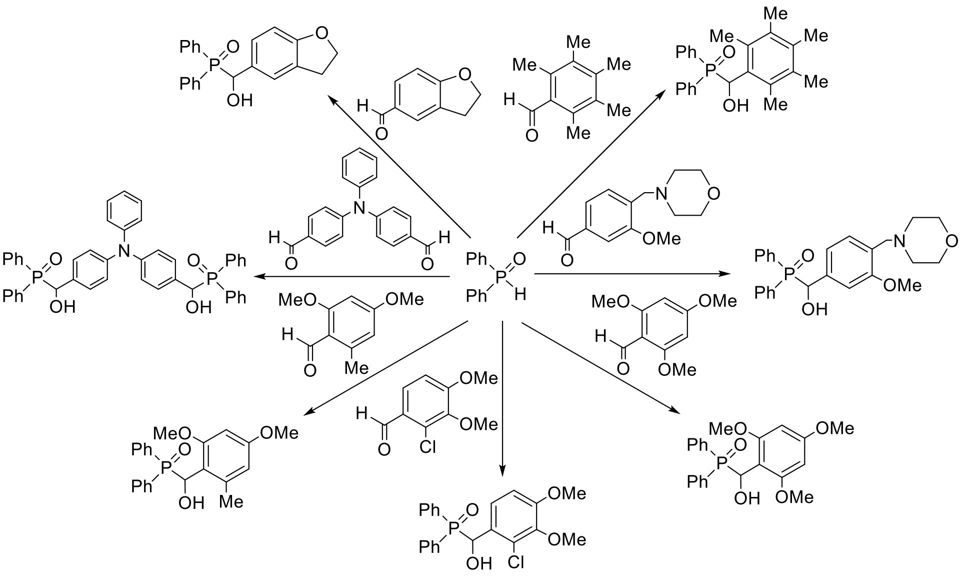
Так, в присутствии триэтиламина [49-46] диорганилфосфинхалькогениды реагируют с бензальдегидом и его замещенными, содержащими как электроноакцепторные (Br, NO_2), так и электронодонорные (HO, MeO, Me_2N, $(C_6H_{13})_2N$) заместители (Схема 1.1, *i* и *ii*). Также известно, что триэтиламин успешно применяется как основный катализатор реакции присоединения дифенилфосфиноксида к аллилванилину [47] (Схема 1.1, *iii*). В присутствии Na_2CO_3 и при микроволновом содействии [48] дифенилфосфиноксид реагирует с бензальдегидом без растворителя (МВИ, 110ºC, 20 мин) с образованием *α*-гидроксибензилфосфиноксида (Схема 1.1, *iv*). При использовании более сильных оснований, например, гидроксида натрия, диметилфосфиноксид реагирует с циклоалкилальдегидами, а также с ароматическими альдегидами (включая функциональные), образуя третичные *α*-гидроксифосфиноксиды [49] (Схема 1.1, *v*). В каталитической системе EtONa/EtOH дибензилфосфиноксид присоединяется по карбонильной группе алкил- или арилальдегидов с образованием соответствующих третичных гидроксифосфиноксидов [50] (Схема 1.1, *vi*). В этой же системе (EtONa/EtOH) реакция бензальдегида со стерически затрудненным бис(2,5-диметоксифенил)фосфиноксидом протекает с образованием третичного гидроксифосфиноксида [51] (Схема 1.1, *vii*). Высокоосновная каталитическая система *n*-BuLi/ТГФ (или *i*-Pr_2NLi/ТГФ) была использована в реакции несимметричного *трет*-бутилфенилфосфиноксида с альдегидами алифатического ряда [52] (Схема 1.1, *viii*). В работе японских авторов [53], посвященной синтезу фосфидов металлов и их свойствам, описаны примеры синтеза гидроксилсодержащих дифенилфосфиноксида и -сульфида в присутствии бутиллития в реакциях с ацетальдегидом и бензальдегидом (Схема 1.1, *ix*).

Схема 1.1



Заслуживает отдельного внимания работа [54], в которой была реализована реакция нуклеофильного присоединения дифенилфосфиноксида к бензальдегиду, содержащему в ароматической системе несколько заместителей. Также её авторами в эту реакцию был введен третичный амин с двумя бензальдегидными группами. Реакция реализуется без растворителя при 100-140ºС в течении 4-6 ч в присутствии Na_2CO_3 с образованием соответствующих третичных фосфиноксидов (Схема 1.2). Последние не были выделены препаративно и в дальнейшем использовались *in situ* как строительные блоки (см. ниже Схему 1.6).

Схема 1.2

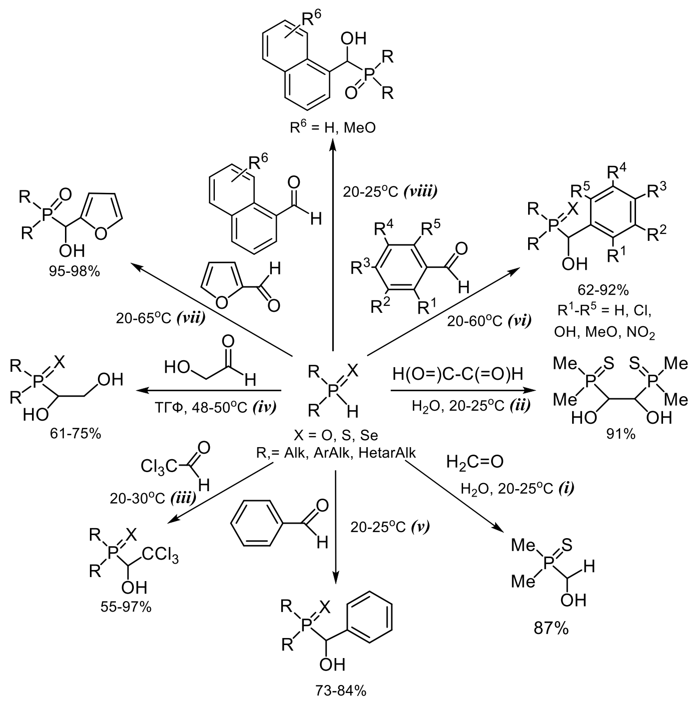


Условия реакции: Na_2CO_3, без растворителя, 100-140^oC, 4-6 ч

Нуклеофильное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к карбонильной группе альдегидов также успешно реализуется и в некаталитических условиях (Схема 1.3).

Так, формальдегид (метаналь) (Схема 1.3, *i*) и глиоксаль (этандиаль) (Схема 1.3, *ii*) хорошо реагируют с диметилфосфинсульфидом в некаталитических условиях с образованием (диметилфосфинотиоил)метанола и бис(диметилфосфинотиоил)-1,2-этандиола, соответственно [55]. Также было показано, что вторичные диалкилфосфинхалькогениды успешно вступают в реакцию с хлоралем (2,2,2-трихлорацетальдегид) в некаталитических условиях [45, 49, 55] (Схема 1.3, *iii*). В работе [56] были изучены реакции присоединения бис(2-фенилэтил)фосфиноксида и -сульфида к гликолевому альдегиду (2-гидроксиацетальдегид) (Схема 1.3, *iv*). Бензальдегид и его замещенные (Схема 1.3, *v* и *vi*), а также фурфурол (Схема 1.3, *vii*), как свидетельствуют работы [49, 56-61], способны легко реагировать со вторичными фосфинхалькогенидами без катализатора с образованием соответствующих α-гидроксифосфинхалькогенидов с высоким препаративным выходом. Также известно, что в реакцию с дифенилфосфиноксидом успешно вступают нафтилзамещенные альдегиды с образованием соответствующих третичных фосфиноксидов [62] (Схема 1.3, *viii*).

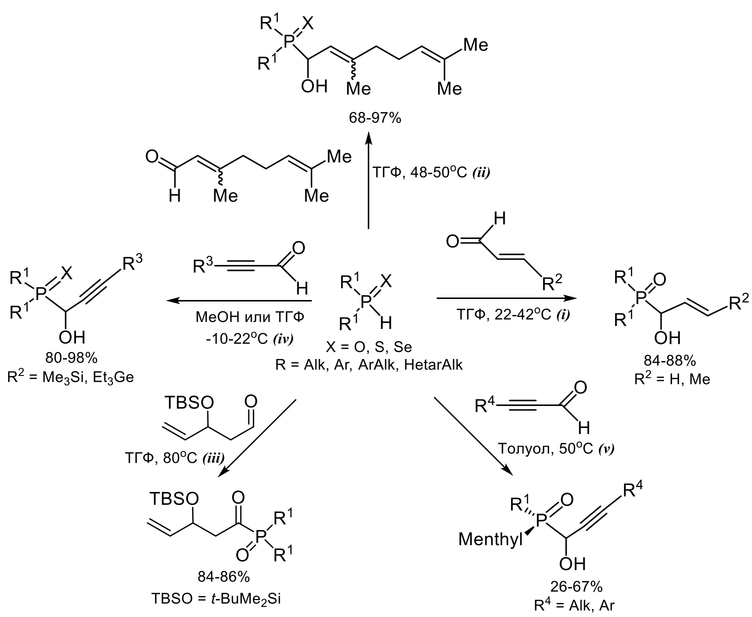
Схема 1.3



Особый интерес с точки зрения направленного синтеза полифункциональных третичных гидроксилсодержащих фосфинхалькогенидов представляют реакции присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к ненасыщенным альдегидам (Схема 1.4). Такой тип реакций носит вероятностный характер, поскольку данный процесс, теоретически, может проходить как по двойным (тройным) связям, так и по углеродному атому карбонильной группы. Однако, во всех примерах представленных работ нуклеофильное присоединение проходило исключительно по карбонильной группе альдегида.

В работе [63] нуклеофильное присоединение вторичных диорганилфосфиноксидов (дибутил-, дигексил- и бис(2-фенилэтил)фосфиноксид) к альдегидам алкенового ряда (2-пропеналь (акролеин) и (*E*)-2-бутеналь (кротоновый альдегид) осуществлялось в некаталитических условиях с образованием аддуктов **13** с выходом 84-88% (Схема 1.4, *i*). Хемоселективно [64] протекает некаталитическое присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к другому ненасыщенному альдегиду – 3,7-диметил-2,6-октадиеналю (цитраль) по альдегидной группе с образованием полифункциональных ненасыщенных третичных фосфинхалькогенидов с диеновыми и гидроксильными функциями (Схема 1.4, *ii*). В работе [65] была реализована реакция дифенилфосфиноксида с *S*- и *R*-3-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]пент-4-еналем; соответствующие гидроксилсодеражащие третичные фосфиноксиды были синтезированы с препаративным выходом 84-86% (Схема 1.4, *iii*). На примере доступных 3-(триметилсилил)- и 3-(триэтилгермил)-2-пропиналей [66] изучена реакция ацетиленовых альдегидов с вторичными фосфиноксидами и -селенидами [57, 67]. В результате (Схема 1.4, *iv*) был разработан удобный метод синтеза полифункциональных ненасыщенных третичных гидроксифосфинхалькогенидов (выход 80-98%). В реакцию с пропиналями также успешно вступают и несимметричные фосфиноксиды, в частности R_P-(*L*)-ментиларилфосфиноксиды, при этом хемоселективность самого процесса сохраняется [68] (Схема 1.4, *v*).

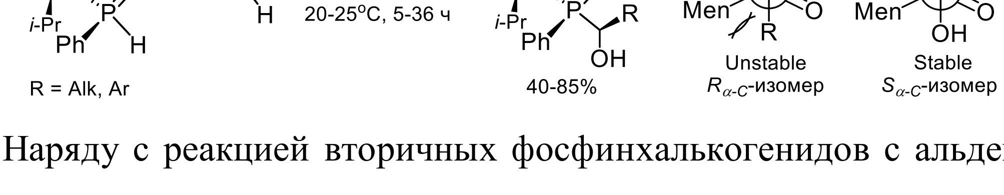
Схема 1.4



Принципиальный результат реакции вторичных фосфинхалькогенидов с ненасыщенными альдегидами может быть обусловлен более низким потенциальным барьером активации исходных реагентов. Как следствие, для активации ненасыщенной двойной или тройной углерод-углеродных связей требуется либо более высокая температура, либо необходимость применения катализаторов, в первую очередь основного типа, активирующих *P*-центрированные нуклеофилы.

Все перечисленные выше реакции присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам различного строения приводили к образованию рацемической смеси хиральных третичных фосфинхалькогенидов. Однако в работе [69] была разработана реакция нуклеофильного присоединения R_P-ментиларилфосфиноксида к алкил- и арилальдегидам (Схема 1.5). Эксперименты показали, что данная реакция реализуется при комнатной температуре в течение 5-25 ч в системе $Ca(OH)_2$/ДМФА или КОН/ДМСО с образованием соответствующих гидроксилсодержащих третичных фосфиноксидов с препаративным выходом 40-85%. Главным достоинством данной реакции является строгая стереоселективность присоединения к карбонильной группе, т.е. в реакционной смеси наблюдалось образование третичного фосфиноксида с *S*-конфигурацией атома углерода. При этом диастереомерное соотношение изомеров в продуктах реакции достигает 99/1. Авторы объясняют данный результат стерическим фактором: ментильная группа при атоме фосфора частично перекрывается с соседним алкильным или арильным заместителем альдегида, делая $R_{\alpha\text{-}C}$-конфигурацию атома углерода термодинамически невыгодной.

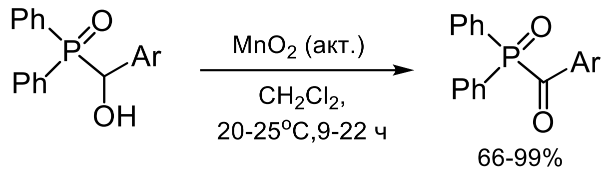
Схема 1.5



Наряду с реакцией вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами публикуются работы, посвященные изучению реакционной способности продуктов этой реакции - третичных α-гидроксифосфинхалькогенидов.

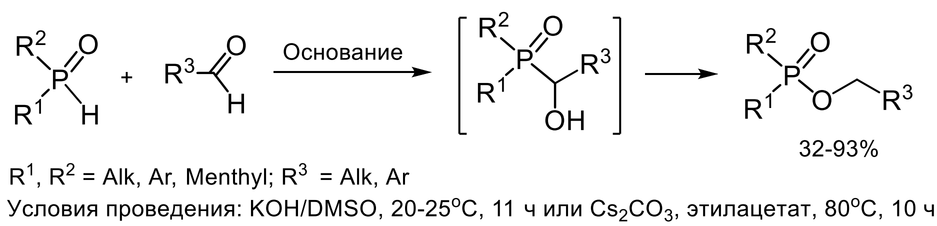
Так, в работах [46, 47, 54, 62] была успешно реализована реакция окисления третичных гидроксилсодержащих фосфиноксидов активным диоксидом марганца (MnO_2). Реакция протекает при комнатной температуре в среде дихлорметана в течение 9-22 ч с образованием соответствующих третичных ацилфосфиноксидов с препаративным выходом 67-99% (Схема 1.6).

Схема 1.6



Кроме того известно, что аналогичные фосфорорганические производные, полученные на основе диорганил-*H*-фосфонатов, в присутствии сильных оснований способны подвергаться фосфонат-фосфатной перегруппировке (перегруппировка Брука [70]). Этим же свойством обладают и третичные гидроксилсодержащие фосфиноксиды, образующиеся *in situ* [69, 71]. Эксперименты показали, что данная перегруппировка успешно реализуется в присутствии сильных оснований (КОН/ДМСО или Cs_2CO_3/этилацетат) при комнатной температуре или небольшом нагревании (80°С) с образованием соответствующих фосфинатов с препаративным выходом 32-93% (Схема 1.7).

Схема 1.7



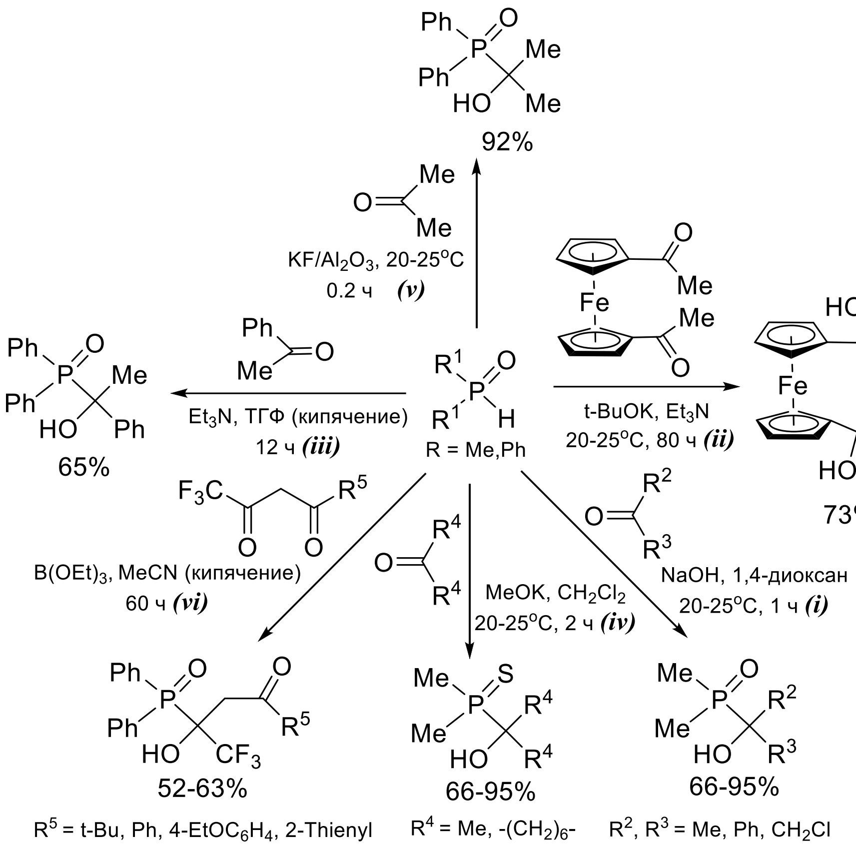
1.1.2. Реакции вторичных фосфинхалькогенидов с кетонами

Наряду с альдегидами в реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами также могут быть введены и кетоны. Однако анализ литературных данных свидетельствует о том, что данный тип нуклеофильного присоединения к карбонильной группе описан весьма кратко и представлен всего несколькими работами [44, 49, 55, 60, 72-77].

Аналогично альдегидам, нуклеофильное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к кетонам реализуется как в каталитическом, так и в некаталитическом вариантах.

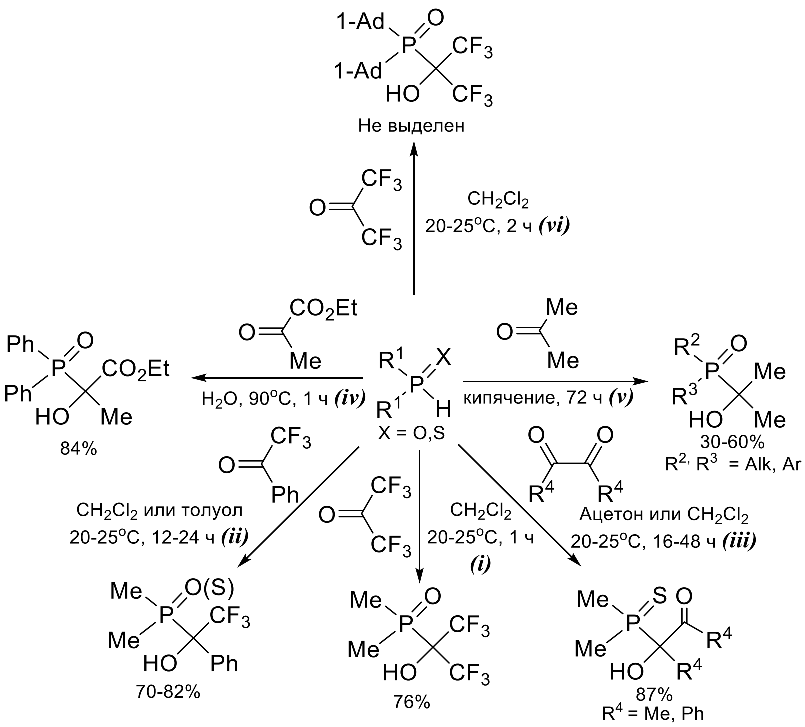
Так, набор каталитических реакций (Схема 1.8) присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к кетонам представлен всего шестью работами [44, 49, 55, 60, 72, 73]. Одной из первых в этом ряду выступает работа [49] по изучению присоединения диметилфосфиноксида к ацетону, 1-хлорпропан-2-ону, ацето- и бензофенону. При этом в качестве основания был использован NaOH, а выход целевых третичных фосфиноксидов составил 66-95% (Схема 1.8, *i*). В работе [60] показано, что диметилфосфиноксид успешно реагирует с 1,1-диацетилферроценом (Схема 1.8, *ii*) в присутствии триэтиламина с образованием соответствующего третичного фосфиноксида (выход 73%). Также в присутствии триэтиламина реализуется нуклеофильное присоединение дифенилфосфиноксида к ацетофенону [44] (Схема 1.8, *iii*). В статье [55] была реализована реакция нуклеофильного присоединения диметилфосфинсульфида к ацетону и циклогексанону, в качестве катализатора при этом применялся метилат калия (Схема 1.8, *iv*). В случае реакции присоединения дифенилфосфиноксида к ацетону авторами работы [72] в качестве катализатора была использована система KF/Al_2O_3 (Схема 1.8, *v*). В работе [73] в качестве катализатора (Схема 1.8, *vi*) в реакцию дифенилфосфиноксида с ацилтрифторацетонами был введен триэтилборат ($B(OEt)_3$).

Схема 1.8



В свою очередь, набор некаталитических методов (Схема 1.9) представлен ещё меньше и содержит, насколько нам известно, всего 4 работы [55, 74-76]. Так, одним из самых первых [55] в литературе было описано присоединение диметилфосфиноксида и -сульфида к различным кетонам, в частности, к гексафторацетону, трифторацетофенону и 1,2-дикетонам; соответствующие третичные гидроксилсодержащие фосфинхалькогениды были получены с препаративным выходом 74-87% (Схема 1.9, *i*-*iii*). В работе [74] было показано (Схема 1.9, *iv*), что дифенилфосфиноксид реагирует с этилпируватом с образованием целевого третичного фосфиноксида (выход 84%). Авторами статьи [75] осуществлен направленный синтез третичных фосфиноксидов (препаративный выход 30-60%) кипячением смеси вторичных фосфиноксидов с ацетоном, взятым в избытке (Схема 1.9, *v*). Заслуживает внимания работа [76], в которой была реализована реакция диадамантилфосфиноксида с гексафторацетоном (Схема 1.9, *vi*). Однако целевой третичный фосфиноксид не был выделен индивидуально и был охарактеризован из смеси с соответствующей диадамантилфосфиновой кислотой.

Схема 1.9



Таким образом, данный тип реакций нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к кетонам открывает широкие возможности для направленного синтеза важных гидроксилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов.

Как видно из приведенных работ, данная реакция имеет довольно большой субстратный охват и отличается высокими выходами. В основном, описаны некаталитические реакции, а применение сильных оснований приводится для специфических субстратов, обладающих низкой реакционной способностью в подобных процессах. В то же время следует сказать, что реакции нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к кетонам изучены еще более фрагментарно и эпизодически, чем подобные реакции с альдегидами, и, как те, так и другие, нуждаются в дальнейшем изучении и систематизации.

1.2. РЕАКЦИИ ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АЛЬДЕГИДАМИ – АТОМ-ЭКОНОМНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ТРЕТИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ

Из анализа литературных данных, посвященных процессам нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к карбонильной группе следует, что эта реакция представлена для альдегидов различного строения, в том числе алифатических, ароматических, гетероароматических, а также ненасыщенных. Однако до настоящего времени не было известно о закономерностях реакций нуклеофильного присоединения вторичных бис(пиридилэтил)фосфиноксидов, -сульфидов и -селенидов, а также их аналогов – бис(фенилэтил)фосфиноксидов, -сульфидов и -селенидов к альдегидам. Также, практически, отсутствовали данные о проведении реакций нуклеофильного присоединения к альдегидам без использования растворителя. Важной фундаментальной задачей остается исследование синтетического потенциала получаемых в ходе реализуемых реакций функциональных третичных α-гидроксифосфинхалькогенидов.

1.2.1. Изучение особенностей поведения вторичных гетарилалкил- и арилалкилфосфинхалькогенидов в реакциях с различными функциональными альдегидами

Несмотря на довольно большое число литературных данных по изучению реакций различных альдегидов с вторичными фосфинхалькогенидами, в литературе нет сведений о сравнительной реакционной способности вторичных бис(пиридилэтил)фосфинхалькогенидов по отношению к их аналогам - бис(фенилэтил)фосфинхалькогенидам, а также нет данных о сравнительной реакционной способности вторичных фосфиноксидов, -сульфидов и -селенидов в этих процессах.

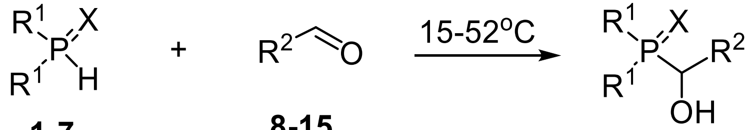
Мы нашли [77-79], что бис(2-фенилэтил)- и бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогениды реагируют с такими функциональными альдегидами, как 2,2,2-трихлорацетальдегид, пиридил- и имидазолилкарбальдегиды в мягких условиях (15-45°C) в растворах органических растворителей (ТГФ, диоксан, этанол, бензол, $CHCl_3$) с образованием с высоким, в том числе близким к количественному, выходом (до 99%) соответствующих полифункциональных третичных фосфинхалькогенидов, содержащих пиридиновые, трихлорметильную и гидроксильную функции (табл. 1.1).

Как следует из полученных данных, препаративный выход соединений **16б**,**е** в разработанных условиях составляет 93-94% (табл. 1.1, оп. 2, 6). В то же время выход бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **16г** значительно ниже (59%, табл. 1, оп. 4), поскольку оказалось, что в условиях реакции фосфинсульфид **16г** переокисляется до соответствующего третичного фосфиноксида **16б** (данные ^{31}P ЯМР). Это согласуется с известными данными о способности 2,2,2-трихлорацетальдегида действовать в качестве окислителя. Так, в работе [80] нагревание смеси трихлорацетальдегида с тиопроизводными пятивалентного фосфора приводило к переокислению последнего и образованию соответствующего тиохлорацетальдегида.

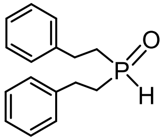
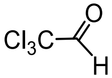
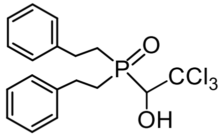
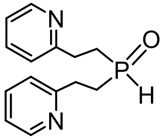
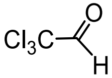
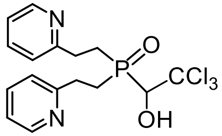
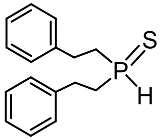
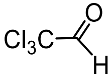
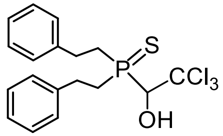
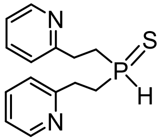
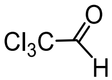
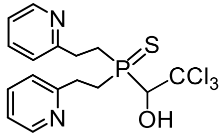
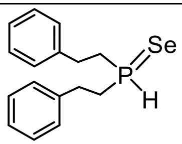
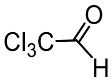
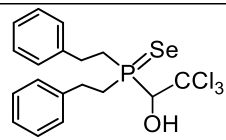
Следует также отметить, что реакция вторичного пиридилфосфинселенида **6** с 2,2,2-трихлорацетальдегидом при комнатной температуре в ТГФ сопровождается образованием побочных продуктов окисления как исходного, так и образующегося фосфинселенидов, что приводит к значительному снижению выхода (до 43%) целевого аддукта **16е** (табл. 1.1, оп. 6). Однако мы нашли, что третичный пиридилфосфинселенид **16е** можно получить количественно, если проводить реакцию в бензоле, понизив температуру до 15-16°C (табл. 1.1, оп. 6).

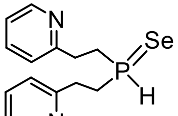
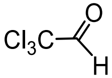
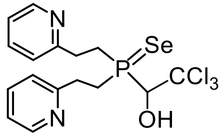
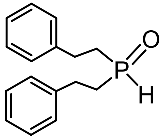
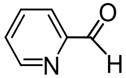
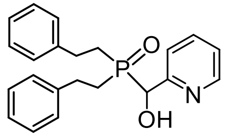
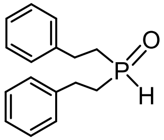
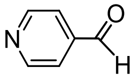
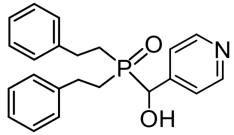
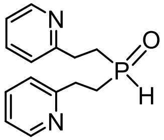
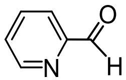
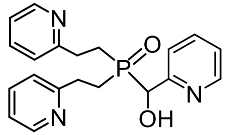
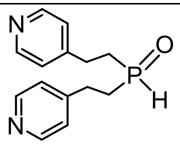
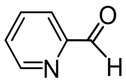
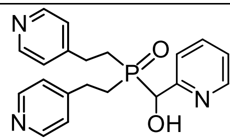
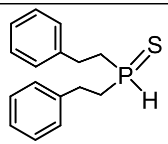
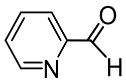
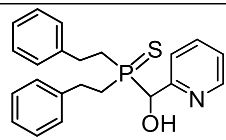
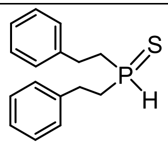
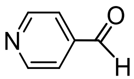
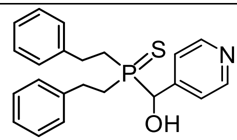
Полученные данные свидетельствуют, что гидрофосфорилирование 2,2,2-трихлорацетальдегида происходит быстрее с фосфиноксидом **2** (табл. 1.1, оп. 2), а наибольшее время для завершения этого процесса требуется в случае фосфинселенида **5** (табл. 1.1, оп. 5).

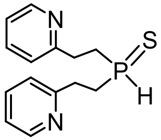
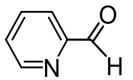
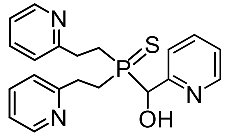
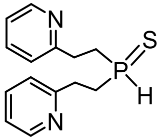
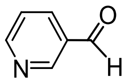
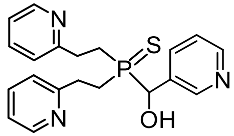
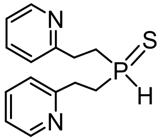
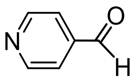
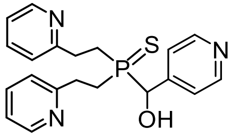
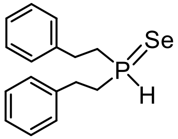
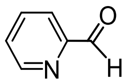
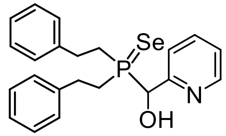
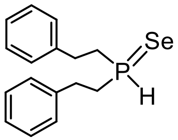
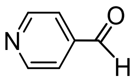
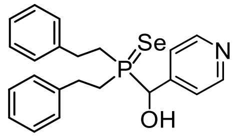
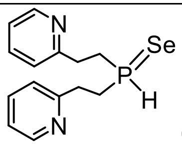
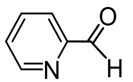
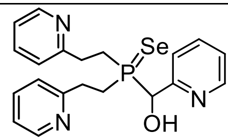
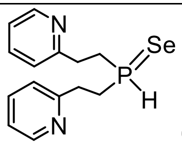
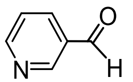
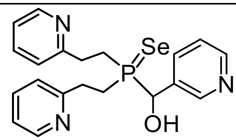
Таблица 1.1. Реакции вторичных фосфинхалькогенидов **1-7** с функциональными альдегидами **8-15**

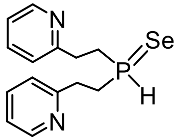
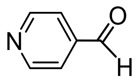
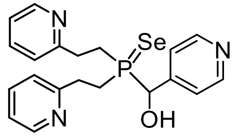
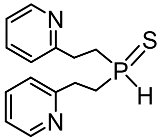
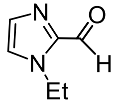
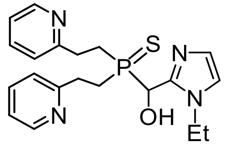
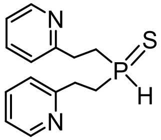
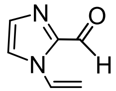
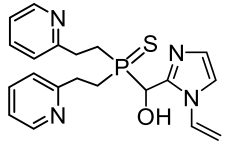
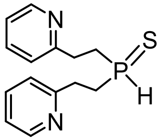
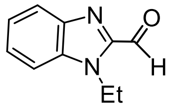
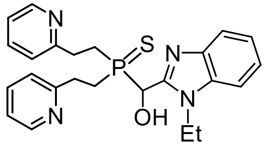
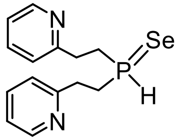
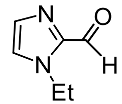
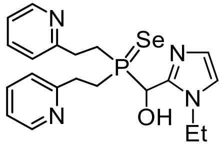
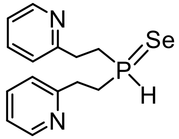
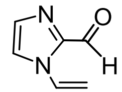
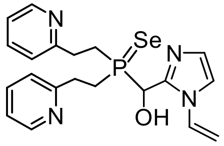
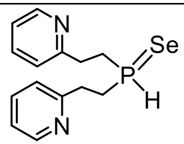
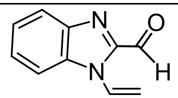
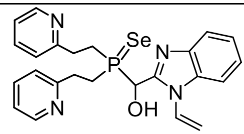


1-7 **8-15** **16а-ы**

№	Фосфинхалькогенид **1-7**	Альдегид **8-15**	Температура, °С	Время реакции[a]	Растворитель	Продукт **16а-ы**	Выход, %[a]	Ссылка
1	**2**	**3**	**4**	**5**		**6**	**7**	**8**
1	 **1**	 **8**	20-25	15 мин	Диоксан	 **16а**	97	[77]
2	 **2**	 **8**	20-25	12 мин	ТГФ	 **16б**	93	[77]
3	 **3**	 **8**	20-25	60 мин	Диоксан	 **16в**	92	[77]
4	 **4**	 **8**	15-16	12 мин	Бензол	 **16г**	59[a]	[77]
5	 **5**	 **8**	20-25	90 мин	Диоксан	 **16д**	89	[77]

6	 **6**	 **8**	20-25 15-16	10 мин 90 мин	ТГФ Бензол	 **16е**	43[б] 94	[77]
7	 **1**	 **9**	20-25	1.5 ч	Бензол	 **16ж**	99	[78]
8	 **1**	 **10**	20-25	2 ч	Бензол	 **16з**	92	[78]
9	 **2**	 **9**	20-25	1 ч	Бензол	 **16и**	98	[78]
10	 **7**	 **9**	20-25	8.5 ч	Этанол	 **16к**	81	[78]
11	 **3**	 **9**	20-25	4.5 ч	Бензол	 **16л**	95	[78]
12	 **3**	 **10**	20-25	5.5 ч	Бензол	 **16м**	95	[78]

13	 **4**	 **9**	20-25	1.5 ч	Этанол	 **16н**	95	[78]
14	 **4**	 **11**	20-25	2.5 ч	Этанол	 **16о**	88	[78]
15	 **4**	 **10**	20-25	2 ч	Этанол	 **16п**	95	[78]
16	 **5**	 **9**	40-45	2 ч	Бензол	 **16р**	95	[78]
17	 **5**	 **10**	20-25	3.5 ч	Бензол	 **16с**	95	[78]
18	 **6**	 **9**	20-25	2 ч	Бензол	 **16т**	95	[78]
19	 **6**	 **11**	20-25	2.5 ч	$CHCl_3$	 **16у**	89	[78]

20	 **6**	 **10**	20-25	2.2 ч	Бензол	 **16ф**	98	[78]
21	 **4**	 **12**	20-25	3 ч	Этанол	 **16х**	84	[79]
20	 **4**	 **13**	20-25	3 ч	Этанол	 **16ц**	86	[79]
21	 **4**	 **14**	20-25	3 ч	Этанол	 **16ч**	82	[79]
22	 **6**	 **12**	20-25	3 ч	ТГФ	 **16ш**	79	[79]
23	 **6**	 **13**	20-25	3 ч	ТГФ	 **16щ**	81	[79]
24	 **6**	 **15**	20-25	3 ч	ТГФ	 **16ы**	78	[79]

[a] в реакционной смеси, кроме третичного пиридилэтилфосфинсульфида **16г**, идентифицирован (данные ^{31}P ЯМР) третичный пиридилэтилфосфиноксид **16б** (их процентное соотношение 72:28); [б]наравне с целевым гидроксифосфинселенидом в спектре присутствуют другие неидентифицированные фосфорорганические соединения.

Оценка сравнительной реакционной способности бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** и бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида **2** в реакции с 2,2,2-трихлорацетальдегидом **8** была проведена методом конкурирующих реакций в ампуле спектрометра ЯМР (мольное соотношение **1** : **2** : **8** = 1 : 1 : 2.2, комнатная температура, бензол). За ходом процесса следили по степени уменьшения в спектре ЯМР ^{31}P интегральной интенсивности сигналов исходных фосфиноксидов **1**, **2** (30.6 и 27.5 м. д.), а также по синхронному увеличению интегральной интенсивности сигналов образующихся третичных гидроксифосфиноксидов **16а** и **16б** (49.7 и 48.1 м. д., соответственно). Эксперимент показал, что наиболее активным в реакции с 2,2,2-трихлорацетальдегидом **8** является бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксид **2**, конверсия которого уже через 6 мин составляла 74%, в то время как такое же значение конверсии для бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** было достигнуто лишь через 35 мин (рис. 1.1).

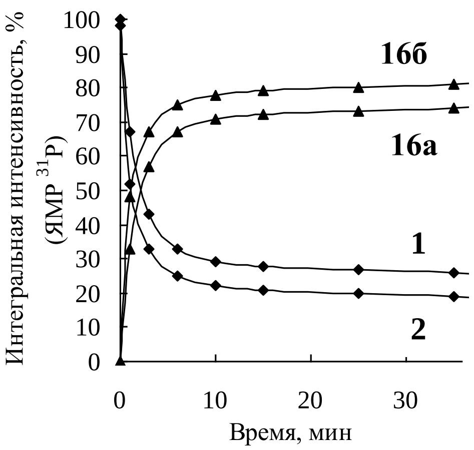


Рисунок 1.1. Динамика образования третичных фосфиноксидов **16а** и **16б** и конверсия вторичных фосфиноксидов **1**, **2** в реакции с альдегидом **8**.

Во многом аналогичный результат был получен также и при изучении методом конкурирующих реакций взаимодействия фосфинселенидов **5** и **6** с 2-пиридилкарбальдегидом.

Более высокая реакционная способность вторичного фосфинселенида **6** с пиридилэтильными заместителями при атоме фосфора по сравнению с таковой для фосфинселенида **5**, содержащего фенилэтильные заместители, обусловлена, по-видимому, тем, что пиридиновый фрагмент, являясь основанием, способствует депротонированию вторичного фосфинселенида **6**, увеличивая тем самым скорость реакции.

Таким образом, реакции бис(2-фенилэтил)- и бис(2-пиридилэтил)фосфинхалькогенидов с 2,2,2-трихлорацетальдегидом и альдегидами пиридинового, имидазольного и бензимидазольнго рядов, протекающие в мягких некаталитических условиях и, в большинстве случаев, количественно, открывают удобный путь к атом-экономному синтезу важной группы новых полифункциональных пиридилсодержащих хиральных третичных фосфинхалькогенидов. Реакционная способность бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов в данном процессе выше, чем у бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогенидов.

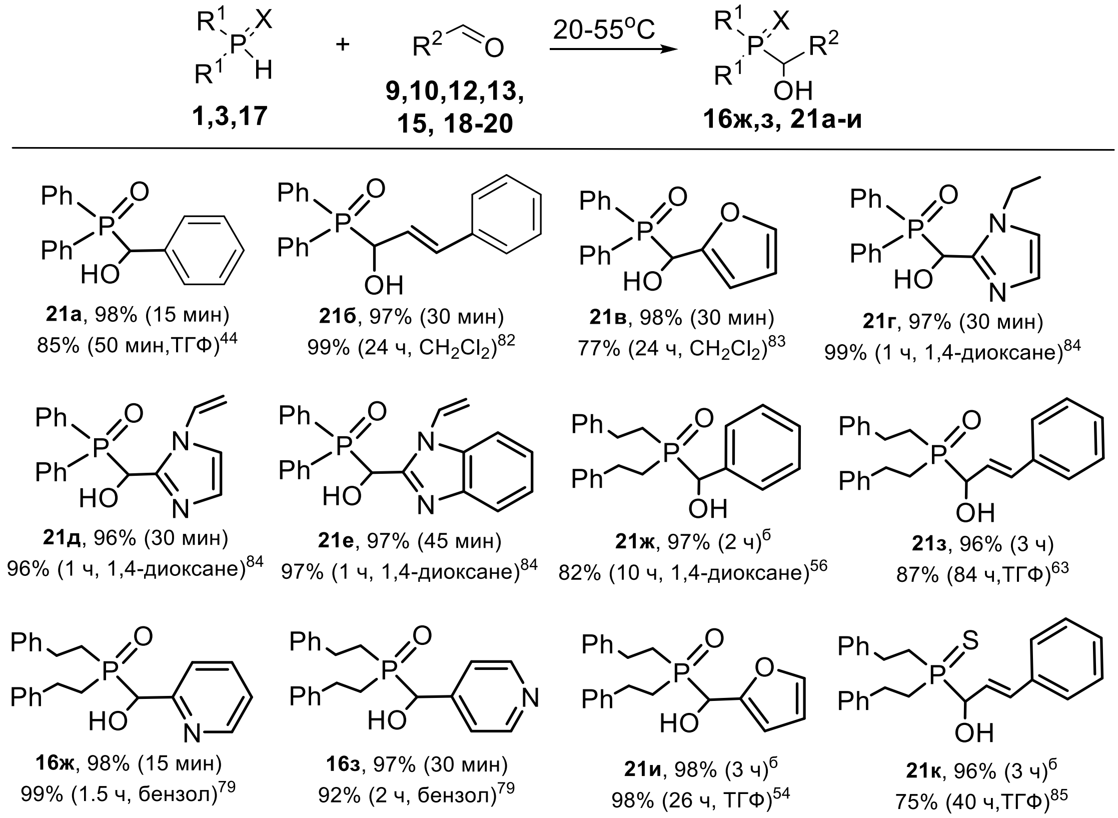
1.2.2. Быстрое "клик"-присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам без растворителя и катализатора

Реакции присоединения остаются одним из наиболее важных и эффективных подходов к атом-экономному синтезу органических и фосфорорганических соединений. Особое внимание в последние десятилетия уделяется "зеленой" и "клик-химии", основанной на реакциях, протекающих в мягких условиях без растворителя и катализатора с использованием доступных исходных материалов и реагентов с минимальным набором химических стадий и образованием целевых аддуктов с высоким препаративным выходом.

В настоящем разделе представлены новые данные о разработанном быстром "клик"-присоединении вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам в некаталитических условиях и без растворителя [81].

Схема 1.10 содержит сравнительные литературные данные по реакции вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами с использованием растворителя и данные, полученные нами с теми же реагентами, но в эксперименте без растворителя. Результаты свидетельствуют, что присоединение вторичных фосфиноксидов и -сульфидов к альдегидам в таких небезопасных органических растворителях, как бензол, дихлорметан, 1,4-диоксан и ТГФ требует более длительного времени.

Схема 1.10



21а, 98% (15 мин) 85% (50 мин,ТГФ)[44]

21б, 97% (30 мин) 99% (24 ч, CH_2Cl_2)[82]

21в, 98% (30 мин) 77% (24 ч, CH_2Cl_2)[83]

21г, 97% (30 мин) 99% (1 ч, 1,4-диоксане)[84]

21д, 96% (30 мин) 96% (1 ч, 1,4-диоксане)[84]

21е, 97% (45 мин) 97% (1 ч, 1,4-диоксане)[84]

21ж, 97% (2 ч)[б] 82% (10 ч, 1,4-диоксане)[56]

21з, 96% (3 ч) 87% (84 ч,ТГФ)[63]

16ж, 98% (15 мин) 99% (1.5 ч, бензол)[79]

16з, 97% (30 мин) 92% (2 ч, бензол)[79]

21и, 98% (3 ч)[б] 98% (26 ч, ТГФ)[54]

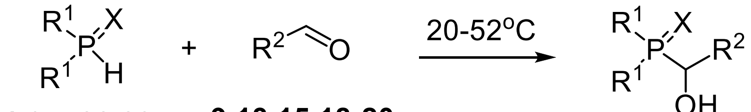
21к, 96% (3 ч)[б] 75% (40 ч,ТГФ)[85]

[б]при 50-55^{o}C

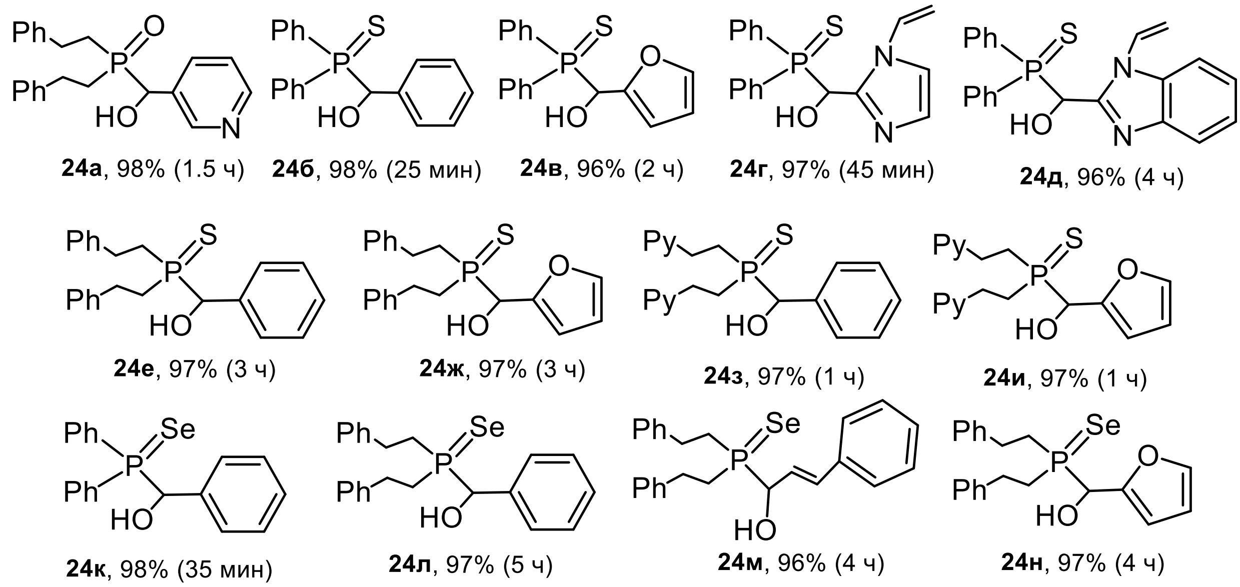
Исключение растворителя из реакционной среды позволяет, при прочих равных условиях, значительно снизить время реакции и, в ряде случаев, повысить ее эффективность. На примере дифенилфосфиноксида **17**, бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** и бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** мы показали (Схема 1.10), что вторичные фосфинхалькогениды легко реагируют с ароматическими и гетероароматическими альдегидами **9**, **10**, **12**, **13**, **15**, **18-20** в мягких условиях (20-52^{o}C, время реакции от 10 мин до 3 ч) без катализатора и растворителя с образованием соответствующих *α*-гидроксифосфиноксидов **16ж**,**з**, **21а-и** или -сульфида **21к** практически с количественным выходом.

Кроме того (Схема 1.11), нами успешно расширен ряд исходных вторичных фосфинсульфидов **3** и **22**, а также использованы фосфинселениды **5** и **23** в реакциях с различными функциональными альдегидами **9**, **13**, **15**, **18-20**. В результате без катализатора и растворителя, легко, при комнатной температуре или с небольшим нагреванием (50-52°C, 0.5-5 ч) нами синтезирована целая серия ранее неизвестных третичных α-гидроксифосфинхалькогенидов **24а-н** с препаративным выходом 96-98% (Схема 1.11).

Схема 1.11



1,3-5,22,23 **9,13,15,18-20** **24а-н**



Строение синтезированных α-гидроксифосфинхалькогенидов установлено мультиядерной спектроскопией ЯМР, а также подтверждено данными РСА (рис. 1.2, 1.3, 1.4).

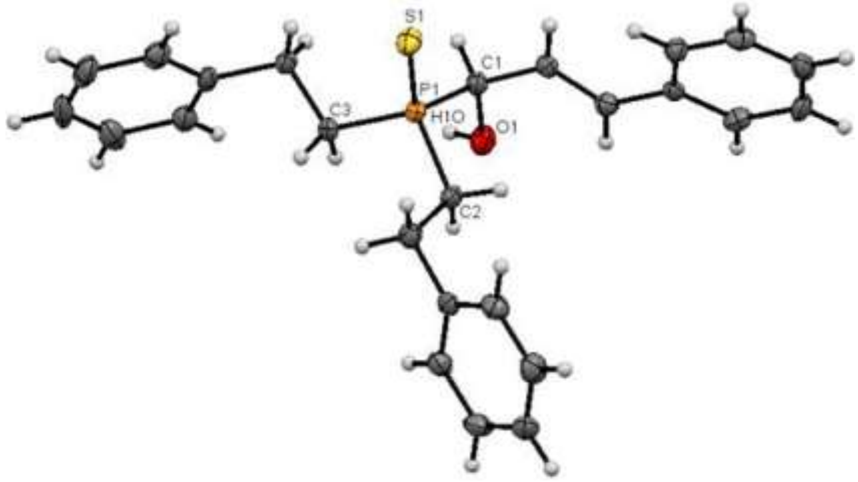


Рисунок 1.2. Молекулярная структура α-гидроксифосфинсульфида **21к**

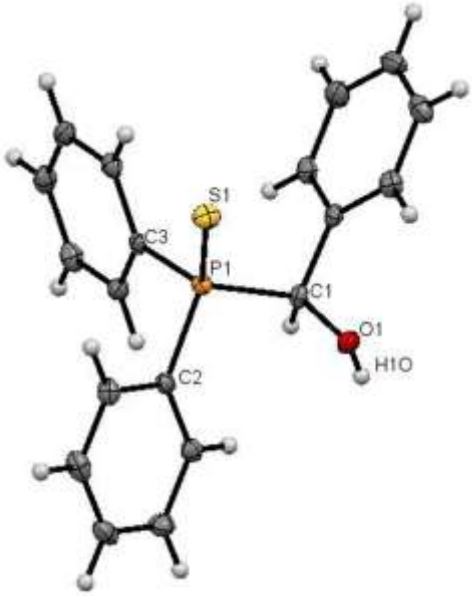


Рисунок 1.3. Молекулярная структура α-гидроксифосфинсульфида **24б**

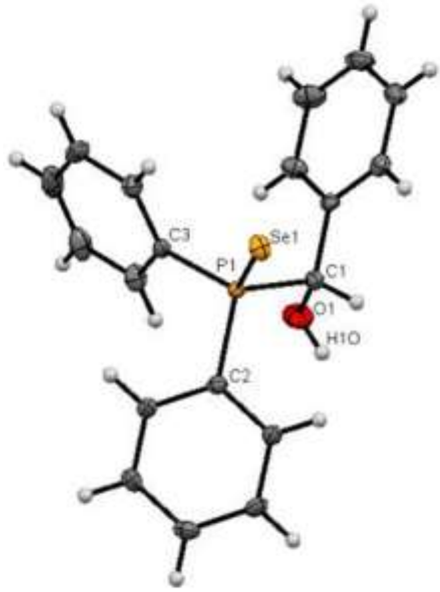


Рисунок 1.4. Молекулярная структура α-гидроксифосфинселенида **24к**

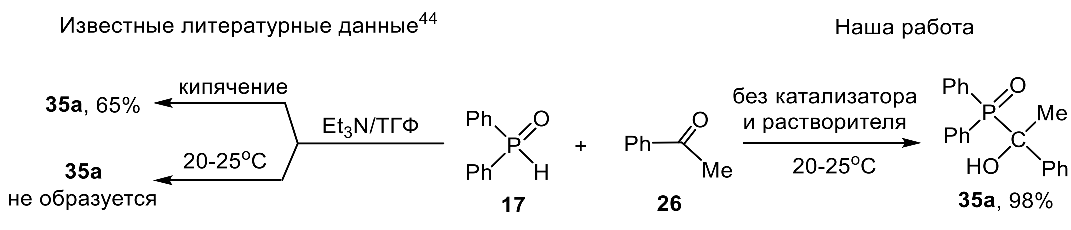
Таким образом, реализована быстрая атом-экономная реакция "клик"-присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам в некаталитических условиях и без растворителя, позволяющая легко и практически количественно получать гидроксилсодержащие третичные фосфинхалькогениды – перспективные лиганды для металлокомплексов многофункционального назначения и экологически безопасные (не содержащие атомов галогена) антипирены для дизайна полимерных материалов.

1.2.3. Быстрое “клик”-присоединение вторичных фосфиноксидов к кетонам без растворителя и катализатора

Из анализа литературных данных, посвященных реакциям нуклеофильного присоединения вторичных фосфиноксидов и фосфинсульфидов к кетонам, следует, что данные реакции проводятся как в каталитическом, так и некаталитическом вариантах. При этом традиционным для них является применение органических растворителей. Поэтому абсолютно закономерным в рамках концепции “клик-химии”, разработанной в случае присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам, является важный фундаментальный вопрос распространения её на кетоны.

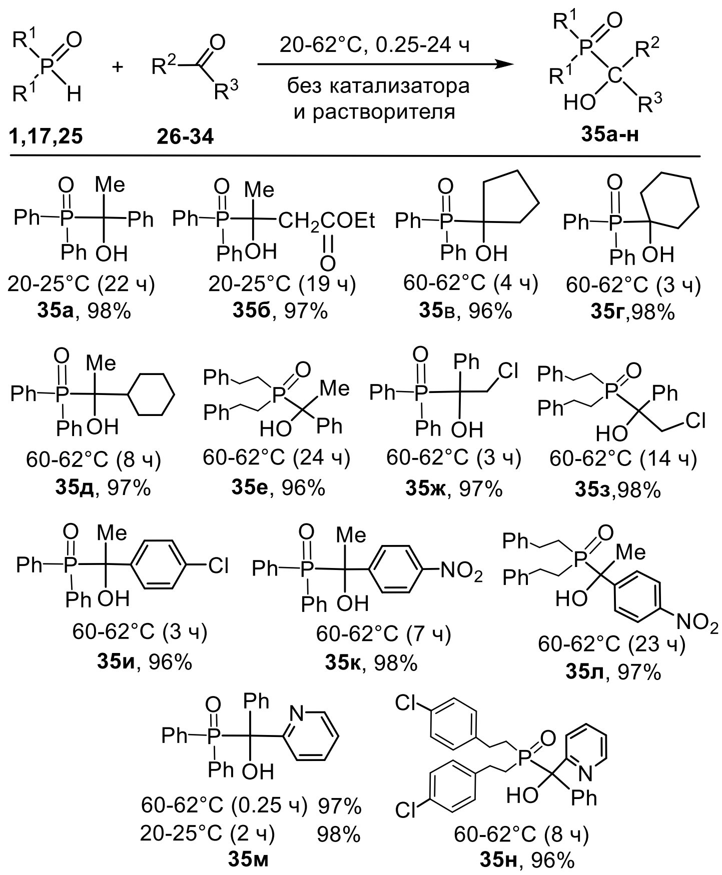
Нами впервые была показана принципиальная возможность разработки направленного синтеза α-гидроксифосфиноксидов на основе реакции вторичных фосфиноксидов и кетонов без растворителя и катализатора [86]. Как отмечалось ранее (см. также раздел 1.1.2, Схема 1.8, ***iii***, [44]), синтез α-гидроксифосфиноксида, полученного из дифенилфосфиноксида и ацетофенона, реализуется при кипячении в ТГФ в присутствии Et_3N. При этом выход целевого продукта составлял 65%. В то же время при комнатной температуре (Et_3N/ТГФ) данный процесс не реализовывался [44]. Мы нашли, что гидрофосфорилирование ацетофенона дифенилфосфиноксидом протекает легко при комнатной температуре в некаталитических условиях без растворителя с образованием соответствующего третичного α-гидроксифосфиноксида практически с количественным выходом (Схема 1.12).

Схема 1.12



Эксперименты показали, что не только дифенилфосфиноксид **17**, но также бис(2-арилэтил)фосфиноксиды **1**, **25** успешно реагируют при комнатной температуре или небольшом нагревании с кетонами **26-34**, содержащими алифатические, ароматические и гетероароматические заместители, в отсутствие катализатора и растворителя с образованием соответствующих третичных α-гидроксифосфиноксидов **35а-н** практически с количественным выходом (Схема 1.13).

Схема 1.13



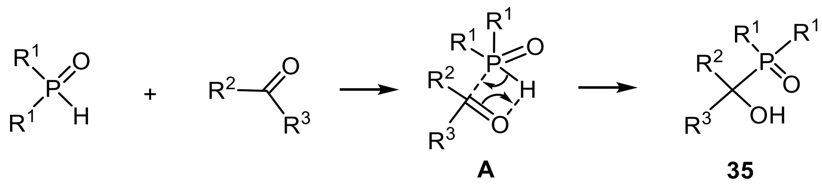
Мониторинг реакции выполнен методом [31]P ЯМР по уменьшению интегральной интенсивности исходных вторичных фосфиноксидов **1**, **17**, **25** (в области δ_P 21-30 м.д.) и увеличению сигнала соответствующих третичных фосфиноксидов **35а-н** (в области 29-53 м.д.).

Как видно из полученных экспериментальных данных (Схема 1.13), присоединение дифенилфосфиноксида **17** к кетонам протекает в 3-5 раз быстрее по сравнению с другими вторичными фосфиноксидами **1**, **25** (см. продукты **35ж** и **35з**, а также **35м** и **35н**). Из этого следует, что вторичный фосфиноксид **17**, содержащий арильные заместители, является более реакционноспособным по сравнению с бис(2-арилэтил)фосфиноксидами **1**,

25. Кроме того, среди изученных кетонов наиболее активным является 2-пиридилфенилкетон **34** (см. фосфиноксид **35м**). Следует также отметить, что кетоны с ароматическими или гетероароматическими заместителями обладают более высокой реакционной способностью, чем кетоны с алифатическими и циклоалифатическими группами.

Образование целевых третичных фосфиноксидов путем присоединения вторичных фосфиноксидов к кетонам реализуется через возможное четырехчленное переходное состояние **A**, включающее согласованный перенос электронной пары (или одноэлектронный перенос) (Схема 1.14). Движущей силой этого механизма является, вероятно, частично положительный заряд на тетракоординированном атоме фосфора и поляризуемость карбонильной группы, которая создает частично отрицательный заряд на атоме кислорода кетона.

Схема 1.14

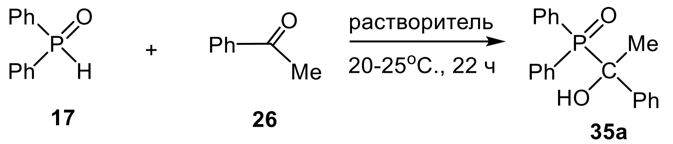


Тот факт, что дифенилфосфиноксид **17** является более реакционноспособнным по сравнению с бис(2-арилэтил)фосфиноксидами **1, 25**, а также более высокая реакционная способность кетона **34** согласуются с предложенным механизмом реакции. В этом случае электроноакцепторный фенильный фрагмент во вторичном фосфиноксиде облегчает разрыв P-H связи точно так же, как арильные и гетарильные заместители в кетоне способствуют атаке атома фосфора на карбонильную группу.

На примере реакции дифенилфосфиноксида **17** с ацетофеноном **26** было показано, что в присутствии органических растворителей (толуол, ТГФ, 1,4-диоксан, MeCN, CH_2Cl_2) при 20-25^{o}C в течение 22 ч присоединение вторичных фосфиноксидов к кетонам протекало менее эффективно (Таблица

1.2, см. опыты 2-4 и 1), чем без растворителя, а в некоторых случаях не реализовывалось совсем (Таблица 1.2, опыты 5, 6).

Таблица 1.2. Реакция дифенилфосфиноксида с ацетофеноном в растворителях



Опыт	Растворитель	Гутмановское акцепторное число	Выход[a] **35a**, %
1	отсутствует	–	~ 100
2	Толуол	3.3	48[б]
3	ТГФ	8.0	23[б]
4	1,4-Диоксан	10.8	19
5	MeCN	18.9	следы
6	CH_2Cl_2	20.4	не образуется

[a] По данным ^{31}P ЯМР. [б] В реакционной смеси образуется также небольшое количество $Ph_2P(O)OH$.

Тот факт, что изученная реакция в отсутствие растворителя протекает быстрее и чище, возможно связан с особым взаимным сродством реагентов (вторичных фосфиноксидов и кетонов), которое обеспечивает специфическое ферментоподобное межмолекулярное переходное состояние, и, тем самым, открывает принципиальную возможность реализации согласованного гидрофосфорилирования двойной C=O связи. При этом, движущей силой процесса является, с одной стороны, потенциальная способность атома фосфора расширять свою координационную сферу, и высокая поляризуемость карбонильной группы кетонов - с другой. В таких, обратимо образующихся комплексах (промежуточных или переходных состояниях), атом фосфора ведет себя как организующий центр и процесс во многом схож с координационным катализом. В то же время, увеличение продолжительности реакции в случае применения растворителя, вероятно, связано с внедрением молекул растворителя в комплекс кетон/фосфиноксид, а также с уменьшением концентрации исходных реагентов. Это предположение также подтверждается приблизительной обратной корреляцией между выходом аддукта **35a** и Гутмановским акцепторным числом [87, 88] растворителя (см. таблицу 1.2.).

В результате был разработан экологически приемлемый и атом-экономный “зеленый“ метод синтеза функциональных третичных *α*-гидроксифосфиноксидов на основе некаталитической реакции присоединения вторичных фосфиноксидов к кетонам. Полученные третичные фосфиноксиды являются перспективными лигандами для металлокомплексов многофункционального назначения, экологически безопасными (не содержащими атомов галогена) антипиренами для дизайна полимерных материалов, а также важными строительными блоками в органическом и элементоорганическом синтезе.

1.2.4. Реакция винилирования *α*-гидроксифосфинхалькогенидов электронодефицитными ацетиленами: синтез виниловых эфиров

Функциональные виниловые эфиры активно используются как эффективные строительные блоки в органическом синтезе, например, для конструирования различных гетероциклических соединений [89-93] – производных фурана [89], тетрагидрофурана [90], пиридинов [93]. Они применяются также в пептидном синтезе [94]. На основе функциональных виниловых эфиров получены аналоги природных метаболитов [95, 96].

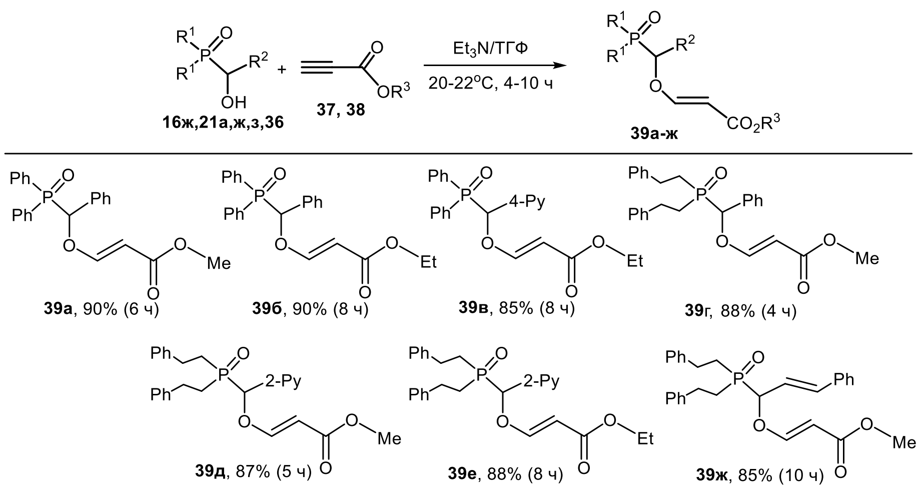
Однако данные о синтезе функциональных виниловых эфиров, содержащих фосфорильные группы, в литературе немногочисленны [97] и основаны на использовании высокочувствительных к влаге и кислороду воздуха галогенидов фосфора.

Мы разработали удобный подход к получению такого рода соединений на основе реакции винилирования доступных α-гидроксифосфинхалькогенидов электронодефицитными ацетиленами [98].

Эксперименты показали, что α-гидроксифосфиноксиды **16ж**, **21а**,**ж**,**з**, **36** реагируют с метил- и этилпропиолатами **37**, **38** при комнатной температуре (система Et_3N/ТГФ, 4-10 ч) регио- и стереоселективно, образуя *E*-изомеры моноаддуктов **39а-ж** с выходом 85-90%. Общность данного метода подтверждает успешное использование в реакции достаточно широкого ряда исходных α-гидроксифосфиноксидов, содержащих у атома фосфора фенильные и фенилэтильные заместители, а также различные группы (фенил, фенилэтенил, пиридил) при метанольном фрагменте CH(OH) (Схема 1.15).

Без триэтиламина изучаемая реакция не идет, что подтверждает ее нуклеофильный характер. В то же время, на примере α-гидроксифосфиноксида **21а** и метилпропиолата **37** мы показали, что винилирование возможно и при меньших концентрациях основного катализатора. Ожидаемый аддукт **39а** был получен в присутствии 10 мол% триэтиламина с выходом 84%. Однако время реакции в этом случае составило 14 ч (Схема 1.15, продукт **39а**).

Схема 1.15



Строение соединений **39а-ж** доказано методами мультиядерной ЯМР-спектроскопии, а также подтверждено данными РСА на примере соединения **39д** (рис. 1.5).

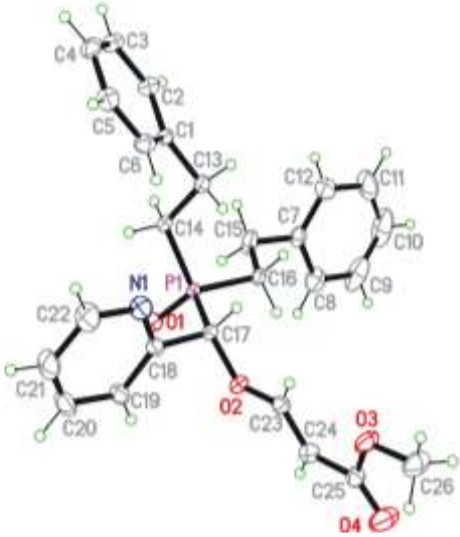


Рисунок 1.5. Молекулярная структура метил-(*E*)-3-[(ди(фенилэтил)фосфорил)(2-пиридинил)метокси]проп-2-еноата **39д**.

Геометрические параметры двух независимых молекул в пределах 3σ совпадают (исключение составляет минорная разупорядоченная часть) и соответствуют среднестатистическим величинам [99]. Атомы C17, O2, C23, C24, C25, O3, O4 лежат в одной плоскости в обеих независимых молекулах. Среднеквадратичное отклонение от плоскости, проведенной через все неводородные атомы, за исключением метильных групп, составляет 0.016 и 0.012 Å (для минорной части 0.099 Å) для двух независимых молекул соответственно. Метильные группы выходят из этих плоскостей на незначительную величину: 0.046(4), 0.037(6) Å (для минорной части 0.200(9) Å). В кристалле молекулы соединения **39д** образуют 3D супрамолекулярную архитектуру за счёт слабых водородных связей и H…π взаимодействий (расстояния от атомов H до центроидов соответствующих фенильных колец равны C4-H1…*π* 2.80 и C4A-H28…*π* 2.67 Å).

Таким образом, впервые была разработана новая удобная реакция винилирования *α*-гидроксифосфиноксидов электронодефицитными ацетиленами в присутствии такого широко используемого основания, как триэтиламин. Получаемые на основе этой методологии ранее неизвестные функциональные виниловые эфиры, содержащие фосфорорганические фрагменты, являются перспективными лигандами для дизайна металлокомплексов, прекурсоров лекарственных препаратов, а также представителями важного класса строительных блоков для органического и элементоорганического синтеза.

На основании полученных экспериментальных данных по изучению сравнительной реакционной способности вторичных фосфинхалькогенидов в реакциях с различными, в том числе функциональными, альдегидами в случае пиридилсодержащих фосфинхалькогенидов наблюдается заметное уменьшение времени реакции и, в ряде случаев, увеличение препаративного выхода целевых третичных гидроксифосфинхалькогенидов. Этот факт легко объясняется основно-каталитическим характером пиридинового цикла, приводящим к повышению РН-кислотности стартового фосфорцентрированного нуклеофила.

Кроме того, впервые была реализована реакция вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами и кетонами различного строения без какого-либо органического растворителя, что повышает как препаративную значимость разработанной реакции, так и общую привлекательность полученных фундаментальных результатов.

Также необходимо отметить факт впервые реализованной реакции винилирования гидроксифосфинхалькогенидов алкилпропиолатами, открывающей доступ к малоизученному классу виниловых эфиров, содержащих в своей структуре фрагменты вторичных фосфинхалькогенидов. Кроме того, вероятная схема протекания данной реакции предполагает образование моноаддуктов **39** через 1,3(4)-диполярные цвиттер-ионные интермедиаты (аддукты нейтральных нуклеофилов к тройной связи электронодефицитного ацетилена).

ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ NH-, OH- ИЛИ SH-ГРУППЫ (РЕАКЦИЯ ТИПА АТЕРТОНА-ТОДДА)

Наряду с широко применяемыми третичными фосфинхалькогенидами, другим важным классом фосфорорганических соединений являются производные халькогенофосфиновых кислот, а именно их амиды, эфиры и тиоэфиры. Среди них известны прекурсоры биологически активных препаратов [100, 101], лиганды для дизайна металлокомплексных соединений [102, 103], интермедиаты для получения полупроводниковых наноматериалов [104, 105], а также строительные блоки для органического и элементоорганического синтеза [106, 107].

Таким образом, на основании литературных данных о применении производных халькогенофосфиновых кислот, интерес к которым химиков-исследователей не ослабевает до настоящего времени, возникает необходимость поиска и разработки новых, атом-экономных, простых и экологически приемлемых методов синтеза данного класса элементоорганических соединений.

2.1. Реакции окислительного кросс-сочетания как удобный инструмент для направленного синтеза производных халькогенофосфиновых кислот (литературный обзор)

Несмотря на многогранность областей использования амидов, эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот, набор химических методов синтеза данного класса элементоорганических соединений находится в очень узком диапазоне. Реакции, лежащие в их основе, сводятся к стандартным реакциям нуклеофильного замещения хорошей уходящей группы при атоме фосфора с соответствующим образованием связи фосфор-гетероатом. Наиболее активно в качестве уходящей группы используется атом галогена, в частности хлора. Таким образом, в основе синтеза целевого производного халькогенофосфиновой кислоты лежат реакции галогенирования-дегалогенирования исходного фосфорилирующего субстрата.

Более рациональным и более перспективным выглядит применение в качестве уходящей группы атома водорода. Это позволяет избежать использования чувствительных к влаге и кислороду воздуха хлоридов фосфора. Однако исследования с использованием данного типа реакций тоже носят достаточно разрозненный характер.

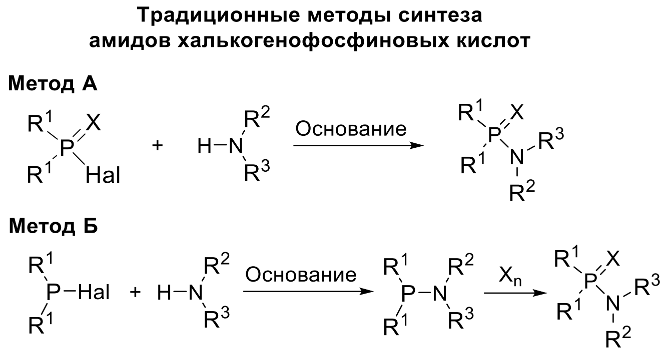
К реакциям такого типа относятся процессы окислительного кросс-сочетания различных PH-нуклеофилов с первичными и вторичными аминами, спиртами, фенолами, тиолами. При этом в качестве PH-нуклеофилов в синтезе амидов, эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот традиционно используются вторичные фосфинхалькогениды.

2.1.1. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами

Разработка реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами позволяет синтезировать в довольно широких пределах различные по своей структуре, в том числе функциональные, амиды халькогенофосфиновых кислот.

Необходимо отметить, что традиционные методы синтеза принципиально разделяются на два типа: первый – это реакции [106-108] аминов с различными хлорангидридами халькогенофосфиновых кислот (Схема 2.1, Метод А); второй, двухстадийный, основан на реакции [103, 109-111] хлорфосфинов с аминами и последующим окислением атома фосфора халькогенами до тетракоординированного состояния (Схема 2.1, Метод Б).

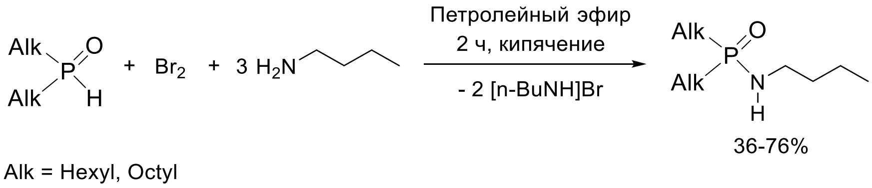
Схема 2.1



Другим простым и удобным подходом к получению амидов халькогенофосфиновых кислот являются процессы, использующие условия реакции Атертона-Тодда. Эта реакция была открыта и изучена на примере диалкилфосфитов [112]. Отличительной чертой данных реакций служит *in situ* галогенирование полигалогеналканами (наиболее широко применяется четыреххлористый углерод) PH-нуклеофила в присутствии основания (наиболее общепринятым является использование триэтиламина) с образованием соответствующего галогенангидрида фосфорной кислоты и последующая реакция нуклеофильного замещения атома галогена с участием молекулы амина. Кроме того, наряду с триэтиламином, в аналогичных реакциях очень часто используют двойной избыток исходного амина, который играет роль как нуклеофила, так и акцептора образующегося галогеноводорода.

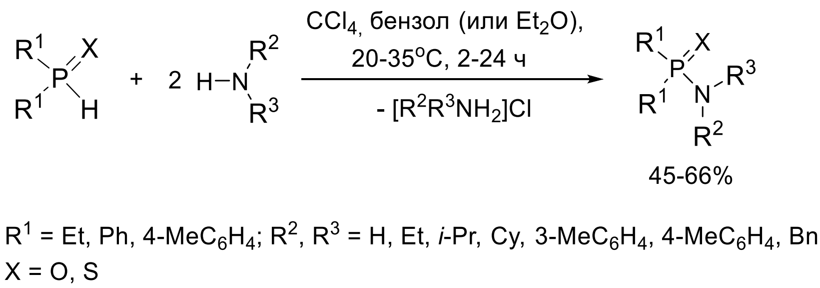
Первое упоминание о реакциях окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов с аминами можно найти в работе 1967 года по изучению реакции диалкилфосфиноксидов с *н*-бутиламином [113]. В качестве окислителя при этом использовался простой бром. Авторы указывают на то, что при проведении реакции с применением четырёххлористого углерода выходы целевых амидов диалкилфосфиновых кислот были низкими. Реакция успешно реализуется в среде кипящего петролейного эфира (40-60°C) в течение 2 ч в избытке *н*-бутиламина с образованием соответствующих амидов фосфиновых кислот с выходом 36-76% (Схема 2.2).

Схема 2.2



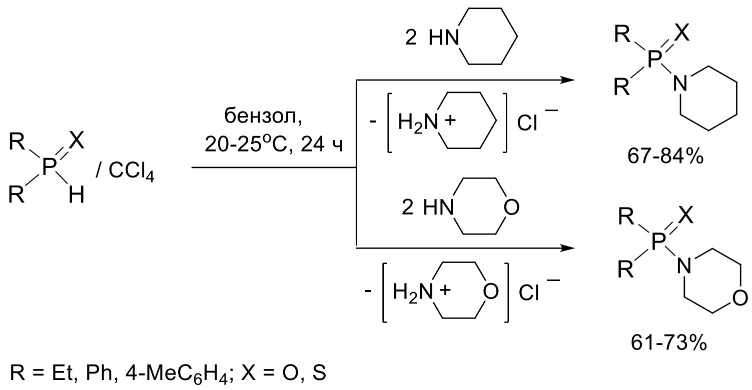
Позднее группе российских авторов [114, 115] удалось осуществить реакцию окислительного кросс-сочетания диалкил- и диарилфосфинхалькогенидов (оксидов, сульфидов) с первичными и вторичными аминами, содержащими алкильные, циклоалкильные, ароматические и гетероциклические группы, с применением в качестве окислителя четыреххлористого углерода. Данная реакция успешно реализуется при температуре 20-35^{o}C в среде бензола или диэтилового эфира в течение 2-24 ч с использованием двукратного мольного избытка амина. При этом образуются соответствующие амиды диорганилхалькогенофосфиновых кислот с выходом 45-74% (Схема 2.3). Необходимо отметить, что реализация реакции стала возможной в результате добавления в реакционную смесь органического растворителя. Также авторами в качестве полигалогеналкана наряду с четереххлористым углеродом применялся бромтрихлорметан.

Схема 2.3



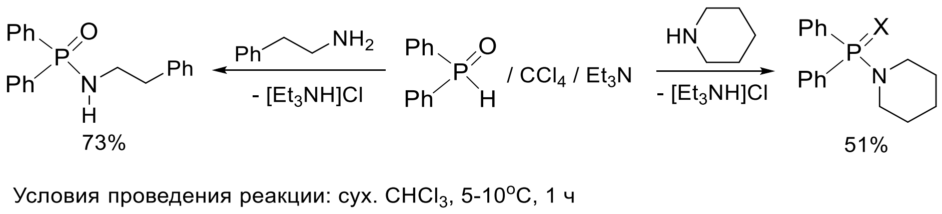
В аналогичных условиях [114, 115] в реакцию кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами были введены морфолин и пиперидин. Соответствующие амиды халькогенофосфиновых кислот были получены с препаративным выходом 67-84% (Схема 2.4).

Схема 2.4



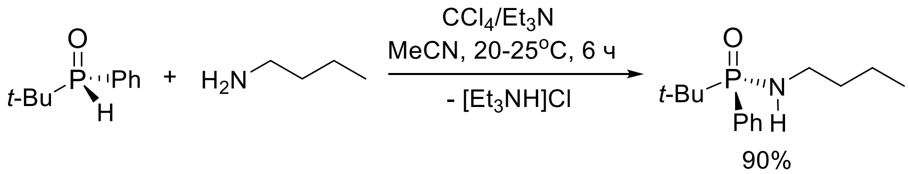
В 2012 году в журнале Heteroatom Chemistry была опубликована статья, посвященная изучению реакций окислительного кросс-сочетания различных PH-нуклеофилов с аминами с использованием в качестве окислителя четыреххлористого углерода, а в качестве акцептора хлористого водорода – триэтиламина [116]. При этом среди различных исследованных фосфорцентрированных нуклеофилов был и дифенилфосфиноксид. Процесс был реализован при 5-10°С в среде сухого хлороформа в течение 1 ч с образованием соответствующих амидов дифенилфосфиновой кислоты с выходом 51-73% (Схема 2.5). Необходимо отметить, что из большого набора известных доступных аминов авторами использовались лишь пиперидин и 2-фенилэтиламин.

Схема 2.5



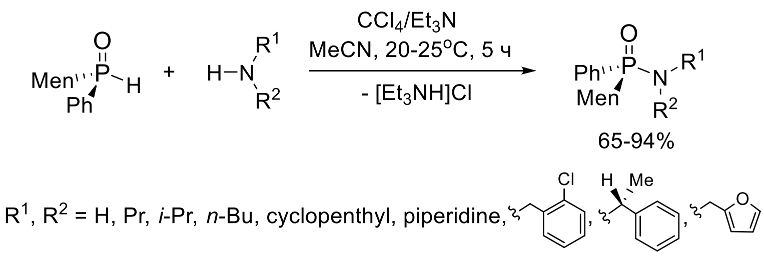
В работе 2010 года, опубликованной в Journal of Organic Chemistry, приводятся данные по изучению реакций окислительного кросс-сочетания различных несимметричных *P*-центрированных субстратов с аминами, спиртами и тиолами в системе CCl_4/Et_3N [117]. Главным отличием исследуемых в работе реакций стала строгая инверсия конфигурации атома фосфора на противоположную в конечном синтезируемом амиде. При этом в качестве фосфорилирующих реагентов использовались, главным образом, несимметричные фосфинаты, среди вторичных фосфиноксидов применялся исключительно *трет*-бутилфенилфосфиноксид *S*-конфигурации. Его реакция с *н*-бутиламином протекает в среде ацетонитрила при комнатной температуре в течение 6 ч с образованием соответствующего амида (выход 90%) фосфиновой кислоты *R*-конфигурации (Схема 2.6). Данный результат окислительного кросс-сочетания позволяет отнести реакцию замещения галогена (вторую стадию процесса) при атоме фосфора к типу S_N2 замещения.

Схема 2.6



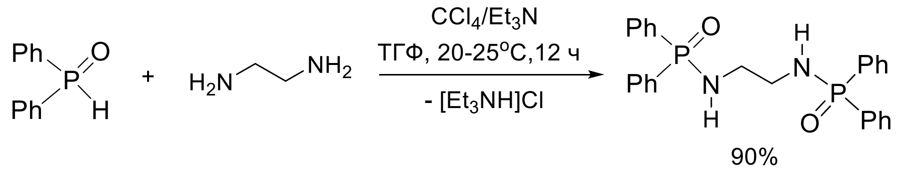
Аналогичный результат был получен группой китайских авторов [118] при изучении окислительного кросс-сочетания *R*-ментилфенилфосфиноксида с различными первичными аминами, среди вторичных аминов был пиперидин. Реакция успешно реализуется в среде ацетонитрила при комнатной температуре в течение 5 ч, приводя к образованию соответствующих амидов диорганилфосфиновой кислоты *S*-конфигурации с препаративным выходом 65-94% (Схема 2.7).

Схема 2.7



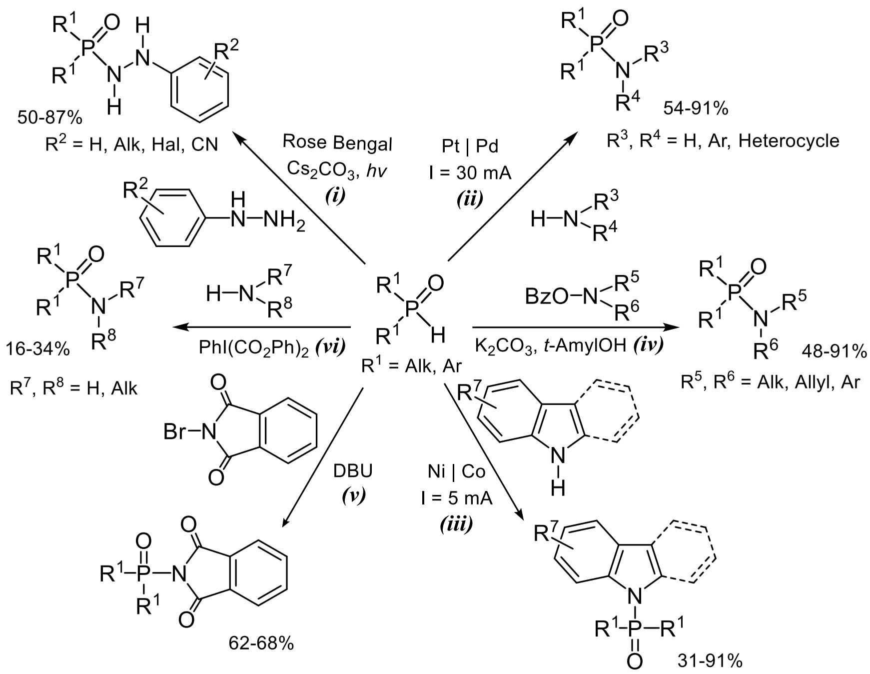
Исходя из анализа литературы, в реакции окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами наряду с различными первичными и вторичными аминами могут быть введены и диамины. Так, в работе [119] был описан единичный пример окислительного кросс-сочетания дифенилфосфиноксида с этилендиамином. Реакция реализуется при соотношении фосфиноксид:диамин – 1:2 в системе CCl_4/Et_3N в среде ТГФ за 12 ч при комнатной температуре с образованием соответствующего диамида дифенилфосфиновой кислоты с препаративным выходом 90% (Схема 2.8).

Схема 2.8



Также необходимо отметить, что наряду с описанными литературными данными существуют ещё несколько разрозненных и одиночных публикаций, посвященных направленному синтезу амидов халькогенофосфиновых кислот (Схема 2.9). Так, известно [120] фотокаталитическое кросс-сочетание дифенилфосфиноксида с арилгидразинами (Схема 2.9, *i*), протекающее в системе Cs_2CO_3/Rose Bengal (бенгальский розовый – ксантеновый краситель). В работе [121] описано электрохимическое кросс-сочетание (Pt/Pd) арилфосфиноксидов с различными первичными, вторичными и насыщенными гетероциклическими аминами (Схема 2.9, *ii*). Наряду с простыми аминами в условиях электрохимической активации (Ni/Co) в реакцию с вторичными фосфиноксидами (Схема 2.9, *iii*) с образованием соответствующих амидов вступают индолы и карбазолы [122]. Группой китайских авторов [123] была реализована реакция сочетания вторичных фосфиноксидов с *O*-бензоилгидроксиламинами (Схема 2.9, *iv*) в системе K_2CO_3/*трет*-амиловый спирт/O_2(воздуха). В статье [124] приводятся данные о возможном проведении реакции кросс-сочетания диарилфосфиноксидов с бромсукцинимидом с применением ДБУ как основания (Схема 2.9, *v*). Также в литературе есть примеры использования соединений гипервалентного йода (Схема 2.9, *vi*), в частности [ди(бензоилокси)йод]бензола в процессах кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов с первичными и вторичными аминами [125].

Схема 2.9



Таким образом, анализ литературных данных по известным модификациям реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами свидетельствует как об очень малом наборе фосфорилирующих субстратов, так и об ограниченном числе стартовых аминов (в основном, алифатического ряда и реже - циклического). При этом интерес к реакциям окислительного кросс-сочетания подобного типа не ослабевает до настоящего времени.

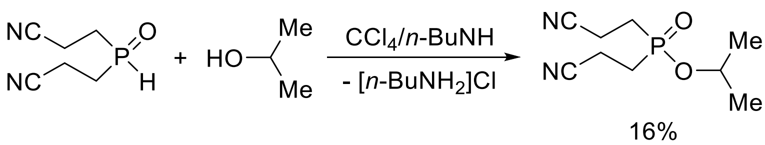
2.1.2. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и тиолами

Наравне с амидами, в литературе имеется достаточно большое количество данных, посвященных применению эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот.

Однако, как и для амидов, широкому применению эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот не способствует ограниченное число известных подходов к синтезу данного типа фосфорорганических соединений. Аналогично амидам, здесь превалируют два типа методов (Схема 2.1): (*i*) реакция готовых галогенангидридов диорганилхалькогенофосфиновых кислот со спиртами или тиолами [126-128] в присутствии основания и (*ii*) реакция хлорфосфинов со спиртами или тиолами [129-131] и последующее окисление элементными халькогенами промежуточных соединений трехвалентного фосфора до соответствующих производных эфиров и тиоэфиров. Однако, как и для аминов, альтернативой этим методам является окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами или тиолами по типу реакции Атертона-Тодда.

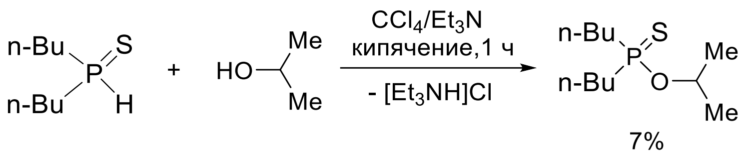
К первому упоминанию известных примеров окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами относится работа [132] 1961 года, опубликованная в Journal of Organic Chemistry и посвященная изучению реакционной способности бис(2-цианоэтил)фосфиноксида в наиболее известных для данного типа фосфорорганических соединений реакциях. Так, реакция бис(2-цианоэтил)фосфиноксида с изопропанолом протекает в системе CCl_4/*n*-Bu_2NH, при этом наблюдался значительный экзотермический эффект и температура реакции поднималась до 55-60°C (Схема 2.10). Целевой диизопропиловый эфир был выделен с препаративным выходом всего лишь 16%.

Схема 2.10



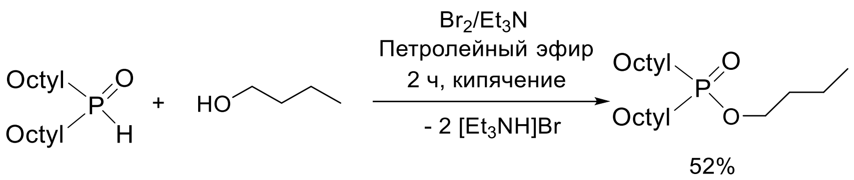
Годом позже, в 1962 году в этом же журнале была опубликована статья, посвященная исследованию реакционной способности вторичных фосфинсульфидов [45]. Оказалось, что дибутилфосфинсульфид реагирует с изопропанолом в системе CCl_4/Et_3N при кипячении в течение 1 ч с образованием целевого изопропилового эфира дибутилтиофосфиновой кислоты с выходом 7% (Схема 2.11). Отмечается, что выход сырого продукта составляет 34%, однако значительные потери происходили при выделении его индивидуально перегонкой в вакууме.

Схема 2.11



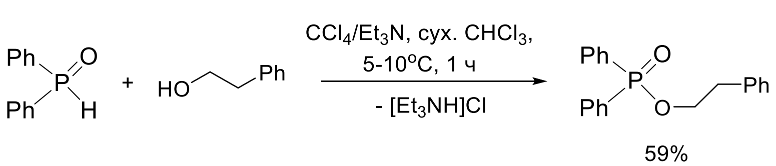
В работе [113] (дополнительно см. раздел 2.1.1) было показано, что в качестве окислителя в реакциях вторичных фосфиноксидов со спиртами может успешно применяться элементный бром. Оказалось, что диоктилфосфиноксид успешно вступает во взаимодействие с *н*-бутанолом в присутствии системы Br_2/Et_3N при кипячении в среде петролейного эфира с образованием соответствующего бутилового эфира диоктилфосфиновой кислоты с выходом 52% (Схема 2.12).

Схема 2.12



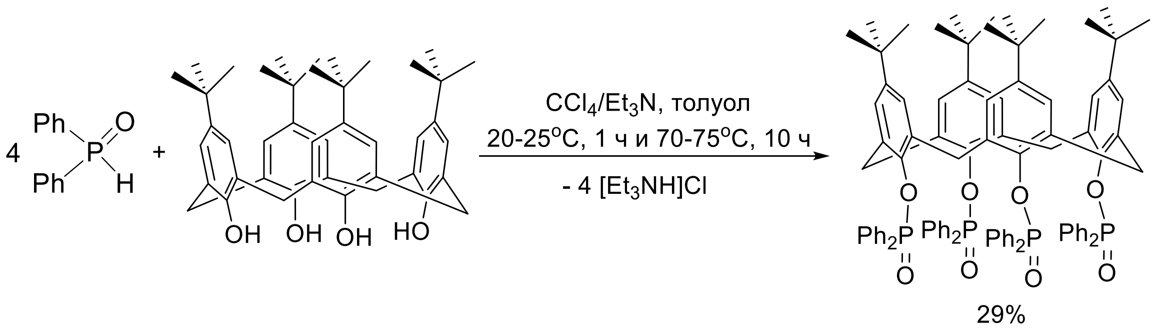
Единичный пример окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов со спиртами описан в работе [116], посвященной изучению реакции типа Атертона-Тодда с участием различных PH-содержащих субстратов. Так была осуществлена реакция дифенилфосфиноксида с 2-фенилэтанолом при 5-10ºC в среде сухого хлороформа в течение 1 ч с образованием соответствующего эфира дифенилфосфиновой кислоты с выходом 59% (Схема 2.13).

Схема 2.13



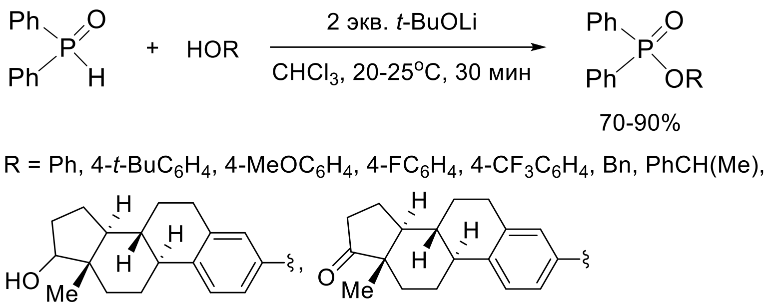
Наряду с простыми алифатическими спиртами в реакцию окислительного кросс-сочетания со вторичными фосфиноксидами могут успешно вступать функциональные фенолы [133]. На примере реакции дифенилфосфиноксида с каликсаренами, содержащими НО-группы фенольного типа, было показано, что фосфоролирование каликсарена протекает в системе CCl_4/Et_3N в среде толуола с образованием целевого эфира дифенилфосфиновой кислоты, выход которого составляет 29% (Схема 2.14). Авторы варьировали температуру и время реакции: 3 ч при 20-25°С и 10 ч при 70-75°С.

Схема 2.14



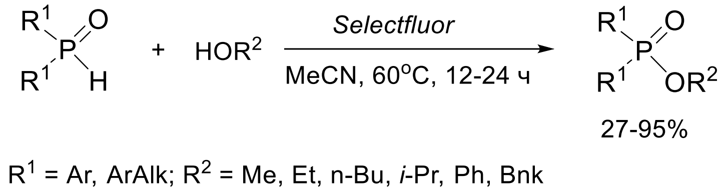
Однако, несмотря на ряд вышеописанных работ, данные о реакциях окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами носят фрагментарный характер. Наиболее подробно данное направление получило свое развитие в работе 2015 года [134], где была изучена реакция кросс-сочетания дифенилфосфиноксида со спиртами и замещенными фенолами. Главным отличием этого исследования стало использование $CHCl_3$ в качестве окислителя и *t*-BuOLi как эффективного основания. Процесс успешно реализуется при двукратном мольном избытке вторичного фосфиноксида при комнатной температуре с использованием $CHCl_3$ как реагента и растворителя в течение 30 мин с образованием соответствующих эфиров дифенилфосфиновой кислоты с препаративным выходом 70-90% (Схема 2.15). Необходимо отметить, что в качестве спиртов авторами были использованы, в том числе биологически активные эстрадиол и эстрон.

Схема 2.15



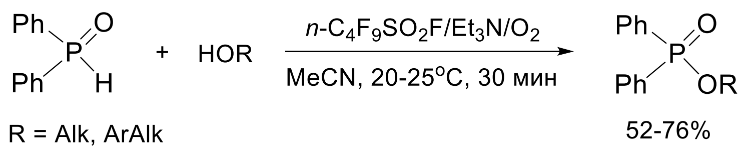
Наряду с такими традиционными окислителями, как полигалогеналканы (суть которых заключается в галогенировании исходного вторичного фосфиноксида и образовании соответствующего галогенангидрида халькогенофосфиновой кислоты), в качестве эффективного галогенирующего агента может выступать *Selectfluor*, который представляет собой соль DABCO с атомом фтора, связанным непосредственно донорно-акцепторной связью с атомом азота. При этом атом фтора имеет положительный заряд. В работе [135] была описана реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов со спиртами и фенолами, где в качестве нуклеофила использовалась также вода. Эксперименты показали, что вторичные фосфиноксиды реагируют со спиртами или фенолами в присутствии Selectfluor в растворе MeCN при 60°C за 12-24 ч с образованием соответствующих эфиров диорганилфосфиновых кислот с препаративным выходом 27-95% (Схема 2.16). Основной функцией Selectfluor является фторирование стартового вторичного фосфиноксида до фторангидрида фосфиновой кислоты, который авторы выделяют при проведении реакции без НО-нуклеофила с хорошим препаративным выходом. Ключевой стадией вероятной схемы фторирования является галогенофильная атака атома фосфора, при этом в исходном *Selectfluor* атом фтора обменивается на атом водорода, в результате чего образуется соответствующая аммонийная соль.

Схема 2.16



Обращает на себя внимание работа 2017 года, опубликованная в журнале Tetrahedron [136]. В ней была изучена реакция окислительного кросс-сочетания дифенилфосфиноксида с различными спиртами, в первую очередь алифатическими, протекающая в присутствии такой сложной системы, как n-$C_4F_9SO_2F/Et_3N/O_2$. Данное кросс-сочетание происходит при комнатной температуре в растворе MeCN в течение 30 мин с образованием целевых эфиров дифенилфосфиновой кислоты с выходом 52-76% (Схема 2.17). Функция перфторсульфанилфторида заключается в образовании промежуточного эфира сульфокислоты, в котором атом фосфора имеет трехкоординированное состояние. При этом кислород окисляет его до тетракоординированной формы. Завершается процесс простым нуклеофильным замещением остатка сульфокислоты на фрагмент исходного спирта.

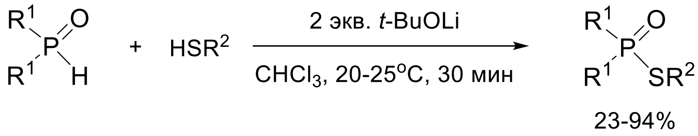
Схема 2.17



Все процитированные выше работы относятся к реакциям окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и фенолами в присутстии тех или иных окислителей. При этом данные об участии в этих реакциях тиолов резко ограничены [134, 137].

В работе 2015 года [134], где также в реакцию вводились спирты и фенолы (Схема 2.15), было показано, что вторичные фосфиноксиды реагируют с тиолами в системе $CHCl_3$/t-BuOLi при комнатной температуре с образованием соответствующих тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот с препаративным выходом 23-94% (Схема 2.18). Следует сказать, что реакция была выполнена, главным образом, для тиофенола и его замещенных.

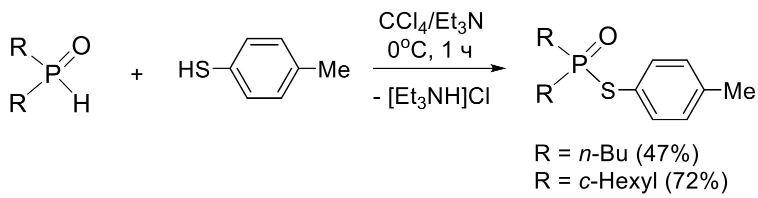
Схема 2.18



R^1 = *n*-Bu, Cy, Ph, 4-MeC_6H_4; R^2 = Octyl, Cy, Ph, 4-*t*-BuC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$AcNHC_6H_4$, 4-FC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 1-Naphtyl

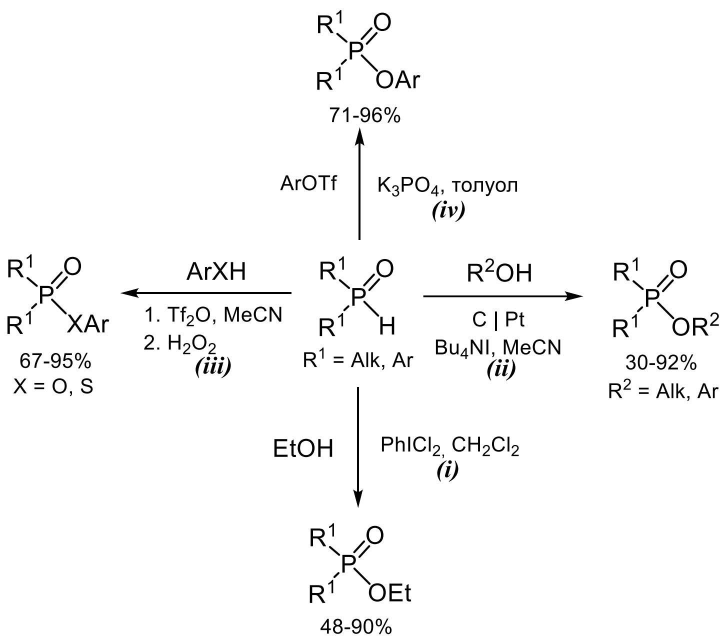
Необходимо отметить также, что в классических условиях проведения реакции типа Атертона-Тодда имеется, насколько нам известно, всего лишь один пример использования тиолов [137]. В работе была осуществлена реакция окислительного кросс-сочетания дибутил- и дициклогексилфосфиноксидов с 4-толилтиолом. Процесс реализуется при охлаждении до 0ºС в течение 1 ч с образованием соответствующих тиоэфиров фосфиновых кислот с препаративным выходом 41-72% (Схема 2.19).

Схема 2.19



Наряду с имеющимися данными по реакциям окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и тиолами в литературе присутствует ряд публикаций, посвященных направленному синтезу эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот и не относящихся напрямую к методам перечисленным выше (Схема 2.20). В работе [138] была изучена реакция кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов со спиртами и фенолами с использованием (дихлориод)бензола как окислителя (Схема 2.20, *i*). Также известны случаи применения электрохимического окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов со спиртами (Схема 2.20, *ii*) для направленного синтеза эфиров фосфиновых кислот [139]. В статье 2018 года, опубликованной в журнале Organic & Biomolecular Chemistry, было показано участие ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (Tf_2O) как активатора реакции вторичных фосфиноксидов с фенолами и тиофенолами (Схема 2.20, *iii*), при этом сам процесс идет по схеме электрофильного замещения при атоме фосфора [140]. Также недавно [141] был реализован синтез эфиров фосфиновых кислот на основе реакции вторичных фосфиноксидов с арилтрифлатами с использованием фосфата калия (K_3PO_4) как основания (Схема 2.20, *iv*).

Схема 2.20



Таким образом, как и для аминов, благодаря разработке реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов со спиртами и тиолами, был открыт доступ к направленному синтезу эфиров и тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот - востребованному классу фосфорорганических соединений.

В заключение, из анализа литературных данных следует, что, несмотря на значительный интерес к окислительному кросс-сочетанию вторичных фосфинхалькогенидов с аминами, спиртами и тиолами, до настоящего времени не было систематических исследований подобного типа реакций. В качестве фосфорилирующих агентов применялись, главным образом, вторичные фосфиноксиды, использование же вторичных фосфинсульфидов ограничивалось единичными примерами, а данные об участии вторичных фосфинселенидов в этих реакциях отсутствовали вообще. В основной массе литературных данных в качестве окислителей использовались полигалогеналканы (CCl_4, $CBrCl_3$ и $CHCl_3$), однако эти работы носят разрозненный характер.

Неплохой субстратный охват представлен для первичных и вторичных аминов. Довольно систематически изучено применение спиртов и фенолов, однако отсутствуют данные об использовании функциональных спиртов и фенолов, в том числе содержащих в своей структуре фармакофорные группы. Использование тиолов представлено всего одной работой.

Важно отметить также, что в качестве окислителей в литературе часто используются труднодоступные и неустойчивые галогенирующие агенты вместо общепринятых, таких как четыреххлористый углерод. Это уменьшает привлекательность и препаративную ценность разрабатываемых в этих работах методов синтеза производных халькогенофосфиновых кислот.

2.2. ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДОВ С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ NH-, OH- ИЛИ SH-ГРУППЫ, В СИСТЕМЕ CCl_4/Et_3N

Из обзора литературы следует, что изучение реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими NH-, OH- или SH-функции, не является общим и не носит систематического характера. Кроме того, отсутствуют какие-либо данные об использовании вторичных фосфинселенидов в подобных реакциях. Поэтому поиск и систематическая разработка реакций окислительного кросс-сочетания типа Атертона-Тодда несомненно является очень важным и актуальным направлением в фосфорорганической химии.

2.2.1. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами

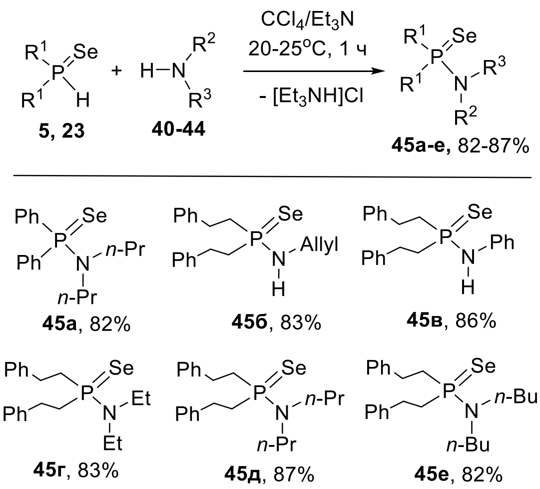
Анализ литературных данных показал, что реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами, протекающие в системе CCl_4/Et_3N, описаны довольно поверхностно и не имеют общего характера. Нашей задачей стало определение границ применимости данного типа кросс-сочетания, в первую очередь, для вторичных фосфинселенидов, которые ранее не исследовались в этих реакциях.

Актуальность данного направления исследования обусловлена также тем, что амиды халькогенофосфиновых кислот широко используются как лиганды для дизайна металлокомплексных соединений [102, 103], прекурсоры биологически активных препаратов [100, 101], а также как строительные блоки для органического и элементоорганического синтеза [106, 107]. Всевозрастающий интерес вызывают также амиды селенофосфиновых кислот, используемые в синтезе металлокомплексных соединений для применения в самых различных областях. Так, например, комплексы амидов с переходными металлами (Ti, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn, Cd) используются как “single-source” прекурсоры для наноразмерных селенидов металлов [104, 105, 142].

Мы нашли, что вторичные фосфинселениды успешно вступают в реакцию окислительного кросс-сочетания с аминами и диаминами с использованием системы CCl_4/Et_3N [143].

Эксперименты показали, что вторичные фосфинселениды **5**, **23** реагируют с первичными и вторичными аминами **40-44** в системе CCl_4/Et_3N в мягких условиях (20-25°C, 1 ч) образуя амиды дифенил- и бис(2-фенилэтил)селенофосфиновых кислот **45а-е** с препаративным выходом 82-87% (Схема 2.21).

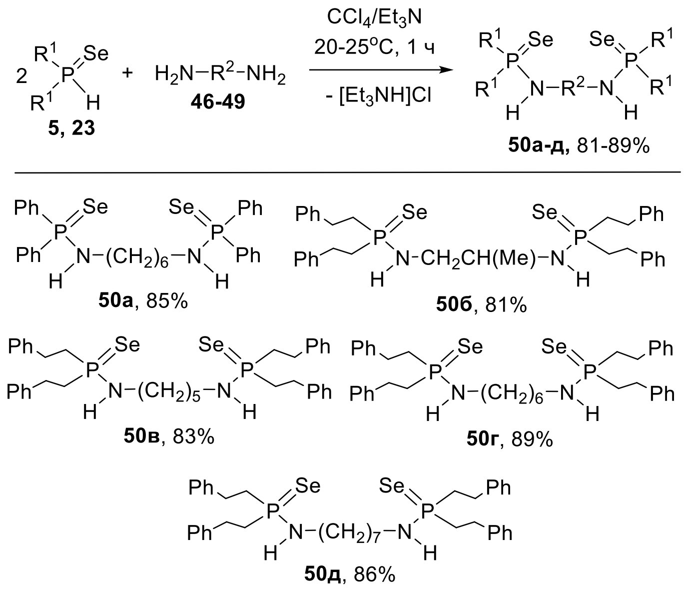
Схема 2.21



Исследованная реакция кросс-сочетания носит общий характер как по вторичным фосфинселенидам с арил- и арилалкильными заместителями, так и по различным первичным и вторичным аминам, включая ненасыщенные. Кроме того, общий характер реакции также подчеркивается использованием в ней первичных диаминов.

Например, в мягких условиях (20-25°C, 1 ч) первичные диамины **46-49** реагируют с двумя эквивалентами вторичных фосфинселенидов **5**, **23** в системе CCl_4/Et_3N, образуя соответствующие диамиды **50а-д** с выходом 81-89% (Схема 2.22).

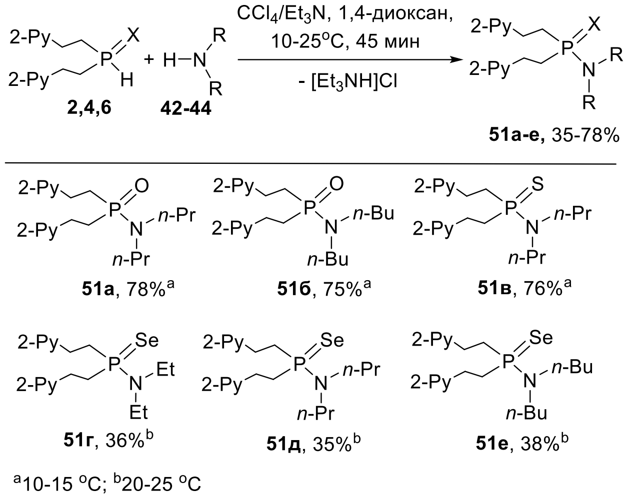
Схема 2.22



С целью дальнейшего расширения синтетического потенциала разработанной методологии нами было изучено поведение функциональных вторичных фосфинхалькогенидов, содержащих пиридиновые циклы, в реакциях с аминами в окислительной системе CCl_4/Et_3N [144].

Впервые была разработана реакция окислительного кросс-сочетания бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида **2**, -сульфида **4** и -селенида **6** с вторичными аминами **42-44** в системе CCl_4/Et_3N. Эксперименты показали, что изучаемая реакция фосфорилирования аминов **42-44** протекает в мягких условиях (10-23°C, 45 мин, диоксан) и приводит к амидам бис[2-(2-пиридил)этил]халькогенофосфиновых кислот **51а-е**, препаративный выход которых 35-78% (Схема 2.23).

Схема 2.23



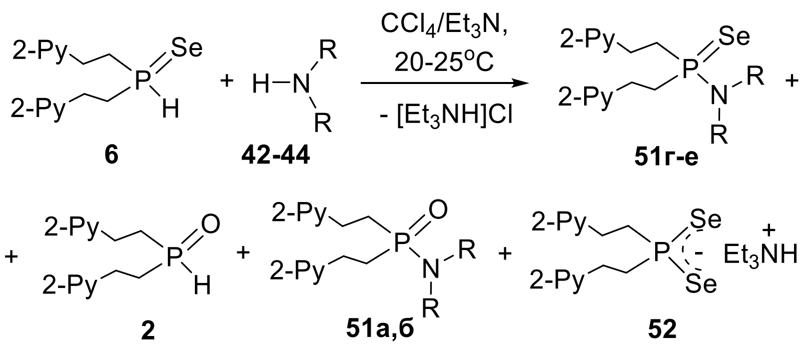
Необходимо отметить, что количество CCl_4 было строго ограничено применением его как реагента (на 1 ммоль вторичного фосфинхалькогенида количество CCl_4 составляло 1 ммоль). В свою очередь, при проведении опытов с использованием четыреххлористого углерода как растворителя в реакционной смеси (по данным ЯМР ^{31}P) наблюдалось образование значительного количества сигналов неидентифицированных фосфорорганических продуктов. По-видимому, пиридиновый цикл, являясь хорошим основанием, катализирует реакцию хлорирования PH-связи исходного вторичного фосфиноксида, а образующийся при этом хлорангидрид претерпевает ряд дальнейших превращений, например, гидролиз следами воды с образованием соответствующих фосфиновых кислот.

Из полученных данных следует, что вторичные фосфиноксид **2** и фосфинсульфид **4** реагируют с аминами **43**, **44** в системе CCl_4/Et_3N при температуре 10-12ºC, селективно образуя соответствующие амиды **51а-в** с препаративным выходом 75-78%.

В то же время при использовании в этой реакции фосфинселенида **6** селективность процесса резко снижается. Это приводит не только к уменьшению выхода (более чем в 4 раза) целевых амидов бис[2-(2-пиридил)этил]селенофосфиновой кислоты **51г-е**, но и к образованию еще пяти побочных фосфорорганических соединений (данные спектров ЯМР ^{31}P).

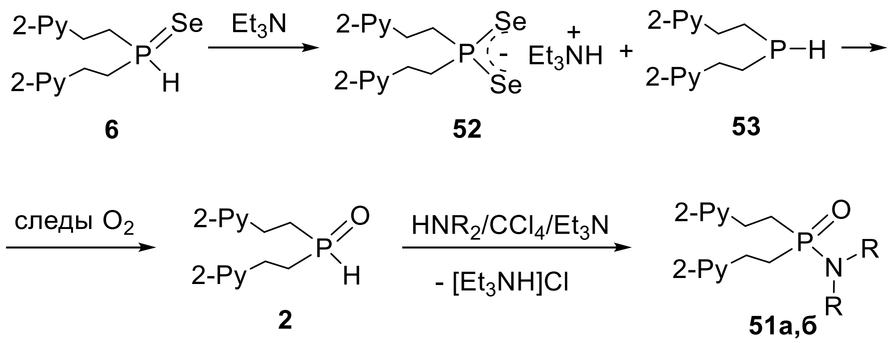
Проведение реакции фосфинселенида **6** с аминами **42-44** в системе CCl_4/Et_3N при комнатной температуре (20-25°С) позволило повысить выход амидов **51г-е** до 35-38% (Схема 2.23). В реакционной смеси также были идентифицированы вторичный фосфиноксид **2**, амиды бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты **51а**,**б** и диселенофосфинат триэтиламмония **52** (Схема 2.24).

Схема 2.24



Образование побочных продуктов в изучаемой реакции обусловлено конкурирующим процессом образования диселенофосфината триэтиламмония **52** и вторичного бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **53** [145] (Схема 2.25). Последний (вероятно, в присутствии следов кислорода воздуха) окисляется до вторичного бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида **2**, который в системе CCl_4/Et_3N фосфорилирует вторичные амины **42-44**, давая амиды бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты **51а**,**б**.

Схема 2.25



Образование диселенофосфината **52** и фосфина **53** из вторичного фосфинселенида **6** и триэтиламина подтверждено нами экспериментально. При этом не описанный ранее диселенофосфинат **52** был синтезирован с выходом 82% по известному методу [145].

Таким образом, на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинселенидов с аминами и диаминами была получена первая фундаментальная информация о возможности применения данной методологии для направленного синтеза амидов и диамидов диорганилселенофосфиновых кислот. Также впервые в эту реакцию были вовлечены функциональные вторичные фосфинхалькогениды, содержащие фармакофорные пиридиновые фрагменты.

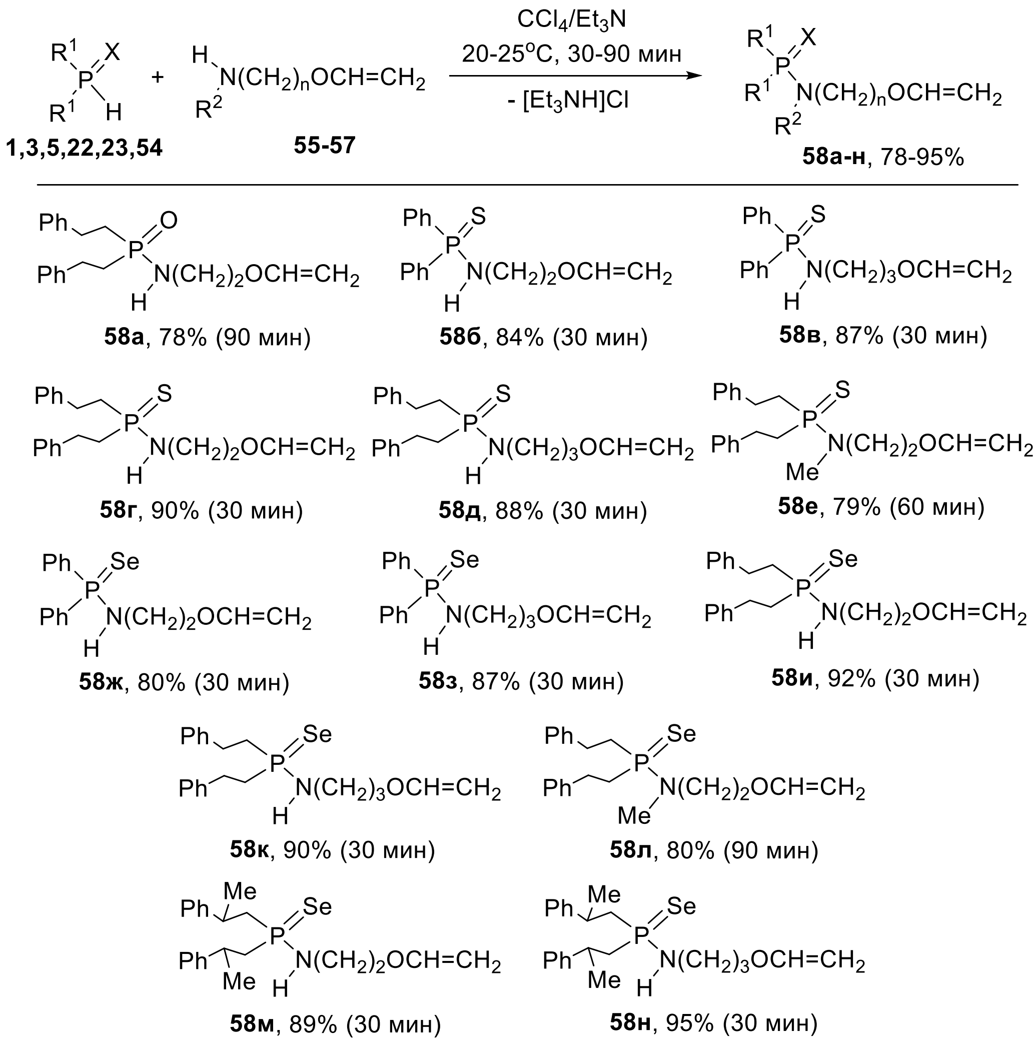
2.2.2. Реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с винилоксиалкиламинами в системе CCl_4/Et_3N: удобный подход к новому семейству функциональных амидов халькогенофосфиновых кислот

С целью разработки удобного метода синтеза функциональных амидов халькогенофосфиновых кислот, содержащих реакционноспособные винилоксигруппы, была изучена реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с винилоксиалкиламинами в системе CCl_4/Et_3N [146].

Результат реакции винилоксиалкиламинов с вторичными фосфинхалькогенидами не был однозначен. Теоретически она могла протекать либо по схеме окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с NH-группой винилоксиалкиламинов в системе CCl_4/Et_3N [143], либо по схеме присоединение вторичных фосфинхалькогенидов по винилоксигруппе [147]. Кроме того, известно, что виниловые эфиры вступают в реакцию с CCl_4 в аналогичных условиях [148].

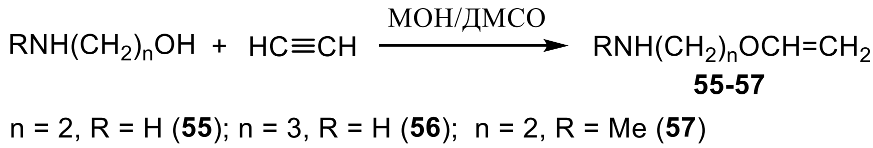
Эксперименты показали, что вторичные фосфиноксид **1**, фосфинсульфиды **3**, **22** и фосфинселениды **5**, **23**, **54** реагируют с винилоксиалкиламинами **55-57** в системе CCl_4/Et_3N в мягких условиях (комнатная температура, 0.5-1.5 ч, аргон), образуя хемоселективно амиды халькогенофосфиновых кислот **58а-н** с препаративным выходом 78-95% (Схема 2.26).

Схема 2.26



Необходимо отметить, что исходные винилоксиалкиламины **55-57** легко получаются винилированием аминоспиртов в суперосновной системе (МОН-ДМСО) (Схема 2.27) [149, 150].

Схема 2.27



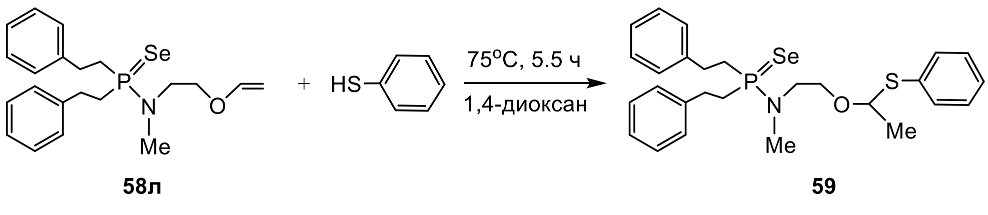
Исследованная реакция носит общий характер как по вторичным фосфинхалькогенидам **1**, **3**, **5**, **22**, **23**, **54**, содержащим арильные и арилалкильные заместители, так и по первичным **55**, **56** и вторичным **57** аминам. Полученные результаты показали, что реакционная способность вторичных фосфинхалькогенидов **1-6** с аминами **55-57** уменьшается в ряду: вторичные фосфинселениды ≥ вторичные фосфинсульфиды > вторичные фосфиноксиды (Схема 2.26, продукты **58а**,**г**,**и**).

Полученные амиды, содержащие реакционноспособные винилоксигруппы, в первую очередь интересны для дальнейшего использования в качестве строительных блоков в органическом и элементоорганическом синтезе.

С целью развития дальнейшего синтетического потенциала полученных амидов халькогенофосфиновых кислот нами была изучена реакция электрофильного присоединения тиолов к винилоксигруппе этих соединений.

На примере тиофенола и амида **58л** было показано (Схема 2.28), что тиолы присоединяются к винилоксиалкиламидам халькогенофосфиновых кислот при 75°C (5.5 ч, диоксан) образуя аддукты Марковниковского строения **59** с хорошим выходом (70%, не оптимизирован).

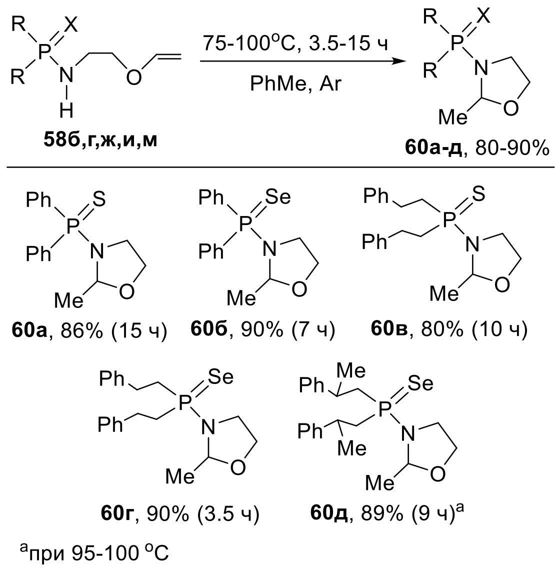
Схема 2.28



Неожиданным оказалось то, что при попытке выделения целевых амидов *N*-[2-(винилокси)этил]диорганилхалькогенофосфиновых кислот методом перекристаллизации из гексана, мы обнаружили образование 3-(диорганилхалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидинов – продуктов внутримолекулярного присоединения NH-фрагмента к винилоксигруппе. Данное направление было успешно реализовано в препаративном виде [151].

Эксперименты показали, что амиды *N*-[2-(винилокси)этил]диорганилхалькогенофосфиновых кислот **58б**,**г**,**ж**,**и**,**м** при нагревании (75-100ºС, 3.5-15 ч, толуол, инертная атмосфера) в результате внутримолекулярного присоединения NH-группы амидной функции к винилоксигруппе изомеризуются в 3-(диорганилхалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидины **60а-д** с препаративным выходом 80-90% (Схема 2.29).

Схема 2.29



Мониторинг реакции осуществляли с помощью спектроскопии ^{31}P ЯМР по степени уменьшения интегральной интенсивности сигналов исходных соединений **58б**,**г**,**ж**,**и**,**м** (~58-66 м.д.) и синхронному увеличению интегральной интенсивности сигналов образующихся *N*-фосфорилированных 2-метил-1,3-оксазолидинов **60а-д** в области 64-72 м.д.

Строение соединений **60а-д** доказано методами мультиядерной ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, ^{77}Se и двумерной спектроскопии ЯМР HMBC, HSQC ^{13}C-^{1}H и HMBC ^{15}N-^{1}H. В двумерных спектрах HMBC ^{15}N-^{1}H этих соединений наблюдаются кросс-пики атома азота с протонами метильной и OCH_2-групп, а также с протонами PCH_2-фрагмента.

Кроме того, строение фосфорилированных 1,3-оксазолидинов подтверждено данными РСА (на примере 1,3-оксазолидина **60а**).

На рис. 2.1 показано пространственное строение одной из двух независимых молекул соединения **60a** по данным РСА. Фенильные циклы – плоские, пятичленные имеют конформацию слегка искажённых конвертов. В кристаллической упаковке молекул соединения **60a** не наблюдается сокращённых ван-дер-ваальсовых контактов. Стоит отметить многочисленные межмолекулярные H…π взаимодействия (расстояния от атомов H до плоскостей соседних π-систем находятся в диапазоне от 2.74 до 2.94 Å).

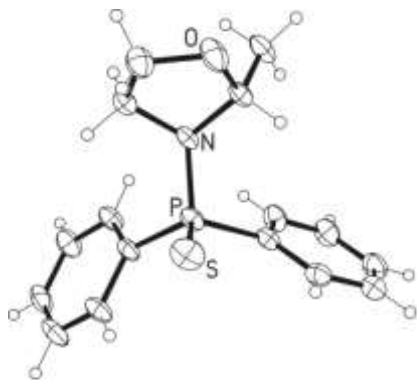


Рисунок 2.1. Пространственное строение одной из двух независимых молекул соединения **60a** по данным РСА.

В ходе проведенных исследований была получена фундаментальная информация о реакционной способности винилоксиалкиламинов в реакции окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами. В результате синтезирован ряд ранее неизвестных амидов халькогенофосфиновых кислот, содержащих винилоксигруппы, перспективных лигандов для дизайна металлокомплексов, прекурсоров биологически активных соединений, а также строительных блоков для органического и элементоорганического синтеза.

Показано, что полученные винилоксиалкиламиды могут быть успешно использованы в качестве строительных блоков в органическом синтезе. Так, реакцией внутримолекулярной циклизации амидов *N*-[2-(винилокси)этил]диорганилхалькогенофосфиновых кислот нами были синтезированы 3-(диорганилхалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-

оксазолидины; осуществлено электрофильное присоединение тиофенола по винилоксигруппе.

2.2.3. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и фенолами в системе CCl_4/Et_3N

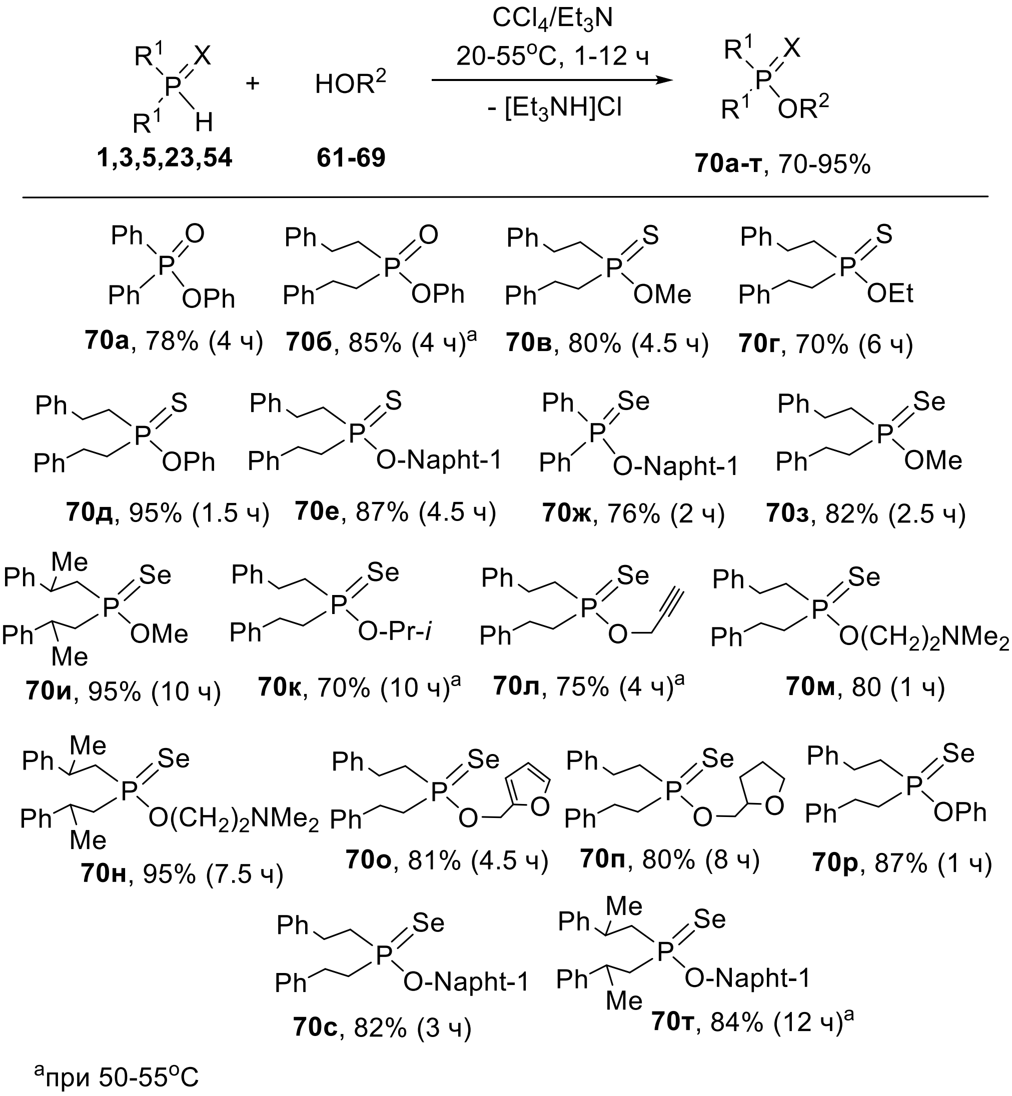
Первичный скрининг реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами в системе CCl_4/Et_3N позволил определить принципиальную возможность распространения данной методологии на другие субстраты, в первую очередь, спирты и фенолы.

Необходимо отметить, что химия эфиров халькогенофосфиновых кислот продолжает интенсивно развиваться в последние десятилетия. Так, данный класс фосфорорганических соединений активно используется в качестве прекурсоров лекарственных препаратов [25, 152-155], лигандов для дизайна металлокомплексов [128, 156, 157] (включая супрамолекулярные [128]), антипиренов для полимерных материалов [158], флуоресцентных меток для определения ионов ртути в биологических системах и питьевой воде [159, 160], а также строительных блоков в органическом и элементоорганическом синтезе [25, 32, 161, 162]. Например, эфиры фосфиновых и тиофосфиновых кислот, содержащие индольные группы, активны против *ВИЧ*-инфекции [25]. Некоторые функциональные производные фосфиновых кислот применяются в синтезе антибиотиков, в частности, (±)-6-эпитиенамицина [152], ингибиторов бактериальных уреаз [153] и нового типа хемотерапевтических и хемопрофилактических агентов против американского трипаносомоза (болезнь Шагаса) [154]. Кроме того известно, что эфиры халькогенофосфиновых кислот обладают анальгетической и противовоспалительной активностью [155].

С целью разработки новой общей удобной стратегии направленного синтеза эфиров халькогенофосфиновых кислот была разработана реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с различными спиртами и фенолами в системе CCl_4/Et_3N [163].

Эксперименты показали, что вторичные фосфиноксиды, фосфинсульфиды и фосфинселениды **1**, **3**, **5**, **23**, **54** реагируют со спиртами **61-67**, фенолом **68** и 1-нафтолом **69** в системе CCl_4/Et_3N при 20-52^{o}C с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот **70а-т** с препаративным выходом 70-95% (Схема 2.30).

Схема 2.30

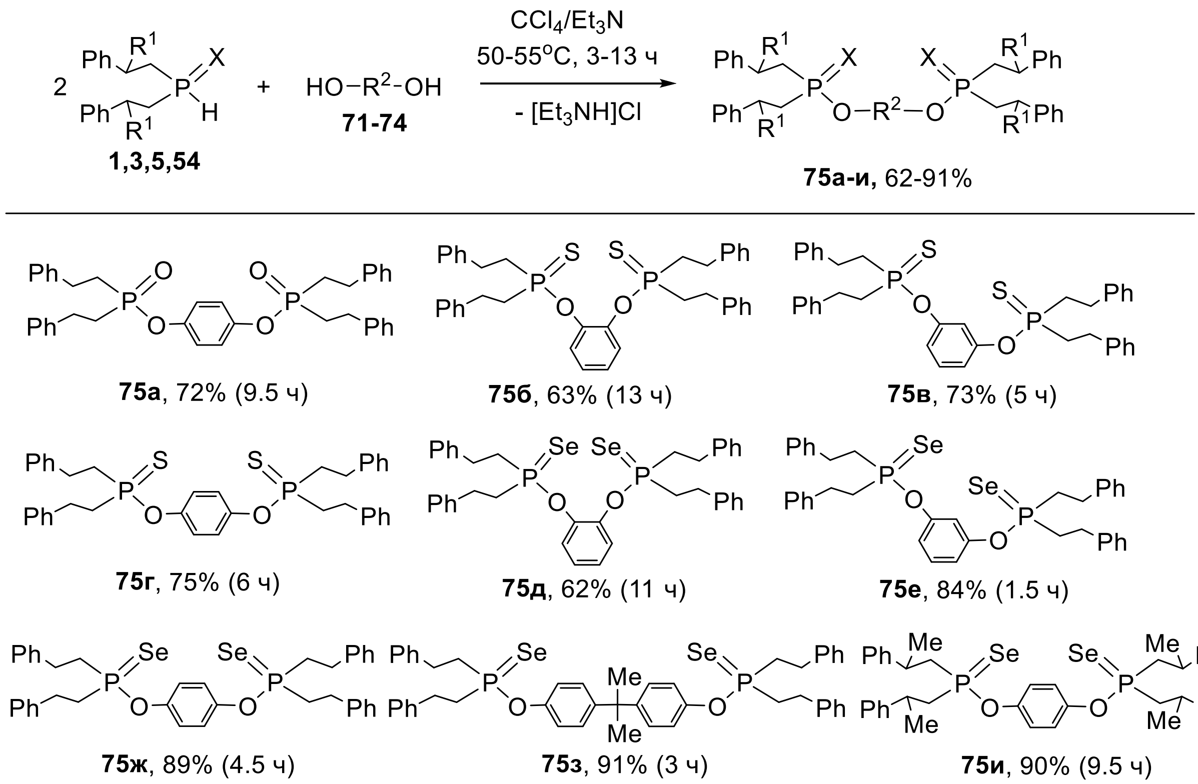


Универсальность разработанного метода синтеза эфиров халькогенофосфиновых кислот была подтверждена введением в реакцию окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами первичных и вторичных спиртов **61-63**, 2-пропин-1-ола **64**, аминоспиртов **65**, спиртов фуранового ряда **66**, **67**, а также фенола **68** и 1-нафтола **69**.

В рамках дальнейшего изучения развиваемой реакции окислительного кросс-сочетания в неё были введены резорцин **71**, пирокатехин **72**, гидрохинон **73** и дифенилолпропан **74** [164].

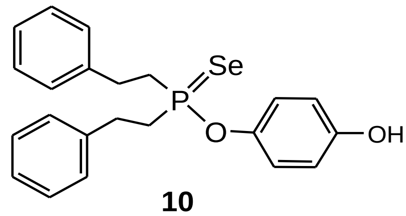
Мы показали, что бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогениды **1**, **3**, **5**, **54** реагируют с бисфенолами **71-74** в мягких условиях (50-52^{o}C, 1.5-13 ч, мольное соотношение реагентов **1**, **3**, **5**, **54** : **71-74** = 1 : 0.4-0.5) в присутствии окислительной системы CCl_4/Et_3N с образованием соответствующих диэфиров халькогенофосфиновых кислот **75а-и** с выходом 62-91% (Схема 2.31).

Схема 2.31



Также необходимо отметить, что в ходе изучения окислительного кросс-сочетания мы не наблюдали в реакционной смеси образования возможных продуктов моноконденсации, гидроксифениловых эфиров халькогенофосфиновых кислот. В то же время, на примере реакции бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** и гидрохинона **73**, было показано, что при эквимольном соотношении реагентов (1:1) в реакционной смеси образуется целевой моноэфир селенофосфиновой кислоты **76** в значительном количестве

(30%). Однако главным продуктом взаимодействия этих реагентов остается соответствующий диэфир **75ж** (выход 57%).



10

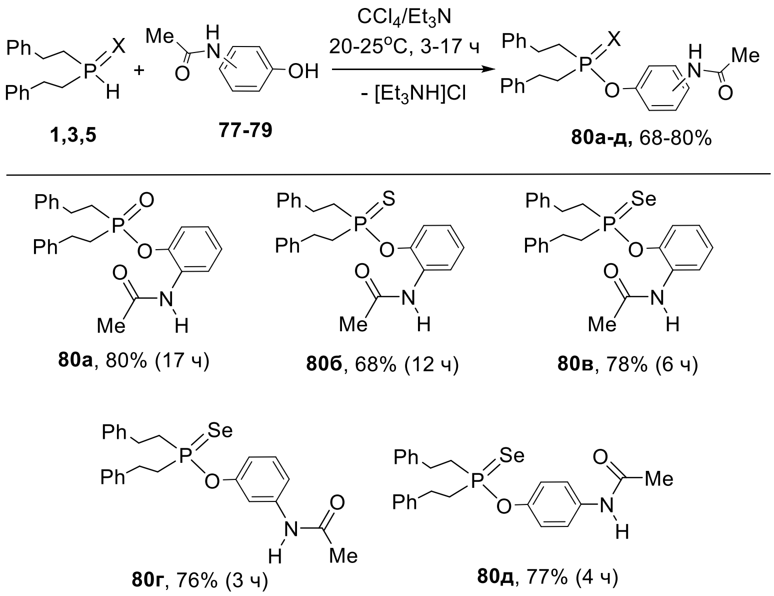
Реакционная способность вторичных фосфинхалькогенидов в реакциях кросс-сочетания со спиртами и фенолами выстраивается в ряд: фосфинселенид **5** > фосфинсульфид **3** > фосфиноксид **1**, что соответствует понижению кислотности РН-связи в этом ряду [165].

Из анализа полученных экспериментальных данных следует, что пирокатехин **72** менее реакционноспособен в кросс-сочетании с вторичными фосфинхалькогенидами, чем резорцин **71** или гидрохинон **73** вследствие стерических затруднений двух гидроксильных групп, расположенных в орто-положении друг относительно друга.

Наряду с простыми спиртами и фенолами нами была успешно реализована реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с парацетамолом (ацетиламинофенол) и его изомерами [166] с целью направленного синтеза нового класса лекарственных препаратов для медицины, в том числе, персонализированной.

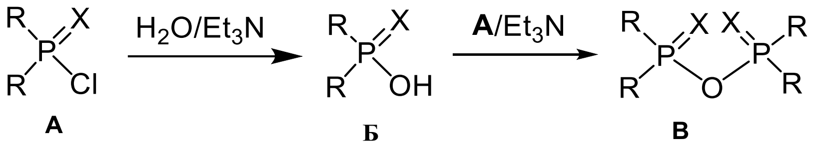
Эксперименты показали, что 2-, 3- и 4-ацетиламинофенолы **77-79** реагируют с бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1**, фосфинсульфидом **3** и фосфинселенидом **5** в мягких условиях (комнатная температура, 3-17 ч, система CCl_4/Et_3N) по схеме окислительного кросс-сочетания, образуя *O*-(ацетиламино)фенилхалькогенофосфинаты **80а-д**, выход которых 68-80% (Схема 2.32).

Схема 2.32



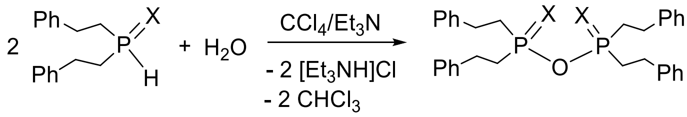
Причиной снижения препаративного выхода целевых эфиров халькогенофосфиновых кислот **70**, **75** и **80** служит побочная реакция образования диорганилхалькогенофосфорилоксидов (Схема 2.33). Это обусловлено, по-видимому, частичным гидролизом (в присутствии следов воды) промежуточных хлорангидридов халькогенофосфиновых кислот **А** до соответствующих кислот **Б**. Последние реагируют со второй молекулой хлорфосфинхалькогенида **А**, что и приводит к ангидридам халькогенофосфиновых кислот **В**.

Схема 2.33



На примере бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** и селенида **5** было показано, что вторичные фосфинхалькогениды легко в мягких условиях (20-25ºС, 4 ч) реагируют с водой в системе CCl_4/Et_3N с образованием соответствующих ангидридов халькогенофосфиновых кислот **81**, **82** практически с количественным выходом (Схема 2.34).

Схема 2.34



3,**5** **81**,**82**

X = S (**3**, **81**), Se (**5**, **82**)

Таким образом, окислительное кросс-сочетание вторичных фосфиноксидов, -сульфидов и -селенидов с различными спиртами, фенолами, резорцином, пирокатехином и гидрохиноном протекает в системе CCl_4/Et_3N с образованием ранее неизвестных эфиров халькогенофосфиновых кислот с высоким препаративным выходом. Синтезированные полифункциональные соединения являются многообещающими лигандами для получения металлокомлпексов, прекурсорами в дизайне биологически активных веществ, а также строительными блоками в элементоорганическом синтезе.

2.2.4. Окислительное кросс-сочетание гидрокси- и аминоазобензолов с вторичными фосфинхалькогенидами: выход к новым молекулярным переключателям

Создание нового поколения молекулярных систем, изменяющих свои физические и химические свойства под воздействием света, имеет особо важное значение с учетом перспектив их широкого использования в различных областях химии [167, 168]. Среди большого разнообразия фотохромных молекул следует выделить азобензолы и их производные, которые являются важным классом фоточувствительных соединений [169, 170].

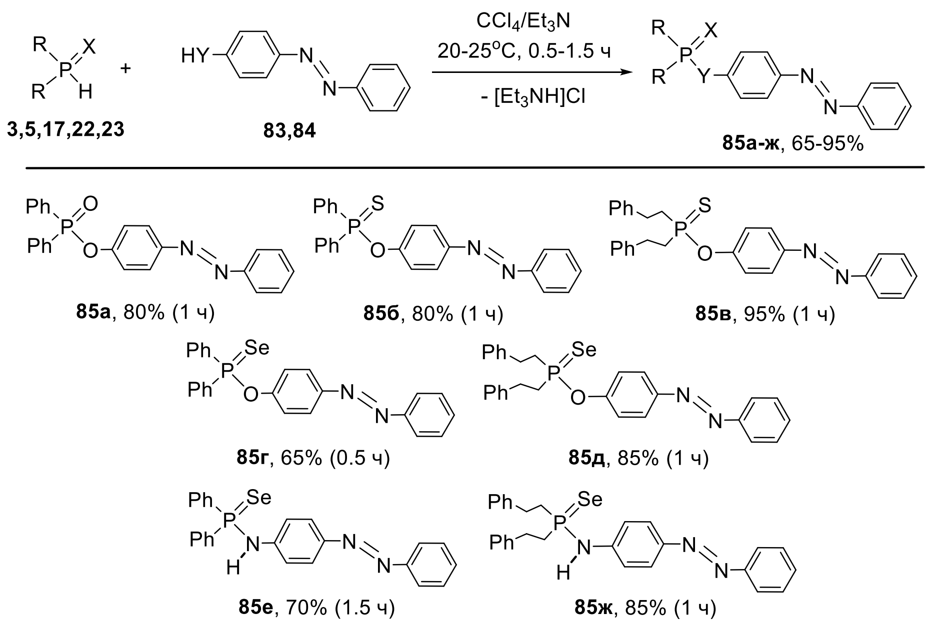
В последнее десятилетие все больший интерес исследователей в связи с уникальностью их оптических свойств привлекают к себе третичные фосфины и фосфинхалькогениды, содержащие азобензольные фрагменты [171-174]. В то же время азобензолы, содержащие в качестве функциональных заместителей фосфинатные группы, остаются до настоящего времени неизвестным классом фотохромных молекул.

Здесь мы предлагаем новый удобный метод синтеза фосфорилированных азобензолов и сообщаем о предварительных результатах изучения их обратимой *цис*-*транс*-изомеризации под действием внешнего УФ/видимого излучения [175].

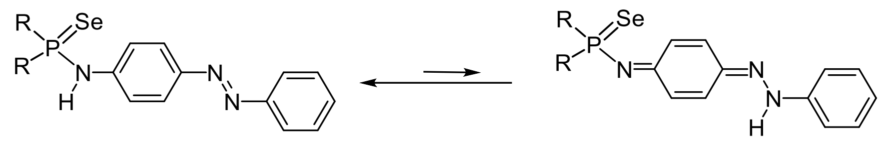
Новые представители фосфорилированных азобензолов были синтезированы реакцией окислительного кросс-сочетания коммерчески доступных амино- и гидроксиазобензолов с вторичными фосфинхалькогенидами, легко получаемыми из элементного фосфора и арилэтенов в системе KOH-ДМСО.

Эксперименты показали, что вторичные фосфинхалькогениды **3**, **5**, **17**, **22**, **23** реагируют с 4-амино- и 4-гидроксиазобензолами **83**, **84** в системе CCl_4/Et_3N в мягких условиях (20-25ºC, 0.5-1.5 ч) с образованием функциональных азобензолов с халькогенофосфинатными группами **85а-ж** с препаративным выходом 65-95% (Схема 2.35).

Схема 2.35



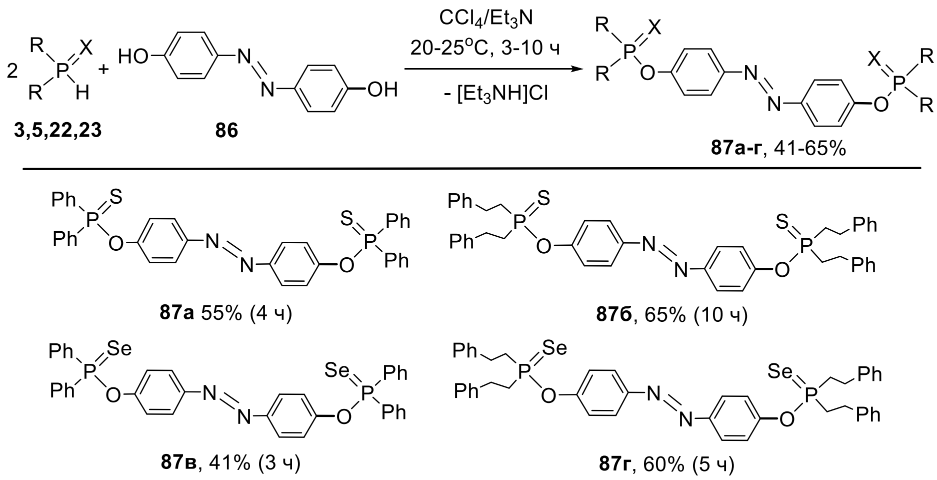
Присутствие NH-группы в молекулах амидов **85е**,**ж** открывает принципиальную возможность реализации вероятной азо-гидразотаутомерии. Однако по данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N полученные фосфорилированные азобензолы существуют в растворе исключительно в виде азо-формы **85е**,**ж** [176, 177].



85е,ж **85'е,ж**

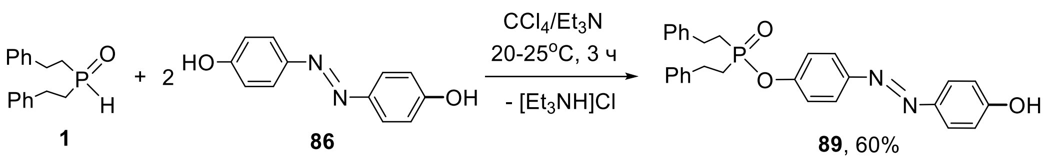
Также, наряду с монозамещенными фосфорилированными азобензолами, на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **22**, **23** с 4,4'-дигидроксиазобензолом **86** при мольном соотношении реагентов 2:1 в аналогичных условиях были получены соответствующие функциональные диэфиры халькогенофосфиновых кислот **87а-г** с выходом 41-65% (Схема 2.36).

Схема 2.36



В свою очередь, реакция бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** с 4,4'-дигидроксиазобензолом **86** при мольном соотношении реагентов 2:1 в подобных условиях (22-25°С, 3 ч, CCl_4/Et_3N) приводит в соотношении 2:3 к смеси соответствующих ди- **88** и монофосфината **89**. Последний был получен селективно с препаративным выходом 60% только при проведении реакции с использованием избытка азобензола (Схема 2.37).

Схема 2.37



Одной из фундаментальных структурных особенностей азобензолов (**АБ**), содержащих двойные N=N-связи, является их способность к обратимой *цис-транс*-изомеризации под действием света [178-180]. В настоящей работе на примере эфира **85б**, амида **85ж**, а также диэфира **87б** мы сообщаем первые результаты изучения *цис-транс*-фотоизомеризации синтезированных фосфорилированных азобензолов.

Спектры электронного поглощения полностью незамещенных *t*- и *c*-азобензолов (**АБ**) состоят из двух хорошо разделенных $\pi\pi^*$- и $n\pi^*$-полос в УФ и видимой области. У *t*-**АБ** сильная $\pi\pi^*$-полоса расположена при λ_{max} = 320 нм ($\varepsilon \sim$ 22 000 Л моль$^{-1}$ см$^{-1}$). Существенно более слабый $n\pi^*$-переход ($\varepsilon \sim$ 400 Л моль$^{-1}$ см$^{-1}$) лежит в видимой области при $\lambda_{max} \sim$ 450 нм. У *c*-**АБ** $\pi\pi^*$-полоса смещена в коротковолновую сторону и менее интенсивна ($\lambda_{max} \sim$ 270 нм, $\varepsilon \sim$ 5000 Л моль$^{-1}$ см$^{-1}$), но $n\pi^*$-переход ($\lambda_{max} \sim$ 450 нм, $\varepsilon \sim$ 1500 Л моль$^{-1}$ см$^{-1}$), напротив, поглощает более сильно, чем *t*-**АБ** [167, 180].

В сравнении с незамещенным *t*-**АБ**, $\pi\pi$*-полосы 4-фенилзамещенных *t*-**85б** и *t*-**85ж** смещены в более длинноволновую сторону на ~6 нм и ~40 нм, в порядке возрастания электронодонорной способности заместителя – эфирная (с дифенил*тио*фосфорильным заместителем) < амидная (с бис(2-фенилэтил)*селено*фосфорильным) (рис. 2.2а, 2.2г; спектральные кривые при t=0). У диэфира *t*-**87б** (два бис-[2-(фенилэтил)]тиофосфорильных заместителя) $\pi\pi^*$-полоса смещена в красную сторону на ~19 нм (рис. 2.2в). Полосы $n\pi$*-типа практически не испытывают влияния заместителей.

При облучении растворов *t*-**85б**, *t*-**85ж** и *t*-**87б** светом подходящей длины волны коротковолновые $\pi\pi^*$-полосы соответствующих *t*-изомеров исчезают, а $n\pi$*-полосы *c*-изомеров в видимой области ($\lambda_{max} \sim$ 440) одновременно появляются, показывая протекание фотоизомеризации из *транс*- в *цис*- форму (рис. 2.2а, 2.2в и 2.2г). В свою очередь, облучение в области поглощения $n\pi^*$-полос *c*-изомеров ($\lambda_{ex} \approx$ 450 нм) приводит к обратному переходу (рис. 2.2б, на примере эфира **85б**). Во всех случаях наблюдаются две изобестические точки (282 нм и 373 нм для **85б**, 312 нм и

422 нм для **85ж** и 292 нм и 383 нм для **87б**), свидетельствуя, что только *транс*- и *цис*-изомеры были зафиксированы в реакционной среде.

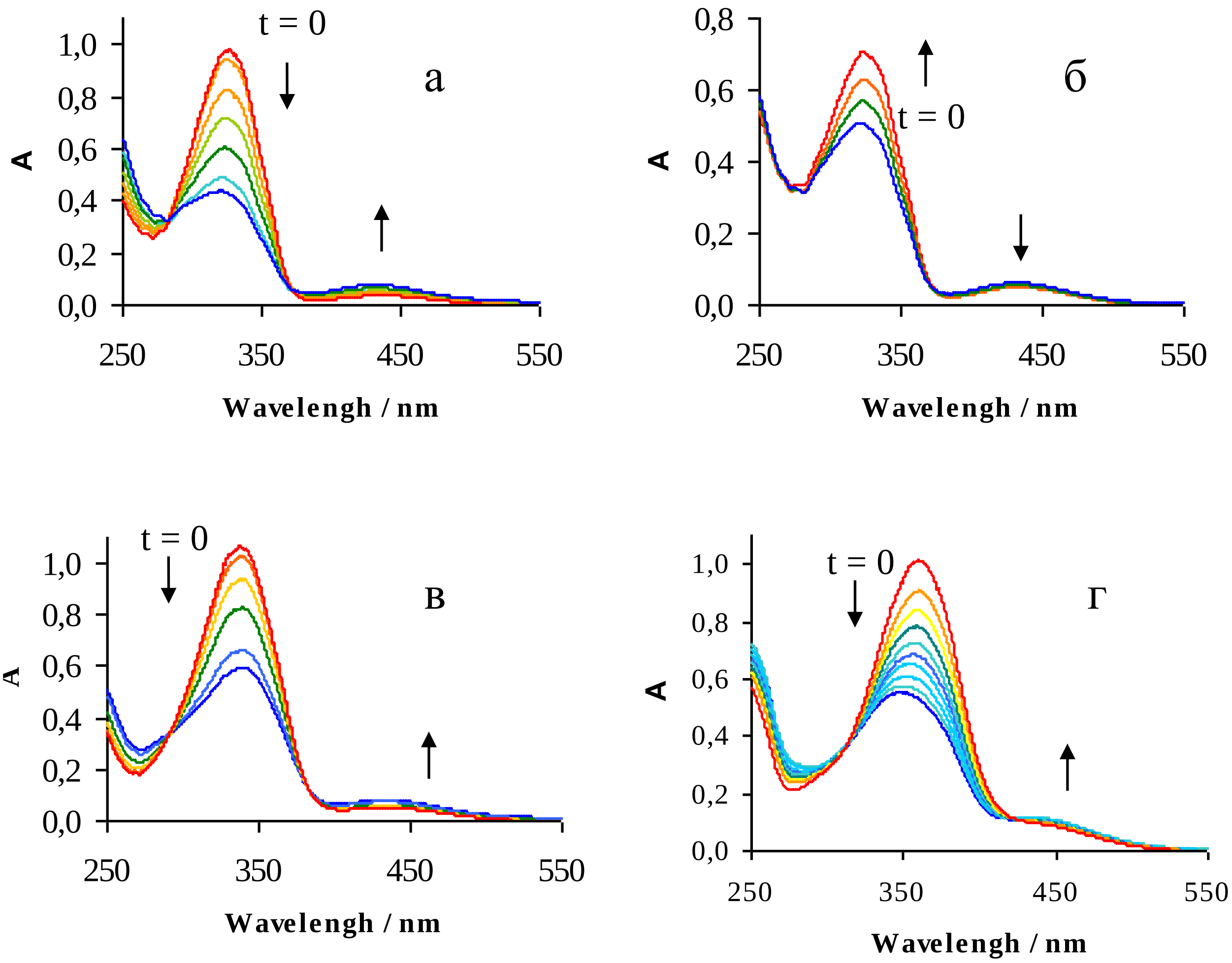


Рисунок 2.2. Изменение электронных спектров поглощения в течение *транс*-*цис*-фотоизомеризации **85б** – а, **85ж** – в и **87б** – г и изменение электронных спектров поглощения в течение *цис*-*транс*-фотоизомеризации **85б** – б. Стрелки указывают на изменение направления спектров. Время облучения: 0-1800 с.

В дальнейшем предполагаются более детальные исследования изомеризационного поведения вновь синтезированных азобензолов, включая определение выходов фотоизомеризации и изучение фотостабильности соединений.

В заключение, на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с амино- и гидроксиазобензолами в присутствии системы CCl_4/Et_3N было синтезировано новое семейство фотохромных азобензолов, функционализированных халькогенофосфинатными группами. Были представлены предварительные результаты изучения фотоиндуцируемой обратимой *цис*-*транс*-изомеризации синтезированных азобензолов как многообещающего класса молекулярных фотопереключателей.

2.2.5. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с *α*- и *γ*-пиронами

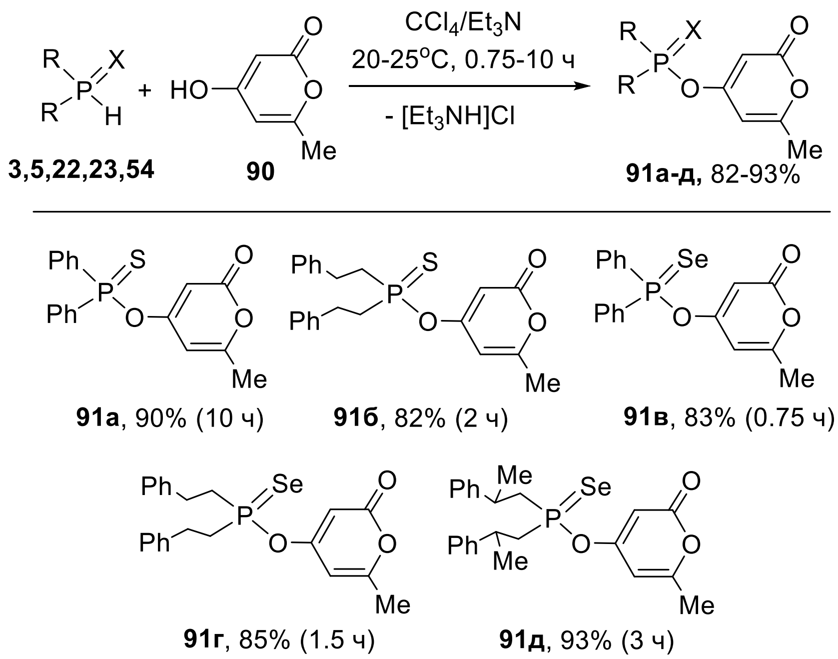
Среди многочисленных классов различных биологически активных соединений природного происхождения особенное место занимают 2- и 4-пироны. Этот класс соединений обладает высокой реакционной способностью для дальнейших химических модификаций и трансформаций. Например, 4-гидрокси-6-метил-2-пирон является активным диенофилом в реакциях Дильса-Альдера [181, 182] и прекурсором [183] такого природного продукта, как 1,3,5-тригидроксибензол (флороглицинол). Последний является стартовым материалом для синтеза 1,3,5-триамино-2,4,6-тринитробензола [184, 185] (эффективный термостойкий бризантный взрывчатый материал) и резорцина (важнейшего компонента в производстве резорцино-альдегидных смол [183]). 4-Гидрокси-6-метил-2-пирон и его производные обладают *анти*-ВИЧ [186], цитотоксической [187] и антибактериальной [188] активностью. Кроме того, на основе 4-гидрокси-6-метил-2-пирона были синтезированы комплексы рутения, которые используются в качестве катализаторов окисления спиртов [189].

Кроме того, 3-гидрокси-2-метил-4-пирон (мальтол) является высокополяризованным *γ*-пироном [190, 191] и выступает как прекурсор тио- и селеномальтола [192, 193], пиридинонов [194, 195] и пиридинтионов [194-196]. Он активно используется в дизайне координационных соединений [194, 195, 197], а также относится к числу биологически активных соединений [198, 199], обладающих различной фармакоактивностью, например, для лечения диабета. На основе мальтола были синтезированы производные фосфорной кислоты, активно применяющиеся в качестве акарицидов и инсектицидов [200, 201].

Однако, насколько нам известно, данные о синтезе и свойствах эфиров халькогенофосфиновых кислот, полученных на основе 2- и 4-пиронов, в литературе отсутствуют. Поэтому с целью направленного синтеза нового поколения лекарственных препаратов впервые была осуществлена реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с 4-гидрокси-6-метил-2-пироном и 3-гидрокси-2-метил-4-пироном (мальтол) в системе CCl_4/Et_3N [202].

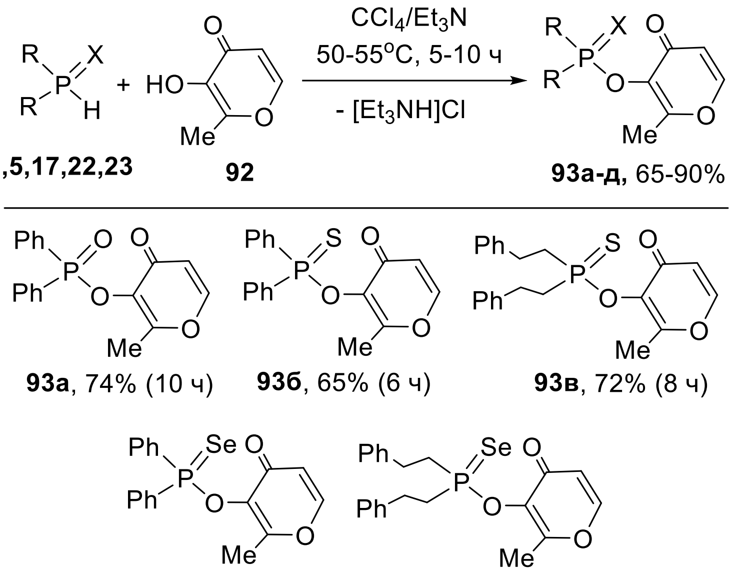
Показано, что 4-гидрокси-6-метил-2-пирон **90** реагирует с вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5**, **22**, **23**, **54** при комнатной температуре за 0.75-3 ч в системе CCl_4/Et_3N с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот **91а-д** с препаративным выходом 82-93% (Схема 2.38).

Схема 2.38



На примере 3-гидрокси-2-метил-4-пирона (мальтола) **92** впервые была осуществлена реакция окислительного кросс-сочетания γ-пиронов с вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5**, **17**, **22**, **23**. В результате в мягких условиях (50-55ºC, 5-10 ч) был получен ряд ранее неизвестных эфиров халькогенофосфиновых кислот **93а-д** с выходом 65-90% (Схема 2.39).

Схема 2.39



3,5,17,22,23 **92** **93а-д**, 65-90%

93а, 74% (10 ч) **93б**, 65% (6 ч) **93в**, 72% (8 ч)

93г, 66% (5 ч) **93д**, 90% (7 ч)

Более высокая реакционная способность 2-пирона в реакции окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами по сравнению с 4-пироном вызвана наличием более высокой степени ароматичности за счет увеличения делокализации электронов по системе сопряженных связей. В результате протон НО-группы становится более лабильным (кислым) по сравнению с таковым для γ-пирона, что отражается как в уменьшении времени, так и в понижении температуры проведения процесса.

Структура полученных эфиров халькогенофосфиновых кислот была подтверждена данными РСА (на примере эфира **93в**) (рис. 2.3).

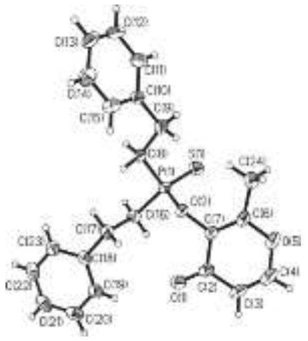


Рисунок 2.3. Кристаллическая структура эфира халькогенофосфиновой кислоты **93в**.

Координационный полиэдр атома фосфора P(1) представляет собой слегка искаженный тетраэдр. Длина связи P(1)=S(1) составляет 1.9214(7) Å, что является одной из самых коротких описанных в литературе терминальных P=S-связей (минимальное значение составляет 1.91 Å [203, 204]). Длины связей P-C и C-O сопоставимы с известными значениями [204]. Значения торсионных углов P(1)C(8)C(9)C(10) и P(1)C(16)C(17)C(18) составляют 175.1(2) и -174.5(1)° соответственно.

Упаковка молекул эфира **93в** в кристалле представлена на рис. 2.4. Кроме того, в структуре синтезированного эфира коротких межмолекулярных взаимодействий не обнаружено.

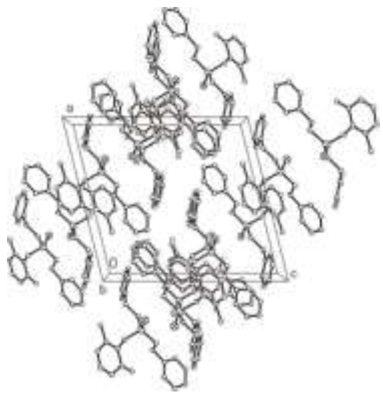


Рисунок 2.4. Упаковка молекул эфира халькогенофосфиновой кислоты **93в** в кристалле.

Таким образом, впервые осуществлена реакция фосфорилирования α- и γ-пиронов вторичными фосфинхалькогенидами в системе CCl_4/Et_3N, в результате получен ряд функциональных эфиров халькогенофосфиновых кислот – многообещающих фармакофоров, а также строительных блоков для синтеза новых биологических систем.

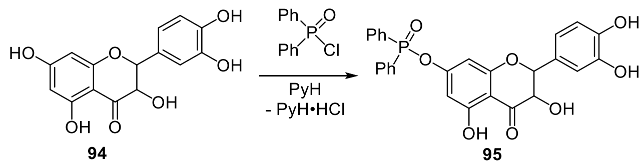
2.2.6. Удобный путь к функциональным фосфорилированным флавоноидам

Одним из перспективных направлений современной органической химии является синтез новых, в том числе биологически активных, веществ на основе природных соединений. Особое место среди них занимают флавоноиды – многочисленный класс природных фенольных соединений, обладающих широким спектром терапевтических возможностей [205-207]. На их основе созданы противовоспалительные и противоопухолевые [208-211], противовирусные и антибактериальные [212-214], сосудорасширяющие и антиишемические [215-218] лекарственные средства.

Флавоноиды обладают также высокой способностью к дальнейшей химической трансформации [205]. В последние годы возрос интерес к функциональным флавоноидам, фосфорилированным по гидроксильной группе [219-221]. Среди них известны фосфаты и фосфиты, обладающие, например, антимикробными [222, 223] и антиоксидантными [224] свойствами. В качестве фосфорилирующих агентов в синтезе этих соединений использовались диалкилфосфиты, а также хлор- и амидофосфиты [219-221]. Однако диорганилфосфиты и диорганилфосфинхалькогениды являются принципиально разными классами фосфорорганических соединений. Вторичные фосфинхалькогениды, в отличие от диалкилфосфитов, содержат связи углерод-фосфор и относятся к, так называемым, истинным фосфорорганическим соединениям.

В литературе мы нашли только один пример фосфорилирования флавоноидов вторичными фосфинхалькогенидами [221]: это реакция дигидрокверцетина **94** с дифенилхлорфосфиноксидом, в результате которой был получен фосфинат **95** с выходом 18% (Схема 2.40).

Схема 2.40

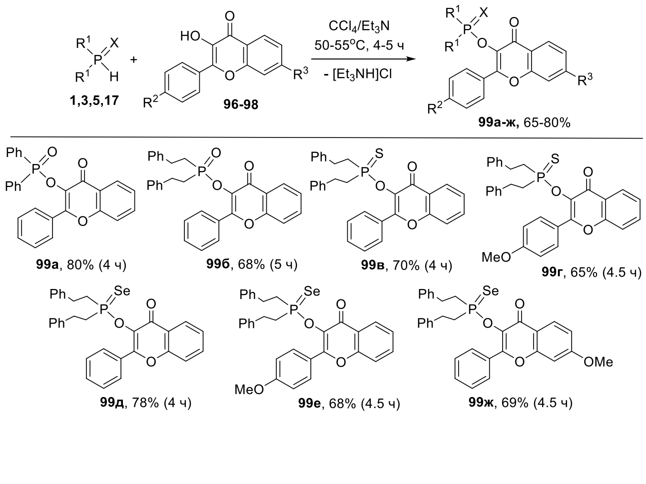


Целью настоящего исследования явилось изучение закономерностей реакций окислительного фосфорилирования гидроксифлавонов вторичными фосфинхалькогенидами, а также разработка общей методологии синтеза флавоноидов, модифицированных халькогенофосфорильными функциями.

Следует заметить, что до начала наших исследований в литературе не было данных о синтезе тио- и селенофосфинатов флавоноидов, в то время как селен входит в состав более тридцати жизненно важных биологически активных соединений организма [225, 226].

В соответствии с поставленной задачей мы разработали удобный метод синтеза халькогенофосфинатов флавоноидов реакцией окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с доступными гидроксифлавонами в системе CCl_4/Et_3N. На примере вторичных фосфиноксидов **1**, **17**, бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3**, а также бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** мы показали [227], что вторичные фосфинхалькогениды реагируют с 3-гидрокси-, 3-гидрокси-4-метокси- и 3-гидрокси-7-метоксифлавонами **96-98** при небольшом нагревании (50-52ºС, 4-5 ч, CCl_4/Et_3N) с образованием соответствующих халькогенофосфинатов **99а-ж** с препаративным выходом 65-80% (Схема 2.41).

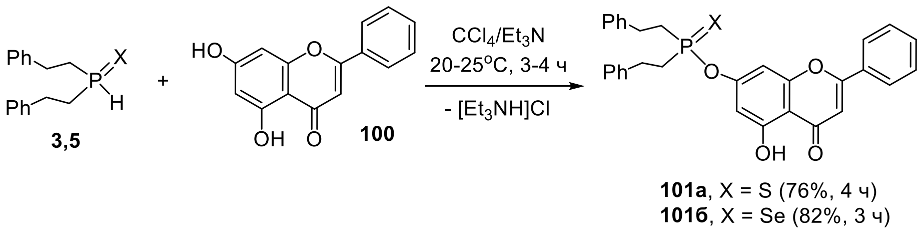
Схема 2.41



Другие возможные продукты присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к С=С и С=О связи пиронового кольца в реакционных смесях не были обнаружены.

Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5** с 5,7-дигидрофлавоном **100** показало, что этот процесс также успешно реализуется в системе CCl_4/Et_3N (50-52ºС, 3-4 ч) с участием только одной гидроксильной группы дигидроксифлавона. Халькогенофосфинаты **101а**,**б** получены с выходом 76-82% (Схема 2.42).

Схема 2.42



Строение халькогенофосфорильных флавоноидов установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и ^{77}Se, а также подтверждено данными РСА (рис. 2.5).

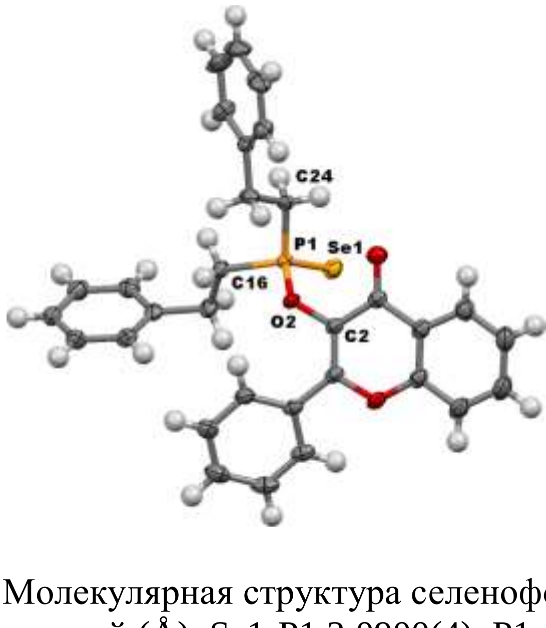


Рисунок 2.5. Молекулярная структура селенофосфината **99д**. Характерные длины связей (Å): Se1-P1 2.0900(4), P1-O2 1.633(1), P1-C16 1.813(2), P1-C24 1.810(2), O2-C2 1.389(2).

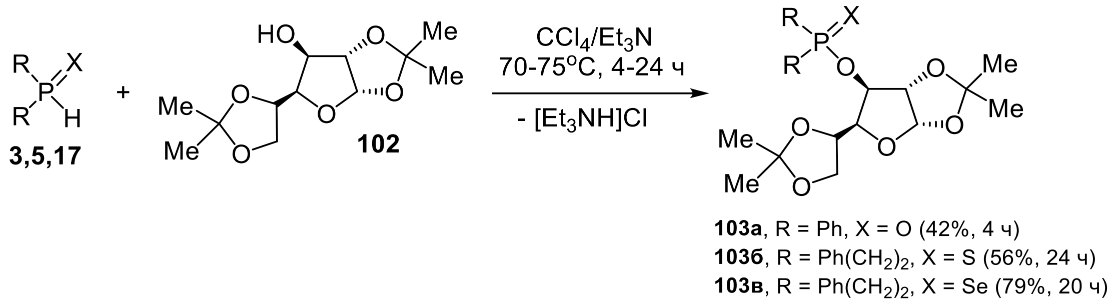
Таким образом, в системе CCl_4/Et_3N нами впервые разработаны и осуществлены хемоселективные реакции окислительного кросс-сочетания (типа Атертона-Тодда) между вторичными фосфиноксидами, фосфинсульфидами, фосфинселенидами и гидроксифлавонами как удобный подход к бесхлорному синтезу флавоноидов, модифицированных халькогенофосфорильными функциями – новых перспективных лекарственных субстанций и их прекурсоров.

2.2.7. Окислительное фосфорилирование диацетон-*D*-глюкозы вторичными фосфинхалькогенидами в системе CCl_4/Et_3N

Интерес к химии фосфорсодержащих оптически активных углеводов [228-241] вполне закономерен, поскольку, например, фосфиниты, содержащие фрагмент диацетон-*D*-глюкозы, используются в качестве лигандов для получения комплексов никеля, палладия или родия – эффективных катализаторов в асимметрическом синтезе [229, 230]. Реакция хлоридов фосфора с диацетон-*D*-глюкозой приводит к оптически активным фосфинитам и фосфинатам диацетон-*D*-глюкозы, которые известны как интермедиаты в синтезе *P*-хиральных фосфиноксидов высокой энантиомерной чистоты [231, 232]. Однако этот метод фосфорилирования не является экологически безопасным, поскольку основан на применении чувствительных к влаге и кислороду воздуха хлоридов фосфора.

Мы [242] разработали простой и удобный метод синтеза халькогенофосфинатов диацетон-*D*-глюкозы путем окислительного кросс-сочетания доступных вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **17** с диацетон-*D*-глюкозой **102**. Реакция протекает в системе CCl_4/Et_3N (70-75^oC, 4-24 ч) хемоселективно с образованием соответствующих халькогенофосфинатов **103а-в** с выходом 42-79% (Схема 2.43).

Схема 2.43



Насколько нам известно, данные по синтезу селенофосфинатов диацетон-*D*-глюкозы до наших исследований в литературе отсутствовали.

Халькогенофосфинаты диацетон-*D*-глюкозы **103а-в** являются оптически активными соединениями, значения их углов вращения приводятся ниже.

Соединение	$[\alpha]_{546}^{25}$, град	$[\alpha]_{578}^{25}$, град
103а*	-80.6°	-77.5°
103б**	-23.5°	-22.4°
103в**	-35.4°	-34.13°

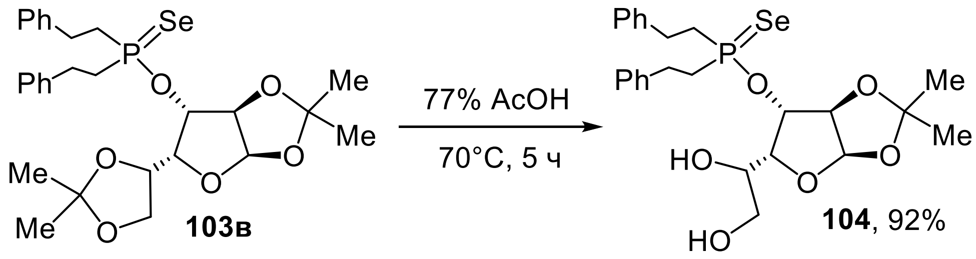
*В хлороформе; **в 1,4-диоксане

Строение синтезированных халькогенофосфинатов диацетон-*D*-глюкозы установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P и ^{77}Se, а также подтверждено данными РСА (рис. 2.6).

Рисунок 2.6. Молекулярная структура селенофосфината **103в**. Характерные длины (Å) и углы (град) связей: 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 селенофосфината **103в** нами показана принципиальная возможность снятия ацетальной защиты в положении 5, 6 синтезированных соединений [243, 244]. Реакция протекает гладко при нагревании (70°C, 5 ч) в 77%-ном водном растворе уксусной кислоты и, практически количественно приводит к селенофосфинату моноацетон-*D*-глюкозы **104** (Схема 2.44). Следует отметить, что в этих условиях эфирная группа >P(Se)-O-C остается стабильной и гидролизу не подвергается.

Схема 2.44



Таким образом, на примере диацетон-*D*-глюкозы показано, что реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с углеводами в системе CCl_4/Et_3N представляет собой удобный метод синтеза оптически активных халькогенофосфинатов, содержащих фрагменты глюкозы – перспективных лигандов для получения металлокомплексных катализаторов для асимметрических реакций, новых фармакологически активных соединений и строительных блоков для биоорганического синтеза.

2.2.8. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с тиолами и дитиолами в системе CCl_4/Et_3N

S-Эфиры халькогенофосфиновых кислот находят широкое применение в качестве лигандов для дизайна металлокомплексов [245-247], прекурсоров биологически активных препаратов [248-250], антипиренов [251], *RAFT*-агентов для контролируемой полимеризации [252, 253], источников элементных серы и селена для получения наноструктурированных материалов [254], а также строительных блоков в органическом и элементоорганическом синтезе [255-257].

Как отмечалось выше (см. раздел 2.1.2), традиционные методы синтеза тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот базируются на использовании чувствительных к влаге и кислороду воздуха хлорфосфинов и хлорфосфинхалькогенидов. В свою очередь, в литературе описаны лишь единичные примеры окислительного кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов с тиолами по типу реакции Атертона-Тодда, а данные об участии вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов в подобных процессах отсутствуют как таковые.

Необходимо отметить, что в литературе имеются сведения о принципиально других подходах к синтезу тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот, однако они не имеют отношения к реакциям кросс-сочетания.

Так, известны [258-261] примеры реакций алкилирования галогенуглеводородами солей SH-тиофосфиновых и дитиофосфиновых кислот (Схемы 2.45 и 2.46).

Схема 2.45

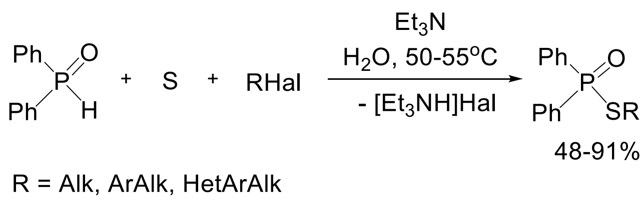
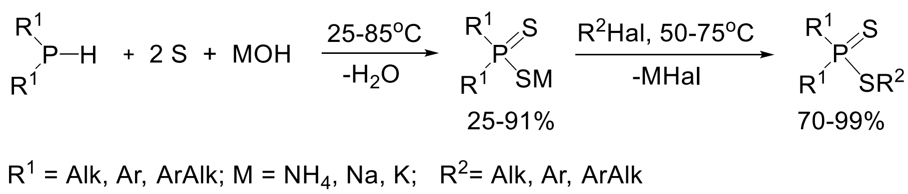
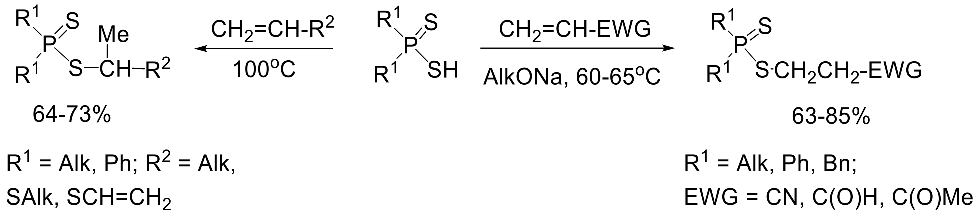


Схема 2.46



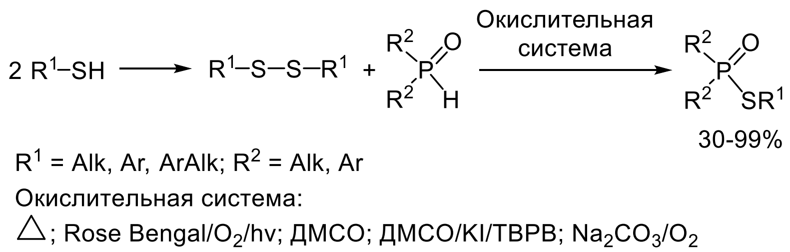
В работах [262-265] были успешно реализованы реакции присоединения дитиофосфиновых кислот к различным алкенам, при этом образуются соответствующие Марковниковские и *анти*-Марковниковские аддукты (Схема 2.47).

Схема 2.47



Еще одним [266-270] методом синтеза тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот может выступать расщепление вторичными фосфиноксидами связи S-S в дисульфидах, взятых в реакцию или генерируемых *in situ* из тиолов под действием окислителей (Схема 2.48). Процесс может протекать как по радикальному, так и по нуклеофильному типу. Необходимо отметить, что само по себе расщепление дисульфидов под действием различных, в том числе и фосфорцентрированных, нуклеофилов хорошо изучено и было описано в монографии Сигеру Оаэ в 1975 году [271].

Схема 2.48

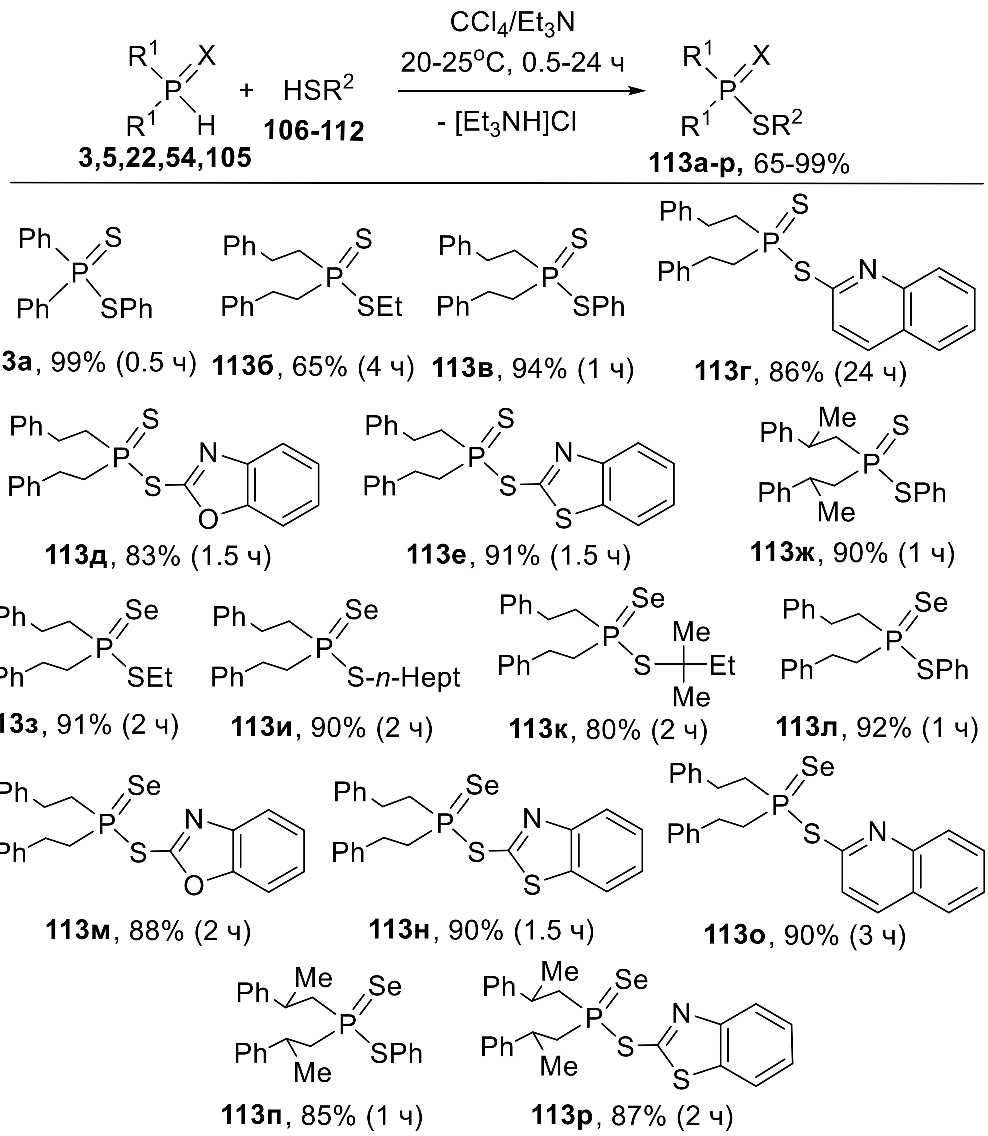


Таким образом, анализ литературы показывает, что известные до настоящего времени методы синтеза тиоэфиров халькогенофосфиновых кислот не являются общими и не могут использоваться для всех вторичных фосфинхалькогенидов, в первую очередь фосфинселенидов. Поэтому с целью направленного синтеза новых ранее неизвестных представителей *S*-эфиров и *S*-диэфиров халькогенофосфиновых кислот нами впервые была разработана реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов с тиолами или дитиолами в системе CCl_4/Et_3N [272, 273].

Эксперименты показали, что вторичные фосфинсульфиды **3**, **22**, **105** и фосфинселениды **5**, **54** реагируют с алифатическими **106-108**, ароматическими **109** и гетероароматическими **110-112** тиолами в системе

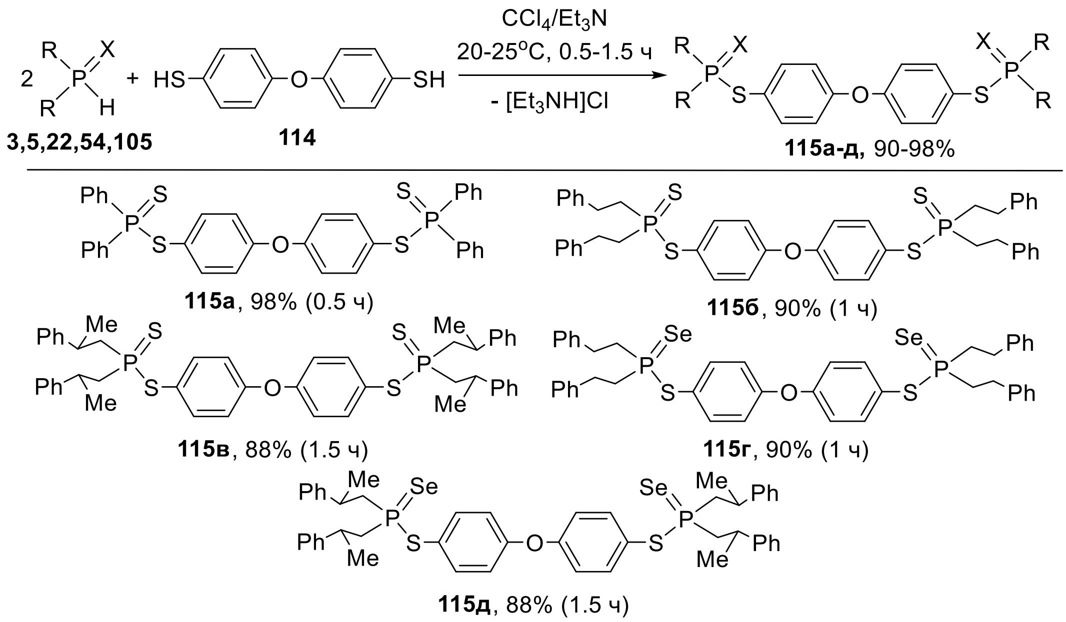
CCl_4/Et_3N в мягких условиях (20-25ºC, 0.5-24 ч), образуя соответствующие *S*-эфиры халькогенофосфиновых кислот **113а-р** с выходом до 99% (Схема 2.49).

Схема 2.49



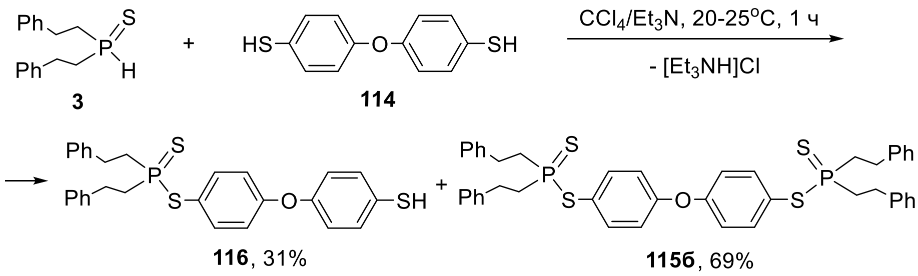
Общность и препаративная эффективность развиваемого метода была подтверждена также синтезом *S*-диэфиров **115а-д** из вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **22**, **54**, **105** и дитиола **114**. Реакция протекает в мягких условиях (20-25ºC, 0.5-1.5 ч) при соотношении исходных реагентов 2:1 с образованием соответствующих *S*-диэфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот **115а-д**, препаративный выход которых составляет 88-98% (Схема 2.50).

Схема 2.50



В условиях исследуемой реакции не было обнаружено образования возможных *S*-эфиров, $R_2P(X)SC_6H_4OC_6H_4SH$ **116**. Однако на примере бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** было показано, что при проведении реакции с эквимольным количеством дитиола **114** наряду с *S*-диэфиром **115б** в реакционной смеси образуются значительные количества *S*-эфира **116** (Схема 2.51).

Схема 2.51



Строение полученных *S*-эфиров и *S*-диэфиров подтверждено данными РСА на примере *S*-эфира **113о** (рис. 2.7).

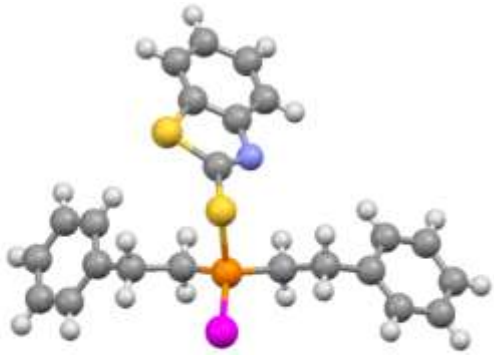


Рисунок 2.7. Молекулярная структура *S*-эфира **113o**.

Таким образом, в ходе проведенных исследований на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с тиолами или дитиолами был разработан эффективный подход к синтезу нового семейства *S*-эфиров и *S*-диэфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот с высоким препаративным выходом. Синтезированные соединения могут быть использованы как *RAFT*-агенты для «псевдоживой» радикальной полимеризации, а также как прекурсоры лекарственных препаратов.

2.2.9. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с полифункциональными соединениями, содержащими несколько HN-, HO- и HS-групп в различных комбинациях

После проведения широкого скрининга реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы в присутствии системы CCl_4/Et_3N (реакции типа Атертона-Тодда) определились четкие границы применения данной методологии для направленного синтеза производных халькогенофосфиновых кислот, в том числе, функциональных.

Поэтому следующей фундаментальной задачей стало изучение хемонаправленности реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими несколько HN-, HO- и HS-групп в различных комбинациях.

2.2.9.1. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминоспиртами и аминофенолами: аспекты хемоселективности реакции

В результате разработки окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с виниловыми эфирами аминоспиртов и ацетиламинофенолами (см. Схемы 2.26 и 2.32) был разработан удобный подход к направленному синтезу функциональных производных халькогенофосфиновых кислот. При этом как для получения винилоксиалкиламинов, так и для получения ацетиламинофенолов использовались аминоспирты [149, 150] или аминофенолы [274] соответственно.

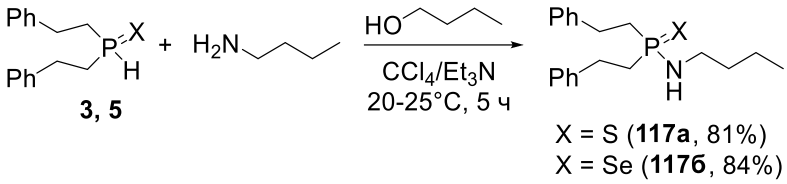
Так появилась необходимость решения важного вопроса хемонаправленности реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с незамещенными аминоспиртами и аминофенолами в присутствии системы CCl_4/Et_3N [275, 276].

Следует отметить, что в литературе, насколько нами известно, имеется единственный пример фосфорилирования 2-аминоэтанола и 3-аминопропанола дифенилфосфиноксидом в системе CCl_4/CH_2Cl_2/30%-ый раствор NaOH [277]. Однако применение данной системы для вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов не является приемлемым, поскольку для данных фосфорорганических субстратов в присутствии воды реализуется конкурентная реакция образования ангидридов халькогенофосфиновых кислот (Схема 2.34). Кроме того, для вторичных фосфинселенидов невозможно применение данной системы еще и потому, что они в присутствии основания подвергаются диспропорционированию на вторичный фосфин и соответствующий диселенофосфинат (Схемы 2.24 и 2.25 [145]) .

Для предварительной оценки хемонаправленности реакции окислительного кросс-сочетания с участием аминоспиртов методом конкурирующих реакций нами было показано, что реакция бис(2-

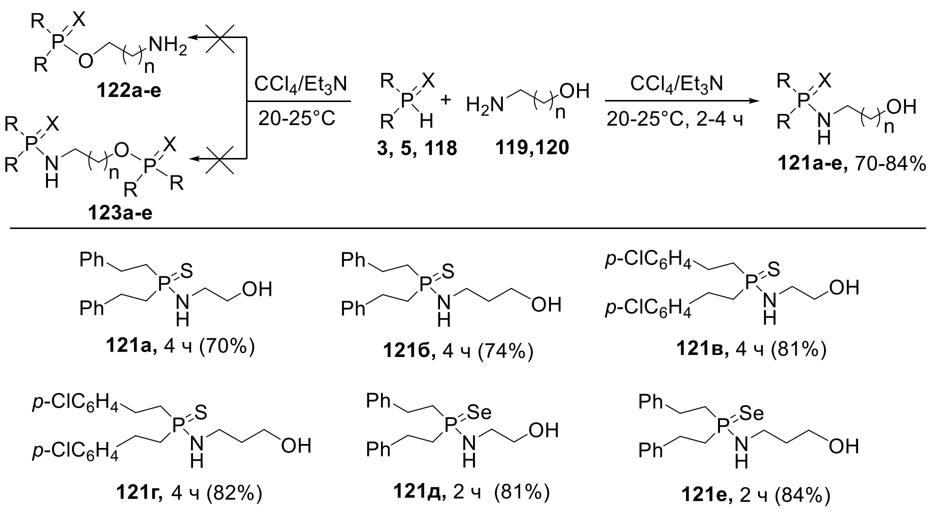
фенилэтил)фосфинхалькогенидов **3**, **5** в системе CCl_4/Et_3N с 1-бутиламином и 1-бутанолом протекает при комнатной температуре в течение 5 ч при эквимольном соотношении реагентов с образованием исключительно соответствующих амидов халькогенофосфиновых кислот **117а,б** (по данным ЯМР ^{31}P). Последние были выделены с препаративным выходом 81–84% (Схема 2.52).

Схема 2.52



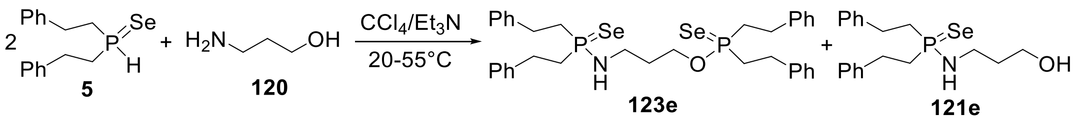
Установив основные критерии окислительного кросс-сочетания, мы ввели в реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5**, **118** аминоспирты **119**, **120**. Оказалось, что в аналогичных условиях (20-25ºС, 2-4 ч, CCl_4/Et_3N) процесс успешно реализуется при эквимольном соотношении реагентов и приводит хемоселективно к амидам халькогенофосфиновых кислот **121а-е** с препаративным выходом до 84% (Схема 2.53). При этом не наблюдалось образования как эфиров халькогенофосфиновых кислот **122а-е**, так и продуктов двойного замещения соответствующих *N*,*O*-дихалькогенофосфинатов **123а-е**.

Схема 2.53



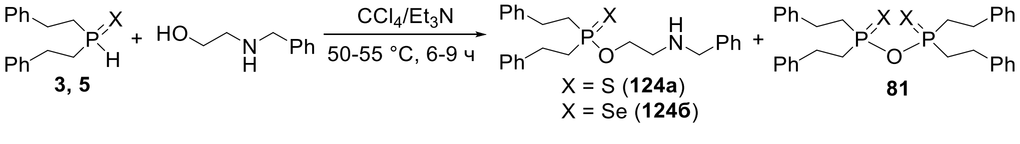
На примере бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** было показано, что изменение эквимольного соотношения исходных реагентов вторичный фосфинхалькогенид : аминоспирт на 2 : 1, как при комнатной температуре, так и при небольшом нагревании (50-55ºС) приводит (по данным ЯМР ^{31}Р) к образованию продуктов двойного замещения соответствующих *N*,*O*-дихалькогенофосфинатов **123е** до 28-32% (Схема 2.54). В то же время в реакционной смеси присутствует значительное количество амида халькогенофосфиновой кислоты **121е** (20-39%).

Схема 2.54



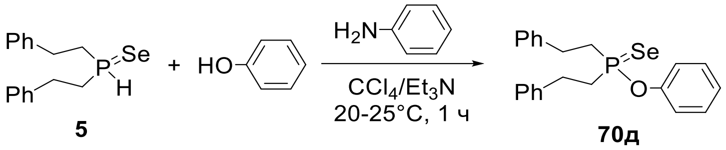
С целью установления общего характера изучаемого окислительного кросс-сочетания в реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами были введены вторичные аминоспирты. На примере 2-(бензиламино)-1-этанола было показано, что его взаимодействие с вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5** реализуется в мягких условиях (50-55ºС, 6-9 ч, CCl_4/Et_3N), образуя хемоселективно эфиры халькогенофосфиновых кислот **124а**,**б** (Схема 2.55). При этом образования амидов халькогенофосфиновой кислоты не было зафиксировано даже в следовых количествах. Однако, процесс выделения целевых продуктов осложняется присутствием в реакционной смеси большого количества (до 50%) ангидридов халькогенофосфиновой кислоты **81**.

Схема 2.55



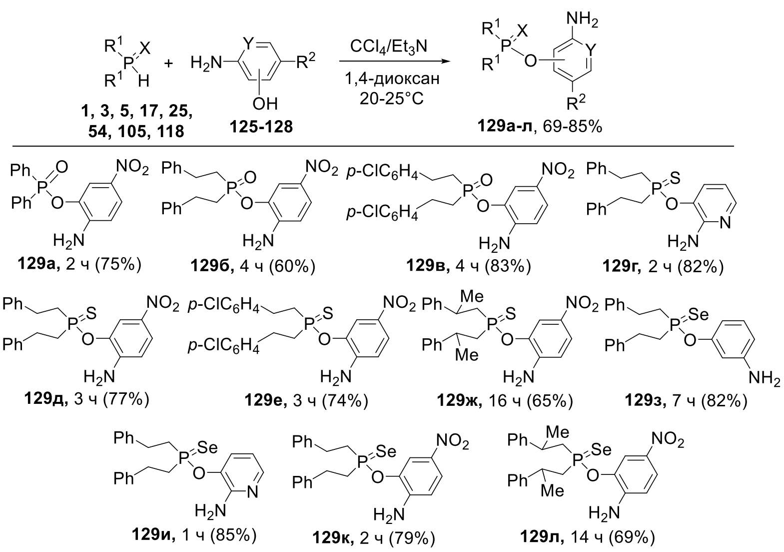
После изучения поведения аминоспиртов в окислительном кросс-сочетании, следующим логическим шагом стало введение в этот процесс аминофенолов. Для определения предварительного характера хемоселективности данного процесса методом конкурирующих реакций было показано, что взаимодействие фенола, анилина и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** при эквимольном соотношении реагентов в системе CCl_4/Et_3N в мягких условиях (20-25°C, 1 ч) приводит исключительно к соответствующим эфирам халькогенофосфиновой кислоты **70д** (Схема 2.56). При этом продуктов взаимодействия вторичного фосфинселенида с анилином в реакционной смеси обнаружено не было (данные ЯМР ^{31}P).

Схема 2.56



Далее в реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5**, **17**, **25**, **54**, **105**, **118** мы ввели различные аминофенолы **125-128**. Эксперименты показали, что данный процесс протекает в мягких условиях (20-25°C, 1 ч, CCl_4/Et_3N) при эквимольном соотношении реагентов, приводя хемоселективно к формированию эфиров халькогенофосфиновых кислот **129а-л** с препаративным выходом 69-85% (Схема 2.57). Образования соответствующих амидов нами не обнаружено.

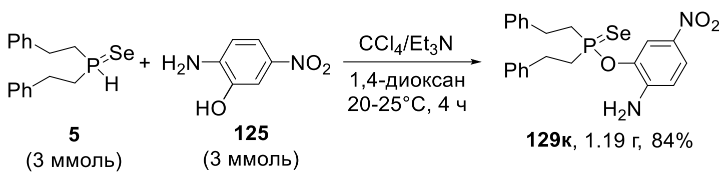
Схема 2.57



Необходимо отметить, что изменение соотношения вторичный фосфинхалькогенид : аминофенол в сторону увеличения количества фосфинхалькогенида (2 : 1) не приводит (20–25°C, CCl_4/Et_3N) к образованию продуктов двойного замещения, т.е. *N*,*O*-производным халькогенофосфиновых кислот.

Также успешно было выполнено масштабирование (количество исходных реагентов было увеличено с 1 до 3 ммоль) разработанной реакции окислительного кросс-сочетания. На примере взаимодействия бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** с нитроаминофенолом **125** было показано, что данная реакция протекает с высоким препаративным выходом без потери эффективности самого процесса (Схема 2.58).

Схема 2.58



Строгая хемоселективность реакции в случае первичных аминоспиртов хорошо объясняется большей нуклеофильностью атома азота аминогруппы по сравнению с атомом кислорода гидроксильной (аналогично процесс реализуется в случае конкурентной реакции бутиламина и бутанола). Для молекулы вторичных аминоспиртов введение электроноакцепторной группы не только понижает нуклеофильность атома азота, но и делает ее более стерически загруженной. В свою очередь, для аминофенолов при наличии в реакционной смеси триэтиламина происходит генерирование фенолят-анионов, которые обладают более высокой нуклеофильностью по сравнению с нейтральной аминогруппой.

В заключение, в результате систематической разработки реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими в своей структуре одновременно как амино-, так и гидроксигруппу, был получен четкий ответ на основные критерии хемоселективности процесса. Так, в случае аминоспиртов реакция реализуется строго хемоселективно по аминогруппе, давая соответствующие амиды халькогенофосфиновых кислот. При этом, в случае аминофенолов происходит инверсия реакционной способности вторичных фосфинхалькогенидов с образованием соответствующих эфиров.

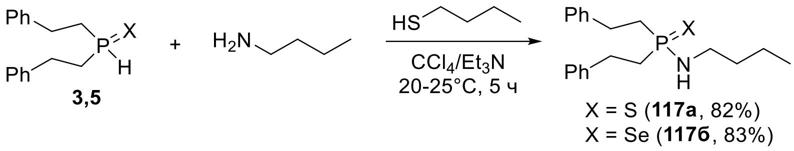
2.2.9.2. Окислительное кросс-сочетание цистеамина с вторичными фосфинхалькогенидами

С целью расширения фундаментальных представлений о синтезе производных халькогенофосфиновых кислот следующей ступенью исследования хемоселективности процессов окислительного кросс-сочетания стала разработка реакции вторичных фосфинхалькогенидов с цистеамином (2-аминоэтантиол) в системе CCl_4/Et_3N [278].

Выбор цистеамина оправдан также с практической точки зрения, поскольку этот бинуклеофил является эффективным радиопротектором и используется при лечении лучевых повреждений, онкологических заболеваний, малярии, шизофрении, болезней Паркинсона и Гентингтона [279].

Для получения предварительных данных о возможном направлении изучаемого кросс-сочетания мы провели конкурентную реакцию между алифатическими амином, тиолом и вторичным фосфинхалькогенидом. Оказалось, что перемешивание смеси 1-бутиламина, 1-бутантиола и бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** или -фосфинселенида **5** (все три реагента были взяты в равном мольном соотношении) при комнатной температуре (5 ч, система CCl_4/Et_3N) приводит к хемоселективному образованию новых представителей амидов соответствующих халькогенофосфиновых кислот **117а**,**б** (данные ЯМР ^{31}P), т.е. в этом случае конкуренцию за электрофил полностью выигрывает 1-бутиламин (схема 2.59). Препаративный выход амидов **117а**,**б** 82–83%.

Схема 2.59



В то же время 2-аминоэтантиол **130** реагирует с вторичными фосфинсульфидами **3, 118** и фосфинселенидами **5**, **23** в аналогичных условиях (мольное соотношение реагентов 1:1, комнатная температура, 2–5 ч, система CCl_4/Et_3N), образуя не только ожидаемые амиды халькогенофосфиновых кислот **131а-г**, но также и продукты дисочетания **132а-г**, т.е. в последнем случае фосфорилирование бинуклеофила **130** протекает как по амино-, так и по тиогруппе (схема 2.60). Суммарный выход соединений **131**, **132** 73–85% при их соотношении от 1:0.9 до 1:2.4 (табл. 2.1, оп. 1–4), конверсия исходных вторичных фосфинхалькогенидов при этом количественная (данные ЯМР ^{31}P).

Схема 2.60

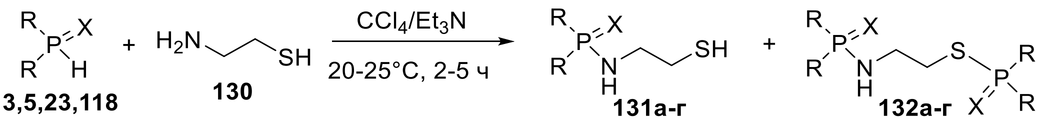


Таблица 2.1

№ опыта	$R_2P(X)H$	Время, ч	Соотношение продуктов	Суммарный выход **131**, **132**, %
1[а]	$[Ph(CH_2)_2]_2P(S)H$, **3**	5	**131а** : **132а** = 1 : 0.9	73
2[а]	$[4\text{-}ClC_6H_4(CH_2)_2]_2P(S)H$, **118**	5	**131в** : **132в** = 1 : 0.8	80
3[а]	$[Ph(CH_2)_2]_2P(Se)H$, **5**	3	**131б** : **132б** = 1 : 2.4	85
4[а]	$Ph_2P(Se)H$, **23**	2	**131г** : **132г** = 1 : 2.0	76
5[б]	$[Ph(CH_2)_2]_2P(S)H$, **3**	5	**131а** : **132а** = 1 : 2.0	72
6[б]	$[Ph(CH_2)_2]_2P(Se)H$, **5**	5	**131б** : **132б** = 1 : 6.3	84

Примечание. [а] Мольное соотношение реагентов **1:3** = 1:1. [б] Мольное соотношение реагентов **1:3** = 2:1.

Индивидуальные продукты моно- и дисочетания **131в** и **132в**, синтезированные в условиях оп. 2 (табл. 2.1), были выделены с препаративным выходом 43 и 37% соответственно.

Анализ полученных результатов (табл. 2.1) свидетельствует, что вторичные фосфинселениды **5**, **23** проявляют большую реакционную способность в изучаемом процессе, чем вторичные фосфинсульфиды, поскольку требуют меньше времени для завершения реакции. Кроме того, в случае вторичных фосфинселенидов доля соединений **132** (продукты дисочетания), более чем в 2 раза выше, чем в экспериментах с вторичными фосфинсульфидами (табл. 2.1, ср. оп. 1 и 3, 2 и 4). Соотношение соединений **131:132** также сдвигается в пользу последних при введении в реакцию двукратного мольного избытка вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5** (табл. 2.1, оп. 5, 6).

Нарушение хемоселективности изучаемого кросс-сочетания (схема 2.60), т.е. снижение нуклеофильности NH_2-группы в 2-аминоэтантиоле 1**30** по сравнению с 1-бутиламином, который на 100% выигрывает конкуренцию у 1-бутантиола (см. Схему 2.59), можно объяснить известным фактом [271] существования внутримолекулярной водородной связи между тиогруппой заместителя и атомом азота в 2-аминоэтантиоле.

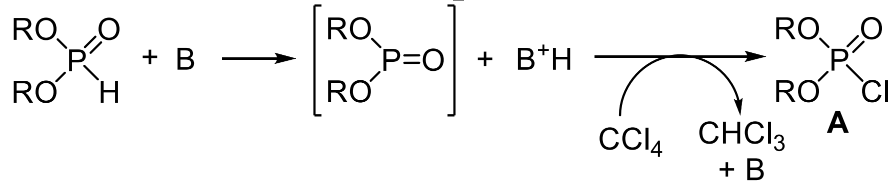
Таким образом, получена фундаментальная информация о хемонаправленности реакции окислительного кросс-сочетания между 2-аминоэтантиолом (цистеамин) и вторичными фосфинхалькогенидами в системе CCl_4/Et_3N, протекающей не только по NH_2-группе (преимущественное направление), но и с участием SH-функции. Изучение конкурентной реакции между 1-бутиламином, 1-бутантиолом и бис(2-фенилэтил)фосфинсульфидом или -фосфинселенидом в системе CCl_4/Et_3N показало, что кросс-сочетание реализуется хемоселективно и эффективно с образованием неизвестных ранее амидов соответствующих халькогенофосфиновых кислот.

2.2.10. Первые примеры реакции Атертона-Тодда в отсутствие оснований

Реакция Атертона-Тодда [112] продолжает привлекать внимание исследователей в качестве удобного инструмента получения различных производных фосфорных и фосфиновых кислот [33, 116, 280, 281] (см. также разделы 2.1.1 и 2.1.2). Она была открыта на примере синтеза амидов фосфорных кислот из диалкилфосфитов и первичных или вторичных аминов. Позже реакция Атертона-Тодда была распространена на спирты и тиолы, а также на вторичные фосфиноксиды [33, 116, 117, 132]. Свое дальнейшее логическое развитие реакция типа Атертона-Тодда получила в настоящей работе за счет введения в неё доступных вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов, синтезируемых на основе элементного фосфора и арил- или гетарилэтенов по реакции Трофимова-Гусаровой [4-7], что позволило в конечном счете успешно открыть доступ к разнообразным, в том числе функциональным производным халькогенофосфиновых кислот.

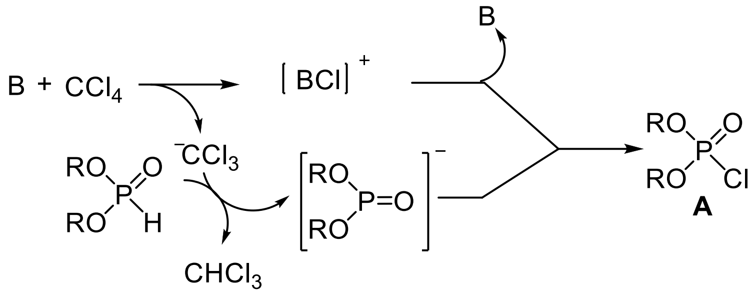
В настоящее время, насколько нам известно, реакция Атертона-Тодда реализуется в присутствии окислительной системы основание/ полигалогеналкан (как правило, Et_3N/CCl_4) [33, 116, 117, 132, 280, 281]. По последним данным, приведенным в обзоре 2014 года [33], при описании реакции Атертона-Тодда предлагается два возможных пути образования промежуточного хлорфосфата **A**. Первый основан на нуклеофильной атаке депротонированого диалкилфосфита на один атом хлора четыреххлористого углерода (Схема 2.61).

Схема 2.61



Второй синтетический путь базируется на нуклеофильной атаке основанием четыреххлористого углерода (Схема 2.62).

Схема 2.62

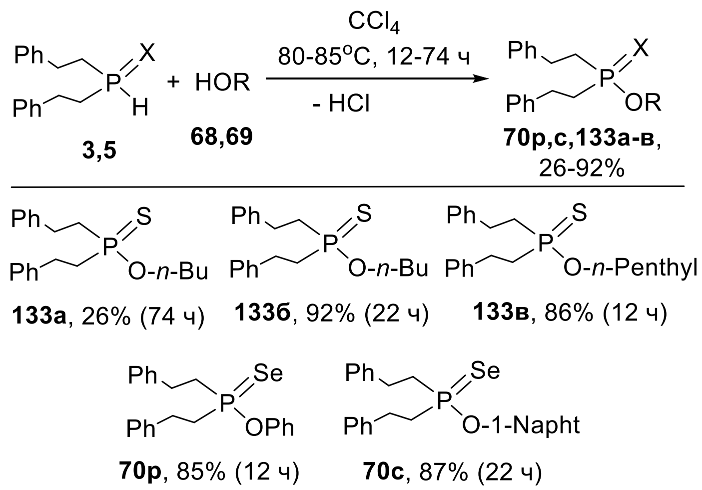


Хлорфосфат **А** реагирует далее с аминами, спиртами или тиолами, образуя соответствующие амиды, эфиры и тиоэфиры фосфорной кислоты [33, 116, 117, 132, 280, 281].

В работе [282] на примере окислительного фосфорилирования *н*-бутилового и амилового спиртов, а также фенолов **68**, **69** в системе вторичные фосфинхалькогениды/CCl_4 мы впервые сообщили о новом варианте реакции Атертона-Тодда, протекающей в отсутствие основания.

Эксперименты показали, что бис(2-фенилэтил)фосфинсульфид **3** реагирует с амиловым спиртом в среде CCl_4 при нагревании (80-85°C, 74 ч) с образованием эфира тиофосфиновой кислоты **133а** (выход 26%, Схема 2.63). В реакционной смеси, наряду с эфиром **133а**, образуются значительные количества (до 56%) ангидрида тиофосфиновой кислоты **81**, чему в значительной мере может способствовать присутствие даже следовых количеств воды в условиях длительного синтеза (74 ч).

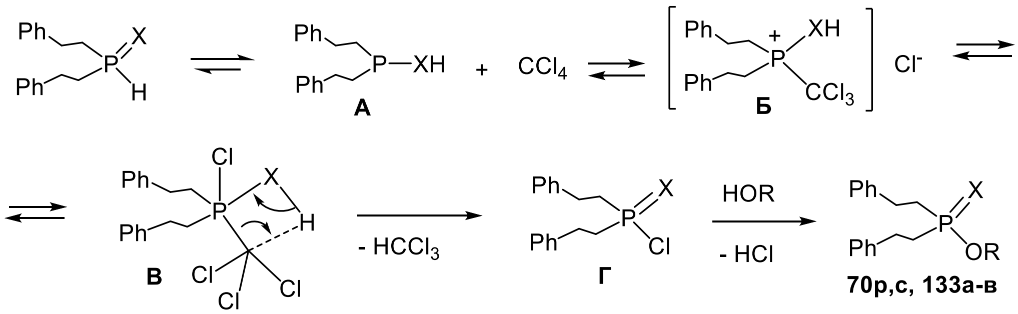
Схема 2.63



Более эффективно протекает реакция бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** с *н*-бутиловым и амиловым спиртами или фенолами **68**, **69**: в среде CCl_4 за 12-22 ч при температуре 80-85°C соответствующие эфиры селенофосфиновых кислот **70р**,**с**, **133б**,**в** образуются с высоким препаративным выходом (85-92%, Схема 2.63).

Найденную нами реакцию можно представить следующей схемой: на первой стадии *P,X*-амбидентный вторичный фосфинхалькогенид реагирует с четыреххлористым углеродом в виде таутомера **А**, образуя при этом соль фосфония **Б**. Последняя находится в равновесии с фосфораном **В**, разрыв связей C-P и X-H в котором приводит к образованию хлороформа и хлорфосфинхалькогенида **Г**, который реагирует далее со спиртами или фенолами с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновой кислоты **70р**,**с**, **133а-в** (Схема 2.64).

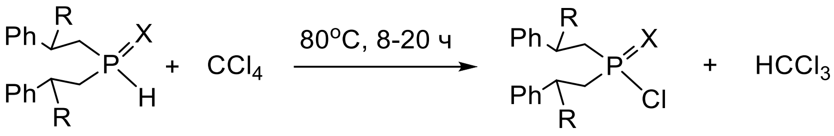
Схема 2.64



Необходимо отметить, что промежуточные хлорангидриды халькогенофосфиновых кислот могут быть получены с хорошим препаративным выходом аналогичной реакцией без использования спирта или фенола.

Мы нашли [283], что бис(2-фенилэтил)фосфинсульфид **3**, бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **5** и бис[2-(2-фенил)пропил]фосфинселенид **54** реагируют с четыреххлористым углеродом при нагревании (80°C, 8-20 ч), образуя хлорфосфинхалькогениды **134а-в** с выходом 80-90%. В реакционной смеси идентифицирован хлороформ (ЯМР ^{13}C) (Схема 2.65).

Схема 2.65

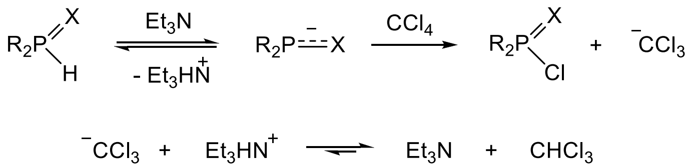


3,5,54 **134а-в**

134а, X = S, R = H (80%, 20 ч)
134б, X = Se, R = H (85%, 8 ч)
134в, X = Se, R = Me (90%, 10 ч)

Наряду с полученными нами результатами известен удобный способ получения хлорфосфинхалькогенидов хлорированием вторичных фосфинхалькогенидов системой CCl_4/Et_3N (комнатная температура, мольное соотношение вторичный фосфинхалькогенид : Et_3N = 1 : 1) [284, 285]. Без триэтиламина в этих условиях реакция не реализуется [285]. При этом триэтиламину отводится роль депротонирующего агента (Схема 2.66).

Схема 2.66



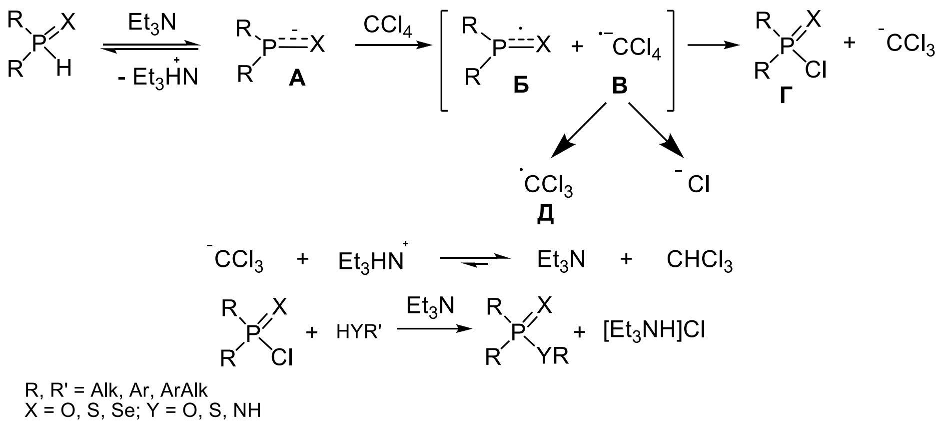
Таким образом, направленное фосфорилирование спиртов или фенолов вторичными фосфинхалькогенидами в четыреххлористом углероде в отсутствие оснований с образованием эфиров халькогенофосфиновых кислот вносит фундаментальный вклад в развитие реакции Атертона-Тодда. Впервые была реализована реакция прямого хлорирования вторичных фосфинхалькогенидов четыреххлористым углеродом. В результате разработан удобный метод синтеза хлорфосфинсульфидов и хлорфосфинселенидов – высоковостребованного класса фосфорорганических соединений.

Необходимо отметить, что схема всех изученных реакций окислительного кросс-сочетания принципиально разделяется на две стадии: стадия хлорирования вторичного фосфинхалькогенида и стадия нуклеофильного замещения атома галогена в образующемся галогенангидриде халькогенофосфиновой кислоты. При этом последняя относится к реакциям нуклеофильного замещения атома галогена при атоме фосфора, поэтому не является определяющей и зависит от исходного стартового NH-, OH- или SH-нуклеофила.

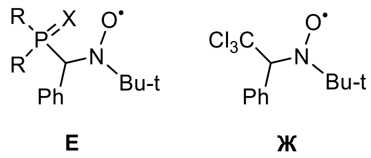
Наиболее дискуссионной до настоящего времени остается стадия хлорирования. Традиционно (как уже отмечалось ранее) общепринятой концепцией схемы протекания реакции является галогенофильная атака фосфорцентрированного аниона, полученного в результате депротонирования исходного вторичного фосфинхалькогенида, молекулой третичного амина. Однако при этом не принимается во внимание способность четыреххлористого углерода к окислительным процессам, в том числе, с участием углерод-центрированных радикалов.

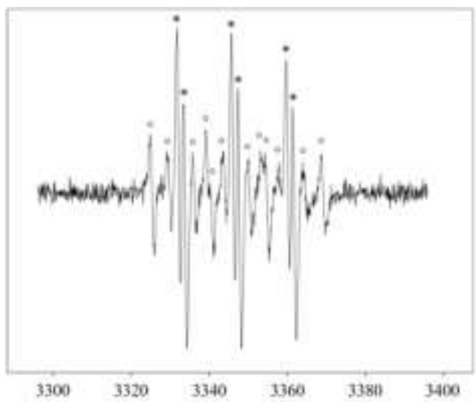
Предполагаемый механизм образования халькогенофосфинатов представлен Схемой 2.67. Процесс начинается с депротонирования вторичного фосфинхалькогенида триэтиламином и приводит к образованию *P,X*-амбидентного халькогенофосфинит-аниона **А**, который вступает в одноэлектронный перенос с молекулой четыреххлористого углерода с образованием радикала вторичного фосфинхалькогенида **Б** и анион-радикала **В**, взаимодействие которых между собой приводит к хлориду халькогенофосфиновой кислоты **Г** и трихлорметильному карбаниону. Протонирование последнего катионом триэтиламмония ведет к регенерации триэтиламина и образованию хлороформа. Хлорид халькогенофосфиновой кислоты **Г** реагирует с NH-, OH- и SH-нуклеофилами в присутствии триэтиламина с образованием соответствующего халькогенофосфината и хлорида триэтиламмония. Диорганилфосфинхлорид **Г** идентифицирован в реакционной смеси методом ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{31}P. Хлороформ был зафиксирован методом хроматомасс-спектрометрии.

Схема 2.67



В настоящем разделе мы приводим дополнительные данные, подтверждающие описанный выше механизм. Так, ЭПР исследование реакции между фосфинхалькогенидами, CCl_4 и Et_3N с использованием в качестве спиновой ловушки *С*-фенил-*N*-*трет*-бутилнитрона (ФБН) подтверждает образование радикала вторичного фосфинхалькогенида **Б** и трихлорметильного радикала **Д**, которые зафиксированы в виде нитроксильных радикалов **Е** и **Ж**, соответственно (рис. 2.8).





Магнитное поле, G

Рисунок 2.8. Спектр ЭПР реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, CCl_4 и Et_3N в присутствии ФБН. (°) – сигналы аддукта **Е**, (*) – сигналы аддукта **Ж**.

ЭПР-спектральные характеристики (g-фактор, мультиплетная форма и константы сверхтонкого взаимодействия) находятся в хорошем соответствии с литературными данными для аддукта **Ж** [286] и для структур, аналогичных

Е [287, 288]. Формирование трихлорметильного радикала **Д** можно объяснить частичным распадом короткоживущего анион-радикала **В** [289].

Подтверждением механизма протекания реакции с участием одноэлектронного переноса служит опыт, проведенный с добавлением такой известной ловушки радикалов, как TEMPO. На примере бис(2-фенилэтил)фосфинселенида было показано, что добавление эквимольного количества TEMPO в реакционную смесь на стадии хлорирования вторичного фосфинхалькогенида практически полностью блокирует образование хлорангидрида халькогенофосфиновой кислоты (по данным ^{31}P ЯМР его содержание составляет ~3-4%), т.е. в результате происходит рекомбинация промежуточного радикала вторичного фосфиноксида с ловушкой радикалов. Этот результат свидетельствует о крайне малой вероятности протекания стадии хлорирования по классическому механизму реакции типа Атертона-Тодда с участием галогенофильной атаки промежуточного фосфорцетрированного аниона (см. Схему 2.57).

Таким образом, в результате всестороннего и систематического изучения реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с различными аминами, спиртами, фенолами и тиолами был разработан удобный подход к синтезу целой гаммы ранее неизвестных производных халькогенофосфиновых кислот. Впервые в данный тип реакций были введены природные субстраты, такие как пироны, флавоноиды, производные глюкозы. Также в реакцию были введены функциональные амины, содержащие высоковостребованные в органической и элементоорганической химии винилоксигруппы.

Данная методология была впервые трансформирована на такой редкий и ещё малоизученный класс вторичных фосфинхалькогенидов, как фосфинселениды.

Исследован (методом ЭПР) и предложен принципиально иной механизм стадии хлорирования вторичных фосфинхалькогенидов в реакции окислительного кросс-сочетания с участием одноэлектронного переноса.

Направленное фосфорилирование спиртов или фенолов вторичными фосфинхалькогенидами в четыреххлористом углероде в отсутствие оснований с образованием эфиров халькогенофосфиновых кислот вносит фундаментальный вклад в развитие реакции Атертона-Тодда.

ГЛАВА 3. 1,3-ЦВИТТЕР-ИОННЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ В РЕАКЦИЯХ С *P*-ЦЕНТРИРОВАННЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

При рассмотрении новых типов реакций в области органической и элементоорганической химии отдельным вопросом выступает направленный синтез различных материалов для передовых технологий. Одним из таких важных направлений является получение новых лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний. По большей части основное количество таких лекарственных препаратов является функциональными производными азинов, в частности, замещенных пиридинов и хинолинов. Однако главной проблемой при решении задачи синтеза подобных соединений является введение функциональных заместителей в гетероароматический цикл. При этом возникает проблема многостадийности самих реакций, часто взаимно противоречащих друг другу.

Проблема усугубляется фактом высокой инертности гетероароматического цикла для атаки различного типа нуклеофилов. Решением этой фундаментальной проблемы является активация гетероцикла за счет образования промежуточных диполярных цвиттер-ионных интермедиатов. Ключевой стадией этих реакций служит нуклеофильное присоединение азинов к тройной связи электрофильных ацетиленов [38, 39]. Таким образом одновременно в одной молекуле генерируется два фундаментальных для органической химии центра: карбкатион и карбанион. При этом последующая атака как электрофила, так и нуклеофила позволяет разрешать ранее невыполняемые задачи по синтезу функциональных производных азинов. Данные реакции отличаются также практически неограниченным субстратным охватом как по различным, в том числе глубокофункциональным, азинам (пиридины, хинолины, изохинолины), так и по замещенным электронодефицитным ацетиленам.

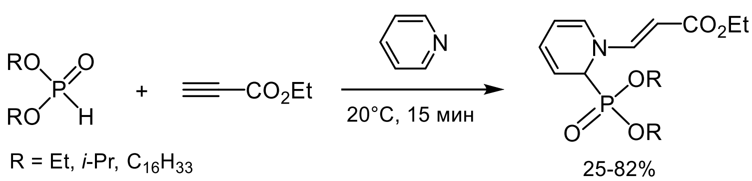
Однако, несмотря на это, из литературных данных следует, что до настоящего времени не раскрытой полностью темой является синтез элементоорганических, в частности, фосфорорганических, производных азинов. Работы в данной области не имеют общего характера, сконцентрированы на очень малом количестве примеров, а также на узком наборе доступных *P*-центрированных нуклеофилов, а именно, на диорганил-*H*-фосфонатах. Данные об использовании в аналогичных реакциях вторичных фосфинхалькогенидов отсутствовали полностью.

3.1. Трехкомпонентные реакции азинов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот и диорганил-*H*-фосфонатами (литературный обзор)

Анализ литературы позволил выявить, насколько широко представлено применение цвиттер-ионных интермедиатов в качестве строительных блоков в реакциях с *P*-центрированными нуклеофилами. При этом набор работ, посвященных реакциям незамещенных азинов (пиридин, хинолин, изохинолин) с эфирами ацетиленкарбоновых кислот (алкилпропиолаты, диалкилацетилендикарбоксилаты) и диорганил-*H*-фосфонатами носит исключительно фрагментарный характер.

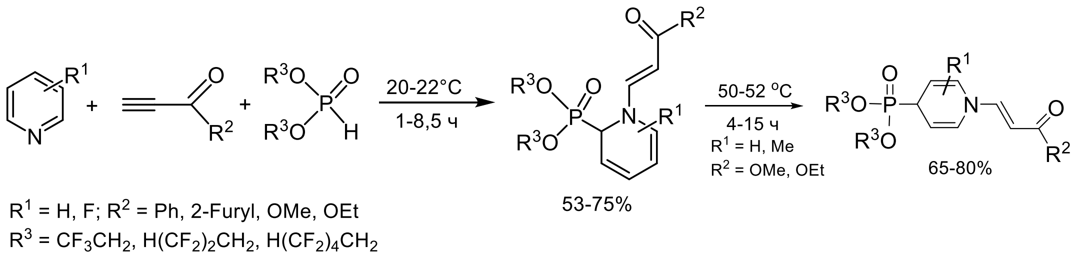
Впервые о возможности протекания этих процессов стало известно при изучении реакций нуклеофильного присоединения диалкил-*H*-фосфонатов к тройной связи алкилпропиолатов (классическая реакция Пудовика). Оказалось, изучая вопрос влияния природы основного катализатора на региоселективность реакции Пудовика, авторы [290] неожиданно обнаружили, что в присутствии десятикратного избытка пиридина реализуется трехкомпонентная реакция диалкил-*H*-фосфонатов с этилпропиолатом и пиридином (20°С, 15 мин) с образованием диалкил-1,2-дигидропиридилфосфонатов (Схема 3.1). Следует отметить, что использование в качестве основания 2,6-диметилпиридина не привело к образованию соответствующих 1,4-дигидропиридилфосфонатов.

Схема 3.1



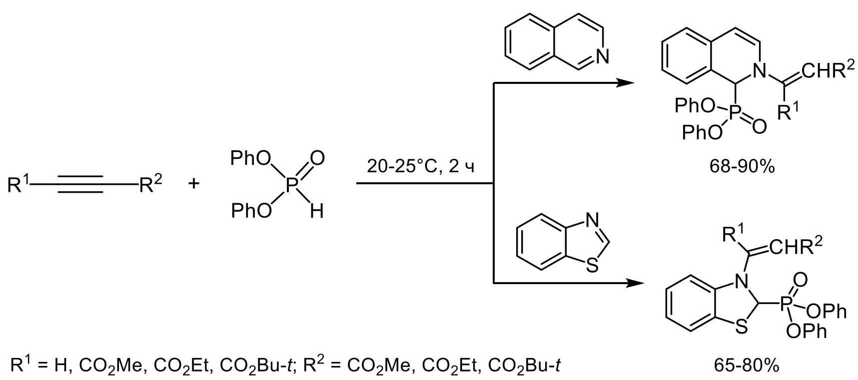
Ряд синтезированных дигидропиридинов удалось расширить авторам работ [291, 292] путем введения в реакцию с пиридином (или 3-фторпиридином) и электронодефицитными ацетиленами фторсодержащих диалкил-*H*-фосфонатов с образованием ожидаемых фосфорилированных 1,2-дигидропиридинов с препаративным выходом 53-75% (Схема 3.2). Следует также отметить, что в случае пиридина и 2-метилпиридина при увеличении времени реакции и повышении температуры вновь синтезированные фосфорилированные 1,2-дигидропиридины гладко перегруппировываются в соответствующие 1,4-региоизомеры.

Схема 3.2



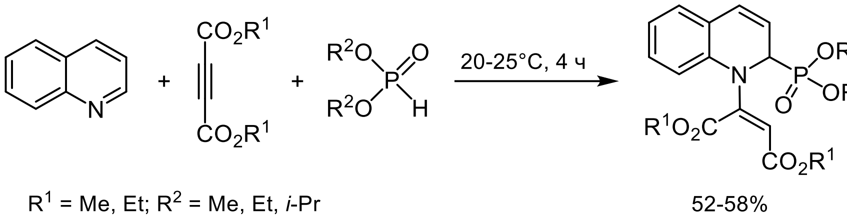
В работе [293] показано, что в данное трехкомпонентное взаимодействие наряду с алкилпропиолатами также могут вступать ацетилендикарбоксилаты (20–25°С, 2 ч). При этом в качестве основания здесь выступают изохинолин и бензотиазол (Схема 3.3).

Схема 3.3



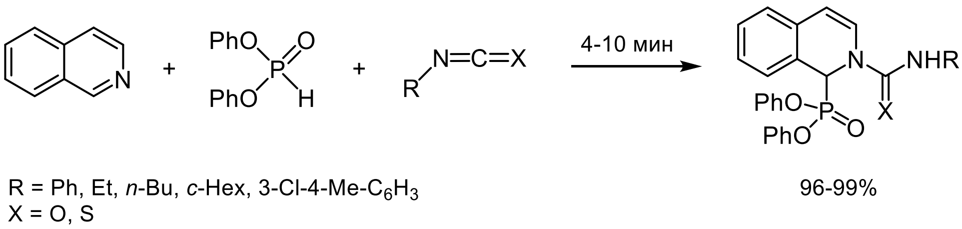
Позднее была описана реакция диалкил-*H*-фосфонатов и ацетилендикарбоксилатов с хинолином [294], что позволило при комнатной температуре за 4 ч получить аналогичные 1,2-дигидрохинолилфосфонаты с выходом 52–58% (Схема 3.4).

Схема 3.4



Использование изоцианатов или изотиоцианатов вместо ацетиленов в реакции с изохинолином и дифенилфосфонатом [295] приводит к образованию, соответственно, [2-(аминокарбонил)- или [2-(аминотиоксометил)-1,2-дигидроизохинолин-1-ил]фосфонатов за 4–10 мин практически с количественным выходом (Схема 3.5).

Схема 3.5



3.2. Трехкомпонентные реакции вторичных фосфинхалькогенидов, азинов и электрофильных ацетиленов с участием цвиттер-ионных интермедиатов

Анализ работ, посвященных данной теме, дает четкий принципиальный ответ на вопрос об общности развиваемой методологии. Ответом на него служит узкий набор доступных изученных фосфорцентрированных нуклеофилов, малый набор азинов, а также электрофильных ацетиленов (в основе лежит применение эфиров ацетиленкарбоновых кислот). К тому же остается не исследованным до конца участие в аналогичных реакциях родственных диорганил-*H*-фосфонатам фосфорорганических соединений, таких как вторичные фосфинхалькогениды.

Таким образом, задачей настоящей работы являлось всестороннее изучение трехкомпонентных реакций различных, в том числе замещенных, азинов (пиридины, хинолины, изохинолины, фенантридин, акридин) с электрофильными ацетиленами (алкилпропиолаты, терминальные и интернальные ацилацетилены, фенилцианацетилен, ацилированные пропаргиловые амины) и вторичными фосфинхалькогенидами (фосфиноксиды, фосфинсульфиды, фосфинселениды), а также ответ на вопрос о взаимном влиянии этих субстратов на результат и эффективность процесса.

3.2.1. Трехкомпонентная реакция азинов, вторичных фосфинхалькогенидов и эфиров ацетиленкарбоновых кислот

Первоочередной задачей стала отработка препаративного синтеза глубокофункционализированных фосфорилированных дигидроазинов, а также изучение особенностей и закономерностей взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов и азинов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот, как наиболее доступными электронодефицитными ацетиленами.

3.2.1.1. Трехкомпонентная реакция *C,N*-винилфосфорилирования пиридинов системой вторичные фосфинхалькогениды / эфиры ацетиленкарбоновых кислот

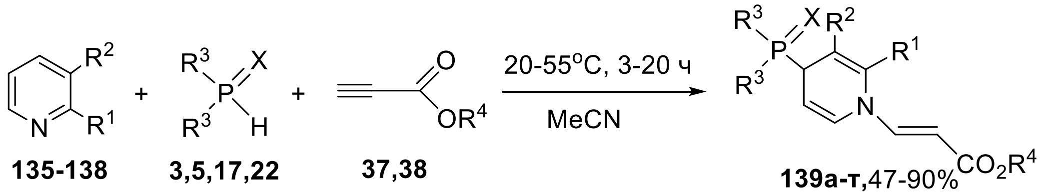
1,4-Дигидропиридины являются ключевыми структурами многих антигипертензивных лекарственных средств (блокираторы кальциевых каналов нифедипинового типа) и восстанавливающими агентами [296] в живых системах. Кроме того, производные 1,4-дигидропиридинов обладают противоопухолевой [297], антиконвульсивной [298], антикоагулянтной [299], антитуберкулезной [300, 301] и антибактериальной [302] активностью. Поэтому развитие удобных методов синтеза 1,4-дигидропиридиновых систем способствует развитию, прежде всего, биомедицинского направления исследований.

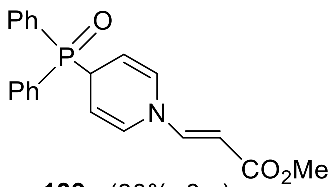
Известно также, что третичные фосфинхалькогениды проявляют выраженные противоопухолевые свойства [303] и используются в синтезе фармацевтически активных металлокомплексов [22-24]. Комбинация в одной молекуле двух таких фармакофорных структур, как дигидропиридины и третичные фосфинхалькогениды может привести к созданию нового, ранее неизвестного класса лекарственных препаратов [22-24, 296-303].

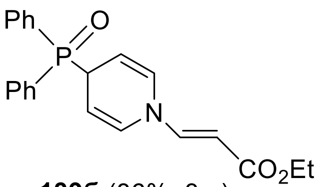
В качестве базовых реакций мы начали свои исследования [304, 305] со взаимодействия пиридина и его замещенных с вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами, как наиболее распространённым и коммерчески доступным типом электрофильных ацетиленов.

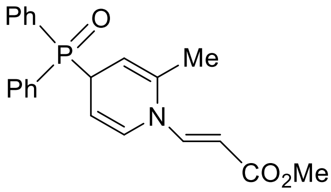
Эксперименты показали, что пиридин и его метил- и бензилзамещенные аналоги **135-138** реагируют с алкилпропиолатами **37**, **38** и вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5**, **17**, **22** при комнатной температуре или небольшом нагревании (50-55^{o}C) в течение 3-20 ч, образуя (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридины **139а-т** с халькогенофосфорильным заместителем в положении 4 пиридинового цикла; выход целевых соединений в большинстве случаев 47-90% (Схема 3.6).

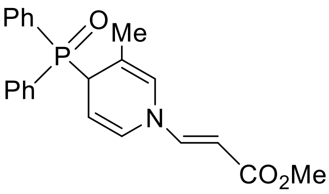
Схема 3.6

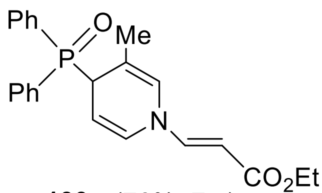


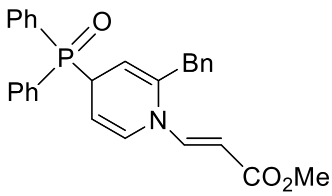

139а (80%, 3 ч)

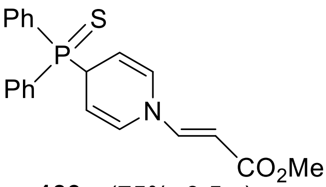

139б (86%, 3 ч)

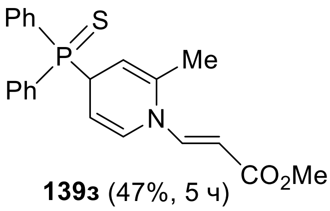

139в (84%, 7 ч)

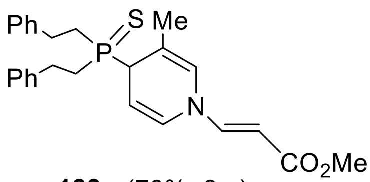

139г (90%, 6 ч)

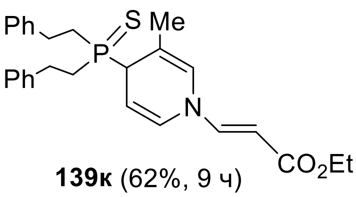

139д (76%, 7 ч)

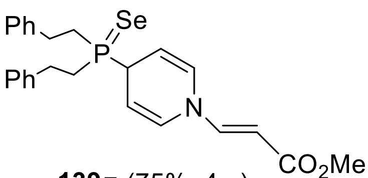

139е (64%, 16 ч)

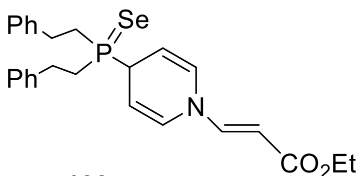

139ж (75%, 3.5 ч)

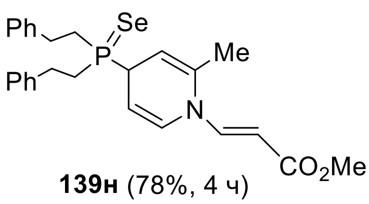

139з (47%, 5 ч)

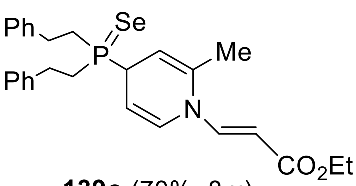

139и (70%, 8 ч)

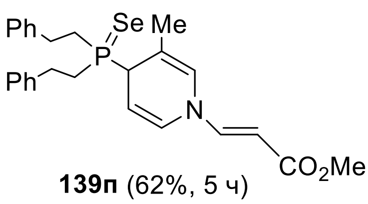

139к (62%, 9 ч)

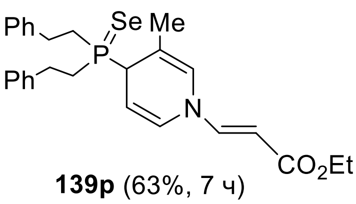

139л (75%, 4 ч)

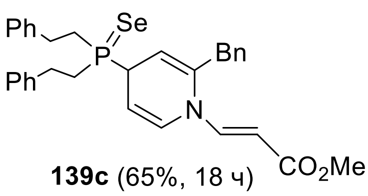

139м (81%, 6 ч)

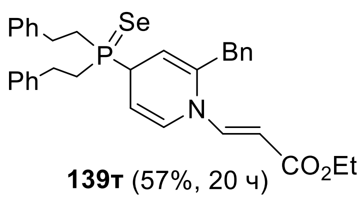

139н (78%, 4 ч)


139о (70%, 8 ч)


139п (62%, 5 ч)


139р (63%, 7 ч)


139с (65%, 18 ч)


139т (57%, 20 ч)

Мониторинг реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P по уменьшению интегральной интенсивности сигналов исходных вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **17**, **22** в области 2.2-23.3 м.д. и увеличению интенсивности сигналов фосфорилированных 1,4-дигидропиридинов **139a-т** в области 27-44 м.д.

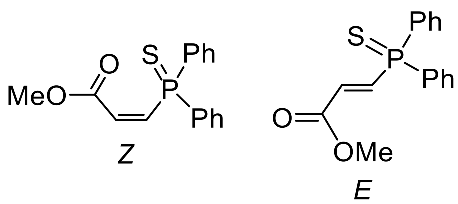
Оптимальным для синтеза целевых *N*-винил-1,4-дигидропиридинов **139a-т** соотношением исходных реагентов было пиридин : вторичный фосфинхалькогенид : алкилпропиолат = 1.1 : 1 : 1.1. Небольшой избыток пиридина и алкилпропиолата связан с возможными превращениями промежуточных 1,3-диполярных цвиттер-ионных интермедиатов [306]. В то же время при эквимольном соотношении реагентов наблюдалась неполная конверсия вторичного фосфинхалькогенида, затруднявшая выделение целевых продуктов.

Из анализа полученных экспериментальных данных следует, что пиридин по сравнению с 2-пиколином **136** реагирует с вторичными фосфинхалькогенидами **5**, **17** и алкилпропиолатами **37**, **38** более эффективно. Известно, что 2-пиколин является более сильным основанием [307, 308] и, теоретически, это могло привести к уменьшению времени реакции из-за повышения концентрации первичных цвиттер-ионов. Однако метильная группа создает стерические затруднения для атаки тройной связи, и, как следствие, концентрация цвиттер-ионов уменьшается по сравнению с простым пиридином. Данный факт также подтверждается закономерным увеличением (практически в 4-5 раз) времени реакции для 2-бензилпиридина **138**: бензильный фрагмент вследствие еще больших размеров, чем метильный, сильнее экранирует атом азота от вероятной атаки на алкилпропиолат. В свою очередь, в 3-пиколине **137** метильный заместитель находится в β-положении к атому азота, разгружая последний для нуклеофильной атаки на тройную связь, что, как следствие, приводит к повышению диполярных интермедиатов и сокращению времени реакции.

Реакционная способность вторичных фосфинхалькогенидов в реакциях с алкилпропиолатами и азинами уменьшается в ряду фосфинселенид > фосфинсульфид > фосфиноксид, что соответствует понижению кислотности PH-связи [165]. Объяснением этого факта является то, что лимитирующей стадией реакции остается нейтрализация карбанионного центра в цвиттер-ионе. Поэтому абсолютно закономерно, что повышение кислотности связи P-H приводит к уменьшению времени реакции.

Другим негативным фактором повышения PH-кислотности вторичного фосфинхалькогенида является нуклеофильное присоединение к тройной связи ацетилена. Так, при проведении реакции [304, 309] между 2-метилпиридином **136**, метилпропиолатом **37** и дифенилфосфинсульфидом **22**, наряду с целевым 1,4-дигидропиридином **139з**, мы наблюдали образование в реакционной смеси (данные ЯМР ^{31}P) до 30% *E*- и *Z*-изомеров дифенил(метилпропеноат)фосфинсульфидов (Схема 3.7), описанных в [310]. Это, по-видимому, стало главной причиной снижения препаративного выхода целевого дигидропиридина.

Схема 3.7

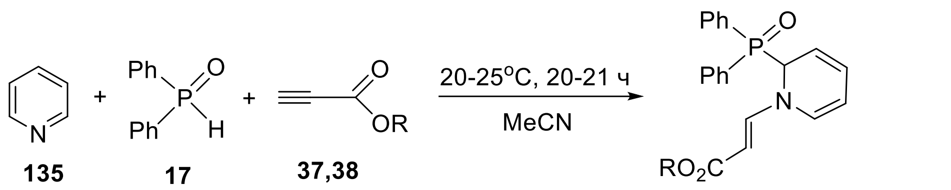


В случае вторичных фосфинсульфидов **3**, **22** и фосфинселенида **5** исследуемая реакция является строго региоселективной, поскольку в реакционной смеси не наблюдается образования возможных 1,2-дигидропиридинов, хотя известно, что диорганил-*H*-фосфонаты реагируют с электронодефицитными ацетиленами и пиридинами, а также с хинолинами, образуя исключительно фосфонаты 1,2-дигидроазинов [290-295].

Аналогичный результат по региоселективности был достигнут при использовании дифенилфосфиноксида **17**. Однако при изучении реакционной смеси методом ^{31}P и ^{1}H ЯМР наблюдаются минорные сигналы (~ 2-4%)

соответствующих фосфорилированных 1,2-дигидропиридинов **140а**,**б**. С целью проверки влияния температурного фактора на региоселективность реакции на примере пиридина мы показали, что при том же соотношении реагентов при комнатной температуре реакция успешно реализуется за 20 ч с образованием соответствующих фосфорилированных (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидропиридинов **140а**,**б** с препаративным выходом 89-90% (Схема 3.8). Данный результат показывает, что 1,2-дигидропиридины **140а**,**б** являются кинетическим продуктом, в то время как 1,4-дигидропиридины **139а**,**б** выступают в качестве термодинамического.

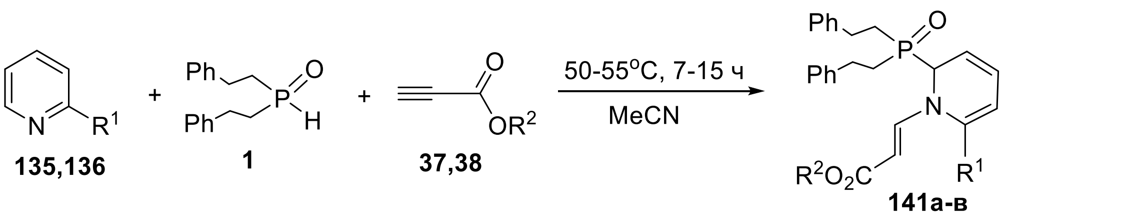
Схема 3.8



140а,б
140а, R = Me (90%, 20 ч)
140б, R = Et (89%, 21 ч)

Замена в данной трехкомпонентной реакции дифенилфосфиноксида на доступный бис(2-фенилэтил)фосфиноксид меняет регионаправленность *C*-фосфорилирования [311]. Так, нагревание (50ºC, 7-15 ч, MeCN) пиридинов **135**, **136** с алкилпропиолатами **37**, **38** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1** приводит к образованию (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидропиридинов **141а-в** с выходом 60-81% (Схема 3.9).

Схема 3.9

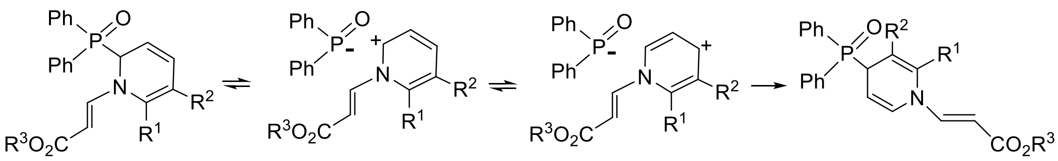


141а-в
141а, R^1 = H, R^2 = Me, 81%
141б, R^1 = H, R^2 = Et, 70%
141в, R^1 = Me, R^2 = Me, 60%

Необходимо отметить, что полученные 1,2-дигидропиридины **141а-в** не подвергаются трансформации в соответствующие 1,4-региоизомеры даже при длительном нагревании (70-75ºC, 48 ч). При этом происходит обратная реакция с образованием исходных компонентов. Данный результат указывает на совпадение кинетического и термодинамического контроля реакции в случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида.

Другим объяснением может быть меньшая устойчивость соответствующего *P*-центрированного аниона, образующегося при данной изомеризации (Схема 3.10). В случае дифенилфосфиноксида **17** образующийся фосфорцентрированный анион хорошо стабилизирован соседними фенильными циклами. Дополнительно дифенилфосфорильная группа по сравнению с дифенилэтильной имеет более выраженный электрофильный характер, что также способствует процессу изомеризации. Это подтверждается хорошо известными фактами изомеризации дигидропиридинов с участием цианид- [312], трихлорметил- [313, 314] и фосфонат-анионов [291, 315].

Схема 3.10



Строение синтезированных новых *E*-(*N*)-этенил-1,4-дигидропиридинов **139а-т** установлено с помощью мультиядерной ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P и ^{77}Se спектроскопии, а также на примере 1,4-дигидропиридина **139н** подтверждено данными РСА (рис. 3.1).

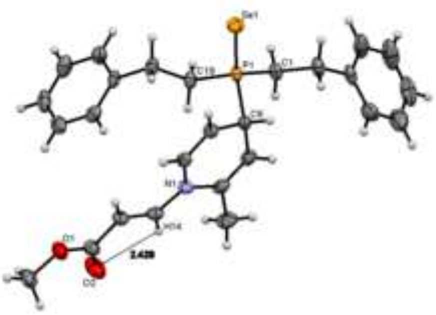


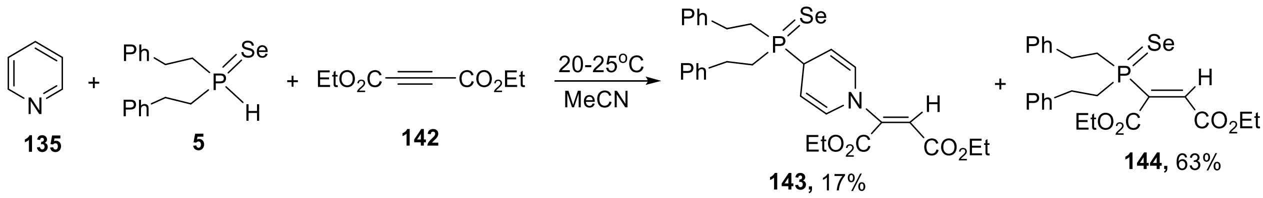
Рисунок 3.1. Молекулярная структура (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридина **139н**.

1,4-Дигидропиридиновый фрагмент имеет уплощенную конформацию с атомами C(9) и N(1), выходящими из плоскости цикла на 0,170 и 0,105 Å, соответственно. Атом кислорода O(2) метилкарбоксилатного фрагмента выходит из плоскости на 0,706 Å и участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи O(2)···H(14) [длина связи 2,429 Å].

Для отнесения различных региоизомеров **139** и **141** наиболее характеристичными являются спектры ЯМР ^{1}H, а именно соответствующие протоны дигидропиридинового цикла. Так, в спектрах 1,2-дигидропиридинов, вследствие неэквивалентности протонов цикла, они выходят в виде пяти отдельных сигналов равной интегральной интенсивности. В отличие от 1,2-изомеров, спектры 1,4-дигидропиридинов выглядят иначе: поскольку протоны H-2 и H-6 или H-3 и H-5 эквивалентны, они выходят ввиде двух отдельных сигналов, причем соотношение их интегральной интенсивности к протонам двойной связи и протону H-4 составляет 2 к 1. В свою очередь в спектрах ЯМР ^{13}C сигналы углеродов C-2 (для 1,2-дигидропиридинов) и C-4 (для 1,4-дигидропиридинов), непосредственно связанных с атомом фосфора, выходят в виде дублетов в области ~58 м.д. и ~39 м.д. соответственно.

На примере диэтилацетилендикарбоксилата **142**, пиридина **135** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** нами показано, что интернальные ацетилены менее эффективны, чем терминальные в реакции трехкомпонентного взаимодействия с пиридинами и вторичными фосфинхалькогенидами [309]. Так, при эквимольном соотношении этих реагентов (комнатная температура, 1 ч) *E*-изомер *N*-этенил-1,4-дигидропиридина **143** образуется с невысоким выходом (17%). В данных условиях преимущественно протекает конкурентная двухкомпонентная реакция нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида **5** к электронодефицитному ацетилену **142** с образованием *E*-изомера моноаддукта **144**.

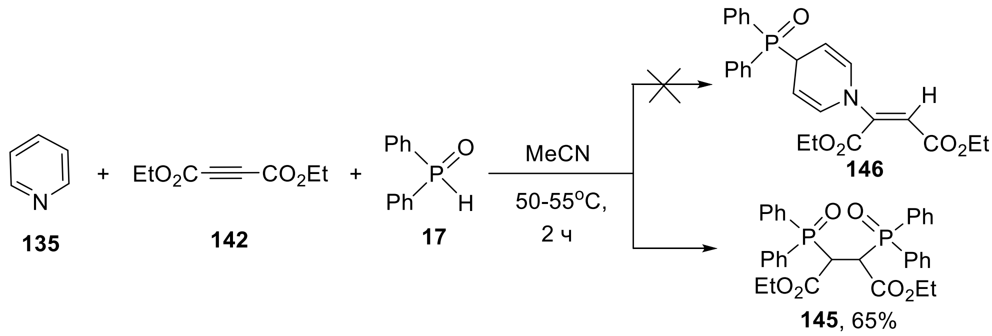
Схема 3.11



Кроме того, наравне с бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом **5** в реакцию с диэтилацетилендикарбоксилатом **142** и пиридином **135** были вовлечены другие фосфинхалькогениды, такие как дифенилфосфиноксид **17** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1**.

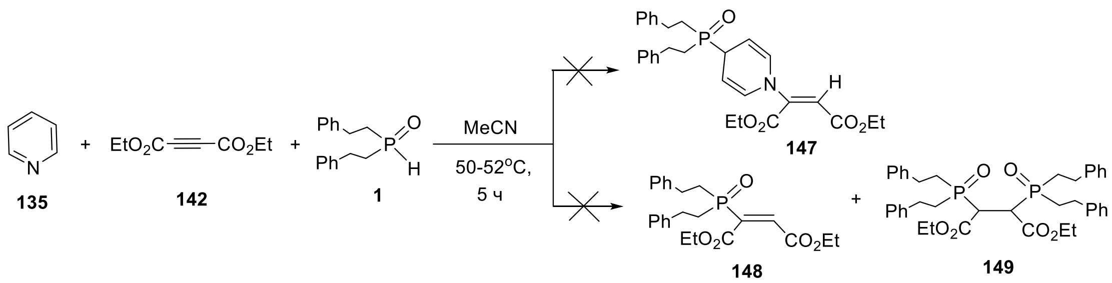
В случае дифенилфосфиноксида **17** мы получили исключительно продукт **145** нуклеофильного присоединения вторичного фосфиноксида к тройной связи (Схема 3.12). Образования целевого дигидропиридина **146** не наблюдалось.

Схема 3.12



В случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** из-за низкой кислотности PH-связи в реакционной смеси не реализовывалась ни трехкомпонентная реакция винилфосфорилирования пиридина с образованием соответствующего дигидропиридина **147**, ни реакция образования продуктов нуклеофильного присоединения вторичного фосфиноксида к тройной связи **148**, **149** (Схема 3.13). При этом протекала конкурентная реакция циклизации с образованием функционального тетраэтилхинолизинтетракарбоксилата **150**.

Схема 3.13



Хинолизин **150** [306, 316] был получен нами реакцией диэтилацетилендикарбоксилата с пиридином с выходом 40% (Схема 3.14).

Схема 3.14

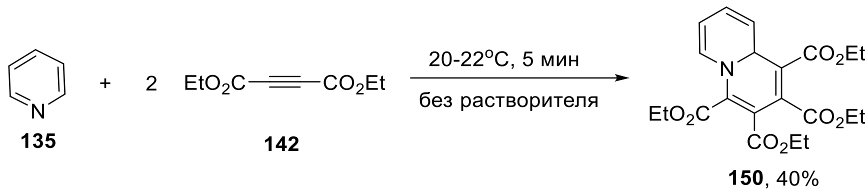
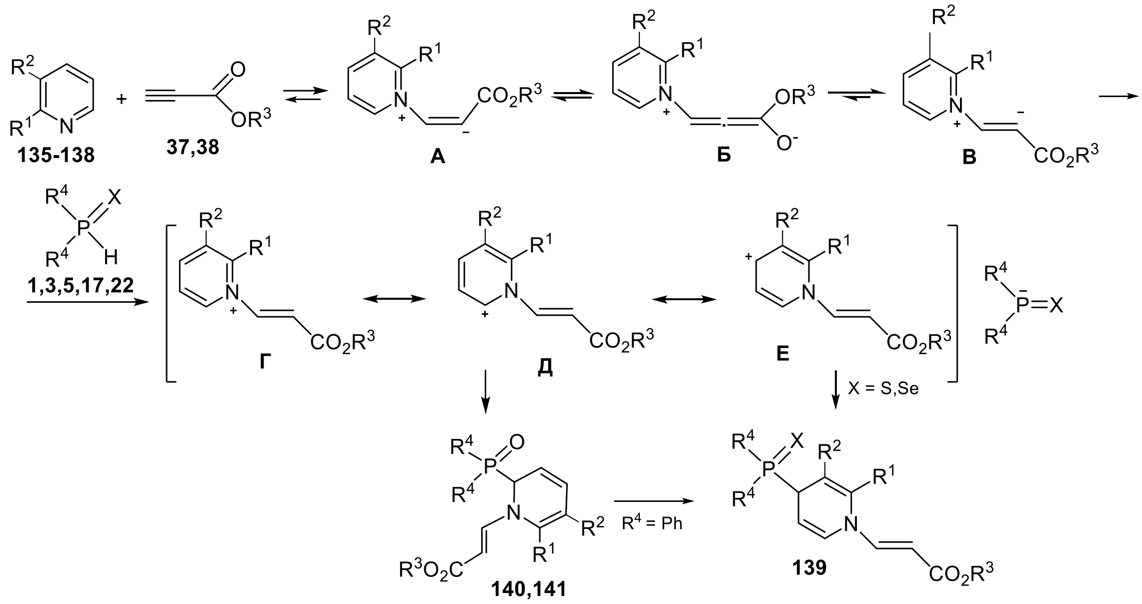


Схема 3.15 новой трехкомпонентной реакции *С*-халькогенофосфорилирования и *N*-винилирования пиридинов включает, вероятно, нуклеофильное присоединение азина к тройной связи ацетилена, приводящее к цвиттер-иону **А** с карбанионным центром в *транс*-положении по отношению к атому азота. Цвиттер-ион **А** находится в равновесии с цвиттер-ионом **В** (карбанионный центр в *цис*-положении по отношению к атому азота), причем в это равновесие вовлечен алленильный интермедиат **Б**. Карбанионный центр цвиттер-иона **В** далее нейтрализуется протоном вторичного фосфинхалькогенида, а возникающий фосфорцентрированный анион атакует положение 2 или 4 в катионе пиридиния с образованием соответствующих фосфорилированных 1,2- или 1,4-дигидропиридинов. В случае дифенилфосфиноксида фосфорилированный 1,2-дигидропиридин **140** претерпевает изомеризацию в соответствующий 1,4-региоизомер **139**.

Схема 3.15



В результате был разработан регио- и стереоселективный метод синтеза фосфорилированных 1,2- или 1,4-дигидропиридинов трехкомпонентной реакцией пиридинов, алкилпропиолатов и вторичных фосфинхалькогенидов, открывающий удобный подход к фармацевтически перспективным соединениям, которые могут выступать в качестве прекурсоров лекарственных препаратов.

Разработка этой реакции вносит существенный вклад как в экспериментальную и теоретическую химию фосфорорганических, ацетиленовых и гетероциклических соединений, так и в химию цвиттер-ионных аддуктов пиридинов с электронодефицитными ацетиленами, доступных строительных блоков для синтеза аннелированных гетероциклов и линейных дигидропиридинов, содержащих 1,2- или 1,4-дигидропиридиновые фрагменты. Наличие в синтезированных соединениях халькогенофосфорильных и акрилатных групп открывает новые возможности для дальнейшей направленной функционализации дигидропиридинового гетероцикла.

3.2.1.2. Трехкомпонентная реакция между 4-метилпиридином, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами

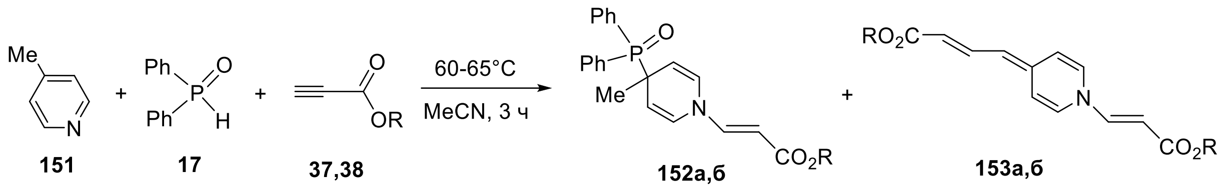
На основе полученных экспериментальных данных по изучению трехкомпонентных реакций пиридина и его 2- и 3-замещенных аналогов с вторичными фосфинхалькогенидами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот было показано, что сам процесс протекает региоселективно с образованием *N*-винил-1,4-дигидропиридинов **139** [304, 305]. При этом в случае дифенилфосфиноксида 1,2-дигидроазин претерпевает изомеризацию в соответствующую 1,4-форму. Исключением стала реакция с участием бис(2-фенилэтил)фосфиноксида, в которой в качестве основного продукта наблюдалось селективное образование соответствующего 1,2-дигидроазина и не реализовывалась изомеризация [311].

Поэтому абсолютно закономерным было проведение исследования по оценке региоселективности с участием пиридина, замещенного в положении 4. Для решения этого важного фундаментального вопроса был выбран наиболее простой и доступный 4-метилпиридин, и целью дальнейшего исследования процессов *C,N*-винилфосфорилирования стало изучение закономерностей и особенностей реакции 4-метилпиридина с вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами.

Поскольку в данном случае в положении 4 пиридинового кольца имеется метильный заместитель, логично было предположить, что изучаемая трехкомпонентная реакция приведет к образованию соответствующих 1,2-дигидропиридинов.

Однако неожиданно оказалось, что 4-метилпиридин **151** реагирует с алкилпропиолатами **37**, **38** и дифенилфосфиноксидом **17** (60-65ºС, 3 ч, MeCN), образуя регио- и стереоселективно *C*(4)-фосфорилированные (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридины **152а**,**б** с выходом 40-42%. В этих условиях было зафиксировано также образование продуктов *C,N*-винилирования 4-метилпиридина алкилпропиолатами **153а**,**б** [317], содержание которых в реакционной смеси (согласно данным спектров ^{1}H ЯМР) составляло 5-6% (Схема 3.16).

Схема 3.16



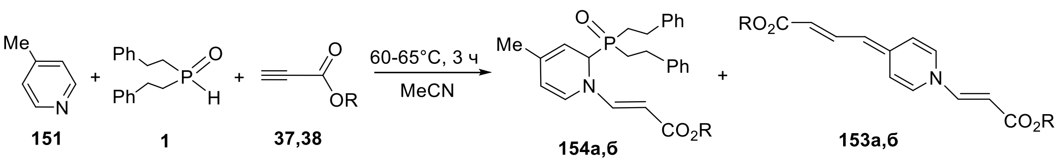
151 17 37,38 152а,б 153а,б

R = Me, 40%
R = Et, 42%

Последние были синтезированы также независимо из метилпиридина **151** и алкилпропиолатов **37**, **38** [306].

В аналогичных условиях регионаправленность реакции бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** с 4-метилпиридином и пропиолатами **37**, **38** (как и следовало ожидать [311], см. Схему 3.9) меняется: в качестве основных продуктов были получены *C*(2)-фосфорилированные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидропиридины **154а**,**б** с высоким выходом 77-80% (Схема 3.17).

Схема 3.17

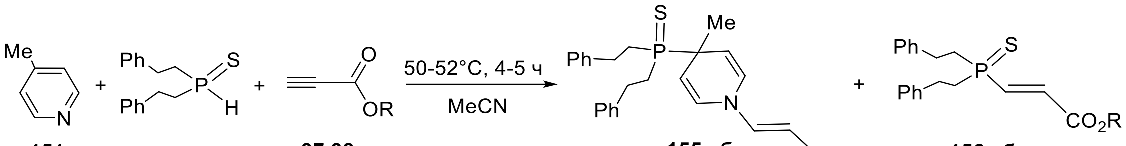


151 1 37,38 154а,б 153а,б

R = Me, 77%
R = Et, 80%

В случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** его трехкомпонентное взаимодействие с 4-метилпиридином **151** и алкилпропиолатами **37, 38** сопровождается нуклеофильным моноприсоединением этого PH-аддендa к тройной связи. Процесс реализуется в мягких условиях (50–55°C, 4–5 ч), выход *C*(4)-фосфорилированных (*E*)-*N*-этенил-4-тиофосфорил-1,4-дигидропиридинов **155а**,**б** и аддуктов **156а**,**б** 15-25% и 40-41%, соответственно (Схема 3.18).

Схема 3.18



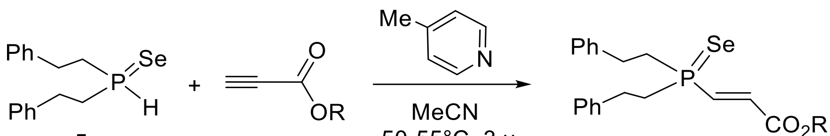
151 3 37,38

155а,б R = Me, 25% R = Et, 15%

156а,б R = Me, 41% R = Et, 42%

В аналогичных условиях (50–55°C, 3 ч) бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **5** не вступает в трехкомпонентную реакцию с 4-метилпиридином **151** и алкилпропиолатами **37**, **38**, а образует исключительно моноаддукты **157а**,**б** с выходом 75-80% (Схема 3.19).

Схема 3.19



5 37,38

157а,б R = Me, 75% R = Et, 80%

Следует подчеркнуть, что пиридин, а также 2- и 3-метилпиридины **136**, **137** реагируют с вторичным фосфинселенидом **5** и алкилпропиолатами **37**, **38** регио- и стереоселективно, образуя (*E*)-*N*-этенил-4-селенофосфорил-1,4-дигидропиридины (см. Схему 3.6) с выходом 61-81% [304, 305]. Этот факт можно объяснить тем, что 4-метилпиридин, более основный, чем 2- и 3-метилпиридины [307], выступает как катализатор нуклеофильного присоединения селенофосфинит-аниона к алкилпропиолатам **37**, **38**.

Таким образом, полученные результаты принципиально расширяют границы применимости оригинальной трехкомпонентной реакции между пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами, открывая путь к новым полифункциональным *C*-фосфорилированным (*E*)-*N*-этенилдигидропиридинам.

3.2.1.3. *C,N*-Винилфосфорилирование хинолинов и изохинолинов системой вторичные фосфинхалькогениды / эфиры ацетиленкарбоновых кислот

Химия дигидрохинолинов и их производных интенсивно развивается. Это обусловлено ключевой ролью дигидрохинолиновых и дигидроизохинолиновых структур в жизнеобеспечивающих процессах. В частности, на их основе синтезированы антибактериальные препараты дифлоксацин, тозуфлоксацин, ципрофлоксацин, гемифлоксацин. Производные дигидрохинолинов проявляют также противомикробную [318, 319], противовирусную [320, 321], противоопухолевую [322, 323] и другие виды активности. Дигидрохинолиновый и -изохинолиновый фрагменты входят в состав различных биологически активных металлокомплексов (медь, кобальт, рутений, палладий) [324, 325].

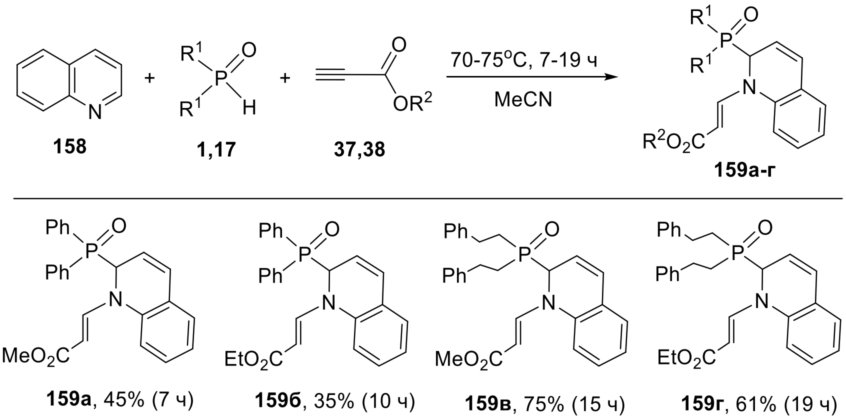
В дополнение к производным дигидрохинолинов, фрагмент третичных фосфинхалькогенидов также является важной составляющей многих биологически активных соединений [23, 24, 303].

Сочетание в одной молекуле структурных единиц дигидрохинолина (или дигидроизохинолина) и третичного фосфинхалькогенида принципиально расширяет возможности практического применения таких соединений, в том числе в качестве базовых прекурсоров фармакологических препаратов и строительных блоков для тонкого органического синтеза.

Таким образом, на основании данных о высокой значимости и перспективности широкого применения фосфорилированных хинолинов и изохинолинов, с одной стороны, и рамок дальнейшей принципиальной разработки процессов *C,N*-винилирования, с другой, нами была осуществлена трехкомпонентная реакция хинолинов и изохинолинов с вторичными фосфинхалькогенидами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот [326]. В то же время, насколько нам известно, в литературе нет данных об аналогичных процессах.

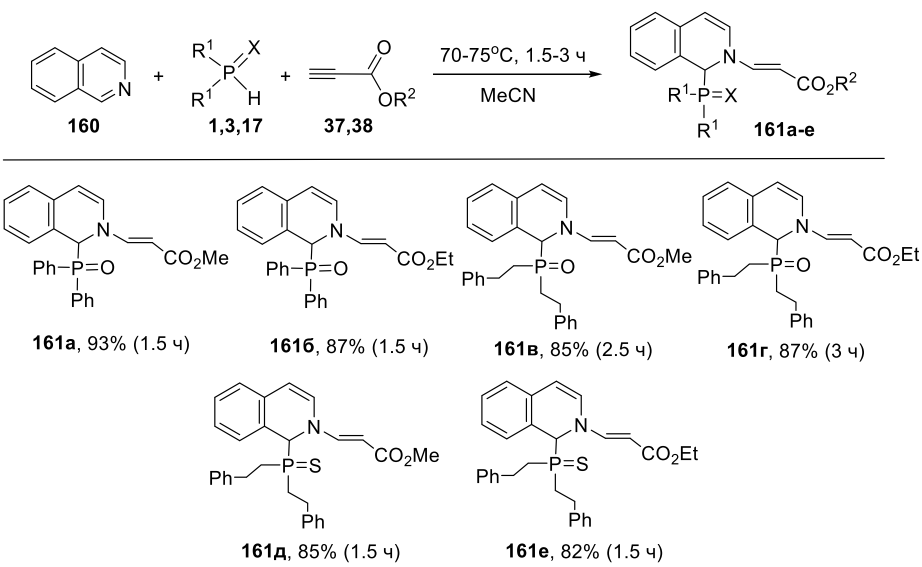
Так, хинолин **158** реагирует с алкилпропиолатами **37**, **38** и вторичными фосфиноксидами **1**, **17** при нагревании (70-75°С, 7-19 ч), образуя (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины **159а-г** с фосфорильным заместителем в положении 2 хинолинового цикла. Выходы целевых 1,2-дигидрохинолинов от умеренных (35-45%) до хороших (61-75%) (Схема 3.20).

Схема 3.20



Трехкомпонентная реакция изохинолина **160** с алкилпропиолатами **37**, **38** и вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **17** протекает при температуре 70-72°С стереоселективно и приводит к *C*(1)-фосфорилированным (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидроизохинолинам **161а-е** с препаративным выходом 82-93% (Схема 3.21).

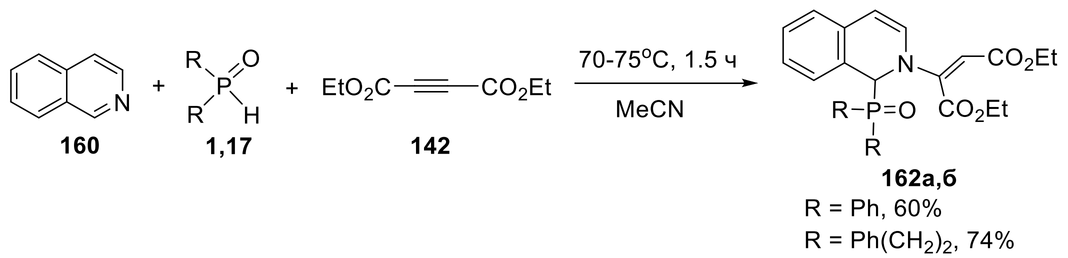
Схема 3.21



При изучении трехкомпонентных реакций мы, как и в случае с пиридинами, использовали 10 мол% избыток хинолина (или изохинолина) и ацетилена относительно вторичного фосфинхалькогенида, поскольку при эквимольном соотношении реагентов наблюдалась неполная конверсия фосфинхалькогенида. Последнее может быть связано как с частичной полимеризацией ацетилена, так и с возможной побочной двухкомпонентной реакцией хинолина (или изохинолина) с алкилпропиолатами [306].

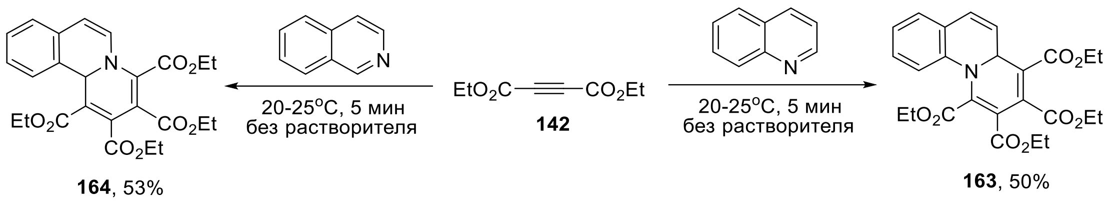
На примере вторичных фосфиноксидов **1**, **17** и диэтилацетилендикарбоксилата **142** было показано, что изохинолин **160** также легко (70-75ºС, 1.5 ч) вступает в реакцию *N*-винилирования и *C*(1)-фосфорилирования не только с терминальными, но и с интернальными ацетиленами. В результате были синтезированы с хорошим выходом (60-74%) глубокофункционализированные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидроизохинолины **162а**,**б** (Схема 3.22).

Схема 3.22



Как и в случае пиридина, для хинолина и изохинолина при использовании диэтилацетилендикарбоксилата протекала конкурентная двухкомпонентная реакция азина с электронодефицитным ацетиленом. Оказалось, что реакция диэтилацетилендикарбоксилата с хинолином или изохинолином реализуется при комнатной температуре без растворителя с образованием ожидаемых тетраэтилпиридо(изо)хинолинтетракарбоксилатов **163**, **164** с препаративным выходом 50-53% (Схема 3.23). Стоит отметить, что аналогичные продукты были получены на примере диметилацетилендикарбоксилата [306, 316].

Схема 3.23



Строение синтезированных (E)-N-этенил-1,2-дигидрохинолинов **159**, **161** и **162** было установлено методом мультиядерной ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N и ^{31}P спектроскопии, а также подтверждено данными РСА (рис. 3.2).

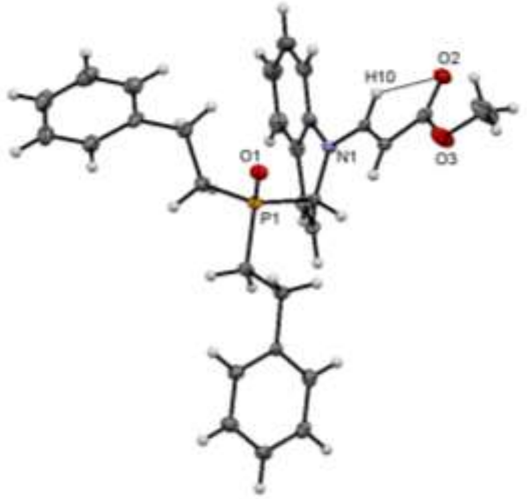


Рисунок 3.2. Молекулярная структура (E)-N-этенил-1,2-дигидрохинолина **159в**. Характерные длины связей [P(1)-O(1) = 1.492(3) Å, P(1)-C(1) = 1.858(5) Å, P(1)-C(14) = 1.823(4) Å, P(1)-C(22) = 1.810(5) Å, C(12)-O(2) = 1.214(5) Å, C(12)-O(3) = 1.351(5) Å, N(1)-C(1) = 1.470(6) Å, N(1)-C(9) = 1.427(5) Å].

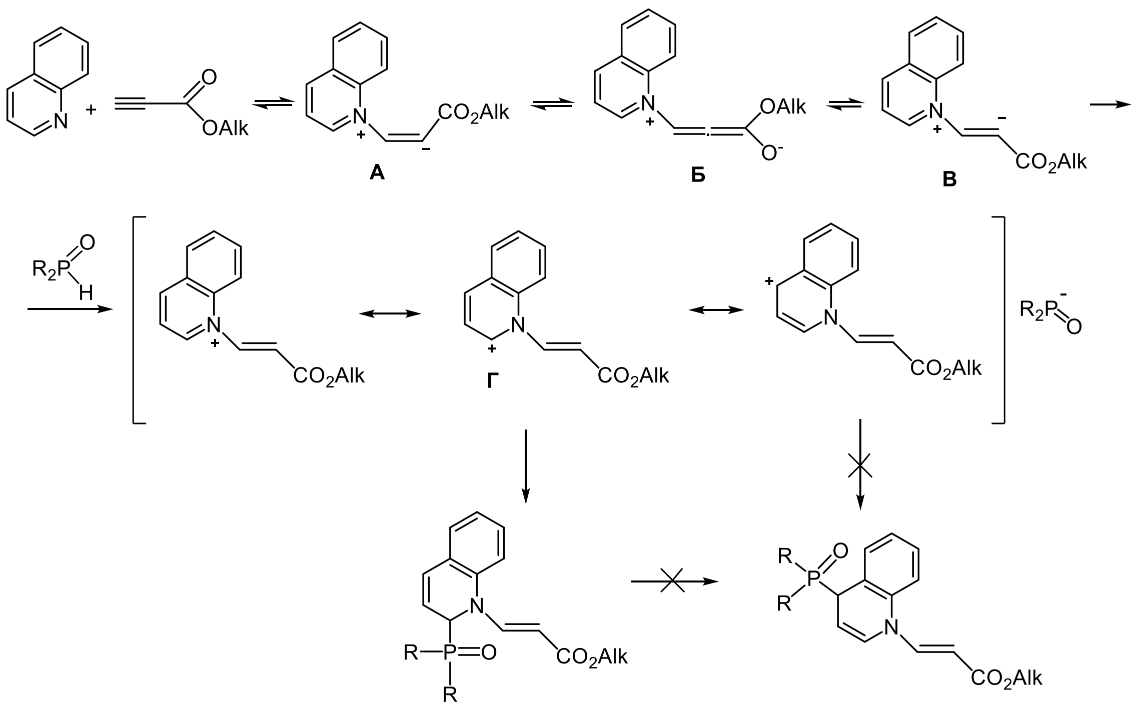
Монокристаллы (E)-N-этенил-1,2-дигидрохинолина **159в** для РСА выращены медленным выпариванием из раствора гексана. Независимая часть элементарной ячейки кристалла содержит одну молекулу (E)-N-этенил-1,2-дигидрохинолина, атом P которой имеет ориентацию искаженного тетраэдра [O(1)P(1)C(1) = 111.0(2)°, O(1)P(1)C(14) = 113.4(2)°, O(1)P(1)C(22) = 114.9(2)°] (рис. 3.2). В молекуле реализуется внутримолекулярная водородная связь [O(2)···H(10) = 2.420 Å]. Плоскость C(2)C(3)C(6)C(7) дигидрохинолинового заместителя почти параллельна связи P-O, выход из плоскости атомов N(1) и C(1) составляет 0.274 Å и 0.296 Å соответственно.

Положение двух фенильных фрагментов относительно связи P-O характеризуется торсионными углами [P(1)C(22)C(23)C(24) = -172.5(3)°, P(1)C(14)C(15)C(16) = -169.8(3)°].

На схеме 3.24 показано нуклеофильное присоединение хинолина к тройной связи алкилпропиолата, приводящее к цвиттер-иону **А** с карбанионным центром в *транс*-положении по отношению к атому азота (согласно классическому *транс*-нуклеофильному присоединению к ацетиленам). Цвиттер-ион **А** находится в равновесии с цвиттер-ионом **В** (карбанионный центр в *цис*-положении по отношению к атому азота), причем в это равновесие вовлечен алленильный интермедиат **Б**. Далее реакция протекает с участием интермедиата **В**, который более стабилен вследствие внутримолекулярного взаимодействия между карбанионным центром и положительно заряженным атомом азота. Карбанионный центр цвиттер-иона **В** далее нейтрализуется протоном вторичного фосфинхалькогенида, а возникающий фосфорцентрированный анион атакует положение 2 в катионе *N*-винилхинолиния **Г** с образованием соответствующего фосфорилированного 1,2-дигидрохинолина.

Впервые осуществлена и изучена реакция *N*-винилирования и *C*-фосфорилирования хинолина и изохинолина. Реакция протекает стереоселективно в мягких условиях и позволяет легко, атом-экономно и, в большинстве случаев, с высоким препаративным выходом получать ранее неизвестные *C*-халькогенофосфорилированные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины.

Схема 3.24



На основе полученных экспериментальных данных по изучению реакций *C,N*-винилирования пиридинов, хинолинов и изохинолинов системой вторичные фосфинхалькогениды / эфиры ацетиленкарбоновых кислот сделаны первые выводы о закономерностях и особенностях процесса, об основных методах и подходах к синтезу функциональных фосфорилированных *N*-винилдигидроазинов. Расширены представления о влиянии строения исходных реагентов на регио- и стереоселективность реакции.

3.2.2. Трехкомпонентные реакции вторичных фосфинхалькогенидов с азинами и ацилацетиленами

Разработка трехкомпонентных реакций между азинами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами), вторичными фосфинхалькогенидами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот позволила получить общую информацию о типовых особенностях протекания этого взаимодействия и при этом принципиально ответить на вопросы о его реализуемости. В рамках этого стало ясно, что для пиридинов в качестве основного продукта в большинстве случаев выступают соответствующие *N*-винил-1,4-

дигидропиридины, а в случае хинолинов (изохинолинов) – N-винил-1,2-дигидро(изо)хинолины.

Поэтому на следующем этапе исследований логично было ввести в аналогичную реакцию с азинами и вторичными фосфинхалькогенидами ацилацетилены. Это позволило бы как существенно расширить границы применимости ранее разработанных методологий, так и получить ряд новых фосфорилированных дигидроазинов, содержащих важные ацилвинильные группы.

3.2.2.1. Электрофильные ацетилены как инициаторы (триггеры) окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами

Фосфорилированные гетероциклы привлекают к себе пристальное внимание исследователей как потенциальные прекурсоры фармакологических препаратов [303, 327, 328], важных биологически активных лигандов в дизайне металлокомплексов [329-331] и катализаторов [332-334], а также перспективных строительных блоков в гетероциклическом синтезе [335-337]. При этом пиридинам и их конденсированным производным (в частности хинолинам) в этих исследованиях отводится одно из центральных мест [303, 327, 329, 331-335, 337].

Однако набор доступных пиридинов, содержащих фосфорильные или фосфонатные фрагменты, сильно ограничен и основан, главным образом, на синтезе и применении дифенил(пиридил)фосфинов [35, 338-341]. Это связано с труднодоступностью этого класса соединений, поскольку традиционные методы синтеза фосфинопиридинов базируются на реакциях токсичных и чувствительных к влаге и кислороду воздуха хлоридов фосфора с бромпиридинами с использованием, в большинстве случаев, такого металлоорганического реагента, как бутиллитий [342, 343]. Также имеются литературные данные о синтезе фосфорилированных пиридинов на основе катализируемых комплексами палладия или никеля реакций кросс-сочетания вторичных фосфиноксидов с галогенпиридинами [344-347]. Таким образом, разработка однореакторных, экологически приемлемых, исключающих использование металлоорганических соединений, а также применение галогенпиридинов, методов синтеза халькогенофосфорилпиридинов является несомненно актуальной задачей.

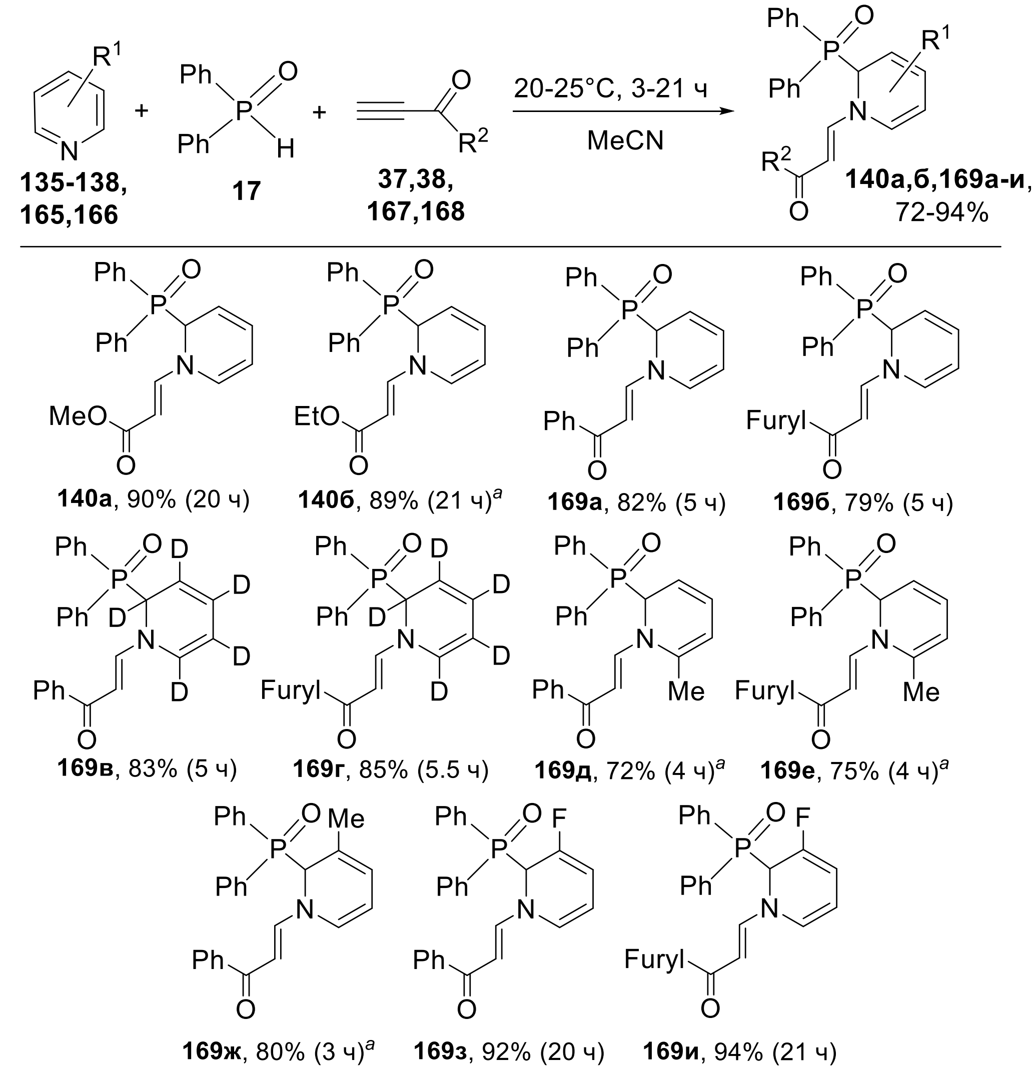
Среди разнообразных подходов к синтезу данного класса функциональных азинов одним из динамично развивающихся направлений является нуклеофильное замещение атома водорода в гетероароматическом цикле (S_N^H реакции) под действием фосфорцентрированных нуклеофилов. Отличительными чертами этого типа реакций являются высокая экологичность процесса, отсутствие необходимости использования переходных металлов и образования большого количества токсичных отходов.

О важности данного направления свидетельствует серия обзоров [348-351], начиная с пионерских исследований академика О.Н. Чупахина с коллегами [352-354], а также группы профессора Макоши [355, 356]. Для эффективной реализации этого метода функционализации гетероциклов необходимыми и достаточными являются три фактора: первый – активация гетероароматического кольца для его нуклеофильной атаки (традиционно введением сильноакцепторных заместителей или образованием соли), второй – образование атакующего аниона (обычно действием сильных оснований), и третий – окисление анионных σ_H-аддуктов или промежуточных дигидропродуктов (обычно внешними окислителями). В качестве активирующих групп в большинстве случаев используются нитрозаместители или *N*-оксидный фрагмент. В качестве примеров таких реакций можно выделить фосфорилирование нитроаренов фосфорильными анионами с последующим окислением перманганатом калия анионного интермедиата [357, 358] или фосфорилирование солей акридиния триалкилфосфитами [359-361]. Также была успешно использована внешняя активация хинолинового, фенантролинового и нафтиридинового цикла серной кислотой с последующей нуклеофильной атакой диметилтриметилсилилфосфита [362, 363].

В целях расширения синтетического потенциала разрабатываемой методологии в реакции с вторичными фосфинхалькогенидами и пиридинами мы заменили алкилпропиолаты на доступные терминальные ацилацетилены [364]. Однако при этом, наряду с ожидаемыми продуктами восстановительного винилирования/фосфорилирования пиридинового ядра, в реакционной смеси наблюдалось образование неожиданных 4-фосфорилпиридинов – продуктов нуклеофильного замещения атома водорода в пиридиновом цикле на фрагмент вторичного фосфинхалькогенида. Поэтому следующей задачей стало всестороннее изучение особенностей и закономерностей найденной $S_N^H Ar$ реакции.

Мы изучили фосфорилирование пиридинов **135-137**, **165, 166** дифенилфосфиноксидом **17** в присутствии электрофильных ацетиленов **37**, **38**, **167**, **168**. Оказалось, что взаимодействие этих компонентов реализуется при комнатной температуре в течение 3-21 ч с образованием соответствующих 1-*E*-ацилвинил-2-дифенилфосфорилдигидропиридинов **140а**,**б**, **169а-и** (Схема 3.25).

Схема 3.25



[a]В реакционной смеси присутствуют минорные количества 4-фосфорил-1,4-дигидропиридинов

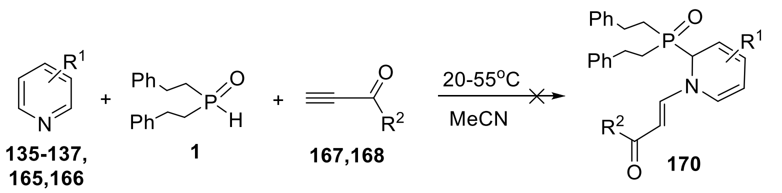
Мониторинг процесса проводили методом ^{31}P ЯМР и останавливали реакцию, когда сигнал вторичного фосфиноксида **17** исчезал полностью. Несмотря на то, что препаративные выходы целевых дигидропиридинов **169** составляют 72-94%, время реакции при этом меняется довольно значительно (от 3 до 21 ч), что указывает на влияние природы заместителя в пиридине и ацетилене на скорость процесса. Наиболее быстро реакция протекает для 2- и 3-метилпиридинов **136**, **137** (4 и 3 ч, соответственно), при этом для 3-фторпиридина **166** она реализуется медленнее всего (20-21 ч).

Структура электронодефицитного ацетилена также оказывает влияние на эффективность процесса: так, в случае алкилпропиолатов

37, **38** с менее электроноакцепторными сложноэфирными группами время реакции доходит до 20-21 ч. Эффект этих заместителей находится в полном согласии с содержанием промежуточных первичных 1,3(4)-диполярных анионов **A** (Схема 3.15), концентрация которых и, следовательно, общая скорость реакции сильно зависят от основности (нуклеофильности) пиридинов **135-137**, **165**, **166** и электрофильности ацетиленов **37**, **38**, **167**, **168**.

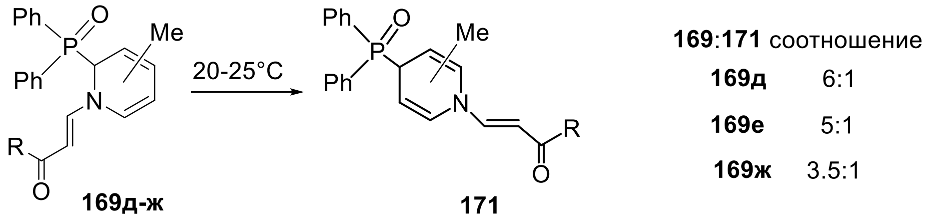
Необходимо отметить, что в реакцию с пиридинами **135-137**, **165**, **166** и терминальными ацилацетиленами **167**, **168** был введен бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1**. В отличие от алкилпропиолатов **37**, **38** (см. раздел 3.2.1.1 и 3.2.1.2, Схемы 3.9 и 3.17) в данном случае ни при комнатной температуре, ни при нагревании до 55°C образования целевых 2-фосфорил-1,2-дигидропиридинов **170** не наблюдалось (Схема 3.26). В спектрах ЯМР ^{31}P присутствует исключительно исходный вторичный фосфиноксид. По-видимому, конкуренцию за карбанионный центр первичного 1,3(4)-диполярного аниона **A** (Схема 3.15) выигрывает более кислый CH-протон исходного терминального ацилацетилена.

Схема 3.26



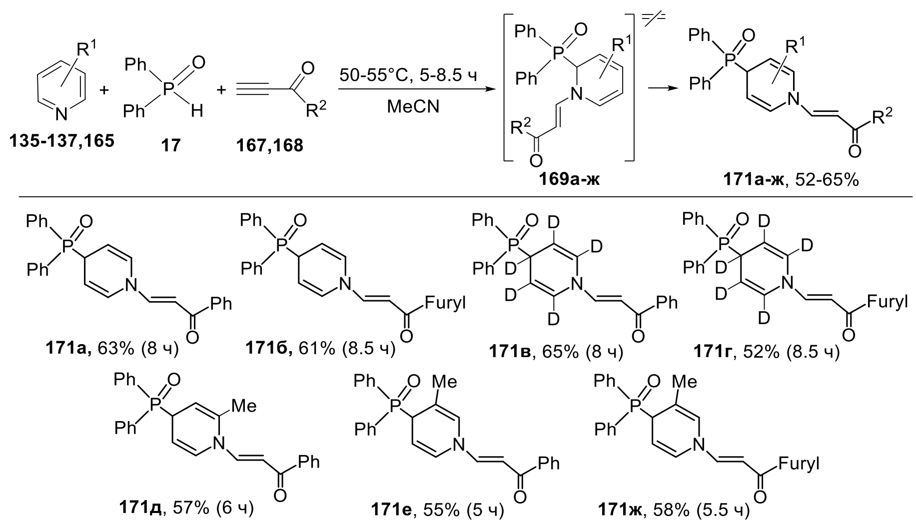
Кроме того, в случае метилзамещенных пиридинов **136**, **137** уже при комнатной температуре наблюдается частичная 2→4-миграция фосфорильной группы в положение 4, при этом целевой продукт был выделен в виде смеси 2- и 4-региоизомеров фосфорилированных дигидропиридинов в соотношении 3.5-6 : 1 (Схема 3.27).

Схема 3.27



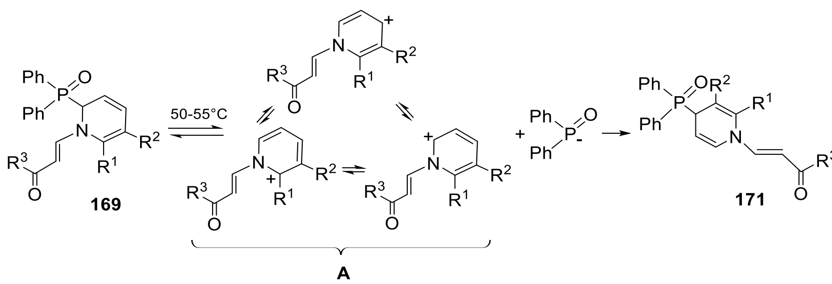
Полная 2→4-изомеризация фосфорилированных 1,2-дигидропиридинов **169а-ж** наблюдалась при нагревании при 50–55°C в течение 5–8.5 ч с образованием соответствующих *E*-ацилвинил-l,4-дифенилфосфорилдигидропиридинов **171а-ж**. Последние также были получены с выходом 52-65% нагреванием смеси дифенилфосфиноксида **17**, пиридинов **135-136**, **165** и терминальных ацилацетиленов **167**, **168** (Схема 3.28).

Схема 3.28



Исключением стали только производные фторпиридина **169з,и**, которые не подвергались 2→4-изомеризации не только в аналогичных условиях, но также и при более высокой температуре (70-75°C). При этом наблюдалась обратная ароматизации фосфорилированных 1,2-дигидропиридинов **169з,и** с элиминированием дифенилфосфиноксида **17** и образованием 3-фторпиридина **166**. Влияние структурного эффекта заместителя предполагает образование псевдоионной пары, т.е. диссоциацию связи фосфор-углерод с высвобождением катиона пиридиния **A** и фосфорцентрированного аниона (Схема 3.29). В то же время известно, что легкость диссоциации определяется стабильностью образующихся ионов (или ионоподобных частиц). Следовательно, наименее стабилизированный катион (или катионоподобный интермедиат) 3-фторпиридиния из-за электроноакцепторного эффекта атома фтора должен образовываться в меньшей концентрации. Именно поэтому в данном случае фторсодержащие 1,2-дипиридины **169з**,**и** не подвергаются 2→4-изомеризации.

Схема 3.29



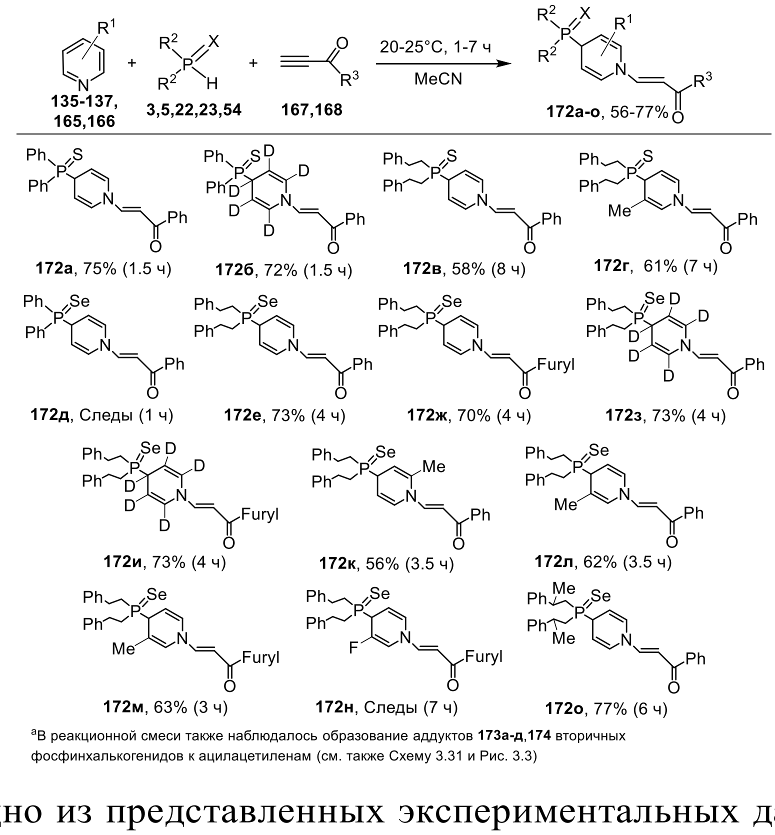
В ходе 2→4-изомеризации (Схема 3.29) фосфорцентрированный анион мигрирует в положение 4, образуя более термодинамически стабильный 1,4-региоизомер. Необходимо отметить, что согласно квантово-химическим расчетам (B2PLYP/6-311+G** // B3LYP/6-31+G*+IEF PCM (B3LYP/6-31+G*))[1] 1,4-дигидропиридин **171а** (полученный на основе пиридина и бензоилацетилена) более устойчив, чем соответствующий 1,2-дигидропиридин **169а** (на 4.0 и 3.4 ккал/моль энтальпии в растворе MeCN и в газовой фазе соответственно; или на 5.0 и 4.8 ккал/моль свободной энергии Гиббса в растворе MeCN и в газовой фазе соответственно), вероятно, вследствие более сильного сопряжения, включающего атомы азота и фосфора и ацилвинильную группу. Таким образом, 1,4-дигидропиридины **171** являются термодинамическими продуктами, в то время как их 1,2-региоизомеры **169** – кинетическими, хотя и достаточно стабильными, чтобы их можно было выделять препаративно и использовать в дальнейшем. При этом

[1] Квантовохимические расчеты выполнены к.х.н Бобковым А. С.

их стабильность можно контролировать за счет изменения природы заместителя в пиридиновом кольце.

Аналогично дифенилфосфиноксиду **17** в реакцию с пиридинами **135-137**, **165**, **166** и терминальными ацилацетиленами **167**, **168** вступают также вторичные фосфинсульфиды **3**, **22** и фосфинселениды **5**, **23**, **54**. Эксперименты показали, что процесс реализуется при комнатной температуре и эквимольном соотношении реагентов с образованием строго регио- и стереоселективно 1-*E*-ацилвинил-4-тио(селено)фосфорилдигидропиридинов **172а-о** с препаративным выходом 56–77% (Схема 3.30).

Схема 3.30[a]

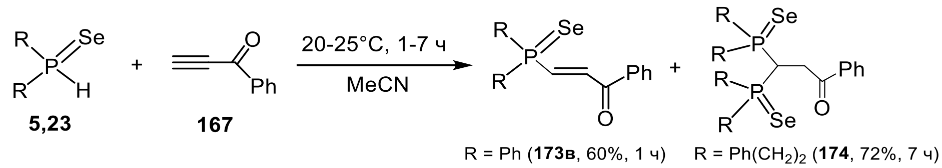


[a]В реакционной смеси также наблюдалось образование аддуктов **173а-д**,**174** вторичных фосфинхалькогенидов к ацилацетиленам (см. также Схему 3.31 и Рис. 3.3)

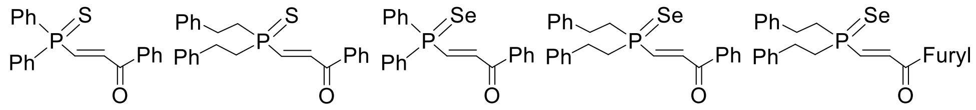
Как видно из представленных экспериментальных данных (Схема 3.30), выходы 1,4-дигидроаддуктов **172** зависят от структуры реагентов. Так, они выше для фосфинселенидов **5**, **23**, **54** по сравнению с соответствующими фосфинсульфидами **3**, **22** (с такими же заместителями, например, сравнить **172в** и **172е**, **172г** и **172л**).

Из полученных данных следует, что в случае реакции пиридина **135** или 3-фторпиридина **166** с вторичными фосфинселенидами **5**, **23** и бензоилфенилацетиленом **167** вместо ожидаемых фосфорилированных 1,4-дигидропиридинов **172д,н** наблюдается исключительно образование продуктов **173в**, **174** нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к тройной связи электрофильного ацетилена (Схема 3.31).

Схема 3.31



Аналогичные моноаддукты **173** были выделены также в реакциях с участием фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **22**, **23** и ацилацетиленов **167**, **168** (рис. 3.3).



173а, 25% **173б**, 15% **173в**, 60% **173г**, 12% **173д**, 10%

Рисунок 3.3. Моноаддукты вторичных фосфинхалькогенидов к ацилацетиленам.

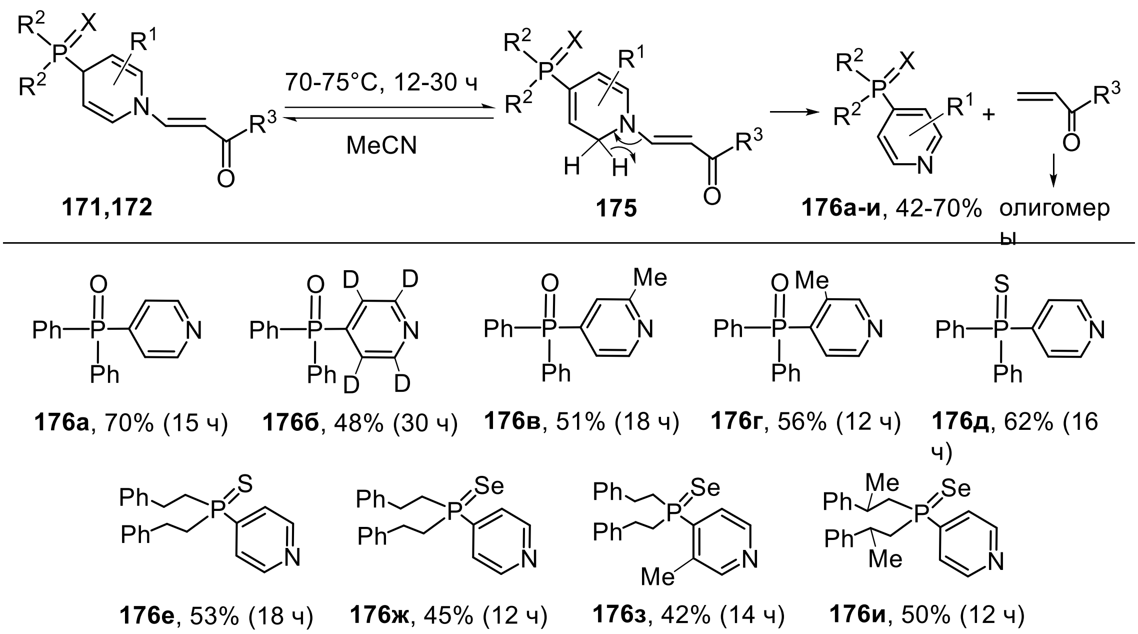
Несмотря на одинаковые результаты двухкомпонентных взаимодействий, причины их различны. По-видимому, 3-фторпиридин **166** образует слишком малую концентрацию исходных цвиттер-ионов **А** (Схема 3.15) и, следовательно, их дальнейшая реакция фосфорилирования (Схема 3.15) слишком медленна, чтобы успешно конкурировать с нуклеофильным присоединением к ацилацетиленам более нуклеофильных вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов. Между тем дифенилфосфинселенид **23**, являющийся наиболее кислым [165] в изученном ряду вторичных фосфинхалькогенидов, вероятно, протонирует преимущественно пиридиновый атом азота, тем самым предотвращая образование цвиттер-иона и, следовательно, дальнейшее фосфорилирование пиридина. Одновременно, высвободившиеся дифенилселенофосфорил-анионы, которые являются сильными нуклеофилами, быстро атакуют ацилацетилен с образованием моноаддукта **173в** (MeCN, 20–25°C, 1 ч, Схема 3.31), как показано на примере реакции с пиридином. Однако эти две аномалии не ставят под сомнение общность разработанной реакции фосфорилирования пиридинов и открывают легкий прямой доступ к 1-ацилвинилхалькогенофосфорилпиридинам – новому семейству фармацевтически перспективных соединений и интермедиатов S_N^H реакций, а также строительным блокам для гетероциклического синтеза.

Кроме того, полученные результаты согласуются с описанным выше механизмом образования псевдо-ионных пар (см. Схему 3.29), который предполагает более легкую миграцию более стабильных халькогенофосфорильных анионов. Особенно такие *P*-центрированные анионы будут более стабильны для вторичных фосфинселенидов и фосфинсульфидов (по сравнению с фосфиноксидами) в связи с их большей PH-кислотностью.

Таким образом, эксперименты уже продемонстрировали две важнейших функции терминальных ацилацетиленов (в аналогичной роли также выступают и алкилпропиолаты) в качестве вспомогательных веществ в S_N^H-фосфорилировании пиридинов вторичными фосфинхалькогенидами: первая заключается в активации пиридинового цикла, придающей ему ярко выраженный катионный характер (Схема 3.15), вторая – в образовании *P*-центрированных анионов, которые играют роль соответствующих нуклеофилов в реакции (Схема 3.15). В результате это приводит к образованию таких ключевых интермедиатов, как 2- и 4-фосфорилированные ацилвинилдигидропиридины **159**, **171**, **172**.

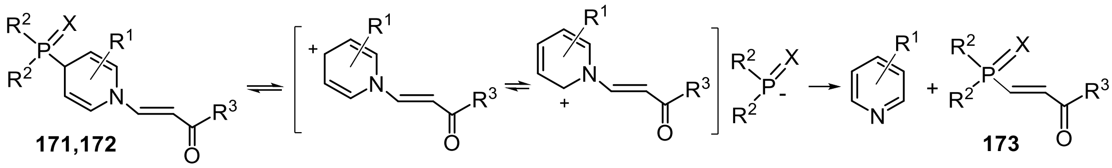
Третья функция ацилацетиленов в разрабатываемой S_N^H реакции заключается в их способности действовать как собственные окислители. Так, простое нагревание при 70-75ºС фосфорилированных дигидропиридинов **171**, **172** приводит к окислительно-восстановительному элиминированию ацилвинилкетонов с образованием с выходом 42–70% соответствующих 4-халькогенофосфорилпиридинов **176а-и** – конечных продуктов целевой S_N^H реакции (Схема 3.32). Стоит отметить, что ацилвинилкетоны, вероятно, подвергаются олигомеризации в условиях реакции.

Схема 3.32



Ароматизации 1,4-дигидропиридинов, вероятно, предшествует прототропный сдвиг с образованием 1,2-дигидропиридинов **175**, из которых окислительно-восстановительное отщепление винилкетонов должно быть более легким в виде согласованного процесса. Умеренные выходы фосфорилированных пиридинов **176а-и** и присутствие формальных аддуктов фосфинхалькогенидов к ацилацетиленам в реакционной смеси подразумевают конкурирующую ретро-ароматизацию промежуточных дигидропиридинов с образованием исходных пиридинов, по-видимому, через полудиссоциацию связи Р-С, чтобы облегчить миграцию халькогенофосфорильных анионов к ацилвинильным катионам (Схема 3.33).

Схема 3.33



Ароматизация смеси двух разных дигидропиридинов **158а** и **158м** вместе в одном реакторе не показала вероятного перекрестного переноса халькогенофосфорильных фрагментов между двумя молекулами: в реакционной смеси были обнаружены (^{1}H и ^{31}P ЯМР), наряду с ожидаемыми основными ароматическими пиридинами **176д** и **176з**, только 1-ацил-2-халькогенофосфорилэтены **173а** и **173д** (см. также рис. 3.3), образующиеся в результате незначительной ретроароматизации исходных дигидропиридинов. Отсюда следует, что миграция фосфорильных фрагментов протекает как внутримолекулярный процесс в плотной ионной паре через 1,3-(2→4) перенос фосфорильных заместителей без их выделения в раствор.

В заключение, как было показано, электронодефицитные ацетилены (ацилацетилены), действуют как вспомогательные вещества при S_N^H-фосфорилировании пиридинов вторичными фосфинхалькогенидами с образованием фосфорилированных пиридинов, выход которых достигает 70%. Это исследование выявило четыре новых аспекта S_N^H-фосфорилирования пиридиноидов: первый – кинетическое региоселективное фосфорилирование положения 2 пиридина вторичными фосфиноксидами; второй – термодинамически контролируемая 2→4-миграция халькогенофосфорильных фрагментов в промежуточных 1-ацилвинил-2-фосфорилдигидропиридинах; третий – прямое региоселективное фосфорилирование положения 4 пиридина вторичными фосфинсульфидами и селенидами; и четвертый – отщепление α,β-этиленовых кетонов (как олигомеров) из дигидропиридинов, что контрастирует с известным поведением алкилпропиолатов в том же процессе. В этом процессе электронодефицитные ацетилены соответствуют трем критериям, необходимым для ароматического нуклеофильного замещения водорода: электрофильная активация гетероароматического кольца за счет межмолекулярного *p*-*π*-взаимодействия неподеленной электронной пары азота с анти-связывающей *π*-орбиталью ацетиленов; депротонирование вторичных фосфинхалькогенидов с образованием *P*-центрированных анионов, которые атакуют активированную гетероароматическую систему; ароматизация дигидроинтермедиатов путем окислительно-восстановительного элиминирования замещенных алкенов, при этом ацилацетилены играют роль собственного окислителя.

3.2.2.2. Интернальные ацилацетилены в S_N^HAr реакциях вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами

В разработанную ранее новую реакцию окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами в качестве электрофильных ацетиленов также были введены интернальные ацилацетилены [365].

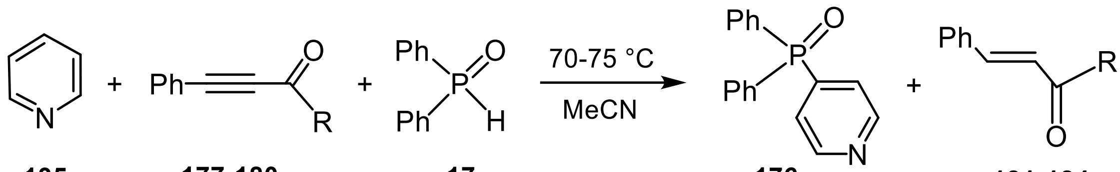
Проведение реакции при комнатной температуре оказалось нецелесообразным, поскольку давало смесь неидентифицируемых фосфорорганических продуктов. Повысить селективность удалось нагреванием реакционной смеси при температуре 70–75°C.

На примере кросс-сочетания дифенилфосфиноксида с пиридином мы исследовали окислительную способность различных интернальных ацилацетиленов **177-180** в данном процессе (Таблица 3.1). Мониторинг реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P по уменьшению интегральной интенсивности исходного вторичного фосфиноксида **17** в области 17.2 м. д. и увеличению интегральной интенсивности соответствующего 4-фосфорилпиридина **176a** в области 27.6 м. д.

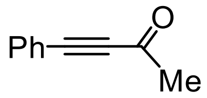
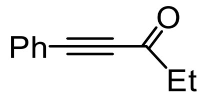
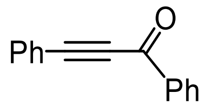
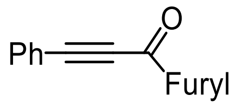
Таблица 3.1

Кросс-сочетание пиридина с дифенилфосфиноксидом

в присутствии ацилацетиленов



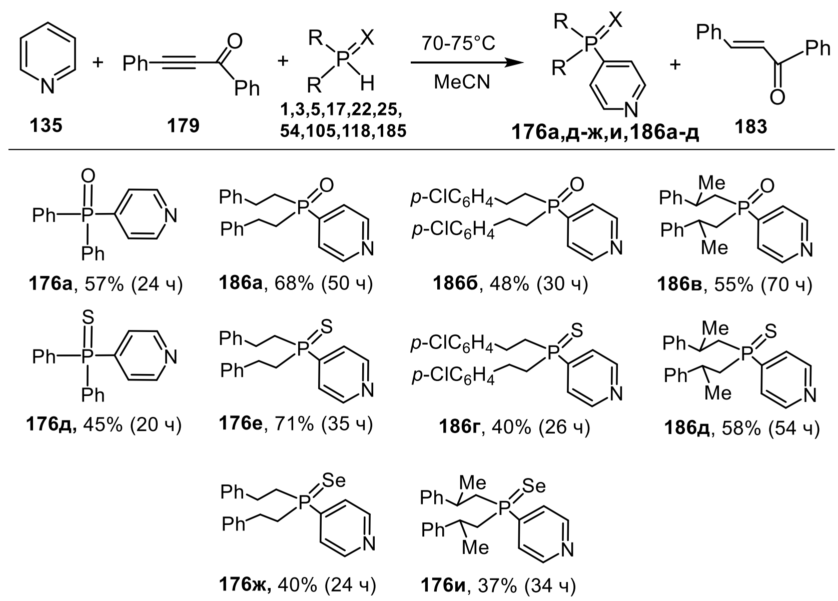
135 **177-180** **17** **176a** **181-184**

Ацилацетилен **177-180**	Время, ч	Препаративный выход **176a**, %
 **177**	28	50
 **178**	35	36
 **179**	24	57
 **180**	26	53

Анализ таблицы 3.1 показал, что ацилацетилены с фенильным **179** и фурильным **180** заместителями при карбонильной группе являются более эффективными окислительными агентами, чем ацилцетилены с алкильным заместителем **177**, **179**. По-видимому, это связано с более низкой электрофильностью тройной связи последних за счет электронодонорных метильной или этильной групп.

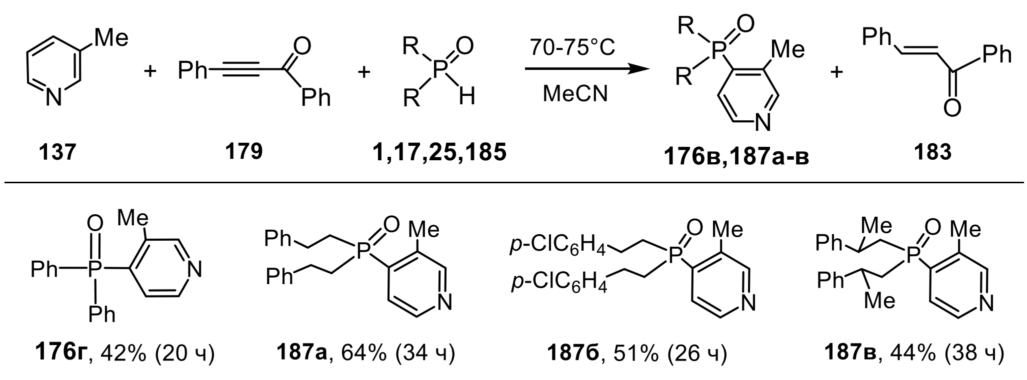
Далее мы распространили данную реакцию на другие доступные вторичные фосфинхалькогениды **1**, **3**, **5**, **17**, **22**, **25**, **54**, **105**, **118**, **185**. Процесс протекает в аналогичных условиях (70–75°С, 20–70 ч) с региоселективным образованием соответствующих 4-(диорганилхалькогенофосфорил)пиридинов **176а**,**д-ж**,**и**, **186а-д** с препаративным выходом 37–71%. (Схема 3.34). Общность реакции подтверждена введением в кросс-сочетание с пиридином вторичных фосфиноксидов **1**, **17**, **25**, **185**, фосфинсульфидов **3**, **22**, **105**, **118**, фосфинселенидов **5**, **54** с ароматическими и алкилароматическими заместителями.

Схема 3.34



Наряду с незамещенным пиридином, в кросс-сочетание с вторичными фосфиноксидами **1**, **17**, **25**, **185** был успешно введен 3-метилпиридин **137**. Соответствующие фосфорилпиридины **176г**, **187а-в** были получены с выходом 42–64% (Схема 3.35). Однако для других вторичных фосфинхалькогенидов эту реакцию успешно реализовать не удалось.

Схема 3.35

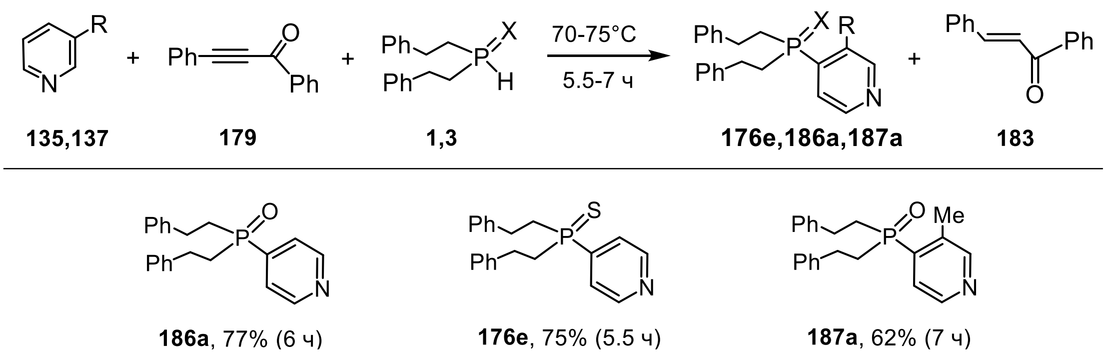


Поскольку органический синтез без использования растворителей в настоящее время привлекает особое внимание исследователей как один из наиболее перспективных подходов к снижению количества отходов и защите окружающей среды [366–369], нами была предпринята попытка усовершенствовать разработанную реакцию, исключив из нее ацетонитрил.

Так, мы показали [370], что пиридин **135** и 3-метилпиридин **137** легко реагируют с бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1** и -сульфидом **3** в присутствии бензоилфенилацетилена **179** в мягких условиях (70–75°C, 5.5–7 ч) с образованием соответствующих фосфорилированных пиридинов **176e**, **186a** и **187a** с выходом до 77% (Схема 3.36).

Найденный нами подход не только делает процесс синтеза халькогенофосфорилпиридинов более экологически безопасным, но также значительно (в 5–8 раз) позволяет сократить время реакции и в некоторых случаях увеличить выход целевых продуктов.

Схема 3.36



Структура синтезированных соединений доказана методом мультиядерной ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P спектроскопии, а также подтверждена данными РСА на примере 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридина **176e** (рис. 3.4). Следует отметить, что независимая часть элементарной ячейки кристалла содержит два конформера, отличающихся пространственным расположением фенильных и пиридинового колец.

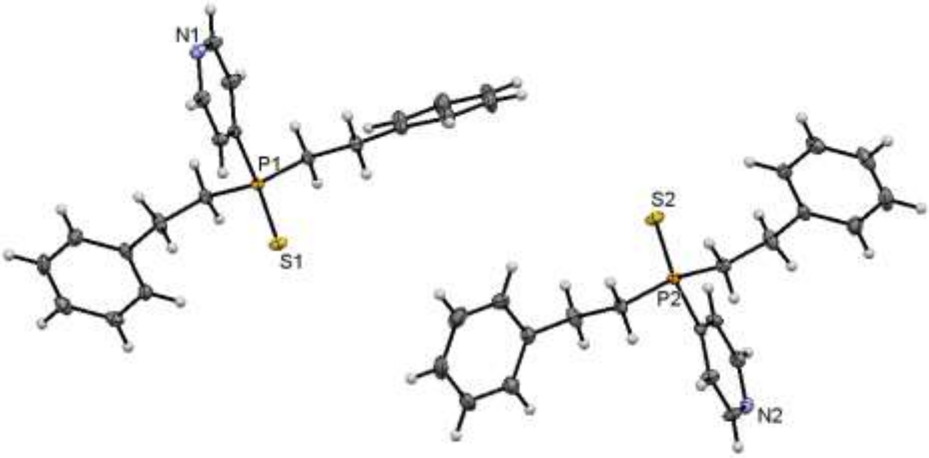
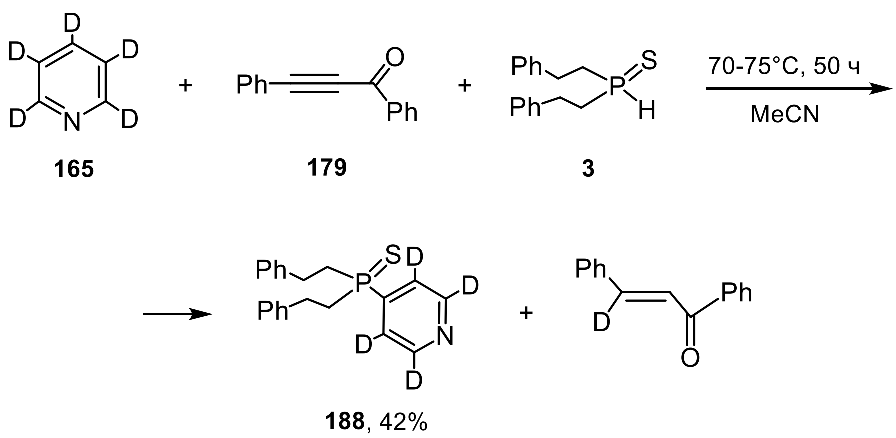


Рисунок 3.4. Молекулярная структура 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридина **176e**.

На примере реакции бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** с пиридином-d_5 **165** был разработан эффективный подход к новому классу спин-меченых фосфорилированных пиридинов. Реакция протекает в аналогичных условиях (70–75°С, 50 ч) с образованием ранее неизвестного 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридина-d_4 **188** с выходом 42% (Схема 3.37). Более низкий выход и увеличение времени реакции по сравнению с недейтерированным пиридином (Схема 3.34, соединение **176e**) можно объяснить кинетическим эффектом дейтерия.

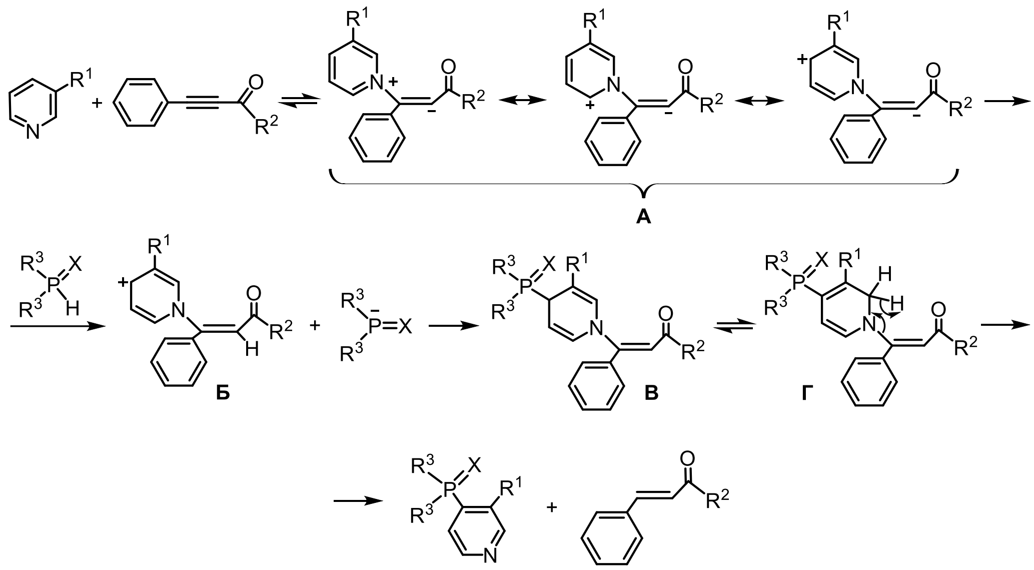
Схема 3.37



Необходимо отметить, что, помимо 4-халькогенофосфорилпиридинов, в реакции также образуются продукты восстановления исходных ацилфенилацетиленов – соответствующие алкены *E*-конфигурации **181-184** (халконы). При этом последние присутствуют в реакционной смеси практически в равных количествах с фосфорилированными пиридинами (по данным ^{1}H ЯМР). В большинстве случаев эти халконы содержали небольшие примеси непрореагировавшего ацилацетилена. Однако для бензоил- и фуроилфенилацетиленов соответствующие *E*-алкены **183**, **184** были выделены нами препаративно с выходом 35 и 45% соответственно.

Механизм кросс-сочетания (аналогичный показанному для алкилпропиолатов), вероятно, включает обратимое формирование 1,3-диполя (интермедиат **А**) в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина на тройную связь ацилацетилена (Схема 3.38). Карбанионный центр интермедиата **А** нейтрализуется протоном фосфинхалькогенида и образующийся фосфорцентрированный анион присоединяется в положение 4 карбкатиона **Б** с формированием промежуточного дигидропиридина **В**. Селективная атака положения 4, а не положения 2 обусловлена стерическим экранированием обоих α-положений в пиридине: фенильным заместителем с одной стороны и ацилэтенильной группой с другой. Элиминирование *E*-ацилфенилэтенов от находящихся в прототропном равновесии интермедиатов **В**$\rightleftharpoons$**Г** завершает образование продуктов кросс-сочетания. Процесс элиминирования носит, вероятно, согласованный характер: разрыв связи углерод-азот в интермедиате **Г** сопровождается одновременным переносом гидрид-аниона из положения 2 дигидропиридинового цикла на возникающий карбкатион в четырехчленном переходном состоянии.

Схема 3.38



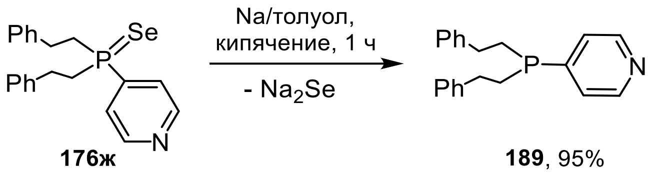
Формально данная реакция кросс-сочетания представляет собой региоселективное нуклеофильное замещение водорода в пиридиновом кольце на фосфорцентрированный анион. Движущей силой процесса элиминирования является более высокая термодинамическая стабильность конечных продуктов (фосфорилированных пиридинов и сопряженных функционализированных *E*-алкенов) по сравнению с промежуточными дигидропиридинами **В**⇌**Г**. Кинетически он может быть инициирован известной стабильностью карбкатионов бензильного типа, образующихся в результате разрыва C-N связи.

Согласно полученным экспериментальным данным, вторичные фосфинсульфиды более реакционноспособны, чем фосфиноксиды. Это связано, вероятно, с большей PH-кислотностью первых [165]. Как следствие, повышается легкость протонирования карбанионного центра 1,3-диполя **А** (Схема 3.38) и, соответственно, уменьшается время реакции. Значительное снижение выхода продуктов кросс-сочетания в случае использования еще более кислых вторичных фосфинселенидов объясняется побочной реакцией селенирования ацилфенилацетиленов. Продуктом этой реакции являются функциональные дивинилселениды (см. раздел 3.3.1).

Повышенная основность 3-метилпиридина (pK_a 5.68 [307]) по сравнению с пиридином (pK_a 5.23) приводит также к увеличению концентрации соответствующих 1,3-диполей. В результате вероятность нейтрализации карбанионного центра увеличивается, что приводит к уменьшению продолжительности процесса.

Важно, что синтезированные халькогенофосфорилпиридины, если необходимо, могут быть легко восстановлены до соответствующих фосфинов. Так, бис(2-фенилэтил)фосфинопиридин **189** был получен с выходом 95% простым восстановлением металлическим натрием (кипячение, толуол) соответствующего селенофосфорилпиридина **176ж** (Схема 3.39).

Схема 3.39



176ж **189**, 95%

Таким образом, нами было показано, что пиридины легко, в мягких условиях (70–75°C, без катализатора) вступают в реакцию кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами в присутствии ацилацетиленов с образованием соответствующих 4-(халькогенофосфорил)пиридинов с выходом до 77%. Разработанная реакция представляет собой новую разновидность нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце, абсолютной новизной которой является использование в качестве триггеров и окислителей электронодефицитных ацетиленов, восстанавливающихся при этом до соответствующих алкенов *E*-конфигурации. Исключение из процесса органического растворителя позволяет не только увеличить экологическую безопасность метода, но также значительно сократить время реакции. Полученные в результате фундаментальные данные вносят существенный вклад в изучение и понимание механизма S_N^H реакций.

3.2.2.3. Восстановительное введение фосфинхалькогенидов в хинолиновый фрагмент, инициируемое ацилацетиленами

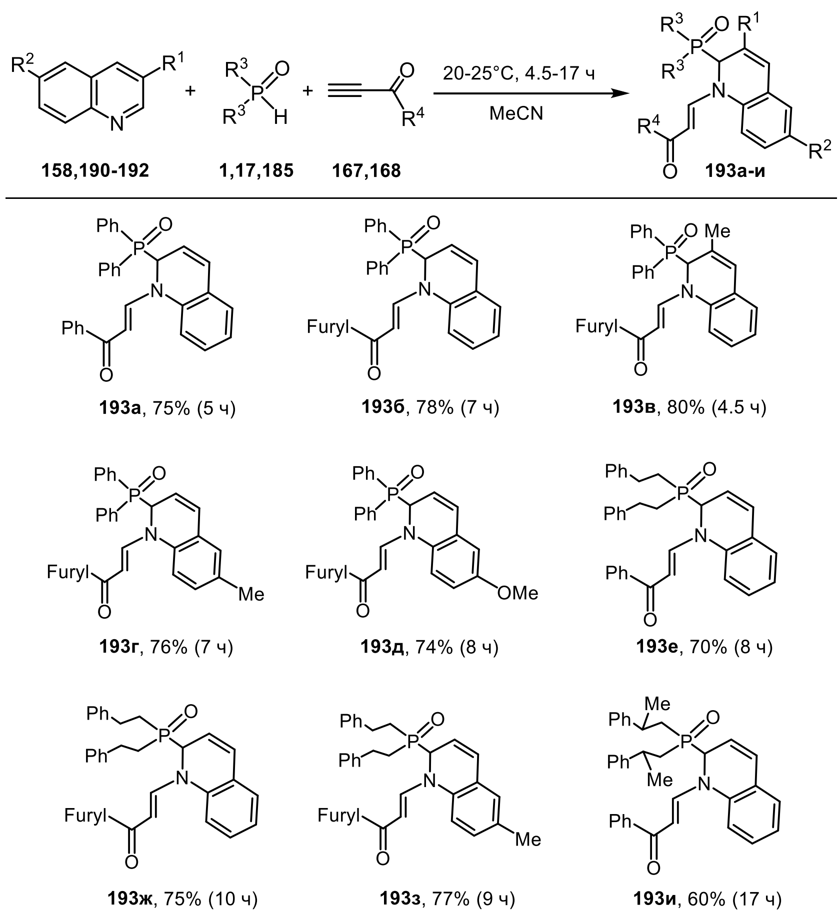
Нуклеофильное замещение водорода в ароматических и гетероароматических системах является одним из наиболее быстро развивающихся направлений современной органической химии [348-351]. Эти реакции, значительный вклад в разработку которых сделан группой академика О. Н. Чупахина [351-354, 361], позволяют избежать предварительной функционализации (в большинстве случаев галогенирования) ароматического или гетероароматического цикла для дальнейшего введения желаемых заместителей. При этом также удается избежать образования опасных, в частности галогенсодержащих, отходов. С другой стороны, в S_N^HAr реакциях атом водорода становится хорошей активной функциональной группой, что тем самым делает процесс экологически безопасным для использования в органическом синтезе. Однако для замещения атома водорода в ароматической системе необходимо отщепление гидрид-иона (или протона и двух электронов) от дигидро- или карбанионных интермедиатов, для чего обычно используются сильные, иногда достаточно агрессивные окислители, такие как диметилдиоксиран [371], бром [372], $KMnO_4$ [373], DDQ [374] или хлоранил [375]. Также для завершения S_N^HAr реакций активно применяется электрохимическое окисление интермедиатов [376-378].

Разработанный нами новый тип S_N^HAr реакции [365, 370], в которой электронодефицитный ацетилен играет роль реагента-окислителя, восстанавливаясь до соответствующего *E*-алкена, с региоселективным замещением водорода в положении 4 пиридинового цикла, позволил получить целые ряды *C*(4)-фосфорилированных пиридинов (см. раздел 3.2.2.1 и 3.2.2.2). Также было показано, что реакция протекает через промежуточные *N*-винил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридины, которые легко и быстро превращаются в конечные продукты замещения.

В продолжение настоящего исследования мы попытались распространить эту реакцию на хинолины и изохинолины [379]. Однако, в отличие от пиридинов, для хинолинов реакция идет по другому пути. Так, реакция хинолинов **158**, **190-192**, вторичных фосфиноксидов **1**, **17**, **185** и терминальных ацилацетиленов **167**, **168** протекает без катализатора при комнатной температуре с образованием соответствующих *N*-винил-2-фосфорилдигидрохинолинов **193а-и** с препаративным выходом 60–80% (Схема 3.40). При этом соотношение реагентов хинолин : вторичный фосфиноксид : ацилацетилен = 1.2 : 1 : 1.2.

Небольшой избыток хинолина и ацилацетилена по отношению к вторичному фосфиноксиду связан с возможными побочными трансформациями первичных цвиттер-ионных интермедиатов. Мониторинг реакции осуществляли методом ЯМР ^{31}P до полного исчезновения сигнала исходного вторичного фосфиноксида в реакционной смеси.

Схема 3.40



Таким образом, для хинолинов (хинолин : вторичный фосфиноксид : ацилацетилен) наблюдаются следующие отличия от реакции тех же самых реагентов с пиридинами (пиридин : вторичный фосфиноксид : ацилацетилен*)*:

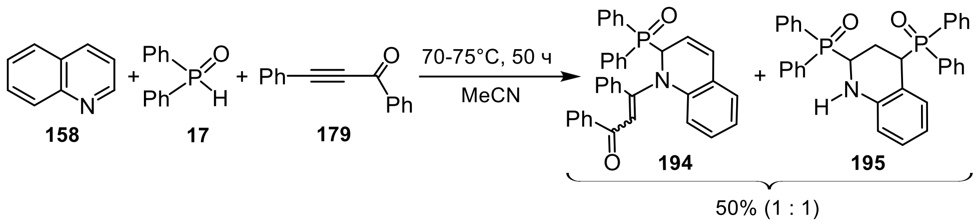
- ароматические продукты замещения атома водорода не образуются;
- наблюдается региоселективное 1,2-присоединение вторичных фосфиноксидов и ацилацетиленов к хинолинам, при этом отсутствуют продукты 1,4-присоединения;
- требуются более мягкие условия реакции (20°C против 70°C, 4.5–17 ч против 20–70 ч).

В данном случае реакция останавливается на образовании соответствующих дигидропроизводных **193**, которые оказываются стабильными и не подвергаются ароматизации с отщеплением алкена.

Как видно из полученных экспериментальных данных (Схема 3.42), препаративный выход дигидрохинолинов **193** находится в узком диапазоне (60–80%) и слабо зависит от строения исходных хинолинов, хотя для 3-метилхинолина **193б** наблюдается наименьшее время реакции (4.5 ч против 5–17 ч для других хинолинов). Наибольшее время реакции (17 ч) и наименьший выход целевого продукта (60%) были получены для бис(2-фенилпропил)фосфиноксида **185**, что, по-видимому, связано с наличием в его молекуле стерически достаточно объемных заместителей $PhCH(Me)CH_2$ при атоме фосфора.

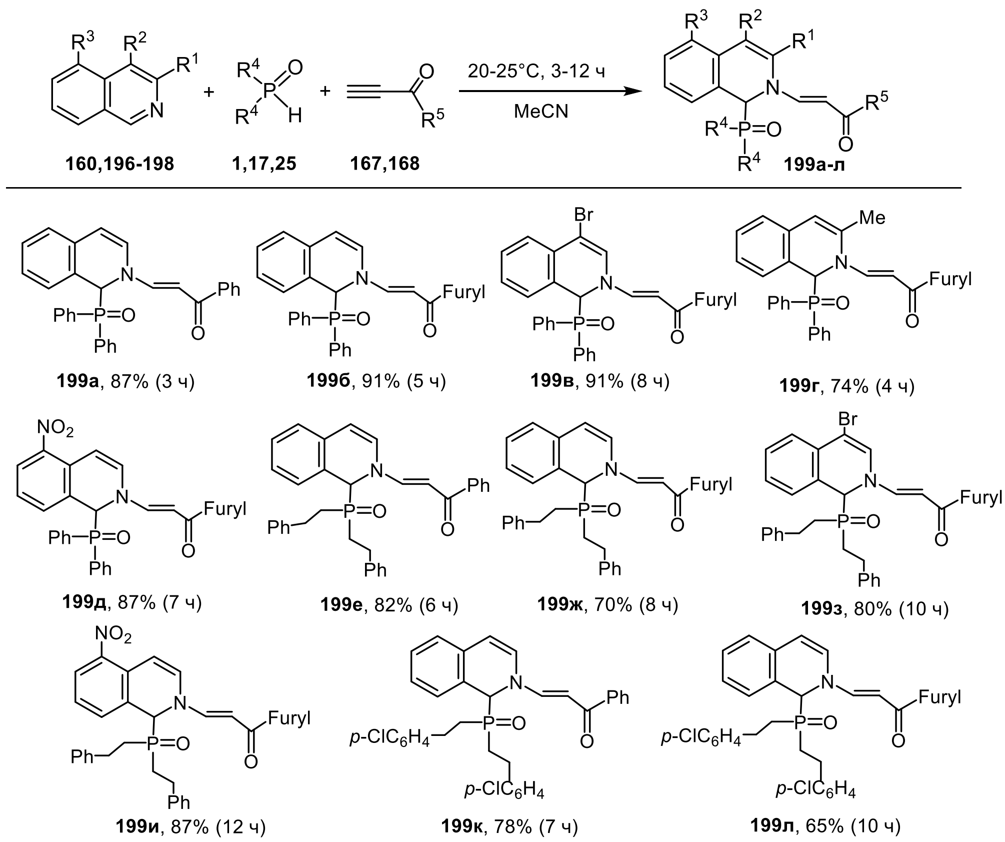
Важность стерического фактора в этой реакции еще значительнее проявилась в случае интернального ацилацетилена – бензоилфенилацетилена **179**. Образование смеси (1.1 : 1) целевого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорил-1,2-дигидрохинолина **194** и 2,4-бис(дифенилфосфорил)тетрагидрохинолина **195** потребовало нагревания исходных реагентов до 70–75°C в течение 50 ч (Схема 3.41). Последний также практически количественно образуется при нагревании фосфиноксида **17** с хинолином **158** (70°С, 18 ч).

Схема 3.41



Ряд синтезированных соединений также был расширен за счет введения изохинолинов **160**, **196-198** в реакцию с вторичными фосфиноксидами **1**, **17**, **25** и ацилацетиленами **167**, **168**. Так, было показано, что процесс реализуется в более мягких температурных условиях (20-25°С), за меньшее время (3-12 ч) и с более высоким препаративным выходом соответствующих *N*-винил-1-фосфорил-1,2-дигидроизохинолинов **199а-л** (65–91%, Схема 3.42) по сравнению с их хинолиновыми аналогами.

Схема 3.42

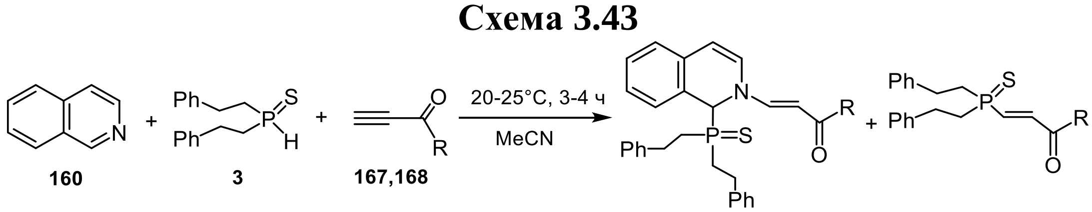


Подобно хинолинам, в случае изохинолинов реакция является строго регио- и стереоселективной: фосфорильный фрагмент присоединяется только в положение 1 изохинолинового цикла, а ацилэтенильная группа находится в *E*-конфигурации. Согласно спектрам ЯМР ^{31}P реакционной смеси во всех случаях выход целевых дигидроизохинолинов **199** практически количественный, однако отличия в препаративном выходе этих соединений обусловлены, по-видимому, различными методами их выделения (колоночная хроматография или переосаждение из хлороформа в гексан).

Заместители в изохинолиновом кольце оказывают незначительное влияние на время реакции. Самый длительный процесс наблюдается для 4-бром- и 5-нитроизохинолинов (10 и 12 ч соответственно) в сочетании с бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом, имеющим объемный заместитель при атоме фосфора (Схема 3.42, соединения **199з,и**). Данный факт четко указывает на важность основности атома азота в исходном изохинолине, с одной стороны, и стерического экранирования атома фосфора во вторичном фосфиноксиде, с другой стороны. Иначе говоря, скорость реакции возрастает с увеличением основности изохинолина и уменьшением размера стерически объемных заместителей при атоме фосфора во вторичном фосфиноксиде.

Интересно, что в случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3**, наряду с ожидаемыми *N*-винил-1-фосфорилированными дигидроизохинолинами **200а**,**б**, в реакционной смеси (согласно спектру ЯМР ^{31}P) в соотношении, близком к эквимольному, образуются моноаддукты **173б**, **201** вторичного фосфинсульфида **3** к ацилацетиленам **167**, **168** (Схема 3.43). Препаративный выход продуктов **200а**,**б** и **173б**, **201** составляет 40–51 и 35–45% соответственно.

Схема 3.43



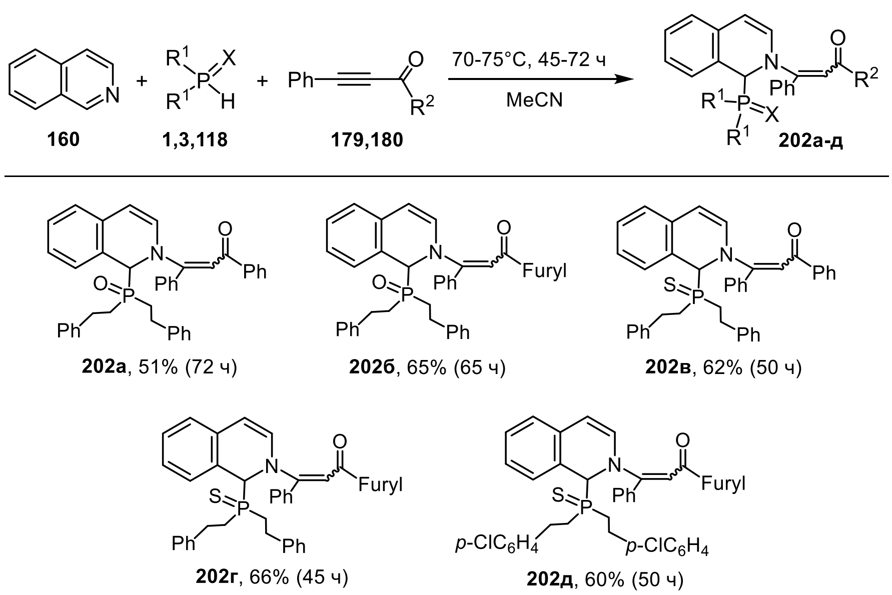
R = Ph (**200а**, 51%)
R = Furyl (**200б**, 40%)

R = Ph (**173б**, 45%)
R = Furyl (**201**, 35%)

Очевидно, побочное образование *P*-винилфосфинсульфидов **173б**, **201** обусловлено более высокой нуклеофильностью фосфинсульфида **3** по сравнению с соответствующим оксидом **1**. Данное объяснение также хорошо согласуется с более быстрым образованием (3, 4 ч против 6, 8 ч) целевых *N*-винил-1-тиофосфорил-1,2-дигидроизохинолинов **200**.

Ключевая роль стерического фактора в тандемном фосфорилировании/винилировании хинолинов становится еще более очевидной при введении в реакцию с изохинолином **160** и вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **118** интернальных ацилацетиленов **179**, **180** (Схема 3.44).

Схема 3.44



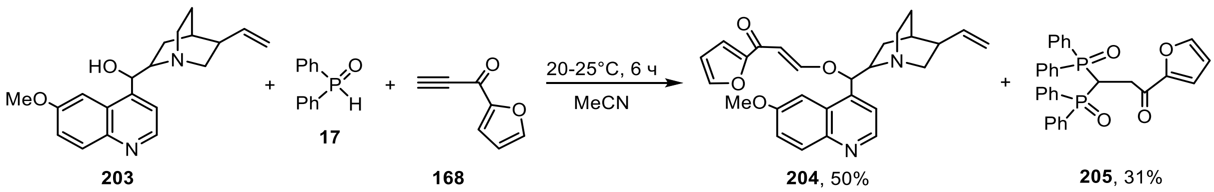
Как видно из схемы 3.44, даже при более высокой температуре (70–75°C) реакция протекает медленнее (~ в 10 раз), образуя целевые 1,2-дигидроизохинолины **202а-д** с гораздо меньшим препаративным выходом (на ~ 20–30%) по сравнению с терминальными ацетиленами. Хотя региоселективность тандемного присоединения сохраняется, однако при этом изменяется его стереоселективность. Так, во всех случаях реакционная смесь содержит главным образом *Z*-изомеры (70–75%), однако после выделения целевых *N*-винил-1-фосфорил-1,2-дигидроизохинолинов **202** методом колоночной хроматографии содержание соответствующего *E*-

изомера увеличивается до 60%. Это свидетельствует о том, что *Z*-изомер является кинетическим продуктом реакции.

При изучении общности исследуемой реакции была предпринята попытка использовать эту высокоэффективную, легко протекающую двойную функционализацию хинолиновой системы для модификации молекулы хинина **203** [380].

Вопреки ожиданиям, вместо трёхкомпонентной S_N^HAr реакции по пиридиновому кольцу, наблюдалось регио- и стереоселективное винилирование гидроксильной группы электронодефицитным ацетиленом (фуроилацетилен, **168**) и образование соответствующего винилового эфира **204**, т.е. модификация хинина пошла по непредсказанному направлению. Параллельно имела место другая двухкомпонентная реакция – двойное присоединение дифенилфосфиноксида к тройной связи ацетилена **168** с образованием функционализированного бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанона **205** (Схема 3.45).

Схема 3.45

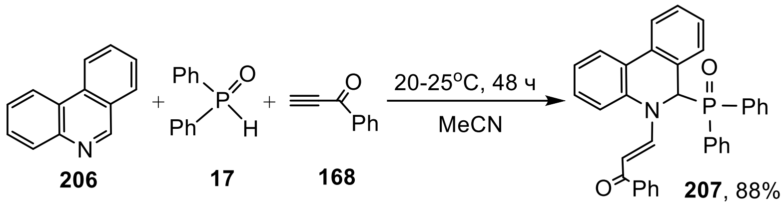


Модифицированный хинин **204** выделен с выходом 50%, хотя по спектрам ^{1}H ЯМР реакционной смеси никаких других производных хинина не образуется, т.е. реакция относительно хинина является практически количественной. Бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фуроил)-1-пропанон **205** образуется за счет избытка ацетилена.

Обращает на себя внимание необычная легкость (комнатная температура) нуклеофильного присоединения к ацетилену как гидроксильной группы, так и Р–Н связи дифенилфосфиноксида, что, по-видимому, обусловлено не только электронодефицитностью данной тройной связи, но и внутренним катализом со стороны высокоосновного хинуклидинового фрагмента (*pK$_a$* 11.3 [381]), а также возможным синергетическим участием достаточно основного хинолинового атома азота (*pK$_a$* 4.9 [308]). Описанное ранее присоединение дифенилфосфиноксида к бензоилацетилену, аналогу ацетилена **168**, протекает в присутствии KOH в кипящем ТГФ (63-65°C) [382].

Общность и препаративная значимость реакций винилирования/фосфорилирования была подтверждена введением фенантридина **206** в реакцию с дифенилфосфиноксидом **17** и бензоилацетиленом **168**. Реакция реализуется при комнатной температуре в течение 48 ч с образованием соответствующего фосфорилированного 1,2-дигидрофенантридина **207** с препаративным выходом 88% (Схема 3.46).

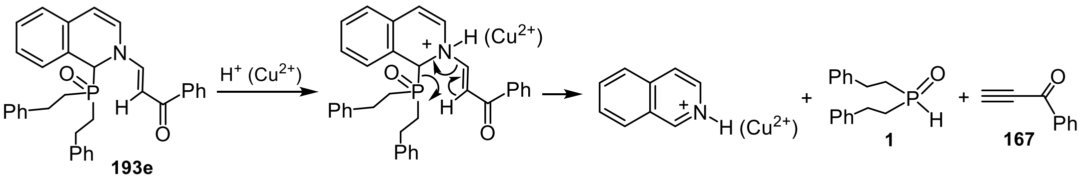
Схема 3.46



Необходимо отметить, что в данном случае также не происходит ароматизации промежуточных фосфорилированных 1,2-дигидроизохинолинов с отщеплением соответствующего алкена и образованием халькогенофосфорилизохинолина.

Наши попытки провести окисление *N*-бензоилвинил-1-бис(2-фенилэтил)фосфорил-1,2-дигидроизохинолина **193е** приводили к образованию исходных изохинолина **160** и вторичного фосфиноксида **1**. Кроме того, в реакционной смеси также наблюдалось образование значительного количества полимерных продуктов. Эта обратная ароматизация протекала как при нагревании (105–110°C), так и в присутствии кислот (CF_3COOH, 20–25°C, 3 ч; CH_3COOH, 70–75°C, 20 ч) или галогенидов меди ($CuBr_2$, CuI). В последнем случае, наряду с исходным вторичным фосфиноксидом **1**, в реакционной смеси (по данным ЯМР ^{1}H) также наблюдалось образование нерастворимого комплекса $CuBr_2$ с изохинолином и моноаддукта фосфиноксида **1** к тройной связи исходного ацилацетилена **167**. Легкость обратной ароматизации фосфорилированных дигидроизохинолинов, очевидно, вызвана вицинальным расположением фосфорильной и ацилэтенильной групп, что в результате облегчает элиминирование обоих фрагментов от фосфорилдигидроизохинолина через шестичленное промежуточное переходное состояние (Схема 3.47). Образующийся при этом ацилацетилен может, вероятно, реагировать как со вторичным фосфиноксидом, так и со следами воды, образуя соответствующий енол, а также подвергаться олигомеризации в условиях реакции.

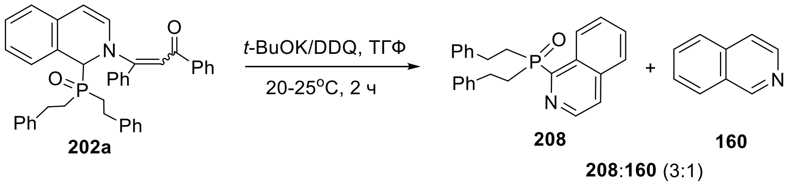
Схема 3.47



Следует отметить также тот факт, что при использовании обычных окислителей, таких как хлоранил или DDQ, происходит аналогичная обратная ароматизация с образованием изохинолинов и аддуктов вторичного фосфиноксида к карбонильной группе соответствующих хинонов.

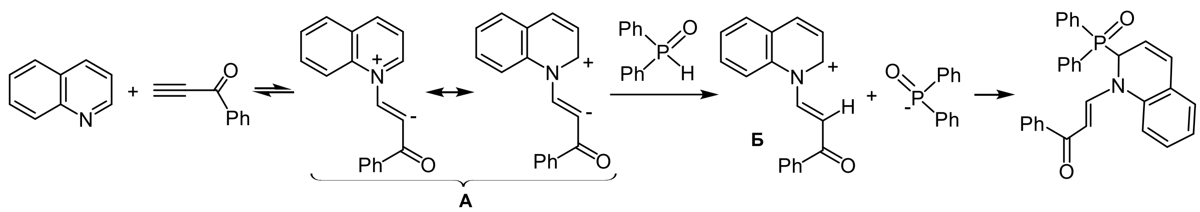
Положительный результат по ароматизации был получен при попытке окисления фосфорилированного *N*-ацилвинил-1,2-дигидроизохинолина **202a**, полученного на основе бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**, изохинолина **160** и бензоилфенилацетилена **179**, системой *t*-BuOK/DDQ. Реакция протекала при комнатной температуре в течение 2 ч в растворе ТГФ. Однако целевой 1-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]изохинолин **208** был выделен в смеси с исходным изохинолином в соотношении 3:1 (Схема 3.48).

Схема 3.48



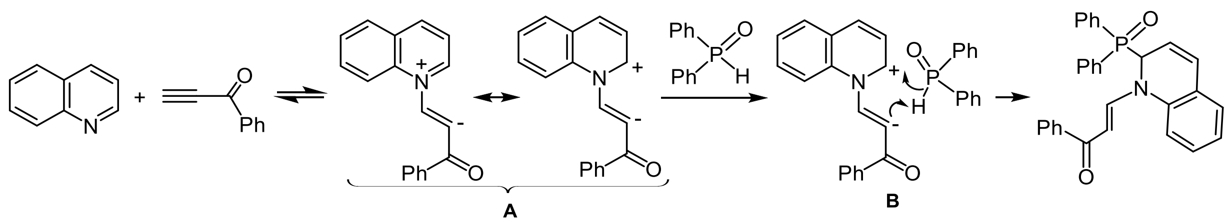
Вероятная схема исследуемой реакции предполагает, что движущей силой процесса является активация хинолинового цикла в 1,3(4)-диполярном интермедиате **А** за счет обратимой нуклеофильной атаки атома азота хинолинов (изохинолинов) на тройную связь ацилацетиленов. При этом последние играют роль активатора (триггера) для последующего тандемного присоединения. Перенос атома водорода от молекулы вторичного фосфиноксида на карбанионный центр интермедиата **А** приводит, в результате, к образованию карбкатиона **Б**, который далее присоединяет фосфорцентрированный анион в положение 2(1) (изо)хинолинового фрагмента, образуя целевой фосфорилированный дигидро(изо)хинолин (Схема 3.49).

Схема 3.49



Альтернативная схема тандемного *C*-фосфорилирования/*N*-винилирования может включать вероятное шестичленное циклическое переходное состояние **В** (Схема 3.50). Образование последнего вызвано 1,2-расположением ацилэтенильной и халькогенофосфорильной групп, которое также может быть причиной легкости обратной ароматизации 1,2-дигидропроизводных, приводящей к исходному хинолину (изохинолину) и вторичному фосфиноксиду (Схема 3.47).

Схема 3.50



Предложенный механизм тандемного присоединения хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемыми результатами, согласно которым изохинолины в реакциях с вторичными фосфиноксидами и ацилацетиленами обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с хинолинами. По-видимому, более низкая основность последних (pK_a 4.93 для хинолина и 5.46 для изохинолина [308]) приводит к уменьшению концентрации 1,3(4)-диполярных интермедиатов **А** и, как следствие, увеличению общего времени реакции.

Кроме того, в согласии со схемой реакции также находится тот факт, что как для вторичных фосфиноксидов с более объемными заместителями при атоме фосфора, так и для интернальных ацилацетиленов наблюдается заметное увеличение времени реакции, что, по-видимому, связано со стерическими препятствиями для образования ключевых интермедиатов реакции (**А–В**). Аналогично, стерическим фактором можно объяснить и стереохимический результат процесса: образование *E*-изомеров для терминальных и *Z*-изомеров в случае интернальных ацилацетиленов.

Региоселективность реакции хорошо согласуется с зарядовым фактором. Поскольку в α-положении промежуточного катиона хинолиния или изохинолиния (Схема 3.49, интермедиат **Б**) ожидаемое значение положительного заряда максимально, то атака фосфорцентрированного аниона должна быть направлена именно туда.

Таким образом, возникает закономерный вопрос: почему пиридины при взаимодействии с вторичными фосфинхалькогенидамии и ациларилацетиленами подвергаются селективной S_N^HAr реакции в γ-положение гетероциклического кольца, тогда как в случае хинолинов и изохинолинов нуклеофильная атака направлена в α-положение (2 или 1 соответственно)?

Проведенные нами квантовохимические расчеты[2] (HF/6-311G**//B3LYP/6-311G**) показали (рис. 3.5), что в промежуточных карбкатионах как для пиридина (Схема 3.38, интермедиат **Б**), так и для хинолина (Схема 3.49, интермедиат **Б**) α-положение имеет положительный

---

[2] Квантовохимические расчеты выполнены Белоголовой А. М.

заряд (0.21 и 0.26 соответственно), тогда как γ-положение практически нейтрально (-0.01 и 0.04 соответственно). Однако локализация низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) в γ-положении карбкатиона пиридина значительно выше по сравнению с α-положением (0.47 и 0.26 соответственно). Следовательно, нуклеофильная атака на пиридиниевый карбкатион контролируется не зарядовым, а орбитальным фактором. В то же время для хинолина локализация НВМО в α- и γ-положениях отличается незначительно (0.42 и 0.58 соответственно), поэтому в данном случае решающий вклад вносит именно зарядовый контроль, что хорошо согласуется с экспериментом. В случае изохинолина оба фактора (орбитальный и зарядовый) способствуют атаке фосфорцентрированного аниона в α-положение катиона хинолиния.

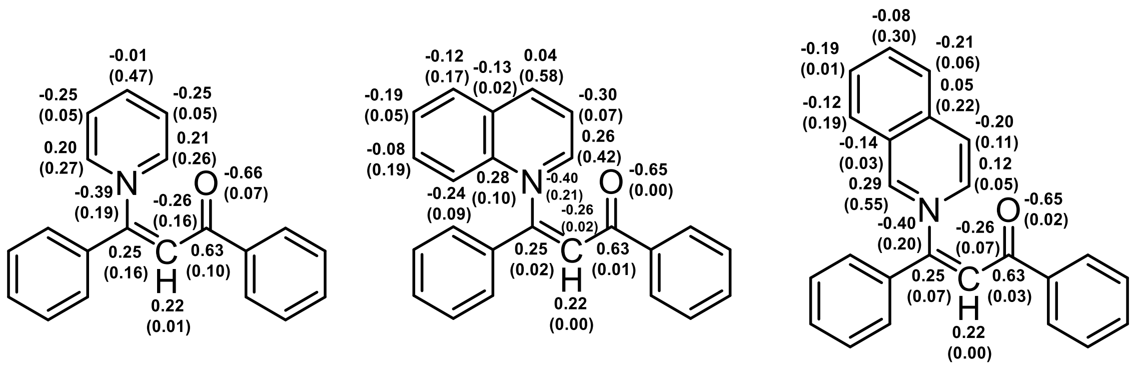


Рисунок 3.5. Распределение зарядов и локализация НВМО (в скобках) в карбкатионных аддуктах пиридина, хинолина и изохинолина с бензоилфенилацетиленом.

Таким образом, было показано, что хинолины и изохинолины реагируют с ацилацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами без катализатора в мягких условиях (20–75°С) с образованием ранее неизвестных *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорил-1,2-дигидро(изо)хинолинов. В отличие от пиридинов, дигидропроизводные которых отщепляют алкен, образуя халькогенофосфорилпиридины, для (изо)хинолинов процесс останавливается на стадии образования соответствующих дигидро(изо)хинолинов.

Кроме того, изучаемая реакция протекает селективно в положение 2(1) (изо)хинолинового цикла, в отличие от положения 4 для пиридинового. Данный результат подтвержден квантовохимическими расчетами: для хинолинов реализуется зарядовый контроль реакции, в то время как для пиридинов основной вклад вносит орбитальный.

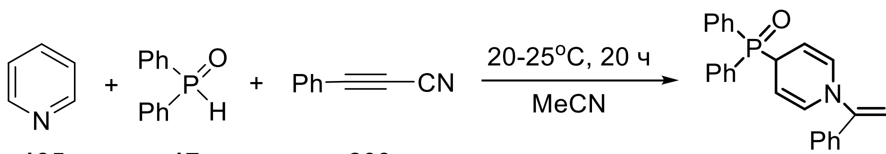
3.2.3. К вопросу хемоселективности реакций фенилцианацетилена, вторичных фосфиноксидов и пиридиноидов

В рамках дальнейшего исследования общности изучаемой S_N^HAr реакции, а также установления общих закономерностей реакций винилирования/фосфорилирования, перед нами стояла важная фундаментальная задача по использованию в этих процессах такого электрофильного ацетилена, как фенилцианацетилен. Необходимо отметить, что этот электронодефицитный ацетилен нашёл широкое применение в химии 1,3(4)-диполярных цвиттер-ионных интермедиатов [38, 39].

Нами впервые были исследованы трехкомпонентные реакции фенилцианацетилена **209**, вторичных фосфинхалькогенидов и азинов. При этом в качестве базовых реагентов были выбраны вторичные фосфиноксиды **1**, **17**, пиридин **135** и изохинолин **160**.

Так, реакция дифенилфосфиноксида **17** с фенилцианацетиленом **209** и пиридином **135** успешно реализуется при комнатной температуре в течение 20 ч в среде MeCN с регио- и стереоселективным образованием соответствующего фосфорилированного 1,4-дигидропиридина **210** с препаративным выходом 87% (Схема 3.51). При этом двойная связь в аддукте **210** имеет *Z*-конфигурацию.

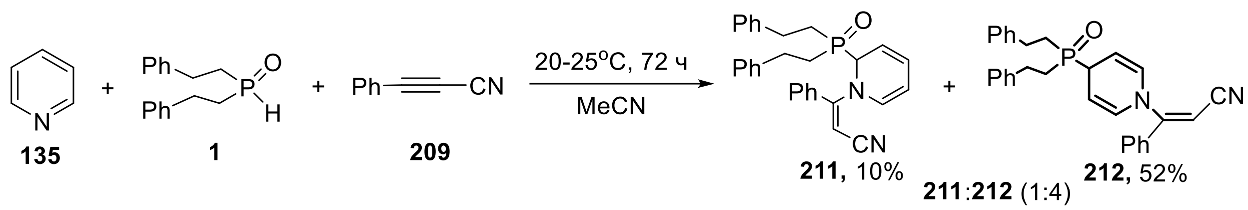
Схема 3.51



135 **17** **209** **210,** 87%

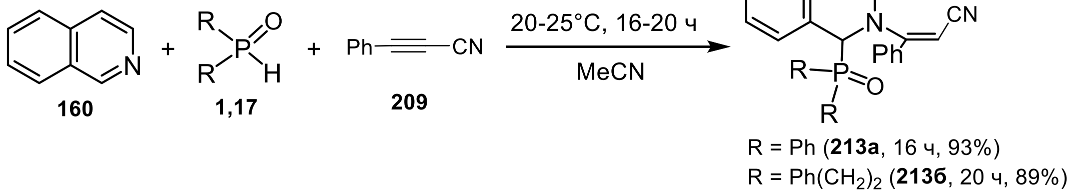
Также впервые была реализована реакция восстановительного *N*-винилирования и *C*-фосфорилирования пиридина **135** фенилцианацетиленом **209** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1**. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 3 суток в среде ацетонитрила с образованием смеси фосфорилированных 1,2- и 1,4-дигидропиридинов **211**/**212** в соотношении 1:4 (по данным ЯМР ^{31}P), которые были выделены индивидуально методом колоночной хроматографии (Схема 3.52). При этом препаративный выход соответствующего 1,2-дигидропиридина **211** составил 10%, а выход 1,4-дигидроаддукта **212** – 52%. Причем, заместители при двойной связи, как и в случае реакции с дифенилфосфиноксидом, имеют *Z*-конфигурацию.

Схема 3.52



Наравне с пиридином **135** в реакцию с вторичными фосфиноксидами **1**, **17** и фенилцианацетиленом **209** вовлекался изохинолин **160**. Эксперименты показали, что данный процесс реализуется также при комнатной температуре в среде MeCN в течение 16-20 ч со стереоселективным образованием соответствующих фосфорилированных 1,2-дигидроизохинолинов **213а**,**б** с препаративным выходом 89-93% (Схема 3.53).

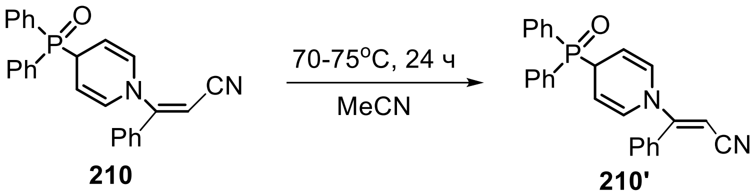
Схема 3.53



Следующим этапом наших исследований стало проведение термической окислительной ароматизации синтезированных фосфорилированных дигидропиридинов и -изохинолинов по схеме S_N^HAr реакции в соответствующие фосфорилпиридины и -изохинолины.

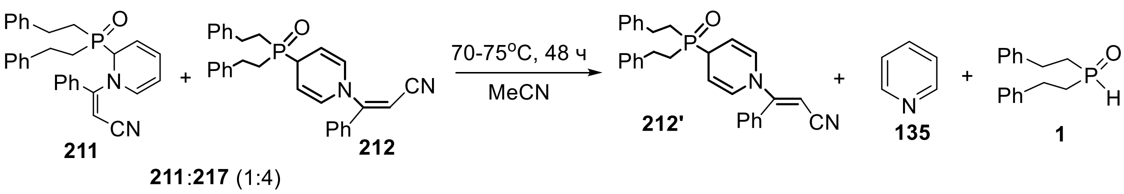
Однако при нагревании до 70-75ºС 4-дифенилфосфорил-1,4-дигидропиридина **210** в течение 24 ч в условиях, аналогичных реакции для ацилацетиленов **177-180** (см. раздел 3.2.2.2, Схема 3.34), ароматизации не происходило. При этом протекала исключительно простая *Z*/*E*-изомеризация двойной связи (Схема 3.54), а образования ожидаемого 4-фосфорилпиридина не наблюдалось.

Схема 3.54



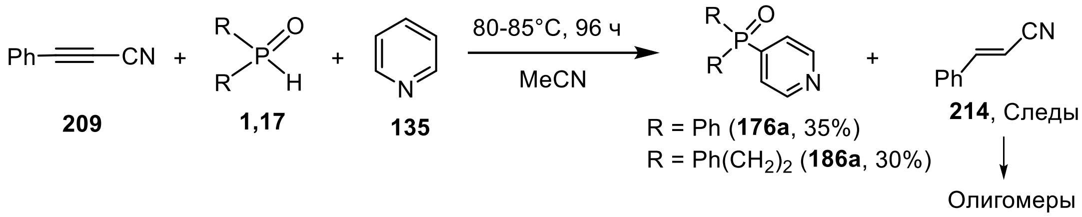
Во многом аналогичный результат был получен при нагревании смеси фосфорилированных 1,2- и 1,4-дигидропиридинов **211**, **212** при 70-75ºС в течение 48 ч (Схема 3.55). В таких же условиях проведения реакции, как для ацилацетиленов (см. раздел 3.2.2.1, Схема 3.28), 2-4-изомеризация 1,2-дигидропиридина **211** не наблюдалась, а протекала обратная ароматизация на исходный пиридин **135** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1**. В то же время, для 1,4-дигидропиридина **212** (70-75ºС, 48 ч), аналогично Схеме 3.55, происходит процесс *Z*/*E*-изомеризации двойной связи.

Схема 3.55



Положительных результатов по ароматизации дигидропиридинов удалось достичь лишь нагреванием реакционной смеси до 85ºС. Так трехкомпонентная реакция фенилцианацетилена **209**, вторичных фосфиноксидов **1**, **17** и пиридина реализуется за 96 ч с образованием соответствующих 4-фосфорилпиридинов **176a**, **186a** с выходом 30-35% (Схема 3.56). Образующийся в результате ароматизации акрилонитрил **214** подвергается олигомеризации в условиях процесса.

Схема 3.56

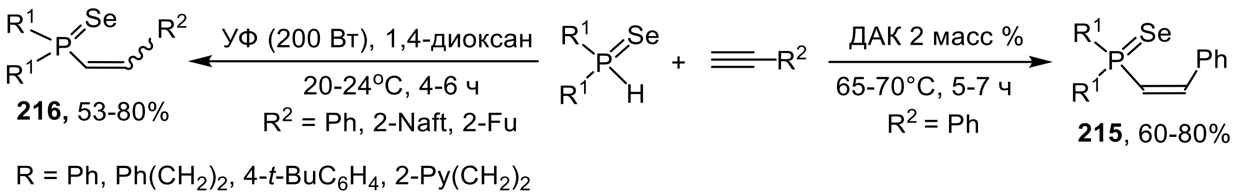


В заключение, впервые была реализована реакция винилирования/фосфорилирования пиридина и изохинолина системой вторичный фосфиноксид/фенилцианацетилен. Было показано, что синтезируемые фосфорилированные дигидроазины являются термодинамически более устойчивыми по сравнению с аналогичными, полученными на основе ацилацетиленов. В условиях проведения окислительной ароматизации ацилацетиленов в случае фенилцианацетилена наблюдается *Z*/*E*-изомеризация двойной связи. Только повышение температуры и увеличение времени реакции позволяет при прочих равных условиях достичь образования соответствующих фосфорилазинов – продуктов целевой S_N^HAr реакции. Полученные экспериментальные данные носят предварительный характер и будут развиваться нами в дальнейшем.

3.3. Некаталитическое селенирование ацилацетиленов вторичными фосфинселенидами в воде: короткий путь к бис(2-ацилвинил)селенидам

Исходя из анализа литературных данных, вторичные фосфинхалькогениды с ацетиленами обычно вступают в реакции нуклеофильного или радикального присоединения с образованием соответствующих моно- или диаддуктов [4, 383]. Эти реакции широко изучены для вторичных фосфиноксидов и сульфидов, при этом данные об участии вторичных фосфинселенидов в таких процессах, насколько нам известно, имеют ограниченный характер. Так было известно [384], что вторичные фосфинселениды присоединяются к ароматическим ацетиленам в присутствии радикальных инициаторов. При этом в условиях вещественного инициирования (ДАК) процесс реализуется с регио- и стереоселективным образованием *Z*-анти-Марковниковских моноаддуктов **215**, а в случае УФ-облучения реакционной смеси стереоселективность присоединения вторичных фосфинселенидов к арилацетиленам нарушается. В этих условиях были синтезированы *Z/E*-изомеры (их соотношение = 35-60 : 40-65) моноаддуктов **216** (Схема 3.57).

Схема 3.57



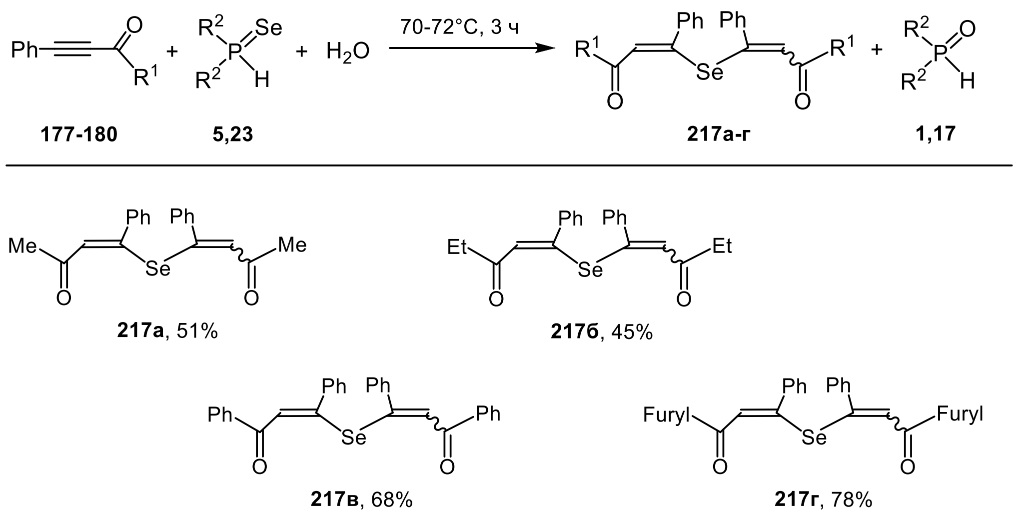
Также ранее на примере диэтилацетилендикарбоксилата было показано [309], что вторичные фосфинселениды реагируют с интернальными электронодефицитными ацетиленами в присутствии пиридина, образуя, в том числе, моноаддукты с выходом до 63% (см. раздел 3.2.1.1, Схема 3.11).

При изучении разработанной нами реакции кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами (см. раздел 3.2.2.2) в присутствии электрофильных ацилацетиленов оказалось [365], что в случае фосфинселенидов **5**, **54** выходы целевых фосфорилированных пиридинов **176ж,и** значительно ниже, чем для соответствующих оксидов и сульфидов (Схема 3.34, сравни соединения **186а**, **176е** и **176ж**). Помимо селенофосфорилпиридинов **176ж**,**и** в реакционной смеси были зафиксированы (до 30%, данные ^{1}H, ^{77}Se ЯМР) функциональные бис(2-ацилвинил)селениды **217а-г**.

Дивинилселениды **217а-г** удалось сделать основными продуктами реакции, исключив из нее пиридин **135**. При этом процесс протекает как в коммерческом ацетонитриле (содержащем следовые количества воды) [385], так и без органического растворителя в присутствии десятикратного избытка воды [386].

Так, ацилацетилены **177-180** реагируют с бис(2-фенилэтил)- **5** и дифенилфосфинселенидом **23** без катализатора в присутствии воды в мягких условиях (70–72°C, 3 ч) с образованием функционализированных дивинилселенидов **217а-г**, которые были выделены в виде смеси *Z,Z-* и *E,Z-*изомеров с препаративным выходом от 45 до 78% (Схема 3.58). В реакционной смеси также были идентифицированы соответствующие вторичные фосфиноксиды **1** и **17** (данные ЯМР ^{31}P).

Схема 3.58



В отсутствие воды реакция бензоилфенилацетилена с бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом не приводит к образованию целевого дивинилселенида **217в** и вторичного фосфиноксида **1**. Это свидетельствует о том, что вода является реагентом в исследуемом процессе. Проведение реакции в ацетонитриле в конечном счете нецелесообразно, поскольку требует большего времени (20 ч) при сопоставимом выходе продуктов.

Следует отметить, что алкины **179** и **180**, содержащие электроноакцепторные заместители при карбонильной группе (фенильный и фурильный), более реакционноспособны по сравнению с ацетиленами **177** и 1**78**, содержащими алкильные группы, очевидно, вследствие более низкой электрофильности тройной связи последних.

Мониторинг реакции проводился методами ^{31}P ЯМР (исчезновение сигнала исходного фосфинселенида в области $\delta_P \sim 4$ м.д.) и ИК (исчезновение сигнала C≡C в области $\nu \sim 2200$ см$^{-1}$) спектроскопии. В спектрах ^{1}H, ^{13}C, ^{77}Se сигналы дивинилселенидов **217** были однозначно отнесены с применением двумерной ЯМР спектроскопии. Вследствие эквивалентности двух этенильных групп при атоме селена, в ^{1}H и ^{13}C спектрах ЯМР *Z,Z*-изомеров присутствует только один набор сигналов, соответствующих бис(2-ацилвинил)селениду. В соответствующих *E,Z*-изомерах этенильные группы становятся неэквивалентными, поэтому в спектрах наблюдается два набора сигналов. На рисунках 3.6 и 3.7 показаны сигналы наиболее характеристичных групп в 2D ЯМР спектрах дивинилселенида **217в**.

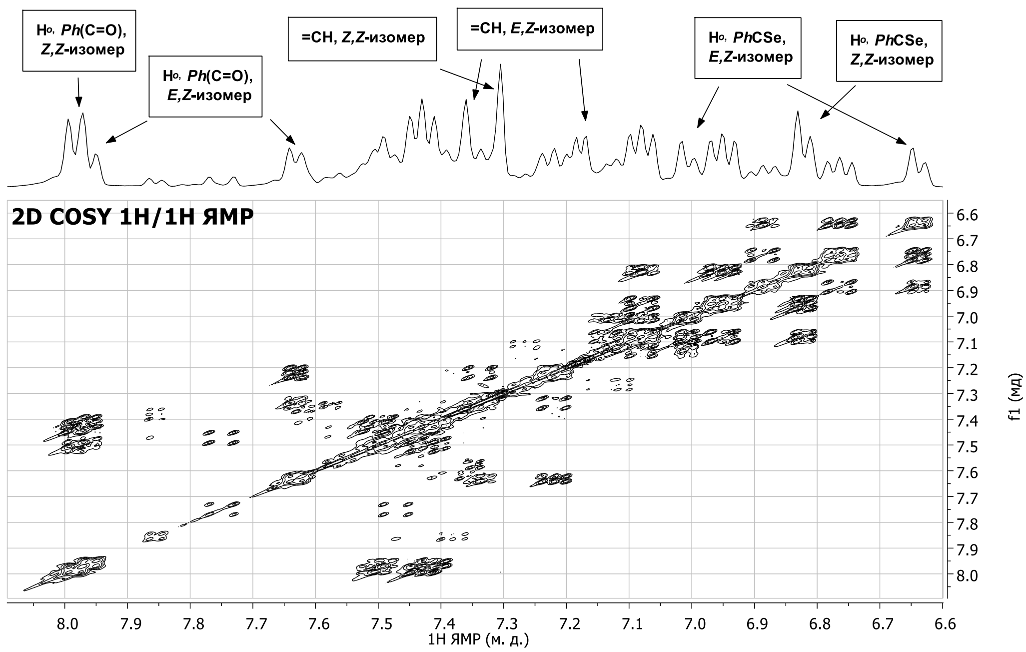


Рисунок 3.6. 2D COSY $^{1}H/^{1}H$ ЯМР спектр бис(2-бензоил-1-фенилвинил)селенида **217в**.

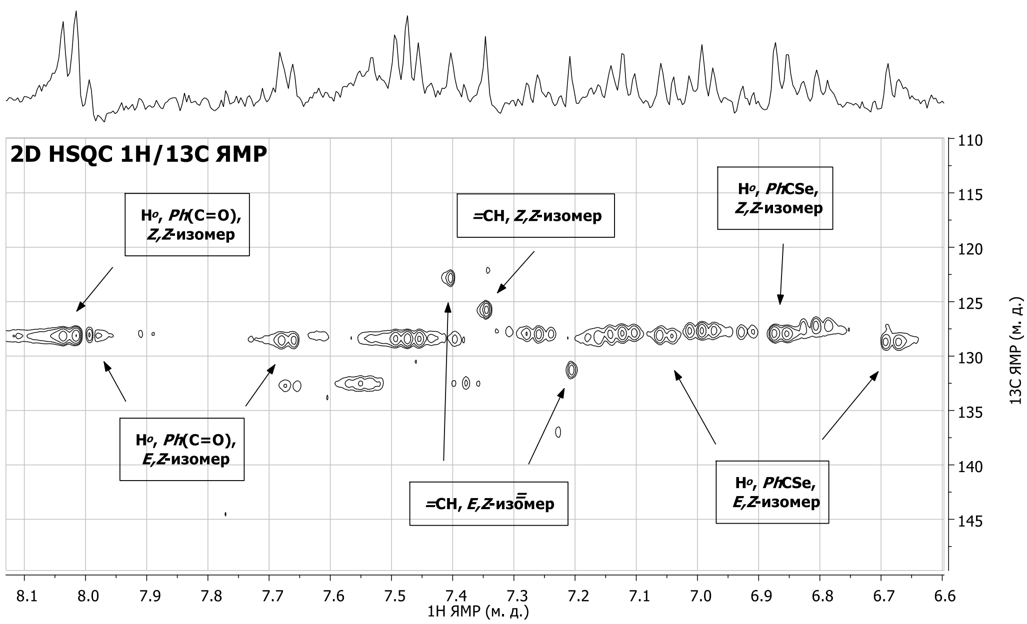


Рисунок 3.7. 2D $^{1}H/^{13}C$ HSQC ЯМР спектр бис(2-бензоил-1-фенилвинил)селенида **217в**.

Конфигурация синтезированных дивинилселенидов была доказана на основе ^{1}H ЯМР спектров и данных NOESY (рис. 3.8). Кросс-пики между этенильным и *орто*-фенильным протонами позволяют надежно установить *Z*-конфигурацию двойной связи в дивинилселенидах **217**.

Также конфигурация этенильных фрагментов в молекулах синтезированных бис(2-ацилвинил)селенидов дополнительно была подтверждена данными двумерной гетероядерной HMBC ^{1}H-^{77}Se спектроскопии ЯМР (рис. 3.9). Так, спектр ЯМР *Z,Z*-изомеров дивинилселенидов **217** содержит только один кросс-пик протона этенильного фрагмента с атомом селена, тогда как в спектре соответствующих *E,Z*-изомеров присутствуют кросс-пики атома селена уже с двумя протонами, расположенными в *цис*- и *транс*-положении относительно двойной связи этенильного фрагмента.

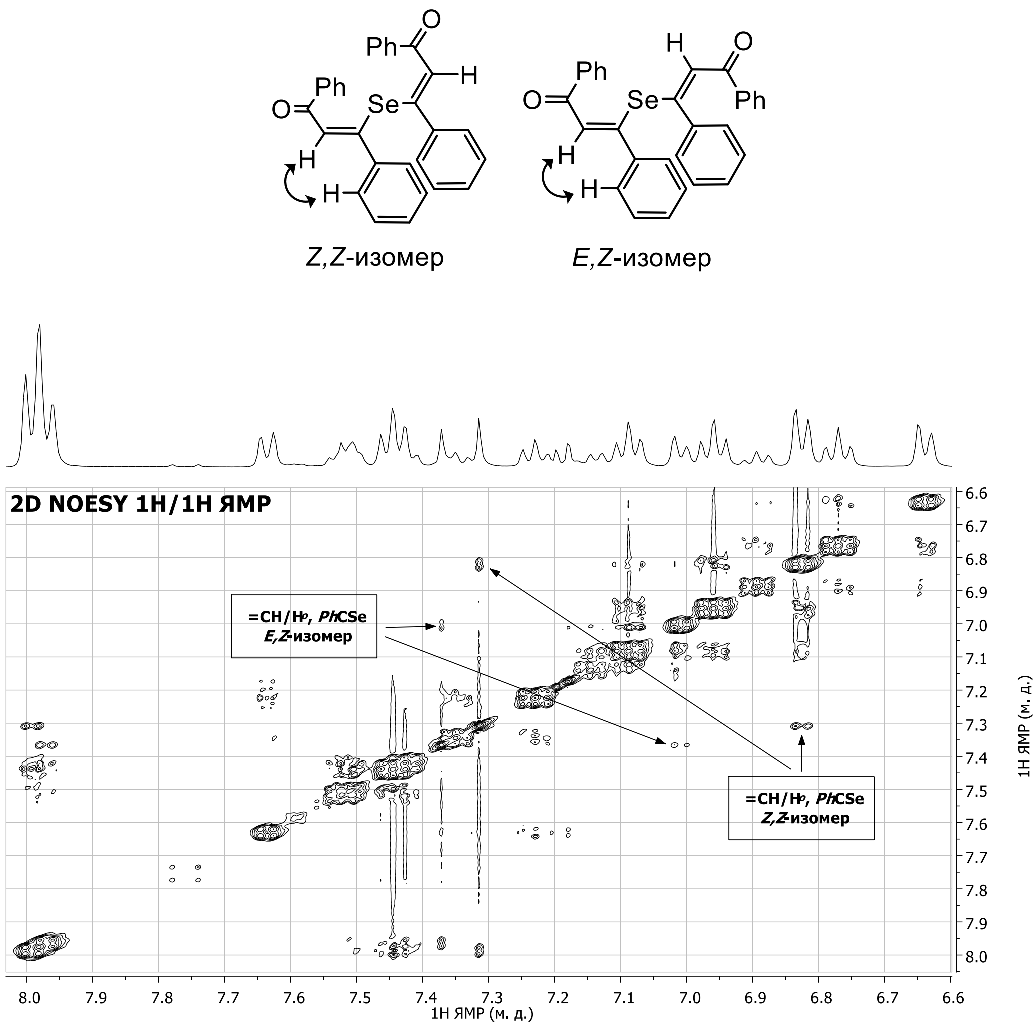


Рисунок 3.8. 2D NOESY $^{1}H/^{1}H$ ЯМР спектр бис(2-бензоил-1-фенилвинил)селенида **217в**.

Отнесение сигналов в спектрах ^{77}Se ЯМР двух различных *Z,Z*- и *E,Z*-изомеров осуществляли методом двумерной ЯМР HMBC ^{1}H-^{77}Se спектроскопии. Так, химические сдвиги *Z,Z*- и *E,Z*-изомеров наблюдаются в виде отдельных синглетов в области 607–626 и 658–667 м. д. соответственно. Следует отметить, что *E,E*-изомеры дивинилселенидов **217** нами зафиксированы не были.

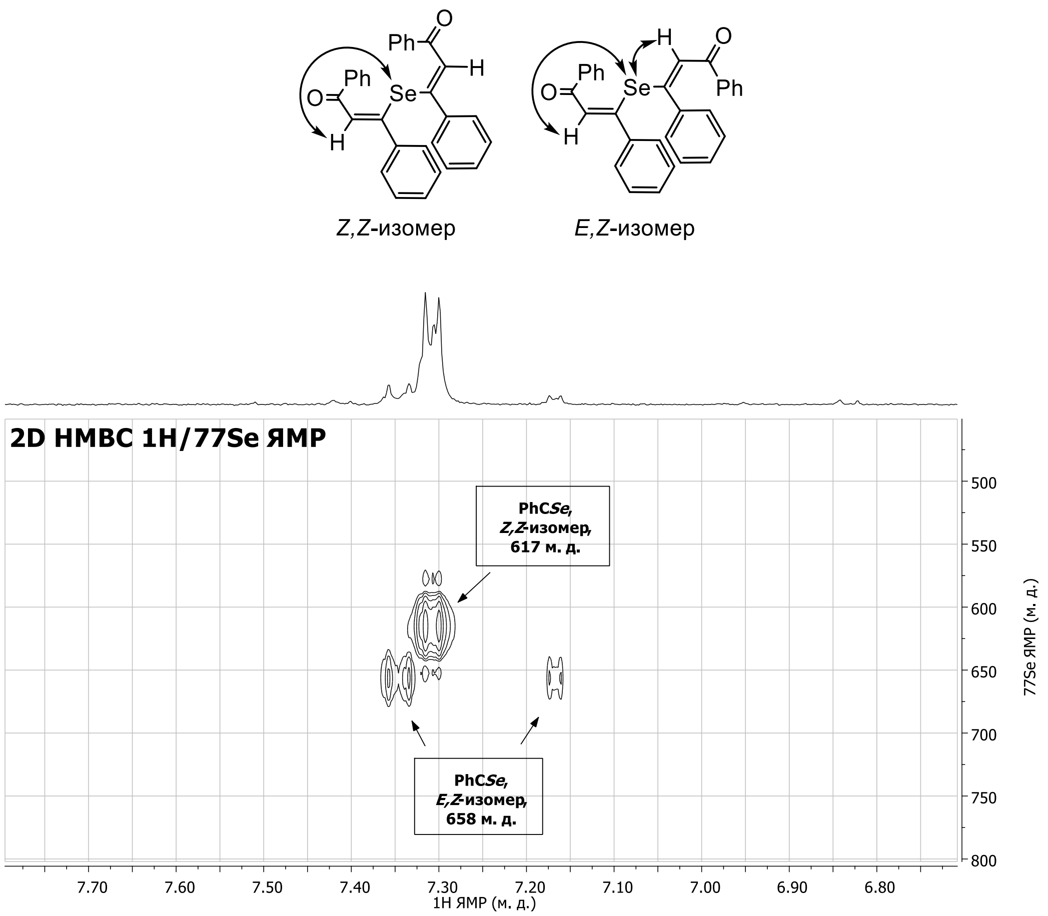
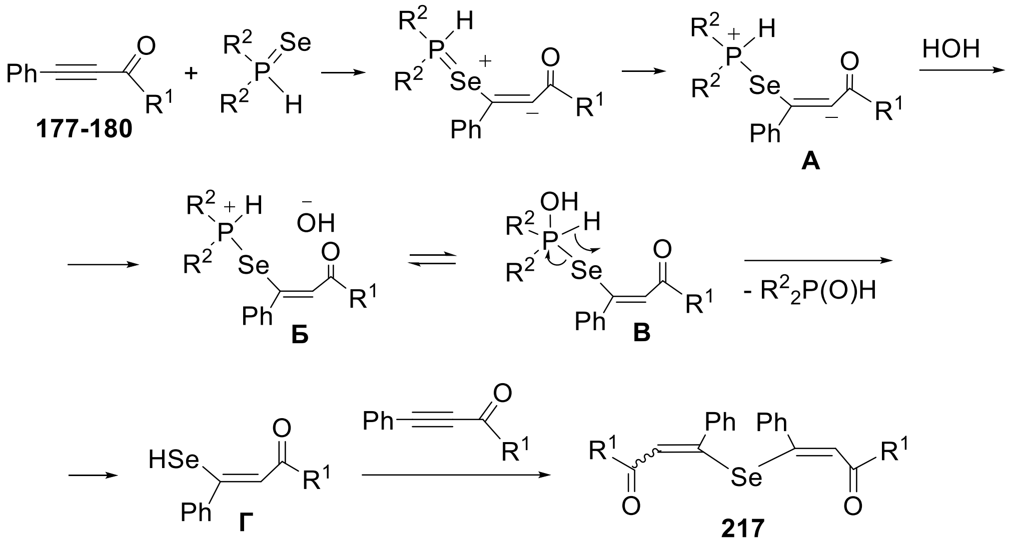


Рисунок 3.9. 2D HMBC $^{1}H/^{77}Se$ ЯМР спектр бис(2-бензоил-1-фенилвинил)селенида **217в**.

Реакция, вероятно, начинается с нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида, имеющего частично отрицательный заряд на атоме селена, к тройной связи ацилацетилена. Карбанионный центр образующегося цвиттер-иона **А** нейтрализуется протоном воды, а формирующийся при этом гидроксид-анион атакует атом фосфора в фосфониевом катионе **Б** с образованием промежуточного фосфорана **В**. Одновременный разрыв связи фосфор-селен и формирование связи селен-водород приводит к соответствующему вторичному фосфиноксиду и винилселенолу **Г**. Последний, реагируя еще с одной молекулой ацилацетилена, завершает образование целевого бис(2-ацилвинил)селенида **217** (Схема 3.59).

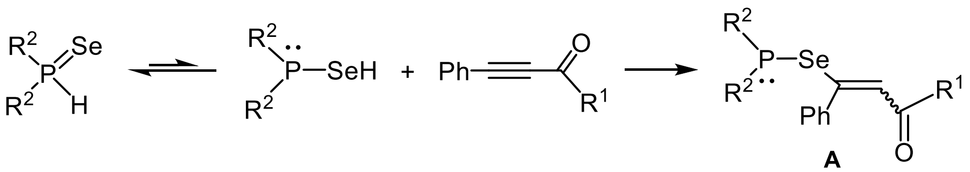
Схема 3.59



Специальный эксперимент, проведенный на примере бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5**, показал, что в данных условиях (70-72°C, 3 ч, соотношение **5** : H_2O = 1 : 10) вторичные фосфинселениды не подвергаются гидролизу. В спектре ^{31}P ЯМР не наблюдалось дополнительных сигналов, помимо исходного фосфинселенида **5**.

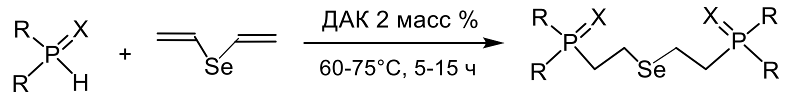
Ввиду возможного присутствия в реакционной смеси трехкоординированных P-Se-H таутомеров [387, 388], можно было ожидать их присоединения к ацилацетиленам с образованием аддукта **A** (Схема 3.60). Однако таких аддуктов зафиксировано не было.

Схема 3.60



Необходимо отметить, что в структуре синтезированных бис(2-ацилвинил)селенидов **217** содержатся две двойные углерод-углеродные связи, что делает данный класс дивинилселенидов перспективным строительным блоком в органическом и элементоорганическом синтезе, в том числе, в реакциях присоединения вторичных фосфинхалькогенидов. Перспективность проведения таких взаимодействий была продемонстрирована [389] нами на примере с незамещенным дивинилселенидом, который успешно вступает в реакции с вторичным фосфинсульфидом **22** и фосфинселенидами **5**, **6**, **23** по схеме радикального присоединения с образованием аддуктов **218а-г** анти-Марковниковского строения (Схема 3.61).

Схема 3.61



3,5,6,22 **218а-г**, 88-97%
4 примера

X = S, Se; R = Ph, $Ph(CH_2)_2$, 2-$Py(CH_2)_2$

Таким образом, беспрецедентный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилацетиленам в присутствии воды представляет собой новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу ранее неизвестных или труднодоступных [390, 391] функционализированных бис(2-ацилвинил)селенидов. Такие дивинилселениды привлекают внимание исследователей в качестве перспективных прекурсоров селенсодержащих лекарственных препаратов [392-394], лигандов для металлокомплексного катализа [395-397], строительных блоков в элементоорганическом синтезе и интермедиатов для получения особо чистых оптоэлектронных материалов [398].

3.4. Двухкомпонентные реакции азинов со вторичными фосфинхалькогенидами

Благодаря всестороннему изучению трехкомпонентных реакций азинов, вторичных фосфинхалькогенидов и электрофильных ацетиленов удалось разработать новую методологию синтеза ранее неизвестного класса фосфорилированных азинов [304, 305, 309, 310, 317, 326, 364, 365, 370, 379]. В основе этих работ лежит гипотеза об образовании 1,3(4)-диполярных цвиттер-ионных интермедиатов (аддуктов азинов с электронодефицитными ацетиленами) – своеобразных строительных блоков в тонком фосфорорганическом синтезе. Одним из важных результатов развития данного направления стало открытие нового вида нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце с применением ацилацетиленов как комбинированных реагентов-инициаторов (триггеров) и окислителей [364, 365, 370].

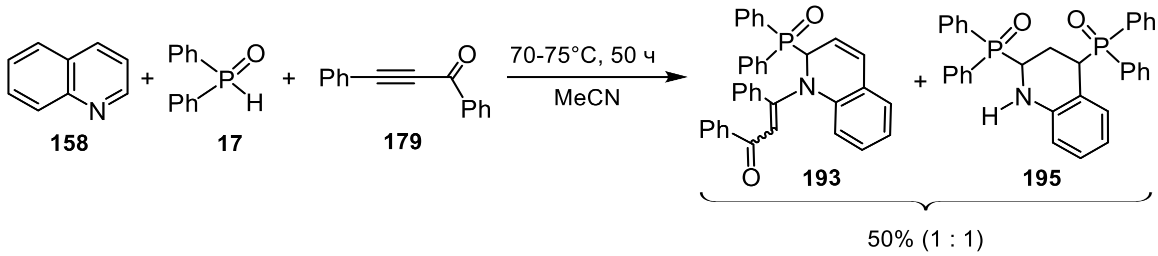
При рассмотрении потенциальной возможности реализации трехкомпонентного взаимодействия азинов, электрофильных ацетиленов и вторичных фосфинхалькогенидов на момент исследования необходимо было учитывать также вероятность двухкомпонентных реакций. Одно направление отражено многочисленными литературными данными – это реакции азинов с электрофильными ацетиленами с участием указанных выше цвиттер-ионных интермедиатов [38, 39, 306]. Второе, также хорошо представленное в литературе, – реакции нуклеофильного присоединения Р-центрированных нуклеофилов к тройной углерод-углеродной связи [4, 383].

Поэтому следующей фундаментальной задачей стало изучение принципиальной возможности протекания реакций вторичных фосфинхалькогенидов с азинами. При этом особый интерес к ним заключался в реализации синтеза фосфорилазинов по схеме S_N^HAr реакций.

3.4.1. Двойная *CH*-функционализация хинолинов вторичными фосфиноксидами через двойную последовательную S_N^HAr реакцию

Первым важным результатом, демонстрирующим принципиальную реализуемость двухкомпонентных реакций азинов с вторичными фосфинхалькогенидами, стало взаимодействие дифенилфосфиноксида **17**, хинолина **158** и бензоилфенилацетилена **179** (Схема 3.64; см. также раздел 3.2.2.4, Схема 3.43) [379]. Оказалось, что данная реакция протекает при нагревании (70-75°C) за 50 ч в среде MeCN с образованием, наряду с продуктом восстановительного винилфосфорилирования хинолина системой электрофильный ацилацетилен / вторичный фосфиноксид, неожиданного 2,4-бис(дифенилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **195** (Схема 3.62).

Схема 3.62

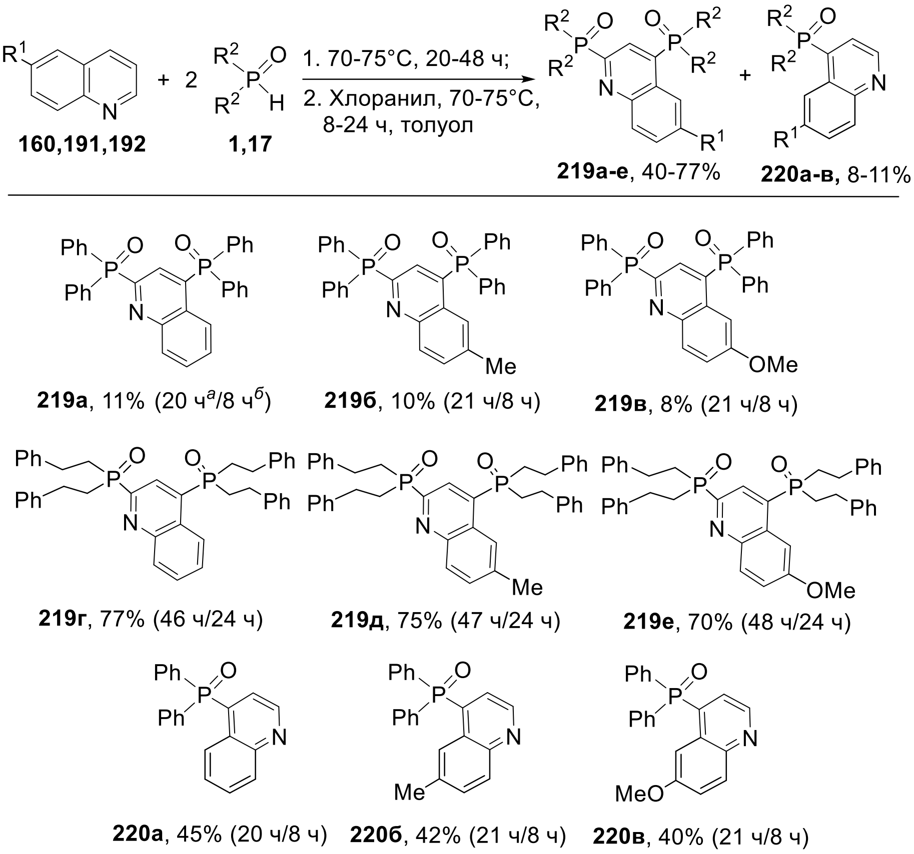


Следствием этого результата стало появление двух вопросов: возможно ли проведение направленного синтеза бисфосфорилтетрагидрохинолинов в отсутствие электронодефицитного ацетилена, и в какой степени реализуема их окислительная трансформация в соответствующие фосфорилированные хинолины (продукты S_N^HAr реакции) под действием внешнего окислителя [399, 400].

В ходе систематических исследований мы нашли, что последовательная обработка хинолинов **160**, **191**, **192** вторичными фосфиноксидами **1**, **17** (70-75°С, 20-48 ч) и хлоранилом (70-75°С, 8-24 ч) приводит к образованию, наряду с 4-фосфорилхинолинами **220а-в** (в случае дифенилфосфиноксида **17**), ожидаемых 2,4-бисфосфорилхинолинов **219а-е** (в случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**) с препаративным выходом до 77% (Схема 3.63).

Реакция протекала при нагревании хинолина **144**, **191**, **192** и вторичного фосфиноксида **1**, **17** при 70-75°С в течение 20-48 ч при мольном соотношении реагентов 1:2 с последующим добавлением в полученную реакционную смесь толуола и 2 экв. хлоранила (70-75°С, 8-24 ч). Условия реакции были выбраны нами после ряда экспериментов по оптимизации процесса путем изменения соотношения исходных реагентов, температуры и времени.

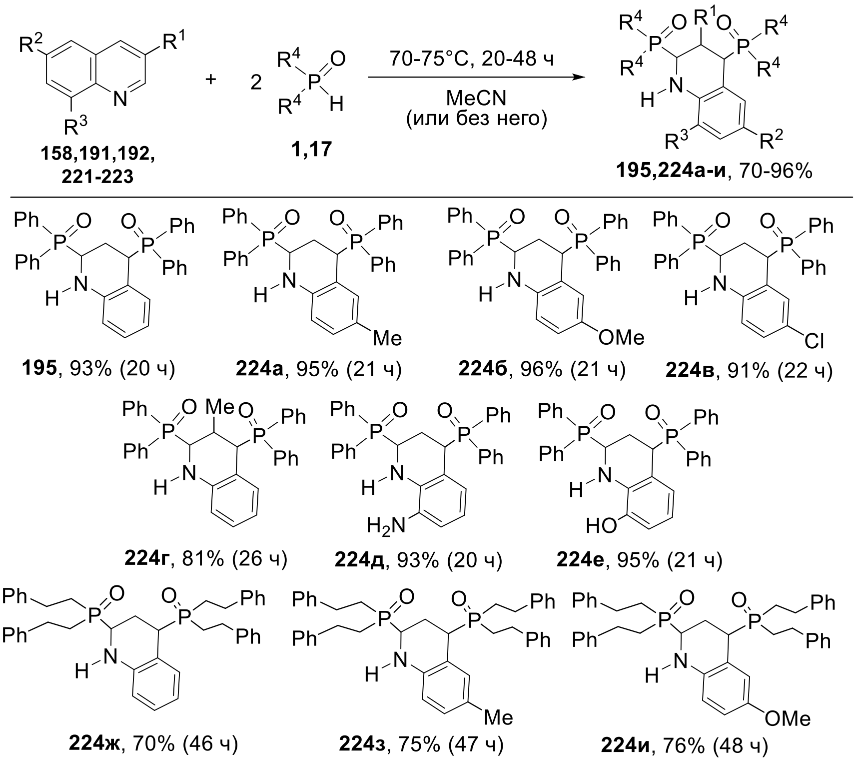
Схема 3.63



[a](здесь и далее) время нагревания смеси хинолина и вторичного фосфиноксида
[б](здесь и далее) время нагревания полученной реакционной смеси с хлоранилом

Также была показана принципиальная возможность направленного синтеза ожидаемых интермедиатов S_N^HAr реакции, а именно бисфосфорилтетрагидрохинолинов **195**, **224а-и** простым нагреванием вторичного фосфиноксида **1**, **17** с хинолинами **158**, **191**, **192**, **221-223**. При этом препаративный выход целевых продуктов **195**, **224а-и**, в большинстве случаев, является практически количественным (Схема 3.64).

Схема 3.64

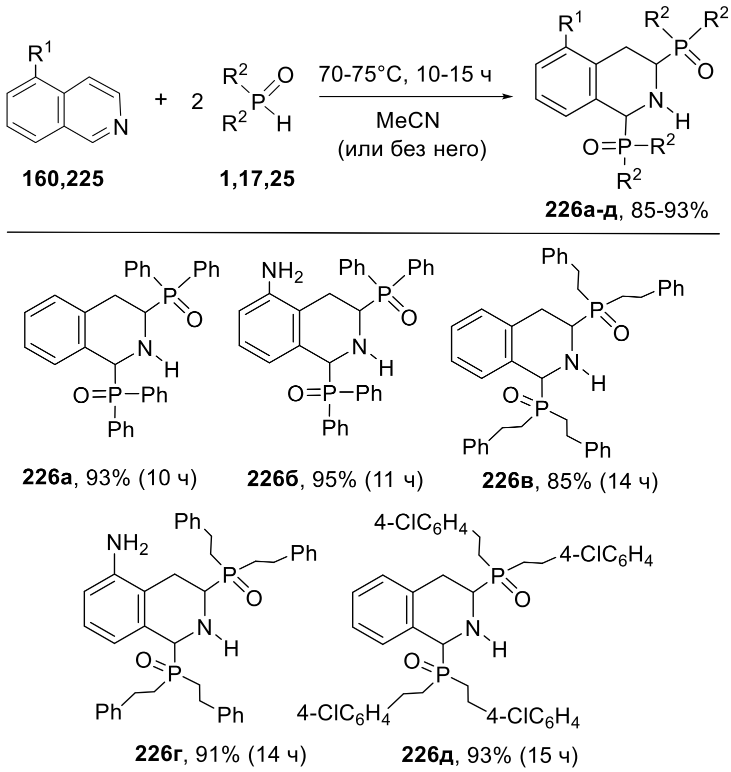


Как следует из представленных данных, вторичные фосфиноксиды **1**, **17** легко присоединяются к различным хинолинам **158**, **191**, **192**, **221-223** без катализатора при 70-75°С в ацетонитриле или без него в течение 20-48 ч. Мониторинг реакции осуществляли методом ^{31}P ЯМР до полного исчезновения сигнала вторичного фосфиноксида **1**, **17**. Анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что структура исходного хинолина практически не сказывается на времени реакции (20-26 ч для дифенилфосфиноксида **17** и 46-48 ч для бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**) и выходе интермедиатов **195**, **224а-и** изучаемой S_N^HAr реакции (81-96% для бисдифенилфосфорил- и 70-76% для бис[бис(2-фенилэтил)фосфорил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов). Кроме того, в случае 6-нитро- и 3-бромхинолинов была получена смесь нескольких фосфорорганических продуктов, среди которых целевых тетрагидрохинолинов обнаружено не было. В свою очередь, нами было замечено чёткое влияние структуры исходного вторичного фосфиноксида на время реакции и выход целевых продуктов. Полученные данные условно можно разделить на две группы: для дифенилфосфиноксида и бис(2-фенилэтил)фосфиноксида. При этом меньшая реакционная способность последнего легко объясняется стерическим влиянием двух фенилалкильных заместителей, эффективно экранирующих собой атом фосфора для нуклеофильной атаки на хинолиновый цикл. Эта гипотеза подтверждается тем, что бис(2-фенилпропил)фосфиноксид **185** оказался абсолютно инертным в изучаемой CH-функционализации.

Неожиданным оказалось то, что в реакционной смеси (согласно спектрам ЯМР ^{1}H, ^{31}P) полностью отсутствовали продукты монофосфинилирования хинолинов вторичными фосфиноксидами. По-видимому, промежуточный моноаддукт является более реакционноспособным по отношению ко второй молекуле вторичного фосфиноксида по сравнению с исходным хинолином. При этом, после потери ароматичности в исходном азине, оставшаяся в положении 3-4 двойная связь имеет выраженный электрофильный характер за счет сильного влияния соседнего электроноакцепторного фосфорильного заместителя, тем самым открывая принципиальную возможность присоединения второй молекулы вторичного фосфиноксида. Кроме того, промежуточный моноаддукт имеет склонность к легкой обратной трансформации в исходный хинолин и вторичный фосфиноксид. Таким образом, в реакционной смеси присутствуют только 2,4-бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **195**, **224а-и** и стартовый хинолин, при этом конверсия вторичного фосфиноксида достигает 100%.

Наравне с хинолинами **158**, **191**, **192**, **221-223** в реакцию с вторичными фосфиноксидами **1**, **17**, **25** были успешно введены изохинолины **160**, **225**. Эксперименты показали, что здесь процесс реализуется в аналогичных с хинолинами условиях с образованием целевых 1,3-бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **226а-д** практически с количественным выходом. При этом заметно сокращается время реакции (10–15 ч, Схема 3.65).

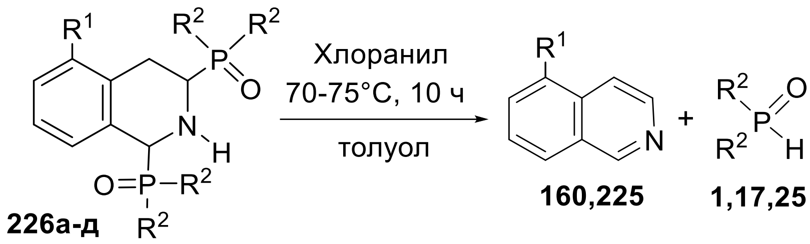
Схема 3.65



Аналогично хинолинам, для изохинолинов также не наблюдалось образования промежуточных монофосфорилированных продуктов даже при эквимольном соотношении реагентов. Интересный результат был получен в случае реакции 3-метилизохинолина с вторичными фосфиноксидами. Несмотря на занятое третье и свободное первое положение изохинолинового цикла, в реакционной смеси присутствуют исключительно исходные реагенты. Это может быть вызвано тем, что первой стадией реакции является присоединение молекулы вторичного фосфиноксида по N-C(3)-связи. Нельзя также исключать возможность 1,2-присоединения, при этом нуклеофильная атака второй молекулой вторичного фосфиноксида сильно затруднена наличием в положении 3 метильного заместителя. В таком случае промежуточный моноаддукт нестабилен и подвергается обратимой ароматизации до исходного азина.

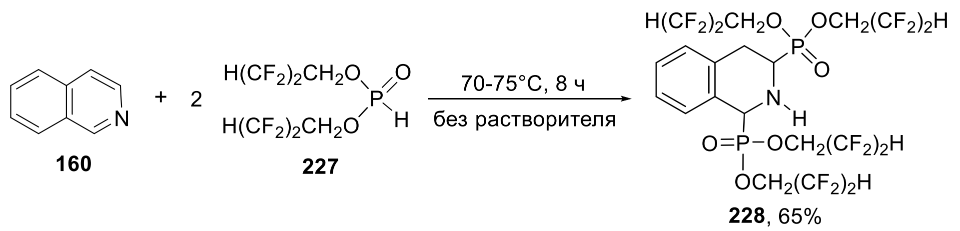
В противоположность хинолинам, окисление хлоранилом бисфосфорилтетрагидроизохинолинов **226а-д** приводит к отщеплению исходного вторичного фосфиноксида **1**, **17**, **25** и образованию исходного ароматического изохинолина **160**, **225** (Схема 3.66). Необходимо отметить, что применение в качестве окислителя $CuBr_2$ (одного из известных окислителей в S_N^HAr процессах [401, 402]) также неэффективно: при этом происходит двойное элиминирование вторичного фосфиноксида с образованием исходного изохинолина.

Схема 3.66



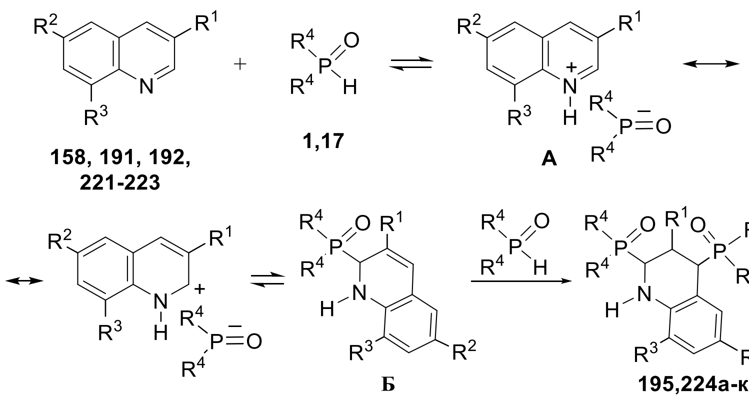
Кроме вторичных фосфиноксидов в реакцию с изохинолинами также хорошо вступают *H*-фосфонаты (востребованные строительные блоки [403, 404]). На примере бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфоната **227** было успешно реализовано двойное фосфонилирование изохинолинового цикла с образованием ожидаемого бисфосфонилированного изохинолина **228** с препаративным выходом 65% (Схема 3.67).

Схема 3.67



Присоединение вторичных фосфиноксидов **1**, **17** к хинолинам **158**, **191**, **192**, **221-223** и изохинолинам **160**, **225**, вероятно, инициируется обратимым протонированием атома азота азина молекулой исходного *P*-центрированного нуклеофила (Схема 3.68), при этом происходит образование ионной пары **А**, которая далее превращается в соответствующий моноаддукт **Б**. Однако промежуточный моноаддукт **Б** должен быть нестабильным и может обратимо ароматизироваться на исходный изохинолин и вторичный фосфиноксид. Только после присоединения второй молекулы вторичного фосфиноксида к монофосфорилированному хинолину процесс останавливается на образовании целевого 2,4-дифосфорилированного-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **224**. Конечный продукт реакции является устойчивым потому, что отщепление молекулы вторичного фосфиноксида ни из положения 2, ни из положения 4 не приводит к устойчивой ароматической системе.

Схема 3.68



Данная схема также позволяет объяснить тот факт, что при использовании эквимольных количеств исходных реагентов в реакционной смеси образуется исключительно тетрагидрохинолин **224**.

Полученные экспериментальные данные о различной реакционной способности дифенил- и бис(2-фенилэтил)фосфиноксида хорошо объясняются не только стерическим, но и электронным фактором. Более высокая активность дифенилфосфиноксида **17** связана, по-видимому, с его большей PH-кислотностью, которую обеспечивают ему два электроноакцепторных фенильных заместителя, непосредственно связанных с атомом фосфора. Это облегчает протонирование атома азота исходного хинолина и, как следствие, повышает концентрацию *P*-центрированных анионов в реакционной смеси.

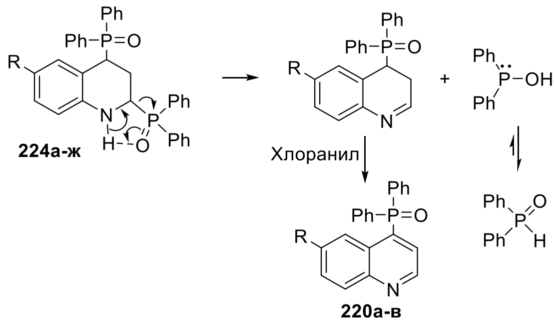
Также электронный фактор объясняет инертность 6-нитро- и 3-бромхинолинов в данном процессе, поскольку сильный акцепторный заместитель в хинолиновом ядре заметно снижает основность атома азота, тем самым резко уменьшая концентрацию анионов фосфора.

Нужно отметить, что протекание реакции с участием трехкоординированной формы исходного вторичного фосфиноксида является маловероятным, поскольку, по данным квантово-химических расчетов, данный тип фосфорорганических субстратов присутствует исключительно в тетракоординированном виде, при этом его концентрация составляет 99.27% [387].

Важным результатом данного исследования является различный характер окислительной ароматизации промежуточных бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **224**: двойная S_N^HAr функционализация для бис(2-фенилэтил)фосфиноксида и, в основном, монофункционализация для дифенилфосфиноксида. Это различие в реакционной способности аналогичных, на первый взгляд, субстратов, в случае дифенилфосфиноксида может быть обусловлено лучшим распределением спиновой плотности по соседним фенильным группам, что делает *P*-центрированный радикал более стабильным и, как следствие, более хорошей уходящей группой, по сравнению с аналогичным фосфорцентрированным радикалом с фенилэтильным заместителем.

В свою очередь, селективное элиминирование дифенилфосфиноксида **17** из положения 2 хинолинового кольца может быть вызвано также стабилизацией отщепляющегося свободного радикала за счет соседнего атома азота. Дополнительно, такое отщепление может происходить по согласованному механизму через пятичленное переходное состояние, в котором происходит эффективное взаимодействие между N-H и P=O-группами, а промежуточный 4-фосфорил-3,4-дигидрохинолин легко превращается под действием хлоранила в соответствующий продукт **220а-в** S_N^HAr реакции (Схема 3.69). По-видимому, легкость двойного отщепления фосфорильной функции из 1 и 3 положений тетрагидрофосфорилизохинолинов **226а-е** обусловлена протеканием его по аналогичному маршруту.

Схема 3.69



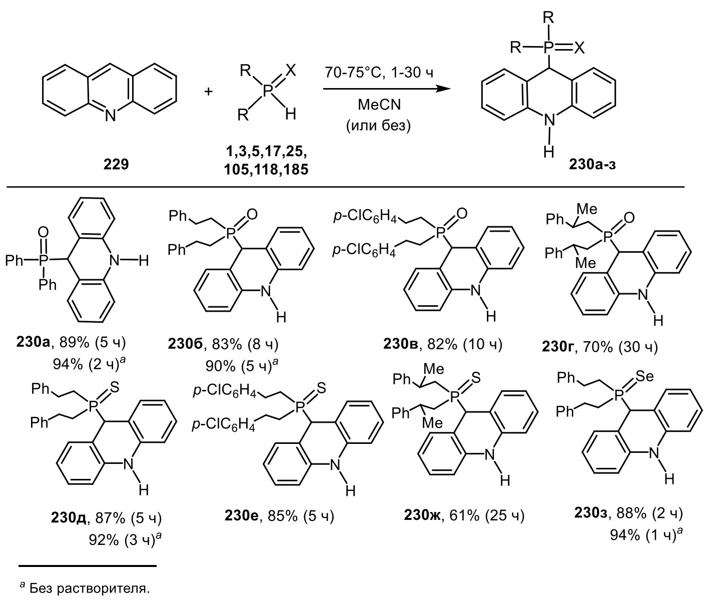
Таким образом, в ходе проведенных исследований впервые было показано, что хинолины легко подвергаются СН-функционализации в 2- и/или 4-положении через 2 важных стадии по схеме $S_N^H Ar$ реакций: некаталитическое присоединение вторичных фосфиноксидов к хинолинам и окисление промежуточных тетрагидродиаддуктов. Отличительной новизной этого результата является двойная СН-функционализация хинолинового каркаса в рамках химии нуклеофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце. Ввиду препаративной простоты и доступности вторичных фосфиноксидов этот подход имеет значительный потенциал для широкого синтетического применения и распространения его на другие хинолины и конденсированные азотсодержащие гетероциклы.

3.4.2. Некаталитическое фосфорилирование акридина вторичными фосфинхалькогенидами: нуклеофильное присоединение или $S_N^H Ar$ реакция

Функционализированные акридины обладают большим синтетическим потенциалом. Они широко применяются как прекурсоры фармакологически активных соединений [405-408], лиганды для дизайна металлокомплексных катализаторов [409-411], компоненты для оптоэлектроники [412-414], а также для разработки других инновационных материалов [415-417]. Однако сравнительно небольшое количество фосфорилированных акридинов привлекает внимание исследователей, что, по крайней мере частично, связано с отсутствием надежных методов их синтеза.

Продолжая исследования в области трехкомпонентных реакций, мы попытались перенести на акридин разработанную нами S_N^HAr реакцию пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5**, **17**, **25**, **105**, **118**, **185** [364, 365, 370], в которой ацилацетилены выступают в качестве инициаторов и окислителей. Однако, к нашему удивлению, в аналогичных условиях для акридина **229** не наблюдалось ни ожидаемой S_N^HAr реакции (как для пиридинов, см. раздел 3.2.2.2), приводящей к соответствующим ароматическим фосфорилированным акридинам, ни тандемного присоединения (как в случае хинолинов, см. раздел 3.2.2.4) с образованием *N*-этенил-халькогенофосфорилдигидроакридинов. Неожиданно мы столкнулись [418] с нуклеофильным присоединением вторичных фосфинхалькогенидов в положения 9 и 10 акридина с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов **230а-з**, тогда как ацетилен, который должен был выступать в роли триггера и окислителя, оставался непрореагировавшим (Схема 3.70). Фосфорилирование акридина различными вторичными фосфинхалькогенидами протекает легко без катализатора с образованием аддуктов **230** с выходом 61–94%.

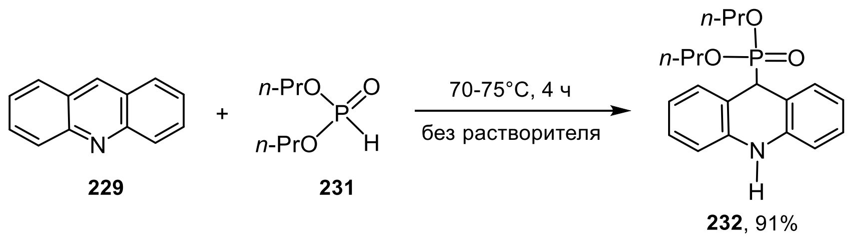
Схема 3.70



Реакция реализуется как без растворителя, так и в растворе MeCN (для твердых реагентов). В первом случае процесс протекает быстрее (1–5 ч против 2–8 ч) и с несколько более высоким выходом. Выход продуктов **230** и время реакции также значительно зависят от структуры заместителя и природы халькогена в фосфинхалькогенидах: в случае стерически более объемных заместителей выходы ниже, а реакции идут дольше. При этом эффективность реакции уменьшается в ряду фосфинхалькогенидов: Se > S > O. Поскольку кислотность фосфинхалькогенидов понижается в том же порядке, это означает, что протон оказывает ускоряющее действие на процесс присоединения.

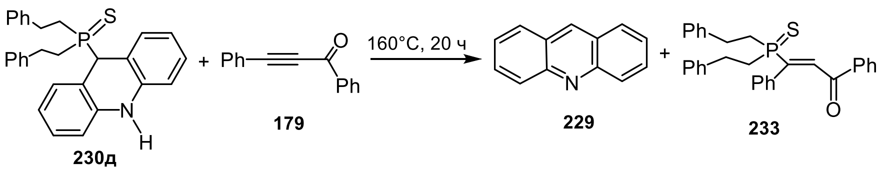
Диалкил-*H*-фосфонаты также способны присоединяться к акридину в данных условиях, что было продемонстрировано на примере ди(*н*-пропил)фосфоната **231** (Схема 3.71). Аддукт **232** образуется за 4 ч без растворителя с препаративным выходом 91%.

Схема 3.71



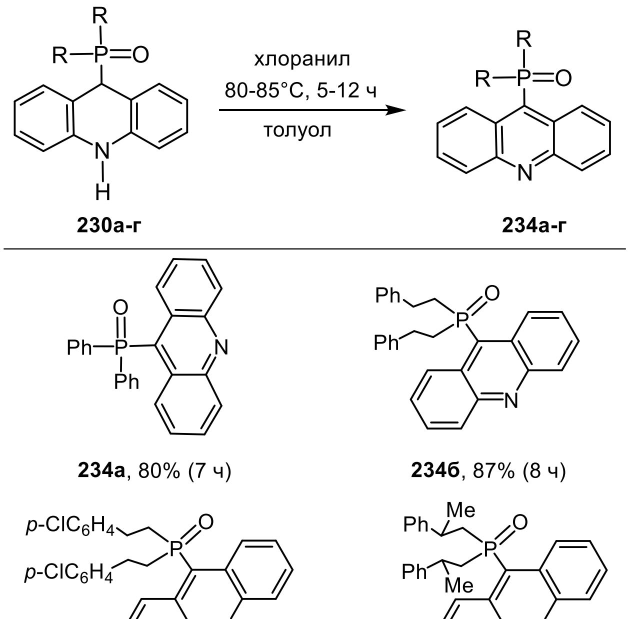
В отличие от пиридинов, которые в аналогичных условиях в присутствии электронодефицитных ацетиленов подвергаются некаталитическому кросс-сочетанию с вторичными фосфинхалькогенидами, т.е. S_N^HAr реакции, где ацетилен действует как окислитель и восстанавливается до соответствующего алкена, дигидроакридины не окисляются до ароматических фосфорилированных производных даже при нагревании с бензоилфенилацетиленом при 160°C в течение 20 ч. Так, ^{1}H ЯМР спектр реакционной смеси с дигидроакридином **230д** показывает, что в этих условиях происходит отщепление бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** с образованием акридина **229** и аддукта **233** фосфинсульфида с бензоилфенилацетиленом **179** (Схема 3.72). Попытка ароматизировать дигидроакридины путем окисления кислородом воздуха (80°C, 8 ч, толуол) привела к сложной смеси продуктов, среди которых также был идентифицирован акридин (^{1}H ЯМР).

Схема 3.72



Целевую S_N^HAr реакцию в конечном итоге нам удалось завершить окислением соответствующих дигидроакридинов **230а-г** (которые являются интермедиатами в ожидаемой S_N^HAr реакции) хлоранилом (80–85°C, толуол). При этом были получены ароматические 9-фосфорилакридины **234а-г** практически с количественным выходом (Схема 3.73).

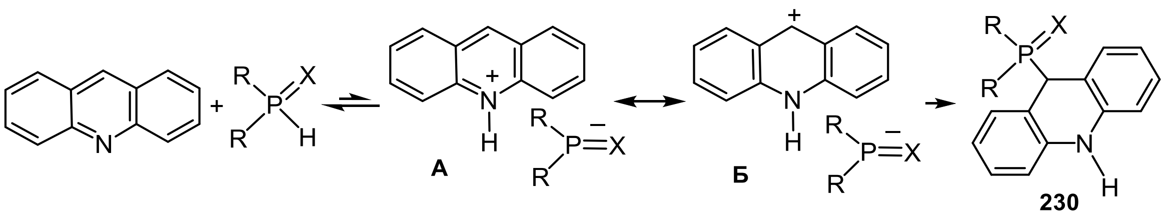
Схема 3.73



Пригодными для этой реакции оказались только фосфорильные производные (X=O), тогда как тио- и селено- аналоги (X=S, Se) давали в тех же условиях смесь трудноидентифицируемых продуктов. В любом случае завершение S_N^HAr реакции для фосфорилакридинов (X=O) можно рассматривать как синтетически и фундаментально важный результат.

Что касается механизма реакции, то устойчивость акридина к одностадийной S_N^HAr реакции в присутствии электронодефицитных ацетиленов (остановку этой реакции на стадии присоединения) можно объяснить стерическими препятствиями для взаимодействия молекулы ацетилена с атомом азота, которые создают два соседних бензольных кольца в акридине. В то же время протон как конкурентный электрофил может легко атаковать электронную пару акридинового азота. Поэтому присоединение фосфинхалькогенидов к акридину, вероятно, инициируется равновесным образованием солеподобного интермедиата **А**, в котором положительный заряд на атоме азота частично переносится в положение 9 резонансной структуры **Б** (Схема 3.74). Халькогенофосфорильный анион, образующийся при диссоциации этого промежуточного соединения, атакует положение 9, образуя конечные аддукты **230**.

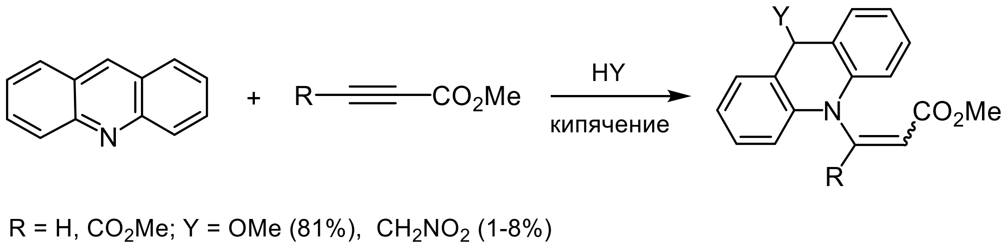
Схема 3.74



Ключевая роль протона в этом механизме подтверждается экспериментами (Схема 3.70), показывающими, что эффективность реакции возрастает для более кислых фосфинхалькогенидов. Углеводородный аналог акридина, антрацен, который не может протонироваться в указанных условиях, не присоединяет бис(2-фенилэтил)фосфинсульфид **3**. Важность стерических требований для атаки вторичных фосфинхалькогенидов в положение 9, которая следует из предложенного механизма (Схема 3.74), также подтверждается экспериментальными результатами. Фактически, более высокий выход и более короткое время реакции наблюдаются для менее объемных фосфинхалькогенидов, и наоборот (Схема 3.70).

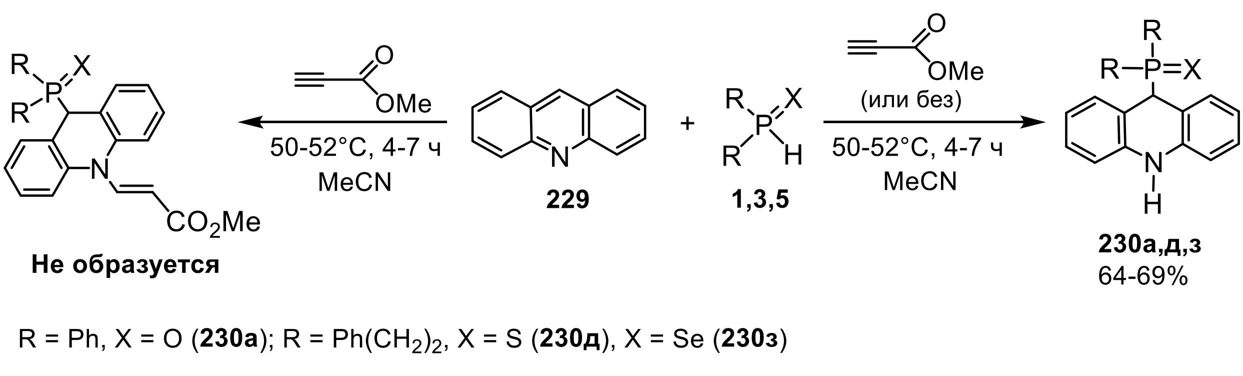
Примечательно, что для предположительно менее стерически требовательных ацетиленкарбоксилатов в некоторых случаях возможна нуклеофильная атака азота в молекуле акридина на тройную связь с образованием карбанионных цвиттер-ионов. Так, в работах Acheson [306] было показано, что в данном случае образуются трехкомпонентные аддукты акридина и ацетиленкарбоксилатов с метанолом или нитрометаном с выходом 81% и 1–8% соответственно (Схема 3.75).

Схема 3.75



Однако в нашем случае даже при вовлечении в реакцию с акридином **229** и вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5** метилпропиолата **37** их трехкомпонентное взаимодействие не реализуется [419]. В этих условиях (50–52°C, MeCN) также образуются 1:1 аддукты вторичных фосфинхалькогенидов с акридином (Схема 3.76). По-видимому, в реакциях, показанных на Схеме 3.76, ацетилены выигрывают конкуренцию у протонов из-за более низкой кислотности метанола или нитрометана по сравнению с фосфинхалькогенидами [165] (pK_a 29.9 для MeOH и 17.2 для $MeNO_2$ [420, 421]).

Схема 3.76



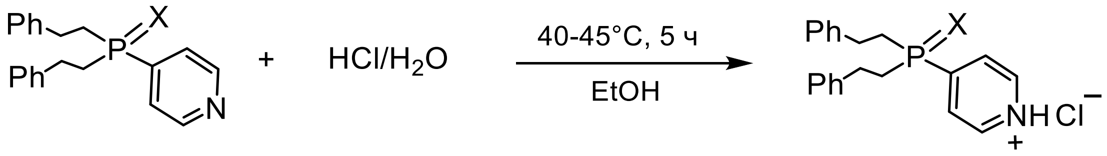
Таким образом, акридин способен к легкому некаталитическому фосфорилированию вторичными фосфинхалькогенидами с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов с высоким выходом. Это нуклеофильное присоединение протекает как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитного ацетилена, чем существенно отличается от пиридина, который в присутствии вышеуказанного ацетилена в качестве окислителя при тех же условиях дает продукты S_N^HAr реакции. Для акридина S_N^HAr реакцию удалось завершить (практически количественно) путем окисления промежуточных 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов хлоранилом. Ацилацетилены в этом случае оказываются более слабыми окислителями. Разработанные реакции открывают удобный подход к синтезу двух новых семейств фосфорилированных акридинов: 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов (интермедиатов S_N^HAr реакции) и 9-фосфорилакридинов (конечных продуктов S_N^HAr реакции), которые являются перспективными лигандами для дизайна металлокомплексных катализаторов, прекурсорами фармацевтических препаратов и строительными блоками для инновационных материалов.

3.5. Синтез и антимикробная активность гидрохлоридов и тозилатов фосфорилированных пиридинов

Соли пиридиния широко используются для дизайна лекарственных средств, обладающих антимикробной, противоопухолевой, антигипоксической, антишоковой, антидепрессивной, противомалярийной и гепатопротекторной активностью [422-435]. Например, такие известные препараты, как пиридоксин [424, 428, 429], мексидол [427, 430] и метадоксин [423, 431] являются соответственно гидрохлоридом, сукцинатом и карбоксилатом производных пиридина. Соли пиридиния также используют для направленного дизайна биологически активных фосфорорганических соединений [432-435]. Так, на основе солей пиридиния и дитимидин-*H*-фосфонатов были получены нуклеотидные аналоги 2-, 3- и 4-пиридилфосфонатов [432, 433] – перспективные специфические зонды для исследования явления электронного переноса в нуклеиновых кислотах. Галогениды триорганилфосфиноксидов, содержащие пиридиновый фрагмент, обладают антимикробной активностью [434, 435], а фосфорилированные пиридины и комплексы на их основе проявляют цитотоксические свойства и могут быть использованы в синтезе противоопухолевых препаратов [327, 328]. Поэтому дальнейшее развитие исследований в области направленного синтеза функциональных фосфорилированных пиридинов и их производных является актуальной задачей.

Синтетический потенциал полученных нами 4-(диорганилхалькогенофосфорил)пиридинов **176е**,**ж**, **186а** (см. разделы 3.2.2.1 и 3.2.2.2) был продемонстрирован на примере их взаимодействия с соляной и 4-метилбензолсульфоновой кислотами [436]. Эксперименты показали, что 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридины **176е**,**ж**, **186а** реагируют с концентрированной соляной кислотой в мягких условиях (40–45°С, 5 ч, этанол), образуя гидрохлориды халькогенофосфорилпиридинов **235а-в** с выходом 81–85% (Схема 3.77).

Схема 3.77

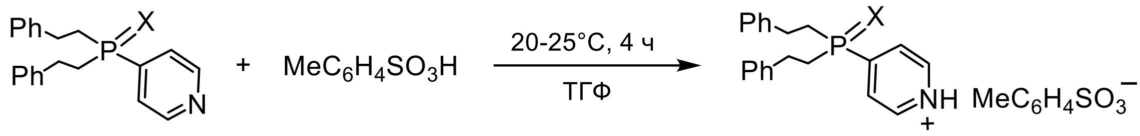


176е,ж,186а **235а-в**, 81-85%

X = O (**186а, 235а**), S (**176е, 235б**), Se (**176ж, 235в**)

Еще легче, уже при комнатной температуре (4 ч, ТГФ), протекает реакция халькогенофосфорилпиридинов **176е**, **186а** с 4-метилбензолсульфоновой кислотой, приводящая к тозилатам халькогенофосфорилпиридинов **236а**,**б** (Схема 3.78). Выход последних составил 81 и 83% соответственно.

Схема 3.78



176е,186а **236а,б**, 81-83%

X = O (**186a, 236a**), S (**176е, 236б**)

Возможных продуктов взаимодействия указанных кислот с халькогенофосфорилпиридинами **176е,ж**, **186а** по Р=Х группе зафиксировано не было (данные ЯМР ^{31}P).

Полученные соли **235а-в** и **236а,б** хорошо растворимы в ацетоне, хлороформе, спирте, ограниченно – в воде, нерастворимы в гексане, тетрагидрофуране, эфире. Их антимикробная активность изучалась[3] стандартным диск-диффузионным методом [437] по отношению к микроорганизмам различных таксономических групп: *Bacillus subtilis* В-406, *Enterococcus durans* В-603, *Penicillium citreo-viride* F-1777, *Escherichia coli* В-1238, которые были предоставлены Всероссийской коллекцией микроорганизмов (ВКМ). Культуры выращивались: *Bacillus subtilis* – на картофельном агаре, *Enterococcus durans* – на модифицированной среде для молочнокислых бактерий с Твин-80 (среда № 75 ВКМ), *Escherichia coli* – на мясо-пептонном агаре, *Penicillium citreo-viride* – на сусло-агаре (6° по Балингу). Результаты оценивали по появлению зон угнетения роста микроорганизма, определяли только минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) действующего вещества. Для работы использовали разведения синтезированных гидрохлоридов **235а-в** и тозилатов **236а,б** от 1.0 до 400 мкг/мл 5%-ного спиртового раствора. Зону подавления роста фиксировали через 1–5 суток в зависимости от вида микроорганизма. В качестве контроля использовали водные растворы сульфата гентамицина в разведениях 1–400 мкг/мл. Полученные результаты представлены в Таблице 3.2.

[3] Исследования проведены д.б.н. Беловежец Л. А.

Таблица 3.2

Минимальная ингибирующая концентрация действующего вещества относительно исследованных микроорганизмов

Действующее вещество	МИК действующего вещества (мкг/мл)			
	Enterococcus durans	*Bacillus subtilis*	*Escherichia coli*	*Penicillium citreo-viride*
Гидрохлорид **235а**	12.5	200	>400	>400
Гидрохлорид **235б**	100	400	>400	>400
Гидрохлорид **235в**	3.13	>400	>400	>400
Тозилат **236а**	25	>400	>400	>400
Тозилат **236б**	100	>400	>400	>400
Гентамицин	25	50	100	>400

Как показали исследования (Таблица 3.2), гидрохлориды **235а-в** и тозилаты **236а**,**б** проявляют антимикробную активность по отношению к *Enterococcus durans*, которая в случае солей **235а**,**в** и **236а** превышает таковую для известного антибиотика гентамицина. Причем, минимальная ингибирующая концентрация (3.13 мкг/мл) зафиксирована для гидрохлорида селенофосфорилпиридина **235в**, затем активность убывает в ряду: гидрохлорид фосфорилпиридина **235а** (МИК 12.5 мкг/мл), тозилат фосфорилпиридина **236а** (МИК 25 мкг/мл), гидрохлорид тиофосфорилпиридина **235б** (МИК 100 мкг/мл) и тозилат тиофосфорилпиридина **236б** (МИК 100 мкг/мл). МИК гентамицина по отношению к *Enterococcus durans* составила 25 мкг/мл.

По отношению к *Bacillus subtilis* (Таблица 3.2) ингибирующую активность проявил гидрохлорид фосфорилпиридина **235а** в концентрации 200 мкг/мл. Активность синтезированных солей **235а-в** и **236а**,**б** по отношению к другим исследованным микроорганизмам не выявлена.

Следует отметить, что в изученных условиях исходные фосфорилированные пиридины **176е,ж**, **186а** гораздо менее активны, чем их солевые формы. Лишь 4-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]пиридин **186а** проявил ингибирующую активность по отношению к *Enterococcus durans* при МИК 200 мкг/мл.

Таким образом, на основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам.

3.6. Синтез новых представителей вторичных и третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов и изучение их синтетического потенциала

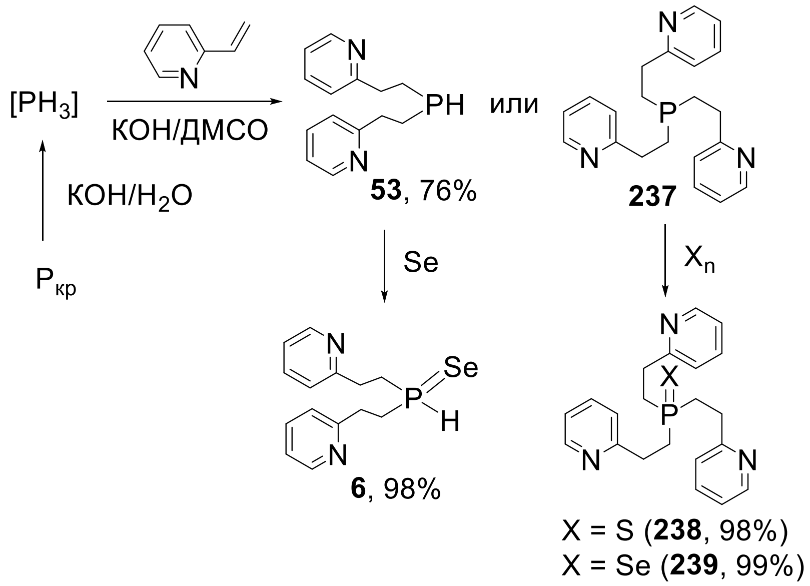
3.6.1. Синтез новых представителей вторичных и третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов

Как уже отмечалось ранее, в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН разработаны простые и технологичные методы синтеза вторичных и третичных пиридилфосфинов и фосфинхалькогенидов, основанные на прямых реакциях элементного фосфора или генерируемого из него фосфина с винилпиридинами в сверхосновных системах [4-7].

В рамках дальнейшего расширения синтетического потенциала реакции Трофимова-Гусаровой в данной работе были получены новые представители вторичных и третичных 2-(пиридил)этилфосфинхалькогенидов**.**

Бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **6** [79], а также третичные трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **238** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **239** [438] впервые были получены нами с количественным выходом окислением элементными серой или селеном сооответсвующих вторичного бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **53** или третичного трис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **237**. Последние синтезированы по схеме, включающей присоединение фосфина (генерируемого из красного фосфора и водного КОН) к 2-винилпиридину в системе КОН-ДМСО с образованием либо вторичного, либо третичного фосфинов (Схема 3.79).

Схема 3.79



Направить реакцию в сторону образования трис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **237** и получить его с выходом 67% удалось, добавляя 2-винилпиридин к суспензии КОН/ДМСО при 65-67ºС двумя порциями: первую - при одновременном пропускании фосфина, и вторую порцию - после прекращения подачи фосфина в реакционную смесь. Остановить реакцию 2-винилпиридина с фосфином на стадии образования бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **53** и получить его с выходом 76% удалось путем медленного добавления винилпиридина в нагретую до 55-60ºС суспензию КОН/ДМСО и одновременном пропускании фосфина через реакционную смесь.

3.6.2. Изучение синтетического потенциала третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов

В продолжение исследования химических свойств бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов (в основном, фосфиноксидов) [77-79, 144], настоящее работа было направлена на изучение синтетического потенциала третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов при их взаимодействии с трифторметансульфоновой и п-толуолсульфокислотой, а также с некоторыми солями металлов, в частности $ZnCl_2$ и $CdCl_2$, с целью получения новых Zn(II) и Cd(II) комплексов с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидными лигандами как перспективных объектов для различных исследований в области координационной и структурной химии.

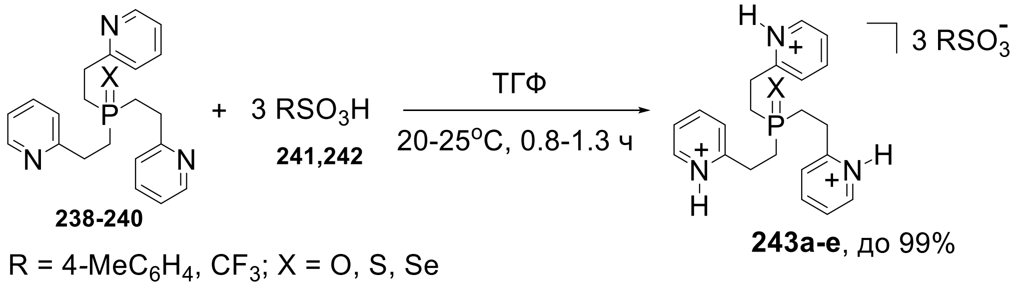
3.6.2.1. Хемоселективная реакция трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов с 4-метилбензолсульфоновой и трифторметансульфоновой кислотами

В последнее десятилетие публикуется все больше работ, посвященных синтезу и свойствам трифлатов ди-, три- и полипиридиния. На их основе, например, получены нанокомпозиты, обладающие выраженной антимикробной активностью [439]. Бис(*N*,*N*-диметиламиностирил)пиридиниевые тозилаты проявляют фотохромные свойства [440], в тоже время как бипиридиниевые тозилаты известны как полиэлектролиты [441]. Трифлаты полипиридиния с алкильными и ароматическими пространственными группами используются как нелинейно-оптические материалы [442-444]. Поливинилпиридиниевые тозилаты успешно используются как катализаторы в процессе ацетализации сахаров [445]. Особое внимание уделяется функциональным трифлатам и тозилатам пиридиния [440, 441, 446]. В тоже время их синтез, как правило, многостадиен и затруднителен.

Одним из удобных подходов к получению тозилатов и трифлатов пиридиния с фосфорилхалькогенидными группами может стать реакция сульфокислот с доступными трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидами, легко получаемыми на основе красного фосфора и 2-винилпиридина [4-7, 438].

С этой целью мы изучили [438] реакцию трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов **238-240** с 4-метилбензолсульфоновой и трифторметансульфоновой кислотами **241**, **242**. Направление этой реакции не было однозначным, поскольку кватернизация трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов **243а-е** могла проходить по четырем реакционным центрам, т. е. по атомам азота трех пиридиновых фрагментов, а также по фосфорилхалькогенидной группе (Схема 3.80).

Схема 3.80



Мы показали, что трис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксид **240**, трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **238** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **239** легко (20-25ºС, 0.8 ч, ТГФ) реагируют с тремя эквивалентами 4-метилбензолсульфоновой кислоты **241**, образуя трис-4-метилбензолсульфонаты трис[2-(2-пиридиний)этил]фосфиноксида **243а,** -сульфида **248б** и -селенида **248в** практически с количественным выходом. Реакция трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов **238-240** с тремя эквивалентами трифторметансульфоновой кислоты **242** осуществляется также легко (1.3 ч, ТГФ) и приводит с высоким выходом, соответственно, к трис-трифторметансульфонатам трис[2-(2-пиридиний)этил]фосфиноксида **243г**, -сульфида **243д** и -селенида **243е**.

Таким образом, реакции трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов, легко получаемых из 2-винилпиридина и красного фосфора, с 4-метилбензолсульфоновой и трифторметансульфоновой кислотами, являются эффективным методом синтеза новой группы полифункциональных три(пиридиний трифлатов и тозилатов) с халькогенфосфорильными фрагментами, которые могут использоваться как биологически активные соединения, фармакофоры и материалы для нелинейной оптики.

3.6.2.2. Синтез Zn(II) и Cd(II) комплексов с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидными лигандами

Фосфорорганические лиганды, такие как третичные фосфиноксиды, сульфиды и селениды, содержащие O, S или Se донорные атомы, являются объектами различных исследований в области координационной и структурной химии, экстрактивной металлургии, каталитических процессах [447, 448]. Комплексы металлов на основе фосфинселенидов представляют значительный интерес с точки зрения применения их в процессах химического парафазного осаждения [449] для получения наночастиц сульфидов и селенидов металлов, обладающих магнито-оптическими свойствами [450, 451].

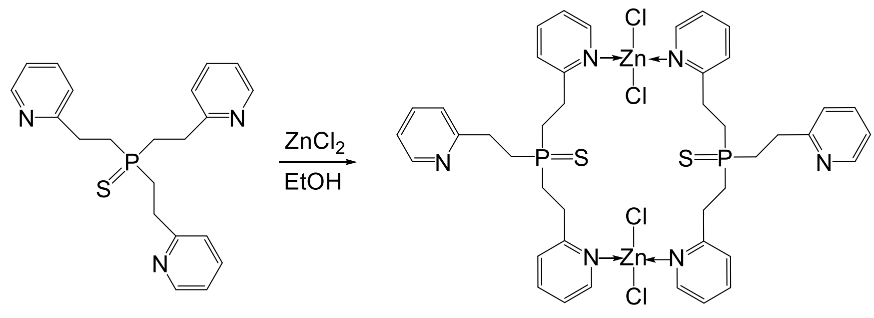
В последние годы наблюдается возрождение интереса в исследовании полидентных азот-донорных (в частности, содержащих пиридиновые фрагменты) лигандов и их использование в гомогенном катализе [452, 453]. Кроме того, пиридиновые лиганды часто формируют лабильные связи металл-лиганд, что может быть использовано в самосборке координационных и сетчатых полимеров [454].

Особое внимание уделяется сейчас комплексам с фосфорцентрированными хемилабильными лигандами, показывающими высокие результаты в каталитических процессах [455], например, в процессах аллильного замещения, гидросилилирования, гидроборирования и в процессах доставки водорода [456]. К таким лигандам относятся и фосфинхалькогениды с пиридиновыми фрагментами. Так в работе [457] описан синтез и структура комплекса палладия(II) с дифенил(2-пиридил)фосфинсульфидом, где последний выступает как *S,N*-хелатирующий лиганд, тогда как фенилбис(2-пиридил)- и трис(2-пиридил)фосфинсульфиды в комплексе с палладием(II) участвуют как *S,N*-, так и *N,N*-хелатирующие лиганды. Недавно появилось сообщение о синтезе шестикоординированного кальциевого комплекса [458], где в качестве хелатирущего *Se,N*-лиганда выступает дифенил(2-пиридил)метилфосфинселенид. Авторы указывают, что дифференциальный термический анализ показал возможность применения химического парафазного осаждения для получения в данном случае наноразмерного CaSe из газовой фазы [458]. Также интенсивно исследуются комплексы цинка(II) и кадмия(II) с лигандами, содержащими N, P, S и Se доноры центры [459, 460].

Здесь мы сообщаем об изучении координационных свойств трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфида **238** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенида **239** [461] с хлоридами цинка и кадмия.

Реакция трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфида **238** с $ZnCl_2$ (мольное соотношение 1:1) успешно протекает в мягких условиях (20-25ºC, абсолютный EtOH), образуя комплекс состава $ZnCl_2$▪L **244** (L = **238**) с выходом 70% (Схема 3.81).

Схема 3.81



238 244

По данным РСА комплекс **244** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе *P2₁/n* и представлен центросимметричным димером, где два атома цинка связаны двумя мостиковыми пиридинфосфинсульфидными лигандами **238** через атомы азота (рис. 3.10).

Молекулярная структура комплекса **244** показана на рисунке 3.10. Координационный полиэдр атома Zn(1) представлен в виде тетраэдра с координацией атомов Cl(1), Cl(2), N(17) и N(18). Длины связей [Zn(1)-Cl(1) 2.236(1) Å, Zn(1)-Cl(2) 2.236(1) Å, Zn(1)-N(17) 2.067(3) Å, Zn(1)-N(18) 2.040(3) Å] в тетраэдре являются нормальными и сравнимы, в частности, с длинами, сообщенными для комплексов $ZnCl_2$ с фосфинсульфид-имидазольными лигандами [462]. Координационный полиэдр атома фосфора P(1) представлен в виде искаженного тетраэдра. Длина связи P(1)-S(1) [1.937(2) Å] сравнима с длиной некоординированной двойной связи P=S, описанной в литературе [463]. Связь P-C [1.801(4) ÷ 1.852(5) Å] несколько длиннее связи для аналогичных соединений [464].

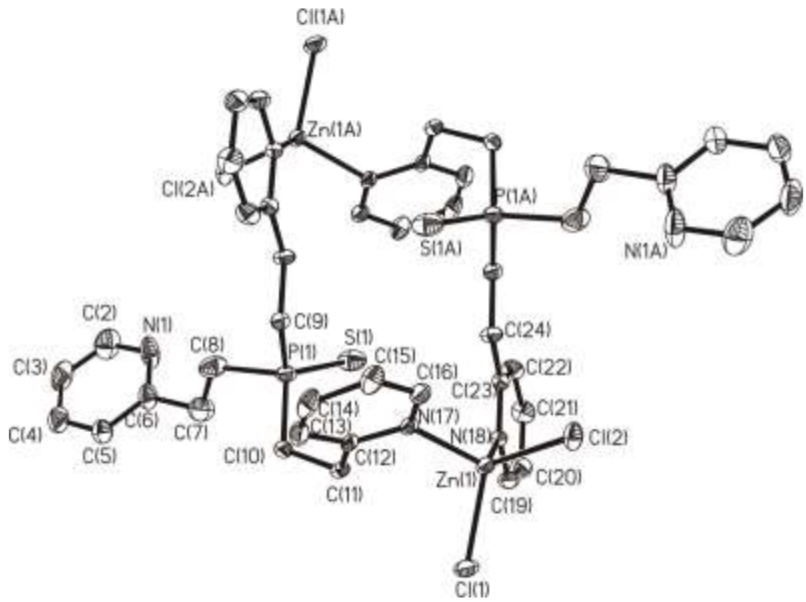
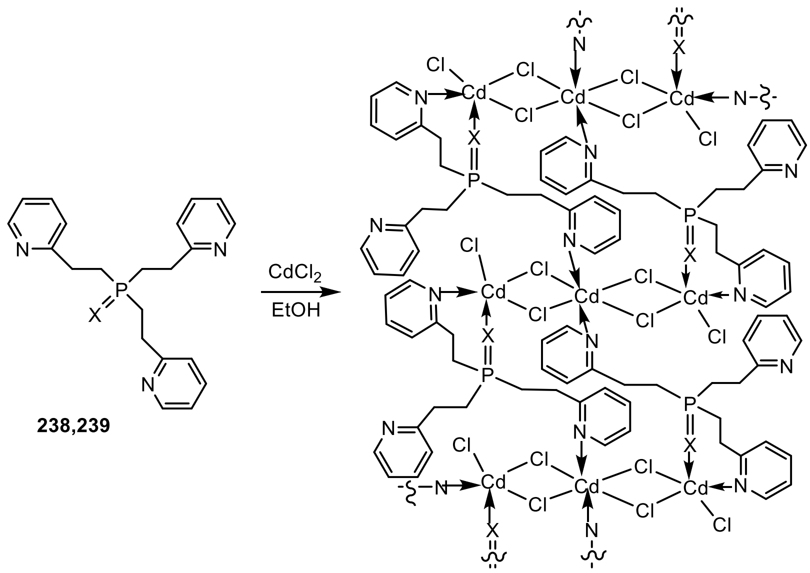


Рисунок 3.10. Молекулярная структура комплекса **244**

В условиях синтеза комплекса **244** (мольное соотношение реагентов 1:1, 20-25ºC, 3 ч, EtOH) трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинфосфинсульфид **238** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **239** реагируют с $CdCl_2$, образуя комплексы состава 3 $CdCl_2$▪2L **245а**,**б** (L = **238** в **245а**, L = **239** в **245б**) с выходом 65 и 64%, соответственно. Использование в реакции соотношения реагентов $CdCl_2$: **238** = 3 : 2 позволило повысить выход комплекса **245а** до 71% (Схема 3.82).

Схема 3.82



X = S (**245а**), Se (**245б**)

Комплексные соединения **245а**,**б** кристаллизуются в триклинной пространственной группе $P\bar{1}$ и существуют в виде полимерных цепей, вытянутых вдоль *a*-оси, причем каждый лиганд **238**, **239** действует как хелатирующий *N,S* или *N,S*e-донор по отношению к одному кадмиевому(II) центру и как мостиковый *N*-донор по отношению к следующему кадмиевому(II) центру (Рис. 3.11-3.13). Такая координация лигандов **238**, **239** может быть объяснена тем, что Cd, как мягкая кислота Льюиса, вовлекает в образование комплексов **245а**,**б** не только атомы азота, но также более мягкие донорные атомы селена и серы. В структуре комплекса **245а**,**б** имеются два кристаллографически неэквивалентных атома кадмия (гекса- и пентакоординированные), связанных двумя атомами хлора.

Центросимметричный координированный полиэдр гексакоординированного атома кадмия Cd(2A) в **245а** представлен квадратной бипирамидой с N(20B) и N(20C) атомами, занимающими апикальные положения. Атомы Cl(1A), Cl(2A), Cl(1D) и Cl(2D) занимают экваториальное положение. Пентакоординированный атом Cd(1D) имеет конфигурацию связей искаженной тригональной бипирамиды с атомами N(1D) и Cl(1D) занимающими апикальное положение, угол N(1D)-Cd(1D)-Cl(1D) имеет значение 178.77(6). Атомы S(1D), Cl(2D) и Cl(3D) занимают экваториальное положение. Атом фосфора P(1) имеет конфигурацию искаженного тетраэдра. Длина связи P(1)-S(1) [1.998(1) Å] немного длиннее, чем некоординированная P=S связь в соединении **238** и сравнима с длиной координированной связи P=S, описанной в литературе [447, 448, 465, 466]. Длина связи P-C [1.809(3) ÷ 1.814(3) Å] сравнима с известными относительными длинами связей P-C [448, 462, 465].

Центросимметричный координированный полиэдр гексакоординированного атома кадмия Cd(2B) в **245б** представлен квадратной бипирамидой с N(20A) и N(20F) атомами, занимающими апикальные положения. Атомы Cl(1C), Cl(2C), Cl(1D) и Cl(2D) занимают экваториальное положение. Пентакоординированный атом Cd(1C) имеет конфигурацию связей искаженной тригональной бипирамиды с атомами N(1B) и Cl(1C), занимающими апикальное положение, угол N(1B)-Cd(1C)-Cl(1C) имеет значение 178.77(6)^{o}. Атомы Se(1C), Cl(2C) и Cl(3C) занимают экваториальные положения. Конфигурация связей атома P(1) представлена в виде искаженного тетраэдра. Длина связи P(1)-Se(1) длиннее, чем длина некоординированной P=Se связи (2.09 ÷ 2.13 Å) и сравнима с длиной корординированной двойной связи P=Se [467-469]. Длина связи P-C, равная [1.814(5) ÷ 1.827(5) Å], сравнима с другими относительными длинами связи P-C [468, 469].

Удлинение связи P-S(Se) в соединениях **245а**,**б** по сравнению с длиной связи некоординированных фосфинсульфида **238** или фосфинселенида **239** свидетельствует, что двойной характер связи P-S и P-Se снижается вследствие координации атома Cd через атом S(Se).

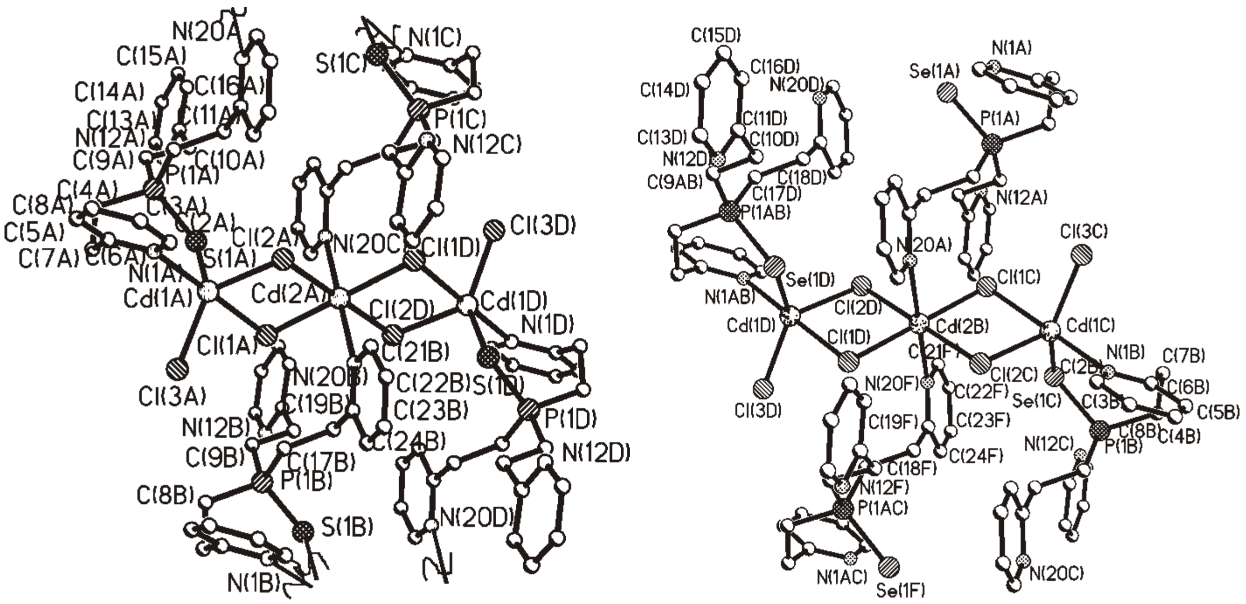
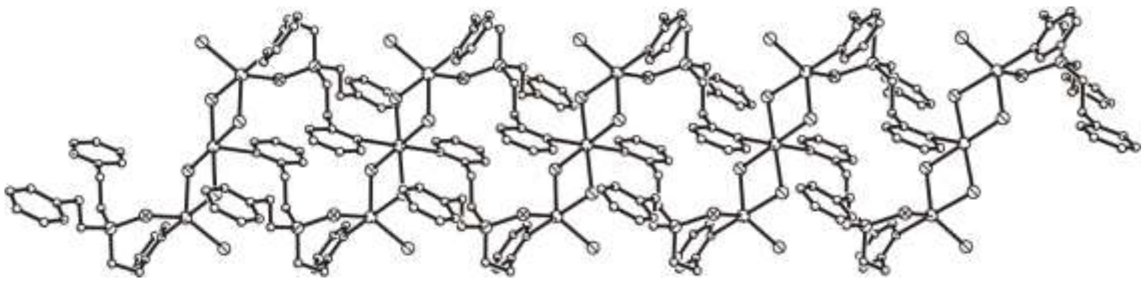


Рисунок 3.11. Фрагменты полимерной цепи комплексов **245а** (а) и **245б** (б).

(а)



(б)

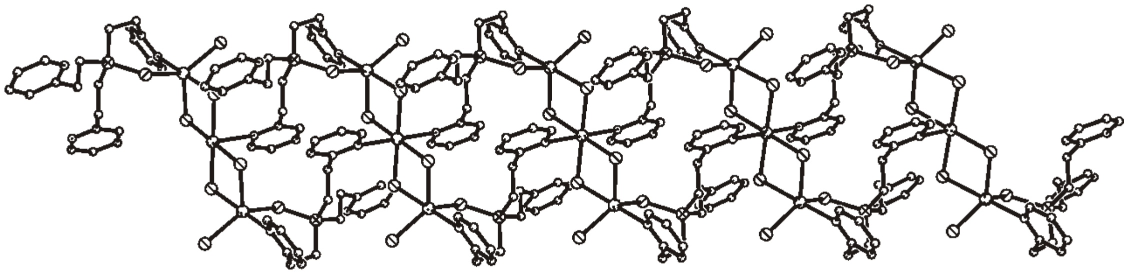


Рисунок 3.12. Полимерные цепи вытянутые вдоль *а*-оси комплексов **245а** (а) и **245б** (б).

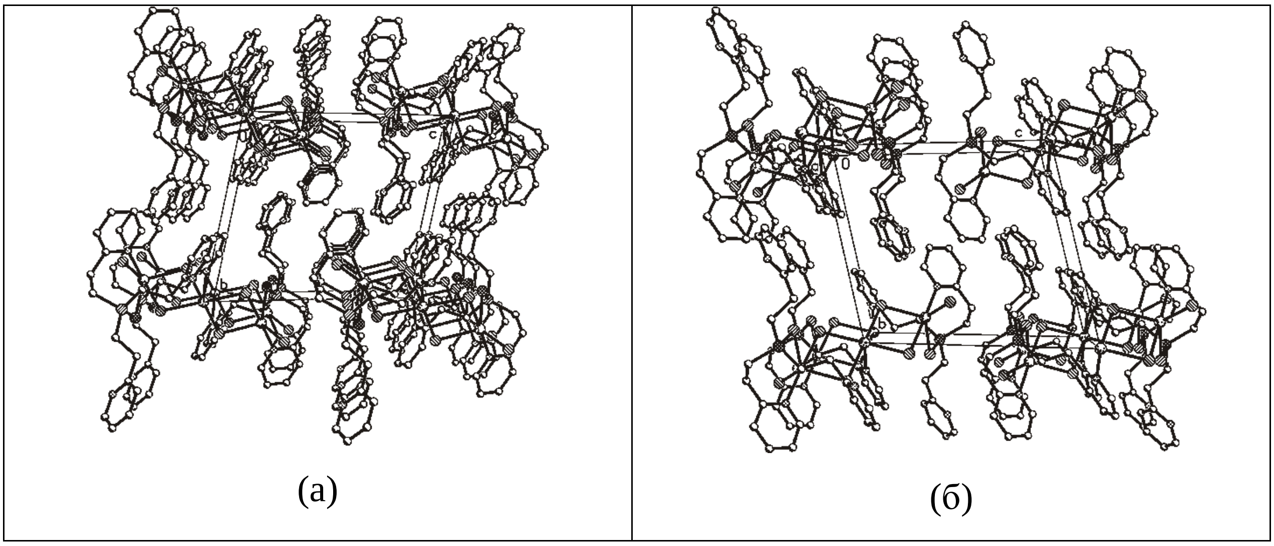


Рисунок 3.13. Фрагменты кристаллической структур комплексов **245а** (а) и **245б** (б).

Как и следовало ожидать, в ИК спектре соединения **244** не происходит смещения полосы поглощения при 560 см$^{-1}$ [ν(P=S)] по сравнению со значением этой же полосы поглощения в лиганде **238**. ИК-спектры лигандов **238**, **239** и комплексов **245а**,**б** различаются. Так полоса поглощения группы *ν*(P=S) в лиганде составляет 560 см$^{-1}$, в то же время в комплексе **245а** ей соответствует полоса поглощения при 539 см$^{-1}$. Аналогично, полоса поглощении *ν*(P=Se) в лиганде **239** составляет 447 см$^{-1}$, когда как в комплексе **245б** ей соответствует полоса поглощения 415 см$^{-1}$, тем самым подтверждая координацию лигандов через атомы S и Se в комплексах.

Спектры ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P и ^{77}Se ЯМР комплексов **244**, **245а**,**б** идентичны спектрам свободных лигандов **238**, **239**, что указывает на высокую лабильность комплексов кадмия в растворе при комнатной температуре [462, 470].

Таким образом, реакция хлоридов цинка и кадмия с доступными хемилабильными пиридилэтильными лигандами, такими как трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид, открывает легкий и эффективный путь к новым металлическим комплексам, перспективным для применения в каталитических процессах.

Использованные лиганды могут действовать как мостиковые *N*,*N*-доноры с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфидом, образуя центросимметричные димеры, в которых два атома цинка соединены двумя мостиковыми пиридилфосфинсульфидными лигандами по атому азота пиридинового кольца. Комплексы хлорида кадмия с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфидом и -селенидом представляют собой полимерные цепи, соединенные мостиковыми лигандами, действующими как хелатирующие *N*,*S* или *N*,*S*e-доноры к одному кадмиевому центру и как *N*-пиридиновые доноры к следующему кадмиевому центру.

ГЛАВА 4. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

(Экспериментальная часть)

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{15}N, ^{31}P и ^{77}Se получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400.13, 100.62, 376.50, 40.56, 161.98 и 76.31 МГц соответственно) в растворах ацетон-d_6, C_6D_6, $CDCl_3$ и ДМСО-d_6 относительно ТМС или ГМДС (^{1}H, ^{13}C ЯМР), $CFCl_3$ (^{19}F ЯМР), CH_3NO_2 (^{15}N ЯМР), H_3PO_4 (^{31}P ЯМР) и Me_2Se (^{77}Se ЯМР). Отнесение сигналов в спектрах ^{1}H ЯМР проведено с использованием 2D гомоядерных корреляционных методов COSY и NOESY. Резонансные сигналы атомов углерода отнесены на основании анализа 2D гетероядерных корреляционных спектров HSQC и HMBC. Химические сдвиги в спектрах ^{15}N ЯМР определены с точностью до 0.1 м.д. с использованием методики 2D HMBC ^{15}N-^{1}H. ИК спектры записаны на спектрометрах Bruker Vertex 70 и Varian 3100 FT-IR в микрослое и в таблетках KBr. Температура плавления синтезированных соединений определена при помощи микроскопа с нагреваемым столиком Кофлера. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series.

Рентгеноструктурные эксперименты для кристаллов соединений **39д**, **60а**, **99д**, **113о** проведены при температуре 200(2) K на дифрактометре Bruker Kappa APEX II (Mo$K\alpha$-излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор, максимальный угол $2\theta = 55.1$). Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-97 [99] и уточнена в анизотропно-изотропном (для H) приближении по программе SHELXL-97 [99]. Позиции атомов водорода были рассчитаны геометрически, параметры H-атомов уточняли в изотропном приближении.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединений **21и**, **24б**, **24к**, **103в**, **125н**, **139н, 159в, 176е** проводили на дифрактометре Bruker D8 Venture Photon 100 CMOS, Mo-K_α излучение (λ = 0.71073 Å) с использованием ϕ и ω методик сканирования. Кристаллическая структура решена и уточнена прямыми методами с использованием SHELX [99].

Введена поправка на поглощение (SADABS). Структура уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELX [99]. Координаты атомов водорода вычислены из геометрических позиций.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединений **93в**, **244**, **245а**,**б** были выполнены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 CCD с использованием монохромного Mo-K_{α} излучения. Кристаллическая структура определена прямыми методами с последующим синтезом Фурье с использованием программного пакета SHELXS-97 [99]. Структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов для всех неводородных атомов с использованием программного пакета SHELXL-97 [99]. Координаты атомов водорода определены экспериментально или рассчитаны.

Спектры ЭПР регистрировали на импульсном радиоспектрометре ELEXSYS E-580 Bruker (X-диапазон 9.7 ГГц). Точность измерения g-фактора ± 0.0002. Спектры ЭПР в непрерывном режиме были зарегистрированы при следующих условиях: амплитуда модуляции 0.3 Гс, усиление 60 дБ, постоянная времени 0.02 с, время конверсии 0.06 с, уровень микроволновой мощности 0.6325 мВт при комнатной температуре. ФБН был добавлен сразу после смешивания реагентов (10^{-2} моль/л). Все эксперименты выполнены в атмосфере аргона.

Масс-спектры соединений получали на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP5050A фирмы SHIMADZU. Тип хроматографической колонки SPB-5ms, длина 60 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.25 мкм; температура инжектора 250^{o}C, газ-носитель – гелий, скорость потока 0.7 мл/мин. Температура детектора 250^{o}C; масс-анализатор – квадрупольный, электронная ионизация, энергия электронов – 70 эВ, температура ионного источника – 200^{o}C; диапазон детектируемых масс 34-650 Да.

Для проведения ТСХ использовались пластины Silufol (Merk TLC Silica gel 60 F_{254}). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовались Al_2O_3 (нейтральный или щелочной) и SiO_2 (коммерческие продукты Merck и Alfa Aesar) с размером частиц 230–450 меш.

В работе использован технический красный фосфор (ГОСТ 8655-75).

Дифенилфосфиноксид **17** получали из дифенилфосфинхлорида по методике [471]. Дифенилфосфинсульфид **22** и -селенид **23** получали окислением элементными серой или селеном [472] коммерчески доступного дифенилфосфина (Aldrich).

Бис(2-фенилэтил)фосфин, бис[2-(2-пиридил)этил]фосфин, бис[2-(4-пиридил)этил]фосфин, бис[2-(4-хлорфенил)этил]фосфин и бис(2-фенилпропил)фосфин (которые затем окисляли перекисью водорода, элементными серой или селеном до соответствующих вторичных фосфинхалькогенидов **1-7**, **25**, **54**, **105**, **118**, **185**) получали фосфинированием стирола, 2- или 4-винилпиридина, 4-хлорстирола или *α*-метилстирола фосфином (PH_3), генерируемым в виде фосфино-водородной смеси из красного фосфора и гидроксида калия в водно-толуольной среде [5-7, 473-478].

Альдегиды **8-11**, **18-20**, кетоны **26-34**, амины **40-44**, диамины **46-49**, спирты и фенолы **61-69**, **71-74**, ацетиламинофенолы **77-79**, азобензолы **83**, **84**, **86**, 4-гидрокси-6-метил-2-пирон **90,** 3-гидрокси-2-метил-4-пирона (мальтола) **92**, 5,7-дигидроксифлавон **100**, диацетон-*D*-глюкоза **102**, тиолы **106-112**, дитиол **114**, аминоспирты **119**, **120,** аминофенолы **125-128**, 2-аминоэтантиол **130**, пиридины **135-138**, **151**, **165**, **166**, алкилпропиолаты **37, 38**, диацетилендикарбоксилат **142**, хинолины **158**, **190-192**, **221-223**, изохинолины **160**, **196-198**, **225**, хинин **203**, фенантридин **206**, акридин **229**, фенилцианацетилен **209**, дипропилфосфонат **231**, хлоранил, триэтиламин, гидроксид калия, ацетонитрил, н-бутиловый и амиловый спирты, р-толуолсульфокислота, трифторметансульфоновая кислота хлориды цинка и кадмия являются коммерчески доступными реагентами (Aldrich, Alfa Aesar).

Синтез 1-органил-2-имидазолилкарбальдегидов **12**, **13** и 1-винил-2-бензимидазолилкарбальдегидов **14**, **15** описан в [479]. Винилоксиалкиламины

55-57 были синтезированы на основе ацетилена и аминоспиртов по методу [149, 150]. Методика синтеза 3-гидроксифлавонов **96-98** описана в [480]. Ацилацетилены **167**, **168**, **177–180** получены по методике [481-484]. Дивиниилселенид получен на основе ацетилена и элементного селена в системе КОН-ГМФТА [485].

Все операции с элементным фосфором, фосфином и фосфинхалькогенидами проводились в атмосфере аргона.

4.1. Реакции вторичных фосфинхалькогенидов с функциональными альдегидами – атом-экономный подход к синтезу третичных фосфинхалькогенидов

4.1.1. Изучение закономерностей и особенностей поведения вторичных гетарилалкил- и арилалкилфосфинхалкогенидов в реакциях с различными функциональными альдегидами

Синтез третичных α-гидроксифосфинхалькогенидов 16а-е (общая методика). Раствор фосфинхалькогенида **1-6** (1.0 ммоль) и 2,2,2-трихлорацетальдегида **8** (1.1 ммоль) в 3 мл растворителя в атмосфере аргона перемешивали при температуре 12-25ºС в течение 10-90 мин (см. Таблица 1.1). Растворитель удаляли при уменьшенном давлении, остаток (в случае продуктов с фенэтильными заместителями **16а**,**в**,**г**) промывали этанолом (0.3 мл х 3), сушили при 1 мм рт. ст., получали гидроксифосфинхалькогениды **16а**,**в**,**д**, продукты **16б**,**г**,**е** после удаления растворителя переосаждали из хлороформа в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **16а**; описание спектров соединений **16б-е** приведено в работе [77].

1-[Бис(2-фенэтил)фосфорил]-2,2,2-трихлоро-1-этанол (16а). Выход: 390 мг (97%), т. пл. 142-143ºС (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.27, 2.53 (2 м, 4H, $PhCH_2$); 2.97, 3.11 (2 м, 4H, CH_2P); 4.48 (д, 1H, PCH, $^2J_{PH}$ = 3.6 Гц); 7.17-7.28 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.6 ($PhCH_2$); 27.7 ($PhCH_2$); 29.2 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 61.0 Гц); 29.7 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 61.0

Гц); 80.9 (д, PCH, $^1J_{PC}$ = 72.7 Гц); 98.9 (д, CCl_3, $^2J_{PC}$ = 6.5 Гц); 126.1 ($C_п$); 126.7 ($C_п$); 128.2 ($C_м$); 128.8 ($C_м$); 140.3 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 13.3 Гц); 140.6 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ 13.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 51.4. ИК спектр (KBr), ν = 1149 (P=O); 1090 (COH); 819, 807 (CCl_3) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 53.36; H, 5.06; P, 7.59; Cl, 25.96. $C_{18}H_{20}Cl_3O_2P$. Вычислено, %: C, 53.27; H, 4.93; P, 7.64; Cl, 26.26.

Синтез третичных *α*-гидроксифосфинхалькогенидов 16ж-ф (общая методика). Раствор фосфинхалькогенида **1-7** (1.0 ммоль) и пиридилкарбальдегида **9-11** (1.1 ммоль) в 3 мл растворителя в атмосфере аргона перемешивали при температуре 22-43°C в течение 1-8.5 ч (см. Таблица 1.1). По окончании синтеза растворитель упаривали при пониженном давлении. Избыток альдегида удаляли, промывая остаток небольшими порциями эфира (0.3 мл x 3), последний удаляли декантацией. Остаток сушили при 1 мм рт. ст., получали соединения **16ж-ф**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **16ж**; описание спектров соединений **16з-ф** приведено в работе [78].

[Бис(2-фенилэтил)фосфорил](пиридин-2-ил)метанол (16ж). Выход: 360 мг (99%), светло-бежевый порошок, т. пл. 108-109°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.82, 2.19-2.36, 2.67, 3.10 (4 м, 8H, $PhCH_2CH_2P$); 5.18 (д, 1H, PCH, $^2J_{PH}$ = 8.1 Гц); 5.53 (уш. с, 1H, OH); 7.00-7.01 (м, 2H, H_o); 7.18-7.36 (м, 9H, H-5, Py; $H_м$, $H_п$); 7.75 (м, 2H, H-3,4, Py); 8.58 (д, 1H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 26.1 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 60.2 Гц); 27.2 (д, $PhCH_2$, $^2J_{PC}$ = 3.4 Гц); 27.4 (д, $PhCH_2$, $^2J_{PC}$ = 3.4 Гц); 28.2 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 60.9 Гц); 70.6 (д, PCH, $^1J_{PC}$ = 80.4 Гц); 122.4 (C-3, Py); 123.1 (C-5, Py); 126.2, 126.3 ($C_п$); 127.9, 128.2 (C_o); 128.5, 128.6 ($C_м$); 137.0 (C-4, Py); 141.2 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.9 Гц); 147.9 (C-6, Py); 154.5 (C-2, Py). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 48.6. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -83.8 (2-Py). ИК спектр (KBr): ν = 1095 (COH), 1143 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 72.69; H, 6.63; N, 3.88; P, 8.31. $C_{22}H_{24}NO_2P$. Вычислено, %: C, 72.31; H, 6.62; N, 3.83; P, 8.48.

Получение 2-{бис[2-(2-пиридил)этил]халькогенофосфорил-гидроксиметил}-1-органилимидазолов 16х-ы (общая методика). Смесь альдегида **12-15** (1.1 ммоль) и пиридилфосфинхалькогенида **4**, **6** (1.0 ммоль) в 3 мл этанола (в случае сульфида **4**) или в 2 мл ТГФ (при использовании селенида **6**) продували аргоном и перемешивали при комнатной температуре 3 ч (см. Таблица 1.1). Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали небольшими порциями этанола (0.3 мл x 3), сушили в вакууме, получали соединения **16х-ы**, вязкие масла, растворимые в хлороформе, ацетоне, ДМСО.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **16х**; описание спектров соединений **16ц-ы** приведено в работе [79].

2-{Бис[2-(2-пиридил)этил]тиофосфорилгидроксиметил}-1-этилимидазол (16х). Выход: 336 мг (84%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.39 (т, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц, CH_3); 2.38, 2.54, 2.72 (3 м, 4H, CH_2P); 2.99, 3.21 (2 м, 4H, $PhCH_2$); 4.21 (кв, 2H, NCH_2, $^{2}J_{HH}$ = 14.6 Гц, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Гц); 5.31 (д, 1H, PCH, $^{2}J_{HP}$ = 1.8 Гц); 5.92 (уш. с, 1H, OH); 6.93, 7.03 (2 с, 2H, H-4, H-5, имидазольное кольцо); 7.05-7.24 (м, 4H, H-5, H-3, Py); 7.55 (м, 2H, H-4, Py); 8.44 (м, 2H, H-6, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 15.5 (CH_3); 25.9 (д, CH_2P, $^{1}J_{PC}$ = 48.3 Гц); 27.3 (д, CH_2P, $^{1}J_{PC}$ = 48.3 Гц); 29.5 ($PhCH_2$); 29.8 ($PhCH_2$); 41.9 (NCH_2); 67.4 (д, PCH, $^{1}J_{PC}$ = 56.7 Гц); 119.7 (C-5, имидазольное кольцо); 121.1, 121.3 (C-5, Py); 122.8, 122.9 (C-3, Py); 126.6 (C-4, имидазольное кольцо); 136.3, 136.4 (C-4, Py); 142.6 (C-2, имидазольное кольцо); 148.6 (C-6, Py); 159.9 (д, C-2, Py, $^{3}J_{PC}$ = 13.9 Гц); 159.7 (д, C-2, Py, $^{3}J_{PC}$ = 11.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCI_3$), δ_P, м. д.: 59.3. ИК спектр (пленка) : ν = 3134 (OH); 573 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 59.73; H, 6.29; N, 13.84; P, 7.61; S, 8.13. $C_{20}H_{25}N_4OPS$. Вычислено, %: C, 59.98; H, 6.29; N, 13.99; P, 7.73; S, 8.13.

4.1.2. “Клик”-присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам без растворителя и катализатора

Общая методика синтеза *α*-гидроксифосфинхалькогенидов 16ж,з, 21а-к, 24а-н. Смесь вторичных фосфинхалькогенидов **1**,**3-5**, **17**, **22**, **23** (1.0 ммоль) и альдегидов **9**, **10**, **12**, **13**, **15**, **18-20** (1.0 ммоль) перемешивали при 20-50ºC от 10 мин до 5 ч (см. Схемы 1.10 и 1.11). Остаток перекристаллизовывали из гексана и сушили при пониженном давлении, получали соответствующие *α*-гидроксифосфинхалькогениды **16ж**,**з**, **21а-к**, **24а-н**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **21а**; описание спектров соединений **21б-к**, **24а-н** приведено в работе [81].

(Дифенилфосфорил)(фенил)метанол (21а). Выход: 302 мг (98%), белый порошок, т. пл. 152-153ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H (CDCl$_3$), δ_H, м. д.: 5.42 (д, 1H, PCH, $^2J_{PH}$ = 8.9 Гц); 6.24 (уш. с, 1H, OH), 7.12-7.17 (м, 5H, <u>Ph</u>CHOH); 7.32-7.38, 7.43-7.45 (м, 6H, H$_м$, H$_п$, PhP); 7.73, 7.80 (2 д. д, 4H, H$_о$, PhP, $^3J_{HH}$ = 7.9 Гц, $^3J_{PH}$ = 11.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl$_3$), δ_C, м. д.: 72.5 (д, PCH, $^1J_{CP}$ = 86.2 Гц); 127.1 (C$_м$, <u>Ph</u>CHOH); 127.1 (C$_п$, <u>Ph</u>CHOH); 127.2 (C$_о$, <u>Ph</u>CHOH); 127.5 (д, C$_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.6 Гц); 127.8 (д, C$_м$, PhP, $^3J_{PC}$ = 11.2 Гц); 129.4 (д, C$_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 95.7 Гц); 131.2, 131.3 (C$_п$, PhP); 131.3 (д, C$_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.6 Гц); 131.9 (д, C$_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.6 Гц); 132.0 (д, C$_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 95.7 Гц); 137.2 (C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CHOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl$_3$), δ_P, м. д.: 28.6. ИК спектр (KBr): ν = 3182 (OH), 1163 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 73.97; H, 5.53; P, 9.98. $C_{19}H_{17}O_2P$. Вычислено, %: C, 74.02; H, 5.56; P, 10.05.

4.1.3. “Клик”-присоединение вторичных фосфиноксидов к кетонам без растворителя и катализатора

Синтез третичных гидроксифосфиноксидов 35а-н (общая методика). Смесь вторичного фосфиноксида **1**, **17**, **25** (1.0 ммоль) и кетона **26-34** (1.05 ммоль) тщательно растирали в круглодонной колбе (20–25°C, 15 мин, атмосфера аргона) и затем перемешивали в тех же условиях в течение

0.25–24 ч (при 20–62 °С) с получением твердого продукта (см. Схему 1.13). Последний промывали Et_2O (2×0.3 мл) и сушили в вакууме. Для определения температуры плавления фосфиноксиды **35а-н** были переосаждены из $CHCl_3$ в гексана.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **35а**; описание спектров соединений **35б-н** приведено в работе [86].

1-(Дифенилфосфорил)-1-фенилэтанол (35а) [35]. Выход: 316 мг (98%); белый порошок, 133–134°С (литературные даные, т. пл. 132–137°С). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 1.67 (д, 3H, CH_3, $^3J_{PH}$ = 14.0 Гц); 6.38 (д, 1H, OH, $^3J_{PH}$ = 18.9 Гц); 7.14 (т, 1H, $H_п$, PhP, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 7.19 (д. д, 2H, $H_м$, PhP, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 7.30–7.34 (м, 2H, $H_м$, PhC); 7.39 (т, 1H, $H_п$, PhC, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 7.39 (т, 1H, $H_п$, PhC, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 7.39 (т, 1H, $H_п$, PhC, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 7.47 (д, 2H, $H_о$, PhC, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц); 7.52–7.58 (м, 3H, $H_{м,п}$, PhP); 7.72 (д. д, 2H, $H_о$, PhP, $^3J_{PH}$ = 10.1 Гц, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц); 8.09 (д. д, 2H, $H_о$, PhP, $^3J_{PH}$ = 10.1 Гц, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), $δ_C$, м. д.: 25.9 (д, CH_3, $^2J_{PC}$ = 3.9 Гц); 75.6 (д, COH, $^1J_{PC}$ = 89.6 Гц); 126.4 (д, $C_о$, PhC, $^3J_{PC}$ = 3.3 Гц); 127.1 (д, $C_п$, PhC, $^5J_{PC}$ = 2.1 Гц); 127.6 (д, $C_м$, PhC, $^4J_{PC}$ = 1.7 Гц); 128.1 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{PC}$ = 10.9 Гц); 128.6 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{PC}$ = 10.6 Гц); 131.6 (д, $C_п$, PhP, $^4J_{PC}$ = 2.5 Гц); 131.8 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{PC}$ = 91.6 Гц); 131.9 (д, $C_п$, PhP, $^4J_{PC}$ = 2.2 Гц); 132.0 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{PC}$ = 89.5 Гц); 133.0 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{PC}$ = 7.7 Гц); 143.5 (д, $C_{ипсо}$, PhC, $^2J_{PC}$ = 3.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), $δ_P$, м. д.: 30.4. ИК спектр (KBr), ν = 3093, 3031, 2867, 2813, 2781, 1971, 1829, 1677, 1593, 1484, 1410, 1314, 1158, 1117, 1075, 1027, 997, 920, 816, 751, 697, 551, 501 см$^{–1}$. Найдено, %: C, 74.41; H, 5.86; P, 9.49. $C_{20}H_{19}O_2P$. Вычислено, %: C, 74.52; H, 5.94; P, 9.61.

4.1.4. Реакция винилирования α-гидроксифосфинхалькогенидов электронодефицитными ацетиленами: синтез виниловых эфиров

Общая методика синтеза алкил-(*E*)-3-[(диорганил-фосфорил)(органил)метокси]-2-пропеноатов 39а-ж. Раствор α-гидроксифосфиноксида **16ж**, **21а**,**ж**,**з**, **36** (1.0 ммоль), алкилпропиолата **37**, **38** (1.1 ммоль) и Et_3N (1.0 ммоль) в ТГФ (4 мл) перемешивали при температуре 20-22°С в течение 4-10 ч (Схема 1.15). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток пропускали через небольшой слой Al_2O_3 (элюент хлороформ), растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток переосаждали из хлороформа в гексан. В случае соединений **39а-в**, где в реакционной смеси целевой продукт выпадал в осадок, последний отделяли фильтрованием и переосаждали из хлороформа в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **39а**; описание спектров соединений **39б-ж** приведено в работе [98].

Метил (*E*)-3-[(дифенилфосфорил)(фенил)метокси]-2-пропеноат (39а). Выход: 353 мг (90%), белый порошок, т. пл. 257-259°С (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 3.52 (с, 3H, Me); 5.39 (д, 1H, =C<u>H</u>CO$_2$Me, $^3J_{HH}$ = 12.5 Гц); 6.55 (д, 1H, PCH, $^3J_{PH}$ = 4.6 Гц); 7.23-7.26 (м, 4H, H$_м$, PhP); 7.45-7.49, 7.52-7.57, 7.61-7.64 (3 м, 2H, H$_п$, PhP; 5H, <u>Ph</u>CH; 1H, OC<u>H</u>=); 7.73, 7.87 (2 д. д, 4H$_о$, PhP, $^3J_{PH}$ = 10.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 50.9 (Me); 80.0 (д, PCH, $^1J_{CP}$ = 84.3 Гц); 99.1 (=C<u>H</u>CO$_2$Me); 128.1 (C$_м$, C$_п$, <u>Ph</u>CH); 128.3 (д, C$_п$, PhP, $^4J_{CP}$ = 4.0 Гц); 128.6, 128.7 (2 д, C$_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.8 Гц); 130.0, 130.7 (2 д, C$_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 97.5 Гц, $^1J_{CP}$ = 99.0 Гц); 131.2, 131.5 (2 д, C$_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 9.2 Гц); 132.3 (д, C$_о$, <u>Ph</u>CH, $^3J_{CP}$ = 7.6 Гц); 132.8 (C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CH); 161.6 (д, OCH=, $^4J_{CP}$ = 11.2 Гц); 166.6 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 26.6. ИК спектр (KBr): ν = 1711 (C=O), 1622 (C=C), 1133 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 70.26; H, 5.27; P, 7.67. $C_{23}H_{21}O_4P$. Вычислено, %: C, 70.40; H, 5.39; P, 7.89.

4.2. Изучение реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими NH-, OH- или SH-группы в системе CCl_4/Et_3N

4.2.1. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами

Получение амидов диорганилселенофосфиновых кислот 45а-е (общая методика). Смесь вторичного фосфинселенида **5**, **23** (1.0 ммоль) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 3 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли первичный или вторичный амин **40-44** (1.0 ммоль) в 1 мл CCl_4 и перемешивали ещё 50 мин при той же температуре (см. Схему 2.21). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали гидрохлорид триэтиламмония. Фильтрат упаривали в вакууме, сырой продукт промывали горячим гексаном (2 x 3 мл), гексановый раствор оставляли при 0-1ºC в течение 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, раствор упаривали сушили на масляном насосе, получали соответствующие амиды селенофосфиновых кислот **45а-е**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **45а**; описание спектров соединений **45б-е** приведено в работе [143].

***N,N*-Дипропиламид дифенилселенофосфиновой кислоты (45а).** Выход: 299 мг (82%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 0.71 (т, 6H, Me, $^3J_{HH}$ = 7.5 Гц); 1.48-1.58 (м, 4H, CH_2Me); 2.82-2.89 (м, 4H, NCH_2); 7.40-7.44 (м, 6H, H$_м$, H$_п$, Ph); 7.97-8.02 (м, 4H, H$_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 12.3 (Me), 22.4 (д, CH_2Me, $^3J_{PC}$ = 5.2 Гц); 50.5 (NCH_2); 129.1 (д, C$_о$, $^2J_{PC}$ = 12.5 Гц); 132.4 (д, C$_п$, $^4J_{PC}$ = 2.2 Гц); 133.3 (д, C$_м$, $^3J_{PC}$ = 11.1 Гц); 134.1 (д, C$_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 91.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 68.8 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 748.6 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -336.7. Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -277.7 (д, $^1J_{SeP}$ = 748.6 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 1096, 693 (P-N-C), 552 (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 59.26; H, 6.59;

N, 3.82; P, 8.44; Se, 21.61. $C_{18}H_{24}NPSe$. Вычислено, %: C, 59.34; H, 6.64; N, 3.84; P, 8.50; Se, 21.67.

Получение диамидов диорганилселенофосфиновых кислот 50а-д (общая методика). Смесь вторичного фосфинселенида **5**, **23** (1.0 ммоль) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 3 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли диамин **46-49** (0.5 ммоль) в 1 мл CCl_4 и перемешивали ещё 50 мин при той же температуре (см. Схему 2.22). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали гидрохлорид триэтиламмония. Диоксан удаляли в вакууме, остаток промывали горячим гексаном (3 x 2 мл), сушили в вакууме. Получали соответствующие диамиды селенофосфиновых кислот **50а-д**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **50а**; описание спектров соединений **50б-д** приведено в работе [143].

***N,N´*-(1,6-Гексил)диамид дифенилселенофосфиновой кислоты (50а).** Выход: 273 мг (85%), белый порошок, т. пл. 147-149ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.28 (м, 4H, $N(CH_2)_2C\underline{H}_2$); 1.53 (м, 4H, $NCH_2C\underline{H}_2$); 2.19 (уш. с, 2H, NH); 2.84-2.89 (м, 4H, NCH_2); 7.41-7.43 (м, 12H, $H_м$, $H_п$, Ph); 7.93-7.99 (м, 8H, $H_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 26.4 ($N(CH_2)_2C\underline{H}_2$); 31.0 (д, $NCH_2\underline{C}H_2$, $^3J_{PC}$ = 9.2 Гц); 42.2 (NCH_2); 128.4 (д, $C_о$, $^2J_{PC}$ = 12.9 Гц); 131.7-131.8 (м, $C_п$, $C_м$); 135.6* (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 90.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 57.6 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 751.4 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -332.3 (д, $^1J_{NH}$ = 81.3 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -268.6 (д, $^1J_{SeP}$ = 751.4 Гц). ИК спектр (KBr): ν = 3191 (NH), 1080, 693 (P-N-C), пл 571, 546 (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 56.06; H, 5.36; N, 4.37; P, 9.57; Se, 24.53. $C_{30}H_{34}N_2P_2Se_2$. Вычислено, %: C, 56.08; H, 5.33; N, 4.36; P, 9.64; Se, 24.58.

*Идентифицирован в растворе C_6D_6.

Синтез *N,N*-диалкиламидов бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты 51а,б (общая методика). К раствору бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида **2** (260 мг, 1.0 ммоль) в 2 мл абсолютного диоксана при 10-12 °С прибавляли в течение 20 мин раствор вторичного амина **43** или **44** (1.0 ммоль), Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) и CCl_4 (153 мг, 1.0 ммоль) в 2 мл диоксана (см. Схему 2.23). Реакционную смесь перемешивали еще 25 мин при 10-12°С. Образующийся осадок отделяли фильтрованием, промывали диоксаном (1 мл), сушили в вакууме. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. К полученному вязкому остатку добавляли 10 мл диэтилового эфира, образовавшуюся суспензию перемешивали, эфирный раствор удаляли декантацией. Эфир упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме, получали амиды **51а,б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **51а**; описание спектров соединения **51б** приведено в работе [144].

***N,N*-дипропиламид бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты (51а)**. Выход: 280 мг (78%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.27 (т, 6H, Me, $^3J_{HH}$ = 7.4 Гц); 2.10-2.19 (м, 4H, C$\underline{H}_2$Me); 2.27-2.35 (м, 4H, CH_2P); 3.07-3.12 (м, 4H, NCH_2); 3.34-3.40 (м, 4H, $PyCH_2$); 7.37 (д. д, 1H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 6.2 Гц, $^3J_{HH}$ = 5.6 Гц); 7.38 (д. д, 1H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 6.2 Гц, $^3J_{HH}$ = 5.0 Гц); 7.46 (д, 2H, H-3, Py, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 7.85 (д. д, 1H, H-4, Py, $^3J_{HH}$ = 8.2 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 7.86 (д. д, 1H, H-4, Py, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 8.78 (д, 2H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 10.9 (Me); 18.9 ($\underline{C}H_2$Me); 30.0 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 90.7 Гц); 31.1 ($PyCH_2$); 48.5 (NCH_2); 120.5 (C-5, Py); 121.9 (C-3, Py); 135.9 (C-4, Py); 148.5 (C-6, Py); 161.5 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 15.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 40.4. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -72.4 (N, Py); -334.1 (P-N). ИК спектр (пленка): ν = 1146 (P=O), 1081, 697 (P-N-C) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 67.07; H, 8.57; N, 11.56; P, 8.44. $C_{20}H_{30}N_3OP$. Вычислено, %: C, 66.83; H, 8.41; N, 11.69; P, 8.62.

Синтез *N,N*-дипропиламида бис[2-(2-пиридил)этил]тиофосфиновой кислоты 51в проводят аналогично синтезу амидов **51а,б** (см. Схему 2.23), используя бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **4** (275 мг, 1.0 ммоль), дипропиламин **44** (101 мг, 1.0 ммоль), Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) и CCl_4 (153 мг, 1.0 ммоль). Образующийся хлорид триэтиламмония отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток очищали переосаждением из хлороформа в гексан, получали *N*,*N*-дипропиламид бис[2-(2-пиридил)этил]тиофосфиновой кислоты **51в**. Выход: 285 мг (76%), светло-серый порошок, т. пл. 101-102°C (из эфира). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 0.97 (т, 6H, Me, $^2J_{HH}$ = 7.5 Гц); 1.82-1.91 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Me); 2.00-2.07, 2.25-2.28 (м, 4H, CH_2P); 2.88-2.92 (м, 4H, NCH_2); 3.08-3.10, 3.17-3.23 (2 м, 4H, $PyCH_2$); 7.11 (д. д, 2H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 7.1 Гц, $^3J_{HH}$ = 5.2 Гц); 7.22 (д, 2H, H-3, Py, $^3J_{HH}$ = 7.9 Гц); 7.61 (д. д, 2H, H-4, Py, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц); 8.48 (д, 2H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 11.1 (Me); 19.5 (<u>C</u>H$_2$Me); 32.1 (Py<u>C</u>H$_2$); 37.1 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 67.8 Гц); 48.8 (NCH_2); 120.9 (C-5, Py); 122.5 (C-3, Py); 136.2 (C-4, Py); 148.9 (C-6, Py); 161.6 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 15.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 71.9. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -72.5 (N, Py); -332.1 (P-N). ИК спектр (KBr): ν = 1084, 696 (P-N-C), 563 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 63.89; H, 8.08; N, 11.16; P, 8.09; S, 8.49. $C_{20}H_{30}N_3PS$. Вычислено, %: C, 63.97; H, 8.05; N, 11.19; P, 8.25; S, 8.54.

Синтез *N,N*-диалкиламидов бис[2-(2-пиридил)этил]селенофосфиновой кислоты 51г-е (общая методика). К раствору бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенида **6** (323 мг, 1.0 ммоль) в 3 мл диоксана при комнатной температуре (22-23°C) прибавляли в течение 20 мин раствор вторичного амина **42-44** (1.0 ммоль), Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) и CCl_4 (153 мг, 1.0 ммоль) в 2 мл диоксана (см. Схему 2.23). Реакционную смесь перемешивали еще 25 мин при 22-23°C. Хлорид триэтиламмония отделяли фильтрованием. Фильтрат, согласно данным спектров ^{31}P ЯМР (δ), содержал (см. Схема 2.24) следующие соединения (в скобках приводятся химические сдвиги (δ_P) и интегральные интенсивности сигналов, %): амид бис[2-(2-пиридил)этил]селенофосфиновой кислоты **51г-е** (74.5-75.1 м. д., 43-45%), диселенофосфинат триэтиламмония **52** (24.9 м. д., 28-29%), бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксид **2** (33.4 м. д., 12-13%) и амид бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты **51а**,**б** (35.6-35.8 м. д., 14-15%). Фильтрат упаривали в вакууме. К полученному остатку, содержащему смесь вышеуказанных продуктов, добавляли 0.3 мл гексана, гексановый раствор удаляли декантацией. Процедуру экстракции целевых продуктов гексаном повторяли 8-10 раз. Гексановые вытяжки объединяли, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме, получали *N,N*-диалкиламиды бис[2-(2-пиридил)этил]селенофосфиновой кислоты **51г-е**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **51г**; описание спектров соединений **51д,е** приведено в работе [144].

***N,N*-диэтиламид бис[2-(2-пиридил)этил]селенофосфиновой кислоты** (**51г**). Выход: 142 мг (36%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (CDCI$_3$), δ_{H}, м. д.: 1.06 (т, 6H, Me, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.1 Гц); 2.26-2.36 (м, 2H, PyCH$_2$); 2.56-2.67 (м, 2H, CH$_2$P); 2.95-3.05 (м, 2H, PyCH$_2$); 3.13-3.22 (м, 6H, CH$_2$P, NCH$_2$); 7.06 (д. д, 1H, H-5, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 6.4 Гц, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 5.1 Гц); 7.07 (д. д, 1H, H-5, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 6.3 Гц, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 5.1 Гц); 7.16 (д, 2H, H-3, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.8 Гц); 7.538 (д. д, 1H, H-4, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.8 Гц, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.5 Гц); 7.541 (д. д, 1H, H-4, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.7 Гц, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 7.6 Гц); 8.46 (д, 2H, H-6, Py, $^{3}J_{\mathrm{HH}}$ = 4.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCI$_3$), δ_{C}, м. д.: 16.2 (Me); 33.1 (PyCH$_2$); 34.4 (д, CH$_2$P, $^{1}J_{\mathrm{PC}}$ = 56.4 Гц); 41.9 (д, NCH$_2$, $^{3}J_{\mathrm{PC}}$ = 2.6 Гц); 122.8 (C-5, Py); 124.5 (C-3, Py); 137.8 (C-4, Py); 150.7 (C-6, Py); 161.9 (д, C-2, Py, $^{3}J_{\mathrm{PC}}$ = 16.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCI$_3$), δ_{P}, м. д.: 73.5 (+ дублет сателлитов, $^{1}J_{\mathrm{P,Se}}$ = 720.9 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCI$_3$), δ_{N}, м. д.: -70.7 (N, Py); -341.2 (P-N). Спектр ЯМР ^{77}Se (CDCl$_3$), δ_{Se}, м. д.: - 352.3 (д, $^{1}J_{\mathrm{P,Se}}$ = 720.9 Гц). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1096, 735 (P-N-C), 588 (P=Se). Найдено, %: C, 54.77; H, 6.62; N, 10.59; P, 7.79; Se, 19.92. $C_{18}H_{26}N_3PSe$. Вычислено, %: C, 54.82; H, 6.65; N, 10.66; P, 7.85; Se, 20.02.

Синтез бис[2-(2-пиридил)этил]диселенофосфината аммония (**52**). Смесь бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенида **6** (323 мг, 1.0 ммоль) и Et$_3$N (50 мг, 0.5 ммоль) в растворе ТГФ (5 мл) перемешивали при температуре 22-

23^oC в течение 10 мин (см. Схему 2.25). Бис[2-(2-пиридил)этил]фосфин **53** идентифицировали в реакционной смеси (данные спектра ^{31}P ЯМР) с заведомым образцом [145]. Тетрагидрофуран упаривали при пониженном давлении, остаток промывали диэтиловым эфиром (5 мл), сушат в вакууме и получали бис[2-(2-пиридил)этил]диселенофосфинат триэтиламмония **52**. Выход: 206 мг (82%), вязкий продукт. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 1.55 (т, 9H, Me, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 2.77-2.84 (м, 4H, CH_2P); 3.43-3.49, 3.53-3.59 (2 м, 10H, NCH_2, $PyCH_2$); 7.68 (д. д, 2H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 7.0 Гц, $^3J_{HH}$ = 5.7 Гц); 7.83 (д, 2H, H-3, Py, $^3J_{HH}$ = 7.8 Гц); 8.20 (д. д, 2H, H-4, Py, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц); 8.87 (д, 2H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 4.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 9.6 (Me); 33.3 ($PyCH_2$); 43.5 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 37.9 Гц); 46.9 (с, NCH_2); 122.7 (C-5, Py); 124.4 (C-3, Py); 139.2 (C-4, Py); 148.4 (C-6, Py); 161.7 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 16.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 23.8 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 613.8 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: -81.7 (N, Py); -323.5 (HN^+). Спектр ЯМР ^{77}Se (ДМСО-d_6), δ_{Se}, м. д.: -40.8 (д, $^1J_{PSe}$ = 613.8 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 2651, 2476 (HN^+), 556, 484 (PSe_2) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 47.66; H, 6.38; N, 8.33; P, 6.09; Se, 31.29. $C_{20}H_{32}N_3PSe_2$. Вычислено, %: C, 47.72; H, 6.41; N, 8.35; P, 6.15; Se, 31.37.

4.2.2. Реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с винилоксиалкиламинами в системе CCl_4/Et_3N: удобный подход к новому семейству функциональных амидов фосфинохалькогеновых кислот

Получение *N*-[2-(винилокси)алкил]амидов диорганилхалькогенофосфиновых кислот 58а-н (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **22**, **23**, **54** (1.0 ммоль) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 3 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли винилоксиалкиламин **55-57** (1.0 ммоль) и перемешивали ещё 0.5-1.5 ч при той же температуре (см. Схему 2.26). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан из фильтрата удаляли в вакууме. В случае амидов **58а**,**г-е**,**и-н**, остаток промывали горячим гексаном (2 х 3 мл), гексановый раствор оставляли на 12 ч при 0-1ºС, затем раствор сливали, упаривали и сушили остаток в вакууме. В случае амидов **58б**,**в**,**ж**,**з**, остаток переосаждали из Et_2O в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **58а**; описание спектров соединений **58б-н** приведено в работе [146].

***N*-2-(Винилокси)этиламид бис(2-фенилэтил)фосфиновой кислоты (58а)** Выход: 268 мг (78%), белый порошок, т. пл. 80-81ºС (Et_2O–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.00-2.07 (м, 4H, CH_2P); 2.74 (уш. с, 1H, NH); 2.88-2.94 (м, 4H, $PhCH_2$); 3.22 (м, 2H, NCH_2); 3.73 (т, 2H, OCH_2, $^3J_{HH}$ = 5.1 Гц); 4.05 (д. д, 1H, =CH_2, $^3J_{HH}$ = 6.7 Гц, $^2J_{HH}$ = 2.2 Гц); 4.21 (д. д, 1H, =CH_2, $^3J_{HH}$ = 14.3 Гц, $^2J_{HH}$ = 2.2 Гц); 6.45 (д. д, 1H, OCH=, $^3J_{HH}$ = 14.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 6.7 Гц); 7.19-7.24 (м, 6H, $H_о$, $H_п$, Ph); 7.30 (д. д, 4H, $H_м$, Ph, $^3J_{HH}$ = 7.8 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.2 (д, $PhCH_2$, $^2J_{PC}$ = 3.0 Гц); 30.6 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 82.6 Гц); 39.3 (NCH_2); 68.7 (д, CH_2O, $^3J_{PC}$ = 4.8 Гц); 87.3 (=CH_2); 126.0 ($C_п$); 128.1 ($C_о$); 128.7 ($C_м$); 141.1 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 13.6 Гц); 151.4 (OCH=). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 44.4. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -338.0. ИК спектр (KBr): ν = 699, 1031 (P-N-C); 1161 (P=O); 1619, 1637 (O-C=C), 3187 (NH) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 69.67; H, 7.59; N, 4.03; P, 8.78. $C_{20}H_{26}NO_2P$. Вычислено, %: C, 69.95; H, 7.63; N, 4.08; P, 9.02.

***N*-Метил[бис(2-фенилэтил)]-*N*-{2-[1-(фенилсульфанил)этокси]-этил}селенофосфиновый амид (59).** Смесь *N*-метил-*N*-[2-(винилокси)этил]амида бис(2-фенилэтил)селено-фосфиновой кислоты (210 мг, 0.5 ммоль) и тиофенола (68 мг, 0.62 ммоль) в 1,4-доксане (2 мл) перемешивали при 70-75°С в течение 5.5 ч (см. Схему 2.28). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток промывали Et_2O (5 х 0.5 мл), сушили в вакууме. Получали целевой продукт **59**. Выход: 186 мг (70%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.51 (д, 3H, Me, $^3J_{HH}$ = 6.2 Гц); 2.23-2.30, 2.41-2.49 (2 м, 4H, CH_2P); 2.72 (д, 3H, NMe, $^3J_{PH}$ = 11.2 Гц);

2.49-2.87, 2.93-3.04 (2 м, 4H, $PhCH_2$); 3.22-3.29, 3.31-3.40 (2 м, 2H, NCH_2); 3.55-3.60, 3.97-4.02 (2 м, 2H, CH_2O); 4.36 (кв, 1H, C*H*Me, $^3J_{HH}$ = 6.2 Гц); 7.20-7.24, 7.27-7.32 (2 м, 10H, Ph); 7.47 (д, 2H, $C_о$, SPh, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 7.48 (м, 2H, $C_м$, SPh); 7.52 (д, 1H, $C_п$, SPh, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 22.6 (Me); 29.3 (Ph*C*H_2); 34.7 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 54.7 Гц); 35.0 (NMe); 49.8 (NCH_2); 66.4 (CH_2O); 85.1 (CHS); 126.4 ($C_п$); 127.6 ($C_п$, PhS); 128.3 ($C_о$); 128.6 ($C_м$); 128.8 ($C_м$, PhS); 129.5 ($C_{ипсо}$, PhS); 133.6 ($C_о$, PhS); 140.9 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 15.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 74.7 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 736 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -358.0. Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -349.3 (д, $^1J_{SeP}$ = 736 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 578 (P=Se), 698, 1107, 3060 (CH_3) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 61.07; H, 6.44; N, 2.62; P, 5.79; S, 6.01; Se, 14.85. $C_{27}H_{34}NOPSSe$. Вычислено, %: C, 61.12; H, 6.46; N, 2.64; P, 5.84; S, 6.04; Se, 14.88.

3-(Диорганилхалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидины 60а-д (общая методика). Раствор *N*-[(2-винилокси)этил]амида халькогенофосфиновой кислоты **58б**,**г**,**ж**,**и**,**м** (0.6 ммоль) в толуоле (2.3 мл) нагревали (75-100ºC, 3.5-15 ч, аргон) в запаянной ампуле (см. Схему 2.29). Полученную реакционную смесь пропускали через тонкий слой Al_2O_3 (элюент - толуол), толуол удаляли при пониженном давлении, остаток вакуумировали, получали соединения **60а-д**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **60а**; описание спектров соединений **60б-д** приведено в работе [151].

3-(Дифенилтиофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидин (60а). Выход: 163 мг (86%); т. пл. 76-77ºC (гексан). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.07 (д, 3H, Me, $^3J_{HH}$ = 5.4 Гц); 3.18-3.27, 3.39-3.48 (2 м, 2H, NCH_2); 3.90-3.92, 3.94-3.96 (2 м, 2H, CH_2O); 5.12 (д. кв, 1H, C$\underline{H}$Me, $^3J_{PH}$ = 10.9 Гц, $^3J_{HH}$ = 5.4 Гц); 7.39-7.47 (м, 6H, $H_м$, $H_п$); 7.99, 8.07 (2 д.д, 4H, $H_о$, $^3J_{PH}$ = 13.3 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 22.1 (д, Me, $^3J_{PC}$ = 5.5 Гц); 46.6 (NCH_2); 66.5 (д, CH_2O, $^3J_{PC}$ = 2.6 Гц); 87.5 (д, $\underline{C}$Me, $^2J_{PC}$ = 2.2 Гц); 128.3-128.7 (м, $C_м$); 131.5-132.5 (м, $C_о$, $C_п$); 133.5 (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 105.7 Гц); 134.1 (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ =

103.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 66.4. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -311.9. ИК спектр (KBr): ν = 1151, 1124, 1104, 1075 (O-C-N), 696 (P-N-C), 615 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 63.29; H, 5.96; N, 4.61; P, 10.17; S, 10.54. $C_{16}H_{18}NOPS$. Вычислено, %: C, 63.35; H, 5.98; N, 4.62; P, 10.21; S, 10.57.

4.2.3. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и фенолами в системе CCl_4/Et_3N

Синтез эфиров халькогенофосфиновых кислот 70а-т (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **23**, **54** (1.0 ммоль) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли спирт **61-67** (1.0 ммоль) или фенол **68**, **69** (1.0 ммоль) и перемешивали ещё 1-12 ч при температуре 20-55°C (см. Схему 2.30). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан из фильтрата удаляли в вакууме. Остаток промывали (1 x 3 мл) смесью (в случае **70а-е** эфиров) гексан:Et_2O (1:1) или (в случае **70з-р**,**т** эфиров) гексаном, гексановый “экстракт” оставляли на 12 ч при 0-1°C, затем сливали органический раствор с осадка (ангидрид халькогенофосфиновой кислоты), упаривали и сушили остаток в вакууме, получали соответствующие эфиры **70а-е**,**з-р**,**т**. В случае эфиров **70е**,**ж**,**с**, остаток (после удаления диоксана) промывали гексаном (3 x 1 мл), образующийся порошок сушили в вакууме, получали эфиры **70е**,**ж**,**с**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **70а**; описание спектров соединений **70б-т** приведено в работе [163].

***O*-Фениловый эфир дифенилфосфиновой кислоты (70а) [486].** Выход: 299 мг (78%), белый порошок, т. пл. 134-135°C (гексан-бензол); (литературные данные 135-136°C). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.05 (м, 1H, H_n, OPh); 7.16-7.22, 7.43-7.47, 7.50-7.54 (2 м, 10H, Ph, OPh); 7.85-7.91 (м, 4H, H_o, Ph, OPh). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 120.6 (д, $^3J_{PC}$ = 4.8 Гц, C_o, OPh); 124.5 ($C_п$, OPh); 128.5 (д, $^3J_{PC}$ = 13.6 Гц, $C_м$, Ph); 129.5 ($C_м$, OPh); 130.8 (д, $^1J_{PC}$ = 138.2 Гц, $C_{ипсо}$, Ph); 131.7 (д, $^2J_{PC}$ = 10.3 Гц, $C_о$, Ph); 132.3 (д, $^4J_{PC}$ = 3.0 Гц, $C_п$, Ph); 150.8 (д, $^2J_{PC}$ = 8.5 Гц, $C_{ипсо}$, OPh). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 30.5. ИК спектр (KBr): ν = 1222 (P-O-C), 1166 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 73.38; H, 5.09; P, 10.47. $C_{18}H_{15}O_2P$. Вычислено, %: C, 73.46; H, 5.14; P, 10.53.

Синтез диэфиров халькогенофосфиновых кислот 75а-и (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **54** (1.0 ммоль) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли дигидроксибензол **72-74** (0.5 ммоль) или 1,2-дигидроксибензол **71** (0.42 ммоль) и перемешивали ещё 1.5-13 ч при температуре 50-55ºС (см. Схему 2.31). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан из фильтрата удаляли в вакууме. Остаток промывали Et_2O (2 x 1 мл), образующийся порошок сушили в вакууме, получали эфиры **75а-и**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **70а**; описание спектров соединений **75б-и** приведено в работе [164].

***O*-{4-[(Бис(2-фенилэтил)фосфорил)окси]фенил}бис(2-фенилэтил)-фосфинат** (**75а**). Выход: 224 мг (72%), белый порошок, т. пл. 116-118ºС (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.02-2.18 (м, 8H, CH_2P); 2.82-2.98 (м, 8H, $PhCH_2$); 7.12-7.13, 7.19-7.21, 7.23-7.28 (3 м, 24H, Ph, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.0 ($PhCH_2$); 30.1 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 86.7 Гц); 121.9 (C-2,3,5,6, C_6H_4); 126.6 ($C_п$); 128.1 ($C_о$); 128.7 ($C_м$); 140.4 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.4 Гц); 147.6 (м, C-1,4, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 56.8. ИК спектр (KBr): ν = 1194 (P-O-C), 1172 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 73.21; H, 6.50; P, 9.89. $C_{38}H_{40}O_4P_2$. Вычислено, %: C, 73.30; H, 6.47; P, 9.95.

Реакция бис(2-фенилэтил)фосфинселенида 5 с 1,4-дигидроксибензолом 73 при соотношении 1:1. Смесь бис(2-

фенилэтил)фосфинселенида **5** (1.0 ммоль, 321 мг) и триэтиламина (1.0 ммоль, 101 мг) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли дигидроксибензол **73** (1 ммоль, 110 мг) и перемешивали ещё 3 ч при температуре 50-55°С. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан из фильтрата удаляли в вакууме. Остаток последовательно промывали гексаном (2 x 1 мл), затем Et_2O (3 x 1 мл), сушили в вакууме, получали соответствующий диэфир **75ж** (Выход: 213 мг 57%). Гексановый раствор упаривали в вакууме, получали ангидрид бис(2-фенилэтил)селенофосфиновой кислоты **82** (Выход: 20 мг, 6%). Эфирный раствор упаривали в вакууме, получали 130 мг (30%) *O*-(4-гидроксифенил)бис(2-фенилэтил)селенофосфинат **76**, вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.47-2.54 (м, 4H, CH_2P); 2.94-3.04 (м, 4H, $PhCH_2$); 6.76 (д, H-3,5, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц); 6.99 (д. д, H-2,6, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц, $^4J_{PH}$ = 1.6 Гц); 7.20 (м, 6H, H$_о$, H$_п$, Ph); 7.30 (д. д, 4H, H$_м$, Ph, $^3J_{HH}$ = 8.0 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 29.6 ($PhCH_2$); 38.9 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 56.7 Гц); 116.1 (C-3,5, C_6H_4); 122.8 (д, C-2,6, C_6H_4, $^3J_{PC}$ = 4.0 Гц); 126.7 (C$_п$); 128.4 (C$_м$); 128.8 (C$_о$); 140.1 (д, C$_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 15.6 Гц); 143.9 (д, C-1, $^2J_{PC}$ = 10.0 Гц); 153.3 (C-4, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 105.6 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 792.3 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -252.6 (д, $^1J_{SeP}$ = 792.3 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 3326 (OH), 1192 (P-O-C), 581 (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 61.50; H, 5.39; P, 7.18; Se, 18.37. $C_{22}H_{23}O_2PSe$. Вычислено, %: C, 61.54; H, 5.40; P, 7.21; Se, 18.39.

Синтез *O*-(ацетиламино)фенилдифенэтилхалькогенофосфинатов 80а-д (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5** (1.0 ммоль) и Et_3N (1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали при температуре 20-25°С в течение 10 мин, добавляли ацетиламинофенол **77-79** (1.0 ммоль) и перемешивали при 20-25°С еще в течение 3-17 ч (см. Схему 2.32). Растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 1,4-

диоксан (4 мл). Выпавший белый осадок (хлорид триэтиламмония) удаляли фильтрованием, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток промывали небольшими порциями гексана (1 мл x 3), сушили при пониженном давлении, получали халькогенофосфинаты **80а-д**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **80а**; описание спектров соединений **80б-д** приведено в работе [166].

2-(Ацетиламино)фенилдифенэтилфосфинат (80а). Выход: 326 мг (80%), т. пл. 95-96°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.22 (с, 3H, Me); 2.15-2.26 (м, 4H, CH_2P); 2.89-2.97 (м, 4H, CH_2Ph); 7.02-7.09 (м, 2H, H-4, C_6H); 7.15 (д, 4H, H_o, $^3J_{HH}$ = 7.5 Гц); 7.19-7.27 (м, 3H, H-5, $H_п$); 7.32 (д. д, 4H, $H_м$, $^3J_{HH}$ = 7.5 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.3 Гц); 8.18 (д, 1H, H-3, $^3J_{HH}$ = 8.1 Гц); 9.49 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 24.5 (Me); 27.9 (CH_2Ph); 29.5 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 85.5 Гц); 121.4 (д, C-6, $^3J_{PC}$ = 3.7 Гц); 124.7 (C-3); 124.9 (C-4); 126.1 (C-5); 126.8 ($C_п$); 128.1 (C_o); 128.9 ($C_м$); 130.5 (д, C-2, $^3J_{PC}$ = 3.0 Гц); 140.0 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.3 Гц); 141.1 (д, C-1, $^2J_{PC}$ = 10.8 Гц); 168.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -254.4 (д, $^1J_{NH}$ = 91.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 62.0. ИК спектр (пленка): ν = 3259, 3194 (NH), 1683 (C=O), 1602 (Ph), 1233 (P=O), 1186 (P-O-C) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 70.59; H, 6.34; N, 3.28; P, 7.49. $C_{24}H_{26}NO_3P$. Вычислено, %: C, 70.75; H, 6.43; N, 3.44; P, 7.60.

Получение ангидридов бис(2-фенилэтил)халькогенофосфиновых кислот (81, 82). К раствору бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогенида **3**, **5** (1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 был добавлен раствор Et_3N (1.0 ммоль, 101 мг) и H_2O (0.5 ммоль, 9 мг) в 1 мл 1,4-диоксана, реакционная смесь далее перемешивали 20-22°C в течение 4 ч (см. Схему 2.34). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан из фильтрата удаляли в вакууме, получали соответствующие ангидриды бис(2-фенилэтил)халькогенофосфиновых кислот **81**, **82**.

Ангидрид бис(2-фенилэтил)тиофосфиновой кислоты (81). Выход: 280 мг (99%), белый порошок, т. пл. 91-92°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H

($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.36-2.56 (м, 8H, CH_2P); 2.97-3.04 (м, 8H, $PhCH_2$); 7.21-7.27, 7.28-7.30 (2 м, 20H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.7 ($PhCH_2$); 37.4 (м, CH_2P); 126.3 ($C_п$); 127.9 ($C_о$); 128.4 ($C_м$); 139.9 (2 д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 7.7 Гц). ИК спектр (KBr): ν = 958 (P-O-P), 615 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 68.34; H, 6.43; P, 10.89; S, 11.36. $C_{32}H_{36}OP_2S_2$. Вычислено, %: C, 68.30; H, 6.45; P, 11.01; S, 11.40.

Ангидрид бис(2-фенилэтил)селенофосфиновой кислоты (82). Выход: 325 мг (99%), белый порошок, т. пл. 81-82ºC (гексан). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.47-2.68 (м, 8H, CH_2P); 2.96-3.03 (м, 8H, $PhCH_2$); 7.21-7.25, 7.27-7.33 (2 м, 20H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 29.6 ($PhCH_2$); 39.1 (м, CH_2P); 126.8 ($C_п$); 128.6 ($C_о$); 128.9 ($C_м$); 139.9, 139.9 (2 д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 102.9 (д. д сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 817.5 Гц, $^2J_{PP}$ = 37.9 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -181.3 (д, $^1J_{SeP}$ = 817.5 Гц). ИК спектр (KBr): ν = 956 (P-O-P), 574 (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 58.48; H, 5.55; P, 9.38; Se, 23.98. $C_{32}H_{36}OP_2Se_2$. Вычислено, %: C, 58.54; H, 5.53; P, 9.44; Se, 24.06.

4.2.4. Окислительное кросс-сочетание гидрокси- и аминоазобензолов с вторичными фосфинхалькогенидами: выход к новым молекулярным переключателям

Получение эфиров и амидов диорганилхалькогенофосфиновых кислот 85а-ж (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3, 5**, **17**, **22**, **23** (1.0 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли азобензол **83**, **84** (1 ммоль) и перемешивали ещё 0.5-1.5 ч при той же температуре (см. Схему 2.35). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан удаляли при пониженном давлении. Амид дифенилселенофосфиновой кислоты **85е** был выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент –толуол). В случае эфиров **85а**,**в**,**д** и амида **85ж**, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан. Эфиры **85б**,**г** были выделены методом колоночной хроматографии на щелочной Al_2O_3 (элюент –толуол).

В качестве характерного примера приведено описание соединения **85а**; описание спектров соединений **85б-ж** приведено в работе [175].

***O*-4-[(*E*)-2-фенилдиазенил]фенил дифенилфосфинат (85а).** Выход: 318 мг (80%), светло-красный порошок, т. пл. 165-166°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.35 (д, 2H, H-2, H-6, *J* = 9.0 Гц); 7.41-7.47, 7.52-7.56 (м, 6H, $H_{м,п}$, Ph; 3H, H-11, H-12, H-13); 7.82 (д, 2H, H-3, H-5, *J* = 9.0 Гц); 7.84 (д, 2H, H-10, H-14, *J* = 9.2 Гц); 7.90 (д. д, 4H, H_o, Ph, *J* = 12.8 Гц, *J* = 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 121.3 (д, C-2, C-6, *J* = 5.0 Гц); 122.8 (C-10, C-14); 124.5 (C-3, C-5); 128.8 (д, $C_м$, *J* = 13.4 Гц); 129.1 (C-11, C-13); 130.7 (д, $C_{ипсо}$, *J* = 138.1 Гц); 131.0 (C-12); 131.9 (д, C_o, *J* = 10.3 Гц); 132.7 ($C_п$); 149.4 (C-4); 152.6 (C-9); 153.2 (д, C-1, *J* = 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 31.9. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: 125.4 (N-8); 126.9 (N-7). ИК спектр (KBr): ν = 3066, 3054, 3018, 2997, 1601, 1591, 1496, 1485, 1467, 1445, 1438, 1414, 1298, 1225, 1192, 1183, 1161, 1130, 1102, 1070, 1011, 997, 949, 914, 853, 768, 758, 733, 694, 683, 645, 624, 570, 547, 532, 526, 501, 491 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 72.13; H, 4.75; N, 7.15; P, 7.84. $C_{24}H_{19}N_2O_2P$. Вычислено, %: C, 72.35; H, 4.81; N, 7.03; P, 7.77.

Получение диэфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот 87а-г (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **22**, **23** (1.0 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 4,4′-дигидроксиазобензол **86** (212 мг, 0.5 ммоль) в 1 мл 1,4-диоксана и перемешивали ещё 3-10 ч при той же температуре (см. Схему 2.36). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан удаляли при пониженном давлении. Диэфиры **87а**,**в** были выделены методом колоночной хроматографии на щелочной Al_2O_3 (элюент –толуол). В случае диэфиров **87б**,**г**, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **87а**; описание спектров соединений **87б-г** приведено в работе [175].

***O*-[4-((*E*)-2-4-[(Дифенилтиофосфорил)окси]фенилдиазенил)фенил] дифенилтиофосфинат (87а).** Выход: 178 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 195-196ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.16 (д, 4H, H-2, H-6, *J* = 8.4 Гц); 7.44-7.54 (м, 12H, $H_{м,п}$, Ph); 7.75 (д, 4H, H-3, H-5, *J* = 8.4 Гц); 7.97 (д. д, 8H, $H_о$, Ph, *J* = 13.8 Гц, *J* = 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 122.3 (д, C-2, C-6, *J* = 5.2 Гц); 124.1 (C-3, C-5); 128.7 (д, $C_м$, *J* = 13.8 Гц); 131.5 (д, $C_о$, *J* = 11.5 Гц); 132.3 (д, $C_п$, *J* = 2.3 Гц); 134.1 (д, $C_{ипсо}$, *J* = 110.9 Гц); 149.5 (C-4); 152.8 (д, C-1, *J* = 9.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 83.0. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: 122.8. ИК спектр (KBr): ν = 3056, 2922, 1645, 1587, 1487, 1434, 1280, 1222, 1189, 1142, 1107, 1005, 892, 848, 738, 719, 691, 633, 561, 523, 496 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.95; H, 4.27; N, 3.45; P, 9.71; S, 9.78. $C_{36}H_{28}N_2O_2P_2S_2$. Вычислено, %: C, 66.86; H, 4.36; N, 4.33; P, 9.58; S, 9.92.

Реакция бис(2-фенилэтил)фосфиноксида с 4,4′-дигидроксиазобензолом при соотношении 2:1. Смесь бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** (258 мг, 1.0 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 4,4′-дигидроксиазобензол **86** (212 мг, 0.5 ммоль) в 1 мл 1,4-диоксана и перемешивали ещё 3 ч при той же температуре (см. Схему 2.37). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – бензол:Et_2O = 2:1) с образованием смеси моно- **89** и дифосфинатов **88** в соотношении 3:2 (по данным ЯМР ^{31}P). *O*-[4-((*E*)-2-4-[(Бис(2-фенилэтил)фосфорил)окси]фенилдиазенил)фенил] бис(2-

фенилэтил)фосфинат (дифосфинат) **88** был охарактеризован из смеси двух фосфинатов. 4-[(E)-2-(4-Гидроксифенил)диазенил]фенил бис(2-фенилэтил)фосфинат **89** (или “монофосфинат) был получен индивидуально в аналогичных условиях при соотношении исходных реагентов вторичный фосфиноксид:4,4′-дигидроксиазобензол – 1:2.

***O*-[4-((*E*)-2-4-[(Бис(2-фенилэтил)фосфорил)окси]фенилдиазенил)-фенил] бис(2-фенилэтил)фосфинат (дифосфинат) (88).** Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 2.11-2.14 (м, 8H, CH_2P); 2.79-2.93 (м, 8H, $PhCH_2$); 7.11-7.15, 7.21-7.24 (м, 20H, Ph); 7.34 (д, 4H, H-2, H-6, J = 8.8 Гц); 7.87 (д, 4H, H-3, H-5, J = 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 27.3 ($PhCH_2$); 29.4 (д, CH_2P, J = 85.5 Гц); 121.7 (д, C-2, C-6, J = 4.0 Гц); 124.3 (C-3, C-5); 126.2 ($C_п$); 128.2 ($C_о$); 128.5 ($C_м$); 140.9 (д, $C_{ипсо}$, J = 14.8 Гц); 148.7 (C-4); 153.3 (д, C-1, J = 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 57.1. Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: 129.2.

4-[(*E*)-2-(4-Гидроксифенил)диазенил]фенил бис(2-фенилэтил)фосфинат (89) (монофосфинат). Выход: 282 мг (60%), желтый порошок, т. пл. 183-184ºС (переосажден из ТГФ в Et_2O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$+ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 2.19-2.27 (м, 4H, CH_2P); 2.78-2.95 (м, 4H, $PhCH_2$); 6.94 (д, 2H, H-2, H-6, J = 8.8 Гц); 7.19-7.42 (м, 10H, Ph); 7.41 (д, 2H, H-10, H-14, J = 8.6 Гц); 7.78 (д, 2H, H-3, H-5, J = 8.8 Гц); 7.84 (д, 2H, H-11, H-13, J = 8.6 Гц); 10.30 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (СДCl$_3$+ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 27.3 (д, $PhCH_2$, J = 2.7 Гц); 29.5 (д, CH_2P, J = 86.7 Гц); 115.5 (C-11, C-13); 120.7 (д, C-2, C-6, J = 4.2 Гц); 123.4 (C-10, C-14); 124.4 (C-3, C-5); 125.9 ($C_п$); 127.7 ($C_о$); 128.1 ($C_м$); 140.1 (д, $C_{ипсо}$, J = 14.2 Гц); 145.2 (C-9); 148.9 (C-4); 151.9 (д, C-1, J = 8.8 Гц); 160.6 (C-12). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$+ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 57.4. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$+ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: 106.8 (N-8); 122.5 (N-7). ИК спектр (KBr): ν = 3098, 3061, 3027, 2925, 2867, 2849, 1586, 1492, 1490, 1470, 1454, 1436, 1408, 1393, 1370, 1282, 1232, 1207, 1191, 1169, 1140, 1097, 1074, 1027, 1005, 969, 940, 919, 869, 853, 815, 797, 787, 754, 728, 701, 644, 572, 552, 524, 493, 463 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 71.59; H, 5.93; N, 6.03; P, 6.45. $C_{28}H_{27}N_2O_3P$. Вычислено, %: C, 71.48; H, 5.78; N, 5.95; P, 6.58.

4.2.5. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с α- и γ-пиронами

Получение эфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот 91а-д (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **22**, **23**, **54** (1.0 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 2-пирон **90** (126 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали ещё 0.75-3 ч при той же температуре (см. Схему 2.38). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали гексаном (3 x 1 мл), сушили в вакууме, получали эфиры **91а-д.**

В качестве характерного примера приведено описание соединения **91а**; описание спектров соединений **91б-д** приведено в работе [202].

***O*-(6-Метил-2-оксо-2*H*-пиран-4-ил) дифенилтиофосфинат (91а)**. Выход: 308 мг (90%), белый порошок, т. пл. 96-97ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.21 (с, 3H, Me); 5.84 (с, 1H, H-3, пирон); 6.05 (с, 1H, H-5, пирон); 7.48-7.60 (м, 6H, H$_п$, H$_м$, Ph); 7.89-7.94 (м, 4H, H$_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 20.1 (Me); 99.7 (д, C-5, пирон, $^3J_{PC}$ = 6.9 Гц); 101.9 (д, C-3, пирон, $^3J_{PC}$ = 5.6 Гц); 128.9 (д, C$_м$, $^3J_{PC}$ = 13.8 Гц); 131.3 (д, C$_о$, $^2J_{PC}$ = 12.1 Гц); 132.8 (д, C$_п$, $^4J_{PC}$ = 1.7 Гц); 132.9 (д, C$_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 110.4 Гц); 163.5 (д, C-4, пирон, $^2J_{PC}$ = 8.2 Гц); 163.5 (C-6, пирон); 163.6 (C-2, пирон). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 83.6. ИК спектр (KBr): ν = 1732, 1711 (C=O), 1165, 1160 (P-O-C), 627, 614 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 63.09; H, 4.40; P, 8.91; S, 9.28. $C_{18}H_{15}O_3P$. Вычислено, %: C, 63.15; H, 4.42; P, 9.05; S, 9.37.

Получение эфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот 93а-д (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **17**, **22**, **23** (1.0 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл CCl_4 перемешивали 10 мин при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к полученной реакционной смеси добавляли 4-пирон **92** (126 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали 5-10 ч при 50-52°С (см. Схему 2.39). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли диоксан (3 мл), отфильтровывали получившийся осадок (гидрохлорид триэтиламмония). Диоксан удаляли при пониженном давлении. В случае эфиров **93а**,**в**,**д**, к остатку добавляли $CHCl_3$, отфильтровывали непрореагировавший мальтол, хлороформ выливали в гексан, выдерживали смесь 2-3 ч при 0-5°С, декантировали раствор с осадка, полученный порошок сушили в вакууме, получали соответствующие эфиры **93а**,**в**,**д**. В случае эфиров **93б**,**г**, остаток (после удаления диоксана) наносили в толуоле на Al_2O_3, пропускали до полного исчезновения ангидрида халькогенофосфиновой кислоты по ТСХ, меняли элюент на хлороформ, смывали целевой эфир с носителя. Хлороформ упаривали, остаток сушили в вакууме, получали целевые эфиры **93б**,**г**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **93а**; описание спектров соединений **93б-д** приведено в работе [202].

***O*-(2-Метил-4-оксо-4*H*-пиран-3-ил) дифенилфосфинат (93а)**. Выход: 241 мг (74%), белый порошок, т. пл. 152-153°С (Et_2O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.43 (с, 3H, Me); 6.21 (д, 1H, H-5, пирон, $^3J_{HH}$ = 5.8 Гц); 7.42-7.46, 7.51-7.53 (2 м, 7H, $H_п$, $H_м$, Ph; H-6, пирон); 7.98-8.04 (м, 4H, $H_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 16.4 (Me); 116.6 (C-5, пирон); 128.3 (д, $C_м$, $^3J_{PC}$ = 13.4 Гц); 130.5 (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 137.3 Гц); 132.1 (д, $C_о$, $^2J_{PC}$ = 10.7 Гц); 132.5 (д, $C_п$, $^4J_{PC}$ = 1.9 Гц); 138.9 (д, C-3, пирон, $^2J_{PC}$ = 9.9 Гц); 153.6 (C-6, пирон); 159.9 (д, C-2, пирон, $^2J_{PC}$ = 4.2 Гц); 172.7 (C-4, пирон). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 35.5. ИК спектр (KBr): ν = 1602 (C=O), 1157 (P=O), 1142 (P-O-C) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.22; H, 4.61; P, 9.43. $C_{18}H_{15}O_4P$. Вычислено, %: C, 66.26; H, 4.63; P, 9.49.

4.2.6. Удобный путь к функциональным фосфорилированным флавоноидам

Общая методика синтеза халькогенофосфинатов 99а-ж и 101а,б. Смесь вторичных фосфинхалькогенидов **1**, **3**, **5**, **17** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем в смесь добавляли гидроксифлавоны **96-98**, **100** (1.0 ммоль) и перемешивали при 50-52ºC в течение 4-5 ч (см. Схемы 2.41 и 2.42). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали, и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. К остатку добавили бензол (3 мл), смесь перемешивали и образовавшийся осадок (непрореагировавший флавон) отфильтровали. Фильтрат переосаждали в гексан (30 мл) и выдерживали в течение 2-3 ч при 2-3ºC (для появления осадка). Раствор удаляли декантацией и остаток сушили при пониженном давлении с образованием соответствующих халькогенофосфинатов **99а-ж** и **101а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **99а**; описание спектров соединений **99б-ж, 101а**,**б** приведено в работе [227].

4-Оксо-2-фенил-4*H*-хромен-3-ил-дифенилфосфинат (99а). Выход: 350 мг (80%), белый порошок, т. пл. 175-176ºC (гексан). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.20 (д. д, 2H, H-3', H-5', флавон, $^3J_{HH}$ = 8.4 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.5 Гц); 7.31-7.37 (м, 6H, $H_м$, Ph, H-4', H-7, флавон); 7.43-7.47 (м, 3H, $H_п$, Ph, H-8, флавон); 7.61 (д. д, 1H, H-6, флавон, $^3J_{HH}$ = 8.8 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.9 Гц); 7.71 (д, 2H, H-2', H-6', флавон, $^3J_{HH}$ = 7.5 Гц); 7.77, 7.80 (2 д, 4H, $H_о$, Ph, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц); 8.18 (д, 1H, H-5, флавон, $^3J_{HH}$ = 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 117.9 (C-8, флавон); 123.7 (C-10, флавон); 124.9 (C-4', флавон); 126.2 (C-5, флавон); 128.0 (C-3', C-5', флавон); 128.2 (д, $C_м$, Ph, $^3J_{PC}$ = 0.9 Гц); 129.0 (C-2', C-6', флавон); 130.2 (C-1', флавон); 130.8 (C-7, флавон); 131.6 (д, $C_о$, Ph, $^2J_{PC}$ = 10.8 Гц); 131.9 (д, $C_{ипсо}$, Ph, $^1J_{PC}$ = 138.2 Гц); 132.0 (д, $C_п$, Ph, $^4J_{PC}$ = 2.2 Гц); 133.7 (C-6, флавон); 134.3 (д, C-3, флавон, $^3J_{PC}$ = 9.6 Гц); 155.3 (C-9, флавон); 156.6

(д, C-2, флавон, $^2J_{PC}$ = 4.3 Гц); 173.1 (C-4, флавон). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$) δ_P, м. д.: 35.4. ИК спектр (KBr): ν = 3051, 1642, 1615, 1602, 1561, 1491, 1476, 1468, 1445, 1438, 1434, 1387, 1342, 1283, 1241, 1195, 1149, 1127, 1110, 1082, 1071, 1031, 1025, 987, 904, 861, 810, 793, 777, 755, 725, 701, 692, 675, 661, 639, 616, 559, 536, 525, 509, 498, 456, 426, 379 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 73.80; H, 4.32; P, 6.87. $C_{27}H_{19}O_4P$. Вычислено, %: C, 73.97; H, 4.37; P, 7.07.

4.2.7. Окислительное фосфорилирование диацетон-*D*-глюкозы вторичными фосфиналькогенидами в системе CCl_4/Et_3N

Общая методика синтеза халькогенофосфинатов 103а-в. Смесь вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **17** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22^{o}C в течение 10 мин. Затем добавили диацетон-*D*-глюкозу (ДАГ) **102** (1.1 ммоль) и перемешивали (в случае фосфинсульфида **5** ДАГ добавляли порционно, по 0.275 ммоль каждые 6 ч) при 70^{o}C в течение 4-24 ч (см. Схему 2.43). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. Остаток пропускаем через слой Al_2O_3 (~14-15 г, конусная воронка, элюент - толуол), толуол упаривали и остаток перекристаллизовывали из гексана, получая халькогенофосфинаты **103а-в**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **103а**; описание спектров соединений **103б,в** приведено в работе [242].

5-(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуро-[2,3-*d*][1,3]диоксол-6-ил-дифенилфосфинат (103а). Выход: 193 мг (42%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.27, 1.35, 1.38, 1.44 (4 с, 12H, Me, ДАГ); 3.99-4.03 (м, 1H, H-4, ДАГ); 4.11-4.18 (м, 3H, H-5,6, ДАГ); 4.68 (д. д, 1H, H-3, ДАГ, $^3J_{PH}$ = 6.7 Гц, $^3J_{HH}$ = 2.8 Гц); 5.11 (д, 1H, H-2, ДАГ, $^3J_{HH}$ = 3.6 Гц); 5.94 (д, 1H, H-1, ДАГ, $^3J_{HH}$ = 3.6 Гц); 7.42-7.47, 7.50-7.55 (м, 6H, $H_{м,п}$); 7.80-7.85, 7.93-7.98 (м, 4H, $H_о$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 23.5, 24.3, 24.8, 24.9 (4 с, Me, ДАГ); 65.9 (C-6, ДАГ); 70.5 (C-5, ДАГ); 76.5 (д, C-3, ДАГ, $^{2}J_{PC}$ = 6.5 Гц); 79.2 (д, С-4, ДАГ, $^{3}J_{PC}$ = 8.2 Гц); 81.9 (С-2, ДАГ); 103.4 (С-1, ДАГ); 107.4 (С-7, ДАГ); 110.3 (С-8, ДАГ); 126.6, 126.7 (2 д, $C_{м}$, $^{3}J_{PC}$ = 12.9 Гц, $^{3}J_{PC}$ = 13.4 Гц); 127.7 (д, $C_{ипсо}$, $^{1}J_{PC}$ = 131.0 Гц); 129.3, 130.7 (2 д, C_{o}, $^{2}J_{PC}$ = 10.3 Гц); 130.4, 130.6 (2 д, $C_{п}$, $^{4}J_{PC}$ = 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 33.8 (Спектр ЯМР ^{31}P (ТГФ), δ_P, м. д.: 33.0 [275]). ИК спектр (пленка): ν = 3081, 3061, 2989, 2960, 2933, 2855, 1594, 1486, 1455, 1440, 1383, 1373, 1307, 1290, 1254, 1228, 1165, 1131, 1113, 1105, 1076, 1065, 1041, 1023, 998, 958, 945, 914, 887, 865, 842, 789, 730, 695, 646, 563, 545, 520, 448, 376 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 62.43; H, 6.38; P, 6.59. $C_{24}H_{29}O_7P$. Вычислено, %: C, 62.60; H, 6.35; P, 6.73.

Гидролиз бис(2-фенилэтил)селенофосфината 103в. Смесь селенофосфината **103в** (62 мг, 0.108 ммоль) и 77%-й уксусной кислоты (0.573 г) нагревали при 70ºС в течение 5 ч, затем упаривали при комнатной температуре. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/EtOH и получали селенофосфинат монодиацетон-*D*-глюкозы (МАГ) **104**. Выход: 54 мг (92%), белый порошок, т. пл. 139-140ºС (гексан-EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.29, 1.49 (2 с, 6Н, Me, МАГ); 2.32-2.50 (м, 4Н, CH_2P); 2.86-3.05 (м, 4Н, $PhCH_2$); 3.68-3.72, 3.76-3.86 (2 м, 3Н, Н-5,6, МАГ); 4.10 (д. д, 1Н, Н-4, МАГ, $^{4}J_{PH}$ = 9.1 Гц, $^{3}J_{HH}$ = 2.4 Гц); 4.42 (д, 1Н, Н-2, МАГ, $^{3}J_{HH}$ = 3.7 Гц); 5.06 (д. д, 1Н, Н-3, МАГ, $^{3}J_{PH}$ = 14.8 Гц, $^{3}J_{HH}$ = 2.4 Гц); 5.85 (д, 1Н, Н-1, МАГ, $^{3}J_{HH}$ = 3.7 Гц); 7.15-7.18, 7.21-7.24, 7.26-7.32 (3 м, 10Н, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 26.3, 26.6 (2 с, Me, МАГ); 29.0, 29.6 (2 с, $PhCH_2$); 37.0, 37.6 (2 д, CH_2P, $^{1}J_{PC}$ = 57.8 Гц, $^{1}J_{PC}$ = 53.0 Гц); 64.1 (С-6, МАГ); 67.2 (С-5, МАГ); 78.1 (д, С-3, МАГ, $^{2}J_{PC}$ = 6.0 Гц); 80.1 (д, С-4, МАГ, $^{3}J_{PC}$ = 4.7 Гц); 83.9 (С-2, МАГ); 105.1 (С-1, МАГ); 112.6 (С-7, МАГ); 126.7, 126.8 (2 с, $C_{п}$); 128.2, 128.3 (2 с, C_{o}); 128.7, 128.8 (2 с, $C_{м}$); 139.6, 139.7 (2 д, $C_{ипсо}$, $^{3}J_{PC}$ = 14.2 Гц, $^{3}J_{PC}$ = 15.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 109.4 (+ дублет сателлитов, $^{1}J_{PSe}$ = 776.3 Гц). ИК спектр (KBr): ν = 3502, 3376, 3107, 3085, 3063, 3026, 2983, 2935, 1739, 1603, 1584, 1497, 1454, 1423, 1384, 1376, 1350, 1317, 1291, 1259, 1218, 1163, 1135, 1085, 1067, 1036, 1017, 980, 964, 947, 932, 915, 885, 858, 842, 809, 773, 758, 747, 716, 699, 662, 621, 580, 574, 555, 532, 497, 481, 457 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 55.57; H, 6.13; P, 5.59; Se, 14.59. $C_{25}H_{33}O_6PSe$. Вычислено, %: C, 55.66; H, 6.17; P, 5.74; Se, 14.64.

4.2.8. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с тиолами и дитиолами в системе CCl_4/Et_3N

Общая методика синтеза халькогенофосфинатов 113а-р. Смесь вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **22, 54**, **105** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем добавляли тиолы **106-112** (1.0 ммоль) и перемешивали смесь при 20-22ºC в течение 0.5-24 ч (см. Схему 2.49). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. В случае халькогенофосфинатов **113б**,**з-е**,**п**,**р**, к остатку добавляли гексан (2 мл), оставляли на 12 ч при 0-1 ºC, гексановый раствор декантировали с осадка (ангидрид халькогенофосфиновой кислоты), упаривали при пониженном давлении, получали целевые халькогенофосфинаты **113б**,**з-е**,**п**,**р**. В случае халькогенофосфинатов **113а**,**в-ж**,**л-о**, остаток (после удаления 1,4-диоксана) промывали гексаном (3 x 1 мл), сушили в вакууме.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **113а**; описание спектров соединений **113б-р** приведено в работах [272, 273].

***S*-Фенил-дифенилдитиофосфинат (113а) [487].** Выход: 323 мг (99%), белый порошок, т. пл. 59-60ºC (этанол) (лит. данные 57-59 °C). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.21-7.26, 7.31-7.36 (м, 5H, SPh); 7.45-7.53 (м, 6H, H$_м$, H$_п$, Ph); 7.95-8.01 (м, 4H, H$_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 128.8 (д, C$_{ипсо}$, SPh, $^2J_{PC}$ = 5.2 Гц); 128.5 (д, C$_м$, Ph, $^3J_{PC}$ =13.4 Гц); 128.9 (д, C$_м$, SPh, $^3J_{PC}$ = 2.2 Гц); 129.6 (д, C$_п$, SPh, $^4J_{PC}$ = 3.0 Гц); 131.8 (д, C$_о$, Ph, $^2J_{PC}$ =11.2 Гц); 131.9 (д, C$_п$, Ph, $^4J_{PC}$ = 3.0 Гц); 133.6 (д, C$_{ипсо}$, Ph, $^1J_{PC}$ = 83.6 Гц); 136.4 (д, C$_о$, SPh, $^3J_{PC}$ = 3.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 65.5 (Лит. [487] 65.3). ИК спектр (KBr): ν = 653 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.11; H, 4.59; P, 9.21; S, 19.48. $C_{18}H_{15}PS_2$. Вычислено, %: C, 66.23; H, 4.63; P, 9.49; S, 19.65.

Общая методика синтеза халькогенофосфинатов 115а-д. Смесь вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **22**, **54**, **105** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем добавили дитиол **114** (117 мг, 0.5 ммоль) и перемешивали смесь при 20-22ºC в течение 1-1.5 ч (см. Схему 2.50). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. Остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали соответствующие халькогенофосфинаты **115а-д.**

В качестве характерного примера приведено описание соединения **115а**; описание спектров соединений **115б-д** приведено в работах [272, 273].

4-4-[Дифенилтиофосфорил)сульфанил]феноксифенил-дифенил-дитиофосфинат (115а). Выход: 327 мг (98%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 6.82 (м, 4H, H-3,5, SC_6H_4, $^3J_{HH}$ = 8.6 Гц); 7.30 (2 д, 4H, H-2,6, SC_6H_4, $^3J_{HH}$ = 8.6 Гц, $^4J_{PH}$ = 1.8 Гц); 7.45-7.55 (м, 12H, $H_м$, $H_п$, Ph); 7.94-7.99 (м, 8H, $H_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 119.5 (C-3,5, SC_6H_4); 121.1 (д, C-1, SC_6H_4, $^2J_{PC}$ = 5.2 Гц); 128.7 (д, $C_м$, Ph, $^2J_{PC}$ = 13.3 Гц); 131.9 (д, $C_о$, Ph, $^3J_{PC}$ = 10.8 Гц); 132.1 (д, $C_п$, Ph, $^4J_{PC}$ = 1.5 Гц); 133.6 (д, $C_{ипсо}$, Ph, $^1J_{PC}$ = 83.5 Гц); 138.3 (д, C-2,6, SC_6H_4, $^3J_{PC}$ = 2.8 Гц); 158.1 (д, C-4, SC_6H_4, $^5J_{PC}$ = 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 66.7. ИК спектр (пленка): ν = 652 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 64.71; H, 4.24; P, 9.16; S, 19.08. $C_{36}H_{28}OP_2S_4$. Вычислено, %: C, 64.84; H, 4.23; P, 9.29; S, 19.24.

Реакция бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида 3 с дитиолом 114 при мольном соотношении 1:1. Смесь бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** (274 мг, 1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем добавили дитиол **114** (117 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали смесь при 20-22ºC в течение 1 ч. По данным ЯМР ^{31}P, реакционная смесь состоит из моно- **116** и дитиоэфира **115б**

диорганилтиофосфиновой кислоты, при этом их содержание составляет 31 и 69% соответственно. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. Остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан. Гексановый раствор декантировали с бесцветного вязкого масла (смесь моно и дитиоэфира), остаток сушили в вакууме. Декантированный раствор представляет собой смесь дитиоэфира и исходного непрореагировавшего дитиола.

4-(4-Сульфанилфенокси)фенил-бис(2-фенилэтил)дитиофосфинат (116). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.9 (д, $PhCH_2$, $^2J_{PC}$ = 3.0 Гц); 36.7 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 46.6 Гц); 118.6 (С-3,5, SC_6H_4); 119.9 (д, С-1, SC_6H_4, $^2J_{PC}$ = 6.5 Гц); 120.6 (С-13,15, SC_6H_4); 125.5 (С-14, SC_6H_4); 126.5 ($C_п$, Ph); 128.2 ($C_о$, Ph); 128.6 ($C_м$, Ph); 131.6 (С-12,16, SC_6H_4); 137.8 (д, С-2,6, SC_6H_4, $^3J_{PC}$ = 3.0 Гц); 140.1 (д, $C_{ипсо}$, Ph, $^3J_{PC}$ = 15.9 Гц); 154.1 (С-11, SC_6H_4); 159.2 (д, С-4, SC_6H_4, $^5J_{PC}$ = 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 75.1.

4.2.9. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с полифункциональными соединениями, содержащими несколько HN-, HO- и HS-групп в различных комбинациях

4.2.9.1. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминоспиртами и аминофенолами: аспекты хемоселективности реакции

Конкурентная реакция 1-бутиламина и 1-бутанола с вторичными фосфинхалькогенидами 3,5 (общая методика). К раствору вторичного фосфинхалькогенида **3, 5** (1.0 ммоль) в CCl_4 (3 мл) добавляли Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль). Смесь перемешивали при 20–25 °С в течение 10 мин. Затем добавляли раствор 1-бутиламина (1.0 ммоль) и 1-бутанола (1.0 ммоль) в CCl_4 (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при 20–25 °С в течение 5 ч (см. Схему 2.52). После завершения реакции (мониторинг

ЯМР ^{31}P), растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент – толуол/Et_2O (10:1), растворитель упаривали, остаток сушили в вакууме.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **117а**; описание спектров соединения **117б** приведено в работе [276].

***N*-Бутиловый амид бис(2-фенилэтил)тиофосфиновой кислоты (117а).** Выход: 283 мг (82%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 0.95 (т, 3H, Me, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц); 1.33–1.38 (м, 2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$); 1.42–1.47 (м, 2H, $NCH_2C\underline{H}_2$); 1.98 (уш. с, 1H, NH); 2.16–2.27 (м, 4H, CH_2P); 2.82–2.89 (м, 2H, CH_2N); 2.97–3.07 (м, 4H, $PhC\underline{H}_2$); 7.24–7.35 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 13.7 (Me); 19.8 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$); 28.5 (д, $Ph\underline{C}H_2$, $^{2}J_{PC}$ = 2.9 Гц); 33.8 (д, $NCH_2\underline{C}H_2$, $^{3}J_{PC}$ = 7.3 Гц); 34.6 (д, CH_2P, $^{1}J_{PC}$ = 62.9 Гц); 41.0 (д, CH_2N, $^{2}J_{PC}$ = 3.4 Гц); 126.2 ($C_{п}$); 128.2 ($C_{м}$); 128.5 ($C_{о}$); 140.8 (д, $C_{ипсо}$, $^{3}J_{PC}$ = 14.4 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -334.9. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 70.5. ИК спектр (пленка): ν = 3060, 3026, 2953, 2928, 2865, 1602, 1496, 1454, 1400, 1211, 1123, 1089, 1031, 950, 906, 846, 749, 699, 611, 554, 496 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 69.71; H, 8.25; N, 4.12; P, 8.73; S, 9.07. $C_{20}H_{28}NPS$. Вычислено, %: C, 69.53; H, 8.17; N, 4.05; P, 8.97; S, 9.28.

Реакция вторичных фосфинхалькогенидов 3, 5, 118 с аминоспиртами 119, 120 (общая методика). Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **118** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 20-22°C в течение 10 мин . Затем добавляли аминоспирт **119**, **120** (1.0 ммоль) и перемешивали смесь при 20-25°C в течение 2–6 ч (см. Схему 2.53). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент – толуол/Et_2O (10:1), растворитель упаривали, остаток сушили в вакууме, получали соответствующие амиды **121а-е**, **124а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **121а**; описание спектров соединения **121б-е**, **124а**,**б** приведено в работе [276].

***N*-(2-Гидроксиэтил)овый амид бис(2-фенилэтил)тиофосфиновой кислоты (121а).** Выход: 233 мг (70%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.17–2.25 (м, 4H, CH_2P); 2.41, 2.43 (уш. с, 2H, OH, NH); 2.93–3.06 (м, 6H, $PhC\underline{H}_2$, NCH_2); 3.66 (т, 2H, OCH_2, $^{3}J_{HH}$ = 5.2 Гц); 7.20–7.23 (м, 6H, $H_{о,п}$); 7.28–7.32 (м, 4H, $H_м$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.8 (д, $Ph\underline{C}H_2$, $^{2}J_{PC}$ = 2.9 Гц); 35.3 (д, CH_2P, $^{1}J_{PC}$ = 63.3 Гц); 43.5 (д, NCH_2, $^{2}J_{PC}$ = 2.4 Гц); 63.0 (д, OCH_2, $^{3}J_{PC}$ = 6.2 Гц); 126.6 ($C_п$); 128.4 ($C_о$); 128.8 ($C_м$); 140.8 (д, $C_{ипсо}$, $^{3}J_{PC}$ = 14.2 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -338.6. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: -338.6. ИК спектр (пленка): ν = 3287, 3059, 3026, 2924, 2863, 1603, 1495, 1451, 1400, 1208, 1109, 1055, 952, 756, 700, 608, 553, 494 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 64.99; H, 7.32; N, 4.25; P, 9.07; S, 9.39. $C_{18}H_{24}NOPS$. Вычислено, %: C, 64.84; H, 7.26; N, 4.20; P, 9.29; S, 9.62.

Реакция вторичных фосфинхалькогенидов 1, **3**, **5**, **17**, **25**, **54**, **105**, **118 с аминофенолами 125-128 (общая методика).** Смесь вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **17**, **25**, **54**, **105**, **118** (1.0 ммоль) и Et_3N (101 мг, 1.0 ммоль) в CCl_4 (3 мл) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем добавляли аминофенол **125-128** (1.0 ммоль) и перемешивали смесь при 20-25ºC в течение 2–4 ч (см. Схему 2.57). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. Для эфиров **129б**,**д**,**ж**,**з**,**к**,**л**, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан. Для эфиров **129а**,**в**,**г**,**е**,**и**, остаток промывали диэтиловым эфиром (2 мл x 7). Сушили продукты **129а-л**.

Gram-scale синтез эфира халькогенофосфиновой кислоты 129к. Смесь вторичного фосфинселенида **5** (964 мг, 3.0 ммоль) и Et_3N (304 мг, 3.0

ммоль) в CCl_4 (9 мл) и 1,4-диоксана (3 мл) перемешивали при 20-22ºC в течение 10 мин. Затем добавляли аминофенол **125** (462 мг, 3.0 ммоль) и перемешивали смесь при 20-25ºC в течение 4 ч (см. Схему 2.58). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Белый твердый осадок (хлорид триэтиламмония) отфильтровали и 1,4-диоксан упаривали при пониженном давлении. Остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали эфир **129к** (выход: 1.19 г, 84%).

В качестве характерного примера приведено описание соединения **129а**; описание спектров соединения **129б-л** приведено в работах [275, 276].

2-Амино-5-нитрофенил-дифенилфосфинат (129а). Выход: 266 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 205–206ºC (промыт Et_2O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 6.68 (уш. с, 2H, NH_2); 6.78 (д, 1H, H_3, OPh, $^3J_{HH}$ = 8.9 Hz); 7.56–7.64 (м, 6H, $H_{м,п}$, PhP); 7.79 (д, 1H, H_4, OPh, $^3J_{HH}$ = 8.9 Гц); 7.96–8.00 (м, 4H, $H_м$, PhP); 8.22 (с, 1H, H_6, OPh). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 113.7 (C_4, OPh); 116.5 (д, C_6, OPh, $^3J_{PC}$ = 3.8 Гц); 122.5 (C_3, OPh); 128.9 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{PC}$ = 13.3 Гц); 130.0 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{PC}$ = 136.2 Hz); 131.5 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{PC}$ = 10.7 Гц); 133.0 (д, $C_п$, PhP, $^4J_{PC}$ = 2.9 Гц); 134.9 (C_5, OPh); 135.4 (д, C_2, OPh, $^3J_{PC}$ = 7.8 Гц); 147.1 (д, C_1, OPh, $^2J_{PC}$ = 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: -307.6 (NH_2); -11.4 (NO_2). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCI_3$), δ_P, м. д.: 34.0. ИК спектр (KBr): ν = 3189, 3058, 2734, 1637, 1593, 1519, 1481, 1439, 1306, 1219, 1193, 1133, 1088, 963, 900, 860, 821, 736, 694, 569, 528 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 61.21; H, 4.35; N, 7.98; P, 8.58. $C_{18}H_{15}N_2O_4P$. Вычислено, %: C, 61.02; H, 4.27; N, 7.91; P, 8.74.

4.2.9.2. Окислительное кросс-сочетание цистеамина с вторичными фосфинхалькогенидами

Реакция вторичных фосфинхалькогенидов 3, 5, 23, 118 с цистеамином 130 (общая методика). К раствору вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **23**, **118** (1.0 ммоль) в CCl_4 (3 мл) добавляли Et_3N

(1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20–25°C в течение 10 мин, затем добавляли цистеамин **130** (1.0 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре (20–25°C) в течение 2–5 ч (см Схему 2.60 и Таблицу 2.1). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент – толуол:эфир (10:1). Выделяли вязкое масло, которое сушили при пониженном давлении.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **131а** и **132а**; описание спектров соединений **131б-г** и **132б-г** приведено в работе [278].

***N*-(2-Сульфанилэтил)амид бис(2-фенилэтил)тиофосфиновой кислоты (131а)** (описан из смеси **131а** и **132а**). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.5 (д, Ph<u>C</u>H_2, $^2J_{PC}$ = 3.1 Гц); 32.6 (д, CH_2S, $^3J_{PC}$ = 4.4 Гц); 35.5 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 63.1 Гц); 39.6 (CH_2N); 126.4 ($C_п$); 128.2 ($C_м$); 128.6 ($C_о$); 140.6 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.7 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -335.7. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 71.4.

2-{[Бис(2-фенилэтил)фосфортиоил]амино}этил бис(2-фенилэтил)фосфинодитиоат (132а) (описан из смеси **131а** и **132а**). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.7, 29.1 (д, Ph<u>C</u>H_2, $^2J_{PC}$ = 2.8 Гц, $^2J_{PC}$ = 3.2 Гц); 32.8 (д, CH_2S, $^3J_{PC}$ = 4.5 Гц); 35.5, 39.3 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 62.7 Гц, $^1J_{PC}$ = 48.9 Гц); 42.4 (CH_2N); 126.5, 126.7 ($C_п$); 128.3, 128.4 ($C_м$); 128.7, 128.8 ($C_о$); 140.1, 140.8 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 15.9 Гц, $^3J_{PC}$ = 14.9 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -337.5. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 71.2, 75.8.

Конкурентная реакция 1-бутиламина и 1-бутантиола с вторичными фосфинхалькогенидами 3, **5.** К раствору вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5** (1.0 ммоль) в CCl_4 (3 мл) добавляли Et_3N (1.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20–25°C в течение 10 мин, затем добавляли раствор 1-бутиламина (1.0 ммоль) и 1-бутантиола (1.0 ммоль) в CCl_4 (1 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент – толуол:эфир (10:1). Полученный продукт сушили при пониженном давлении, получили амиды **117а**,**б**.

4.2.10. Первые примеры реакции Атертона-Тодда в отсутствие оснований

Общая методика синтеза халькогенофосфинатов 70р,**с**, **133а-в.** Смесь вторичных бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогенидов **3**, **5** (1.0 ммоль) и *н*-бутилового и амилового спиртов или фенолов **68**, **69** (1.1 ммоль) в CCl_4 (4 мл) перемешивали при 80-82ºС в течение 74 ч (в случае фосфинсульфида **3**) и 12-22 ч (в случае фосфинселенида **5**) (см. Схему 2.63). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии (Al_2O_3, элюент – гексан : эфир : хлороформ = 10:2:1). Остаток сушили при пониженном давлении, получали целевые халькогенофосфинаты **70р**,**с**, **133а-в**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **133а**; описание спектров соединений **70р**,**с**, **133б,в** приведено в работе [282].

***О*-Пентил-бис(2-фенилэтил)тиофосфинат (133а).** Выход: 94 мг (26%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^{1}Н ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 0.89 (т, 3Н, Me, $^3J_{HH}$ = 6.5 Гц); 1.31-1.34 (м, 4Н, С<u>Н</u>$_2$Me, С<u>Н</u>$_2$Et); 1.59-1.63 (м, 2Н, С<u>Н</u>$_2$Pr); 2.16-2.25 (м, 4Н, CH_2P); 2.87-3.98 (м, 4Н, $PhCH_2$); 3.94 (д. т, 2Н, OCH_2, $^3J_{HH}$ = 6.8 Гц, $^3J_{PH}$ = 8.8 Гц); 7.16-7.21, 7.26-7.29 (м, 10Н, Ph). Спектр ЯМР ^{13}С ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 13.5 (Me); 21.8 (<u>С</u>Н$_2$Me); 27.4 (<u>С</u>Н$_2$Et); 28.4 (д, Ph<u>С</u>Н$_2$, $^2J_{PC}$ = 2.2 Гц); 29.8 (д, <u>С</u>Н$_2$Pr, $^3J_{PC}$ = 6.5 Гц); 35.8 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 68.1 Гц); 64.6 (д, OCH_2, $^2J_{PC}$ = 6.9 Гц); 126.0 ($C_{п}$); 127.8 ($C_{о}$); 128.2 ($C_{м}$); 140.3 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 15.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}Р ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 101.1. ИК спектр (пленка): ν = 1214 (Р–О–С), 612 (Р=S) см$^{-1}$. Найдено, %: С, 69.69; Н, 7.99; Р, 8.13; S, 8.78. $C_{21}H_{29}OPS$. Вычислено, %: С, 69.97; Н, 8.11; Р, 8.59; S, 8.90.

Общая методика синтеза хлорфосфинхалькогенидов 134а-в. Раствор фосфинхалькогенида **3**, **5**, **54** (1 ммоль) в 4 мл CCl_4 продували аргоном и перемешивали при температуре 80ºС в течение 20 (**134а**), 8 (**134б**) и 10 ч (**134в**) (см. Схему 2.65). Растворитель удаляли при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли 0.3 мл гексана, гексановый раствор удаляли декантацией. Процедуру повторяли 8-10 раз. Гексановые вытяжки объединяли и упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме, получали хлорфосфинхалькогениды **134а-в**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **134а**; описание спектров соединений **134б,в** приведено в работе [283].

Бис(2-фенилэтил)тиофосфорилхлорид (134а). Выход: 247 мг (80%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.45-2.64 (м, 4H, CH_2P); 2.97-3.18 (м, 4H, PhCH_2); 7.17-7.31 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 29.1 (д, Ph$\underline{C}H_2$, $^2J_{CP}$ = 3.0 Гц); 42.3 (д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 52.6 Гц); 126.9 ($C_{\textit{п}}$); 128.4 ($C_{\textit{о}}$); 128.9 ($C_{\textit{м}}$); 139.7 (д, $C_{\textit{ипсо}}$, $^3J_{CP}$ = 17.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 100.9. ИК спектр (пленка): ν = 638, 624 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 62.20; H, 5.87; Cl, 11.37; P, 9.95; S, 10.21. $C_{16}H_{18}$ClPS. Вычислено, %: C, 62.23; H, 5.88; Cl, 11.48; P, 10.03; S, 10.38.

4.3. Трехкомпонентная реакция азинов, вторичных фосфинхалькогенидов и электрофильных ацетиленов с участием цвиттер-ионных интермедиатов

4.3.1. Трехкомпонентная реакция азинов, вторичных фосфинхалькогенидов и эфиров ацетиленкарбоновых кислот

4.3.1.1. Трехкомпонентная реакция *C,N*-винилфосфорилирования пиридинов системой вторичные фосфинхалькогениды/эфиры ацетиленкарбоновых кислот

Общая методика синтеза 1,4-дигидропиридинов 139а-т. Смесь пиридина **135-138** (1.1 ммоль), алкилпропиолата **37**, **38** (1.1 ммоль) и вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **17**, **22** (1 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали в течение 3-20 ч при 20-55ºС (см. Схему 3.6). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии. Для соединений **139а-е** использовали силикагель, элюент – гексан:бензол (2:1). Для соединений **139ж-т** использовали Al_2O_3, элюент – гексан:ацетон:хлороформ (14:2:1).

В качестве характерного примера приведено описание соединения **139а**; описание спектров соединений **139б-т** приведено в работах [304, 305].

Метил-(*E*)-3-[4-(дифенилфосфорил)-1(4*H*)-пиридинил]-2-пропеноат (139а). Выход: 292 мг (80%), коричневый порошок, т. пл. 57-58°С (гексан-MeCN). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 3.66 (с, 3H, Me); 4.19 (д. т, 1H, H-4, $^2J_{PH}$ = 19.1 Гц, $^3J_{4\text{-}3,5}$ = 4.3 Гц); 4.86 (д. д. д, 2H, H-3,5, $^3J_{3(5)\text{-}2(6)}$ = 7.5 Гц, $^3J_{3,5\text{-}4}$ = 4.3 Гц, $^3J_{PH}$ = 3.8 Гц); 4.96 (д, 1H, =C<u>H</u>CO, $^3J_{HH}$ = 13.7 Гц); 6.18 (д. д, 2H, H-2,6, $^3J_{2(6)\text{-}3(5)}$ = 7.5 Гц, $^4J_{PH}$ = 3.8 Гц); 7.03 (д, 1H, =CHN, $^3J_{HH}$ = 13.7 Гц); 7.46 (м, 4H, H*м*); 7.51 (м, 2H, H*п*); 7.80 (м, 4H, H*о*). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 39.2 (д, C-4, $^1J_{PC}$ = 70.7 Гц); 51.1 (Me); 91.1 (=<u>C</u>HCO); 102.0 (д, C-3,5, $^2J_{PC}$ = 6.1 Гц); 128.6 (д, C*м*, $^3J_{PC}$ = 11.6 Гц); 128.9 (C-2,6); 130.4 (д, C*ипсо*, $^1J_{PC}$ = 94.4 Гц); 131.8 (д, C*о*, $^2J_{PC}$ = 8.4 Гц); 132.1 (д, C*п*, $^4J_{PC}$ = 2.8 Гц); 143.6 (=CHN); 168.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -251.4. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 27.6. ИК спектр (KBr): ν = 1692, 1685 (C=O), 1635, 1620 (C=C), 1181 уш. с (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 68.86; H, 5.56; N, 3.75; P, 8.29. $C_{21}H_{20}NO_3P$. Вычислено, %: C, 69.03; H, 5.52; N, 3.83; P, 8.48.

Общая методика синтеза 1,2-дигидропиридинов 141а-в. Раствор пиридина **135**, **136** (1.1 ммоль), алкилпропиолата **37**, **38** (1.1 ммоль) и вторичного фосфиноксида **1** (1 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали в течение 7-15 ч при 50-55°С (см. Схему 3.9). После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на Al_2O_3, элюент – гексан:ацетон:хлороформ (14:2:1), элюент удаляли при пониженном давлении, остаток переосаждали из бензола в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **141а**; описание спектров соединений **141б,в** приведено в работе [311].

Метил-(*E*)-3-[2-(ди(2-фенилэтил)фосфорил)-1(2*H*)-пиридинил]-2-пропеноат (141a). Выход: 341 мг (81%), коричневый порошок, т. пл. 130-131ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.97-2.28 (м, 4H, CH_2P); 2.99 (м, 4H, $PhCH_2$); 3.71 (с, 3H, OMe); 4.86 (д. д, 1H, H-2, $^3J_{2\text{-}3}$ = 6.5 Гц, $^2J_{PH}$ = 10.4 Гц); 5.29 (д, 1H, >NCH=, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц); 5.31 (д. д, 1H, H-5, $^3J_{5\text{-}4}$ = 5.1 Гц, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.5 Гц); 5.48 (м, 1H, H-3); 6.09 (д. д. д, 1H, H-4, $^3J_{4\text{-}3}$ = 9.5 Гц, $^3J_{4\text{-}5}$ ≈ $^4J_{4\text{-}P}$ = 5.1 Гц); 6.32 (д, 1H, H-6, $^3J_{6\text{-}5}$ = 7.5 Гц); 7.19-7.35 (м, 10H, Ph); 7.39 (д, 1H, =C<u>H</u>CO_2Me, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.7, 28.3 (2 д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 55.6 Гц, $^1J_{PC}$ = 53.9 Гц); 27.6, 27.9 (2 д, $PhCH_2$, $^2J_{PC}$ = 3.9 Гц, $^2J_{PC}$ = 3.0 Гц); 51.1 (OCH_3); 58.1 (д, C-2, $^1J_{PC}$ = 66.7 Гц); 92.3 (>NCH=); 106.3 (C-5); 114.5 (C-3); 125.1 (C-4); 126.7 ($C_п$); 128.2 ($C_о$); 128.8 ($C_м$); 140.7 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 12.2 Гц); 130.9 (C-6); 148.2 (=<u>C</u>HCO_2Me); 168.4 (CO_2Me). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -282.2. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 49.0. ИК спектр (KBr): ν = 3084, 3065, 3027, 3004, 2945, 2936, 2867, 1699, 1615, 1568, 1496, 1454, 1430, 1409, 1362, 1344, 1334, 1300, 1264, 1235, 1226, 1190, 1156, 1028, 1002, 979, 962, 940, 935, 916, 844, 831, 815, 787, 761, 745, 722, 708, 701, 693, 621, 578, 568, 546, 532, 497, 459, 430 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 71.05; H, 6.65; N, 3.55; P, 7.19. $C_{25}H_{28}NO_3P$. Вычислено, %: C, 71.24; H, 6.70; N, 3.32; P, 7.35.

Трехкомпонентная реакция пиридина 135, диэтилацетилендикарбоксилата 142 и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида 5. Смесь пиридина **135** (79 мг, 1 ммоль), диэтилацетилендикарбоксилата **142** (170 мг, 1 ммоль) и вторичного фосфинселенида **5** (323 мг, 1 ммоль) в MeCN (4 мл) перемешивали при температуре 20-22ºC в течение 1 ч (см. Схему 3.11). По данным ЯМР ^{31}P реакционная смесь содержала два фосфорорганических продукта: (*E*)-N-этенил-1,4-дигидропиридин **143** и моноаддукт **144** в соотношении 1:3. Реакционную смесь упаривали при уменьшенном давлении, продукты **143** и **144** выделяли индивидуально методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – гексан:бензол (2:1).

Диэтил-(*E*)-2-[4-(ди(2-фенилэтил)селенофосфорил)-1(4H)-пиридинил]-2-бутендиоат (143). Выход: 91 мг (17%), вязкий продукт.

Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.23 (т, 6H, $OCH_2\underline{Me}$, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц); 2.11, 2.30 (м, 4H, CH_2P); 2.94 (м, 4H, $PhCH_2$); 3.62 (д. т, 1H, H-4, $^{2}J_{PH}$ = 18.1 Гц, $^{3}J_{4\text{-}3(5)}$ = 4.7 Гц); 4.11 (к, 2H, $OC\underline{H}_2Me$, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц); 4.36 (кв, 2H, $OC\underline{H}_2Me$, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц); 5.13 (д. д. д, 2H, H-3,5, $^{3}J_{3(5)\text{-}2(6)}$ = 8.0 Гц, $^{3}J_{3(5)\text{-}4}$ = 4.7 Гц, $^{3}J_{PH}$ = 3.6 Гц); 5.21 (с, 1H, $=C\underline{H}CO_2Et$); 6.33 (д. д, 2H, H-2,6, $^{3}J_{3(5)\text{-}2(6)}$ = 8.0 Гц, $^{4}J_{PH}$ = 4.5 Гц); 7.18 (м, 6H, $H_{о}$, $H_{п}$); 7.26 (м, 4H, $H_{м}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 13.4, 13.9 ($OCH_2\underline{Me}$); 28.3 (д, CH_2P, $^{1}J_{CP}$ = 39.2 Гц); 28.8 (д, $PhCH_2$, $^{2}J_{CP}$ = 2.3 Гц); 39.3 (д, C-4, $^{1}J_{CP}$ = 42.2 Гц); 59.9, 62.4 ($O\underline{C}H_2Me$); 93.7 (N-C=); 103.4 (д, C-3,5, $^{2}J_{CP}$ = 5.6 Гц); 126.2 ($C_{п}$); 126.6 (д, C-2,6, $^{3}J_{CP}$ = 7.8 Гц); 127.9 ($C_{о}$); 128.3 ($C_{м}$); 140.1 (д, $C_{ипсо}$, $^{3}J_{CP}$ = 12.9 Гц); 145.8 ($=\underline{C}HCO_2Et$); 163.3, 165.5 ($\underline{C}O_2Et$). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -255.0. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 43.5 (+ дублет сателлитов, $^{1}J_{PSe}$ = 710.2 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -421.9 (д, $^{1}J_{PSe}$ = 710.2 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 1786, 1740, 1684 (C=O), 1624, 1590 (C=C), 488 (P=Se) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 60.86; H, 5.93; N, 2.42; P, 5.29; Se, 13.68. $C_{29}H_{34}NO_4PSe$. Вычислено, %: C, 61.05; H, 6.01; N, 2.46; P, 5.43; Se, 13.84.

Диэтил-(*E*)-2-(ди(2-фенилэтил)селенофосфорил)-2-бутендиоат (144). Выход: 310 мг (63%), вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.30 (т, 6H, $OCH_2\underline{Me}$, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Гц); 2.27, 2.52 (м, 4H, CH_2P); 2.78, 3.01 (м, 4H, CH_2Ph); 4.23, 4.31 (к, 4H, $OC\underline{H}_2Me$, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Гц); 7.20 (д, 1H, CH=, $^{3}J_{HP}$ = 21.3 Гц); 7.16-7.26 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 14.0, 14.1 ($OCH_2\underline{Me}$); 29.0 (д, CH_2Ph, $^{2}J_{CP}$ = 1.9 Гц); 32.9 (д, PCH_2, $^{1}J_{CP}$ = 44.9 Гц); 61.8, 62.7 ($Me\underline{C}H_2O$); 126.6 ($C_{п}$); 128.4, 128.7 ($C_{о}$, $C_{м}$); 139.1 (д, P-C=, $^{1}J_{CP}$ = 43.8 Гц); 140.3 (д, $C_{ипсо}$, $^{3}J_{CP}$ = 17.0 Гц); 141.8 (д, CH=, $^{2}J_{CP}$ = 10.2 Гц); 163.5 (д, $O=\underline{C}$-CH=, $^{3}J_{CP}$ = 20.6 Гц); 165.6 (д, $O=\underline{C}$-C(P)=, $^{2}J_{CP}$ = 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 41.3 (+ дублет сателлитов, $^{1}J_{PSe}$ = 758.7 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -417.8 (д, $^{1}J_{PSe}$ = 758.7 Гц). ИК спектр (пленка): ν = 1726 (C=O), 1621, 1603 (C=C), 472 (P=Se) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 58.47; H, 5.89;

P, 6.18; Se, 15.92. $C_{24}H_{29}O_4PSe$. Вычислено, %: C, 58.66; H, 5.95; P, 6.30; Se, 16.07.

Трехкомпонентная реакция пиридина 135, дифенилфосфиноксида 17 и диэтилацетилендикарбоксилата 142. Смесь пиридина **135** (79 мг, 1.0 ммоль), диэтилацетилендикарбоксилата **142** (170 мг, 1.0 ммоль) и дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 50–52°C в течение 2 ч (см. Схему 3.12). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток пропускали в $CHCl_3$ через небольшой слой Al_2O_3, упаривали хлороформенный раствор в вакууме, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан. Получили 0.186 г (65%) диэтил 2,3-бис(дифенилфосфорил)бутандиоат **145**. Коричневый порошок, т. пл. 206-208°C (переосажден из CCl_4 в гексан). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 0.63 (т, 6H, OCH$_2$<u>Me</u>, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 3.19-3.27, 3.37-3.45 (4 м, 2H, OC<u>H</u>$_2$Me); 4.69 (д, 2H, $^2J_{PH}$ = 4.1 Гц); 7.32-7.36, 7.41-7.45, 7.53-7.59, 7.63-7.68, 8.04-8.08 (м, 20H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 12.5 (OCH$_2$<u>Me</u>); 47.7-48.7 (м, <u>C</u>HP); 60.8 (O<u>C</u>H$_2$Me); 127.4, 128.1 (2 м, $C_м$, PhP); 130.7, 131.4, 131.6 (м, $C_о$, $C_п$, PhP); 130.5, 131.9 (2 д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{PC}$ = 99.2 Гц, $^1J_{PC}$ = 100.3 Гц); 167.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 30.7. Найдено, C, 66.72; H, 5.68; P, 10.55. $C_{32}H_{32}O_6P_2$. Вычислено, %: C, 66.90; H, 5.61; P, 10.78.

Реакция пиридина 135 с диэтилацетилендикарбоксилатом 142. Смесь пиридина **135** (79 мг, 1.0 ммоль) и диэтилацетилендикарбоксилата **142** (340 мг, 2.0 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 5 мин (см. Схему 3.14). Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – бензол:Et_2O – 1:2), получили тетраэтил 9а*H*-хинолизин-1,2,3,4-тетракрбоксилат **150**. Выход: 152 мг (40%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м. д Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.20, 1.31, 1.31, 1.38 (тр, 3H, C<u>H</u>$_3$CH$_2$O, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 4.10–4.41 (м, 8H, MeC<u>H</u>$_2$O); 5.97 (с, 1H, H-9a); 6.78 (тр, 1H, H-8, $^3J_{8-7} \approx {}^3J_{8-9}$ = 6.6 Гц); 7.47 (д. д, 1H, H-7, $^3J_{7-6}$ = 9.7 Гц, $^3J_{7-8}$ = 6.6 Гц); 7.50 (д, 1H, H-9, $^3J_{9-8}$ = 6.6 Гц); 8.62 (д, 1H, H-6,

$^3J_{6\text{-}7}$ = 9.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 13.8, 13.9, 14.2 ($\underline{C}H_3CH_2O$); 59.7, 60.6, 61.1, 62.3, ($Me\underline{C}H_2O$); 63.8 (C-9a); 92.3 (C-3); 95.2 (C-2); 114.7 (C-8); 123.3 (C-6); 135.8 (C-7); 137.6 (C-9); 142.5 (C-1); 148.9 (C-4); 163.1 (C2-$\underline{C}$O=O); 164.5, 167.6 (C3(4)-$\underline{C}$O=O); 168.3 (C1-$\underline{C}$O=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: –219.2. Найдено, C, 59.90; H, 6.08; N, 3.21. $C_{21}H_{25}NO_8$. Вычислено, %: C, 60.14; H, 6.01; N, 3.34.

4.3.1.2. Трехкомпонентная реакция между 4-метилпиридином, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами

Трехкомпонентная реакция 4-метилпиридина 151 с алкилпропиолатами 37, 38 и вторичными фосфиноксидами 1, 17. К раствору вторичного фосфиноксида **1**, **17** (1.0 ммоль) в 3 мл ацетонитрила добавляли 4-метилпиридин **151** (60.5 мг, 0.65 ммоль), алкилпропиолат **37**, **38** (0.65 ммоль) и перемешивали при температуре 60–62°C в течение через 1.5 ч. Затем добавляли еще 4-метилпиридин **151** (60.5 мг, 0.65 ммоль) и алкилпропиолат **37**, **38** (0.65 ммоль) перемешивали также при 60–62°C в течение 1.5 ч. Растворитель удаляли при уменьшенном давлении. В случае дифенилфосфиноксида **17** остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2, элюент – бензол:1,4-диоксан = 7:1), получали (2*E*)-3-[4-(дифенилфосфорил)-4-метилпиридин-1(4*H*)-ил]проп-2-еноаты **152а**,**б**. В случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **17** остаток в растворе ацетона пропускали через небольшой (8-10 мм) слой Al_2O_3, растворитель удаляли в вакууме, остаток переосаждали из ацетона в гексан, получали (2*E*)-3-{2-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]-4-метилпиридин-1(2*H*)-ил}проп-2-еноаты **154а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **152а** и **154а**; описание спектров соединений **152б** и **154б** приведено в работе [317].

Метил-(2*E*)-3-[4-(дифенилфосфорил)-4-метилпиридин-1(4*H*)-ил]проп-2-еноат (152а). Выход: 152 мг (40%); вязкий продукт вишневого цвета. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.39 (д, 3H, Me–C-4, $^3J_{PH}$ = 13.7 Гц);

3.64 (с, 3Н, OMe); 4.87 (м, 2Н, Н-3,5); 4.94 (д, 1Н, =CHCO, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц); 6.11 (м, 2Н, Н-2,6); 6.99 (д, 1Н, =CHN, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц); 7.44 (м, 6Н, $H_{м,п}$); 7.90 (м, 4Н, $H_о$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 25.3 (Me–C-4); 41.7 (д, С-4, $^1J_{PC}$ = 72.4 Гц); 51.1 (OCH_2); 91.2 (=CHCO); 109.2 (С-3,5); 126.8 (С-2,6); 128.2 (д, $C_о$, $^2J_{PC}$ = 11.1 Гц); 130.5 (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 91.5 Гц); 131.8 (д, $C_п$, $^4J_{PC}$ = 2.4 Гц); 132.2 (д, $C_м$, $^3J_{PC}$ = 7.6 Гц); 143.4 (=CHN); 168.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 29.3. ИК спектр (пленка), ν = 1687 (C=O), 1624, 1609 (C=C), 1169 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 69.49; H, 5.75; N, 3.57; P, 7.88. $C_{22}H_{22}NO_3P$. Вычислено, %: C, 69.65; H, 5.84; N, 3.69; P, 8.16.

Метил-(2*E*)-3-{2-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]-4-метилпиридин-1(2*H*)-ил}проп-2-еноат (154а). Выход: 336 мг (77%), коричневый порошок, т. пл. 89–91°С (переосажден из ацетона в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.78 (д, 3Н, Me-C-4, Py, $^5J_{PH}$ = 4.5 Гц); 1.98-2.18 (м, 4Н, CH_2P); 2.90-3.00 (м, 4Н, CH_2Ph); 3.68 (с, 3Н, OMe); 4.77 (уш. т, 1Н, Н-2, Py, $^2J_{PH} \approx {}^3J_{3\text{-}2}$ = 7.0 Гц); 5.16 (д, 1Н, Н-5, Py, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.8 Гц); 5.18 (с, Н-3); 5.24 (д, 1Н, =CHCO, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц); 6.27 (д, 1Н, Н-6, Py, $^3J_{6\text{-}5}$ 7.8 Гц); 7.16-7.32 (м, 10Н, Ph); 7.37 (д, 1Н, =CHN, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ_C, м. д.: 20.3 (Me-C-4), 27.2, 27.6 (д, CH_2Ph, $^2J_{PC}$ = 3.6 Гц), 27.3, 27.8 (2 д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 55.1 Гц, $^1J_{PC}$ = 53.1 Гц); 50.7 (OMe); 57.8 (С-2, Py); 91.7 (=CHCO); 108.9 (С-3,5, Py); 109.4 (С-3,5, Py); 126.1, 126.3 ($C_п$); 127.8, 128.3, 128.4 ($C_{о,м}$); 130.4 (С-6, Py); 133.3 (д, С-4, Py, $^1J_{PC}$ = 7.8 Гц); 140.5, 140.6 (2 д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 13.2 Гц, $^3J_{PC}$ = 11.6 Гц); 147.7 (=CHN); 168.2 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -281.8. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 49.7. ИК спектр (пленка), ν = 1695 (C=O), 1620 (C=C), 1156 (P=O) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 71.50; H, 7.11; N, 3.15; P, 7.06. $C_{26}H_{30}NO_3P$. Вычислено, %: C, 71.71; H, 6.94; N, 3.22; P, 7.11.

Реакция 4-метилпиридина 151 с алкилпропиолатами 37, 38 (общая методика). Смесь 4-метилпиридина **151** (93 мг, 1.0 ммоль) и алкилпропиолата **37**, **38** (2.0 ммоль) в 3 мл ацетонитрила перемешивали при температуре 60–62 °С в течение 11 ч (до исчезновения полосы поглощения тройной связи 2112 см$^{-1}$ в ИК спектрах реакционной смеси). Растворитель удаляли при уменьшенном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент – бензол/Et_2O, 1 : 2. Получали алкил-(*E*)-4-[1-[(*E*)-3-метокси-3-оксо-1-пропенил]-4(1*H*)-пиридинилиден]-2-бутеноаты **153а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **153а**; описание спектров соединения **153б** приведено в работе [317].

Метил-(2*E*)-4-{1-[(1*E*)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]пиридин-4(1*H*)-илиден}бут-2-еноат (153а). Выход: 41 мг (16%); темно-красный порошок, т. пл. 118–120°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.71 (с, 3H, OMe); 3.73 (с, 3H, OMe); 5.46 (д, 1H, H-1', $^3J_{2'-1'}$ = 13.9 Гц); 5.57 (д, 1H, H-3', $^3J_{3'-4'}$ = 12.5 Гц); 5.66 (д, 1H, H-5', $^3J_{5'-4'}$ = 14.7 Гц); 5.97 (д. д, 1H, H-3(5), $^3J_{3(5)-2(6)}$ = 7.9 Гц, $^4J_{3-5}$ = 2.0 Гц); 6.48 (д. д, 1H, H-5(3), $^3J_{5(3)-6(2)}$ = 7.9 Гц, $^4J_{5-3}$ = 2.0 Гц); 6.59, 6.65 (д, 1H, H-2(6), $^3J_{HH}$ = 7.9 Гц); 7.31 (д, 1H, H-2', $^3J_{2'-1'}$ = 13.9 Гц); 7.63 (д. д, 1H, H-4', $^3J_{4'-3'}$ = 12.5 Гц, $^3J_{4'-5'}$ = 14.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 51.3, 51.3 (OMe); 97.5 (C-2'); 111.2, 117.2 (C-3,5); 111.9 (C-3'); 114.5 (C-5'); 128.4, 129.0 (C-2,6); 137.4 (C-4); 139.9 (C-4'); 142.4 (C-2'); 167.4, 168.6 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -237.7. Найдено, %: C, 64.32; H, 5.82; N, 5.25. $C_{14}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36.

Трехкомпонентная реакция 4-метилпиридина 151 с алкилпропиолатами 37, 38 и вторичными фосфинхалькогенидами 3, **5 (общая методика).** Смесь вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5** (1 ммоль), 4-метилпиридина **151** (102 мг, 1.1 ммоль) и алкилпропиолата **37**, **38** (1.1 ммоль) в 3 мл ацетонитрила перемешивали при температуре 50–52°C в течение 6 ч (в случае вторичного фосфинсульфида **3**), или 4 ч (в случае фосфинселенида **5**). Растворитель упаривали при уменьшенном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии: в случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** – на SiO_2 (элюент – бензол/Et_2O, 7 : 1), элюент упаривали при пониженном давлении, получали (2*E*)-3-{4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]-4-метилпиридин-1(4*H*)-ил}проп-2-еноаты **155а**,**б** и

(2*E*)-3-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]проп-2-еноаты **156а**,**б**. В случае бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** по окончании реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток пропускали в растворе хлороформа через небольшой (9–10 мм) слой Al_2O_3, упаривали хлороформ и получали соответствующие (2*E*)-3-[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]проп-2-еноаты **157а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **155а, 156а** и **157а**; описание спектров соединений **155б, 156б** и **157б** приведено в работе [317].

Метил-(2*E*)-3-{4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]-4-метилпиридин-1(4*H*)-ил}проп-2-еноат (155а). Выход: 113 мг (25%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.50 (д, 3H, Me–C-4, $^3J_{PH}$ = 15.1 Гц); 2.04–2.18 (м, 4H, CH_2P); 2.96 (м, 4H, $C\underline{H}_2Ph$); 3.69 (с, 3H, OMe); 4.98 (м, 2H, H-3,5); 5.16 (д, 1H, =CHCO, $^3J_{транс}$ = 13.6 Гц); 6.35 (м, 2H, H-2,6); 7.21 (м, 11H, Ph, =CHN). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 24.9 ($\underline{Me}$–C-4); 28.2 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 44.7 Гц); 28.8 (д, $\underline{C}H_2Ph$, $^2J_{PC}$ = 2.8 Гц); 41.1 (д, C-4, $^1J_{PC}$ = 50.5 Гц); 50.8 (OMe); 93.8 (=$\underline{C}$HCO); 107.9 (C-3,5); 126.0 ($C_п$); 126.4 (C-2,6); 127.7 ($C_о$); 128.8 ($C_м$); 140.6 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 13.6 Гц); 142.9 (=CHN); 167.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 59.9. ИК спектр (пленка), ν = 1711 (C=O), 1627, 1608 (C=C), 609 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 68.92; H, 6.62; N, 3.05; P, 6.71; S, 6.95. $C_{26}H_{30}NO_2PS$. Вычислено, %: C, 69.16; H, 6.70; N, 3.10; P, 6.86; S, 7.10.

Метил-(2*E*)-3-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]проп-2-еноат (156а). Выход: 147 мг (41%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.17 (м, 4H, CH_2P); 2.79, 2.97 (м, 4H, $C\underline{H}_2Ph$); 3.77 (с, 3H, OMe); 6.85 (д. д, 1H, =CHCO, $^3J_{транс}$ = 16.3 Гц, $^3J_{PH}$ = 19.6 Гц); 7.04 (д. д, 1H, =CHP, $^3J_{транс}$ = 16.3 Гц, $^2J_{PH}$ = 22.1 Гц); 7.16, 7.25 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.4 ($\underline{C}H_2Ph$); 34.1 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 53.3 Гц); 52.4 (OMe); 126.7 ($C_п$); 128.4 ($C_о$); 128.8 ($C_м$); 137.6 (д, =CHP, $^1J_{PC}$ = 65.8 Гц); 138.2 (д, =$\underline{C}$HCO, $^2J_{PC}$ = 5.3 Гц); 140.3 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.3 Гц); 164.9 (д, C=O, $^3J_{PC}$ = 21.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 42.1. ИК спектр (пленка), ν = 1726 (C=O), 1624, 1605 (C=C), 604 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.90; H, 6.52; P, 8.48; S, 9.11. $C_{20}H_{23}O_2PS$. Вычислено, %: C, 67.02; H, 6.47; P, 8.64; S, 8.95.

Метил-(2*E*)-3-[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]проп-2-еноат (157а). Выход: 304 мг (75%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.33 (м, 4H, CH_2P); 2.80, 2.99 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Ph); 3.77 (с, 3H, OMe); 6.78 (д. д, 1H, =CHCO, $^3J_{транс}$ = 16.2 Гц, $^3J_{PH}$ = 20.1 Гц); 7.02 (д. д, 1H, =CHP, $^3J_{транс}$ = 16.2 Гц, $^2J_{PH}$ = 20.1 Гц); 7.17, 7.25 (м, 10H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.9 (<u>C</u>H$_2$Ph); 33.4 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 45.9 Гц); 52.3 (OMe); 126.6 ($C_п$); 128.3 ($C_о$); 128.6 ($C_м$); 135.9 (д, =CHP, $^1J_{PC}$ = 58.2 Гц); 139.1 (д, =<u>C</u>HCO, $^2J_{PC}$ = 6.4 Гц); 139.8 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{PC}$ = 14.4 Гц); 164.5 (д, C=O, $^3J_{PC}$ = 22.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 32.1 (+ дублет сателлитов, $^1J_{PSe}$ = 737.1 Гц). ИК спектр (пленка), ν = 1725 (C=O), 1627 пл, 1606 (C=C), 483 (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 58.98; H, 5.78; P, 7.45; Se, 19.26. $C_{20}H_{23}O_2PSe$. Вычислено, %: C, 59.26; H, 5.72; P, 7.64; Se, 19.48.

4.3.1.3. *C,N*-Винилфосфорилирование хинолинов и изохинолинов системой вторичные фосфинхалькогениды/ эфиры ацетиленкарбоновых кислот

Общая методика синтеза 1,2-дигидрохинолинов 159а-г. Смесь хинолина **158** (1.1 ммоль), алкилпропиолата **37**, **38** (1.1 ммоль) и вторичного фосфиноксида **1**, **17** (1 ммоль) в MeCN (4 мл) перемешивали при температуре 70-72°C в течение 7-19 ч (см. Схему 3.20). По завершении реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на Al_2O_3, элюент – гексан : ацетон : хлороформ (14:2:1). Сырой продукт переосаждали из бензола в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **159а**; описание спектров соединений **159б-г** приведено в работе [326].

Метил-(*E*)-3-[2-(дифенилфосфорил)-1(2*H*)-хинолинил]-2-пропеноат (159а). Выход: 187 мг (45%), белый порошок, т. пл. 165-166°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 3.63 (с, 3H, OMe); 5.14 (д, 1H, =C<u>H</u>CO$_2$Me,

$^3J_{транс}$ = 13.5 Гц); 5.33 (д. д, 1H, H-2, $^2J_{PH}$ = 10.5 Гц, $^3J_{2-3}$ = 6.0 Гц); 5.87 (д. д. д, 1H, H-3, $^3J_{3-2}$ = 6.0 Гц, $^3J_{3-4}$ = 9.4 Гц, $^3J_{PH}$ = 2.7 Гц); 6.48 (д. д, 1H, H-4, $^3J_{4-3}$ = 9.4 Гц, $^4J_{PH}$ = 4.5 Гц); 6.78 (д, 1H, H-8, $^3J_{8-7}$ = 7.3 Гц); 6.89 (д. д, 1H, H-7, $^3J_{7-8}$ = 7.3 Гц, $^3J_{7-6}$ = 7.4 Гц); 6.92 (д, 1H, H-5, $^3J_{5-6}$ = 7.8 Гц); 7.15 (д. д, 1H, H-6, $^3J_{6-5}$ = 7.8 Гц, $^3J_{6-7}$ = 7.4 Гц); 7.37, 7.69 (м, 6H, H$_м$, H$_п$); 7.47, 7.81 (м, 4H, H$_о$); 7.66 (д, 1H, >NCH=, $^3J_{транс}$ = 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl$_3$), δ$_C$, м. д.: 50.9 (OMe); 59.9 (д, C-2, $^1J_{PC}$ = 71.0 Гц); 92.6 (=C<u>H</u>CO$_2$Me); 118.1 (C-8); 120.3 (C-6); 124.2 (C-7); 125.6 (C-4); 127.1 (C-3); 128.4, 128.51 (2 д, C$_м$, $^3J_{PC}$ = 12.1 Гц); 128.53 (C-4); 129.3 (2 д, C$_{ипсо}$, $^1J_{PC}$ = 93.0 Гц); 129.5 (C-5); 131.6, 132.1 (2 д, C$_о$, $^2J_{PC}$ = 9.9 Гц, $^2J_{PC}$ = 8.6 Гц); 132.4, 132.5 (2 д, C$_п$, $^4J_{PC}$ = 2.2 Гц); 139.6 (C-8); 148.2 (>NCH=); 169.0 (CO$_2$Me). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl$_3$), δ$_N$, м. д.: -285.2. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl$_3$), δ$_P$, м. д.: 26.6. ИК спектр (KBr): ν = 3146, 3056, 3010, 2993, 2949, 2848, 1733, 1699, 1695, 1615, 1571, 1501, 1492, 1456, 1436, 1394, 1372, 1334, 1314, 1238, 1192, 1160, 1119, 1101, 1072, 1055, 1043, 1033, 998, 980, 964, 939, 857, 809, 788, 752, 724, 701, 675, 666, 630, 611, 594, 582, 564, 557, 540, 530, 511, 482, 392 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 72.19; H, 5.30; N, 3.25; P, 7.26. $C_{25}H_{22}NO_3P$. Вычислено, %: C, 72.28; H, 5.34; N, 3.37; P, 7.46.

Общая методика синтеза 1,2-дигидроизохинолинов (161а-е и 162а,б). К раствору вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **17** (1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли эфир ацетиленкарбоновой кислоты **37**, **38**, **142** (0.55 ммоль) и изохинолин **160** (0.55 ммоль), перемешивали при 70-72^{o}C в течение 0.5 ч, затем добавляли вторую порцию реагентов: эфир ацетиленкарбоновой кислоты **37**, **38**, **142** (0.55 ммоль) и изохинолин **160** (0.55 ммоль) и перемешивали при 70-72^{o}C еще 1.0-2.5 ч (см. Схемы 3.21 и 3.22). По окончании реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. В случае 1,2-дигидроизохинолинов **161а-г** остаток промывали эфиром (3 мл x 3) и переосаждали из $CHCl_3$ в гексан. В случае 1,2-дигидроизохинолинов **161д,е** после удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии на Al_2O_3, элюент – гексан : ацетон : хлороформ (14:2:1), сырой продукт промывали CCl_4 (1 мл x 2). В случае 1,2-

дигидроизохинолинов **162а**,**б** после удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – бензол : ацетон (2:1), сырой продукт переосаждали из хлороформа в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **161а**; описание спектров соединений **161б-е и 162а**,**б** приведено в работе [326].

Метил-(*E*)-3-[1-(дифенилфосфорил)-2(1*H*)-изохинолинил]-2-пропеноат (161а). Выход: 386 мг (93%), коричневый порошок, т. пл. 225-226°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 3.63 (с, 3H, OMe); 5.05 (д, 1H, =C<u>H</u>CO$_2$Me, $^{3}J_{транс}$ = 13.5 Гц); 5.50 (д, 1H, H-4, $^{3}J_{4\text{-}3}$ = 7.5 Гц); 5.59 (д, 1H, H-1, $^{2}J_{PH}$ = 7.2 Гц); 6.25 (д, 1H, H-3, $^{3}J_{3\text{-}4}$ = 7.5 Гц); 6.64 (д, 1H, H-8, $^{3}J_{8\text{-}7}$ = 7.5 Гц); 6.86 (д, 1H, H-5, $^{3}J_{5\text{-}6}$ = 7.5 Гц); 6.96 (д. д, 1H, H-6, $^{3}J_{6\text{-}5}$ = $^{3}J_{6\text{-}7}$ = 7.5 Гц); 7.15 (д. д, 1H, H-7, $^{3}J_{7\text{-}8}$ = $^{3}J_{7\text{-}6}$ = 7.5 Гц); 7.27 (д, 1H, >NCH=, $^{3}J_{транс}$ = 13.5 Гц); 7.38 (м, 4H, $H_{м}$); 7.49 (м, 2H, $H_{п}$); 7.55, 7.71 (м, 4H, $H_{о}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 50.9 (OMe); 64.4 (д, C-1, $^{1}J_{PC}$ = 65.0 Гц); 91.6 (=<u>C</u>HCO$_2$Me); 110.1 (C-4); 124.6 (C-4a); 125.2 (д, C-5, $^{4}J_{PC}$ = 2.4 Гц); 127.06 (д, C-6, $^{5}J_{PC}$ = 2.2 Гц); 127.13 (д, C-8, $^{3}J_{PC}$ = 3.8 Гц); 128.3, 128.5 (2 д, $C_{м}$, $^{3}J_{PC}$ = 11.3 Гц, $^{3}J_{PC}$ = 11.5 Гц); 128.4 (C-3); 128.9 (д, C-7, $^{4}J_{PC}$ = 2.7 Гц); 128.2, 130.2 (2 д, $C_{ипсо}$, $^{1}J_{PC}$ = 93.1 Гц, $^{1}J_{PC}$ = 90.6 Гц); 131.8, 132.6 (2 д, $C_{о}$, $^{2}J_{PC}$ = 9.3 Гц, $^{2}J_{PC}$ = 8.6 Гц); 132.0 (д, C-8a, $^{2}J_{PC}$ = 3.1 Гц); 132.2, 132.3 (2 д, $C_{п}$, $^{4}J_{PC}$ = 2.9 Гц, $^{4}J_{PC}$ = 3.0 Гц); 147.8 (>NCH=); 168.5 (CO$_2$Me). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.:-280.4. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 27.9. ИК спектр (KBr): ν = 3082, 3055, 3022, 2991, 2949, 2920, 2844, 1694, 1613, 1598, 1568, 1487, 1457, 1438, 1426, 1364, 1341, 1312, 1292, 1266, 1236, 1224, 1186, 1174, 1153, 1119, 1098, 1075, 1045, 997, 967, 926, 856, 839, 818, 798, 771, 754, 727, 714, 701, 631, 585, 578, 567, 560, 545, 518, 506, 492, 475, 432, 406 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 72.28; H, 5.02; N, 3.34; P, 7.36. $C_{25}H_{22}NO_3P$. Вычислено, %: C, 72.28; H, 5.34; N, 3.37; P, 7.46.

Реакция хинолина (изохинолина) 158, **160 с диэтилацетилендикарбоксилатом 142**. Смесь хинолина **158** или изохинолина **160** (129 мг, 1.0 ммоль) и диэтилацетилендикарбоксилата **142**

(340 мг, 2.0 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 20–25°С в течение 5 мин. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – бензол:Et_2O – 1:2), получали тетраэтил пиридо(изо)хинолин-1,2,3,4-тетракрбоксилаты **163, 164**.

Тетраэтил 4а*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-1,2,3,4-тетракарбоксилат (163). Выход: 234 мг (50%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 0.98, 1.22, 1.27, 1.39 (т, 12H, C$\underline{H}_3$CH$_2$O, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 3.98, 4.14, 4.23, 4.36 (кв, 8H, MeC$\underline{H}_2$O, $^2J_{HH}$ = 10.5 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 5.21 (т, 1H, H-4a, $^3J_{4a\text{-}5} \approx {}^4J_{4a\text{-}6}$ = 2.8 Гц); 6.08 (д. д, 1H, H-5, $^3J_{5\text{-}6}$ = 9.5 Гц, $^3J_{5\text{-}4a}$ = 2.8 Гц); 6.60 (д. д, 1H, H-6, $^3J_{6\text{-}5}$ = 9.5 Гц, $^4J_{6\text{-}4a}$ = 2.8 Гц); 7.20 (м, 3H, H-8,9,10); 7.25 (м, 1H, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ$_C$, м. д.: 13.4, 13.8, 13.9, 14.0 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$O); 54.1 (C-4a); 60.7, 61.1, 61.4, 62.0 (Me$\underline{C}$H$_2$O); 111.4 (C-4); 122.3 (C-10); 125.1 (C-6); 126.7 (C-8); 127.3 (C-9); 127.9 (C-7); 128.2 (C-6a); 130.8 (C-2); 131.9 (C-5); 136.7 (C-10a); 138.5 (C-3); 151.4 (C-1); 162.1, 163.2, 163.4, 166.9 ($\underline{C}$O$_2$Et). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ$_N$, м. д.: –276.8. Найдено, C, 64.11; H, 5.75; N, 3.05. $C_{25}H_{27}NO_8$. Вычислено, %: C, 63.96; H, 5.80; N, 2.98.

Тетраэтил 11b*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-1,2,3,4-тетракарбоксилат (164). Выход: 249 мг (53%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.16, 1.23, 1.33, 1.39 (т, 12H, C$\underline{H}_3$CH$_2$O, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 4.14, 4.18, 4.34, 4.38 (кв, 8H, MeC$\underline{H}_2$O, $^2J_{HH}$ = 10.5 Гц, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц); 5.77 (уш. с, 1H, H-11b); 6.46 (д, 1H, H-7, $^3J_{7\text{-}6}$ = 7.2 Гц); 6.47 (д, 1H, H-6, $^3J_{6\text{-}7}$ = 7.2 Гц); 7.02 (м, 1H, H-8); 7.14 (м, 1H, H-11); 7.27 (м, 2H, H-9,10). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ$_C$, м. д.: 13.7, 13.8, 13.9 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$O); 55.1 (C-11b); 60.7, 61.0, 61.4, 62.5 (Me$\underline{C}$H$_2$O); 96.9 (C-3); 111.3 (C-1); 119.4 (C-6); 123.7 (C-8); 123.8 (C-11); 126.0 (C-7); 127.4 (C-9); 128.0 (C-10); 129.8 (C-11a); 130.0 (C-7a); 139.1 (C-2); 147.6 (C-11); 162.3, 163.3, 164.0, 166.8 ($\underline{C}$O$_2$Et). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ$_N$, м. д.: –273.4. Найдено, C, 63.75; H, 5.86; N, 2.91. $C_{25}H_{27}NO_8$. Вычислено, %: C, 63.96; H, 5.80; N, 2.98.

4.3.2. Трехкомпонентные реакции вторичных фосфинхалькогенидов с азинами и ацилацетиленами

4.3.2.1. Электрофильные ацетилены как инициаторы (триггеры) окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами

Синтез 1-(*E*)-этенил-2-дифенилфосфорил-1,2-дигидропиридинов 140а,б, 169а-и (общая методика). К раствору дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли пиридин **135-137**, **165 166** (1.0 ммоль) и электронодефицитный ацетилен **37**, **38**, **167**, **168** (1.0 ммоль), который добавляли тремя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 3–21 ч (см. Схему 3.25). После завершения реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали фосфорилированные 1,2-дигидропиридины **140а**,**б**, **169а-и**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **140а**; описание спектров соединений **140б**, **169а-и** приведено в работе [364].

Метил(2*E*)-3-[2-(дифенилфосфорил)пиридин-1(2*H*)-ил]проп-2-еноат (140а). Выход: 328 мг (90%); бежевый порошок, т. пл. 131–133°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.58 (с, 3H, Me); 4.94 (д. д, 1H, =C<u>H</u>C(O), $^3J_{транс}$ = 13.5 Гц, $^5J_{PH}$ = 1.4 Гц); 5.05 (д. д, 1H, H 5, пиридин, $^3J_{5\text{-}4}$ = 5.4 Гц, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.4 Гц); 5.25 (уш. т, 1H, H-2, пиридин); 5.39 (уш. т, 1H, H-3, пиридин); 5.94 (д. т, 1H, H-4, пиридин, $^4J_{PH}$ = 10.2 Гц, $^3J_{4\text{-}5} \approx {}^3J_{4\text{-}3}$= 5.4 Гц); 6.13 (д, 1H, H-6, пиридин, $^3J_{6\text{-}5}$ = 7.4 Гц); 7.10 (д, 1H, =CHN, $^3J_{транс}$ = 13.5 Гц); 7.44–7.48 (м, 4H, H$_м$, PhP); 7.51–7.57 (м, 2H, H$_п$, PhP); 7.81–7.92 (м, 4H, H$_о$, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ$_C$, м. д.: 50.9 (Me); 61.3 (д, C-2, пиридин, $^1J_{CP}$ = 70.6 Гц); 91.7 (=<u>C</u>HC(O)); 107.1 (C-5, пиридин); 114.3 (C-3, пиридин); 125.7 (C-4, пиридин, $^3J_{CP}$ = 8.1 Гц); 128.4, 128.7 (2 д, C$_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.2 Гц, $^3J_{CP}$ = 11.3 Гц); 128.7 (C-6, пиридин); 130.1 (д, C$_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 89.1 Гц); 131.8, 132.3 (2 д, C$_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 9.2 Гц, $^2J_{CP}$ = 8.8 Гц); 132.4, 132.5 (2 д, C$_п$, PhP, $^4J_{CP}$ = 3.1 Гц, $^4J_{CP}$ = 3.0 Гц); 148.4 (=CHN); 168.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 26.3. ИК спектр (пленка), ν = 3057, 2948, 2226, 1691, 1614, 1550, 1433, 1357, 1256, 1164, 1047, 968, 916, 812, 701, 622, 529 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 68.81; H, 5.40; N, 3.68; P, 8.31. $C_{21}H_{20}NO_3P$. Вычислено, %: C, 69.03; H, 5.52; N, 3.83; P, 8.48.

Синтез 1-(*E*)-этенил-4-дифенилфосфорил-1,4-дигидропиридинов 171а-ж (общая методика). К раствору дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (3 мл), пиридин **135-136**, **165** (1.0 ммоль) и терминальный ацилацетилен **167**, **168** (1.0 ммоль) добавляли тремя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 50–55 °C в течение 5–8.5 ч (см. Схему 3.28). После завершения реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток переосаждали из ацетона в Et_2O с получением 1,4-дигидропиридинов **171а-ж.**

В качестве характерного примера приведено описание соединения **171а**; описание спектров соединений **171б-ж** приведено в работе [364].

(2*E*)-3-[4-(Дифенилфосфорил)пиридин-1(4*H*)-ил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (171а). Выход: 259 мг (63%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 4.23 (д. т, 1H, H-4, пиридин, $^2J_{PH}$ = 19.2 Гц, $^3J_{4\text{-}3} \approx {}^3J_{4\text{-}5}$ = 5.3 Гц); 4.97 (уш. с, 2H, H-3,5, пиридин); 6.15 (д, 1H, =C<u>H</u>C(O), $^3J_{транс}$ = 13.4 Гц); 6.38 (уш. с, 2H, H-2,6, пиридин); 7.32 (д , 1H, =CHN, $^3J_{транс}$ = 13.4 Гц); 7.37–7.43 (м, 2H, $H_м$, PhC(O)); 7.45–7.57 (м, 7H, $H_{м,п}$, PhP; $H_п$, PhC(O)); 7.78–7.84 (м, 4H, $H_о$, PhP); 7.86 (д, 2H, $H_о$, PhC(O), $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 39.2 (д, C-4, пиридин, $^1J_{CP}$ = 69.9 Гц); 96.7 (=<u>C</u>HC(O)); 103.1 (уш. с, C-3,5, пиридин); C-2,6 не были идентифицированы; 127.7 ($C_о$, PhC(O)); 128.3 ($C_м$, PhC(O)); 128.6 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.4 Гц); 130.1 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 94.7 Гц); 131.6 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.5 Гц); 131.9 ($C_п$, PhC(O)); 132.2 (д, $C_п$, PhP, $^4J_{CP}$ = 2.7 Гц); 139.1 ($C_{ипсо}$, PhC(O)); 144.4 (=CHN); 188.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -248.7. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 28.0. ИК спектр (пленка), ν = 3059, 3008, 2922, 1650, 1586, 1458, 1440, 1388, 1308, 1181, 1119, 1021, 823, 753, 699, 617, 538 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 75.67; H, 5.53; N, 3.19; P, 7.37. $C_{26}H_{22}NO_2P$. Вычислено, %: C, 75.90; H, 5.39; N, 3.40; P, 7.53.

Синтез 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов 172а-о (общая методика). Смесь пиридина **135-137**, **165**, **166** (1.0 ммоль), вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5**, **22**, **23**, **54** (1.0 ммоль) и ацилацетилена **167**, **168** (1.0 ммоль) в 3 мл MeCN перемешивали в атмосфере аргона при 20-25°C в течение 1-7 ч (см. Схему 3.30). После завершения реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P) растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент: толуол/Et_2O, 7:1), при этом были выделены аддукты **173а-д** и **174**. Затем SiO_2 промывали Et_2O, сырой продукт переосаждали из CCl_4 в гексан, получали целевые 1,4-дигидропиридины **172а-о**.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **172а, 173а, 174**; описание спектров соединений **172а-о** и **173б-д** приведено в работе [364].

(2*E*)-3-[4-(Дифенилтиофосфорил)пиридин-1(4*H*)-ил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (172а). Выход: 321 мг (75%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 4.53 (д. т, 1H, H-4, пиридин, $^2J_{PH}$ = 16.4 Гц, $^3J_{4\text{-}3} \approx {}^3J_{4\text{-}5}$ = 4.6 Гц); 4.99 (уш. с, 2H, H-3,5, пиридин); 6.19 (д, 1H, =C$\underline{H}$C(O), $^3J_{транс}$ = 13.2 Гц); 6.44 (уш. с, 2H, H-2,6, пиридин); 7.32 (д, 1H, =CHN, $^3J_{транс}$ = 13.2 Гц); 7.42–7.53 (м, 9H, $H_{м,п}$, PhP; $H_{м,п}$, PhC(O)); 7.86–7.92 (м, 6H, $H_о$, PhP; $H_о$, PhC(O)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 42.4 (д, C-4, пиридин, $^1J_{CP}$ = 51.7 Гц); 97.1 (=$\underline{C}$HC(O)); 103.1 (уш. с, C-3,5, пиридин); C-2,6 не были идентифицированы; 127.8 ($C_о$, PhC(O)); 128.3, 128.4 ($C_м$, PhC(O)); 128.6 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.6 Гц); 130.2 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 75.9 Гц); 131.9 ($C_п$, PhC(O)); 132.0, ($C_п$, PhP); 132.1 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 9.1 Гц); 139.1 ($C_{ипсо}$, PhC(O)); 144.3 (=CHN); 188.8 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 44.5. ИК спектр (пленка), ν = 3058, 2922, 2853, 2226, 1685, 1653, 1551, 1481, 1433, 1386, 1360, 1291, 1252, 1217, 1180, 1102, 1047, 1025, 987, 914, 816, 773, 724, 700, 643, 580, 513 см$^{-1}$. Найдено, %:

C, 73.12; H, 5.11; N, 3.14; P, 7.08; S, 7.32. $C_{26}H_{22}NOPS$. Вычислено, %: C, 73.05; H, 5.19; N, 3.28; P, 7.25; S, 7.50.

(2*E*)-3-(Дифенилтиофосфорил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (173a). Выход: 87 мг (25%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 7.47–7.56 (м, 8H, $H_{м,п}$, PhP; $H_м$, PhC(O)); 7.60–7.63 (м, 1H, $H_п$, PhC(O)); 7.78 (д. д, 1H, =CHP, $^{3}J_{транс}$ = 16.2 Гц, $^{2}J_{PH}$ = 21.3 Гц); 7.78–7.84 (м, 4H, H_o, PhP); 8.02–8.05 (м, 2H, H_o, PhC(O)); 8.09 (д. д, 1H, =CHC(O), $^{3}J_{транс}$ = 16.2 Гц, $^{3}J_{PH}$ = 20.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 128.97, 129.09 ($C_{о,м}$, PhC(O)); 129.09 (д, $C_м$, PhP, $^{3}J_{CP}$ = 11.3 Гц); 131.6 (д, C_o, PhP, $^{2}J_{CP}$ = 10.8 Гц); 132.1 (д, $C_п$, PhP, $^{4}J_{CP}$ = 3.0 Гц); 132.2 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^{1}J_{CP}$ = 87.7 Гц); 134.0 ($C_п$, PhC(O)); 136.7 ($C_{ипсо}$, PhC(O)); 137.4 (д, =CHP, $^{1}J_{CP}$ = 77.4 Гц); 140.2 (д, =$\underline{C}$HC(O), $^{2}J_{CP}$ = 5.5 Гц); 188.5 (д, C=O, $^{3}J_{CP}$ = 18.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 36.8.
ИК спектр (пленка), ν = 3056, 2922, 2852, 1667, 1597, 1440, 1326, 1287, 1253, 1179, 1103, 1004, 971, 911, 865, 738, 716, 691, 620, 500 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 72.51; H, 4.85; P, 8.72; S, 9.06. $C_{21}H_{17}OPS$. Вычислено, %: C, 72.40; H, 4.92; P, 8.89; S, 9.20.

3,3-Бис[бис(2-фенилэтил)селенофосфорил]-1-фенилпропан-1-он (174). Выход: 54 мг (7%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.41–2.50, 2.62–2.70, 2.75–2.87 (м, 8H, CH_2P); 2.92–2.96, 3.08–3.19 (м, 8H, $C\underline{H_2}Ph$); 3.93 (т. д, 2H, $CH_2C(O)$, $^{3}J_{PH}$ = 15.7 Гц, $^{3}J_{CH2\text{-}CH}$ = 4.5 Гц); 4.18 (т. т, 1H, CHP, $^{2}J_{PH}$ = 14.3 Гц, $^{3}J_{CH\text{-}CH2}$ = 4.5 Гц); 7.17–7.34 (м, 20H, $H_{о,м,п}$, $CH_2\underline{Ph}$); 7.53–7.57 (м, 2H, $H_м$, PhC(O)); 7.65–7.69 (м, 1H, $H_п$, PhC(O)); 8.08–8.09 (м, 2H, H_o, PhC(O)). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 29.7, 29.8 ($\underline{C}H_2Ph$); 30.6 (т, CHP, $^{1}J_{CP}$ = 27.6 Гц); 33.1, 33.7 (2 д, CH_2P, $^{1}J_{CP}$ = 40.8 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 40.8 Гц); 37.4 ($CH_2C(O)$); 126.7 ($C_п$, $CH_2\underline{Ph}$); 128.5, 128.8 ($C_{о,м}$, $CH_2\underline{Ph}$); 128.6, 129.1 ($C_{о,м}$, PhC(O)); 134.2 ($C_п$, PhC(O)); 135.5 ($C_{ипсо}$, PhC(O)); 140.2, 140.3 (2 д, $C_{ипсо}$, $CH_2\underline{Ph}$, $^{3}J_{CP}$ = 15.9 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 15.9 Гц); 194.9 (т, C=O, $^{3}J_{CP}$ = 4.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 47.8. ИК спектр (пленка), ν = 3067, 3019, 2923, 2853, 1685, 1601, 1528, 1494, 1474, 1454, 1379, 1342, 1217, 1140, 1073, 1034, 1008, 972, 911, 836, 769, 677, 625, 573, 497, 464 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 63.81; H, 5.60; P, 7.83; Se, 20.31. $C_{41}H_{44}OP_2Se_2$. Вычислено, %: C, 63.73; H, 5.74; P, 8.02; Se, 20.44.

Синтез 4-халькогенофосфорилпиридинов 176а-и (общая методика). 1-(*E*)-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридины **171**, **172** (полученные вышеуказанными методами) нагревали при 70–75°C в течение 12–30 ч (см. Схему 3.32). После завершения реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографией на SiO_2. В случае 4-фосфорилдигидропиридинов **176а-г** использовали в качестве элюента смесь этилацетата/этанола (9:1), в случае 4-халькогенофосфорилпиридинов **176д-и** применялась смесь толуол/Et_2O (1:2). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме, сырой продукт переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **176а**; описание спектров соединений **176б-и** приведено в работе [364].

4-(Дифенилфосфорил)пиридин (176а) [488]. Выход: 196 мг (70%); бежевый порошок, т. пл.. 150–152°C (литературные данные: 153–155°C) (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 7.47–7.67 (м, 12H, $H_{о,м,п}$, PhP; H-3,5, пиридин); 8.72–8.75 (м, 2H, H-2,6, пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 125.7 (д, C-3,5, пиридин, $^2J_{CP}$ = 7.7 Гц); 128.8 (д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 12.3 Гц); 130.9 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 105.3 Гц); 132.0 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 10.0 Гц); 132.5 ($C_п$, PhP); 142.1 (д, C-4, пиридин, $^1J_{CP}$ = 96.7 Гц); 150.0 (д, C-2,6, пиридин, $^3J_{CP}$ = 9.5 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -58.9. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 27.6. ИК спектр (пленка), ν = 3056, 2980, 1674, 1584, 1540, 1484, 1437, 1402, 1316, 1256, 1196, 1123, 1073, 1025, 996, 812, 751, 727, 697, 546 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 72.93; H, 5.11; N, 4.94; P, 10.89. $C_{17}H_{14}NOP$. Вычислено, %: C, 73.11; H, 5.05; N, 5.02; P, 11.09.

4.3.2.2. Интернальные ацилацетилены в S_N^HAr реакциях вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами

Синтез 4-(халькогенофосфорил)пиридинов 176а,в,д-ж,и, 186а-д, 187а-в, 188 (общая методика). Раствор пиридина **135**, **137**, **165** (1.1 ммоль), вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **17**, **22**, **25**, **54**, **105**, **118**, **185** (1.0 ммоль) и ацилацетилена **177-180** (1.1 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 70–72°C в течение 20–70 ч (см. Схемы 3.34, 3.35 и 3.37). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (для пиридинов **176а,в**, **186а-в**, **187а-в**: этилацетат; для пиридинов **176д-ж,и**, **186г,д**, **188**: толуол/Et_2O, 1:2), получали целевые 4-(халькогенофосфорил)пиридины **176а,в,д-ж,и**, **186а-д**, **187а-в**, **188** и смесь непрореагировавшего ацетилена **177-180** и халкона **181-184**. Халконы **181**, **182** охарактеризованы (^{1}H ЯМР) из смеси с **177**, **178** (10–15%), тогда как **183**, **184** выделены в виде индивидуальных веществ перекристаллизацией сырого продукта из гексана. В случае вторичных фосфинселенидов **5**, **54** в реакционной смеси также идентифицированы дивинилселениды **222а-г**.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **186а** и **183**; описание спектров соединений **186б-д, 181, 182, 184, 187а-в, 188** приведено в работе [365, 370].

4-[Бис(2-фенилэтил)фосфорил]пиридин (186а). Выход: 228 мг (68%) в MeCN / 258 мг (77%) без растворителя; желтый порошок, т. пл. 81–82°C (переосажден из CCl_4 в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.16, 2.33 (м, 4H, CH_2P); 2.71, 2.98 (м, 4H, PhC<u>H</u>$_2$); 7.09 (м, 4H, H_o); 7.15 (м, 2H, H_n); 7.22 (м, 4H, $H_м$); 7.56 (м, 2H, H-3,5, Py); 8.73 (м, 2H, H-2,6, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.4 (д, Ph<u>C</u>H$_2$, $^2J_{CP}$ = 3.2 Гц); 31.6 (д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 66.5 Гц); 124.4 (д, C-3,5, Py, $^2J_{CP}$ = 7.0 Гц); 126.6 (C_n); 128.1 (C_o); 128.7 ($C_м$); 140.3 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{CP}$ = 13.5 Гц); 141.8 (д, C-4, Py, $^1J_{CP}$ = 84.8 Гц); 150.1 (д, C-2,6, Py, $^3J_{CP}$ = 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -60.2. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$),

δ_P, м. д.: 37.2. ИК спектр (пленка), ν = 3028, 2949, 2864, 1668, 1589, 1542, 1495, 1450, 1404, 1321, 1181, 1127, 1072, 1025, 997, 941, 913, 810, 754, 701, 669, 588, 518 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 75.42; H, 6.56; N, 4.03; P, 9.11. $C_{21}H_{22}NOP$. Вычислено, %: C, 75.21; H, 6.61; N, 4.18; P, 9.24.

(2*E*)-1,3-Дифенилпроп-2-ен-1-он (183) [489]. Выход: 73 мг (35%); белый порошок, т. пл. 78–79°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 7.40, 7.49, 7.56, 7.63 (м, 5H, $H_{о,м,п}$, <u>Ph</u>CH=; 3H, $H_{м,п}$, PhCO; 1H, =CHCO); 7.80 (д, 1H, PhC<u>H</u>=, $^3J_{HH}$ = 15.7 Гц); 8.01 (д, 2H, $H_о$, PhCO, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 122.1 (=<u>C</u>HCO); 128.3 ($C_о$, <u>Ph</u>CH=); 128.4 ($C_о$, <u>Ph</u>CO); 128.6 ($C_м$, <u>Ph</u>CH=); 128.9 ($C_м$, <u>Ph</u>CO); 130.5 ($C_п$, <u>Ph</u>CH=); 132.7 ($C_п$, <u>Ph</u>CO); 134.9 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>CO); 138.2 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>CH=); 144.7 (Ph<u>C</u>H=); 190.4 (C=O). Найдено, %: C, 86.41; H, 5.88. $C_{15}H_{12}O$. Вычислено, %: C, 86.51; H, 5.81.

Восстановление фосфинселенида 176ж до 4-[бис(2-фенилэтил)фосфино]пиридина (189). К раствору фосфинселенида **176ж** (200 мг, 0.5 ммоль) в 6 мл толуола добавляли натрий (120 мг, 5.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона. Выпавший осадок селенида натрия отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали в вакууме, получали целевой фосфин **189**.

4-[Бис(2-фенилэтил)фосфино]пиридин (189). Выход: 152 мг (95%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.08 (м, 4H, CH_2P); 2.70 (м, 4H, PhC<u>H</u>$_2$); 7.17, 7.27 (м, 10H, Ph); 7.37 (м, 2H, H-3,5, Py); 8.56 (м, 2H, H-2,6, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.6 (д, Ph<u>C</u>H$_2$, $^2J_{CP}$ = 14.4 Гц); 32.0 (д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 14.4 Гц); 126.2 ($C_п$); 126.4 (д, C-3,5, Py, $^2J_{CP}$ = 14.8 Гц); 128.1 ($C_о$); 128.5 ($C_м$); 142.0 (д, $C_{ипсо}$, $^3J_{CP}$ = 10.8 Гц); 149.4 (д, C-2,6, Py, $^3J_{CP}$ = 4.4 Гц); 149.6 (д, C-4, Py, $^1J_{CP}$ = 22.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: -22.9. Найдено, %: C, 78.85; H, 6.86; N, 4.25; P, 9.62. $C_{21}H_{22}NP$. Вычислено, %: C, 78.97; H, 6.94; N, 4.39; P, 9.70.

4.3.2.3. Восстановительное введение фосфинхалькогенидов в хинолиновый фрагмент, инициируемое ацилацетиленами

Реакция вторичных фосфиноксидов 1, 17, 185 с хинолинами 158, 190-192 и терминальными ацилацетиленами 167, 168 (общая методика). К раствору вторичного фосфиноксида **1**, **17**, **171** (1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли хинолин **158**, **190-192** (1.2 ммоль) и терминальный ацилацетилен **167**, **168** (1.2 ммоль) тремя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 20–25°С в течение 4.5–17 ч (см. Схему 3.40). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол/этилацетат, 1 : 1) с последующим переосаждением сырого продукта из $CHCl_3$ в гексан. Получали целевые 1,2-дигидрохинолины **193а-и**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **193а**; описание спектров соединений **193б-и** приведено в работе [379].

(2*E*)-3-[2-(дифенилфосфорил)хинолин-1(2*H*)-ил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (193а). Выход: 346 мг (75%); коричневый порошок, т. пл. 175–178°С (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 5.53 (д. д, 1H, H-2, хинолин, $^3J_{2\text{-}3}$ = 5.9 Гц, $^2J_{PH}$ = 11.7 Гц); 5.93 (уш. с, 1H, H-3, хинолин); 6.34 (д, 1H, =C<u>H</u>CO, $^3J_{транс}$ = 12.7 Гц); 6.45 (д. д, 1H, H-4, хинолин, $^3J_{4\text{-}3}$ = 8.2 Гц, $^4J_{4\text{-}P}$ = 3.6 Гц); 6.78 (д, 1H, H-8, хинолин, $^3J_{8\text{-}7}$ = 7.2 Гц); 6.91 (т, 1H, H-7, хинолин, $^3J_{7\text{-}8} \approx {}^3J_{7\text{-}6}$ = 7.2 Гц); 6.98 (д, 1H, H-5, хинолин, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.2 Гц); 7.15 (т, 1H, H-6, хинолин, $^3J_{6\text{-}5} \approx {}^3J_{6\text{-}7}$ = 7.2 Гц); 7.39 (м, 9H, $H_{м,п}$, PhCO; $H_{м,п}$, PhP); 7.71 (м, 4H, $H_о$, PhP); 7.85 (м, 2H, $H_о$, PhCO); 7.93 (д, 1H, =CHN, $^3J_{транс}$ = 12.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 60.0 (д, C-2, хинолин, $^1J_{CP}$ = 71.0 Гц); 98.8 (=<u>C</u>HCO); 117.9 (C-8, хинолин); 120.1 (C-6, хинолин); 124.2 (C-7, хинолин); 125.2 (д, C-4a, хинолин, $^4J_{CP}$ = 3.1 Гц); 126.7 (C-3, хинолин); 127.6 ($C_о$, PhCO); 127.7 (д, C-4, хинолин, $^3J_{CP}$ = 8.4 Гц); 127.9 ($C_м$, PhCO); 128.1, 128.2 (2 д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.4 Гц, $^3J_{CP}$ = 11.6 Гц); 128.5, 129.8 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^{1}J_{CP}$ = 93.1 Гц); 129.2 (C-5, хинолин); 131.2, 131.7 (2 д, C$_{o}$, PhP, $^{2}J_{CP}$ = 8.8 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 9.4 Гц); 131.4 (C$_{п}$, PhCO); 132.1, 132.2 (д, C$_{п}$, PhP, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Гц); 135.9 (C$_{ипсо}$, PhCO); 139.0 (C-8a, хинолин); 148.7 (=CHN); 188.8 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 26.2. ИК спектр (KBr), ν = 3058, 2926, 1646, 1582, 1542, 1493, 1445, 1334, 1305, 1240, 1212, 1181, 1117, 1051, 1022, 969, 915, 731, 700, 664, 539, 502 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 78.26; H, 5.18; N, 3.09; P, 6.50. $C_{30}H_{24}NO_2P$. Вычислено, %: C, 78.08; H, 5.24; N, 3.04; P, 6.71.

Реакция дифенилфосфиноксида 17 с хинолином 158 и бензоилфенилацетиленом 179. К раствору дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли хинолин **158** (193 мг, 1.5 ммоль) и бензоилфенилацетилен **179** (309 мг, 1.5 ммоль) двумя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70–75°C в течение 50 ч (см. Схему 3.41). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол/Et_2O, 1 : 2), получали смесь целевого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорил-1,2-дигидрохинолина **194** и 2,4-бис(дифенилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **195** в соотношении ~ 1.1 : 1 (^{1}H и ^{31}P ЯМР). Последний также практически количественно образуется при нагревании фосфиноксида **17** с хинолином **158** до 70°C в течение 18 ч.

2,4-Бис(дифенилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (195). Выход: 517 мг (97%); белый порошок, т. пл. 175–177°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.12, 2.46 (м, 2H, H-3, хинолин); 3.73 (д. д. д, 1H, H-4, хинолин, $^{2}J_{PH}$ = 9.1 Гц, $^{3}J_{4\text{-}3}$ = 5.8 Гц, $^{3}J_{4\text{-}3}$ = 1.8 Гц); 4.12 (уш. с, 1H, NH); 4.90 (д. д. д, 1H, H-2, хинолин, $^{2}J_{PH}$ = 12.5 Гц, $^{3}J_{2\text{-}3}$ = 2.5 Гц, $^{3}J_{2\text{-}3}$ = 2.8 Гц); 6.05 (д, 1H, H-5, хинолин, $^{3}J_{5\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 6.26 (д. д, 1H, H-6, хинолин, $^{3}J_{6\text{-}5} \approx {}^{3}J_{6\text{-}7}$ = 7.6 Гц); 6.47 (д, 1H, H-8, хинолин, $^{3}J_{8\text{-}7}$ = 8.1 Гц); 6.90 (д. д, 1H, H-7, хинолин, $^{3}J_{7\text{-}8}$ = 8.1 Гц, $^{3}J_{7\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 7.43 (м, 12H, H$_{м,п}$, PhP); 7.65, 7.81 (м, 8H, H$_{o}$, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 22.1 (C-3, хинолин); 38.1 (д. д, C-4, хинолин, $^{1}J_{CP}$ = 68.1 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 12.6 Гц); 47.3 (д, C-1, хинолин, $^{1}J_{CP}$ = 81.3 Гц); 113.3 (д, C-4a, хинолин, $^{2}J_{CP}$ = 5.2 Гц); 115.7 (C-8, хинолин), 116.8 (C-6, хинолин); 127.9 (C-7, хинолин); 128.2, 128.4, 128.6, 128.8 (4 д, C$_{м}$, PhP, $^{3}J_{CP}$ = 11.4 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.6 Гц); 129.8 (д, C$_{ипсо}$, PhP-C-4, $^{1}J_{CP}$ = 158.0 Гц); 129.9 (д, C$_{ипсо}$, PhP-C-2, $^{1}J_{CP}$ = 173.5 Гц); 130.0 (C-5, хинолин), 131.2, 131.3, 131.4, 131.6 (4 д, C$_{о}$, PhP, $^{2}J_{CP}$ = 8.4 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 9.3 Гц); 131.7, 131.9, 132.2 (C$_{п}$, PhP); 144.3 (д. д, C-8a, хинолин, $^{3}J_{C8a\text{-}N\text{-}C2\text{-}P}$ = 8.8 Гц, $^{3}J_{C8a\text{-}C4a\text{-}C4\text{-}P}$ = 4.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 31.4 (PhP–C-2); 32.8 (PhP–C-4). ИК спектр (KBr), ν = 3050, 2914, 2859, 1682, 1487, 1437, 1317, 1253, 1185, 1115, 1029, 998, 917, 827, 732, 705, 637, 570 пл, 540, 522 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 74.10; H, 5.43; N, 2.55; P, 11.40. $C_{33}H_{29}NO_2P_2$. Вычислено, %: C, 74.29; H, 5.48; N, 2.63; P, 11.61.

Реакция вторичных фосфиноксидов 1, **17**, **25 с изохинолинами 160**, **196-198 и терминальными ацилацетиленами 167**, **168 (общая методика)**. К раствору вторичного фосфиноксида **1**, **17**, **25** (1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли изохинолин **160**, **196-198** (1.2 ммоль) и терминальный ацилацетилен **167**, **168** (1.2 ммоль) двумя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 3–12 ч (см. Схему 3.42). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали следующим образом: в случае соединений **199а**,**б**,**е**,**ж**,**к**,**л**, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан; для дигидроизохинолинов **199в**,**д**,**и** к остатку добавляли ацетон (3 мл), осадок отфильтровывали и промывали Et_2O; соединения **199г**,**з** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол/этилацетат, 1 : 1) с последующим переосаждением продукта из $CHCl_3$ в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **199а**; описание спектров соединений **199б-л** приведено в работе [379].

(2*E*)-3-[1-(дифенилфосфорил)изохинолин-2(1*H*)-ил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (199а). Выход: 401 мг (87%); желтый порошок, т. пл. 224–226°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 5.66 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^3J_{4\text{-}3}$ = 7.4 Гц); 5.76 (уш. с, 1H, H-1, изохинолин); 6.17 (д, 1H, =C<u>H</u>CO, $^3J_{транс}$ = 13.0 Гц); 6.40 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^3J_{3\text{-}4}$ = 7.4 Гц); 6.81 (уш. с, 1H, H-8, изохинолин); 6.90 (д, 1H, H-5, изохинолин, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 7.00 (д. д, 1H, H-6, изохинолин, $^3J_{6\text{-}5} \approx {}^3J_{6\text{-}7}$ = 7.6 Гц); 7.15 (д. д, 1H, H-7, изохинолин, $^3J_{7\text{-}8} \approx {}^3J_{7\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 7.41 (м, 10H, $H_{м,п}$, PhP; $H_{м,р}$, PhC(O); =CHN); 7.69 (м, 4H, $H_о$, PhP); 7.77 (м, 2H, $H_о$, PhCO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 65.1 (уш. с, C-1, изохинолин); 98.0 (=<u>C</u>HCO); 110.6 (C-4, изохинолин); 124.6 (C-4a, изохинолин); 125.2 (C-5, изохинолин); 127.2 (C-6,8, изохинолин); 127.8 ($C_о$, <u>Ph</u>CO); ≈128.0 (C-3, изохинолин, перекрыт другими сигналами); 128.2 ($C_м$, <u>Ph</u>CO); 128.3, 128.4 (2 д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.5 Гц, $^3J_{CP}$ = 12.0 Гц); 128.8 (C-7, изохинолин); 129.9 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 95.3 Гц); 131.3 (C-8a, изохинолин); 131.6, 132.1 (2 д, $C_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.5 Гц, $^2J_{CP}$ = 8.9 Гц); 132.2 ($C_п$, PhP); 139.3 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>CO); 148.6 (=CHN); 188.8 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 29.2. ИК спектр (KBr), ν = 2964, 2921, 2875, 2823, 1644, 1575, 1547, 1452, 1435, 1389, 1357, 1311, 1206, 1181, 1117, 1047, 1020, 964, 927, 745, 697, 541 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 77.98; H, 5.12; N, 3.11; P, 6.56. $C_{30}H_{24}NO_2P$. Вычислено, %: C, 78.08; H, 5.24; N, 3.04; P, 6.71.

Реакция вторичного фосфинсульфида 3 с изохинолином 160 и терминальными ацилацетиленами 167, **168 (общая методика).** Раствор вторичного фосфинсульфида **3** (274 мг, 1.0 ммоль), изохинолина **160** (131 мг, 1.1 ммоль) и терминального ацилацетилена **167**, **168** (1.1 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 20–25 °C в течение 3–4 ч. После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол/Et_2O, 7 : 1), получали аддукт **173б**, **201** фосфинсульфида к ацетилену. Затем SiO_2 промывали Et_2O и получали целевые фосфорилированные 1,2-дигидроизохинолины **200а**,**б**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **200а**; описание спектров соединений **200б** и **201** приведено в работе [379].

(2*E*)-3-{1-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]изохинолин-2(1*H*)-ил}-1-фенилпроп-2-ен-1-он (200а). Выход: 272 мг (51%); желтый порошок, т. пл. 81–83°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.12 (м, 4H, CH_2P); 2.75 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Ph); 5.43 (уш. с, 1H, H-1, изохинолин); 6.06 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^3J_{4\text{-}3}$ = 7.5 Гц); 6.48 (д, 1H, =C<u>H</u>CO, $^3J_{транс}$ = 12.9 Гц); 6.67 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^3J_{3\text{-}4}$ = 7.5 Гц); 7.07 (м, 4H, H$_o$, <u>Ph</u>CH$_2$); 7.29 (м, 10H, H$_{м,п}$, <u>Ph</u>CH$_2$; H-5,6,7,8, изохинолин); 7.47 (м, 2H, H$_м$, PhCO); 7.54 (м, 1H, H$_п$, PhCO); 7.74 (д, 1H, =CHN, $^3J_{транс}$ = 12.9 Гц); 7.97 (м, 2H, H$_o$, PhCO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ$_C$, м. д.: 28.7, 29.1 (2 д, <u>C</u>H$_2$Ph, $^2J_{CP}$ = 2.2 Гц, $^2J_{CP}$ = 2.8 Гц); 31.1, 31.2 (2 д, CH$_2$P, $^1J_{CP}$ = 39.7 Гц, $^1J_{CP}$ = 40.1 Гц); 66.5 (д, C-1, изохинолин, $^1J_{CP}$ = 47.9 Гц); 98.7 (=<u>C</u>HCO); 111.5 (C-4, изохинолин); 124.5 (C-4a, изохинолин); 125.4 (C-5, изохинолин); 126.5, 126.6 (C$_п$, <u>Ph</u>CH$_2$); 127.8 (C-6, изохинолин); 127.9 (д, C-7, изохинолин, $^4J_{CP}$ = 2.4 Гц); 128.0 (C$_o$, <u>Ph</u>CO); 128.2, 128.3 (C$_o$, <u>Ph</u>CH$_2$); 128.5 (C$_м$, <u>Ph</u>CO); 128.7, 128.8 (C$_м$, <u>Ph</u>CH$_2$); 128.9 (д, C-8, изохинолин, $^3J_{CP}$ = 3.7 Гц); 129.6 (д, C-3, изохинолин, $^3J_{CP}$ = 2.5 Гц); 130.6 (д, C-8a, изохинолин, $^2J_{CP}$ = 3.0 Гц); 132.0 (C$_п$, <u>Ph</u>CO); 139.2 (C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CO); 140.5, 140.6 (2 д, C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CH$_2$, $^3J_{CP}$ = 12.7 Гц, $^3J_{CP}$ = 12.5 Гц); 149.1 (=CHN); 189.1 (C=O). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ$_N$, м. д.: -272.1. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ$_P$, м. д.: 60.7. ИК спектр (пленка), ν = 3061, 3028, 2923, 2863, 1646, 1578, 1546, 1493, 1452, 1424, 1357, 1313, 1276, 1206, 1123, 1044, 1023, 915, 773, 740, 700, 655, 607, 554 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 76.35; H, 6.13; N, 2.78; P, 5.60; S, 5.77. $C_{34}H_{32}NOPS$. Вычислено, %: C, 76.52; H, 6.04; N, 2.62; P, 5.80; S, 6.01.

Реакция вторичных фосфинхалькогенидов 1, 3, 118 с изохинолином 160 и интернальными ацилацетиленами 179, 180 (общая методика). К раствору вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **118** (1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли изохинолин **160** (193 мг, 1.5 ммоль) и интернальный ацилацетилен **179**, **180** (1.5 ммоль) тремя порциями через равные промежутки времени. Смесь перемешивали в атмосфере аргона при 70–75 °C в течение 45–72 ч (см. Схему 3.44). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) целевые дигидроизохинолины **202а-д** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (для фосфиноксидов **202а**,**б**: толуол/Et_2O, 1 : 2; для фосфинсульфидов **202в**,**г**: толуол/Et_2O, 7 : 1; для фосфинсульфида **202д**: толуол).

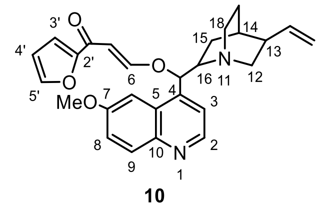
В качестве характерного примера приведено описание соединения **202а**; описание спектров соединений **202б-д** приведено в работе [379].

3-{1-[Бис(2-фенилэтил)фосфорил]изохинолин-2(1*H*)-ил}-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (202а). Выход: 303 мг (51%); вязкий продукт. Продукт представляет собой смесь двух стереоизомеров в соотношении 1.24 : 1 (согласно ^{1}H и ^{31}P ЯМР). Найдено, %: C, 80.77; H, 6.23; N, 2.26; P, 4.97. $C_{40}H_{36}NO_2P$. Вычислено, %: C, 80.92; H, 6.11; N, 2.36; P, 5.22. *E*-изомер (major). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.22 (м, 4H, CH_2P); 2.78 (м, 4H, $C\underline{H}_2Ph$); 5.88 (д, 1H, H-1, изохинолин, $^2J_{PH}$ = 11.3 Гц); 5.96 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^3J_{4\text{-}3}$ = 7.8 Гц); 6.50 (с, 1H, =C<u>H</u>CO); 6.73 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^3J_{3\text{-}4}$ = 7.8 Гц); 7.34 (м, 20H, Ar; H-5,6,7,8, изохинолин); 7.97 (м, 4H, $H_{о,м}$, PhCO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.0, 27.3 (2 д, $\underline{C}H_2Ph$, $^2J_{CP}$ = 3.5 Гц, $^2J_{CP}$ = 4.0 Гц); 28.4, 29.5 (2 д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 54.3 Гц, $^1J_{CP}$ = 53.0 Гц); 62.7 (д, C-1, изохинолин, $^1J_{CP}$ = 64.7 Гц); 102.8 (=<u>C</u>HCO); 107.4 (C-4, изохинолин); 124.0 (C-4a, изохинолин); 124.3 (д, C-5, изохинолин, $^4J_{CP}$ = 1.4 Гц); 125.9, 126.0 ($C_п$, <u>Ph</u>CH_2); 127.5 (д, C-7, изохинолин, $^4J_{CP}$ = 2.6 Гц); 127.6 ($C_о$, <u>Ph</u>CO); 127.8, 127.8, 127.9, 128.3 ($C_{о,м}$, <u>Ph</u>CH_2); 128.3 ($C_м$, <u>Ph</u>CO); 128.3 (C-6, изохинолин); 129.1 (C-8, изохинолин); 129.6 (C-3, изохинолин); 131.1 ($C_{о,м}$, =C(N)<u>Ph</u>); 131.2 (C-8a, изохинолин); 131.8 ($C_п$, <u>Ph</u>CO); 134.3 ($C_{ипсо}$, =C(N)<u>Ph</u>); 134.5 ($C_п$, =C(N)<u>Ph</u>); 139.9 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>CO); 140.9, 141.3 (2 д, $C_{ипсо}$, <u>Ph</u>CH_2, $^3J_{CP}$ = 13.3 Гц, $^3J_{CP}$ = 13.7 Гц); 159.8 (=<u>C</u>(N)Ph); 186.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 53.4. *Z*-изомер (minor). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.22 (м, 4H, CH_2P); 2.89 (м, 4H, $C\underline{H}_2Ph$); 5.63 (д, 1H, H-1, изохинолин, $^2J_{PH}$ = 12.8 Гц); 5.87 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^3J_{4\text{-}3}$ = 7.8 Гц); 6.34 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^3J_{3\text{-}4}$ = 7.8 Гц); 7.31 (м, 20H, Ar; H-5,6,7,8, изохинолин); 8.08 (м, 4H, $H_{о,м}$, PhCO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 26.2, 28.7 (2 д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 55.8 Гц, $^1J_{CP}$ =

56.8 Гц); 27.2, 27.7 (2 д, <u>С</u>H$_2$Ph, $^2J_{CP}$ = 3.5 Гц, $^2J_{CP}$ = 4.0 Гц); 62.5 (д, C-1, изохинолин, $^1J_{CP}$ = 63.6 Гц); 107.5 (=<u>C</u>HCO); 109.4 (C-4, изохинолин); 124.8 (C-4a, изохинолин); 124.8 (C-5, изохинолин); 126.2, 126.4 (C$_п$, <u>Ph</u>CH$_2$); 127.4 (C-7, изохинолин); 127.7, 128.3, 128.5, 128.5 (C$_{о,м}$, <u>Ph</u>CH$_2$); 128.0 (C$_о$, <u>Ph</u>CO); 128.1 (C$_м$, <u>Ph</u>CO); 128.1 (C-6, изохинолин); 128.8 (C-8, изохинолин); 129.5 (C-3, изохинолин); 130.2 (C$_{о,м}$, =C(N)<u>Ph</u>); 131.1 (C-8a, изохинолин); 131.6 (C$_п$, <u>Ph</u>CO); 136.6 (C$_{ипсо}$, =C(N)<u>Ph</u>); 140.0 (C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CO); 140.4, 140.6 (2 д, C$_{ипсо}$, <u>Ph</u>CH$_2$, $^3J_{CP}$ = 13.9 Гц, $^3J_{CP}$ = 14.1 Гц); 158.8 (=<u>C</u>(N)Ph); 188.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl$_3$), δ_P, м. д.: 50.7.

Реакция хинина 203 с дифенилфосфиноксидом 17 и фуроилацетиленом 168. Смесь хинина **203** (129 мг, 0.4 ммоль), дифенилфосфиноксида **17** (81 мг, 0.4 ммоль) и фуроилацетилена **168** (62 мг, 0.52 ммоль) в 2 мл ацетонитрила перемешивали при 20-25 °C в течение 6 ч до полного исчезновения в спектре ЯМР ^{31}P сигнала исходного вторичного фосфиноксида (см. Схема 3.45); растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO$_2$, элюент: этилацетат – EtOH (2:1). Выделяли виниловый эфир хинина **204** и бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанон **205**.

(*E*)-1-(2-Фурил)-3-[(6-метокси-4-хинолинил)(5-винил-1-азабицикло-[2.2.2]окт-2-ил)метокси]-2-пропен-1-он (204).



10

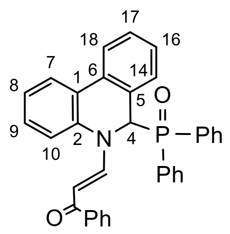
Выход: 89 мг (50%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (CDCl$_3$), δ_H, м.д.: 1.66, 1.81 (2 м, 4H, H-15,17, хинуклидин); 1.88 (м, 1H, H-14, хинуклидин); 2.35 (м, 1H, H-13, хинуклидин); 2.69, 3.17 (2 д. д, 2H, H-12, хинуклидин, $^2J_{HH}$ = 13.8 Гц, $^3J_{HH}$ = 10.7 Гц); 2.79, 3.28 (2 м, 2H, H-18, хинуклидин); 3.29 (м, 1H, H-16, хинуклидин); 4.00 (с, 3H, OMe); 4.96, 4.99 (2 д, 2H, =CH$_2$, $^{транс}J_{HH}$ = 17.4 Гц, $^{цис}J_{HH}$ = 10.2 Гц); 5.74 (д. д. д, 1H, -C<u>H</u>=CH$_2$, $^{транс}J_{HH}$ = 17.4 Гц, $^{цис}J_{HH}$ = 10.2 Гц,

$^3J_{HH}$ = 7.5 Гц); 5.91 (уш. с, 1H, OCH); 6.34 (д, 1H, =CH-C(O), $^{транс}J_{HH}$ = 12.0 Гц); 6.48 (д. д, 1H, H-4′, фурил, $^3J_{4\text{-}3}$ = 3.4 Гц, $^3J_{4\text{-}5}$ = 2.2 Гц); 7.01 (д, 1H, H-3′, фурил, $^3J_{3\text{-}4}$ = 3.4 Гц); 7.29 (д, 1H, H-6, хинолин, $^4J_{6\text{-}8}$ = 2.8 Гц); 7.34 (д, 1H, H-3′, хинолин, $^3J_{3\text{-}2}$ = 4.6 Гц); 7.44 (д. д, 1H, H-8, хинолин, $^3J_{8\text{-}9}$ = 9.0 Гц, $^4J_{8\text{-}6}$ = 2.8 Гц); 7.51 (д, 1H, H-5′, фурил, $^3J_{5\text{-}4}$ = 2.2 Гц); 7.73 (д, 1H, =CHO, $^{транс}J_{HH}$ = 12.0 Гц); 8.08 (д, 1H, H-9, хинолин, $^3J_{9\text{-}8}$ = 9.0 Гц); 8.76 (д, 1H, H-2, хинолин, $^3J_{2\text{-}3}$ = 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м.д.: 22.0 (C-15, хинуклидин); 27.3 (C-17, хинуклидин); 27.7 (C-14, хинуклидин); 39.4 (C-13, хинуклидин); 42.9 (C-18, хинуклидин); 55.9 (OMe); 56.7 (C-12, хинуклидин); 59.6 (C-16, хинуклидин); 83.2 (OCH); 100.7 (C-6, хинолин); 104.4 (=<u>C</u>H-C(O)); 112.3 (C-4′, фурил); 114.8 (=CH_2); 116.4 (C-3′, фурил); 118.6 (C-3, хинолин); 122.1 (C-8, хинолин); 131.7 (C-4, хинолин); 132.2 (C-9, хинолин); 141.2 (-<u>C</u>H=CH_2); 142.2 (C-5, хинолин); 144.7 (C-10, хинолин); 145.9 (C-5′, фурил); 147.5 (C-2, хинолин); 153.3 (C-2′, фурил); 158.3 (C-7, хинолин); 161.1 (=CHO); 178.2 (C=O). Найдено, %: C, 72.81; H, 6.29; N, 6.21. $C_{27}H_{28}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 72.95; H, 6.35; N, 6.30.

Бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанон (205). Выход: 65 мг (31%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.40 (т. д, 2H, CH_2P, $^3J_{PH}$ = 14.6 Гц, $^3J_{HH}$ 5.4 Гц); 4.66 (м, 1H, C<u>H</u>CH_2P); 6.35 (м, 1H, H-4′, фурил); 6.83 (м, 1H, H-3′, фурил); 7.23–7.28 (м, 12H, $H_{м,п}$, Ph); 7.37 (м, 1H, H-5′, фурил); 7.75, 7.86 (м, 8H, $H_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м.д.: 31.9. Найдено, %: C, 70.78; H, 4.95; P, 11.60. $C_{31}H_{26}O_4P_2$. Вычислено, %: C, 70.99; H, 5.00; P, 11.81.

Реакция дифенилфосфиноксида 17 с фенантридином 198 и бензоилацетиленом 167. К раствору дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли фенантридин **206** (179 мг, 1.0 ммоль) и бензолиацетилен **167** (130 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 48 ч (см. Схему 3.46). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

(*E*)-3-(6-(Дифенилфосфорил)фенантридин-5(6*H*)-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (207).



Выход: 450 мг (88%); вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 5.83 (д, 1H, H-4, $^1J_{4\text{-P}}$ = 11.9 Гц); 6.32 (д, 1H, =C<u>H</u>CO, $^3J_{транс}$ = 12.5 Гц); 7.05, 7.18, 7.31, 7.36, 7.42, 7.49, 7.62, 7.76 (м, 18H, Ph; =CHN; H-8,9,10,14,16,17,18); 7.99 (м, 1H, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 63.2 (д, C-4, $^1J_{CP}$ = 70.5 Гц); 99.4 (=<u>C</u>HCO); 119.7, 123.2, 123.7, 125.2, 126.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 129.2, 129.4, 131.5, 131.6, 131.8, 132.1, 132.4, 132.5, 138.5, 139.4 (<u>Ph</u>P, <u>Ph</u>CO, фенатридиновой кольцо); 148.3 (=CHN); 189.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 26.7. ИК спектр (пленка), ν = 3060, 2835, 1962, 1911, 1819, 1647, 1599, 1581, 1541, 1502, 1489, 1439, 1408, 1336, 1310, 1278, 1249, 1215, 1179, 1160, 1116, 1048, 1025, 1013, 970, 909, 857, 803, 753, 729, 698, 647, 614, 570, 546, 508, 468, 435 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 79.60; H, 5.05; N, 2.81; P, 5.71. $C_{34}H_{26}NO_2P$. Вычислено, %: C, 79.83; H, 5.12; N, 2.74; P, 6.05.

4.3.3. К вопросу хемоселективности реакций фенилцианацетилена, вторичных фосфиноксидов и пиридиноидов

Реакция дифенилфосфиноксида 17 с пиридином 135 и фенилцианацетиленом 209. К раствору дифенилфосфиноксида **17** (202 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли пиридин **135** (79 мг, 1.0 ммоль) и фенилцианацетилен **209** (127 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 20 ч (см. Схему 3.51). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

(*Z*)-3-(4-(Дифенилфосфорил)пиридин-1(4*H*)-ил)-3-фенилакрилонитрил (210). Выход: 355 мг (87%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 4.25 (м, 1H, H-4, Py); 4.53 (с, 1H, =C<u>H</u>CN); 4.84 (м, 2H, H-3,5, Py); 6.29 (м, 2H, H-2,6, Py); 7.21, 7.28, 7.36, 7.43, 7.51-7.60 (м, 11H, $H_{м,п}$, PhP; <u>Ph</u>C=); 7.89 (м, 4H, $H_о$, PhP). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 38.7 (д, C-4, Py, $^1J_{CP}$ = 70.1 Гц); 75.9 (=<u>C</u>HCN); 99.9 (д, C-3,5, Py, $^2J_{CP}$ = 6.1 Гц); 117.3 (CN); 128.5, 128.8 (2 д, $C_м$, PhP, $^3J_{CP}$ = 11.3 Гц, $^3J_{CP}$ = 12.2 Гц); 128.9 ($C_о$, PhC=); 130.3 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^1J_{CP}$ = 93.6 Гц); 130.4 (д, C-2,6, Py, $^3J_{CP}$ = 8.9 Гц); 131.2 ($C_м$, PhC=); 131.9 (д, $C_о$, PhP, $^2J_{CP}$ = 8.8 Гц); 132.0 ($C_п$, PhP); 133.4 ($C_{ипсо}$, PhC=); 134.1 ($C_п$, PhC=); 158.0 (Ph<u>C</u>=). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 28.1. ИК спектр (пленка), ν = 3060, 2925, 2851, 2203, 1969, 1900, 1824, 1680, 1586, 1570, 1489, 1430, 1423, 1381, 1313, 1287, 1259, 1192, 1163, 1116, 1074, 1028, 989, 914, 852, 739, 702, 649, 589, 535 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 76.21; H, 5.11; N, 6.80; P, 7.56. $C_{26}H_{21}N_2OP$. Вычислено, %: C, 76.46; H, 5.18; N, 6.86; P, 7.58.

Реакция бис(2-фенилэтил)фосфиноксида 1 с пиридином 135 и фенилцианацетиленом 209. К раствору бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** (258 мг, 1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли пиридин **135** (79 мг, 1.0 ммоль) и фенилцианацетилен **209** (127 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 20–25°C в течение 72 ч (см. Схему 3.52). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, элюент - этилацетат. Выделяли соответствующие фосфорилированные 1,2- **211** и 1,4-дигидропиридины **212**.

(*Z*)-3-(2-(Дифенилэтилфосфорил)пиридин-1(2H)-ил)-3-фенил-акрилонитрил (211). Выход: 46 мг (10%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.17 (м, 4H, CH_2P); 2.92 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Ph); 4.86 (с, 1H, =C<u>H</u>CN); 5.04 (д. д, 1H, H-2, Py, $^2J_{PH}$ = 12.5 Гц, $^3J_{2\text{-}3}$ = 6.4 Гц); 5.34 (д. д. д, 1H, H-5, Py, $^3J_{5\text{-}6}$ = 7.6 Гц, $^3J_{5\text{-}4}$ = 5.1 Гц, $^5J_{PH}$ = 0.7 Гц); 5.44 (м, 1H, H-3, Py); 6.19 (д. д. д, 1H, H-4, Py, $^4J_{PH}$ = 9.4 Гц, $^3J_{4\text{-}5}$ ~ $^3J_{4\text{-}3}$ = 5.1 Гц); 6.83 (д, 1H, H-6, Py, $^3J_{6\text{-}5}$ = 7.6 Гц); 7.16 (м, 4H, $H_м$, CH_2<u>Ph</u>); 7.20 (м, 2H, $H_п$, CH_2<u>Ph</u>); 7.24 (м, 4H, $H_о$, CH_2<u>Ph</u>); 7.41 (м, 2H, $H_о$, <u>Ph</u>C=); 7.49 (м, 1H, $H_п$, <u>Ph</u>C=); 7.51 (м, 2H, $H_п$, <u>Ph</u>C=). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.5, 27.6 (<u>C</u>H$_2$Ph); 27.7, 27.9 (2 д, CH_2P, $^1J_{CP}$ = 51.7

Гц, ${}^{1}J_{CP}$ = 59.3 Гц); 59.1 (д, C-2, Py, ${}^{1}J_{CP}$ = 68.9 Гц); 82.0 (=<u>C</u>HCN); 105.0 (C-5, Py); 113.2 (C-3, Py); 117.7 (CN); 125.9 (д, C-4, Py, ${}^{3}J_{CP}$ = 6.7 Гц); 126.42, 126.43 ($C_п$, CH_2<u>Ph</u>); 127.9, 128.1 ($C_м$, CH_2<u>Ph</u>); 128.66, 128.68 ($C_о$, CH_2<u>Ph</u>); 128.9 ($C_м$, <u>Ph</u>C=); 129.3 ($C_о$, <u>Ph</u>C=); 131.6 ($C_п$, <u>Ph</u>C=); 133.8 (C-6, Py); 134.3 (д, $C_{ипсо}$, <u>Ph</u>C=, ${}^{4}J_{CP}$ = 1.4 Гц); 140.90, 140.91 (д, $C_{ипсо}$, CH_2<u>Ph</u>, ${}^{3}J_{CP}$ = 13.6 Гц, ${}^{3}J_{CP}$ = 12.2 Гц); 164.4 (Ph<u>C</u>=). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -292.1 (Py); -113.7 (CN). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 51.2. ИК спектр (пленка), ν = 3030, 2923, 2855, 2204, 1674, 1635, 1590, 1565, 1494, 1451, 1387, 1261, 1211, 1158, 1066, 1003, 912, 846, 735, 702, 651, 577, 530, 495 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 77.36; H, 6.20; N, 6.09; P, 6.40. $C_{30}H_{29}N_2OP$. Вычислено, %: C, 77.57; H, 6.29; N, 6.03; P, 6.67.

(*Z*)-3-(4-(Дифенилэтилфосфорил)пиридин-1(4*H*)-ил)-3-фенил-акрилонитрил (212). Выход: 241 мг (52%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.18 (м, 4H, CH_2P); 3.00 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Ph); 3.66 (д. т, 1H, H-4, Py, ${}^{2}J_{PH}$ = 22.3 Гц, ${}^{3}J_{4\text{-}3(5)}$ = 4.3 Гц); 4.61 (с, 1H, =C<u>H</u>CN); 4.87 (д. д. д, 2H, H-3,5, Py, ${}^{3}J_{3(5)\text{-}2(6)}$ = 7.7 Гц, ${}^{3}J_{3(5)\text{-}4}$ = 4.3 Гц, ${}^{3}J_{PH}$ = 3.1 Гц); 6.33 (д. д, 2H, H-2,6, Py, ${}^{3}J_{2(6)\text{-}3(5)}$ = 7.7 Гц, ${}^{4}J_{PH}$ = 3.8 Гц); 7.19-7.46 (м, 15H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.1 (д, CH_2P, ${}^{1}J_{CP}$ = 56.5 Гц); 27.4 (<u>C</u>H$_2$Ph); 36.9 (д, C-4, Py, ${}^{1}J_{CP}$ = 65.7 Гц); 77.4 (д, =<u>C</u>HCN, ${}^{6}J_{CP}$ = 1.6 Гц); 100.3 (д, C-3,5, Py, ${}^{2}J_{CP}$ = 5.3 Гц); 117.1 (CN); 126.4 ($C_п$, CH_2<u>Ph</u>); 128.1 ($C_м$, CH_2<u>Ph</u>); 128.6 ($C_о$, CH_2<u>Ph</u>); 128.7 ($C_о$, <u>Ph</u>C=); 129.1 ($C_м$, <u>Ph</u>C=); 130.3 (д, C-2,6, Py, ${}^{3}J_{CP}$ = 7.1 Гц); 131.5 ($C_п$, <u>Ph</u>C=); 133.8 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>C=); 141.1 (д, $C_{ипсо}$, CH_2<u>Ph</u>, ${}^{3}J_{CP}$ = 12.4 Гц); 158.5 (Ph<u>C</u>=). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -256.1 (Py); -117.0 (CN). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 47.7. ИК спектр (пленка), ν = 3062, 3029, 2950, 2925, 2857, 2204, 1679, 1589, 1494, 1449, 1417, 1379, 1312, 1256, 1204, 1158, 1065, 1034, 990, 912, 845, 737, 703, 649, 584, 490, 472, 437 $см^{-1}$. Найдено, %: C, 77.45; H, 6.35; N, 5.98; P, 6.48. $C_{30}H_{29}N_2OP$. Вычислено, %: C, 77.57; H, 6.29; N, 6.03; P, 6.67.

Реакция вторичных фосфиноксидов 1, **17 с изохинолином 160 и фенилцианацетилен 209**. К раствору вторичных фосфиноксидов **1**, **17** (1.0 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли изохинолин **160** (129 мг, 1.0 ммоль) и фенилцианацетилен **209** (127 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 20–25°С в течение 16-20 ч (см. Схему 3.53). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

(*Z*)-3-(1-(Дифенилфосфорил)изохинолин-2(1*H*)-ил)-3-фенил-акрилонитрил (213а). Выход: 425 мг (93%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 4.43 (д, 1H, =C<u>H</u>CN, $^{5}J_{PH}$ = 2.6 Гц); 5.48 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^{3}J_{4\text{-}3}$ = 7.8 Гц); 6.44 (д, 1H, H-1, изохинолин, $^{3}J_{PH}$ = 9.9 Гц); 6.89 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^{3}J_{3\text{-}4}$ = 7.8 Гц); 6.64, 7.00, 7.19, 7.32-7.39, 7.43-7.56 (м, 10H, $H_{м,п}$, Ph; H-5,6,7,8, изохинолин); 7.80 (м, 4H, $H_о$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), $δ_C$, м. д.: 63.3 (д, C-1, изохинолин, $^{1}J_{CP}$ = 69.6 Гц); 74.9 (=<u>C</u>HCN); 109.8 (C-4, изохинолин); 118.6 (CN); 124.5 (C-4a, изохинолин); 124.8 (C-5, изохинолин); 126.9, 127.0 (C-6,8, изохинолин); 128.2 (C-3, изохинолин); 127.9, 128.6 (2 д, $C_м$, PhP, $^{3}J_{CP}$ = 11.2 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.3 Гц); 128.8 ($C_м$, <u>Ph</u>C=); 129.0 (C-7, изохинолин); 129.1 ($C_о$, <u>Ph</u>C=); 129.8 ($C_п$, <u>Ph</u>C=); 130.5 (д, $C_{ипсо}$, PhP, $^{1}J_{CP}$ = 92.1 Гц); 131.9, 132.4 (2 д, $C_о$, PhP, $^{2}J_{CP}$ = 9.1 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 8.8 Гц); 132.1, 132.3 ($C_п$, PhP); 132.6 (д, C-8a, изохинолин, $^{2}J_{CP}$ = 3.4 Гц); 135.5 ($C_{ипсо}$, <u>Ph</u>C=); 162.4 (Ph<u>C</u>=). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), $δ_P$, м. д.: 29.2. Найдено, %: C, 76.21; H, 5.11; N, 6.80; P, 7.56. $C_{30}H_{23}N_2OP$. Вычислено, %: C, 78.59; H, 5.06; N, 6.11; P, 6.76.

(*Z*)-3-(1-(Дифенилэтилфосфорил)изохинолин-2(1*H*)-ил)-3-фенилакрилонитрил (213б). Выход: 457 мг (89%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.76, 1.93, 2.11 (м, 4H, CH_2P); 2.76 (м, 4H, C<u>H</u>$_2$Ph); 5.30 (с, 1H, =C<u>H</u>CN); 5.49 (д, 1H, H-1, изохинолин, $^{1}J_{PH}$ = 10.3 Гц); 5.86 (д, 1H, H-4, изохинолин, $^{3}J_{4\text{-}3}$ = 7.8 Гц); 6.21 (д, 1H, H-3, изохинолин, $^{3}J_{3\text{-}4}$ = 7.8 Гц); 7.03-7.31, 7.46 (м, 19H, Ph; H-5,6,7,8, изохинолин). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), $δ_C$, м. д.: 27.4, 28.0 (д, <u>C</u>H$_2$Ph, $^{2}J_{CP}$ = 3.8 Гц); 28.8, 29.5 (2 д, CH_2P, $^{1}J_{CP}$ = 55.0 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 54.4 Гц); 62.5 (д, C-1, изохинолин, $^{1}J_{CP}$ = 62.4 Гц); 74.8 (=<u>C</u>HCN); 110.2 (C-4, изохинолин); 119.7 (CN); 124.4 (C-6, изохинолин); 125.3 (C-5, изохинолин); 126.4 (C-4a, изохинолин); 126.6, 126.7 ($C_п$, <u>Ph</u>CH$_2$); 126.8 (C-7, изохинолин); 128.0, 128.2 ($C_о$, PhCH$_2$); 128.7 (C-8, изохинолин); 128.8, 128.9 ($C_м$, PhCH$_2$); 129.2 ($C_м$, PhC=); 129.5 (д, C-3, изохинолин, $^5J_{CP}$ = 2.3 Гц); 130.1 ($C_о$, PhC=); 130.9 ($C_п$, PhC=); 131.1 (д, C-8a, изохинолин, $^2J_{CP}$ = 2.6 Гц); 132.8 ($C_{ипсо}$, PhC=); 140.7, 140.8 (д, $C_{ипсо}$, CH$_2$Ph, $^3J_{CP}$ = 13.7 Гц, $^3J_{CP}$ = 12.6 Гц); 161.7 (PhC=). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 50.1. Найдено, %: 79.15; H, 6.13; N, 5.34; P, 5.81. $C_{34}H_{31}N_2OP$. Вычислено, %: C, 79.36; H, 6.07; N, 5.44; P, 6.02.

4.4. Некаталитическое селенилирование ацилацетиленов вторичными фосфинселенидами в воде

Синтез бис(2-ацилвинил)селенидов 217а-г (общая методика). Смесь ацилацетилена **177-180** (2.0 ммоль), вторичного фосфинселенида **5**, **23** (1.0 ммоль) и воды (0.18 мл, 10.0 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 70–72°C в течение 3 ч до полной конверсии исходного вторичного фосфинселенида (^{31}P ЯМР). При этом, в реакционной смеси были идентифицированы соответствующие вторичные фосфиноксиды **5**, **23**: сигнал дифенилфосфиноксида **17** (δ_P 21.7 м. д., $^1J_{PH}$ = 487 Гц) или бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** (δ_P 31.2 м. д., $^1J_{PH}$ = 452 Гц). Реакционную смесь очищали от фосфорорганических побочных продуктов методом колоночной хроматографии (SiO_2, элюент – бензол/Et_2O, 1 : 2), получали смесь непрореагировавшего ацетилена **177-180** и целевого бис(2-ацилвинил)селенида **217а-г**; элюент удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (нейтральный Al_2O_3) путем последовательного промывания смесью гексан/Et_2O (9 : 1) для отделения ацетилена **177-180** и затем хлороформом. Хлороформ упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме, получали целевые бис(2-ацилвинил)селениды **217а-г** в виде смеси *E,Z*- и *Z,Z*-изомеров.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **217а**; описание спектров соединений **217б-г** приведено в работах [385, 386].

Бис(2-ацетил-1-фенилвинил)селенид (217а). Получена смесь *E,Z*- и *Z,Z*-изомеров (1 : 2). Выход 188 мг (51%). Переосаждали из $CHCl_3$ в гексан.

Выпавший *Z,Z*-изомер отфильтровывали и сушили в вакууме. Гексан удаляли при пониженном давлении и остаток, содержащий *E,Z*-изомер дивинилселенида, сушили в вакууме. ***E,Z*-изомер**. Выход: 74 мг (20%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 1.64 (с, 3H, Me (*E*)); 2.28 (с, 3H, Me (*Z*)); 6.63 (с, 1H, =CH (*Z*)); 6.65 (с, 1H, =CH (*E*)); 6.68 (м, 2H, H_o (*E*), PhCSe); 6.91 (м, 2H, H_o (*Z*), PhCSe); 6.98 (м, 2H, $H_м$ (*E*), PhCSe); 7.11 (м, 2H, $H_м$ (*Z*), PhCSe); 7.18 (м, 1H, $H_п$ (*E*), PhCSe); 7.29 (м, 1H, $H_п$ (*Z*), PhCSe). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), $δ_C$, м. д.: 29.5 (Me (*E*)); 30.2 (Me (*Z*)); 126.4 (=CH (*Z*)); 127.7 ($C_м$ (*E*), PhCSe); 128.0 ($C_м$ (*Z*), PhCSe); 128.2 ($C_п$ (*Z*), PhCSe); 128.3 (C_o (*Z*), PhCSe); 128.6 ($C_п$ (*E*), PhCSe); 129.0 (C_o (*E*), PhCSe); 134.2 (=CH (*E*)); 138.8 ($C_{ипсо}$ (*E*), PhCSe); 140.2 ($C_{ипсо}$ (*Z*), PhCSe); 151.1 (Ph<u>C</u>Se (*E*)); 158.6 (Ph<u>C</u>Se (*Z*)); 196.5 (C=O (*Z*)); 199.0 (C=O (*E*)). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), $δ_{Se}$, м. д.: 663.6. ИК спектр (пленка), ν = 3061, 3024, 2954 пл, 2924, 2855, 1659, 1542, 1487, 1447, 1360, 1317, 1230, 1180, 1102, 1078 пл, 1025, 983, 910, 840, 733, 699 пл, 649, 554 пл, 529 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 64.85; H, 5.04; Se, 21.16. $C_{20}H_{18}O_2Se$. Вычислено, %: C, 65.04; H, 4.91; Se, 21.38. ***Z,Z*-изомер**. Выход: 100 мг (27%); вязкий продукт. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.35 (с, 6H, Me); 6.63 (с, 2H, =CH); 6.78 (м, 4H, H_o, PhCSe); 6.99 (м, 4H, $H_м$, PhCSe); 7.12 (м, 2H, $H_п$, PhCSe). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), $δ_C$, м. д.: 30.6 (Me); 127.8 ($C_м$, PhCSe); 128.0 (C_o, PhCSe); 128.1 ($C_п$, PhCSe); 128.8 (=CH); 141.9 ($C_{ипсо}$, PhCSe); 157.1 (Ph<u>C</u>Se); 196.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), $δ_{Se}$, м. д.: 611.3. ИК спектр (пленка), ν = 3057, 3024, 2919, 2851, 1661, 1537, 1485, 1438, 1427 пл, 1358, 1313, 1225, 1177, 1139 пл, 1075, 1023, 978, 914 пл, 833, 756, 728 пл, 695, 634, 525 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 65.29; H, 5.04; Se, 21.17. $C_{20}H_{18}O_2Se$. Вычислено, %: C, 65.04; H, 4.91; Se, 21.38.

Синтез диаддуктов 218а-в (общая методика). Смесь фосфинхалькогенида **3**, **5**, **22** (1.0 ммоль), дивинилселенида (0.5 ммоль) и ДАК (2 мас %) в 3 мл растворителя (ТГФ - для фосфинсульфида **22**, диоксан - для фосфинхалькогенидов **3**, **5**) продували аргоном, герметично закрывали и перемешивали на магнитной мешалке при нагревании (в случае фосфинсульфида **22** при 60-65ºC, для фосфинхалькогенидов **3**, **5** при 75ºC). Время реакции для фосфинсульфидов **3**, **22** составило 5 и 15 ч, соответственно, а для фосфинселенида 5–16 ч. По окончании процесса растворитель удаляли при уменьшенном давлении, остаток промывали небольшими (0.3 мл x 3) порциями эфира, эфир декантировали, остаток сушили при 1 мм рт. ст., получали диаддукты **218а-в**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **218а**; описание спектров соединений **218б,в** приведено в работе [389].

2-{[2-(Дифенилфосфоротиоил)этил]селанил}этил(дифенил)фосфинсульфид (**218а**). Выход: 270 мг (95%), белый порошок, т. пл. 146-148ºC (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.78 (м, 8H, PCH_2CH_2Se), 7.47-7.87 (м, 20H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 14.6 (д, CH_2Se, $^2J_{PC}$ = 3.0 Гц); 33.9 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 49.8 Гц); 128.9 (д, C_o, $^2J_{PC}$ = 12.2 Гц); 131.2 (д, $C_м$, $^3J_{PC}$ = 10.3 Гц); 131.7 (д, $C_п$, $^4J_{PC}$ = 3.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 42.5. ИК (KBr), ν = 3052 (=CH), 2926, 2892 (CH), 1478 ($C=C_{Ph}$), 1464, 1430 (CH_2), 1317, 1268, 1172, 1103, 1011, 920, 874, 778 (CH_{Ph}), 751 (P-C), 737, 719, 699 (CH_{Ph}), 620, 607 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 59.49; H, 5.05; P, 10.96; S, 10.61; Se, 13.89. $C_{28}H_{28}P_2S_2Se$. Вычислено, %: C, 59.05; H, 4.96; P, 10.88; S, 11.26; Se, 13.86.

Синтез 2-[(2-{бис[2-(2-пиридил)этил]фосфороселеноил}этил)-селанил]этил{бис-[2-(2-пиридил)этил]}фосфинселенида 218г. Смесь фосфинселенида **3** (0.272 г, 0.84 ммоль), дивинилселенида (0.056 г, 0.42 ммоль) и ДАК (0.0066 г, 2 % масс) в 4 мл диоксана продували аргоном, герметично закрывали и перемешивали на магнитной мешалке при температуре 75ºC в течение 50 ч. По данным спектра ЯМР ^{31}P получена реакционная смесь, содержащая моноаддукт - [40.24 м. д. (27%)], диаддукт **218г** [40.37 м. д. (54%)] и два неидентифицированных фосфорорганических соединения [40.04 м. д. (5.6%) и 82.18 (13.4%)]. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре, при этом выпадал белый осадок (^{31}P ЯМР 82.2 м. д.); реакционную смесь декантировали, вакуумировали при 1 мм рт. ст, последовательно промывали на холоду небольшими порциями гексана (0.2 мл х 3) и эфира (0.3 мл х 8), растворитель удаляли декантацией, остаток сушили при 1 мм рт. ст., получали 88 мг (27%) диаддукта **218г** - вязкое вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.14 (м, 4Н, PCH_2CH_2Se); 2.75 (м, 4Н, PCH_2CH_2Se); 2.46 (м, 8Н, $PyCH_2CH_2P$); 3.08 (м, 8Н, $PyCH_2CH_2P$); 7.08 (м, 4Н, Н-5, Py); 7.17 (м, 4Н, Н-3, Py); 7.54 (м, 4Н, Н-4, Py); 8.45 (уш. д, 4Н, Н-6, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 16.1 (д, CH_2Se, $^2J_{PC}$ = 3.2 Гц); 26.6 (д, PCH_2CH_2Se, $^1J_{PC}$ = 34.7 Гц); 34.5 (д, $PyCH_2CH_2P$, $^1J_{PC}$ = 60.3 Гц); 31.4 ($PyCH_2$); 121.8 (С-5, Py); 123.3 (С-3, Py); 138.2 (С-4, Py); 147.6 (С-6, Py); 160.1 (д, С-2, Py, $^3J_{PC}$ = 14.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 40.1 (+ дублет сателлитов $^1J_{P\text{-}Se}$ = 700.4 Гц). Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -390.6 (д, P=Se, $^1J_{PSe}$ = 700.4 Гц); 253.2 (CH_2SeCH_2). Найдено, %: C, 49.63; H, 5.36; P, 7.63; Se, 30.15; N, 7.23. $C_{32}H_{40}P_2Se_3N_4$. Вычислено, %: C, 49.31; H, 5.17; P, 7.95; Se, 30.39; N, 7.19.

4.5. Двухкомпонентные реакции азинов с вторичными фосфинхалькогенидами

4.5.1. Двойная *CH*-функционализация хинолинов вторичными фосфиноксидами через двйоную последовательную S_N^HAr реакцию

Синтез фосфорилированных хинолинов 219а-е и 220а-в (общая методика). Смесь хинолина **160**, **191**, **192** (1.0 ммоль) и вторичного фосфиноксида **1**, **17** (2.0 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 70–75 °С в течение 20–48 ч (см. также Схему 3.63). Затем, добавляли раствор хлоранила (490 мг, 2.0 ммоль) в толуоле (3.0 мл) и нагревали реакционную смесь ещё в течение 8-24 при 70–75°С. По окончании реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P), растворитель удаляли при пониженном давлении. В случае дифенилфосфиноксида **17**, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – этилацетат/этанол, 7:1) с образованием смеси 2,4-бисдифенилфосфорилхинолина **219а-в** и 4-

дифенилфосфорилхинолина **220а-в**. Полученную смесь двух фосфорилированных хинолинов промывали кипящим гексаном (4 x 5 мл), остаток сушили в вакууме, получали соответствующие 2,4-бисдифенилфосфорилхинолины **219а-в**. Гексановый раствор упаривали в вакууме, получали целевые дифенилфосфорилхинолины **219а-в.** В случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**, остаток (после удаления толуола) очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – этилацетат/этанол, 7:1), сырой продукт переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали бисфосфорилхинолины **219г-е.**

В качестве характерного примера приведено описание соединений **219а** и **220а**; описание спектров соединений **219б-е** и **220б,в** приведено в работе [399].

2,4-Бис(дифенилфосфорил)хинолин (219а). Выход: 58 мг (11%), вязкое масло. Продукт охарактеризован из смеси с 4-дифенилфосфорилхинолином (6:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.41–7.52, 7.58–7.74, 7.83–7.98 (м, 23H, Ph, H-3,6,7); 8.23 (м, 1H, H-8); 8.57 (м, 1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 127.0 (д, C-5, $^3J_{CP}$ = 5.5 Гц); 127.2 (C-6); 127.9 (д. д, C-3, $^2J_{CP}$ = 23.6 Гц, $^2J_{CP'}$ = 10.2 Гц); 128.0, 128.4 (2 д, C$_м$, $^3J_{CP}$ = 11.7 Гц, $^3J_{CP}$ = 12.3 Гц); 129.2 (C-7); 129.9 (д, C-4a, $^2J_{CP}$ = 6.7 Гц); 130.3 (C-8); 130.4 (д, C$_{ипсо}$, $^1J_{CP}$ = 107.2 Гц); 131.4, 131.9 (2 д, C$_о$, $^2J_{CP}$ = 10.2 Гц, $^2J_{CP}$ = 9.8 Гц); 132.9 (C$_п$); 137.6 (д. д, C-4, $^1J_{CP}$ = 97.1 Гц, $^3J_{CP}$ = 7.8 Гц); 145.4 (д. д, C-8a, $^3J_{C8a\text{-}N\text{-}C2\text{-}P}$ = 20.3 Гц, $^3J_{C8a\text{-}C4a\text{-}C4\text{-}P}$ = 6.2 Гц); 153.1 (д. д, C-2, $^1J_{CP}$ = 128.5 Гц, $^3J_{CP}$ = 11.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 22.1; 31.3.

4-Дифенилфосфорилхинолин (220а). Выход: 148 мг (45%), вязкое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 7.12 (д. д, 1H, H-3, $^3J_{PH}$ = 15.0 Гц, $^3J_{3\text{-}2}$ = 4.1 Гц); 7.43 (м, 1H, H-6); 7.48–7.51 (м, 4H, H$_м$); 7.57–7.61 (м, 2H, H$_п$); 7.66–7.74 (м, 4H, H$_о$); 7.68 (м, 1H, H-7); 8.18 (д, 1H, H-8, $^3J_{8\text{-}7}$ = 8.5 Гц); 8.56 (д, 1H, H-5, $^3J_{5\text{-}6}$ = 8.5 Гц); 8.90 (уш. т, 1H, H-2, $^4J_{PH}$ ~ $^3J_{2\text{-}3}$ = 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 125.8 (д, C-3, $^2J_{CP}$ = 9.6 Гц); 127.2 (д, C-5, $^3J_{CP}$ = 5.4 Гц);

127.5 (C-6); 128.0 (д, C-4a, $^{2}J_{CP}$ = 6.7 Гц); 128.5 (д, C$_{м}$, $^{3}J_{CP}$ = 11.9 Гц); 129.7 (C-7); 130.0 (C-8); 131.6 (д, C$_{ипсо}$, $^{1}J_{CP}$ = 105.4 Гц); 131.7 (д, C$_{о}$, $^{2}J_{CP}$ = 10.0 Гц); 132.2 (д, C$_{п}$, $^{4}J_{CP}$ = 1.9 Гц); 137.6 (д, C-4, $^{1}J_{CP}$ = 94.7 Гц); 148.4 (д, C-8a, $^{3}J_{CP}$ = 6.9 Гц); 149.1 (д, C-2, $^{3}J_{CP}$ = 10.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 31.4. ИК спектр (пленка), ν = 2924, 2854, 1723, 1567, 1500, 1459, 1442, 1380, 1357, 1185, 1118, 989, 910, 823, 733, 649, 547, 518 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 76.72; H, 5.08; N, 4.11; P, 9.26. $C_{21}H_{16}NOP$. Вычислено, %: C, 76.59; H, 4.90; N, 4.25; P, 9.41.

Реакция вторичных фосфиноксидов 1, **17 с хинолинами 158**, **191**, **192**, **221-223 (общая методика).** Смесь хинолина **158**, **191**, **192**, **221-223** (1.0 ммоль) и вторичного фосфиноксида **1**, **17** (2.0 ммоль) перемешивали без растворителя или в среде MeCN (0.1-0.2 мл) в атмосфере аргона при 70–75°C в течение 20–48 ч (см. также Схему 3.64). По окончании реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P), остаток переосаждали из $CHCl_3$ (в случае тетрагидрохинолинов **195**, **224а-е**) или ацетона (в случае тетрагидрохинолинов **224ж-и**) в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **224а**; описание спектров соединений **224б-и** приведено в работе [399].

2,4-Бис(дифенилфосфорил)-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (224а). Выход: 520 мг (95%), белый порошок, т. пл. 183–184ºC (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 1.83 (с, 3H, Me); 2.06–2.21, 2.42–2.49 (м, 2H, H-3); 3.59–3.67 (м, 1H, H-4); 3.97 (уш. с, 1H, NH); 4.92 (д. т, 1H, H-2, $^{2}J_{PH}$ = 12.3 Гц, $^{3}J_{2\text{-}3}$ ~ $^{3}J_{2\text{-}3'}$ = 2.4 Гц); 5.75 (т, 1H, H-5, $^{4}J_{5\text{-}7}$ ~ $^{4}J_{PH}$ = 2.2 Гц); 6.42 (д, 1H, H-8, $^{3}J_{8\text{-}7}$ = 8.2 Гц); 6.74 (д. т, 1H, H-7, $^{3}J_{7\text{-}8}$ = 8.2 Гц, $^{4}J_{7\text{-}5}$ ~ $^{6}J_{PH}$ = 2.2 Гц); 7.35–7.57 (м, 14H, 12H$_{м,п}$, 2H$_{о}$); 7.69–7.87 (м, 6H, H$_{о}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 20.1 (Me); 22.3 (C-3); 38.2 (д. д, C-4, $^{1}J_{CP}$ = 68.0 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 12.1 Гц); 47.5 (д, C-2, $^{1}J_{CP}$ = 82.2 Гц); 113.3 (д, C-4a, $^{2}J_{CP}$ = 5.5 Гц); 115.8 (д, C-8, $^{4}J_{CP}$ = 1.9 Гц); 125.9 (д, C-6, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Гц); 128.2, 128.5, 128.7, 128.8 (4 д, C$_{м}$, $^{3}J_{CP}$ = 11.5 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.0 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 10.6 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 10.6 Гц); 128.8 (C-7);

129.8, 129.9, 131.2, 131.6 (4 д, C*ипсо*, $^{1}J_{CP}$ = 96.9 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 96.9 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 96.4 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 96.4 Гц); 130.9 (д, C-5, $^{3}J_{CP}$ = 3.7 Гц); 131.3, 131.4, 131.5, 131.8 (4 д, C*о*, $^{2}J_{CP}$ = 7.5 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 8.9 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 9.5 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 8.9 Гц); 131.8, 131.9 (C*п*); 132.2 (д, C*п*, $^{4}J_{CP}$ = 2.7 Гц); 142.1 (д. д, C-8a, $^{3}J_{C8a\text{-}N\text{-}C2\text{-}P}$ = 9.4 Гц, $^{3}J_{C8a\text{-}C4a\text{-}C4\text{-}P}$ = 4.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 30.9; 32.2. ИК спектр (пленка), ν = 3126, 3083, 3060, 3028, 2922, 2858, 1659, 1605, 1564, 1493, 1460, 1393, 1306, 1274, 1218, 1185, 1154, 1085, 1038, 969, 913, 849, 758, 702, 600, 554, 494 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 74.71; H, 5.63; N, 2.48; P, 10.95. $C_{34}H_{31}NO_2P_2$. Вычислено, %: C, 74.58; H, 5.71; N, 2.56; P, 11.31.

Реакция вторичных фосфиноксидов 1, **17**, **25 с изохинолинами 160**, **225 (общая методика).** Смесь изохинолина **160**, **225** (1.0 ммоль) и вторичного фосфиноксида **1**, **17**, **25** (2.0 ммоль) перемешивали без растворителя или в среде MeCN (0.1-0.2 мл) в атмосфере аргона при 70–75°C в течение 10–15 ч (см. также Схему 3.65). По окончании реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P), остаток переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали целевые тетрагидроизохинолины **226а-д**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **226а**; описание спектров соединений **226б-д** приведено в работах [399, 400].

1,3-Бис(дифенилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (226а). Выход: 496 мг (93%), белый порошок, т. пл. 150–151°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.50–2.57, 3.03–3.14 (м, 2H, H-4); 2.62 (уш. с, 1H, NH); 4.76 (д. т, 1H, H-3, $^{2}J_{PH}$ = 11.7 Гц, $^{3}J_{3\text{-}4}$ ~ $^{3}J_{3\text{-}4'}$ = 4.8 Гц); 4.92 (д, 1H, H-1, $^{2}J_{PH}$ = 9.0 Гц); 6.20 (д, 1H, H-8, $^{3}J_{8\text{-}7}$ = 7.8 Гц); 6.74 (д. д, 1H, H-7, $^{3}J_{7\text{-}8}$ = 7.8 Гц, $^{3}J_{7\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 6.96 (д, 1H, H-5, $^{3}J_{5\text{-}6}$ = 7.6 Гц); 7.04 (т, 1H, H-6, $^{3}J_{6\text{-}5}$ ~ $^{3}J_{6\text{-}7}$ = 7.6 Гц); 7.15–7.19, 7.30–7.52, 7.68–7.78 (м, 20H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 26.5 (C-4); 48.1 (д, C-3, $^{1}J_{CP}$ = 84.0 Гц); 56.2 (д. д, C-1, $^{1}J_{CP}$ = 77.6 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 12.5 Гц); 125.1 (д, C-7, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Гц); 127.2 (д, C-6, $^{5}J_{CP}$ = 3.0 Гц); 127.6 (д, C-8, $^{3}J_{CP}$ = 2.8 Гц); 128.2, 128.4, 128.5, 128.6 (4 д, C*м*, $^{3}J_{CP}$ = 11.7 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.9 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.6 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 11.9 Гц); 129.0 (д, C-4a,

$^{3}J_{CP}$ = 1.8 Гц); 129.8 (д, C-5, $^{4}J_{CP}$ = 2.0 Гц); 130.3, 130.9, 131.7, 132.3 (4 д, C*ипсо*, $^{1}J_{CP}$ = 99.3 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 95.6 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 91.3 Гц, $^{1}J_{CP}$ = 91.3 Гц); 131.1, 131.6, 131.8, 131.9 (4 д, C*o*, $^{2}J_{CP}$ = 9.2, $^{2}J_{CP}$ = 9.0 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 8.4 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 8.7 Гц); 131.2, 131.3, 131.6, 131.6 (4 д, C*п*, $^{4}J_{CP}$ = 2.7 Гц, $^{4}J_{CP}$ = 2.8 Гц, $^{4}J_{CP}$ = 2.7 Гц, $^{4}J_{CP}$ = 2.9 Гц); 135.1 (д. д, C-8a, $^{2}J_{CP}$ = 11.1 Гц, $^{4}J_{CP}$ = 3.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 32.6; 33.2. ИК спектр (пленка), ν = 3057, 3014, 2969, 2930, 2853, 1677, 1587, 1487, 1437, 1312, 1182, 1116, 1031, 996, 940, 855, 750, 698, 668, 600, 538, 510, 442 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 74.42; H, 5.58; N, 2.49; P, 11.42. $C_{33}H_{29}NO_2P_2$. Вычислено, %: C, 74.29; H, 5.48; N, 2.63; P, 11.61.

Реакция изохинолина 160 с бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфонатом 227. Смесь изохинолина **160** (129 мг, 1.0 ммоль) и бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфоната **227** (620 мг, 2.0 ммоль) перемешивали в атмосфере аргона при 70–75°C в течении 8 ч (см. также Схему 3.67). По окончании реакции (мониторинг ЯМР ^{31}P), остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – этилацетат/триэтиламин, 1:1), сырой продукт переосаждали из $CHCl_3$ в гексан, получали бисфосфорилтетрагидроизохинолина **228**

Тетракис(2,2,3,3-тетрафторпропил) (1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1,3-диил)бис(фосфоната) (228). Выход 487 мг (65%), белый порошок, т. пл. 65–66ºC (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Продукт представляет собой смесь двух стереоизомеров. Найдено, %: C, 33.79; H, 2.75; F, 40.38; N, 1.79; P, 8.12. $C_{21}H_{21}F_{16}NO_6P_2$. Вычислено, %: C, 33.66; H, 2.82; F, 40.57; N, 1.87; P, 8.27. Основной изомер (охарактеризован из смеси с минорным в соотношении 9:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.29 (д. м, 1H, NH, $^{3}J_{PH}$ = 24.4 Гц); 2.99–3.04 (м, 2H, H-4); 4.18 (д. т, 1H, H-3, $^{2}J_{PH}$ = 16.5 Гц, $^{3}J_{3\text{-}4} \sim {}^{3}J_{3\text{-}4'}$ = 8.0 Гц); 4.28–4.55 (м, 8H, OCH_2); 4.64 (д, 1H, H-1, $^{2}J_{PH}$ = 21.0 Гц); 5.81, 5.87 (2 т. т, 1H, 3H, CF_2H, $^{2}J_{FH}$ = 52.9 Гц, $^{3}J_{FH}$ = 3.8 Гц); 7.17–7.32 (м, 4H, H-5,6,7,8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.7 (C-4); 47.4 (д, C-3, $^{1}J_{CP}$ = 161.7 Гц); 53.8 (д. д, C-1, $^{1}J_{CP}$ = 155.2 Гц, $^{3}J_{CP}$ = 15.7 Гц); 61.7, 61.8, 61.9, 62.9 (4 д. д, OCH_2, $^{2}J_{CF}$ = 29.6 Гц, $^{2}J_{CP}$ = 6.9 Гц); 109.2, 109.3 (2 т. т, CF_2H, $^{1}J_{CF}$ = 250.1 Гц, $^{2}J_{CF}$ = 36.9

Гц); 113.8 (т. т. д, $OCH_2\underline{C}F_2$, $^1J_{CF}$ = 250.7 Гц, $^2J_{CF}$ = 29.3 Гц, $^3J_{CP}$ = 5.6 Гц); 127.0 (д, С-8, $^3J_{CP}$ = 3.4 Гц); 127.5 (д, С-7, $^4J_{CP}$ = 1.8 Гц); 127.9 (д, С-5, $^4J_{CP}$ = 3.9 Гц); 130.0 (С-6); 133.2 (д, С-4а, $^3J_{CP}$ = 6.9 Гц); 133.4 (д, С-8а, $^2J_{CP}$ = 6.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 24.9; 28.8. Минорный изомер (охарактеризован из смеси с основным в соотношении 1:2). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.40–2.46 (м, 1H, NH); 2.94–2.96, 3.13–3.23 (м, 2H, H-4); 3.44 (д. кв, 1H, H-3, $^2J_{PH}$ = 12.4 Гц, $^3J_{3\text{-}4} \sim {}^3J_{3\text{-}4'} \sim {}^3J_{3\text{-}NH}$ = 3.3 Гц); 4.25–4.58 (м, 8H, OCH_2); 4.75 (д. д, 1H, H-1, $^2J_{PH}$ = 14.7 Гц, $^3J_{1\text{-}NH}$ = 8.3 Гц); 5.76, 5.79, 5.96, 5.97 (4 т. т, 4H, CF_2H, $^2J_{FH}$ = 53.1 Гц, $^3J_{FH}$ = 3.6 Гц); 7.17–7.32 (м, 4H, H-5,6,7,8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 29.3 (д, С-4, $^2J_{CP}$ = 5.1 Гц); 49.4 (д. д, С-3, $^1J_{CP}$ = 167.4 Гц, $^3J_{CP}$ = 7.6 Гц); 54.3 (д. д, С-1, $^1J_{CP}$ = 170.4 Гц, $^3J_{CP}$ = 16.8 Гц); 61.7–61.9 (OCH_2, перекрываются с сигналами основного изомера); 109.2, 109.3 (2 т. т, CF_2H, перекрываются с сигналами основного изомера); 113.8 (т. т. д, $OCH_2\underline{C}F_2$, перекрываются с сигналами основного изомера); 127.4 (д, С-8, $^3J_{CP}$ = 3.5 Гц); 127.7 (д, С-7, $^4J_{CP}$ = 5.1 Гц); 128.1 (д, С-5, $^4J_{CP}$ = 5.5 Гц); 129.0 (д, С-6, $^5J_{CP}$ = 3.6 Гц); 134.7 (д, С-4а, $^3J_{CP}$ = 6.2 Гц); 134.9 (д, С-8а, $^2J_{CP}$ = 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 23.9; 27.0.

4.5.2. Некаталитическое фосфорилирование акридина вторичными фосфинхалькогенидами: нуклеофильное присоединение или S_N^HAr реакция

Синтез 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов 230а-з и фосфоната 232 (общая методика). Раствор акридина **229** (1.0 ммоль) и вторичного фосфинхалькогенида **1**, **3**, **5**, **17**, **25**, **105**, **118**, **185** или ди(*н*-пропил)фосфоната **231** (1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) или без растворителя перемешивали в атмосфере аргона при 70–75°С в течение 1–30 ч (см. Схемы 3.70 и 3.71). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) MeCN удаляли при пониженном давлении; полученный сырой продукт очищали следующим образом: для соединения **230а** остаток промывали Et_2O (5 x 1 мл); в случае дигидроакридинов **230б**,**в**,**д**,**е**,**з** остаток переосаждали из ацетона в гексан (для **230б**,**д**,**з**) или из $CHCl_3$ в гексан (для **230в**,**е**), и полученные порошки промывали гексаном (3 x 1 мл); соединения **230г**,**ж** и **232** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – толуол/Et_2O, 10 : 1) с последующим переосаждением продуктов из $CHCl_3$ в гексан.

В качестве характерного примера приведено описание соединений **230а** и **232**; описание спектров соединений **230б-з** приведено в работах [418, 419].

9-(Дифенилфосфорил)-9,**10-дигидроакридин (230а).** Выход: 339 мг (89%) в MeCN / 358 мг (94%) без растворителя; белый порошок, т. пл. 218–219°C (промыт Et_2O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 5.41 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ = 11.1 Гц); 6.45 (д. д, 2H, H-2,7, $^3J_{2(7)\text{-}1(8)} \approx {}^3J_{2(7)\text{-}3(6)}$ = 7.3 Гц); 6.60 (д, 2H, H-1,8, $^3J_{1(8)\text{-}2(7)}$ = 7.3 Гц); 6.67 (д, 2H, H-4,5, $^3J_{4(5)\text{-}3(6)}$ = 8.0 Гц); 6.96 (д. д, 2H, H-3,6, $^3J_{3(6)\text{-}4(5)} \approx {}^3J_{3(6)\text{-}2(7)}$ = 7.6 Гц); 7.43 (м, 4H, $H_м$); 7.53 (м, 2H, $H_п$); 7.70 (м, 4H, $H_о$); 8.58 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: δ 45.8 (д, CHP, $^1J_{CP}$ = 64.4 Гц); 113.5 (д, C-4,5, $^4J_{CP}$ = 2.0 Гц); 114.0 (д, C-8a, $^2J_{CP}$ = 5.5 Гц); 119.1 (д, C-2,7, $^4J_{CP}$ = 2.2 Гц); 127.7 (д, C-3,6, $^5J_{CP}$ = 2.6 Гц); 128.2 (д, $C_м$, $^3J_{CP}$ = 10.9 Гц); 129.8 (д, C-1,8, $^3J_{CP}$ = 3.7 Гц); 131.7 (д, $C_{ипсо}$, $^1J_{CP}$ = 91.0 Гц); 131.7 (д, $C_п$, $^4J_{CP}$ = 2.6 Гц); 131.8 (д, $C_о$, $^2J_{CP}$ = 8.5 Гц); 141.7 (д, C-4a, $^3J_{CP}$ = 3.3 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: -279.9. Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 30.1. ИК спектр (KBr), ν = 3392, 3057, 2905, 1632, 1476, 1436, 1303, 1254, 1182, 1109, 1033, 754, 698, 562, 536 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 78.82; H, 5.38; N, 3.71; P, 7.96. $C_{25}H_{20}NOP$. Вычислено, %: C, 78.73; H, 5.29; N, 3.67; P, 8.12.

Дипропил-9,**10-дигидроакридин-9-илфосфонат (232).** Выход: 314 мг (91%); бежевый порошок, т. пл. 176–178°C (переосажден из $CHCl_3$ в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 0.82 (т, 6H, Me, $^3J_{HH}$ = 7.4 Гц); 1.52 (секстет, 4H, MeC$\underline{H}_2$, $^3J_{HH}$ = 7.0 Гц); 3.69, 3.75 (д. кв, 4H, OCH_2, $^2J_{HH}$ = 9.9 Гц, $^3J_{HH}$ = 6.6 Гц); 4.54 (д, 1H, CHP, $^2J_{PH}$ = 25.4 Гц); 6.18 (уш. с, 1H, NH); 6.66 (д, 2H, H-4,5, $^3J_{4(5)\text{-}3(6)}$ = 7.8 Гц); 6.86 (д. д, 2H, H-2,7, $^3J_{2(7)\text{-}1(8)}$ = 7.8 Гц, $^3J_{2(7)\text{-}3(6)}$ = 7.5 Гц); 7.10 (д. д. д, 2H, H-3,6, $^3J_{3(6)\text{-}2(7)}$ = 7.5 Гц, $^3J_{3(6)\text{-}4(5)}$ = 7.8 Гц, $^4J_{3(6)\text{-}1(8)}$ = 2.0 Гц); 7.22 (уш. д, 2H, H-1,8, $^3J_{1(8)\text{-}2(7)}$ = 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 10.0

(Me); 23.9 (д, Me<u>C</u>H$_2$, $^3J_{CP}$ = 5.7 Гц); 43.3 (д, CHP, $^1J_{CP}$ = 141.5 Гц); 68.1 (д, OCH$_2$, $^2J_{CP}$ = 8.0 Гц); 113.9 (д, C-4,5, $^4J_{CP}$ = 3.1 Гц); 114.7 (д, C-8a, $^2J_{CP}$ = 8.4 Гц); 120.4 (д, C-2,7, $^4J_{CP}$ = 2.7 Гц); 128.0 (д, C-3,6, $^5J_{CP}$ = 3.4 Гц); 130.1 (д, C-1,8, $^3J_{CP}$ = 4.6 Гц); 140.3 (д, C-4a, $^3J_{CP}$ = 4.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 22.0. ИК спектр (пленка), ν = 3269, 3212, 3123, 3034, 2964, 2927, 1614, 1584, 1524, 1481, 1389, 1308, 1232, 1058, 995, 908, 854, 747, 612, 570, 533 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.21; H, 7.08; N, 3.88; P, 8.76. $C_{19}H_{24}NO_3P$. Вычислено, %: C, 66.07; H, 7.00; N, 4.06; P, 8.97.

Окислительная ароматизация 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов 230а-г (общая методика). Раствор дигидроакридина **230а-г** (1.0 ммоль) и хлоранила (1.2 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 80–85°C в течение 5–12 ч (см. Схему 3.73). После завершения реакции (^{31}P ЯМР мониторинг) растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на щелочном Al_2O_3 (элюент – $CHCl_3$), получали соединение **234г**. Для выделения акридинов **234а-в** полученные после колоночной хроматографии порошки промывали Et_2O (3 x 1 мл).

В качестве характерного примера приведено описание соединения **234а**; описание спектров соединений **234б-г** приведено в работе [418].

9-(Дифенилфосфорил)акридин (234а). Выход: 304 мг (80%); желтый порошок, т. пл. 260–261°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 7.31 (м, 2H, H-3,6); 7.44 (м, 4H, H_o); 7.55 (м, 2H, H-2,7); 7.69 (м, 6H, $H_{м,п}$); 8.26 (д, 2H, H-4,5, $^3J_{4(5)-3(6)}$ = 8.7 Гц); 8.58 (д, 2H, H-1,8, $^3J_{1(8)-2(7)}$ = 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 30.5. ИК спектр (KBr), ν = 3059, 2922, 2861, 1684, 1518, 1481, 1436, 1393, 1338, 1175, 1110, 1020, 912, 841, 748, 696, 607, 531, 502 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 78.82; H, 4.45; N, 3.41; P, 7.89. $C_{25}H_{18}NOP$. Вычислено, %: C, 79.14; H, 4.78; N, 3.69; P, 8.16.

4.6. Синтез и антимикробная активность гидрохлоридов и тозилатов фосфорилированных пиридинов

Синтез гидрохлоридов 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]-пиридинов 235а-в (общая методика). К раствору 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридина **176е**,**ж**, **186а** (0.5 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 104 мг (1 ммоль) 35%-ной соляной кислоты и перемешивали реакционную смесь при 40–45°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток переосаждали из ацетона в эфир. Получали соответствующие гидрохлориды 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридинов **235а-в**.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **235а**; описание спектров соединений **235б,в** приведено в работе [436].

Гидрохлорид 4-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]пиридина (235а). Выход: 153 мг (82%); бежевый порошок, т. пл. 139–142°C (переосажден из ацетона в эфир). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.98, 3.11, 3.43, 3.63 (м, 8H, CH_2P, $C\underline{H}_2Ph$); 7.69, 7.72 (м, 10H, Ph); 8.66 (уш. м, 2H, H-3,5, Py); 9.35 (уш. м, 2H, H-2,6, Py). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 36.1. ИК спектр (пленка), ν = 3413, 3057 пл, 3029, 2927, 2861, 2494 уш. с, 2360 пл, 2256 пл, 2098, 2020, 1884, 1628 пл, 1603, 1495, 1451, 1405, 1344, 1138, 1181, 1128 пл, 1079 пл, 995, 946 пл, 856 пл, 813 пл, 754, 701, 671 пл, 587, 514 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 67.69; H, 6.14; Cl, 9.42; N, 3.69; P, 8.18. $C_{21}H_{23}ClNOP$. Вычислено, %: C, 67.83; H, 6.23; Cl, 9.53; N, 3.77; P, 8.33.

Синтез тозилатов 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридинов 241а,**б (общая методика).** Раствор 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридина **176е**, **186а** (0.5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к раствору 4-метилбензолсульфоновой кислоты (86 мг, 0.5 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 15 мин и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Образовавшуюся белую суспензию центрифугировали, растворитель удаляли декантацией, остаток промывали ТГФ (0.5 мл x 3) и сушили при пониженном давлении. Получали порошки **236а**,**б**, растворимые в ацетоне, этаноле, хлороформе, ДМСО.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **236а**; описание спектров соединения **236б** приведено в работе [436].

Тозилат 4-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]пиридина (236а). Выход: 206 мг (81%); белый порошок, т. пл. 142–144°C (переосажден из хлороформа в гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.33 (с, 3H, Me); 2.38, 2.42 (м, 4H, CH_2P); 2.75, 2.95 (м, 4H,C<u>H</u>$_2$Ph); 6.99, 7.03 (м, 10H, Ph); 7.16 (д, 2H, H-3′,5′, SC_6H_4, $^3J_{HH}$ = 8.1 Гц); 7.79 (д, 2H, H-2′,6′, SC_6H_4, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц); 8.04 (д. д, 2H, H-3,5, Py, $^3J_{HH}$ = 6.2 Гц, $^3J_{HH}$ = 6.1 Гц); 8.82 (д, 2H, H-2,6, Py, $^3J_{HH}$ = 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 37.7. ИК спектр (KBr), ν = 3429, 3080 пл, 3057, 3033 пл, 2922, 2861, 1629, 1610 пл, 1496, 1451, 1404, 1227 пл, 1032, 1006, 916, 748, 686, 587 см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.09; H, 5.85; N, 2.69; P, 5.92; S, 6.19. $C_{28}H_{30}NO_4PS$. Вычислено, %: C, 66.26; H, 5.96; N, 2.76; P, 6.10; S, 6.32.

4.7. Синтез новых представителей вторичных и третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов и изучение их синтетического потенциала

4.7.1. Синтез новых представителей вторичных и третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов

Бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид (6). Суспензию, состоящую из KOH (25 г), H_2O (6 мл) и ДМСО (55 мл) продували аргоном и насыщали фосфино-водородной смесью, генерируемой в отдельной колбе добавлением 50%-ного водного раствора KOH (200 г) к смеси красного фосфора (20 г) в толуоле (70 мл) при 70-75ºС. Полученную суспензию нагревали до 55-57ºС и прибавляли к ней по каплям 10.5 г (100 ммоль) раствора 2-винилпиридина, стабилизированного гидрохиноном (0.02 г), в ДМСО (15 мл) в течение 2 ч 20 мин при непрерывном пропускании фосфино-водородной смеси. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при 55-57ºС, затем продували аргоном, перемешивали еще 0.5 ч при этой же температуре, охлаждали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали эфиром (60 мл х 5), эфирный экстракт промывали водой (30 мл х 2) и пропускали через слой прокаленного K_2CO_3. Эфир отгоняли, остаток перегоняли при 1 мм рт. ст., получили 9.32 г (76%) бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **53** (ЯМР ^{31}P, δ = -69.6 м. д.). К суспензии 1.26 г (16 ммоль) металлического селена в 30 мл бензола при перемешивании в течение 5 мин прибавляли раствор 3.91 г (16 ммоль) бис[2-(2-пиридил)этил]фосфина в 40 мл бензола, при этом температура реакционной смеси повышалась до 35ºС и при этой температуре перемешивали еще 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали небольшим количеством гексана (0.9 мл х 2), сушили в вакууме, получили фосфинселенид **6** (4.93 г, 95%), т. пл. 40-41ºС (из гексана). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.39, 2.75 (м, 4H, CH_2P); 3.99 (м, 4H, $PyCH_2$); 6.16 (д, 1H, PH, $^1J_{PH}$ = 439.8 Гц); 7.12 (м, 2H, H-5, Py); 7.22 (д, 2H, H-3, Py, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 7.59 (д. т, 2H, H-4, Py, $^3J_{HH}$ = 7.8 Гц, $^4J_{HH}$ = 1.7 Гц); 8.49 (д, 2H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 4.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 27.3 (д, CH_2P, $^1J_{PC}$ = 45.3 Гц); 30.9 ($PyCH_2$); 121.2 (C-5, Py); 122.6 (C-3, Py); 136.1 (C-4, Py); 148.6 (C-6, Py); 158.2 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 11.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 5.0 (+ дублет сателлитов $^1J_{P,Se}$ = 704.3 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: -72.8. Спектр ЯМР ^{77}Se ($CDCl_3$), δ_{Se}, м. д.: -415.7 (д, $^1J_{P,Se}$ = 704.3 Гц). Найдено, %: C, 51.96; H, 5.29; N, 8.64; P, 9.49; Se, 24.39. $C_{14}H_{17}N_2PSe$. Вычислено, %: C, 52.02; H, 5.30; N, 8.67; P, 9.58; Se, 24.43.

Трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогениды (238, 239). Суспензию содержащую KOH (20 г), H_2O (6 мл) и ДМСО (60 мл) продували аргоном и насыщали фосфино-водородной смесью, генерируемой в отдельной колбе добавлением 50% водного раствора KOH (200 г) к смеси красного фосфора (20 г) в толуоле (70 мл) при 70-75ºС. К полученной суспензии добавляли по каплям 2-винилпиридин (8 г, 76 ммоль) стабилизированный гидрохиноном (0.02 г) в 7 мл ДМСО в течение 1 ч 20 мин при 65-67ºС (скорость фосфина

68-70 пузырьков/мин) и пропускали фосфин в течение 0.5 ч в тех же условиях. Подачу фосфина прекращали, систему продували аргоном, и добавляли раствор 2-винилпиридина (4 г, 38 ммоль) стабилизированный гидрохиноном (0.01 г) в 3 мл ДМСО в реакционную смесь по каплям в течение 20 мин, которую затем нагревали при 65-67ºC в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали эфиром (100 мл x 3), эфирный экстракт промывали водой (30 мл x 2) и пропускали через слой прокаленного K_2CO_3. Эфир отгоняли, получали 9.3 г (67%) трис[2-(2-пиридил)этил]фосфина **237**, который затем в мягких условиях (40-45ºC, 0.5 ч, бензол) окисляли элементными серой или селеном и получали соответствующие третичные фосфинхалькогениды **238**, **239**.

Трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид (**238**). Белый порошок, т. пл. 112-113°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 2.73 (м, 6H, CH_2P); 3.51 (м, 6H, $PyCH_2$); 7.45 (д. д, 3H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 6.1 Гц); 7.53 (д, 3H, H-3, Py, $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц); 7.93 (д. д, 3H, H-4, Py, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Гц); 8.83 (д, 3H, H-6, Py, $^3J_{HH}$ = 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 30.3 (д, CH_2P, $^1J_{P,C}$ = 49.1 Гц); 30.7 ($PyCH_2$); 121.5 (C-5, Py); 122.9 (C-3, Py); 136.4 (C-4, Py); 149.2 (C-6, Py); 159.9 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 14.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 50.6. Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: - 67.3. ИК спектр (KBr): ν = 3073, 3040 ν (CH_{Py}), 2921 ν (CH_2), 1590, 1565, 1473, 1435 ν (C=C, $C=N_{Py}$), 1224 δ (CH_{Py}), 1052, 1030, 945, 783 уш. с, 735 пл, 724 пл, 559 ν (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 66.05; H, 6.35; N, 10.89; P, 7.98; S, 8.33. $C_{21}H_{24}N_3PS$. Вычислено, %: C, 66.12; H, 6.34; N, 11.02; P, 8.12; S, 8.41.

Трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид (**239**). Белый порошок, т. пл. 70-71°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ_H, м. д.: 2.73 (м, 6H, CH_2P); 3.51 (м, 6H, $PyCH_2$); 7.45 (д. д, 3H, H-5, Py, $^3J_{H,H}$ = 6.1 Гц); 7.53 (д, 3H, H-3, Py, $^3J_{H,H}$ = 8.2 Гц); 7.93 (д. д, 3H, H-4, Py, $^3J_{H,H}$ = 7.8 Гц); 8.83 (д, 3H, H-6, Py, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 29.1 (д, CH_2P, $^1J_{P,C}$ =

44.1 Гц); 30.9 ($PyCH_2$); 121.6 (C-5, Py); 122.9 (C-3, Py); 136.6 (C-4, Py); 148.9 (C-6, Py); 159.9 (д, C-2, Py, $^3J_{PC}$ = 15.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ_P, м. д.: 41.6 (+ дублет сателлитов $^1J_{P,Se}$ = 690.0 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: - 67.0. Спектр ЯМР ^{77}Se (ДМСО-d_6), δ_{Se}, м. д.: -377.4 (д, $^1J_{P,Se}$ = 688.6 Гц). ИК спектр (KBr): ν = 3064 ν (CH_{Py}), 2929, 2903 ν (CH_2), 1588, 1568, 1475, 1435 ν (C=C, C=N_{Py}), 1223 δ (CH_{Py}), 1050, 1028, 949, 775, 752 пл, 774 ν (P=Se) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 58.91; H, 5.62; N, 9.80; P, 7.21; Se, 18.41. $C_{21}H_{24}N_3PSe$. Вычислено, %: C, 58.88; H, 5.65; N, 9.81; P, 7.23; Se, 18.43.

4.7.2. Изучение синтетического потенциала третичных пиридилэтилфосфинхалькогенидов

4.7.2.1. Хемоселективная реакция трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов с 4-метилбензолсульфоновой и трифторметансульфоновой кислотами

Синтез тозилатов и трифлатов трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов 243а-е (общая методика). Раствор третичного фосфинхалькогенида **238-240** (0.6 ммоль) в абсолютном ТГФ (6 мл) был добавлен капельным путем к раствору кислоты **241** (1.8 ммоль) или кислоты **242** (1.8 ммоль) в ТГФ (6 мл) в течение 10 мин (в случае кислоты **241)**, или в течение 40 мин (в случае кислоты **242**). Полученную смесь перемешивали затем при комнатной температуре в течение 40 мин. При этом получалась суспензия, которую центрифугировали, промывали ТГФ (0.5 мл x 2) и сушили в вакууме, получали порошки **243а-е**, растворимые в воде, ацетоне, этаноле, хлороформе, ДМСО.

В качестве характерного примера приведено описание соединения **243а**; описание спектров соединений **243б-е** приведено в работе [438].

Тозилат трис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида (**243а**). Белый порошок, т. пл. 137-138°C (бензол). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ_H, м. д.: 2.29 (с, 9H, *Me*C_6H_4); 2.75 (м, 6H, CH_2P); 3.58 (м, 6H, $PyCH_2$); 7.09 (д, 6H, C_o, Ph, $^3J_{HH}$ = 7.7 Гц); 7.51 (д. д, 3H, H-5, Py, $^3J_{HH}$ = 6.4 Гц); 7.67 (д, 6H, $CH_м$, Ph, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Гц); 8.07 (д. д, 3H, H-4, Py, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Гц); 8.21 (д, 3H, H-3, Py, $^3J_{H,H}$ = 7.7 Гц);

8.58 (д, 3H, H-6, Py, $^3J_{H,H}$ = 4.7 Гц); 12.44 (уш. с, 3H, N^+H, Py). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 20.9 (*Me*C_6H_4); 25.9 ($PyCH_2$); 26.5 (д, CH_2P, $^1J_{P,C}$ = 64.2 Гц); 124.0 (C-5, Py); 125.5 (C_o, Ph); 127.6 (C-3, Py); 128.6 ($C_м$, Ph); 139.7 (*C*Me); 141.4 (C-4, Py); 142.4 (SO_3C, Ph); 144.9 (C-6, Py); 156.5 (д, C-2, Py, $^3J_{P,C}$ = 15.4 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P, м. д.: 49.9. Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N, м. д.: - 165.5. ИК спектр (KBr): ν = 3093, 3061 (ν CH_{Py}), 2957, 2921 ν (CH_2), 1642, 1620, 1546, 1475 ν (C=C, C=N_{Py}), 1494 ν (C=C_{Ph}), 1227 δ (CH_{Py}1163 ν (P=O), 1031 ν (SO_3), 1009, 783 уш. с, 681 δ (CH_{Py}), 817 δ (C=C_{Ph}) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 56.98; H, 5.45; N, 4.73; P, 3.42; S, 10.81. $C_{42}H_{48}N_3O_{10}PS_3$. Вычислено, %: C, 57.14; H, 5.44; N, 4.76; P, 3.51; S, 10.88.

4.7.2.2. Синтез Zn(II) и Cd(II) комплексов с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидными лигандами

Комплекс (244) хлорида цинка(II) с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфидом (общая методика). К суспензии 0.069 г (0.51 ммоль) хлорида цинка(II) в 3 мл этанола при перемешивании был добавлен фосфинсульфид **238** (0.196 г, 0.51 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. При этом выпадал осадок, который центрифугировали, раствор декантировали, осадок перекристаллизовывали из этанола с образованием белых кристаллов **244**. Выход: 0.185 г (70%), т. пл. 151-158 ^oC (с разложением) (этанол). ИК спектр (KBr): ν = 1609, 1588, 1569, 1486, 1472, 1440 (C=C_{Py}, C=N_{Py}), 560 (P=S) см$^{-1}$. Найдено, %: C, 48.96; H, 4.73; N, 8.22; P, 5.94; S, 5.96; Cl, 13.62. $C_{42}H_{48}Cl_4N_6P_2S_2Zn_2$. Вычислено, %: C, 48.71; H, 4.67; N, 8.12; P, 5.98; S, 6.19; Cl, 13.69.

Синтез комплексов 245а,б хлорида кадмия(II) с трис[2-(2-пиридил)этил]-фосфинхалькогенидами (общая методика). К суспензии 0.095 г (0.52 ммоль) хлорида кадмия(II) в 3 мл этанола добавляли фосфинсульфид **238** или фосфинселенид **239** (0.52 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. При этом выпадал осадок, который центрифугировали, раствор декантировали, осадок перекристаллизовывали из этанола и получали белые кристаллы **245а**,**б**.

Комплекс хлорида кадмия(II) с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфин-сульфидом (245а). Выход: 0.148 г (65%), т. пл. 123-125ºС (этанол). ИК спектр (KBr): ν = 1599, 1570, 1484, 1471, 1436 ($C{=}C_{Py}$, $C{=}N_{Py}$), 539 (P=S) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 38.39; H, 3.61; N, 6.33; P, 4.48; S, 4.82; Cl, 16.70. $C_{42}H_{48}Cd_3Cl_6N_6P_2S_2$. Вычислено, %: C, 38.42; H, 3.69; N, 6.40; P, 4.72; S, 4.88; Cl, 16.20.

Комплекс хлорида кадмия(II) с трис[2-(2-пиридил)этил]фосфин-селенидом (245б). Выход: 0.157 г (64%), т. пл. 171-178ºС (с разложением) (этанол). ИК спектр (KBr): ν = 1599, 1569, 1486, 1471, 1436 ($C{=}C_{Py}$, $C{=}N_{Py}$), 425 пл, 415 (P=Se) $см^{-1}$. Найдено, %: C, 35.68; H, 3.39; Cl, 14.48; N, 5.93; P, 4.26; Se, 11.63. $C_{42}H_{48}Cd_3Cl_6N_6P_2Se_2$. Вычислено, %: C, 35.86; H, 3.44; Cl, 15.12; N, 5.97; P, 4.40; Se, 11.23.

ВЫВОДЫ

1. Принципиально дополнена фундаментальная химия вторичных фосфинхалькогенидов на примере их оригинальных трехкомпонентных реакций с пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами, процессов их окислительного кросс-сочетания с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы (реакции типа Атертона-Тодда), а также в условиях некаталитического нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам и кетонам. В результате разработаны эффективные, отвечающие современным экологическим требованиям методы синтеза ранее неизвестных или труднодоступных функциональных третичных фосфинхалькогенидов и производных фосфиновых кислот**.**

2. С использованием системы вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, ацилфенилацетилены, фенилцианацетилен) разработаны оригинальные направления легкой некаталитической функционализации пиридиноидов (пиридины, хинолины, изохинолины, акридин):

    - разработана трехкомпонентная стереоконтролируемая реакция между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, приводящая к *C*-халькогенофосфорилированным (*E*)-*N*-этенил-1,2-(или 1,4)-дигидропиридинам – синтетически и фармакологически перспективным глубокофункционализированным гетероциклическим системам с ранее неизвестным сочетанием функциональных групп;

- в сравнимых условиях вторичные фосфинхалькогениды реагируют стерео- и региоселективно с хинолином или изохинолином и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, образуя *C*-халькогенофосфорильные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины или -1,2-дигидроизохинолины;

- впервые реализована реакция региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, протекающая с участием терминальных и интернальных ацилацетиленов и приводящая к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов. В этой новой разновидности S_N^HAr реакции ацилацетилены выступают в качестве окислителей, стереоселективно восстанавливаясь до соответствующих алкенов *E*-конфигурации;

- хинолины и изохинолины реагируют с вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами по схеме *C*-фосфорилирования/*N*-винилирования, образуя *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорилдигидрохинолины (изохинолины);

- вторичные фосфиноксиды при комнатной температуре взаимодействуют с фенилцианацетиленом и пиридином или изохинолином, образуя, в отличие от эфиров ацетиленкарбоновых кислот и ацилацетиленов, стереоселективно (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этенилфосфорил-1,4-дигидропиридины или (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этенилфосфорил-1,2-дигидроизохинолины. В случае пиридина при нагревании (80-85°C) реакция приводит к образованию 4-фосфорилпиридинов (продуктов S_N^HAr реакции) и олигомерам 3-фенилакрилонитрила.

- вторичные фосфинхалькогенидами реагируют с акридином как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов по схеме нуклеофильного присоединения, образуя региоселективно 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридины, которые легко ароматизируются до соответствующих 9-фосфорилакридинов (продукты S_N^HAr реакции) под действием внешнего окислителя.

3. Обнаружена и разработана двойная S_N^HAr реакция между вторичными фосфиноксидами и хинолинами, приводящая на первой стадии к σ_H-диаддуктам – бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинам, которые при окислении внешним окислителем превращаются в 2,4-бис(диорганил)фосфорилхинолины.

4. Впервые показано, что вторичные фосфинселениды по отношению к ацилфенилацетиленам могут выступать как селенирующие агенты. Реакция легко реализуется в водной среде со стереоселективным образованием *Z,Z*- и *E,Z*-изомеров бис(2-ацилвинил)селенидов.

5. Систематически изучена некаталитическая реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-функции:

- вторичные фосфиноксиды, фосфинсульфиды и фосфинселениды легко реагируют с алифатическими и ароматическими аминами, диаминами, винилоксиалкиламинами, спиртами, фенолами, резорцином, пирокатехином, гидрохиноном, дифенилолпропаном, ацетиламинофенолами, гидрокси- и аминоазобензолами, 4,4'-дигидроксиазобензолом, 4-гидрокси-6-метил-2-пироном, 3-гидрокси-2-метил-4-пироном (мальтол), гидроксифлавонами, диацетон-*D*-глюкозой, тиолами и дитиолами в системе CCl_4/Et_3N, образуя новые семейства производных халькогенофосфиновых кислот – перспективных прекурсоров лекарственных средств;

- окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминоспиртами и аминофенолами протекает в системе CCl_4/Et_3N хемоселективно: в случае аминоспиртов образуются амиды халькогенофосфиновых кислот со свободными НО-группами, тогда как при использовании аминофенолов получены эфиры халькогенофосфиновых кислот со свободными амино-функциями;

- на примере прямого фосфорилирования спиртов или фенолов системой вторичные фосфинхалькогениды/CCl_4 впервые показана возможность реализации реакции типа Атертона-Тодда без использования основания.

6. Систематически развит удобный атом-экономный синтез новых представителей функциональных пиридилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов с реакционноспособными гидроксильными заместителями путем некаталитического присоединения вторичных фосфинхалькогенидов, в том числе, бис(пиридилэтил)фосфинхалькогенидов к галогенальдегидам, альдегидам гетероциклического ряда (пиридил- и имидазолилкарбальдегидам).

7. Впервые разработан вариант реакции присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам или кетонам в отсутствие растворителя, что соответствует современным экологическим требованиям к химическим процессам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Montchamp, J.-L. Organophosphorus synthesis without phosphorus trichloride: the case for the hypophosphorous pathway / J.-L. Montchamp // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2013. – Vol. 188. – P. 66-75.
2. Wauters, I. Preparation of phosphines through C–P bond formation / I. Wauters, W. Debrouwer, C. V. Stevens // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – V. 10. – P. 1064–1096.
3. Tripolszky, A. Synthesis of Secondary Phosphine Oxides by Substitution at Phosphorus by Grignard Reagents / G. Keglevich. // Lett. Org. Chem. – 2018. – Vol. 15. – P. 387-393.
4. Arbuzova, S. N. Nucleophilic and free-radical additions of phosphines and phosphine chalcogenides to alkenes and alkynes / S. N. Arbuzova, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // ARKIVOC. – 2006. – Part (v). – P. 12-36.
5. Trofimov, B. A. Elemental phosphorus in strongly basic media as phosphorylating reagent: a dawn of halogen-free ‘green’ organophosphorus chemistry / B. A. Trofimov, N. K. Gusarova // Mendeleev Commun. – 2009. – Vol. 19. – P. 295-302.
6. Gusarova, N. K. Novel general halogen-free methodology for the synthesis of organophosphorus compounds / N. K. Gusarova, S. N. Arbuzova, B. A. Trofimov // Pure Appl. Chem. – 2012. – Vol. 84. – P. 439-459.
7. Гусарова, Н. К. Химия фосфорорганических соединений на основе элементного фосфора: достижения и горизонты / Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // Успехи химии. – 2020. – Т. 89. – С. 225-249.
8. Alguacil, F. J. Transport of $Au(CN)_2^-$ across a supported liquid membrane using mixtures of amine primene JMT and phosphine oxide cyanex 923 / F. J. Alguacil, M. Alonso // Hydrometallurgy. – 2004. – Vol. 74. – P. 157-163.
9. Chan, Z. Uranium(VI) extraction by Winsor II microemulsion systems using trialkyl phosphine oxide / Z. Chan, Y. Yan-Zhao, Z. Tao, H. Jian, L. Chang-Hong // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 2005. – Vol. 265. – P. 419-421.

10. Flett, D. S. Solvent extraction in hydrometallurgy: the role of organophosphorus extractants / D. S. Flett // J. Organomet. Chem. – 2005. – Vol. 690. – P. 2426-2438.

11. Nguyen, C. Q. Facile and reproducible syntheses of bis(dialkylselenophosphenyl)selenides and -diselenides: X-ray structures of $(^{i}Pr_2PSe)_2Se$, $(^{i}Pr_2PSe)_2Se_2$ and $(Ph_2PSe)_2Se$ / C. Q. Nguyen, A. Adeogun, M. Afzaal, M. A. Malik, P. O'Brien // Chem. Commun. – 2006. – P. 2179-2181.

12. Liu, H. Mechanistic study of precursor evolution in colloidal group II−VI semiconductor nanocrystal synthesis / H. Liu, J. S. Owen, A. P. Alivisatos // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129. – P. 305-312.

13. Hua, G. New P–Se compounds from the reaction of 2,4-bis(phenyl)-1,3-diselenadiphosphetane-2,4-diselenide with alkyl-diols / G. Hua, Y. Li, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 5442-5448.

14. Glueck, D. S. Recent advances in metal-catalyzed C-P bond formation / D. S. Glueck // Top. Organomet. Chem. – 2010. – Vol. 31. – P. 65-100.

15. Shaikh, T. M. Secondary phosphine oxides: versatile ligands in transition metal-catalyzed cross-coupling reactions / T. M. Shaikh, C.-M. Weng, F.-E. Hong // Coord. Chem. Rev. – 2012. – Vol. 256. – P. 771-803.

16. Chandrasekharan, P. Gadolinium chelate with DO3A conjugated 2-(diphenylphosphoryl)-ethyldiphenylphosphonium cation as potential tumor-selective MRI contrast agent / P. Chandrasekharan, C.-X. Yong, Z. Poh, T. He, Z. He, S. Liu, E. G. Robins, K.-H. Chuang, C.-T. Yang // Biomaterials. – 2012 – Vol. 33. – P. 9225-9231.

17. Silva, T. F. S. Cobalt and zinc compounds bearing 1,10-phenanthroline-5,6-dione or 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane derivatives – synthesis, characterization, cytotoxicity, and cell selectivity studies / T. F. S. Silva, P. Smolenski, L. M. D. R. S. Martins, M. F. C. Guedes da Silva, A. R. Fernandes, D. Luis, A. Silva, S. Santos, P. M. Borralho, C. M. P. Rodrigues, A. J. L. Pombeiro // Eur. J. Inorg. Chem. – 2013. – P. 3651-3658.

18. Jaros, S. W. New silver BioMOFs driven by 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane-7-sulfide (PTA=S): synthesis, topological analysis and antimicrobial activity / S. W. Jaros, P. Smolenski, M. F. C. Guedes da Silva, M. Florek, J. Krol, Z. Staroniewicz, A. J. L. Pombeiro, A. M. Kirillov // Cryst. Eng. Commun. – 2013. – Vol. 15. – P. 8060-8064.

19. Sun, W. Semiconducting polymer dots doped with europium complexes showing ultranarrow emission and long luminescence lifetime for time-gated cellular imaging / W. Sun, J. Yu, R. Deng, Y. Rong, B. Fujimoto, C. Wu, H. Zhang, D. T. Chiu // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 11294-11297.

20. Плотникова, Г. В. Триорганилфосфиноксиды – эффективные замедлители горения поливинилхлоридных пластизолей / Г. В. Плотникова, С. Ф. Малышева, Н. К. Гусарова, А. К. Халлиулин, В. П. Удилов, К. А. Кузнецов // ЖПХ. – 2008. – Т. 84. – С. 314-320.

21. Alam, M. M. Phosphine Oxide Containing Poly(pyridinium salt)s as Fire Retardant Materials / M. M. Alam, B. Biswas, A. K. Nedeltchev, H. Han, A. D. Ranasinghe, P. K. Bhowmik, K. Goswami // Polymers (Basel). – 2019. – Vol. 11. – P. 1141-1166.

22. Chen, M.-J. Inherently flame-retardant flexible polyurethane foam with low content of phosphorus-containing cross-linking agent / M.-J. Chen, C.-R. Chen, Y. Tan, J.-Q. Huang, X.-L. Wang, L. Chen, Y.-Z. Wang // Ind. Eng. Chem. Res. – 2014. – Vol. 53. – 1160-1171.

23. Nawrot, B. Analogues of acyclic nucleosides derived from tris-(hydroxymethyl)phosphine oxide or bis-(hydroxymethyl)phosphinic acid coupled to DNA nucleobases / B. Nawrot, O. Michalak, E. D. Clercq, W. J. Stec // Antivir. Chem. Chemother. – 2004. – Vol. 15. – P. 319-328.

24. Vassiliou, S. A synthetic method for diversification of the P10 substituent in phosphinic dipeptides as a tool for exploration of the specificity of the S10 binding pockets of leucine aminopeptidases / S. Vassiliou, M. Xeilari, A.

Yiotakis, J. Grembecka, M. Pawełczak, P. Kafarskib, A. Mucha // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 3187-3200.

25. Alexandre, F.-R. Synthesis and biological evaluation of aryl-phospho-indole as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / F.-R. Alexandre, A. Amador, S. Bot, C. Caillet, T. Convard, J. Jakubik, C. Musiu, B. Poddesu, L. Vargiu, M. Liuzzi, A. Roland, M. Seifer, D. Standring, R. Storer, C. B. Dousson // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 392-395.

26. Olsson, R. I. Synthesis and evaluation of diphenylphosphinic amides and diphenylphosphine oxides as inhibitors of Kv1.5 / R. I. Olsson, I. Jacobson, J. Boström, T. Fex, A. Björe, C. Olsson, J. Sundell, U. Gran, A. Öhrn, A. Nordin, J. Gyll, M. Thorstensson, A. Hayen, K. Aplander, O. Hidestal, F. Jiang, G. Linhardt, E. Forsström, T. Collins, M. Sundqvist, E. Lindhardt, A. Astrand, B. Löfberg // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – P. 706-710.

27. Liu, T. Discovery of small molecular inhibitors targeting HIV-1 gp120-CD4 interaction drived from BMS-378806 / T. Liu, B. Huang, P. Zhan, E. D. Clercq, X. Liu // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 86. – P. 481-490.

28. Artem’ev, A. V. One-pot reaction of secondary phosphine selenides with Se and *N*-bases: a novel synthesis of diorganodiselenophosphinate / A. V. Artem’ev, N. K. Gusarova, S. F. Malysheva, S. V. Fedorov, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2009. – P. 3332-3339.

29. Malysheva, S. F. Aerobic addition of secondary phosphine oxides to vinyl sulfides: a shortcut to 1-hydroxy-2-(organosulfanyl)ethyl(diorganyl)phosphine oxides / S. F. Malysheva, A. V. Artem’ev, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, A. I. Albanov, C. W. Liu, B. A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 11. – P. 1985-1990.

30. Artem’ev, A. V. Facile atom-economic synthesis of ammonium diselenophosphinates *via* three-component reaction of secondary phosphines, elemental selenium and ammonia / A. V. Artem’ev, S. F.

Malysheva, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2010. – P. 1777-1780.

31. Herault, D. Reduction of secondary and tertiary phosphine oxides to phosphines / D. Herault, D. H. Nguyen, D. Nuel, G. Buono // Chem. Soc. Rev. – 2015. – Vol. 44. – P. 2508-2528.

32. Lam, K. Novel electrochemical deoxygenation reaction using diphenylphosphinates / K. Lam, I. E. Markó // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – P. 406-409.

33. Le Corre, S. S. Atherton-Todd reaction: mechanism, scope and applications / S. S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon-Gourvès, J.-P. Haelters, P.-A. Jaffrès // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 10. – P. 1166-1196.

34. Khan, H. Synthesis, characterization and anticancer studies of mixed ligand dithiocarbamate palladium(II) complexes / H. Khan, A. Badshah, G. Murtaz, M. Said, Z. Rehman, C. Neuhausen, M. Todorova, B. J. Jean-Claude, I. S. Butler // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 4071-4077.

35. Gama, N. H. Activity of phosphino palladium(II) and platinum(II) complexes against HIV-1 and *Mycobacterium tuberculosis /* N. H. Gama, A. Y. F. Elkhadir, B. G. Gordhan, B. D. Kana, J. Darkwa, D. Meyer // Biometals. – 2016. – Vol. 29. – P. 637-650.

36. Гусарова, Н. К. Химия ацетилена: Новые главы / Н. К. Гусарова, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов // Новосибирск: Наука, 2013. – 368 с.

37. Трофимов, Б. А. Химия пиррола: Новые страницы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина // Новосибирск: Наука, 2012. – 383 с.

38. Trofimov, B. A. Ring-opening of pyridines and imidazoles with electron-deficient acetylenes: En route to metal-free organic synthesis / B. A. Trofimov, K. V. Belyaeva, L. V. Andriyankova, L. P. Nikitina, A. G. Mal'kina // Mendeleev Commun. – 2017. – Vol. 27. – P. 109-115.

39. Trofimov, B. A. Zwitterionic adducts of *N*-heterocycles to electrophilic acetylenes as a master key to diversity and complexity of fundamental nitrogen heterocycles / B. A. Trofimov, K. V. Belyaeva // Tetrahedron Lett. – 2020. – Vol. 61. – P. 151991-151998.

40. Нифантьев, Э. Е. Химия гидрофосфорильных соединений / Э. Е. Нифантьев. – Москва: Наука, 1983. – 263 с.

41. Вацуро, К. В. Именные реакции в органической химии / К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко. – Москва: Химия, 1976. – 528 с.

42. Ерастов, О. А. Функциональнозамещенные фосфины и их производные / О. А. Ерастов, Г. Н. Никонов. – Москва: Наука, 1986. – 326 с.

43. Кабачник, М. И. Межфазный катализ в фосфороганической химии / М. И. Кабачник, Т. А. Мастрюкова. – Москва: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.

44. Zheng, J. The reaction activity of aromatic carbonyl compounds with diphenylphosphine oxide studied by ^{31}P NMR / J. Zheng, X. Feng, Y. Yu, X. Zhen, Y. Zhao // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2013. – Vol. 188. – P. 1080-1087.

45. Peters, G. Reactions of secondary phosphine sulfides / G. Peters // J. Org. Chem. – 1962. – Vol. 27. – P. 2198-2201.

46. Nazir, R. Push−Pull Acylo-Phosphine Oxides for Two-Photon-Induced Polymerization / R. Nazir, P. Danilevicius, D. Gray, M. Farsari, D. T. Gryko // Macromolecules. – 2013. – Vol. 46. – P. 7239−7244.

47. Breloy, L. Vanillin derivative as performing type I photoinitiator / L. Breloy, C. Negrell, A.-S. Mora, W. S. Jennifer Li, V. Brezová, S. Caillol, D.-L. Versace // Eur. Pol. J. – 2020. – Vol. 132. – P. 109727.

48. Keglevich, G. Microwave-assisted synthesis of *α*-hydroxybenzylphosphonate and -benzylphosphine oxides / G. Keglevich, V. R. Toth, L. Drahos // Heteroatom Chem. – 2011. – Vol. 22. – P. 15-17.

49. Kleiner, H.-J. Herstellung und umsetzungen von dimethylphosphinoxid / H.-J. Kleiner // Liebigs Ann. Chem. – 1974. – N 5. – P. 751-764.

50. Miller, R. C. Disubstituted phosphine oxides. Addition reactions with aldehydes and ketones / R. C. Miller, C. D. Miller, W. Rogers, L. A. Hamilton // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79. – P. 424-427.

51. Васильева, Т. В. Фосфорилированные аминосоединения на основе реакции бис(2,5-диметоксифенил)фосфинистой кислоты с ароматическими альдегидами / Т. В. Васильева, М. П. Осипова, В. В. Кормачев // ЖОХ. – 1997. – Т. 67. – С. 384-386.

52. Haynes, R. K. Stereoselective preparation of functionalized tertiary P-chiral phosphine oxides by nucleophilic addition of lithiated *tert*-butylphenylphosphine oxide to carbonyl compounds / R. K. Haynes, W. W. L. Lain, L. L. Yeung // Tetrahedron Lett. – 1996. – Vol. 37. – P. 4729-4732.

53. Emoto, T. Metal phosphinylides and phosphinothioylides. I. Formation of metal diphenylphosphinylides and diphenylphosphinothioylides and the reactions with some organic halides and aldehydes / T. Emoto, H. Gomi, M. Yoshifuji, R. Okazaki, N. Inamoto // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1974. – V. 47. – P. 2449-2452.

54. Dietlin, C. Rational Design of Acyldiphenylphosphine Oxides as Photoinitiators of Radical Polymerization / C. Dietlin, T. T. Trinh, S. Schweizer, B. Graff, F. Morlet-Savary, P.-A. Noirot, J. Lalevée // Macromolecules. – 2019. – Vol. 52. – P. 7886−7893.

55. Well, M. Addition von dimethylphosphinoxid bzw. -sulfid an carbonylverbindungen; darstellung von α-hydroxyphosphinoxiden bzw. –sulfiden / M. Well, R. Schmutzler // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 1992. – Vol. 72. – P. 171-187.

56. Иванова, Н. И. Некаталитическое гидрофосфорилирование и гидротиофосфорилирование гидроксиальдегидов / Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Н. А. Коновалова, Л. М. Синеговская, В. Г. Самойлов, С. М. Маркосян, Н. Д. Авсеенко, Б. Г. Сухов, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2006. – Т. 76. – С. 102-106.

57. Gusarova, N. K. Non-catalyzed, atom-economic, high-yield synthesis of tertiary *α*-hydroxyphosphane selenides / 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. – P. 4159-4162.

58. Иванова, Н. И. Реакция вторичных фосфиноксидов с ароматическими альдегидами / Н. И. Иванова, М. А. Реуцкая, Н. К. Гусарова, А. С. Медведева, А. В. Афонин, И. А. Ушаков, А. А. Татаринова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2003. – Т. 73. – С. 179-1436.

59. Hoge, B. Stable phosphinous acids / B. Hoge, S. Neufeind, S. Hettel, W. Wiebe, C. Thösen // J. Organomet. Chem. – 2005. – Vol. 690. – P. 2382-2387.

60. Goerlich, J. R. *α*-Hydroxyphosphinoxide und -sulfide durch addition von dimethylphosphinoxid bzw. -sulfid an aldehyde und ketone / J. R. Goerlich, R. Schmutzler // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 1995. – Vol. 101. – P. 213-220.

61. Иванова, Н. И. Фосфорилирование фурфурола вторичными фосфиноксидами / Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Е. А. Никитина, А. С. Медведева, М. Л. Альперт, Б. А. Трофимов // ХГС. – 2004. – Вып. 4. – С. 520-523.

62. Liu, Y. Naphthyl-based acylphosphine oxide photoinitiators with high effiency and low migration / Y. Liu, T. Wang, C. Xie, X. Tian, L. Song, L. Liu, Z. Wang, Q. Yu // Progress in Organic Coatings. – 2020. – Vol. 142. – P. 105603-105610.

63. Ivanova, N. I. Chemo- and stereoselective addition of diorganylphosphine oxides to *α,β*-ethylenic aldehydes // N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, E. A. Nikitina, A. I. Albanov, L. M. Sinegovskaya, M. V. Nikitin, N. A. Konovalova, B. A. Trofimov // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2004. – V. 179. – P. 7-18.

64. Гусарова, Н. К. Хемоселективное некаталитическое присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к цитралю / Н. К. Гусарова, Н. И.

Иванова, Н. А. Коновалова, А. И. Албанов, Л. М. Синеговская, Н. Д. Авсеенко, Б. Г. Сухов, А. И. Михалева, А. В. Гусаров, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2007. – Т. 77. – С. 444-448.

65. Bredenkamp, A. A Chiral Building Block for the Stereocontrolled Installation of the 1,3-Diol Motif / A. Bredenkamp, Z.-B. Zhu, S. F. Kirsch // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – P. 252-254.

66. Медведева, А. С. Влияние гетероатома на реакционную способность кремний- и германийацетиленовых спиртов, эфиров, карбонильных соединений / А. С. Медведева // ЖОХ. – 1996. – Т. 32. – С. 289-303.

67. Gusarova, N. K. Regioselective addition of secondary phosphine oxides to 3-(trialkylsilyl)- and 3-(trialkylgermyl)-2-propynals / N. K. Gusarova, A. M. Reutskaya, N. I. Ivanova, A. S. Medvedeva, M. M. Demina, P. S. Novopashin, A. V. Afonin, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // J. Organomet. Chem. – 2002. – Vol. 659. – P. 172-175.

68. Qiu, M.-R. Stereoselective preparation of *P,axial*-stereogenic allenyl bisphosphine oxides via chirality-transfer / M.-R. Qiu, H.-X. Zheng, J.-J. Ye, B.-X. Yan, C.-Q. Zhao, Q. Li // Org. Biomol. Chem. – 2020. – Vol. 18. – P. 3017-3021.

69. Zhang, H. Stereogenic Phosphorus-Induced Diastereoselective Formation of Chiral Carbon during Nucleophilic Addition of Chiral H-P Species to Aldehydes or Ketones / H. Zhang, Y.-M. Sun, L. Yao, S.-Y. Ji, C.-Q. Zhao, L.-B. Han // Chem. Asian J. – 2014. – Vol. 9. – P. 1329-1333.

70. Prechelmacher, S. The α-hydroxyphosphonate-phosphate rearrangement of a noncyclic substrate – some new observations / S. Prechelmacher, K. Mereiter, F. Hammerschmidt // Org. Biomol. Chem. – 2018. – Vol. 16. – P. 3672-3680.

71. Qian, Y. *O*-Phosphination of Aldehydes/Ketones toward Phosphoric Esters: Experimental and Mechanistic Studies / Y. Qian, Q. Dai, Z. Li, Y. Liu, J. Zhang // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 4742-4748.

72. Morgalyuk, V. New synthesis of trimethylsilyl esters of phosphorus(III) acids / V. Morgalyuk, T. Strelkova, V. Brel // Monatsh. Chem. – 2019. – V. 150. – P. 1993-1997.

73. Chizhov, D. L. An Effective Borate-Mediated Approach to 1-Trifluoromethyl-1-hydroxy-3-ketophosphonates, Phosphinates, and Phosphine Oxides / D. L. Chizhov, V. Vogel, S. N. Tverdomed, V. N. Charushin, G.-V. Röschenthaler // Synlett. – 2011. – N 12. – P. 1735-1739.

74. Mikroyannidis, J. A. Reactions of diphenylphosphine oxide with diacetyl and ethyl pyruvate / J. A. Mikroyannidis // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 1985. – Vol. 25. – P. 39-42.

75. Sowa, S. Reduction of Functionalized Tertiary Phosphine Oxides with BH_3 / S. Sowa, M. Stankevič, A. Szmigielska, H. Małuszyńska, A. E. Kozioł, K. M. Pietrusiewicz // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – P. 1672-1688.

76. Goerlich, J. R. The reaction of secondary phosphines and di-1-adamantylphosphine oxide with trifluoroacetic anhydride and hexafluoroacetone / J. R. Goerlich, V. P., R. Schmutzler // J. Fluor. Chem. – 1996. – Vol. 76. – P. 29-35.

77. Иванова, Н. И. Реакция вторичных фосфинхалькогенидов с 2,2,2-трихлорацетальдегидом / Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Н. А. Коновалова, П. А. Волков, Г. Г. Левковская, Л. И. Ларина, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2009. – Т. 79. – С. 1607-1613.

78. Иванова, Н. И. Направленный синтез третичных фосфинхалькогенидов с пиридиновыми и гидроксильными функциями / Н. И. Иванова, П. А. Волков, Н. К. Гусарова, Л. И. Ларина, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2011. – Т. 81. – С. 215-221.

79. Иванова, Н. И. Реакция альдегидов имидазольного ряда с бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидами: синтез полифункциональных гетероциклических систем / Н. И. Иванова, П. А. Волков, Л. В. Байкалова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ХГС. – 2008. – № 11. – С. 1676-1679.

80. Luknitskii, F. I. Chemistry of chloral / F. I. Luknitskii // Chem. Rev. – 1975. – V. 75. – P. 259–289.

81. 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. – P. 1611-1622.

82. Luo, X. Enantioselective organocatalytic phospha-Michael reaction of *α,β*-unsaturated aldehydes / X. Luo, Z. Zhou, X. Li, X. Liang, J. Ye // RSC Adv. – 2011. – Vol. 1. – P. 698-705.

83. Priya, S. Reactions of aminophosphines and aminobis(phosphines) with aldehydes and ketones: coordination complexes of the resultant aminobis(alkylphosphineoxides) with cobalt, uranium, thorium and gadolinium salts: crystal and molecular structures of $Ph_2P(O)CH(C_6H_4OH$-*o*)N(H)Ph, $Ph_2P(O)CH(OH)C_6H_4OH$-*o* and $Ph_2P(O)N(H)Ph$ / S. Priya, M. S. Balakrishna, S. M. Mobin // Polyhedron. – 2005. – Vol. 24. – P. 1641-1650.

84. Гусарова, Н. К. Синтез и свойства 2-(диорганилфосфорилгидроксиметил)-1-органилимидазолов / Н. К. Гусарова, С. Н. Арбузова, А. М. Реуцкая, Н. И. Иванова, Л. В. Байкалова, Л. М. Синеговская, Н. Н. Чипанина, А. В. Афонин, И. А. Зырянова // ХГС. – 2002. – № 1. – С. 71-77.

85. Трофимов, Б. А. Хемо-, регио- и стереоселективное присоединение вторичных фосфинсульфидов к ненасыщенным альдегидам / Б. А. Трофимов, Н. К. Гусарова, Н. И. Иванова, Н. А. Коновалова, М. В. Богданова, А. И. Албанов, Н. Д. Авсеенко, Б. Г. Сухов // ЖОХ. – 2004. – Т. 74. – С. 1748-1749.

86. Gusarova, N. K. Catalyst- and Solvent-Free Hydrophosphorylation of Ketones with Secondary Phosphine Oxides: Green Synthesis of Tertiary Hydroxyphosphine Oxides / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova,

P. A. Volkov, A. A. Telezhkin, L. I. Larina, A. V. Afonin, D. V. Pavlov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2020. – C. 2224–2232.

87. Mayer, U. The acceptor number — A quantitative empirical parameter for the electrophilic properties of solvents / U. Mayer, V. Gutmann, W. Gerger, // Monatsh. Chem. – 1975. – Vol. 106. – P. 1235-1257.

88. Malavolta, L. Application of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy for Validation of the Novel (AN+DN) Solvent Polarity Scale / L. Malavolta, E. F. Poletti, E. H. Silva, S. Schreier, C. R. Nakaie // Int. J. Mol. Sci. – 2008. – Vol. 9. – P. 1321-1332.

89. Lee, E. Synthesis of (tetrahydrofuranyl)tetrahydrofurans *via* radical cyclization of bis(β-alkoxyacrylates) / E. Lee, H. Y. Song, H. J. Kim // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1999. – P. 3395-3396.

90. Jin, C. New intramolecular alkylation and Michael addition reactions of hydroxysulfone derivatives-stereoselective preparation of functionalized cyclic ethers / C. Jin, H. K. Jacobs, A. S. Gopalan // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41. – P. 9753-9757.

91. Gharpure, S. J. Stereoselective synthesis of oxazino[4,3-a]indoles employing the oxa-Pictet–Spengler reaction of indoles bearing N-tethered vinylogous carbonate / S. J. Gharpure, A. M. Sathiyanarayanan // Chem. Commun. – 2011. – P. 3625-3627.

92. Tejedor, D. Merging domino and redox chemistry: stereoselective access to di- and trisubstituted *β,γ*-unsaturated acids and esters / D. Tejedor, G. Mendez-Abt, L. Cotos, F. Garcia-Tellado // Chem. Eur. J. – 2012. – Vol. 18. – P. 3468-3472.

93. Tejedor, D. Microwave-assisted diversity-oriented domino synthesis of functionalized nicotinic acid derivatives / D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P. 6582-6587.

94. Lee, S. G. Investigation of pH-dependent collagen triple-helix formation / S. G. Lee, J. Y. Lee, J. Chmielewski // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – Vol. 47. – P. 8429-8432.

95. Song, H. Y. Lasonolide A: Structural revision and total synthesis / H. Y. Song, J. M. Joo, J. W. Kang, D. S. Kim, C. K. Jung, H. S. Kwak, J. H. Park, E. Lee, C. Y. Hong, S. W. Jeong, K. Jeon, J. H. Park // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 8080-8087.

96. Clark, J. S. A concise total synthesis of (±)-vigulariol / J. S. Clark, S. T. Hayes, C. Wilson, L. Gobbi // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Vol. 46. – P. 437-440.

97. Нуртдинов, С. Х. О взаимодействии дифенилхлорфосфита с альдегидами / С. Х. Нуртдинов, Р. Б. Султанова, Г. Г. Мухаметова, Т. В. Зыкова, Ф. Ш. Шагвалев // ЖОХ. – 1989. – Т. 59. – С. 344-347.

98. 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. – С. 788-792.

99. Sheldrick, G. M. SADABS, Version 2.01 / G. M. Sheldrick // Bruker AXS Inc. Madison – Wisconsin, USA. – 2004.

100. Pikul, S. Design and Synthesis of Phosphinamide-Based Hydroxamic Acids as Inhibitors of Matrix Metalloproteinases / S. Pikul, K. L. M. Dunham, N. G. Almstead, B. De, M. G. Natchus, M. V. Anastasio, S. J. McPhail, C. E. Snider, Y. O. Taiwo, L. Chen, C. M. Dunaway, F. Gu, G. E. Mieling, // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 87-94.

101. Dehghanpour, S. Structure-toxicity relationships of thiono and seleno phosphoramidate compounds: new type of acetylcholinesterase inhibitors / S. Dehghanpour, Y. Rasmi, M. Bagheri // Mol. Divers. – 2007. – Vol. 11. – P. 47-57.

102. Popovici, C. Synthesis and structure of tridentate bis(phosphinic amide)-phosphine oxide complexes of yttrium nitrate. Applications of ^{31}P,^{89}Y NMR methods in structural elucidation in solution / C. Popovici, I. Fernández, P.

Oña-Burgos, L. Roces, S. García-Granda, F. L. Ortiz // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40. – P. 6691-6703.

103. Williams, D. B. G. Directed *ortho*-Metallation Chemistry and Phosphine Synthesis: New Ligands for the Suzuki–Miyaura Reaction / D. B. G. Williams, S. J. Evans, H. de Bod, M. S. Mokhadinyana, T. Hughes // Synthesis. – 2009. – P. 3106-3112.

104. Song, X. Synthesis of phosphinochalcogenoic amidato complexes of divalent transition metals and their thermolysis to metal selenide and telluride phases / X. Song, M. J. Bochmann // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1997. – P. 2689-2692.

105. Bochmann, M. Synthesis of phosphinochalcogenoic amidato complexes of zinc and cadmium. The crystal and molecular structure of $[Zn\{Bu^t_2P(Se)NPr^i\}_2]$ / M. Bochmann, G. C. Bwembya, M. B. Hursthouse, S. J. Coles // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1995. – P. 2813-2817.

106. Nguyen, T. T. Cobalt-Catalyzed, Aminoquinoline-Directed Functionalization of Phosphinic Amide sp^2C–H Bonds / T. T. Nguyen, L. Grigorjeva, O. Daugulis // ACS Catal. – 2016. – Vol. 6. – P. 551-554.

107. Crampton, R. H. Reaction prospecting by ^{31}P NMR: enantioselective rhodium-DuPhos catalysed addition of $ZnMe_2$ to diphenylphosphinoylimines / R. H. Crampton, S. E. Hajjaji, M. E. Fox, S. Woodward // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – Vol. 20. – P. 2497-2503.

108. Kimura, T. *P*-Chiral Phosphinoselenoic Chlorides and Optically Active *P*-Chiral Phosphinoselenoic Amides: Synthesis and Stereospecific Interconversion with Extrusion and Addition Reactions of the Selenium Atom / T. Kimura, T. Murai // Chem. Lett. – 2004. – Vol. 33. – P. 878-879.

109. Biricik, N. Synthesis of new aminophosphine complexes and their catalytic activities in C–C coupling reactions / N. Biricik, F. Durap, C. Kayan, B. Gümgüm, N. Gürbüz, I. Özdemir, W. H. Ang, Z. Fei, R. Scopelliti // J. Organomet. Chem. – 2008. – Vol. 693. – P. 2693–2699.

110. Aydemir, M. Synthesis and characterizations of N,N′-bis(diphenylphosphino)-2-(aminomethyl)aniline derivatives: application of a palladium(II) complex as pre-catalyst in Heck and Suzuki cross-coupling reactions / M. Aydemir, A. Baysal, G. Öztürk, B. Gümgüm // Appl. Organometal. Chem. – 2009. – Vol. 23. – P. 108-113.

111. Aydemir, M. Synthesis and characterization of new (*N*-diphenylphosphino)-isopropylanilines and their complexes: crystal structure of $(Ph_2P{=}S)NH$-C_6H_44-$CH(CH_3)_2$ and catalytic activity of palladium(II) complexes in the Heck and Suzuki cross-coupling reactions / M. Aydemir, A. Baysal, N. Gürbüz, I. Özdemir, B. Gümgüm, S. Özkar, N. Caylak, L. T. Yıldırım // Appl. Organometal. Chem. – 2010. – Vol. 24. – P. 17-24.

112. Atherton, F. R. Studies on Phosphorylation. Part 11. The Reaction of Diallcyl Phosphites A New Method for the with Polyhalogen Compounds in Presence of Bases. Phosphorylation of Amines / F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd // J. Chem. Soc. (Resumed). – 1945. – P. 660-663.

113. Silver, H. B. A Convenient Method for the Preparation of Amides and Esters of Di-*n*-alkylphosphinic Acids / H. B. Silver // J. Chem. Soc. (C). – 1967. – P. 1326.

114. Камай, Г. Х. К синтезу амидов диалкил(арил)фосфиновых, -тиофосфиновых и эфироамидов алкил(арил)фосфоновых кислот / Г. Х. Камай, Ф. М Харрасова., Э. А. Эрре // ЖОХ. – 1972. – Т. 42. – С. 1295-1299.

115. Эрре, Э. А. Амиды диалкил- и диарилфосфиновых кислот / Э. А. Эрре, Ф. М. Харрасова // ЖОХ. – 1975. – Т. 45. – С. 1480-1481.

116. Wagner, S. Synthesis of New Organophosphorus Compounds Using the Atherton–Todd Reaction as a Versatile Tool / S. Wagner, M. Rakotomalala, Y. Bykov, O. Walter, M. Döring // Heteroatom Chem. – 2012. – Vol. 23. – P. 216-222.

117. Wang, G. Stereospecific Coupling of *H*-Phosphinates and Secondary Phosphine Oxides with Amines and Alcohols: A General Method for the

Preparation of Optically Active Organophosphorus Acid Derivatives / G. Wang, R. Shen, Q. Xu, M. Goto, Y. Zhao, L. B. Han // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75. – P. 3890-3892.

118. Ding, T.-T. Stereoselective formation of P-N bonds via coupling of H-P species with amines and the addition of Grignard reagents to chiral N-phosphinoylimines / T.-T. Ding, C.-C. Qin, D.-D. Gao, X.-J. Li, H. Yan, R.-M. Liu, C.-Q. Zhao, S.-Z. Nie // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2019. – Vol. 194. – P. 102-110.

119. Goud, E. V. Synthesis, structure and DNA interaction studies of bisphosphoramides: Theoretical and experimental insights / E. V. Goud, A. Sivaramakrishna, K. Vijayakrishna, C. V. S. B. Rao, V. M. Khedkar, P. C. Jha // Inorg. Chim. Acta. – 2017. – Vol. 461. – P. 84-91.

120. Li, R. Visible-light-promoted organic dye-catalyzed sulfidation and phosphorylation of arylhydrazines toward aromatic sulfides and diarylphosphoryl hydrazides / R. Li, T. Shi, X.-L. Chen, Q.-Y. Lv, Y.-L. Zhang, Y.-Y. Peng, L.-B. Qu, B. Yu // New J. Chem. – 2019. – Vol. 43. – P. 13642-13646.

121. Wang, Y. Efficient electrosynthesis of phosphinic amides via oxidative cross-coupling between N–H/P–H / Y. Wang, P. Qian, J.-H. Su, Y. Li, M. Bi, Z. Zha, Z. Wang // Green Chem. – 2017. – Vol. 19. – P. 4769-4773.

122. Dong, X. Electrochemical Oxidative Dehydrogenative Phosphorylation of N-Heterocycles with P(O)−H Compounds in Imidazolium-Based Ionic Liquid / X. Dong, R. Wang, W. Jin, C. Liu // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 3062-3066.

123. Zhu, R. A Catalyst-Free Synthesis of Phosphinic Amides Using O-Benzoylhydroxylamines / R. Zhu, C. Pan, Z. Gu // Org. Lett. – 2015. – V. 17. – P. 5862-5865.

124. Li, Y. With DBU-activated N-bromophthalimide as potential N-sources to achieve P–N cross-coupling of P(O)–H compounds / Y. Li, F. Liang // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 2931-2934.

125. Hubacz, A. Direct Conversion of Secondary Phosphine Oxides and H-Phosphinates with [Di(acyloxy)iodo]benzenes to Phosphinic and Phosphonic

Amides / A. Hubacz, S. Makowiec // Heteroatom Chem. – 2009. – Vol. 20. – P. 81-86.

126. Kimura, T. *P*-Chiral Phosphinoselenoic Chlorides and Phosphinochalcogenoselenoic Acid Esters: Synthesis, Characterization, and Conformational Studies / T. Kimura, T. Murai // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – P. 952-959.

127. Reger, D. L. Supramolecular networks of silver(I) and iron(II) complexes of the third generation tris(pyrazolyl)methane ligand $Ph_2(O)POCH_2C(pz)_3$ (pz = pyrazolyl ring) / D. L. Reger, R. F. Semeniuc, M. D. Smith // Dalton Trans. – 2008. – P. 2253-2260.

128. Kozlov, V. A. Cyclopalladation of meta-(Diphenylthiophosphoryloxy)-benzaldimines: NCS and Unexpected NCO 5,6-Membered Pincer Palladium Complexes / V. A. Kozlov, D. V. Aleksanyan, Y. V. Nelyubina, K. A. Lyssenko, A. A. Vasil'ev, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets // Organometallics. – 2010. – Vol. 29. – P. 2054-2062.

129. Stuebe, C. The Preparation and reactions of diphenylphosphinous chloride / C. Stuebe, W. M. LeSuer, G. R. Norman // J. Am. Chem. Soc. – 1955. -V. 77. – P. 3526-3529.

130. Cavell, R. G. Some reactions of bis(trifluoromethyl)phosphines, -phosphine oxides, and -phosphine sulfides with alcohols and mercaptans. Preparation, characterization, and NMR spectra of a homologous series of esters and thioesters / R. G. Cavell, A. A. Pinkerton, W. Sim, A. J. Tomlinson // Inorg. Chem. – 1979. – Vol. 18. – P. 2901-2908.

131. Balakrishna, M. S. A new diphosphinite derived from cyclohexane-1,4-diol: oxidation reactions, metal complexes, P–O bond cleavage and X-ray crystal structures of $Ph_2P(E)O(C_6H_{10})OP(E)Ph_2$ (E = S, Se) / M. S. Balakrishna, P. P. George, S. M. Mobin // Polyhedron. – 2005. – Vol. 24. – P. 475-480.

132. Rauhut, M. M. Reactions of Bis(2-cyanoethyl)phosphine Oxide / M. M. Rauhut, H. A. Currier // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 4628-4632.

133. Tashev, E. Synthesis and Characterization of Partially Substituted at Lower Rim Phosphorus Containing Calix(4)arenes / E. Tashev, T. Tosheva, S. Shenkov, A.-S. Chauvin, V. Lachkova, R. Petrova, R. Scopelliti, S. Varbanov // Supramol. Chem. – 2007. – Vol. 19. – P. 447-457.

134. Li, S. Chloroform-based Atherton–Todd-type reactions of alcohols and thiols with secondary phosphine oxides generating phosphinothioates and phosphinates / S. Li, T. Chen, Y. Saga, L.-B. Han // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 71544-71546.

135. Chen, Q. Electrophilic Fluorination of Secondary Phosphine Oxides and Its Application to P−O Bond Construction / Q. Chen, J. Zeng, X. Yan, Y. Huang, C. Wen, X. Liu, K. Zhang // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81. – P. 10043-10048.

136. Wang, W. Perfluoroalkanosulfonyl fluoride-assisted Atherton–Todd-like reaction of diphenylphosphine oxide with alcohols under air generating diphenylphosphinate esters / W. Wang, H. Jin, Z. Yan, M. He, S. Lin, W. Tian // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – P. 3489-3492.

137. Nishiyama, Y. Synthesis of benzyl sulfides via substitution reaction at the sulfur of phosphinic acid thioesters / Y. Nishiyama, T. Hosoya, S. Yoshida // Chem. Commun. – 2020. – P. 5771-5774.

138. Eljo, J. Direct, oxidative halogenation of diaryl- or dialkylphosphine oxides with (dihaloiodo)arenes / J. Eljo, G. K. Murphy // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59. – P. 2965-2969.

139. Deng, L. Electrochemical Dehydrogenative Phosphorylation of Alcohols for the Synthesis of Organophosphinates / L. Deng, Y. Wang, H. Mei, Y. Pan, J. Han // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84. – P. 949-956.

140. Yuan, T. Metal-free electrophilic phosphination of electron-rich arenes, arenols and aromatic thiols with diarylphosphine oxides / T. Yuan, S. Huang, C. Cai, G.-P. Lu // Org. Biomol. Chem. – 2018. – Vol. 16. – P. 30-33.

141. Wang, M. Base-promoted selective *O*-phosphorylation of aryl triflates with P(O)-H compounds / M. Wang, J. Yang, S. Wang, H. Zhong // Tetrahedron Lett. – 2020. – Vol. 61. – P. 151971-151974.

142. Bochmann, M. Synthesis of selenophosphinic and tellurophosphinic amides and amidato complexes. Crystal structures of $Bu^t_2P(Te)NH(C_6H_{11})$, $[Ti(\eta\text{-}C_5H_5)Cl_2\{Bu^t_2P(Se)NPr^i\}]$ and $[TiCl_2\{Bu^t_2P(Se)N(C_6H_{11})\}_2]\cdot C_7H_8$ / M. Bochmann, G. C. Bwembya, N. Whilton, X. Song, M. B. Hursthouse, S. J. Coles, A. Karaulov // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1995. – P. 1887-1892.

143. Gusarova, N. K. A simple one-pot synthesis of phosphinoselenoic amides and diamides from secondary phosphine selenides and amines using $Et_3N\text{-}CCl_4$ / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 2367-2369.

144. Иванова, Н. И. Синтез амидов халькогенофосфиновых кислот с пиридиновыми циклами / Н. И. Иванова, П. А. Волков, Л. И. Ларина, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ХГС. – 2011. – № 11. – С. 1668-1674.

145. Трофимов, Б. А. Новый метод синтеза диселенофосфинатов / Б. А. Трофимов, А. В. Артемьев, С. Ф. Малышева, Н. К. Гусарова // ДАН. – 2009. – Т. 428. – С. 338-341.

146. Gusarova, N. K. Chemoselective Reactions of Secondary Phosphine Chalcogenides with Vinyloxyalkylamines: Synthesis of a Novel Family of Functional Phosphinochalcogenoic Amides / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, L. A. Oparina, N. A. Kolyvanov, O. V. Vysotskaya, L. I. Larina, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2012. – P. 2786-2792.

147. Oparina, L. A. A Simple Atom-Economic Synthesis of Functional Tertiary Phosphine Chalcogenides Bearing Furan or Tetrahydrofuran Rings / L. A. Oparina, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, O. V. Vysotskaya, A. V. Stepanov, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2009. –P. 3427-3432.

148. Недоля, Н. А. Виниловые эфиры, содержащие эпоксигруппу. XI.* Присоединение четыреххлористого углерода к винилоксиэтиловому

эфиру глицидола / Н. А. Недоля, Р. Н. Кудякова, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22. – С. 1153-1156.

149. Лавров, В. И. Особенности винилирования 2-гидроксиэтанола / В. И. Лавров, Л. А. Опарина, Л. Н. Паршина, В. В. Винс, Б. А. Трофимов // ЖПХ. – 1990. – Т. 63. – С. 835-840.

150. Кухарев, Б. Ф. Виниловые эфиры аминоспиртов и их производные / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Г. Р. Клименко // Успехи химии. – 1995. – Т. 64. – С. 562-579.

151. Волков, П. А. Синтез оксазолидинилфосфинхалькогенидом из аминоэтилвиниловых эфиров / П. А. Волков, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Л. А. Опарина, Л. И. Ларина, О. В. Высоцкая, Н. А. Колыванов, И. Ю. Багрянская, Б. А. Трофимов // Изв. АН, Сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 107-110.

152. Bateson, J. H. Olivanic acid analogues. Part 8. Halogenation and sulphenylation reactions leading selectively to *cis*-carbapenem precursors; stereospecific synthesis of (±)-6-epithienamycin / J. H. Bateson, A. M. Robins, R. J. Southgate // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – P. 29-35.

153. Vassiliou, S. Computer-Aided Optimization of Phosphinic Inhibitors of Bacterial Ureases / S. Vassiliou, P. Kosikowska, A. Grabowiecka, A. Yiotakis, P. Kafarski, Ł. Berlicki // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – P. 5597-5606.

154. Ravaschino, E. L. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Phosphinopeptides against *Trypanosoma cruzi* Targeting Trypanothione Biosynthesis / E. L. Ravaschino, R. Docampo, J. B. Rodriguez // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 426-435.

155. Безноско, Б. К. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность некоторых эфиров фосфиновых кислот / Б. К. Безноско, В. М. Усанова, Л. В. Журавлева, В. Е. Баулин, А. Н. Яркевич, В. Х. Сюндюкова, Е. Н. Цветков // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31. – С. 12-14.

156. Aleksanyan, D. V. Synthesis, catalytic activity, and photophysical properties of 5,6-membered Pd and Pt*SCS′*-pincer complexes based on thiophosphorylated 3-amino(hydroxy)benzoic acid thioanilides / D. V. Aleksanyan, V. A. Kozlov, Y. V. Nelyubina, K. A. Lyssenko, L. N. Puntus, E. I. Gutsul, N. E. Shepel, A. A. Vasil'ev, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets // Dalton Trans. – 2011. – Vol. 40. – P. 1535-1546.

157. Kozlov, V. A. Thiophosphoryl-, Thiophosphoryloxy-, and Thiophosphorylamino-Benzene Derivatives as Novel Classes of Hybrid Pincer Ligands / V. A. Kozlov, D. V. Aleksanyan, A. A. Vasil’ev, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2011. – Vol. 186. – P. 626-637.

158. Howell, B. A. Thermal stability of phosphinated diethyl tartrate / B. A. Howell, K. E. Carter // J. Therm. Anal. Calorim. – 2010. – Vol. 102. – P. 493-498.

159. Xu, K. A Phosphinate-Based Red Fluorescent Probe for Imaging the Superoxide Radical Anion Generated by RAW264.7 Macrophages / K. Xu, X. Liu, B. Tang // ChemBioChem. – 2007. – Vol. 8. – P. 453-458.

160. Tang, B. Use of Selenium to Detect Mercury in Water and Cells: An Enhancement of the Sensitivity and Specificity of a Seleno Fluorescent Probe / B. Tang, B. Ding, K. Xu, L. Tong // Chem. Eur. J. – 2009. – Vol. 15. – P. 3147-3151.

161. Um, I.-H. Aminolyses of Aryl Diphenylphosphinates and Diphenylphosphinothioates: Effect of Modification of Electrophilic Center from P=O to P=S / I.-H. Um, K. Akhtar, Y.-H. Shin, J.-Y. Han // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72. – P. 3823-3829.

162. Cheruku, P. Asymmetric Hydrogenation of Enol Phosphinates by Iridium Catalysts Having N,P Ligands / P. Cheruku, S. Gohil, P. G. Andersson // Org. Lett. – 2007. – Vol. 9. – P. 1659-1661.

163. Gusarova, N. K. Oxidative Transition-Metal-Free Cross-Coupling of Secondary Phosphine Chalcogenides and Alcohols or Phenols: A Facile,

Expedient Synthesis of Phosphinochalcogenoic *O*-Esters ynthesis of Phosphinochalcogenoic *O*-Esters / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2011. – P. 3723-3729.

164. Gusarova, N. K. Oxidative Metal-Free Cross-Coupling of Secondary Phosphine Chalcogenides and Benzenediols: Synthesis of Phosphinochalcogenoic *O*–Diesters / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // Heteroatom Chem. – 2012. – Vol. 23. – P. 322-328.

165. Semenzin, D. Dual radical/polar Pudovik reaction: Application field of new activation methods / D. Semenzin, G. Etemad-Moghadam, D. Albouy, O. Diallo, M. Koenig // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62. – P. 2414-2422.

166. Волков, П. А. Фосфорилирование ацетиламинофенолов вторичными фосфинхалькогенидами: синтез *O*-(ацетиламино)фенилхалькогенофосфинатов / П. А. Волков, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Л. И. Ларина, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2019. – Т. 89. – С. 68-72.

167. Bandara, H. M. D. Photoisomerization in different classes of azobenzene / H. M. D. Bandara, S. C. Burdette // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41. – P. 1809-1825.

168. Lennartson, A. Designing photoswitches for molecular solar thermal energy storage / A. Lennartson, A. Roffey, K. Moth-Poulsen // Tetrahedron Lett. – 2015. – Vol. 56. – P. 1457-1456.

169. Ferri, V. Light-powered electrical switch based on cargo-lifting azobenzene monolayers / V. Ferri, M. Elbing, G. Pace, M. D. Dickey, M. Zharnikov, P. Samori, M. Mayor, M. A. Rampi // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – Vol. 47. – P. 3407-3409.

170. Banghart, M. R. Photochromic blockers of voltage-gated potassium channels / M. R. Banghart, A. Mourot, D. L. Fortin, J. Z. Yao, R. H. Kramer, D. Trauner // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – Vol. 48. – P. 9097-9101.

171. Segarra-Maset, D. M. Light switches the ligand Photochromic azobenzene-phosphanes / D. M. Segarra-Maset, P. W. N. M. Leeuwen, Z. Freixa // Eur. J. Inorg. Chem. – 2010. – P. 2075-2078.

172. Furer, V. L. Vibrational spectra study of phosphorus dendrimer containing azobenzene units on the surface / V. L. Furer, A. E. Vandyukov, J. P. Majoral, A. M. Caminade, V. I. Kovalenko // J. Mol. Struct. – 2013. – V. 1046. – P. 30-38.

173. Chane-Ching, K. Phosphine oxides as novel acceptor groups in molecules presenting non-linear optical properties / K. Chane-Ching, M. Lequan, R. M. Lequan, C. Runser, M. Barzoukas, A. Fort // J. Mater. Chem. – 1995. – Vol. 5. – P. 649-652.

174. Lambert, C. Synthesis and nonlinear optical properties of three-dimensional phosphonium ion chromophores / C. Lambert, E. Schmälzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle // Chem. Eur. J. – 1998. – Vol. 4. – P. 512-521.

175. Volkov, P. A. Oxidative coupling of hydroxy- or aminoazobenzenes with secondary phosphine chalcogenides: Towards new media-responsive molecular switches / P. A. Volkov, K. B. Petrushenko, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, L. I. Larina, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58. – P. 1992–1995.

176. Hihara, T. An analysis of azo-hydrazone tautomerism of reactive azobenzene and pyrazolinyl-azo dyes using the semiempirical molecular orbital PM5 method / T. Hihara, Y. Okada, Z. Morita // Dyes and Pigments. – 2004. – Vol. 61. – P. 199-225.

177. Unal, A. Investigation of the azo-hydrazone tautomeric equilibrium in an azo dye involving the naphthalene moiety by UV-vis spectroscopy and quantum chemistry / A. Unal, B. Eren, E. Eren // J. Mol. Struct. – 2013. – Vol. 1049. – P. 303-309.

178. Yoon, J. H. Observation of isomerization of an azobenzene derivative in gold nanoparticle aggregates using SERS / J. H. Yoon, S. Yoon // Bull. Kor. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 30. – P. 2877-2878.

179. Ingale, G. Azo compounds with different sized fluorophores and characterization of their photophysical properties based on *trans* to *cis* conformational change / G. Ingale, Y. J. Seo // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 5247-5250.

180. Koshima, H. Photomechanical bending of 4-aminoazobenzene crystals / H. Koshima, N. Ojima // Dyes and Pigments. – 2012. – Vol. 92. – P. 798-801.

181. Li, M. Multicomponent Reactions of 1,3-Cyclohexanediones and Formaldehyde in Glycerol: Stabilization of Paraformaldehyde in Glycerol Resulted from using Dimedone as Substrate / M. Li, C. Chen, F. He, Y. Gu // Adv. Synth. Catal. – 2010. – Vol. 352. – P. 519-530.

182. Lixia, B. J. One-Pot Synthesis of Hydroxy Substituted 1,4-Naphthoquinone with 2-Pyrones / B. J. Lixia, W. Huimin, Z. Hui, S. Xinyuan, H. Junqiong, S. Guohua // Asian J. Chem. – 2012. – Vol. 24. – P. 816-818.

183. Hansen, C. A. Deoxygenation of Polyhydroxybenzenes: An Alternative Strategy for the Benzene-Free Synthesis of Aromatic Chemicals / C. A. Hansen, J. W. Frost // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124. – P. 5926-5927.

184. Ott, D. G. Method for the preparation of 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzene from 3,5-dichloranisole / D. G. Ott, T. M. Benziger // U.S. Patent 4952733, 1990; Chem. Abstr. 1991, 114, 142852.

185. Agarwal, J. P. Recent trends in high-energy materials / J. P. Agarwal // Prog. Energy Combust. Sci. – 1998. – Vol. 24. – P. 1-30.

186. Lee, Y. S. Synthesis and HIV Protease Inhibitory Activity of New 4-Hydroxy-2-pyrone Derivatives / Y. S. Lee, S. N. Kim, Y. S. Lee, J. Y. Lee, C.-K. Lee, H. S. Kim, H. Park // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 2000. – Vol. 333. – P. 319-322.

187. Mojahidi1, S. Synthesis and in-vitro Cytotoxic Evaluation of Novel Pyridazin-4-one Derivatives / S. Mojahidi1, E. M. Rakib, H. Sekkak, S. Abouricha, N. Benchat, H. A. Mousse, A. Zyad // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2010. – Vol. 343. – P. 310-313.

188. Djinni, I. Antibacterial Polyketides from the Marine Alga-Derived Endophitic Streptomyces sundarbansensis: A Study on Hydroxypyrone Tautomerism / I. Djinni, A. Defant, M. Kecha, I. Mancini // Mar. Drugs. – 2013. – Vol. 11. – P. 124-135

189. Raja, M. U. Synthesis, crystal structure and catalytic activity of ruthenium(II) carbonyl complexes containing ONO and ONS donor ligands / M. U. Raja, N. Gowri, R. Ramesh // Polyhedron. – 2010. – Vol. 29. – P. 1175-1181.

190. Сухов, Б. Г. Тозилат и трифлат мальтола обладающие нелинейнооптическими свойствами / Б. Г. Сухов, С. А. Муха, И. А. Антипова, С. А. Медведева, Ю. А. Григорьева, А. И. Илларионов, Ф. Ю. Чувашев, Б. А. Трофимов // ХГС. – 2006. – № 11. – С. 1725-1727.

191. Lopez, O. D. 3-Substituted 4-pyranones: a rapid approach using microwave heating / O. D. Lopez, J. T. Goodrich, F. Yang, L. B. Snyder // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48. – P. 2063-2065.

192. Lewis, J. A. Metal Complexes of the *trans*-Influencing Ligand Thiomaltol / J. A. Lewis, D. T. Puerta, S. M. Cohen // Inorg. Chem. – 2003. – Vol. 42. – P. 7455-7459.

193. Tejchman, W. Selenomaltol — Synthesis, Spectroscopy and Theoretical Calculations / W. Tejchman, K. Zborowski, W. Lasocha, L. M. Proniewicz // Heterocycles. – 2008. – Vol. 75. – P. 1931-1942.

194. Burgess, J. Hydroxypyranones, hydroxypyridinones, and their complexes / J. Burgess, M. Rangel // Adv. Inorg. Chem. – 2008. – Vol. 60. – P. 167-243.

195. Kandioller, W. Pyrone derivatives and metals: From natural products to metal-based drugs / W. Kandioller, A. Kurzwernhart, M. Hanif, S. M. Meier, H. Henke, B. K. Keppler, C. G. Hartinger // J. Organomet. Chem. – 2011. – Vol. 696. – P. 999-1010.

196. Lewis, J. A. Synthesis, structure and spectroscopy of new thiopyrone and hydroxypyridinethione transition-metal complexes / J. A. Lewis, B. L. Tran, D.

T. Puerta, E. M. Rumberger, D. N. Hendrickson, S. M. Cohen // Dalton Trans. – 2005. – P. 2588-2596.

197. Sukhov, B. G. Stereoactive lone pair of electrons on bismuth(III): tris(3-hydroxy- 2-methyl-4H-pyran-4-onato)bismuth(III) / B. G. Sukhov, S. A. Mukha, I. A. Antipova, S. A. Medvedeva, L. I. Larina, N. N. Chipanina, O. N. Kazheva, G. V. Shilov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // ARKIVOC. – 2008. – Part (viii). – P. 139-149.

198. Bernstein, L. R. Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability / L. R. Bernstein, T. Tanner, C. Godfrey, B. Noll // Metal-Based Drugs. – 2000. – Vol. 7. – P. 33-47.

199. Mukha, S. A. Synthesis and Properties of Metal Chelates Based on Natural Oi-Pyrone – Maltol / S. A. Mukha, I. A. Antipova, S. A. Medvedeva, V. V. Saraev, L. I. Larina, A. V Tsyrenzhapov, B. G. Sukhov // Chem. Sustain. Dev. – 2007. – Vol. 15. – P. 457-466.

200. Yoshinori, E.; Hisash, T. D.E. Patent 3,527,305, 1986; Chem. Abstr. 1986, 105, 97680

201. Yoshinori, E.; Hisash, T. J.P. Patent 62,029,593, 1987; Chem. Abstr. 1987, 107, 78079.

202. Gusarova, N. K. Reactions of 2- and 4-pyrones with secondary phosphine chalcogenides: a facile synthesis of functional phosphorylated pyrones / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, B. G. Sukhov, L. I. Larina, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54. – P. 6772–6775.

203. Toyota, K. Preparation and X-ray crystal structure analysis of cis-2,4-bis(2, 4,6-tri-t-butylphenyl)-1,2,4-oxadiphosphetane 2,4-disulfide and cis/trans isomerization of the corresponding 1,2,4-thiadiphosphetane derivative / K. Toyota, Y. Ishikawa, K. Shirabe, M. Yoshifuji // Heteroatom Chem. – 1993. – Vol. 4. – P. 279-285.

204. Baysal, A. Synthesis and characterizations of 3,3′-bis(diphenylphosphinoamine)-2,2′-bipyridine and 3,3′-bis(diphenylphosphinite)-2,2′-bipyridine and their chalcogenides / A. Baysal, M. Aydemir, F. Durap, B. Gumgum, S. Ozkar, L. T. Yildirim // Polyhedron. – 2007. – Vol. 26. – P. 3373-3378.

205. Andersen, O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications / O. M. Andersen, K. R. Markham – London, New York: Taylor & Francis Group, 2006. – P. 1237.

206. Tarahovsky, Y. S. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid–metal complexes in raft signaling / Y. S. Tarahovsky, Y. A. Kim, E. A. Yagolnik, E. N. Muzafarov // Biochim. Biophys. Acta Biomembr. – 2014. – Vol. 1838. – P. 1235-1246.

207. Zheng, S. Post-column mobile phase adjustment: a strategy to eliminate the contradiction between liquid chromatography and mass spectrometry in the determination of flavonoids in rat plasma / S. Zheng, Z. Ma, H. Han, J. Ye, R. Wang, S. Cai, H. Zhou, L. Yu, S. Zeng, H. Jiang // J. Pharmaceut. Biomed. Anal. – 2014. – Vol. 95. – P. 176-183.

208. Cho, N. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of flavonoids isolated from Rhus verniciflua in neuronal HT22 and microglial BV2 cell lines / N. Cho, J. H. Choi, H. Yang, E. J. Jeong, K. Y. Lee, Y. C. Kim, S. H. Sung // Food Chem. Toxicol. – 2012. – Vol. 50. – P. 1940-1945.

209. Fu, Y. Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice / Y. Fu, J. Chen, Y. J. Li, Y. F. Zheng, P. Li // Food Chem. – 2013. – Vol. 141. – P. 1063-1071.

210. Formica, J. V. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids / J. V. Formica, W. Regelson // Food Chem. Toxicol. – 1995. – Vol. 33. – P. 1061-1080.

211. Imai, M. Cytotoxic effects of flavonoids against a human colon cancer derived cell line, COLO 201: a potential natural anti-cancer substance / M.

Imai, H. Kikuchi, T. Denda, K. Ohyama, C. Hirobe, H. Toyoda // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 276. – 74-80.

212. Orhana, D. D. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids / D. D. Orhana, B. Ozcelik, S. Ozgen, F. Ergun // Microbiol. Res. – 2010. – Vol. 165. – P. 496-504.

213. Alvesalo, J. Inhibitory effect of dietary phenolic compounds on chlamydia pneumoniae in cell cultures / J. Alvesalo, H. Vuorela, P. Tammela, M. Leinonen, P. Saikku, P. Vuorela // Biochem. Pharmacol. – 2006. – Vol. 71. – P. 735-741.

214. Cushnie, T. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids / T. Cushnie, A. J. Lamb // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2011. – Vol. 38. – P. 99-107.

215. Calderone, V. Vasorelaxing effects of flavonoids: investigation on the possible involvement of potassium channels / V. Calderone, S. Chericoni, C. Martinelli, L. Testai, A. Nardi, I. Morelli, M. C. Breschi, E. Martinotti // Arch. Pharmacol. – 2004. – Vol. 370. – P. 290-298.

216. Mladenka, P. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity / P. Mladenka, L. Zatloukalova, T. Filipsk, R. Hrdina // Free Radical Biol. Med. – 2010. – Vol. 49. – P. 963-975.

217. Jung, S. H. The flavonoid baicalin counteracts ischemic and oxidative insults to retinal cells and lipid peroxidation to brain membranes / S. H. Jung, K. D. Kang, D. Ji, R. J. Fawcett, R. Safa, T. A. Kamalden, N. N. Osborne // Neurochem. Int. – 2008. – Vol. 53. – P. 325-337.

218. Zhang, S. Protective effect of flavonoid-rich extract from Rosa laevigata Michx on cerebral ischemia-reperfusion injury through suppression of apoptosis and inflammation / S. Zhang, Y. Qi, Y. Xu, X. Han, J. Peng, K. Liu, C. K. Sun // Neurochem. Int. – 2013. – Vol. 63. – P. 522-532.

219. Chen, X.-L. Direct observation of non-covalent complexes formed through phosphorylated flavonoid protein interaction by electrospray ionization mass

spectrometry / X.-L. Chen, L.-B. Qu, T. Zhang, H. X. Liu, F. Yu, Y.-Z. Yu, Y.-F. Zhao // Supramol. Chem. – 2004. – Vol. 16. – P. 67-75.

220. Chen, X.-L. Synthesis of novel phosphoric esters of flavone and isoflavone by Atherton-Todd reaction / X.-L. Chen, Y. Yu, L. Qu, X. Liao, Y. Zhao // Synth. Commun. – 2004. – Vol. 34. – P. 493-499.

221. Нифантьев, Э. Е. Фосфаты, фосфинаты, и гидрофосфорильные соединения полученые из флавоноидов дигидрокверцетина / Э. Е. Нифантьев, М. С. Крымчак, Т. С. Кухарева, Л. К. Васянина // ДАН. – 2011. – Т. 441. – С. 201-204.

222. Budzisz, E. Synthesis, antimicrobial, and alkylating properties of 3-phosphonic derivatives of chromone / E. Budzisz, E. Nawrot, M. Malecka // Arch. Pharm. Med. Chem. – 2001. – Vol. 334. – P. 381-387.

223. Haribabu, Y. Synthesis of novel fused heterocyclic system: 5-(substituted)-5-oxo-5H-6,12-dioxa-5λ^5–phosphabenzo (a) anthracene-7-ones / Y. Haribabu, K. Srinivasulu, C. S. Reddy, C. D. Reddy // ARKIVOC. – 2006. – Part (xv). – P. 95-103.

224. Pat. WO 2006094357 A1. Flavonoid compounds and uses thereof / G. J. Dusting, O. L. Woodman, B. Jarrott, C. N. May; And Medicine Howard Florey Ins, Neuprotect Pty Ltd. – PCT/AU2006/000314; 10.03.2006; 14.09.2006.

225. Bodnar, M. The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms / M. Bodnar, P. Konieczka, J. Namiesnik, // J. Environ. Sci. Health C. – 2012. – Vol. 30. – P. 225-252.

226. Weekley, C. M. Which form is that? The importance of selenium speciation and metabolism in the prevention and treatment of disease / C. M. Weekley, H. H. Harris // Chem. Soc. Rev. – 2013. – Vol. 42. – P. 8870-8894.

227. Volkov, P. A. Reaction of hydroxyflavones with secondary phosphine chalcogenides in the CCl_4/Et_3N 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. – P. 4927-4929.

228. Ding, Y. X. A novel and facile route to the phosphorylation of carbohydrates by the S-L PTC modified procedure of the Atherton-Todd reaction / Y. X. Ding, S. F. Zhou // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 1994. – Vol. 92. – P. 219-223.
229. Yamashita, M. Homogeneous asymmetric hydrogenation using a chiral phosphinite derivative of carbohydrates as ligand / M. Yamashita, M. Kobayashi, M. Sugiura, K. Tsunekawa, T. Oshikawa, S. Inokawa, H. Yamomoto // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1986. – Vol. 59. – P. 175-178.
230. Iida, A. Asymmetric Grignard cross-coupling reaction using chiral ligands derived from carbohydrates / A. Iida, M. Yamashita // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1988. – Vol. 61. – P. 2365-2367.
231. Kolodiazhnyi, O. I. Simple route to chiral organophosphorus compounds / O. I. Kolodiazhnyi, E. V. Grishkun, // Tetrahedron: Asymmetry. – 1996. – Vol. 7. – P. 967-970.
232. Benabra, A. Unprecedented base effect on the synthesis of chiral phosphinate esters: A new route to P-chiral phosphine oxides of high enantiomeric purity / A. Benabra, A. Alcudia, N. Khiar, I. Fernandez, F. Alcudia // Tetrahedron: Asymmetry. – 1996. – Vol. 7. – P. 3353-3356.
233. Trofimov, B. A. Addition of secondary phosphines to a vinyl ether of diacetone-*D*-glucose: a new approach to optically active phosphines and their derivatives / B. A. Trofimov, B. G. Sukhov, S. F. Malysheva, N. A. Belogorlova, A. P. Tantsirev, L. N. Parshina, L. A. Oparina, S. P. Tunik, N. K. Gusarova // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45. – P. 9143-9145.
234. Белецкая, И. П. Р-Арилирование гидрофосфорильных производных защищенных моносахаридов, катализируемое комплексами палладия / И. П. Белецкая, Н. Б. Карлстэдт, Э. Е. Нифантьев, Д. В. Ходарев, Т. С. Кухарева, А. В. Николаев, А. Дж. Росс // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – С. 1793-1797.

235. Ходырев, Д. В. Моносахаридный фенилфосфит / Д. В. Ходырев, Т. С. Кухарева, Е. В. Липустин, Э. Е. Нифантьев // ЖОХ. – 2006. – Т. 76. – С. 211-214.

236. Бобрикова, А. А. Гидрофосфорилирование моносахаридов оксимов и гидразонов / А. А. Бобрикова, М. П. Коротаева, И. И. Левина, Э. Е. Нифантьев // ЖОХ. – 2009. – Т. 79. – С. 1264-1273.

237. Guo, J. Synthesis and characterization of *N*-(*O,O*-dialkyl phosphoryl)-*D*-glucosamine / J. Guo, L. Ma, P. Liu // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2010. – Vol. 185. – P. 2348-2354.

238. Khiar, N. P/S ligands derived from carbohydrates in Rh-catalyzed hydrosilylation of ketones / N. Khiar, M. P. Leal, R. Navas, J. F. Moya, M. V. G. Perez, I. Fernandez // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10. – P. 355-360.

239. Gusarova, N. K. Three-component reaction between vinyl ethers, secondary phosphines, and elemental selenium: one-pot synthesis of 1-(alkoxy)ethyl and 1-(aryloxy)ethyl phosphinodiselenoates / N. K. Gusarova, A. V. Artem’ev, L. A. Oparina, N. A. Kolyvanov, S. F. Malysheva, O. V. Vysotskaya, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2012. –P. 431-438.

240. Shi, J. C. Carbohydrate-based phosphines as supporting ligand for palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction / J. C. Shi, Z. Zhou, S .Zheng, Q. Zhang, L. Jia, J. Lin // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 2904-2907.

241. Ashmus, R. A. Synthesis of carbohydrate methyl phosphoramidates / R. A. Ashmus, T. L. Lowary // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16. – P. 2518-2521.

242. 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 CCl_4/Et_3N 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. – P. 329-334.

243. Goud, P. M. Introduction of a carbohydrate moiety into the structure of thiourea compounds targeting HIV-1 reverse transcriptase / P. M. Goud, T. K. Venkatachalam, F. M. Uckun // Synth. Commun. – 2003. – Vol. 33. – P. 1185-1193.

244. Maddani, M. R. Metal-free deprotection of terminal acetonides by using tert-butyl hydroperoxide in aqueous medium / M. R. Maddani, K. R. Prabhu // Synlett. – 2011. – N 6. – P. 821-825.

245. van Zyl, W. E. Dithiophosphinates of gold (I); oxidative addition of Cl_2 to a neutral, dinuclear gold(I) dithiophosphinate complex, and X-ray crystal structures of $[AuS_2P(C_2H_5)_2]_2$, $[AuS_2PPh_2]_2$, $Au_2(CH_2)_2PMe_2(S_2PPh_2)$ / W. E. van Zyl, J. M. L. de Luzuriaga, J. P. Fackler Jr., R. J. Staples // Can. J. Chem. – 2001. – Vol. 79. – P. 896-903.

246. Ларионов, С. В. Мономерные $[Ni(2,2''\text{-}Bipy)\{(i\text{-}C_4H_9)_2PS_2\}_2]$ и $[Ni(Pz)_2\{(i\text{-}C_4H_9)_2PS_2\}_2]$ и полимерные $[Ni(Pz)\{(i\text{-}C_4H_9)_2PS_2\}_2]_n$ комплексы (Pz = пиразин): синтез, свойства и структура / С. В. Ларионов, Т. Е. Кокина, Л. А. Глинская, Р. Ф. Клевцова // Коорд. хим. – 2001. – Т. 27. – С. 528-536.

247. Bhattacharyya, A. Selective Americium(III) Complexation by Dithiophosphinates: A Density Functional Theoretical Validation for Covalent Interactions Responsible for Unusual Separation Behavior from Trivalent Lanthanides / A. Bhattacharyya, T. K. Ghanty, P. K. Mohapatra, V. K. Manchanda // Inorg. Chem. – 2011. – Vol. 50. – P. 3913-3921.

248. Gogoi, P. K. Synthesis and Biological Activity of 2-Methylpiperazine-Dithiocarbamato and Di-(2-Methyl-5-Chloro phenyl) Dithiophosphinato Derivatives of Triorganation(IV) Chloride / P. K. Gogoi, D. P. Phukan, D. K. Das // Asian J. Chem. – 1999. – Vol. 11. – P. 1291-1295.

249. Chauhan, H. P. S. Synthetic, spectral, thermal and antimicrobial studies of bis(*N*,*N*-dialkyldithiocarbamato)arsenic(III) and antimony(III) complexes

with diphenyldithiophosphate and diphenyldithiophosphinate / H. P. S. Chauhan, U. P. Singh // Appl. Organomet. Chem. – 2006. – Vol. 20. – P. 404-410.

250. Renard, P.-Y. Easy Access to Phosphonothioates / P.-Y. Renard, H. Schwebel, P. Vayron, L. Josien, A. Valleix, Ch. Mioskowski // Chem. Eur. J. – 2002. – Vol. 8. – P. 2910-2916.

251. Hahn, K. Flame retardants / K. Hahn, O. Kriha, I. Bellin, P. Spies, S. Fuchs, P. Deglmann, K. Massonne, H. Denecke, C. Fleckenstein, G. Janssens, M.Hofmann // U.S. Patent 0196052, 2011; Chem. Abstr. 2011, 155, 242131.

252. Gigmes, D. Tetrathiophosphoric acid tri(1-phenylethyl) ester and1-phenylethyl-diphenylphosphinodithioate as controlled radical polymerization agents / D. Gigmes, D. Bertin, S. Marque, O. Guerret, P. Tordo // Tetrahedron Lett. – 2003. – Vol. 44. – P. 1227-1229.

253. Hodgson, J. L. Should Dithiophosphinate Esters Function as RAFT Agents? / J. L. Hodgson, K. A. Green, M. L. Coote // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7. – P. 4581-4584.

254. Malik, M. Precursor chemistry for main group elements in semiconducting materials / M. Malik, M. Afzaal, P. O’Brien // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110. – P. 4417–4446.

255. Piekutowska, M. Synthesis of *S*-glycosyl thiophosphates, thiophosphonates and thiophosphinates by the Michaelis–Arbuzov rearrangement of anomeric thiocyanates / M. Piekutowska, Z. Pakulski // Carbohydr. Res. – 2008. – V. 343. – P. 785-792.

256. Sato, A. Regio- and stereoselective synthesis of 1-aryl-1-thio-2-thiophosphinylethene derivatives via a radical process / A. Sato, H. Yorimitsu, K. Oshima // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 1553-1558.

257. Hoshi, N. Palladium-catalyzed phosphinylthiolation of terminal alkynes / N. Hoshi, T. Kashiwabara, M. Tanaka // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53. – P. 2078-2081.

258. Zhang, X. Three-Component Coupling Reaction in Water: A One-Pot Protocol for the Construction of P–S–C(sp^3) and P–Se–C(sp^3) Bonds / X. Zhang, Z. Shi, C. Shao, J. Zhao, D. Wang, G. Zhang, L. Li // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – P. 1884-1888.

259. Rauhut, M. M. Mercaptoethylation. VII. Preparation of some cyclic sulfides / M. M. Rauhut, H. A. Currier, V. P. Wystrach // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 5133-5135.

260. Мастрюкова, Т. А. Метод получения диалкилдитиофосфиновых кислот / Т. А. Мастрюкова, А. Э. Шипов, М. И. Кабачник // ЖОХ. – 1961. – Т. 31. – С. 507-512.

261. Rauhut, M. M. Preparation of organophosphorus compounds / M. M. Rauhut, N. Conn // U.S. Patent 3,238,248. 1966; Chem. Abstr. 1966;64:93628.

262. Horkins, T. R. Aromatic phosphinic acids and derivatives. II. Direct esterification of diphenylphosphinodithioic acid / T. R. Horkins, P. V. Vogel // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – Vol. 78. – P. 4447-4450.

263. Kreutzkamp, N. Addition of diphenyl-dithiophosphinic acid to unsaturated compounds / N. Kreutzkamp, J. Pluhatsch // Arch. Pharm. – 1958. - Vol. 291. – P. 463-468.

264. Калабина, А. В. Присоединение дифенилдитиофосфиновой кислоты к простым винилариловым эфирам / А. В. Калабина, Л. Мынь-Инь, Н. В. Донская // ЖОХ. – 1964. – Т. 34. – С. 1117-1121.

265. G. Schrader // D.E. Patent 1,102,138. 1961; Chem. Abstr. 1961;55:105441.

266. Wang, J. TBPB-promoted metal-free synthesis of thiophosphinate/phosphonothioate by direct P–S bond coupling / J. Wang, X. Huang, Z. Ni, S. Wang, J. Wu, Y. Pan // Green Chem. – 2015. – Vol. 17. – P. 314-319.

267. Xia, M. Catalyst- and oxidant-free coupling of disulfides with H-phosphine oxide: construction of P–S bond leading to thiophosphinates / M. Xia, J. Cheng // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 4702-4704.

268. Sun, J.-G. Metal-Free Visible-Light-Mediated Oxidative Cross-Coupling of Thiols with P(O)H Compounds Using Air as the Oxidant / J.-G. Sun, H. Yang, P. Li, B. Zhang // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18. – P. 5114-5117.

269. Sun, J.-G. Dimethyl sulfoxide as a mild oxidant in S–P(O) bond construction: simple and metal-free approaches to phosphinothioates / J.-G. Sun, W.-Z. Weng, P. Li, B. Zhang // Green Chem. – 2017. – Vol. 19. – P. 1128-1133.

270. He, W. Synthesis of P(O)-S organophosphorus compounds by dehydrogenative coupling reaction of P(O)H compounds with aryl thiols in the presence of base and air / W. He, X. Hou, X. Li, L. Song, Q. Yu, Z. Wang // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – P. 3133-3138.

271. Оаэ, С. Химия органических соединений серы / С. Оаэ. – Москва: Химия, 1985. – 512 с.

272. Volkov, P. A. A simple route to dithiophosphinic esters and diesters from secondary phosphine sulfides and thiols or dithiols / P. A. Volkov, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // J. Sulf. Chem. – 2014. – Vol. 35. – P. 237-247.

273. Gusarova, N. K. Oxidative cross-coupling between secondary phosphine selenides and thiolsor dithiols: a facile regio-selective synthesis of thioselenophosphinic S-esters and S-diesters / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, Y. V. Gatilov, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54. – P. 3543-3545.

274. Азев, Ю. А. Способ получения парацетамола / Ю. А. Азев, К. А. Чарушников, А. М. Гибор, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев // Патент RU 2574733, 2014.

275. Волков, П. А. Фосфорилирование ацетиламинофенолов вторичными фосфинхалькогенидами: синтез *O*-(ацетиламино)фенилхалькогенофосфинатов / П. А. Волков, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Л. И. Ларина, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2019. – Т. 89. – С. 68-72.

276. Khrapova, K. O. Oxidative cross-coupling of secondary phosphine chalcogenides with amino alcohols and aminophenols: aspects of the reaction chemoselectivity / Khrapova K. O., Telezhkin A. A., Volkov P. A., Larina L. I., Pavlov D. V., Gusarova N. K., Trofimov B. A. // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 5098-5107.

277. Бондаренко, Н. А. Синтез несимметричных диалкиламинов на основе амидов дифенилфосфиновой кислоты / Н. А. Бондаренко, А. В. Харламов, А. Г. Вендило // Изв. АН, Сер. хим. – 2009. – С. 1814-1826.

278. Храпова, К. О. Окислительное кросс-сочетание цистеамина с вторичными фосфинхалькогенидами: аспекты хемонаправленности реакции / К. О. Храпова, Н. К. Гусарова, А. А. Тележкин, П. А. Волков, Н. И. Иванова, Л. И. Ларина, К. А. Апарцин, В. В. Киреева, Б. А. Трофимов // ДАН. – 2020. – Т. 490. – С. 19-23.

279. Besouw, M. Cysteamine: an old drug with new potential / M. Besouw, R. Masereeuw, L. Heuvel1, E. Levtchenko // Drug Discovery Today. – 2013. Vol. 18. – P. 785-792.

280. Mitova, V. Study on the Atherton-Todd reaction mechanism / V. Mitova, N. Koseva, K. Troev // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 64733-64736.

281. Hassner, A. Tetrahedron organic chemistry series / A. Hassner, C. Stumer. – New York: Elsevier, 2002. – Vol. 22. – P. 443.

282. 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. – P. 44-47.

283. 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. – С. 206-208.

284. Skrzypczyski, Z. Stereoselective synthesis and stereochemistry of optically active tert-butylphenylphosphine sulfide / Z. Skrzypczyski, J. Michalski // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 4549-4551.

285. Малышева, С. Ф. Хлорирование вторичных фосфинсульфидов в системе CCl_4/NEt_3 / С. Ф. Малышева, А. В. Артемьев, Н. К. Гусарова, Л. В. Клыба, А. А. Татаринова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2010. – Т. 80. – С. 873-874.

286. Buettner, G. R. Spin trapping: ESR parameters of spin adducts 1474 1528V / G. R. Buettner // Free Rad Biol. Med. – 1987. – Vol. 3. – P. 259-303.

287. Hubert, C. Radical versus polar mechanisms. The sonochemical addition of phosphonate esters to imines / C. Hubert, A. Munoz, B. Garrigues, J. Luche // J. Org. Chem. – 1995. – Vol. 60. – P. 1488-1489.

288. Sueishi, Y. Spin trapping of phosphorus-centered radicals produced by the reactions of dibenzoyl peroxide with organophosphorus compounds / Y. Sueishi, Y. Miyake // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1997. – Vol. 70. – P. 397-403.

289. Muto, H. Electron spin resonance and optical studies on the radiolysis of carbon tetrachloride. II. Structure and reaction of $CCl^{\cdot-}_4$ radical anion in tetramethylsilane low-temperature solids / H. Muto, K. Nunome // J. Chem. Phys. – 1991. – Vol. 94. – P. 4741-4748.

290. Albouy, D. Role of base catalysts upon the Pudovik reaction: unexpected synthesis of 1,2-dihydropyridine phosphonate derivatives / D. Albouy, M. Lasptras, G. Etemad-Moghadam, M. Koenig // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40. – P. 2311-2314.

291. Arbuzova, S. N. One-pot synthesis of polyfluoroalkylphosphonylated dihydropyridines with a carboxylate function from pyridines, alkyl propiolates, and bis(fluoroalkyl) phosphonates / S. N. Arbuzova, N. K. Gusarova, T. I. Kazantseva, S. I. Verkhoturova, A. I. Albanov, A. V. Afonin, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 3515-3517.

292. Arbuzova, S. N. Regio- and stereoselective reaction of 3-fluoropyridine, electron-deficient alkynes and bis(fluoroalkyl) phosphites: Catalyst- and

solvent-free synthesis of polyfluoroalkylphosphonylated 3-fluoro-1,2-dihydropyridines / S. N. Arbuzova, N. K. Gusarova, T. I. Kazantseva, S. I. Verkhoturova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // J. Fluor. Chem. – 2018. – V. 210. – P. 137-141.

293. Yavari, I. Solvent-free synthesis of *α*-aminophosphonates from *N*-heterocycles, activated acetylenes, and diphenyl phosphite / I. Yavari, A. Mirzaei, L. Moradi // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40. – P. 2407-2414.

294. Shaabani, A. Synthesis of 1,2-dihydroquinolin-2-ylphosphonates and 1,2-dihydroisoquinolin-1-ylphosphonates via three-component reactions / A. Shaabani, A. Sarvary, S. Mousavi-Faraz, S. W. Ng // Monatsh. Chem. – 2012. – Vol. 143. – P. 1061-1065.

295. Yavari, I. Solvent-free synthesis of diphenyl [2-(aminocarbonyl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl]phosphonates from isoquinoline, isocyanates, and diphenyl phosphonate / I. Yavari, A. Mirzaei, G. Khalili // Helv. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 93. – P. 654-658.

296. Lavilla, R. J. Recent developments in the chemistry of dihydropyridines / R. J. Lavilla // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – P. 1141-1156.

297. Abbas, H. A. S. Synthesis and antitumor activity of new dihydropyridine thioglycosides and their corresponding dehydrogenated forms / H. A. S. Abbas, W. A. El Sayed, N. M. Fathy // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 973-982.

298. Prasanthi, G. Synthesis, anticonvulsant activity and molecular properties prediction of dialkyl 1-(di(ethoxycarbonyl)methyl)-2,6-dimethyl-4-substituted-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates / G. Prasanthi, K. V. S. R. G. Prasad, K. Bharathi // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 73. – P. 97-104.

299. Kumar, R. S. Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives / R. S. Kumar, A. Idhayadhulla, A. J. A. Nasser, J. Selvin // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 804-810.

300. Desai, B. Synthesis and QSAR studies of 4-substituted phenyl-2,6-dimethyl-3, 5-bis-N-(substituted phenyl)carbamoyl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents / B. Desai, D. Sureja, Y. Naliapara, A. Shah, A. K. Saxena // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – Vol. 9. – P. 1993-1998.

301. Fassihi, A. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2,6-dimethyl-*N*3,*N*5-bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides / A. Fassihi, Z. Azadpour, N. Delbari, L. Saghaie, H. R. Memarian, R. Sabet, A. Alborzi, R. Miri, B. Pourabbas, J. Mardaneh, P. Mousavi, B. Moeinifard, H. Sadeghi-aliabadi // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 3253-3258.

302. Abu-Melha, H. Synthesis, antibacterial and antifungal evaluation of novel 1,4-dihydropyridine derivatives / H. Abu-Melha // Spectrochim. Acta A. – 2013. – Vol. 113. – P. 115-122.

303. Lam, K. H. The preparation of 2,6-disubstituted pyridinyl phosphine oxides as novel anti-cancer agents / K. H. Lam, R. Gambari, C. W. M. Yuen, C. W. Kann, P. Chan, L. J. Xu, W. J. Tang, C. H. Chui, G. Y. M. Cheng, R. S. M. Wong, F. Y. Lau, C. S. W. Tong, A. K. W. Chan, P. B. S. Lai, S. H. L. Kok, C. H. Cheng, A. S. C. Chan, J. C. O. Tang // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 2266-2269.

304. 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. – P. 4804-4806.

305. Gusarova, N. K. Structural effect in the reductive vinylation/phosphorylation of pyridines with alkyl propiolates and secondary phosphine chalcogenides: protonation *vs.* zwitterion generation / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2017. – Vol. 27. – P. 553-555.

306. Acheson, R. M. Reactions of Acetylenecarboxylic Esters with Nitrogen-Containing Heterocycles / R. M. Acheson, N. F. Elmore // Adv. Heterocycl. Chem. – 1979. – Vol. 23. – P. 263- 482.

307. Tenenbaum, L. E. Alkylpyridines and arylpyridines / L. E. Tenenbaum // Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyridine and its Derivatives, Part Two, Volume 14 / ed. E. Klingsberg. – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 1961. – P. 155-298.

308. Lõkov, M. On the Basicity of Conjugated Nitrogen Heterocycles in Different Media / M. Lõkov, S. Tshepelevitsh, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – P. 4475-4489.

309. 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. – С. 1391-1394.

310. Artem’ev, A. V. Catalyst- and solvent-free stereoselective addition of secondary phosphine chalcogenides to alkynes / A. V. Artem’ev, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, N. A. Belogorlova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2015. – P. 263-271.

311. Гусарова, Н. К. Стерический контроль регионаправленности восстановительного *N*-винилирования-*C*-фофорилирования пиридинов системой алкилпропиолат – вторичный фосфиноксид / Н. К. Гусарова, П. А. Волков, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2016. – Т. 86. – С. 538-541.

312. Wallenfels, K. N-Methyl-3,4,5-tricyanopyridinium Perchlorate, a Pyridinium Salt of Extremely High Electron Affinity / K. Wallenfels, W. Hanstein // Angew. Chem. Int. Edit. – 1965. – Vol. 4. – P. 869-870.

313. Duchardt, K. H. (Trihalogenmethy1)dihydropyridine // K. H. Duchardt, F. Krohnke / Chem. Ber. – 1977. – Vol. 110. – P. 2669-2679.

314. Wenkert, E. Carbon-Carbon Bond-Forming Additions to 1-Alkyl-3-acylpyridinium Salts / E. C. Angell, J. Drexler, P. D. R. Moeller, J. St. Pyrek, Y.-J. Shi, M. Sultana, Y. D. Vankar // J. Org. Chem. – 1986. – Vol. 51. – P. 2995-3000.

315. Lavilla, R. Oxidative Diphosphonylation of 1,4-Dihydropyridines and Pyridinium Salts / R. Lavilla, A. Spada, J. Bosch // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – P. 1533-1535.

316. Valizadeh, H. A facile and efficient addition reaction of nitrogen-containing heterocyclic compounds with DMAD under neat conditions / H. Valizadeh, A. Shomali, H. Gholipour // J. Heterocycl. Chem. - 2011. – Vol. 48. – P. 1440-1444.

317. Волков, П. А. Трехкомпонентная реакция 4-метилпиридина с алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами / П. А. Волков, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2018. – Т. 88. – С. 769–775.

318. Glushkov, R. G. Synthesis of 1-substituted 6-nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acids as potential antimicrobial drugs / R. G. Glushkov, N. B. Marchenko, I. B. Levshin // Pharm. Chem. J. – 1997. – Vol. 31. – P. 240-242.

319. El-Essawy, F. A. Synthesis of new 1,3,4-oxadiazol, thiadiazole, 1,2,4-triazole, and arylidene hydrazide derivatives of 4-oxo-1,4-dihydroquinoline with antimicrobial evaluation / F. A. El-Essawy, W. A. El-Sayed // J. Heterocyclic Chem. – 2013. – Vol. 50. – P. E1-E8.

320. Nagasawa, J. Y. 6-Benzylamino 4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridines and 4-oxo-1,4-dihydroquinolines as HIV integrase inhibitors / J. Y. Nagasawa, J. Song, H. Chen, H.-W. Kim, J. Blazel, S. Ouk, B. Groschel, V. Borges, V. Ong, L.-T. Yeh, J.-L. Girardet, J.-M. Vernier, A. K. Raney, A. B. Pinkerton // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 760-763.

321. Tandon, V. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2-dihydroisoquinolines as HIV-1 integrase inhibitors / V. Tandon, Urvashi, P.

Yadav, S. Sur, S. Abbat, V. Tiwari, R. Hewer, M. A. Papathanasopoulos, R. Raja, A. C. Banerjea, A. K. Verma, S. Kukreti, P. V. Bharatam // ACS Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 6. – P. 1065-1070.

322. Praveena, K. S. S. Design of new hybrid template by linking quinoline, triazole and dihydroquinoline pharmacophoric groups: A greener approach to novel polyazaheterocycles as cytotoxic agents / K. S. S. Praveena, E. V. V. S. Ramarao, N. Y. S. Murthy, S. Akkenapally, C. G. Kumar, R. Kapavarapu, S. Pal // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25. – P. 1057-1063.

323. Hemmera, M. Discovery of substituted 1,4-dihydroquinolines as novel class of ABCB1 modulators / M. Hemmera, S. Krawczyk, I. Simon, H. Lage, A. Hilgeroth // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – Vol. 23. – P. 5015-5021.

324. Eswaran, R. Synthesis, crystal structure, DNA and protein binding studies of novel binuclear Pd(II) complex of 6-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde-4(*N*,*N*)-dimethylthiosemicarbazone / R. Eswaran, R. Bertani, P. Sgarbossa, N. Karuppannan, B. Nattamai S.P. // J. Inorg. Biochem. – 2016. – Vol. 155. – P. 1-8.

325. Selvamurugan, S. Ruthenium(II) carbonyl complexes containing bidentate 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carbaldehyde hydrazone ligands as efficient catalysts for catalytic amidation reaction / S. Selvamurugan, R. Ramachandran, G. Prakash, P. Viswanathamurthi, J. G. Malecki, A. Endo // J. Organomet. Chem. – 2016. – Vol. 803. – P. 119-127.

326. Gusarova, N. K. One-pot regio- and stereoselective synthesis of tertiary phosphine chalcogenides with (*E*)-*N*-ethenyl-1,2-dihydroquinoline functionalities / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov, A. V. Afonin, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 3776-3780.

327. Reddy, G. S. Facile synthesis, characterization and antimicrobial activities of diphenylphosphoryl derivatives of substituted aryl and nitrogen heterocycles

/ G. S. Reddy, K. U. M. Rao, S. S. Sudha, N. B. Reddy, C. S. Sundar, C. N. Raju, C. S. Reddy // Org. Commun. – 2013. – Vol. 6. – P. 41-46.

328. Dziuganowska, Z. A. Structural Analogues of Selfotel / Z. A. Dziuganowska, K. Ślepokura, J.-N. Volle, D. Virieux, J.-L. Pirat, P. Kafarski // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81. – P. 4947-4954.

329. Fereidoonnezhad, M. Cyclometalated Platinum(II) Complexes Comprising 2-(Diphenylphosphino)pyridine and Various Thiolate Ligands: Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Biological Activity / M. Fereidoonnezhad, M. Niazi, Z. Ahmadipour, T. Mirzaee, Z. Faghih, Z. Faghih, H. R. Shahsavari // Eur. J. Inorg. Chem. – 2017. – P. 2247-2254.

330. Ssemaganda, A. Gold(I) phosphine compounds as parasite attenuating agents for malaria vaccine and drug development / A. Ssemaganda, L. M. Low, K. R. Verhoeft, M. Wambuzi, B. Kawoozo, S. B. Nabasumba, J. Mpendo, B. S. Bagaya, N. Kiwanuka, D. I. Stanisic, S. J. Berners-Price, M. F. Good // Metallomics. – 2018. – P. 10. – P. 444-454.

331. Kuchar, J. Silver(I) Complexes with Camphorsulfonato and Phosphine Ligands: Structural Diversity and Antibacterial Activity / J. Kuchar, J. Rust, C. W. Lehmann, F. Mohr // Inorg. Chem. – 2020. – Vol. 59. – P. 10557-10568.

332. Kumar, P. Bio-catalysts and catalysts based on ruthenium(II) polypyridyl complexes imparting diphenyl-(2-pyridyl)-phosphine as a co-ligand / P. Kumar, A. K. Singh, R. Pandey, D. S. Pandey // J. Organomet. Chem. – 2011. – P. 696. – P. 3454-3464.

333. Yang, Y. Selective Ethylene Oligomerization with Chromium Complexes Bearing Pyridine–Phosphine Ligands: Influence of Ligand Structure on Catalytic Behavior / Y. Yang, J. Gurnham, B. Liu, R. Duchateau, S. Gambarotta, I. Korobkov // Organometallics. – 2014. – Vol. 33. – P. 5749-5757.

334. Ren, W. A Pd-Catalyzed Site-Controlled Isomerization of Terminal Olefins / W. Ren, F. Sun, J. Chu, Y. Shi // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 1868-1873.

335. Zhang, T. One-Pot Synthetic Route to a Class of Polydental Pyridylphosphines / T. Zhang, Y. Qin, D. Wu, R. Zhou, X. Yi, C. Liu // Synth. Commun. – 2005. – Vol. 35. – P. 1889-1895.

336. Denton, R. M. Catalytic Phosphorus(V)-Mediated Nucleophilic Substitution Reactions: Development of a Catalytic Appel Reaction / R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, A. J. Blake, W. Lewis, A. M. Poulton // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. – P. 6749-6767.

337. Wassenaar, J. Enantioselective Synthesis of Tunable Chiral Clickphine P,N-Ligands and Their Application in Ir-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation / J. Wassenaar, R. J. Detz, S. Y. de Boer, M. Lutz, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, J. N. H. Reek // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – P. 3634-3642.

338. Wang, Y. A Soluble Bis-Chelated Gold(I) Diphosphine Compound with Strong Anticancer Activity and Low Toxicity / Y. Wang, M. Liu, R. Cao, W. Zhang, M. Yin, X. Xiao, Q. Liu, N. Huang // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – P. 1455-1466.

339. Chen, M. A phosphorescent silver(I)–gold (I) cluster complex that specifically lights up the nucleolus of living cells with FLIM imaging / M. Chen, Z. Lei, W. Feng, C. Li, Q.-M. Wang, F. Li // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34. – P. 4284-4295.

340. Angurell, I. Kinetico-Mechanistic Insights on the Assembling Dynamics of Allyl-Cornered Metallacycles: The Pt-N_{py} Bond is the Keystone / I. Angurell, M. Ferrer, A. Gutiérrez, M. Martinez, M. Rocamora, L. Rodriguez, O. Rossell, Y. Lorenz, M. Engeser // Chem. Eur. J. – 2014. – Vol. 20. – P. 14473-14487.

341. Yamamoto, M. Luminescent Eu(III) coordination polymer cross-linked with Zn(II) complexes / M. Yamamoto, T. Nakanishi, Y. Kitagawa, K. Fushimi, Y. Hasegawa // Materials Lett. – 2016. – Vol. 167. – P. 183-187.a

342. Laitinen, R. H. Synthesis, crystal and molecular structure of a binuclear, double-bridged hexacarbonyl tungsten derivative of 4-pyridyldiphenylphosphane / R. H. Laitinen, H. Riihimäki, M. Haukka, S. Jääskeläinen, T. A. Pakkanen, J. P. L. Hirsivaara, M. Haukka, J. Pursiainen // J. Organomet. Chem. – 2001. – Vol. 633. – P. 66-68.

343. de Pater, J. J. M. (Perfluoro)alkylsilyl-Substituted 2-[Bis(4-aryl)phosphino]pyridines: Synthesis and Comparison of Their Palladium Complexes in Methoxycarbonylation of Phenylacetylene in Regular Solvents and Supercritical CO_2 / J. J. M. de Pater, C. E. P. Maljaars, E. de Wolf, M. Lutz, A. L. Spek, B.-J. Deelman, C. J. Elsevier, G. van Koten // Organometallics. – 2005. – Vol. 24. – P. 5299-5310.

344. Zhang, X. Ni(II)/Zn Catalyzed Reductive Coupling of Aryl Halides with Diphenylphosphine Oxide in Water / X. Zhang, H. Liu, X. Hu, G. Tang, J. Zhu, Y. Zhao // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13. – P. 3478-3481.

345. Zhao, Y.-L. [$NiCl_2$(dppp)]-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides with Dialkyl Phosphite, Diphenylphosphine Oxide, and Diphenylphosphine / Y.-L. Zhao, G.-J. Wu, Y. Li, L.-X. Gao, F.-S. Han // Chem. Eur. J. – 2012. – V. 18. – P. 9622-9627.

346. Zhang, H.-Y. Nickel-catalyzed C–P cross-coupling of diphenylphosphine oxide with aryl chlorides / H.-Y. Zhang, M. Sun, Y.-N. Ma, Q.-P. Tiana, S.-D. Yang // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10. – P. 9627-9633.

347. Bloomfield, A. J. Room Temperature, Palladium-Mediated *P*–Arylation of Secondary Phosphine Oxides / A. J. Bloomfield, S. B. Herzon // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14. – P. 4370-4373.

348. Makosza, M. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry / M. Makosza, K. Wojciechowski // Chem. Rev. – 2004. – V. 104. – P. 2631-2666.

349. V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, Eds., Metal Free C-H Functionalization of Aromatics, Top. Heterocycl. Chem., Springer International Publishing: Switzerland, 2014, Vol. 37.

350. Chupakhin, O. N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 2665-2672.
351. Chupakhin, O. N. Nucleophilic C–H functionalization of arenes: a new logic of organic synthesis / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Pure Appl. Chem. – 2017. – Vol. 89. – P. 1195-1208.
352. Чупахин, О. Н. Ариламинирование четвертичных солей акридиния / О. Н. Чупахин, В. А. Трофимов, З. В. Пушкарева // ХГС. – 1969. – № 5. – С. 954-955.
353. Трофимов, В. А. О реакции протонных солей акридиния с ариламинами в присутствии серы / В. А. Трофимов, О. Н. Чупахин, З. В. Пушкарева, В. Л. Русинов // ХГС. – 1971. – № 1. – С. 112-114.
354. Чупахин, О. Н. Нуклеофильное замещение водорода в ароматической системе / О. Н. Чупахин, И. Я. Постовский // Успехи химии. – 1976. – Т. 45. – С. 908-937.
355. Makosza, M. Direct Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitrobenzene with Some Carbanions / M. Makosza, M. Jawdosiuk // Chem. Commun. – 1970. – P. 648-649.
356. Makosza, M. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes by Phosphorus-Stabilized Carbanions having “Vicarious” Leaving Groups / M. Makosza, J. Golinski // Angew. Chem. Int. Ed. – 1982. – Vol. 21. – P. 451-452.
357. Makosza, M. Synthesis of Diphenyl(nitroaryl)phosphine Oxides via Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes with Diphenylphosphine Anion / M. Makosza, M. Paszewski, D. Sulikowski // Synlett. – 2008. – N 19. – P. 2938-2940.
358. Makosza, M. Synthesis of α-(Nitroaryl)benzylphosphonates via Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes / M. Makosza, D. Sulikowski // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – P. 3827-3832.

359. Motoyoshiya, J. A relationship between chemiluminescence and reactivity of Wittig type reactions of phosphonate carbanions / J. Motoyoshiya, S. Tsuboi, K. Kokin, Y. Takaguchi, S. Hayashi, H. Aoyama // Heterocycl. Commun. – 1998. – Vol. 4. – P. 25-30.

360. Motoyoshiya, J. Chemiluminescence in Autoxidation of Phosphonate Carbanions. Phospha-1,2-dioxetanes as the Most Likely High-Energy Intermediates / J. Motoyoshiya, T. Ikeda, S. Tsuboi, T. Kusaura, Y. Takeuchi, S. Hayashi, S. Yoshioka, Y. Takaguchi, H. Aoyama // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 5950-5955.

361. Chupakhin, O. N. Electrochemical Oxidative Aromatization of 9-Substituted 9,10-Dihydroacridines: Cleavage of C–H vs C–X Bond / O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin, A. V. Maiorova, T. V. Kulikova, K. Yu. Shunyaev, A. N. Enyashin, P. A. Slepukhin, A. I. Suvorova // Chem. Heterocycl. Comp. – 2019. – Vol. 55. – P. 956-963.

362. Blieck, A. D. One-pot tandem 1,4–1,2-addition of phosphites to quinolines / A. D. Blieck, K. G. R. Masschelein, F. Dhaene, E. Rozycka-Sokolowska, B. Marciniak, J. Drabowicz, C. V. Stevens // Chem. Commun. – 2010. – P. 258-260.

363. Blieck, A. D. Diphosphonylation of Aromatic Diazaheterocycles and Theoretical Rationalization of Product Yields / A. D. Blieck, S. Catak, W. Debrouwer, J. Drabowicz, K. Hemelsoet, T. Verstraelen, M. Waroquier, V. van Speybroeck, C. V. Stevens // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – P. 1058-1067.

364. Volkov, P. A. Metal-free S_N^H cross-coupling of pyridines with phosphine chalcogenides: polarization/deprotonation/oxidation effect of electron-deficient acetylenes / P. A. Volkov, A. A. Telezhkin, K. O. Khrapova, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // New J. Chem. – 2021. –45. – P. 6206-6219.

365. Trofimov, B. A. Metal-free site selective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides using acylacetylenes as oxidants / B. A.

Trofimov, P. A. Volkov, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, O. N. Chupakhin // Chem. Commun. – 2018. – P. 3371-3374.

366. Elinson, M. N. Non-catalytic solvent-free synthesis of 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromenes from aldehydes, dimedone and malononitrlie at ambient temperature / M. N. Elinson, F. V. Ryzhkov, T. A. Zaimovskaya, M. P. Egorov // Mendeleev Commun. – 2015. – Vol. 25. – P. 185-187.

367. Sarkar, A. A decade update on solvent and catalyst-free neat organic reactions: a step forward towards sustainability / A. Sarkar, S. Santra, S. K. Kundu, A. Hajra, G. V. Zyryanov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, A. Majee // Green Chem. – 2016. – Vol. 18. – P. 4475-4525.

368. Yarosh, N. O. Solvent- and base-free synthesis of 1,3-bis(2,6-disilaalkyl)-2-methylimidazolium iodides / N. O. Yarosh, L. V. Zhilitskaya, L. G. Shagun, I. A. Dorofeev, L. I. Larina, L. V. Klyba // Mendeleev Commun. – 2016. – Vol. 26. – P. 426-428.

369. Chesnokov, G. A. Solvent-free Buchwald–Hartwig amination with low palladium loadings / G. A. Chesnokov, P. S. Gribanov, M. A. Topchiy, L. I. Minaeva, A. F. Asachenko, M. S. Nechaev, E. V. Bermesheva, M. V. Bermeshev // Mendeleev Commun. – 2017. – Vol. 27. – P. 618–620.

370. Volkov, P. A. Solvent-free synthesis of 4-chalcogenophosphorylpyridines *via* S_N^HAr reaction of pyridines with secondary phosphine chalcogenides / P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, T. N. Borodina, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2018. – Vol. 28. – P. 582-583.

371. Adam, W. On the mechanism of the dimethyldioxirane oxidation of σ^H adducts (Meisenheimer complexes) generated from nitroarenes and carbanions / W. Adam, M. Makosza, C.-G. Zhao, M. Surowiec // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65. – P. 1099-1101.

372. Rege, P. D. Application of vicarious nucleophilic substitution to the total synthesis of *dl*-physostigmine / P. D. Rege, F. Johnson // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 6133-6139.

373. Makosza, M. Oxidative nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes with phenylacetic acid derivatives / M. Makosza, K. Kamienska-Trela, M. Paszewski, M. Bechcicka // Tetrahedron. – 2005. – Vol. 61. – P. 11952-11964.

374. Sulikowski, D. Oxidative nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes with carbanions of protected serine and threonine esters / D. Sulikowski, M. Makosza // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P. 4218-4226.

375. Maddala, S. Metal-free oxidative C–C coupling of arylamines using a quinone-based organic oxidant / S. Maddala, S. Mallick, P. Venkatakrishnan // J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 82. – P. 8958-8972.

376. Cruz, H. Electrochemical synthesis of organophosphorus compounds through nucleophilic aromatic substitution: Mechanistic investigations and synthetic scope / H. Cruz, I. Gallardo, G. Guirado // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – P. 7378-7389.

377. Щепочкин, А. В. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp2)-H связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, В. А. Петросян // Успехи Химии. – 2013. – Т. 82. – С. 747-771.

378. Chupakhin, O. N. Atom- and step-economical nucleophilic arylation of azaaromatics via electrochemical oxidative cross C–C coupling reactions / O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin // Green Chem. – 2017. – Vol. 19. – P. 2931-2935.

379. Trofimov, B. A. Acetylene-Triggered Reductive Incorporation of Phosphine Chalcogenides into a Quinoline Scaffold: Toward S_N^HAr Reaction / B. A. Trofimov, P. A. Volkov, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, A. M. Belogolova, A. B. Trofimov // J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 84. – P. 6244-6257.

380. Волков, П. А. Хемоселективное винилирование гидроксильной группы хинина системой электронодефицитный ацетилен/дифенилфосфиноксид: альтернатива S_N^HAr реакции / П. А. Волков, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОрХ – 2019. – Т. 55. – С. 1938-1941.

381. Aggarwal, V. K. Correlation between pK_a and Reactivity of Quinuclidine-Based Catalysts in the Baylis−Hillman Reaction: Discovery of Quinuclidine as Optimum Catalyst Leading to Substantial Enhancement of Scope / V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 692-700.

382. Glotova, T. E. Base Catalyzed Double Addition of Secondary Phosphine Chalcogenides to Benzoylacetylene / T. E. Glotova, M. Yu. Dvorko, S. N. Arbuzova, I. A. Ushakov, S. I. Verkhoturova, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // Lett. Org. Chem. – 2007. – Vol. 4. – P. 109-111.

383. Gusarova, N. K. Catalyst- and Solvent-Free Addition of the P-H Species to Alkenes and Alkynes: A Green Methodology for C-P Bond Formation / N. K. Gusarova, N. A. Chernysheva, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2017. – N 49. – P. 4783-4807.

384. Trofimov, B. A. Stereoselective free-radical addition of secondary phosphine selenides to aromatic acetylenes / B. A. Trofimov, N. K. Gusarova, S. N. Arbuzova, N. I. Ivanova, A. V. Artem’ev, P. A. Volkov, I. A. Ushakov, S. F. Malysheva, V. A. Kuimov // J. Organomet. Chem. – 2009. – Vol. 694. – P. 677-682.

385. Волков, П. А. Неожиданное образование связи углерод–селен в реакции вторичных фосфинселенидов с бензоилфенилацетиленом / П. А. Волков, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Н. И. Иванова, А. И. Албанов, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – С. 2091-2093.

386. Volkov, P. A. Catalyst-free selenylation of acylacetylenes with secondary phosphine selenides and water: A short-cut to bis(2-acylvinyl) selenides / P.

A. Volkov, N. K. Gusarova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // J. Organomet. Chem. – 2018. – Vol. 867. – P. 79-85.

387. Janesko, B. G. P(=O)H to P−OH Tautomerism: A Theoretical and Experimental Study / B. G. Janesko, H. C. Fisher, M. J. Bridle, J.-L. Montchamp // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – P. 10025-10032.

388. Christiansen, A. On the tautomerism of secondary phosphane oxides / A. Christiansen, C. Li, M. Garland, D. Selent, R. Ludwig, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Franke, A. Borner // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P. 2733-2741.

389. Гусарова, Н. К. Реакция дивинилселенида с вторичными фосфинхалькогенидами / Н. К. Гусарова, П. А. Волков, Н. И. Иванова, Н. А. Чернышева, С. В. Ясько, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2010. – Т. 80. – С. 1292-1297.

390. Potapov, V. A. Reactions of sodium selenide with ethynyl and bromoethynyl ketones: Stereo- and regioselective synthesis of functionalized divinyl selenides and 1,3-diselenetanes / V. A. Potapov, V. N. Elokhina, L. I. Larina, T. I. Yaroshenko, A. A. Tatarinova, S. V. Amosova // J. Organomet. Chem. – 2009. – Vol. 694. – P. 3679-3682

391. Perin, G. Green hydroselenation of aryl alkynes: divinyl selenides as a precursor of resveratrol / G. Perin, A. M. Barcellos, E. Q. Luz, E. L. Borges, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, L. Sancineto, C. Santi // Molecules. – 2017. – Vol. 22. – P. 327.

392. Nogueira, C. W. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology / C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – P. 6255-6286.

393. Banerjee, B. Recent developments in the synthesis of biologically relevant selenium-containing scaffolds / B. Banerjee, M. Koketsu // Coord. Chem. Rev. – 2017. – Vol. 339. – P. 104-127.

394. Potapov, V. A. Recent advances in organochalcogen synthesis based on reactions of chalcogen halides with alkynes and alkenes / V. A. Potapov, M. V. Musalov, M. V. Musalova, S. V. Amosova // Curr. Org. Chem. – 2016. – Vol. 20. – P. 136-145.

395. Braga, A. L. Synthesis and application of chiral *β*-amino disulfides as ligands for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes / A. L. Braga, F. Z. Galetto, O. E. D. Rodrigues, C. C. Silveira, M. W. Paixão // Chirality. – 2008. – Vol. 20. – P. 839-845.

396. Freudendahl, D. M. Recent advances in organoselenium chemistry / D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad, T. Wirth // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 11. – P. 1649-1664.

397. Santoro, S. The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry / S. Santoro, J. B. Azeredo, V. Nascimento, L. Sancineto, A. L. Braga, C. Santi // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 31521-31535.

398. Корчевин, Н. А. Новый путь синтеза диорганилселенидов и -теллуридов / Н. А. Корчевин, П. А. Подкуйко, В. К. Станкевич, Е. Н. Дерягина, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 1995. – Т. 65. – С. 99-101.

399. Trofimov, B. A. Catalyst-Free Double *CH*-Functionalization of Quinolines with Phosphine Oxides via Two S_N^HAr Reaction Sequences / B. A. Trofimov, P. A. Volkov, A. A. Telezhkin, K. O. Khrapova, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85. – P. 4927-4936.

400. Волков, П. А. Некаталитическое регио- и хемоселективное присоединение вторичных фосфиноксидов к изохинолинам / П. А. Волков, Н. К. Гусарова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Н. И. Иванова, А. И. Албанов, Т. И. Вакульская, С. С. Хуцишвили, Б. А. Трофимов //Изв. АН, Сер. хим. – 2020. – № 6. – С. 1102-1105.

401. Kikushima, K. Copper-catalyzed oxidative aromatization of 2-cyclohexen-1-ones to phenols in the presence of catalytic hydrogen bromide under

molecular oxygen / K. Kikushima, Y. Nishina // RSC Adv. – 2013. – Vol. 3. – P. 20150-20156.

402. Saikh, F. Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by cupric bromide under mild heterogeneous condition / F. Saikh, R. De, S. Ghosh // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 6171-6174.

403. Muhammad, M. H. Applications of H-phosphonates for C element bond formation / M. H. Muhammad, X.-L. Chen, B. Yu, L.-B. Qu, Y.-F. Zhao // Pure Appl. Chem. – 2019. – Vol. 91. – P. 33-41.

404. Xiong, L. Radical Reactions for the Synthesis of 3-Substituted Chroman-4-ones / L. Xiong, H. Hu, C.-W. Wei, B. Yu // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – P. 1588-1597.

405. Ramesh, K. B. Study on one-pot four-component synthesis of 9-aryl-hexahydro-acridine-1,8-diones using SiO_2-I as a new heterogeneous catalyst and their anticancer activity / K. B. Ramesh, M. A. Pasha // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 24. – P. 3907-3913.

406. Li, Z. Aromatization of 9,10-dihydroacridine derivatives: Discovering a highly selective and rapid-responding fluorescent probe for peroxynitrite / Z. Li, R. Liu, Z. Tan, L. He, Z. Lu, B. Gong // ACS Sens. – 2017. – Vol. 2. – P. 501-505.

407. Bragagni, M. Synthesis of an acridine orange sulfonamide derivative with potent carbonic anhydrase IX inhibitory action / M. Bragagni, F. Carta, S. M. Osman, Z. AlOthman, C. T. Supuran // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2017. – Vol. 32. – P. 701-706.

408. Aday, B. Synthesis of novel 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide containing acridine sulfonamide/carboxamide compounds and investigation of their inhibition effects on human carbonic anhydrase I, II, IV and VII / B. Aday, R. Ulus, M. Tanç, M. Kaya, C. T. Supuran // Bioorg. Chem. – 2018. – Vol. 77. – P. 101-105.

409. Srimani, D. Iron pincer complex catalyzed, environmentally benign, *E*-selective semi-hydrogenation of alkynes / D. Srimani, Y. Diskin-Posner, Y.

Ben-David, D. Milstein // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – Vol. 52. – P. 14131–14134.

410. Gigant, N. Aerobic direct C–H arylation of nonbiased olefins / N. Gigant, J.-E. Bäckvall // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16. – P. 4432-4435.

411. Zhu, R.-Y. Ligand-promoted alkylation of C(sp3)–H and C(sp2)–H bonds / R.-Y. Zhu, J. He, X.-C. Wang, J.-Q. Yu // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – P. 13194-13197.

412. Zhang, Y.-X. Control of conjugation degree via position engineering to highly efficient phosphorescent host materials / Y.-X. Zhang, L. Zhang, L.-S. Cui, C.-H. Gao, H. Chen, Q. Li, Z.-Q. Jiang, L.-S. Liao // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16. – P. 3748-3751.

413. Zhao, B. High efficiency and low roll-off green OLEDs with simple structure by utilizing thermally activated delayed fluorescence material as the universal host / B. Zhao, Y. Miao, Z. Wang, K. Wang, H. Wang, Y. Hao, B. Xu, W. Li // Nanophotonics. – 2017. – Vol. 6. – P. 1133-1140.

414. Wang, S. Highly efficient long-wavelength thermally activated delayed fluorescence OLEDs based on dicyanopyrazino phenanthrene derivatives / S. Wang, Z. Cheng, X. Song, X. Yan, K. Ye, Y. Liu, G. Yang, Y. Wang // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2017. – Vol. 9. – P. 9892-9901.

415. Манорик, П. А. Функциональные материалы на основе диоксида титана различной морфологии и металл-органических каркасных соединений / П. А. Манорик, Я. Д. Лампека, Н. И. Ермохина, Л. В. Цымбал, Г. М. Тельбиз, Р. И. Гуртовой // Теор. эксп. хим. – 2017. – Т. 53. – С. 326-334.

416. Zhang, M. 3D hole-transporting materials based on coplanar quinolizino acridine for highly efficient perovskite solar cells / M. Zhang, G. Wang, D. Zhao, C. Huang, H. Cao, M. Chen // Chem. Sci. – 2017. – Vol. 8. – P. 7807-7814.

417. Wang, M. Nitrogen–iodine exchange of diaryliodonium salts: Access to acridine and carbazole / M. Wang, Q. Fan, X. Jiang // Org. Lett. – 2018. – V. 20. – P. 216-219.

418. Volkov, P. A. Catalyst-free phosphorylation of acridine with secondary phosphine chalcogenides: Nucleophilic addition *vs* S_N^HAr reaction / P. A. Volkov, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // Org. Lett. – 2018. – Vol. 20. – P. 7388-7391.

419. Волков, П. А. Неожиданная реакция вторичных фосфинхалькогенидов с акридином / П. А. Волков, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2019. – Т. 89. – С. 475-478.

420. Matthews, W. S. Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution / W. S. Matthews, J. E. Bares, J. E. Bartmess, F. G. Bordwell, F. J. Cornforth, G. E. Drucker, Z. Margolin, R. J. McCallum, G. J. McCollum, N. R. Vanier // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97. – P. 7006-7014.

421. Olmstead, W. N. Acidities of water and simple alcohols in dimethyl sulfoxide solution / W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – P. 3295-3299.

422. Sowmiah, S. Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications / S. Sowmiah, J. M. S. S. Esperanca, L. P. N. Rebelo, C. A. M. Afonso // Org. Chem. Front. – 2018. – Vol. 5. – P. 453-493.

423. Di Miceli, M. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxine / M. Di Miceli, B. Gronier // Rev. Recent Clin. Trials. – 2018. – Vol. 13. – P. 114-125.

424. Dzyurkevich, M. S. Pyridoxine dipharmacophore derivatives as potent glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes mellitus / M. S. Dzyurkevich, D. A. Babkov, N. V. Shtyrlin, O. Yu. Mayka, A. G. Iksanova, P. M. Vassiliev, K. V. Balakin, A. A. Spasov, V. V. Tarasov, G. Barreto, Yu. G. Shtyrlin, G. Aliev // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 1-7.

425. Абышев, А. З. Синтез и антиаритмическая активность новых гибридных молекул 1,4-дигидропиридина-кумарина / А. З. Абышев, К.

Б. Нгуен, Д. Ю. Ивкин, Т. Х. И. Нгуен // Бутлеров. сооб. – 2018. – Т. 53, Вып. 1. – С. 121-129.

426. Zafar, M. N. Synthesis, characterization, preliminary biological screening, and interaction studies of the bis(pyridinium)amine compound, 4,4'-[(2-aminophenyl)azanediyl]bis(1-methylpyridin-1-ium)triflate with biological macromolecules / M. N. Zafar, M. F. Nazar, M. A. Raza, E. U. Mughal, A. F. Dalebrook, L. J. Wright // Russ. J. Gen. Chem. – 2017. – Vol. 87. – P. 554-563.

427. Kulikova, O. I. Effects of antioxidants on the viability of the human neuroblastoma SH-SY5Y cell culture under the conditions of heavy-metal toxicity / O. I. Kulikova, T. N. Fedorova, A. V. Lopachev, V. S. Orlova, V. A. Grachev // Biol Med (Aligarh). – 2016. – Vol. 8. – P. 305-309.

428. Tanigawa, J. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency / J. Tanigawa, S. Nabatame, K. Tominaga, Y. Nishimura, Y. Maegaki, T. Kinosita, Y. Murakami, K. Ozono // Brain and Development. – 2021. – Vol. 43. – P. 680-687.

429. Determination of isoniazid and pyridoxine in plasma sample of tuberculosis patients by micellar liquid chromatography / M. A. Goberna-Bravo, J. Albiol-Chiva, J. Peris-Vicente, S. Carda-Broch, J. Esteve-Romero // Microchem. J. – 2021. – Vol. 167. – P. 106317-106324.

430. Молодавкин, Г. М. Изучение комбинированного действия мексидола и ненаркотических анальгетиков на поведение в условиях эмоционального стресса и на болевые пороги / Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, Л. И. Ларенцова, М. И. Пчелкина, О. К. Мелетова // Эксп. клин. фармакол. – 2007. – Т. 70. – С. 16-19.

431. Ki, S. H. Combined metadoxine and garlic oil treatment efficaciously abrogates alcoholic steatosis and CYP2E1 induction in rat liver with restoration of AMPK activity / S. H. Ki, J. H. Choi, C. W. Kim, S. G. Kim // Chem. Biol. Interact. – 2007. – Vol. 169. – P. 80-90.

432. Johansson, T. Synthesis of dinucleoside pyridylphosphonates involving palladium(0)-catalysed phosphorus–carbon bond formation as a key step / T. Johansson, J. Stawinski // Chem. Commun. – 2001. – P. 2564-2565.

433. Johansson, T. 2-Pyridylphosphonates: a new type of modification for nucleotide analogues / T. Johansson, A. Kers, J. Stawinski // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – P. 2217-2220.

434. Гусарова, Н. К. Синтез и антибактериальная активность трихлорида трис{2-[4-(1-бензилпиридинио)]этил}фосфиноксида / Н. К. Гусарова, Э. Э. Кузнецова, С. И. Шайхудинова, В. И. Дмитриев, С. Ф. Малышева, Г. В. Козлова, Б. А. Трофимов // Хим.-фарм. журн. – 1996. – № 7. – С. 36.

435. Гусарова, Н. К. Синтез и антибактериальная активность галогенидов трис[(органилпиридинио)этил]фосфорила / Н. К. Гусарова, Э. Э. Кузнецова, С. Н. Арбузова, С. И. Шайхудинова, С. Ф. Малышева, Г. В. Козлова, Э. Ф. Зорина, Б. А. Трофимов // Хим.-фарм. журн. – 1994. – № 9. – С. 37-39.

436. Волков, П. А. Синтез и антимикробная активность новых фосфорсодержащих производных пиридина / П. А. Волков, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Л. А. Беловежец, К. А. Апарцин, В. В. Киреева, Н. К. Гусарова // Бутлеров. сооб. – 2019. – Т. 57. – С. 50-56.

437. Решедько, Г. К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г. К. Решедько, О. У. Стецюк // КМАХ. – 2001. – Т. 3. – С. 348-354.

438. Gusarova, N. K. Chemoselective synthesis of new functionalized tri(pyridinium) triflates and tosylates bearing chalcogenophosphoryl moieties / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, P. A. Volkov, L. I. Larina // Synthesis. – 2008. – P. 3525-3529.

439. Sen, A. Silver Bromide nanoparticle/polymer composites: dual action tunable antimicrobial materials / A. Sen // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128, N 30. – P. 9798-9808.

440. Mishra, A. Synthesis, spectroscopic and electrochemical investigation of some new stilbazolium dyes / A. Mishra, G. R. Newkome, C. N. Moorefield, L. A. Godinez // Dyes and Pigments. – 2003. – Vol. 58, N 3. – P. 227-237.

441. Bhowmik, P. K. Lyotropic liquid crystalline main-chain viologen polymers: homopolymer of 4,4’-bipyridyl with the ditosylate of trans-1,4-cyclohexanedimethanol and its copolymers with the ditosylate of 1,8-octanediol / P. K. Bhowmik, A. H. Molla, H. Han, M. E. Gangoda, R. N. Bose // Macromolecules. - 1998. - Vol. 31, N 3. – P. 621-630.

442. Tigelaar, D. M. Synthesis and characterization of poly(pyridinium triflate)s with alkyl and aromatic spacer groups for potential use as nonlinear optic materials / D. M. Tigelaar, D. J. Klein, T.-B. Xu, J. Su, R. G. Bryant // High Performance Polymer. – 2005. – Vol. 17. – P. 515-531.

443. Steybe, F. Highly polarizable chromophores for nonlinear optics: synthesis, structures and properties of donor-acceptor substituted thiophenes and oligothiophenes / F. Steybe, F. Effenberger, U. Gubler, C. Bosshard, P. Gunter // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, N 29. – P. 8469-8480.

444. Huang, S. A. X. Aromatic poly(pyridinium salt)s Part 2. Synthesis and properties of organo-soluble, rigid-rod poly(pyridinium triflate)s / S. A. X. Huang, K. C. Chuang, S. Z. D. Cheng, F. W. Harris // Polymer. – 2000. – Vol. 41, N 13. – P. 5001-5009.

445. Porwanski, S. Regioselectivity in acid- or base-catalysed acetalation of sucrose: selection of [OH-2, OH-3] or [OH-4, OH-6] diols / S. Porwanski, P. Salanski, N. Panaud, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau // Topics in Catalysis. – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 335-338.

446. Rocaboy, C. Synthesis and reactivities of disubstituted and trisubstituted fluorous pyridines with high fluorous phase affinities: solid state, liquid

crystal, and ionic liquid-phase properties / C. Rocaboy, F. Hampel, J. A. Gladysz // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67, N 20. – P. 6863-6870.

447. Lobana, T. S. Metal-phosphine chalcogenide interactions. Crystal and molecular structures of [di-μ-iodo-bis{(methyl cyanide-N)(triphenylthiophosphorane-S)copper(I)}] and [di-μ-chloro-bis{μ-1,2-ethylenebis(diphenylphosphine selenide-Se,Se)} dicopper(I)] / T. S. Lobana, R. Mahajan, A. Castineiras // Trans. Met. Chem. – 2001. – Vol. 26, N 4-5. – P. 440-444.

448. Lobana, T. S. Metal-phosphine chalcogenide interactions. Crystal structures of palladium(II)/mercury(II) complexes with 1,2-bis(diphenylthiophosphinyl)ethane containing seven-membered metallacyclic rings / T. S. Lobana, R. Verma, A. Singh, M. Shikha, A. Castineiras // Polyhedron. – 2002. – Vol. 21, N 2. – P. 205-209.

449. Afzaal, M. Deposition of II-VI thin films by LP-MOCVD using novel single-source precursors / M. Afzaal, D. Crouch, M. A. Malik, M. Motevalli, P. O'Brien, J.-H. Park, J. D. Woollins // Eur. J. Inorg. Chem. – 2004. – N 1. – P. 171-177.

450. Lesnyak, V. One-step aqueous synthesis of blue-emitting glutathione-capped $ZnSe_{1-x}Te_x$ alloyed nanocrystals / V. Lesnyak, A. Dubavik, A. Plotnikov, N. Gaponik, A. Eychmüller // Chem. Commun. – 2010. – Vol. 46, N 6. – P. 886-889.

451. Chang, W.-S. Synthesis and characterization of $[Pb\{Se_2P(Oi\text{-}Pr)_2\}_2]_n$ pseudo polymorphs: Polymeric, single source precursor enabling preparation of shape-controlled lead selenide structures / W.-S. Chang, Y.-F. Lin, B. Sarkar, Y.-M. Chang, L.-K. Liu, C. W. Liu // Dalton Trans. – 2010. – Vol. 39, N 11. – P. 2821-2831.

452. Chelucci, G. Synthesis derivatives of homochiral pyridyl, bipyridyl and of 2,2-dimethyl-l,3-dioxolane: use in catalysis phosphino asymmetric / G. Chelucci, M. A. Cabras, C. Botteghi, C. Basoli, M. Marchetti // Tetrahedron: Asymm. – 1996. – Vol. 7, N 3. – P. 885-895.

453. Wood, E. The synthesis and structural characterization of (2-pyridyldiphenylphosphine oxide)platinum(IV)tetrabromide. A chelating phosphine oxide with a substantially bent Pt-O-P angle / E. Wood, M. M. Olmstead, J. P. Farr, A. L. Balch // Inorg. Chim. Acta. – 1985. – Vol. 97, N 1. - P. 77-83.

454. Zhao, C.-Q. A New pyridine-diphosphine ligand for self-assembly of coordination polymers: structure of a polymeric copper(I) complex / C.-Q. Zhao, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt // J. Organomet. Polym. – 2008. – Vol. 18, N 1. – P. 143-148.

455. Hagen, H. Homogeneous vanadium-based catalysts for the Ziegler-Natta polymerization of olefins / H. Hagen, J. Boersma, G. Van Koten // Chem. Soc. Rev. – 2002. – Vol. 31, N 6. – P. 357-365.

456. Gao, J.-X. A Ruthenium(II) complex with a C2-symmetric diphosphine/diamine tetradentate ligand for asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones / J.-X. Gao, T. Ikariya, R. Noyori // Organometallics. – 1996. – Vol. 15, N 4. – P. 1087-1089.

457. Casares, A. Observation of a slow dissociative process in palladium(II) complexes / A. Casares, S. Coco, P. Espinet, Y.-S. Lin // Organometallics. - 1995. – Vol. 14, N 6. - P. 3058-3067.

458. Kling, C. Heteroaromatic Substituted Phosphoranes with Enhanced Hemilabile Character / C. Kling, H. Ott, G. Schwab, D. Stalke // Organometallics. – 2008. – Vol. 27, N 19. – P. 5038-5042.

459. Dhia, M. T. B. Tris(dimethylamino)phosphine selenide complexes of cadmium(II): synthesis and multinuclear (^{31}P, ^{77}Se, and ^{113}Cd) NMR characterization in solution / M. T. B. Dhia, M. A. M. K. Sanhoury, C. Zenati, M. R. Khaddar // Phosphorus, Sulfur, Silicon. – 2009. – Vol. 184, N 11. – P. 3082-3089.

460. Turner, D. Cadmium and zinc thiolate and selenolate metal-organic frameworks / D. Turner, K. H. Stone, P. W. Stephens, T. P. Vaid // Dalton Trans. – 2010. – Vol. 39, N 21. – P. 5070-5074.

461. Arbuzova, S. N. Synthesis and structural characterization of novel zinc(II) and cadmium(II) complexes with pyridine-phosphine chalcogenide ligands / S. N. Arbuzova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, L. I. Larina, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // J. Organomet. Chem. – 2011. – Vol. 696. – P. 2053-2058.

462. Байкалова, Л. В. Синтез комплексов металлов с 2-[бис(2-фенилэтил)-тиофосфорилгидроксиметил]-1-органилимидазолами: кристаллическая структура $ZnCl_2 \cdot 2L$ / Л. В. Байкалова, В. И. Сокол, Н. Н. Чипанина, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, А. В. Афонин, П. Н. Андреев, В. С. Сергиенко, Б. А. Трофимов // Коорд. химия. – 2008. – Т. 34. – № 7. – С. 488-499.

463. Nair, P. Palladium and platinum complexes containing the linear tetraphosphine Bis[((diphenylphosphino)ethyl)phenylphosphino]methane / P. Nair, G. K. Anderson, N. P. Rath // Organometallics. – 2003. – Vol. 22. – N 7. – P. 1494-1502.

464. Yakhvarov, D. G. Electrochemical decomplexation of phosphine-pentacarbonyltungsten complexes: The Phosphole Case / D. G. Yakhvarov, Y. H. Budnikova, N. H. T. Huy, L. Ricard, F. Mathey // Organometallics. – 2004. – Vol. 23, N 8. – P. 1961-1964.

465. Rheingold, A. L. 4,5-Bis(diphenylthiophosphinoyl)-1,2,3-triazole, $L^{T\text{-}S2}$: a new varidentate ligand containing diphenylthiophosphinoyl moieties / A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, S. Trofimenko // Inorg. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 330, N 1. – P 38-43.

466. Doux, M. Group 11 metal complexes of SPS-based pincer ligands: Syntheses, X-ray structures and reactivity / M. Doux, L. Ricard, P. L. Floch, N. Mezailles // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 2004. – N 16. – P. 2593-2600.

467. Lobana, T. S. Metal-selenium interactions. Crystal structure of binuclear $[(^1\eta$-iodo)-$(^2\eta$-μ-iodo) (triphenyl selenophosphorane-Se)mercury(II)$]_2$ complex / T. S. Lobana, A. Singh, M. Kaur, A. Castineiras // Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci. – 2001. – Vol. 113. – P. 89-94.

468. Han, H. Ligand design for the assembly of polynuclear complexes: syntheses and structures of trinuclear and tetranuclear aluminum alkyl complexes bearing tripodal diamidoselenophosphinito ligands and a comparison to related tripodal triamidophosphine complexes / H. Han, S. A. Johnson // Organometallics. – 2006. – Vol. 25. – P. 5594-5602.

469. Bungu, P. N. Steric and electronic properties in bicyclic phosphines. Crystal and molecular structures of Se = Phoban-Q (Q = C_2, C_3Ph, Cy and Ph) / P. N. Bungu, S. Otto // J. Organomet. Chem. – 2007. – Vol. 692, N 16. – P. 3370-3379.

470. Alouani, K. An NMR study of the complexes of Zn(II) and Cd(II) ions with tris(dimethylamino)phosphine sulphide: Ligand exchange kinetics / K. Alouani, M. R. Khaddar, L. Rodehüser, P. R. Rubini, J.-J. Delpuech // Polyhedron. – 1985. – Vol. 4, N 4. – P. 643-647.

471. Кормачев, В. В. Препаративная химия фосфора / В. В. Кормачев, М. С. Федосеев – Пермь: УрО РАН, 1992. – 457 с.

472. Maier, L. Sekundäre phosphinselenide, eine neue klasse von organischen phosphorverbindungen / L. Maier // Helv. Chim. Acta. – 1966. – Vol. 49. – P. 1000-1002.

473. Trofimov, B. A. Nucleophilic addition of phosphine to aryl- and hetarylethenes a convenient synthesis of bis(2-arylalkyl)- and bis(2-hetaralkyl)phosphine / B. A. Trofimov, L. Brandsma, S. N. Arbuzova, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova // Tetrahedron Lett. – 1994. – Vol. 35. – P. 7647-7650.

474. Трофимов, Б. А. Реакции красного фосфора и фосфина с электрофилами в сверхосновных системах. Х.* Фосфорилирование 2-винилпиридина элементным фосфором и фосфином в системе KOH-ДМСО / Б. А. Трофимов, С. И. Шайхудинова, К. В. Непомнящих, Т. И. Казанцева, Н. К. Гусарова // ЖОХ. – 2000. – Т. 70. – С. 43-48.

475. Gusarova, N. K. Hydrothiophosphorylation of vinyl sulfoxides: First examples / N. K. Gusarova, M. V. Bogdanova, N. I. Ivanova, N. A.

Chernysheva, B. G. Sukhov, L. M. Sinegovskaya, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. D’yachenko, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2005. – P. 3103-3106.

476. Сухов, Б. Г. Синтез и строение бис(2-фенилэтил)фосфинселенида / Б. Г. Сухов, Н. К. Гусарова, Н. И. Иванова, М. В. Богданова, О. Н. Кажева, Г. Г. Александров, О. А. Дьяченко, Л. М. Синеговская, С. Ф. Малышева, Б. А. Трофимов // ЖСХ. – 2005. – Т. 46. – С. 1109-1113.

477. Малышева, С. Ф. Синтез новых вторичных фосфинхалькогенидов с объемными заместителями из арил(гетарил)этенов, красного фосфора, серы и селена / С. Ф. Малышева, А. В. Артемьев, Н. К. Гусарова, Б. В. Тимохин, А. А. Татаринова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2009. – Т. 79. – С. 1259-1263.

478. Артемьев, А. В. Нуклеофильное присоединение фосфина к 4-хлорстиролам в системе КОН–ДМСО / А. В. Артемьев, С. Ф. Малышева, Н. К. Гусарова, А. О. Корочева, Л. В. Тимохина, Б. А. Трофимов // Изв. АН, Сер. хим. – 2013. – № 11. – С. 2495-2497.

479. Байкалова, Л. В. Винильные и этильные производные 2-амино и 2-формилимидазолов в реакции конденсации / Л. В. Байкалова, Е. С. Домнина, Н. Н. Чипанина, А. В. Афонин, А. М. Шулунова // Изв. АН, Сер. хим. – 1999. – № 5. – С. 971-975.

480. Smith, M. A. A modification of the algar-flynn-oyamada preparation of flavonols / M. A. Smith, R. M. Neumann, R. A. Webb // J. Heterocycl. Chem. – 1968. – Vol. 5. – P. 425-426.

481. Занина, А. С. Новый путь синтеза 1,3-дикетонов / А. С. Занина, С. И. Шергина, И. Е. Соколов, Р. Н. Мясникова // Изв. АН, Сер. хим. – 1995. – № 4. – С. 710-714.

482. Zhang, X. Synthesis of highly substituted allylic alcohols by a regio- and stereo-defined CuCl-mediated carbometallation reaction of 3-aryl-substituted secondary propargylic alcohols with Grignard reagents / X.

Zhang, Z. Lu, C. Fu, S. Ma // Org. Biomol. Chem. – 2009. – Vol. 7. – P. 3258-3263.

483. Томилин, Д. Н. Удобный синтез гетарилэтенилкетонов из гетарилкарбальдегидов и ацетилена / Д. Н. Томилин, О. В. Петрова, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов / ХГС. – 2013. – № 2. – С. 367-370.

484. Whittaker, R. E. Synthesis of ynones and recent application in transition-metal-catalyzed reactions / R. E. Whittaker, A. Dermenci, G. Dong // Synthesis. – 2016. – P. 161-183.

485. Трофимов, Б. А. Ацетилен: новые возможности классических реакций / Трофимов Б. А., Гусарова Н. К. // Успехи химии. – 2007. – Т. 76. – С. 550-571.

486. Berlin, K. D. A Convenient Synthesis of Esters of Diphenylphosphinic Acid. III / K. D. Berlin, T. N. Austin, M. Nagadhushanam // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 1267-1268.

487. Goda, K. Reactions of alkyl diphenylphosphinates and related thio esters. / K. Goda, R. Okazaki, K. Akiba, N. Inamoto // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1978. – Vol. 51. – P. 260-264.

488. Weiner, M. A. Cobalt(II) and nickel(II) complexes of methyldiphenyl-4-pyridylphosphonium bromide. Effects of a cationic pyridyl ligand / M. A. Weiner, P. Schwartz // Inorg. Chem. – 1975. – Vol. 14. – P. 1714-1716.

489. Arbuzova, S. N. Stereoselective reduction of 1-acyl-2-phenylacetylenes with triphenylphosphine in water: an efficient synthesis of *E*-chalcones / S. N. Arbuzova, T. E. Glotova, M. Yu. Dvorko, I. A. Ushakov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // ARKIVOC. – 2011. – Part (xi). – P. 183-188.