

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

На правах рукописи

Терехова Наталия Викторовна

**Синтез, химические трансформации и антимикробная активность
2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей**

Специальность 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Кандидат химических наук, доцент

Татаринов Дмитрий Анатольевич

Казань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	3
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. Синтез фосфониевых солей с функциональными фрагментами	7
1.2. Антимикробная активность и токсичность фосфониевых производных	17
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	35
2.1. Синтез и биологическая активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей	36
2.1.1. Синтез δ -гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей	36
2.1.2 Синтез γ -гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей	42
2.1.3 Биологическая активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей.....	50
2.2. <i>O</i> -модификация (Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил) алкилдифенилфосфониевых солей. Их формы при взаимодействии с различными основными реагентами.....	58
2.2.2. Биологическая активность метилированных производных	68
2.3. Синтез и биологическая активность 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей на основе различных природных фенолов	69
2.3.1. Синтез 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей на основе различных природных фенолов	69
2.3.2. Биологическая активность 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей ...	73
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	76
3.1. Аппаратура, объекты исследования и условия эксперимента	76
3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.1	76
3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.2.....	101
3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.3.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
Приложение.....	139

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы всё больше внимания уделяется фосфониевым солям как многообещающему классу потенциальных антимикробных агентов. Данный класс соединений представляется перспективным для исследования по нескольким причинам: положительный заряд на атоме фосфора позволяет обеспечить направленное взаимодействие с отрицательно заряженной бактериальной мембраной; доказанная способность липофильных катионов проникать через клеточную мембрану даёт возможность оказывать влияние на внутриклеточные процессы, а также использовать их в качестве антибиотиков; также, данный класс соединений не даёт перекрёстной резистентности для метициллин- и фторхинолон-резистентных штаммов *S. aureus*, представляющих серьёзную проблему для лечения госпитальных инфекций. Однако в литературе на данный момент нет четких данных о зависимости структура-свойство для фосфониевых соединений, в частности о влиянии окружения атома фосфора на антимикробную активность фосфониевых солей. Отчасти данный факт обусловлен сложностями синтеза структурно разнообразных фосфониевых солей. И в особенности производных, несущих дополнительные функциональные фрагменты.

В связи с этим, актуальными являются исследования, направленные на изучение возможных подходов к направленному синтезу функционально замещенных фосфониевых производных для установления зависимостей структура – антимикробная активность.

Целью работы является разработка рациональной методологии синтеза биологически активных 2-гидроксиарил-замещенных фосфониевых солей, содержащих при атоме фосфора различное число sp^2 - и sp^3 - гибридных атомов углерода, в том числе алифатических радикалов с различной длиной и природой цепи, а также различных ароматических заместителей для установления зависимостей структура молекулы-биологическая активность.

В рамках поставленных целей необходимо решить следующие **задачи**:

1. Разработка удобных препаративных методик получения структурно разнообразных (2-гидроксиарил)замещенных фосфониевых солей с различной длиной цепи алкильных групп и природой ароматических и алифатических заместителей;
2. Оценка реакционной способности полученных фосфониевых солей в реакциях с основными соединениями с целью увеличения структурного разнообразия фосфониевых производных;
3. Анализ данных по антимикробной активности полученных соединений, выявление соединений-лидеров, а также выявление корреляции структура – активность.

Научная новизна работы. В рамках данной работы был реализован направленный синтез ряда 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых производных, из которых более 50 соединений были получены впервые.

Найден способ *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей через образование фосфорана с последующей обработкой различными активными электрофилами, позволяющий получать производные с новым набором биологических свойств.

Обнаружены системы, для которых проявляются уникальные пограничные координационные переходы фосфоран-фосфониевых форм в зависимости от заместителей у атома фосфора и условий реакции в ряду (2-гидроксиарил)алкенилфосфониевых производных.

Установлены зависимости структура - свойство для ряда полученных 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей в отношении ряда патогенов.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования использовались современные методы органической химии. Очистка соединений производилась методами перекристаллизации и колоночной хроматографии. Структура полученных соединений была доказана рядом современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ЭА и РСА. Биологические испытания проводились в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в определении принципиально значимых характеристик (2-гидроксиарил)фосфониевых солей, обуславливающих различные аспекты их антимикробного действия. Установлено, что определяющим параметром является не структурный фактор, а липофильный баланс, для предсказания которого можно использовать доступные расчетные сервисы.

Разработанный метод *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых солей позволил получить их метилированные аналоги и установить, что защита фенольного гидроксила приводит к проявлению активности в отношении более широкого спектра патогенов, включая грамотрицательные бактерии. Исследование влияния структуры фенольного фрагмента позволило получить соединения, пригодные для дальнейшей разработки в качестве антибиотиков широкого спектра действия.

Также в ходе исследований обнаружена возможность трансформаций фосфониевых производных под действием основных реагентов с образованием как циклических фосфоранов, так и ациклических бетаинов в зависимости от условий проведения реакции и природы заместителей у атома фосфора.

На защиту выносятся:

1. Препаративные методики получения 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей с заместителями различной природы у атома фосфора и в гидроксиприарильном фрагменте;
2. Метод *O*-функционализации [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил] фосфониевых солей через реакцию производных бензо[*e*]-1,2-оксафосфоринов с активными электрофильными реагентами;
3. Зависимость структура – антимикробная активность для 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей;
4. Закономерности химических превращений [2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил]фосфониевых производных в реакциях с основными реагентами в зависимости от природы заместителей у атома фосфора и условий проведения реакций;
5. Доказательство структуры полученных соединений методами спектроскопии ЯМР, ИКС и масс-спектрометрии.

Личный вклад автора. Автор принимала участие в постановке цели и задач исследования. Автором проведен анализ литературных данных, выполнен синтез, выделение и установление структуры целевых фосфониевых солей. Автор самостоятельно интерпретировала полученные в ходе работы результаты, принимала активное участие в формулировке выводов, а также подготовке публикаций по теме исследования. Все новые соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

Апробация работы и публикации. Материалы работы докладывались и обсуждались на Международной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений» (Казань 6-9 ноября 2018), II международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2018), (Екатеринбург, 15-17 ноября 2018), Ежегодном конкурсе-конференции научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов по химии элементоорганических соединений и полимеров (ИНЭОС OPEN CUP), (19 ноября 2018), XXII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием), Нижний Новгород, (23-25 апреля 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург 9-13 сентября 2019), Всероссийской конференции с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, 18–22 ноября 2019; II Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», (Казань, 11-13 ноября 2020); 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (Częstochowa, July 5-9 2021); По материалам работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных изданиях.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается данными ряда современных физических и физико-химических методов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 стр., содержит 10 таблиц, 11 рисунков, 57 схем, 1 приложение и состоит из введения, списка сокращений, 3 глав, и заключения. Список цитируемой литературы включает 191 наименование. Первая глава посвящена обзору литературы по теме «Синтез функционализированных фосфониевых солей и их антимикробная активность», в которой освещены основные подходы к синтезу фосфониевых производных и обобщены данные по антимикробной активности фосфониевых солей. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов, в третьей главе приведены описания методик и экспериментов, а также спектральные характеристики синтезированных веществ.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертационная работа по содержанию и научной новизне соответствует паспорту специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений по пунктам:

1. Синтез, выделение и очистка новых соединений;
2. Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений;
4. Развитие теории химического строения элементоорганических соединений;
6. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»;
7. Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.

Работа выполнена в лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН при поддержке грантов РФФИ 19-33-50091 и 20-33-90219.

Автор выражает искреннюю благодарность всем, кто способствовал выполнению данной работы. Научному руководителю к.х.н. Татаринovu Д.А. за повседневную помощь и чуткое руководство при выполнении данной работы. Руководителю лаборатории член-корр. РАН д.х.н. Миронову В.Ф., принимавшему активное участие в обсуждении работы. Также сотрудникам лаборатории фосфорорганических аналогов природных соединений за поддержку. Отдельная благодарность сотрудникам лаборатории микробиологии ИОФХ КазНЦ РАН, в частности Любиной А.П. и к.б.н. Волошиной А.Д. за проведенные исследования и плодотворное сотрудничество. Автор признательна коллективу НИИ ФХБ Белозерского МГУ, в частности д.б.н. Антоненко Ю.Н. и к.б.н. Рокицкой Т.И. за совместную работу. Автор благодарит ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН, лаборатории ФХА, РС и ДМИ за проведенные исследования. Также автор выражает благодарность Хаярову Х.Р. за проведение температурных ЯМР экспериментов.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Фосфониевые соли в последние годы привлекают всё больше внимания исследователей как антимикробные агенты, потенциально способные преодолеть проблему резистентности к известным антисептикам и антибиотикам [1]. Среди них липофильные трифенилфосфониевые катионы (TPP^+) представляют собой наиболее широко изучаемые и наиболее часто используемые производные в исследованиях, касающихся биологической активности фосфониевых солей [2]. Данный факт легко объясняется доступностью исходного трифенилфосфина, в большинстве своём простотой синтетических методик, а также большим объёмом накопленной информации, касающейся свойств TPP^+ [3]. При этом сравнительно мало работ посвящено оценке влияния структуры фосфониевого фрагмента на биологические свойства данного класса соединений.

Представленный обзор посвящён фосфониевым производным обладающим антимикробной активностью и состоит из двух частей. В первой части, «Синтез фосфониевых солей с функциональными фрагментами», помимо краткого обзора основных подходов к синтезу фосфониевых солей, дополнены данные о методах получения производных с функциональными фрагментами в приложении к биологическим исследованиям. С учётом объектов исследования диссертации особенное внимание уделено синтезу фенол- и бензил- содержащих производных. Основные методы синтеза подробно представлены в главе обзорного издания «Science of Synthesis» [4]. Во второй части, «Антимикробная активность и токсичность фосфониевых производных» предпринята попытка собрать и систематизировать разрозненные данные касающиеся антимикробной и антипротозойной активностей фосфониевых солей. Особое внимание уделено влиянию структурных вариаций фосфониевого фрагмента на свойства исследуемых соединений, а также обобщению имеющихся данных по зависимостям структура-свойство и влиянию фосфониевого фрагмента на механизм действия известных веществ.

1.1. Синтез фосфониевых солей с функциональными фрагментами

Фосфониевые фрагменты часто вводятся в состав молекул с известной биологической активностью с целью получения производного с вектором [2, 5, 6]. Известно, что фосфониевые липофильные катионы способны избирательно проникать и накапливаться в органеллах, пример: митохондрии [3], тканях, пример: кардиомиоциты [7], опухолевые ткани [8], и бактериальных клетках [9] с повышенным отрицательным трансмембранным потенциалом. Для получения таких производных используется два принципиально мало различающихся подхода: 1.) Сшивка фосфониевого фрагмента с функциональной группой («грузом» англ. «cargo») 2.) Получение фосфониевого производного кватернизацией или посредством другого взаимодействия с

активными группами модифицированной молекулы заданного соединения, приводящие к образованию фосфониевого фрагмента на финальной стадии синтеза (Схема 1.1). В зависимости от исходных структур и задач могут быть применены оба подхода, однако из-за общности методов областью наших интересов были выбраны именно фосфониевые соли с функциональной группой для их дальнейшей сшивки.

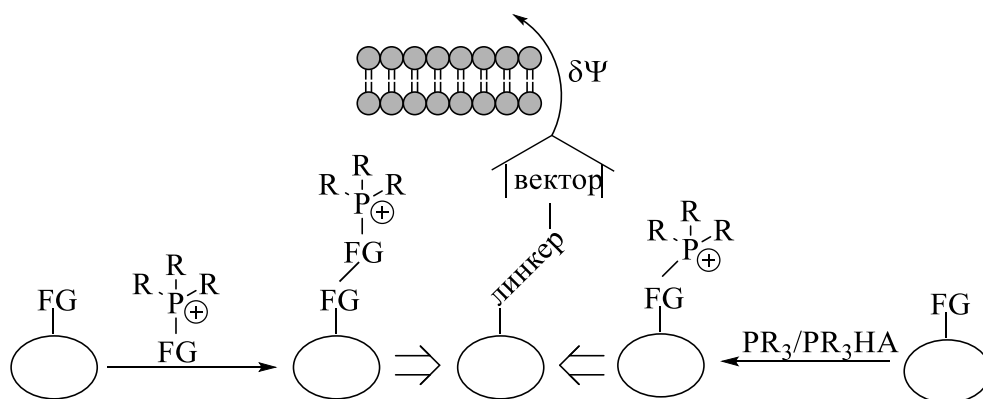


Схема 1.1 Принципиальная схема получения модифицированных фосфонием производных для трансмембранного транспорта.

Обобщая литературные данные можно выделить три основных подхода к синтезу фосфониевых солей (Схема 1.2), заключающихся в:

- А.) превращении производных трёхвалентного фосфора в соединения с четырёхвалентным четырёхкоординированным фосфором;
- Б.) превращении четырёхвалентного квази- или Р-Н фосфониевого производного в четвертичную фосфониевую соль;
- В.) превращении соединений с пятивалентным пятикоординированным атомом фосфора в тетраорганилфосфониевые соли.

Также существует ряд методик для модификаций фосфониевых производных через превращение их в С-бетаины, в частности данный подход позволяет получать винилфосфониевые соли [10].

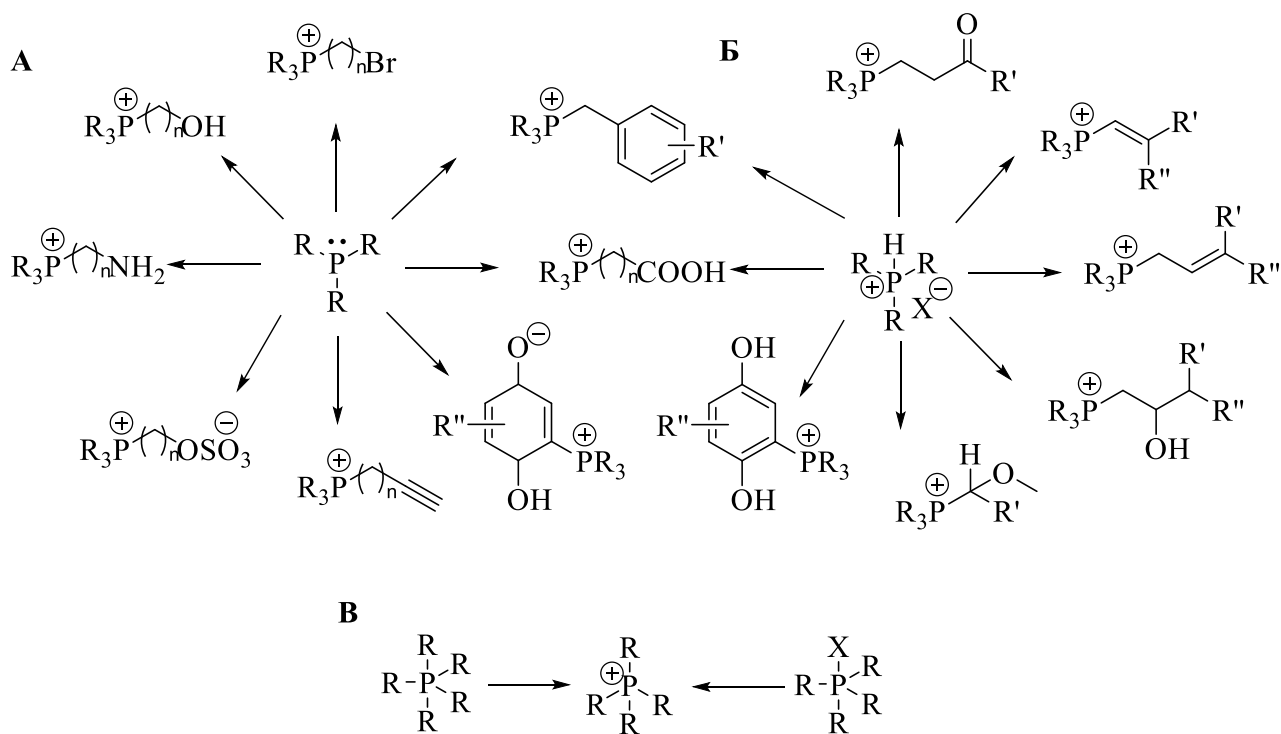


Схема 1.2 Отдельные примеры иллюстрирующие подходы к получению фосфониевых производных по схеме 3 в 4 фосфин P (III) в P (IV) (А), по схеме 4 в 4 P-H (IV) в P (IV) (Б) и по схеме 5 в 4 фосфоран P (V) в P (IV) (В).

Наиболее часто применяются кватернизация фосфинов галоидными алкилами [4]. Данный подход используется как для получения простых фосфониевых солей, так и модификации сложных молекул, где стадия кватернизации часто проводится последней. Разработано множество методик, позволяющих получать различные производные с заданным четвёртым заместителем, который часто выступает в качестве линкера [2], реже, как самостоятельная функциональная группа [11, 12, 13, 14]. Известны примеры, где концевыми фрагментами линкера выступают ацеталь [15], ацетилен [16], сульфогруппа [17] и др.

В особенности широкое применение в синтезе нашли производные содержащие спиртовые **1**, галоидные **2** карбоксильные **3** и аминогруппы **4** (Схема 1.3). Взаимодействие третичного фосфина с избытком дигалоалкана позволяет получать фосфониевые производные содержащие в структуре ω-галоалкильный фрагмент **2**, что продемонстрировано в многочисленных работах [4]. Для синтеза соединений со спиртовой группой **1** также используются реакции кватернизации либо напрямую с гидроксигалоалканом либо с его сложным эфиром с последующим гидролизом [18, 19, 20]. Для синтеза фосфониевых солей с аминогруппой используются гидрогалогениды галогенаминов, где аминогруппа переведена в солевую форму и не активна в отношении электрофилов и обработка которых эквимольным количеством основания позволяет получить целевое производное с аминогруппой **4** [21]. Данные

концевые функциональные группы могут быть использованы для дальнейших структурных модификаций или синтеза биологически активных молекул, связанных с фосфониевым фрагментом сложноэфирной **5,6** [22], простой эфирной **7** [23, 24, 25], и C-N связями в третичных **8** [26, 27, 28] и четвертичных аминах [29], амидах **9,10** [30, 31, 32] тиокарбамидах **11** [33] и C-S связями, например, в *S*-алкил тиоацетатах **12** [17].

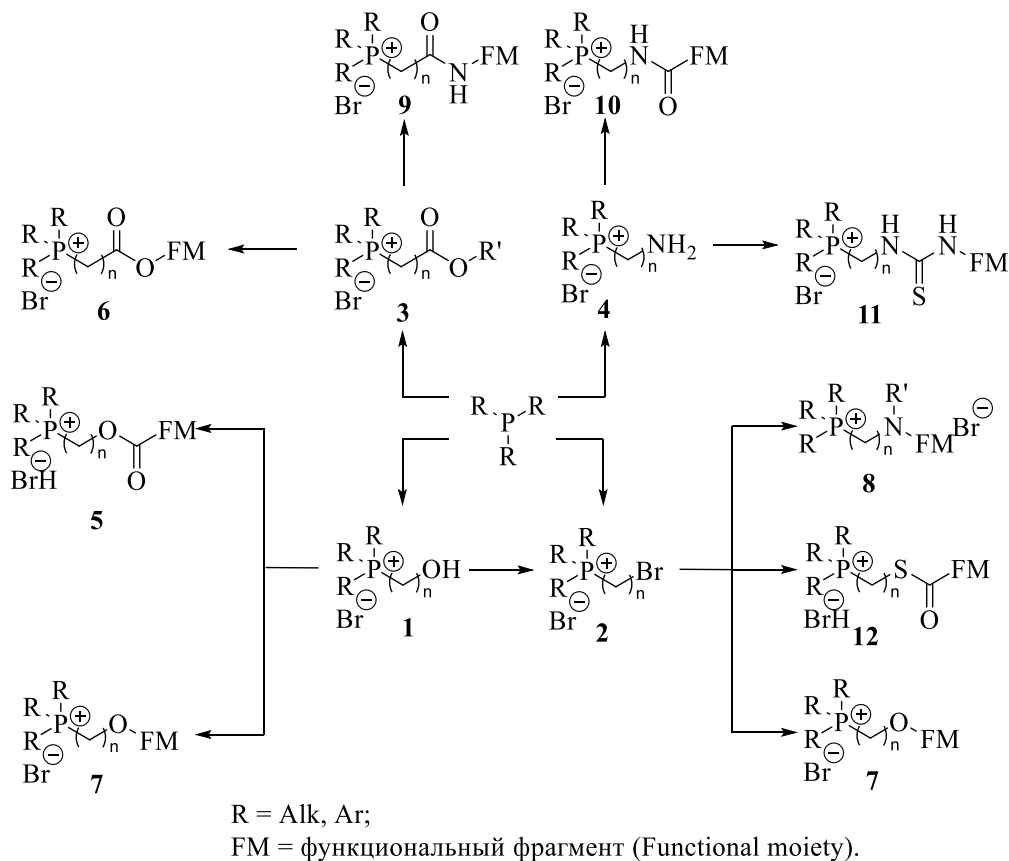


Схема 1.3 Наиболее широко используемые методы конъюгации фосфониевых солей с функциональным фрагментом в синтезе биологически активных молекул.

Ряд методов синтеза может быть использован для получения фосфониевых производных с карбоксигруппами. Помимо кватернизации по реакции с галогенкарбоновыми кислотами [34], и последующим гидролизом продуктов реакции фосфинов с ненасыщенными карбоновыми кислотами [35], в литературе представлены подходы, заключающиеся во взаимодействии P-H фосфониевых солей с лактонами **13** [36, 37, 38]. Данное взаимодействие основано на способности P-H фосфониевых солей [39] и фосфинов в кислых [40,41] условиях вступать в реакции алкилирования со сложными эфирами где спиртовая компонента становится четвертым заместителем у атома фосфора **14**. В каталитических условиях данная реакция также реализована для эфиров аллиловых [42,43] и бензиловых [44] спиртов. Взаимодействие илидов (алкилиденфосфоранов) с лактонами также позволяет получать фосфониевые соли с

карбоксильными группами **15** [45] или спиртовым фрагментом **16** в зависимости от условий [46, 47] с увеличением карбоксиалкильной цепи на одно звено (Схема 1.4).

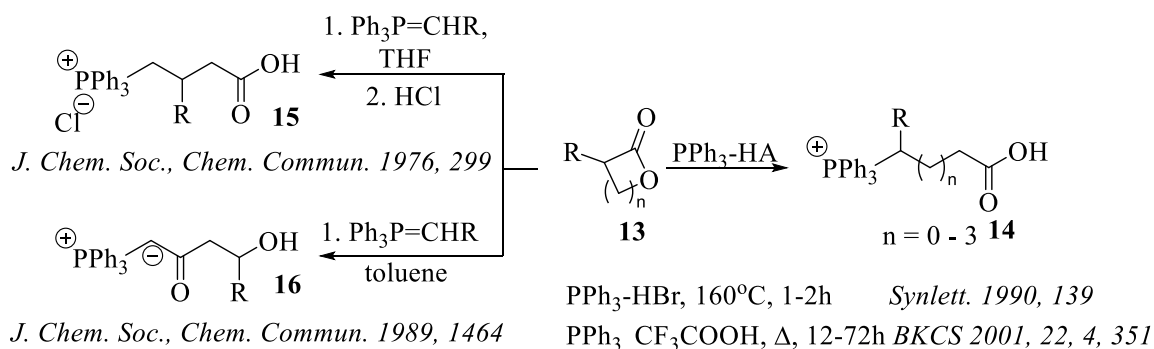


Схема 1.4. Варианты превращения лактонов в фосфониевые производные с функциональными заместителями.

Рядом интересных особенностей обладают реакции получения бензилзамещенных фосфониевых солей **17** (Схема 1.5). Высокая активность бензильных производных в ряде случаев накладывает ограничения на использование галогенидов **18**, однако, при этом позволяет проводить реакции получения фосфониевых солей напрямую из бензиловых спиртов **19** с *P*-Н фосфониевыми производными [48] и при определенных условиях также *one-pot* с фосфинами [41, 49, 50]. Примеры подобных реакций также существуют для гетероароматических [48; 51] и аллильных производных [52]. В частности, производные, содержащие донорные группы, в особенности гидроксигруппы, в *орто*- или *пара*-положениях обладают рядом особенностей. Так, для 2-гидроксibenзильных производных характерна повышенная активность за счёт образования переходного комплекса, позволяющая значительно смягчить условия взаимодействия с нуклеофильными соединениями [53]. Также представляется интересным способность *пара*-гидроксibenзильных производных **20** образовывать соответствующие *пара*-хинонметиды, присоединяющие фосфины с образованием цвиттер-ионов **21**, которые далее под действием кислоты могут быть превращены в фосфониевые соли **22** [50]. Из производных *N,N*-диалкиланилина **23** по реакции, включающей генерацию гидроксиметилфосфония [54] также возможно получение бензилфосфониевых производных с третичной **24** [55], но не первичной *пара*-аминогруппой [54]. В недавних работах также были продемонстрированы способы получения 2-гидроксibenзилфосфониевых солей **27** *one-pot* из 2-гидроксibenзильдифенилфосфиноксида **25** по взаимодействию продукта его циклизации – квазифосфония **26** - с магнийорганическими реагентами [56], также через взаимодействие бензиловых спиртов с триметилсилилгалогенидами и трифенилфосфином [51].

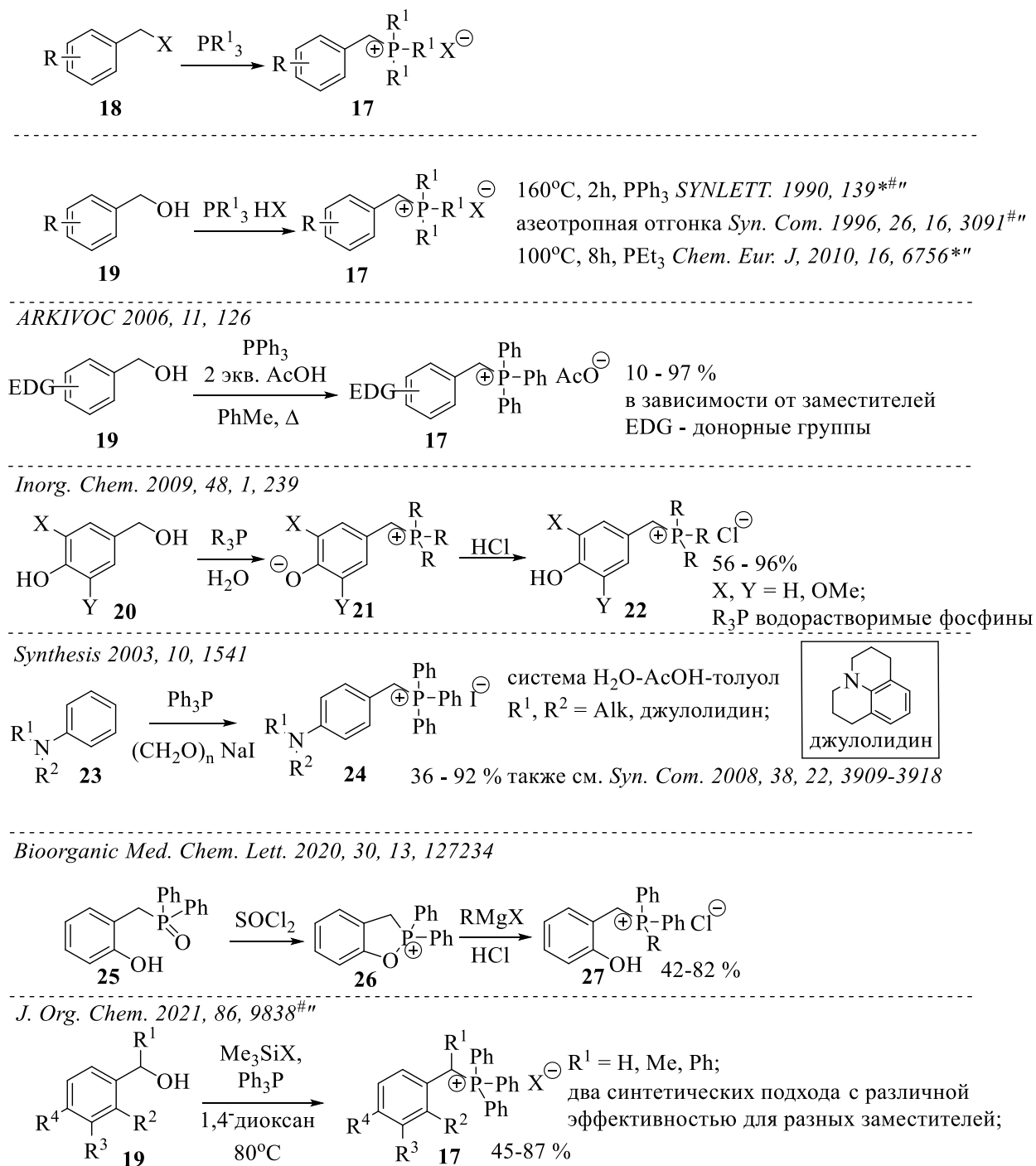


Схема 1.5. Обзор методов синтеза бензилфосфониевых солей. Также продемонстрировано для
 *- первичных спиртов; #- гетероароматических α-спиртов; “- аллильных систем.

В синтезе фосфониевых солей также используются реакции производных трехвалентного фосфора с дикарбонильными соединениями. Продукты данных реакций, существующие в виде фосфорана **A**, бетаина **B** или их равновесной смеси (Схема 1.6), также известные как аддукты Кухтина-Рамиреса – могут выступать в разнообразных органических реакциях в качестве нуклеофилов, источников карбенов или же 1,1-диполей [57]. Взаимодействие третичных фосфинов с дикарбонильными соединениями или их аналогами третичных фосфинов является

одним из оригинальных подходов получения фосфониевых бетаинов с фенольным фрагментом [58]. Впервые взаимодействие 1,4-бензохинона с третичным фосфином **28** было описано ещё 1936 году [59], однако структура феноксибетаина **29** была установлена только в 1956 [60] (Схема 1.6).

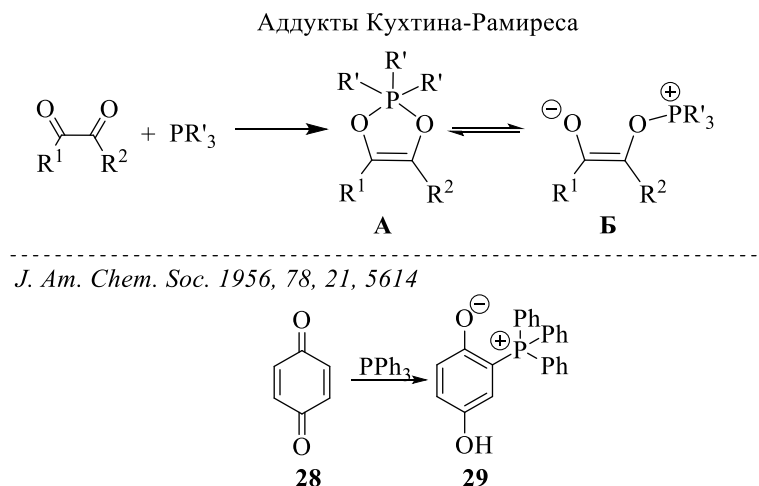
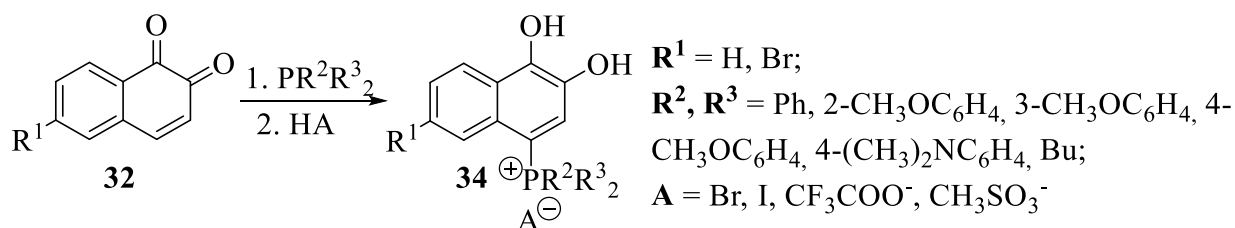
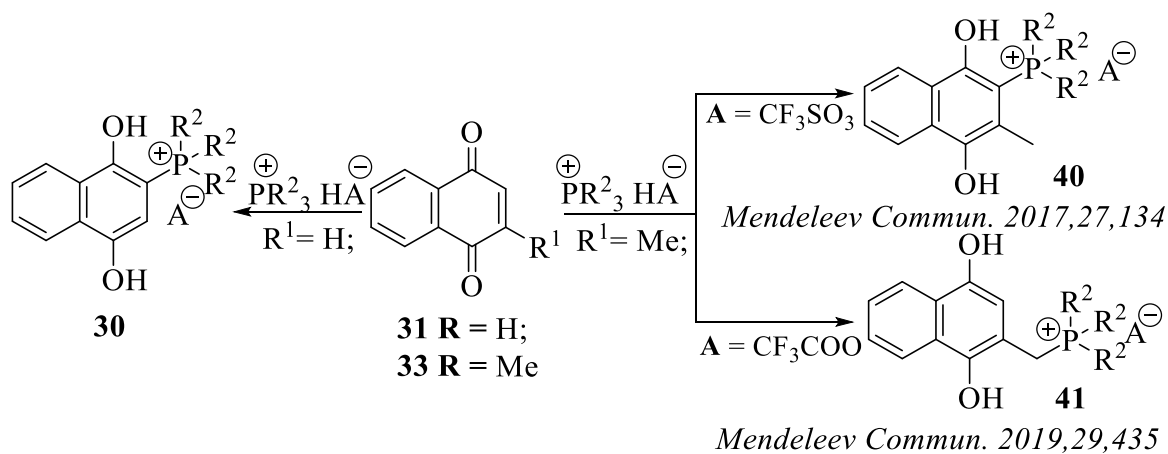
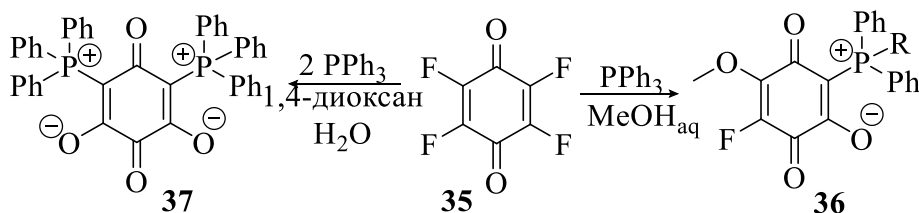


Схема 1.6

В дальнейшем аналогичное взаимодействие было также реализовано для P-H фосфониевых производных и приводило к получению фосфониевых солей **30** вместо соответствующих бетаинов. Помимо 1,4-бензо- **28** и нафтохинонов **31** были установлены продукты взаимодействия фосфинов/P-H фосфониевых солей с 1,2-нафтахинонами **32** (соединения **34**) [61, 62], а также замещенными бензо- и нафтохинонами: их галогенированными [63,64,65,66], алкилированными **32** [67] и перфторированными бензо- **33** (продукт с 1 экв PPh₃ – **36**, с двумя - **37**) [68] и нафта- **34** (соединения **39**) [69, 70] производными. Также было обнаружено, что в случае реакции с P-H фосфониевыми производными **40** [71] продукты взаимодействия зависят от силы кислоты в P-H соли **41** (Схема 1.7) [72].



J. Fluor. Chem. 2015, 180, 21



J. Fluor. Chem. 2016, 192, 68

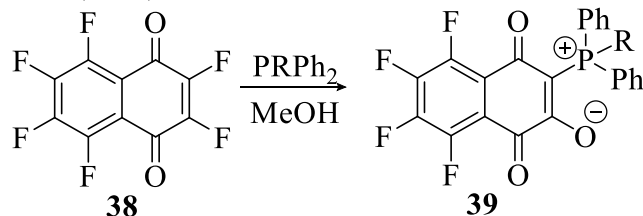


Схема 1.7. Некоторые примеры продуктов взаимодействия фосфинов и Р-Н фосфониевых солей с 1,4- и 1,2-нафтахинонами.

Отдельно стоят работы, использующие подход, позволяющий получать фосфониевые производные за счёт расщепления одной из связей тетра- или пентакарбофосфоранов. Первый пример подобного расщепления под действием трифенилборана на примере пентафенилфосфорана **42** был описан Виттигом ещё в 1951 году с образованием тетрафенилфосфоний тетрафенилбората **43** [73]. Также известен ацидолиз пентафенилфосфорана под действием разнообразных кислотных агентов с образованием фосфониевых солей **44** (Схема 1.8) [74, 75, 76].

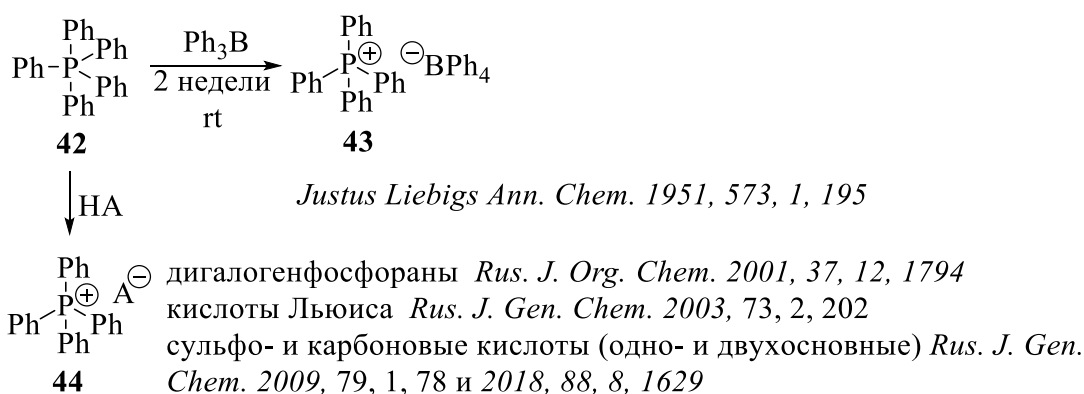
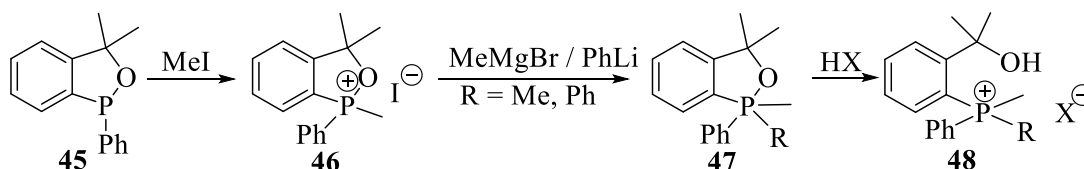


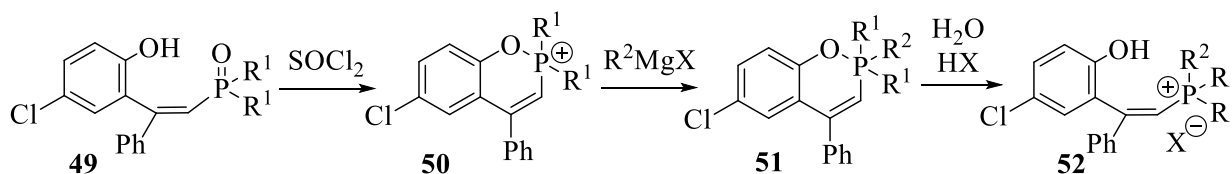
Схема 1.8. Получение фосфониевых солей из фосфоранов с расщеплением одной из Р-С связей.

Также были разработаны несколько методов получения квазифосфониевых соединений, атом фосфора которых доступен для нуклеофильной атаки металлоорганических соединений [77, 78, 79], и дальнейшим гидролизом может быть превращен в соответствующие фосфониевые соли (Схема 1.9).

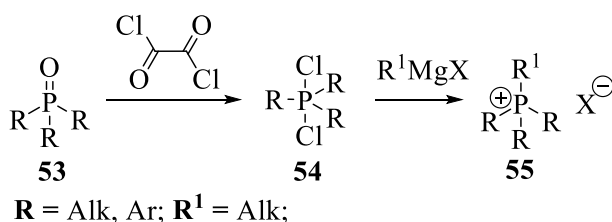
Первым примером подобной реакции был синтез из оксафосфолена **45**, обработка которого йодметаном приводила к образованию квазифосфониевого производного **46**, которое в свою очередь далее под действием металлоорганических реагентов было превращено в фосфораны **47**. Гидролиз фосфоранов **47** привёл к получению 2-(2-гидроксиалкил)фенилфосфониевых солей **48** [77]. Исходя из стабильных фосфиноксидов данное взаимодействие было впервые реализовано на примере 2-гидроксиарилфосфиноксидов **49** с образованием циклической квазифосфониевой соли **50** под действием тионилхлорида [78], реакция с магниорганическими соединениями также через образование фосфорана **51** и последующий разрыв связи Р-О приводила к образованию фосфониевых солей **52**. В дальнейшем была также продемонстрирована возможность использования данного подхода и на простых фосфиноксидах **53**, не дающих циклических продуктов [79]. Под действием оксалилхлорида фосфиноксиды были превращены в дихлорфосфораны **54** и далее в фосфониевые соли **55**. Метод также был реализован для синтеза фосфониевых солей с хиральным атомом фосфора [80]



Tetrahedron. 2016, 72, 51, 8493



Chem. Commun. 2018, 54, 46, 5843



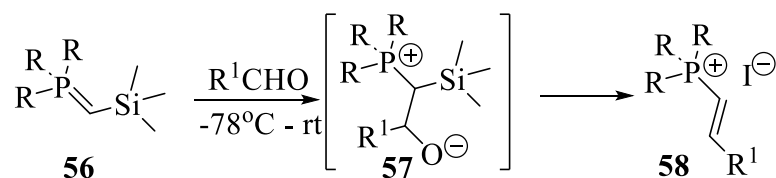
R = Alk, Ar; R¹ = Alk;

Схема 1.9. Схемы превращения производных фосфора в фосфораны и расщепления/замещения одной из связей P-O, P-Hlg.

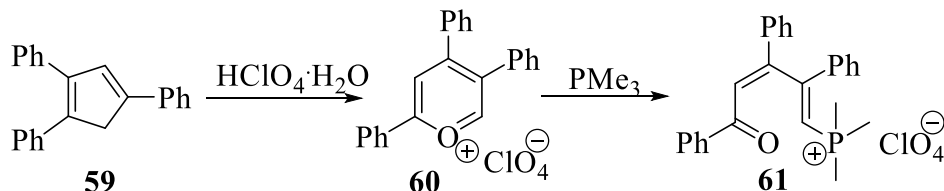
Винилфосфониевые производные также не редко становятся объектами биологических исследований. Так, например, для (*E*)-(пропен-1-ил)трифенилфосфониевой соли были опубликованы данные доклинических испытаний как потенциального поттивоопухолевого агента [81]. Основные методы синтеза винилфосфониевых солей отражены в обзоре [82].

Для синтеза замещенных винилфосфониевых солей была показана возможность превращения силлилфосфобетаинов **56** при взаимодействии с ароматическими и α,β -ненасыщенными альдегидами вступать в отщепление по Петерсону, где из диполей **57**, в отличие от реакции Виттига, уходящей группой выступает гексаметилдисилоксан [10]. Данная реакция приводит к продуктам **58** с *E*-конфигурацией двойной связи. Также интересно отметить методы, позволяющие получать винилфосфониевые соли **61**, **63** путём взаимодействия фосфинов с электрофильными ониевыми производными **60** и **62** [83,84]. В частности соль **61**, полученная по реакции катиона пириллия **60** – продукт окисления замещенного циклопентадиена **59** [85] - с триметилфосфином, была применена в качестве флуоресцентной пробы для визуализации митохондрий [83]. Недавно сообщено, что при попытке алкилировать ацетиленбисфосфин **64** в качестве побочного продукта были получены *E*-бисфосфониевые соли **65** с винильным мостиком, соединяющим атомы фосфора, в качестве антимикробных агентов [86] (Схема 1.10).

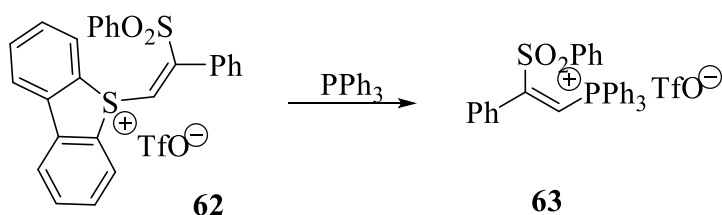
Chem. Eur. J. 2008, 14, 8469



Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 2013, 110, 471



Eur. J. Org. Chem. 2021, 4038



ChemMedChem 2022, e202200224

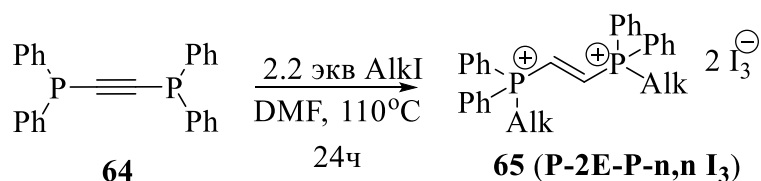


Схема 1.10. Отдельные примеры синтеза функционально замещенных винилфосфониевых солей.

1.2. Антимикробная активность и токсичность фосфониевых производных

В рамках вопроса антимикробной активности фосфониевых солей можно разграничить три основные категории патогенных организмов, освещаемых в литературе: бактерии, которые в свою очередь подразделяются на грамположительные (к ним же относят и туберкулёзную палочку) и грамотрицательные; различные виды грибов и дрожжей, а также протозойные инфекции. Также существуют отдельные работы, демонстрирующие антипаразитарную активность фосфониевых производных. В порядке изложения в первую очередь будет рассмотрено действие фосфониевых солей на бактерии.

Работы, сообщающие об антимикробных свойствах фосфониевых солей, начали появляться ещё в середине 20-го века [87]. Далее тематика получила развитие в работах ряда авторов, показавших активность фосфониевых соединений в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов [88, 89]. При этом, несмотря на более чем полувековую историю

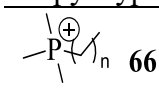
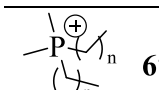
исследований, на данный момент не представлено однозначного заключения относительно механизма действия фосфониевых солей на бактерии или грибы.

Особенность группы липофильных катионов, представителями которой являются фосфониевые соли, – это способность направленно взаимодействовать с отрицательно заряженными мембранами, проходить сквозь них и накапливаться как в самой мембране, так и в клетке. Бактериальная мембрана, в свою очередь, является отрицательно заряженной структурой за счёт присутствия в ней таких гликополимеров как тейхоевые и липотейхоевые кислоты для грамположительных, и анионные фосфолипиды и фосфатидилсерин для грамотрицательных бактерий. Помимо этого, различается и морфология мембраны. Если мембрана грамположительных бактерий в основном состоит из толстого пептидогликанового слоя, то грамотрицательные бактерии отличаются более сложной структурой, включающей помимо внутренней мембраны ещё и внешнюю, состоящую из липополисахаридов. Эти мембраны разделены между собой периплазматическим пространством. В отличие от них клеточная мембрана эукариот состоит из нейтральных цвиттер-ионных липидов таких как фосфатидилхолин и холестерин, анионные же липиды располагаются во внутреннем слое мембраны.

В литературе наиболее широко представлены работы по антибактериальной активности фосфониевых солей в отношении грамположительных культур. Было показано, что грамположительные бактерии являются классом, чувствительным к действию фосфониевых соединений, представленных большим структурным разнообразием. Более подробно рассмотрены работы и серии работ, направленные на установление закономерностей структура-свойство и обсуждающие возможные механизмы действия исследуемых соединений.

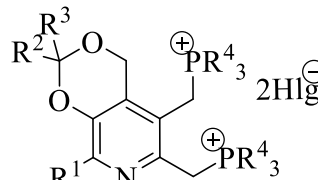
В серии работ, опубликованных Kanazawa et al. [90, 91, 92] сравнивалось влияние некоторых структурных факторов на антимикробную активность фосфониевых солей в отношении широкого спектра патогенов. Особое внимание было уделено сравнению зависимостей биологической активности от длины алкильного хвоста для моно- и диалкилзамещенных фосфониевых производных. Установлено, что с увеличением длины цепи от 10 атомов углерода до 18 для алкилтриметилфосфониевых солей **66** наблюдается монотонный рост антимикробной активности в отношении грамположительных бактерий. В то же время, наиболее активным производным для диалкилзамещенного ряда **67** стала дидецилдиметилфосфониевая соль [90]. Авторы связали такую зависимость с процессами самоорганизации или «пред-ассоциации» фосфониевых производных напрямую влияющую на активность катионных биоцидов [91].

Таблица 1.1 Данные по бактериостатической активности фосфониевых производных из работы [90-92], МИК представлены в мкг/мл

Структура	n	<i>Sa</i> *	<i>Bs</i>	<i>Ec</i>	<i>Ea</i>	<i>Cf</i>	<i>Gc</i>
 66	9	3.13	50	200	>200	>200	>200
	13	0.2	0.20	12.5	100	200	50
	17	0.78	3.13	>200	>200	12.5	>200
 67	9	0.78	0.78	3.13	3.13	1.56	3.13
	13	12.5	100	>200	>200	>200	>200
	17	100	>200	>200	>200	>200	>200

* *Staphylococcus aureus* (*Sa*), *Bacillus cereus* (*Bc*), *Escherichia coli* (*Ec*), *Enterobacter aerogenes* (*Ea*), *Candida famata* (*Cf*), *Geotrichum candidum* (*Gc*)

В серии работ, опубликованной Ю.Г. Штырлиным с соавторами, были рассмотрены фосфониевые производные пиридоксина (Витамина В6) **68-73** (Схемы 1.11 и 1.12). Были проанализированы такие структурные факторы как наличие ацетальной защиты на спиртовых и фенольных гидроксильных группах, число и положение фосфониевых групп, заместители у атома фосфора и липофильность [93]. На примере дикатионного трифенилфосфониевого производного **72** был проведён ряд исследований для определения токсичности данных фосфониевых производных и их предполагаемой мишени, изучив в частности их взаимодействие с ДНК стафилококка [94]. Данные производные не проявили активности в отношении грамотрицательных бактерий при этом МИК наиболее активных соединений для стафилококка (*S. aureus* and *S. epidermidis*) определен в диапазоне 1-2.5 мкг/мл для производных **68-72**. Наиболее перспективным авторами было названо трибутилфосфониевое производное с ацетальной защитой **69**, характеризующееся низкой токсичностью ($CC_{50} = 200$ мкг/мл) и отсутствием мутагенного эффекта и генотоксичности.

	R^1	R^2	R^3	R^3	<i>Sa</i> МИК (мкг)
	68	H	H	C ₃ H ₇ Ph	1
	69	H	CH ₃	CH ₃ C ₄ H ₉	1.25
	70	H	CH ₃	CH ₃ <i>p</i> -tol	1
	71	H	CH ₃	CH ₃ <i>m</i> -tol	1.25
	72	CH ₃	CH ₃	CH ₃ Ph	2.5

72: фибробласты кожи человека $CC_{50} = 160$ мкг/мл
фрагментация ДНК_{*Sa*} при 0.01 - 10 мкг/мл
нарушения нативной структуры изолированной плазмидной ДНК при 0.01 - 0.1 мкг/мл

Схема 1.11 Соединения-лидеры из работы [93] и данные о токсичности фосфониевых производных пиридоксина к ДНК *S. aureus* [94].

В дальнейших исследованиях было показано, что бисфосфониевые производные пиридоксина **70** несмотря на более низкие значения МИК в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis* чем у аммониевых аналогов, не оказались эффективны в отношении биоплёнок, однако заметно менее токсичны аммонийных производных [95]. Среди производных 3-гидроксипиридиний гидрохлорида и 4-деоксипиридоксин гидрохлорида наилучшую активность проявили дифосфониевое производное **73** с *para*-толильными заместителями. МИК в интервале 0.5 – 4 мкг/мл в отношении грамположительных бактерий для самого активного производного. Также тесты показали отсутствие мутагенного эффекта [96].

Russ.Chem.Bull. 2016, 65, 2, 537

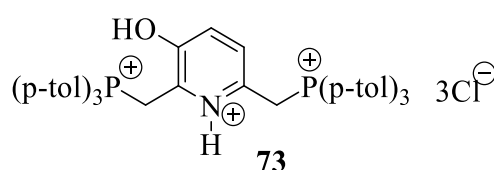


Схема 1.12.

В серии работ Brunel et al. были получены различные фосфониевые производные на основе трифениламина **74-82** и оценена их антимикробная активность в отношении патогенов группы *ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) [97, 98]. В работах было исследовано как влияние противоиона в ряду галогенидов, липофильности фосфониевого фрагмента, так и числа фосфониевых групп. Также были исследованы отдельные аспекты механизма действия данных соединений в отношении *S. aureus*.

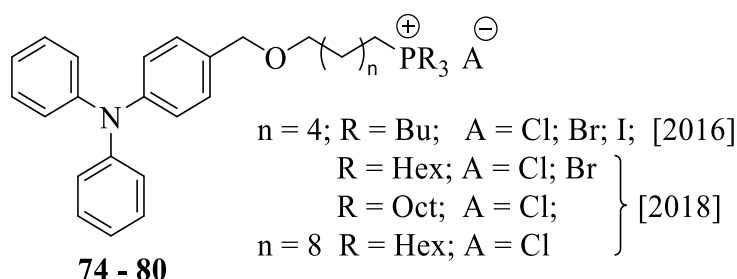


Схема 1.13. Монокатионные производные на основе трифениламина из работ [97, 98]

Было установлено, что противоион (в ряду хлорид, бромид и иодид) не оказывает заметного влияния на изменения величин МИК фосфониевых производных. Изменение длины алкильного заместителя у атома фосфора от 4 до 8 атомов углерода привело к снижению антибактериальной активности, в то же время увеличение длины спейсера привело к усилению действия как на грамположительные, так и на грамотрицательные линии [98]. В то же время

изменение числа фосфониевых фрагментов в структуре не оказывало заметного влияния на активность в отношении бактерий.

Таблица 1.2. Соединения из работ [97,98] и их антимикробная активность, МИК представлены в мкг/л.

Соединение	R	A ⁻	n	Число фосфониевых групп	Ef*	Sa	Kp	Ab	Pa	Ec
74	Bu	Cl	4	1	1	1	16	16	32	16
75	Bu	Br	4	1	1	1	16	16	32	16
76	Bu	I	4	1	2	1	16	16	32	16
77	Hex	Cl	4	1	4	2	>64	>64	16	>64
78	Hex	Br	4	1	4	2	64	64	64	>64
79	Oct	Cl	4	1	16	8	>64	>64	>64	>64
80	Hex	Cl	8	1	8	2	32	16	64	32
81	Hex	Cl	4	2	2	2	16	16	64	32
82	Hex	Cl	4	3	4	2	16	16	>64	32

**Enterococcus faecium* (Ef), *Staphylococcus aureus* (Sa), *Klebsiella pneumonia* (Kp), *Acinetobacter baumannii* (Ab), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Escherichia coli* (Ec).

Усиление активности действия многозарядных фосфониевых производных авторы связывают с особенностями строения клеточной мембраны. Также авторы отмечают высокую токсичность исследуемых соединений в отношении гепатоцитов человека HepG2, которая несколько снижается для бис- **81** и трисфосфониевых **82** производных (0.09 и 4.28 мкг/л) [98].

Недавно те же авторы продолжили свои исследования и сообщили об активности серии из 16 дикатионных соединений **83**: диаммонийных, дифосфониевых и смешанных производных с рядом алкильных радикалов у катионных центров, соединённых алкильными линкерами длиной в 4 и 8 атомов углерода и различными галогенидами в качестве противоионов [99] (Схема 1.14). Наибольшую активность в отношении всех культур из группы *ESKAPE* проявили соединения с минимум одним атомом фосфора и тремя гексильными радикалами.

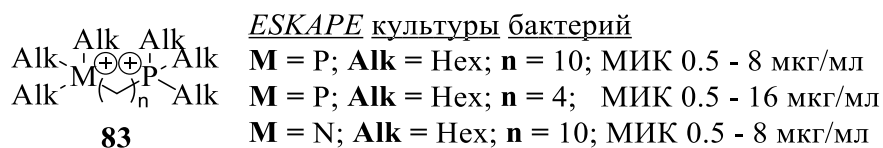


Схема 1.14. Примеры наиболее активных соединений работы [99]

Также была опубликована серия работ, сообщающих об антимикробной активности фосфониевых солей **84-87** - продуктов взаимодействия производных хинонов с фосфинами/Р-Н фосфониевыми солями (Схема 1.15). Соединения показали избирательную активность в отношении грамположительных бактерий. Авторы получили соединения с различными заместителями во фрагменте хинона, у атома фосфора (фенил, бутил, анизил), а также рядом противоионов [61, 71, 72, 100]. Соединения характеризовались умеренной активностью в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* и *B. cereus* и низкой гемолитической активностью.

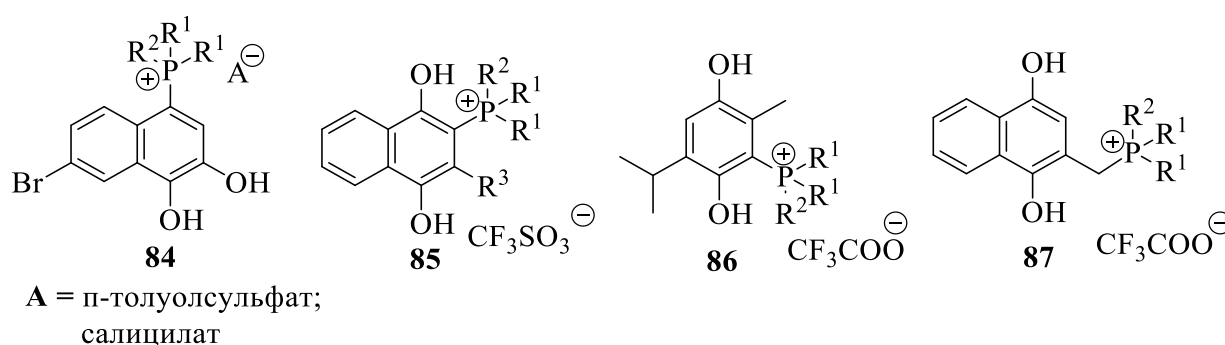


Схема 1.15. Структуры фосфониевых солей из работ [61,71,72,100]

В работе L. Li исследовалось влияние замены аминогруппы трибутилфосфониевого производного **88** на N-хлорамин **89**, а также зависимость антимикробной активности от длины спейсера (Схема 1.16). Так, в отсутствии хлораминного фрагмента соединения не проявляли активность в отношении грамотрицательных бактерий и лишь умеренную к грамположительным. Оптимальным линкером оказалась цепочка в 12 метиленовых фрагментов [101].

RSC Adv., 2017, 7, 13244

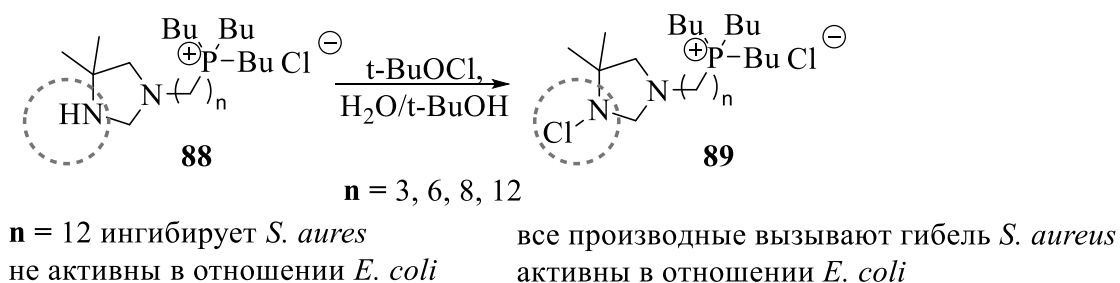


Схема 1.16. Схема превращения производного **88** в хлорамин **89** и их антимикробные свойства [101].

G. A. O'Toole сообщают о потенциальном антибиотике для применения при повреждениях роговицы, демонстрирующем активность в отношении широкого спектра патогенов в том числе

и резистентным линиям, вызывая их гибель за 15 минут. При этом дифосфониевое производное **91** показало низкую токсичность к эпителию роговицы мыши, в отличие от тригексилдецилфосфония **90** (Схема 1.17)[102].

Cornea 2012, 31, 810

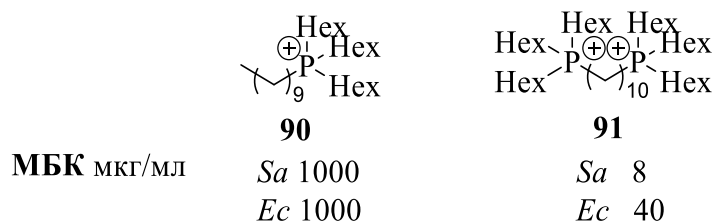


Схема 1.17. Структура и активность солей из работы [102]

Также известна серия работ, в которой сообщается о фосфониевых производных флуоресцеина действующих через разобщение окислительного фосфорилирования [103]. Замена фенильных заместителей при атоме фосфора (**mitoFluo**) на *n*-толильные (**tol-mitoFluo**) привело к двукратному увеличению активности (Схема 1.18) [104].

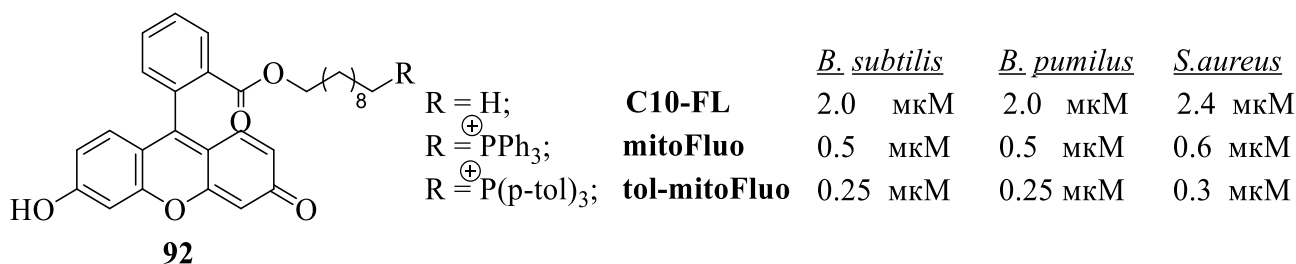
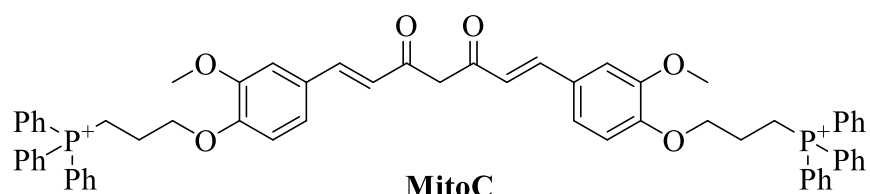


Схема 1.18. Структуры и активности производных флуоресцеина из работы [104].

Дифосфониевое производное куркумина **MitoC** показало себя эффективным бактерицидным агентом с активностью как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям [105]. При этом селективность данного производного в отношении трёх нормальных линий составляла 4-5, а острая токсичность на мышах больше 5 мг/кг веса. Продолжая исследования, авторы проверили эффективность **MitoC** на резистентных культурах и расширили спектр тестов на определение токсичности, в том числе *in vivo* [106]. МИК составили 1.6 мкг/мл для *MRSA* изолята и 12.5 мкг/мл для мультирезистентных линий *S. pneumonia in vitro*. Также тест на развитие резистентности *S. carnosus* не показал снижения активности препарата на протяжении 24 дней.



	<u>МИК</u>	<u>МБК</u>
<i>B. subtilis</i> (MTCC No 736)	2.5 мМ	2.5 мМ
<i>E. coli</i> (MTCC No 443)	10 мМ	20 мМ
<i>S. carnosus</i> (MTCC No 6157)	1.5 мМ	3.1 мМ

Схема 1.19. Структуры и активность производного куркумина из работы [105].

В исследовании биологической активности производных розмариновой кислоты (**RA**) (Схема 1.20) авторами было установлено 4-18- (трифенил **RAP1**) и 9-77-кратное (трициклогексил **RAP2**) улучшение активности производных с фосфониевым фрагментом в отношении всего спектра бактерий и до 144 для *C. albicans* по сравнению с немодифицированной розмариновой кислотой (**RA**). Бактериостатическое и бактерицидное действие соединений проявляется в интервалах 0.19 – 0.74 (**RAP1**) и 0.05 – 0.18 (**RAP2**) мМ для грамположительных бактерий, 0.37 – 1.48 (**RAP1**) и 0.18 – 1.45 (**RAP2**) мМ для грамотрицательных. В отношении грибов зафиксирована фунгистатическая активность [107].

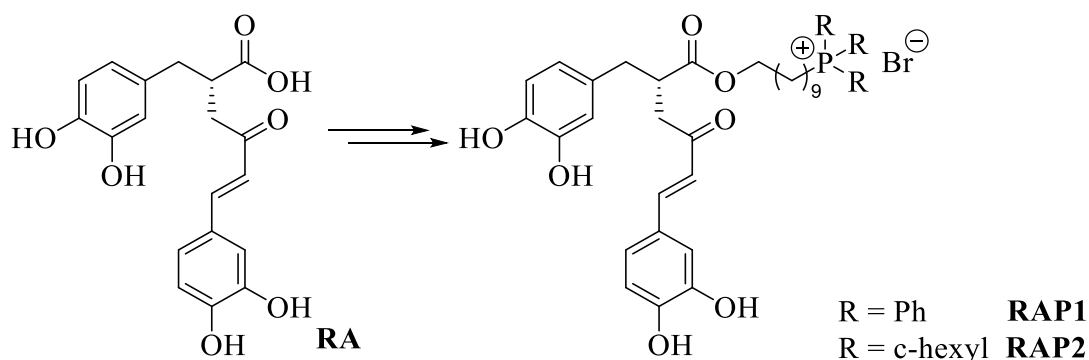


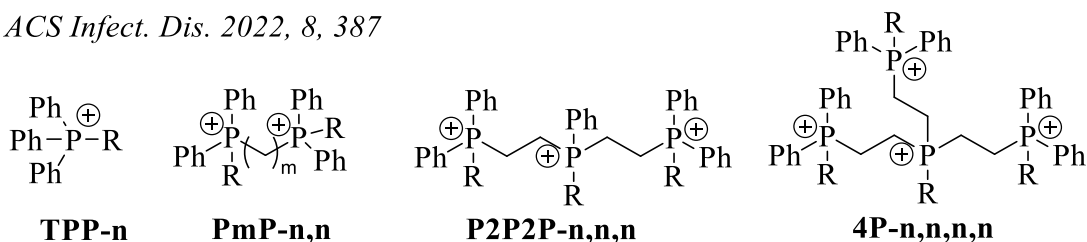
Схема 1.20. Структура розмариновой кислоты и её фосфониевых производных.

Недавно была опубликована работа, посвященная стерически загруженным фосфониевым производным с тремя *tert*-бутильными заместителями у атома фосфора и длиной алифатического радикала от 1 до 20 атомов углерода. Также авторы оценили влияние замены галоидного противоиона на объёмный тетрафторборат [14]. Максимум активности достигается для соединений с длиной хвоста 13-17 атомов для всех видов исследуемых патогенов достигая значений МИК = 0.12 мкг/мл для *S. aureus*. Также соединения активны в отношении *MRSA* линий и характеризуются низкой гемотоксичностью. Противоион не оказывает явного влияния на активность в отношении грамположительных бактерий, однако грамотрицательные бактерии и грибы в среднем более чувствительны к стерически затрудненному BF_4^- . Авторы сообщают об

отсутствии свидетельств нарушения строения клеточной мембраны в действующих концентрациях, что свидетельствует об отличном от ПАВ механизме действия данных соединений.

Также вышла обширная работа, обсуждающая антимикробную активность различных моно (**TRP-n**), бис (**PmP-n,n**), трис (**P2P2P-n,n,n**) и тетрафосфониевых (**4P-n,n,n,n**) солей. Для монокатионных солей оптимальной длиной алкильного радикала оказалась цепь из 11 - 13 атомов углерода (при $n = 13, 14, 16$ проявляется активность против грамотрицательных бактерий), для бис-производных структур **P5P-8,8** и **P6P-8,8** МИК достигали микромолярных значений, а самым активным агентом широкого спектра действия оказалось производное **P6P-10,10**, при этом его токсичность к эритроцитам оказалась на уровне с активностью. Дальнейшее увеличение числа фосфониевых групп не привело к увеличению активности [108]. В недавней работе авторы рассмотрели бис-фосфониевые производные с жесткими мостиками между атомами фосфора. Среди них были этенильные цис- (**P-2Z-P-n,n**) и транс- (**P-2E-P-n,n**) производные, а также соли соединенные ацетиленовым фрагментом (**P-2Y-P-n,n**). В результате наиболее перспективным оказалась группа производных **P2P-n,n**, где фосфониевые группы соединены друг с другом гибким коротким спейсером (Схема 1.21) [86].

ACS Infect. Dis. 2022, 8, 387



ChemMedChem 2022, e202200224

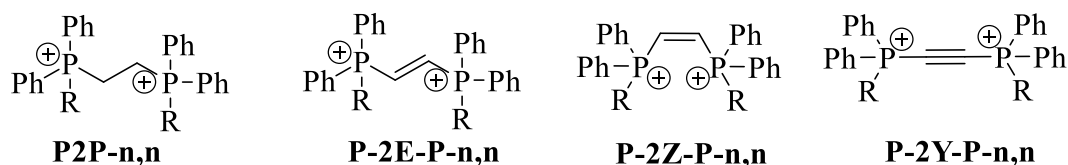


Схема 1.21

Микобактерии – это прокариотические условно-положительные грамположительные кислотоустойчивые бактерии. Их особенностью является строение клеточной стенки, содержащей миколовые кислоты и воски. Такая стенка характеризуется высокой гидрофобностью и устойчивостью. Не все микобактерии патогенны, но к данному роду относится ряд возбудителей туберкулёза, в частности *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

Известно, что *M. tuberculosis* является частью комплекса из близкородственных микобактерий, способных вызывать туберкулёз у людей и ряда животных, объединённых названием МТВС (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [109]. В их число входят такие патогены как *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovic*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium oryctic*, *Mycobacterium mungi*. Также известен ряд линий, способных вызывать болезнь у животных [110].

На данный момент в литературе представлено лишь несколько работ, сообщающих об антибактериальном действии фосфониевых солей в отношении микобактерий [12, 105, 111]. В первых работах изучались трифенилфосфониевые производные фенотиазина **93** и замещенного индола **94** (Схема 1.22).

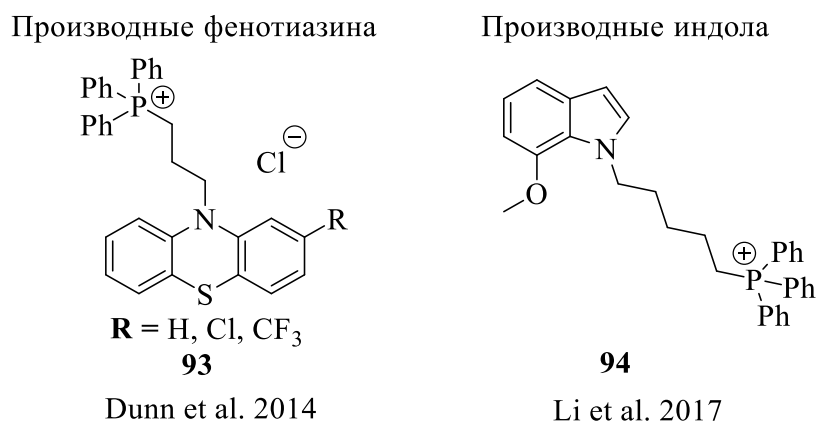


Схема 1.22

В работах отмечается принципиальное значение параметра липофильности для токсичности фосфониевых производных в отношении микобактерий, а также важность каждого из функциональных фрагментов объединенной молекулы. В каждой из работ наблюдалось нарушение транспорта электрона в электрон-транспортной цепи (ЭТЦ).

В работе Dunn et al. [12] изучалось влияние конъюгатов трифенилфосфония и фенотиазина **93** на две линии *M. tuberculosis* H37Ra и *M. smegmatic*, при этом исследования механизма действия производились на культуре *M. smegmatis*. Предполагалось, что липофильный катион сможет выступить в качестве вектора для локализации фенотиазина в области предполагаемой мишени действия NDH-2 (*min II NADH: хинон оксидоредуктаза*), а именно в микобактериальной мембране, находящейся под непроницаемой клеточной стенкой и внешней мембраной. Было установлено, что введение TPP фрагмента значительно увеличивает активность агента вплоть до МИК 0.5 µg/mL в отношении *M. tuberculosis*, что в 130 раз меньше чем для фенотиазина. Механизм действия был обусловлен нарушением таких энергетических процессов клетки как

окисление NADH и поглощение кислорода (составляющих ЭТЦ), что свидетельствует о накоплении фосфониевых производных в мембране, где и локализуются данные процессы. Исследователи также пришли к выводу, что улучшение ингибирования роста микобактерий не является результатом неспецифичного увеличения таких параметров как липофильность или заряд для производных фенотиазина, а обусловлено TPP-катионом, улучшающим способность молекулы накапливаться в мембране и абсорбироваться на её поверхности. Также было отмечено, что при обработке высокими концентрациями фосфониевого производного наблюдалось «рассеивание» мембранного потенциала.

Схожие результаты были также получены в работе Li и Nyantakyi et al [112]. Конъюгат фосфониевой соли с индолом, изначально неактивным, показал бактериостатическую активность на уровне MIC₅₀ 2–4 мкМ к *M. tuberculosis* H37Rv и бактерицидную MBC₉₉ 3 мкМ в отношении *Mycobacterium bovis* BCG. Что интересно, авторы критически подошли к собственным объектам исследования и решили определить степень влияния наличия индольного фрагмента при условии соблюдения необходимой величины расчётной cLogP. Они определили, что, в целом, для фосфониевых производных с близкими значениями липофильности, величины МИК сравнимы для соединений **95-97** (Схема 1.23).

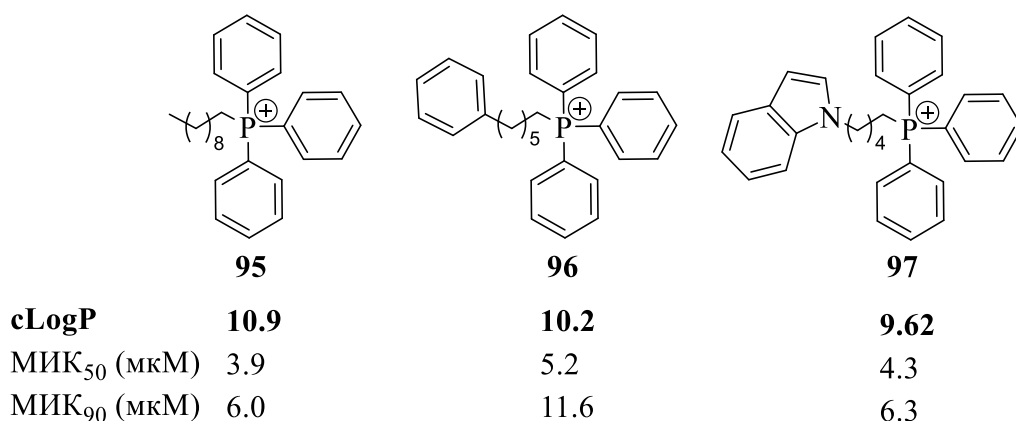
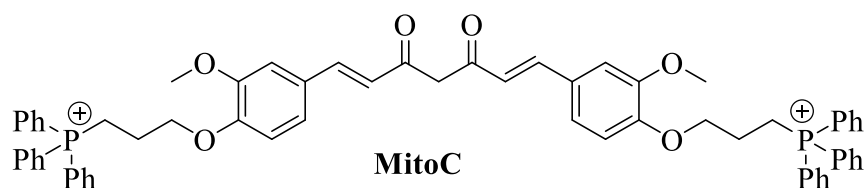


Схема 1.23

Несмотря на склонность данных производных накапливаться в мембранах, не было обнаружено свидетельств, что соединения проникали через мембрану, нарушали её целостность и вызывали стресс бактериальной оболочки. В исследовании было определено, что основными причинами токсичности производных являлась деполяризация микотической мембраны и последующее нарушение транспорта электронов в ЭТЦ, а также на деление клетки.

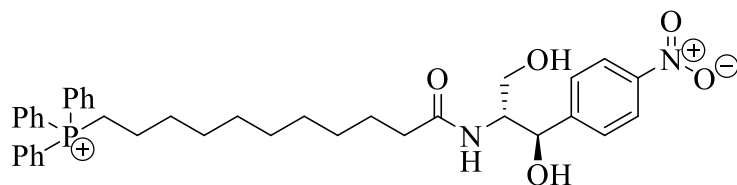
Также было сообщено об активности фосфониевых производных куркумина **MitoC**. [105] и хлорамфеникола **SAM-C10-TPP** [112] в отношении *M. smegmatis* (Схема 1.24).

Free Radic Biol Med. 2019, 143, 140



МИК	МБК
<i>M. smegmatis</i> (MTCC No 6) 12.5 мкМ	25 мкМ

Antibiotics 2021, 10, 489.



SAM-C10-TRP *M. smegmatis* МИК = 2 мкМ

Схема 1.24

Первые упоминания антипротозойной активности фосфониевых солей датируются 1977 годом. В это время выходят две работы, касающиеся двух различных простейших. В работе, оценивающей активность в отношении *Leishmania donovani*, Hanson et al. отмечают скромную активность исследованного фосфониевого соединения (**WR 179 422**) [113]. В это же время К.Е. Kinnamon et al. протестировали выборку из 25 соединений, обладающих выраженной антипаразитарной активностью, в отношении к *Trypanosoma cruzi*, вызывающем болезнь Шагаса [114]. На модели зараженных мышей было установлено, что п-метилбензилтрифенилфосфоний хлорид **98** в 3.6 раз более эффективен, чем использованный в качестве препарата сравнения Нифуртимокс. В ходе дальнейших исследований данной группы [115] были протестированы десятки фосфониевых соединений в отношении *Trypanosoma rhodensiense*. Исследованные и показавшие активность соли характеризуются общим мотивом, а именно бензильным заместителем и триарилфосфониевым фрагментом. Среди этих производных наибольшую активность показали ранее упомянутый п-метилбензилтрифенилфосфоний хлорид **98**, хлорбензил замещенное производное **99**, а также ряд толилзамещенных фосфониевых солей **100-102** (Схема 1.25). Также отмечена повышенная активность хлоридов по сравнению с бромидами.

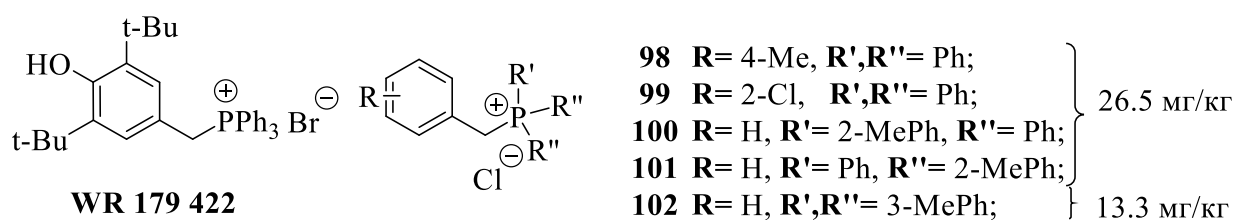


Схема 1.25

Известна работа, сообщающая об активности алкил- и ω-аминоалкил- ω-цианоалкил и ω-бромалкилтрифенилфосфониевых производных а также бисфосфониевых производных в отношении паразитических плоских червей *Schistosoma mansoni* [116]. Данные соли показали антихолинэргическую активность в отношении нервной системы червей, в случае бис- и ω-аминоалкилфосфониевых производных наиболее высокую, тогда как для гексилтрифенилфосфониевой соли, вызывавшей полный паралич, авторы не смогли однозначно установить антихолинэргический эффект.

Далее в 2004 году группой С. Dardonville, в работе, посвященной оценке трипаноцидной активности структурных аналогов таких агентов как синталин, 4,4'-дигуанидиндифенилметана и полиаминов, была отмечена перспективность фосфониевого производного **103** (4,4'-бис((три-н-пентил)метил)бензофенон дибромид) в отношении *Trypanosoma brucei rhodesiense* проявившего активность в субмикромольном диапазоне с заметной селективностью относительно клеток L6 (миобласты скелетной мускулатуры крысы) [117]. Данное производное также проявило активность на уровне IC₅₀ = 53 нмоль против *Plasmodium falciparum* K1, с низкой аффинностью к ДНК [118]. В продолжение исследования было опубликовано несколько работ, посвященных изучению SAR данного класса фосфониевых производных, в том числе и с оценкой влияния заместителя у фосфора, а также исследования возможных механизмов их действия в отношении таких протозойных микроорганизмов как *Leishmania donovani*, *Leishmania pifanoi*, *T. b. rhodesiense* и ряда линий *Trypanosoma brucei* [119, 120, 121].

Установлено, что изменение заместителей у атома фосфора также влияет на способность фосфониевых производных проникать через мембрану *Leishmania*. Введение более полярных гетероциклических заместителей приводило к резкому снижению активности соединений. Так же установлено, что основной мишенью для исследованных солей были митохондрии простейших, а именно комплекс II дыхательной цепи [119]. То же производное, у *T. brucei* ингибирует F₀F₁-АТФазу (комплекс V окислительного фосфорилирования) (схема 1.26) [121].

J. Med. Chem., 2010, 53, 1788

Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.,
2016, 6, 23

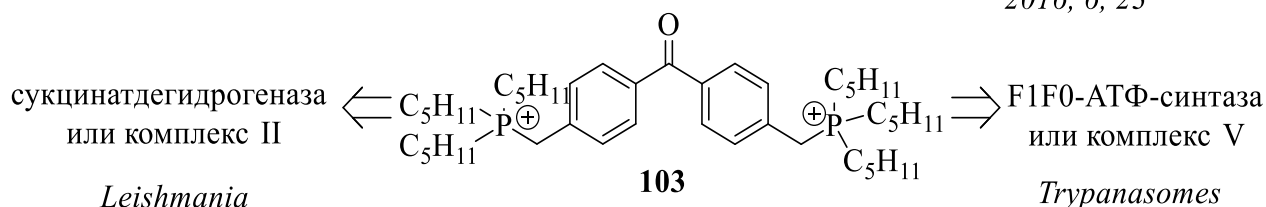
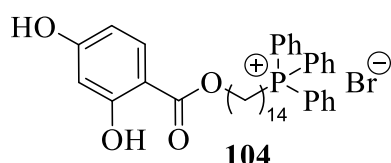


Схема 1.26

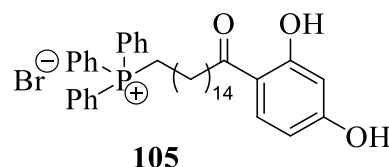
В последнее время объектом исследования группы стали производные 4-гидроксibenзойной кислоты [122] соединенных с фосфониевым фрагментом гидролизуемым

(соединение **104**) и негидролизуемым (соединение **105**) мостиками. для которых производились SAR исследования как фенольного, так и катионного фрагментов [123]. Данные производные оказались активны как *in vitro* вплоть до субнанолярного диапазона [124], так и *in vivo* (Схема 1.27) [20]. Замена одного из фенильных заместителей на 2-пиридил привела к трёхкратному снижению активности и незначительному увеличению токсичности на линии ТНР-1 моноцитов человека с лейкемией.

J. Med. Chem. 2017, 60, 1509



J. Med. Chem. 2019, 62, 10664



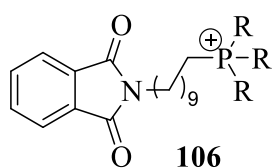
*EC*₅₀

<i>L. donovani</i>	70 нМ (SI = 31.2)	40 нМ (SI = 27.6)
<i>T. brucei</i>	1.5 нМ (SI = 23378)	
<i>T. congolense</i>	61 нМ (SI = 982)	

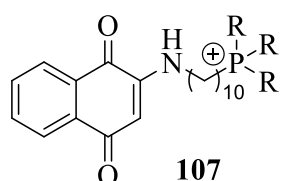
Схема 1.27

Т.Е. Long at al. были опубликованы несколько работ по фосфониевым производным фталимида **106** [125] и нафтохинона **107-109** [125,126]. Авторы не отметили существенного влияния заместителей у атома фосфора, но обозначили важность длины линкера. В дальнейшем авторам удалось оптимизировать структуру нафтохинона **109** и увеличить активность против *P. falciparum* до 17.4 нМ (схема 1.28) [126].

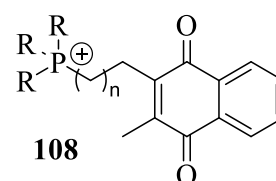
Bioorg Med Chem Lett. 2012, 22, 2976



<i>P. falciparum</i>	
R	IC₅₀ (нМ)
Me	>10000
Ph	173
p-FC ₆ H ₄	345
Bn	288
n-Bu	194
o-CH ₃ C ₆ H ₄	143
n-Hex	141
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	134

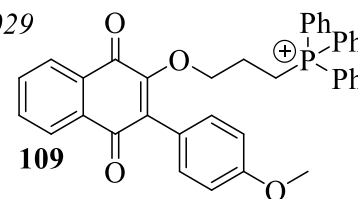


R	IC₅₀ (нМ)
Ph	520
p-FC ₆ H ₄	292
Bn	214
n-Hex	94
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	114



<i>P. falciparum</i>		<i>T. cruzi</i>	
R	n	IC₅₀ (нМ)	IC₅₀ (нМ)
Ph	9	143	1.6
Ph	4	48	5.4
Ph	3	19	2.7
Bn	9	212	3.7
n-Hex	9	134	2.4

ACS Med. Chem. Lett.
2012, 3, 1029



P. falciparum IC₅₀ 17.4 нМ

Схема 1.28

Также ряд работ чилийских исследователей был посвящен фосфониевым солям, содержащим фрагмент галловой или 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, известной своими разнообразными биологическими свойствами, среди которых также и возможное провоцирование митохондриальной дисфункции [127, 128,129]. Соединения **110** проявили широкий спектр биологической активности в отношении раковых клеток и трипаносомы - возбудителя болезни Шагаса. В отношении возбудителя болезни Шагаса, данные соединения показали активность сопоставимую с нифуртимоксом для TPP⁺-C8 и TPP⁺-C11, а для TPP⁺-C10 и TPP⁺-C12 была установлена активность превосходящая стандарт сравнения эффективности в 4 раза [128].

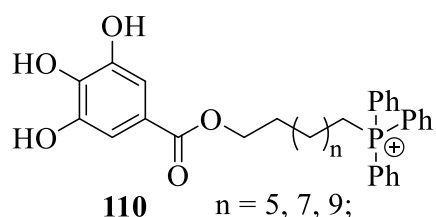


Схема 1.29

Недавно также была продемонстрирована антипротозойная активность фосфониевых производных розмариновой кислоты в отношении таких простейших как *Acanthamoeba lugdunensis* (**AcaVNAK02**) и *Acanthamoeba quina* (**AcaVNAK03**). При этом трифенилфосфониевое производное оказалось несколько более эффективно по сравнению с трициклогексильным (Схема 1.30) [107].

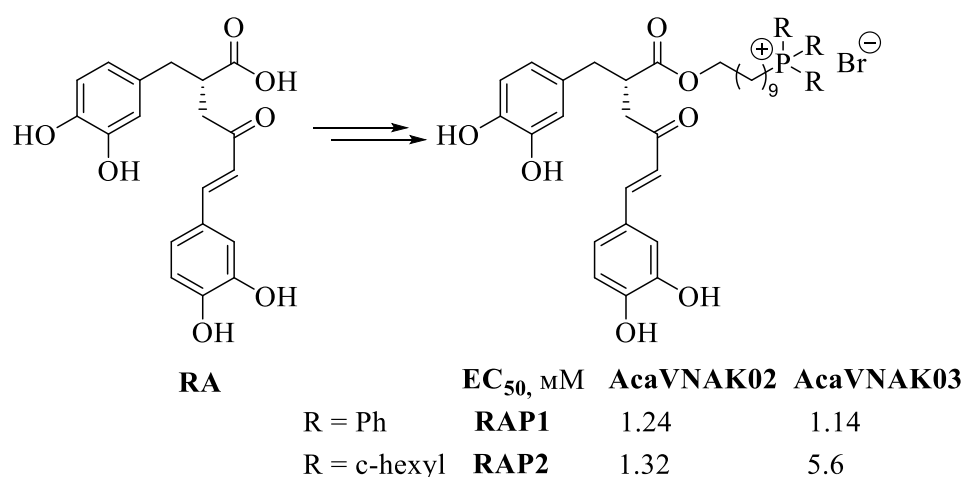


Схема 1.30

Ещё одним интересным направлением исследований в последнее время становится модификация фосфониевым фрагментом биологически активных соединений с известным

механизмом действия, в том числе и лекарственных средств. Чаще всего встречаются производные противоопухолевых препаратов из-за известной активности фосфониевых производных по отношению к раковым клеткам [30, 130, 131, 132, 133, 134]. Но также было сообщено о свойствах производных таких антимикробных препаратов как ципрофлоксацин [135], хлорамфеникол [113, 136] и боскалид (Схема 1.31) [137]

Модифицирование ципрофлоксацина – препарата подавляющего бактериальную ДНК-гиразу и вызывающего лизис клеточной стенки - трифенилфосфониевым фрагментом по карбоксильной группе привело к ряду интересных результатов. Производные **111-112** были протестированы на 16 культурах, в том числе и резистентных, и оказались менее эффективны, чем ципрофлоксацин в отношении бактерий, чувствительных к антибиотикам, при этом обладали рядом преимуществ в отношении мультирезистентных штаммов грамположительных бактерий и биоплёнок. Также заметно большую активность проявило амидное производное **112**, по сравнению со связанным сложноэфирным фрагментом **111**. При этом введение трифенилфосфониевого фрагмента позволило в несколько раз замедлить развитие резистентности у *S. aureus* и снижение эмиссии связанных с развитием резистентности генов [135]. Низкая токсичность производных ципрофлоксацина была продемонстрирована авторами ранее [138].

Мишенью хлорамфеникола является пептидилтрансферазный центр РНК рибосомы бактерий, что приводит к ингибированию синтеза белков микроорганизмов. Его модификация трифенилфосфониевым фрагментом (**СМ-С4-ТРР**) привела к 5-кратному увеличению сродства с рибосомой бактерий и 3-кратное усиление ингибирования белкового синтеза, чем у исходного хлорамфеникола. Данный факт объясняется расположением ТРР фрагмента в выходном туннеле растущей полипептидной цепи, где расположенные пропеллером фенильные заместители гидрофобно взаимодействуют с рРНК [113]. В ходе дальнейших исследований, в том числе и производных с более длинными линкерами было также установлено, что РНК является не единственной мишенью гибридной молекулы, также наблюдается и деполяризация клетки бактерий [136].

Производное **133** фунгицида боскалида – специфического ингибитора комплекса II электрон-транспортной цепи - было протестировано в отношении 13 патогенов и в целом продемонстрировало увеличение активности к большинству патогенов по сравнению с боскалидом и расширило спектр активности на культуры *Phytophthora capsici*, *Pythium aphanidermatum*, *Verticillium dahlia* Kleb и *Fusarium oxysporium*. Производное **133** с 10-тью метиленовыми звеньями цепи в линкере оказалось наиболее активным. Поглощение мицелием ТРР-производного по сравнению с боскалидом ускорилось в 10 раз, что продемонстрировало его улучшенную способность проникать через мембраны и более эффективно ингибировать синтез

АТФ и производить активные формы кислорода. Также отдельные результаты свидетельствуют о наличии дополнительного влияния производного на клетки грибов и ингибирования иного сайта комплекса II в отличие от исходного боскалида. Из этих данных авторы предполагают, что данное производное может помочь избежать развития резистентности к фунгицидам, действующим через комплекс II ЭТЦ [137].

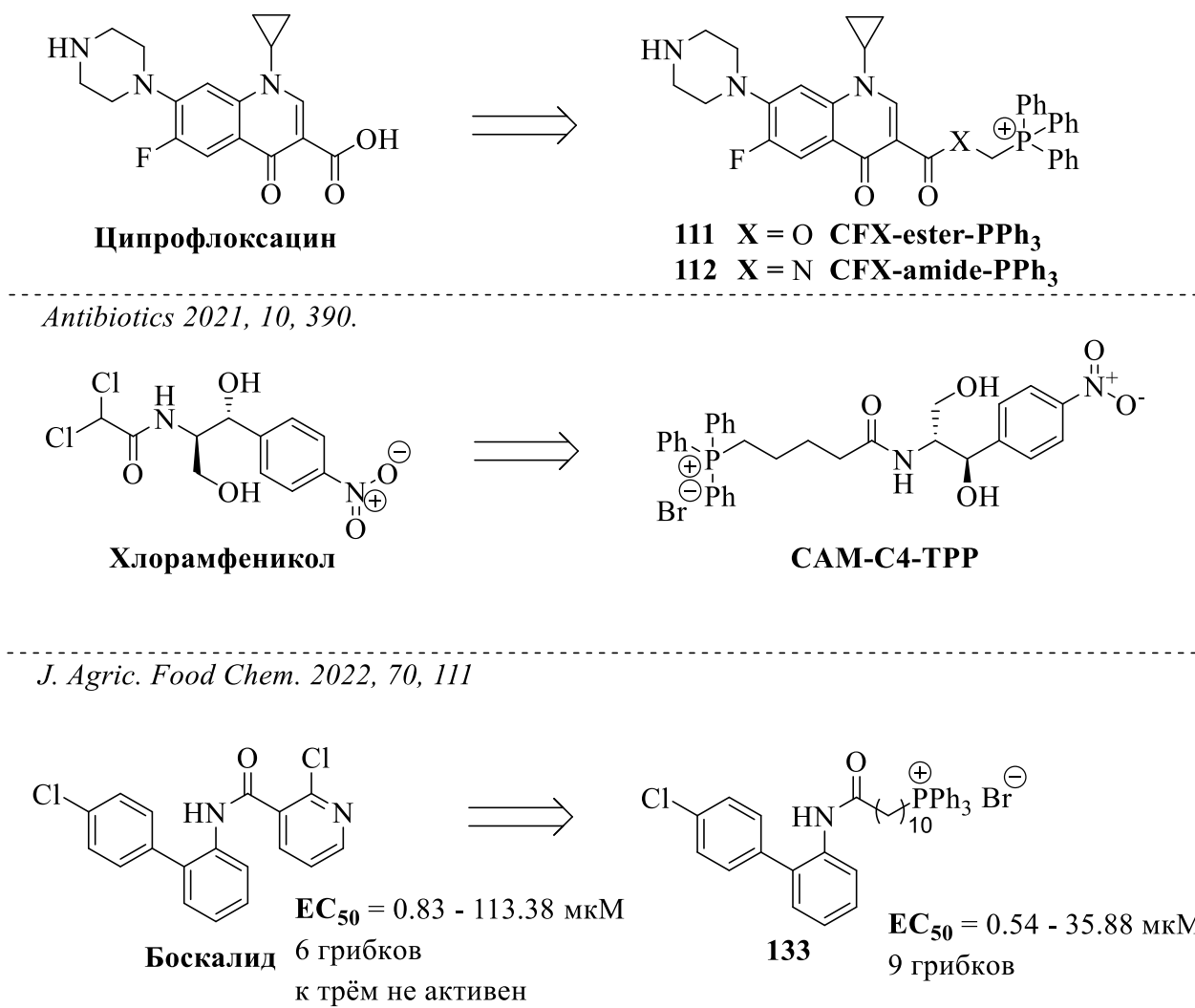


Схема 1.31. Модифицированные фосфонием антимикробные препараты.

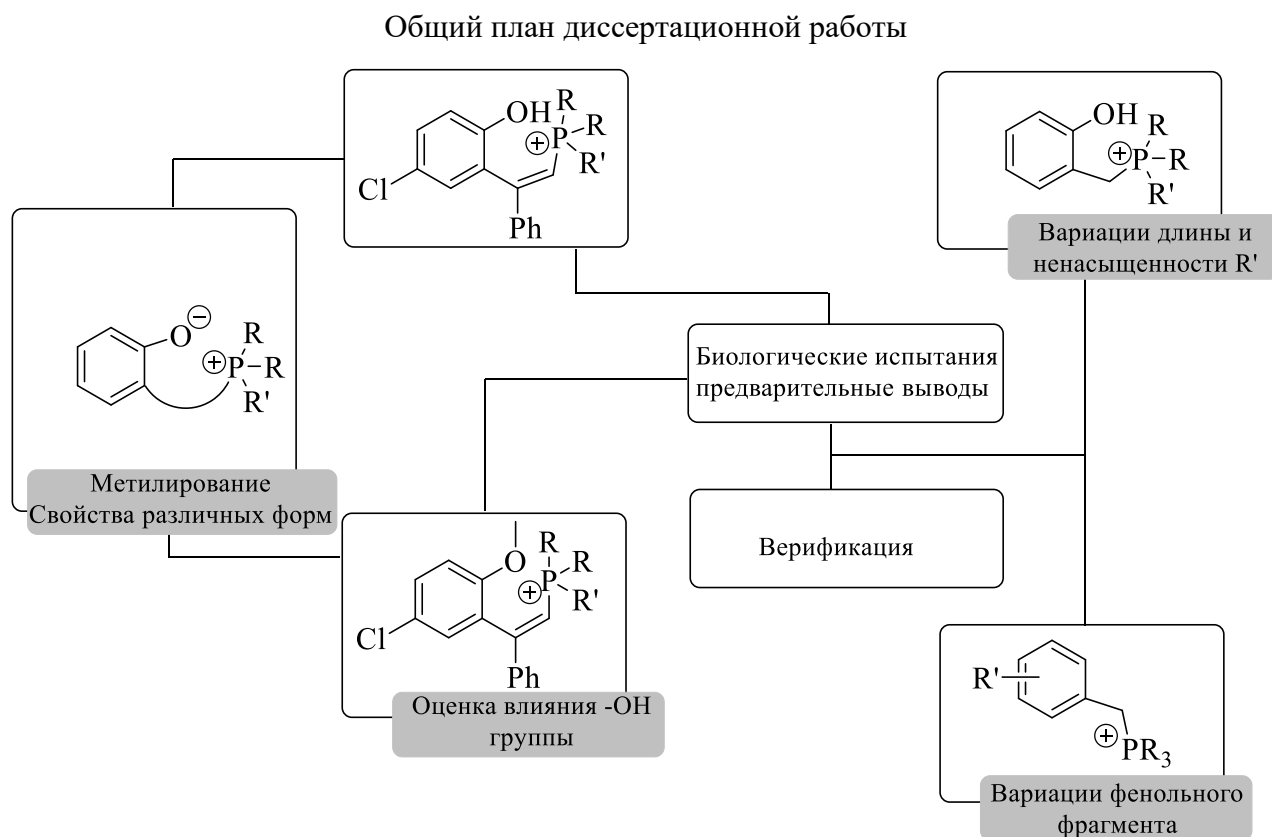
Из представленного выше материала можно сделать вывод, что фосфониевые соли как объекты исследования в области поиска новых потенциальных антибиотиков широкого спектра действия привлекают всё больше внимания, и исследования интенсифицировались в последние годы. Это связано с тем, что введение фосфониевого фрагмента, по литературным данным, позволяет преодолевать мембрану различных патогенов и более эффективно взаимодействовать с мишенями и более того, избегать обусловленную эффлюксной помпой резистентность у грамположительных бактерий. Также активность фосфониевых производных в отношении грамотрицательных бактерий на известных примерах может быть достигнута введением новых

активных центров или увеличением числа катионных фрагментов. В широком разнообразии представленные данные по зависимости структура-свойство для протозойных инфекций, однако, не являются исчерпывающими для других групп патогенов. Таким образом развитие подходов к рациональному синтезу функционально замещенных фосфониевых солей с оптимальными физико-химическими характеристиками является важной и перспективной областью исследований.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показал анализ литературных данных, структура заместителей при атоме фосфора (алифатический / насыщенный / ненасыщенный / ароматический) и их различное сочетание может существенным образом влиять на биологическую активность фосфониевых солей. Проблема влияния природы заместителей у фосфора на антимикробные свойства фосфониевых соединений представлена в имеющейся литературе фрагментарно. Одним из факторов, сдерживающих исследования, нацеленные на установление влияния природы заместителей на биологические свойства солей фосфония, является отсутствие относительно простых методов синтеза их различных функциональных производных, которые бы позволяли легко изменять природу заместителей для установления более строгих закономерностей типа структура – свойство.

Таким образом, в данной работе представлен направленный синтез 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей с различным набором заместителей при атоме фосфора и в фенольном фрагменте с целью установления основных структурных факторов, влияющих на их биологическую активность. Ниже представлен план выполненной диссертационной работы.



В соответствии с методологией синтеза фосфониевых солей на основе последовательного получения фосфиноксидов из циклических оксафосфорильных содинений и дальнейшего превращения их в фосфониевые соли при помощи магнийорганических реагентов, в работе были исследованы две группы 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей: δ -гидроксиарилзамещенные, получаемые из производных бензо- $[e]$ -1,2-оксафосфорин-2-оксидов (Раздел 2.1.1) [139, 140, 141, 142] и получаемые из бензо $[d]$ [1,2]оксафосфолен-2-оксидов γ -гидроксиарилзамещенные фосфониевые соли [56] (Раздел 2.1.2). Данные по их биологической активности обсуждаются в разделе 2.1.3 [56, 139, 142]. Синтез метилированных производных [140-142] и их биологическая активность (Раздел 2.2.2) [142], а также особенности взаимодействия ряда исследованных 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых производных с основными реагентами рассмотрены в разделе 2.2. Синтез и данные по биологической активности фосфониевых производных ряда природных (поли)фенолов, полученных различными методами для исследования влияния структуры фенольного фрагмента и проверки предварительных выводов по зависимости структура молекулы – активность, освещены в разделе 2.3.

2.1. Синтез и биологическая активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

2.1.1. Синтез δ -гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

Ранее было показано, что в ряду алкил-(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтилен)дифенилфосфоний хлоридов антимикробная активность растет с увеличением липофильности алкильного заместителя при атоме фосфора. Наиболее активным оказались соединения, содержащие пентильный и гексильный радикалы [78]. В связи с этим на первом этапе работы было целесообразно расширить ряды фосфониевых производных путем увеличения длины углеводородной цепи заместителей при фосфоре для оценки их антимикробной активности и получения предварительных данных о зависимости длина алкильной группы – активность данного ряда соединений.

Исходные соединения были получены по ранее описанным методикам. Так, реакцией пирокатехина **1** с пентахлоридом фосфора был синтезирован трихлорбензофосфол **2** [143], последующим взаимодействием которого с фенилацетиленом был синтезирован исходный бензо $[e]$ -1,2-оксафосфорин **3** [144] (схема 2.1.1).

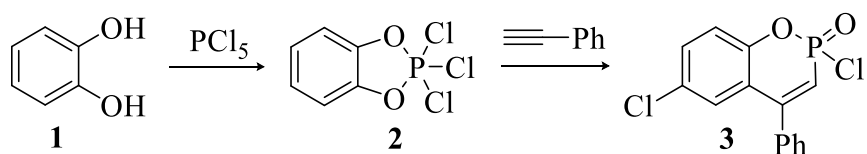
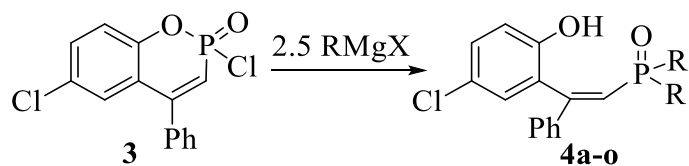


Схема 2.1.1

Реакцией бензо[*e*]-1,2-оксафосфорина **3** с соответствующими реагентами Гриньяра (схема 2.1.2) были получены исходные δ -гидроксиалкенилфосфиноксиды **4а-ж,и-м** по ранее описанной методике [145, 146, 147, 148, 149], а также впервые получены фосфиноксиды **4з,н,о**.



Номер	R	Номер	R
4а	Ph	4з	C ₇ H ₁₅
4б	Me	4и	C ₈ H ₁₇
4в	Et	4к	CH ₂ Ph
4г	<i>n</i> -Pr	4л	1-нафтил
4д	<i>n</i> -Bu	4м	2-MeOC ₆ H ₄
4е	C ₅ H ₁₁	4н	3-MeOC ₆ H ₄
4ж	C ₆ H ₁₃	4о	4-MeOC ₆ H ₄

Схема 2.1.2

Синтезированные фосфиноксиды **4** были подвергнуты циклизации в квазифосфониевые соли **5** под действием тионилхлорида [150]. После удаления в вакууме легколетучих компонентов реакции (избытка тионилхлорида, хлороводорода и оксида серы (IV)) были получены производные **5** с количественными выходами (99%). Для следующего этапа синтеза были использованы их растворы в тетрагидрофуране (ТГФ).

Для контроля всех этапов синтеза непосредственно перед добавлением реагента Гриньяра был зарегистрирован спектр ЯМР ³¹P раствора квазифосфониевой соли в ТГФ, который содержал один сигнал, соответствующий продукту реакции. Интересно отметить, что хлорид 2,2,4-трифенил-6-хлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфорин-2-ония **5а** существует в равновесии с фосфораном – 2,2,4-дифенил-2,6-дихлор-1,2λ⁵-бензоксахлорфосфорином **6**, причем в ТГФ равновесие полностью смещено к фосфорану **6** (схема 2.1.3). В спектре ЯМР ³¹P{¹H} ему принадлежит сигнал с δ_P –19.8 м.д., проявляющийся в характерной для соединений пятикоординированного фосфора высокопольной области спектра. Сигнал в той же области получен и в случае использования диоксана в качестве растворителя.

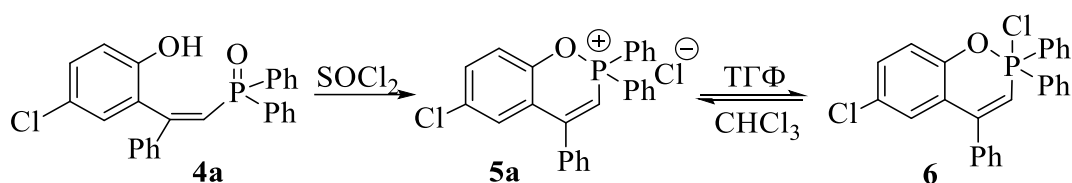


Схема 2.1.3

Очевидно, что в ТГФ форма нейтрального фосфорана с ковалентной связью P–Cl более предпочтительна, чем в дихлорметане или бензоле. В то время как в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ фосфорану **6** соответствует высокопольный сигнал, квазифосфониевая соль **5a** проявляется в характерной низкопольной области спектра (δ_{P} 54.4 м.д., CH_2Cl_2 ; δ_{P} 56.0 м.д., C_6H_6). При добавлении к образцу в ТГФ 10% по объему CDCl_3 происходило изменение химического сдвига фосфора, и сигнал проявлялся уже в области 5.1 м.д. (рис. 2.1).

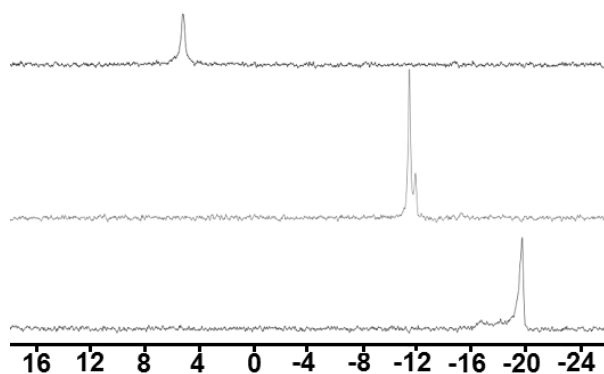


Рис. 2.1. Фрагменты спектров ЯМР ^{31}P , иллюстрирующие изменение характера связи P–Cl в зависимости от увеличения количества CDCl_3 в ТГФ.

Подобные равновесия между галогенфосфоранами и квазифосфониевыми солями хорошо известны в химии фосфора, и, согласно литературным данным, галогенфосфорановая форма предпочтительна для газовой фазы или неполярных растворителей [151]. Тем не менее, четкой зависимости между структурой соединений и природой растворителя не найдено, а хлорид 2,2,4-трифенил-6-хлорбензо[*e*]-1,2-осафосфорин-2-ония **5a** оказался единственным производным из ряда соединений **5**, для которого было зафиксированно такое равновесие.

Дальнейшее взаимодействие соединений **5** с реактивами Гриньяра в ТГФ привело к образованию фосфоранов **7**, и далее в результате гидролиза образованию целевых солей **PRR'** с конверсией от хорошей до практически количественной (схема 2.1.4). Всего было получено 26 фосфониевых производных, большая часть которых была передана на биологические испытания.

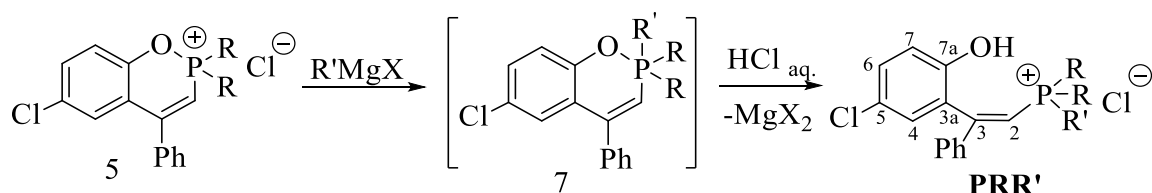


Схема 2.1.4

Шифр	R	R'	Шифр	R	R'
PPP	Ph	Ph	P3An8	3-MeOC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇
PP7	Ph	C ₇ H ₁₅	P4An6	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃
PP8	Ph	C ₈ H ₁₇	P4An8	4-MeOC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇
PP9	Ph	C ₉ H ₁₉	P15	Me	C ₅ H ₁₁
PP10	Ph	C ₁₀ H ₂₁	P25	Et	C ₅ H ₁₁
PP12	Ph	C ₁₂ H ₂₃	P333	<i>n</i> -Pr	C ₃ H ₇
PBT	CH ₂ Ph	2-тиенил	P444	<i>n</i> -Bu	C ₄ H ₉
PB5	CH ₂ Ph	C ₅ H ₁₁	P555	C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁
P2An5	2-MeOC ₆ H ₄	C ₅ H ₁₁	P666	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
P2An6	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃	P777	C ₇ H ₁₅	C ₇ H ₁₅
P2An8	2-MeOC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇	P888	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
P3An6	3-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃	PNP	1-нафтил	Ph

В ходе вышеописанных превращений происходили существенные изменения химического сдвига фосфора в спектре ЯМР ³¹P. Так, для исходных фосфиноксидов **4** наблюдались сигналы в области δр 35 (диметил) и 50 м.д. (для других диалкилпроизводных), и δр 20-29 м.д. (для диарилфосфиноксидов). При этом для диалкил- и диарилквасифосфониевых солей **5** наблюдались сигналы с δр 85-93 и ~54 м.д., соответственно. Для целевых солей **PRR'** наблюдались сигналы с δр 11-16 м.д. (для производных с двумя и тремя ароматическими заместителями) и δр 18-26 м.д. (для производных с одним или без ароматических заместителей у атома фосфора).

В спектрах ЯМР ¹H алкилзамещенных фосфониевых солей **PRR'** сигналы протонов алкильных групп проявляются в сильных полях. Так, метильные протоны резонируют в виде триплетов с δ 0.8 м.д. (³J_{HH} 6.9-7.1 Гц). Протоны метиленовых групп проявляются в виде АВМХ-мультиплетов. Характеристичными являются протоны 2-гидрокси-5-хлорфенилэтенильного фрагмента фосфониевых солей. Так, в наиболее сильнополевой ароматической области резонирует протон Н² при двойной связи этенильного фрагмента в виде характерного дублета (δ 6.5-7.0 м.д., ²J_{PH} 18.3-19.6 Гц); при этом для рядов солей, в которых меняется лишь длина алкильного заместителя, наблюдается очень узкий интервал значений КССВ (²J_{PH³} 18.3-18.6 Гц). Протон Н⁷ гидроксифенильного заместителя проявляется в виде дублета (δ 6.1-7.5 м.д., ³J_{HH} 8.6-

9.0 Гц). Протон Н⁴ проявляется в виде дублета с малой КССВ ($\delta \sim 7.0$ м.д., $^4J_{\text{HH}} 2.1-2.6$ Гц). Протон Н⁶ участвует в спин-спиновом взаимодействии с протонами Н⁷ и Н⁴ и проявляется в виде дублета дублетов ($\delta_{\text{р}} 6.5-7.3$ м.д., $^3J_{\text{HH}} 8.6-9.0$, $^4J_{\text{HH}} 2.1-2.6$ Гц). Протоны метиленовой группы бензильного фрагмента фосфониевой соли **РВТ** (с двумя бензильными и одним тиенильным заместителем у атома фосфора) магнитно неэквивалентны, и проявляются в спектре ЯМР ¹Н в виде АВХ-мультиплета. При этом из-за близости значений КССВ ($^2J_{\text{PH}^{\text{A}}}$ 14.5 Гц, $^2J_{\text{PH}^{\text{B}}}$ 14.7 Гц; $^2J_{\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}}$ 14.6 Гц) линии 2,3 и 6,7 совпадают и АВ-часть спектра состоит из шести линий вместо восьми (рис. 2.2). Соотнесение сигналов остальных протонов сделано на основании их химических сдвигов, мультиплетности и интегральной интенсивности.

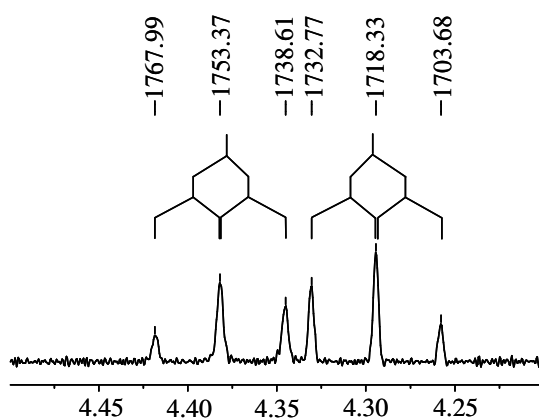


Рис. 2.2. Фрагмент спектра ЯМР ¹Н фосфониевой соли **РВТ** (А- и В-части АВХ-спектра).

В спектре ЯМР ¹³С{¹Н} фосфониевой соли **Р333** (рис. 2.3) легко можно идентифицировать атомы углерода, участвующие в спин-спиновом взаимодействии с фосфором и проявляющиеся в виде дублетов. Так, в наиболее сильнополюной области проявляется резонанс углеродов группы СН₂ ($\delta_{\text{с}} 14.9$ м.д., д, $^2J_{\text{PC}} 4.0$ Гц), группы СН₃ ($\delta_{\text{с}} 15.1$ м.д., д, $^3J_{\text{PC}} 17.1$ Гц), а также резонанс углеродов групп СН₂, непосредственно присоединенных к фосфору ($\delta_{\text{с}} 21.8$ м.д., д, $^1J_{\text{PC}} 49.5$ Гц). В области ароматических углеродов спектра ЯМР ¹³С{¹Н} (рис 2.3) проявляется сигнал атома С² в виде дублета ($\delta_{\text{с}} 105.3$ м.д., д, $^1J_{\text{PC}} 80.4$ Гц). Конфигурация двойной связи этинильного фрагмента определяется по величинам КССВ сигналов атомов углеродов С^{3а} ($\delta_{\text{с}} 125.6$ м.д.) и С⁸ ($\delta_{\text{с}} 138.7$ м.д.) с фосфором, которые находятся в *цис*- и *транс*-положениях, соответственно. При этом значение *цис*-константы ССВ ($^3J_{\text{PC}^{3\text{a}}}$ 6.5 Гц) почти в три раза меньше значения *транс*-константы ($^3J_{\text{PC}^8}$ 16.7 Гц), что однозначно указывает на Z-конфигурацию двойной связи. В наиболее слабополюной области находится углерод С^{7а} ($\delta_{\text{с}} 160.7$ м.д.). Соотнесение остальных сигналов сделано на основании их значений химических сдвигов и мультиплетности.

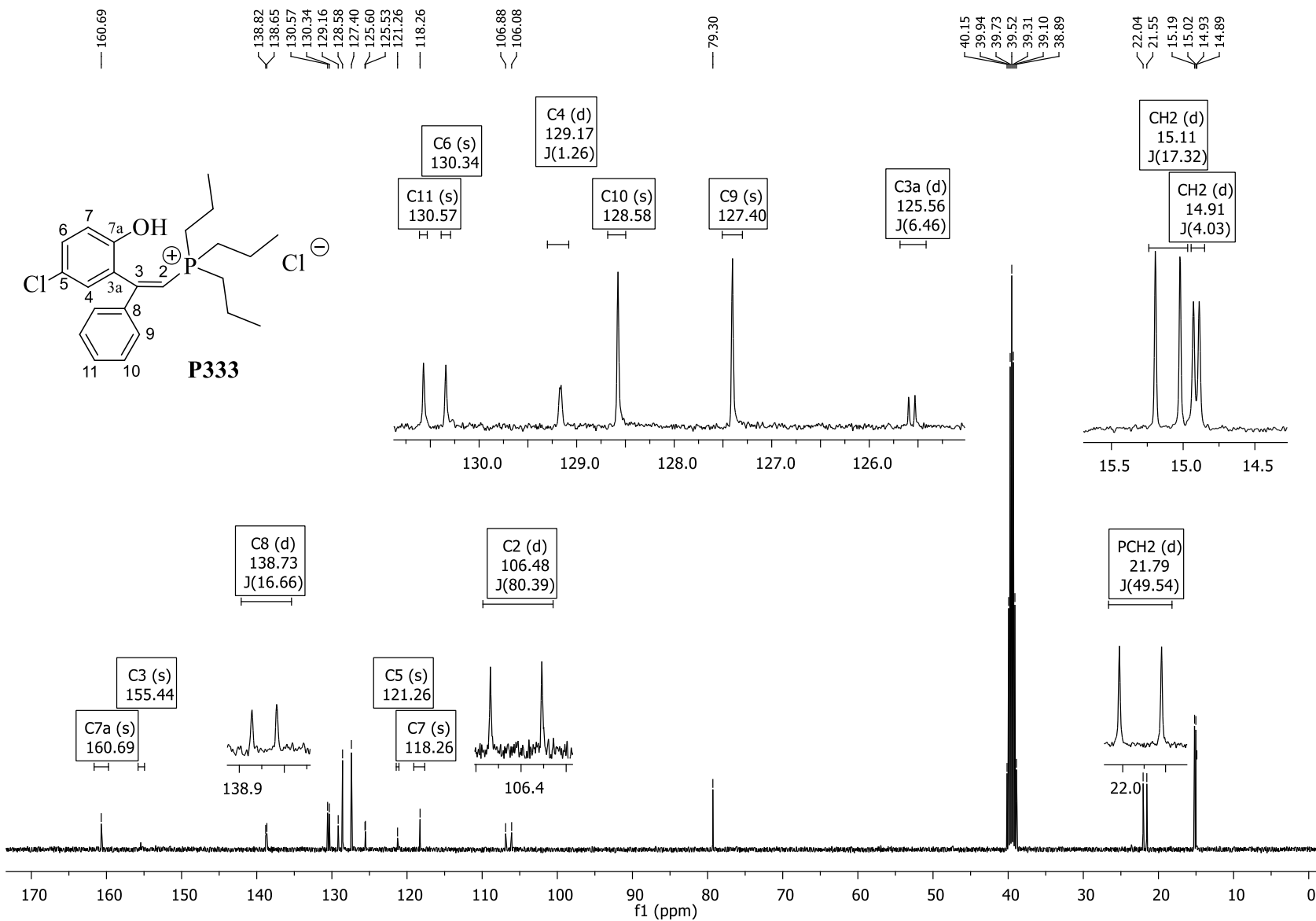


Рис. 2.3. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ в ДМСО- d_6 фосфониевой соли **P33**.

Полученные соли как правило, получались в виде мелкокристаллических осадков, и только в случае бромидов фосфония **P333**, **P666** удалось получить пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристаллы. На рис 2.4 представлена геометрия фосфониевой соли **P33-Br** в кристалле, полученном методом медленной диффузии воды в раствор соли в ДМСО, а в подписи к рисунку приведены некоторые геометрические параметры.

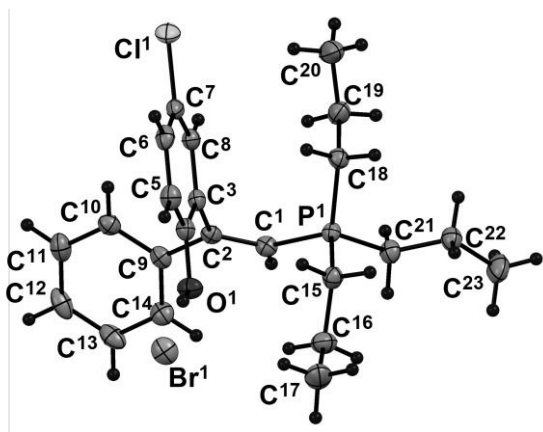


Рис. 2.4 Геометрия молекулы **P333-Br** в кристалле. Эллипсоиды тепловых колебаний показаны с вероятностью 50%. Избранные длины связей (δ , Å), валентные (φ , °) и торсионные углы (τ , °): P^1-C^1 1.786(2), P^1-C^{18} 1.805(2), P^1-C^{21} , 1.798(2), P^1-C^{15} 1.796, C^1-C^2 1.344(3), C^2-C^3 1.495(3), C^2-C^9 1.482(3), C^3-C^4 1.404(3), C^4-O^1 1.354(3), $C^2-C^1-P^1$ 126.6(2), $C^1-C^2-C^3$ 123.0(2), $C^1-C^2-C^9$ 121.1(2), $C^2-C^3-C^4$ 119.4(2), $C^2-C^3-C^8$ 121.0(2), $C^2-C^9-C^{10}$ 120.7(2), $C^2-C^9-C^{14}$ 120.7(2), $C^3-C^2-C^9$ 115.8(2), $C^6-C^7-C^{11}$ 119.4(2), $C^8-C^7-C^{11}$ 119.4(2), $C^9-C^2-C^3$ 115.8(2). CCDC номер 2087288.

Структура всех полученных соединений подтверждена физическими методами исследования. Соотнесение сигналов сделано на основании их мультиплетности и значений химических сдвигов.

2.1.2 Синтез γ -гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

Данный подход к синтезу фосфониевых солей также был реализован на основе другой группы исходных соединений – 2-гидроксibenзилфосфиноксидов. Так, реакцией 2-гидроксибензилкарбинолов **8** с триэтилфосфитом были синтезированы бензофосфолены **10** (схема 2.1.11) в соответствии с методикой, представленной в работе [152]. В спектре ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ очищенного перегонкой продукта реакции **9** присутствует синглет с δ_r 46.1 м.д.

При попытке получения хлорпроизводных бензофосфоленов **9** путем обработки пентахлоридом фосфора было установлено, что при использовании *gem*-диметилзамещенного производного **9б** реакция приводит к количественной конверсии в хлорфосфолен **11б**. При

использовании фосфолена **9a** взаимодействие с пентахлоридом фосфора приводит к смеси соединений, в том числе и с замещением α -протонов на хлор. В связи с этим был проведен поиск других подходов для получения, соответствующего хлорфосфолена **10a**.

Прямая реакция бензофосфолена **9a** с тионилхлоридом без растворителя при нагревании также не привела к желаемым результатам, так как даже спустя неделю конверсия не достигла 10%. В связи с этим была применена методология, в соответствии с которой первоначально было проведено деалкилирование **9a** с помощью триметилбромсилана (TMSBr), полученного *in situ* [153]. Предполагалось, что последующая обработка возникающего при этом силилового эфира путем гидролиза приведет к образованию фосфоната **12**, который далее реакцией с тионилхлоридом удастся перевести в циклическое производное **10a**. Однако было выяснено, что гидролиз силилового эфира приводит к образованию ациклического фосфоната **12**. Тем не менее, его обработка хлористым тионилхлоридом привела к образованию целевого 2-хлор-4,5-бензо-1,2-оксафосфолена-2-оксида **10a**. Сама реакция хлорирования полностью завершилась лишь за 10 часов, что может быть объяснено реализацией дополнительной стадии циклизации фосфоната **11** до гидроксифосфолена **12**. Дополнительная очистка соединения **10a** от примесей тионилхлорида была проведена путем перегонки в вакууме. Кроме того, была также апробирована методика хлорирования хлорокисью фосфора [154]. Однако проведение реакции в течение 4 часов не дало удовлетворительного результата для циклического производного **9a** и выход после перегонки составил всего 17 % (схема 2.1.5). Хлорбензофосфолена **10a** был вовлечен в реакции с 2 эквивалентами магнийорганических соединений (схема 2.1.5). Использование вместо этокси-производного **9a** более реакционноспособного хлорфосфолена **10a** привело к существенному повышению выхода фосфиноксида **13a** по сравнению с ранее описанными методиками [155, 156].

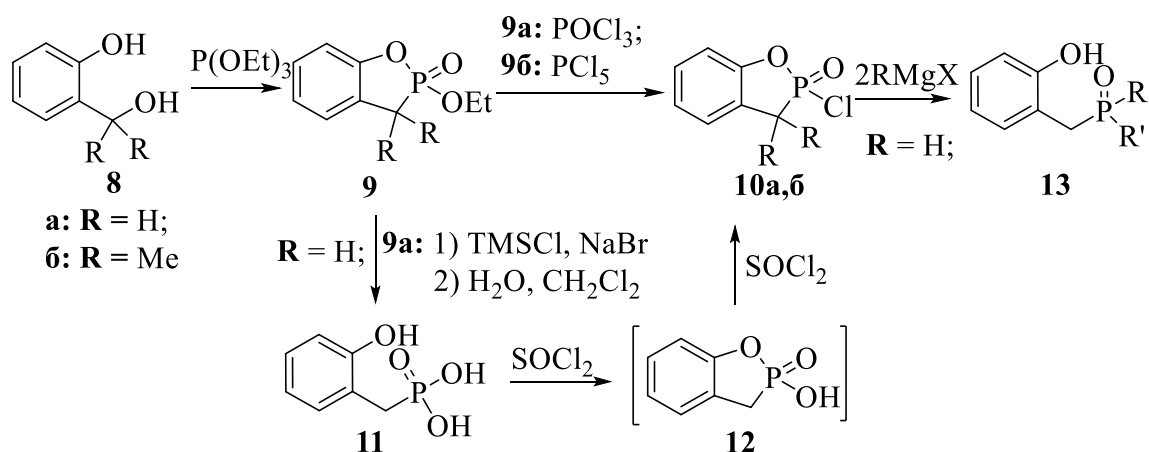


Схема 2.1.5

Аналогичная реакция производного **106**, содержащего два метильных заместителя в α -положении к фосфору, приводит к смеси циклического фосфоленна **136'**, в котором хлор замещен на фенил, и целевого фосфиноксида **136** независимо от температуры процесса, идентифицированных в реакционной смеси по соответствию химических сдвигов в спектре ЯМР ^{31}P (схема 2.1.6).

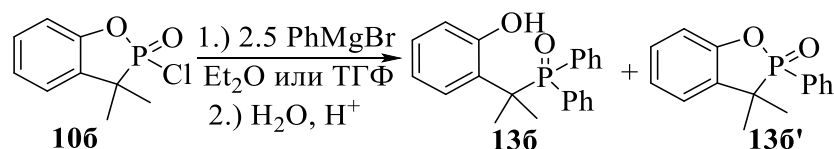
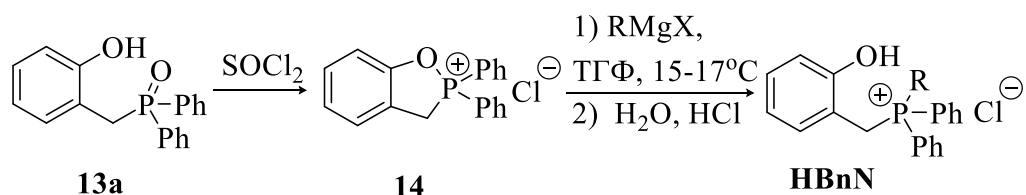


Схема 2.1.6

Обработка фосфиноксида **13a** тионилхлоридом также привела к циклизации в квазифосфониевую соль **14a** (схема 2.1.7). В спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединений **14** наблюдается один сигнал с δ_{P} 78 м.д. для дифенилквазифосфониевой соли **14a** и δ_{P} 75 м.д. – для диметилквазифосфониевой соли **14б**.

Для оценки биологической активности на примере 2-гидроксibenzидифенил фосфиноксида был получен ряд фосфониевых производных с различающейся длиной и степенью ненасыщенности углеводородного заместителя. Так, взаимодействие соединения **15a** с реактивом Гриньяра привело к фосфониевым солям **HBnN**, где **N** – обозначение алкильного заместителя у атома фосфора, а апостроф «'» – наличие двойной связи в заместителе (схема 2.1.13). Впервые было получено фосфониевое производное с олиенильным заместителем, напрямую связанным с фосфором (**HBn18'**).



R = C_6H_{13} (**HBn6**); C_7H_{15} (**HBn7**); C_8H_{17} (**HBn8**); $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ (**HBn10**); $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (**HBn12**); $\text{C}_{14}\text{H}_{29}$ (**HBn14**); $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ (**HBn16**); $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ (**HBn18**); $\text{C}_{18}\text{H}_{35}$ (**HBn18'**); C_6H_{11} (**HBn6'**)

Схема 2.1.7.

При проведении синтезов, проводившихся сначала без температурного контроля, в отличие от δ -гидроксиарилзамещенных производных, в спектрах ЯМР ^{31}P реакционных смесей кроме сигналов целевых солей **HBnN** (δ_{P} ~20 м.д.) и исходного фосфиноксида **13a** также присутствовали сигналы с δ_{P} ~32 м.д. В процессе выделения фосфониевой соли **HBn6** побочный продукт был также выделен в индивидуальном виде и идентифицирован как

гексилдифенилфосфиноксид **15**. Проведение реакции при охлаждении водяной баней позволяет избежать образования данного побочного продукта.

К сожалению, на основании имеющихся экспериментальных данных сделать однозначный вывод о пути образования алкилдифенилфосфиноксидов, не представляется возможным. В литературе известны как процессы замещения связи P–C в фосфиноксидах под действием металлоорганических соединений [157], так и основного расщепления фосфониевых солей [158, 159]. Данный процесс может происходить в результате образования магнийорганического производного, отвечающего наиболее стабильному карбаниону. Возможный механизм формирования фосфиноксида **13a** включает в себя стадию гидролиза квазифосфониевой соли до исходного фосфиноксида, который далее взаимодействует с реактивом Гриньяра с формированием магниевой соли **A**. Дальнейшее взаимодействие соли **A** с магнийорганическими соединениями приводит к P–C-замещению и образованию фосфиноксида **13a** наряду с магнийорганическим производным **B**. Соединение **B** после ухода MgX_2 превращается в циклическое магнийорганическое производное **C**. В результате гидролиза в качестве органического остатка должен образовываться *o*-крезол (схема 2.1.8). В случае (2-гидроксibenзил)диметилфосфиноксида **136** P–C-расщепление протекает ещё активнее и температурного контроля оказалось недостаточно для предотвращения данного процесса. При этом в реакционной смеси происходила почти полная конверсия в (алкил)диметилфосфиноксид.

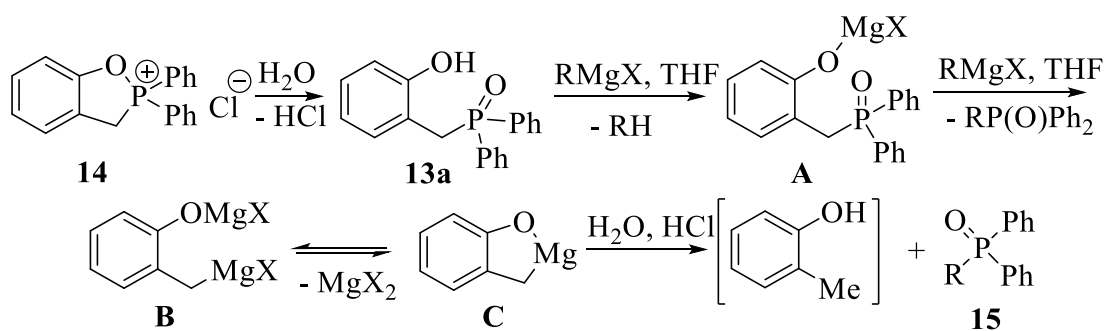


Схема 2.1.8

Структура полученных фосфониевых солей **HBnN** была подтверждена физическими методами исследований. Соотнесение сигналов в спектрах ЯМР сделано на основании значений химических сдвигов и мультиплетности.

С целью расширения круга субстратов для получения γ -гидрокси-замещенных фосфониевых солей было принято решение исследовать другие доступные фенолы в качестве исходных соединений [160]. Так, в качестве объекта исследований были выбраны производные резорцина, как наиболее доступные и удобные с точки зрения согласованности электронного влияния заместителей в кольце. В рамках используемого подхода предполагалось получить

соответствующие спирты, упоминающиеся в литературе [161], которые далее при обработке их триэтилфосфитом превращались бы в целевые фосфорилированные производные бензофосфола по аналогии с вышеописанным примером.

Первоначально нами была предпринята попытка получить исходный 2,4-дигидроксibenзиловый спирт (β -резорциловый спирт) **17a** оксиметилированием резорцина в присутствии борной кислоты [162]. Оказалось, что использование данной методики не приводит к целевому соединению и образуется смесь продуктов олиго/полимеризации соответствующего спирта. Восстановление альдегида **16a** или кислоты **16b** также не привели к желаемому результату. Алкилирование фенольных гидроксильных групп позволяет понизить склонность 2,4-диоксibenзиловых производных к самоконденсации. Получение метилового эфира резорцилового альдегида **16в** [163] и его восстановление также привело к продуктам олиго/поликонденсации (схема 2.1.9).

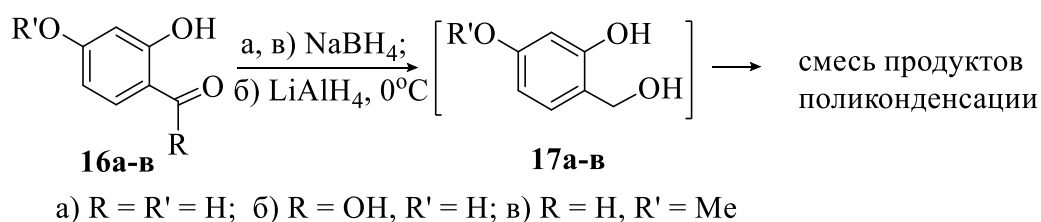


Схема 2.1.9

Только восстановление продукта полного алкилирования исходной кислоты – метилового эфира **20** [14] позволило получить целевой бензиловый спирт **21** (схема 2.1.10).

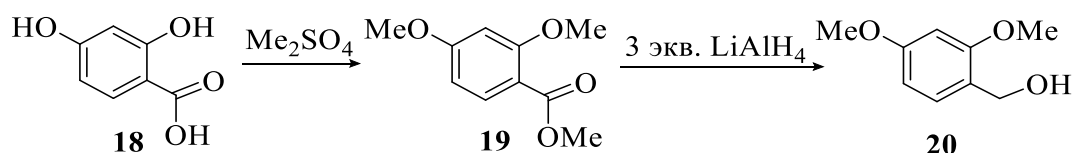


Схема 2.1.10

Соединение **20** далее было вовлечено в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом. Оказалось, что при отсутствии фенольной гидроксильной группы в *орто*-положении к оксиметильному фрагменту бензиловых спиртов реакции с триэтилфосфитом не происходит. Использование иодида тетрабутиламмония ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$) в качестве катализатора реакции Арбузова [164] позволило получить фосфонат **22** с выходом 44%. Фосфонат **21** был выделен методом флэш-хроматографии после удаления летучих примесей в вакууме; при этом также были получены три органические фракции, содержащие, по-видимому, продукты конденсации исходного спирта **20** (схема 2.1.11).

С целью дальнейшего получения фосфолонов были сняты защитные группы с фенольных гидроксидов. Обработка фосфоната **21** избытком BBr_3 привела к продукту полного дезалкилирования – фосфонату **22**. Данное производное полностью выделялось из реакционной смеси после гидролиза экстракцией дихлорметаном. При дальнейшем кислотном гидролизе фосфоната **22** образуется фосфоновая кислота **23**. Отдельно была исследована закономерность протекания реакции при использовании эквимолярного количества BBr_3 для деметилирования. Мы предположили, что использование эквимолярного количества BBr_3 для деметилирования по аналогии с карбонильными соединениями [165] будет приводить к региоселективному процессу снятия защиты в *орто*-положении к фосфорильной группе. Действительно, данный подход привел к фосфонату **24** (схема 2.1.11).

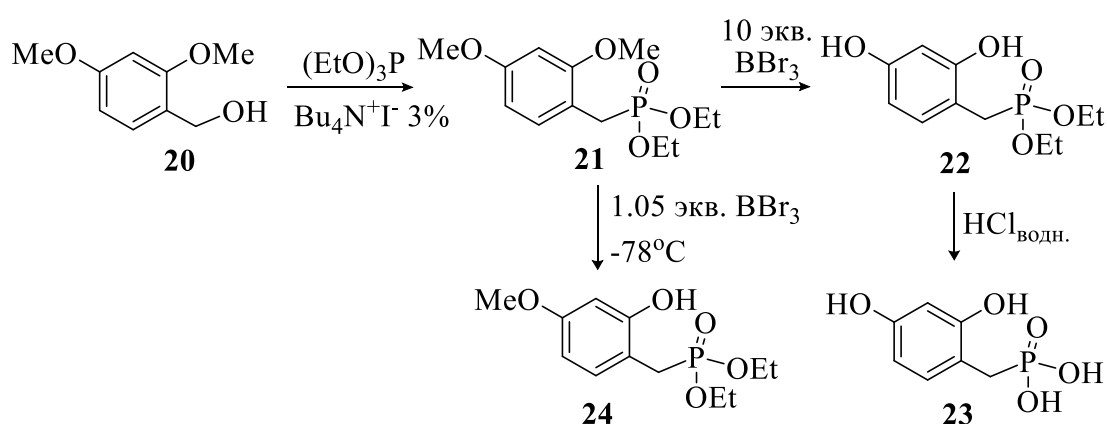


Схема 2.1.11

Положение деметилированного гидроксидла подтверждается данными ЯМР ^{13}C спектроскопии. На рис. 2.5 приведены фрагменты спектров, содержащие сигналы атомов C^2 и C^4 диоксибензильного фрагмента соединений **21**, **24** и **22**. Сигналы атомов C^2 легко идентифицировать по КССВ с атомом фосфора ($^3J_{\text{PC}} = 5\text{-}7$ Гц). При этом химические сдвиги атомов C^2 и C^4 диметоксибензилфосфоната **22** (верхняя часть рис. 2.5) и дигидроксибензилфосфоната **23** (нижняя часть рис. 2.5) различаются мало, в то время как химические сдвиги атомов C^2 и C^4 2-гидрокси-4-метоксибензилфосфоната **26** различаются в большей степени.

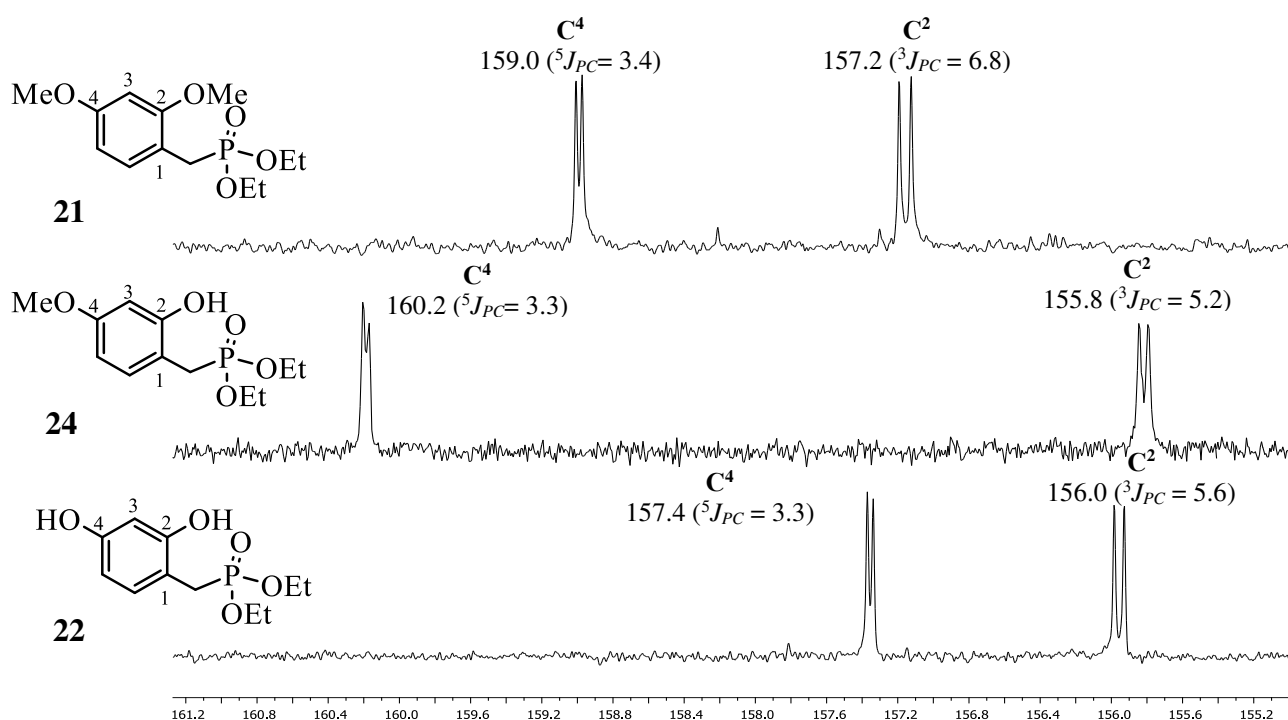


Рис. 2.5. Фрагменты спектров ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ м.д., $J/\text{Гц}$) соединений **21**, **24** и **22**.

Нами также была предпринята попытка получить *гем*-диметилзамещенное производное – 2,4-диметоксифенилдиметилкарбинол **29** в качестве исходного соединения. Для получения карбинола **29** был взят в качестве исходного 2,4-дигидроксиацетофенон **25**, из которого в соответствии с литературной методикой [166] был получен дибензиловый эфир **26б**, который оказался нерастворимым в диэтиловом эфире и, соответственно, не подходил для взаимодействия с MeMgI . В связи с этим далее для работы был использован соответствующий диметилловый эфир **26а** [167], полученный по классической методике.

Реакция ацетофенона **26а** с метилмагниййодидом привела к образованию желтоватого масла. Однако по своим спектральным характеристикам, это масло оказалось продуктом дегидратации целевого третичного спирта – 2,4-диметокси-1-(изопропенил)бензола **28**. Проведение реакции при охлаждении ледяной баней также не привело к получению в качестве основного продукта целевого соединения **29**. По-видимому, гидролиз реакционной смеси водным раствором хлоридом аммония приводит к дегидратации целевого спирта до стирола **28**. Только при щелочном гидролизе раствором гидрокарбоната натрия удалось выделить и охарактеризовать целевой карбинол **29**, который, тем не менее, содержал порядка 3 % стирола **28** (схема 2.1.12).

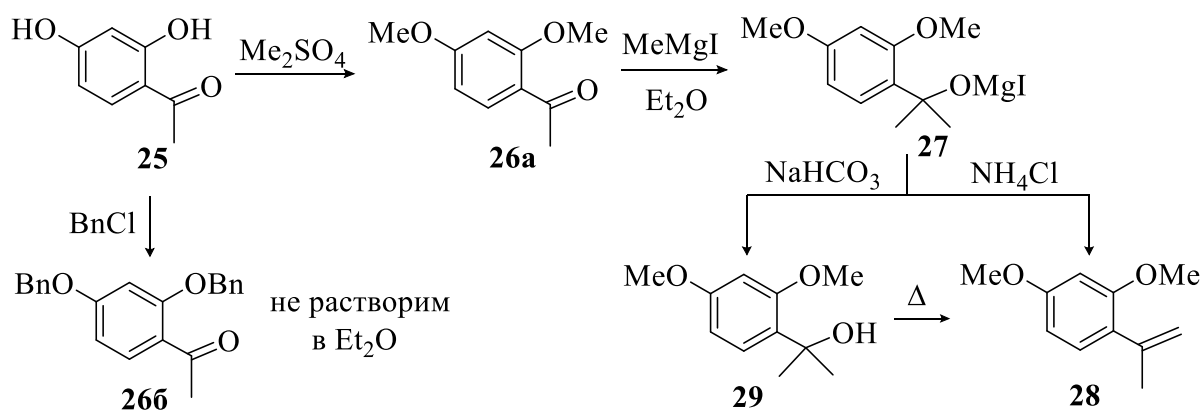


Схема 2.1.12.

Мы также попытались получить целевые фосфонаты на основе спиртов, несущих в структуре *gem*-диметильный фрагмент. Как было показано выше, взаимодействие производного **8б** приводит к образованию фосфоната **30б**, который сразу же претерпевает циклизацию в фосфолен **9б**. Синтез соединения **9б** был ранее осуществлен исходя из ацетофенона в четыре стадии через C–H-активацию с использованием палладиевого катализа [21].

Однако оказалось, что дегидратация спирта **29** легко протекает при температурах свыше 30 °С. Таким образом, реакция с триэтилфосфитом, требующая высоких температур, не подходит для получения фосфонатов на его основе. В связи с этим был получен 2-гидрокси-4-метоксиацетофенон [22], который по реакции Гриньяра был превращен в соответствующий спирт **8в**. В отличие от соединения **29**, данный спирт не склонен к дегидратации и как производное **8б** реагирует с триэтилфосфитом с образованием продукта циклизации – фосфолена **9в** (схема 2.1.13).

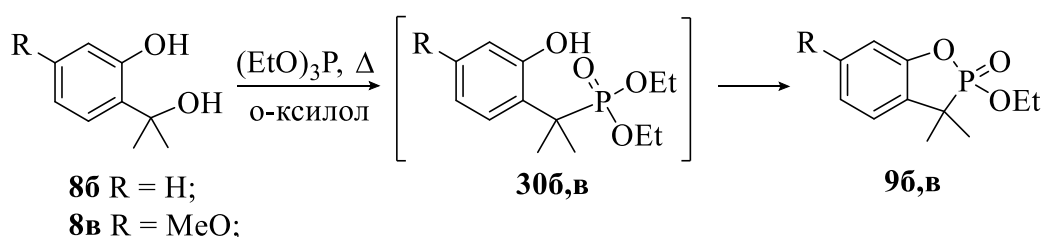


Схема 2.1.13.

Несмотря на то, что целевые бензиловые спирты и бензофосфолены удалось в итоге получить, из-за общей сложности методик их получения и низких выходов целевых соединений, данное направление далее продолжать было нецелесообразно.

2.1.3 Биологическая активность 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей

Ряды полученных фосфониевых солей были переданы для оценки антимикробной активности и цитотоксичности в лабораторию микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова. В качестве тест-объектов были использованы культуры грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 209p, *Bacillus cereus* ATCC 8035; грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* CDC F-50, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и грибов *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Candida albicans* 855-653. В качестве препарата сравнения для изучения антибактериальной активности использовали хлорамфеникол, норфлоксацин и офлоксацин. В качестве препарата сравнения для изучения противогрибковой активности использовали кетоконазол. Бактериостатические и фунгистатические свойства изучали методом серийных разведений в жидких питательных средах по методикам [168, 169], определяя МИК, вызывающую задержку роста и размножения тест-микроорганизма. Бактерицидную и фунгицидную активности, вызывающие полную гибель патогена, определяли по описанной ранее методике [170]. Все полученные данные обобщены в табл. 1-3.

Первоначально была исследована серия **PPX** – продолжение ряда ранее изученных соединений с длиной хвоста от семи атомов углерода и более, а также трифенилфосфониевое производное **PPP**. Затем были исследованы продукт замены противоиона **PP12_T** и соли **PX5** и **PX6** с пентильными и гексильными радикалами с целью предварительной оценки активности рядов с различными заместителями у атома фосфора. Как упоминалось ранее, рассчитанная липофильность использовалась в качестве основного параметра для оценки биологической активности и разработки предположительно активных соединений с оптимальным значением $\log P$. Для прогнозирования липофильности использовались два сервиса: бесплатный «Molinspiration» [171] и «Chemicalize» [172]. Последний сервис также использовался для расчета значений LogD (7.4), значимым для ионизируемых соединений, однако разница при заданном pH не была значительной.

Обобщая полученные результаты можно отметить, что значения МИК для серии **PPX**, в которой последовательно увеличивалась длина алкильного радикала, растут до нонилзамещенного производного, что соответствует 10 на оси $\log P$, после чего происходит резкий спад активности, и, если построить график МИК от $\log P$, для зависимости может быть проведена кривая параболического вида, что, характерно для катионных соединений. Снижение антибактериальной активности производных с более длинными алкильными радикалами, вероятно, связано со свойствами самоассоциации и/или отчасти худшей растворимостью этих соединений. Последнее предположение основано на том факте, что замещение аниона для производного **PP12** с получением соли **PP12_T** с гидротартрат-анионом, предположительно

лучшей водорастворимой парой, привело к умеренному, но заметному усилению антибактериального действия.

Синтезированные параллельно данной серии несколько производных с фиксированной длиной алкильного радикала, но различной природой других заместителей (**P15**, **P2An5**, **PB5**), при нанесении их значений на график также хорошо укладываются в полученную ранее зависимость. Данный факт свидетельствует, что структурный фактор, а именно «длина хвоста» и вариация природы заместителей у атома фосфора (метил/бензил/анизил), не является значимым условием для проявления тестируемым соединением заметной биологической активности. При этом липофильность, характеризующая, в первую очередь, скорость пассивного трансмембранного переноса, вносит значительный вклад в действие исследованных фосфониевых соединений.

Чтобы проверить, можно ли предсказать при помощи параметра липофильности активность для других структурных вариаций ряда 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых соединений нами в ходе работы были синтезированы те производные, значения для которых расчетного $\log P$ соответствует «оптимальному» для представленных соединений интервалу 7.8-8.5.

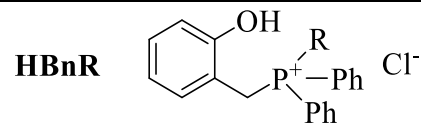
Также, для того чтобы оценить значимость влияния структурных факторов на данную зависимость нами были получены производные **PNP** (не содержащие sp^3 -гибридизованных атомов) и **P666** (без ароматических заместителей у атома фосфора) и оценена их биологическая активность. Корреляция по-прежнему сохранилась для бактериостатических свойств в отношении грамположительных бактерий, однако оба производных не проявили хорошей бактерицидной активности в отношении *B. cereus*, а **P666** – также и в отношении *S. aureus*. Всё же липофильность была определяющим фактором, влияющим на бактериостатическую активность протестированных соединений.

Таблица 1. Данные микробиологических испытаний 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей*. Для грамотрицательной *Es* активность соединений не проявляется; для норфлоксацина значения МИК составляют 4.7 мкМ

PRR'

	miLogP	PRR'		МИК/МБК, мкМ				МИК/МФК, мкМ			
		R	R'	<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Tm</i>		<i>Ca</i>	
PP7	8.32	Ph	C ₇ H ₁₅	7.1	28.4	7.1	14.2	–	–	227.5	227.5
PP8	8.63	Ph	C ₈ H ₁₇	6.9	27.7	6.9	13.8	110.9	110.9	110.9	110.9
PP9	8.87	Ph	C ₉ H ₁₉	6.7	13.5	3.3	6.7	216.4	–	108.2	108.2
PP10	9.06	Ph	C ₁₀ H ₂₁	52.9	52.9	26.4	52.9	211.3	422.6	26.4	52.9
PP12	9.36	Ph	C ₁₂ H ₂₅	240.5	481	120.3	240.5	–	–	120.3	120.3
PP12_T	–			85.3	85.3	21.3	42.7	–	–	42.7	341
PPP	7.12	Ph	Ph	29.6	29.6	29.6	237	–	–	474	–
PNP	8.9	Ph	1-нафтил	3.6	3.6	1.7	–	–	–	474	474
P666	8.86	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	7.1	28.3	28.3	453.2	–	–	–	–
P15	3.97	CH ₃	C ₅ H ₁₁	314.6	314.6	314.6	314.6	–	–	–	–
P2An5	7.16	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₅ H ₁₁	6.7	13.4	53.8	53.8	–	–	215	430
PВn5	7.38	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁	14.2	28.4	57	227.5	–	–	28.4	57
P2An6	7.88	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃	1.5	3.2	1.5	6.5	–	–	3.2	13.1
P2An8	8.64	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇	1.4	6.3	3	50.2	–	–	25	200.4
P3An6	7.93	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃	6.5	26.2	6.5	26.2	–	–	52.6	419.7
P3An8	8.66	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇	3.0	25.0	6.3	50.2	–	–	50.2	200.4
P4An6	7.98	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃	1.5	13.1	6.5	104.9	–	–	26.2	419.7
P4An8	8.69	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇	3.0	12.5	6.3	50.2	–	–	12.5	400.9
Норфлоксацин				7.5	7.5	24.5	50				
Кетоканазол								7.4	7.4	7.4	7.4

Продолжение Таблицы 1.



	miLogP	HBnR	МИК/МБК, мкМ				МИК/МФК, мкМ			
		R	<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Tm</i>		<i>Ca</i>	
HBn6	5.7	C ₆ H ₁₃	18.9	37.8	37.8	151.5	606.1	–	606.1	–
HBn6'	–	C ₆ H ₁₁	609	–	–	–	–	–	–	–
HBn7	6.2	C ₇ H ₁₅	18.3	18.3	36.6	146.5	586.2	–	586.2	586.2
HBn8	6.71	C ₈ H ₁₇	8.8	8.8	17.7	17.7	283.8	–	141.9	283.8
HBn10	7.72	C ₁₀ H ₂₁	1.0	4.1	1.9	4.1	16.6	16.6	16.6	16.6
HBn12	8.55	C ₁₂ H ₂₅	1.0	2.0	0.9	3.8	7.8	7.8	7.8	7.8
HBn14	9.01	C ₁₄ H ₂₉	3.6	14.8	3.6	478	478	–	14.8	19.7
HBn16	9.32	C ₁₆ H ₃₃	3.4	28.2	14.1	452	56.6	–	14.1	28.2
HBn18	9.56	C ₁₈ H ₃₇	108.0	215.0	108	215	–	–	215	430
HBn18'	–	C ₁₈ H ₃₅	3.4	6.7	26.9	26.9	108	108	108	216
Норфлоксацин			7.5	7.5	24.5	50				
Кетоканазол							7.4	7.4	7.4	7.4

Sa - *Staphylococcus aureus*, *Bc* - *Bacillus cereus*, *Tm* – *T. mentagrophytes*, *Ca* - *Candida albicans*.

* > 1мкМ, протекстированные соединения не активны к грамотрицательным бактериям, значение для Норфлоксацина МИК/МБК = 4.7 мкМ в отношении *E. coli*.

Были построены и проанализированы графики зависимости МИК – miLogP для всей библиотеки соединений, в том числе опубликованных ранее и несущих в себе 2-гидроксиарильный фрагмент [78]. В соответствии с полученными зависимостями для *S. aureus* (рис. 2.6А, Б) липофильность определяет как бактериостатическую, так и бактерицидную активности, что видно из общей формы параболической зависимости, от которой крайне мало отклонений. Другие штаммы микроорганизмов не дают настолько же хороших корреляций. В то время как бактериостатическая активность в отношении *B. cereus* также преимущественно определяется характеристикой липофильности, соответствия заданной величине log P недостаточно для предсказания бактерицидного действия (рис. 2.6Б, Г). Данный факт, вероятно, связан с природой *B. cereus* как спорообразующей бактерии, способной в форме спор выживать в экстремальных условиях.

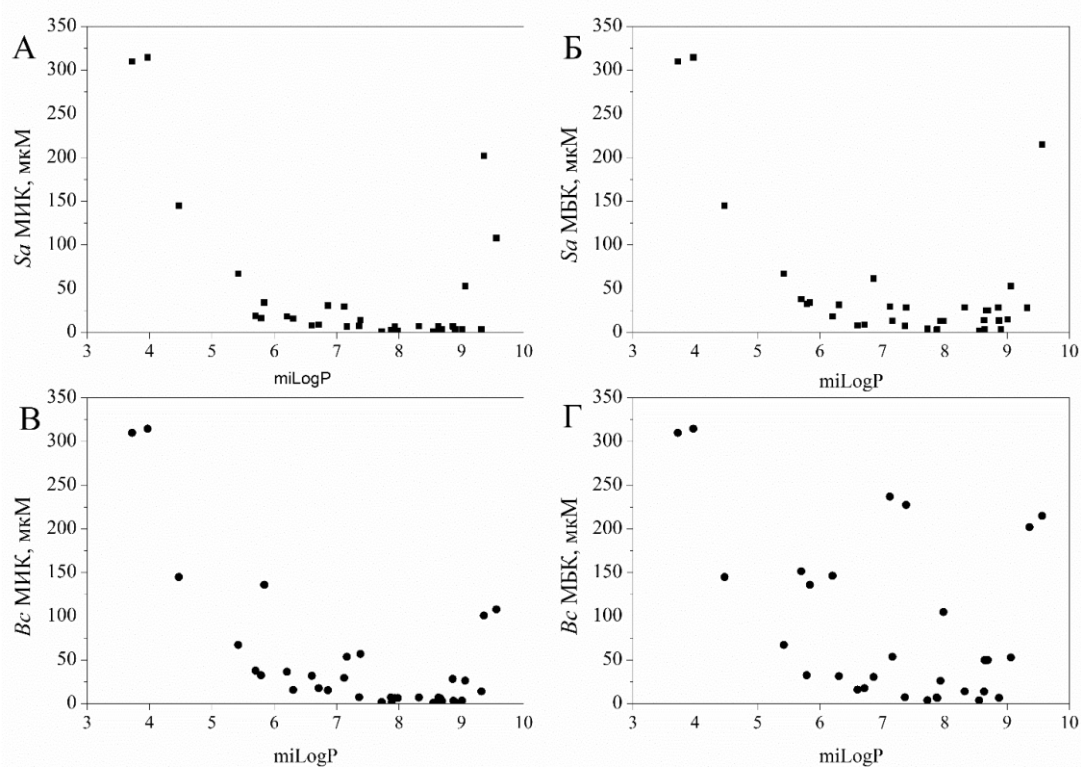


Рис. 2.6. Диаграммы отношения «активность к грамположительным бактериям» (выраженная в МИК и МБК) – «предсказанная липофильность соединений»; значения miLogP, предсказанные при помощи сервиса «Molinspiration» отложены по оси x; **А** – ось y – МИК для *S. aureus*, **Б** – ось y – МБК для *S. aureus*, **В** – ось y – МИК для *B. cereus*, **Г** – ось y – МБК для *B. cereus*.

Ещё меньшее влияние может быть определено в отношении грибов (рис 2.7): производные с предсказанной липофильностью менее 5 активности не проявляют.

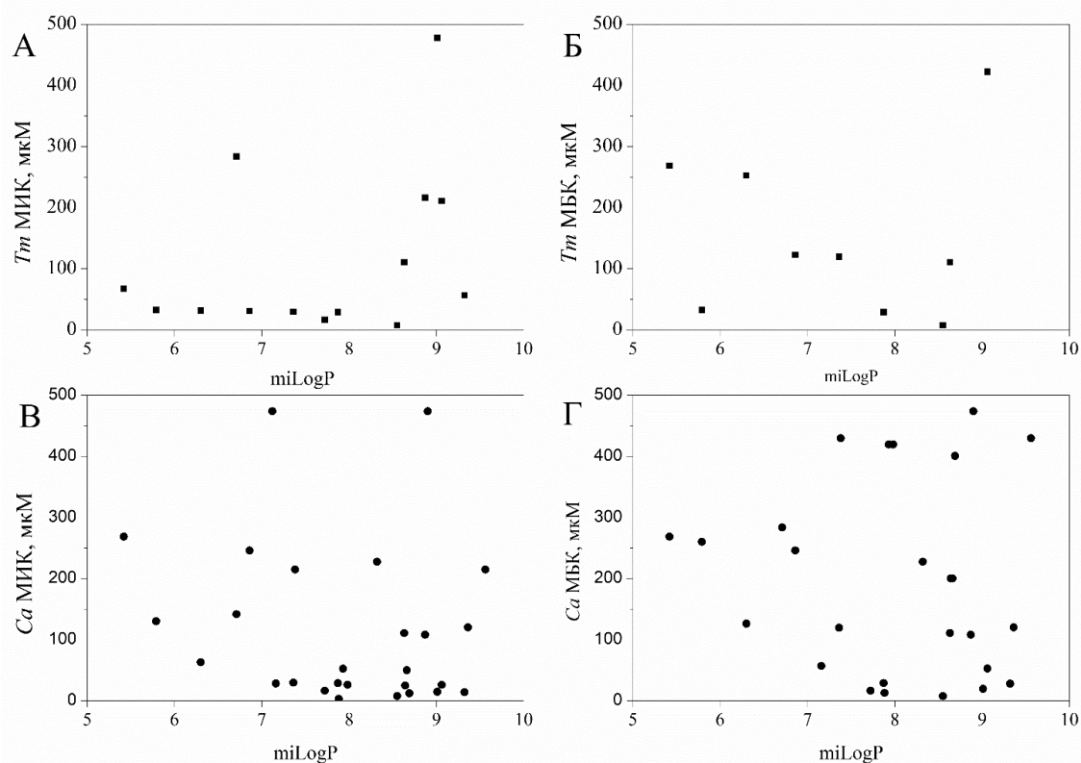


Рис. 2.7. Диаграммы отношения: «активность к грибам» (выраженная в МИК и МФК) – «предсказанная липофильность соединений»; значения $miLogP$, предсказанные при помощи сервиса «Molinspiration» отложены по оси x ; **А** – ось y – МИК для *T. mentagrophytes*, **Б** – ось y – МФК для *T. mentagrophytes*, **В** – ось y – МИК для *C. albicans*, **Г** – ось y – МФК для *C. albicans*.

Значимость липофильного баланса для биологически активных соединений – это известный факт, так как липофильность играет серьёзную роль в ADMET (абсорбция, распределение, механизм, выведение, токсичность) фармакокинетике. В данном случае можно сформулировать важный вопрос: насколько сильно влияние данного параметра и в какой степени он может определять активность в отношении различных микроорганизмов? В соответствии с полученными данными для проанализированной группы соединений величина $\log P$ – определяющий фактор как для бактериостатического, так и для бактерицидного действия в отношении *S. aureus*, при одинаковых функциональных группах. В то же время для *B. cereus* данная зависимость не столь однозначна. Для грибов значение 5 $miLogP$ гидроксиарилфосфониевых производных является нижним порогом для ожидания биологической активности вообще.

Ряд солей был также протестирован на активность в отношении метициллино-резистентных клинических изолятов золотистого стафилококка (*MRSA*). *MRSA-1* устойчив как к бета-лактамам, так и фторхинолонам. *MRSA-2* устойчив только к бета-лактамам (табл. 2).

Таблица 2. Активность ряда производных (в мкМ) в отношении *MRSA* штаммов. Препараты сравнения «норфлоксацин» (фторхинолон) и «амоксциллин» (бета-лактамы антибиотик).

Соединение	<i>Sa 209p</i>		<i>MRSA-1</i>		<i>MRSA-2</i>	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
PP7	7.1	28.5	7.1	7.1	3.6	3.6
PP8	6.9	13.9	1.7	3.5	1.7	3.5
P2An6	1.6	3.32	0.8	6.6	3.3	3.3
P2An8	3.2	3.2	0.8	3.2	3.2	6.3
P4An6	1.6	13.1	3.3	26.3	3.3	26.3
HBn6	18.9	37.8	75.6	302.4	37.8	151.2
HBn7	18.3	18.3	36.6	146.4	73.2	73.2
HBn8	8.8	8.8	35.4	141.6	17.7	35.4
HBn10	1.0	4.1	8.2	32.8	8.2	16.4
HBn12	1.0	2.0	2.0	8.0	4.0	16.0
HBn14	3.6	14.8	7.2	28.8	7.2	28.8
HBn16	3.4	28.2	28.2	—*	14.1	112.8
HBn18	108	2156	—	—	—	—
HBn18'	3.4	6.7	13.6	217.6	13.6	217.6
Норфлоксацин	7.5	7.5	—	—	7.5	7.5
Амоксициллин	0.7	2.5	85.7	85.7	85.6	85.6

* активность > 500 мкМ.

Эксперимент с красителем кристаллическим фиолетовым (CV), позволяет определить влияние тестируемого соединения на проницаемость клеточной мембраны за счёт анализа процента поглощения. На рис. 2.8 представлены данные для серии анизилзамещенных производных в различных положениях ароматического фрагмента у атома фосфора.

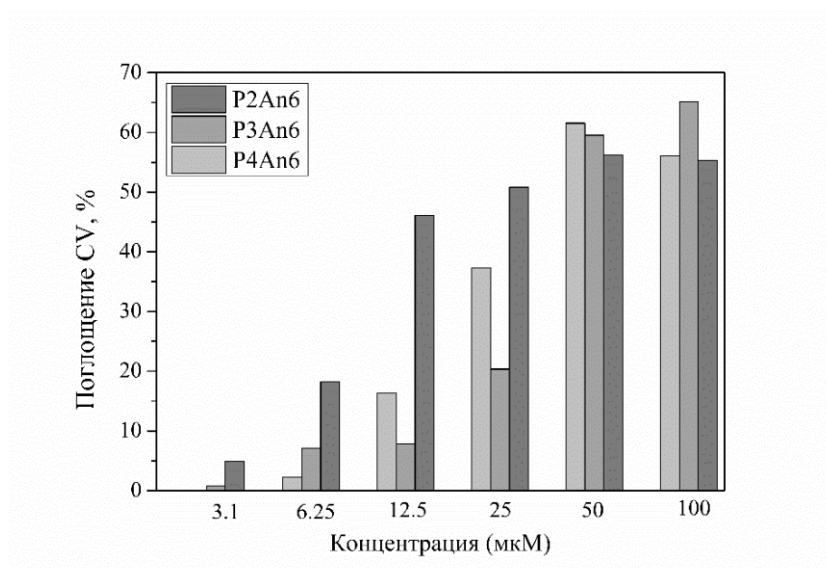


Рис. 2.8. Поглощение красителя кристаллического фиолетового (CV %) для производных **P2An6**, **P3An6**, **P4An6**.

В соответствии с этими данными можно увидеть, что *орто*- и *пара*- производные имеют схожую тенденцию и, в целом оказывают бóльшее воздействие относительно *мета*-производного, деполаризуя мембрану клетки. Однако этот эффект исчезает при высоких концентрациях бактерицида, что может быть свидетельством кинетического влияния подобных заместителей на свойства фосфониевых солей, отмеченных ранее в литературе для радиопроб ^{18}F в экспериментах *in vivo* [173].

Для тестируемых фосфониевых солей была исследована гемолитическая активность на эритроцитах крови человека и токсичность в отношении гепатоцитов человека Chang liver. Определено, что исследуемые фосфониевые соли обладают низкой гемолитической активностью в бактерицидных концентрациях. В ряду 2-гидрокси-5-хлорфенил-4-фенилэтиламзамещенных солей отдельные представители проявляют заметную активность в отношении клеток печени. Однако, четкой зависимости не просматривается. При этом, 2-гидроксибензилзамещенные производные обладают заметно меньшей гепатотоксичностью (табл. 3).

Таблица 3. Токсичность некоторых фосфониевых солей. HC_{50} – гемотоксичность на эритроцитах крови человека, IC_{50} – концентрация полуингибирования линии гепатоцитов человека Chang liver, величины выражены в мкМ; Индексы селективности (SI) рассчитаны из МИК для *S. aureus*.

Соединение	HC_{50}	SI ($\text{HC}_{50}/\text{МИК}$)	IC_{50} Chang liver	SI ($\text{IC}_{50}/\text{МИК}$)
PPP	>100	>3	8.6	0.3
PP7	90.9	12.8	20.2	2.8
PP8	61.9	9.0	31.8	4.6
P2An6	51.5	32.2	32.2	20.1
P2An8	21.1	6.6	25.8	8.1
P4An6	87.3	54.6	27.1	16.9
HB6	>100	>30	65.3	1.7
HB7	>100	>30	41.6	2.3
HB8	>100	>60	46.3	5.3
HB10	>100	>100	45.7	11.1
HB12	>100	>100	42.8	21.4
HB14	54	15	42.3	2.9
HB16	34	10	45.2	1.6
HB18	>100	0.9	69.0	0.3
HB18'	>100	30	56.3	8.4

Среди представленных вариаций заместителей у атома фосфора наиболее эффективным оказалось производное **P2An6**, несущее в структуре два 2-метоксифенильных заместителя и гексильный радикал. Также высокой активностью обладают производные **P4An8** и **P3An6**,

активные как в отношении грамположительных бактерий, так и грибов. Интересным моментом является тот факт, что **PPR** с наиболее распространённым трифенилфосфониевым заместителем в данных структурах проявил активность ниже большинства исследуемых соединений.

При этом, среди исследованных соединений наиболее активными оказались представители ряда **НВn**, а именно **НВn10** и **НВn12** с МИК на уровне 1 мкмоль/л и также обладающие фунгицидной активностью при значениях МБК 1-2 мкмоль/л и характеризовались сравнительно низкой токсичностью. В связи с этим дальнейшая оптимизация структуры проводилась на 2-гидроксibenзилзамещенных производных.

2.2. *O*-модификация (*Z*)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил) алкилдифенилфосфониевых солей. Их формы при взаимодействии с различными основными реагентами

В ходе исследования влияния природы заместителей в соли фосфония на химические и биологические свойства, в частности на антимикробную активность, нами предпринята попытка получения метилированных по фенольному гидроксилу производных в условиях классического введения метильной группы к кислороду в системе ацетон/ K_2CO_3/MeI . При взаимодействии раствора фосфониевой соли с карбонатом калия в ацетоне раствор окрашивается в желтый цвет, что указывает на ионизацию фенольного гидроксила. Однако в результате обработки раствора иодметаном не происходило образования метилированного продукта. В спектрах ЯМР 1H обнаруживается соединение с аналогичным набором сигналов, что и у исходной соли, но с увеличенным значением КССВ $^2J_{PH}$ метиленового протона, резонанс которого сдвигается в более сильное поле от значения δ 7.11 м.д. ($^2J_{PH} = 18.2$ Гц) в исходном соединении до значения δ 6.11 м.д. ($^2J_{PH} = 29.0$ Гц).

С целью установления строения продуктов реакции солей **I** с основными реагентами было исследовано их взаимодействие с эквивалентным количеством гидроксида калия в этаноле. В результате для производных ряда **PPR**, содержащих один фенильный заместитель, а также для производных **PPR**, несущих два фенильных заместителя, наблюдалось окрашивание раствора в ярко-желтый цвет с дальнейшим формированием белого неорганического осадка. Осадок удаляли, а полученный продукт реакции далее анализировали методом ЯМР. В спектре ЯМР ^{31}P был зарегистрирован только один сигнал, соответствующий производному с четырёхкоординированным атомом фосфора с химическим сдвигом, аналогичным для солей **I**. В связи с этим мы предположили для образовавшегося соединения цвиттер-ионную структуру **III**. Добавление кислоты к раствору цвиттер-иона **III** приводит к обесцвечиванию раствора и образованию фосфониевой соли **I**, что было установлено на основании данных ЯМР 1H .

Метилирование производного **III** при обработке иодметаном не происходило даже при значительном избытке реагента и длительном нагревании (схема 2.2.1).

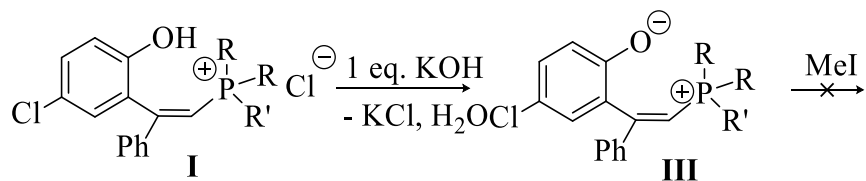


Схема 2.2.1. Реакция фосфониевых солей **I** с гидроксидом калия.

Ранее было установлено, что добавление таких оснований как гидроксид аммония, а также гидрид натрия или триэтиламин, к суспензии фосфониевой соли **I** в эфире или бензоле приводит к образованию фосфорана типа **II** [77, 78], которое сопровождается изменением окраски от бесцветной до ярко-оранжевой и растворением исходной соли. При этом в спектре ЯМР ^{31}P сигнал исходной фосфониевой соли исчезает и появляется сигнал с $\delta_{\text{P}} -50$ м.д., принадлежащий производному с пентакоординированным атомом фосфора, которое при добавлении кислоты, может быть обратно превращено в фосфониевую соль **PRX_A** (схема 2.2.2).

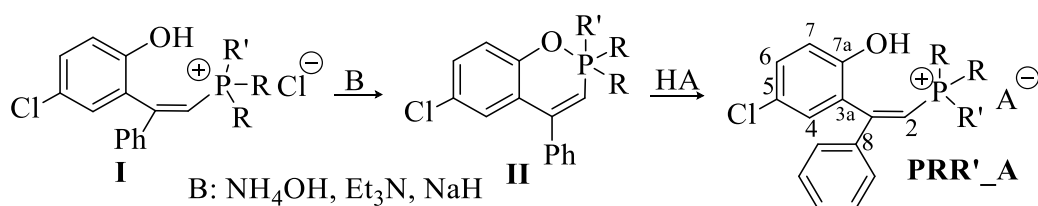


Схема 2.2.2. Трансформация фосфониевой соли **I** в фосфоран **II** и его последующий ацидолиз с заменой противоиона [78].

Таким образом, в зависимости от использованного основания удаётся выделить две формы: циклический фосфоран с ковалентной $\text{C}-\text{O}-\text{P}$ -связью **II** и соединение **III** с незамкнутым по этому структурному фрагменту циклом, но с ионизированной фенольной группой. При этом в спектрах ЯМР видно, что степень экранирования атома углерода во фрагменте $\text{C}-\text{O}$ неодинакова: для каждого из трёх соединений (на примере диметилфенилфосфониевой соли **PIR**, $\delta_{\text{C}} 159.3$). При ионизации фенольного гидроксила отмечается смещение сигнала $\text{C}^{7\text{a}}$ в спектрах ЯМР ^{13}C в более слабые поля. Однако различия в химических сдвигах для фосфорана **II** ($\delta_{\text{C}} 169.9$, $^2J_{\text{PC}} 3.2$ Гц) и цвиттер-иона **III** ($\delta_{\text{C}} 162.9$) незначительны, но при этом наблюдается уширение сигнала для производного **III**, что может свидетельствовать как о большей делокализации электронной плотности с участием фенольного фрагмента, так и двойной связи или обменных процессах. При сравнении КССВ протонов и атомов углерода с фосфором в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , видно, что

для фосфорана **II**, как и для цвиттер-иона **III** константы через равное число связей несколько больше по сравнению с солью **I**. В значительной степени изменяются КССВ атомов, испытывающих взаимодействие с фосфором. При этом значения КССВ с атомами, включенными в цикл фосфорана **II**, больше, чем аналогичные величины для цвиттер-иона **III**, что объясняется особенностями строения соединения **II** и появлением дополнительных каналов для спин-спинового взаимодействия. Можно также отметить, что и для производного **II**, и для ациклического цвиттер-иона **III**, величины констант $^1J_{PC}$ намного больше, чем для соли **I**. Для объяснения данного факта можно предположить, что депротонированная фенокси-группа, пространственно сближена с атомом фосфора и образует с ним связь дативного характера, что влияет на геометрические и электронные характеристики ближайшего окружения. В связи с этим также обращают на себя внимание изменения в величинах вицинальных *цис*- и *транс*-констант атомов углерода в винильном фрагменте: как для цвиттер-иона **III** (δ_C 141.2, д, $^3J_{PC}$ 19.4 Гц), так и для фосфорана **II** (δ_C 142.0, д, $^3J_{PC}$ 20.0 Гц) характерно небольшое увеличение *транс*-константы (P–C⁸) по сравнению с аналогичной константой в исходной соли **I** (δ_C 138.2 д, $^3J_{PC}$ 17.2 Гц). Также *цис*-константа в цвиттер-ионе **III** (δ_C 123.4, д, $^3J_{PC}$ 6.8 Гц) уменьшается на величину порядка 1 Гц относительно исходной соли **I** (δ_C 124.7 д, $^3J_{PC}$ 7.8 Гц) и фосфорана **II** (δ_C 123.2 д, $^3J_{PC}$ 7.9 Гц).

Таким образом, бетаин **III**, несмотря на ионизацию фенольного гидроксила, оказался не склонен к алкилированию иодметаном.

При анализе литературы была обнаружена работа, в которой Bestman с соавторами, описывали алкилирование иодметаном с раскрытием цикла фосфоранов типа **A** и образованием метилированной фосфониевой соли **B** [174].

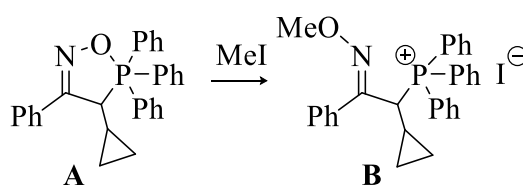


Схема 2.2.3. Реакция из работы Bestmann et al. [169]

Мы предположили, что подобный результат может быть достигнут при взаимодействии фосфоранов **II** с различными электрофильными реагентами. Действительно, фосфораны **II** легко раскрываются под действием ацетилхлорида при комнатной температуре сразу с образованием производного **PRR'_OAc**. Алкилирование фосфоранов **II** проходило при кипячении в бензоле за 1 ч, или при комнатной температуре за 12 ч с образованием производных **PRR'_OMe** и **PRR'_OAllyl** (схема 2.2.4).

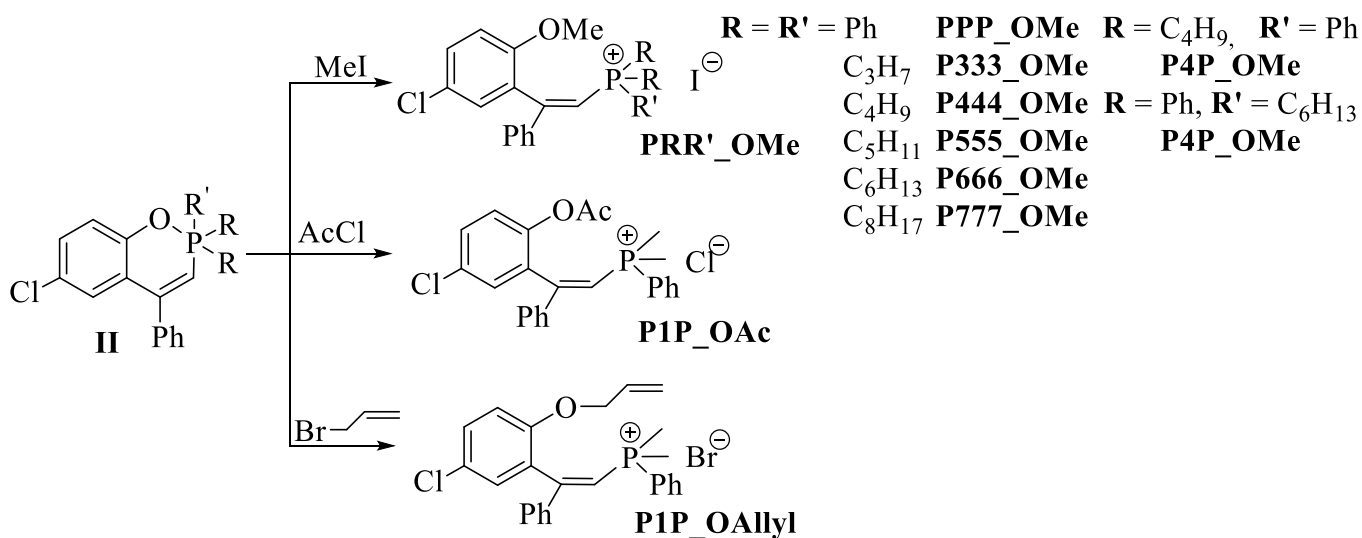


Схема 2.2.4. Реакции фосфорана (II) с алкил- и ацилгалогенидами.

В соответствии с данным подходом было получено восемь метилированных фосфониевых солей, одно ацилированное производное и один продукт реакции с аллилбромидом. Для последнего были получены монокристаллы, и структура была подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа.

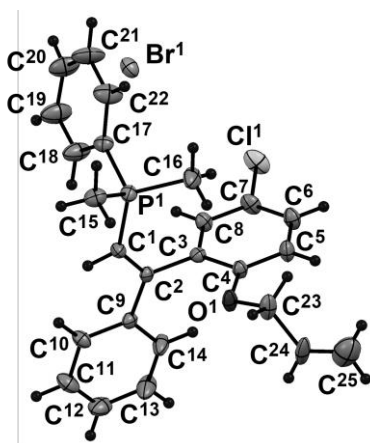


Рис. 2.10. Геометрия молекулы **P1P_OAllyl** в кристалле.

В ходе работы для контроля конверсии мы регистрировали спектры ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Таблица 4). В результате была обнаружена определенная закономерность. Для производных, содержащих у атома фосфора три алкильных **P333** или три фенильных **PPP** заместителя, взаимодействие с основными реагентами приводит к различным результатам. Оказалось, что изначально указанные формы реализуются в условиях взаимодействия с водным аммиаком и гидроксидом калия только для производных с одним или двумя ароматическими заместителями. При этом для трифенилфосфониевого производного **PPP** не удалось получить цвиттер-ион **II**. Вне зависимости

от использованных реагентов и условий реакции продуктом становился соответствующий фосфоран.

В то же время другая картина наблюдалась для триалкилфосфониевых производных. При обработке трипропилфосфониевой соли **P333** NH_4OH в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ был зарегистрирован уширенный сигнал в области -29 м.д., который, по истечении суток или в результате нагревания смеси свыше 40 °С, смещался в область $4-6$ м.д., после чего спектральные характеристики полученного производного, обозначенного как форма **IV**, не изменялись. К аналогичному продукту **IV** приводило также и взаимодействие исходной фосфониевой соли с эквивалентом гидроксида калия. При этом форма **IV** алкилировалась иодметаном.

Форма **IV** не реализуется для солей с одним арильным заместителем у атома фосфора, хотя уширение сигнала в спектре ЯМР ^{31}P и наблюдается в результате нагревания соответствующих фосфорановых производных. Для установления строения формы **IV** были проведены дополнительные спектральные исследования: низкотемпературный эксперимент ЯМР и регистрация ИКС при высокой температуре.

При понижении температуры в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ для **P333_IV**, записанном в CDCl_3 , наблюдается низкочастотное смещение сигнала атома фосфора от $\delta_{\text{P}} -2$ м.д. до 11.8 м.д. при температуре -40 °С (близко по значению химического сдвига фосфора в исходной соли и бетаина). Одновременно с этим величина $\text{KCCB } ^2J_{\text{PH}}$ уменьшается от 25.3 Гц при комнатной температуре до 19.7 Гц (в исходной фосфониевой соли $^2J_{\text{PH}} = 16.7$ Гц). Оба эти изменения свидетельствуют об увеличении вклада формы с четырёхкоординированным атомом фосфора и увеличении степени ионности связи P–O при понижении температуры. Аналогичный характер изменений наблюдается и в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$.

Получение форм **II** и **III** для трипропилфосфониевого производного позволило определить направление этих изменений. Оказалось, что как фосфоран, так и цвиттер-ион могут быть получены из фосфониевой соли **P333** в безводных условиях под действием гидрида натрия и сухого карбоната калия, соответственно. Нами была проведена реакция с гидридом натрия в среде толуола- d_8 , продукт которой был проанализирован при помощи спектроскопии ЯМР. В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ наблюдался узкий сигнал с $\delta_{\text{P}} -35$ м.д., а KCCB в спектрах ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ также свидетельствовали об образовании фосфорана. Для получения цвиттер-иона исходная фосфониевая соль **P333** была обработана свежепрокаленным карбонатом калия в сухом ацетоне. После перемешивания в течение 12 ч наблюдалось ярко-желтое окрашивание раствора и спектральные характеристики соответствовали аналогичным изменениям для других фосфониевых солей: KCCB атомов, напрямую связанных с фосфором, были увеличены относительно хлорида фосфония (H^2 , 6.23 м.д., д, $^2J_{\text{PH}} 16.7$ Гц для соли; H^2 , 5.79 м.д., д, $^2J_{\text{PH}} 19.5$ Гц для бетаина), при этом химический сдвиг в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ фактически не отличался (δ_{P}

23.6 м.д. для соли и δ_r 23.3 м.д. для бетаина). В связи с этим можно предположить, что триалкилзамещенный фосфоран **III** подвержен влиянию не только температуры, но и воздействию воды. Тем не менее, бетаин устойчив к влаге воздуха в твёрдом виде.

Далее мы предприняли попытку получить форму **IV** из форм **II** и **III** посредством химических взаимодействий. Так, обработка бетаина **P333_II** водой, не индуцирует изменения спектральных характеристик. Однако взаимодействие с водным аммиаком приводит к быстрому смещению равновесия и появлению формы **IV**. Данные по спектральным характеристикам ближайшего окружения фосфора и значения химических сдвигов в спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ приведены в табл. 4.

Для понимания процессов, протекающих в ходе этих превращений, можно сравнить взаимодействие простых фосфониевых солей, содержащих только углеводородные заместители при атоме фосфора, с основными реагентами. К этому типу относится достаточно хорошо изученная реакция гидролиза фосфониевых солей, механизм которой подтвержден в многочисленных работах [175, 176, 177].

В соответствии с общепринятым механизмом гидролиза фосфониевых солей (схема 2.2.5.) на первой стадии происходит взаимодействие фосфониевой соли с гидроксид-анионом с образованием гидроксида фосфония **B**, который находится в равновесии с гидроксифосфораном **D** и бетаином **C** при наличии в α -положении к фосфору в одном из заместителей подвижных протонов. Далее при взаимодействии со вторым гидроксид-анионом происходит депротонирование гидроксифосфорана с формированием оксианионного фосфорана **E**, от которого отщепляется углеводородный радикал с образованием фосфиноксида **F**.

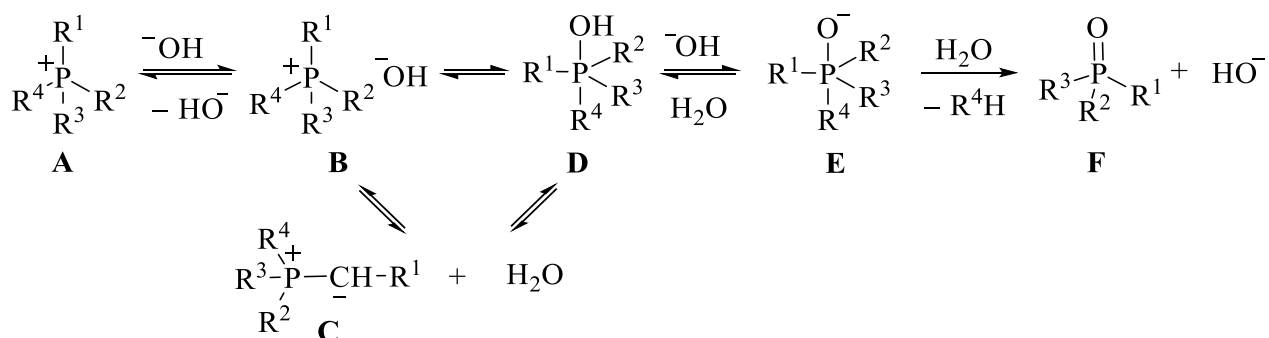


Схема 2.2.5. Общая схема щелочного гидролиза фосфониевых солей.

Таблица 4. Характеристики из спектров ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ_{C} м.д., J_{PC} Гц) и ЯМР ^1H (δ м.д., J_{PH} Гц) соединений **P333**, **P333_II**, **P333_III** и **P333_IV**. Нумерация атомов в циклических и ациклических формах для удобства одинаковая.

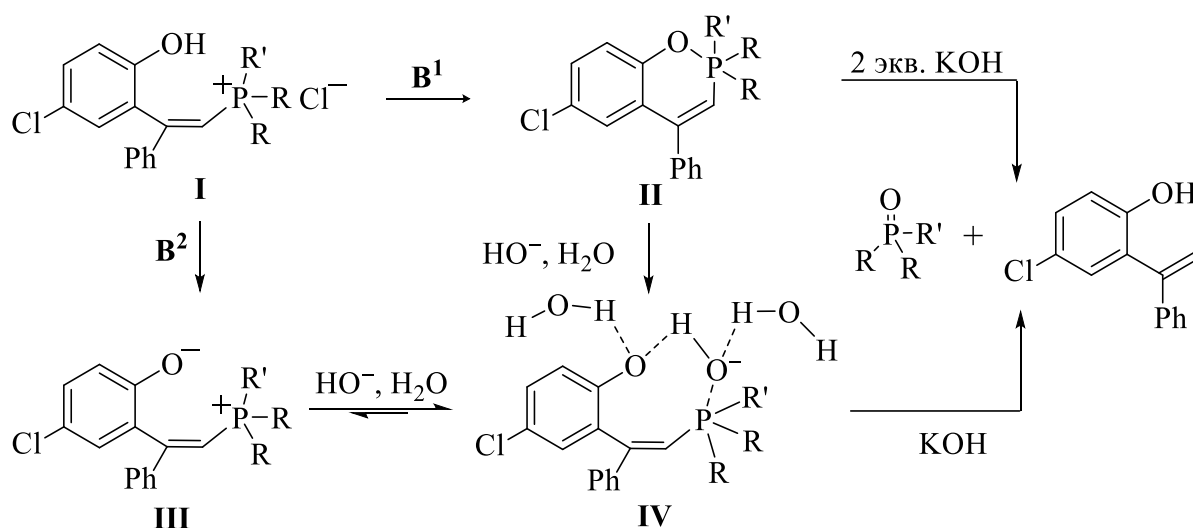
	C^2				C^{12}			C^{7a}		C^{3a}		C^8		$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$
	δ_{C}	$^1J_{\text{PC}}$	δ	$^2J_{\text{PH}}$	δ_{C}	$^1J_{\text{PC}}$	δ	δ_{C}	$^2J_{\text{PC}}$	δ_{C}	$^3J_{\text{PC}}$	δ_{C}	$^3J_{\text{PC}}$	δ_{P}
I														
CDCl ₃	106.5	80.5	6.23	16.7	21.8	49.5	2.12-1.96	160.69		125.56	6.6	138.73	16.6	23.6
DMCO			6.70	15.9			2.20-2.06							
II														
толуол- <i>d</i> ₈	105.30	129.4	4.94	32.5	33.26	68.8	1.65-1.53	167.94	2.7	122.78	4.5	144.07	19.8	-34.9
III			5.93,	20.0,										18.8,
CDCl ₃	102.71	89.3	5.92	19.8	23.52	52.3	2.1-2.07	163.32		125.40	4.9	141.31	17.8	23.3
III + H₂O			5.97	19.2			2.18-2.06							19.3
III + NH₄OH			5.51	23.0			2.17-2.05							10.6
IV rt														6.3,
CDCl ₃	101.0	105.6	5.28	25.2	26.42	57.2	2.16-2.03	167.70		124.22	3.1	144.05	19.4	3.3
IV, -30			5.21	19.4			2.05-1.90							
IV, -40														
CDCl ₃	99.9	99.8			23.67	56.7		168.37.		122.04		144.09		11.8

Если сравнить с вышеописанным процессом взаимодействие 2-гидроксиарил замещенных фосфониевых солей с основанием, то на первой стадии при эквимольной реакции с 1 эквивалентом основания происходит либо образование феноксид-аниона и формирование бетаина, либо образование ковалентной связи и замыкание цикла с образованием фосфорана. Причем результат такого взаимодействия, очевидно, зависит от двух факторов: силы основания и стабильности образующегося цикла.

Таким образом, при использовании оснований, способных к ионизации фенольного гидроксила происходит преимущественно образование бетаина, при использовании же слабого основания, которое неспособно ионизировать фенольный гидроксил, или в безводных условиях с гидридом натрия, происходит образование фосфорана.

В то же время на стабильность образующегося фосфорана влияет природа заместителей у атома фосфора. Увеличение числа ароматических заместителей при атоме фосфора повышает стабильность фосфорана и соответственно легкость его образования, алифатические заместители, напротив, понижают его стабильность.

Взаимодействие бетаина **III** в случае триалкилзамещенных производных со вторым эквивалентом основания, по-видимому, приводит к образованию гидроксифосфорана **IV**, который сильно сольватирован и, вероятно, находится в равновесии с бетаином (схема 2.2.6.). Это приводит к уширению сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C и появлению спин-спинового взаимодействия между протонами, углеродами и фосфором с константами, близкими по значениям к таковым для фосфорана.



B¹: NH_4OH , Et_3N , NaH ; **B²**: K_2CO_3 , KOH ; $\text{R} = \text{R}' = \text{Alk}$

Схема 2.2.6.

Дальнейший щелочной гидролиз с использованием гидроксида калия в качестве основания приводит к расщеплению связи Р–С винильного фрагмента с образованием соответствующего гидроксистирила и фосфиноксида. Гидролиз трифенилфосфониевого производного происходит только в присутствии двух эквивалентов КОН также с образованием 2-гидроксистирила и трифенилфосфиноксида. При обработке эквимолярным количеством основания гидролиз трифенилфосфониевого производного не наблюдается, и цикл остаётся стабильным.

Реализация двух разных типов связи между двумя атомами в одной молекуле с образованием двух стабильных соединений (форм), различающихся только типом одной из связей является необычной, и нами не обнаружено аналогичных примеров в химии фосфорорганических соединений. Подобного типа структуры предполагаются и регистрируются в качестве интермедиатов в ряде химических реакций, а также описаны отдельные примеры молекул с реализацией одного из типов связей между фосфором и кислородом и образованием либо «фенокситетраорганофосфорана» [178] или «феноксифосфонийбетаина» [179,180, 181].

При поиске других структур, проявляющих подобные превращения, были исследованы фосфониевые соли, способные к образованию стабильных 5- или 6-членных циклов с пентакоординированным атомом фосфора. Поскольку при взаимодействии 2-гидроксibenзилфосфониевых солей с основными реагентами происходит образование илида, который в дальнейшем расщепляется до соответствующих фосфиноксида и стирила, нами было получено производное **32** с заместителями в α -положении (схема 2.2.7). Трифенилфосфониевая соль **32** была синтезирована по реакции трифенилфосфина с хлоридом **31**. При попытке получить циклический фосфоран был проведён эксперимент по взаимодействию соли **32** с гидридом натрия в бензоле. Однако ограниченная растворимость фосфониевого производного **32** привела к значительному замедлению времени реакции и через сутки в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ реакционной смеси по-прежнему наблюдался пик исходной фосфониевой соли. В результате, реакция в среде бензола так и не привела к желаемому результату. Замена растворителя на ДМФА также не позволила получить циклическое производное, и наблюдался лишь гидролиз исходной фосфониевой соли.

Также была предпринята попытка получить циклическое производное реакцией с имидазолом и триэтиламинем в хлороформе, в среде которого исходная соль ограниченно растворима. Взаимодействие с имидазолом не привело к изменениям, однако, триэтиламин в реакции с фосфониевой солью **32** приводил к яркому окрашиванию раствора и появлению характерного «тумана», свидетельствующего об образовании солянокислого триэтиламина. Однако, анализируя изменения, связанные с состоянием атома фосфора, спектральными методами, не удалось зарегистрировать заметных отличий; в спектрах ЯМР ^{13}C при этом наблюдался ряд изменений спектральных характеристик, связанных с ионизацией фенольного

гидроксила. Вероятно, это обусловлено влиянием стерического фактора: объёмные заместители в α -положении к атому фосфора затрудняют возможность циклизации данной системы и скорее приводят к отдалению атома фосфора от фенольного гидроксила в пространстве, что делает невозможным образование устойчивого цикла или дативной связи (схема 2.2.7).

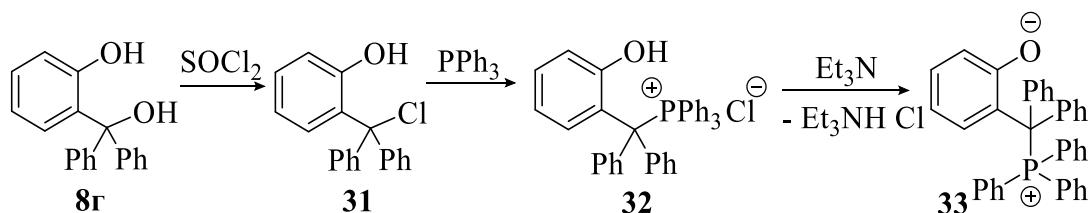


Схема 2.2.7.

В то же время другая система, полученная на основе 2-фенилфенола (схема 2.2.8), показала перспективность использования для подобных превращений. Так, фосфониевая соль **37**, полученная в соответствии с представленным в схеме 2.2.8. подходом, была успешно превращена в соответствующий фосфоран **38** под действием гидрида натрия. Взаимодействие же соли **37** с KOH приводит к регистрируемому методом ЯМР ^{31}P уширению сигнала в области фосфониевой соли, что, вероятно, свидетельствует об образовании ионизированной соли **39**, которая может участвовать в обменных процессах, по-видимому, иной природы, чем в выше обнаруженном случае.

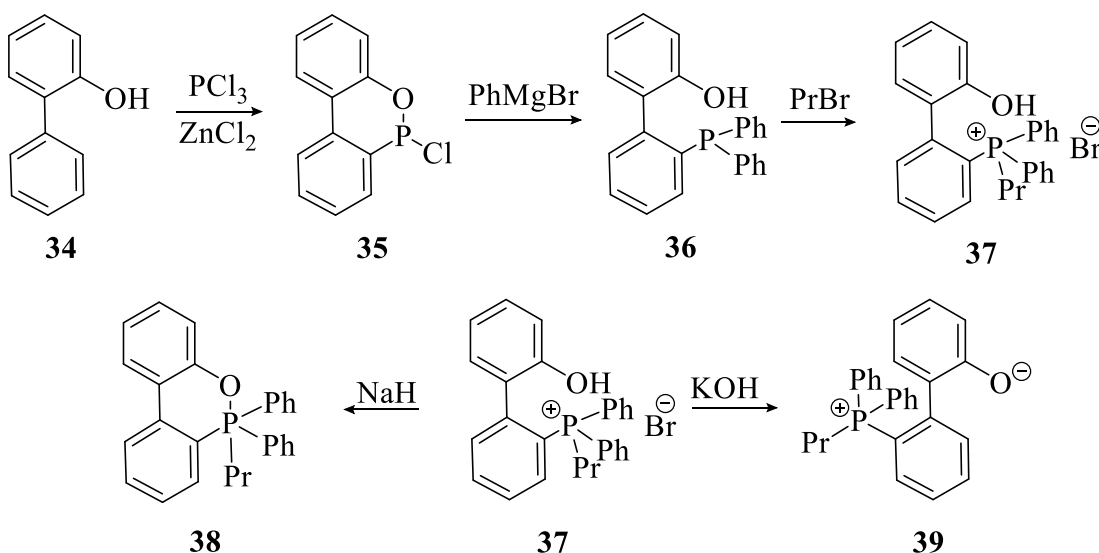


Схема 2.2.8. Путь получения фосфониевой соли **37** и продуктов её взаимодействия с NaH – **38**, и KOH – **39**.

2.2.2. Биологическая активность метилированных производных

В результате микробиологических испытаний метилированных производных (табл. 5) было выявлено, что защита фенольного гидроксила приводит к значительным изменениям в характере биологической активности: соли начинают проявлять активность по отношению к грамотрицательным культурам, а действие на грамположительные бактерии заметно возрастает. При этом, несмотря на значительное различие в рассчитанной липофильности для **PPP_ОМе** и **P666_ОМе**, минимальные ингибирующие концентрации для данных производных оказались одного порядка.

Таблица 5. Значения минимальных ингибирующих (МИК) и минимальных бактерицидных (МБК) концентраций в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Величины выражены в мкМ; приведено среднее значение результатов не менее пяти экспериментов*

Соединение	<i>Sa</i> *		<i>Bc</i> *		<i>Pa</i> *		<i>Ec</i> *	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
PPP	29.6	29.6	29.6	237	–**	–	–	–
PPP-ОМе	0.8	1.5	0.8	6.2	–	–	198	395.2
P666	7.1	28.4	28.4	454	–	–	–	–
P666-ОМе	0.7	1.5	0.7	6.0	47.6	–	198	395.2
Хлорамфеникол	193	–	193	–				
Норфлоксацин	7.5	7.5	24	50	9.4	49	4.7	4.7

*) *Sa* – *Staphylococcus aureus*, *Ba* – *Bacillus cereus*; *Pa* – *Pseudomonas aeruginosa*, *Ec* – *Escherichia coli*. **) > 500 мкМ;

Таблица 6. Токсичность метилированных производных величины выражены в мкМ; Индексы селективности (SI) рассчитаны из МИК в отношении *S. aureus*.

Соединение	HC ₅₀	SI (HC ₅₀ /МИК)	IC ₅₀ Chang liver	SI (IC ₅₀ /МИК)
PPP_ОМе	>100	>100	34.0±2.9	48.6
P666_ОМе	16.4±2.0	20.4	28.9±2.7	36.1

Интересно, что для производного **P666_ОМе** не отмечается концентрационной зависимости поглощения кристаллического фиолетового в отличие от всех остальных представителей, и поглощение остаётся на уровне 30-45 % даже при концентрации, в 100 раз превышающей значение МИК. При сравнении влияния на проницаемость мембраны неметилированного аналога **P666** видно, что при высоких концентрациях величина поглощения красителя превышает значение для **P666_ОМе**. В то же время для производных **PPP** и **PPP_ОМе**

последний оказывает большее влияние на проницаемость мембраны, сохраняя такой характер взаимодействия при всех концентрациях. Одним из объяснений этих различий может быть разница в липофильности тригексил- и трифенилфосфониевых производных. Возможно, что в то время как порог трансмембранного переноса уже достигнут для тригексилфосфониевого производного, трифенилфосфоний остаётся способен проходить через мембрану, не задерживаясь в ней.

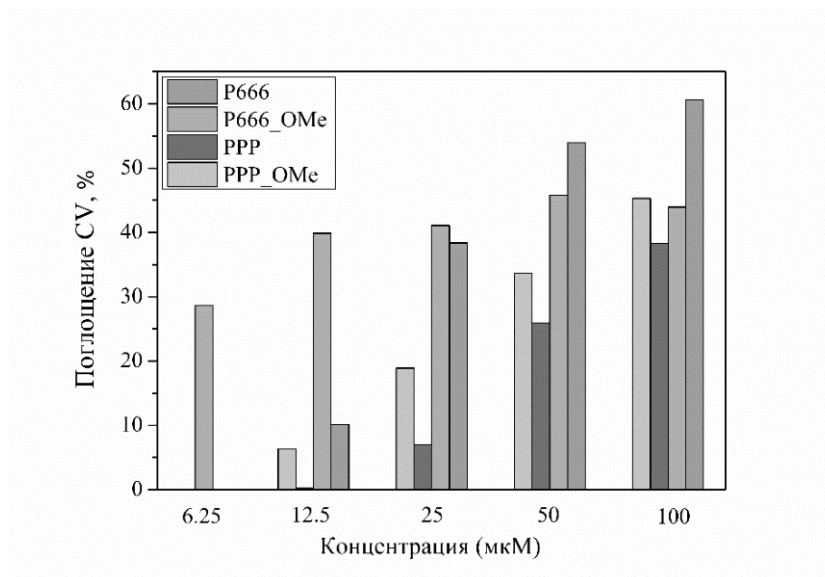


Рис. 2.11. Поглощение красителя кристаллического фиолетового (CV, %) для производных **P666**, **P666_OMe** и **PPP**, **PPP-OMe**.

2.3. Синтез и биологическая активность 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей на основе различных природных фенолов

На данном этапе перед нами оставалось несколько вопросов: воспроизводимость результатов в соответствии с отмеченными зависимостями для других структур, а также является ли липофильность лимитирующим фактором для метилированных производных, так как величины действующих концентраций для производных **PPP_OMe** и **P666_OMe** были одного порядка, несмотря на различие в гидрофобности заместителей. Для ответа на эти вопросы нами была получена серия 2-гидрокси(метокси)замещенных фосфониевых солей на ряде природных фенолов, позволяющих сохранить данный структурный элемент.

2.3.1. Синтез 2-гидрокси(метокси)арилфосфониевых солей на основе различных природных фенолов

В соответствии с ранее полученными данными 2-гидроксибензилфосфониевые соли обладали несколько большей активностью (вплоть до субмикромольной), в сравнении с 2-

гидроксиарилэтильными производными, обладая при этом низкой токсичностью. Для дальнейшего исследования влияния структурных факторов на биологическую активность 2-гидроксиарилфосфониевых производных был расширен круг замещенных фенолов, используемых для их синтеза.

Для синтеза целевых фосфониевых солей, содержащих данный структурный мотив, нами были использованы два принципиальных подхода (схема 2.3.1):

1. Синтез на основе гидрокси- и метокси-производных ароматических альдегидов соответствующих бензилхлоридов, с последующей реакцией с третичными фосфинами с получением фосфониевых солей, в том числе с формильной группой в ароматическом фрагменте.

2. Восстановление *орто*-гидрокси(метокси)бензальдегидов до соответствующих бензиловых спиртов с последующим взаимодействием с Р-Н-фосфониевыми солями [48-52].

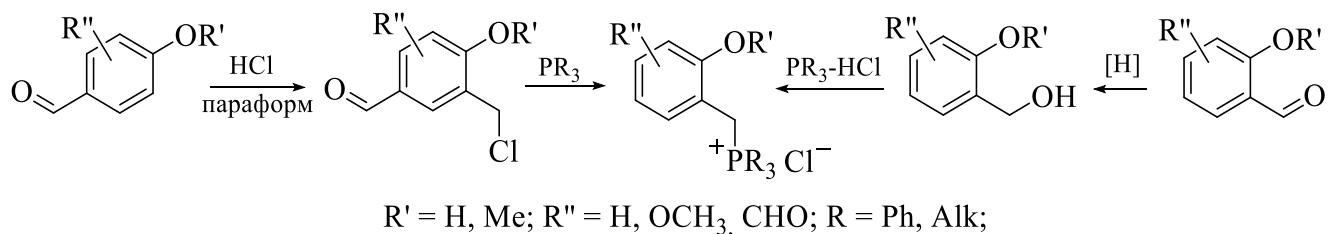


Схема 2.3.1. Принципиальная схема синтеза бензилхлоридов и бензиловых спиртов для получения 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей

Для синтеза структурных аналогов, исследованных ранее 2-гидроксибензил замещенных фосфониевых солей, нами были выбраны производные салицилового, резорцилового и гидрохинонового альдегидов. Особенностью 2-гидроксибензиловых спиртов [53] и хлоридов [182] является их повышенная реакционная способность при взаимодействии с производными Р(III). Данный факт объясняется *орто*-эффектом гидрокси-группы ароматического кольца. При согласованном ориентирующем действии гидрокси- или метокси-групп такие гидроксиметил- и хлорметилпроизводные фенолов также легко вступают в реакции олиго(поли)конденсации по типу фенолформальдегидных, что приводит к их осмолению и делает невозможным синтез и применение отдельных производных, как было показано и нами ранее в работе. В связи с этим необходим индивидуальный подбор подходов и методов для получения фосфониевых производных на основе производных *орто*-замещенных полифенолов.

Так, последовательными реакциями метилирования и восстановления были получены 2-метоксибензиловый **MBn** и 2,4-диметоксибензиловый **Res** спирты из салицилового альдегида и β -резорциловой кислоты, соответственно. Так как некоторые метоксибензилхлориды неустойчивы и олигомеризуются уже при комнатной температуре, для синтеза фосфониевых

производных использовались соответствующие спирты. В этом ряду только для 2,5-диметоксибензилпроизводного **DMB** был получен хлорид для дальнейшей реакции кватернизации третичного фосфина (схема 2.3.2).

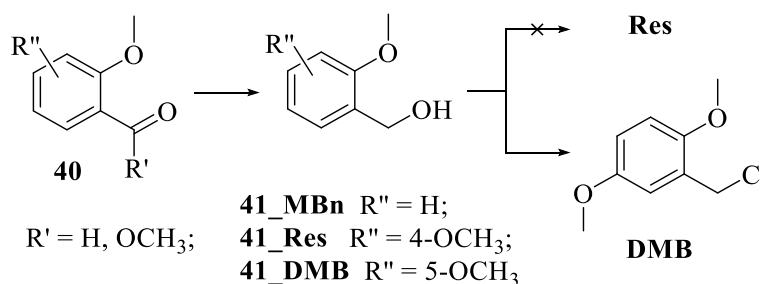


Схема 2.3.2.

Отдельный интерес представляло получение фосфониевых солей с бензальдегидным фрагментом – структурным элементом удобным для дальнейшей конъюгации. Для этого в реакцию хлорметилирования были вовлечены *para*-гидроксибензальдегид **PAL**, анисовый альдегид **Anis** и ванилин **Van**. Попытка хлорметилирования вератрилового альдегида **Ver** не привела к желаемому результату: из реакционной смеси были выделены продукты осмоления и исходный альдегид (схема 2.3.3). Метилирование бензилхлорида **Van** на основе ванилина также не позволило получить целевой продукт **Ver**.

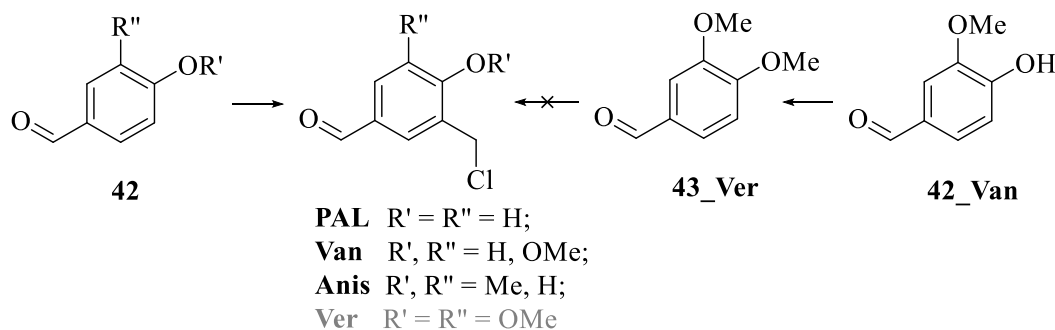
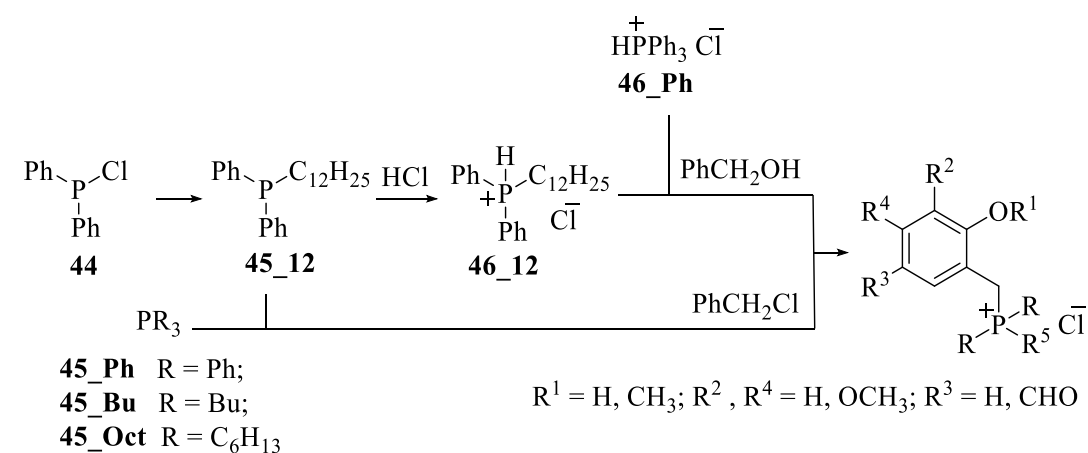


Схема 2.3.3.

На основе полученных нами данных, касающихся антимикробной активности метилированных производных солей 2-гидроксибензилэтилового ряда, где было показано, что защита фенольного гидроксила приводит к проявлению активности в отношении грамотрицательных бактерий, особый интерес представляло получение метилированного аналога наиболее активного производного **HBn12** с додецильным заместителем из серии, обсужденной ранее.

Для этого нами был синтезирован додецилдифенилфосфин **45_12** по реакции дифенилхлорфосфина с додецилмагнийбромидом. Данный фосфин был использован в реакциях кватернизации с бензилхлоридами в среде ацетонитрила, при этом образование нерастворимой

соли наблюдалось почти сразу после прибавления растворителя. Соответствующие фосфониевые соли были также получены взаимодействием бензиловых спиртов с хлоридом додецилдифенилфосфония **46_12** по адаптированной методике [52], заключающейся в нагревании при 100 °С без растворителя смеси соответствующего спирта и Р–Н-фосфониевой соли **46** в течение нескольких часов (схема 2.3.4). Р–Н-фосфониевые соли **46** получали барботированием газообразного HCl в смеси с аргоном через раствор фосфина в неполярном растворителе. После отделения соли, удаления растворителя с последующим высушиванием в вакууме (0.05 Торр) получали кристаллические хлориды фосфония. Далее к Р–Н-фосфониевой соли добавляли бензиловые спирты **41** и нагревали. Образование некоторых солей можно было отследить по появлению твердого осадка из расплава реагентов (схема 2.3.4).



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R	R ⁵
MBn_Ph	Me	H	H	H	Ph	Ph
MBn_12	Me	H	H	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Res_Ph	Me	H	H	OMe	Ph	Ph
DMB_Ph	Me	H	OMe	H	Ph	Ph
PAL_Ph	H	H	CHO	H	Ph	Ph
PAL_Bu	H	H	CHO	H	Bu	Bu
PAL_Oct	H	H	CHO	H	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
PAL_12	H	H	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Anis_Ph	Me	H	CHO	H	Ph	Ph
Anis_12	Me	H	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅
Van_Ph	H	OMe	CHO	H	Ph	Ph
Van_Bu	H	OMe	CHO	H	Bu	Bu
Van_Oct	H	OMe	CHO	H	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
Van_12	H	OMe	CHO	H	Ph	C ₁₂ H ₂₅

Схема 2.3.4.

Синтез данного ряда производных представляет интерес в первую очередь для сравнения активности метилированных и неметилированных аналогов, на примере полученных ранее соединений **HBn_12** и **MBn_12**, а также **PAL_12** и **Anis_12**. Аналогично было синтезировано ещё

10 производных с различными фосфониевыми и ароматическими фрагментами на основе использования реакций с коммерчески доступными фосфинами (трифенилфосфином **_Ph**, трибутилфосфином **_Bu** и триоктилфосфином **_Oct**). Все фосфониевые соли были выделены хроматографически, за исключением **Van_Ph**, **Van_Bu**, **PAL_Ph** и **DMB_Ph**, переосаждавшихся либо из реакционной смеси, либо из диэтилового эфира. Структура всех полученных соединений доказана рядом физических методов исследований. Данная серия фосфониевых солей также была передана в лабораторию микробиологии ИОФХ КазНЦ РАН для проведения испытаний.

2.3.2. Биологическая активность 2-гидрокси(метокси)арилзамещенных фосфониевых солей

В качестве тест-объектов использовали культуры грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 209p, *Bacillus cereus* ATCC 8035, *Enterococcus faecalis* ATCC 2921), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* CDC F-50, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027), а также грибов (*Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773, *Candida albicans* 855-653). В качестве препарата сравнения для изучения антибактериальной для изучения бактериостатической активности использовались хлорамфеникол, норфлоксацин и офлоксацин. В качестве препарата сравнения для изучения противогрибковой активности использовался кетоконазол. Обобщенные данные представлены в табл. 7.

Видно, что, как и в предыдущих рядах, недостаточная липофильность соединений приводит к почти полному отсутствию антимикробной активности. При этом, данный порог, хотя и существует для метилированных производных, он всё же ниже, и бактериостатическое действие проявляется уже для молекул с предсказанным miLogP в районе 5. На данных структурах воспроизвелся результат, в соответствии с которым метилированные производные проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий, в отличие от неметилированных. При этом производное **MBn_12** проявляет активность в отношении *Ec* на уровне норфлоксацина, а в отношении *Ra* бактерицидное действие в 3 раза выше.

Кроме того, введение дополнительной метоксильной группы в фенольный фрагмент в среднем приводит к увеличению активности при одинаковых прочих заместителях как в кольце, так и в фосфониевом фрагменте (**PAL_Oct** в сравнении с **Van_Oct**, также **MBn_Ph** в сравнении с **Res_Ph** и **DMB_Ph**).

Введение формильной группы в фенольный фрагмент чаще приводило к снижению активности по сравнению с производными, не содержащими данный структурный элемент, в особенности в отношении *Bc*. При этом соединение **Anis_12** (формилированный аналог **MBn_12**) оказалось единственным производным, проявляющим активность в отношении всех исследованных культур, в том числе и *Tm* (232 мкМ).

Таблица 7. Значения минимальных ингибирующих (МИК) и минимальных бактерицидных (МБК) концентраций в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также минимальных ингибирующих (МИК) и минимальных фунгицидных (МБК) концентраций в отношении грибов; величины выражены в мкМ; приведено среднее значение результатов не менее пяти экспериментов.

Шифр	miLogP	Грамположительные бактерии						Грамотрицательные бактерии				Грибы	
		<i>Sa</i>		<i>Bc</i>		<i>Ef</i>		<i>Ec</i>		<i>Pa</i>		<i>Ca</i>	
		МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК		
Van_Ph	4.29	*_	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Van_Bu	3.52	620	–	620	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Van_Oct	8.95	3.3	13.7	55	219	6.8	6.8	–	–	–	–	–	–
Van_12	8.07	3.4	3.4	7.0	450	3.4	3.4	–	–	–	–	225	225
PAL_Ph	4.71	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PAL_Bu	3.94	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PAL_Oct	9.10	58	116	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PAL_12	8.40	0.9	0.9	3.6	477	1.7	3.6	–	–	–	–	119	119
Anis_Ph	4.78	140	140	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Anis_12	8.45	7.2	29	1.7	464	0.9	1.7	7.2	7.2	29	–	7.2	58
MBn_Ph	4.78	37	75	62.5	–	149	–	–	–	–	–	–	–
HBn_12	8.55	1.0	2.0	0.9	3.8	ND	ND	–	–	–	–	7.8	7.8
MBn_12	8.59	0.49	0.9	1.8	245	0.49	0.49	4.7	4.7	7.6	15.3	3.7	30.6
Res_Ph	5.05	17.4	70	70	–	140	140	–	–	–	–	–	–
DMB_Ph	5.05	35	35	140	–	140	279	–	–	–	–	–	–
Норфлоксацин		7.5	7.5	24	49	12	98	4.7	4.7	9.4	49		
Ципрофлоксацин		0.75	1.5	0.75	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5		
Кетоконазол												7.4	7.4

*) – >1 мМ/л

Sa - *Staphylococcus aureus*, *Bc* - *Bacillus cereus*, *Ef* - *Enterococcus faecalis*, *Ec* - *Escherichia coli*, *Pa* - *Pseudomonas aeruginosa*, *Ca* - *Candida albicans*

По *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum* 1773 данные не приведены в таблице активно только производное **Anis_12**

Результаты оценки токсичности отдельных производных представлены в табл. 8.

Таблица 8. Токсичность некоторых фосфониевых солей. HC_{50} – гемолитическая активность на эритроцитах крови человека, IC_{50} - концентрация полуингибирования линии гепатоцитов человека Chang liver, величины выражены в мкМ; Индексы селективности (SI) рассчитаны из МБК в отношении *S. aureus*.

Соединение	Гемолиз (HC_{50})	SI	Цитотоксичность Chang liver (IC_{50})	SI
PAL_Oct	>100	>30	32.7	0.6
PAL_12	60.8	67.5	26.7	29.7
Van_Oct	42.4	12.8	32.4	3.9
Van_12	72.3	21.3	33.4	9.8
DMB_Ph	68.0	12.4	>100	>5
HBn12	>100	>100	42.8	21.4
MBn12	58.8	>100	13.1	14.6
Anis12	51.1	7.1	15.8	2.2

В целом, соединения обладают достаточно высокой селективностью по отношению к линии *Sa*. Анализируя их токсичность как антибиотиков широкого спектра действия, можно отметить, что значения индексов селективности снижаются в среднем в 4-5 раз. При этом SI для **MBn_12** при концентрации, вызывающей гибель *Sa*, *Ef*, *Ec*, а также ингибирование роста *Vc* и *Ca*, составляют >10 по гемолизу и ~3 по клеткам печени. Данный факт свидетельствует о перспективности подобных соединений как антибактериальных агентов.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Аппаратура, объекты исследования и условия эксперимента

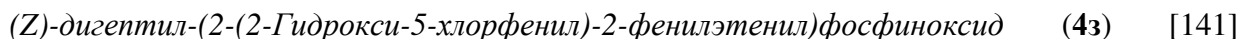
Спектры ЯМР записаны на приборах Bruker Avance-400 (^1H , 400.1 МГц; ^{13}C , 100.6 МГц; ^{31}P , 162.0 МГц) и Bruker Avance-600 (^1H , 600.1 МГц; ^{13}C , 150.9 МГц; ^{31}P , 242.9 МГц) в ДМСО- d_6 , или CDCl_3 . Шкала δ относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов ядер углерода ДМСО или CDCl_3 , или внешнего стандарта - H_3PO_4 (^{31}P). ИК спектры зарегистрированы в таблетке KBr на приборе Bruker Tensor 27, Vector 22. Масс-спектры MALDI-MS получены на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonics, Germany). Спектры были получены в режиме регистрации положительных ионов. Данные обрабатывались с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonics). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI-MS) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне m/z от 200 до 1000. Напряжение на капилляре 4500 В. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

В работе использовали коммерчески доступные алкил- и арилгалогениды. Используемые растворители и галогениды очищали по стандартным методикам [183, 184]. Все реакции, вне водных сред, проводились в атмосфере аргона. Для соединений, которые были получены ранее в соответствии с описанными работами без изменений описания методик не приводятся в главе.

3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.1

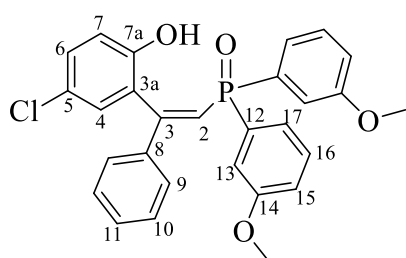
Общий метод синтеза (Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)диарил(диалкил)фосфиноксидов (4)

Раствор хлорфосфорина **3** в бензоле (48%) по каплям прибавлялся к 2.5 экв реактива Гриньяра, приготовленного по стандартной методике в эфире и оставляли преремешиваться на час. После этого гидролизовали водным раствором серной кислоты до слабокислой реакции. В случае выпадения осадка, отфильтровывали и высушивали в результате получая чистый фосфиноксид. В случае растворимого в эфире фосфиноксида, органическую фракцию собирали, осушали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме роторного испарителя. Полученную смесь переосаждали несколько раз в гексане, а затем высушивали в вакууме масляного насоса.



Кори́чнево́е ма́сло, выход 4.56 г (96 %); ИК-спектр (плёнка), ν : 2926, 1881, 1589, 1573, 1495, 1454, 1415, 1378, 1284, 1228, 1125, 1030, 943, 895, 821, 766, 695, 635, 584, 537, 466 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClO}_2\text{P}$: С 70.79; Н 8.49; Cl 7.46; P, 6.52; Обнаружено: С 70.83; Н 8.51; Cl 7.42; P 6.49; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 9.59 (с, 1H, OH), 7.37 – 7.24 (м, 5H, Ar), 7.21 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 7.05 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, H⁷), 6.92 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.38 (д, 1H, $^3J_{\text{PH}} = 18.3$ Гц, H²), 1.76 – 1.44 (м, 6H, PCH_2), 1.36 – 1.17 (м, 30H, CH_2), 0.89 (т, 9H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 155.8, 153.9, 141.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.1$ Гц), 130.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц), 130.0, 129.7, 129.5, 128.6, 127.51, 125.2, 122.43, 119.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 92.3$ Гц), 31.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.9$ Гц), 31.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.5$ Гц), 28.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.0$ Гц), 28.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 69.8$ Гц), 22.6, 21.8, 14.1 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 42.8 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 475.4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) и 457.3 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)

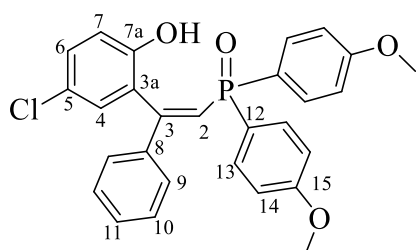
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(3-метоксифенил)фосфиноксид (4н)



[142] Белый порошок, выход 3.83 г (78.1 %); Т. пл.: 163-166 °С; ИК-спектр (KBr), ν : 3072, 2999, 2964, 2832, 2786, 2639, 2601, 1930, 1886, 1801, 1753, 1592, 1483, 1463, 1420, 1329, 1286, 1253, 1238, 1183, 1163, 1112, 1079, 1043, 992, 941, 922, 882, 859, 843, 828, 808, 793, 767, 751, 693, 635, 597, 579, 567, 532, 503, 483, 451, 420 cm^{-1} ;

Рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClO}_4\text{P}$: С, 68.51; Н, 4.93; Cl, 7.22; P, 6.31; Обнаружено С 68.44, Н 4.90, Cl 7.18, P 6.27%; Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 9.49 (с, OH), 7.41 – 7.33 (м, 14H, Ar), 7.31 (д, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 12.8$ Гц, Ar), 7.23 (д, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 12.9$ Гц, Ar), 7.06 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 19.3$ Гц, H²), 7.06 (дд, 1H $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, H⁶), 7.02 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, H⁴), 6.58 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, H⁷), 3.77 (с, 6H, OCH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} 158.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.6$ Гц), 156.2, 153.5, 139.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц), 135.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 90.7$ Гц), 130.6, 129.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.1$ Гц), 129.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.3$ Гц), 128.4, 126.8, 126.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц), 122.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.5$ Гц), 121.7, 121.5, 120.9, 117.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.5$ Гц), 116.6, 115.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.5$ Гц), 55.1 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (243 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{P} 20.3 м.д.; MALDI-MS: 491.1 и 473.1 ($\text{M}^+ - \text{OH}$)

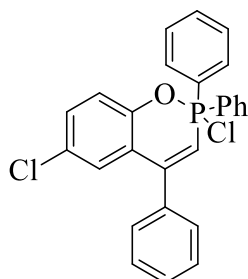
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(4-метоксифенил)фосфиноксид (4о)



[142] Белый порошок, выход 3.77 г (76.8 %). Т. пл.: 175-178 °С. ИК-спектр (KBr), ν cm^{-1} : 3065, 2964, 2836, 2786, 2649, 2051, 1597, 1570, 1504, 1462, 1444, 1418, 1331, 1294, 1283, 1255, 1215, 1184, 1158, 1121, 1104, 1030, 942, 894, 818, 764, 730, 691, 668, 636, 621, 567, 537, 512, 475, 453, 426; Рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClO}_4\text{P}$: С,

68.51; Н, 4.93; Cl, 7.22; P, 6.31; Обнаружено С 68.55, Н 4.95, Cl 7.26, P 6.32%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.55 (дд, 4H, $^3J_{\text{PH}} = 11.4$, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, *o*-Ar-H), 7.33 – 7.23 (м, 5H, Ar), 6.90 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.89 – 6.80 (м, 4H, Ar), 6.85 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.7$ Гц, H²), 6.55 (д, 1H,

$^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, H^7), 3.75 (с, 6H, OCH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{C} 161.4 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 155.6, 153.1, 140.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 132.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.0$), 130.2, 128.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 10.6$), 128.4, 127.9, 126.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.8$ Гц), 126.6, 124.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 112.8$ Гц), 122.2, 121.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 100.6$ Гц), 117.0, 113.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.9$ Гц), 54.9 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 23.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 491.1$ и 473.1 ($\text{M}^+ - \text{OH}$)



2,2,4-трифенил-2,6-дихлор-1,2λ⁵-бензоксафосфорин (6)

Светло-желтый раствор в ТГФ.

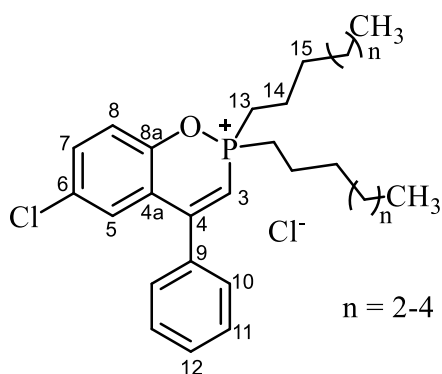
Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, ТГФ, δ_{P} м.д.): -19.79.

Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, ТГФ/ CDCl_3 (4%), δ_{P} м.д.): -11.48.

Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, ТГФ/ CDCl_3 (10%), δ_{P} м.д.): 5.21.

2,2-диалкил(диарил)-4-фенил-6-хлор-бензо[e]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлоридов (5) В соответствии с ранее описанным методом. В атмосфере аргона к раствору 0.5 ммоль фосфиноксида (4) в 2 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.05 мл (0.089 г, 0.75 ммоль) тионилхлорида при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при небольшом нагревании 15 мин., после чего легколетучие компоненты удаляли в вакууме водоструйного насоса (80°C, 20 мм рт. ст.).

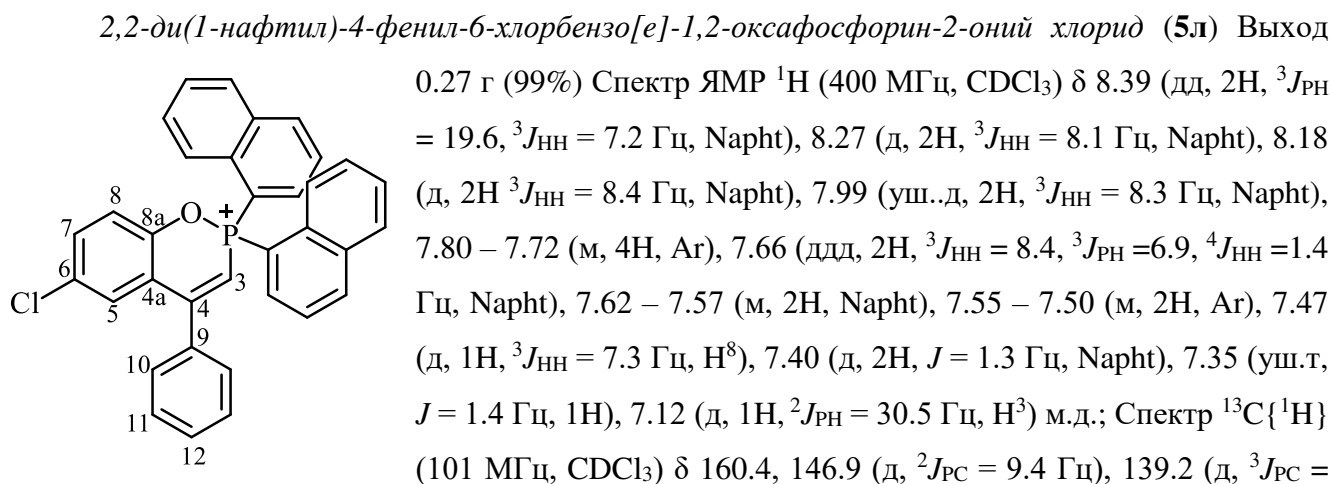
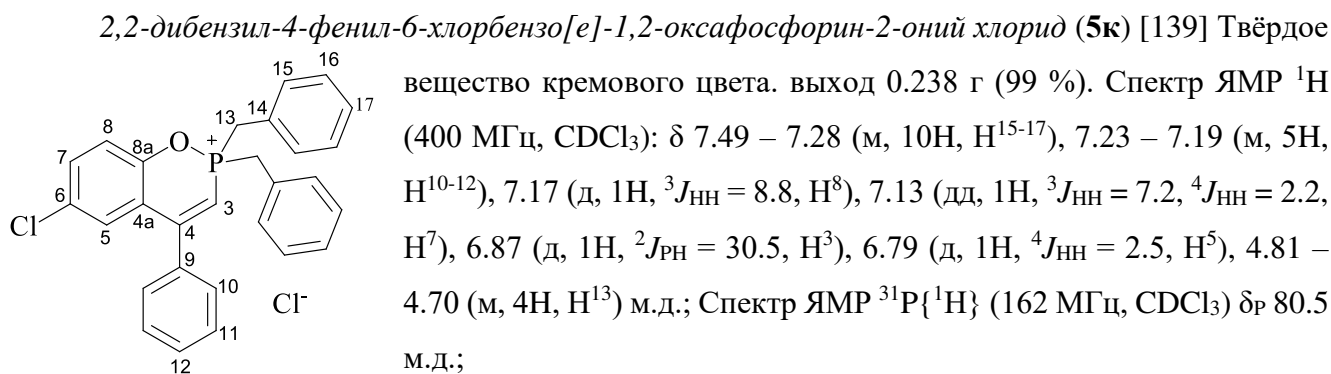
2,2-дигептил-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлорид (5з) Коричневое масло, Выход (99%). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 7.54 – 7.47 (м, 6H, Ar), 7.45 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, H^8), 7.29 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, H^5), 6.96 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 29.5$ Гц, H^3), 3.12 (м, 2H, CH_2), 2.86 – 2.73 (м, 2H, CH_2), 1.81 – 1.59 (м, 4H, CH_2), 1.53 – 1.36 (м, 4H, CH_2), 1.34 – 1.15 (м, 12H, CH_2), 0.83 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (151 МГц, CDCl_3) δ 158.9, 147.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц), 136.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц), 133.2, 131.2, 130.7, 130.2, 129.2, 128.5, 121.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.7$ Гц), 120.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц), 104.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 80.0$ Гц), 31.4, 30.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц), 28.5, 27.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 58.4$ Гц), 22.4 (с, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц), 21.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц), 14.0 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (243 МГц, CDCl_3) δ_{P} 89.6 м.д.



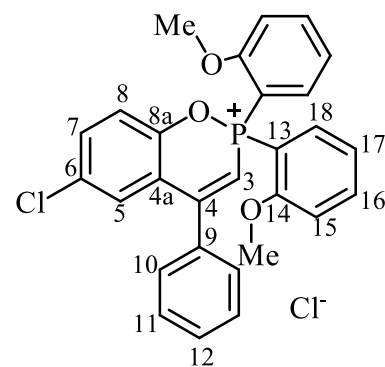
$n = 2-4$

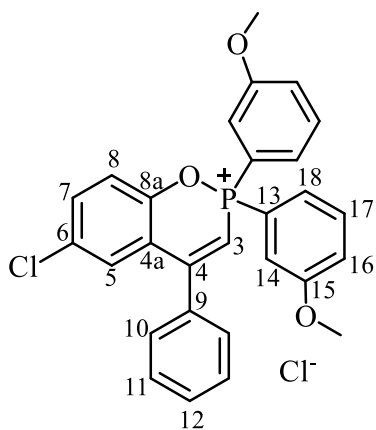
2,2-диоктил-4-фенил-6-хлорбензо[e]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлорид (5и). ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц) 7.49 – 7.37 (м, 6H, Ar), 7.26 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, H^8), 7.22 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, H^5), 6.84 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 29.3$ Гц, H^3), 3.11 – 2.93 (м, 2H, CH_2), 2.82 – 2.61 (м, 2H), 1.78 – 1.64 (м, 2H), 1.63 – 1.52 (м, 4H, CH_2), 1.45 – 1.32 (м, 4H, CH_2), 1.24 – 1.09 (м, 16H, CH_2), 0.76 (т, 6H, $J = 7.0$, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (151 МГц, CDCl_3): $\delta = 159.0$, 147.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 136.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц), 133.3, 131.14, 130.7, 130.1, 129.2, 128.5, 121.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.8$ Гц), 120.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.9$ Гц), 104.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 79.8$ Гц), 31.6, 30.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц), 29.6, 28.8, 27.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 58.2$ Гц), 23.3, 21.0

(д, $^2J_{PC} = 6.0$ Гц), 14.0 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (243 МГц, $CDCl_3$): 89.9 м.д.;



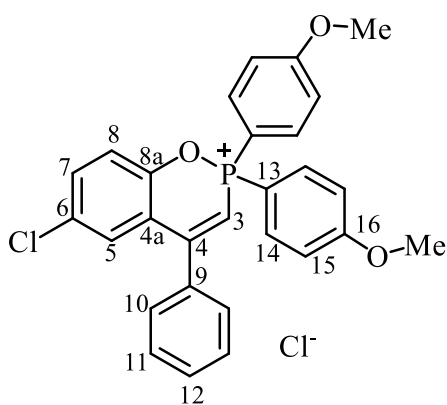
2,2-ди(2-метоксифенил)-4-фенил-6-хлорбензо[е]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлорид (**5м**) [139] Бесцветное твёрдое вещество. выход 0.254 г (99 %). Спектр ЯМР 1H (400 МГц $CDCl_3$) δ 7.84 (дд, 2H, $^3J_{HH} = 7.8$, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, Ar), 7.65 (дд, 2H, $^3J_{PH} = 15.8$, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц, Ar), 7.59 – 7.38 (м, 6H, Ar), 7.34 – 7.17 (м, 5H, Ar), 6.57 (д, 1H, $^2J_{PH} = 29.9$ Гц, H³), 5.65 (д, 2H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц), 3.84 (с, 6H, OCH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_R 54.2 м.д.





2,2-ди(3-метоксифенил)-4-фенил-6-хлорбензо[е]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлорид (**5н**) [142] Твёрдое вещество бежевого цвета. выход 0.254 г (99 %). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.70 – 7.44 (м, 14Н, Ar), 7.38 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H^5), 7.35 – 7.32 (м, 2Н, Ar), 3.90 (с, 6Н, OCH_3) м.д.; Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 160.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 18.4$ Гц), 160.2, 146.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.2$ Гц), 135.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.7$ Гц), 133.9, 131.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.4$ Гц), 131.7, 131.2, 130.4 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.3$ Гц), 129.3, 129.1, 125.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.6$ Гц), 123.3 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 122.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 121.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.3$ Гц), 120.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 109.4$ Гц), 117.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц), 103.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 90.8$ Гц), 56.4 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 55.8 м.д.

2,2-ди(4-метоксифенил)-4-фенил-6-хлорбензо[е]-1,2-оксафосфорин-2-оний хлорид (**5о**)



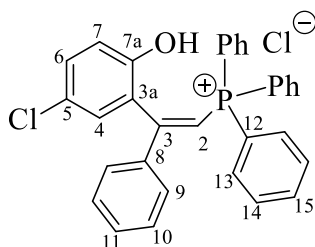
[142] Твёрдое вещество коричневого цвета. выход 0.254 г (99 %). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.89 (уш.дд, 4Н, $^3J_{\text{PH}} = 12.5$, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, Ar), 7.55 (м, 6Н, Ar), 7.47 (м, 1Н, Ar), 7.39 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H^8), 7.32 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, H^5), 7.20 (уш.д, 4Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, Ar), 3.89 (с, 6Н, OCH_3) м.д.; Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 166.5, 159.8, 146.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.2$ Гц), 136.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.6$ Гц), 135.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.8$ Гц), 133.7, 131.4, 131.1, 130.3, 129.3, 129.0, 122.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.5$ Гц), 121.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.2$ Гц), 116.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.7$ Гц), 108.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 119.6$ Гц), 104.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 94.5$ Гц), 56.2 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 54.7 м.д.

Общая методика синтеза (Z)-диарил(диалкил)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)2-фенилэтенил)(алкил(арил))фосфоний хлоридов

В прокаленную двугорлую колбу, снабженную обратным холодильником, хлоркальциевой трубкой, магнитной мешалкой и резиновой септой, в атмосфере аргона помещали магниевую стружку (26 мг, 1.2 ммоль) и 2 мл ТГФ. Соответствующие гелогенпроизводные (1.0 ммоль) добавляли к магниевой стружке при помощи пипетки. После добавления, реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. при кипении ТГФ. Приготовленный реактив Гриньяра добавляли через шприц к раствору 0.5 ммоль соединений (**5**) в ТГФ в атмосфере аргона при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем гидролизовали раствором 0.1 мл соляной кислоты в 10 мл H_2O . Водный слой отделяли на делительной воронке и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли на роторном испарителе (12 мм рт. ст., 60°C). Остаток разделяли при помощи флеш-хроматографии

на сухой колонке [185] с использованием в качестве элюента этилацетата для хроматографирования слабополярных примесей, с последующим элюированием продуктов (PRR') этиловым спиртом. Спиртовую фракцию упаривали в вакууме роторного испарителя (12 мм рт. ст., 60°C), затем сушили в вакууме масляного насоса (5·10⁻² мм рт. ст., 80°C).

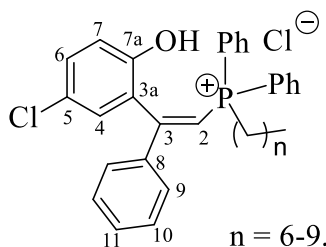
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)трифенилфосфоний хлорид (PPR) [142]



Белый порошок. выход 0.23 (88 %); Т. пл.: 132-135°C; ИК-спектр (KBr), ν : 3415, 3055, 2979, 2928, 2693, 2561, 1976, 1898, 1824, 1585, 1563, 1492, 1438, 1410, 1343, 1282, 1257, 1217, 1189, 1156, 1108, 1027, 998, 943, 881, 822, 769, 748, 719, 689, 634, 615, 586, 541, 512, 448, 410 см⁻¹; Рассчитано для C₃₂H₂₅Cl₂OP: C 72.87, H 4.78, Cl 13.44, P, 5.87; Найдено C 72.92, H 4.83, Cl 13.36, P, 5.82%; Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 10.17 (с, 1H, OH), 7.73 – 7.61 (м, 9H, Ar), 7.61 – 7.54 (м, 6H, Ar), 7.48 – 7.36 (м, 5H, Ar), 7.02 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Гц, H⁷), 6.73 (д, 1H, ²J_{PH} = 18.4 Гц, H²), 6.71 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.8, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁶), 6.48 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁴) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, CDCl₃): δ = 165.3, 153.9, 140.2 (д, ³J_{PC} = 17.5 Гц), 134.7 (д, ⁴J_{PC} = 2.7 Гц), 133.9 (д, ²J_{PC} = 10.4 Гц), 131.1, 130.6, 130.0 (д, ³J_{PC} = 12.9 Гц), 128.9, 128.4, 128.3, 123.3 (д, ³J_{PC} = 6.0 Гц), 122.7, 118.9 (д, ¹J_{PC} = 91.4 Гц), 118.5, 103.3 (д, ¹J_{PC} = 94.8 Гц) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} ЯМР (CDCl₃, 162 МГц): δ р 13.9 м.д.; MALDI-MS: m/z = 491 (M - Cl)⁺.

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)гептилдифенилфосфоний хлорид (PP7).

[142] желтоватый порошок, выход 0.23 г (84%); Т. пл.: 103-105 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3366,



3055, 2954, 2927, 2856, 2691, 2560, 1896, 1601, 1586, 1560, 1493, 1466, 1438, 1408, 1342, 1281, 1255, 1216, 1190, 1157, 1111, 1054, 1030, 997, 944, 888, 824, 767, 747, 689, 633, 586, 538, 495, 416 см⁻¹; Рассчитано для C₃₃H₃₅Cl₂OP: C 72.13, H, 6.42, Cl 12.90, P 5.64; Обнаружено: C 72.15, H 6.39, Cl 12.95, P 5.59%; Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/DMCO-d₆, 400 МГц): δ 10.44 (уш., 1H, OH), 7.73-7.62 (м, 6H, Ar), 7.60-7.52 (м, 4H, Ar), 7.48-7.34 (м, 5H, Ar), 7.28 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Гц, H⁷), 6.86 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.8, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁶), 6.70 (д, 1H, ²J_{PH} = 18.5 Гц, H²), 6.37 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁴), 3.06-2.84 (м, 2H, PCH₂), 1.57-1.37 (м, 4H, CH₂), 1.35-1.07 (м, 8H, CH₂); 0.81 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (DMCO-d₆, 151 МГц): δ = 163.2 (д, ⁴J_{PC} = 1.6 Гц), 154.4, 138.8 (д, J_{PC} = 17.2 Гц), 133.9 (д, ⁴J_{PC} = 2.3 Гц), 132.6 (д, ²J_{PC} = 10.1 Гц), 130.7, 130.3, 129.5 (д, ³J_{PC} = 12.5 Гц), 129.0 (д, ⁴J_{PC} = 1.4 Гц), 128.6, 127.8, 124.4 (д, ³J_{PC} = 7.1 Гц), 121.5, 120.6 (д, ¹J_{PC} = 87.4 Гц), 117.3, 105.3 (д, ¹J_{PC} = 89.9 Гц), 30.9, 29.8 (д, ³J_{PC} = 16.7 Гц), 27.8, 22.3 (д, ¹J_{PC} = 52.9 Гц), 21.9, 21.3 (д, ²J_{PC} = 3.2 Гц), 13.8 м.д.; ³¹P{¹H} ЯМР (CDCl₃/DMCO-d₆, 162 МГц): δ = 15.2 м.д.; MALDI-MS: m/z = 513 (M-Cl)⁺.

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)октилдифенилфосфоний хлорид (PP8)

[140] твёрдое вещество желтого цвета, выход 0.21 г (74%); Т. пл.: 89-91°C; ИК (KBr) $\bar{\nu}$ = 3410,

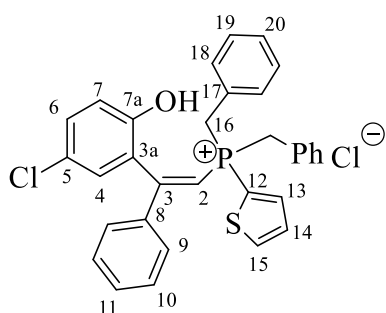
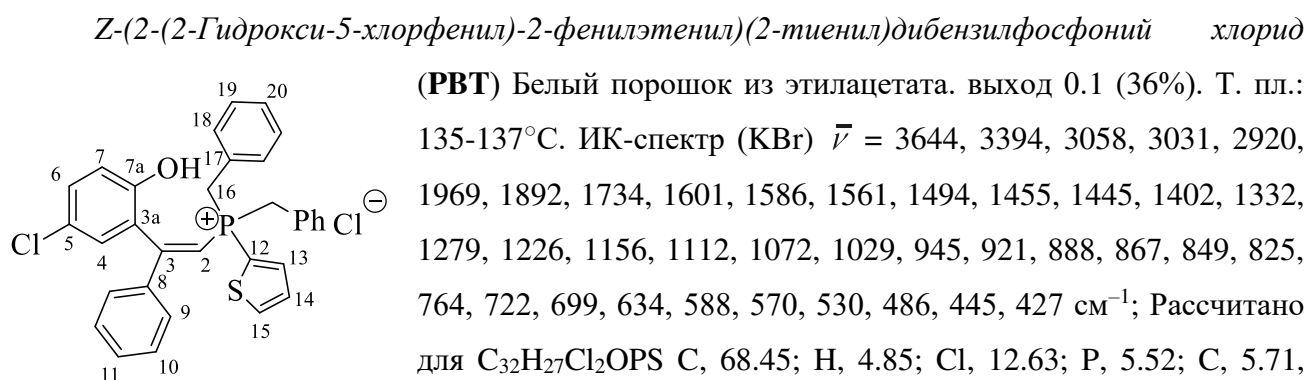
3056, 2927, 2855, 2694, 2563, 1896, 1603, 1587, 1561, 1492, 1438, 1409, 1345, 1281, 128, 1156, 1112, 1031, 998, 945, 885, 847, 824, 748, 690, 634, 617, 538, 495, 414 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{OP}$: С 72.47, Н 6.62, Cl 12.58, Р 5.50; Обнаружено: С 72.50, Н 6.60, Cl 12.56, Р 5.48; Спектр ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$, 600 МГц): $\delta = 7.73\text{--}7.60$ (м, 6H, Ar), 7.58–7.49 (м, 4H, Ar), 7.47–7.34 (м, 5H, Ar), 6.13 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, H^7), 6.84 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H^6), 6.67 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.6$ Гц, H^2), 6.36 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H^4), 3.10–2.93 (м, 2H, PCH_2), 1.56–1.09 (м, 12H, CH_2), 0.82 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMCO-d_6 , 151 МГц): δ 163.2 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.2$ Гц), 156.7, 139.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.5$ Гц), 133.3 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 132.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.6$ Гц), 130.4, 130.3, 129.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.4$ Гц), 128.9 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.1$ Гц), 128.5, 128.0, 124.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.8$ Гц), 122.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 88.7$ Гц), 120.0, 118.3, 105.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 95.5$ Гц), 30.0, 29.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.7$ Гц), 28.3, 28.1, 22.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 57.0$ Гц), 21.9, 21.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц), 13.8 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$, 243 МГц): δ_{P} 15.5 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 527$ (M-Cl^+).

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)ноннилдифенилфосфоний хлорид (**PP9**) [140] бежевое твёрдое вещество, выход 0.23 г (79 %); Т. пл.: 82–85°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ 3400, 3055, 2924, 2853, 2691, 2559, 1896, 1587, 1561, 1492, 1463, 1438, 1407, 1280, 1215, 1186, 1158, 1111, 1028, 997, 945, 884, 824, 747, 690, 632, 494 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{OP}$: С 72.79, Н 6.81, Cl 12.28, Р 5.36; Обнаружено: С 72.75, Н 6.85, Cl 12.25, Р 5.38%; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10.49 (с, 1H, OH), 7.72 – 7.60 (м, 6H, Ar), 7.61 – 7.52 (м, 4H, Ar), 7.49 – 7.38 (м, 5H, Ar), 7.29 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H^7), 6.87 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H^6), 6.60 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.2$ Гц, H^2), 6.37 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^4), 3.12 – 2.99 (м, 2H, PCH_2), 1.56 – 1.40 (м, 4H, CH_2), 1.29 – 1.10 (м, 10H, CH_2), 0.84 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMCO-d_6 , 151 МГц): δ 163.2 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.8$ Гц), 153.7, 138.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.1$ Гц), 134.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 132.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.1$ Гц), 130.8, 130.4, 129.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.4$ Гц), 129.1, 128.6, 127.8, 124.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.2$ Гц), 121.9, 120.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.4$ Гц), 117.5, 105.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 88.3$ Гц), 31.3, 29.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.3$ Гц), 28.6, 28.4, 28.1, 22.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 52.3$ Гц), 22.0, 21.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Гц), 13.8 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 МГц): $\delta = 15.2$ м.д.; MALDI-MS: $m/z = 541$ (M-Cl^+).

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)децилдифенилфосфоний хлорид (**PP10**). [140] бежевый порошок, выход 0.24 г (81 %); Т. пл.: 65–67°C; ИК (KBr) $\bar{\nu} = 3650$, 3392, 3055, 2925, 2853, 2691, 2559, 1973, 1893, 1819, 1770, 1601, 1586, 1560, 1493, 1465, 1438, 1407, 1342, 1280, 1255, 1213, 1190, 1156, 1111, 1030, 997, 971, 944, 887, 845, 824, 767, 747, 688, 633, 585, 538, 493, 409 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{OP}$: С 73.09, Н 6.99, Cl 11.98, Р 5.24; Обнаружено: С 73.12, Н 7.03, Cl 11.95, Р 5.20%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 10.11 (с, 1H, OH), 7.71 – 7.60 (м, 6H, Ar), 7.60 – 7.50 (м, 4H, Ar), 7.47 – 7.34 (м, 5H, Ar), 7.29 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, H^7), 6.85 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^6), 6.66 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.3$ Гц, H^2), 6.36 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^4), 3.08 – 2.95 (м, 2H, PCH_2), 1.46 (с, 4H, CH_2), 1.30 – 1.01 (м, 12H, CH_2), 0.84 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.;

Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 163.2$ (д, $^3J_{\text{PC}} = 1.5$ Гц), 154.0, 138.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.1$ Гц), 134.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц), 132.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.1$ Гц), 130.8, 130.5, 129.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц), 129.2 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.2$ Гц), 128.6, 128.0, 124.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.2$ Гц), 121.8, 120.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.2$ Гц), 117.6, 105.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 89.5$ Гц), 31.2, 29.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.8$ Гц), 28.8, 28.7, 28.6, 28.1, 22.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 52.8$ Гц), 22.0, 21.3 (д, $J_{\text{PC}} = 3.9$ Гц), 13.9 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): $\delta = 15.2$ м.д.; MALDI-MS: $m/z = 555.4$ ($\text{M}-\text{Cl}^-$) $^+$.

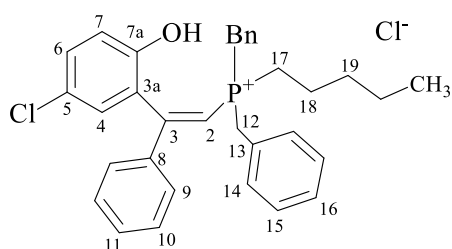
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)додецилдифенилфосфоний хлорид (**РР12**) [142] Светло-бежевый порошок после растирания. выход 0.26 г (72%). Т. пл.: 70-73°C. ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ 3395, 3056, 2924, 2853, 2689, 2565, 2190, 1896, 1828, 1601, 1586, 1560, 1492, 1466, 1438, 1408, 1363, 1282, 1257, 1216, 1192, 1156, 1112, 1030, 997, 944, 924, 885, 825, 747, 689, 634, 586, 538, 494, 413 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{OP}$ С 73.66, Н 7.32, Cl 11.44, P 5.00; Найдено 73.70, Н 7.36, Cl 11.39, P 4.92%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 11.05 (уш.с, 1Н, OH), 7.75-7.50 (м, 10Н, Ph), 7.49-7.34 (м, 5Н, H^{9-11}), 7.28 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, H^7), 6.86 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц H^6), 6.65 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 18.3$ Гц, H^2), 6.36 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц H^4), 3.08-2.94 (м, 2Н, PCH_2), 1.57-0.97 (м, 20Н, CH_2), 0.86 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3): δ 164.8 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.4$ Гц), 154.1, 139.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.9$ Гц), 134.4, 132.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.0$ Гц), 131.1, 130.8, 130.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.0$ Гц), 128.8, 128.8, 128.2, 124.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.3$ Гц), 123.1, 119.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.0$ Гц), 118.9, 103.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 91.1$ Гц), 31.8, 30.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.5$ Гц), 29.5 (наложение двух сигналов), 29.4, 29.2, 29.2, 29.1, 28.9, 23.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 53.2$ Гц), 22.6, 22.3, 14.0 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): $\delta_{\text{P}} = 15.2$ м.д.; MALDI-MS: $m/z = 583.3$ ($\text{M}-\text{Cl}^-$) $^+$



Обнаружено С, 68.58; Н, 4.92; Cl, 12.53; P, 5.45; S, 5.61%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 10.27 (с, 1Н, OH), 7.68 (ддд, 2Н, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, $^4J_{\text{PH}} = 4.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц, H^{11}), 7.49 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H^7), 7.45 – 7.28 (м, 11Н, H^{13-15} , H^{18-20}), 7.27 – 7.20 (м, 4Н, H^{9-10}), 6.99 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^6), 6.97 (ддд, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$, $^4J_{\text{PH}} = 2.4$ Гц, H^{20}), 6.42 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 19.3$ Гц, H^2); 6.39 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^4); 4.33 (т, 4Н $^2J_{\text{PH}} = 14.6$ Гц, H^{16}); 4.32 (т, 4Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.6$ Гц, H^{16}). м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): 11.2 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 525.3$ ($\text{M}-\text{Cl}^-$) $^+$

Z-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)дибензилпентилфосфоний хлорид (**PB5**)

[139] Светло-кремовый порошок. выход 0.236 (86%). Т. пл.: 249-251°C. ИК-спектр (KBr), $\nu =$

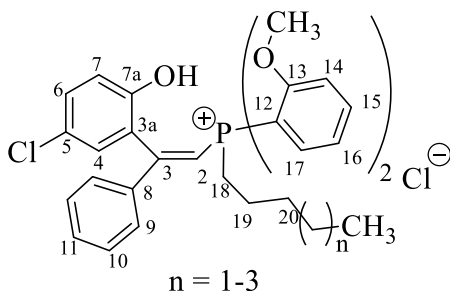


3651, 3060, 3031, 2956, 2928, 2872, 2691, 2555, 1961, 1892, 1814, 1602, 1587, 1568, 1495, 1467, 1455, 1406, 1353, 1279, 1233, 1215, 1155, 1112, 1073, 1030, 1001, 947, 920, 872, 850, 825, 766, 727, 700, 633, 569, 531, 482 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{OP}$: С 72.13, Н 6.42, Cl 12.90, P 5.64; Обнаружено: С

72.08, Н 6.45, Cl 12.85, P 5.70%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 10.39 (с, 1Н, OH), 7.71 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.39-7.33 (м, 1Н, H¹¹), 7.32-7.24 (м, 12Н, Ar), 7.24-7.20 (м, 2Н, Ar), 7.20 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.48 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.31 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 15.2$ Гц, H²), 4.00 (т, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.8$ Гц, H¹²), 3.94 (т, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.8$ Гц, H^{12'}), 1.87-1.74 (м, 2Н, PCH_2), 1.18-0.98 (м, 4Н, CH_2), 0.98-0.88 (м, 2Н, CH_2), 0.73 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, DMSO-d_6) δ_{C} 161.1, 155.2, 139.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.3$ Гц), 130.6, 130.4, 130.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц), 129.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.0$ Гц), 129.1 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$), 128.7, 128.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.3$ Гц), 128.1 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.4$ Гц), 127.3, 125.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.8$ Гц), 121.3, 118.0, 106.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 81.5$ Гц), 32.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.6$ Гц), 28.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.4$ Гц), 20.9 (д, $^4J_{\text{PC}} = 0.7$ Гц), 20.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.2$ Гц), 18.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.9$ Гц), 13.4 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): 20.8 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 513.2$ (M-Cl)⁺

Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(2-метоксифенил)пентилфосфоний

хлорид (**P2An5**) [139] Белый порошок. выход 0.215 г (74%). Т. пл.: 153-156°C; ИК-спектр (KBr)



ν : 3395, 3060, 2955, 2932, 2870, 2699, 2563, 1590, 1576, 1479, 1464, 1433, 1407, 1283, 1252, 1215, 1182, 1167, 1141, 1111, 1086, 1043, 1014, 944, 884, 824, 800, 757, 695, 633, 580, 543, 504 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{P}$: С 68.16, Н 6.07, Cl 12.19, P 5.33; Обнаружено: С 68.07, Н 5.99, Cl 12.21, P 5.35; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 9.90 (с, 1Н, OH) 7.54 (дд, 2Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, H¹⁵), 7.37 (дд, 2Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^3J_{\text{PH}} = 14.6$ Гц, H¹⁷), 7.32-7.23 (м, 5Н, H⁹⁻¹¹), 7.09 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.15 (тд, 2Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H¹⁶), 6.65 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.56 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 18.6$ Гц, H²), 6.38 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$, H⁴), 3.70 (с, 6Н, OCH_3), 2.87-2.75 (м, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.7$ Гц, H¹⁸), 1.39-1.06 (м, 6Н, CH_2), 0.73 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3) δ_{C} 161.3 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.7$ Гц), 160.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.3$ Гц), 153.7 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.3$ Гц), 140.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.3$ Гц), 136.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц), 134.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.8$), 130.3, 130.1, 128.6, 128.1 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.4$ Гц), 127.6, 123.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.8$ Гц), 122.3, 122.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.6$ Гц), 118.0, 111.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.7$ Гц), 105.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 92.3$ Гц), 104.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 93.7$ Гц), 56.0, 32.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.5$ Гц), 22.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц), 22.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 55.3$), 21.7 (д,

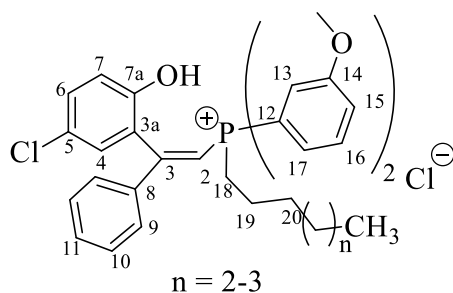
$^4J_{PC}$ 0.6), 13.4 (д, $^5J_{PC}$ 1.5) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 14.5 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 545.3$ (M-Cl) $^+$

Гексил(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(2-метоксифенил)фосфоний хлорид (P2An6) [142] Белый порошок; выход 0.14 г (45%). Т. пл.: 114-117°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3362, 2929, 2859, 2694, 2560, 1590, 1574, 1537, 1479, 1464, 1433, 1408, 1283, 1252, 1216, 1166, 1141, 1111, 1086, 1014, 944, 882, 845, 823, 801, 756, 694, 671, 633, 617, 580, 542, 503, 412$ cm^{-1} ; Рассчитано для $C_{34}H_{37}Cl_2O_3P$: С 68.57, Н 6.26, Cl 11.91, Р 5.20; Обнаружено С 68.52, Н 6.20, Cl 11.97, Р 5.24%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО) δ 7.70 (т, 2H, $^3J_{HH} = 7.9$ Гц, Ar), 7.50 – 7.36 (м, 6H, Ar), 7.18 (дд, 2H, $^3J_{HH} = 8.3$, $^3J_{PH} = 6.0$ Гц, Ar), 7.15 – 7.06 (м, 4H, Ar), 7.10 (д наложился на мультиплет, $^2J_{PH} = 18.0$ Гц, H²), 6.93 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.66 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц, H⁷), 6.52 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.75 (с, 6H, OCH₃), 2.84 – 2.62 (м, 2H, PCH₂), 1.43 – 1.08 (м, 8H, CH₂), 0.80 (т, 3H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, ДМСО) δ_C 161.0, 160.0, 154.0, 139.3 (д, $^3J_{PC} = 17.5$ Гц), 136.5, 134.3 (д, $^2J_{PC} = 7.5$ Гц), 130.3, 130.1, 128.8, 128.7, 127.6, 124.4 (д, $^3J_{PC} = 7.3$ Гц), 121.6 (д, $^3J_{PC} = 12.5$ Гц), 121.3, 117.1, 112.4 (д, $^3J_{PC} = 6.3$ Гц), 106.3 (д, $^1J_{PC} = 91.8$ Гц), 106.2 (д, $^1J_{PC} = 92.3$ Гц), 56.2, 30.3, 29.6 (д, $^3J_{PC} = 17.5$ Гц), 23.1 (д, $^1J_{PC} = 60.4$ Гц), 22.2, 22.1 (д, $^2J_{PC} = 3.4$ Гц), 21.8, 13.8 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, ДМСО) δ_P 14.1 м.д.; ESI-MS: $m/z = 559.3$ (M – Cl) $^+$

(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(2-метоксифенил)октилфосфоний (P2An8) [142] твёрдое вещество жёлтого цвета, выход 0.12 г (40%); Т. пл.: 105-107°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3387, 2925, 2854, 2689, 2560, 1590, 1575, 1479, 1464, 1432, 1407, 1283, 1252, 1215, 1182, 1166, 1141, 1111, 1085, 1043, 1014, 944, 883, 846, 823, 801, 755, 694, 633, 580, 542, 504, 408$ cm^{-1} ; Рассчитано для $C_{36}H_{41}Cl_2O_3P$: С 69.34; Н 6.63; Cl 11.37; Р 4.97; Обнаружено С 69.15; Н 6.55; Cl 11.44; Р 5.02%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.75 (с, 1H, OH), 7.56 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, Ar), 7.54 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, Ar), 7.43 – 7.25 (м, 5H), 7.09 – 7.02 (м, 4H), 7.05 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$ Гц, H⁷), 6.94 (дд, 2H, $^3J_{HH} = 7.8$, $^3J_{PH} = 6.4$ Гц, Ar), 6.65 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.9$, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, H⁶), 6.53 (д, $^2J_{PH} = 18.7$ Гц, 1H), 6.41 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.71 (с, 6H, OCH₃), 2.88 – 2.76 (м, 2H, PCH₂), 1.40 – 1.23 (м, 4H, CH₂), 1.22 – 1.03 (м, 8H, CH₂), 0.77 (т, 3H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, $CDCl_3$) δ_C 161.2, 160.9, 153.6, 140.0 (д, $^3J_{PC} = 17.2$ Гц), 136.6, 134.4 (д, $^2J_{PC} = 7.5$ Гц), 130.3, 130.2, 128.6, 128.2, 127.6, 123.8 (д, $^3J_{PC} = 6.9$ Гц), 122.3, 122.0 (д, $^3J_{PC} = 12.6$ Гц), 117.9, 111.8 (д, $^3J_{PC} = 6.4$ Гц), 105.2 (д, $^1J_{PC} = 92.1$ Гц), 104.5 (д, $^1J_{PC} = 93.8$ Гц), 56.0, 31.4, 30.3 (д, $^3J_{PC} = 16.4$ Гц), 28.6 (наложение двух сигналов), 22.7 (д, $^2J_{PC} = 4.2$ Гц), 22.4 (д, $^1J_{PC} = 55.6$ Гц), 22.4, 13.9 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 14.5 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 587.2$ (M – Cl) $^+$

Гексил(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(3-метоксифенил)фосфоний

хлорид (**P3An6**). [142] Бежевый порошок, выход 0.24 г (81 %); Т. пл.: 99-102°C; ИК-спектр (KBr)



$\bar{\nu} = 3424, 3007, 2929, 2859, 1593, 1576, 1486, 1464, 1445, 1410, 1332, 1289, 1254, 1185, 1112, 1032, 990, 945, 922, 825, 768, 730, 687, 635, 561, 473, 415 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{P}$: C 68.57, H 6.26, Cl 11.91, P 5.20; Обнаружено 68.68, H 6.30, Cl 11.93, P 5.17%; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.87 (с, 1H, OH), 7.44 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0, ^4J_{\text{PH}} = 4.4$ Гц, Ar), 7.25 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} =$

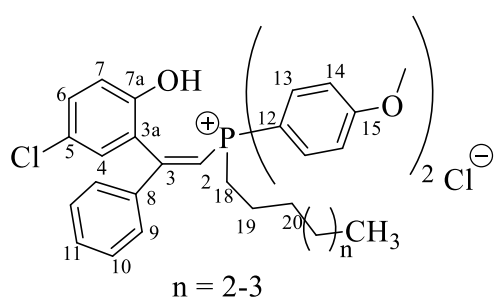
8.8 Гц, H⁷), 7.40 – 7.23 (м, 5H, Ar), 7.21 – 7.08 (м, 4H, Ar), 6.98 (дд вырожденный в тд, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 14.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.8, ^4J_{\text{HH}} = 2.0$, Ar), 6.81 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8, ^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.70 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.4$ Гц), 6.30 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.77 (с, 6H, OCH₃), 2.99 – 2.78 (м, 2H, PCH₂), 1.50 – 1.32 (м, 4H, CH₂), 1.19 – 1.04 (м, 4H, CH₂), 0.73 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 164.5, 160.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.8$ Гц), 153.5, 139.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.9$ Гц), 131.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.8$ Гц), 131.0, 130.4, 128.7, 128.7, 128.0, 124.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.4$ Гц), 124.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.5$ Гц), 123.1, 120.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 88.1$ Гц), 119.7, 118.5, 117.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 11.2$ Гц), 103.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 91.4$ Гц), 30.9, 29.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц), 22.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 52.6$ Гц), 22.1, 22.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.3$ Гц), 13.8 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 16.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 559.8$ (M – Cl)⁺

(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(3-метоксифенил)октилфосфоний

хлорид (**P3An8**). [142] бежевый порошок, выход 0.21 (68%); Т. пл.: 83-85°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$

$= 3387, 2926, 2854, 2690, 2559, 1590, 1576, 1479, 1464, 1433, 1407, 1377, 1283, 1252, 1215, 1183, 1167, 1141, 1111, 1085, 1043, 1014, 944, 924, 883, 846, 823, 801, 755, 729, 694, 634, 580, 543, 504, 483, 406 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{P}$: C 69.34; H 6.63; Cl 11.37; P 4.97; Обнаружено C 69.40; H 6.68; Cl 11.35; P 4.90%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 10.49 (с, 1H, OH), 7.50 – 7.40 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.27 (м, 6H, Ar), 7.16 (дд, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 11.6, ^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, Ar), 7.11 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, Ar), 6.99 (уш.д, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 14.1$ Гц, Ar), 6.82 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8, ^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H⁶), 6.63 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.4$ Гц), 6.30 (м, 1H, H⁴), 3.79 (с, 6H, OCH₃), 3.07 – 2.72 (м, 2H, PCH₂), 1.53 – 1.34 (м, 4H, CH₂), 1.23 – 1.03 (м, 8H, CH₂), 0.76 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 164.7, 160.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.8$ Гц), 154.0, 139.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.0$ Гц), 131.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.7$ Гц), 131.1, 130.7, 128.8, 128.8, 128.2, 124.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.3$ Гц), 124.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.4$ Гц), 123.1, 120.5 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.3$ Гц), 119.8, 118.8, 117.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 11.1$ Гц), 103.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 91.7$ Гц), 31.6, 30.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 28.9, 28.8, 22.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 55.7$ Гц), 22.5, 22.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.8$ Гц), 14.0 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 15.5 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 587.2$ (M – Cl)⁺

Гексил(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)бис(4-метоксифенил) фосфоний хлорид (P4An6). [142] бежевый порошок, выход 0.25 (83%); Т. пл.: 114-117°C; ИК-спектр (KBr)

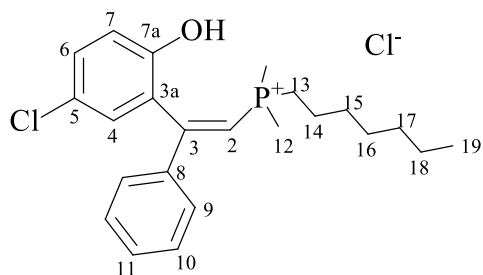


$\bar{\nu} = 2930, 2697, 2563, 2190, 1596, 1568, 1504, 1461, 1444, 1409, 1299, 1265, 1184, 1114, 1022, 944, 922, 886, 825, 766, 728, 694, 633, 536, 420 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $C_{34}H_{37}Cl_2O_3P$: С 68.57, Н 6.26, Cl 11.91, Р 5.20; Обнаружено С 68.47, Н 6.19, Cl 11.88, Р 5.21%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.03 (с, 1H, OH), 7.49 (дд, 4H, $^3J_{PH} = 12.0, ^3J_{HH} = 8.8$ Гц, Ar),

7.40 – 7.23 (м, 6H, Ar), 7.00 (дд, 4H, $^3J_{HH} = 8.9, ^4J_{PH} = 2.6$ Гц, Ar), 6.80 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8, ^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.69 (д, 1H, $^2J_{PH} = 18.4$ Гц, H²), 6.29 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.82 (с, 6H, OCH₃), 2.88 – 2.66 (м, 2H, PCH₂), 1.51 – 1.28 (м, 4H, CH₂), 1.26 – 1.03 (м, 4H, CH₂), 0.75 (т, 3H, $^3J_{HH} = 6.9$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, $CDCl_3$) δ_C 163.7 (д, $^4J_{PC} = 2.9$ Гц), 163.4 (уш.с), 153.1, 138.7 (д, $^3J_{PC} = 16.7$ Гц), 134.2 (д, $^2J_{PC} = 11.4$ Гц), 130.5, 129.7, 128.3 (уш.с), 128.3, 127.5, 123.9 (д, $^3J_{PC} = 6.7$ Гц), 122.8, 118.1, 115.4 (д, $^3J_{PC} = 13.5$ Гц), 108.6 (д, $^1J_{PC} = 93.2$ Гц), 105.1 (д, $^1J_{PC} = 91.4$ Гц), 30.6, 29.7 (д, $^3J_{PC} = 15.9$ Гц), 23.7 (д, $^1J_{PC} = 54.8$ Гц), 21.8, 21.7 (д, $^2J_{PC} = 3.8$ Гц), 13.5 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 13.6 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 559.9$ (M – Cl)⁺.

(Z)-(2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)ди(4-метоксифенил)октилфосфоний хлорид (P4An8). [142] бежевый порошок, выход 0.25 (80%); Т. пл.: 105-108°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3408, 3109, 2928, 2855, 2697, 2564, 1595, 1568, 1504, 1462, 1444, 1409, 1336, 1298, 1265, 1220, 1184, 1156, 1114, 1024, 944, 923, 886, 825, 763, 728, 695, 670, 633, 537, 505, 463, 421 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $C_{36}H_{41}Cl_2O_3P$: С 69.34; Н 6.63; Cl 11.37; Р 4.97; Обнаружено С 69.35; Н 6.67; Cl 11.32; Р 5.03%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.08 (с, 1H, OH), 7.46 (дд, 4H, $^3J_{PH} = 12.0, ^3J_{HH} = 8.8$ Гц, Ar), 7.37 – 7.16 (м, 6H, Ar), 6.98 (дд, 4H, $^3J_{HH} = 8.9, ^4J_{PH} = 2.4$ Гц, Ar), 6.78 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8, ^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.68 (д, 1H, $^2J_{PH} = 18.4$ Гц, H²), 6.27 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.79 (с, 6H, OCH₃), 2.82 – 2.64 (м, 2H, PCH₂), 1.47 – 1.23 (м, 4H, CH₂), 1.19 – 1.00 (м, 8H, CH₂), 0.74 (т, 3H, $^3J_{HH} = 6.9$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, $CDCl_3$) δ_C 164.0 (д, $^4J_{PC} = 2.6$ Гц), 163.7 (д, $^4J_{PC} = 1.5$ Гц), 153.4, 139.2 (д, $^3J_{PC} = 16.7$ Гц), 134.4 (д, $^2J_{PC} = 11.4$ Гц), 130.7, 130.0, 128.6, 128.5, 127.8, 124.1 (д, $^3J_{PC} = 6.5$ Гц), 123.0, 118.4, 115.7 (д, $^3J_{PC} = 13.6$ Гц), 108.8 (д, $^1J_{PC} = 95.2$ Гц), 105.2 (д, $^1J_{PC} = 91.7$ Гц), 55.7, 31.4, 30.2 (д, $^3J_{PC} = 15.8$ Гц), 28.7 (д, $^2J_{PC} = 5.2$ Гц), 28.6, 23.8 (д, $^1J_{PC} = 54.8$ Гц), 22.3, 22.0 (д, $^4J_{PC} = 3.6$ Гц), 13.8 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 14.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 587.2$ (M – Cl)⁺.

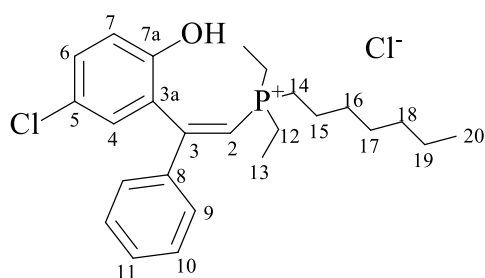
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)диметилпентилфосфоний хлорид (P15).



[139] Светло-коричневый порошок. выход 0.19 г (94%). Т. пл.: 161-164°C. ИК-спектр (KBr), ν : 3392, 2959, 2930, 2872, 2705, 2572, 1610, 1567, 1494, 1448, 1409, 1279, 1255, 1218, 1156, 1112, 1059, 1030, 970, 926, 874, 824, 771, 691, 671, 644, 618, 578, 532, 486, 469 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{OP}$: С 63.48; Н 6.85; Cl 17.84; Р 7.80; Обнаружено: С 63.55; Н 6.92;

Cl 17.80; Р 7.68; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.44-7.28 (м, 3H, H⁹⁻¹¹), 7.26-7.13 (м, 2H, H⁹⁻¹¹), 7.23 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.85 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.72 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 17.9$ Гц, H²), 2.16 (м, 2H, H¹³), 1.79 (дс, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 13.8$ Гц, H¹²), 1.44-1.21 (м, 6H, CH₂), 0.86 (т, 3H, $^2J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CDCl}_3$ (20%)) δ_{C} 164.0, 151.8 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.0$ Гц), 137.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.5$ Гц), 132.6, 132.5, 130.2 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.5$ Гц), 129.6, 127.8, 127.2, 125.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.1$ Гц), 118.7, 105.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 88.2$ Гц), 32.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.8$ Гц), 25.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 53.2$ Гц), 22.1, 21.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 13.1, 8.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 57.3$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 20.6 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 361.2$ (M - Cl)⁺.

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)пентилдиэтилфосфоний хлорид (P25).

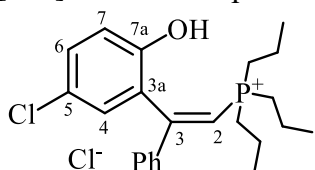


Охристый порошок. выход 0.174 г (82%). Т.пл.: 182-183°C; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 10.15 (уш.с, 1H, OH), 7.64 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 7.52-7.38 (м, 2H, H⁹⁻¹¹), 7.38-7.27 (м, 3H, H⁹⁻¹¹), 7.20 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.82 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.57 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 16.1$ Гц, H²), 3.06-2.84 (м, 4H, H¹²), 1.48-1.33 (м,

2H, H¹⁴), 1.33-1.17 (м, 6H, CH₂), 1.11 (тд, 6H, $^3J_{\text{PH}} = 18.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, H¹³), 0.81 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, H²²) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3) δ_{C} 162.2, 153.7, 138.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.4$ Гц), 130.8, 130.5, 129.0, 128.7, 127.9, 125.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц), 123.9, 119.0, 104.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 81.9$), 32.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.3$ Гц), 22.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 51.9$ Гц), 21.9, 19.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.2$ Гц), 14.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 50.6$ Гц), 13.7 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 28.05 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 389$ (M - Cl)⁺

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)трипропилфосфоний хлорид (P333)

[141] Белесый порошок, выход 0.195 г (92%), Т.пл.: 172-173°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3413, 3032, 2968, 2935, 2875, 2685, 2542, 1604, 1586, 1570, 1494, 1446, 1407, 1345, 1280, 1232, 1205, 1156, 1112, 1077, 1053, 1031, 947, 889, 858, 828, 751, 694, 662, 631, 532, 502, 474, 418, 402$ cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{OP}$: С,



64.94; Н, 7.35; Cl, 16.67; Р, 7.28; Обнаружено: С, 64.90; Н, 7.37; Cl, 16.65; Р, 7.34%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 10.54 (с, 1H, OH), 7.79 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.49 - 7.31 (м, 5H, Ar), 7.26 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.81 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.23 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 16.7$

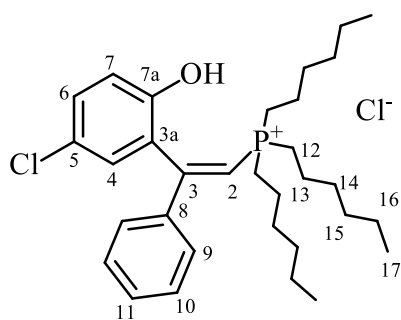
Гц, Н²), 2.20 – 2.07 (м, 6Н, РСН₂), 1.63 – 1.45 (м, 6Н, СН₂), 1.03 (тд, 9Н, ³J_{НН} = 7.3 Гц, ⁴J_{РН} = 1.6 Гц, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³С{¹Н} (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_С 160.7, 155.4, 138.7 (д, ³J_{РС} = 16.6 Гц), 130.6, 130.3, 129.2 (д, ⁴J_{РС} = 1.8 Гц), 128.6, 127.4, 125.6 (д, ³J_{РС} = 6.5 Гц), 121.3, 118.3, 106.5 (д, ¹J_{РС} = 80.4 Гц), 21.8 (д, ¹J_{РС} = 49.5 Гц), 15.1 (д, ³J_{РС} = 17.3 Гц), 14.9 (д, ²J_{РС} = 4.0 Гц) м.д.; ЯМР ³¹Р{¹Н} (162 МГц, CDCl₃) δ_Р 23.6 м.д.; MALDI-MS: *m/z* = 389.0 (М-Cl)⁺

Трибутил(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)фосфоний хлорид (P444)
[141] Бежевое твёрдое вещество, выход 0.173 г (74%). Т.пл.: 228-230°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3414, 3061, 2961, 2931, 2873, 2691, 1609, 1565, 1495, 1465, 1448, 1408, 1351, 1280, 1216, 1156, 1113, 1055, 1030, 948, 908, 826, 771, 691, 674, 644, 618, 534, 470, 418 см⁻¹; Рассчитано C₂₆H₃₇Cl₂OP: С, 66.81; Н, 7.98; Cl, 15.17; Р, 6.63; Обнаружено: С, 66.85; Н, 8.00; Cl, 15.15; Р, 6.59%; Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃/ДМСО-*d*₆) δ 7.47 – 7.35 (м, 5Н, Ar), 7.29 (дд, 1Н, ³J_{НН} = 8.8 Гц, ⁴J_{НН} = 2.5 Гц, Н⁶), 7.25 (д, 1Н, ³J_{НН} = 8.7 Гц, Н⁷), 6.96 (д, 1Н, ⁴J_{НН} = 2.5 Гц, Н⁴), 6.64 (д, 1Н, ²J_{РН} = 16.2 Гц, Н²), 2.19 – 2.06 (м, 6Н, РСН₂), 1.55 – 1.36 (м, 12Н, СН₂), 0.93 (т, 9Н, ³J_{НН} = 7.2 Гц, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³С{¹Н} (101 МГц, CDCl₃/ДМСО-*d*₆) δ_С 160.9, 152.9, 137.6 (д, ³J_{РС} = 16.5 Гц), 129.9, 129.8, 128.1, 127.7, 126.7, 124.4 (д, ³J_{РС} = 6.3 Гц), 122.7, 117.5, 104.6 (д, ¹J_{РС} = 81.3 Гц), 22.7 (д, ³J_{РС} = 16.2 Гц), 22.5 (д, ²J_{РС} = 4.4 Гц), 19.3 (д, ¹J_{РС} = 49.9 Гц), 12.36 м.д.; Спектр ЯМР ³¹Р{¹Н} (162 МГц, CDCl₃) δ_Р 25.8 м.д.; MALDI-MS: *m/z* = 431.2 (М-Cl)⁺

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)трипентилфосфоний хлорид (P555)
[141] Бежевое твёрдое вещество 0.196 г (77%), Т.пл.: 142-144 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3430, 2957, 2929, 2870, 2690, 2565, 1664, 1603, 1587, 1570, 1494, 1466, 1446, 1407, 1380, 1282, 1257, 1217, 1156, 1109, 1032, 998, 955, 887, 849, 827, 770, 721, 692, 634, 568, 533, 501 см⁻¹; Рассчитано C₂₉H₄₃Cl₂OP: С, 68.36; Н, 8.51; Cl, 13.91; Р, 6.08; Обнаружено: С, 68.36; Н, 8.54; Cl, 13.89; Р, 6.06%; ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃) δ 7.68 (д, 1Н, ³J_{НН} = 8.9 Гц, Н⁷), 7.39 – 7.25 (м, 5Н, Ar), 7.15 (дд, 1Н, ³J_{НН} = 8.8 Гц, ⁴J_{НН} = 2.6 Гц, Н⁶), 6.76 (д, 1Н, ⁴J_{НН} = 2.6 Гц, Н⁴), 6.33 (д, 1Н, ²J_{РН} = 16.4 Гц, Н²), 2.23 – 2.00 (м, 6Н, РСН₂), 1.50 – 1.34 (м, 6Н, СН₂), 1.33 – 1.17 (м, 12Н, СН₂), 0.81 (т, 9Н, ³J_{НН} = 7.0 Гц, СН₃) м.д.; ЯМР ¹³С{¹Н} (101 МГц, CDCl₃) δ 162.0, 154.3, 139.4 (д, ³J_{РС} = 16.8 Гц), 130.9, 130.6, 129.1, 128.7, 128.0, 125.2 (д, ³J_{РС} = 5.9 Гц), 123.6, 119.3, 104.8 (д, ¹J_{РС} = 82.5 Гц), 32.6 (д, ³J_{РС} = 15.2 Гц), 21.9, 21.7 (д, ²J_{РС} = 4.5 Гц), 20.5 (д, ¹J_{РС} = 49.7 Гц), 13.7 м.д.; Спектр ЯМР ³¹Р{¹Н} (162 МГц, CDCl₃) δ_Р 24.7 м.д.; MALDI-MS: *m/z* = 473.7 (М-Cl)⁺

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)тригексилфосфоний хлорид (**P666**)

[141] Светло-коричневое вещество, выход 0.242 г (88%), Т.пл.: 123-125°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ =



3422, 2956, 2928, 2858, 2691, 2563, 1604, 1588, 1571, 1494, 1466, 1407, 1378, 1282, 1215, 1155, 1111, 1033, 987, 945, 888, 826, 771, 718, 693, 633, 608, 566, 534 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{OP}$: С, 69.68; Н, 8.95; Cl, 12.85; Р, 5.62; Обнаружено: С, 69.74; Н, 8.98; Cl, 12.80; Р, 5.59%; Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 9.88 (с, 1Н, OH), 7.74 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.39 – 7.24 (м, 5Н, Ar), 7.14 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.79 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H⁴), 6.42 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 16.3$ Гц, H²), 2.12 (м, 6Н, PCH_2), 1.46 – 1.37 (м, 6Н, CH_2), 1.37 – 1.27 (м, 6Н, CH_2), 1.24 – 1.15 (м, 12Н, CH_2), 0.80 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 159.5, 151.8, 137.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.7$ Гц), 128.8, 128.3, 126.8, 126.3, 125.7, 122.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.2$ Гц), 121.5, 117.0, 102.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 83.2$ Гц), 28.6, 27.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц), 19.8, 19.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 18.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.9$ Гц), 11.4 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 24.7 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 515.4$ (M-Cl)⁺

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)тригептилфосфоний хлорид (**P777**) [141]

Светло-коричневое твёрдое вещество, выход 0.220 г (74 %), Т.пл.: 110-113°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$

= 3422, 2956, 2928, 2856, 2690, 2690, 2567, 1588, 1571, 1494, 1466, 1408, 1378, 1282, 1213, 1155, 1112, 1031, 891, 827, 770, 720, 693, 633, 534 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{Cl}_2\text{OP}$: С, 70.81; Н, 9.34; Cl, 11.94; Р, 5.22; Обнаружено: С, 70.88; Н, 9.42; Cl, 11.87; Р, 5.18%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, C_6D_6) δ 8.21 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H⁷), 7.61 (уш.д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H⁶), 7.15 – 7.10 (м, 5Н, Ar), 6.93 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 15.2$ Гц, H²), 6.88 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, H⁴), 2.46 – 2.36 (м, 6Н, PCH_2), 1.52 – 1.23 (м, 30Н, CH_2), 0.96 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 161.6, 153.8, 138.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.4$ Гц), 136.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц), 130.6, 130.4, 128.4, 127.6, 125.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.8$ Гц), 123.4, 118.7, 104.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 81.7$ Гц), 31.1, 30.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.4$ Гц), 28.2, 22.1, 21.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Гц), 20.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.6$ Гц), 13.6 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 24.9 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 557.6$ (M-Cl)⁺

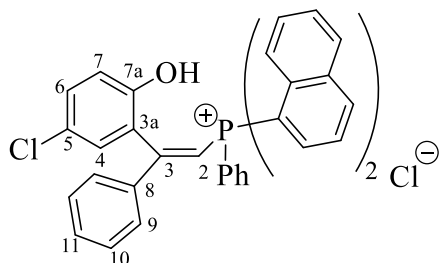
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)триоктилфосфоний хлорид (**P888**) [141]

Красно-коричневое твёрдое вещество, выход 0.216 г (68 %), Т.пл.: 127-129°C; ИК-спектр (KBr)

$\bar{\nu}$ = 3430, 2955, 2926, 2855, 2695, 2570, 1718, 1606, 1588, 1573, 1495, 1467, 1408, 1377, 1280, 1233, 1156, 1112, 1083, 1033, 948, 888, 856, 827, 773, 722, 691, 629, 578, 534, 503, 413 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{Cl}_2\text{OP}$: С, 71.79; Н, 9.67; Cl, 11.15; Р, 4.87; Обнаружено: С, 71.83; Н, 9.64; Cl, 11.13; Р, 4.90%; Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ 7.67 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 7.41 – 7.27 (м, 5Н, Ar), 7.18 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H⁶), 6.79 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.27 (д, 1Н, $^2J_{\text{PH}} = 16.5$ Гц, H²), 2.17 – 2.07 (м, 6Н, PCH_2), 1.47 – 1.37 (м, 6Н, CH_2), 1.37 – 1.27 (м, 6Н, CH_2), 1.26 – 1.15 (м, 24Н, CH_2), 0.83 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (151 МГц, CDCl_3) δ_{C} 162.0, 154.1,

139.8 (д, $^3J_{PC} = 16.6$ Гц), 131.2, 130.9, 129.3, 128.9, 128.2, 125.2 (д, $^3J_{PC} = 5.7$ Гц), 124.1, 119.4, 104.8 (д, $^1J_{PC} = 82.7$ Гц), 31.7, 30.7 (д, $^3J_{PC} = 14.9$ Гц), 29.0, 29.0, 22.6, 22.2 (д, $^2J_{PC} = 4.0$ Гц), 20.7 (д, $^1J_{PC} = 49.6$ Гц), 14.07 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 24.6 м.д.; ESI-MS: $m/z = 599.6$ ($M-Cl$) $^+$

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)ди(1-нафтил)фенилфосфоний хлорид (**PNP**) [142] светло-бежевый порошок, выход 0.11 (36%); Т.пл.: 212-215°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} =$



3410, 3054, 2924, 2681, 2555, 1599, 1559, 1507, 1490, 1438, 1405, 1363, 1337, 1281, 1211, 1150, 1110, 1052, 1028, 999, 983, 943, 882, 834, 801, 769, 692, 673, 661, 635, 617, 548, 525, 477, 438 cm^{-1} ; Рассчитано $C_{40}H_{29}Cl_2OP$: C 75.56, H 4.66, Cl 11.30, P 4.94; Обнаружено: C 75.72, H 4.65, Cl 11.37, P 4.89% Спектр

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.16 (д, 2H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, Ar), 7.94 (д, 2H, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц, Ar), 7.73 – 7.63 (м, 2H, Ar), 7.55 (м, 2H, Ar), 7.48 – 7.40 (м, 5H, Ar), 7.39 – 7.32 (м, 4H, Ar), 7.31 – 7.27 (м, 7H, Ar), 7.01 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, H⁷), 6.97 (д, 1H, $^2J_{PH} = 18.1$ Гц, H²), 6.43 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$, $^4J_{HH} = 2.7$ Гц, H⁶), 5.65 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.2$ Гц, H⁴) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (126 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C 164.0, 153.8, 140.7 (д, $^3J_{PC} = 18.3$ Гц), 138.7 (д, $^2J_{PC} = 9.3$ Гц), 137.5, 134.9, 134.2 (д, $^2J_{PC} = 10.4$ Гц), 132.4 (д, $^2J_{PC} = 9.2$ Гц), 131.6, 130.9, 130.7 (д, $^2J_{PC} = 7.6$ Гц), 130.5, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.7, 127.9, 126.2 (д, $^3J_{PC} = 15.3$ Гц), 125.7, 124.0 (д, $^3J_{PC} = 6.4$ Гц), 122.0, 121.3 (уш.д, $^1J_{PC} \sim 90.2$ Гц), 116.9, 113.7 (д, $^1J_{PC} = 101.3$ Гц), 106.9 (д, $^1J_{PC} = 91.2$ Гц); Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 14.8 м.д.; ESI-MS: $m/z = 591.3$ ($M - Cl$) $^+$

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)трипропилфосфоний бромид (**P333.Br**) [141] Получен в соответствии с общей процедурой, но гидролиз проводился HBr вместо HCl . В ЯМР спектрах нет принципиальных различий с **P333** хлоридом, различающиеся характеристики приведены ниже; Твёрдое кристаллическое вещество белого цвета. Т.пл.: 183-185°C; Рассчитано: $C_{23}H_{31}BrClOP$: C, 58.80; H, 6.65; Br, 17.01; Cl, 7.55; P, 6.59; Обнаружено: C, 58.75; H, 6.67; Br, 17.10; Cl, 7.49; P, 6.63 %.

Получение 2-этокси-4,5-бензо-1,2-оксафосфолен-2-оксида (9a). Раствор 20 г (0.161 моль) *o*-гидроксibenзилового спирта и 26.8 г (0.161 моль) $(EtO)_3P$ в 40 мл толуола нагревали при кипении в течение 12 ч. Растворитель удаляли перегонкой, высушивали в вакууме водоструйного насоса (20 мм рт. ст., 80 °C). Полученное масло перегоняли (0.03 мм рт. ст., 113-116 °C). Прозрачное бесцветное масло. выход 24.23 г (76 %). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (243 МГц, $CDCl_3$, δ_P м.д.): 45.7. Основные характеристики совпадают с ранее описанными [186].

2-хлор-4,5-бензо-1,2-оксафосфолен-2-оксид **10a**. [56] В атмосфере аргона к смеси $NaBr$ (3.12 г, 30 ммоль) и оксафосфолена **9a** (5 г, 25.3 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (20 мл) прибавили $TMSCl$ (3.3 мл, 3.84 г, 30 ммоль) и перемешивали без нагрева 2 ч. Смесь гидролизовали водой (5 мл) и

проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой осушали Na_2SO_4 , и упаривали в вакууме роторного растворителя после фильтрации. Затем осадок растворяли в тионилхлориде SOCl_2 (7.14 мл, 11.7 г, 60 ммоль) и кипятили 10 ч. Непрореагировавший тионилхлорид удаляли в вакууме и остаток перегоняли ($148\text{--}150^\circ\text{C}$, $3.5\text{--}3.7$ мбар). Продукт **11a** – желтоватое масло, которое затвердевает при стоянии. Выход 2.86 г (60%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц) δ : 7.39 (т, 1H, $J = 8.0$ Гц, H^7), 7.34 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H^8), 7.21 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H^6), 7.18 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, H^5), 3.64 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.4$ Гц, $J_{\text{PH}} = 13.9$ Гц, $\text{CH}_2^{(\text{A})}$), 3.52 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.4$ Гц, $J_{\text{PH}} = 14.2$ Гц, $\text{CH}_2^{(\text{B})}$) м.д.; Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (CDCl_3 , 101 МГц) δ : 152.2 (д, $J_{\text{PC}} = 12.3$ Гц, $\text{C}^{8\text{a}}$), 129.9 (с, C^7), 127.4 (д, $J_{\text{PC}} = 20.2$ Гц, C^5), 124.7 (д, $J_{\text{PC}} = 1.4$ Гц, C^6), 121.8 (д, $J_{\text{PC}} = 4.9$ Гц, $\text{C}^{4\text{A}}$), 113.9 (д, $J_{\text{PC}} = 12.9$ Гц, C^8), 33.4 (д, $J_{\text{PC}} = 104.3$ Гц, CH_2) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P { ^1H } (CDCl_3 , 202.4 МГц) δ : 56.5 м.д.;

Синтез исходных диалкил(диарил)-(2-гидроксибензил)фосфиноксидов (13). Получены по реакции 1 г (0.005 моль) хлорфосфола (**10**) с раствором реактива Гриньяра, приготовленного по стандартной методике из 12.6 ммоль алкил(арил)бромидов и 0.31 г (0.013 ммоль) магния в 9 мл ТГФ.

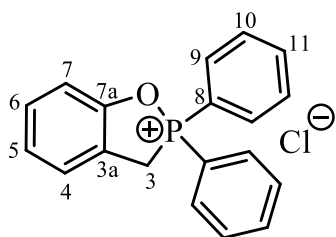
(2-Гидроксибензил)дифенилфосфиноксид (**13a**). Белый порошок. выход 1.47 г (97 %). Т. пл.: $153\text{--}154^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^{31}P { ^1H } (162 МГц, DMSO-d_6 , δ_{P} м.д.): 39.0. Основные характеристики совпадают с ранее описанными [187].

(2-Гидроксибензил)диметилфосфиноксид (**13b**). Белый порошок, выход 0.87 г (95 %). ИК-спектр (KBr), ν : 3201, 3075, 2914, 2727, 2601, 2282, 1907, 1598, 1509, 1457, 1409, 1391, 1374, 1309, 1261, 1235, 1162, 1129, 1091, 1070, 978, 905, 850, 780, 753, 721, 600, 574, 536, 491, 454, 429, 416 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O): δ 7.17 (м, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $\text{H}^{3,5}$), 6.90 (м $\text{H}^{4,6}$, $^3J_{\text{HH}} 7.7$, $^3J_{\text{HH}} 8.8$, 2H), 3.16 (д, H^2 , $^2J_{\text{PH}} 17.5$, 2H), 1.38 (д, CH_3 , $^2J_{\text{PH}} 14.1$, 6H) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P { ^1H } (162 МГц, D_2O): δ_{P} 55.1 м.д.;

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.51 (уш.с, 1H, OH), 7.08 (т, H^5 , $^3J_{\text{HH}} 7.7$, 1H), 7.01 (д, H^3 , $^3J_{\text{HH}} 7.5$, 1H), 6.87 (д, H^6 , $^3J_{\text{HH}} 8.0$, 1H), 6.82 (т, H^4 , $^3J_{\text{HH}} 7.4$, 1H), 3.09 (д, H^2 , $^2J_{\text{PH}} 17.1$, 2H), 1.35 (д, CH_3 , $^2J_{\text{PH}} 13.9$, 6H) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P { ^1H } (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 53.8 м.д.

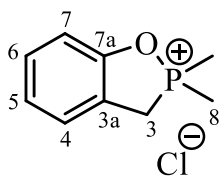
Общая методика синтеза 2,2-диметил(дифенил)-2,3-дигидробензо[d]-1,2-оксафосфол-2-оний хлоридов (14). К раствору 0.48 ммоль диметил(дифенил)-(2-гидроксибензил)фосфиноксидов **14** в 2 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.05 мл (85.7 мг, 0.7 ммоль) тионилхлорида при перемешивании в атмосфере аргона в течении 15 мин. при комнатной температуре, после чего легколетучие компоненты удаляли в вакууме водоструйного насоса (70°C , 12 мм рт. ст.).

2,2-Дифенил-2,3-дигидробензо[*d*]-1,2-оксафосфол-2-оний хлорид (**14a**). [56] Вязкое масло



коричневого цвета, выход 0.323 г (99 %). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.03 (дд, 4H, $^3J_{\text{PH}} = 14.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H⁹), 7.65 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, H¹¹), 7.54 т. д (тд, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{PH}} = 4.6$ Гц, H¹⁰), 7.42 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H⁴), 7.23 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, H⁶), 7.06 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H⁵), 7.00 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, H⁷), 4.91 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 13.6$ Гц, H³) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3): 154.8 (д $^2J_{\text{PC}} = 5.0$ Гц), 134.5 (уш.д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 132.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.3$ Гц), 129.9, 129.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц), 126.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.4$ Гц), 124.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 116.9$ Гц), 124.2, 120.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 113.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц), 35.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 71.2$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202.4 МГц, CDCl_3): δ_{P} 77.9 м.д.

2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*d*]-1,2-оксафосфол-2-оний хлорид (**14b**). Вязкое масло



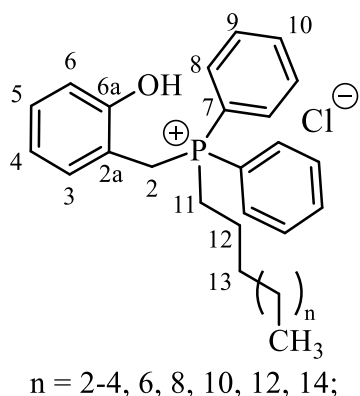
коричневого цвета, выход 0.200 г (99 %). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.30 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, H⁴), 7.26 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, H⁶), 7.08 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H⁵), 7.04 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, H⁷), 3.20 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 18.3$ Гц, H³), 1.92 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 14.6$ Гц, H⁸) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} 75.6 м.д.

Общая методика синтеза (2-гидроксибензил)(алкилдифенилфосфоний хлоридов (HBnN)

Соответствующие реактивы Гриньяра (из 24 мг магниевой стружки и 0.7 ммоль алкилбромид) в растворе ТГФ добавляли при помощи шприца к раствору 0.48 ммоль квазифосфониевой соли **15** в ТГФ в атмосфере аргона при охлаждении водяной баней и перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 часа, затем гидролизовали раствором 0.2 мл соляной кислоты в 5 мл H_2O (NH_4Cl для ненасыщенных производных). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл) и отделяли на делительной воронке. Объединенные экстракты в дихлорметане сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли на роторном испарителе (12 мм рт. ст., 60 °С). Сухой остаток хроматографировали на сухой колонке, элюируя примеси при помощи этилацетата. Соли (HBnN) элюировали спиртом и упаривали в вакууме роторного насоса (12 мм рт. ст., 60 °С).

Гексил(2-гидроксибензил)дифенилфосфоний хлорид (HBn6) [56] Коричневый порошок. выход 0.13 (70%). Т. пл.: 85-87 °С. ИК-спектр спектр (KBr), ν cm^{-1} : 3393, 3061, 2930, 2869, 2702, 2583, 1826, 1698, 1597, 1504, 1488, 1457, 1438, 1399, 1357, 1313, 1271, 1249, 1177, 1160, 1115, 1087, 1040, 997, 939, 868, 833, 751, 721, 690, 597, 553, 513, 497, 473, 453, 413; Рассчитано для

$C_{25}H_{30}ClOP$: С 72.72, Н. 7.32, Cl 8.58, P 7.50. $C_{25}H_{30}ClOP$; Обнаружено: С 72.77, Н 7.36, Cl 8.55, P



$n = 2-4, 6, 8, 10, 12, 14$;

7.39%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.54 (уш.с, 1H, OH), 7.71 (тм 2H, $^3J_{HH} = 7.4$, H¹⁰), 7.68-7.55 (м, 8H, H⁸⁻⁹), 7.39 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.2$ Гц, H³), 6.97 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.9$ Гц, H⁵), 6.52 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$ Гц, H⁶), 6.46 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц, H⁴), 4.30 (д, 2H, $^2J_{PH} = 14.0$ Гц, H²), 2.83-2.69 (м, 2H, H¹¹), 1.44-1.05 (м, 8H, CH₂), 0.84 (т, 3H, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$): δ_C 155.9 (д, $^3J_{PC} = 5.1$ Гц, C6a), 134.8 (с, C10), 133.4 (д, $^2J_{PC} = 8.9$ Гц, C8), 131.3 (д, $^3J_{PC} = 5.1$ Гц, C3), 130.2 (д, $^3J_{PC} = 12.1$ Гц, C9), 129.9 (с, C6), 119.7 (с, C5), 118.1 (д, $^1J_{PC} = 82.2$ Гц, C7), 117.7 (с, C4), 113.6 (д, $^2J_{PC} = 7.4$ Гц, C2a), 31.1 (с, CH₂), 30.3 (д, $^3J_{PC} = 15.4$ Гц, C¹³), 25.1 (д, $^1J_{PC} = 47.3$ Гц, C²), 22.3 (с, CH₂), 22.2 (д, $^2J_{PC} = 4.3$ Гц, C¹²), 21.5 (д, $^1J_{PC} = 48.9$ Гц, C¹¹), 13.9 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$): δ_P 27.5 м.д.; Масс-спектр MALDI-MS: $m/z = 377.3$ (M-Cl)⁺.

Гексилдифенилфосфиноксид (16) Бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.60 (м, 4H, $^3J_{PH} = 11.3$, $^3J_{HH} = 8.1$, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, Ar), 7.50 – 7.36 (м, 6H, $^3J_{HH} = 7.3$, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, Ar), 2.18 (м, 2H, $^3J_{PH} = 16.4$ Гц, PCH₂), 1.28 – 1.44 (м, 2H, CH₂), 1.37 – 1.12 (м, 6H, CH₂), 0.78 (т, 3H, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162.0 МГц, $CDCl_3$): δ_P 32.8 м.д. MALDI-MS: $m/z = 287.1$ (M+H)⁺.

Гептил(2-гидроксibenзил)дифенилфосфоний хлорид (HВn7) [56] Коричневый порошок. выход 0.17 (82%). Т. пл.: 158-160 °С. ИК-спектр спектр (KBr), $\nu = 3423, 3057, 2927, 2856, 2713, 2587, 1602, 1565, 1540, 1506, 1488, 1456, 1437, 1313, 1272, 1249, 1159, 1115, 1088, 1030, 997, 924, 899, 866, 800, 752, 722, 689, 644, 617, 597, 555, 510, 471$ cm^{-1} ; Рассчитано для $C_{26}H_{32}ClOP$: С 73.14, Н. 7.55, Cl 8.30, P 7.25. $C_{26}H_{32}ClOP$; Обнаружено: С 73.10, Н, 7.52, Cl 8.36, P 7.24%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 (тм, 2H, $^3J_{HH} = 7.1$, $^4J_{HH} = 1.6$ Гц, H¹⁰), 7.88 (дд, 4H, $^3J_{PH} = 11.1$, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, H⁸), 7.59 (м, 4H, H⁹), 7.11 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 7.1$, $^3J_{HH} = 6.5$ Гц, H⁵), 6.82 (уш.с, 1H, H⁶), 6.53 (дм, 1H, $^3J_{HH} = 7.7$, $^4J_{HH} = 2.2$, $^4J_{HH} = 2.1$ Гц, H³), 6.46 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.5$, H⁴), 4.31 (д, 2H, $^2J_{PH} = 14.1$, H²), 2.82-2.72 (м, 2H, H¹¹), 1.40-1.28 (м, 4H, CH₂), 1.24-1.08 (м, 6H, CH₂), 0.81 (т, 3H, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (100.6 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C 156.4 (с, C^{6a}), 134.3 (уш.с, C¹⁰), 133.1 (д, $^2J_{PC} = 9.4$ Гц, C⁸), 131.5 (д, $^3J_{PC} = 5.2$ Гц, C³), 129.6 (д, $^3J_{PC} = 12.0$ Гц, C⁹), 129.3 (уш.с, C⁵), 119.0 (д, $^1J_{PC} = 81.9$ Гц, C⁷), 118.5 (уш.с, C⁵), 115.6 (C⁴), 114.0 (д, $^2J_{PC} = 8.3$ Гц, C^{2a}), 30.9 (с, CH₂), 29.7 (д, $^3J_{PC} = 16.2$ Гц, C¹³), 27.8 (с, CH₂), 22.0 (д, $^1J_{PC} = 46.9$ Гц, C²), 21.9 (с, CH₂), 21.3 (с, CH₂), 19.2 (д, $^1J_{PC} = 48.8$ Гц, C¹¹), 13.8 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$): δ_P 27.0 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 391.1$ (M-Cl)⁺.

(2-Гидроксibenзил)октилдифенилфосфоний хлорид (**HBn8**). [56] Светло-коричневый порошок, выход 0.152 г (72%), Т.пл.: 156-158°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3399, 3056, 2926, 2854, 2699, 2584, 1908, 1830, 1597, 1504, 1488, 1456, 1437, 1399, 1354, 1313, 1271, 1250, 1193, 1176, 1159, 1114, 1087, 1039, 997, 937, 868, 832, 793, 750, 719, 689, 596, 552, 508, 472, 450 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClOP}$: С 73.54, Н 7.77, Cl 8.04, P 7.02. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClOP}$. Обнаружено: С 73.60, Н 7.75, Cl 7.99, P 7.05%; Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$, 400 МГц) δ : 9.36 (уш.с, 1H, OH), 7.36 (тд, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц, H^{10}), 7.29-7.18 (м, 8H, H^{8-9}), 6.63 (ддт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, $^3J_{\text{PH}} = 4.1$, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, H^8), 6.53 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H^3), 6.17-6.09 (м, 2H, H^{4-6}), 3.92 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 14.4$ Гц, H^2), 2.38-2.29 (м, 2H, H^{11}), 1.08-0.91 (м, 4H, CH_2), 0.85-0.69 (м, 8H, CH_2), 0.64 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMCO-d_6 , 100.6 МГц) δ_{C} 155.9 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, C^{6a}), 134.4 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц, C^{10}), 133.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.3$ Гц, C^8), 131.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.0$ Гц, C^3), 129.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.0$ Гц, C^9), 129.3 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.2$ Гц, C^6), 118.92 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.0$ Гц, C^7), 118.9 (д, $^5J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц, C^5), 115.5 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Гц, C^4), 114.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.2$ Гц, C^{2a}), 31.0 (с, CH_2), 29.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.2$ Гц, C^{13}), 28.3 (с, CH_2), 28.1 (с, CH_2), 22.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.2$ Гц, C^2), 21.9 (с, CH_2), 21.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.8$ Гц, C^{12}), 19.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.6$ Гц, C^{11}), 13.9 (с, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$, 162 МГц) δ_{P} 25.4 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 405$ (M-Cl^+).

(2-Гидроксibenзил)децилдифенилфосфоний хлорид (**HBn10**). [56] Коричневый порошок, выход 0.171 г (76%), Т.пл.: 132-135°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3063, 2925, 2853, 2585, 1599, 1506, 1488, 1457, 1438, 1403, 1363, 1313, 1275, 1178, 1115, 1041, 997, 935, 868, 812, 753, 722, 690, 591, 570, 457 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClOP}$: С 74.26, Н 8.17, Cl 7.56, P 6.60. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClOP}$. Обнаружено: С 74.25, Н 8.15, Cl 7.60, P 6.58%; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9.55 (уш.с, 1H, OH), 7.71 (тм, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, H^{10}), 7.68-7.54 (м, 8H, H^{8-9}), 7.39 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H^3), 6.97 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, H^5), 6.52 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, H^6), 6.46 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H^4), 4.30 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 14.1$ Гц, H^2), 2.82-2.71 (м, 2H, H^{11}), 1.43-1.05 (м, 16H, CH_2), 0.84 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMCO-d}_6$, 100.6 МГц) δ_{C} 155.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.1$ Гц, C^{6a}), 134.2 (с, C^{10}), 132.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, C^8), 130.7 (с, C^3), 129.5 (с, C^9), 129.4 (с, C^6), 119.0 (с, C^5), 117.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.1$ Гц, C^7), 115.8 (с, C^4), 112.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.1$ Гц, C^{2a}), 31.1 (с, CH_2), 29.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц, C^{13}), 21.9 (с, CH_2), 21.3 (с, CH_{12}), 20.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.0$ Гц, C^{11}), 13.5 (с, CH_3) м.д.; $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 162 МГц) δ : 26.5 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 433$ (M-Cl^+).

(2-Гидроксibenзил)додэцилдифенилфосфоний хлорид (**HBn12**). [56] Бежевый порошок, выход 0.176 г (74%), Т.пл.: 125-127°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3062, 2925, 2853, 2714, 2585, 1598, 1506, 1488, 1457, 1438, 1402, 1364, 1313, 1274, 1178, 1115, 1088, 1041, 997, 935, 868, 811, 753, 721, 690, 598, 507, 471, 456 cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClOP}$: С 74.90, Н 8.52, Cl 7.13, P 6.23. $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClOP}$; Обнаружено: С 74.95, Н 8.48, Cl 7.15, P 6.22 %; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 9.67 (уш.с, 1H, OH), 7.71 (тд, 2H, $J = 7.1$, 1.7 Гц, H^{10}), 7.63 (ддм, 4H, $^3J_{\text{PH}} = 11.9$, $^4J_{\text{PH}} = 1.3$ Гц, H^8), 7.63 (тд,

4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^3J_{\text{PH}} = 4.0$ Гц, H⁹), 7.40 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, H³), 6.98 (тт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, H⁵), 6.51 (дт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H⁶), 6.46 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, H⁴), 4.31 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 14.0$ Гц, H²), 2.81-2.71 (м, 2H, H¹¹), 1.37-1.08 (м, 20H, CH₂), 0.86 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100.6 МГц) δ_{C} 155.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.1$ Гц, C^{6a}), 134.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.9$ Гц, C¹⁰), 133.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.9$ Гц, C⁸), 131.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.9$ Гц, C³), 130.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.0$ Гц, C⁹), 129.6 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц, C⁶), 119.5 (д, $^5J_{\text{PC}} = 2.5$ Гц, C⁵), 118.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 81.9$ Гц, C⁷), 117.4 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц, C⁴), 113.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, C^{2a}), 31.9 (с, CH₂), 30.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.3$ Гц, C¹³), 29.6 (с, CH₂), 29.4 (с, CH₂), 29.3 (с, CH₂), 29.2 (с, CH₂), 28.9 (с, CH₂), 24.7 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.5$ Гц, C²), 22.6 (с, CH₂), 22.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.9$ Гц, C¹²), 21.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.7$ Гц, C¹¹), 14.1 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 162 МГц) δ_{P} 26.5 м.д.; MALDI-MS: m/z = 461 (M-Cl)⁺.

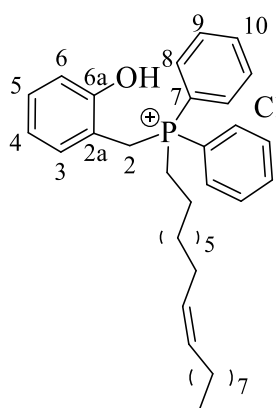
(2-гидроксibenзил)тетрадецилдифенилфосфоний хлорид (**HBn14**). [56] Коричневый порошок, выход 0.176 г (70%), Т.пл.: 115-117 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3420, 2925, 2853, 1683, 1632, 1603, 1535, 1456, 1438, 1314, 1273, 1199, 1116, 1027, 998, 868, 836, 803, 752, 722, 689, 675, 617 см⁻¹; Рассчитано C₃₃H₄₆ClOP: С 75.48, Н 8.83, Cl 6.75, P 5.90. C₃₃H₄₆ClOP. Обнаружено: С 75.50, Н 8.80, Cl 6.75, P 5.88%; Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, 400 МГц) δ 10.23 (уш.с, 1H, OH), 7.67 (тм, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, H¹⁰), 7.62-7.50 (м, 8H, H⁸⁻⁹), 7.28 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H³), 6.93 (дд вырожденный в т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, H⁵), 6.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, H⁶), 6.41 (дд вырожденный в т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, H⁴), 4.25 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 14.0$ Гц, H²), 2.79-2.65 (м, 2H, H¹¹), 1.36-1.01 (м, 24H, CH₂), 0.83 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100.6 МГц) δ_{C} 156.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.4$ Гц, C^{6a}), 134.7 (с, C¹⁰), 133.2 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.0$ Гц, C⁸), 131.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц, C³), 130.04 (д, $^3J_{\text{PC}} = 11.9$ Гц, C⁹), 129.7 (с, C⁶), 119.3 (с, C⁵), 118.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 81.8$ Гц, C⁷), 117.4 (с, C⁴), 113.5 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц, C^{2a}), 31.9 (с, CH₂), 30.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц, C¹³), 29.7 (с, CH₂), 29.66 (с, CH₂), 29.6 (с, CH₂), 29.4 (с, CH₂), 29.3 (с, CH₂), 29.2 (с, CH₂), 28.9 (с, CH₂), 24.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.7$ Гц, C²), 22.7 (с, CH₂), 22.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц, C¹²), 21.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.7$ Гц, C¹¹), 14.1 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 162 МГц) δ_{P} 26.5 м.д.; MALDI-MS: m/z = 489 (M-Cl)⁺.

(2-Гидроксibenзил)гексадецилдифенилфосфоний хлорид (**HBn16**). [56] Коричневый порошок, выход 0.111 г (42%), Т.пл.: 108-110 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3421, 2926, 2854, 1683, 1599, 1543, 1458, 1439, 1385, 1211, 1140, 1054, 1026, 928, 837, 801, 753, 723, 690, 673, 604, 560, 520 см⁻¹; Рассчитано C₃₅H₅₀ClOP: С 75.99, Н 9.11, Cl 6.41, P 5.60. C₃₅H₅₀ClOP. Обнаружено: С 72.75, Н 6.85, Cl 12.25, P 5.38; ЯМР ^1H (CDCl₃/DMCO-d₆, 600 МГц) δ : 9.56 (уш.с, 1H, OH), 7.70 (тм, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, H¹⁰), 7.64 (дд, 4H, $^3J_{\text{PH}} = 12.0$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, H⁸), 7.58 (д, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{PH}} = 3.3$ Гц, H⁹), 7.38 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, H³), 6.97 (дд вырожденный в т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, H⁵), 6.53 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц, H⁶), 6.45 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H⁴), 4.29 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 14.0$ Гц, H²), 2.80-2.71 (м, 2H, H¹¹), 1.39-1.06 (м, 28H, CH₂), 0.86 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 151 МГц) δ_{C} 156.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.2$ Гц, C^{6a}), 134.7 (с, C¹⁰), 133.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.0$

Гц, C⁸), 131.2 (с, C³), 130.07 (д, ³J_{PC} = 12.1 Гц, C⁹), 129.8 (с, C⁶), 119.5 (с, C⁵), 118.1 (д, ¹J_{PC} = 81.8 Гц, C⁷), 117.6 (с, C⁴), 113.6 (д, ²J_{PC} = 8.3 Гц, C^{2a}), 32.0 (с, CH₂), 30.5 (д, ³J_{PC} = 15.3 Гц, C¹³), 29.7 (с, CH₂), 29.5 (с, CH₂), 29.4 (с, CH₂), 29.2 (с, CH₂), 29.0 (с, CH₂), 24.9 (д, ¹J_{PC} = 47.1 Гц, C²), 22.7 (с, CH₂), 22.1 (с, C¹²), 21.4 (д, ¹J_{PC} = 48.6 Гц, C¹¹), 14.1 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CDCl₃/DMCO-d₆, 243 МГц) δ_P 26.6 м.д.; MALDI-MS: m/z = 517 (M-Cl)⁺.

(2-Гидроксибензил)октадецилдифенилфосфоний хлорид (**HBn18**). [56] Бежевый порошок, выход 0.195 г (70%), Т.пл.: 110-113 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3405, 3064, 2922, 2852, 2718, 2591, 1687, 1599, 1507, 1488, 1457, 1437, 1402, 1367, 1314, 1273, 1181, 1116, 1089, 1042, 997, 935, 870, 817, 782, 753, 721, 690, 600, 505, 470, 457 см⁻¹; Рассчитано C₃₇H₅₄ClOP: С 76.46, Н 9.36, Cl 6.10, P 5.33. C₃₇H₅₄ClOP Обнаружено: С 76.55, Н 9.35, Cl 6.05, P 5.48%; Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/DMCO-d₆, 600 МГц) δ 9.70 (уш.с, 1H, OH), 7.68 (тм, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Гц, H¹⁰), 7.63 (дд, 4H, ³J_{PH} = 12.0, ³J_{HH} = 7.7 Гц, H⁸), 7.55 (дд вырожденный в т. д, 4H, ³J_{HH} = 7.8, ⁴J_{PH} = 3.2 Гц, H⁹), 7.36 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Гц, H³), 6.93 (дд вырожденный в т. д 1H, ³J_{HH} = 7.9, ⁴J_{HH} = 2.1 Гц, H⁵), 6.53 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, H⁶), 6.43 (дд вырожденный в т, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, H⁴), 4.29 (д, 2H, ²J_{PH} = 14.0 Гц, H²), 2.79-2.71 (м, 2H, H¹¹), 1.37-1.03 (м, 32H, CH₂), 0.84 (т, 3H, ³J_{HH} = 6.9 Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃, 151 МГц) δ_C 155.9 (д, ³J_{PC} = 5.3 Гц, C^{6a}), 134.7 (с, C¹⁰), 133.3 (д, ²J_{PC} = 9.3 Гц, C⁸), 131.2 (д, ⁴J_{PC} = 5.7 Гц, C³), 130.05 (д, ³J_{PC} = 12.0 Гц, C⁹), 129.7 (с, C⁵), 119.5 (с, C⁶), 118.1 (д, ¹J_{PC} = 81.8 Гц, C⁷), 117.6 (с, C⁴), 113.7 (д, ²J_{PC} = 8.5 Гц, C^{2a}), 31.9 (с, CH₂), 30.5 (д, ³J_{PC} = 15.2 Гц, C¹³), 29.7 (с, CH₂), 29.6 (с, CH₂), 29.5 (с, CH₂), 29.4 (с, CH₂), 29.2 (с, CH₂), 29.0 (с, CH₂), 24.8 (д, ¹J_{PC} = 47.4 Гц, C²), 22.7 (с, CH₂), 22.1 (д, ²J_{PC} = 4.5 Гц, C¹²), 21.4 (д, ¹J_{PC} = 48.4 Гц, C¹¹), 14.1 (с, CH₃) м.д.; ³¹P{¹H} ЯМР (CDCl₃, 162 МГц) δ_P 26.6 м.д.; MALDI-MS: m/z = 545 (M-Cl)⁺.

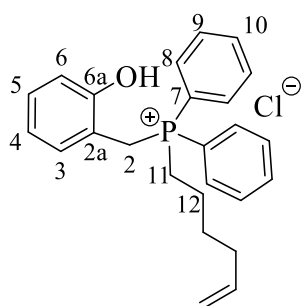
(Z)-(2-гидроксибензил)(октадецен-9-ил-1)дифенилфосфоний хлорид (**HBn18'**). [56] Бежевый порошок, выход 0.202 г (73%), Т.пл.: 80-83 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3063, 2925, 2853,



2585, 1599, 1506, 1488, 1457, 1438, 1403, 1363, 1313, 1275, 1178, 1115, 1041, 997, 935, 868, 812, 753, 722, 690, 561, 507, 457 см⁻¹; Рассчитано C₃₇H₅₂ClOP: С 76.72, Н 9.05, Cl 6.12, P 5.35. C₃₇H₅₂ClOP; Обнаружено: С 76.75, Н 9.15, Cl 6.15, P 5.38%; Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц) δ 9.71 (уш.с, 1H, OH), 7.67 (тд, 2H, ³J_{HH} = 7.1, ⁴J_{HH} = 1.7 Гц, H¹⁰), 7.63 (дд, 4H, ³J_{PH} = 11.8, ⁴J_{HH} = 1.6 Гц, H⁸), 7.28 (дд вырожденный в т. д, 4H, ³J_{HH} = 7.7, ⁴J_{PH} = 3.4 Гц, H⁹), 7.37 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, H³), 6.97 (дд вырожденный в т, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Гц, H⁵), 6.51 (д наложения дд, 1H, ³J_{HH} = 7.9, ⁴J_{HH} = 2.2 Гц, H⁶), 6.45 (дд вырожденный в т, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Гц, H⁴), 5.37-5.24 (м, 2H, CH=CH), 4.30 (д, 2H, ²J_{PH} = 14.0 Гц, H²), 2.85-2.58 (м, 2H, H¹¹), 2.06-1.83 (м, 4H, CH₂), 1.49-1.02 (м, 24H, CH₂), 0.86 (т, 3H, ³J_{HH} = 6.9 Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100.6 МГц) δ 155.9 (д, ³J_{PC} = 5.2 Гц, C^{6a}), 134.6 (д, ⁴J_{PC} = 3.0 Гц, C¹⁰), 133.2 (д, ²J_{PC} = 9.0 Гц, C⁸), 131.2 (д, ³J_{PC} = 5.2 Гц, C³), 129.9 (д, ³J_{PC} =

12.1 Гц, C⁹), 129.8 (с, CH=), 129.7 (с, =CH), 129.6 (д, ⁴J_{PC} = 3.5 Гц, C⁶), 119.4 (д, ⁵J_{PC} = 3.0 Гц, C⁵), 117.9 (д, ¹J_{PC} = 81.8 Гц, C⁷), 117.3 (с, C⁴), 113.5 (д, ²J_{PC} = 8.3 Гц, C^{2a}), 31.8 (с, CH₂), 30.9 (с, CH₂), 30.4 (д, ³J_{PC} = 15.4 Гц, C¹³), 29.6 (с, CH₂), 29.6 (с, CH₂), 29.5 (с, CH₂), 29.5 (д, ¹J_{PC} = 47.1 Гц, C²), 29.48 (с, CH₂), 29.27 (с, CH₂), 29.19 (с, CH₂), 29.10 (с, CH₂), 27.19 (с, CH₂), 27.16 (с, CH₂), 22.7 (с, CH₂), 22.64 (с, CH₂), 22.0 (д, ²J_{PC} = 4.6 Гц, C₁₂), 21.2 (д, ¹J_{PC} = 48.6 Гц, C¹¹), 13.9 (с, CH₃) м.д.; Спектр ³¹P{¹H} ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δр 26.5 м.д.; MALDI-MS: m/z = 543 (M-Cl)⁺.

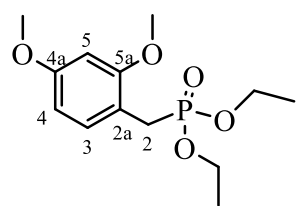
(Гексен-5-ил-1)2-гидроксibenзилдифенилфосфоний хлорид (**НВn6'**). [56] Коричневый



порошок, выход 0.124 г (63%), Т.пл.: 89-91 °С; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3423, 3252, 3063, 2928, 2858, 2704, 2359, 2342, 1638, 1598, 1505, 1489, 1457, 1438, 1398, 1386, 1314, 1272, 1250, 1175, 1115, 1088, 1039, 998, 913, 866, 829, 802, 749, 728, 690, 511, 473, 418, 411, 390 см⁻¹; Рассчитано C₂₅H₂₈ClOP: С 73.07, Н 6.87, Cl 8.63, Р 7.54. C₂₅H₂₈ClOP. Обнаружено: С 72.75, Н 6.85, Cl 8.65, Р 7.48%; Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD) δ: 7.89

(тм, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Гц, H¹⁰), 7.81 (дд, 4H, ³J_{PH} = 12.2, ³J_{HH} = 7.7 Гц, H⁸), 7.89 (дд вырожденный в т. д, 4H, ³J_{HH} = 7.8, ⁴J_{PH} = 3.3 Гц, H⁹), 7.17 (дд вырожденный в т, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Гц, H⁵), 6.87 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Гц, H³), 6.71 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Гц, H⁶), 6.66 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Гц, H⁴), 5.78 (ддт, 1H, ³J_{HH} = 17.0, ³J_{HH} = 10.0, ³J_{HH} = 6.6 Гц, CH), 5.02 (д, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Гц, CH₂-геМ), 4.97 (д, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Гц, CH₂-геМ), 4.42 (д, 2H, ²J_{PH} = 14.6 Гц, H²), 2.96-2.83 (м, 2H, H¹¹), 2.17-2.06 (м, 2H, CH₂), 1.50-1.41 (м, 4H, CH₂) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CD₃OD, 151 МГц) δс 157.13 (д, ³J_{PC} = 5.0 Гц, C^{6a}), 138.8 (д, ⁴J_{PC} = 1.9 Гц, C¹⁰), 135.8 (д, ³J_{PC} = 2.9 Гц, C³), 134.3 (д, ²J_{PC} = 9.1 Гц, C⁸), 132.8 (д, ³J_{PC} = 15.2 Гц, C⁹), 131.0 (с, CH=), 130.9 (с, C⁴), 120.8 (д, J_{PC} = 3.3 Гц, C⁶), 119.9 (д, ¹J_{PC} = 82.5 Гц, C⁷), 116.4 (д, ⁵J_{PC} = 3.6 Гц, C⁵), 115.6 (с, =CH₂), 114.8 (д, ²J_{PC} = 8.2 Гц, C^{2a}), 33.8 (с, CH₂), 30.5 (д, ³J_{PC} = 16.2 Гц, C¹³), 23.9 (д, ¹J_{PC} = 48.6 Гц, C²), 22.3 (д, ²J_{PC} = 3.7 Гц, C¹²), 21.0 (д, ¹J_{PC} = 49.4 Гц, C¹¹) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (243 МГц, ДМСО-d₆) δр 26.5 м.д.; MALDI-MS: m/z = 375 (M-Cl)⁺.

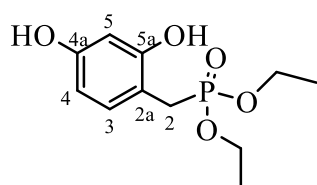
2,4-Диметоксибензилдиэтилфосфонат (**21**). [160] Получен в соответствии с описанным методом [164]. 2.1 г (12.5 ммоль) 2,4-диметоксибензилового спирта смешали с 0.138 мг ТБАИ (3 мол.%) и 3.1 мл (EtO)₃P (18.7 мМ) и нагревали при температуре бани 135 °С в течение 24 часов. После этого удалили в вакууме низкокипящие компоненты, фосфонат выделяли методом флэш-хроматографии. Элюент (петролейный эфир/этилацетат от 5/1 до 0-1, этанол для соединения **22**): Желтоватое густое масло. выход 1.59 г. (44 %). ИК-спектр ν = 3073, 2981, 2937, 2909, 2838, 2740,



2600, 2498, 1613, 1588, 1509, 1466, 1441, 1421, 1393, 1368, 1326, 1293, 1264, 1210, 1187, 1156, 1099, 1032, 964, 835, 763, 734, 723, 698, 635, 584, 524, 501, 423 см⁻¹; Рассчитано для C₁₃H₂₁O₅P: С, 54.16; Н, 7.34; Р, 10.74. Обнаружено: С, 54.20; Н, 7.39; Р, 10.68%; Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.20 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.2, ⁴J_{PH} = 2.8 Гц, H³), 6.45 (дд, 1H, ⁴J_{HH} = 2.5, ⁴J_{PH} = 0.7 Гц, H⁵), 6.43

(дм, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ Гц, H⁴), 3.99 (м, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, OCH₂), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.15 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 21.1$ Гц, CH₂), 1.22 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ_{C} 159.0 (д, $^5J_{\text{PC}} = 3.5$ Гц, C^{4a}), 157.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.7$ Гц, C^{5a}), 130.5 (д, $^4J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц), 111.3 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.3$, C^{2a}), 103.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.2$ Гц), 97.5 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 60.8 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.7$ Гц, OCH₂), 54.6 (OCH₃), 54.4 (OCH₃), 24.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 139.7$ Гц, C²), 15.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162.0 МГц, CDCl₃) δ_{P} 27.4 м.д.; ESI-MS $m/z = 289$ (M+H)⁺

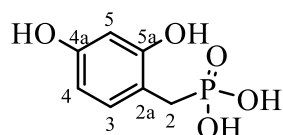
2,4-Дигидроксibenзилдиэтилфосфонат (22) [160] К растворенному в 6 мл CH₂Cl₂ 0.36 г (21 ммоль) соединению **22** при охлаждении до -78°C по каплям прибавили раствор ВВr₃ в дихлорметане (10 экв. 21 мл, 1M). После окончания прибавления реакцию массу перемешивали при -78°C 10 минут, а затем довели смесь до комнатной температуры и перемешивали ещё 12 ч. По окончании этого времени трижды последовательно обрабатывали смесь метанолом и удаляли продукты гидролиза на роторном испарителе (3 × 5 мл). Далее прибавили 5 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт сконцентрировали на роторном испарителе и получили фосфонат **22** индивидуально в виде коричневого густого масла. Выход



(49 %). Рассчитано для C₁₁H₁₇O₅P С, 50.77; Н, 6.59; О, 30.74; Р, 11.90.

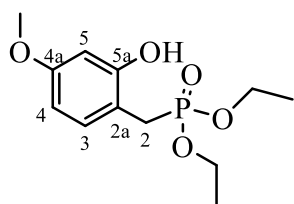
Вычислено С, 50.82; Н, 6.57; Р, 11.78%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.83 (с, 2H, OH), 6.88 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^3J_{\text{PH}} = 2.5$, H³), 6.51 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, H⁵), 6.35 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, H⁴), 4.02 – 3.96 (м, 4H, OCH₂), 3.10 (д, 2H, $^2J_{\text{PC}} = 20.3$ Гц, CH₂), 1.19 (т, 6H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ_{C} 157.4 (д, $^5J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц, C^{4a}), 156.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.6$ Гц, C^{5a}), 131.8 (д, $^4J_{\text{PC}} = 6.9$), 109.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 9.2$), 108.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 2.6$), 105.1 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.2$), 63.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 7.0$ Гц, OCH₂), 27.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 139.3$ Гц, C²), 16.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.0$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl₃) δ_{P} 30.2 м.д.

2,4-Дигидроксibenзилфосфоновая кислота (23). [160] Получено по методике, аналогичной для фосфоната **14** с небольшими изменениями: реакцию массу однократно обрабатывали метанолом, который затем удаляли на роторном испарителе, остаток перемешивали в воде 14 часов. Затем воду удалили на роторном испарителе, полученное коричневое густое масло. выход 0.43 г. (77%). ИК-спектр спектр, ν 3274, 1619, 1520, 1460, 1400, 1310, 1211, 1166, 1138, 1090, 933,



975, 937, 842, 811, 764, 742, 702, 669, 627, 543, 485, 459 cm^{-1} ; Рассчитано для C₇H₉O₅P С, 41.19; Н, 4.44; Р, 15.17; Обнаружено С, 41.10; Н, 4.31; Р, 15.09. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D₂O) δ 6.40 – 6.31 (м, 1H, Ar), 6.49 – 6.42 (м, 1H, Ar), 7.71 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, Ar) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, D₂O) δ_{C} 155.41, 154.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.4$ Гц), 132.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.7$ Гц), 111.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.7$ Гц, C^{2a}), 107.6 (уш.с), 103.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.4$ Гц), 27.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 134.1$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, D₂O) δ_{P} 26.80 м.д.; ESI-MS: $m/z = 204$ (M + H)⁺.

2-Гидрокси-4-метоксибензилдиэтилфосфонат (24) [160] Получали аналогично с вышеописанной методикой с небольшими изменениями: количество ВВг₃ было уменьшено до 1.05 экв. Получено твердое вещество светло-розового цвета. выход 0.57 г (62%). Т пл 80-83°С. ИК-спектр спектр, ν : 3216, 2960, 2926, 2873, 2854, 2740, 2366, 2306, 1619, 1599, 1521, 1509, 1465,

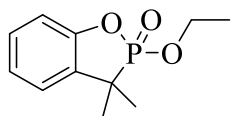


1445, 1396, 1369, 1320, 1290, 123, 1203, 1164, 1096, 1035, 984, 961, 841, 810, 734, 701, 634, 577, 513, 489, 467, 413 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{P}$ С, 52.55; Н, 6.98; О, 29.17; Р, 11.29, Обнаружено: С, 52.68; Н, 7.03; Р, 11.18%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 8.47 (с, 1Н, ОН), 6.97 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{PH}} = 2.2$, Н³), 6.51 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, Н⁵), 6.43 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, Н⁴), 4.04 – 3.87 (м, 4Н, OCH_2), 3.71 (с, 3Н, OCH_3), 3.08 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 20.6$ Гц), 1.21 (т, 6Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C {1Н} (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 160.1 (с, $\text{C}^{4\text{a}}$), 155.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.6$ Гц, $\text{C}^{5\text{a}}$), 132.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц, C^3) 110.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.4$ Гц, $\text{C}^{2\text{a}}$), 107.0, 103.4, 62.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.7$ Гц, OCH_2), 55.24 (с, OCH_3), 28.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 139.9$ Гц, Н²), 16.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.1$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 30.83 м.д.; ESI-MS: m/z : 245 [M – C_2H_6].

1-(Изопропенил)-2,4-диметоксибензол (28) Получен по методике для 2-(2,4-диметоксифенил)пропанола-2 при кислотном гидролизе. Желтоватое масло. выход 3.66 г (70%). ИК-спектр спектр, ν 3556, 3079, 3000, 2967, 2836, 2572, 2505, 2363, 2067, 1946, 1893, 1789, 1609 (C=C вал.), 1577, 1504, 1464, 1439, 1414, 1370, 1314, 1298, 1274, 1258, 1209, 1161, 1103, 1037, 975, 940, 894, 834, 803, 749, 734, 684, 635, 604, 589, 563, 504, 455 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.12 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, Ar), 6.44 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, Ar), 5.10 (дкв, 1Н, $^2J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц, Z-CH), 5.05 (дд, 1Н, $^2J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц, E-CH), 3.82 (с, 3Н, OCH_3), 3.81 (с, 3Н, OCH_3), 2.10 (д, 3Н, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Гц, CH_3) м.д.

2-(2,4-Диметоксифенил)пропанол-2 (29) К раствору метилмагнийиодида в эфире, приготовленному по стандартной методике из 0.36 г (15 ммоль) Mg и 0.94 мл (2.13 г, 15 ммоль) йодметана в 5 мл диэтилового эфира, при охлаждении и поддержании температуры реакционной смеси ниже 20°С по каплям прибавили раствор 1.8 г (10 ммоль) 2,4-диметоксиацетофенона в Et_2O . После чего оставили смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение часа. Затем, при охлаждении гидролизовали смесь насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали эфиром, эфирные экстракты объединили, высушивали над Na_2SO_4 и затем удалили растворитель в вакууме при температуре бани 20°С. Бесцветная жидкость. выход 1.6 г (82%). ИК-спектр спектр, ν 3543, 3444, 3085, 2967, 2938, 2837, 2232, 2064, 1944, 1885, 1614, 1584, 1504, 1462, 1440, 1415, 1383, 1367, 1307, 1286, 1256, 1208, 1158, 1090, 1040, 952, 936, 922, 835, 801, 735, 670, 636, 604, 535 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.21 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, Ar), 6.51 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, Ar), 6.45 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, Ar), 3.89 (с, 3Н, OCH_3), 3.80 (с, 3Н, OCH_3), 1.58 (с, 6Н, CH_3) м.д.

2-Этокси-3,3-диметил-3H-бензо[d][1,2]оксафосфол-2-оксид (**96**) Получен нагреванием при кипении 2-гидроксифенилдиметилкарбинола (4.17 г, 27 ммоль, 1 экв.) с триэтилфосфитом (4.78 мл, 4.63 г, 27 ммоль) в орто-ксилоле в течении 48 ч. Далее растворитель был удален простой перегонкой, остаток перегнан в вакууме, т.кип. 85-90°C (0.1 мм. рт. ст.). Желтоватое масло, выход 4.72 г (76 %). Характеристики



совпадают с ранее описанными [188]. ИК-спектр спектр, ν 3271, 3064, 2980, 2932, 2872, 1909, 1791, 1609, 1588, 1475, 1455, 1392, 1368, 1288, 1268, 1242, 1200, 1167, 1113, 1086, 1035, 969, 859, 816, 785, 755, 667, 589, 535, 495, 435 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.21 (тд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, Ar), 7.16 (дт, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц, Ar), 7.07 (вырожденный в т дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, Ar), 6.99 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, Ar), 4.35 – 4.25 (м, 2H, OCH_2), 1.53 (д, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 2.3$ Гц, CH_3), 1.49 (д, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 2.5$ Гц, CH_3), 1.35 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162.0 МГц, CDCl_3): δ_{P} 51.0 м.д.; ESI-MS: $m/z = 227$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.2

Общая методика замены противоиона

К перемешиваемой суспензии фосфониевой соли (0.0001 моль) в 2 мл бензола добавляли 0.1 мл водного раствора гидроксида аммония (30%). Наблюдалось растворение фосфониевой соли и образование ярко-оранжевого раствора. Полученный раствор сушили над Na_2SO_4 . Сульфат натрия отделяли фильтровыванием, растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя (12 мм рт. ст., 60°C), в остатке получали чистый фосфоран **7**. К раствору фосфорана **7** в 1 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ добавляли раствор соответствующей кислоты (0.00011 моль). Растворитель удаляли на роторном испарителе (12 мм рт. ст., 60 °C). Соли получали с количественным выходом.

2-Октил-2,2,4-трифенил-6-хлор-1,2 λ^5 -бензоксафосфорин (**PP8_II**) Оранжевое твёрдое вещество, выход 0.052 г (99%). ИК-спектр спектр (KBr), ν : 3431, 3056, 2953, 2925, 2853, 1964, 1888, 1809, 1718, 1589, 1559, 1520, 1489, 1455, 1437, 1408, 1312, 1237, 1191, 1148, 1114, 1087, 1029, 998, 945, 922, 885, 824, 744, 694, 663, 634, 564, 509, 411 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.52 (ддд 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$, $^3J_{\text{PH}} = 12.1$, H^{14}), 7.46-7.39 (м, 8H, $\text{H}^{10-12,15,16}$), 7.38-7.33 (м, 3H, H^{10-12}), 6.85 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц, H^7), 6.71 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц, H^5), 6.42 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H^8), 6.07 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 30.1$ Гц, H^3), 2.70-2.61 (м, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$, $^2J_{\text{PH}} = 16.6$ Гц, H^{17}), 1.59 (м, 2H, CH_2), 1.38 (м, 2H, CH_2), 1.32-1.13 (м, 8H, CH_2), 0.87 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} -50.16 м.д.

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)октилдифенилфосфоний

гидротартрат (**PP8_T**) Бежевый гигроскопичный осадок. выход 0.062 г (99 %). Т. пл.: 80-83°C; ИК-спектр (KBr), ν : 3407, 3338, 3061, 2927, 2855, 2584, 1738, 1603, 1587, 1562, 1494, 1439, 1409, 1339, 1283, 1256, 1222, 1193, 1114, 1085, 1012, 997, 943, 885, 827, 800, 747, 689, 633, 605, 489, 433 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.64-7.71 (м, 2H, H^{13-15}), 7.61-7.50 (м, 8H, H^{13-15}), 7.44-7.32 (м, 5H, H^{9-11}), 6.90 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, H^6), 6.82 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.4$ Гц, H^2), 6.72 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, H^7), 6.33 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, H^4), 4.28 (с, 2H, CH-тарт), 2.70-2.61 (м, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$, $^2J_{\text{PH}} = 16.3$ Гц, H^{16}), 1.48-1.26 (м, 4H, CH_2), 1.30-1.04 (м, 8H, CH_2), 0.77 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} 15.0 м.д.; Масс-спектр MALDI-MS: $m/z = 527$ (M $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6$) $^+$.

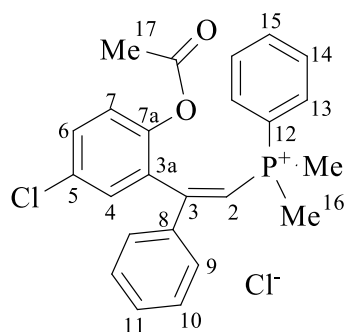
(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)додecilдифенилфосфоний

гидротартрат (**PP12_T**). [142] Бежевый осадок, выход 0.072 г (99%). Т. пл.: 67-70°C; ИК-спектр (KBr), ν : 3430, 3061, 2925, 2853, 2587, 1896, 1728, 1587, 1564, 1494, 1439, 1410, 1352, 1284, 1223, 1157, 1114, 1075, 998, 944, 885, 824, 747, 689, 634, 610, 538, 493, 412 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{ClO}_7\text{P}$ C 68.80, H 6.87, Cl 4.83, P 4.22; Обнаружено C 68.98, H 6.92, Cl 4.79, P 4.18%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.83-7.50 (м, 10H, H^{13-15}), 7.45-7.30 (м, 5H, H^{9-11}), 6.96-6.80 (м, 2H, H^{6-7}), 6.67 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.4$ Гц, H^2), 6.36 (уш.с, 1H, H^4), 4.13 (с, CH-тарт, 2H), 3.00-2.69 (м, 2H, H^{16}), 1.58-1.31 (м, 4H, CH_2), 1.30-1.04 (м, 16H, H^{17-26} , CH_2), 0.84 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} 15.16 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 583.5$ (M $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6$) $^+$

Общая методика O-ацилирования

К 0.25 ммоль исходного соединения в 2 мл CH_2Cl_2 в присутствии 0.61 мл (3 ммоль) Et_3N при охлаждении по каплям прибавили раствор 0.61 мл ацетилхлорида в 1 мл дихлорметана. Спустя два часа удалили растворитель и легкокипящие компоненты в вакууме водоструйного насоса (80°C, 20 мм рт. ст.).

(Z)-(2-(2-ацетил-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)диметилфенилфосфоний хлорид



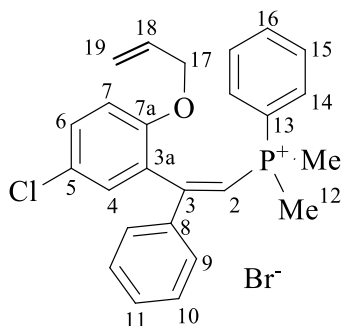
(**P1P_OAc**) Белый кристаллический порошок, выход 0.100 г (98 %).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.77-7.61 (м, 3H, H^{13-15}), 7.60-7.33 (м, 2H, H^{13-15} , 5H, H^{9-11} , 1H, H^2), 7.31 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, H^6), 7.02 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, H^7), 6.73 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Гц, H^4), 2.58 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 12.2$ Гц, H^{16}), 1.91 с (H^{17} , 3H) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} 13.23 м.д.; Масс-спектр MALDI-MS: $m/z = 409.0$ (M Cl) $^+$

Общая методика O-алкилирования

К фосфорану **II**, полученному из 0.1 ммоль соответствующей фосфониевой соли, в 5 мл бензола добавили иодметан (аллилбромид) и кипятили в течение часа. Наблюдалось осветление раствора. Растворитель и легкокипящие компоненты удаляли в вакууме роторного испарителя (12 мм рт. ст., 60 °С). Продукты получали с количественным выходом.

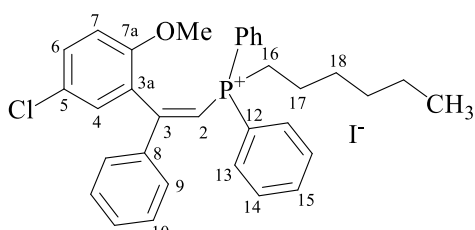
(Z)-(2-(2-(аллилокси)-5-хлорфенил)-фенилэтенил)диметилфосфоний бромид (**P1P_OAllyl**) Прозрачные кристаллы. выход 0.048 (99%). ИК-спектр (плёнка), $\bar{\nu} = 3057$,



2963, 2892, 1601, 1587, 1568, 1484, 1439, 1403, 1283, 1248, 1228, 1161, 1120, 995, 963, 933, 873, 814, 751, 690, 659, 636, 532, 483, 417 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.64-7.52 (м, 3H, $^3J_{\text{PH}} = 13.5$ Гц, H¹³⁻¹⁵), 7.47-7.38 (м, 5H, H⁹⁻¹⁵), 7.38-7.31 (м, 1H, H⁹⁻¹¹), 7.30-7.25 (м, 1H, H⁹⁻¹¹), 7.35 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 19.5$ Гц, H²), 7.16 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.64 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.61 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 5.61 дд.(т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц, H¹⁸), 5.07 (м, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Гц, H^{19c}), 5.03 (дк, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, H^{19t}), 2.34 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 13.9$ Гц, H¹²) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3): δ_{P} 12.6 м.д.; Масс-спектр MALDI-MS: $m/z = 407.1$ (M Br)⁺

(Z)-дибутил-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)фенилфосфоний иодид (**P4P_OMe**) Коричневый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 7.76-7.69 (м, H¹⁴, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, $^4J_{\text{PH}} = 12.5$ Гц), 7.48 т. (д, , 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц, H¹⁵), 7.54 т. (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, $^4J_{\text{HH}} 3.4 =$ Гц, H¹³), 7.53-7.50 (м, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, H⁹⁻¹¹), 7.42-7.34 (м, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, H⁹⁻¹¹), 7.28 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, H⁶), 7.19 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.1$ Гц, H²), 6.79 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 6.67 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 2.92-2.41 (м, 4H, H¹⁶), 1.59-1.31 (м, 8H, CH₂), 0.91 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, H¹⁹.) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3 , δ_{P} м.д.): 20.10 м.д.; Масс-спектр MALDI-MS: $m/z = 465.2$ (M I)⁺

(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)гексилдифенилфосфоний иодид (**PP6_OMe**). [140] Твёрдое вещество оранжевого цвета, выход (98%) Т. пл.: 99-102 °С. ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3052$, 3011, 2954, 2927, 2856, 1974, 1905, 1819, 1586, 1561, 1485, 1459, 1437, 1400, 1333, 1283,



1250, 1226, 1184, 1159, 1124, 1111, 1020, 997, 943, 921, 887, 824, 747, 725, 690, 639, 575, 538, 505, 494, 414 cm^{-1} . Рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClIOP}$: С 61.84, Н 5.50, Cl 5.53, I 19.80, P 4.83; Обнаружено С 61.80, Н 5.53, Cl 5.55, I 19.75, P 4.80%; Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц.): $\delta = 7.76$ -7.66 (м, 5H, H¹³⁻¹⁵), 7.80-7.51 (м, 5H, H¹³⁻¹⁵), 7.47-7.34 (м, 5H, H⁹⁻¹¹), 7.24 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.6$ Гц, H²), 7.13 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 6.56 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, H⁷), 6.55 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц, H⁴), 3.40 (с, 3H, OCH₃), 3.14-3.01 (м, 2H, H¹⁶), 1.50-1.37 (м, 2H, CH₂), 1.27-1.13 (м, 6H, CH₂), 0.80 (т,

3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 151 МГц): $\delta = 164.6$ (уш.с, C³), 154.8 (уш.с, C^{7a}), 138.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.6$ Гц, C⁸), 134.6 (с, C¹⁵), 133.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.1$ Гц, C¹³), 131.5 (с, C¹¹), 131.2 (с, C⁶), 130.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.5$ Гц, C¹⁴), 129.8 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.48$ Гц, C⁴), 129.0 (с, C¹⁰), 128.1 (с, C⁹), 126.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.1$ Гц, C^{3a}), 125.5 (с, C⁵), 119.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 88.5$ Гц, C¹²), 112.6 (с, C⁷); 105.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 89.3$ Гц, C²), 55.8 (с, OCH₃), 31.3 (с, CH₂), 30.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц, C¹⁸), 25.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 52.7$ Гц, C¹⁶), 22.4 (с, CH₂), 22.2 (уш.д, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Гц, CH¹⁷), 14.0 (с, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 243 МГц): $\delta_{\text{P}} 16.2$ м.д.; ESI-МС, m/z : 513.3 (M I)⁺

(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)трипропилфосфоний иодид (**P333-OMe**)
Бежевое твёрдое вещество, выход 0.052 (98%), Т.пл.: 148-151°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3056, 3023, 2999, 2961, 2932, 2873, 1910, 1774, 1725, 1601, 1586, 1570, 1484, 1460, 1443, 1397, 1335, 1283, 1248, 1232, 1180, 1158, 1125, 1086, 1077, 1056, 1040, 1025, 946, 931, 889, 847, 827, 790, 771, 726, 696, 639, 573, 535, 508, 456, 444$ см⁻¹; Рассчитано для C₂₄H₃₃ClO₃P S 54.30, H 6.27, Cl 6.68, I 23.91, P 5.83; Обнаружено C 53.88, H 6.10, Cl 6.80, I 24.02, P 5.92%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 7.41 – 7.37 (м, 2H, Ar), 7.36 – 7.27 (м, 3H, Ar), 7.02 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 6.98 (д, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.76 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15.9$ Гц, H²), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 2.22 – 2.09 (м, 6H, PCH₂), 1.63 – 1.48 (м, 6H, CH₂), 1.00 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^4J_{\text{PH}} = 1.3$ Гц, 9H) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ 161.6, 155.0 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.0$ Гц), 137.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.9$ Гц), 131.5, 131.1, 129.5, 128.8, 128.3, 127.6, 127.2 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.6$ Гц), 126.0, 113.4, 105.8 (д, $^1J_{\text{PC}} = 79.9$ Гц), 56.3, 23.4 (д, $^2J_{\text{PC}} = 49.1$ Гц), 15.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Гц), 15.4 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.0$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl₃) δ 23.9 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 403.5$ (M-I)⁺

Трибутил-(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)фосфоний иодид (**P444-OMe**)
[141] Светло-коричневое твёрдое вещество, выход 0.057 г (98 %), Т.пл.: 55-57°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 2958, 2930, 2871. 1605, 1587, 1573, 1486, 1463, 1443, 1399, 1342, 1284, 1251, 1183, 1157, 1126, 1092, 1020, 969, 947, 917, 825, 768, 691, 639, 570, 535, 445$ см⁻¹; Рассчитано C₂₇H₃₉ClO₃P: C, 56.60; H, 6.86; Cl, 6.19; I, 22.15; P, 5.41; Обнаружено: C, 56.58; H, 6.89; Cl, 6.21; I, 22.12; P, 5.39; ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.46 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁶), 7.44 – 7.30 (м, 5H, Ar), 7.03 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H⁷), 7.01 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H⁴), 6.83 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15.7$ Гц, H²), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 2.25 – 2.15 (м, 6H, PCH₂), 1.53 – 1.34 (м, 12H, CH₂), 0.89 (т, 9H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH₃) м.д.; ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ 161.5, 155.1, 137.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.1$ Гц), 131.4, 131.1, 129.6, 128.9, 128.3, 127.6, 127.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.5$ Гц), 113.4, 106.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 80.0$ Гц), 56.3, 23.9 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.4$ Гц), 23.8 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.2$ Гц), 21.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.6$ Гц), 13.5 м.д.; ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl₃) δ 25.8 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 445.4$ (M I)⁺

(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтенил)трипентилфосфоний иодид (**P555-OMe**)
[141] Коричневое твёрдое вещество, выход 0.060 г (97 %), Т.пл.: 43-45°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu} = 2957, 2929, 2870, 1587, 1569, 1487, 1464, 1445, 1401, 1379, 1283, 1250, 1228, 1182, 1158, 1126,$

1106, 1077, 1021, 964, 887, 846, 827, 767, 720, 693, 639 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{ClPO}$: С 58.59, Н 7.38, Cl 5.76, I 20.63, P 5.04; Обнаружено: С 58.64, Н 7.42, Cl 5.73, I 20.59, P 5.06%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.48 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^6), 7.45 – 7.27 (м, 5H, Ar), 7.04 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, H^4), 7.02 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H^7), 6.87 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15.6$ Гц, H^2), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 2.31 – 2.09 (м, 6H, PCH_2), 1.57 – 1.42 (м, 6H, CH_2), 1.41 – 1.21 (м, 12H, CH_2), 0.87 (т, 9H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (151 МГц, CDCl_3) δ 161.3, 155.1, 137.75 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 131.4, 131.0, 129.6, 128.8, 127.6, 127.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.1$ Гц), 126.0, 113.5, 106.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 79.4$ Гц), 56.3, 32.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.3$ Гц), 22.0, 21.6 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц), 21.2 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.4$ Гц), 13.7 м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (243 МГц, CDCl_3) δ 26.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 487.5$ (M I)⁺

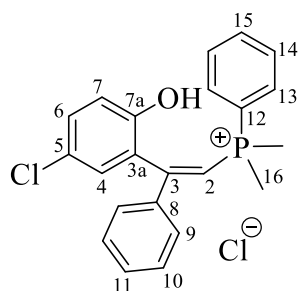
(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)тригексилфосфоний иодид (**P666-OMe**) [141] Коричневое масло, выход 0.065 г (99 %), ИК-спектр (плёнка) $\bar{\nu} = 2956, 2929, 2858, 1713, 1602, 1587, 1571, 1487, 1460, 1445, 1400, 1379, 1338, 1284, 1250, 1229, 1182, 1158, 1126, 1111, 1020, 944, 889, 825, 767, 721, 691, 640, 571, 534$ cm^{-1} ; Рассчитано $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{ClPO}$: С, 60.32; Н, 7.82; Cl, 5.39; I, 19.31; P, 4.71 Обнаружено: С, 60.29; Н, 7.84; Cl, 5.41; I, 19.33; P, 4.66%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.50 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц, H^6), 7.47 – 7.32 (м, 5H, Ar), 7.06 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, H^7), 7.05 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, H^4), 6.88 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15.6$ Гц, H^2), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 2.30-2.17 (м, 6H, PCH_2), 1.60 – 1.46 (м, 6H, CH_2), 1.45 – 1.35 (м, 6H, CH_2), 1.35 – 1.23 (м, 12H, CH_2), 0.88 (т, 9H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 161.4, 155.1, 137.7 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 131.5, 131.1, 129.6, 128.9, 127.6, 127.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.5$ Гц), 126.1, 113.3, 105.9 (д, $^1J_{\text{PC}} = 80.0$ Гц), 56.3, 31.1, 30.3 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.6$ Гц), 22.4, 22.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Гц), 21.3 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.2$ Гц), 14.0 м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3) δ 25.9 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 529.6$ (M I)⁺

(Z)-(2-(2-метокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)триоктилфосфоний хлорид (**P888-OMe**) Светло-коричневое масло, выход (99%); ИК-спектр (плёнка) $\bar{\nu} = 3057, 2927, 2856, 1892, 1603, 1857, 1571, 1487, 1462, 1401, 1378, 1340, 1283, 1250, 1184, 1158, 1126, 1022, 947, 889, 825, 767, 722, 691, 640, 571, 534$ cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{ClPO}$: С, 63.19; Н, 8.57; Cl, 4.78; I, 17.12; P, 4.18 Обнаружено С, 63.30; Н, 8.68; Cl, 4.72; I, 17.14; P, 4.12%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^6), 7.40 – 7.26 (м, 5H, Ar), 6.99 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, H^7), 6.97 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, H^4), 6.83 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 15.6$ Гц, H^2), 3.66 (с, 3H, OCH_3), 2.24 – 2.08 (м, 6H, PCH_2), 1.51 – 1.24 (м, 12H, CH_2), 1.23 – 1.07 (м, 24H, CH_2), 0.78 (т, 9H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 161.31, 155.07, 137.72 (д, $^3J_{\text{PC}} = 16.0$ Гц), 131.38, 131.03, 129.59 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.1$ Гц), 128.82, 128.22, 127.57, 127.35 (д, $^3J_{\text{PC}} = 6.5$ Гц), 126.01, 113.40, 105.95 (д, $^1J_{\text{PC}} = 80.0$ Гц), 56.29 (OCH_3), 31.60, 30.57 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.4$ Гц), 28.89, 28.86, 22.49, 21.93 (д, $^4J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 21.26 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.2$ Гц), 13.96 м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3) δ 25.2 м.д.; ESI-MS: $m/z = 613.5$ (M I)⁺

Исследование влияния заместителей

Для **P1P** и **P1P-II** данные взяты из работы [78] и приведены для удобства сравнения характеристик. Значимые характеристики **выделены**.

(*Z*)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)диметилфенилфосфоний хлорид (**P1P**) [78]. Белый кристаллический порошок, после перекристаллизации из CHCl_3 . Выход 3.63 г (90 %).

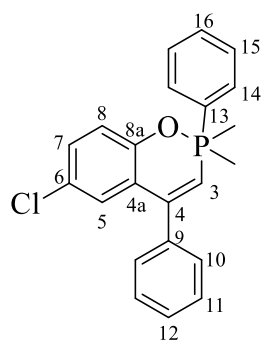


Т. пл. 215-216 °С. ИК спектр (KBr), ν cm^{-1} : 3397, 2924, 2854, 1768, 1635, 1603, 1587, 1567, 1493, 1463, 1408, 1377, 1315, 1279, 1224, 1156, 1116, 1032, 999, 961, 934, 875, 823, 765, 747, 688, 631, 534, 480, 412. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.30 уш. с (ОН, 1H); 7.70-7.61 м (H^{13-15} , 3H); 7.52 м (H^{13-15} , 2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8); 7.47-7.36 м (H^{9-11} , 5H); 7.16 д. д (H^6 , 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^4J_{\text{HH}}$ 2.7); **7.02 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 18.7$ Гц, H²)**; 6.76 д (H^7 , 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8); 6.54 д (H^4 , 1H, $^4J_{\text{HH}}$ 2.6); **2.16 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 14.5$ Гц, CH_3)** м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, DMSO-d_6) δ с 159.5, **153.4 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.3$ Гц, C^{7a})**, **138.1 (д, $^3J_{\text{PC}} = 17.2$ Гц, C^8)**, 133.3 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц, C^{15}); 131.1 (д, $^2J_{\text{PC}} = 10.7$ Гц, C^{13}); 130.3, 130.1, 129.1 (д, $^4J_{\text{PC}} = 1.4$ Гц, C^4); 129.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.8$ Гц, C^{14}); 128.4, 127.2, **124.5 (д, $^3J_{\text{PC}} = 7.8$ Гц, C^{3a})**, 122.3, **122.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.9$ Гц, C^{12})**, 117.5, 110.1 (д, $^1J_{\text{PC}} = 87.9$ Гц, C^2); **9.1 (уш.д, $^1J_{\text{PC}} = 58.1$ Гц, C^{16})** м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, DMSO-d_6): **$\delta_{\text{P}} 12.8$ м.д.**; Масс-спектр HRMS (ЭСИ), m/z : $[\text{M-Cl}]^+$ 367.1034.

Получение фосфорана II под действием водного аммиака.

К перемешиваемой суспензии фосфониевой соли (0.1 ммоль) в 2 мл бензола или диэтилового эфира добавляли 0.5 мл водного раствора гидроксида аммония (30%). Наблюдалось растворение фосфониевой соли и образование ярко-оранжевого раствора. Полученный раствор сушили над Na_2SO_4 . Сульфат натрия отделяли фильтрованием, растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя (12 мм рт. ст., 60°C), в остатке получали чистый фосфоран 7. Растворитель удаляли на роторном испарителе (12 мм рт. ст., 60 °С). Конверсия полная.

2,2-диметил-2,4-дифенил-6-хлор-1,2λ⁵-бензоксафосфорин (**P1P-II**) [78]. Светло-желтое твердое вещество. Т. пл. 133-135°C. ИК спектр (KBr), ν : 3058, 2958, 2859, 2926, 1587, 1562, 1490,



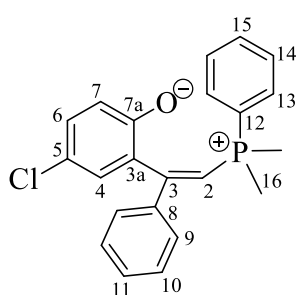
1439, 1406, 1313, 1223, 1115, 961, 931, 876, 824, 747, 690, 483, 419 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ м.д., J Гц): 7.56-7.48 м (H^{14} , 2H); 7.42-7.32 м (H^{10-12} , H^{15-16} , 8H); 6.93 д. д (H^7 , 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8, $^4J_{\text{HH}}$ 2.8); 6.80 д (H^5 , 1H, $^4J_{\text{HH}}$ 2.8); 6.41 д (H^8 , 1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8); **5.73 (д, 1H, $^2J_{\text{PH}} = 35.1$ Гц, H³)**; **1.87 (д, 6H, $^2J_{\text{PH}} = 11.5$ Гц, CH_3)** м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, CDCl_3): δ с **164.0 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц, C^{8a})**, 159.6, **142.0 (д, $^3J_{\text{PC}} = 20.0$ Гц, C^9)**, **135.5 (д, $^1J_{\text{PC}}$**

115.6 Гц, C¹³), 131.4, 129.7 (д, ⁴J_{PC} = 2.9 Гц, C¹⁶), 129.2, 128.9, 128.8, 128.5, (д, ³J_{PC} = 13.6 Гц, C¹⁵); 128.4, 127.7 (д, ²J_{PC} = 10.0 Гц, C¹⁴), **123.2 (д, ³J_{PC} = 7.9 Гц, C^{4a})**, 121.3, 118.4, **109.8 (д, ¹J_{PC} = 133.1 Гц, C³)**, **20.0 (д, ¹J_{PC} = 73.1 Гц, CH₃)** м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, CDCl₃): **δ_P -49.5 м.д.**; Масс-спектр HRMS (ЭСИ), *m/z*: [M]⁺ 366.0993.

Получение бетаина III под действием КОН.

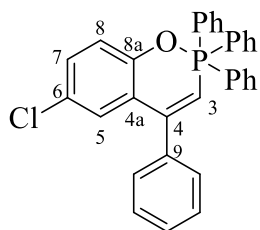
К раствору фосфониевой соли (0.1 ммоль) в 2 мл спирта или ТГФ добавляли 5.6 мг (0.1 ммоль) КОН. Наблюдалось образование ярко-жёлтого раствора. Полученный раствор отфильтровывали от осадка, растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя (12 мм рт. ст., 60°C), в остатке получали чистый бетаин III. Конверсия полная.

(Z)-диметил-(2-фенокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)фенилфосфоний (**P1P-III**). Желтое



смолообразное вещество, выход (99%). ИК-спектр (KBr), ν 3421, 3056, 2971, 2913, 1961, 1889, 1589, 1563, 1519, 1490, 1458, 1439, 1406, 1312, 1223, 1190, 1147, 1118, 1050, 1035, 1019, 998, 961, 939, 875, 824, 747, 690, 637, 614, 564, 483, 409 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО) δ 7.65 (дд, 2H, ³J_{PH} = 14.4, ³J_{HH} = 7.3 Гц, H¹³), 7.53 – 7.36 (м, 8H, Ar), 6.87 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.9, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁶), 6.51 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁴), 6.28 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, H⁷), **6.11 (д, 1H, ²J_{PH} = 29.2 Гц, H²)**, **1.97 (д, 6H, ²J_{PH} = 12.7 Гц, CH₃)** м.д.; Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО) δ **162.97 (C^{7a})**, 158.88, **141.21 (д, ³J_{PC} = 19.4 Гц, C⁸)**, 130.65 (д, ⁴J_{PC} = 2.9 Гц), **130.31 (д, ¹J_{PC} = 104.6 Гц)**, 129.16, 128.91 (д, ²J_{PC} = 10.7 Гц), 128.47, 128.39, 128.34, 128.29 (д, ³J_{PC} = 13.4), 127.56, **123.40 (д, ³J_{PC} = 6.8 Гц, C^{3a})**, 120.26, 115.95, **109.02 (д, ¹J_{PC} = 115.9 Гц)**, **15.61 (д, ¹J_{PC} = 64.7 Гц, CH₃)** м.д.; Спектр ЯМР ³¹P - {¹H} (243 МГц, ДМСО) **δ_P 7.9 м.д.**

2,2,2,4-Тетрафенил-6-хлор-2H-2λ⁵-бензо[e][1,2]оксафосфорин (**PPP-II**) Получен в результате обработки соли **PPP** как избытком раствора гидроксида аммония в бензоле, так и под

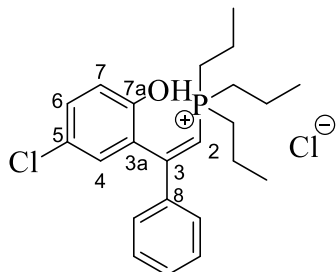


действием 1.2 эквивалентов КОН в спирте. Выделен по стандартной методике с количественным выходом. Оранжевое твёрдое вещество. Т. пл.: 105-107°C. ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3435, 3055, 2972, 2926, 1591, 1562, 1524, 1484, 1456, 1437, 1406, 1354, 1307, 1257, 1241, 1184, 1151, 1117, 1085, 1029, 998, 949, 919, 886, 856, 825, 802, 772, 743, 696, 666, 569, 540, 516, 433, 401 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.26 (м, 12H, Ar), 7.24 – 7.11 (м, 8H, Ar), 6.78 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.8 Гц, H⁵), 6.69 (дд, 1H, ³J_{HH} = 8.8, ⁴J_{HH} = 2.8 Гц, H⁷), 6.01 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Гц, H⁸), 5.94 (д, 1H, ²J_{PH} = 34.2 Гц, H²) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, CDCl₃) δ **162.50 (д, ²J_{PC} = 4.4 Гц)**, 160.48, 141.69 (д, ³J_{PC} = 19.9 Гц), 133.42 (д, ²J_{PC} = 10.2 Гц), 131.31 (д, ²J_{PC} = 9.2 Гц), 131.24, 129.70 (д, ³J_{PC} = 12.5 Гц), 129.21, 128.94, 128.63 (д, ¹J_{PC} = 111.7 Гц), 128.45, 127.92 (д, ³J_{PC} = 12.8 Гц), 122.90 (д, ³J_{PC} = 9.1 Гц), 121.17, 119.57, 109.64 (д, ¹J_{PC} = 140.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162

МГц, CDCl₃) **δ_P 54.0** сигнал уширен, получен по реакции с КОН. Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (243 МГц, CDCl₃) **δ_P 61.4** по реакции с NH₄ОН_{ақ}.

(Z)-(2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтил)трипропилфосфоний хлорид (**P333**)

Данные ЯМР спектроскопии приведены повторно для сравнения Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 10.54 (с, 1H, OH), 7.79 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, H⁷), 7.49 – 7.31 (м, 5H, Ar), 7.26 (дд, 1H, ³J_{HH}



= 8.8 Гц, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁶), 6.81 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Гц, H⁴), **6.23 (д, 1H,**

²J_{PH} = 16.7 Гц, H²), 2.20 – 2.07 (м, 6H, РСН₂), 1.63 – 1.45 (м, 6H, СН₂),

1.03 (тд, 9H, ³J_{HH} = 7.3 Гц, ⁴J_{PH} = 1.6 Гц, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H}

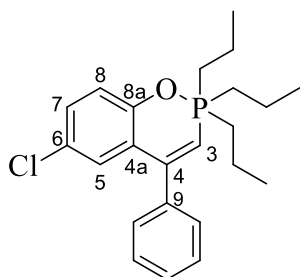
(101 МГц, ДМСО-*d*₆) δс **160.7 (С^{7a})**, 155.4, **138.7 (д, ³J_{PC} = 16.6 Гц, С⁸)**,

130.6, 130.3, 129.2 (д, ⁴J_{PC} = 1.8 Гц), 128.6, 127.4, **125.6 (д, ³J_{PC} = 6.5 Гц,**

С^{3a}), 121.3, 118.3, **106.5 (д, ¹J_{PC} = 80.4 Гц, С²)**, **21.8 (д, ¹J_{PC} = 49.5 Гц, РСН₂)**, 15.1 (д, ³J_{PC} = 17.3

Гц), 14.9 (д, ²J_{PC} = 4.0 Гц) м.д.; ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, CDCl₃) **δ_P 23.6 м.д.**; MALDI-MS: *m/z* =

389.0 (M-Cl)⁺



2,2,2-трипропил-4-фенил-6-хлор-2H-215-

бензо[е][1,2]оксафосфорин (**P333-II**) Получен в среде дейтеротолуола (1

мл) по взаимодействию 50 мг фосфониевой соли **P333** и 4 мг NaN (60% в

минеральном масле) в течении 12 часов в атмосфере аргона. После

окончания перемешивания, раствор над неорганическим осадком был

отфильтрован в пипетку и перенесён в ампулу для записи ЯМР спектров

без дополнительных стадий выделения. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, толуол-*d*₈) δ 7.25 – 7.19 (м,

2H), 7.13 (дд, 1H, ³J_{HH} = 9.2, ⁴J_{HH} = 2.8 Гц, H⁷), 7.11 – 7.07 (м, 5H, Ph), 6.98 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 1.2 Гц,

H⁵), 6.77 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, H⁸), **4.94 (д, 1H, ²J_{PC} = 32.5 Гц, H²)**, 1.59 (м, 6H, РСН₂), 1.48 – 1.39

(м, 6H, СН₂), 0.81 (тд, 9H, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{PH} = 1.5 Гц, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ¹³C{¹H}

(151 МГц, толуол-*d*₈) δс **167.94 (д, ²J_{PC} = 2.7 Гц, С^{8a})**, 161.15, **144.07 (д, ³J_{PC} = 19.8 Гц, С^{4a})**, 132.34, 129.95,

129.37, 128.49, 128.36, **122.79 (д, ³J_{PC} = 4.7 Гц, С⁹)**, 122.14, 116.85, **105.30 (д, ¹J_{PC} = 129.4 Гц, С³)**,

33.26 (д, ¹J_{PC} = 68.9 Гц, РСН₂), 17.93 (д, ²J_{PC} = 4.6 Гц), 16.03 (д, ³J_{PC} = 16.7 Гц) м.д.; Спектр ЯМР

³¹P{¹H} (243 МГц, толуол-*d*₈) δ -34.9 м.д.

К перемешивающейся суспензии 50 мг **P333** в 3 мл бензола добавили 0.5 мл NH₄ОН 30%.

Водный слой отделили, органический слой промыли водой и записали с реакционной смеси

Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (243 МГц, С₆Н₆) **δ_P -29.07**. Реакционную смесь осушили Na₂SO₄,

отфильтровали и сконцентрировали в вакууме роторного испарителя. В результате спектральных

исследований были установлены следующие характеристики:

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (м, 2H, Ph), 7.26 – 7.18 (м, 3H, Ph), 6.91

(дд, 1H, ³J_{HH} = 9.0, ⁴J_{HH} = 2.9 Гц, H⁶), 6.55 (д, 1H, ⁴J_{HH} = 2.7 Гц, H⁴), 6.53 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, H⁷),

5.18 (д, $^2J_{PH} = 26.1$ Гц, **1H**), 2.14 – 1.88 (м, 6H, PCH₂), 1.52 (м, 6H, CH₂), 0.93 (тд, 9H, $^3J_{HH} = 7.3$, $^4J_{PH} = 1.6$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P - { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P 1.01 м.д.

Температурные исследования P333-IV

T. = 10°C Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 – 7.17 (м, 5H, Ph), 6.90 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.9$ Гц, H⁶), 6.55 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, H⁷), 6.53 (д, 1H, $^4J_{HH} = 1.1$ Гц, H⁴), **5.25** (д, $^2J_{PH} = 24.7$ Гц, **1H**), 2.10 – 1.98 (м, 6H), 1.55 – 1.41 (м, 6H), 0.91 (тд, $J = 7.3$, 1.7 Гц, 9H) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **5.9 м.д.**

T. = 5°C Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.33 – 7.13 (м, 5H, Ph), 6.90 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 9.0$, $^4J_{HH} = 2.9$ Гц, H⁶), 6.54 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц, H⁷), 6.53 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.8$ Гц, H⁴), **5.26** (д, **1H**, $^2J_{PH} = 24.5$ Гц, **H²**), 2.10 – 1.95 (м, 6H, PCH₂), 1.55 – 1.40 (м, 6H, CH₂), 0.91 (тд, 9H, $^3J_{HH} = 7.3$, $^4J_{PH} = 1.5$ Гц, CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **6.6 м.д.;**

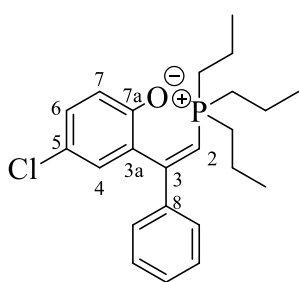
T. = -10°C Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **8.7 м.д.**

T. = -20°C Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **9.7 м.д.**

T. = -30°C Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.31 – 7.13 (м, 7H), 6.88 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.9$, $^3J_{HH} = 2.9$ Гц, H⁶), 6.53 (д, 1H, $^3J_{HH} = 9.1$ Гц, H⁷), 6.50 (д, 1H, $^4J_{HH} = 2.9$ Гц, H⁴), **5.28** (д, **1H**, $^2J_{PC} = 19.7$ Гц, **H²**), 2.12 – 1.96 (м, 6H, PCH₂), 1.51 – 1.36 (м, 6H, CH₂), 0.88 (т, 9H, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, CH₃).

T. = -40°C Спектр ЯМР ^{13}C { 1H } (101 МГц, CDCl₃) δ_C **161.8**, 144.0, 131.5, 130.4, 129.2, 128.3, 128.1, 124.6, 122.0, **99.93** (д, $^1J_{PC} = 100.6$ Гц), **23.67** (д, $^1J_{PC} = 56.7$ Гц), 16.4 (д, $^2J_{PC} = 3.8$ Гц), 15.7 (д, $^3J_{PC} = 17.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **11.8.**

(Z)-(2-(2-фенокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтинил)трипропилфосфоний (**P333-III**). Получен по взаимодействию 50 мг соли **P333** с K₂CO₃ в сухом ацетоне в течении 12 часов в атмосфере аргона. После окончания перемешивания, раствор над неорганическим осадком был



отфильтрован в пипетку. Растворите удален при комнатной температуре

и подукт растворен в дейтерохлороформе. Спектр ЯМР 1H (400 МГц,

CDCl₃) δ 7.38 – 7.27 (м, 6H), 7.01 (дд, $^3J_{HH} = 8.9$, $^4J_{HH} = 3.0$ Гц, 1H), 6.82 (д,

$^3J_{HH} = 8.9$ Гц, 1H), 6.68 (д, $^4J_{HH} = 2.5$ Гц, 1H), **5.93** (д, $^2J_{PC} = 19.5$ Гц, **1H**),

2.20 – 2.05 (м, 6H), 1.59 – 1.40 (м, 6H), 0.94 (т, $J = 7.3$ Гц, 9H) м.д.; Спектр

ЯМР ^{13}C { 1H } (101 МГц, CDCl₃) δ_C **163.3** (д, $^4J_{PC} = 4.1$ Гц), 161.6, **141.32**

(д, $^3J_{PC} = 18.1$ Гц, **C⁸**), 131.25, 130.09, 129.69, 128.5, 128.5, **125.40** (д, $^3J_{PC} = 4.9$ Гц, **C^{3a}**), 120.17,

118.59, **102.70** (д, $^1J_{PC} = 89.8$ Гц), **23.52** (д, $^1J_{PC} = 52.0$ Гц), 16.21 (д, $^2J_{PC} = 4.2$ Гц), 15.55 (д, $^3J_{PC} =$

16.8 Гц) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P { 1H } (162 МГц, CDCl₃) δ_P **18.8 м.д.**

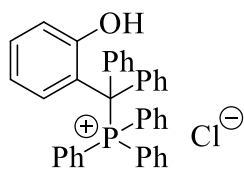
При обработке **P333_IV** водой в двухфазной системе:

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.29 (м, 5H, Ph), 7.07 – 6.98 (м, 1H, Ar), 6.92 – 6.81 (м, 1H, Ar), 6.72 – 6.66 (м, 1H, Ar), **5.97** (д, **1H**, $^2J_{PC} = 19.3$ Гц, **H²**), 2.20 – 2.03 (м, 6H, PCH₂),

1.62 – 1.43 (м, 6Н, РСН₂), 0.95 (дд, 9Н, ³J_{НН} = 7.4, ⁴J_{НН} = 2.9 Гц, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, CDCl₃) **δ_P 19.3 м.д.**

При обработке **P333_IV** NH₄OH в двухфазной системе: Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.45 – 7.27 (м, 5Н, Ph), 6.97 (дд, 1Н, ³J_{НН} = 8.9, ⁴J_{НН} = 2.9 Гц, Н⁶), 6.65 (д, 1Н, ³J_{НН} = 8.9 Гц, Н⁷), 6.61 (д, 1Н, ⁴J_{НН} = 2.9 Гц, Н⁴), **5.51 (д, 1Н, ²J_{PH} = 23.0 Гц, Н²)**, 2.16 – 2.04 (м, 6Н), 1.60 – 1.45 (м, 6Н), 0.96 (тд, 9Н, ³J_{НН} = 7.3, ⁴J_{PH} = 1.7 Гц, СН₃) м.д. Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, CDCl₃) **δ_P 10.6 м.д.**

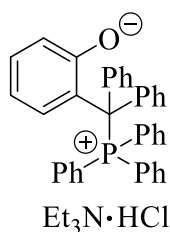
((2-Гидроксифенил)дифенилметил)трифенилфосфоний хлорид (32). Получен кватернизацией 2-гидроксифенилдифенилхлорметана с PPh₃ в сухом ацетонитриле. Выделен при



помощи флэш-хроматографии на сухой колонке, элюент этилацетат для примесей и этанол для соли. Твёрдое бежевое вещество, выход (64%); Т.пл.: 188-190°C; ИК-спектр (KBr) $\bar{\nu}$ = 3406, 3058, 2695, 1635, 1594, 1484, 1454, 1438, 1401, 1109, 758, 724, 702, 691, 640, 629, 610, 559, 528, 508 см⁻¹;

Рассчитано для C₃₇H₃₀ClOP: С, 79.78; Н, 5.43; Cl, 6.36; P, 5.56, Обнаружено С, 80.02; Н, 5.48; Cl, 6.33; P, 5.52%; Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 9.46 (с, 1Н), 7.87 – 7.80 (м, 4Н), 7.70 (тд, J = 7.8, 3.6 Гц, 6Н), 7.60 – 7.50 (м, 6Н), 7.46 – 7.34 (м, 4Н), 7.21 (дд, ³J_{НН} = 8.2, 6.7 Гц, 2Н), 7.16 – 7.08 (м, 2Н), 7.05 (дд, ³J_{НН} = 7.0, ⁴J_{НН} = 1.8 Гц, 2Н), 7.00 – 6.91 (м, 1Н), 6.68 (дд, ³J_{НН} = 7.7, ⁴J_{НН} = 1.9 Гц, 1Н), 6.62 (т, J = 7.4 Гц, 1Н), 5.98 (с, 1Н) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, ДМСО-d₆) **δ_P 22.7 м.д.**; MALDI-MS m/z 521.2 (M-Cl)⁺

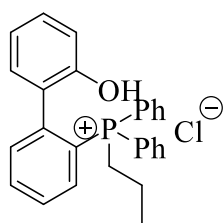
*((2-Феноксифенил)дифенилметил)трифенилфосфоний Et₃N*HCl (33)* Получен по взаимодействию 28 мг соли **34** с 7 мкл Et₃N в хлороформе в течении 12 часов в атмосфере аргона. Растворитель был удалён в вакууме, а твёрдый осадок перерастворен в дейтерохлороформе.



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 – 7.77 (м, 4Н, Ar), 7.71 (тд, J = 7.9, 3.6 Гц, 6Н), 7.54 (ддд, ³J_{PC} = 13.0, ³J_{НН} = 8.4, ⁴J_{НН} = 1.3 Гц, 6Н), 7.43 (дд, ³J_{НН} = 8.4, ⁴J_{PH} = 3.5 Гц, 2Н), 7.38 – 7.27 (м, 2Н), 7.21 (дд, J = 8.4, 6.9 Гц, 2Н), 7.14 (т, J = 7.3 Гц, 1Н), 7.07 (д, J = 7.1 Гц, 2Н), 6.93 (т, J = 8.4 Гц, 1Н), 6.67 (дд, J = 7.7, 1.8 Гц, 1Н), 6.61 – 6.53 (м, 1Н), 5.98 (с, 1Н), 2.71 (кв, ³J_{НН} = 7.2 Гц, 6Н), 1.11 (т, ³J_{НН} = 7.2 Гц,

9Н, СН₃) м.д.; Спектр ЯМР ³¹P (162 МГц, CDCl₃) **δ 22.8 м.д.**

(2'-Гидрокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)пропилдифенилфосфоний бромид (37) Получен

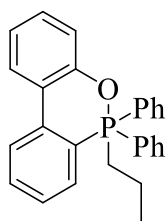


кватернизацией фосфина **38** 1-бромпропаном в сухом ацетонитриле. Выделен при помощи хроматографии на сухой колонке, элюент этилацетат для примесей и этанол для соли. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.87 – 7.64 (м, 2Н), 7.65 – 7.42 (м, 12Н), 7.40 (д, ³J_{НН} = 8.1 Гц, 1Н), 7.09 (т, ³J_{НН} = 7.5 Гц, 1Н), 6.57 – 6.43 (м, 1Н), 6.40 (д, ³J_{НН} = 7.1 Гц, 1Н), 3.06 (дд, часть АВМХ

мультиплета, 1Н, ²J_{НН} = 24.6, ²J_{PH} = 13.4 Гц, РСН₂), 2.33 (дд часть АВМХ мультиплета, 1Н, ²J_{НН} =

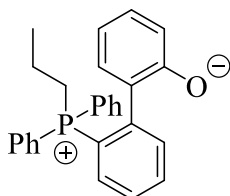
26.0, $^2J_{PH} = 13.9$ Гц, PCH_2), 1.53 – 1.30 (м, 2Н, CH_2), 0.97 (т, 3Н, $^3J_{HH} = 6.6$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, $CDCl_3$) δ_C 155.59, 146.34 (д, $J = 9.3$ Гц), 135.07 (д, $J = 10.7$ Гц), 134.77 (д, $^3J_{PC} = 13.6$ Гц), 134.73, 134.63 (д, $^4J_{PC} = 3.0$ Гц), 134.52 (д, $J = 3.0$ Гц), 133.57 (д, $J = 9.4$ Гц), 132.96 (д, $J = 9.5$ Гц), 130.98, 130.33 (д, $J = 12.3$ Гц), 130.21 (д, $J = 12.4$ Гц), 129.80, 128.79 (д, $J = 12.2$ Гц), 127.91 (д, $J = 12.8$ Гц), 125.48 (д, $J = 3.4$ Гц), 120.67 (д, $^1J_{PC} = 85.1$ Гц), 120.14 (д, $^1J_{PC} = 85.8$ Гц), 118.73, 118.13 (д, $^1J_{PC} = 86.6$ Гц), 117.99, 24.11 (д, $^1J_{PC} = 49.7$ Гц), 17.25 (д, $^2J_{PC} = 4.2$ Гц), 15.42 (д, $^3J_{PC} = 18.4$ Гц) м.д. Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 24.7 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 397.6$ ($M-Cl$) $^+$.

6-Пропил-6,6-дифенил--6Н-6l5-добензо[с,е][1,2]оксафосфорин (38) Получен в среде дейтеротолуола (1 мл) по взаимодействию 24 мг фосфониевой соли **37** и 2 мг NaN (60% в минеральном масле) в течении 12 часов в атмосфере аргона. После окончания перемешивания,



раствор над осадком был отфильтрован в пипетку и перенесён в ампулу для записи ЯМР спектров без дополнительных стадий выделения. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, толуол- d_8) δ 7.69 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1Н), 7.65 – 7.60 (м, 1Н), 7.37 – 7.32 (м, 1Н), 7.31 – 7.21 (м, 5Н), 7.07 – 7.01 (м, 2Н), 6.98 – 6.86 (м, 8Н), 6.81 – 6.76 (м, 1Н), 6.60 (д, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц, 1Н), 2.80 – 2.66 (м, 2Н, PCH_2), 1.38 – 1.26 (м, 2Н, CH_2), 0.70 (тд, 3Н, $^3J_{HH} = 7.3, ^4J_{PH} = 2.5$ Гц, CH_3) м.д.. Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, толуол- d_8) δ_P 63.8 м.д.

2'-(Пропилдифенилфосфоний)-[1,1'-бифенил]-2-ат (39) Получен по взаимодействию 24 мг соли **37** с 3 мг КОН в спирте в течении 12 часов в атмосфере аргона. После окончания



перемешивания, раствор над неорганическим осадком был отфильтрован в пипетку. Растворитель удален при комнатной температуре и продукт растворен в дейтерохлороформе. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.61 (м, 2Н), 7.62 – 7.38 (м, 10Н), 7.38 – 7.13 (м, 2Н), 7.12 – 6.92 (м, 1Н), 6.53 – 6.35 (м, 1Н), 1.47 – 1.32 (м, 2Н, PCH_2), 1.32 – 1.14 (м, 2Н, CH_2), 0.99 – 0.87 (м, 3Н, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (151 МГц, $CDCl_3$) δ_C 156.19, 154.18, 146.43 (д, $J = 9.3$ Гц), 135.06 (д, $J = 10.7$ Гц), 134.53 (д, $J = 21.0$ Гц), 133.14, 131.02, 130.18 (д, $J = 12.0$ Гц), 127.77 (д, $J = 12.8$ Гц), 125.54, 121.46 (д, $^1J_{PC} = 116.7$ Гц), 120.92, 120.37, 118.26, 118.15 (д, $^1J_{PC} = 68.6$ Гц), 117.80, 29.79, 24.21 (д, $J = 50.7$ Гц), 17.2 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 23.4 м.д. (уширенный).

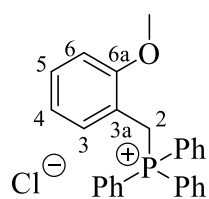
3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.3

Общая методика синтеза фосфониевых солей из бензиловых спиртов

В соответствии с методом, предложенным ранее [52], с небольшими изменениями. Через раствор фосфина (0.5 ммоль) в эфире барботировали газообразный HCl в смеси с аргоном. После образования маслообразного осадка супернантант удаляли пипеткой, остаток высушивали. После удаления растворителя дополнительно высушивали соль в вакууме масляного насоса при комнатной температуре, наблюдая почти мгновенное формирование кристаллического осадка Р-Н-фосфониевой соли. Далее к соли добавляли соответствующий (0.5 ммоль) спирт и нагревали в течение 4 часов на глицериновой бане при 100°C. Затем реакционную смесь разделяли при помощи флэш-хроматографии на сухой колонке (гексан : этилацетат от 1:0 до 0:1, далее для соли этанол).

(2-Метоксибензил)трифенилфосфоний хлорид (**MBn_Ph**) белое кристаллическое вещество, выход 0.14 г (67.5 %), основные характеристики совпадают с ранее описанными [189]

ИК-спектр (KBr) ν : 3365, 3078, 2038, 2017, 2914, 2838, 1636, 1598, 1586, 1495, 1436, 1463, 1436, 1396, 1325, 1294, 1253, 1177, 1158, 1113, 1047, 1022, 996, 942, 887, 844, 824, 792, 763, 746, 720, 692, 598, 565, 533, 502, 445 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.75 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, Ar), 7.72 – 7.56 (м, 12H, Ar), 7.37 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, Ar), 7.21 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, Ar), 6.81 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, Ar), 6.58 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, Ar), 5.27 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 13.9$ Гц, CH_2), 3.20 (с, 3H, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3) δ 22.05 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 383.5$ (M-Cl^+)

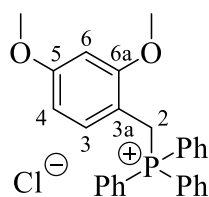


Додецил(2-метоксибензил)дифенилфосфоний хлорид (**MBn_12**) прозрачное бесцветное масло, выход 0.23 г (91%), ИК-спектр (плёнка) ν : 3373, 3058, 3010, 2925, 2853, 2173, 1627,

1599, 1588, 1496, 1464, 1438, 1402, 1378, 1319, 1294, 1253, 1180, 1162, 1115, 1049, 1024, 997, 927, 851, 829, 751, 727, 691, 639, 596, 492, 454 cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{ClOP}$ C, 75.20; H, 8.68; Cl, 6.94; P, 6.06; Обнаружено C, 75.32; H, 8.74; Cl, 6.90; P, 5.98%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 – 7.64 (м, 6H), 7.61 – 7.53 (м, 4H), 7.44 – 7.36 (м, 1H), 7.14 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 6.76 (дт, 1H, $J = 12.1$, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 6.55 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 4.80 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 15.0$ Гц, H^2), 3.24 (с, 3H, OCH_3), 1.48 – 1.28 (м, 4H, CH_2), 1.29 – 1.03 (м, 18H, CH_2), 0.81 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ_{C} 156.70 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.0$ Гц), 134.40 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.7$ Гц), 133.40 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.9$ Гц), 129.78 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.9$ Гц), 129.63 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц), 120.85, 117.52 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.0$ Гц), 115.66 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.5$ Гц), 110.05 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц), 54.57, 31.72, 30.43 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.6$ Гц), 29.40, 29.27, 29.14, 29.10, 28.91, 24.57 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.1$ Гц), 22.51, 21.94 (д, $^2J_{\text{PC}} = 3.4$ Гц), 20.66 (д, $J = 49.2$ Гц), 13.99 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ_{P} 25.6 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 475.8$ (M-Cl^+).

(2,4-Диметоксибензил)трифенилфосфоний хлорид (**Res_Ph**) Белое твёрдое вещество, выход 0.05 г (24%), Т. пл = 123-125°C; ИК-спектр (KBr) ν : 3392, 3056, 3007, 963, 2938, 2837, 2783, 1609, 1586, 1508, 1458, 1438, 1378, 1330, 1295, 1271, 1210, 1156, 1111, 1026, 996, 959, 936, 834,

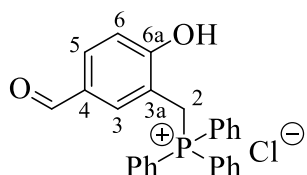
808, 747, 720, 690, 633, 584, 545, 525, 492, 423 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 7.71 (уш.т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, Ph), 7.63 – 7.50 (м, 12Н, Ph), 7.14 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц, Ar), 6.27 (дд, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ Гц, Ar), 6.10 (д, 1Н, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц, Ar), 4.91 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 13.1$ Гц, H^2), 3.68 (с, 3Н, OCH_3), 3.10 (с, 3Н, OCH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 161.47 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.6$ Гц), 158.19 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.9$ Гц), 134.90 (д, $^5J_{\text{PC}} = 2.4$ Гц), 134.04 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.6$ Гц), 133.04 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.3$ Гц), 130.04 (д, $^2J_{\text{PC}} = 12.4$ Гц), 118.23 (д, $^1J_{\text{PC}} = 85.1$ Гц), 107.10 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.8$ Гц), 105.03, 98.24, 55.47, 54.75, 24.78 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.4$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ 20.78 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 413.6$ (M-Cl^-) $^+$.



Общая методика кватернизации фосфинов 2-гидроксibenзилхлоридами

К раствору 0.5 ммоль хлорида в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона добавляли 0.5 ммоль соответствующего фосфина. Смесь оставляли перемешиваться 8 часов. В случае выпадения осадка – отфильтровывали и промывали дополнительной порцией ацетонитрила (эфира). Остальные производные выделены при помощи флэш-хроматографии на сухой колонке (гексан : этилацетат от 1:0 до 0:1, далее для соли этанол).

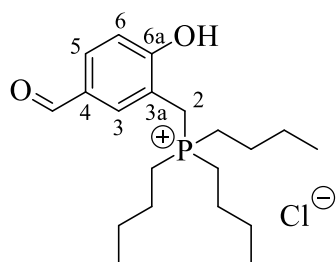
(2-Гидрокси-5-формилбензил)трифенилфосфоний хлорид (PAL_Ph) белое кристаллическое вещество, выход 0.20 г (92%) Т.пл = 213-215 $^{\circ}\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr)



$\bar{\nu} = 3422, 3055, 2991, 2915, 2820, 1685, 1600, 1495, 1437, 1389, 1341, 1306, 1284, 1191, 1160, 1113, 997, 969, 914, 865, 841, 790, 757, 746, 726, 691, 632, 524, 495, 545$ cm^{-1} ; Рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClO}_2\text{P}$ С, 72.14; Н, 5.12; Cl, 8.19; P, 7.16, Обнаружено С, 72.02; Н, 5.06; Cl, 8.24; P, 7.10%;

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.29 (с, 1Н, CHO), 9.56 (с, 1Н, OH), 7.93 – 7.81 (м, 3Н, Ph), 7.77 – 7.59 (м, 14Н, Ph+Ar), 7.39 (т, $J = 2.4$ Гц, 1Н), 6.98 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, 1Н), 5.00 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.8$ Гц, H^2) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 190.47, 161.89 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.8$ Гц), 135.09 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.1$ Гц), 133.96 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$ Гц), 133.43 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.3$ Гц), 132.65 (д, $^5J_{\text{PC}} = 2.3$ Гц), 130.05 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.6$ Гц), 128.22 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 118.12 (д, $^1J_{\text{PC}} = 85.2$ Гц), 115.89 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.7$ Гц), 115.40 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц), 23.26 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.9$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 22.6 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 397.6$ (M-Cl^-) $^+$.

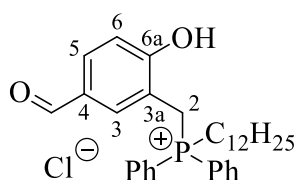
Трибутил(2-гидрокси-5-формилбензил)фосфоний хлорид (PAL_Bu) Переосажден из диэтилового эфира. бежевое твердое вещество, выход 0.16 г (86%) Т. пл = 150-152°C; ИК-спектр



(KBr) $\bar{\nu} = 3398, 2960, 2932, 2873, 2727, 2573, 1683, 1595, 1557, 1524, 1508, 1457, 1438, 1407, 1385, 1289, 1157, 1099, 1054, 1026, 1006, 968, 946, 914, 840, 790, 730, 674, 629, 550, 500, 458 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ClO}_2\text{P}$: С, 64.42; Н, 9.19; Cl, 9.51; P, 8.31, Обнаружено С, 64.55; Н, 9.22; Cl, 9.47; P, 8.27%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 9.76 (с, 1Н, CHO), 7.70 (м, 2Н, Ar), 7.65 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, Ar), 3.85 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 12.2$ Гц, H^2), 2.31 – 2.10 (м, 6Н, PCH_2), 1.56 – 1.35 (м, 12Н, CH_2), 0.89 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 190.53, 162.04 (д, $^3J_{\text{PC}} = 3.8$ Гц), 133.09 – 132.30 (м наложение двух дублетов), 129.02 (д, $^3J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц), 117.54, 116.09 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.4$ Гц), 24.01 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.0$ Гц), 23.67 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.6$ Гц), 22.17 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.1$ Гц), 19.32 (д, $^1J_{\text{PC}} = 46.2$ Гц), 13.49 м.д.; ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3) δ 32.90 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 337.6$ (M-Cl) $^+$.

(2-Гидрокси-5-формилбензил)триоктилфосфоний хлорид (PAL_Oct) прозрачное вязкое масло, выход 0.14 (55%); ИК-спектр (пленка) $\bar{\nu} = 3372, 2922, 2856, 2724, 2572, 1688, 1595, 1507, 1465, 1439, 1381, 1290, 1155, 1101, 1032, 1009, 968, 944, 839, 789, 722, 630, 590, 551, 497, 454 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{ClO}_2\text{P}$: С, 71.01; Н, 10.80; Cl, 6.55; P, 5.72, Обнаружено С, 70.89; Н, 10.72; Cl, 6.54; P, 5.77%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 9.69 (с, 1Н, CHO), 7.75 (с, 1Н, H^3), 7.62 – 7.55 (м, 2Н, H^{4-5}), 3.84 (д, 2Н, $^2J_{\text{PC}} = 14.5$ Гц, H^2), 2.29 – 2.10 (м, 6Н, PCH_2), 1.53 – 1.24 (м, 12Н, CH_2), 1.26 – 1.03 (м, 24Н, CH_2), 0.78 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 190.28 (CHO), 162.08, 132.86, 132.32, 128.97, 117.60, 116.16 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.6$ Гц), 31.68, 30.80 (д, $^3J_{\text{PC}} = 14.6$ Гц), 28.95, 28.89, 22.61, 22.26 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.4$ Гц), 21.74 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 19.52 (д, $^1J_{\text{PC}} = 45.9$ Гц), 14.10 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl_3) δ 32.60 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 505.9$ (M-Cl) $^+$.

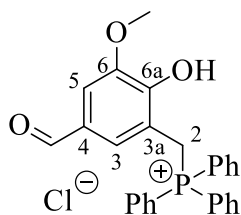
(2-Гидрокси-5-формилбензил)додecilдифенилфосфоний хлорид (PAL_12) Светло-коричневое твердое вещество, выход 0.20 г (76%); Т.пл = 48-51 °С ИК-спектр



(KBr) $\bar{\nu} = 3408, 3057, 2924, 2853, 2724, 2572, 1684, 1595, 1507, 1437, 1385, 1290, 1263, 1114, 837, 745, 722, 689, 630, 512 \text{ cm}^{-1}$; Рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{ClO}_2\text{P}$ С, 73.19; Н, 8.06; Cl, 6.75; P, 5.90, Обнаружено 73.28; Н, 7.96; Cl, 6.69; P, 5.92% Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ 9.30 (с, 1Н, CHO), 7.59 (м, 7Н, Ar), 7.49 (дт, 4Н, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^4J_{\text{PH}} = 4.0$ Гц, Ph), 7.41 – 7.29 (м, 2Н, Ar), 6.90 (с, 1Н, Ar), 4.38 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.2$ Гц, H^2), 2.82 – 2.58 (м, 2Н, CH_2), 1.40 – 1.21 (м, 4Н, CH_2), 1.20 – 0.97 (м, 16Н, CH_2), 0.74 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц, CH_3) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl_3) δ 189.89 (CHO), 162.23 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 134.81 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 133.58 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.3$ Гц), 133.03 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.1$ Гц), 131.39 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Гц), 129.99 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц), 128.00 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.8$ Гц), 117.29 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.2$ Гц), 117.28

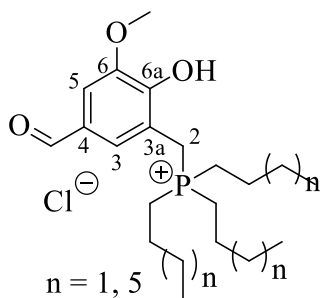
(д, $^4J_{PC} = 2.7$ Гц), 114.64 (д, $^2J_{PC} = 8.2$ Гц), 31.70, 30.33 (д, $^3J_{PC} = 15.4$ Гц), 29.39, 29.26, 29.13, 29.03, 28.77, 24.20 (д, $^1J_{PC} = 48.0$ Гц), 22.49, 21.90 (д, $^2J_{PC} = 4.3$ Гц), 21.29 (д, $^1J_{PC} = 48.7$ Гц), 13.98 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ 26.95 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 489.8$ (M-Cl) $^+$.

(2-Гидрокси-3-метокси-5-формилбензил)трифенилфосфоний хлорид (Van_Ph).



Зеленоватый порошок, выход 0.16 г (70%); Т. пл = 252-254°C с разложением; основные характеристики совпадают с ранее описанным [190] ИК спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3462, 3050, 2934, 2840, 1685, 1593, 1497, 1462, 1438, 1386, 1309, 1285, 1258, 1245, 1185, 1141, 1112, 1071, 993, 931, 888, 847, 747, 732, 722, 688, 62, 575, 536, 511, 496, 485$ см $^{-1}$. Рассчитано для $C_{27}H_{24}ClO_3P$: С, 70.06; Н, 5.23; Cl, 7.66; Р, 6.69. Обнаружено С, 69.86; Н, 5.20; Cl, 7.58; Р, 6.75%; Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.37 (с, 1H, CHO), 7.66 (м, 3H, Ph), 7.59 – 7.45 (м, 12H, Ph), 7.10 (т, 1H, $^4J_{HH} = 1.9$ Гц, H $^{3-5}$), 6.93 (т, 1H, $^4J_{HH} = 2.1$ Гц, H $^{3-5}$), 4.92 (д, 2H, $^2J_{PH} = 14.0$ Гц, H 2), 3.69 (с, 3H, OCH $_3$) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (101 МГц, $CDCl_3$) δ_c 190.11 (CHO), 151.61 (д, $^3J_{PC} = 5.5$ Гц), 148.42 (д, $^4J_{PC} = 2.9$ Гц), 135.05 (д, $^4J_{PC} = 3.2$ Гц), 133.86 (д, $^2J_{PC} = 9.8$ Гц), 131.77 (д, $^2J_{PC} = 9.9$ Гц), 129.98 (д, $^3J_{PC} = 12.5$ Гц), 128.37 (д, $^4J_{PC} = 3.4$ Гц), 117.48 (д, $^1J_{PC} = 85.7$ Гц), 114.11 (д, $^2J_{PC} = 8.2$ Гц), 109.60, 56.12 (OCH $_3$), 24.85 (д, $^1J_{PC} = 49.6$ Гц) м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ 22.4 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 427.7$ (M-Cl) $^+$.

Трибутил(2-гидрокси-3-метокси-5-формилбензил)фосфоний хлорид (Van_Bu) Бежевое твёрдое вещество, выход 0.16 г (79%); Т. пл = 139-141°C; ИК спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3434, 2958, 2927,$



2872, 1695, 1581, 1493, 1463, 1391, 1307, 1279, 1251, 1205, 1189, 1145, 1096, 1077, 1062, 915, 904, 864, 724, 696, 598, 540, 504, 459, 420 см $^{-1}$; Рассчитано для $C_{21}H_{36}ClO_3P$: С, 62.60; Н, 9.01; Cl, 8.80; Р, 7.69. Обнаружено С, 62.66; Н, 8.91; Cl, 8.79; Р, 7.58%. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$) δ 9.77 (с, 1H, CHO), 7.70 (с, 1H, Ar), 7.30 – 7.24 (м, 1H, Ar), 4.29 (д, 2H, $^2J_{PH} = 14.7$ Гц, H 2), 3.89 (с, 3H, OCH $_3$), 2.42 – 2.25 (м, 6H, PCH $_2$), 1.57 – 1.27 (м, 12H, CH $_2$), 0.86 (т, 9H, $J = 5.7$ Гц, CH $_3$).; Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (151 МГц, $CDCl_3$) δ_c 190.7, 151.1, 149.0 (д, $^4J_{PC} = 2.8$ Гц), 129.6, 128.8, 116.0 (д, $^2J_{PC} = 8.6$ Гц), 109.4, 56.37 (OCH $_3$), 24.02 (д, $^3J_{PC} = 15.0$ Гц), 23.77 (д, $^2J_{PC} = 5.0$ Гц), 22.24 (д, $^1J_{PC} = 46.9$ Гц), 19.35 (д, $^1J_{PC} = 46.1$ Гц), 13.5 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}P\{^1H\}$ (162 МГц, $CDCl_3$) δ_P 33.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 367.7$ (M-Cl) $^+$.

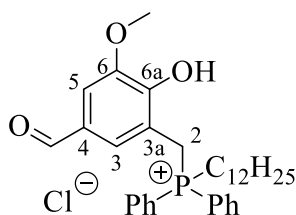
(2-Гидрокси-3-метокси-5-формилбензил)триоктилфосфоний хлорид (Van_Oct)

Фиолетовое твёрдое вещество, выход 0.17 г (60%); Т. пл = 55-57°C; ИК спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3414, 2958, 2923, 2855, 1693, 1591, 1497, 1465, 1432, 1399, 1378, 1355, 1308, 1279, 1256, 1192, 1143, 1076, 986, 936, 875, 860, 805, 726, 696, 573, 535, 506, 435$ см $^{-1}$; Рассчитано для: $C_{33}H_{60}ClO_3P$: С, 69.38; Н, 10.59; Cl, 6.21; Р, 5.42. Обнаружено: С, 69.50; Н, 10.64; Cl, 6.18; Р, 5.35%; Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.62 (с, 1Н, CHO), 9.80 (с, 1Н, OH), 7.56 (с, 1Н, Ar), 7.46 (с, 1Н, Ar), 3.91 (с, 3Н, OCH₃), 3.78 (д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.9$ Гц, H²), 2.26 – 2.09 (м, 6Н, PCH₂), 1.51 – 1.13 (м, 36Н, CH₂), 0.86 (т, 9Н, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ 191.61, 151.01, 148.76, 131.11, 130.11, 115.87, 109.58, 57.11, 31.91, 31.83, 29.50 (д, $^1J_{\text{PC}} = 43.5$ Гц), 29.40 (д, $^3J_{\text{PC}} = 22.8$ Гц), 29.29, 23.0 (д, $^1J_{\text{PC}} = 47.3$ Гц), 22.78, 22.75, 14.24 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl₃) δ 33.3 м.д.; MALDI-MS: $m/z = 535.3$ (M-Cl)⁺.

Додецил(2-гидрокси-3-метокси-5-формилбензил)дифенилфосфоний хлорид (Van_12)

Бежевое твёрдое вещество, выход 0.22 г (79.3%); Т. пл = 82-84°C; ИК спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3409, 3058,$



2924, 2853, 1676, 1592, 1499, 1463, 1437, 1398, 1364, 1304, 1279, 1196,

1146, 1114, 1071, 741, 691, 483 cm^{-1} ; Рассчитано для: C₃₃H₄₄ClO₃P: C,

71.40; H, 7.99; Cl, 6.39; P, 5.58 Обнаружено C, 71.28; H, 8.10; Cl, 6.44; P,

5.55%; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 9.36 (с, 1Н, CHO), 7.88 – 7.65

(м, 6Н, Ar), 7.62 – 7.50 (м, 4Н, Ar), 7.06 (с, 1Н, Ar), 6.74 (с, 1Н, Ar), 5.06

(д, 2Н, $^2J_{\text{PH}} = 14.3$ Гц, H²), 3.78 (с, 3Н, OCH₃), 3.13 – 2.92 (м, 2Н, PCH₂), 1.49 – 1.29 (м, 4Н, CH₂),

1.27 – 1.01 (м, 16Н, CH₂), 0.83 (т, 3Н, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц,

CDCl₃) δ 190.4 (CHO), 151.7, 149.2, 134.8, 133.7 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.1$ Гц), 130.09 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц), 129.1,

128.7, 117.4 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.0$ Гц), 114.83 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.1$ Гц), 108.8, 56.2, 31.9, 30.6 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.5$ Гц),

29.6 (наложные трёх сигналов), 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.6 (д, $^1J_{\text{PC}} = 46.6$ Гц), 22.7, 21.3 (д, $^1J_{\text{PC}} =$

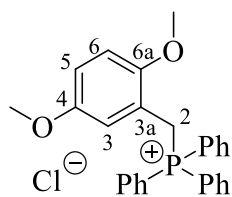
47.9 Гц), 14.2 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl₃) $\delta_{\text{P}} 28.1$ м.д.; MALDI-MS: $m/z = 519.8$

(M-Cl)⁺.

Общая методика кватернизации фосфинов 2-метоксибензилхлоридами

К раствору 0.5 ммоль хлорида в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона добавляли 0.5 ммоль соответствующего фосфина. Смесь перемешивали при кипении в течении 4 часов. После охлаждения растворитель удаляли и производные выделяли при помощи хроматографии на сухой колонке (гексан : этилацетат от 1 : 0 до 0 : 1, далее для соли этанол).

(2,5-Диметоксибензил)трифенилфосфоний хлорид (DMB_Ph) Основные характеристики



совпадают с ранее описанными [191]. Белый порошок, выход 0.15 г (72%). Т.

пл = 220-222°C; ИК-спектр спектр (KBr) ν : 3456, 3394, 3079, 3012, 2937, 2856,

2782, 1587, 1507, 1466, 1438, 1420, 1403, 1307, 1275, 1229, 1164, 1113, 1041,

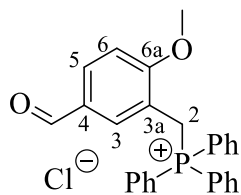
996, 940, 859, 848, 831, 759, 744, 724, 693, 620, 588, 549, 510, 492, 445 cm^{-1} ;

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 7.84 – 7.44 (м, 15Н, Ph), 6.96 (с, 1Н, Ar), 6.77 (д, 1Н, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$

Гц, Ar), 6.55 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц, Ar), 5.18 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 13.7$ Гц, H²), 3.58 (с, 3H, OCH₃), 3.19 (с, 3H, OCH₃) м.д.; Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl₃) δ 22.02 м.д.; MALDI-MS: m/z = 413.6 (M-Cl)⁺.

(2-Метокси-5-формилбензил)трифенилфосфоний хлорид (Anis_Ph). Белый

кристаллический порошок. Выход 0.17 г (77%); Т. пл = 213-215°C; ИК спектр (KBr) $\bar{\nu} = 3054$,



3010, 2990, 2962, 2915, 2843, 2820, 1685, 1600, 1495, 1437, 1306, 1284, 1191,

1113, 757, 746, 691, 524, 495 cm⁻¹; Рассчитано для C₂₇H₂₄ClO₂P: C, 72.56; H,

5.41; Cl, 7.93; P, 6.93, Обнаружено C, 72.49; H, 5.49; Cl, 7.87; P, 6.88%;

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 9.52 (с, 1H, CHO), 7.68 – 7.54 (м, 5H,

Ar), 7.52 – 7.32 (м, 12H, Ar), 6.63 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, H⁶), 4.88 (д, 2H, $^3J_{\text{PH}} = 14.2$ Гц, H²), 3.15 (с,

3H, OCH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ_{C} 189.73, 161.41, 134.94 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц),

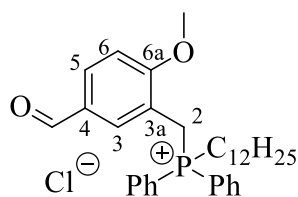
133.53 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.7$ Гц), 133.37 (д, $J = 6.2$ Гц), 132.45, 129.83 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.7$ Гц), 129.50, 117.19 (д,

$^1J_{\text{PC}} = 85.8$ Гц), 116.51 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.6$ Гц), 110.62 (д, $^4J_{\text{PC}} = 3.2$ Гц), 55.27, 24.63 (д, $^1J_{\text{PC}} = 49.3$ Гц)

м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, CDCl₃) δ_{P} 21.9 м.д.; MALDI-MS: m/z = 411.5 (M-Cl)⁺.

Додецил(2-метокси-5-формилбензил)дифенилфосфоний хлорид (Anis_12) Желтоватое

масло, выход 0.25 г (93%); ИК-спектр (плёнка) $\bar{\nu} = 3391$, 3057, 3012, 2924,



2853, 2738, 1683, 1601, 1505, 1463, 1438, 1403, 1325, 1268, 1231, 1188,

1163, 1115, 1017, 998, 969, 943, 915, 821, 792, 749, 723, 691, 639, 617, 552,

502, 490, 446, 426, 418 cm⁻¹; Рассчитано для C₃₃H₄₄ClO₂P: C, 73.52; H, 8.23;

Cl, 6.58; P, 5.75, Обнаружено C, 73.45; H, 8.27; Cl, 6.62; P, 5.69%; Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ 9.70 (с, 1H, CHO), 8.00 (д, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц, H³), 7.81 – 7.65 (м, 8H,

Ar), 7.58 (тд, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, $^4J_{\text{PH}} = 3.2$ Гц, 4H), 6.72 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц, H⁶), 4.98 (д, 2H, $^2J_{\text{PH}} = 15.0$

Гц, H²), 3.35 (с, 3H, OCH₃), 3.21 – 3.01 (м, 2H, PCH₂), 1.41 – 1.28 (м, 4H, CH₂), 1.25 – 1.05 (м, 16H,

CH₂), 0.79 (т, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Гц, CH₃) м.д.; Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, CDCl₃) δ_{C} 190.28, 161.40

(д, $^3J_{\text{PC}} = 4.8$ Гц), 134.95 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц), 134.54 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 133.37 (д, $^2J_{\text{PC}} = 9.1$ Гц), 130.93,

129.68 (д, $^3J_{\text{PC}} = 12.1$ Гц), 117.05 (д, $^1J_{\text{PC}} = 82.1$ Гц), 117.24 (д, $^2J_{\text{PC}} = 8.6$ Гц), 110.64 (д, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$

Гц), 55.39, 31.62, 30.30 (д, $^3J_{\text{PC}} = 15.5$ Гц), 29.28, 29.28, 29.15, 29.02, 28.97, 28.80, 24.49 (д, $^1J_{\text{PC}} =$

47.3 Гц), 21.85 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.5$ Гц), 20.84 (д, $^1J_{\text{PC}} = 48.8$ Гц), 13.88 м.д.; Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162

МГц, CDCl₃) δ_{P} 26.3 м.д.; MALDI-MS: m/z = 503.7 (M-Cl)⁺.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в рамках диссертационной работы был осуществлен синтез серий 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых производных. Также были найдены методы получения структурных аналогов, замещенных по фенольному гидроксилу. В рамках разработки методов синтеза и анализа данных по антимикробной активности исследованных производных были выделены следующие **основные результаты и выводы**:

1. Разработана методология получения фосфониевых солей через взаимодействие магнийорганических соединений с циклическими квазифосфониевыми производными, на основе (2-гидроксibenзил- и [(2-гидроксиарил)-2-фенилэтинил]фосфиноксидов.
2. Разработан метод функционализации солей [(2-гидроксиарил)этинил] фосфония через образование производных 4-фенил-6-хлор-1,2,5-бензоксафосфорина, содержащего пентакоординированный атом фосфора, с последующим взаимодействием с галогеналканами или ацетилхлоридом, приводящим к продуктам *O*-алкилирования или ацилирования с количественными выходами.
3. Получено свыше 50 новых фосфониевых производных, несущих в структуре 2-гидрокси(метокси)арильный фрагмент, среди них также производные модифицированные по фенольному гидроксилу. Для более чем 40 солей были получены экспериментальные данные по антимикробной активности. Установлено, что основным фактором, обуславливающим высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, выступает липофильность функционально замещенных солей фосфония. Предсказанная липофильность может использоваться с высокой воспроизводимостью в качестве параметра для дизайна и направленного синтеза активных фосфониевых производных в рамках одного структурного класса. При наличии фенольного гидроксила в молекуле интервал значения $\log P$ лежит от 7.5 до 9.5 в зависимости от использованного расчетного сервиса.
4. Обнаружено, что при получении аналогов 2-гидроксиарилзамещенных фосфониевых солей, защищенных по фенольному гидроксилу, их метилированные производные проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий.
5. Установлено, что природа заместителей у атома фосфора в солях [(2-гидроксиарил)этинил] фосфония оказывает значительное влияние на образование производных P(V) или (и) P(IV) в реакциях с основными реагентами. Так, для трифенилфосфониевого производного наблюдается образование только фосфорана. При наличии одной или двух алифатических групп у атома фосфора в зависимости от условий реакции могут реализоваться как фосфоран (слабые основания), так и ациклический цвиттер-ион (сильные основания). При наличии у атома фосфора трех алкильных заместителей природа продукта взаимодействия соответствующей фосфониевой

соли с основанием зависит, как от силы основания, так и от среды реакции: в безводных условиях возможно получение как фосфорана, так и цвиттер-иона. При $\text{pH} > 7$ наблюдается образование стабильной сольватированной промежуточной формы гидроксида фосфония. Данные производные P(V), P(IV) различаются спектральными характеристиками, растворимостью и реакционной способностью по отношению к электрофилам.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты являются фундаментальной основой для дальнейшей **разработки перспективных** антимикробных агентов в рамках данного класса фенол-содержащих фосфониевых соединений, позволяя ограничить и рационализировать спектр синтезируемых соединений за счёт соответствия установленным зависимостям структура-свойство.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МБК – минимальная бактерицидная концентрация

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

МФК – минимальная фунгицидная концентрация

ЭТЦ – электрон-транспортная цепь

СС₅₀ – цитотоксическая концентрация препарата (вызывающая гибель 50% нормальных клеток)

CV – краситель кристаллический фиолетовый

ЕС₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация

ESKAPE – *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *E. spp.*

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

MRSA – метициллин-резистентные линии *S. aureus*

TMS - тетраметилсилил

TRP - трифенилфосфоний

SI – индекс селективности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Carden, R.G. Advancements in the development of non-nitrogen-based amphiphilic antiseptics to overcome pathogenic bacterial resistance / R.G. Carden, K.J. Sommers, C.L. Schrank, A.J. Leitgeb, J.A. Feliciano, W.M. Wuest, K.P.C.C. Minbiole // *ChemMedChem*. - 2020. - V. 15. – N. 21. - P. 1974–1984.
- 2 Zielonka, J. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications / J. Zielonka, J. Joseph, A. Sikora, M. Hardy, O. Ouari, J. Vasquez-Vivar, G. Cheng, M. Lopez, B. Kalyanaraman // *Chemical Reviews* – 2017. – V. 117. – N. 15. – P. 10043-10120.
- 3 Murphy, M.P. Targeting lipophilic cations to mitochondria / M.P. Murphy // *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* - 2008. - V. 1777. – N. 7–8. P. 1028–1031.
- 4 Virieux, D. Product Class 12: Alkylphosphonium salts. Science of synthesis: houben-weyl methods of molecular transformations. / D. Virieux, J.-N. Volle, J.-L. Pirat. // Thieme - *Compounds with One Saturated Carbon- Heteroatom Bond, Organophosphorus Compounds (incl. RO-P and RN-P)* – 2008. – V. 42 – P. 503-594.
- 5 Gorlach, S. Polyphenols as mitochondria-targeted anticancer drugs/ S. Gorlach, J. Fichna, U. Lewandowska // *Cancer Lett.* - 2015. - V. 366. - N 2. - P. 141–149.
- 6 Nazarov, P.A. Mitochondria-targeted antioxidants as highly effective antibiotics / P.A. Nazarov, I.A. Osterman, A.V. Tokarchuk, M.V. Karakozova, G.A. Korshunova, K.G. Lyamzaev, M.V. Skulachev, E. A. Kotova, V.P. Skulachev, Yu.N. Antonenko // *Sci. Rep.* - 2017. - V. 7. – N. 1. – P. 1394.
- 7 Kim, D.-Y. Radiolabeled phosphonium salts as mitochondrial voltage sensors for positron emission tomography myocardial imaging agents / D.-Y. Kim, J.-J. Min // *Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – V. 50. – N. 3. – P. 185–195.
- 8 Modica-Napolitano, J. Delocalized lipophilic cations selectively target the mitochondria of carcinoma cells / J. Modica-Napolitano, J. Aprile // *Adv Drug Deliv Rev* – 2001. V. 49. – N. 1-2. – P. 63–70.
- 9 Benarroch, J.M. The microbiologist’s guide to membrane potential dynamics / J.M. Benarroch, M. Asally // *Trends Microbiol.* - 2020. – V. 28. – N. 4. – P. 304–314.
- 10 McNulty, J. A direct synthesis of vinylphosphonium salts from a -trimethylsilyl ylides and non-enolizable aldehydes / J. McNulty, P. Das // *Chem. Eur. J.* - 2008. – V. 14. – P. 8469–8472.
- 11 Bachowska, B. High Cytotoxic activity of phosphonium salts and their complementary selectivity towards HeLa and K562 cancer cells: identification of tri-n-butyl-n-hexadecylphosphonium bromide as a highly potent anti-hela phosphonium salt / B. Bachowska, J. Kazmierczak-Baranska, M. Cieslak, B. Nawrot, D. Szczesna, J. Skalik, P. Bałczewski // *ChemistryOpen* – 2012. – V. 1. – P. 33–38.
- 12 Dunn, E.A. Incorporation of triphenylphosphonium functionality improves the inhibitory properties of phenothiazine derivatives in *Mycobacterium tuberculosis* / E. A. Dunn, M. Roxburgh, L. Larsen, R.A.J.

Smith, A.D. McLellan, A. Heikal, M.P. Murphy, G.M. Cook // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2014. – V.22 – P. 5320-5328.

13 Martín-Rodríguez, A. J. From broad-spectrum biocides to quorum sensing disruptors and mussel repellents: Antifouling profile of alkyl triphenylphosphonium salts/ A.J. Martín-Rodríguez, J.M.F. Babarro, F. Lahoz, M. Sansón, V.S. Martín, M. Norte, J.J. Fernández // *PLoS One*. - 2015. – V. 10. – N. 4. – P. 1–30.

14 Ermolaev, V.V. Sterically hindered quaternary phosphonium salts (QPSs): antimicrobial activity and hemolytic and cytotoxic properties / V.V. Ermolaev, D.M. Arkhipova, V.A. Miluykov, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, N.V. Kulik, A.D. Voloshina, V.P. Ananikov // *Int. J. Mol. Sci.* - 2022. – V. 23. – N. 86.

15 Overman, L.E. A new strategy for synthesis of attached rings / L.E. Overman, L.D. Pennington // *Can. J. Chem.* - 2000. – V. 78. – N. 8. – P. 732–738.

16 Nieves, I. Approaches to polyunsaturated sphingolipids: new conformationally restrained analogs with minimal structural modifications/ I. Nieves, J.-L. Abad, L.R. Montes, F.M. Goni, A. Delgado // *Tetrahedron*. - 2016. – V. 72. – P. 605–612.

17 Ju-Nam, Y. Phosphonioalkylthiosulfate zwitterions—new masked thiolligands for the formation of cationic functionalised gold nanoparticles/ Y. Ju-Nam, N. Bricklebank, D.W. Allen, P.H.E. Gardiner, M.E. Light, M.B. Hursthouse // *Org. Biomol. Chem.* - 2006. – V. 4. – N. 23. – P. 4345–4351.

18 Baldwin J. E. и др. A biomimetic approach to the manzamine alkaloids / J.E. Baldwin, T.D. Claridge, A.J. Culshaw, F.A. Heupel, S. Smrckovi, R.C. Whitehead // *Tetrahedron Lett.* - 1996. – V. 37. – N. 38. – P. 6919–6922.

19 Wang, T. Synthesis and antibacterial performance of quaternary phosphonium salts with reactive hydroxyl group / T. Wang, X. Wang, G. Chen, Sh. Du // *China Petroleum Processing and Petrochemical Technology* – 2012. - V. 14. - N. 2. – P. 76-81.

20 Manzano, J.I. Discovery and pharmacological studies of 4-hydroxyphenyl-derived phosphonium salts active in a mouse model of visceral *Leishmaniasis* / J.I. Manzano, E.J. Cueto-Díaz, A.I. Olías-Molero, A. Perea, T. Herraiz, J.J. Torrado, J.M. Alunda, F. Gamarro, C. Dardonville // *J. Med. Chem.* - 2019. – V. 62. – N. 23. – P. 10664–10675.

21 Xu, J. A Mitochondria-targeted and NO-based anticancer nanosystem with enhanced photostability and low dark-toxicity / J. Xu, F. Zeng, H. Wu, Sh. Wu // *J. Mater. Chem. B*. – 2015. – N. 3. – P. 4904–4912.

22 Rokitskaya, T.I. Lipophilic ion aromaticity is not important for permeability across lipid membranes/ T.I. Rokitskaya, E.A. Kotova, V.B. Luzhkov, R.S. Kirsanov, E.V. Aleksandrova, G.A. Korshunova, V.N. Tashlitsky, Yu.N. Antonenko // *BBA - Biomembr.* - 2021. – V. 1863. – N. 1. – P. 183483.

-
- 23 Quin, C. Synthesis of a mitochondria-targeted spin trap using a novel Parham-type cyclization / C.Quin, J.Trnka, A.Hay, M.P.Murphy, R.C.Hartley // *Tetrahedron*. - 2009. - V. 65. - N. 39. - P. 8154-8160.
- 24 Shioji, K. Synthesis and properties of fluorescence probe for detection of peroxides in mitochondria / K.Shioji, Y.Oyama, K.Okuma, H.Nakagawa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. - V. 20. - N. 13. - P. 3911-3915.
- 25 Pan, J. Mitochondria-targeted Honokiol confers a striking inhibitory effect on lung cancer via inhibiting Complex I activity / J. Pan, Y. Lee, G. Cheng, J. Zielonka, Q. Zhang, M. Bajzikova, D. Xiong, Sh.W. Tsaih, M. Hardy, F. Michael, C.M. Olsen, Yi. Wang, O. Vang, J. Neuzil, C.R. Myers, B. Kalyanaraman, M. You // *iScience*. - 2018. - V. 3. - P. 192-207.
- 26 Dickinson, B.C. A Targetable fluorescent probe for imaging hydrogen peroxide in the mitochondria of living cells / B.C.Dickinson, C.J.Chang // *J. Amer. Chem. Soc.* - 2008. - V. 130. - P. 9638-9639.
- 27 Busse, M. Tumor cell uptake and selectivity of gadolinium(III)-phosphonium complexes: The role of delocalisation at the phosphonium centre/ M. Busse, M.S.A. Windsor, A.J. Tefay, M. Kardashinsky, J.M. Fenton, D.E. Morrison, H.H. Harris, L.M. Rendina // *J. Inorg. Biochem.* - 2017. - V. 177. - P. 313-321.
- 28 Strobykina, I.Y. Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity of triphenylphosphonium (TPP) conjugates of 1,2,3-triazolyl nucleoside analogues/ I.Yu. Strobykina, A.D. Voloshina, O.V. Andreeva, A.S. Sapunova, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, M.G. Belenok, L.F. Saifina, V.E. Semenov, V.E. Kataev // *Bioorg. Chem.* - 2021. - V. 116. - P. 105328.
- 29 Crnolatac, I. Probing the structural properties of DNA/RNA grooves with sterically restricted phosphonium dyes : screening of dye cytotoxicity and uptake / I. Crnolatac, L.-M. Tumir, N.Y. Lesev, A.A. Vasilev, T.G. Deligeorgiev, K. Mis̃kovic, L. Glavas̃-Obrovac, O. Vugrek, I. Piantanida // *ChemMedChem*. - 2013. - N. 8. - P. 1093-1103.
- 30 Millard, M. A selective mitochondrial-targeted chlorambucil with remarkable cytotoxicity in breast and pancreatic cancers / M. Millard, J.D. Gallagher, B.Z. Olenyuk, N. Neamati // *J. Med. Chem.* - 2013. - V. 56. - P. 9170-9179.
- 31 Sodano, F. Tuning the hydrophobicity of a mitochondria-targeted NO photodonor / F. Sodano, B. Rolando, F. Spyrakis, M. Failla, L. Lazzarato, E. Gazzano, C. Riganti, R. Fruttero, A. Gasco, S. Sortino // *ChemMedChem*. - 2018. - N. 13. - P. 1238-1245.
- 32 Teixeira, J. Discovery of a new mitochondria permeability transition pore (mPTP) inhibitor based on gallic acid / J. Teixeira, C. Oliveira, F. Cagide, R. Amorim, J. Garrido, F. Borges, P.J. Oliveira // *J. of Enzyme Inhibition and Med. Chem.* - 2018. - V. 33. N. 1. - P. 567-576.

-
- 33 Kim, Y. S. Effects of targeting moiety, linker, bifunctional chelator, and molecular charge on biological properties of ^{64}Cu -labeled triphenylphosphonium cations / Y.S. Kim, Ch.T. Yang, J. Wang, L. Wang, Z.B. Li, X. Chen, Sh. Liu // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – N. 10. – P. 2971–2984.
- 34 Narayanan, K. S. Novel synthesis of ω -(diphenylphosphinyl)alkylcarboxylic acids from triphenyl- ω -carboxyalkylphosphonium salts/ K.S. Narayanan, K.D. Berlin // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – N. 7. – P. 2240–2243.
- 35 Romanov, S.R. Synthesis of novel phosphonium salts derived from tertiary phosphines and substituted acrylic acids / S.R. Romanov, A.V. Nafikova, A.V. Padenko, A.D. Moryasheva, V.S. Bakhtiyarova, E.V. Fedorenko, M.P. Shulaeva, O.K. Pozdeev, E.R. Zvereva, I.V. Galkina, Yu.V. Bakhtiyarova // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, - 2022.
- 36 Hamanaka, N. Simple and facile synthesis of phosphonium salts / N. Hamanaka, Sh. Kosuge, S. Iguchi. // *Synlett.* – 1990. – N. 3. – P. 139–140.
- 37 Kiuchi, F. Synthesis and nematocidal activity of aralkyl- and aralkenylamides related to piperamide on second-stage larvae of *Toxocara canis* / F. Kiuchi, N. Nakamura, M. Saitoh, K. Komagome, H. Hiramatsu, N. Takimoto, N. Akao, K. Kondo // *Chem. Pharm. Bull.* - 1997. – V. 45. – N. 4. – P. 685–696.
- 38 Kim, J.N. Facile synthesis of phosphonium salts containing carboxylic acid functional group / J.N. Kim, K.Y. Lee, H.Sh. Kim, Y.J. Im // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2001. – V. 22. – N. 4. – P. 351–352.
- 39 Zhang, S. Synthesis of analogues of citranaxanthin and their activity in free radical scavenging / Sh. Zhang, Y. Liu, J. Luo // *J. Chem. Res.* – 2016. – V. 40. – P. 257–260.
- 40 Byers, J. Isolation and identification of the polyenes formed during the thermal degradation of P,P-carotene / J. Byers // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – N. 13. – P. 1515–1522.
- 41 Lee, K.Y. Facile synthesis of phosphonium salts from alcohols / K.Y. Lee, J.N. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2000. – V. 21. – N. 8. – P. 763–764.
- 42 Tsukahara, Yu. A Convenient method for the preparation of conjugated olefins from allylic acetates and aldehydes. synthesis of pellitorine/ Yu. Tsukahara, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1984. – V. 57. – N. 10. – P. 3013–3014.
- 43 Brunel, J.M., Evidence of formation of an *exo*- π -allyl complex intermediate in the Pd^0 -catalyzed alkylation of a bicyclic allylic diacetate with stabilized carbon nucleophiles / J.M. Brunel, M. Maffei, G. Muchow, G. Buono // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – N. 9. – P. 1799–1803.
- 44 Mchale, K.S.S. Ionic liquids as solvents for $\text{S}_{\text{N}}2$ processes. demonstration of the complex interplay of interactions resulting in the observed solvent effects interplay of interactions resulting in the observed solvent effects / K.S.S. Mchale, R.S. Haines, J.B. Harper // *Chempluschem.* – 2018. – V. 83. – N. 12. – P. 1162–1168.

-
- 45 Kise, H. Novel reaction of phosphoranes with lactones. formation and thermal ring closure of triphenyl(alkyl)phosphoniocarboxylate betaines / H. Kise, Y. Arase, Sh. Hirashimi, A. Seno, T. Asahara // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1976. – P. 299–300.
- 46 Le Roux, J. Condensation of propiolactones with phosphorus ylides: a convenient synthesis of α,β -ethylenic ketones / J. Le Roux, M. Le Corre // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1989. – P. 1464–1465.
- 47 Brunel, Y. Reaction of non stabilised phosphonium ylides with lactones / Y. Brunel, G. Rousseau // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – N. 22. – P. 3853–3856.
- 48 Zhang, J. An improved preparation method of benzyl and thenyl triphenylphosphonium salts / J. Zhang, P. Dubois, R. Jérôme // Synthetic Communications – 1996. – V. 26. – N. 16. – P. 3091–3095.
- 49 Hernández, P. One-pot synthesis of benzyltriphenylphosphonium acetates from the corresponding activated benzyl alcohols / P. Hernández, A. Merlino, A. Gerpe, W. Porcal, O. E. Piro, M. González, H. Cerecetto // ARKIVOC - 2006. - V. 2006. - N. 11. – P. 128–136.
- 50 Moiseev, D.V. Reactions of tertiary phosphines with alcohols in aqueous media / D.V. Moiseev, B.O. Patrick, B.R. James // Inorg. Chem. – 2009. – V. 48. – N. 1. – P. 239–245.
- 51 Chalikidi, P.N. One-step synthesis of triphenylphosphonium salts from (het)arylmethyl alcohols / P.N. Chalikidi, T.T. Magkoev, A.V. Gutnov, O.P. Demidov, M.G. Uchuskin, I.V. Trushkov, V.T. Abaev // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86. – N. 14. – P. 9838–9846.
- 52 McNulty, J. Microwave-assisted, aqueous wittig reactions: organic-solvent- and protecting-group-free chemoselective synthesis of functionalized alkenes / J.McNulty, P. Das, D.McLeod // Chem. Eur. J. - 2010. - V. 16. - N. 23. - P. 6756-6760.
- 53 Vogt, W. Über eine Reaktion von *o*-Hydroxybenzylalkoholen mit Estern von Säuren des Phosphors mit der Koordinationszahl 3 / W. Vogt // Phosphorus Sulfur Relat. Elem. – 1978. – V. 5. – P. 123–125.
- 54 Davis, M.C. Synthesis of 4-(*N,N*-dialkylamino)benzyltriphenylphosphonium iodides from hydroxymethyltriphenylphosphonium iodide and *N,N*-Dialkylaniline / M.C.Davis, D.A.Parrish // Synth. Commun. - 2008. - V. 38. - N. 22. - P. 3909-3918.
- 55 Porrès, L. Convenient *one-pot* synthesis of 4-(dialkylaminobenzyl) triphenylphosphonium salts – application to the synthesis of a fluorescent probe for multiphotonic imaging of biological membranes / L. Porrès, B.K.G. Bhatthula, M. Blanchard-Desce // Synthesis (Stuttg). – 2003. – N. 10. – P. 1541–1544.
- 56 Terekhova, N.V. Design and synthesis of amphiphilic 2-hydroxybenzylphosphonium salts with antimicrobial and antitumor dual action / N.V. Terekhova, D.A. Tatarinov, Z.M. Shaihutdinova, T.N. Pashirova, A.P. Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, L.Ya. Zakharova, V.F. Mironov // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. V. 30. – N. 13. – P. 127234.
- 57 Liu, Y. Recent renewed interest in the classical Kukhtin-Ramirez adducts /Y. Liu, F. Sun, Z. He // Tetrahedron Lett. - 2018. – V. 59. – N. 47. – P. 4136–4148.

- 58 Khong, S. Nucleophilic Phosphine Catalysis: The Untold Story / S. Khong, T. Venkatesh, O. Kwon // *Asian J. Org. Chem.* – 2021. – V. 10. – N. 11. – P. 2699–2708.
- 59 Schönberg, A. Über das Benzochinon-triphenylphosphin (I. Mitteil. über Chinonphosphine) / A. Schönberg, R. Michaelis // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.)* – 1936. – V. 69. – N. 5. – P. 1080–1082.
- 60 Ramirez, F. The Structure of Quinone-Donor Adducts. I. The Action of Triphenylphosphine on p-Benzoquinone, 2,5-Dichloro-p-benzoquinone and Chloranil / F. Ramirez, S. Dershowitz // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – N. 21. – P. 5614–5622.
- 61 Хасиятуллина, Н.Р. Синтез и свойства некоторых фосфорсодержащих 1,2-дигидроксинафталинов / Н.Р. Хасиятуллина, В.Ф. Миронов, А.В. Богданов, В.В. Зобов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, А.И. Коновалов // *Хим.-Фарм. Журнал.* 2009. – Т. 43. - № 10. - С. 44-47.
- 62 Khasiyatullina, N. R. Reaction of 6-Bromo-1,2-naphthoquinone with Tertiary ortho-Anisylphosphines as a Convenient Synthetic Approach to 1,2-Dihydroxynaphthylphosphonium Salts / N.R. Khasiyatullina, A.V. Bogdanov, V.F. Mironov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2018. – V. 88. – N. 10. – P. 2233–2236.
- 63 Loskutov V.A. The structure and properties of 3-(triphenylphosphoranylidene)naphthalene-1,2,4(3H)-trione / V.A. Loskutov, V.I. Mamatyuk, I.V. Beregovaya // *Russ. Chem. Bull.* – 1999. – V. 48. – N. 2. – P. 371–374.
- 64 Богданов, А.В. Региохимия реакции гексаэтилтриамидофосфита с 6-бром-1,2-нафтохиноном. Синтез 6-бром-3-гексаэтилтриаминофосфонийбромид-1,2-нафтохинона / А.В. Богданов, Н.Р. Хасиятуллина, В.Ф. Миронов, А.И. Коновалов, А.А. Баландина, Ш.К. Латыпов // *ЖОрХ.* – 2005. – Т. 41. – № 12. – С. 1879-1880.
- 65 Bogdanov, A.V. Formation of (1,2-dihydroxynaphth-4-yl)[tris(diethylamino)]-phosphonium bromides in the reaction of 1,2-naphthoquinones with tris(diethylamino)phosphine / A.V. Bogdanov, V.F. Mironov, N.R. Khasiyatullina, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, A.I. Konovalov // *Mendeleev Commun.* - 2007. - V. 17. - N. 3. - P. 183-185.
- 66 Богданов, А.В. Реакция 6-бром-1,2-нафтохинона с три(н-бутил)фосфином – удобный метод синтеза фосфорсодержащих 1,2-нафтохинонов и 1,2-дигидроксинафталинов / А.В. Богданов, В.Ф. Миронов, Н.Р. Хасиятуллина, А.И. Коновалов // *Изв. АН. Сер. Хим.* - 2007. - № 3. - С. 534-536.
- 67 Khasiyatullina, N R New bisphosphonium salt containing a 1,4-dihydroxynaphthalene moiety: molecular and supramolecular structure / N.R. Khasiyatullina, A.T. Gubaidullin, A.M. Shinkareva, D.R. Islamov, V.F. Mironov // *Russ. Chem. Bull.* – 2020. – V. 69. – N. 11. – P. 2140–2146.

- 68 Zhivetyeva, S.I. Triphenylphosphanodefluorination of fluoranil and its derivatives / S.I. Zhivetyeva, G.A. Selivanova, L.I. Goryunov, I.Yu. Bagryanskaya, V.D. Shteingrats // *J. Fluor. Chem.* – 2015. – V. 180. – P. 21–32.
- 69 Goryunov, L.I. Synthesis of diphenyl(X)phosphonium betaines (X = CH₃, C₆H₅, 2,5-F₂C₆H₃) from hexafluoro-1,4-naphthoquinone / L.I.Goryunov, S.I.Zhivetyeva, G.A. Nevinsky, V.D.Shteingarts // *Arkivoc.* - 2011. - N. 8. - P. 185-191.
- 70 Zhivetyeva, S.I. Phosphonium betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone : Synthesis and cytotoxic and antioxidant activities / S.I.Zhivetyeva, O.D.Zakharova, L.P.Ovchinnikova, D.S.Baev, I.Yu. Bagryanskaya, V.D. Shteingarts, T.G.Tolstikova, G.A. Nevinsky, E.V. Tretyakov // *J. Fluor. Chem.* – 2016. - V. 192. – P. 68–77.
- 71 Khasiyatullina, N.R. Phosphonium salts with a dihydroxynaphthyl substituent: versatile synthesis and evaluation of antimicrobial activity / N.R.Khasiyatullina, A.M. Vazykhova, V.F. Mironov, D.B.Krivolapov, Yu.K. Voronina, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, A.S. Strobykina // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – N. 2. – P. 134–136.
- 72 Khasiyatullina, N.R. Versatile approach to naphthoquinone phosphonium salts and evaluation of their biological activity / N.R.Khasiyatullina, V.F. Mironov, S.K. Gumerova, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova// *Mendeleev Commun.* – 2019. - V. 29. – N. 4. – P. 435–437.
- 73 Wittig, G. Über Komplexbildung mit Triphenyl-bor (III. Mitt) / G. Wittig, P. Raff // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1951. – V. 573. – N. 1. – P. 195–209.
- 74 Шарутин, В.В. Новый метод синтеза галогенидов тетрафенилфосфора / В.В. Шарутин, И.В. Егорова, Т.К. Иваненко, Е.Н. Эттенко // *Журн. Орг. Хим.* – 2001. – Т. 37. – В. 12. – С. 1875.
- 75 Шарутин, В.В. Карбоксилаты и сульфонаты тетрафенилфосфора. Синтез и строение / В.В. Шарутин, В.С. Сенчурин, О.К. Шарутина, Е.А. Бояркина // *Журнал общей химии.* – 2009. – Т. 79. – № 12. – С. 80–89.
- 76 Шарутин, В.В. Синтез и строение карбоксилатов тетрафенилфосфония / В.В. Шарутин, О.К. Шарутина, А.В. Рыбакова, Ю.О. Губанова // *Журн. Общ. Хим.* – 2018. – Т. 88. - № 8. – С. 1308–1313.
- 77 Granoth, I. Stable monocyclic monoalkoxyhalophosphoranes: possible examples of structures on the borderline between haloalkoxyphosphoranes and alkoxyphosphonium halides / I.Granoth, J.C.Martin // *J. Am. Chem. Soc.* - 1981. - V. 103. - N. 10. - P. 2711-2715.
- 78 Tatarinov, D.A., Synthesis of 2-(2-hydroxyaryl) alkenylphosphonium salts from phosphine oxides via ring-closing ring-opening approach and their antimicrobial evaluation. / D.A. Tatarinov, D.M. Kuznetsov, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, A.S. Strobykina, F.K. Mukhitova, F.M. Polyancev, V.F. Mironov // *Tetrahedron.* -2016. -Vol. 72. – P. 8493–8501.

-
- 79 Vetter, A. C. Long sought synthesis of quaternary phosphonium salts from phosphine oxides: inverse reactivity approach/ A.C. Vetter, K. Nikitin, D.G. Gilheany // Chem. Commun. - 2018. - V. 54. – N. 46. - P. 5843–5846.
- 80 Tatarinov, D. A. Synthesis of racemic *P*-chiral phosphine oxides and phosphonium salts by stepwise reaction of phosphacoumarins with organomagnesium compounds/ D.A. Tatarinov, D.M. Kuznetsov, R.R. Fayzullin, V.F. Mironov // J. Organomet. Chem. - 2020. - V. 918. - P. 121313.
- 81 Millard, M. Preclinical evaluation of novel triphenylphosphonium salts with broad-spectrum activity / M.Millard, D.Pathania, Y.Shabaik, L.Taheri, J.Deng, N.Neamati // PLoS ONE. - 2010. - V. 5. - N. 10. - P. e13131.
- 82 Ku, A. Vinylphosphonium and 2-aminovinylphosphonium salts – preparation and applications in organic synthesis / A. Ku, R Mazurkiewicz, B. Fryczkowska // Beilstein J. Org. Chem. – 2017. – V. 13. – P. 2710–2738.
- 83 Chen, W. Aggregation-induced emission of a novel conjugated phosphonium salt and its application in mitochondrial imaging / W. Chen, D. Zhang, W. Gong, Yu. Lin, G. Ning // Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2013. – V. 110. – P. 471–473.;
- 84 Kafuta, K. Reactivity of 5-(alkynyl) dibenzothiophenium salts: synthesis of diynes, vinyl sulfones, and phenanthrenes / K. Kafuta, C.J. Rugen, T. Heilmann, T. Liu, C. Golz, M. Alcarazo // Eur. J. Org. Chem. – 2021. – P. 4038–4048.
- 85 Gong, W. A Facile oxidation and oxygen insertion of the cyclopentadiene ring by molecular oxygen in solution / W.-T. Gong, G.-L. Ning, X.-Ch. Li, L. Wang, Yu. Lin // J. Org. Chem. – 2005. - T. 70. - C. 5768–5770.
- 86 Spahr, A.C. Rigidity-activity relationships of bisqpc scaffolds against pathogenic bacteria / A.C. Spahr, M.E. Michaud, L.E. Amoo, C.A. Sanchez, C.E. Hogue, L.M. Thierer, M.R. Gau, W.M. Wuest, K.P.C. Minbiole // ChemMedChem – 2022. – P. e202200224
- 87 Fürst, H. Quarternäre triphenylphosphoniumverbindungen / H. Fürst, G. Wetzke, W. Berger, W. Schubert // J. für Prakt. Chemie – 1962. – V. 17. – N. 5–6. – P. 299–313.
- 88 Троян, Г.А. Антимикробная активность и строение ароилалкиттрифенилфосфоний галогенидов // Журнал органической и фармацевтической химии – 1971.
- 89 Pernak, J. Neue quartare phosphoniumverbindungen gegen bakterien und pilze / J. Pernak, J. Kryszinski, J. Jedraszcyk – 1985. – V. 830. N. 6. – P. 1979–1980.
- 90 Kanazawa, A. Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // Antimicrob. Agents and Chemother. - 1994. - P. 945-952.

-
- 91 Kanazawa, A. A novel approach to mode of action of cationic biocides morphological effect on antibacterial activity / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // *J Appl Bacteriol.* – 1995. – V. 78. – N. 1. – P. 55-60.
- 92 Kanazawa, A. Multifunctional tetracoordinate phosphorus species with high self-organizing ability / A. Kanazawa, T. Ikeda // *Coordination Chemistry Reviews.* – 2000. – V. 198. – P. 117-131.
- 93 Pugachev, M.V. Bis-phosphonium salts of pyridoxine: The relationship between structure and antibacterial activity / M.V.Pugachev, N.V.Shtyrlin, S.V. Sapozhnikov, L.P.Sysoeva, A.G.Iksanova, E.V.Nikitina, R.Z.Musin, O.A. Lodochnikova, E.A.Berdnikov, Yu.G.Shtyrlin // *Bioorganic Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – N. 23. – P. 7330–7342.
- 94 Pugachev, M.V. Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine / M.V.Pugachev, N.V.Shtyrlin, L.P.Sysoeva, E.V.Nikitina, T.I.Abdullin, A.G.Iksanova, A.A.Ilaeva, R.Z.Musin, E.A.Berdnikov, Yu.G.Shtyrlin // *Bioorg. Med. Chem.* - 2013. - V. 21. - N. 14. - P. 4388-4395.
- 95 Kayumov, A.R. New derivatives of pyridoxine exhibit high antibacterial activity against biofilm-embedded *Staphylococcus* cells / A.R. Kayumov, A.A. Nureeva, E. Yu. Trizna, G.R. Gazizova, M.I. Bogachev, N.V. Shtyrlin, M.V. Pugachev, S.V. Sapozhnikov, Yu. G. Shtyrlin // *Biomed Res. Int.* – 2015. – P. 1–10.
- 96 Штырлин, Н.В. Синтез и биологическая активность четвертичных фосфониевых солей на основе 3-гидроксипиридина и 4-дезоксипиридоксина / Н.В. Штырлин, Р.М. Вафина, М.В. Пугачев, Р.М. Хазиев, Е.В. Никитина, М.И. Зелди, А.Г. Иксанова, Ю.Г. Штырлин // *Изв. АН Сер. Хим.* - 2016. – Т. 75. – № 2. – С. 537-545.
97. Brunel, F. Antibacterial activities of fluorescent nano assembled triphenylamine phosphonium ionic liquids/ F. Brunel, C. Lautard, F. Garzino, S. Giorgio, J.-M. Raimundo, J.-M. Bolla, M. Camplo // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* - 2016. - V. 26. – N. 15. - P. 3770–3773.
- 98 Brunel, F. Antibacterial activities of mono-, di- and tri-substituted triphenylamine-based phosphonium ionic liquids/ F. Brunel, C. Lautard, C. di Giorgio, . Garzino, J.-M. Raimundo, J.-M. Bolla, M. Camplo // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* - 2018. - V. 28. – N. 5. - P. 926–929.
- 99 Brunel, F. Phosphonium-ammonium-based di-cationic ionic liquids as antibacterial over the ESKAPE group / F. Brunel, C. Lautard, F. Garzino, J.-M. Raimundo, J.-M. Bolla, M. Camplo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2020. – V. 30. – N. 18. – P. 127389.
- 100 Khasiyatullina, N.R. Synthesis and antimicrobial properties of novel phosphonium salts bearing 1,4-dihydroxyaryl fragment / N.R. Khasiyatullina, V.F. Mironov, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova // *Chem. Biodivers.* - 2019. - V. 16. - N 5. - P. e1900039.
- 101 Li, L. Synthesis of quaternary phosphonium *N*-chloramine biocides for antimicrobial application / L. Li, H. Zhou, F. Gai, X. Chi, Y. Zhao, F. Zhang, Z. Zhao // *RSC Adv.* - 2017. - V. 7. - P. 13244-13249.

-
- 102 O'Toole, G.A. Diphosphonium ionic liquids as broad-spectrum antimicrobial agents / G.A. O'Toole, M. Wathier, M.E. Zegans, R.M.Q. Shanks, R. Kowalski, M.W. Grinstaff, // *Cornea*. -2012. - V. 31. - N. 7. - P. 810–816.
- 103 Denisov, S.S. A mitochondria-targeted protonophoric uncoupler derived from fluorescein/ S.S. Denisov, E.A. Kotova, E.Y. Plotnikov, A.A. Tikhonov, D.B. Zorov, G.A. Korshunova, Y.N. Antonenko // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 15366–15369.
- 104 Nazarov, P.A. Fluorescein derivatives as antibacterial agents acting via membrane depolarization / P.A. Nazarov, R.S. Kirsanov, S.S. Denisov, L.S. Khailova, M. V. Karakozova, K.G. Lyamzaev, G.A. Korshunova, K.A. Lukyanov, E.A. Kotova, Y.N. Antonenko // *Biomolecules*. – 2020. – V. 10. – P. 309.
- 105 Kumari, S. Antibacterial activity of new structural class of semisynthetic molecule, triphenyl-phosphonium conjugated diarylheptanoid / S. Kumari, S. Jayakumar, G.D. Gupta, S.C. Bihani, D. Sharma, V.K. Kutala, S.K. Sandur, V. Kumar// *Free Radic Biol Med*. – 2019. – V. 143. – P. 140-145.
- 106 Kumari, S. Pharmacological characterization of a structurally new class of antibacterial compound, triphenyl-phosphonium conjugated diarylheptanoid : Antibacterial activity and molecular mechanism / S. Kumari, S. Jayakumar, S.C. Bihani, N. Shetake, R. Naidu, V.K. Kutala, H.D. Sarma, G.D. Gupta, S.K. Sandur, V. Kumar // *J Biosci*. 2020. – V. 45. N. 147. – P. 1–10.
- 107 Bittner Fialová, S. Derivatization of rosmarinic acid enhances its in vitro antitumor, antimicrobial and antiprotozoal properties / S. Bittner Fialová, M. Kello, M. Čoma, L. Slobodníková, E. Drobná, I. Holková, M. Garajová, M. Mrva, V. Zachar, M. Lukáč // *Molecules* – 2019. – V. 24. – N. 6. – P. 1078.
- 108 Sommers, K.J. Quaternary phosphonium compounds: an examination of non-nitrogenous cationic amphiphiles that evade disinfectant resistance / K.J. Sommers, M.E. Michaud, C.E. Hogue, A.M. Scharnow, L.E. Amoo, A.A. Petersen, R.G. Carden, K.P.C. Minbiole, W.M. Wuest // *ACS Infect. Dis.* – 2022. – V. 8. – N. 2. – P. 387-397.
- 109 Wirth, T. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex / T. Wirth, F. Hildebrand, C. Allix-Béguec, F. Wolbeling, T. Kubica, K. Kremer, D. van Soolingen, S. Rusch-Gerdes, C. Locht, S. Brisse, A. Meyer, Ph. Supply, S. Niemann // *PLoS Pathog.* – 2008. – V. 4. – N. 9. – P. e1000160
- 110 Kanabalan, R.D. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery / R.D. Kanabalan, L. Lee, T. Lee, P. Chong, L. Hassan, R. Ismail, V. KinChin // *Microbiol Res.* – 2021. – V. 246. – P. 126674.
- 111 Li, M. Indolylalkyltriphenylphosphonium analogues are membrane-depolarizing mycobactericidal agents / M. Li, S.A. Nyantakyi, P. Gopal, D. Aziz, T. Dick, M-L.Go // *ACS Med Chem Lett.* – 2017. V. 8. – N. 11. – P. 1165-1170.

-
- 112 Chen, C. Binding and action of triphenylphosphonium analog of chloramphenicol upon the bacterial ribosome / C. Chen, J.A. Pavlova, D.A. Lukianov, A.G. Tereshchenkov, G.I. Makarov, Z.Z. Khairullina, V.N. Tashlitsky, A. Paleskava, A. L. Konevega, A.A. Bogdanov, I.A. Osterman, N.V. Sumbatyan, Yu. S. Polikanov // *Antibiotics*. – 2021. – V. 10. - P. 390.
- 113 Hanson, W. L. Testing of drugs for antileishmanial activity in golden hamsters infected with *Leishmania donovani* / W. L. Hanson, W. L. Chapman, K. E. Kinnamon, // *Int. J. Parasitol.* – 1977. – V. 7. – N. 6. – P. 443–447.
- 114 Kinnamon, K.E. In Search of anti-*Trypanosoma cruzi* drugs: new leads from a mouse model / K.E. Kinnamon, E.A. Steck, W.L. Hanson, W.L. Chapman // *J. Med. Chem.* – 1977. – V. 20. – P. 741–744.
- 115 Kinnamon, K.E. A New chemical series active against African *Trypanosomes*: benzyltriphenylphosphonium salts / K.E. Kinnamon, E.A. Steck, D.S. Rane // *J. Med. Chem.* – 1979. – V. 22. – N. 4. – P. 452–455.
- 116 McAllister, P.R. Effects of phosphonium compounds on *Schistosoma mansoni* / P.R. McAllister, M.J. Dotson, S. Grim, G.R. Hillman // *J. Med. Chem.* – 1980. – V. 23. P. 862-865.
- 117 Dardonville, C. Bisguanidine, bis(2-aminoimidazoline), and polyamine derivatives as potent and selective chemotherapeutic agents against *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Synthesis and in vitro evaluation / C. Dardonville, R. Brun // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47. – N. 9. – P. 2296–2307.
- 118 Rodríguez, F. New bis(2-aminoimidazoline) and bisguanidine DNA minor groove binders with potent *in vivo* antitrypanosomal and antiplasmodial activity / F. Rodríguez, I. Rozas, M. Kaiser, R. Brun, B. Nguyen, W.D. Wilson, R.N. García, C. Dardonville, // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 909–923.
119. Luque-Ortega J.R. New benzophenone-derived bisphosphonium salts as leishmanicidal leads targeting mitochondria through inhibition of Respiratory Complex II / J.R. Luque-Ortega, P. Reuther, L. Rivas, C. Dardonville // *J. Med. Chem.* - 2010. - V. 53. - N. 4. - P. 1788-1798.
- 120 Taladriz A. Synthesis and structure - activity analysis of new phosphonium salts with potent activity against African *Trypanosomes* / A. Taladriz, A. Healy, E.J. Flores Perez, V.H. García, C.R. Martínez, A.A.M. Alkhaldi, A.A. Eze, M. Kaiser, H.P. de Koning, A. Chana, C. Dardonville // *J. Med. Chem.* - 2012. - V. 55. - N. 6. - P. 2606-2622.
- 121 Alkhaldi A.A.M. Trypanocidal action of bisphosphonium salts through a mitochondrial target in bloodstream form *Trypanosoma brucei*. / A.A.M. Alkhaldi, J. Martinek, B. Panicucci, C. Dardonville, A. Zíková, H.P. de Koning, // *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* – 2016. – V. 6. – N. 1. – P. 23–34.
- 122 Fueyo González, F.J. Conjugates of 2,4-dihydroxybenzoate and salicylhydroxamate and lipocations display potent antiparasite effects by efficiently targeting the *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma congolense* mitochondrion. / F.J. Fueyo González, G.U. Ebiloma, C. Izquierdo García, V. Bruggeman, J.M. Sánchez Villamañán, A. Donachie, E.O. Balogun, D.K. Inaoka, T. Shiba, S. Harada, K. Kita, H.P. de Koning, C. Dardonville // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – P. 1509–1522.

-
- 123 Meco-Navas, A. SAR of 4-alkoxybenzoic acid inhibitors of the trypanosome alternative oxidase / A. Meco-Navas, G.U. Ebiloma, A. Martín-Domínguez, I. Martínez-Benayas, E.J. Cueto-Díaz, A.S. Alhejely, E.O. Balogun, M. Saito, M. Matsui, N. Arai, T. Shiba, S. Harada, H.P. de Koning, C. Dardonville // ACS Med. Chem. Lett. – 2018. – V. 9. – P. 923–928.
- 124 Ebiloma, G.U. Inhibition of trypanosome alternative oxidase without its N-terminal mitochondrial targeting signal (Δ MTS-TAO) by cationic and non-cationic 4-hydroxybenzoate and 4-alkoxybenzaldehyde derivatives active against *T. brucei* and *T. congolense* / G.U. Ebiloma,; T.D. Ayuga, E.O. Balogun, L. Abad Gil, A. Donachie, M. Kaiser, T. Herraiz, D.K. Inaoka, T. Shiba, S. Harada, K. Kita, H.P. de Koning, C. Dardonville // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – V. 150. – N. 25. – P. 385–402.
- 125 Long, T.E. Phosphonium lipocations as antiparasitic agents / T.E. Long, X. Lu, M. Galizzi, R. Docampo, J. Gut, P.J. Rosenthal // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – P. 2976–2979.
- 126 Lu, X. 1,4-Naphthoquinone cations as antiplasmodial agents: hydroxy-, acyloxy-, and alkoxy-substituted analogues / X. Lu, A. Altharawi, J. Gut, Ph.J. Rosenthal, T.E. Long // ACS Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 3. – P. 1029–1033.
- 127 Jara, J.-A. Antiproliferative and uncoupling effects of delocalized, lipophilic, cationic gallic acid derivatives on cancer cell lines. Validation *in vivo* in syngenic mice / J.-A. Jara, V. Castro-Castillo, J. Saavedra-Olavarría, L. Peredo, M. Pavanni // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – P. 2440–2454.
- 128 Cortes, L.A. Novel gallate triphenylphosphonium derivatives with potent antichagasic activity / L.A. Cortes, L.-P. Castro, J.D. Bárbara Maya, J. Ferreira, V. Castro-Castillo, E. Parra, J. A. Jara, R. López-Muñoz // PLOS ONE – 2015. – V. 28. – P. 1-17.
- 129 Peredo-Silva, L. Derivatives of alkyl gallate triphenylphosphonium exhibit antitumor activity in a syngeneic murine model of mammary adenocarcinoma / L. Peredo-Silva, S Fuentes-Retamal, C. Sandoval-Acuña, M. Pavani, J.D. Maya, V. Castro-Castillo, M. Madrid-Rojas, S. Rebolledo, U. Kemmerling, E. Parra, J. Ferreira // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2017. – V. 15. – N. 329. – P. 334–346.
- 130 Han, M. Mitochondrial delivery of doxorubicin via triphenylphosphine modification for overcoming drug resistance in MDA-MB-435/DOX cells / M. Han, M.R. Vakili, H.S. Abyaneh, O. Molavi, R. Lai, A. Lavasanifar // Mol Pharm. – 2014. – V. 11. – N. 8. – P. 2640-2649.
- 131 Chen G. Mitochondria-targeted analogues of metformin exhibit enhanced antiproliferative and radiosensitizing effects in pancreatic cancer cells / G. Cheng, J. Zielonka, O. Ouari, M. Lopez, D. McAllister, K. Boyle, C.S. Barrios, J.J. Weber, B.D. Johnson, M. Hardy, M.B Dwinell, B.Kalyanaraman // Cancer Res. – 2016. – V. 76. – N. 13. – P. 3904–3915.
- 132 Sunwoo, K. Mitochondrial relocation of a common synthetic antibiotic: A non-genotoxic approach to cancer therapy./ K. Sunwoo, M. Won, K.P. Ko, M. Choi, J.F. Arambula, S.G. Chi, J.L. Sessler, P. Verwilt, J.S. Kim // Chemistry – 2020. – V. 6. - 1408–1419.

-
- 133 Ózsvári B. A myristoyl amide derivative of doxycycline potently targets cancer stem cells (CSCs) and prevents spontaneous metastasis, without retaining antibiotic activity / B. Ózsvári, L.G. Magalhães, J. Latimer, J. Kangasmetsa, F. Sotgia, M.P. Lisanti // *Front. Oncol.* – 2020. – V. 15. – N. 10. – P. 1528.
- 134 Cochrane, E.J. Impact of mitochondrial targeting antibiotics on mitochondrial function and proliferation of cancer cells / E.J. Cochrane, J. Hulit, F.P. Lagasse, T. Lechertier, B. Stevenson, C. Tudor, D. Trebicka, T. Sparey, A.J. Ratcliffe // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 12. – N. 4. – P. 579–584.
- 135 Kang, S. Membrane-targeting triphenylphosphonium functionalized ciprofloxacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). / S. Kang, K. Sunwoo, Y. Jung, J.K. Hur, K.-H. Park, J.S. Kim, D. Kim // *Antibiotics* – 2020. – V. 30. – N. 9. – P. 758.
- 136 Pavlova, J.A. Triphenylphosphonium analogs of chloramphenicol as dual-acting antimicrobial and antiproliferating agents / J.A. Pavlova, Z.Z. Khairullina, A.G. Tereshchenkov, P.A. Nazarov, D.A. Lukianov, I.A. Volynkina, D.A. Skvortsov, G.I. Makarov, E. Abad, S.Y. Murayama, S. Kajiwara, A. Paleskava, A.L. Konevega, Yu.N. Antonenko, A. Lyakhovich, I.A. Osterman, A.A. Bogdanov, N.V. Sumbatyan // *Antibiotics*. – 2021. – V. 10. – N. 5. – P. 489.
- 137 Wang, J. Fungicidal action of the triphenylphosphonium-driven succinate dehydrogenase inhibitors is mediated by reactive oxygen species and suggests an effective resistance management strategy / J. Wang, X. Liu, X. Zhang, Sh. Du, X. Han, J.-Q. Li, Yu. Xiao, Zh. Xu, Q. Wu, L. Xu, Zh. Qin // *J. Agric. Food Chem.* – 2022. – V. 70. – N. 1. – P. 111–123.
- 138 Sunwoo K. Mitochondrial relocation of a common synthetic antibiotic: a non-genotoxic approach to cancer therapy / K. Sunwoo, M. Won, K-P. Ko, M. Choi, J.F. Arambula, S.-G. Chi, J.L. Sessler, P. Verwilst, J.S. Kim // *Chem* – 2020. – V. 6. – N. 6 – P. 1408–1419.
- 139 Татаринов, Д.А. Синтез и антимикробная активность новых диалкил(диарил)-2-(2-гидрокси-5-хлорфенил-2-фенилэтинил)пентилфосфониевых солей / Д.А. Татаринов, Н.В. Терехова, А.Д. Волошина, А.С. Сапунова, А.П. Любина, В.Ф. Миронов // *Журн. Общ. Хим.* – 2018. – Т. 88. - № 9. – С. 1453.
- 140 Rokitskaya, T.I. Zwitterionic protonophore derived from 2-(2-hydroxyaryl)alkenylphosphonium as an uncoupler of oxidative phosphorylation / T.I. Rokitskaya, N. V. Terekhova, L.S. Khailova, E.A. Kotova, E.Y. Plotnikov, D.B. Zorov, D.A. Tatarinov, Y.N. Antonenko // *Bioconjug. Chem.* – 2019. – V. 30. – P. 2435.
- 141 Terekhova, N.V. Trialkyl(vinyl)phosphonium chlorophenol derivatives as potent mitochondrial uncouplers and antibacterial agents / N.V. Terekhova, L.S. Khailova, T.I. Rokitskaya, P.A. Nazarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, D.A. Tatarinov, V.F. Mironov, E.A. Kotova, Y.N. Antonenko // *ACS Omega*. – 2021. – V. 6. – P. 20676.
- 142 Terekhova, N.V. Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship of 2-(2-hydroxyaryl)alkenylphosphonium salts with potency as anti-MRSA agents / N.V. Terekhova, A.P.

Lyubina, A.D. Voloshina, A.S. Sapunova, Kh.R. Khayarov, D.R. Islamov, K.S. Usachev, V.G. Evtugyn, D.A. Tatarinov, V.F.Mironov // Bioorg. Chem. – 2022. – V. 127. – P. 106030.

143 Ramirez, F. Phosphoranylations: preparation of 5-membered cyclic oxyphosphoranes and spirooxyphosphoranes from the reaction of pentaphenoxyphosphorane with catechol / F.Ramirez, A.J.Bigler, C.P.Smith // Tetrahedron. - 1968. - V. 24. - N 14. - P. 5041-5051

144 Миронов, В.Ф. Взаимодействие фенилендиокситригалогенфосфоранов с арилацетиленами. I. Получение и пространственная структура производных 2*H*-бензо[*e*] [1,2]-оксафосфорин-3-енов / В.Ф.Миронов, А.И.Коновалов, И.А.Литвинов, А.Т. Губайдуллин, Р.Р.Петров, А.А.Штырлина, Т.А.Зябликова, Р.З.Мусин, Н.М.Азанчеев, А.В. Ильясов // Ж. общ. хим. - 1998. - Т. 68. - В. 9. - С. 1482-1509

145 Миронов, В.Ф. Диалкил(арил)-*цис*-2-(2-гидроксиарил)-2-алкил(арил) этенилфосфиноксиды и способ их получения / В.Ф.Миронов, Д.А.Татаринов, Е.Н. Вараксина, Т.А.Баронова, И.Я.Загидуллина, А.Р.Мустафина // Патент РФ. - 2008. - № 2329271

146 Татаринов, Д.А. Синтез и некоторые свойства δ-гидроксиалкенилфосфиноксидов / Д.А.Татаринов // Дисс. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. - 2009. - 212 с.

147 Татаринов, Д.А. Реакция 4-арил-2,6-дихлорбензо[*e*]-1,2-оксафосфоринин-2-оксидов с магнийорганическими соединениями – удобный подход к синтезу диалкил (арил)-*цис*-2-(2-гидроксиарил)-2-арилэтилен-фосфиноксидов / Д.А.Татаринов, В.Ф. Миронов, Е.Н. Вараксина, А.И.Коновалов // Ж. общ. хим. - 2008. - Т. 78. - В. 6. - С. 1049-1050.

148 Елистратова, Ю.Г. Мицеллярная экстракция ионов лантанидов в кислых средах / Ю.Г.Елистратова, А.Р.Мустафина, Д.А.Татаринов, В.Ф.Миронов, А.И.Коновалов // Изв. АН, Сер. Хим. - 2009. - № 11. - С. 2156-2161.

149 Миронов, В.Ф. Кислотно-основные и комплексообразующие свойства некоторых δ-гидроксиалкенилфосфиноксидов / В.Ф.Миронов, Ю.И.Сальников, Г.А.Боос, Д.А. Татаринов, А.П.Никитин. // Ж. общ. хим. - 2013. - Т. 83. - В. 6. - С. 956-962.

150 Татаринов, Д.А. Внутримолекулярная циклизация диалкил-[2-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-2-фенилэтилен]фосфиноксидов при действии тионилхлорида / Д.А. Татаринов, Д.М.Кузнецов, В.Ф.Миронов. // Ж. орг. хим. - 2014. - Т. 50. - В. 4. - С. 555-557.

151 Hartley, F.R. Phosphonium salts, ylides and phosphoranes, In The Chemistry of Organophosphorus Compounds / F.R.Hartley // J. Wiley & Sons – 1994. – V. 3. – P. 442.

152 Perez-Prieto, J. Influence of substitution at the benzylic position on the behavior of stereoisomeric phosphorus compounds as precursors of stabilized carbon-centered radicals / J. Perez-Prieto, R.E. Galian, P.O. Burgos, M.C.M. Minana, M.A. Miranda, F. Lopez-Ortiz // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – N. 18. - P. 3869-3872.

- 153 McKenna, C.E. The facile dealkylation of phosphonic acid dialkyl esters by bromotrimethylsilane / C.E. McKenna, M.T. Higa, N.H. Cheung, M.C. McKenna // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – N. 2. – P.155-158.
- 154 Gaumont, A.C. Access to unstabilized secondary vinylphosphines by chemoselective reduction of vinylphosphinates or by P-alkylation of the primary vinylphosphine / A.C. Gaumont, X. Morise, J.M. Denis // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – N. 15. – P. 4292–4295.
- 155 Костин, А.Н. Синтез, некоторые химические, экстракционные и биологические свойства γ -оксоалкилфосфиноксидов и их аза-производных / А.Н.Костин // Дисс. на соиск. уч. степ. канд. хим. наук. - 2012. - 146 с.
- 156 Татаринов, Д.А. 2-этоксibenзо[*d*]-1,2-оксафосфолен-2-оксид в синтезе диалкил(диарил)-(2-гидроксibenзил)фосфиноксидов. / Д.А.Татаринов, Д.М.Кузнецов, А.А.Костин, В.Ф.Миронов. // *Ж. общ. хим.* – 2016. – Т. 86. – В. 3. – С. 386-391.
- 157 Stankevič, M. Aryl group – a leaving group in arylphosphine oxides / M. Stankevič, J. Pisklak, K. Włodarczyk // *Tetrahedron* – 2016. – V. 72. – P. 810–824.
- 158 Tian, R. The abnormal hydrolysis of 7-phosphanorbornenium salts: a case of phosphonium–phosphenium equivalence / R. Tian, H. Liu, Z. Duan, F. Mathey // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – N. 44. – P. 16008–16009.
- 159 Byrne, P.A. First ever observation of the intermediate of phosphonium salt and ylide hydrolysis: *P*-hydroxytetraorganophosphorane / P. A. Byrne, Y. Ortin, D. G. Gilheany // *Chem. Commun.* – 2015. - V. 51. – P. 1147–1150.
- 160 Терехова, Н.В. Синтез ациклических и циклических фосфонатов на основе замещенных 2-гидроксibenзильных спиртов / Н.В. Терехова, Д.А. Татаринов, Э.А. Микуленкова, В.Ф. Миронов, В.К. Брель // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2020. – Т. 11. С. 2147–2152.
- 161 Das, R. Cu(II) bromide catalyzed oxidation of aldehydes and alcohols / R. Das, D. Chakraborty // *Appl. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 25. – N. 6. – P. 437–442.
- 162 Белянин, М.Л. Эффективный метод синтеза салициловых спиртов / М.Л. Белянин, В.Д. Филимонов, Е.А. Краснов // *Журн. прик. хим.* – 2001. – Т. 74. – N. 1. – С. 100-102.
- 163 Zhang, J.X. The first total synthesis of anemarchalconyn and anemarcoumarin A / J-X. Zhang, Zh.-Yu. Li, Yu-Ch. Wang, W.-B. Ma, M. Hou, Sh.-H. Cao, K.-H. Tang, H.-B. Dong // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2017. – V. 19. – N. 9. – P. 903-909.
- 164 Ma, X. Alcohol-based Michaelis–Arbuzov reaction: an efficient and environmentally-benign method for C–P(O) bond formation. / X. Ma, Q. Xu, H. Li, C. Su, L. Yu, X. Zhang, H. Cao, L. B. Han // *Green Chem.* – 2018. – V. 20. –N. 15. - 3408—3413.

-
- 165 Basak, T. Remarkable ability of the benzylidene ligand to control initiation of hoveyda–grubbs metathesis catalysts / T. Basak, K. Grudzień, M. Barbasiewicz // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2016. – V. 2016. – N. 21. – P. 3513-3523.
- 166 Acuña, A.U. Structure and formation of the fluorescent compound of *Lignum nephriticum* / A.U. Acuña, F. Amat-Guerri, P. Morcillo, M. Liras, B. Rodríguez // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – N. 14. – P. 3020-3023.
- 167 Mirrington, R.N. Orcinol monomethyl ether / R.N. Mirrington, G.I. Feutrill // *Org. Synth.* – 1973. – V. 53. – P. 90.
- 168 National committee for clinical laboratory standards, methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically - sixth edition: approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, Pa., USA. - 2000.
- 169 National committee for clinical laboratory standards, reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi: proposed standard, M38-P, NCCLS, Wayne, Pa., USA. - 1998.
- 170 Semenov, V.E. Antimicrobial activity of pyrimidinophanes with thiocytosine and uracil moieties / V.E. Semenov, A.S. Mikhailov, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, A.D. Nikitashina, V.V. Zobov, S.V. Kharlamov, S.K. Latypov, V.S. Reznik // *Eur. J. Med. Chem.* - 2011. - V. 46. - N. 9. - P. 4715-4724.
- 171 Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia
- 172 Chemicalize использовался для расчета значений LogP и LogD (7.4) / и т. д., 07.20 – 01.21, <https://chemicalize.com/>, разработанный ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)
- 173 Chen, S. Effect of methoxy group position on biological properties of 18 F–labeled benzyl triphenylphosphonium cations / S. Chen, Z. Zhao, Y. Zhang, W. Fang, J. Lu, X. Zhang // *Nucl. Med. Biol.* – 2017. – V. 49. – P. 16–23.
- 174 Bestmann, H. J. Reaktionen von phosphinalkylenen mit nitriloxiden. eine neue synthesesmoglichkeit fiir azirine, ketenimine und a. P-ungesattigte oxime / H.J. Bestmann, R. Kunstrnann // *Chem. Ber.* – 1969. - N. – 102. – P. 1816-1832.
- 175 Schnell, A. The mechanism of hydrolysis of phosphonium ylides / A. Schnell, J.G. Dawber, J.C. Tebby // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* – 1976. – N. 6. – P. 633-636.
- 176 Byrne, P.A. First ever observation of the intermediate of phosphonium salt and ylide hydrolysis: P-hydroxytetraorganophosphorane / P.A. Byrne, Y. Ortin, D.G. Gilheany // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 1147–1150.
- 177 Byrne, P.A. The Mechanism of phosphonium ylide alcoholysis and hydrolysis: concerted addition of the O–H bond across the P=C bond / P.A. Byrne, D.G. Gilheany // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – N. 27. – P. 9140–9154.

-
- 178 Bestmann, H.J. Zur umsetzung von o-salicylaldehyd mit hexaphenylcarbodiphosphoran / H.J. Bestmann, W. Kloeters // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – N. 1. – P. 79–80.
- 179 Schweizer, E.E. Reactions of phosphorus compounds. 33. Preparation of heterocyclic species from α -substituted vinyl phosphonium salts. Anomalous products from isopropenylphosphonium halides / E. Schweizer, A. T. Wehman and D. M. Nycz // *J. Org. Chem.* – 1973. V. 38. – N. 8. – P. 1583–1588.
- 180 Khasiyatullina, N.R. Synthesis of bis-phosphonium salts from 6-bromo-1,2-naphthoquinone and α,ω -bis(diphenylphosphino)alkanes / N.R. Khasiyatullina, V.F. Mironov, A.V. Bogdanov, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21. – N. 6. – P. 346–348.
- 181 Toda, Y. A Phosphonium ylide as an ionic nucleophilic catalyst for primary hydroxyl group selective acylation of diols / Y. Toda, T. Sakamoto, Y. Komiyama, A. Kikuchi and H. Suga // *ACS Catal.* – 2017. – V. 7. – N. 9. – P. 6150–6154.
- 182 Acher, F. Aminolysis of activated esters formed by reaction of carboxylate salts with strained phosphonates and phosphinates / F. Acher, M. Wakselman, // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1982. – V. 55. – P. 3675–3676.
- 183 Вайберг, А. Органические растворители / А.Вайберг, Э.Проскауэр, Дж. Риддик // М.: Э. Тупс. ИЛ. - 1958. - 549 с.
- 184 Беккер, Г. Органикум. Практикум по органической химии / под редакцией Г. Беккер // Мир – 1979. – Т. I, М – С. 454.
- 185 Шарп, Дж. Практикум по органической химии: Пер. с англ. / Дж.Шарп, И.Госни, А.Роули // Москва «Мир». - 1993. - С. 193-197.
- 186 Takagishi, H. Phosphinylmethyl polyphenols and polyglycidyl ethers thereof / H. Takagishi, K.Kawakami, K.Kamio, K.Okuno // *US Pat. US4621123 A.* - 1986. - Appl. No. 809,007. - 20 p.
- 187 Wang, F. Ph_2PI as a reduction/phosphination reagent: providing easy access to phosphine oxides / F.Wang, M.Qu, F.Chen, Q.Xu, M.Shi // *Chem. Commun.* - 2012. V. 48. - N. 68. - P. 8580-8582.
- 188 Eom, D. Palladium-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^2 \text{ and } \text{sp}^3)\text{-H}$ Activation/ C-O bond formation: Synthesis of benzoxaphosphole 1- and 2-Oxides / D. Eom, Y. Jeong, Y. R. Kim, E. Lee, W. Choi, P. H. Lee // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – N. 20. – P. 5210 – 5213.
- 189 Byrne, P.A., Unequivocal experimental evidence for a unified lithium salt-free Wittig reaction mechanism for all phosphonium ylide types: Reactions with β -heteroatom-substituted aldehydes are consistently selective for cis-oxaphosphetane-derived products / P.A. Byrne, D.G. Gilheany // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – N. 22. – P. 9225–9239.
- 190 Rao, M.L.N. An expeditious and convergent synthesis of aianthoidol / M.L.N. Rao, D.K. Awasthi, D. Banerjee // *Tetrahedron Letters* – 2010. – V. 51. – N. 15. – P. 1979–1981.

191 Rosowsky, A. Synthesis and Antiparasitic and Antitumor Activity of 2,4-Diamino6-(arylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline Analogues of Piritrexim / A. Rosowsky, A.T. Papoulis, R.A. Forsch, S.F. Queener // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 1007-1017.

Приложение 1. Структуры производных, для которых была оценена антимикробная активность.

PPP 	PP7 	PP8 	PP9
PP10 	PP12 	PP12_T 	P15
PB5 	P2An5 	P2An6 	P2An8
P3An6 	P3An8 	P4An6 	P4An8
P666 	PNP 	PPP_OMe 	P666_OMe
HBn6 	HBn7 	HBn8 	HBn10
HBn12 	HBn14 	HBn16 	HBn18

HBn6'	HBn18'	MBn_Ph	MBn_12
PAL_Ph	PAL_Bu	PAL_Oct	PAL_12
Van_Ph	Van_Bu	Van_Oct	Van_12
Anis_Ph	Anis_12	Res_Ph	DMB_Ph