

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Казанский национальный исследовательский технологический
университет»

На правах рукописи

ТАРАСОВ МАКСИМ ВАДИМОВИЧ

**ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ И ХИМИЧЕСКОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ
ВИЦИНАЛЬНЫХ И ГЕМИНАЛЬНЫХ ДИФОСФОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
Кандидата химических наук

Научный руководитель:
Доктор химических наук,
проф. Будникова Ю.Г.

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1. Современные методы направленного формирования связей углерод–фосфор в непредельных и гетероароматических соединениях.....	14
1.1. Практический потенциал целевых фосфорорганических архитектур.....	14
1.1.1. Вицинальные и геминальные дифосфорные соединения в медицине и агрохимии	15
1.1.2. Фосфорилированные N-гетероциклы и алкины в материаловедении.....	19
1.2. Сравнительная характеристика фосфорилирующих агентов.....	21
1.2.1. Вторичные фосфиноксиды (SPO) и методы их активации.....	22
1.2.2. Диалкилфосфиты (кислые эфиры фосфористой кислоты)	24
1.2.3. Триалкилфосфиты (полные эфиры) и их редокс-химия	25
1.3. Методы конструирования связей C(sp)–P и C(sp ³)–P на основе алкинов	27
1.3.1. Традиционные методы: нуклеофильное замещение и галогеналкины	27
1.3.2. Кросс-дегидрогенативное сочетание (CDC) и проблема селективности	30
1.3.3. Проблемы каскадного двойного присоединения в рамках образования бисфосфорных соединений.....	32
1.4. Прямое C(sp ²)–H фосфорилирование N-гетероциклов: от традиционной химии к электрокатализу	35
1.4.1. Традиционные химические подходы и их ограничения	35
1.4.2. Электрохимические методы C–H фосфорилирования	39
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
2.1. Электрокаталитическое фосфорилирование терминальных ацетиленов в условиях гомогенного катализа: синтез моно- и бисфосфорилированных соединений	48
2.1.1. Вольтамперометрические исследования реакционной системы Co ²⁺ -ацетилен	49
2.1.2. Препаративный электросинтез соединений со связью C–P и управление хемоселективностью.....	50
2.1.3. Альтернативные направления электрокаталитической функционализации	54
2.2. Электрокаталитическое C–H/P–H кросс-сочетание в присутствии наногетерогенных моно- и биметаллических катализаторов	57
2.2.1. Характеристика используемых нанокompозитных материалов-катализаторов	58
2.2.2. Электрохимические свойства нанокатализаторов и взаимодействие с субстратами	61
2.2.3. Контроль хемоселективности реакции: роль синергетического эффекта биметаллических наночастиц	62
2.2.4. Преимущества и практическая значимость разработанного гетерогенного каталитического процесса образования связи C–P	67
2.3. Химический синтез вицинальных и геминальных бис(дифенилфосфорил)алканов в суперосновной среде и исследование их биологической активности	68
2.3.1. Оптимизация химического синтеза: кинетический контроль региоселективности	69

2.3.2. Термодинамический контроль и изомеризация: синтез геминальных аддуктов	71
2.4. Прямое электрокаталитическое управляемое $C(sp^2)$ -H фосфорилирование гетероароматических соединений: синтез арилфосфонатов и геминальных бисфосфонатов	80
2.4.2. Электрохимическое монофосфорилирование акридинов и окислительно-восстановительные свойства фосфорных прекурсоров	81
2.4.3. Термодинамические ограничения прямого электролиза	89
2.4.4. Редокс-медиаторный катализ: управляемый синтез геминальных бисфосфонатов	92
2.4.5. Электроаналитические исследования механизма гомогенного переноса электрона	96
2.5.1. Фармакологический потенциал бисфосфиноксидов: оценка цитотоксичности in vitro	101
2.5.2. Исследование механизмов гибели клеток: апоптоз и митохондриальный окислительный стресс	103
2.5.3. Мультитаргетный механизм: влияние на клеточный цикл, тубулин и киназы	106
2.5.4. Оценка острой токсичности in vivo	109
2.6. Исследование агрохимического потенциала: антибактериальная и фунгицидная активность синтезированных вицинальных дифосфорных соединений.....	110
2.6.1. Оценка фунгицидной активности и влияние биодоступности.....	111
2.6.2. Антибактериальная активность и метаболические тесты.....	113
2.6.3. Перспективы использования в агрохимии	115
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	116
3.1. Материалы и реагенты	116
3.2. Приборы и оборудование	118
3.3 Квантово-химические расчеты	120
3.4 МЕТОДИКИ ПРЕПАРАТИВНОГО СИНТЕЗА ФОС.....	120
3.4.1 Электрокаталитическое с-н/р-н кросс-сочетание терминальных ацетиленов в условиях гомогенного катализа.....	120
3.4.2 Электрокаталитическое с-н/р-н кросс-сочетание в присутствии гетерогенных нанокатализаторов	121
3.4.3 Химический синтез бис(дифенилфосфорил)алканов в суперосновной среде.....	122
3.4.4. Электрохимическое монофосфорилирование акридина.....	122
3.4.5. Редокс-медиаторный электросинтез геминальных бисфосфонатов	123
3.5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И АГРОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	123
3.6. СПЕКТРАЛЬНЫЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	127
3.6.1. Алкинилфосфиноксиды (монофосфорилированные ацетилены)	127
3.6.2. Этинилфосфиноксиды	128
3.6.3. β -Кетофосфиноксиды	129
3.6.4. Производные бензо[b]фосфолоксида.....	130
3.6.5. Вицинальные и геминальные бис(дифенилфосфорил)алканы.....	130

3.6.6. Монофосфорилированные производные дигидроакридина.....	135
3.6.7. Ароматические монофосфорилированные производные акридина	138
3.6.8. Геминальные бисфосфонаты 9,10-дигидроакридина.....	142
Заключение.....	148
Перспективы дальнейшей разработки темы	149
Список литературы.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Создание методов направленного формирования связей углерод–фосфор является одним из центральных направлений органического синтеза. Введение фосфорильных и фосфонатных заместителей позволяет модифицировать электронные, физико-химические и биологические характеристики исходных молекул. Значительной перспективой для медицинской химии, агрохимии и материаловедения обладают структуры с двумя атомами фосфора — вицинальные и геминальные дифосфорные производные алифатического и гетероароматического рядов.

Геминальные бисфосфонаты содержат гидролитически стабильный фрагмент $P-C-P$, являясь биоизостерами неорганических пирофосфатов. Данный класс соединений широко применяется в терапии остеопороза, а также активно исследуется в качестве противоопухолевых препаратов и ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1. Наряду с этим, функционализация в С-9 положении электронодефицитных акридинов применяется для получения органических фотокатализаторов и эмиттеров с термически активируемой замедленной флуоресценцией (TADF) для светодиодных устройств (OLED), в то время как дифосфорилирование в этом положении практически не описано в литературе .

Вицинальные дифосфорные производные востребованы в супрамолекулярной химии в качестве специфических рецепторов («молекулярных пинцетов») и эффективных, экологически безопасных антипиренов.

Несмотря на прикладной потенциал, практическое внедрение таких фосфорорганических архитектур лимитировано недостатками традиционных методов их синтеза. Классические подходы к С–Н фосфорилированию алкинов и N-гетероциклов, как правило, многостадийны, требуют предварительного галогенирования субстратов, использования дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов, агрессивных

сред или стехиометрических количеств токсичных окислителей (например, хлоранила, солей меди, серебра).

В русле современной парадигмы «зеленой химии» перспективной альтернативой выступают электрохимические подходы, позволяющие осуществлять окислительно-восстановительные кросс-сочетания с использованием электрона в качестве реагента. В связи с этим, разработка новых высокоселективных, атом-экономных химических и электрокаталитических методов конструирования связей $C(sp)-P$, $C(sp^3)-P$ и $C(sp^2)-P$, лишенных указанных недостатков, является крайне актуальной задачей.

Степень разработанности проблемы. К настоящему времени в литературе накоплен обширный массив данных по монофосфорилированию алкинов и аренов. Однако методы получения геминальных и вицинальных дифосфорных производных остаются малоизученными. Прямое геминальное дифосфорилирование $C(sp^2)-H$ связей гетероароматических систем в литературе не было описано вовсе. Изучение процессов $C-H$ функционализации часто носит эмпирический характер, при этом механизмы реакций, интермедиаты и, в особенности, поведение радикальных фосфорных частиц в электрохимических условиях остаются малоизученными, что затрудняет масштабирование и рациональный дизайн новых синтетических подходов.

Цель работы заключается в создании новых атом-экономных и региоселективных методов конструирования связей углерод–фосфор в синтезе вицинальных и геминальных фосфорорганических соединений в одну стадию на основе алкинов или акридина с применением химического и электрокаталитического (гомогенного и наногетерогенного) подходов, сравнении их возможностей, а также выявлении механизмов реакций и оценка биологических свойств полученных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **основные задачи:**

1. Разработка методов электрохимического C–H/P–H кросс-сочетания терминальных алкинов с вторичными фосфиноксидами с участием в качестве катализаторов комплекса bpyCo (гомогенные условия) или модифицированных моно- и би- биметаллических силикатных наночастиц (наногетерогенные условия).
2. Разработка одностадийного метода прямого $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ моно- и геминального дифосфорилирования акридинов в электрохимических условиях.
3. Поиск и оптимизация условий химических методов синтеза вицинальных и геминальных бис(дифенилфосфорил)алканов в суперосновных средах.
4. Оценка фармакологического (цитотоксичность, механизм индукции апоптоза) и агрохимического (антибактериальная и фунгицидная активность) потенциала синтезированных дифосфорных производных алканов и фосфорилированных акридинов.

Научная новизна работы заключается в:

1. Впервые реализован направленный синтез вицинальных 1,2-бис(дифенилфосфиноксид)алканов по реакции арилзамещенных терминальных алкинов с дифенилфосфиноксидом в условиях гомогенного (комплексы кобальта) и наногетерогенного (силикатные наночастицы, допированные переходными металлами) электрокатализа при комнатной температуре.
2. Разработан оптимизированный универсальный химический протокол синтеза (1,2- бис(дифенилфосфиноксид)алканов) в системе (KOH/ДМСО), позволивший расширить субстратный ряд алкинов, вовлекаемых в данную реакцию. Открыта уникальная термодинамически контролируемая перегруппировка вицинальных аддуктов в геминальные, движущей силой которой выступает хелатирование ионов калия, подтвержденная в том числе с помощью квантово-химических расчетов.
3. Совместные биологические испытания синтезированной библиотеки

вицинальных бисфосфиноксидов *in vitro* и *in vivo* выявили соединения-лидеры, обладающие мощной (микромольной) селективной цитотоксичностью. Установлен уникальный мультитаргетный механизм их действия: индукция p53-независимого апоптоза, ингибирование CDK2 и деструкция митотического веретена за счет деградации белка TRPP.

4. Разработан метод гомогенного редокс-медиаторного электрокатализа (с использованием ферроцена или эндогенного иодид-иона), позволивший преодолеть проблему переокисления. Впервые осуществлен направленный синтез библиотеки геминальных дигидроакридин-9,9-диил-бисфосфонатов (выходы до 85%) в мягких условиях. Методом ЭПР-спектроскопии *in situ* зафиксированы ключевые интермедиаты (катион-радикалы триалкилфосфита, σ -H дигидроакридин-фосфоната и акридина) и предложен механизм протон-связанного переноса электрона (PCET).

5. Обнаружена антибактериальная активность (в 16 раз превосходящая действие хлорамфеникола) синтезированных дифосфорных производных в отношении опасных фитопатогенов, что открывает новые горизонты в дизайне устойчивых к смыванию пестицидов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Показана возможность управляемого одностадийного атом-экономного синтеза соединений с одной или двумя связями P–C.
2. На основе комплекса электроаналитических данных и ЭПР *in situ* предложен механизм редокс-медиаторного C(sp²)–H дифосфорилирования через стадию протон-связанного переноса электрона (PCET).
3. Синтезирована библиотека дифосфорилированных акридинов — потенциальных блоков для создания TADF-эмиттеров (OLED).
4. Выявлены соединения-лидеры с селективной цитотоксичностью (в 9–25 раз превосходящей сорафениб) при низкой острой токсичности *in vivo*. Раскрыт их мультитаргетный механизм противоопухолевого действия (p53-независимый апоптоз, глубокое ингибирование киназы CDK2 и деградация белка TRPP).

5. Показан агрохимический потенциал полученных веществ против фитопатогенов (по антибактериальной активности они в 16 раз превосходят хлорамфеникол).

Методология и методы исследования.

В работе использован комплекс современных физико-химических и инструментальных методов: препаративный электросинтез в ячейке с разделением катодного и анодного пространств, циклическая вольтамперометрия (ЦВА) для определения окислительно-восстановительных свойств соединений, спектроскопия электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) *in situ* со спиновыми ловушками для фиксации радикальных интермедиатов, препаративный электролиз в потенциостатическом и гальваностатическом режимах. Структура синтезированных соединений доказана с применением спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F), масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (РСА). Оценка биологической активности проводилась методами проточной цитометрии, флуоресцентной микроскопии и иммуноферментного анализа (ELISA).

Положения, выносимые на защиту:

1. Электрокаталитические методы селективного C–H/P–H кросс-сочетания терминальных алкинов с вторичными фосфиноксидами с использованием гомогенных (комплексы кобальта) и гетерогенных (допированные комплексами неблагородных металлов силикатные наночастицы) катализаторов.
2. Закономерности химического присоединения вторичных фосфиноксидов к алкинам в суперосновной среде; выявление термодинамически контролируемой изомеризации вицинальных дифосфорных аддуктов в геминальные.
3. Одностадийные методы прямого электроокислительного геминального $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ дифосфорилирования акридинов в присутствии редокс-медиаторов (ферроцен, иодид-ион) и без них.

4. Механизмы изучаемых реакций фосфорилирования, подтвержденные электроаналитическими данными (ЦВА), установлением природы и реакционной способности ключевых интермедиатов, мониторингом ЯМР и фиксацией короткоживущих радикалов методом ЭПР *in situ*.
5. Результаты биологического (мультитаргетная противоопухолевая активность, индукция апоптоза, влияние на клеточный цикл) и агрохимического (ингибирование фитопатогенных бактерий) скрининга синтезированных дифосфорных соединений.

Личный вклад автора. Автором лично выполнен анализ литературы, синтез ФОС и установление их структуры, вольтамперометрические исследования, выделение продуктов, обработка данных ЯМР и ЭПР спектроскопии и формулировка выводов, подготовка образцов для биологического скрининга, обобщение данных. Публикации по теме исследования в части результатов, выносимых на защиту, подготовлены автором лично и в соавторстве при его непосредственном участии.

Степень достоверности. Степень достоверности полученных результатов обеспечивается комплексным применением независимых физико-химических методов анализа (ЯМР, РСА, Масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия) в совокупности с высокой воспроизводимостью полученных результатов, предполагаемые механизмы согласуются с современными представлениями и теорией в различных областях химии.

Структура и содержание работы. Диссертация изложена на 158 страницах текста компьютерной верстки, включает в себя 25 рисунков, 18 схем, 11 таблиц. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы из 82 ссылок.

Во **введении** раскрывается актуальность исследования, характеризуется степень научной разработанности темы, определяются цель и задачи работы, раскрываются теоретическая и практическая значимость. В соответствии с целью диссертационной работы первая часть **литературного обзора**

посвящена практическому потенциалу целевых фосфорорганических структур и сравнительной характеристике фосфорилирующих агентов. Вторая часть литературного обзора посвящена развитию методов конструирования связей углерод–фосфор на основе алкинов. Из-за наличия существенных ограничений в традиционных подходах, третья часть обзора посвящена проблемам прямого $C(sp^2)$ –Н фосфорилирования N-гетероциклов (на примере акридинового ряда). Обсуждение результатов разделено на 3 основные части, каждая из которых посвящена отдельному направлению синтеза или исследованию свойств дифосфорных соединений. Первая часть посвящена получению вицинальных и геминальных бис(дифенилфосфорил)алканов из терминальных ацетиленов. В данной части рассмотрена оптимизация условий электрокаталитического фосфорилирования в присутствии гомогенных и наногетерогенных катализаторов, а также направленный химический синтез в суперосновной среде, сопровождающийся или нет изомеризацией аддуктов. Вторая часть посвящена исследованию биологической и агрохимической активности полученных вицинальных дифосфорных соединений. В данной части рассмотрена оценка их мультитаргетной цитотоксичности, механизмов индукции апоптоза опухолевых клеток, а также антибактериального потенциала. Третья часть обсуждения результатов посвящена прямому одностадийному $C(sp^2)$ –Н геминальному моно- и дифосфорилированию гетероароматических соединений. В данной части работы рассмотрен электрохимический синтез акридинфосфонатов и электрокаталитический синтез бисфосфонатов акридинов с использованием редокс-медиаторов, установление природы интермедиатов, а также электроаналитическое и спектроскопическое (ЭПР) обоснование механизма процесса. В экспериментальной части изложены методики проведения экспериментов по электрохимическому и химическому синтезу веществ, описаны используемые материалы и оборудование, а также дано описание физико-химических свойств и спектральных характеристик полученных в ходе работы соединений. В заключении сформулированы основные выводы по результатам

диссертационного исследования.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях: XX Всероссийское Собрание «Электрохимия органических соединений» ЭХОС-2022 (Новочеркасск, 2022), X молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2023), Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко «Органические радикалы и органическая электрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2023), 24 международная конференция по фосфорной химии (Нинбо, 2023), VIII Международная конференция Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (Екатеринбург, 2024), IX Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Пермь, 2025).

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ (22-13-00017, 25-13-00026)

Публикации: По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, и 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Благодарности: Автор выражает глубокую признательность и искреннюю благодарность своему научному руководителю — д.х.н., заведующей лабораторией электрохимического синтеза ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН Будниковой Юлии Германовне за неоценимую поддержку, ценные советы и всестороннюю помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы.

Особую благодарность автор выражает заведующей кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «КНИТУ» Гавриловой Елене Леонидовне и всему коллективу кафедры за внимание к исследованию и всестороннюю поддержку.

Автор отдельно благодарит д.х.н. Кацюбу С.А. (лаборатория физико-химического анализа ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН) за проведение квантово-химических расчетов и помощь в термодинамическом обосновании механизмов реакций.

Особые слова благодарности автор адресует рецензенту работы — д.х.н. Газизову А.С. (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН) за внимательное прочтение рукописи, конструктивную критику и ценные замечания, способствовавшие улучшению качества диссертации.

Также автор искренне признателен всем соавторам совместных публикаций, коллективам профильных лабораторий ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (лаборатории электрохимического синтеза, лаборатории физико-химии супрамолекулярных систем, лаборатории микробиологии и лаборатории переработки растительного сырья для экологически чистого агрохозяйства), а также сотрудникам Федерального центра коллективного пользования «Спектро-аналитический центр» ФИЦ КазНЦ РАН за высокопрофессиональную помощь в получении спектральных данных, проведении инструментальных и биологических исследований.

Соответствие паспорту специальности: Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п.2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство». и отвечает требованиям п. 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции).

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Современные методы направленного формирования связей углерод–фосфор в неопределенных и гетероароматических соединениях

Реакции образования связи между атомом углерода и фосфора давно привлекают внимание исследователей и вошли в историю химии, став именными. Так, известны реакция (перегруппировка) Арбузова (Михаэлиса–Арбузова), Михаэлиса–Беккера, Кабачника–Филдса, Тодда–Атертона, Перкова, которые включают галогеналканы, карбонильные соединения, галогенкарбонильные прекурсоры и т.д. Функционализация ненасыщенных углеводородов и гетероароматических соединений фосфорорганическими группами в мягких атом-экономных условиях является одной из актуальных задач современного органического синтеза. Среди широкого спектра фосфорорганических соединений (ФОС) особый интерес представляют молекулы, содержащие прочные связи $C(sp)-P$, $C(sp^2)-P$ и $C(sp^3)-P$, такие как алкинилфосфиноксиды, арилфосфонаты, а также вицинальные и геминальные дифосфорные производные. Эти молекулы сочетают в себе высокую химическую стабильность с уникальными электронными свойствами, что делает их незаменимыми «строительными блоками» в дизайне новых материалов, лигандов и биологически активных веществ. В данной главе проводится анализ литературы, посвященный практическому потенциалу этих структур, сравнительной характеристике фосфорилирующих агентов и эволюции методов конструирования связей углерод–фосфор.

1.1. Практический потенциал целевых фосфорорганических архитектур

Разработка новых синтетических подходов в современной элементоорганической химии неразрывно связана с востребованностью получаемых архитектур в смежных прикладных областях. Формирование

целевой библиотеки соединений в рамках настоящего диссертационного исследования сфокусировано на двух обширных классах: дифосфорных соединениях (геминальных и вицинальных) и фосфорилированных гетероароматических и алкинильных соединениях.

1.1.1. Вицинальные и геминальные дифосфорные соединения в медицине и агрохимии

Интерес к геминальным дифосфорным соединениям, базирующимся на жестком углеродном каркасе с фрагментом $P-C-P$, обусловлен тем, что в медицинской химии они рассматриваются как изостерические, электронейтральные и, что наиболее важно, метаболически стабильные аналоги (биоизостеры) неорганических пирофосфатов ($P-O-P$). В отличие от эфирных связей пирофосфата, подверженных быстрому ферментативному гидролизу эстеразами в организме, связь $P-C-P$ обладает крайне высокой устойчивостью к гидролизу. Благодаря способности прочно связываться с минеральной фазой кости (гидроксиапатитом) за счет бидентатной координации с ионами кальция, классические бисфосфонаты стали важнейшим классом лекарственных препаратов, предотвращающих потерю плотности костной ткани и широко применяемых для лечения остеопороза, болезни Педжета и редких генетических заболеваний хрупкости костей [1].
(Рис.1)

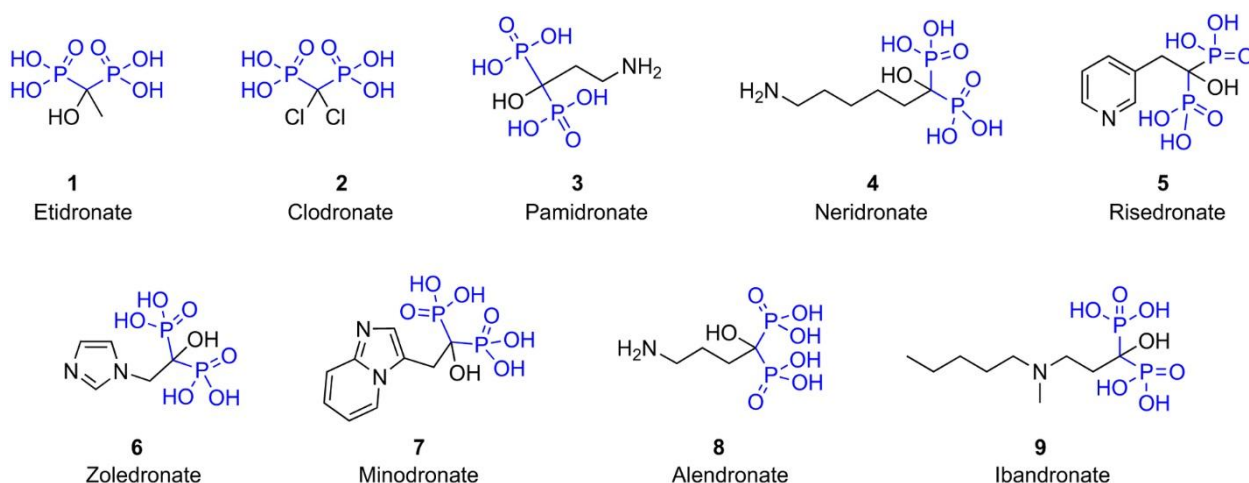


Рис 1. Бисфосфорные геминальные соединения , использующиеся в настоящем в клинической практике.

Азотсодержащие бисфосфонаты известны не только способностью подавлять активность остеокластов. Сегодня эти соединения активно применяются в качестве противоопухолевых средств третьего поколения. Механизм их действия связан с блокировкой фарнезилпирофосфатсинтазы (FPPS) — фермента мевалонатного каскада. Ингибирование FPPS останавливает пренилирование малых ГТФаз, что в итоге инициирует апоптоз раковых клеток. Подобный подход доказал высокую клиническую эффективность при лечении множественной миеломы, рака молочной железы и костных метастазов [2, 3]. Отдельный интерес представляют метиленбисфосфонаты: выступая аналогами природного пирофосфата за счет фрагмента P–C–P, они специфически подавляют обратную транскриптазу ВИЧ-1 и останавливают репликацию вируса [4]. Существенным ограничением для перорального приема классических анионных форм по-прежнему остается их низкая биодоступность, вызванная плохой проницаемостью через клеточные мембраны. Переход от полианионных бисфосфонатов к нейтральным геминальным бис(фосфиноксидам) решает эту фундаментальную проблему, позволяя тонко варьировать липофильность

молекул ($\log P$), что способствует повышению их биодоступности, улучшению фармакокинетического профиля и преодолению клеточных барьеров [2].

В свою очередь, вицинальные 1,2-дифосфорные производные (содержащие этиленовый фрагмент $P-C-C-P$) представляют собой класс соединений, прикладной потенциал которых определяется уникальной пространственной предорганизацией функциональных групп [5]. В отличие от геминальных аналогов, в данных структурах атомы фосфора разнесены, образуя гибкий бидентатный фрагмент. Конформационная лабильность углеродного мостика позволяет молекуле принимать специфическую форму «молекулярных пинцетов», создавая идеальные стерические условия для многоцентровой координации внешних субстратов [6]. (Рис. 2)

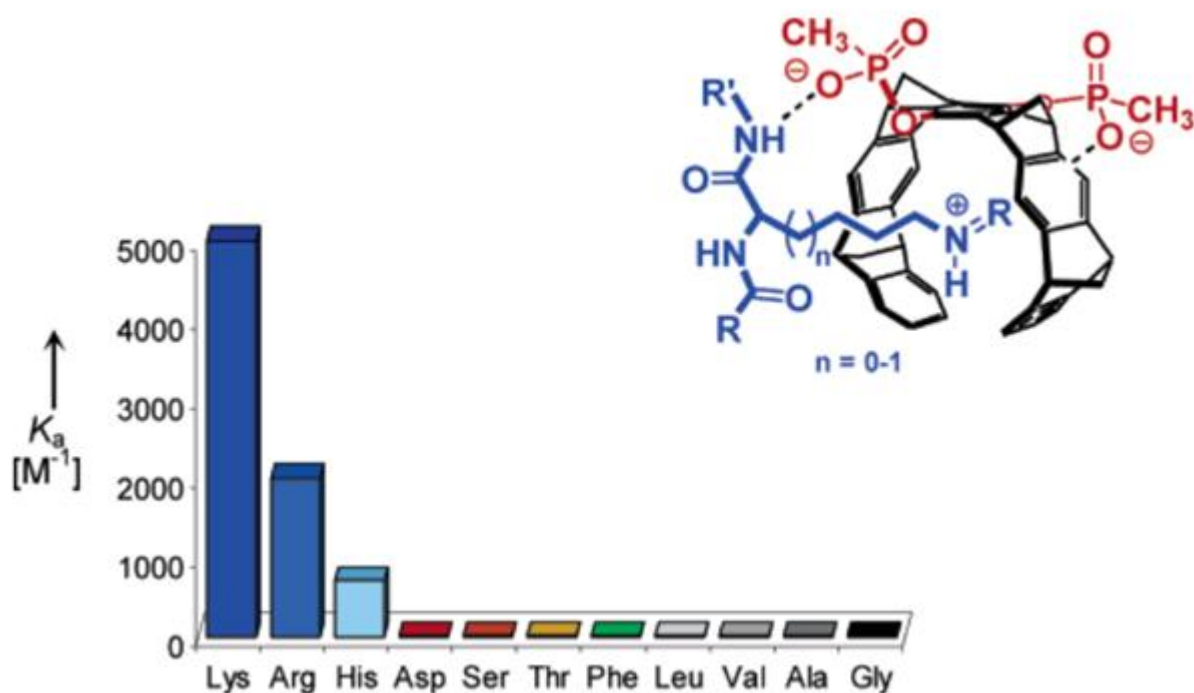


Рис. 2. Селективность хозяина 1 для N/C-защищенных аминокислот: K_a значение в водном буфере ($c = 0.1$ mM в 25 mM NaH_2PO_4 , pH = 7.0).

Центральной концепцией, определяющей повышенный интерес к вицинальным дифосфорным соединениям в биоорганической химии и

супрамолекулярном дизайне, является их способность выступать в роли высокоспецифичных рецепторов для гуанидиниевой группы аминокислоты аргинина (Arg^+) [7]. Гуанидиниевый катион имеет плоскую Y-образную геометрию, и бидентатный акцепторный фрагмент вицинальных бис(фосфиноксидов) способен идеально комплементарно охватывать его. Формирование сразу нескольких прочных водородных связей типа $P=O \cdots H-N$ в таких системах доказано спектроскопическими методами и квантово-химическими расчетами [8]. Возникающий хелатный эффект дает заметный выигрыш в свободной энергии связывания. Благодаря этому дифосфорные структуры становятся крайне перспективными низкомолекулярными ингибиторами белок-белковых взаимодействий (PPI). Их мишенями могут выступать аргинин-богатые домены онкобелков и ключевые вирусные регуляторные факторы — то есть те участки, против которых классические малые молекулы обычно оказываются бессильны.

Медицина — не единственная область их потенциального применения. Липофильные вицинальные и геминальные дифосфорные соединения вызывают большой практический интерес в агрохимии и экологии. Наличие двух объемных органических заместителей (например, дифенильных или алкильных групп) при атомах фосфора резко снижает растворимость этих веществ в воде, одновременно повышая их сродство к липидным мембранам патогенов. Высокая гидрофобность играет здесь решающую роль: атмосферные осадки не могут быстро смыть препарат с листьев сельскохозяйственных культур, за счет чего обеспечивается пролонгированный фунгицидный и антибактериальный эффект.

Учитывая глобальный отказ от токсичных галогенированных антипиренов (BFRs), 1,2-бис(дифенилфосфорил)алканы оказались крайне востребованы в полимерной промышленности. Они выступают экологически безопасными антипиренами для современных эпоксидных смол и других полимеров [9, 10]. Механизм их действия базируется как на формировании изолирующего коксового слоя на поверхности горящего полимера, так и на выделении в

газовую фазу фосфор-центрированных радикалов ($PO^{\cdot}, PO_2^{\cdot}$), которые являются ловушками высокоэнергетических частиц пламени ($H^{\cdot}, OH^{\cdot}$), способными прерывать цепную реакцию горения.

1.1.2. Фосфорилированные N-гетероциклы и алкины в материаловедении

Другим важнейшим вектором современной органической химии является интеграция фосфорорганических групп в структуры непредельных и гетероароматических систем для конструирования передовых оптоэлектронных материалов и функциональных смарт-систем.

Производные акридина, и в особенности их частично гидрированные формы — 9,10-дигидропроизводные, по праву считаются привилегированными структурными мотивами (privileged scaffolds). За последнее десятилетие они нашли широчайшее применение в области материаловедения в качестве высокоэффективных, конформационно жестких электронодонорных фрагментов. Эти структуры лежат в основе передовых эмиттеров, работающих по принципу термически активируемой замедленной флуоресценции (TADF), которые массово используются при создании современных высокоэффективных органических светодиодов (OLED) нового поколения [11, 12]. TADF-материалы способны минимизировать энергетическую щель между синглетным и триплетным уровнями (ΔE_{ST}), что позволяет использовать не только синглетные, но и триплетные экситоны за счет обратного интеркомбинационного преобразования (RISC), теоретически доводя внутреннюю квантовую эффективность диода до 100%. Помимо этого, благодаря своим уникальным редокс-свойствам и способности генерировать долгоживущие возбужденные состояния, дигидроакридины выступают в роли мощных органических фотокатализаторов, способных инициировать сложные процессы направленной функционализации, кросс-сочетания, дефторалкилирования и фотополимеризации [13]. Они также успешно

применяются в качестве передовых флуоресцентных сенсоров для ультрачувствительного детектирования нитроароматических взрывчатых веществ посредством механизмов фотоиндуцированного переноса электрона [14].

Прямое направленное введение фосфорильной или фосфонатной группы в структуру гетероароматического ядра позволяет принципиально изменять и тонко настраивать его фотофизические характеристики. Обладая сильным электроноакцепторным эффектом (как индуктивным, так и мезомерным), фосфорильная группа способна существенно понижать энергетические уровни высшей занятой и низшей свободной молекулярных орбиталей (ВЗМО/НСМО), тем самым облегчая инжекцию и транспорт электронов в сенсibilизированных светодиодных устройствах [15]. Более того, тетраэдрическая геометрия sp^3 -гибридизованного атома фосфора выполняет важнейшую функцию электронного изолятора, эффективно разрывая общую π -систему сопряжения между соседними ароматическими фрагментами. Это свойство, известное в химии материалов как "мета-связывающий" эффект (meta-linkage), позволяет пространственно локализовать электронную плотность на отдельных донорных или акцепторных блоках молекулы. Разделение граничных орбиталей позволяет удерживать триплетную энергию (ET) системы на аномально высоком уровне. Это предотвращает обратное тушение экситонов — одну из главных проблем при разработке сложных глубоко-синих OLED-эмиттеров [16]. Сочетание электроноакцепторных фосфонатных заместителей с электронодонорными акридиновыми блоками в рамках одной молекулы открывает путь к созданию новых multifункциональных материалов.

Особое внимание исследователей сейчас направлено на алкинилфосфиноксиды ($R-C\equiv C-P(O)R_2'$). Эти соединения обладают жесткой линейной геометрией алкинового фрагмента и выраженной полярности фосфиноксидной группы [17]. Прямое сопряжение тройной связи с сильным электроноакцепторным фосфорным остатком ведет к резкому снижению

энергии НСМО. В результате тройная связь становится сильно электрофильной и реакционноспособной, поэтому алкинилфосфиноксиды являются и диенофилами в реакциях Дильса-Альдера, и выступают в качестве эффективных диполярофилов. В контексте современной парадигмы «клик-химии» они рассматриваются как удобные, стабильные при хранении синтоны для сверхбыстрого построения сложных фосфорилированных гетероциклов. Например, в реакциях катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC), они реагируют в мягких условиях с количественными выходами, обеспечивая селективное образование 1,2,3-триазол-4-фосфиноксидов [18].

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что фосфорилированные алкины, гетероарены и дифосфорные алканы представляют собой классы молекул с колоссальным мультидисциплинарным потенциалом. Однако практическая реализация этого потенциала лимитирована технологической доступностью методов конструирования связей углерод–фосфор, что диктует острую необходимость детального анализа применяемых фосфорилирующих реагентов и систематического совершенствования существующих синтетических подходов.

1.2. Сравнительная характеристика фосфорилирующих агентов

Стратегия направленного конструирования связей углерод–фосфор критически зависит от выбора фосфорного прекурсора. Природа заместителей при атоме фосфора определяет не только электронные и стерические свойства молекулы, но и саму парадигму ее реакционной способности: склонность к таутомерным превращениям, кислотно-основные характеристики и окислительно-восстановительный потенциал. В контексте настоящего диссертационного исследования, охватывающего как химическое присоединение к алкинам, так и электрокаталитическое кросс-сочетание с гетероаренами, фундаментальное значение приобретает сравнительный

анализ трех ключевых классов реагентов: вторичных фосфиноксидов, диалкилфосфитов (Н-фосфонатов) и триалкилфосфитов (полных эфиров фосфористой кислоты).

1.2.1. Вторичные фосфиноксиды (SPO) и методы их активации

Синтетический потенциал вторичных фосфиноксидов (SPO, общая формула $R_2P(O)H$) неразрывно связан с уникальной природой связи P–H, а также способностью атома фосфора лабильно менять свое координационное число. В отличие от многих других фосфорорганических соединений, химия SPO полностью диктуется существованием динамического прототропного таутомерного равновесия между двумя формами: тетраэдрическим фосфиноксидом ($P^V, \lambda^5 \sigma^4$) и пирамидальной фосфинистой кислотой ($P^{III}, \lambda^3 \sigma^3$) [19, 20].

В равновесии $R_2P(=O)H \rightleftharpoons R_2P-OH$ подавляющим образом доминирует таутомер с пятивалентным фосфором, содержащий термодинамически исключительно выгодную фосфорильную связь. Движущей силой смещения равновесия влево выступает колоссальная разница в энергиях связей: энергия связи P=O достигает порядка 540 кДж/моль, что существенно превышает показатель для одинарной связи P–O (около 360 кДж/моль) [21]. Для типичных диарилфосфиноксидов константа таутомерного равновесия (K_T) в зависимости от полярности растворителя варьируется в экстремально низком диапазоне от 10^{-7} до 10^{-10} . Столь ничтожная концентрация трехвалентной формы приводит к тому, что в основном состоянии вторичные фосфиноксиды проявляют выраженные электрофильные свойства и практически не способны к прямому нуклеофильному участию в реакциях без предварительной физико-химической активации [20].

Важнейшим фактором, определяющим реакционную способность SPO, является СН-подобная кислотность связи P–H, способной к

гетеролитическому разрыву под действием сильных оснований. Значения pK_a вторичных диарилфосфиноксидов в диметилсульфоксиде (ДМСО) обычно находятся в пределах 20–23, что делает их сопоставимыми по кислотности с терминальными алкинами или кетонами. В водных или водно-спиртовых средах значения pK_a ожидаемо смещаются в область 12–14 [22]. Высокая стабильность диарилфосфиноксидов к гидролизу в щелочных средах делает их идеальными субстратами для процессов, протекающих в условиях основного катализа.

Чтобы задействовать SPO в реакциях формирования связи углерод-фосфор, необходимо преодолеть их химическую инертность. На практике для этого применяют три основных подхода: анионную, радикальную или металлокомплексную активацию. Анионная активация заключается в гетеролитическом отрыве протона с помощью сильных оснований (например, $t\text{-BuOK}$, NaN или суперосновной среды KOH/DMSO). Это приводит к генерации высокоактивного амбидентного фосфинит-аниона $\text{R}_2\text{P}-\text{O}^- \leftrightarrow \text{R}_2\text{P}=\text{O}^-$. Дальнейшие взаимодействия этого интермедиата описываются принципом ЖМКО. Поляризуемый атом фосфора является мягким нуклеофилом, направленно атакующим соответствующие мягкие электрофильные центры, в том числе активированные кратные связи алкинов. Кислородный атом, будучи жестким центром, связывается с жесткими электрофилами вроде протонов или атомов кремния [20].

Радикальная активация предполагает гомолитический разрыв связи $\text{P}-\text{H}$, который может быть инициирован химическими окислителями, электрохимическим анодным окислением или методами фоторедокс-катализа. Образующийся в ходе этого процесса фосфороцентрированный радикал $\text{R}_2\text{P}(=\text{O})^\cdot$ характеризуется высокой локализацией неспаренной электронной плотности на атоме фосфора и носит выраженный электрофильный характер [23, 24]. Благодаря дефициту электронной плотности он с исключительно высокой скоростью вступает в реакции присоединения к электронно-избыточным π -системам, в частности, к алкенам и алкинам.

Металлокомплексная активация, в свою очередь, реализуется через окислительное присоединение инертной связи P–H к переходным металлам в низких степенях окисления (Pd^0 , Ni^0 , Rh^I), формируя гидридные комплексы, участвующие в тонких каталитических циклах кросс-сочетания [25].

1.2.2. Диалкилфосфиты (кислые эфиры фосфористой кислоты)

Диалкилфосфиты (также известные как H-фосфонаты, общая структура $(RO)_2P(O)H$) представляют собой структурные аналоги вторичных фосфиноксидов, в которых алкильные или арильные радикалы при атоме фосфора заменены на алкоксильные группы. Наличие двух сильно электроотрицательных атомов кислорода кардинально меняет электронный профиль молекулы.

Подобно SPO, диалкилфосфиты подвержены прототропной таутомерии $((RO)_2P(=O)H \rightleftharpoons (RO)_2P - OH)$, однако индуктивный электроноакцепторный эффект алкокси-групп дополнительно стабилизирует пентавалентное состояние. Как следствие, равновесие сильно смещено в сторону фосфорильной формы, а концентрация P(III)-таутомера присутствует в минорных концентрациях. Электроноакцепторное влияние заместителей также отражается на кислотности связи P–H: диалкилфосфиты являются более сильными кислотами по сравнению с диарилфосфиноксидами (их pK_a в воде составляет порядка 11-13) [26].

Несмотря на потенциал использования более доступных диалкилфосфитов в качестве P-нуклеофилов, их применение сопряжено с рядом синтетических ограничений. Наличие сложноэфирных связей (P–O–C) делает молекулы H-фосфонатов чувствительными к нуклеофильной атаке и гидролизу. Попытки активации диалкилфосфитов сильными неорганическими основаниями (особенно в водно-органических суперосновных средах, таких как KOH/ДМСО) приводят к конкурирующей реакции щелочного гидролиза.

Подобная деструкция приводит к образованию солей моноалкилфосфористых кислот и фосфитов, представляющих собой трудноразделимую смесь инертных соединений, что полностью нивелирует возможность селективного присоединения к алкинам [26].

Кроме того, диалкилфосфиты демонстрируют принципиально иное поведение в условиях электрохимического окисления. Являясь электронодефицитными молекулами (по сравнению с SPO или триалкилфосфитами), они характеризуются крайне высокими потенциалами анодного окисления. В стандартных условиях вольтамперометрии в ацетонитриле на углеродных электродах диалкилфосфиты проявляют себя как редокс-неактивные соединения в широкой анодной области потенциалов (вплоть до напряжений разложения фонового электролита). Это делает невозможным их прямое электрохимическое превращение в фосфороцентрированные радикалы и исключает их использование в немедиаторных процессах анодного C–H кросс-сочетания с гетероаренами [24].

1.2.3. Триалкилфосфиты (полные эфиры) и их редокс-химия

Триалкилфосфиты $((RO)_3P)$ структурно и химически разительно отличаются от двух предыдущих классов. Отсутствие подвижного протона при атоме фосфора исключает таутомерные превращения: атом фосфора в этих молекулах перманентно находится в трехвалентном состоянии (P^{III}). Наличие неподеленной электронной пары и трех электронодонорных алкоксильных групп придает триалкилфосфитам свойства превосходных «мягких» нуклеофилов. Их классическая реакционная способность базируется на нуклеофильной атаке по электрофильным атомам углерода или галогена, что лежит в основе легендарных реакций перегруппировки Михаэля-Арбузова и Перкова, служащих краеугольным камнем препаративной фосфорорганической химии на протяжении более чем ста лет.

Однако в рамках современных методов кросс-сочетания, и в особенности в органической электрохимии, на первый план выходят уникальные редокс-свойства триалкилфосфитов. В отличие от стабильных диалкилфосфитов, полные эфиры фосфористой кислоты способны сравнительно легко отдавать электрон на аноде. Потенциалы их одноэлектронного окисления находятся в доступной положительной области (например, потенциал окисления триэтилфосфита составляет около +1.50 В относительно пары Ag/Ag^+) [24, 27]

Отрыв одного электрона от неподеленной пары фосфора приводит к генерации высокоактивной, радикальной катионной частицы — фосфороцентрированного радикал-катиона $(RO)_3P^{+\cdot}$. Данный интермедиат объединяет в себе свойства открытой оболочки (радикал) и положительного заряда (катион), что делает его экстремально сильным электрофильным агентом [27, 28]. В отличие от нейтральных фосфонильных радикалов $R_2P(=O)^\cdot$, генерируемых из SPO, радикал-катионы триалкилфосфитов проявляют выдающееся сродство к электронно-избыточным ароматическим и гетероароматическим π -системам. Электрофильная атака радикал-катиона $(RO)_3P^{+\cdot}$ по гетероарену (например, по молекуле акридина) с последующим элиминированием протона и отщеплением алкильного катиона (процесс деалкилирования, восстанавливающий стабильную фосфорильную группу $P=O$) представляет собой изящный, прямой путь к формированию связи $C(sp^2)-P$.

Доступность электрохимического окисления триалкилфосфитов до реакционноспособных электрофилов открывает широчайшие горизонты для их совместного использования с редокс-медиаторами. Возможность подбора медиатора, способного гомогенно отрывать электрон от молекулы $(RO)_3P$ в объеме раствора, позволяет реализовывать процессы фосфорилирования при рекордно низких потенциалах электрода, надежно защищая образующиеся целевые продукты от анодной деградации.

1.3. Методы конструирования связей C(sp)–P и C(sp³)–P на основе алкинов

Реализация фундаментального и прикладного потенциала фосфорилированных алкинов и дифосфорных алканов неразрывно связана с наличием эффективных, селективных и масштабируемых методов формирования связей углерод–фосфор. Эволюция синтетических подходов в этой области отражает общий тренд органической химии: переход от жестких, многостадийных и энергозатратных процессов к атом-экономным каталитическим реакциям прямой функционализации. Тем не менее, анализ современного состояния проблемы выявляет ряд серьезных методологических ограничений, препятствующих широкому внедрению существующих протоколов.

1.3.1. Традиционные методы: нуклеофильное замещение и галогеналкины

Исторически первыми подходами к формированию связи углерод–фосфор при sp-гибридизованном атоме углерода стали реакции нуклеофильного замещения. В основе данных превращений лежит кросс-сочетание предварительно генерированных высокореакционноспособных карбанионов алкинов (преимущественно литий- или магнийорганических производных, а также алкинилстаннанов) с высокоэлектрофильными галогенидами фосфора, такими как хлордиалкилфосфины или хлорфосфаты [29]. (Рис. 3)

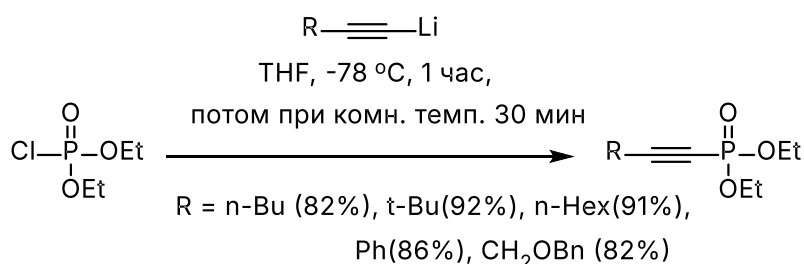


Рис. 3. Кросс – сочетание карбанионов алкинов с галогенидами фосфора.

Несмотря на препаративную эффективность при получении базовых молекул, данные методы обладают существенными синтетическими ограничениями. Ключевым недостатком выступает отсутствие толерантности к функциональным группам: необходимость применения сильных неорганических оснований и жестких нуклеофилов полностью исключает присутствие в субстрате электрофильных или протонодонорных центров (карбонильных групп, сложных эфиров, амидов, свободных гидроксильных групп). Кроме того, реализация подобных превращений требует криогенных температур (до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), сухих растворителей и инертной атмосферы из-за пирофорности интермедиатов и гидролитической лабильности галогенидов фосфора [30].

Альтернативной стратегией, призванной преодолеть ограничения классического нуклеофильного замещения, стала концепция обращения полярности (*Umpolung*). В рамках данного подхода реакционная способность алкинового фрагмента инвертируется за счет предварительного введения атома галогена (преимущественно брома или йода). В результате *sp*-гибридизованный атом углерода галогенацетилена приобретает свойства электрофильного центра и подвергается галогенофильной атаке фосфорным нуклеофилом, генерируемым *in situ* из вторичного фосфиноксида [31]. (Рис. 4)

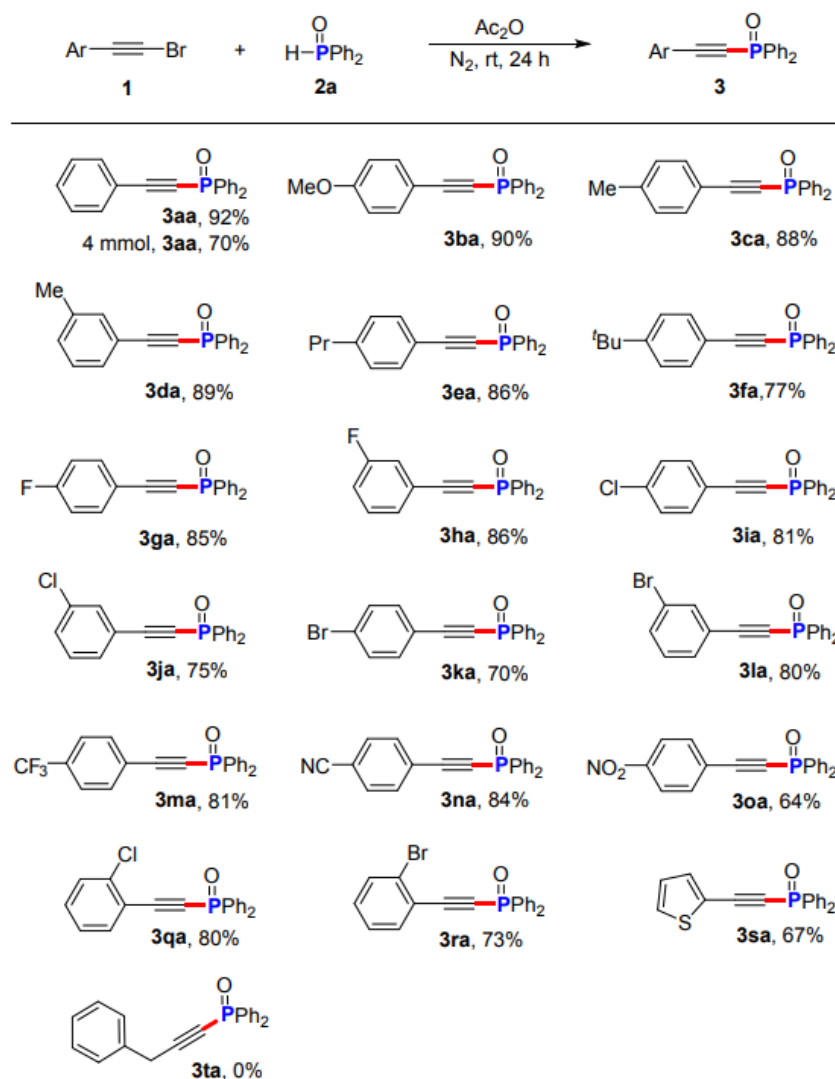


Рис. 4. Взаимодействие галогеналкинов с Н-фосфонатами в рамках концепции обращения полярности.

Однако данный подход обладает фундаментальным методологическим изъяном: необходимость предварительного синтеза галогеналкина из терминального предшественника неизбежно удлиняет синтетическую последовательность. Замещение атома галогена сопровождается выделением стехиометрических объемов токсичных галогенсодержащих отходов, что вступает в прямое противоречие с концепциями атомной экономии. Более того, физико-химические характеристики галогенацетиленов (термодинамическая нестабильность, светочувствительность и выраженная взрывоопасность короткоцепочечных производных) делают метод

технологически уязвимым и потенциально опасным для препаративного масштабирования [32].

1.3.2. Кросс-дегидрогенативное сочетание (CDC) и проблема селективности

Стремление уйти от энергозатратной префункционализации субстратов привело к развитию методов прямого окислительного кросс-дегидрогенативного сочетания (CDC), где формирование связи C(sp)–P происходит за счет отщепления двух атомов водорода. В этом контексте гомогенные медно-катализируемые системы исторически привлекли наибольшее внимание благодаря возможности использования кислорода воздуха в качестве терминального окислителя [33]. (Рис. 5)

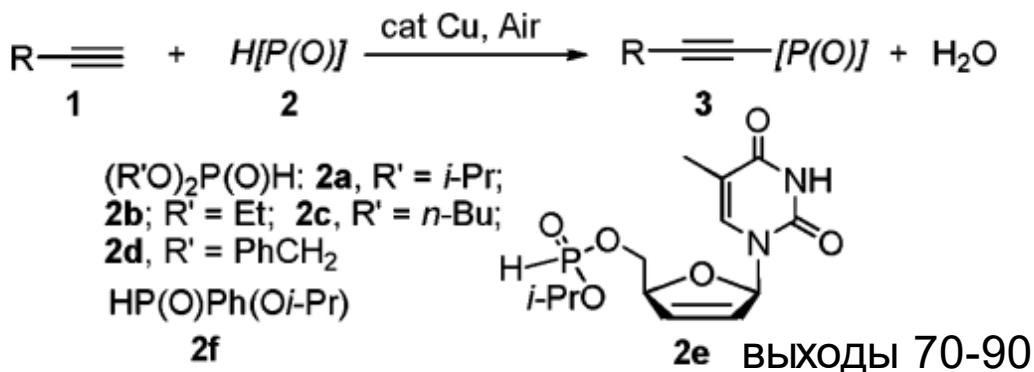


Рис. 5. Окислительное кросс-дегидрогенативное сочетание между алкинами и *N*-фосфонатами под действием медного катализатора и кислорода, как терминального окислителя.

Несмотря на методологическую привлекательность, практическая применимость медно-катализируемого CDC жестко лимитирована неизбежной кинетической конкуренцией между целевым кросс-сочетанием и побочным окислительным гомосочетанием алкинов по Глазеру. Поскольку

скорости образования промежуточных медных ацетилов и их димеризации сопоставимы со скоростью атаки фосфорного нуклеофила, гомодимеризация алкина превращается в системный барьер, приводящий к резкому снижению выходов целевых алкинилфосфиноксидов и серьезным трудностям при их хроматографической очистке [34].

Использование катализаторов на основе благородных металлов (палладия, серебра) не решает проблему полностью. Для реакций терминальных алкинов с $P(O)H$ реагентами в присутствии палладия фундаментальной конкурирующей траекторией является атом-экономное гидрофосфинилирование — присоединение по кратной связи $C\equiv C$. Чтобы направить реакцию по пути окислительного замещения $C(sp)-P$, требуется применение жестких акцепторов гидридного эквивалента или агрессивных химических окислителей (например, солей серебра в стехиометрических количествах), что нивелирует идею мягкого катализа [35, 36].

В русле современной парадигмы «зеленой химии» активно развиваются безметалльные (metal-free) окислительные системы. Применение реагентов на основе гипервалентного иода (PIDA, PIFA) позволяет успешно конструировать связь углерод–фосфор, однако требует стехиометрических количеств высокомолекулярного окислителя, генерируя эквимольные объемы органических отходов (иодбензола) [37]. (Рис. 6)

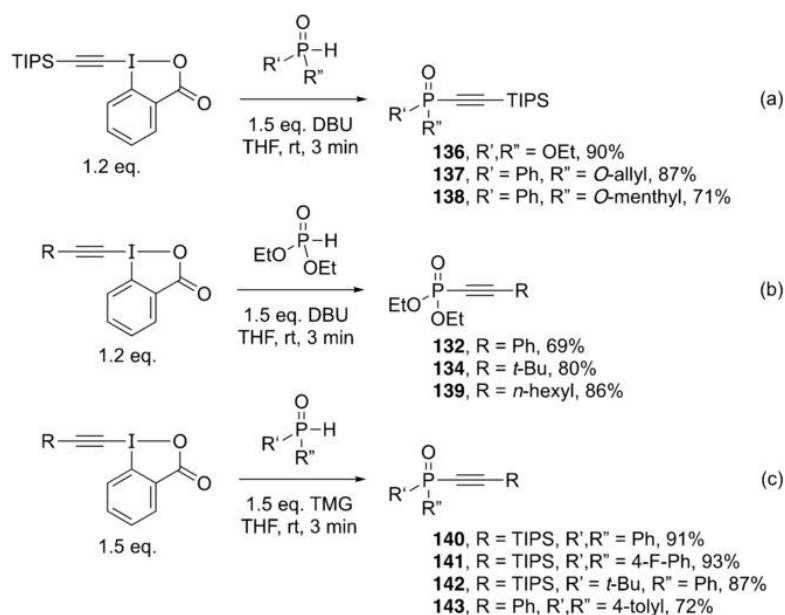


Рис. 6. Использование гипервалентного иода для конструирования связей C-P.

Инновационной альтернативой стал фоторедокс-катализ в видимой области спектра, где в качестве окислителя выступает кислород. Тем не менее, фотокаталитические методы сопряжены с инженерными ограничениями при масштабировании: согласно закону Бугера–Ламберта–Бера, поглощение света происходит в тонком приповерхностном слое реакционной смеси, что делает невозможным эффективное облучение объемных реакторов и требует создания сложнейших проточных микрореакторных систем [38].

1.3.3. Проблемы каскадного двойного присоединения в рамках образования бисфосфорных соединений

Синтез вицинальных 1,2-бис(фосфиноксидов) представляет собой каскадный процесс двукратного присоединения вторичных фосфиноксидов (SPO) к тройной связи алкина. Анализ современной литературы выявляет несколько принципиальных подходов к формированию таких структур, каждый из которых имеет серьезные методологические изъяны.

Исторически первыми протоколами прямого двойного гидрофосфинилирования стали реакции нуклеофильного присоединения в суперосновных средах (система $KOH / DMCO$), заложенные в пионерских работах Р. А. Хачатряна и соавторов в конце 1980-х годов [39]. (Рис. 7)

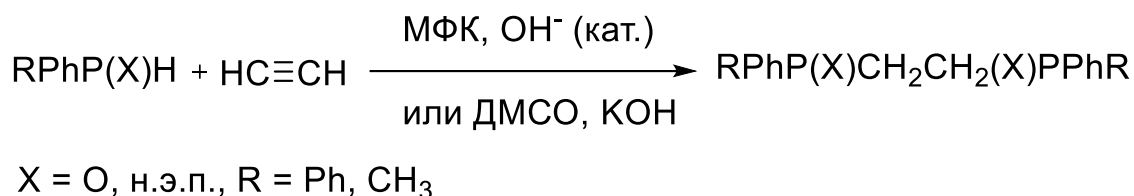


Рис. 7. Исторически первый протокол двойного гидрофосфинилирования в суперосновных средах.

Несмотря на несомненную историческую значимость этих исследований, достоверность полученных в них результатов с позиций современной химии вызывает обоснованные сомнения. Главной проблемой ранних публикаций является отсутствие полной характеристики продуктов – нет данных спектров ЯМР на ядрах ^{31}P , масс-спектров, а также существенные отличия температуры плавления (на $\sim 20^\circ C$) от установленной в более поздних работах. Отсутствие надежной спектральной базы делает невозможной строгую структурную интерпретацию и не позволяет достоверно судить об изомерной чистоте полученных веществ, а также о соотношении целевых вицинальных (1,2-) и возможных геминальных (1,1-) побочных продуктов.

Впоследствии методы основного катализа получили развитие с использованием иных супероснований (например, суспензий $t - BuOK$ или $t - BuOLi$ в ТГФ) [40]. В целом, механизм таких превращений предполагает генерацию высоконуклеофильного фосфинит-аниона, атакующего тройную связь с образованием винилфосфиноксида — сильного акцептора Михаэля, который затем быстро присоединяет вторую молекулу фосфорного нуклеофила.

Фундаментальным ограничением данного подхода является жесткая зависимость от электронной природы субстрата. Если активированные (электронодефицитные) алкины и фенилацетилен реагируют относительно легко, то для вовлечения неактивированных алифатических алкинов требуется применение жесткой термической активации. Подобные агрессивные условия неизбежно провоцируют интенсивные побочные процессы, термическую и основную деградацию субстратов, а также осмоление реакционной массы. Это существенно ограничивает субстратную выборку, ограничивая использование лабильных функциональных групп [41].

Альтернативные стратегии, использующие методы гомогенного металлокомплексного катализа (комплексы палладия, родия или многокомпонентные магниевые системы), позволяют осуществлять двойное гидрофосфинилирование в более контролируемых условиях.

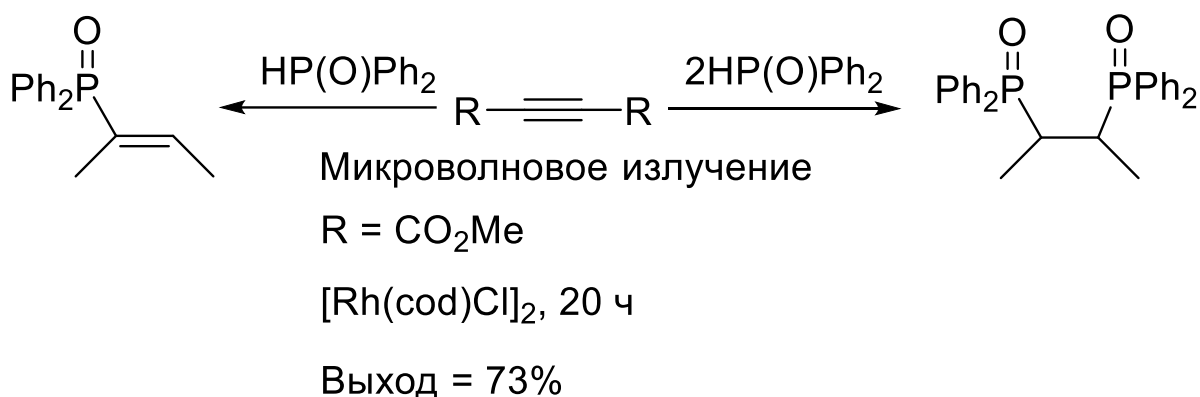


Рис. 8. Использование микроволнового окружения для генерации вицинальных бисфосфорилированных продуктов.

Однако эти протоколы требуют применения сложных индивидуальных фосфиновых лигандов, дорогостоящих металлов, а в ряде случаев — специфического аппаратного оформления (микроволновых реакторов). (Рис. 8) Высокая стоимость и чувствительность таких каталитических систем ограничивают их масштабирование и делают нецелесообразными для

рутинного препаративного синтеза [42].

Таким образом, синтез вицинальных 1,2-бис(фосфиноксидов) из неактивированных алкинов, а также направленное, дивергентное конструирование связей $C(sp)-P$ без использования агрессивных химических окислителей остаются «узким местом» фосфорорганической химии. Существующие протоколы предлагают выбор между деструктивными высокотемпературными условиями, нерентабельным применением благородных металлов и образованием стехиометрических объемов токсичных отходов. Это определяет актуальность разработки новых прецизионных систем (в том числе контролируемого суперосновного и электрохимического катализа), способных тонко управлять регио- и хемоселективностью присоединения, что и является одной из главных задач настоящего диссертационного исследования.

1.4. Прямое $C(sp^2)-H$ фосфорилирование N-гетероциклов: от традиционной химии к электрокатализу

Логическим развитием методологии формирования фосфор-углеродных связей является переход от алкиновых субстратов к процессам прямой функционализации прочных $C(sp^2)-H$ связей в ароматических и гетероароматических системах. Особый интерес в этом контексте представляют электронодефицитные азотсодержащие гетероциклы, такие как акридин и его производные, структурная модификация которых открывает доступ к передовым оптоэлектронным материалам. Однако прямое введение фосфорильных групп (и в особенности геминальное дифосфорилирование) в такие жесткие структуры сопряжено с рядом фундаментальных химических и термодинамических проблем.

1.4.1. Традиционные химические подходы и их ограничения

Несмотря на широкий спектр применения, методы конструирования связей C–P в гетероароматических системах акридинового ряда сопряжены с рядом труднопреодолимых синтетических барьеров. Разработка эффективных подходов к получению 9,10-дигидроакридинов из легкодоступных предшественников остается редкой [43]. Их традиционный синтез базируется на многостадийных процессах, исходным субстратом которых выступают анилины [44, 45]. (Рис. 9)

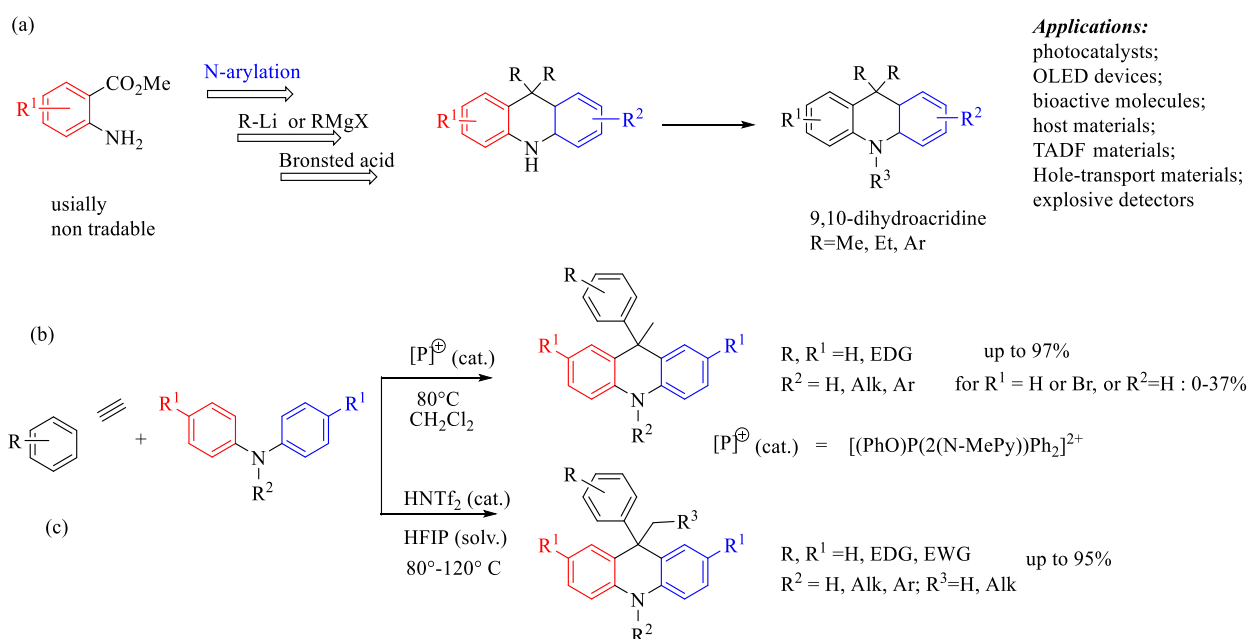


Рис. 9. Некоторые стратегии синтеза акридинов с введением функциональных групп в C9 положение.

Существующие методы алкенилирования анилинов с последующей циклизацией требуют специфических катализаторов и растворителей (например, гексафторизопропанола), что существенно ограничивает область их применения [46, 47].

Что касается фосфорилирования акридинов (и особенно дифосфорилирования), традиционные химические подходы демонстрируют ряд критических недостатков. В первую очередь, синтез геминальных дигидроакридин-бисфосфонатов исторически основывается на

необходимости предварительной функционализации и использовании активированных субстратов — хлорзамещенных акридинов. В литературе известны лишь единичные исследования по нуклеофильному замещению галогена в 9-хлоракридине [48, 49]. Подобный процесс требует термической активации и длительного времени для достижения полноты конверсии, при этом выходы целевых продуктов остаются на низком или умеренном уровне. (Рис. 10)

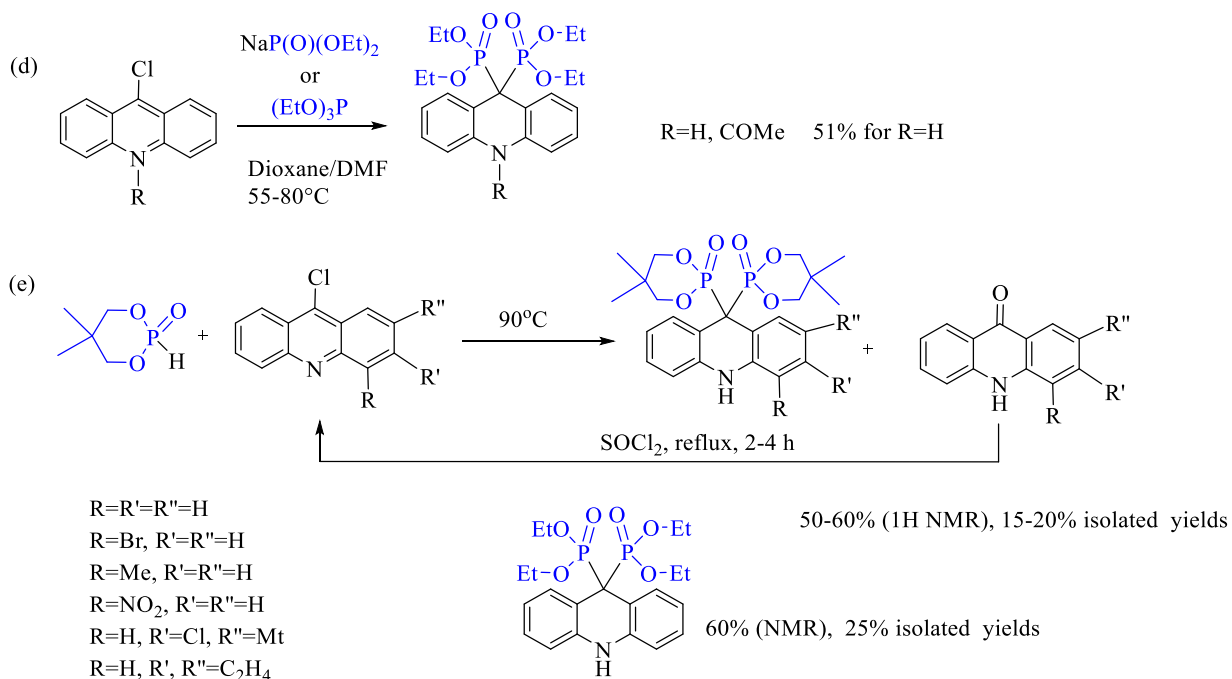


Рис. 10. Схемы синтеза геминальных производных акридина из хлорзамещенного акридина.

Альтернативный путь, заключающийся в прямом введении фосфорной группы по неактивированной С–Н связи путем нуклеофильного ароматического замещения ($S_N^H\text{Ar}$), неизбежно сталкивается с проблемой окислительной ароматизации, так как этот шаг требует отщепления формального гидрид-иона. Как было показано в фундаментальных работах, для некаталитического С–Н фосфорилирования акридина вторичными фосфинхалькогенидами требуется первоначальное нагревание реакционной

массы до 70–75 °С для формирования промежуточного аддукта. В дальнейшем для его ароматизации применяется отдельная стадия с использованием двукратного избытка высокотоксичного экзогенного окислителя — хлоранила [50]. Применение подобных агрессивных окислителей в большом избытке не только загрязняет конечный продукт, но и делает невозможным препаративный синтез бисфосфонатов с лабильными функциональными группами из-за деструкции и осмоления реакционной среды. (Рис. 11)

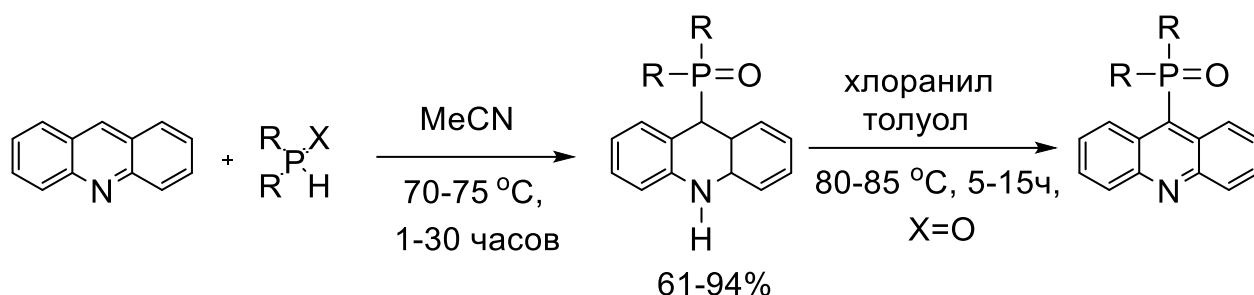


Рис. 11. SN/PH замещение в 9 положении акридина, приводящее к образованию моно-фосфорилированного продукта.

Наконец, попытки использовать металл-опосредованные подходы также сталкиваются с серьезными экологическими и экономическими барьерами. В частности, в литературе описан лишь один пример формирования геминальных бисфосфонатов у одного атома углерода путем C(sp²)–Н бисфосфорилирования энамидов, однако для его успешной реализации потребовалось использование стехиометрических количеств (3 эквивалента) оксида серебра (Ag_2O) [51]. Подобный подход генерирует большие объемы токсичных отходов тяжелых металлов и крайне сложно масштабируется для препаративных нужд. (Рис. 12)

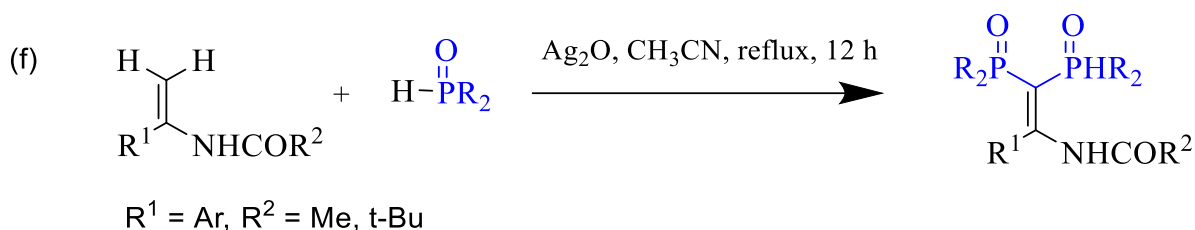


Рис. 12. C(sp²)-H бисфосфорилирование энамидов под действием Ag₂O.

1.4.2 Электрохимические методы C–H фосфорилирования

В последние декады в качестве экологически безопасной, малоотходной и мягкой альтернативы традиционным химическим методам прямого C–H замещения активно развивается органическая электрохимия [24, 28, 52, 53, 54, 55]. Электросинтез позволяет осуществлять функционализацию различных классов органических соединений, прежде всего ароматических и гетероароматических систем, непосредственно по связям C–H, что полностью соответствует принципам «зеленой химии». Мягкие условия проведения реакций, высокая селективность и атом-экономность делают электрохимическое фосфорилирование перспективным инструментом для модификации сложных органических молекул на поздних стадиях синтеза [24].

Электрохимическое конструирование связей углерод–фосфор на основе алкинов в последние годы привлекает внимание научного сообщества. В классическом безметалльном электролизе вторичные фосфиноксиды или Н-фосфонаты подвергаются одноэлектронному анодному окислению, генерируя электрофильные фосфороцентрированные радикалы $\text{R}_2\text{P}(\text{O})^\cdot$, которые затем присоединяются к кратным связям [28].

Однако этот подход страдает от низкой хемоселективности: высокая реакционная способность радикалов приводит к неконтролируемому образованию смесей продуктов. (Рис. 13)

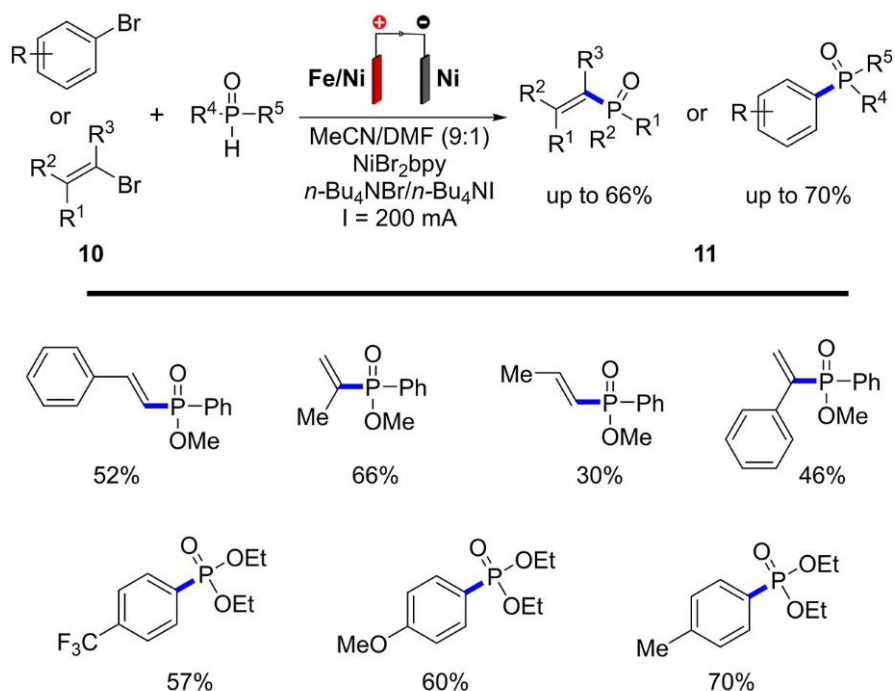
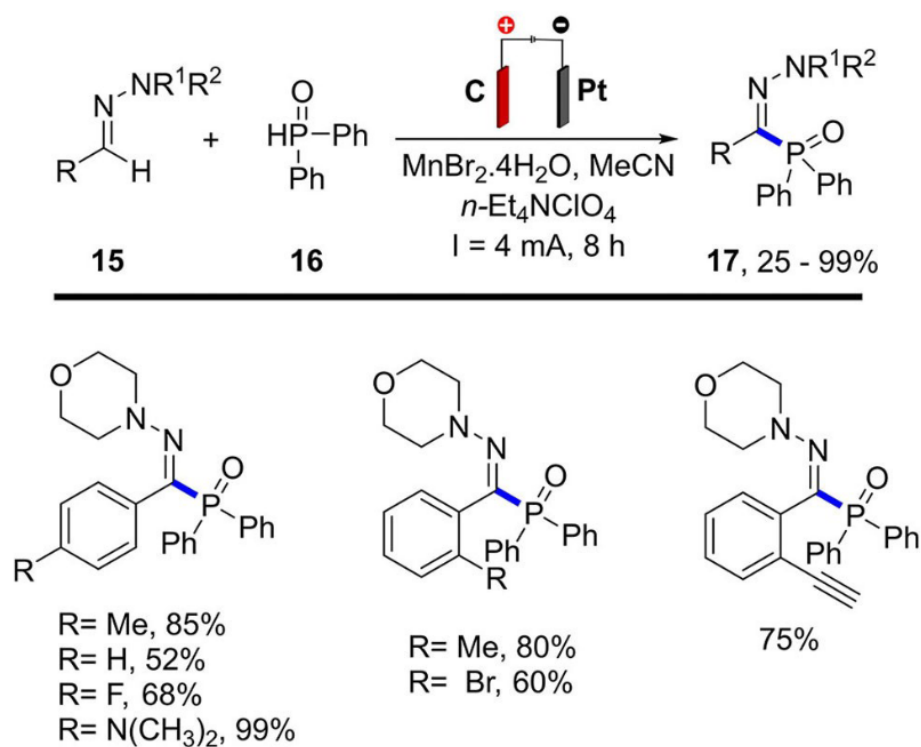


Рис 13. Электrocatalитический синтез фосфорилированных олефинов и бензолов с использованием $NiBr_2bpy$.

В ряде работ для успешного кросс-сочетания требуется предварительная активация субстрата (например, наличие атома брома в молекуле для стадии окислительного присоединения к никелю).

В других подходах, требующих соли марганца, используются кристаллогидраты (например, $MnBr_2 \cdot 4H_2O$). Присутствие кристаллизационной воды в реакционной смеси инициирует конкурирующий процесс электролиза воды. Это приводит к существенному снижению фарадеевской эффективности. [28] (Рис. 14)



synthesis of α -iminophosphine.

Рис. 14. Электрохимический подход к получению альфа-иминофосфиноксидов с использованием гидрата MnBr_2 .

Попытки расширить спектр продуктов электрохимической функционализации алкинов приводят к методам, нарушающим изначальную структуру субстрата (Рис. 15). Так, в 2022 году J. Yang с соавторами предложили метод электрохимического оксифосфорилирования алкинов с участием воды [56].

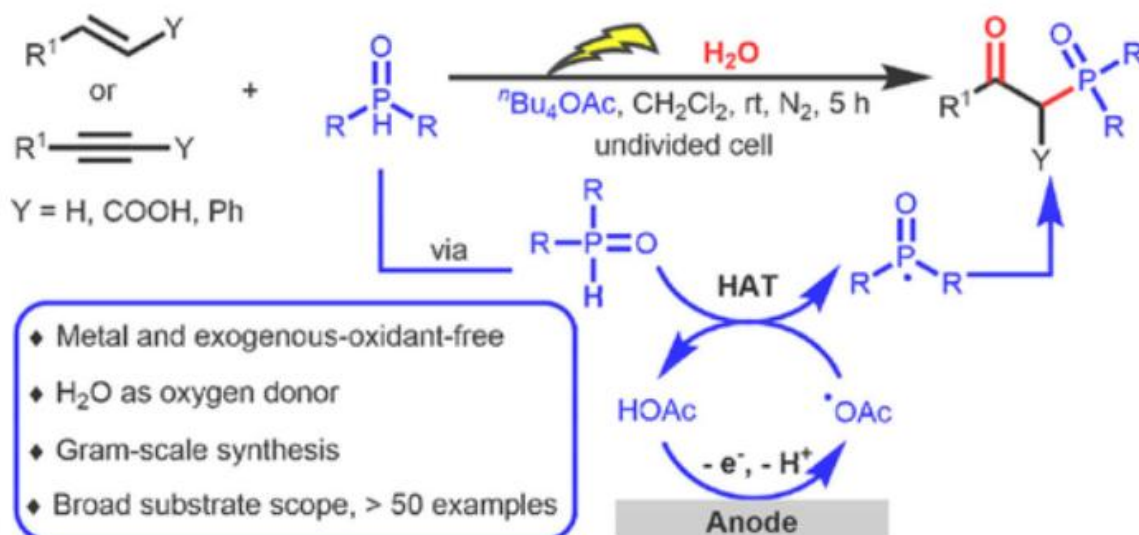


Рис. 15 получение бета-кетофосфонатов из соответствующих аликинов или олефинов с использованием воды.

Несмотря на препаративную ценность, данный процесс сопровождается деструкцией углерод-углеродной тройной связи и внедрением атома кислорода, что приводит к образованию β -кетофосфонатов. Этот метод неприменим для задач, где требуется сохранить кратные связи или получить насыщенные бис-фосфорные соединения. Использование в качестве растворителя хлористого метилена с добавлением воды также вносит существенные ограничения из-за низкой диэлектрической проводимости и потерь электричества на нецелевые превращения.

Дальнейшее стремление повысить селективность процессов фосфорилирования привело к появлению высокотехнологичных аппаратных решений. В 2023 году L. Zeng и коллеги разработали метод C–H фосфорилирования с применением асимметричного переменного тока (АС) [57]. (Рис. 16)

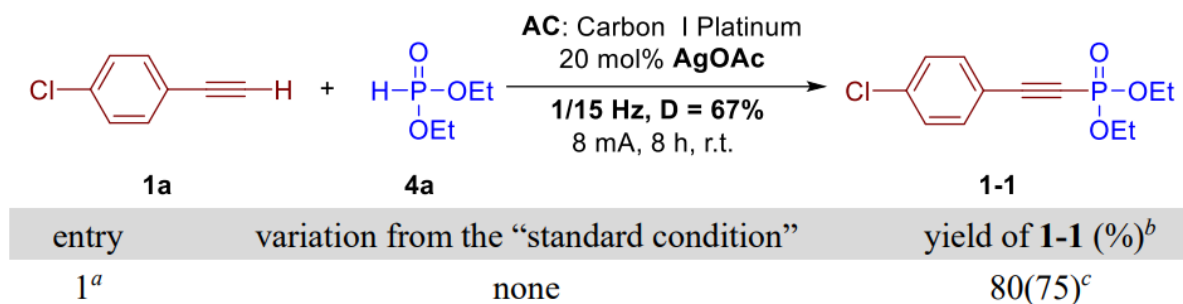


Рис. 16. Синтез алкинилфосфонатов под действием импульсного тока сменной полярности.

Использование импульсного переменного тока позволяет управлять окислительно-восстановительными циклами. Однако изъяном этого метода, противоречащим самой идеологии «зеленой» и атом-экономной электрохимии, является необходимость использования больших количеств катализатора на основе серебра.

В области функционализации гетероароматических систем описанные электрохимические подходы также имеют ряд ограничений. В литературе достаточно освещено электроокислительное фосфорилирование электроноизбыточных гетероциклов (тиофенов, фуранов, индолов). Например, в 2019 году группой Y. Yuan был предложен эффективный метод анодного C–H фосфонилирования тиофенов (Рис. 17), инициируемый прямым совместным окислением субстратов [58]. Использование гидратов также приводит к снижению выходов по току.

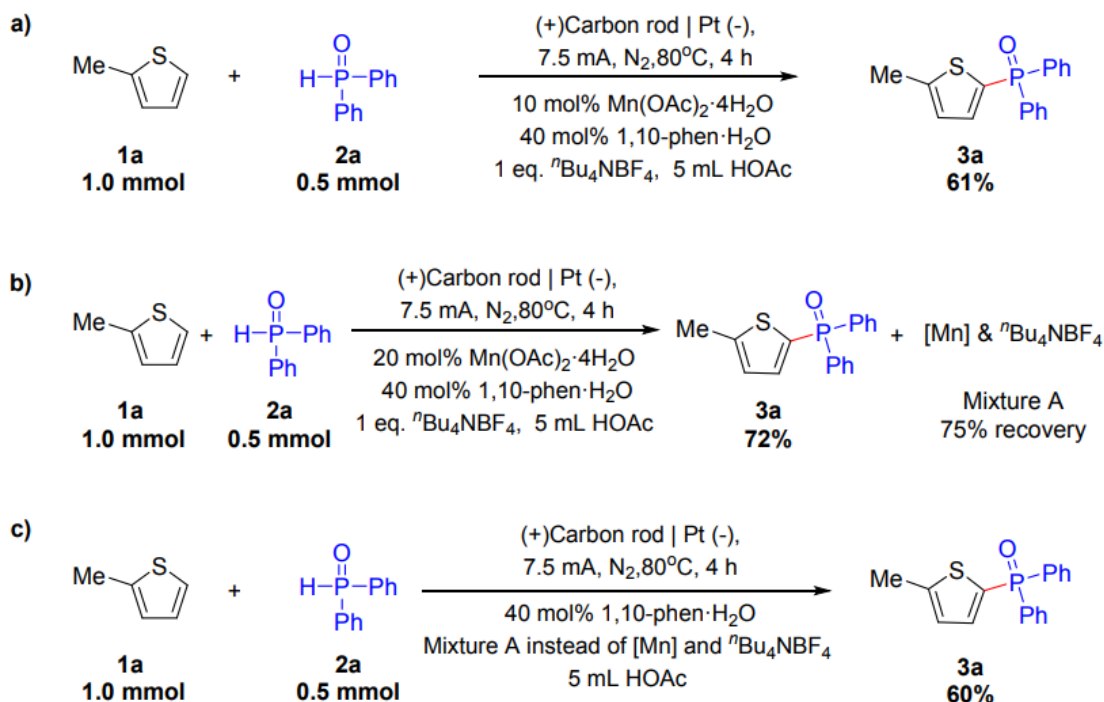


Рис. 17. Фосфорилированные тиофены полученные при действии постоянного тока в токе азота, при действии соли Mn^{2+} .

Этой же группой ученых был предложен метод анодного C–H фосфонилирования различных гетероароматических субстратов, включая N-метилированный акридин, ксантен и ряд замещенных имидазолов, (Рис. XVIII) инициируемый прямым совместным окислением субстратов с умеренными выходами.

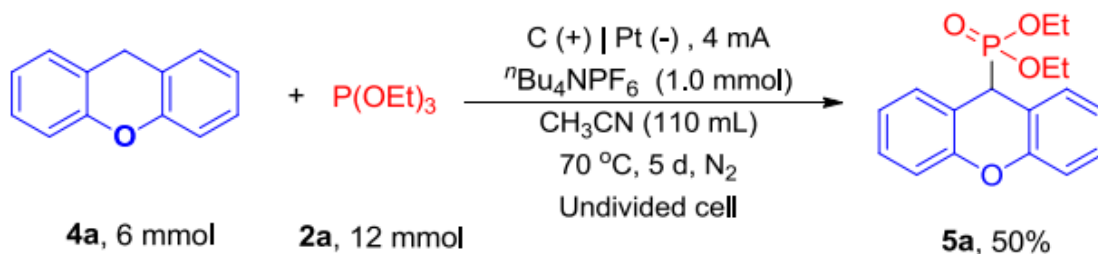


Рис. 18. Фосфорилирование акридиниевой соли

Несмотря на отсутствие экзогенных окислителей, необходимость

поддержания повышенной температуры (до 70 °С) и крайне высокие временные затраты (электролиз в течение 5 дней) существенно снижают препаративную привлекательность данного метода

В последние годы для снижения потенциала электролиза при фосфорилировании индолов стали применять редокс-медиаторы (Рис. 19): так, в 2024 году J. Weng с соавторами осуществили синтез фосфорилированных индолов, используя систему на основе ферроцена (Cp_2Fe) [59].

Procedure A

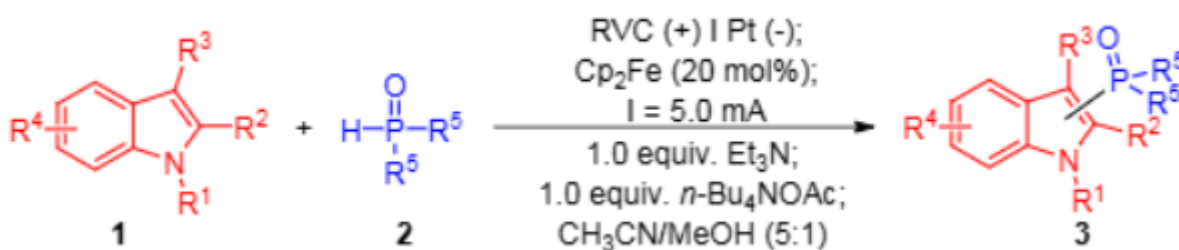


Рис. 19. Фосфорилирование индолов с использованием медиаторной системы на основе ферроцена.

Необходимость использования стехиометрических количеств оснований, таких как Et_3N и Bu_4NOAc делает этот метод малопривлекательным с точки зрения «зеленой химии», в то время как использование метанола как соразтворителя накладывает ограничения по использованию прекурсоров.

На фоне достижений в функционализации электронодонорных субстратов, литературный анализ показывает, что прямая электрохимическая $C(sp^2)$ –H функционализация жестких, электронодефицитных акридинов и их структурных аналогов до начала наших исследований оставалась малоизученной.

Механизмы электрохимического C–H фосфорилирования в большинстве известных работ носили преимущественно предположительный

характер из-за отсутствия прямых инструментальных доказательств существования ключевых промежуточных частиц. В частности, это касается электрохимически генерируемых радикал-катионов триалкилфосфитов, возможность окисления которых в доступном диапазоне потенциалов на аноде до сих пор периодически ставится под сомнение в некоторых современных публикациях [60]. Единственные надежные экспериментальные данные по фиксации фосфор-центрированных радикал-катионов методом спектроскопии ЭПР были получены еще в 1970-х годах в работах Робертса и Гара, однако эти исследования проводились исключительно при криогенных температурах (179–224 К) и для димерных катион-радикалов типа $[(RO)_3P - P(OR)_3]^+$, не будучи впоследствии воспроизведенными или расширенными на условия препаративного электролиза при комнатной температуре [61, 62].

Что касается синтеза дифосфорных соединений, и в особенности геминальных бисфосфонатов со структурой P–C–P у одного атома углерода, то методы их получения электрохимическим путем до настоящего времени вообще не были описаны. Прямая C(sp²)–Н функционализация с введением двух фосфонатных групп у одного углеродного центра ароматического или гетероароматического фрагмента — как электрохимическая, так и традиционная химическая — оставалась неизвестной. Единственным примером формирования геминальных бисфосфонатов в одну стадию путем C–Н фосфорилирования являлось прямое двукратное фосфорилирование C(sp²)–Н связи в молекулах энамидов, однако этот процесс протекал в классических химических условиях и требовал использования стехиометрических избытков (3 эквивалента) оксида серебра (Ag_2O) [51].

Таким образом, разработка одностадийных, протекающих в мягких условиях электрохимических методов анодного моно- и дифосфорилирования акридинов представляет собой принципиально новую и нерешенную задачу, решение которой позволит не только получить уникальные биологически активные дигидроакридин-9,9-диилбисфосфонаты, но и детально изучить свойства и реакционную способность их радикальных интермедиатов с

помощью комплекса физико-химических методов [63, 64].

Основываясь на литературных данных, мы наблюдаем практическую значимость фосфорорганических производных на основе непредельных и гетероароматических систем. Вместе с тем, традиционные химические подходы к формированию связей C–P обладают рядом существенных недостатков, включая многостадийность, необходимость использования жестких реакционных условий и применения стехиометрических количеств окислителей. Альтернативные методы органической электрохимии позволяют осуществлять функционализацию в мягких условиях. Однако известные в литературе электрохимические подходы ориентированы преимущественно на ограниченный ряд субстратов и направлены на синтез монофосфорилированных алкинов или олефинов, тогда как селективное получение бис-аддуктов остается практически неизученным. Кроме того, электрохимическое фосфорилирование гетероаренов ограничено в основном электронодонорными системами (например, тиофенами), в то время как методы прямого дифосфорилирования электронодефицитных N-гетероциклов (в частности, акридинового ряда) до настоящего крайне мало изучены. Наряду с этим, механизмы протекающих радикальных процессов зачастую не имеют прямых инструментальных доказательств.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Электрокаталитическое фосфорилирование терминальных ацетиленов в условиях гомогенного катализа: синтез моно- и бисфосфорилированных соединений

Формирование связей углерод–фосфор путем прямого кросс-сочетания C–H и P–H фрагментов, либо их присоединения, представляет собой одну из важнейших задач современной элементоорганической химии. Традиционные методы синтеза фосфорзамещенных алкинов и алканов, что показано в литературном обзоре, как правило, сопряжены с использованием стехиометрических количеств неселективных окислителей, применением дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов (Pd, Rh, Ag), жесткими температурными или плохо воспроизводимыми суперосновными условиями, а также необходимостью предварительной функционализации субстратов уходящими группами (галогенид-, тозилат- или другими).

В рамках поиска альтернативных, экологически приемлемых атом-экономных подходов нами был исследован метод электрокаталитического фосфорилирования терминальных ацетиленов вторичными фосфиноксидами (на примере дифенилфосфиноксида) в условиях катодного восстановления при комнатной температуре. Первоначальной задачей данного этапа являлась разработка метода замещения водорода при тройной связи для получения монофосфорилированных ацетиленов (этинилфосфиноксидов). Однако систематическое варьирование условий электролиза позволило управлять селективностью процесса фосфорилирования, и, в том числе, выявить эффективный путь трансформации алкинов в 1,2-бис(дифенилфосфорил)этаны, что представляет особый интерес в контексте получения практически значимых вицинальных дифосфорных соединений. В качестве гомогенного электрокатализатора был выбран доступный комплекс кобальта $bpyCo(BF_4)_2$, способный к одноэлектронному постадийному восстановлению.

2.1.1. Вольтамперометрические исследования реакционной системы Co^{2+} -ацетилен

На первом этапе с помощью метода циклической вольтамперометрии (ЦВА) было изучено электрохимическое поведение исходных реагентов и катализатора для установления потенциалов их восстановления и выявления возможных каталитических циклов (Рис.1).

Установлено, что исследуемая серия терминальных ацетиленов (фенилацетилен, п-трифторметилфенилацетилен, м-толилацетилен, 3-метилбутин-1) электрохимически неактивна в широкой катодной области потенциалов (вплоть до -3.0 В относительно Ag/AgNO_3). Дифенилфосфиноксид восстанавливается необратимо при высоком отрицательном потенциале -2.90 В (Ag/AgNO_3).

Восстановление комплекса кобальта $\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$ (кривая 1) в ацетонитриле протекает ступенчато, демонстрируя характерные пики, соответствующие переходам $\text{Co(III)} \rightarrow \text{Co(II)}$ (при -0.12 В), $\text{Co(II)} \rightarrow \text{Co(I)}$ (при -1.40 В) и $\text{Co(I)} \rightarrow \text{Co(0)}$ (при -1.65 В). Добавление эквимольного (кривая 2), а затем и избыточного количества дифенилфосфиноксида к раствору катализатора (кривые 3 и 4) практически не влияло на форму вольтамперограммы, что указывает на отсутствие координации фосфорного реагента с восстановленными формами кобальта в отсутствие второго субстрата.

Обнаружено, что вольтамперограммы существенно изменяются при добавлении в систему терминального ацетилена (кривые 5, 6 и 7). Наблюдалось заметное увеличение тока пика восстановления $\text{Co(I)} \rightarrow \text{Co(0)}$ при -1.65 В.

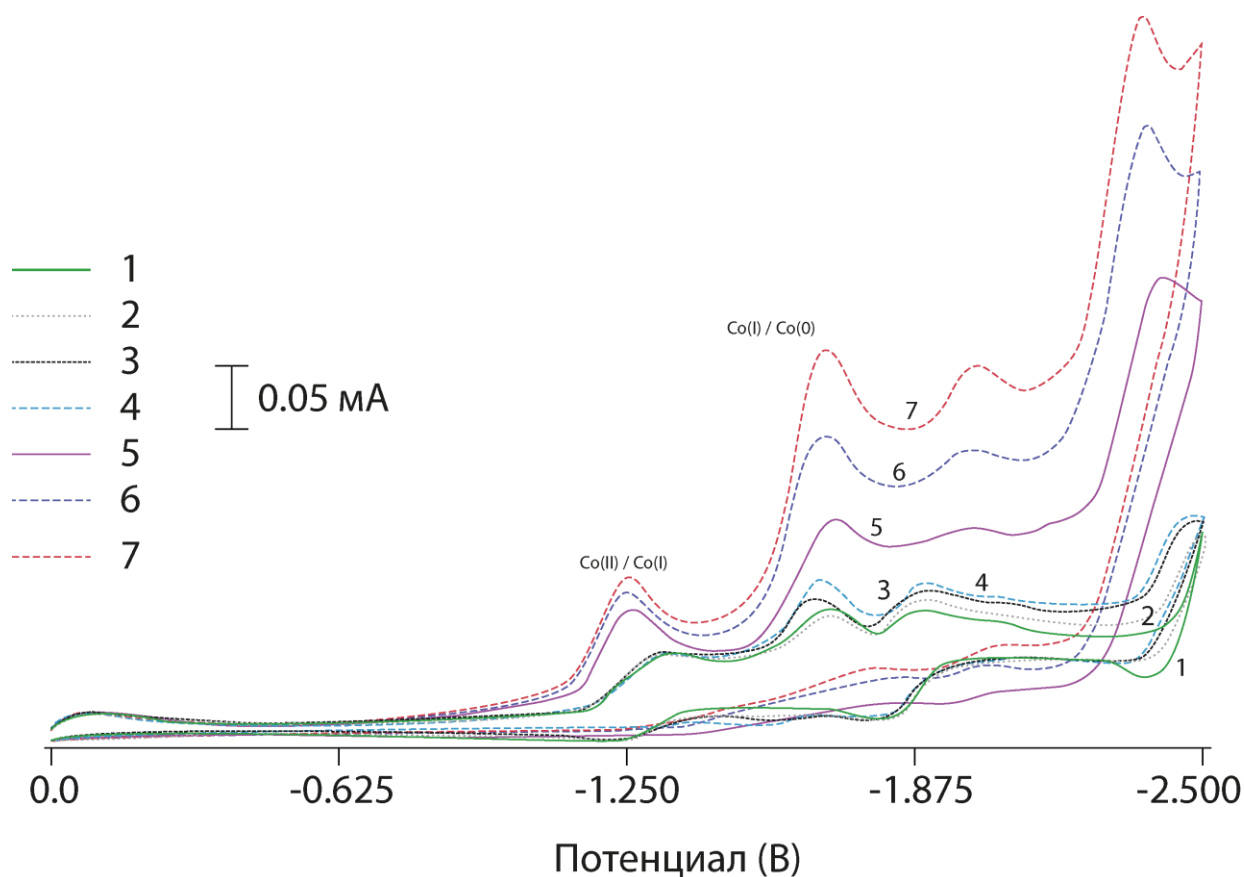


Рис.1. Циклические вольтамперограммы 5мМ $\text{bprCo}(\text{BF}_4)_2$ до (зеленый 1) и после добавления 1 экв. (серый 2), 2 экв. (черный 3) и 3 экв. (синий 4) $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$. Сиреневая кривая (5) соответствует раствору $\text{bprCo}(\text{BF}_4)_2$ с добавлением 1 экв. $\text{PhC} \equiv \text{CH}$, темно-синяя (6) и красная (7) соответствуют растворам с 2 и 3 эквивалентами алкина. Растворитель – MeCN , GC – рабочий электрод, Pt – вспомогательный электрод, Ag/AgNO_3 – электрод сравнения, Bu_4NBF_4 – фоновый электролит.

Такое поведение характерно для электрокаталитических процессов и однозначно свидетельствует о химическом взаимодействии восстановленной формы $\text{Co}(0)$ с электрохимически неактивным ацетиленом, сопровождающемся регенерацией активной формы катализатора при данном потенциале.

2.1.2. Препаративный электросинтез соединений со связью C-P и управление хемоселективностью

Опираясь на данные электроаналитических исследований, были проведены препаративные совместные электролизы терминальных

ацетиленов с дифенилфосфиноксидом. Процесс осуществляли в электрохимической ячейке с разделенными диафрагмой катодным и анодным пространствами в гальваностатическом режиме при строгом контроле потенциала рабочего электрода (-1.50...-1.56 В), что обеспечивало селективную регенерацию кобальтового катализатора (10 мол. %).

Установлено, что реакция обладает исключительной чувствительностью к природе растворителя, фоновой соли и соотношению реагентов, что позволяет направленно регулировать хемоселективность и получать различные по природе фосфорорганические продукты (Схема 1).

4 - Алкинилфосфиноксиды

5 - R-алкан-1,2-бисфосфиноксиды

7 - Алкенилфосфиноксиды

8 - Кетофосфонаты

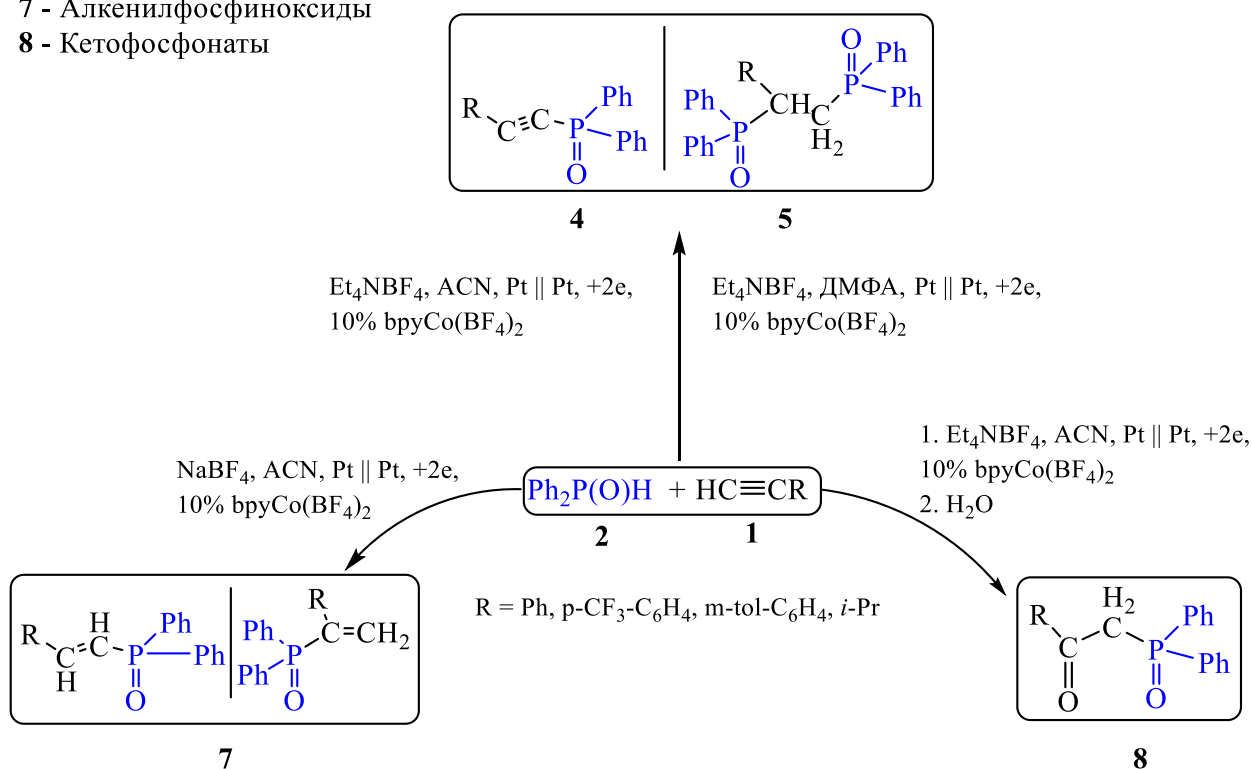


Схема 1. Спектр возможных продуктов взаимодействия терминальных ацетиленов и дифенилфосфиноксида в процессе электролиза в разных восстановительных условиях.

При проведении электролиза в ацетонитриле (фоновая соль Et_4NBF_4) и пропускании 2 F электричества (в расчете на моль фосфорного агента) основным продуктом является алкинилфосфиноксид (продукт

монозамещения) **(4)** (Табл. 1.). Однако мониторинг реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР ^{31}P показал, что при дальнейшем пропускании заряда в системе начинает образовываться насыщенный вицинальный бис-аддукт — 1,2-бис(дифенилфосфино)этан-Р,Р-диоксид **(5)**, который выпадал в осадок.

Для направленного смещения равновесия в сторону образования целевых дифосфорных соединений были оптимизированы условия реакции. Переход от ацетонитрила к диметилформамиду (ДМФА) в сочетании с двукратным избытком дифенилфосфиноксида кардинально изменил распределение продуктов. Так, для фенилацетилена выход бисфосфиноксида **(5)** (Табл. 1, строка 1-5) вырос с 15% (в CH_3CN) до 70% (в ДМФА), в то время как выход соединения **(4)** снизился с 72% до 20%.

Табл. 1. Выходы выделенных продуктов совместных электролизов $\text{RC}\equiv\text{CH}$ и дифенилфосфиноксида при варьировании условий - фоновых электролитов, растворителей.

№	R	Растворитель	Фоновая соль	Выход R-этинил-фосфиноксида, 4 , %	Выход 1,2-бис(дифенилфосфино)-R-этан Р,Р-диоксида, 5 , %
1.	Ph	CH_3CN	Et_4NBF_4	72	15
2.	Ph	CH_3CN	Bu_4NBF_4	65	21
3.	Ph	CH_3CN	Et_4NCl	68	13
4.	Ph	CH_3CN	NaBF_4	0	0
5.	Ph	ДМФА	Et_4NBF_4	20	70
6.	Ph	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{ТГФ}$	Et_4NBF_4	75	0
7.	<i>m</i> -Tol	CH_3CN	Et_4NBF_4	64	28
8.	<i>m</i> -Tol	CH_3CN	NaBF_4	0	0

9.	<i>m</i> -Tol	ДМФА	Et ₄ NBF ₄	16	75
10.	<i>m</i> -Tol	CH ₃ CN/ТГФ	Et ₄ NBF ₄	70	0
11.	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	CH ₃ CN	Et ₄ NBF ₄	58	30
12.	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	CH ₃ CN	NaBF ₄	0	0
13.	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	ДМФА	Et ₄ NBF ₄	21	72
14.	<i>i</i> -Pr	CH ₃ CN	Et ₄ NBF ₄	74	0
15.	<i>i</i> -Pr	CH ₃ CN	NaBF ₄	0	0
16.	<i>i</i> -Pr	ДМФА	Et ₄ NBF ₄	65	0

Аналогичная тенденция наблюдалась для *m*-толилацетилена (выход бис-аддукта 75%) (Табл. 1, строка 7-10) и *p*-трифторметилфенилацетилена (выход 72%) (Табл. 1, строка 11-13).

Однозначное подтверждение вицинального строения продуктов α,β -присоединения было получено с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов соединений **5a** и **5f**.

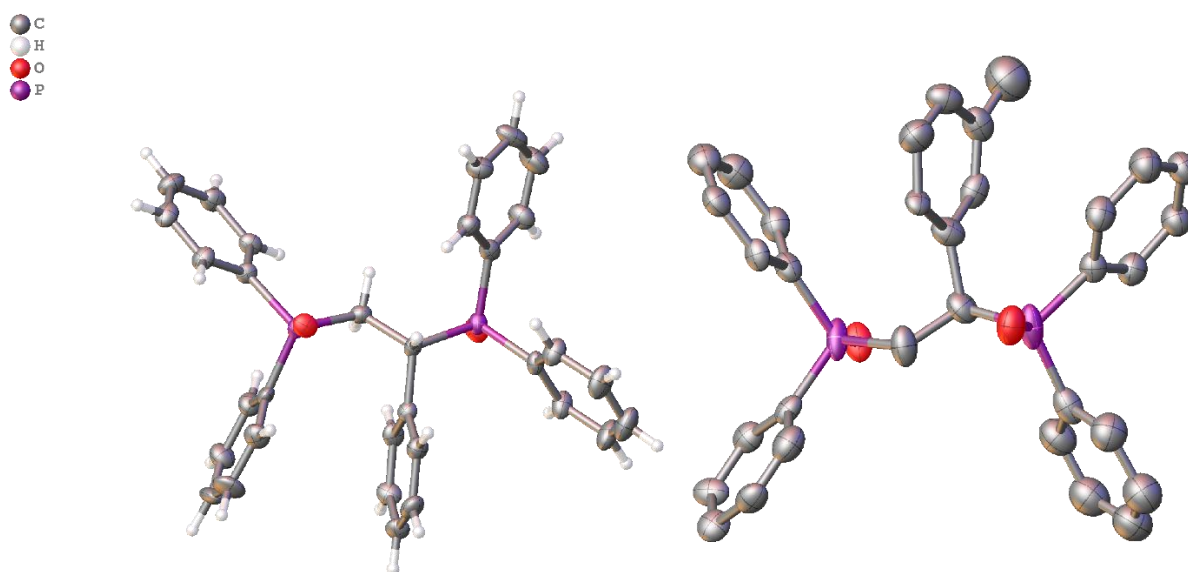


Рис. 4. Данные рентгеноструктурного анализа для вицинальных аддуктов.

Слева представлен Ph заместитель у ацетилена, справа m-tol.

Единственным исключением в исследованном ряду стал алифатический субстрат — 3-метилбутин-1 (Табл. 1, строка 14-16). При его использовании образование бисфосфиноксида не фиксировалось ни при каких условиях (в спектре ЯМР ^{31}P наблюдался единственный синглет, соответствующий монофосфорилированному изопропилацетилену). По-видимому, наличие объемного изопропильного радикала у тройной связи создает непреодолимые стерические препятствия для присоединения второй объемной дифенилфосфорильной группы.

Введение в реакционную смесь ловушки радикалов (TEMPO) в процессе электросинтеза приводило к полному подавлению образования 1,2-бис(дифенилфосфорил)этана (5) (образовывался исключительно монофосфорилированный ацетилен (4)).

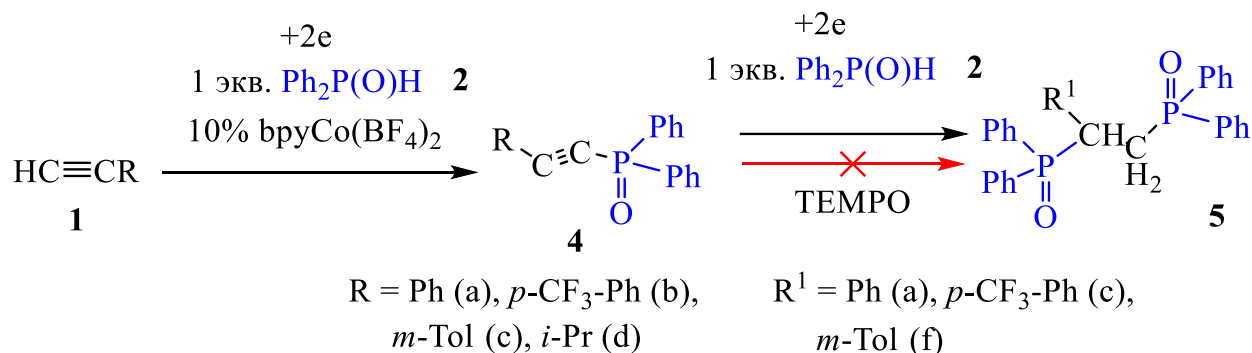


Схема 2. Ингибирование реакции образования бисфосфорного продукта под действием радикальной ловушки TEMPO.

2.1.3. Альтернативные направления электрокаталитической функционализации

Варьирование условий электролиза позволило установить факторы, определяющие те или иные направления реакции фосфорилирования ацетиленов. Наряду с синтезом бисфосфорных аддуктов, в ходе работы были

получены следующие соединения со связями фосфор-углерод:

R-этинилфосфиноксиды. Если целевым является продукт монофосфорилирования с сохранением тройной связи, оптимальным является использование бинарной смеси растворителей ацетонитрил-тетрагидрофуран (1:2). В данной среде бис-аддукт не образуется, а выход R-этинилфосфиноксидов достигает 75% (Схема 3).

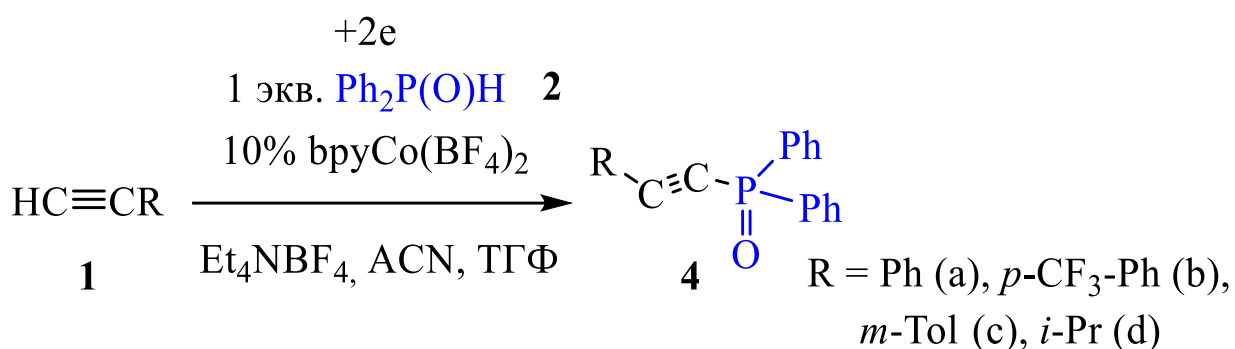


Схема 3. Образование алкинилфосфиноксидов из исходных реагентов в системе ацетонитрил – ТГФ при электрокаталитических условиях под действием $\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$.

Этенилфосфиноксиды. Обнаружено, что хемоселективность зависит от природы фоновой соли. Так, замена тетраалкиламмониевой соли на NaBF_4 приводит к изменению конечного продукта реакции. Ионы Na^+ способны образовывать гипервалентные комплексы с атомом кислорода фосфиноксида и участвовать в формировании ацетиленидов, что конкурирует с каталитическим циклом кобальтового катализатора. В результате доминирующим продуктом становится этенилфосфиноксид — результат присоединения против правила Марковникова (выходы 56–68%) (Схема 4).

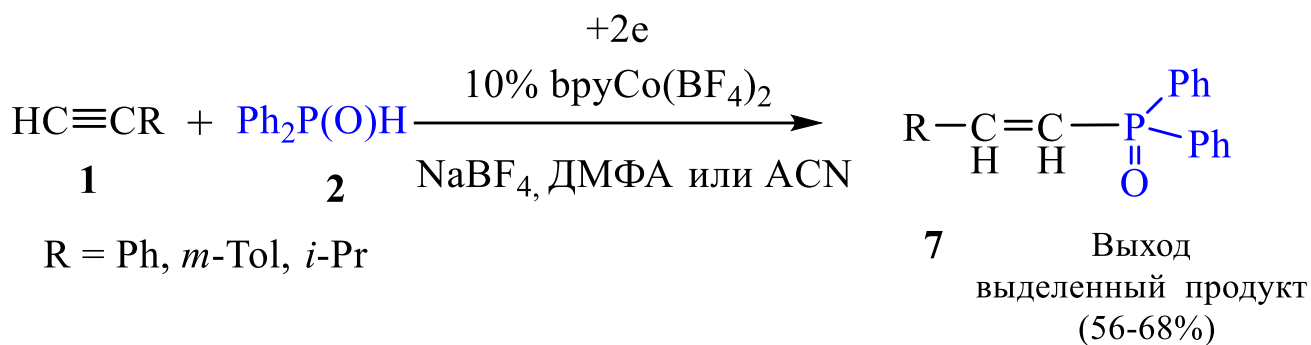


Схема 4. Образование E - винильных производных в присутствии фонового электролита NaBF_4 .

β-Кетофосфонаты. Показано, что присутствие следов воды в системе инициирует гидратацию тройной связи первично образующегося алкинилфосфиноксида. Целенаправленное добавление воды в электролит после пропускания 1 F электричества приводит к количественному образованию β-кетофосфонатов (Схема 5).

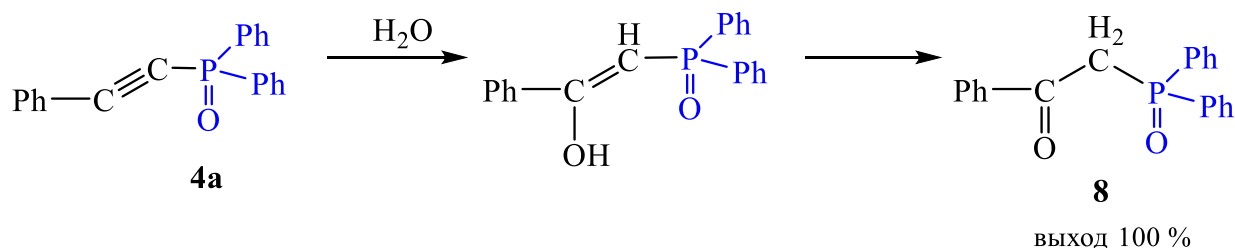


Схема 5. Образование кетофосфонатов на примере гидратации фенил-этинилфосфиноксида.

Окислительная циклизация. Проведение электролиза в анодных условиях (электроокисление смеси реагентов в присутствии $\text{bpyCo(BF}_4)_2$ или Ni(OAc)_2 инициирует процесс радикальной циклизации, приводящий к образованию исключительно бензо[*b*]фосфолоксидов (выход до 83%) (Схема 6).

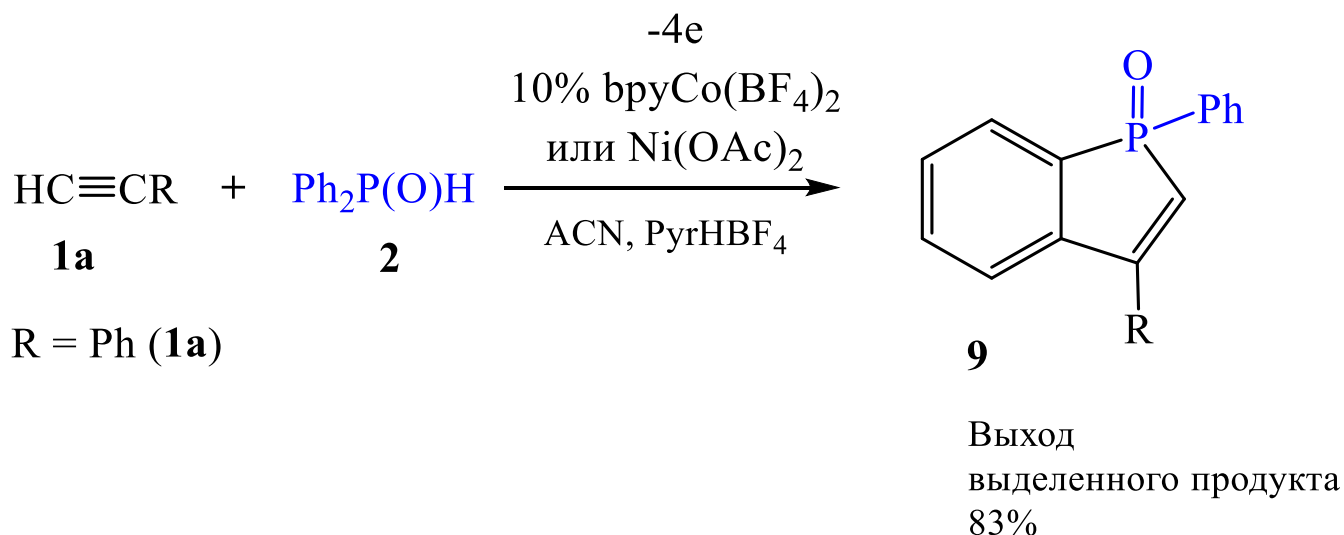


Схема 6. Совместный окислительный электросинтез ацетилена и дифенилфосфиноксида в присутствии каталитических количеств $\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$ (или $\text{Ni}(\text{OAc})_2$) в ацетонитриле.

Таким образом, исследованный электрокаталитический подход представляет собой удобный инструмент управляемого С-Н/Р-Н кросс-сочетания - присоединения. Обнаруженная возможность совместного электровосстановления в ДМФА открыла удобный синтетический путь к вицинальным бис(дифенилфосфиноксидо)алканам, исследование свойств которых стало одним из ключевых направлений дальнейшей работы.

Исследования, посвященные электрохимическому фосфорилированию терминальных алкинов в гомогенной среде с использованием комплекса $\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$, представлены в публикациях автора [65]

2.2. Электрокаталитическое С-Н/Р-Н кросс-сочетание в присутствии наногетерогенных моно- и биметаллических катализаторов

Несмотря на высокую эффективность и хемоселективность гомогенного кобальтового катализатора, описанного в предыдущем разделе, его

использование сопряжено с классическими недостатками гомогенных систем: сложностью регенерации катализатора, трудностями его отделения от целевых продуктов и риском загрязнения продуктов следами тяжелых металлов. В контексте принципов «зеленой химии» и ресурсосбережения важным направлением стала разработка гетерогенных, регенерируемых и рециклизуемых каталитических систем.

Для решения этой задачи нами были протестирована серия оригинальных нанокомпозитных материалов на основе силикатных наночастиц (Silica Nanoparticles, SNs), допированных и поверхностно модифицированных ионами переходных металлов (Co^{II} , Co^{III} , Cu^{II} , Fe^{III}). Нанокомпозиты были предоставлены лабораторией физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им.А.Е.Арбузова. Выбор силикатных частиц в качестве матрицы обусловлен их стабильностью, развитой поверхностью и способностью предотвращать вымывание активных ионов металлов в раствор.

2.2.1. Характеристика используемых нанокомпозитных материалов-катализаторов

Предоставленные для исследования силикатные наночастицы **Бочковой О.Д.** (лаб. ФХСМС ИОФХ им А.Е. Арбузова) (Silica Nanoparticles, SNs) выступали в роли матрицы с архитектурой «ядро-оболочка» и были допированы ионами переходных металлов (Co^{II} , Co^{III} , Cu^{II} , Fe^{III}) (Рис. 2).

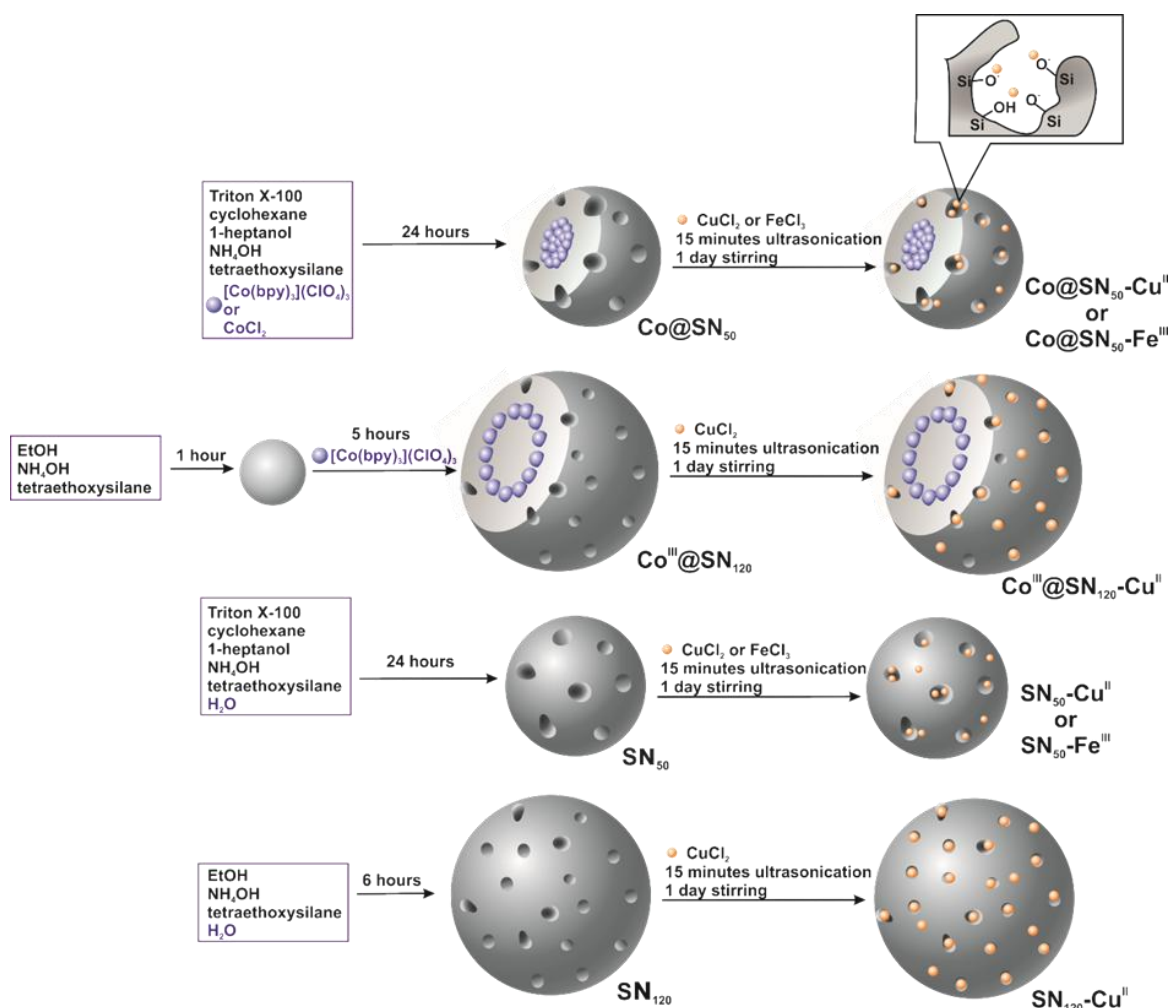


Рис.2. Схематичное изображение иммобилизации ионов металлов на силикатных частицах под действием процессов адсорбции и допирования.

Согласно данным физико-химического анализа, выполненного лабораторией ФХСМС ИОФХ им А.Е. Арбузова, инкапсуляция комплексов Co^{III} (в виде кинетически инертного комплекса $[Co(bpy)_3]^{3+}$ и ионов Co^{II} осуществлялась в процессе формирования силикатной матрицы золь-гель методом. Последующая адсорбция ионов Cu^{II} или Fe^{III} на поверхности частиц приводила к формированию биметаллических композитов (Co/Cu , Co/Fe). Внедрение металлов подтверждалось спектроскопией диффузного отражения.

Фактором, определяющим каталитические свойства предоставленных материалов, оказалась морфология носителя. Частицы SN₅₀ (диаметр 50 нм), синтезированные методом обратных микроэмульсий, обладают специфической

пористостью. Эта пористость формируется в результате вымывания мицелл поверхностно-активного вещества (Triton X-100) из структуры ядра. В отличие от них, частицы SN_{120} (диаметр 120 нм), полученные классическим методом Штобера, имеют более плотную, монолитную структуру. Как будет показано далее при обсуждении препаративных результатов, именно развитая пористость SN_{50} обеспечивает беспрепятственный доступ субстратов к инкапсулированным каталитическим центрам и существенно повышает эффективность процесса.

Внедрение металлов в структуру наночастиц подтверждалось спектроскопией диффузного отражения (Рис. 3).

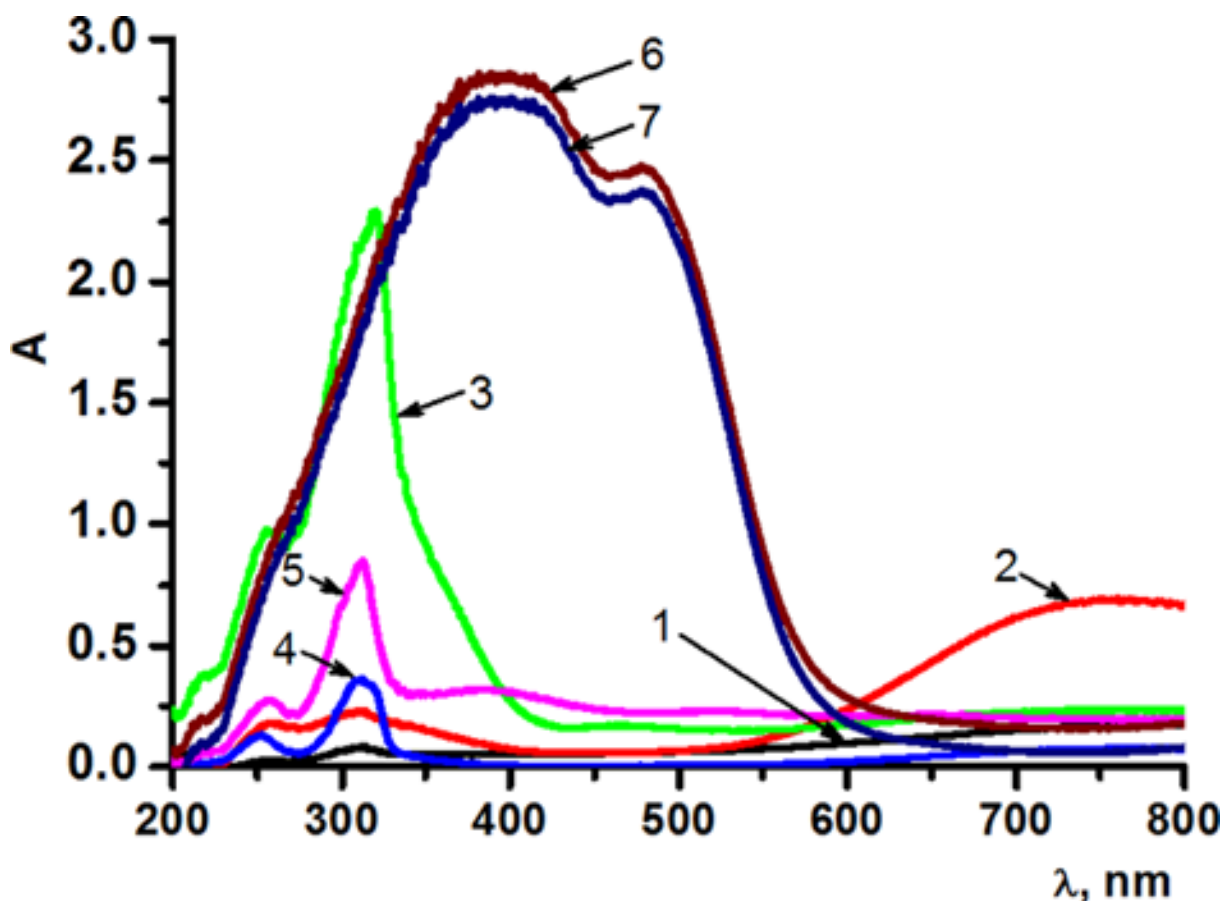


Рис. 3. УФ-спектроскопия диффузного отражения: 1 – $SN_{50} - Cu^{II}$, 2 – $SN_{120} - Cu^{II}$, 3 – $Co^{III}@SN_{50} - Cu^{II}$, 4 – $Co^{III}@SN_{120} - Cu^{II}$, 5 – $Co^{II}@SN_{50} - Cu^{II}$, 6 – $SN_{50} - Fe^{III}$, 7 – $Co^{III}@SN_{50} - Fe^{III}$.

Данные динамического рассеяния света (DLS) показали, что водные

коллоиды полученных наночастиц обладают значительным отрицательным электрокинетическим потенциалом (от -20 до -44 мВ). Это обеспечивает их агрегативную устойчивость и указывает на глубокое проникновение адсорбированных ионов в кремнеземную матрицу.

2.2.2. Электрохимические свойства нанокатализаторов и взаимодействие с субстратами

Нашей задачей на данном этапе являлось установление редокс-свойств исследуемых наночастиц методом циклической вольтамперометрии на модифицированном стеклоуглеродном электроде в ацетонитриле и оценка их каталитической активности.

Полученные вольтамперограммы демонстрировали квазиобратимые пики восстановления, соответствующие переходам $Cu^{II/I}$, $Fe^{III/II}$ и $Co^{III/II/I}$, что подтверждает стабилизацию восстановленных форм металлов внутри кремнеземной матрицы (Рис 4). В случае биметаллических наночастиц близость потенциалов восстановления приводила к закономерному наложению сигналов.

Важным результатом электрохимического исследования стало наблюдение изменения вольтамперограмм наночастиц при добавлении электрохимически неактивного фенилацетилена. Наблюдался явный каталитический отклик: появление новых пиков при менее отрицательных потенциалах в области -1.75 В (в частности, для систем $Co - Cu$) (Рис 4) или существенный каталитический прирост тока (для систем с Cu). При этом добавление фосфорного реагента $Ph_2P(O)H$ практически не влияло на первые пики восстановления металлов. Это подтвердило нашу гипотезу о том, что, как и в случае гомогенного катализа, первичным этапом активации субстрата является взаимодействие восстановленных металлических центров наночастицы с тройной связью ацетилена.

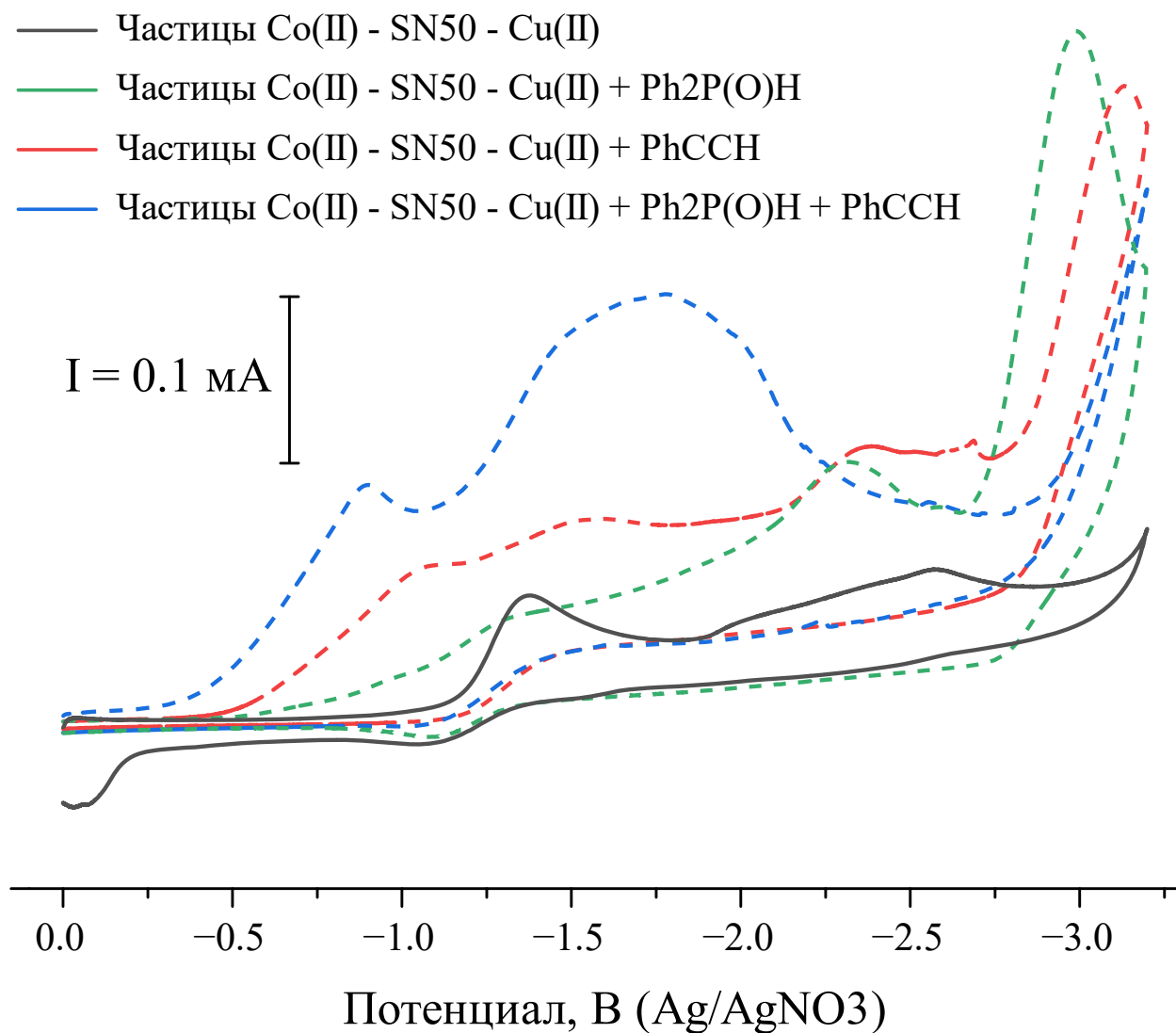


Рис 4. ЦВА нанокатализатора $Co^{II} - SN_{50} - Cu^{II}$ (синяя кривая), наночастиц с 1 экв. $Ph_2P(O)H$ (зеленая кривая), наночастиц с 1 экв. $PhC \equiv CH$ (синяя кривая) и наночастиц с 1 экв $Ph_2P(O)H$ и $PhC \equiv CH$

2.2.3. Контроль хемоселективности реакции: роль синергетического эффекта биметаллических наночастиц

Исследование каталитической активности полученных нанокомпозитов в препаративном электролизе выявило существенное различие в поведении моно- и биметаллических систем. Совместный электролиз дифенилфосфиноксида и фенилацетилена в присутствии суспензии наночастиц (CH_3CN , Bu_4NBF_4 , комнатная температура) протекал со 100% конверсией фосфорного реагента, однако состав продуктов контролировался

природой металлов в наночастице (Схема 7). Использование монометаллических частиц приводило преимущественно к образованию алкинил-моно замещенных производных, в то время как биметаллические системы при пропускании повышенного заряда равного 3.5F приводило к образованию вицинального бис-фосфорилированного аддукта.

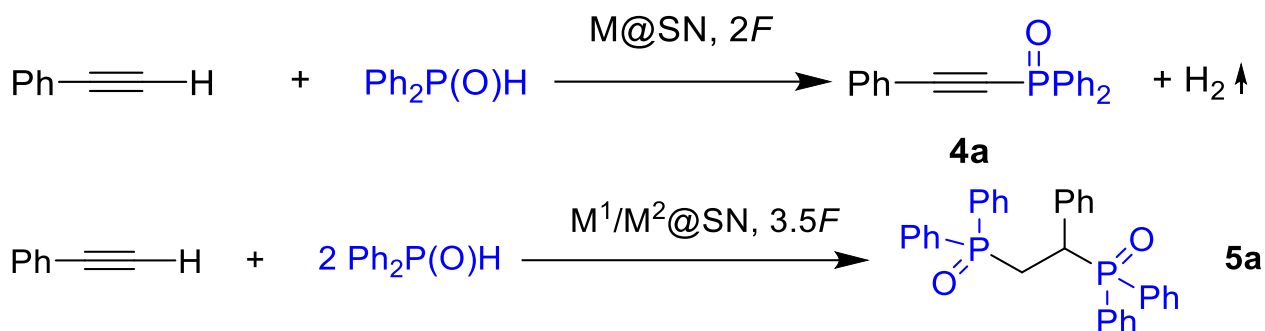


Схема 7. Влияние наногетерогенных моно- и биметаллических катализаторов на продукты сочетания между исходными реагентами (фенилацетилен и дифенилфосфиноксид)

Влияние пористости и эффект монометаллических катализаторов:

Использование монометаллических систем ($\text{SN}_{50} - \text{Cu}^{\text{II}}$, $\text{SN}_{50} - \text{Fe}^{\text{III}}$, $\text{Co}^{\text{III}}\text{@SN}_{50}$) приводило к селективному формированию монофосфорилированного продукта — этинилфосфиноксида с сохранением углерод-углеродной тройной связи. Использование мелкопористых частиц $\text{SN}_{50} - \text{Cu}^{\text{II}}$ позволило достичь выхода целевого моно-аддукта в 99% (по ЯМР), в то время как на частицах с более крупными порами $\text{SN}_{120} - \text{Cu}^{\text{II}}$ выход составил лишь 76% (Таблица 2.)

Таблица 2. Наночастицы и соответствующие потенциалы пиков восстановления (отн. AgNO_3) на стеклоуглеродном электроде, модифицированном SNs наночастицами. Продукты взаимодействия $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ и $\text{PhC} \equiv \text{CH}$ (1:1), 2F, CH_3CN , Bu_4NBF_4

N	Катализатор	$-E_{\text{р}^{\text{вост}}}$, В	Продукты, выход по спектрам ЯМР ^{31}P
---	-------------	-----------------------------------	---

			 4a	 5a
1	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}$	-0.17, -1.37, -1.89	98	следы
2	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$	-0.9 ^{small} , -1.41 ^{main} , -2.35	80	20
3	$\text{Co}^{\text{II}}\text{-SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$	-1.37, -2.56	85	15
4	$\text{SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$	-1.23, -2.08	99	следы
5	$\text{SN}_{120}\text{-Cu}^{\text{II}}$	-1.23, -2.08	76	24
6	$\text{SN}_{50}\text{-Fe}^{\text{III}}$	-1.85	97	3
7	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}\text{-Fe}^{\text{III}}$	-0.88 ^{small} , -1.45 ^{main} , -2.51	80	20

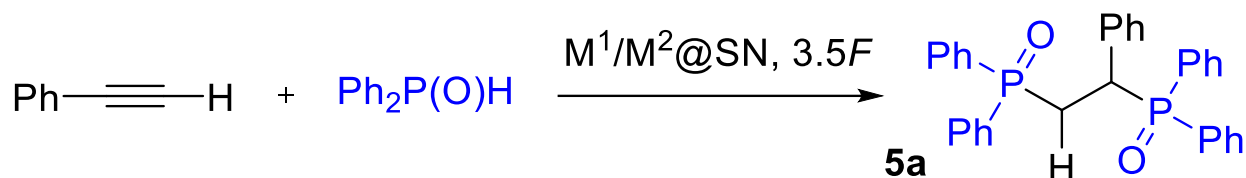
Синергетический эффект биметаллических катализаторов:

Использование биметаллических наночастиц ($\text{Co}^{\text{III}}@\text{SN}_{50} - \text{Cu}^{\text{II}}$, $\text{Co}^{\text{II}}@\text{SN}_{50} - \text{Cu}^{\text{II}}$, $\text{Co}^{\text{III}}@\text{SN}_{50} - \text{Fe}^{\text{III}}$) привело к изменению направления электросинтеза. Присутствие второго переходного металла (меди или железа) в составе композита обеспечивает выраженный синергетический эффект, направленный на первичное гидрирование образующихся непердельных интермедиатов *in situ*. Как видно из экспериментальных данных, уже при пропускании 2 F биметаллические системы инициируют образование насыщенного вицинального аддукта с выходами 15–20% (Таблица 2. строка 2, 3, 7). Насыщение кратной связи снимает пространственные затруднения и облегчает присоединение второй молекулы дифенилфосфиноксида.

Тем не менее, ключевым фактором, обеспечивающим количественное протекание реакции с селективным образованием целевого вицинального аддукта — 1,2-бис(дифенилфосфорил)фенилэтана (**соединение 5a**), является не только природа катализатора, но и увеличение количества пропущенного электричества. Установлено, что при соотношении реагентов фенилацетилен: $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H} = 1:2$ в ДМФА и увеличении пропускаемого заряда (количества электричества) до 3.5 F процесс идет с высокой атомной экономией. В данных условиях побочные реакции полностью подавляются, а выход целевого насыщенного дифосфорного соединения **5a** достигает 95% (Таблица 3,

строка 1).

Табл. 3. Образование бисфосфорного аддукта (**5a**), в ДМФА при пропускании 3.5F



N	Катализатор	Выход продукта 5a , %
1 (SN1)	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3@\text{SN}_{50}$	95
2 (SN2)	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3@\text{SN}_{50}-\text{Cu}^{\text{II}}$	88
3 (SN3)	$\text{Co}^{\text{II}}@\text{SN}_{50}-\text{Cu}^{\text{II}}$	89
4 (SN4)	$\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3@\text{SN}_{50}-\text{Fe}^{\text{III}}$	92

Нами был предложен механизм протекания реакции. На первой стадии происходит электрохимическое восстановление металлического центра на поверхности наночастицы до одновалентного состояния ($\text{M}^{\text{II}} \rightarrow^{+e} \text{M}^{\text{I}}$). Образовавшийся активный центр M^{I} взаимодействует с терминальным ацетиленом по механизму окислительного присоединения, формируя поверхностный гидридо-алкинильный интермедиат $[\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{M}^{\text{II}}-\text{H}]$. Последующее отщепление водорода ($-\text{H}^{\cdot}$) от этого промежуточного комплекса приводит к образованию металло-ацетиленидного интермедиата $[\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{M}^{\text{II}}]$. Далее происходит разделение направлений реакции в зависимости от природы катализатора. В рамках монометаллического цикла атака фосфорцентрированного аниона $\text{Ph}_2\text{P}^-(\text{O})$, генерируемого в реакционной смеси, по ацетиленидному комплексу приводит к формированию продукта монофосфорилирования **4a** (этинилфосфиноксида) с сохранением тройной связи. При этом каталитический центр регенерируется в состоянии M^0 , замыкая основной каталитический цикл, характерный для монометаллических наночастиц. В присутствии биметаллических

каталитических центров (где $M = Cu, Co, Fe$) реализуется дополнительный маршрут трансформации продукта 1 (биметаллический цикл). В условиях электровосстановления (присоединение электрона $+e$ и протона H^+) и при взаимодействии со вторым эквивалентом фосфорного компонента происходит гидрирование кратной связи *in situ*. Это приводит к полному насыщению углеродного скелета и образованию целевого вицинального бис-аддукта, (Схема 8)

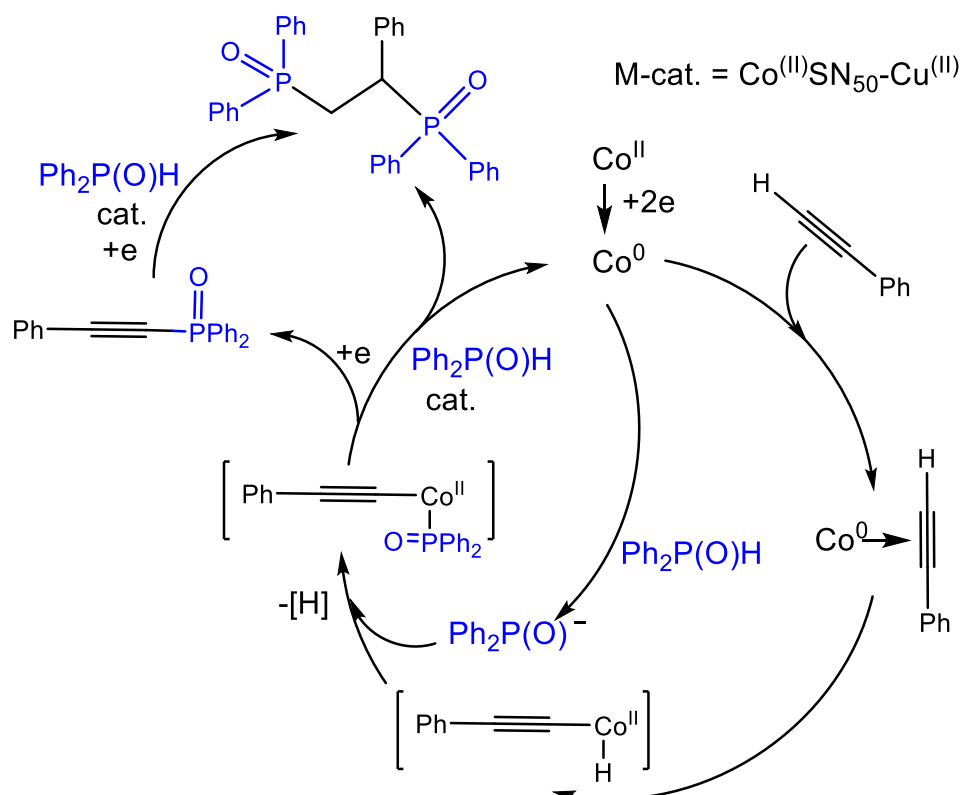


Схема 8. Предположительная схема процесса образования моно и бисфосфорилированных продуктов под действием металлов-нанокатализаторов в условиях электрохимического восстановления.

Исследования, посвященные электрохимическому фосфорилированию терминальных алкинов в гетерогенной среде с использованием комплекса силикатных наночастиц, представлены в публикациях автора [66].

2.2.4. Преимущества и практическая значимость разработанного гетерогенного каталитического процесса образования связи C-P

Апробация предоставленных гетерогенных нанокатализаторов в электросинтезе дифосфорных соединений подтвердила ряд препаративных, экологических и коммерческих преимуществ:

Мягкие условия синтеза: в отличие от большинства традиционных методов алкинирования и фосфорилирования, требующих жестких условий (нагревание до 80–120 °C, использование дорогих инициаторов типа DBU или сильных неорганических оснований), разработанный нами каталитический процесс протекает при комнатной температуре с высокими выходами в одну стадию.

Практическая значимость продукта: важно отметить, что получаемый целевой бис-аддукт — 1,2-бис(дифенилфосфорил)фенилэтан (CAS 3583-85-5) — является коммерчески востребованным соединением. Он производится в промышленных масштабах концернами BaiFuChem, Xiamen Equation Chemical Co., Ltd. и Uhnshanghai (Китай) и находит широкое применение в качестве антипирена для полимерных материалов, также выступает в роли ценного фармацевтического интермедиата. Наш метод предлагает простой и атом-экономный одностадийный подход к его получению.

Легкость выделения продукта: синтезированный вицинальный бисфосфиноксид плохо растворим в ацетонитриле и по окончании реакции количественно выпадает в виде чистого осадка, что исключает необходимость сложной хроматографической очистки.

Простая регенерация катализатора: в случае захвата наночастиц осадком целевого продукта, они легко высвобождаются и отмываются горячей экстракцией или промывкой хлороформом. Очищенный нанокатализатор легко отделяется обычным центрифугированием. Доказано, что

изолированный биметаллический катализатор может быть успешно использован как минимум в трех последовательных циклах электросинтеза без существенной потери каталитической активности.

Таким образом, переход к наногетерогенной каталитической системе не только решил проблему регенерации и рециклизации катализатора, но и позволил обнаружить синергетический эффект биметаллических наночастиц. Именно применение комбинированных пористых систем (Co/Cu , Co/Fe) на силикатной матрице обеспечивает селективный и экологически безопасный путь к синтезу практически значимых соединений с связью фосфор-углерод.

2.3. Химический синтез вицинальных и геминальных бис(дифенилфосфорил)алканов в суперосновной среде и исследование их биологической активности

Несмотря на очевидные экологические и технологические преимущества электрохимических методов, описанных в разделах 2.1 и 2.2, их субстратная область оказалась ограниченной терминальными арилзамещенными алкинами. Электрокаталитический протокол (как гомогенный, так и гетерогенный) продемонстрировал высокую эффективность и хемоселективность преимущественно для терминальных арилзамещенных ацетиленов. Вовлечение в реакцию алкилзамещенных, а также внутренних алкинов приводило к нулевой или следовой конверсии. Важно отметить, что соединение **5d**, которое (как будет показано ниже) проявило наиболее выраженную противоопухолевую активность, принципиально не могло быть получено электрохимическим путем.

В связи с этим возникла необходимость в разработке более универсального химического протокола, позволяющего существенно расширить структурное разнообразие библиотеки целевых дифосфорных соединений.

2.3.1. Оптимизация химического синтеза: кинетический контроль региоселективности

Для решения синтетической задачи нами был детально исследован процесс фосфорилирования ацетиленов в суперосновной среде (система водный KOH / DMSO). Известные литературные методики присоединения Н-фосфонатов и вторичных фосфиноксидов к алкинам часто требуют жестких условий (нагревание до 80–100 °С в течение длительного времени), использования агрессивных систем (например, *t*-BuOLi в ТГФ), что приводит либо к сложным смесям, либо к преимущественному образованию иных региоизомеров.

В ходе оптимизации мы обнаружили, что ключевым параметром, определяющим региоселективность процесса присоединения в суперосновной среде, является температурный контроль реакционной системы.

Установлено, что поддержание пониженной температуры (ледяная баня, 0–5 °С) на иницирующей стадии с последующим поддержанием температуры ниже комнатной позволяет проводить реакцию на кинетически контролируемой стадии, приводя к образованию целевых вицинальных α , β -бис-аддуктов (1,2-бис(дифенилфосфорил)алканов) с хорошими препаративными выходами (до 70%). (Схема 9)

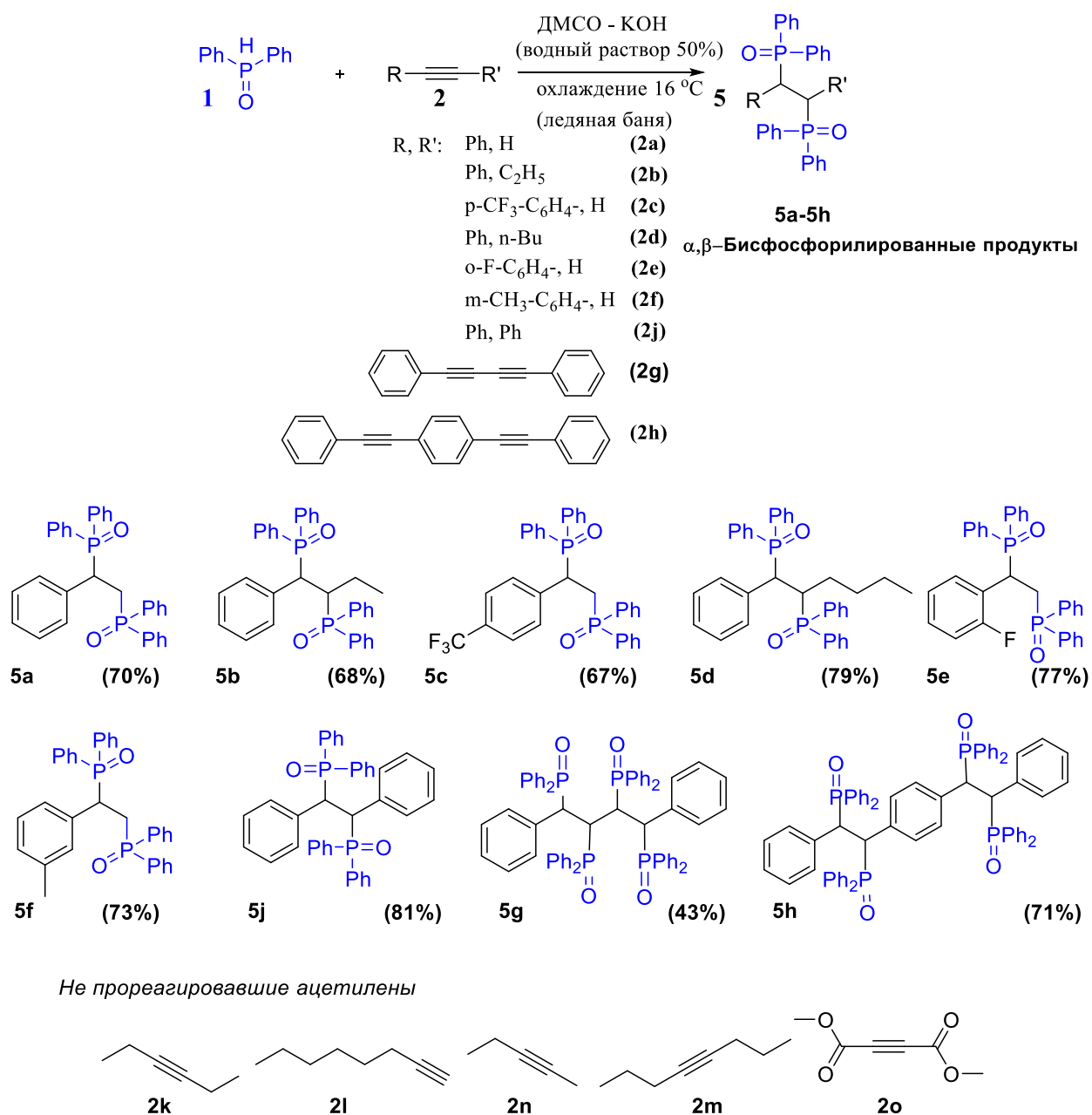


Схема 9. Общая схема синтеза вицинальных α,β-бис-(дифенилфосфиноксид)этанов в суперосновной среде.

Оптимизированный химический протокол продемонстрировал значительно более широкую субстратную толерантность по сравнению с электролизом. В реакцию были успешно вовлечены разнообразные арил- и гетероарилзамещенные терминальные алкины, а также внутренние диарил-алкины, недоступные для электрохимии.

Тем не менее, следует отметить, что неактивированные ацетилены, содержащие исключительно алкильные заместители, оказались инертными

даже в оптимизированных суперосновных условиях.

2.3.2. Термодинамический контроль и изомеризация: синтез геминальных аддуктов

Исследование температурного режима реакции присоединения в суперосновной среде позволило установить возможность направленного синтеза геминальных дифосфорных соединений за счет изомеризации вицинальных аддуктов.

Установлено, что повышение температуры реакции до 40–60 °С, а также использование других оснований (например, *t*-BuOK в ТГФ), приводит к изменению региоселективности процесса. В данных условиях целевые α, β -аддукты не образуются, а основным продуктом реакции становятся геминальные β, β -бис(дифенилфосфорил)алканы (1,1-бис-аддукты) (**6**).

Предполагается, что образование геминальных производных обусловлено термически инициируемой перегруппировкой первично образующегося вицинального продукта под действием ионов K^+ . Для экспериментального подтверждения данного факта выделенный α, β -аддукт **5c** был подвергнут нагреванию при 60 °С в течение 2 часов в системе ДМСО / 50% водный раствор КОН. В ходе выдерживания наблюдалась гомогенизация реакционной смеси с изменением окраски до красно-оранжевой. Спектроскопия ЯМР ^{31}P зафиксировала полное исчезновение двух дублетов, соответствующих исходному вицинальному продукту, и появление синглета при $\delta_P = 31.60$ м.д., характерного для геминального β, β -аддукта (**6c**) (Схема 10).

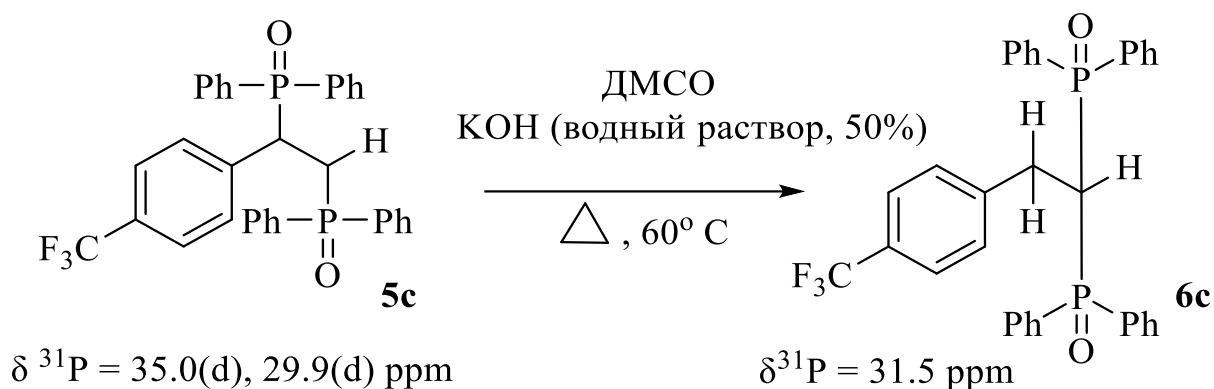


Схема 10. Перегруппировка вицинального бисфосфиноксида в геминальный при нагревании в суперосновной среде.

В рамках совместных исследований **Кацюбой С.А. (лаб. ФХА ИОФХ им А.Е. Арбузова)** были проведены квантово-химические расчеты с целью определения термодинамических параметров изомеризации (Квантово-химическое моделирование и расчеты термодинамических параметров реакций проводились с помощью программного комплекса CREST и протокола CENSO. Оптимизация геометрии выполнялась с использованием композитного функционала плотности r2SCAN-3c с применением модели неявной сольватации DCOSMO-RS).

Установлено, что в растворе ДМСО вицинальный α, β -аддукт термодинамически более стабилен, чем геминальный изомер (значение свободной энергии Гиббса ΔG ниже на 4.5 ккал/моль как при 0 °С, так и при 40 °С). Данный результат согласуется с наблюдаемой термической стабильностью выделенного α, β -аддукта в отсутствие щелочи.

Однако в присутствии катионов калия (K^+) относительная стабильность изомеров меняется. Расчеты показывают, что геминальный β, β -аддукт способен выступать в роли бидентатного лиганда. Образующийся при этом хелатный комплекс термодинамически выгоднее комплекса K^+ с монодентатно координированным вицинальным изомером (выигрыш в свободной энергии составляет 2.4 ккал/моль при 40 °С). Следовательно,

бидентатная координация с катионом металла является основным термодинамическим фактором, способствующим смещению равновесия в сторону геминального продукта при повышении температуры.

Дополнительное изучение реакционной системы методом спектроскопии ЯМР ^{31}P позволило осуществить мониторинг реакции бисфосфорилирования и динамику превращения ключевых интермедиатов. (Рис. 5)

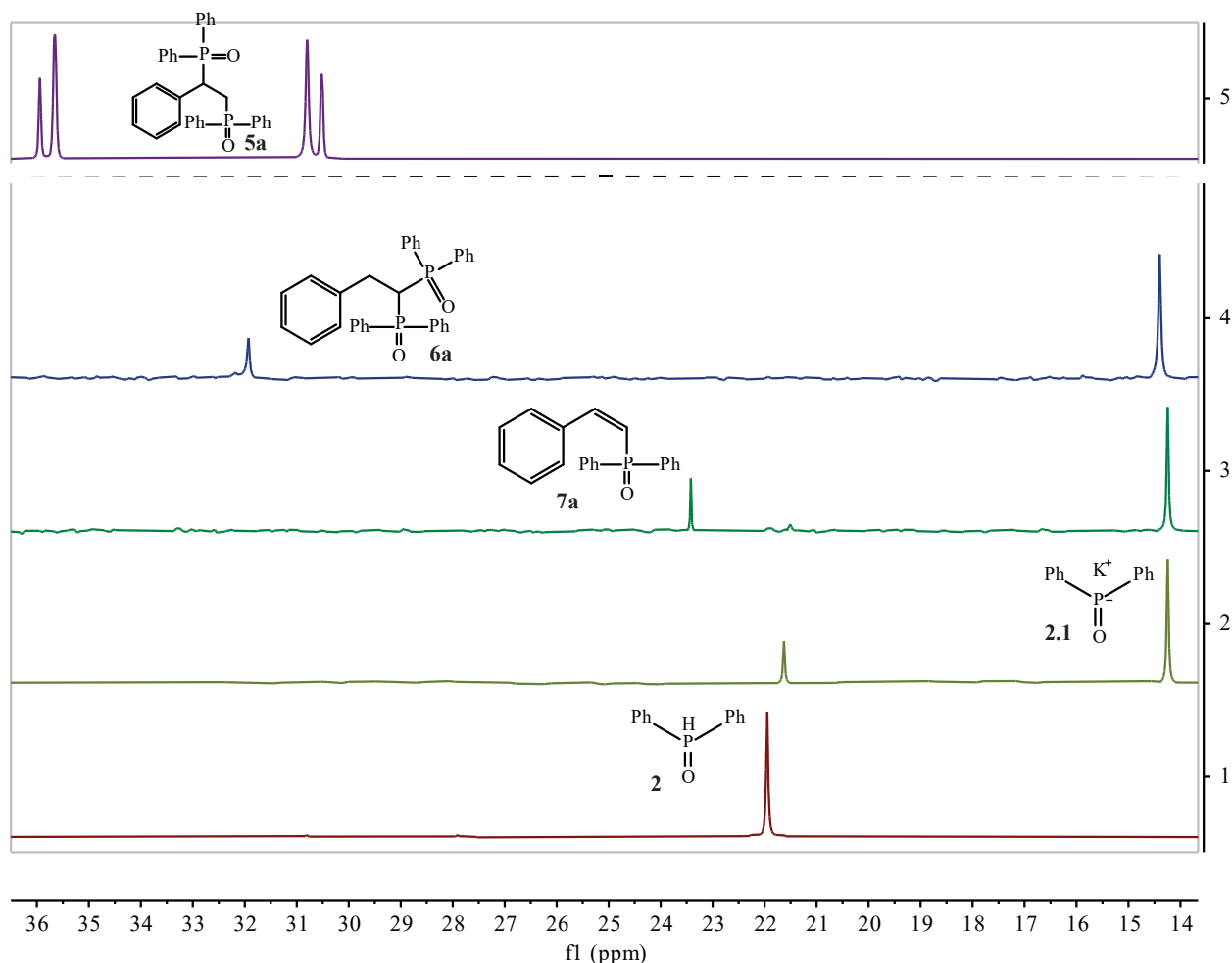


Рис. 5. ЯМР ^{31}P мониторинг (спектры 1–4) реакции между фенилацетиленом и дифенилфосфиноксидом в суперосновных условиях при нагревании (до 60 °C): 1 – исходный дифенилфосфиноксид; 2 – образование фосфида калия в системе ДМСО–KOH (водный раствор) через 20 минут; 3 – образование моно-аддукта через 35 минут; 4 – образование геминального бис-аддукта через 1 ч реакции; 5 – референсный спектр вицинального 1,2-

бис(дифенилфосфорил)-1-фенилэтана (**5a**), который в данной реакции при нагревании не наблюдается вовсе.

Основываясь на полученных данных, был предложен возможный путь протекания реакции в суперосновной среде (ДМСО/КОН (водный раствор)) (Схема 11).

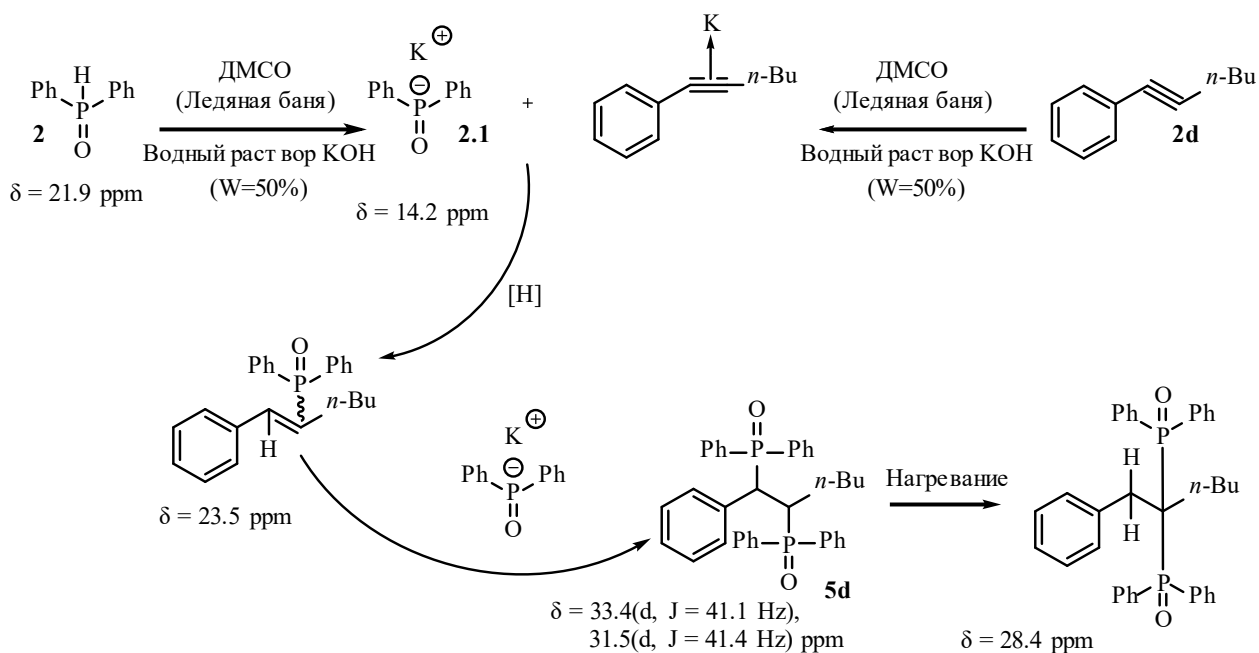


Схема 11. Предположительная схема образования биаддукта из исходных реагентов.

На иницирующей стадии происходит депротонирование дифенилфосфиноксида водным раствором КОН с образованием фосфит-аниона калия ($\delta_P = 14.25$ м.д.). Затем происходит нуклеофильная атака фосфит-аниона по активированной тройной связи алкина и последующее протонирование с образованием монофосфорилированного винильного интермедиата ($\delta_P = 23.5$ м.д.). Далее следует атака второго эквивалента фосфит-аниона по двойной связи винильного интермедиата (реакция Михаэля). Образующийся промежуточный карбанион в условиях кинетического контроля (0–5 °С) протонируется, давая вицинальный аддукт ($\delta_P = 34.18$ и 32.22 м.д., $J \approx 41$ Гц). В условиях термодинамического контроля

(при нагревании) стабилизация карбаниона за счет комплексообразования с K^+ сопровождается перегруппировкой, приводящей к образованию геминальной структуры ($\delta_P = 28.45$ м.д.).

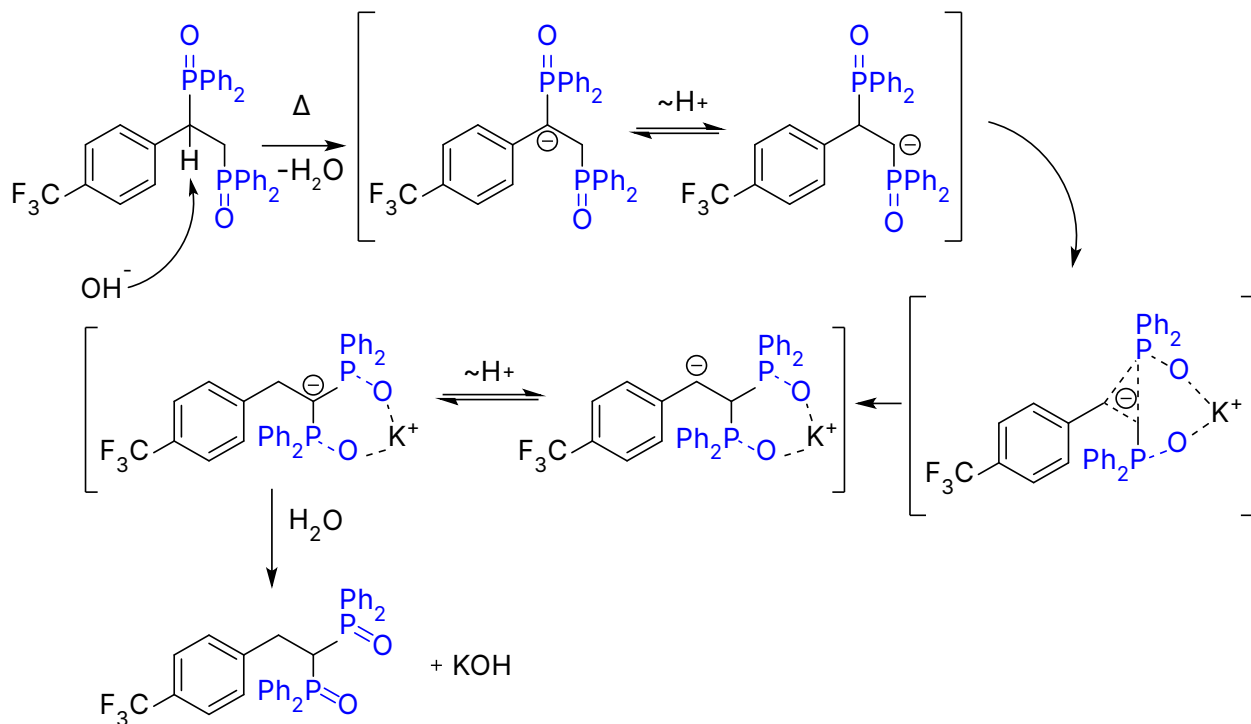


Схема 12. Предположительная схема протекания перегруппировки вицинальных бис-аддуктов в геминальные под действием ионов калия в ДМСО.

На основании полученных экспериментальных и расчетных данных предложена следующая стадийная схема механизма термодинамически контролируемой внутримолекулярной перегруппировки вицинального аддукта в геминальный изомер (Схема 12).

Процесс запускается отрывом наиболее кислого протона под действием гидроксид-аниона (OH^-). Ввиду сочетанного электроноакцепторного влияния арильной группы (в данном случае — $p-CF_3C_6H_4$) и фосфорильного остатка, депротонирование протекает по бензильному положению с образованием стабилизированного карбаниона.

В суперосновной среде реализуется динамическое равновесие за счет миграции протона ($\sim H^+$). Это приводит к образованию таутомерного

карбаниона, в котором отрицательный заряд локализован на соседнем атоме углерода.

Сформированный карбанионный центр осуществляет внутримолекулярную нуклеофильную атаку на электрофильный атом фосфора соседней фосфорильной группы. При этом формируется напряженное циклическое трехчленное переходное состояние. Принципиальную роль на этой стадии играет катион калия (K^+): за счет бидентатной координации с двумя атомами кислорода фосфорильных групп (хелатный эффект) он пространственно сближает мигрирующую группу с реакционным центром и существенно снижает энергию активации переходного состояния.

Гетеролитический разрыв исходной связи C–P завершает процесс 1,2-миграции дифенилфосфорильной группы, приводя к образованию карбаниона с геминальным расположением фосфорных остатков. Полученная структура обладает высокой термодинамической устойчивостью именно за счет образования прочного хелатного комплекса с ионом калия.

В образовавшемся геминальном анионе происходит внутримолекулярный перенос протона ($\sim H^+$) к терминальному атому углерода, в результате чего отрицательный заряд локализуется в термодинамически наиболее выгодном положении — на бензильном атоме углерода (между двумя электроноакцепторными фосфорильными группами и арильным радикалом).

На заключительном этапе бензильный карбанион протонируется молекулой воды, давая конечный нейтральный геминальный бис-аддукт и регенерируя молекулу гидроксида калия (KOH).

Отдельно следует отметить границы разработанного метода. Использование диалкилфосфитов (диалкил-Н-фосфонатов) в качестве фосфорилирующих агентов в данных жестких суперосновных условиях не представляется возможным. Это связано с интенсивным протеканием

конкурирующей реакции щелочного гидролиза сложноэфирных фрагментов, что приводит к образованию трудноразделимой смеси фосфорорганических кислот различной степени омыления. Применение полных эфиров фосфористой кислоты (триалкилфосфитов) в данной каталитической системе является невозможным, поскольку ключевой иницирующей стадией процесса является депротонирование фосфорного реагента, что требует наличия подвижного Р–Н протона.

Подводя итог исследованию реакций С–Н и Р–Н сочетания на основе терминальных и внутренних алкинов, целесообразно провести сравнение трех разработанных нами синтетических подходов: гомогенного электрокатализа, наногетерогенного электрокатализа и фосфорилирования в суперосновной среде. (Табл. 4)

Табл. 4. Сравнительная характеристика разработанных синтетических подходов к образованию бис – фосфорилированных аддуктов.

Параметр	Гомогенный электрокатализ	Наногетерогенный электрокатализ	Синтез в суперосновной среде
Каталитическая система	$\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$ (10% моль), e^-	Наночастицы (10% моль), e^-	КОН / ДМСО
Температура	Комнатная (20–25 °С)	Комнатная (20–25 °С)	0–5 °С (α, β), 60 °С (β, β)
Преимущества	Мягкие условия, дивергентность системы (4 типа продуктов в зависимости от условий).	Количественные выходы, легкая рециклизация катализатора.	Широкая субстратная выборка (внутренние алкины), доступ к геминальным изомерам.
Ограничения	Невозможность рециклизации катализатора, инертность интернальных алкинов в подобном типе превращений.	Инертность интернальных алкинов в подобном типе превращений.	Отсутствие толерантности к лабильным группам, жесткие условия

Доступные алкины	Терминальные арилзамещенные	Терминальные арилзамещенные	Терминальные арилзамещенные, интернальные арилзамещенные
Средний выход	~75%	Количественные	~70%

Гомогенный электрокатализ в присутствии комплекса кобальта ($\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$). Главным достоинством данного метода является его экологичность и мягкость условий протекания реакции. Использование электрического тока в качестве реагента при комнатной температуре исключает применение агрессивных химических окислителей и нагрев. Метод отличается синтетической гибкостью: простая смена растворителя (ацетонитрил или ДМФА) и фоновой соли позволяет направлять реакцию по четырем различным маршрутам.

Спектр продуктов: R-этинилфосфиноксиды (моно-аддукты) **(4)**, 1,2-бис(дифенилфосфорил)этаны **(5)** (вицинальные бис-аддукты), этенилфосфиноксиды (анти-марковниковские продукты) **(7)**, β -кетифосфонаты **(8)** и циклические бензо[b]фосфолы **(9)**.

Выходы вицинальных бис аддуктов умеренно-хорошие до 75%.

Основным недостатком является ограниченная область субстратной выборки, ограниченной в основном арилзамещенными терминальными алкинами для получения бис-аддуктов.

Наногетерогенный электрокатализ. Данный подход решает главную технологическую проблему гомогенного катализа — позволяет легко регенерировать и многократно использовать катализатор (минимум 3 цикла без потери активности) простым центрифугированием.

Спектр продуктов: моно-аддукты (при 2 F), насыщенные вицинальные 1,2-бис(дифенилфосфорил)этаны **(5)** (при 3.5 F).

Выходы вицинальных бис аддуктов количественные, достигают 98%.

Основными недостатками являются: необходимость предварительного многостадийного синтеза нанокompозитных носителей, субстратный

ландшафт также, как и в методе с гомогенным катализатором, ограничен терминальными арилзамещенными алкинами.

Синтез в суперосновной среде (КОН / ДМСО). В то время как электрохимические методы продемонстрировали блестящие результаты для арилзамещенных ацетиленов, они оказались малоэффективны для интернальных алкинов. Разработанный нами химический подход в суперосновной среде дополняет субстратную широту электрокаталитических методов. Его главным преимуществом является возможность тонкого контроля региоселективности исключительно за счет температурного режима, без использования переходных металлов.

Спектр продуктов: при кинетическом контроле (0–5 °C) селективно образуются вицинальные α, β -аддукты (**5**). При нагревании (40–60 °C) образуются геминальные β, β -аддуктов (1,1-бис(дифенилфосфорил)алканов) (**6**), которые недоступны в условиях электролиза.

Выходы: умеренно-хорошие в районе 70%.

Основными недостатками являются использование водно-органической системы, что исключает использование алкинов имеющих гидрофильную природу, также достаточно агрессивная среда не позволяет использовать функционально замещенные лабильные алкины в связи с большими рисками деградации исходных субстратов.

Таким образом, электрохимические методы показывают высокую перспективу для высокоселективного, экологичного синтеза вицинальных аддуктов на основе терминальных ацетиленов, тогда как суперосновные среды необходимы для вовлечения стерически затрудненных интернальных алкинов и направленного получения геминальных и вицинальных архитектур.

Исследования, посвященные фосфорилированию алкинов в суперосновной среде с использованием системы ДМСО-водный раствор КОН, представлены в публикациях автора [67]

2.4. Прямое электрокаталитическое управляемое C(sp²)-Н фосфорилирование гетероароматических соединений: синтез арилфосфонатов и геминальных бисфосфонатов

Логическим развитием методологии формирования геминальных бисфосфорилированных структур, описанной в предыдущих разделах, стал переход к методам прямой C–H функционализации ароматических и гетероароматических систем. Как было показано ранее, соединения со связями фосфор–углерод обладают высоким потенциалом применения в различных областях, однако методы направленного введения фосфорсодержащих групп в сложные гетероциклы требуют детального изучения и совершенствования.

2.4.1. Практическая значимость и предпосылки исследования

Поиск новых методов синтеза соединений со связями фосфор–углерод в целом, и геминальных бисфосфонатов в частности, продиктован их выдающимися практическими свойствами. Геминальные бисфосфонаты, характеризующиеся наличием уникального фрагмента P–C–P, рассматриваются в медицинской химии как метаболически стабильные аналоги неорганических дифосфатов. В настоящее время они представляют собой важнейший класс лекарственных препаратов, предотвращающих потерю плотности костной ткани и применяемых для лечения остеопороза. Кроме того, бисфосфонаты зарекомендовали себя как эффективные противоопухолевые средства третьего поколения (особенно соединения, содержащие терминальные азотсодержащие заместители) и ингибиторы фосфоролитической активности обратной транскриптазы ВИЧ-1 [4, 68, 69].

В свою очередь, производные акридина, и в особенности 9,10-дигидроакридины, являются привилегированными структурными

фрагментами. За последнее десятилетие они нашли широчайшее применение в области материаловедения в качестве электронодонорных фрагментов для эмиттеров с термически активируемой замедленной флуоресценцией (TADF), органических светодиодов (OLED) [11, 12], а также выступают в роли мощных органических фотокатализаторов и сенсоров [70, 71].

Комбинация электроноакцепторных фосфонатных заместителей и электронодонорных акридиновых блоков в одной молекуле способна привести к возникновению уникальных электронных, фотофизических и биологических свойств. Однако существующие методы синтеза 9,10-дигидроакридинов обычно включают многостадийные процессы, начинающиеся с производных анилина, которые не всегда коммерчески доступны. Альтернативные методы, такие как орто-С-алкенилирование анилинов алкинами с последующим гидроарилированием, ограничены использованием специфических растворителей (например, гексафторизопропанола) и имеют узкую субстратную область [72]. Традиционные методы прямого фосфорилирования акридинов также сопряжены с необходимостью использования жестких условий, высоких температур и избытка экзогенных токсичных окислителей (например, хлоранила) [50].

До настоящего времени в литературе отсутствовали примеры формирования геминальных бисфосфонатов у одного атома углерода путем прямой функционализации $C(sp^2)$ –H связи ароматического фрагмента. В связи с этим разработка одностадийных, атом-экономных и экологически безопасных электрохимических методов их направленного синтеза стала логичной задачей данного этапа работы.

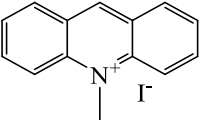
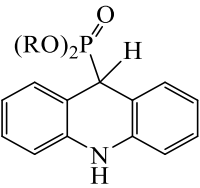
2.4.2. Электрохимическое монофосфорилирование акридинов и окислительно-восстановительные свойства фосфорных прекурсоров

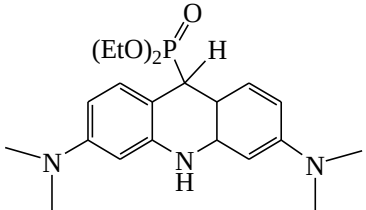
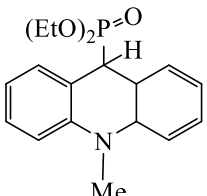
На начальном этапе исследований нами была поставлена задача

осуществления прямого анодного С–Н монофосфорилирования акридина в электрохимических условиях. В качестве потенциальных фосфорилирующих агентов нами рассматривались кислые эфиры (диалкилфосфиты, $(RO)_2P(O)H$) и полные эфиры фосфористой кислоты (триалкилфосфиты, $(RO)_3P$).

Для планирования электросинтеза был проведен детальный вольтамперометрический анализ окислительно-восстановительных свойств всех прекурсоров (табл. 13).

Табл. 5. Окислительные потенциалы субстратов. Развертка потенциала 100 мВ с^{-1} , рабочий электрод – СУ, вспомогательный электрод – Pt, электрод сравнения – Ag/AgNO₃, фоновый электролит – Bu₄NBF₄, растворитель – ACN.

Соединение	N	R	E_p^{ox} , В
Акридин	3a		1.40
Акридин оранжевый	3b		0.56; 1.00
	3c		
(EtO) ₂ P(O)H			-
(RO) ₃ P	2a	Me	1.56
	2b	Et	1.50
	2c	<i>n</i> -Pr	0.80
	2d	<i>i</i> -Pr	0.82
	2e	<i>n</i> -Bu	1.45
	2f	Ph	1.27
(R ¹ O) _n (R ² ₂ N) _{3-n} P	2g	R ¹ =R ² =Et, n=1 (Et ₂ N) ₂ P(OEt)	0.66
	2h	R ¹ =R ² =Et, n=2 Et ₂ NP(OEt) ₂	0.97
Cat(P(OEt))	2i	R ¹ =Et, R ² =Cat, n=1	1.47
	11a	Et	0.78
	11b	Me	0.75
	11d	<i>i</i> -Pr	0.53
	11f	Ph	0.77
	11g	Et ₂ N	0.65

	11j	Et	0.60
	11g	Et	0.66

Окисление акридина на стеклоуглеродном электроде протекает при относительно высоком анодном потенциале ($E_p = 1.40$ В отн. Fc/Fc^+). При исследовании фосфорных реагентов было установлено, что диалкилфосфиты в положительной области потенциалов оказались электрохимически неактивными. Как следствие, их использование в качестве реагентов для прямого анодного фосфорилирования оказалось невозможным: диалкилфосфиты не вступали в реакцию с акридином в условиях электроокисления.

Напротив, триалкилфосфиты способны к электроокислению с образованием фосфороцентрированных катион-радикалов. Потенциалы их окисления лежат в сопоставимой с акридином области: так, $(EtO)_3P$ окисляется при 1.50 В, $(MeO)_3P$ — при 1.56 В, а $(i-PrO)_3P$ — при 0.82 В. Близость потенциалов окисления акридина и триалкилфосфитов свидетельствует о возможности их конкурентного совместного окисления на аноде, что делает полные эфиры подходящими донорами фосфорильных групп.

Опираясь на электроаналитические данные, мы провели препаративный электролиз акридина в присутствии небольшого избытка триэтилфосфита (соотношение 1:1.3) в разделенной электрохимической ячейке (в качестве анода — платиновая пластина, катод — платиновая пластина). Реакцию проводили в ацетонитриле в присутствии избытка K_3PO_4 (5 экв.) при

пропускании 3 F электричества и комнатной температуре. Установлено, что в этих условиях процесс прямого C–H фосфорилирования протекает успешно, обеспечивая получение целевого продукта — монофосфорилированного арилфосфоната (диэтилового эфира акридин-9-илфосфоновой кислоты) с высоким препаративным выходом, достигающим 82% (выход по данным ЯМР — 95%). Полученные продукты с выходами указаны на схеме 12.

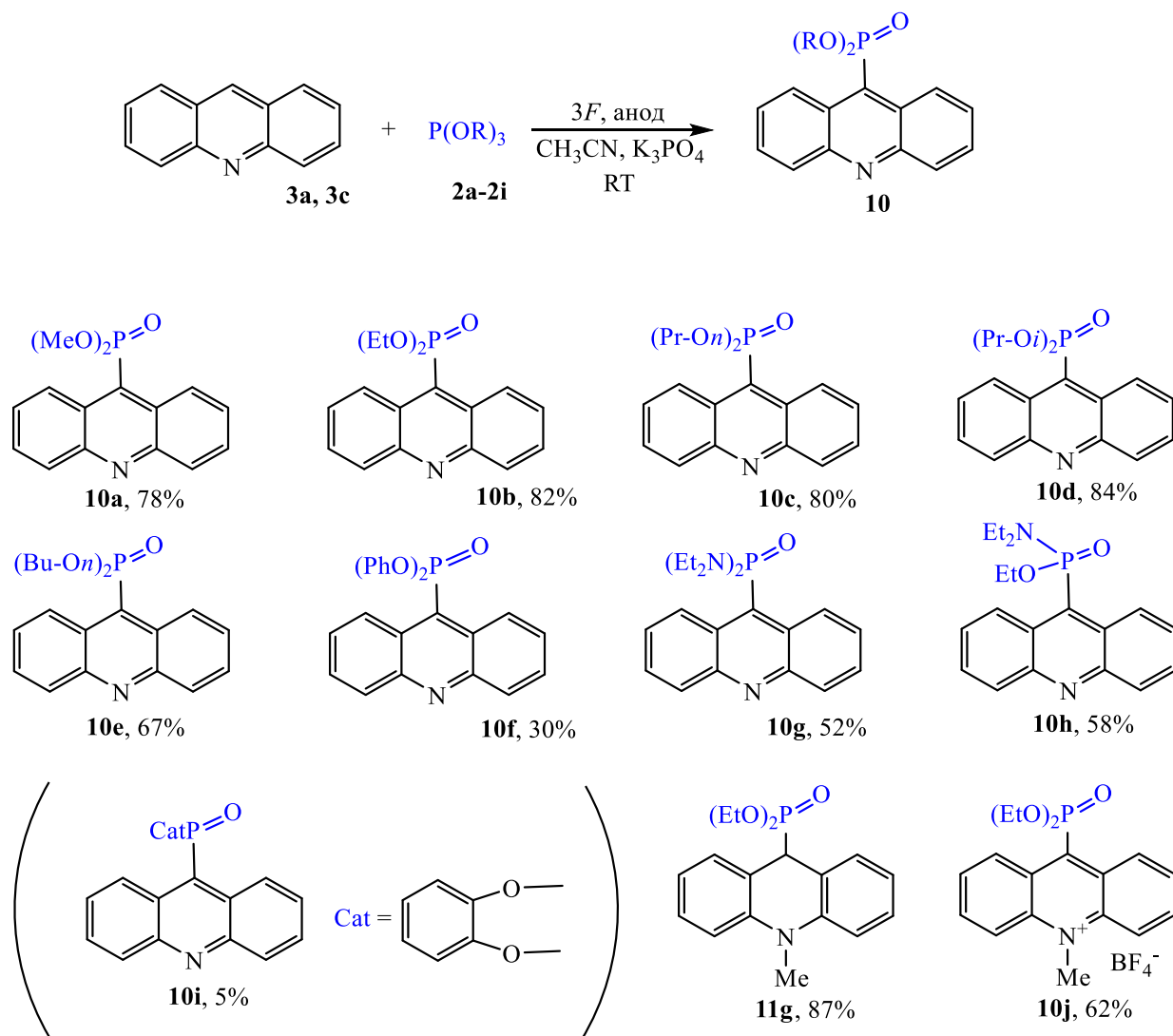


Схема 12. Схема окислительного электролиза акридина с различными фосфорными агентами в ацетонитриле с использованием K_3PO_4 в качестве основания при комнатной температуре. Количество пропущенного электричества равно 3F.

Было обнаружено, что реакция сопровождается образованием

промежуточных -Н аддуктов. При пропускании меньшего количества электричества (1 F или 2 F) в реакционной смеси фиксировались монофосфорилированные дигидроакридины (9-фосфонато-10-гидроакридан), структура которых была выделена и надежно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (Рис. 6).

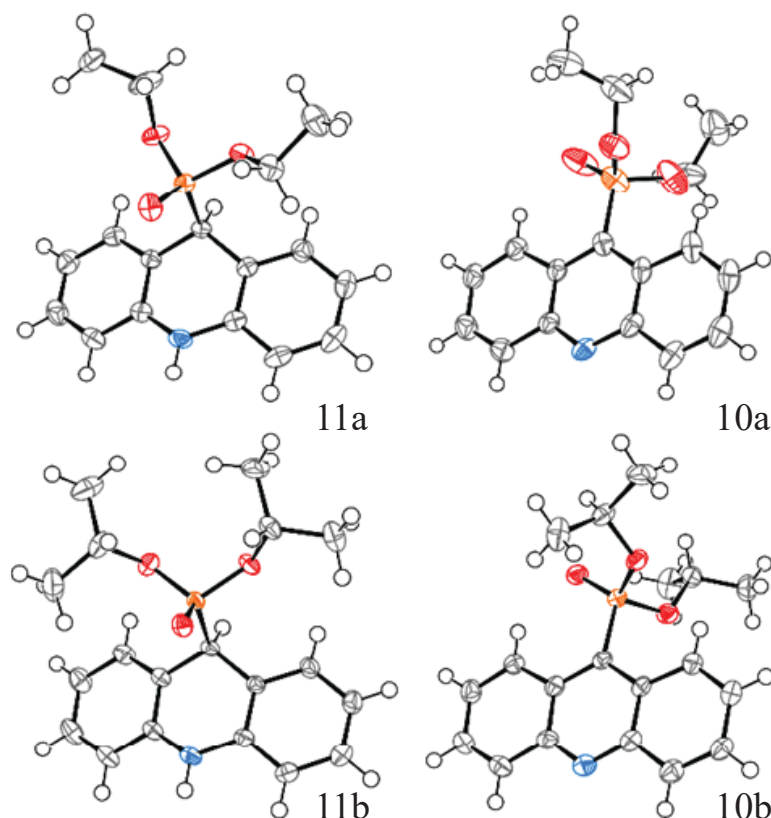


Рис. 6. РСА данные для интермедиатов и продуктов полного окисления.

В ходе дальнейшего электролиза эти интермедиаты доокисляются, превращаясь в конечный полностью ароматический арилфосфонат. (Схема 13).

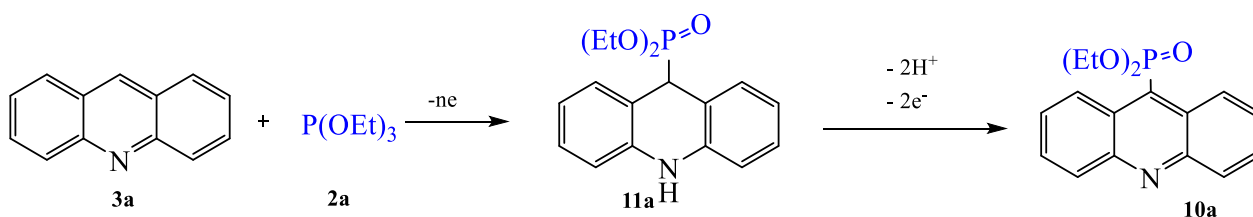
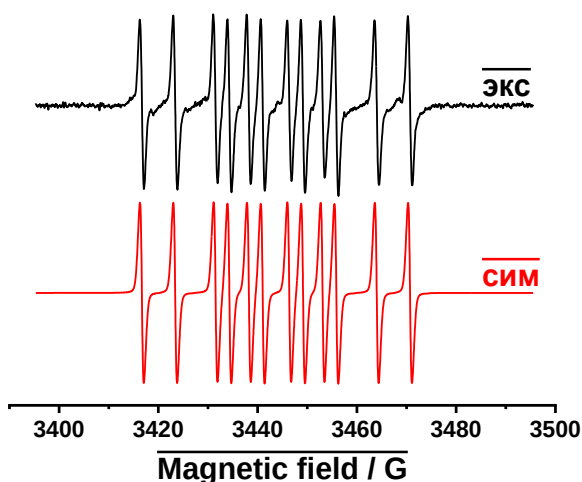


Схема 13. Образование промежуточных -Н аддуктов при пропускании 1 F или 2 F электричества с последующим окислением до ароматического продукта.

Для детального установления путей трансформации реагентов в условиях прямого электролиза был привлечен метод ЭПР-спектроскопии *in situ*. Электроокисление триалкилфосфитов в присутствии спиновой ловушки N-трет-бутил- α -фенилнитрона (PBN) однозначно доказало генерацию фосфороцентрированных радикал-катионов $(RO)_3P^{+\cdot}$ (параметры спин-аддукта для $(EtO)_3P$: $g = 2.0057$, $a_N = 14.8$ Гс, $a_P = 17.6$ Гс) (Рис 7).



*Рис. 7. ЭПР спектр смеси $(EtO)_3P$ (**2b**) + PBN в процессе электролиза в ACN, записанный при 293 K с симуляцией. $g = 2.0057$, $a_N = 14.8G$, $a_P = 17.6G$, $a_H = 6.7G$, $d_H = 0.5G$*

Параллельно было зафиксировано образование относительно стабильного катион-радикала самого акридина ($g = 2.0024$, $\Delta H = 8$ Гс) (Рис 8).

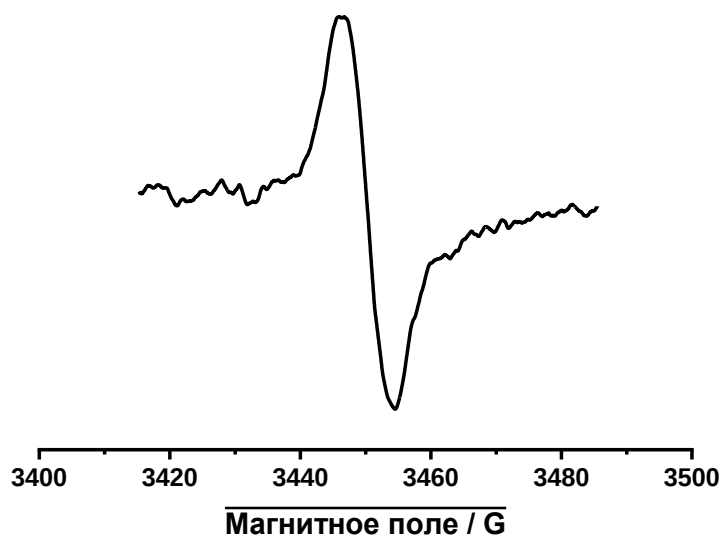


Рис. 8. ЭПР спектр катион-радикала акридина (**3a**) в ACN при 293 К.
 $g = 2.0024$, $dH = 8G$.

На основании электроаналитических данных и пошагового ЯМР-мониторинга был предложен механизм процесса (Схема 14)

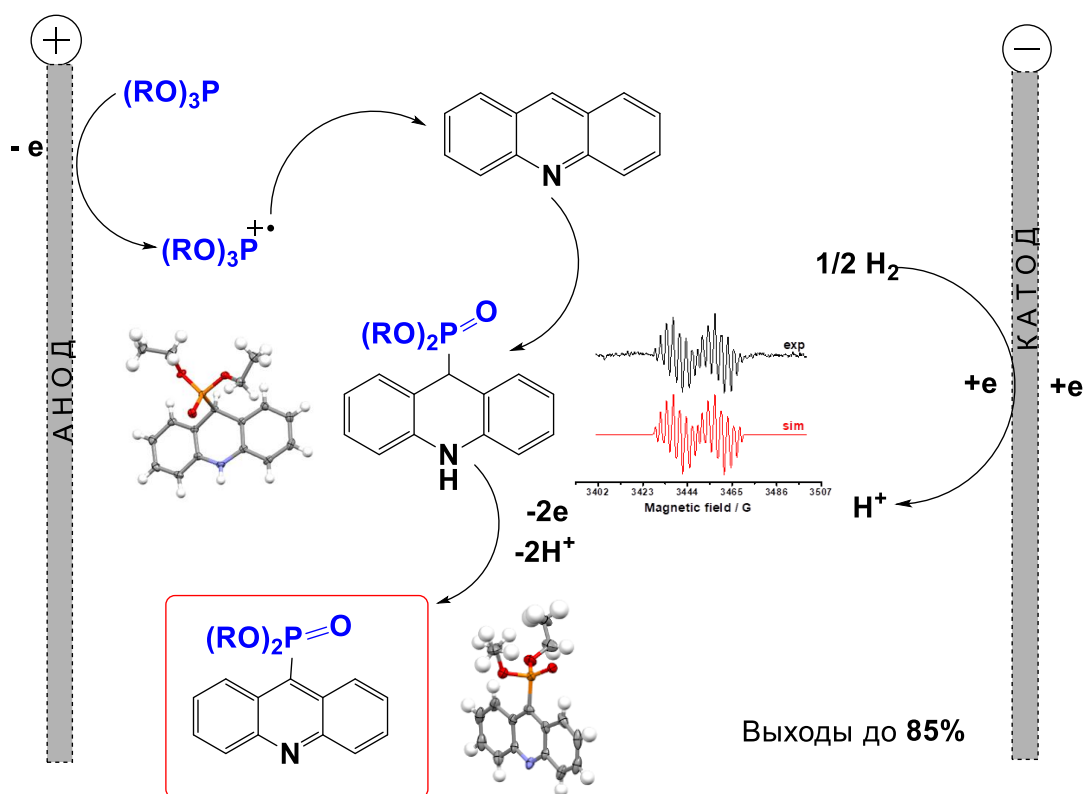


Схема 14. Предположительная схема электроокислительного сочетания C-H/ P-H между акридином и триалкилфосфитами.

Детальный анализ показывает, что в реакционной системе реализуются два конкурирующих пути электрохимической трансформации, преобладание, одного из которых определяется соотношением потенциалов окисления конкретного фосфорного и акридинового прекурсоров. В рамках первого возможного направления на аноде происходит первоначальное окисление триалкилфосфита с генерацией электрофильного фосфороцентрированного радикал-катиона $(RO)_3P^+$, который затем атакует молекулу нейтрального акридина с формированием промежуточного радикального σ -комплекса. Альтернативный маршрут реализуется в случае более легкого окисления гетероцикла, когда на аноде первично генерируется катион-радикал акридина, подвергающийся последующей нуклеофильной атаке нейтральной молекулой триалкилфосфита. Независимо от того, какой из путей доминирует на начальном этапе, оба маршрута ведут к формированию ключевых интермедиатов — фосфониевых солей акридина и монофосфорилированных дигидропроизводных (-Н аддуктов).

На завершающей стадии электролиза данные интермедиаты подвергаются дальнейшему электрохимическому доокислению. Этот процесс сопровождается элиминированием протона и отщеплением алкильного фрагмента от фосфорильной группы, что в конечном счете приводит к восстановлению ароматической структуры гетероцикла и формированию целевого монофосфоната.

Мониторинг состава реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР ^{31}P показал, что в ходе совместного электролиза, наряду с сигналами монофосфорилированного продукта ($\delta_p = 15.5$ м.д.) и промежуточного дигидроаддукта ($\delta_p = 25.1$ м.д.), образуется минорный синглетный сигнал при $\delta_p = 17$ м.д. Увеличение доли фосфорилирующего реагента (соотношение акридин:фосфит 1:2 и более) приводило к заметному росту интенсивности этого сигнала. Хроматографическое разделение смеси позволило выделить данный продукт в чистом виде. Его спектральный анализ показал, что он представляет собой продукт бисфосфорилирования — геминальный дигидроакридин-бисфосфонат, содержащий две диалкоксифосфорильные группы у C(9)-атома углерода (Схема 15).

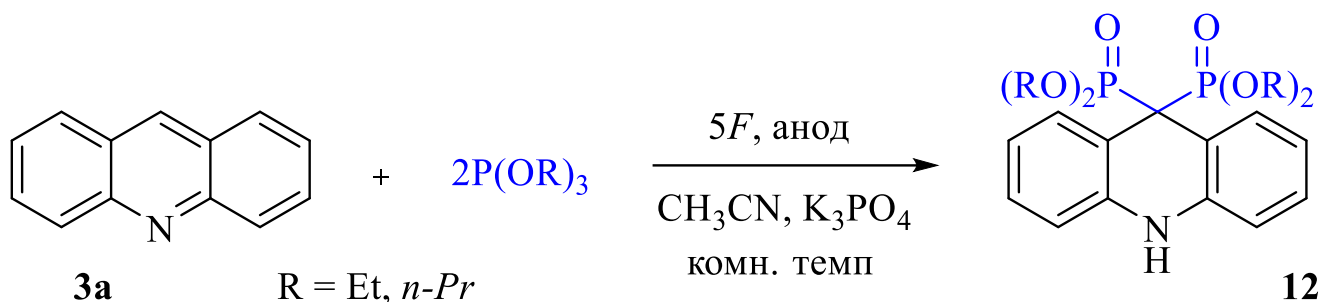


Схема 15. Взаимодействие акридина с кратным избытком фосфорного агента в электроокислительных условиях, ведущее к образованию геминального – бис аддукта.

Обнаружение принципиальной возможности формирования уникального C(sp²)–P–P фрагмента в столь мягких условиях послужило отправной точкой для разработки целенаправленного, селективного метода управляемого синтеза геминальных бисфосфонатов.

2.4.3. Термодинамические ограничения прямого электролиза

Стремление повысить выход обнаруженного геминального бис-аддукта за счет простого увеличения избытка фосфита в условиях прямого электролиза не привело к желаемым результатам. Препаративные выходы бисфосфонатов оставались на умеренном уровне (около 46–51%), а процесс сопровождался сильным засмолением реакционной массы (Схема 16).

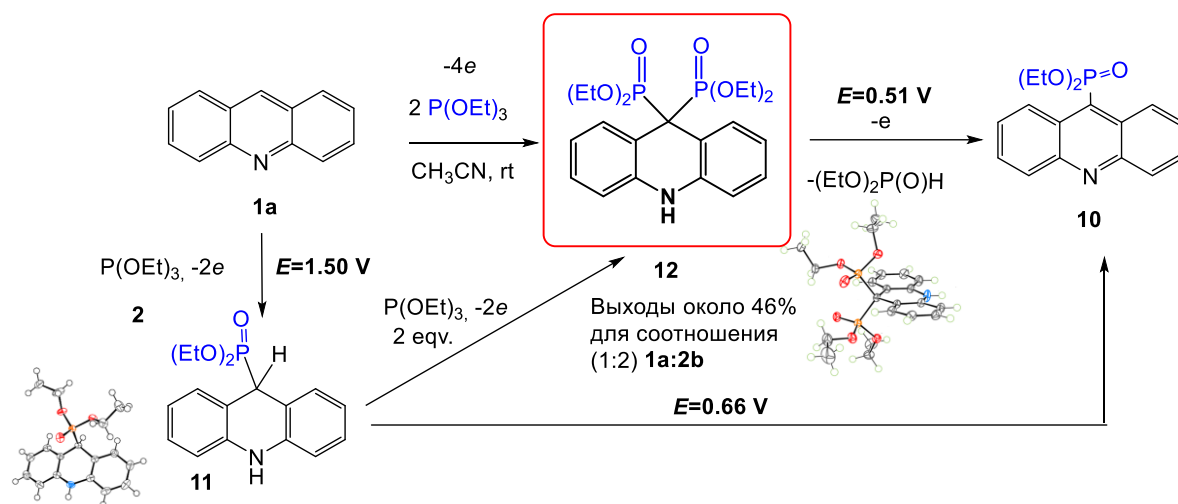


Схема 16. Электрохимическое фосфорилирование акридина с двукратным избытком фосфитов, приводящий к образованию геминального бисфосфоната с умеренным выходом.

Ключевая фундаментальная проблема прямого совместного электролиза заключалась в крайне неблагоприятном термодинамическом соотношении потенциалов окисления компонентов реакционной смеси (Табл. 6).

Табл. 6. ЦВА окислительные потенциалы прекурсоров и диалкилдифосфонатов в CH_3CN . Рабочий электрод – СУ, скорость развертки потенциала 100 мВ с^{-1} , электрод сравнения Ag/AgNO_3 .

n/n	№ соединения	$E_p, \text{ V}$	$I, \text{ mA}$	R	№ соединения	$E_p, \text{ V}$	$I, \text{ mA}$
	$\text{R}'=\text{H} \text{ (11a-e)}$ $\text{R}'=\text{CH}_3 \text{ (11f-h)}$ $\text{R}'=\text{H} \text{ (12a-e)}$ $\text{R}'=\text{CH}_3 \text{ (12f-h)}$						
1	11a	0.66	0.1	Me	12a	0.64	0.08
2	11b	0.79	0.13	Et	12b	0.64	0.08
3	11c	0.77	0.08	n-Pr	12c	0.68	0.09
4	11d	0.70	0.11	i-Pr	12d	0.64	0.08

5	11e	0.78	0.09	Ph	-	-	-
6	-	-	-	Ph, Et	12e	0.71	0.07
7	11f	0.73	0.1	CH ₃ , NCH ₃	12f	0.74	0.09
8	11g	0.69	0.09	Et, NCH ₃	12g	0.65	0.09
9	11h	0.70	0.1	i-Pr, NCH ₃	12h	0.65	0.09
10				Et	11k	2.13	0.1
11	3a	1.42	0.11	-	-	-	-
12	3b	0.57	0.07	-	-	-	-
13	3c	0.57	0.09	-	-	-	-
14	10i	1.23	0.10	-	-	-	-

Как наглядно демонстрируют данные циклической вольтамперометрии, первично образующийся монофосфорилированный -Н интермедиат **11b** окисляется при потенциале $E_p = 0.79$ В (отн. $Ag/AgNO_3$). В свою очередь, целевой геминальный бисфосфонат **12b** окисляется при еще более низком потенциале ($E_p \approx 0.64$ В).

Поскольку для активации исходного фосфорилирующего агента — триалкилфосфита — на рабочем электроде необходимо поддерживать высокий анодный потенциал (выше 1.50 В), образующиеся в ходе электролиза моно- и бисфосфонаты немедленно подвергаются электрохимической деградации (анодному переокислению). Получить целевые геминальные продукты с высокими выходами в таких неконтролируемых условиях окисления принципиально невозможно, что и объясняет накопление побочных продуктов смолообразования.

2.4.4. Редокс-медиаторный катализ: управляемый синтез геминальных бисфосфонатов

Для решения проблемы переокисления и создания селективного (управляемого) процесса была применена концепция гомогенного редокс-медиаторного катализа. Суть подхода заключается во введении в электролит агента, который будет окисляться легче всех прочих участников реакции, и самое главное — при потенциале более низком, чем потенциал окисления целевых бисфосфонатов.

В качестве идеального медиатора в данной системе выступил ферроцен (Fc , 10 мол. %). Ферроцен характеризуется высокой электрохимической обратимостью и окисляется на аноде при низком потенциале. Генерируемый катион ферроценения (Fc^+) выступает в роли мягкого гомогенного окислителя. Он селективно отрывает электрон от молекулы триалкилфосфита, генерируя активный фосфорцентрированный катион-радикал $(RO)_3P^+$, восстанавливаясь при этом обратно в ферроцен.

Использование медиатора позволяет зафиксировать рабочий потенциал электрода на уровне 0 В. В таких условиях целевые бисфосфонаты, требующие для окисления ≈ 0.64 В, остаются стабильными. Перенос электрона от продукта к ферроцению невыгоден, поэтому бисфосфонаты полностью защищены от переокисления и деградации.

Проведение совместного электролиза акридина и триалкилфосфитов (в соотношении 1:2) в присутствии ферроцена позволило существенно поднять выходы целевых продуктов. (Схема 17)

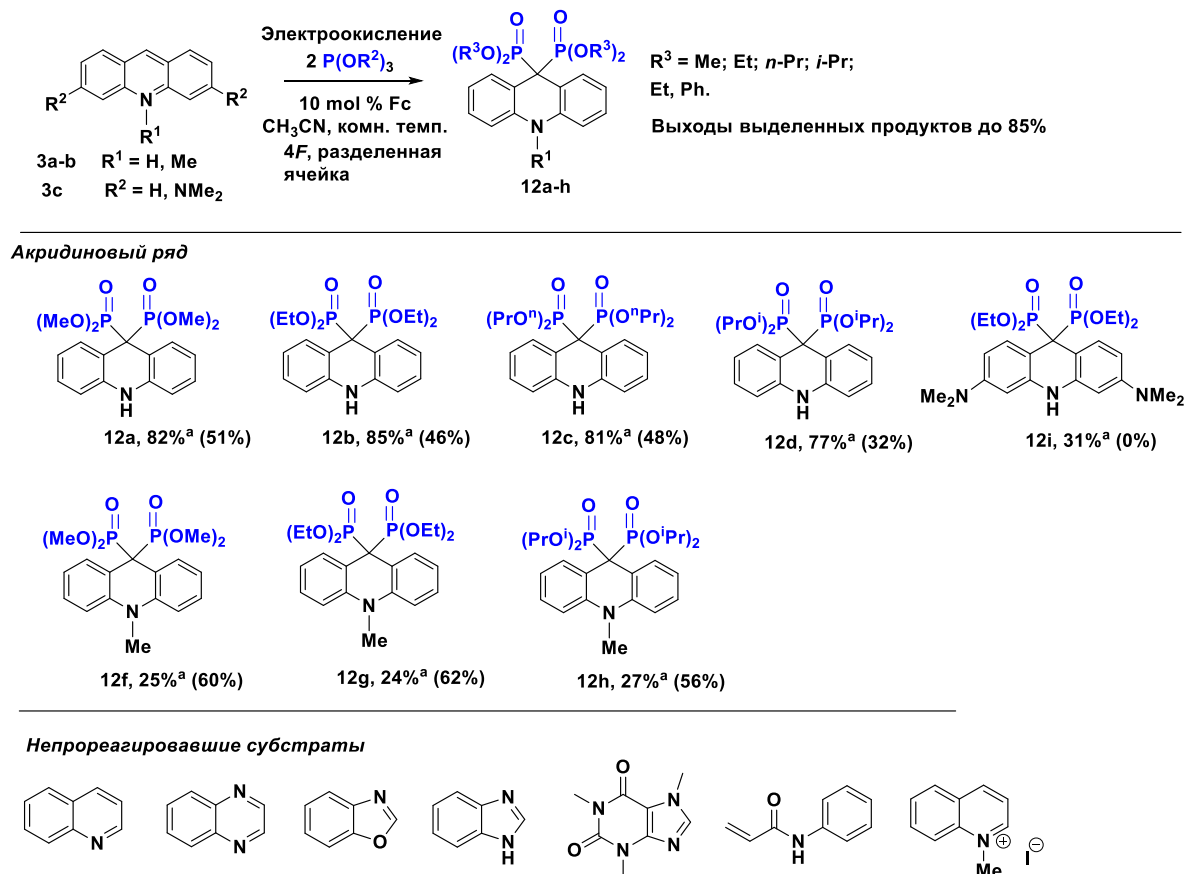


Схема 17. Совместный электролиз акридина и триэтилфосфита в присутствии ферроцена, выбранного в качестве катализатора, приводящий к образованию геминальных бис-фосфонатов.

Реакция протекала со 100% конверсией исходных реагентов, обеспечивая селективное образование геминальных дигидроакридин-9,9-диилбисфосфонатов **12**. В ходе исследования была синтезирована репрезентативная библиотека из 10 новых соединений, что подтверждает высокую универсальность разработанного подхода (Табл. 7)

Табл. 7. Таблица выходов бисфосфорилированных продуктов в ходе совместного электролиза исходных субстратов: а) – при пропускании 4F электричества, б)- при пропускании 2F электричества, а - при использовании ферроцена в качестве гомогенного медиатора.*

№	R (при фосфите 2)	Дифосфорилированный акридин	Выход, % по изолированным продуктам. а/б/а*
1	Me	12a	51/58/82*
2	Et	12b	46/54/85*
3	n-Pr	12c	48/52/81*
4	i-Pr	12d	32/50/77*
5	Et, Ph	12e	-/30/-
6	Me	12f	60/62/25*
7	Et	12g	62/58/24*
8	i-Pr	12h	56/59/27*
9	Et	12i	0/20/31*

Метод продемонстрировал толерантность к размеру алкильного заместителя: с высокими препаративными выходами (от 77% до 85%) были получены бисфосфонаты, содержащие метильные (**12a**), этильные (**12b**) и изопропильные (**12d**) группы.

Геминальное строение синтезированных соединений (расположение двух фосфонатных групп у C(9)-атома акриданового цикла) было доказано методами спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P) и рентгеноструктурным анализом (Рис. 9).

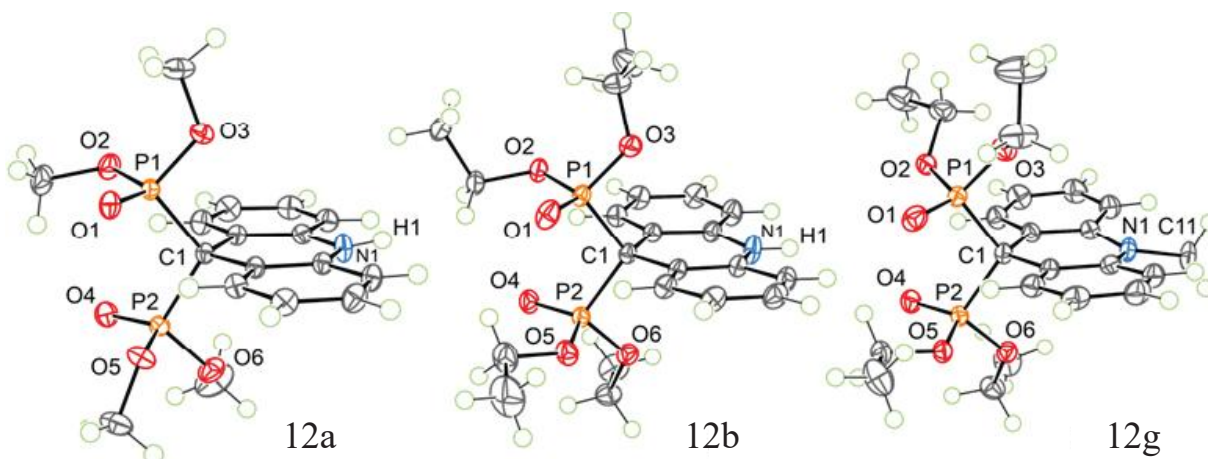


Рис. 9. Структуры бисфосфрных геминальных акридинов подтвержденные PCA.

Важным преимуществом метода стала его простая масштабируемость: проведение электролиза с увеличенной загрузкой (10 ммоль акридина) позволило получить 3.68 г целевого бисфосфоната с сохранением высокого препаративного выхода (81%).

Мягкие условия ферроцен-медиаторного протокола позволили успешно дифосфорилировать и другие сложные гетероароматические системы, функционализация которых ранее считалась труднодостижимой из-за их крайне низких потенциалов окисления. Так, впервые было получено геминальное дифосфорное производное широко применяемого флуоресцентного красителя — акридинового оранжевого (продукт **12i**, выход 31%). Получение этого соединения открывает прямой путь к созданию новых люминесцентных и фотокаталитических материалов с заданными свойствами.

Особый фундаментальный интерес представило поведение солей N-метилакридиния (**3b**). Установлено, что в отличие от незамещенного акридина, добавление ферроцена к этой системе снижало выход целевого продукта. Было доказано, что для данного субстрата процесс наиболее эффективно протекает в условиях прямого электролиза (выход 62%). Это явление объясняется тем, что присутствующий в системе массивный йодид-анион (I^-) выступает в роли мощного эндогенного (внутреннего) редокс-медиатора. Окисляясь на аноде при низких потенциалах до молекулярного йода (или катиона I^+), он способен гомогенно переносить заряд на фосфит, выполняя каталитическую функцию, полностью аналогичную добавленному извне катиону ферроцена.

2.4.5. Электроаналитические исследования механизма гомогенного переноса электрона

Для подтверждения радикального механизма реакции и медиаторной роли ферроцена был использован комплекс электроаналитических методов, включая спектроскопию электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) *in situ* в электрохимической ячейке.

При электроокислении модельной системы «триэтилфосфит + ферроцен» в присутствии спиновой ловушки N-трет-бутил- α -фенилнитрона (PBN) при рабочем потенциале окисления медиатора (0 В) наблюдалась мгновенная генерация интенсивного сигнала ЭПР (Рис. 10).

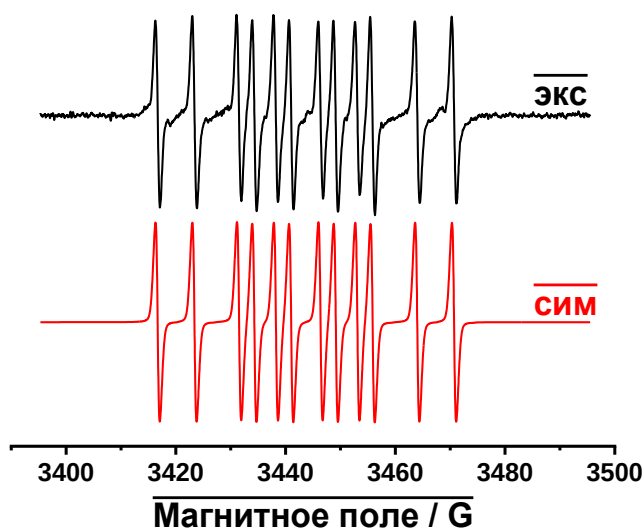


Рис. 10. ЭПР спектр смеси $Fc + (EtO)_3P$ (**2b**) + PBN в процессе электролиза в ACN, записанный при 293 K с симуляцией. $g = 2.0057$, $a_N = 14.8G$, $a_P = 17.6G$, $a_H = 6.7G$, $a_H = 0.5G$

Анализ параметров мультиплета ($g = 2.0057$, $a_N = 14.8$ Гс, $a_P = 17.6$ Гс, $a_H = 6.7$ Гс) стал доказательством захвата ловушкой электрофильного фосфороцентрированного радикала. Поскольку прямой электролиз самого фосфита при таком низком потенциале исключен, данный эксперимент

однозначно доказывает, что катион ферроцена гомогенно окисляет молекулу фосфита до радикал-катиона $(RO)_3P^{+\cdot}$ в объеме раствора.

Кроме того, электроокисление растворов уже выделенных чистых геминальных бисфосфонатов **12** в резонаторе ЭПР-спектрометра приводило к появлению стабильного парамагнитного интермедиата, проявляющегося в виде одиночной изотропной линии (Рис. 11).

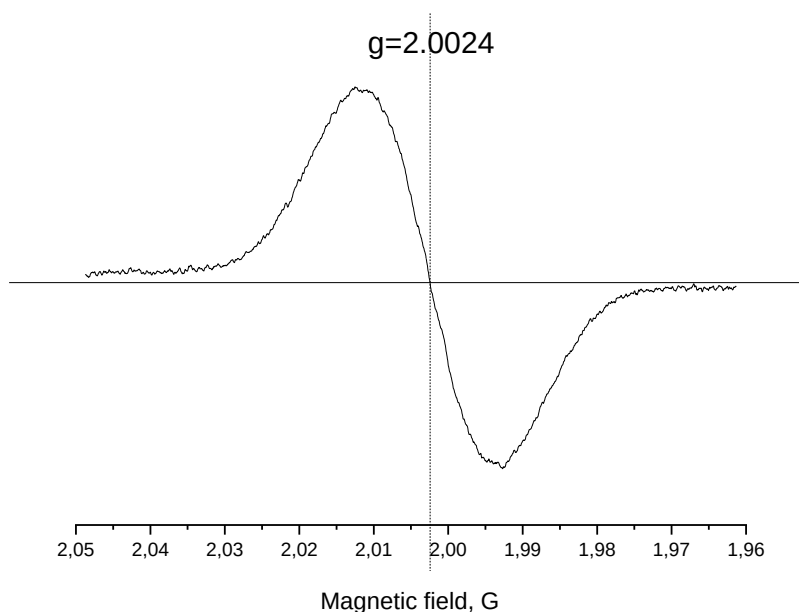


Рис. 11. ЭПР спектр бисфосфорилированного дигидроакридина (**12g**) в процессе окисления в ACN, $g = 2.0024$.

Значение g -фактора ($g = 2.0024$) и ширина линии характерны для С-радикал-катионов. Таким образом, в отличие от монофосфонатов, окисляющихся с необратимой фрагментацией, бисфосфорилированный геминальный фрагмент способен переносить потерю электрона, образуя долгоживущие парамагнитные частицы с сохранением связи Р–С. Важным практическим следствием этой стабилизации является исключительная устойчивость синтезированных бисфосфорилированных дигидроакридинов: установлено, что они способны храниться на воздухе в течение длительного времени без разложения (признаки образования побочного биакридина

наблюдались лишь спустя шесть месяцев хранения на свету).

На основании всей совокупности электроаналитических данных был предложен детальный постадийный механизм управляемого синтеза геминальных бисфосфонатов (Схема 18).

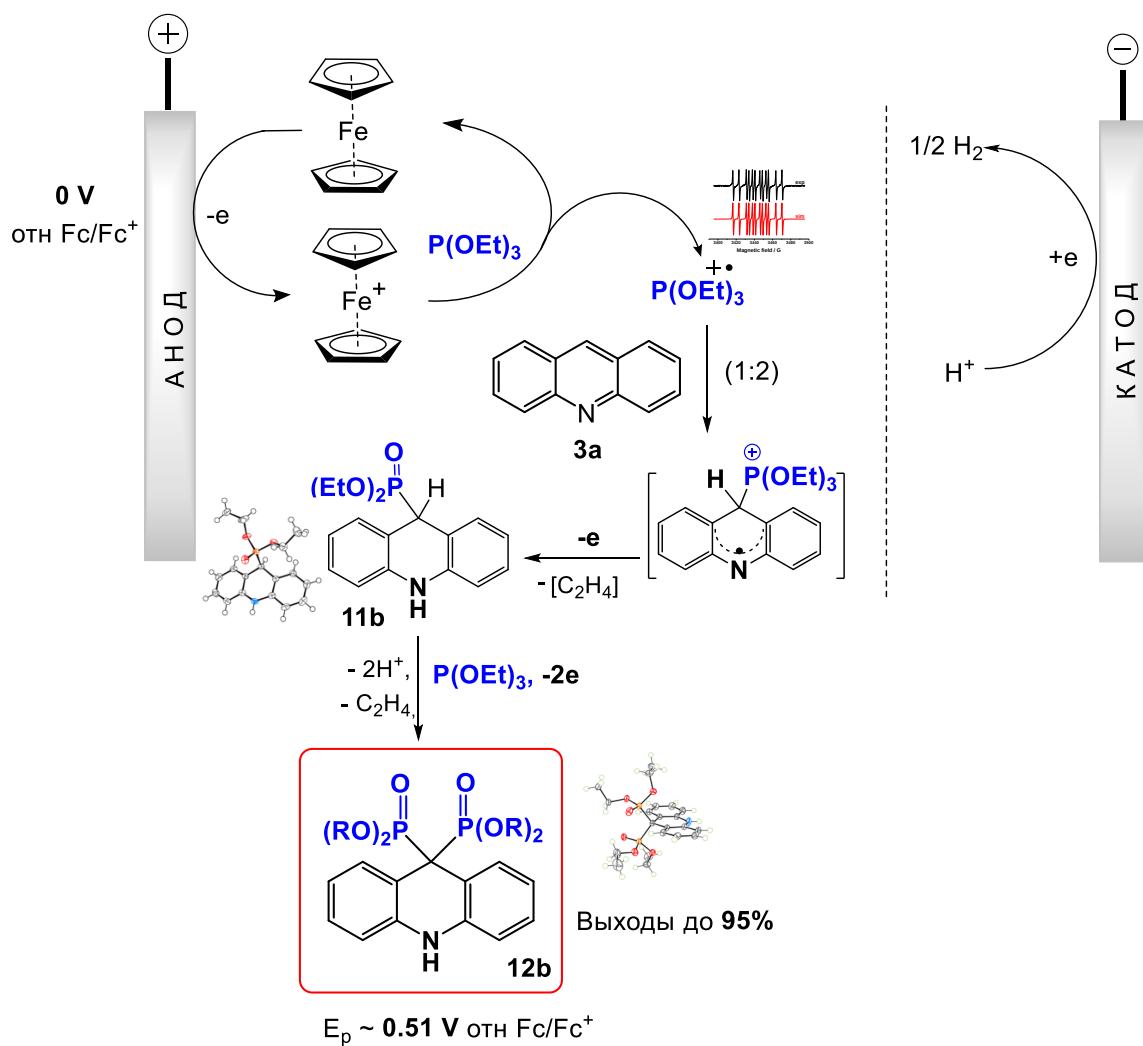


Схема 18. Предположительный постадийная схема электроокислительной реакции между акридином, соответствующими триалкилфосфитами и ферроценом в качестве гомогенного медиатора.

Каталитический цикл инициируется электрохимическим окислением ферроцена на аноде, за которым следует гомогенный перенос электрона от триалкилфосфита к катиону ферроценения. Образовавшийся электрофильный радикал-катион $(RO)_3P^{+•}$ атакует C(9)-положение гетероцикла с

формированием радикального σ -комплекса. Ключевой особенностью дальнейших превращений, обеспечивающей синхронное протекание процесса в столь мягких условиях, является механизм протон-связанного переноса электрона (РСЕТ). В рамках этого маршрута отрыв протона основанием (K_3PO_4) протекает синхронно со вторым актом гомогенного окисления интермедиата медиатором. В результате формируется нейтральный монофосфорилированный продукт, который, благодаря своей высокой реакционной способности, немедленно подвергается повторному аналогичному медиаторно-радикальному каскаду по оставшейся свободной связи C(9)–H. Этот последовательный двухстадийный процесс в итоге приводит к высокоселективному образованию уникального геминального P–C–P фрагмента. Предложенный нами метод открывает возможности для атом-экономного конструирования новых классов геминальных дифосфорных соединений.

Подводя итог исследованию реакций прямой C(sp²)–H функционализации гетероароматических систем, целесообразно провести сравнение двух разработанных нами электрохимических подходов: прямого электролиза и гомогенного редокс-медиаторного катализа (Табл. 8).

Таблица 8. Сравнительная характеристика разработанных электрохимических подходов к фосфорилированию гетероароматических систем.

	Прямой электролиз	Гомогенный редокс-медиаторный катализ
Каталитическая система	Отсутствует (только e^-)	Ферроцен (10 мол. %) или эндогенный I^- , e^-
Рабочий потенциал	Высокий анодный (> 1.4 В)	(~ 0 В отн. Fc/Fc^+)
Преимущества	Отсутствие катализаторов и медиаторов, прямой доступ к ароматическим фосфонатам.	Селективный доступ к геминальным бис-аддуктам, мягкие условия.

Ограничения	Невозможность селективного бисфосфорилирования.	Необходимость использования добавки гомогенного медиатора.
Целевые продукты	Арилмонофосфонаты (10) и моно-аддукты дигидроакридина (11).	Геминальные бисфосфонаты дигидроакридина (12).
Средний выход	~80%	~80-85%

Прямой электролиз. Главным достоинством данного метода является его препаративная простота и отсутствие в необходимости использования переходных металлов или медиаторов. Электрический ток позволяет генерировать активные фосфороцентрированные радикал-катионы непосредственно из триалкилфосфитов. Метод обеспечивает атом-экономный доступ к монофосфорилированным производным — арилфосфонатам **10** и интермедиатам **11**. Основным недостатком является невозможность получения бисфосфорилированных аддуктов: образующиеся продукты окисляются легче исходных реагентов, что приводит к их дальнейшим превращениям в окисленный ароматический продукт.

Гомогенный редокс-медиаторный катализ в присутствии ферроцена. Данный подход решает главную проблему прямого электролиза. Фиксация рабочего потенциала на низком уровне с помощью медиатора позволяет защитить образующиеся продукты от дальнейшей ароматизации. Метод отличается высокой регио- и хемоселективностью, позволяя синтезировать геминальные бисфосфонаты **12** (с фрагментом P–C–P) в контролируемых условиях. К ограничениям можно отнести необходимость введения в систему гомогенного медиатора, однако этот недостаток нивелируется возможностью использования эндогенных редокс-активных противоионов (например, галогенидов) для соответствующих гетероароматических солей.

Таким образом, оба метода предоставляют гибкий электрохимический инструментарий для получения целевых структур: прямой электролиз

оптимален для направленного синтеза монофосфонатов, в то время как медиаторный катализ является эффективным решением для получения геминальных бисфосфонатов акридинового ряда.

Исследования, посвященные электрохимическому моно- и бисфосфорилированию акридинов, представлены в публикациях автора [73, 74, 75]

2.5.1. Фармакологический потенциал бисфосфиноксидов: оценка цитотоксичности in vitro

(Исследования, описанные в разделах 2.5.1. – 2.5.3 включительно выполнены сотрудниками лаб. микробиологии ИОФХ им А.Е. Арбузова. Оценка острой токсичности в разделе 2.5.4 выполнена сотрудником лаб. Нейрофизиологии Лениной О.А.)

Исторически фосфиноксиды редко применялись в медицинской химии. Однако их высокая гидролитическая и метаболическая стабильность, а также уникальная способность выступать в роли мощных акцепторов водородных связей, обусловили недавний прорыв в этой области. Примером служит одобрение FDA таргетного противоопухолевого препарата бригатиниб (ингибитор ALK) и успешные клинические испытания ридафоролимуса [76]. В связи с этим, синтезированный ряд оригинальных бис(дифенилфосфиноксидо)алканов был направлен на скрининг их биологической активности.

Цитотоксическая активность синтезированных соединений была изучена in vitro на репрезентативной панели опухолевых клеточных линий: М-HeLa (карцинома шейки матки), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), HuTu 80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки) и A-549 (карцинома

легкого). Для оценки селективности параллельно тестировались условно нормальные клетки — фибробласты легкого (WI38) и клетки печени (Chang Liver). В качестве препарата сравнения был выбран сорафениб — клинически применяемый мультикиназный ингибитор (табл. 9).

Табл. 9. Цитотоксичность соединений, IC_{50} и индексы селективности.

(ns – отсутствие селективности)

Тестовое соедине ние	Раковая линия клеток								Не раковая линия клеток	
	M-HeLa		MCF-7		HuTu 80		A-549		WI38	Chang liver
	IC_{50}	SI WI38/Ch.l	IC_{50}	SI WI38/Ch.l	IC_{50}	SI WI38/Ch.l	IC_{50}	SI WI38/Ch.l		
5a	4.6±0.3	1.7	8.7±0.7	ns	6.4±0.5	1.2	7.6±0.6	1.0	7.7±0.5	
5j	2.4±0.7	2.2/2.8	5.8±1.0	ns/1.8	4.3±0.3	1.2/1.6	5.7±1.5	ns/1.2	5.3±2.4	6.8±3.9
5c	2.6±0.4	1.7/2.1	7.9±1.2	ns	3.8±0.7	1.3/1.8	9.2±2.1	ns	4.7±0.3	6.1±0.7
5h	1.4±0.1	2.6/2.3	8.2±0.0	ns	1.8±0.4	2.1/1.5	11±1.4	ns	3.7±0.8	3.2±0.6
5g	1.5±0.9	1.9/3.0	4.9±0.8	ns	2.6±0.4	1.1/1.8	3.9±1.8	ns/1.2	2.8±0.7	4.7±0.9
5b	3.9±0.7	1.9/2.6	8.5±0.5	ns/1.2	6.2±0.8	1.2/1.6	11±2.0	ns	7.5±0.1	10.0±3.0
5d	3.7±0.7	1.9/3.0	8.8±0.3	ns/1.3	5.3±0.6	1.3/2.1	10.3±2.5	ns/1.1	7.0±0.5	11.0±4.5
5f	3.4±1.0	1.8/2.1	11.0±1.5	ns	4.5±0.1	1.3/1.6	10.3±1.5	ns	6.0±0.4	7.3±3.7
5e	2.2±0.2	1.9/2.8	8.3±0.2	ns	4.6±0.4	ns/1.3	7.0±2.7	ns	4.1±0.2	6.2±0.3
10d	>100	-	>100	-	>100	-	>100	-	>100	
12b	69.8±0.7		72.5±2.8		76.4±9.2		>100		77.1±5.4	
Сорафениб	35.6±2.8	ns/ns	14.3±1.2	1.2/1.5	5.0±0.4	3.4/4.2	22.3±1.7	ns/ns	17.1±1.4	21.7

Синтезированные в данной работе соединения продемонстрировали высокую антипролиферативную активность, особенно выраженную в отношении линии M-HeLa. Значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) для наиболее активных препаратов составили: **5h** — 1.4 мкМ, **5g** — 1.5 мкМ, **5e** — 2.2 мкМ, **5j** — 2.4 мкМ, **5d** — 3.7 мкМ. Эти показатели в 9–25 раз превосходят цитотоксичность коммерческого препарата «Сорафениб» (IC_{50} = 35.6 мкМ на той же линии). (Табл. 5)

Исследования фосфорилированных акридинов (моно- и бис-) показали, что эти соединения не проявили достаточно высокой активности для дальнейшей работы с ними при поиске перспективных цитостатических

агентов.

Ключевым требованием к современным химиотерапевтическим агентам является безопасность для здоровых клеток. Анализ индекса селективности ($SI = IC_{50}^{норма} / IC_{50}^{опухоль}$) показал, что соединения-лидеры **5d** и **5g** обладают умеренной селективностью ($SI \geq 3$) по отношению к клеткам карциномы в сравнении с нормальными клетками Chang Liver. Для сорафениба селективность в данной модели отсутствовала.

2.5.2. Исследование механизмов гибели клеток: апоптоз и митохондриальный окислительный стресс

Для понимания молекулярных механизмов, обеспечивающих высокую цитотоксичность синтезированных нами веществ, для соединений **5d** и **5g** совместной работы с лабораторией микробиологии ИОФХ им А.Е. Арбузова было проведено исследование инициации клеточной гибели.

Методом проточной цитометрии с двойным флуоресцентным окрашиванием (Annexin V-FITC / PI) было доказано, что инкубация клеток М-HeLa с препаратами вызывает дозозависимое увеличение популяции клеток в состоянии раннего апоптоза. Это свидетельствует о том, что препараты запускают физиологический каскад программируемой клеточной гибели, а не вызывают некротическое разрушение (Рис. 12).

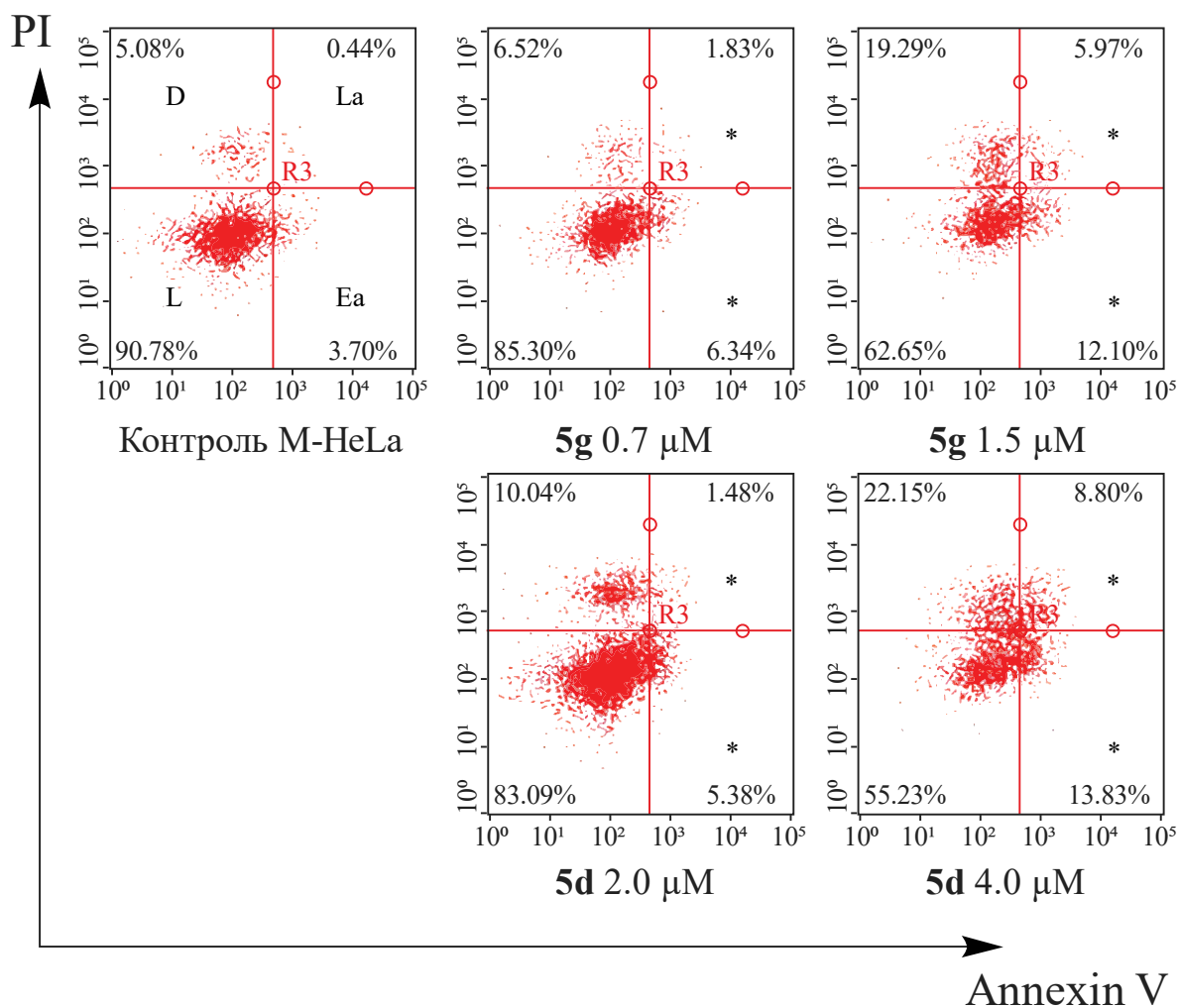


Рис. 12. Индукция апоптоза по данным проточной цитометрии.

Поскольку главными триггерами внутреннего пути апоптоза являются митохондрии, было оценено влияние соединений на трансмембранный митохондриальный потенциал ($\Delta\Psi_m$) с помощью потенциал-чувствительного зонда JC-1. Воздействие препаратов привело к резкой дозозависимой деполяризации митохондриальных мембран (рис. 13).

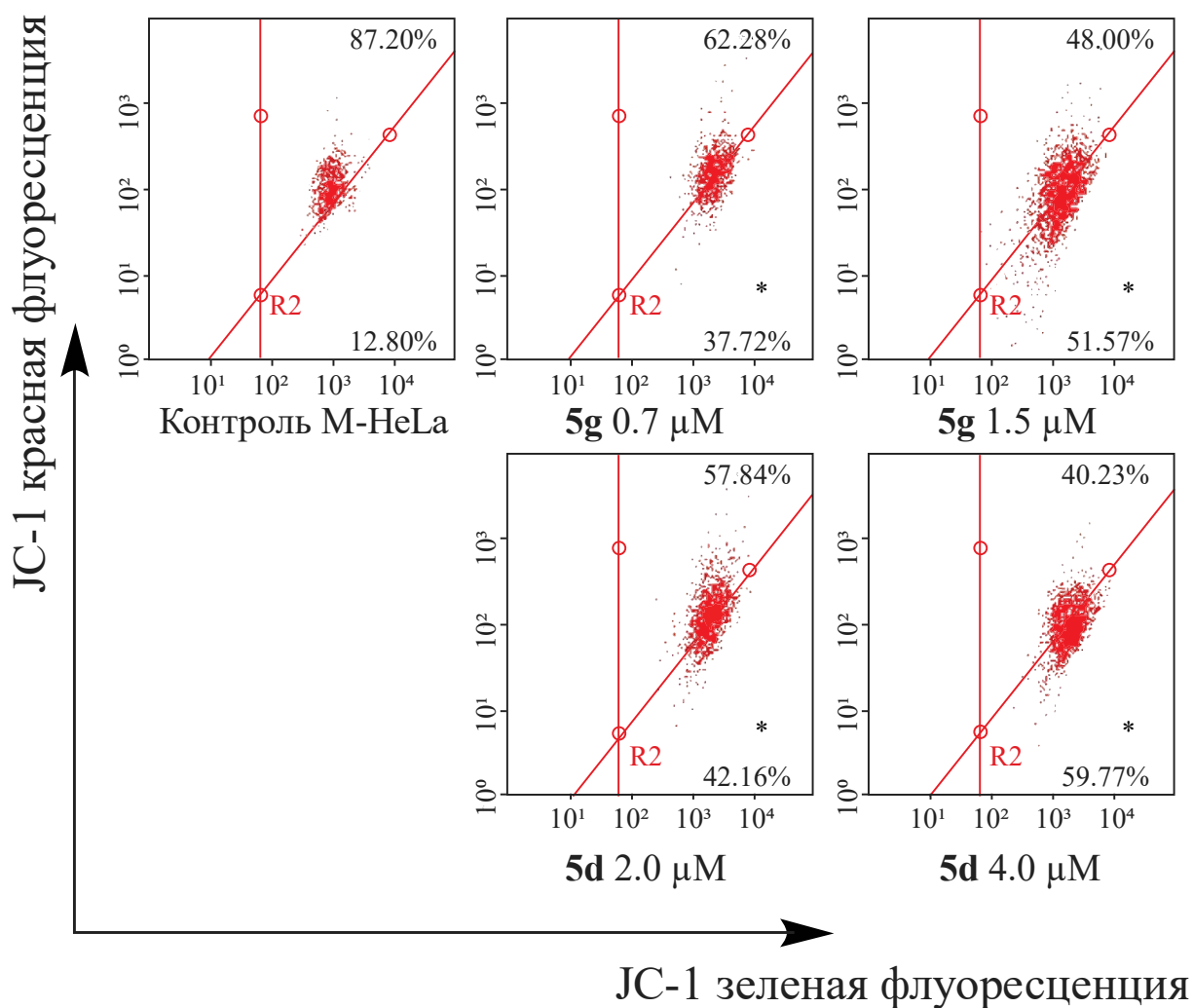


Рис. 13. Влияние тестируемых соединений – лидеров на митохондриальный потенциал.

Деполяризация митохондрий тесно связана с генерацией активных форм кислорода (АФК). Использование флуоресцентного маркера CellROX Deep Red подтвердило этот тезис: обработка клеток вызвала кратный рост продукции АФК. Особенно сильная проокислительная активность была зафиксирована для соединения **5d** (Рис. 14).

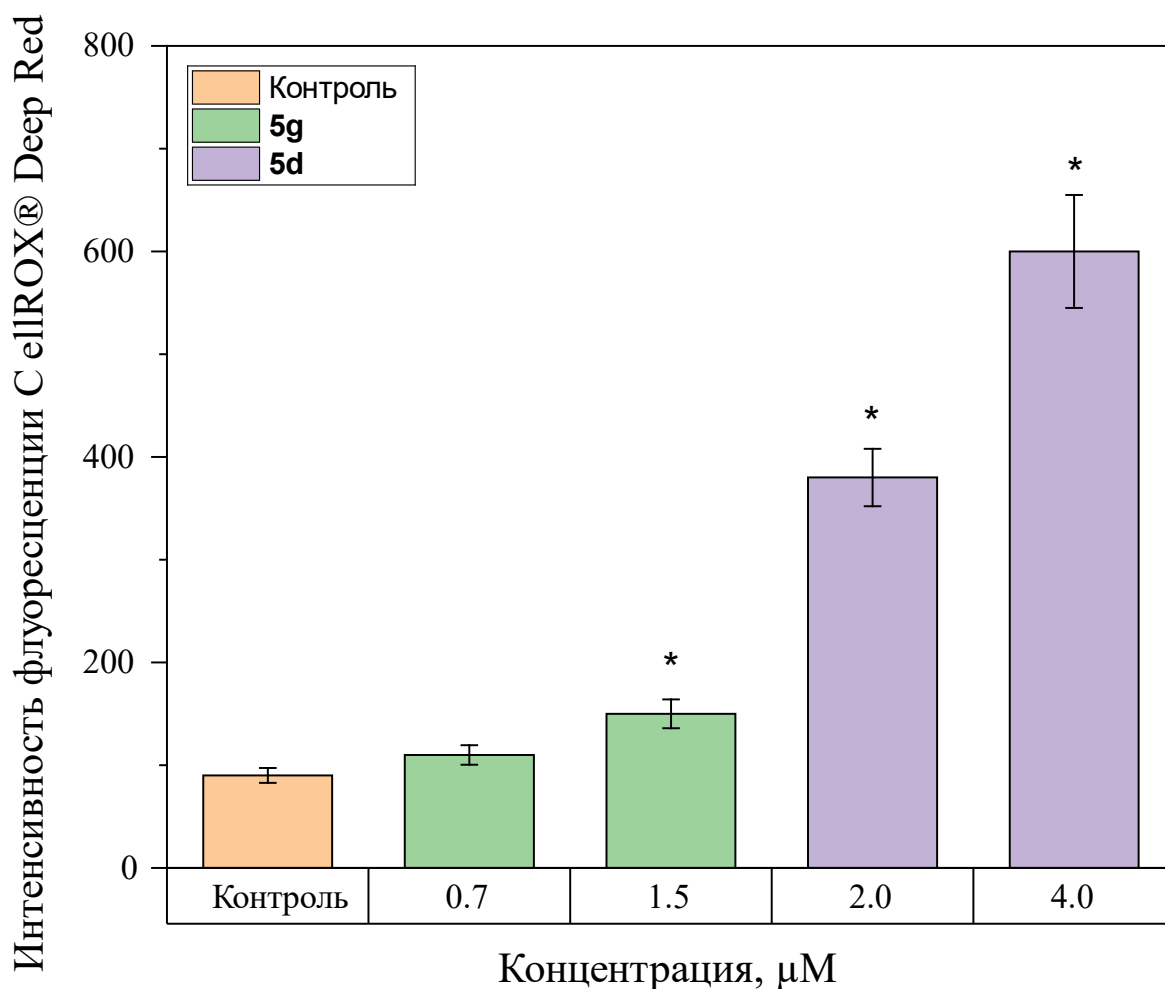


Рис. 14. Дозозависимая индукция АФК под действием тестируемых соединений.

Таким образом, развитие окислительного стресса и дисфункция митохондрий являются одними из ключевых составляющих цитотоксического действия исследуемых бисфосфиноксидов.

2.5.3. Мультитаргетный механизм: влияние на клеточный цикл, тубулин и киназы

Окислительное повреждение внутриклеточных структур неизбежно вызывает остановку клеточного цикла. Проточно-цитометрический анализ ДНК-профиля (окрашивание пропидий иодидом) выявил дозозависимую

остановку клеточного цикла в фазе G2/M при воздействии соединений **5d** и **5g** (Рис. 15).

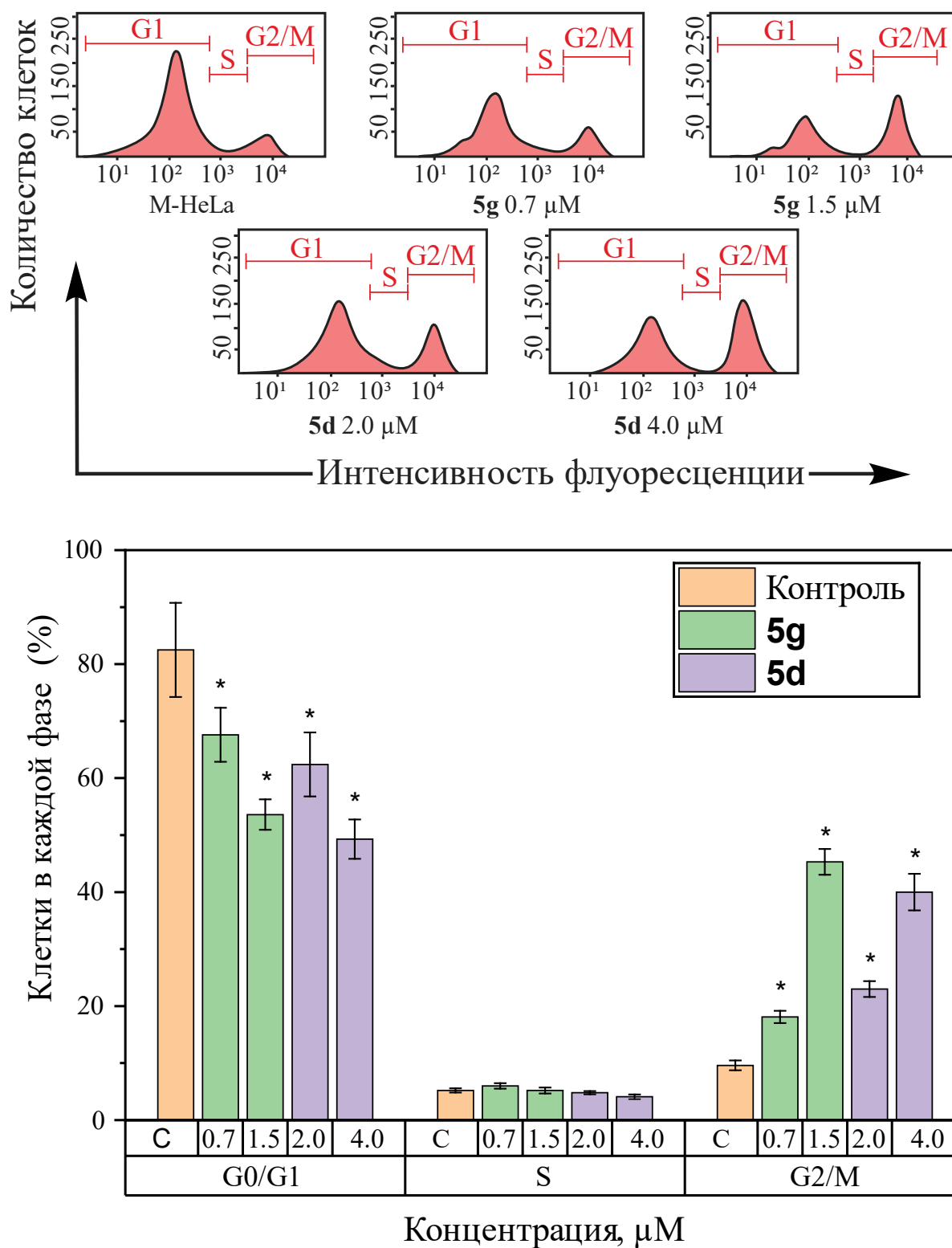


Рис. 15. Влияние тестируемых соединений на распределение клеток по фазам клеточного цикла.

Остановка клеточного цикла в фазе G2/M может быть вызвана несколькими молекулярными механизмами. Как правило, она является следствием активации систем репарации при повреждениях ДНК (p53-зависимый путь), деструкции митотического веретена (прямое антимитотическое действие) либо результатом ингибирования циклин-зависимых киназ, регулирующих прохождение контрольных точек. Для точной идентификации молекулярных мишеней был проведен количественный иммуноферментный анализ (ELISA) белков p53, TRPP и CDK2 на лизатах клеток, обработанных препаратом-лидером **5d** (Рис. 16).

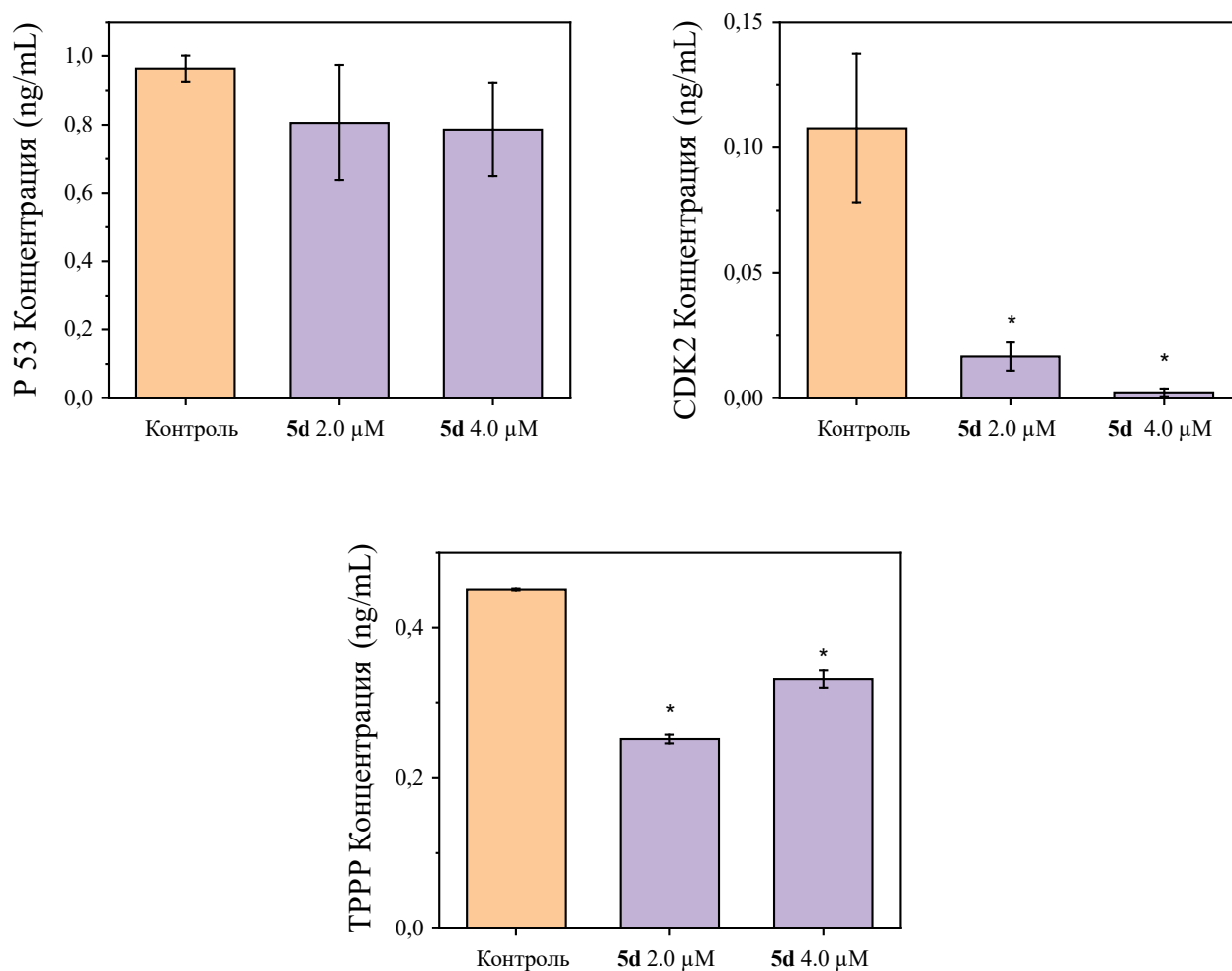


Рис. 16. Количественное определение белков CDK2, p53 и TRPP при летальной и полуметальной дозировках соединения – лидера **5d**.

В ходе проведенных экспериментов был выявлен профиль молекулярной активности соединения:

- р53-независимый апоптоз: Уровень онкосупрессора р53 в клетках остался неизменным по сравнению с контролем. Это означает, что исследуемое соединение не вызывает прямых двунитевых разрывов ДНК, активирующих этот белок. Способность убивать опухолевые клетки по р53-независимому пути — важное преимущество, поскольку около 50% клинических злокачественных новообразований несут мутации гена TP53, делающие их невосприимчивыми для классической химиотерапии.

- Деструкция митотического веретена (через TRPP): Зафиксировано снижение уровня белка TRPP (Tubulin Polymerization-Promoting Protein). В норме TRPP стабилизирует микротрубочки. Его деградация под действием соединения **5d** свидетельствует о деполимеризации тубулина и разрушении митотического веретена. Это активирует контрольную точку сборки веретена (SAC) и объясняет остановку клеточного цикла в фазе G2/M.

- Ингибирование CDK2: Препарат вызвал резкое падение концентрации циклин-зависимой киназы CDK2, что подтверждает его способность выступать в роли ингибитора киназной активности.

2.5.4. Оценка острой токсичности *in vivo*

Для подтверждения высокого терапевтического потенциала соединения-лидера **5d** в рамках совместных биологических испытаний были проведены исследования острой токсичности *in vivo* на мышах линии ICR (CD-1).

Препарат вводился животным внутрижелудочно. Установлено, что введение соединения в исключительно высокой дозе — 1300 мг/кг — не приводит к гибели животных. В течение всего периода наблюдения у мышей отсутствовали визуальные признаки острой интоксикации, сохранялась нормальная двигательная активность, восстанавливалось потребление пищи и

ВОДЫ.

Отсутствие летальности вплоть до доз > 1 г/кг свидетельствует о том, что препарат относится к классу малоопасных соединений. Такой благоприятный профиль безопасности в сочетании с высокой (микромольной) цитотоксичностью *in vitro*, доказанной в рамках междисциплинарного сотрудничества, и уникальным мультитаргетным (p53-независимым) механизмом действия делает полученные нами вицинальные бис(дифенилфосфиноксидо)алканы весьма перспективной платформой для последующей разработки инновационных противоопухолевых лекарственных средств.

Исследования, посвященные оценке биологической активности и острой токсичности синтезированных соединений, представлены в публикациях автора [67].

2.6. Исследование агрохимического потенциала: антибактериальная и фунгицидная активность синтезированных вицинальных дифосфорных соединений

(Исследования в разделе 2.6 – 2.6.2 выполнены сотрудниками лаб. переработки растительного сырья для экологически чистого агрохозяйства)

Поиск принципиально новых классов агрохимикатов является одной из приоритетных задач современной науки в связи с глобальной проблемой роста резистентности фитопатогенов к существующим препаратам (таким как триазолы и стробилурины) и ужесточением экологических стандартов [77, 78].

Особый интерес в дизайне новых средств защиты растений представляют бисфосфорильные производные. Наличие двух

фосфиноксидных групп ($P = O$) способно обеспечить прочное бидентатное связывание с активными центрами ферментов-мишеней фитопатогенов [79]. При этом введение двух объемных и липофильных дифенилфосфорильных фрагментов приводит к существенному снижению растворимости соединений в воде. Данный физико-химический параметр имеет решающее практическое значение: гидрофобность препятствует быстрому смыванию препарата с поверхности растений атмосферными осадками, обеспечивая пролонгированное защитное действие и снижая общую пестицидную нагрузку на агроценозы [80].

В связи с этим, в рамках продолжения междисциплинарных исследований совместно с профильными специалистами была проведена оценка антибактериальной и фунгицидной активности *in vitro* для репрезентативной выборки синтезированных нами 1,2-бис(дифенилфосфиноксидо)алканов. Для выявления структурно-активных закономерностей (SAR) были протестированы три ключевых соединения, отличающихся природой заместителей: **5a** (незамещенный 1-фенил-), **5d** (содержащий алкильную цепь — 1-фенилгексил-), и **5e** (галогензамещенный — 1-(2-фторфенил)-).

2.6.1. Оценка фунгицидной активности и влияние биодоступности

Фунгицидная активность синтезированных бисфосфиноксидов была исследована методом серийных микроразведений в бульоне по отношению к двум экономически значимым фитопатогенным грибам: *Alternaria alternata* и *Fusarium graminearum*. Активность оценивали по значениям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной фунгицидной концентрации (МФК). В качестве референсного препарата применялся коммерческий фунгицид тебуконазол.

В ходе исследований была выявлена критическая зависимость проявления фунгицидной активности от растворимости (биодоступности)

тестируемых веществ. При использовании в качестве растворителя 5%-ного водного этанола (имитирующего гидрофильную среду) ни одно из соединений не продемонстрировало активности (МИК > 2500 мкг/мл) (Табл. 6). Очевидно, что целевая липофильность соединений, необходимая для предотвращения смывания с листьев, в данном тесте *in vitro* сыграла роль лимитирующего фактора: препараты выпадали в осадок, не достигая эффективных концентраций на клеточных мишенях патогена.

Ситуация кардинально изменилась при повышении концентрации этанола в системе до 50%. В этих условиях, обеспечивающих гомогенность раствора и достаточную биодоступность, соединения **5d** и **5e** продемонстрировали выраженную фунгицидную активность против гриба *F. graminearum* (МИК = 312 мкг/мл) (Табл. 10)

Табл. 10. Фунгицидная активность соединений при разном соотношении этилового спирта в системе.

Тестовое соединение	<i>Fusarium graminearum</i>		<i>Alternaria alternata</i>	
	МИС, мкг/мл	MFC, мкг/мл	МИС, мкг/мл	MFC, мкг/мл
5a (5% EtOH)	>2500	-	>2500	-
5d (5% EtOH)	>2500	-	>2500	-
5e (5% EtOH)	>2500	-	>2500	-
5a (50% EtOH)	1250	1250	>2500	-
5d (50% EtOH)	312	625	1250	1250
5e (50% EtOH)	312	625	1250	1250
Тебуконазол	19	78	19	39
Этанол (50%)	2500	-	2500	-

Полученные результаты доказывают наличие фунгицидного потенциала у данного класса дифосфорных соединений. Однако для его практической реализации потребуется разработка специализированных препаративных

форм (формуляций, эмульсий), которые смогут обеспечить необходимую биодоступность активного компонента при сохранении его устойчивости к смыванию.

2.6.2. Антибактериальная активность и метаболические тесты

Значительно более высокие и практически значимые результаты были получены при оценке антибактериальной активности соединений. Тестирование проводилось против грамположительной бактерии *Clavibacter michiganensis* и грамотрицательной *Erwinia carotovora* (Табл. 7).

В отличие от фунгицидного действия, антибактериальная активность соединений проявлялась даже в среде с низким содержанием этанола (5%), что указывает на иные механизмы проникновения или связывания с клеточной стенкой бактерий. Положительные результаты продемонстрировало соединение **5d**, содержащее длинную алкильную цепь (бутильный заместитель при этановом фрагменте). Его ингибирующая концентрация (МИК) составила 78 мкг/мл против *C. michiganensis* и всего 19 мкг/мл против *E. Carotovora* (Табл. 11).

Табл. 11. Антибактериальная активность тестовых соединений относительно штаммов *Clavibacter michiganensis* и *Erwinia carotovora* spp.

Тестируемое соединение	<i>Clavibacter michiganensis</i>		<i>Erwinia carotovora</i> spp.	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
5a (5% EtOH)	>2500	-	>2500	-
5d (5% EtOH)	78	156	19	19
5e (5% EtOH)	312	625	156	156
5a (50% EtOH)	312	1250	78	78

5d (50% EtOH)	78	156	19	19
5e (50% EtOH)	312	312	78	78
Хлорамфеникол	19	39	312	625
Этанол (50%)	2500	-	2500	-

По антибактериальной активности против *E. carotovora* соединение **5d** в 16 раз превзошло коммерческий антибиотик сравнения — хлорамфеникол (МИК = 312 мкг/мл). Значительную активность продемонстрировало и фторзамещенное соединение **5e**, в то время как базовая структура **5a**, содержащая исключительно фенильный фрагмент при этановом мостике, оказалась наименее эффективной.

Достоверность полученных значений МИК была подтверждена колориметрическим тестом на метаболическую жизнеспособность клеток с использованием красителя резазурина. В лунках, где концентрация препаратов была ниже МИК, жизнеспособные бактерии восстанавливали резазурин, меняя цвет раствора с синего на розовый. В лунках с концентрациями, равными или превышающими МИК, раствор оставался синим, что демонстрирует подавление бактериального метаболизма синтезированными соединениями (*Рис. 17*).

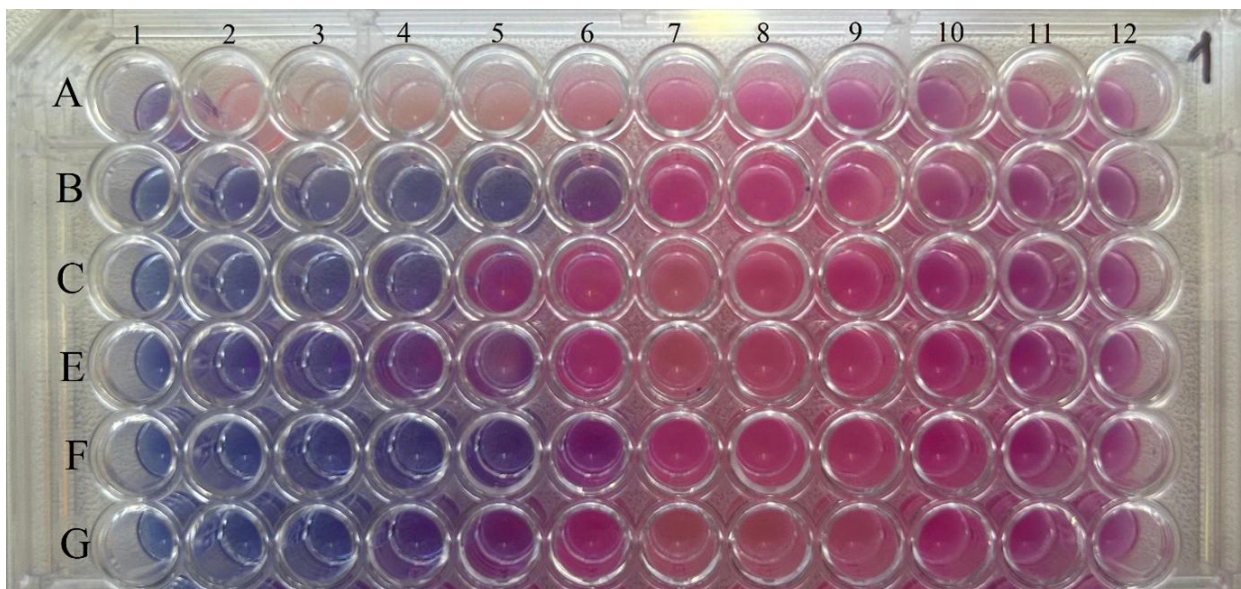


Рис. 17. Визуальный контроль ингибирования роста C. michiganensis резазуриновым тестом под действием тестируемых соединений.

Исследования, посвященные оценке фунгицидной и антибактериальной активности синтезированных соединений, представлены в публикациях автора [81].

2.6.3. Перспективы использования в агрохимии

Проведенный биологический скрининг *in vitro* выявил высокий агрохимический потенциал вицинальных бис(дифенилфосфиноксидо)алканов. Анализ структурно-активных закономерностей показал, что введение липофильного алкильного заместителя (соединение **5d**) является фактором усиления антибактериального действия (особенно в отношении грамотрицательных фитопатогенов). Высокая эффективность против возбудителей бактериозов растений (превосходящая действие стандартных антибиотиков), а также способность проявлять фунгицидную активность при условии надлежащей формуляции,

делают эти дифосфорные соединения перспективными прототипами для дальнейшей разработки инновационных, устойчивых к смыванию препаратов для защиты сельскохозяйственных культур.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Материалы и реагенты

В качестве исходных фосфорсодержащих реагентов использовали дифенилфосфиноксид ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$, 98%, MACKLIN и BLDPharm) и триалкилфосфиты (триметилфосфит, триэтилфосфит, три-н-пропилфосфит, триизопропилфосфит, трибутилфосфит, трифенилфосфит) с чистотой $\geq 98\%$ производства компании Merck. Смешанные амидофосфиты $(\text{Et}_2\text{N})_2\text{POEt}$ и $(\text{Et}_2\text{NP}(\text{OEt})_2$ (97%) приобретали у Sigma-Aldrich.

Ряд ненасыщенных углеводородов включал терминальные и внутренние алкины: фенилацетилен (98%, Sigma-Aldrich), м-толилацетилен (97%, Acros Organics), 1-октин (99%, Thermo Scientific), 1-пентин (99%, Thermo Scientific), 1-фенил-1-гексин (98%, MACKLIN), 1-гексин (97%, TCI), 4-октин (99%, Alfa Aesar), 1-этинил-2-фторбензол (97%, Acros Organics), 2-пентин (98%, Acros Organics), 1-фенил-1-бутин (99%, Sigma-Aldrich) и 3-гексин (99%, Acros Organics).

Гетероароматические субстраты и медиаторы: акридин (97%, Thermo Scientific), акридиновый оранжевый (98%, Sigma-Aldrich), ксантен (99%, Acros Organics) и ферроцен (98%, Sigma-Aldrich). Иодид N-метилакридиния синтезировали самостоятельно перемешиванием эквимольных количеств акридина и йодистого метила (99%, Sigma-Aldrich) в ацетонитриле.

Вспомогательные неорганические и органические реагенты: безводный фосфат калия K_3PO_4 (97%, Acros Organics), гидроксид калия и гидроксид натрия (99%, ХИММЕД), хлорид аммония (99%, Реахим), ацетат серебра и ацетат никеля(II) (98%, Sigma-Aldrich), 2,2'-бипиридин (99%, Acros Organics),

хлорид кобальта(II) гексагидрат, хлорид железа(III), хлорид меди(II) и поверхностно-активное вещество Triton X-100 приобретали у Sigma-Aldrich. Фосфат калия (K_3PO_4) непосредственно перед использованием прокаливали при температуре 150 °С в течение 6 часов для удаления следов влаги.

Фоновые электролиты: тетрафторборат тетрабутиламмония (Bu_4NBF_4) и тетрафторборат тетраэтиламмония (Et_4NBF_4) аналитической чистоты ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), хлорид тетраэтиламмония и тетрафторборат натрия (98%, Acros Organics).

Растворители: Ацетонитрил (CHROMASOLV Plus, $\geq 99.9\%$, Acros Organics) сушили и перегоняли над P_2O_5 , а затем над гидридом кальция (CaH_2 , 95%, Sigma-Aldrich) в атмосфере аргона. Диметилсульфоксид (ДМСО, $\geq 99.9\%$, ХИММЕД) и диметилформамид (ДМФА, $\geq 99.8\%$, ЭКОС-1) выдерживали над цеолитами 4 Å и перегоняли в вакууме. Хлороформ, этилацетат, гексан, метанол, этанол ($\geq 99.5\%$, ЭКОС-1) перегоняли перед использованием. Тетраэтилортосиликат (TEOS, 98%), гидроксид аммония (28-30%), н-гептанол (98%), циклогексан (99%) — Acros Organics. Хлороформ-*d* ($CDCl_3$, 99.8% отн. D, Sigma-Aldrich), ацетонитрил-*d*₃ (CD_3CN , 99.8% отн. D, Sigma-Aldrich), диметилсульфоксид-*d*₆ (ДМСО-*d*₆, 99.9% отн. D), ацетон-*d*₆ (CD_3COCD_3 , 99.9% отн. D), дейтерированная трифторуксусная кислота (CF_3COOD , 99.9% отн. D) и оксид дейтерия (D_2O , 99.9% отн. D) приобретали у Sigma-Aldrich.

Тетрафторбораты тетраэтиламмония (Et_4NBF_4) и тетрабутиламмония (Bu_4NBF_4) перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан и высушивали при 80 °С в вакууме. Тетрафторборат пиридиния ($PyHBF_4$) синтезировали взаимодействием пиридина с фтористоводородной кислотой на холоду, осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме.

Катализатор — комплекс кобальта $bpyCo(BF_4)_2$ — синтезировали по известной литературной методике [82]. Наногетерогенные катализаторы на основе пористых силикатных наночастиц ($Co^{III}(bpy)_3-SN_{50}$, $SN_{50}-Cu^{II}$, $SN_{120}-Cu^{II}$, $SN_{50}-Fe^{III}$, биметаллические композиты $Co^{III}(bpy)_3-SN_{50}-Cu^{II}$, $Co^{II}-SN_{50}-$

Cu^{II} , $\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}\text{-Fe}^{\text{III}}$) были предоставлены лабораторией физико-химии супрамолекулярных систем ИОФХ им. А.Е. Арбузова.

Реагенты и красители для биологических исследований: 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (MTT, $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), флуоресцентный конъюгат Annexin V-Alexa Fluor 647 (Sigma-Aldrich), пропидий йодид (PI, $\geq 94\%$, Sigma-Aldrich), липофильный катионный зонд JC-10 ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), флуорогенный краситель CellROX Deep Red (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific). Питательные среды DMEM и EMEM, а также эмбриональная телячья сыворотка (FBS, $\geq 99\%$) приобретались у компании Gibco (Thermo Fisher Scientific). Коммерческие наборы для количественного иммуноферментного анализа (ELISA) белков p53, CDK2 и TRPP1 приобретались у компании Abcam. В качестве препаратов сравнения использовались сорафениб ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), хлорамфеникол ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich) и тебуконазол ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich).

3.2. Приборы и оборудование

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на спектрометрах Bruker Avance-400 (399.93 МГц для ^1H , 100.60 МГц для ^{13}C , 162.00 МГц для ^{31}P), Bruker Avance-500 (500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C) и Bruker Avance-600 (600.10 МГц для ^1H , 150.90 МГц для ^{13}C , 243.00 МГц для ^{31}P) при комнатной температуре. Химические сдвиги на ядрах ^1H и ^{13}C приведены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворителей, на ядрах ^{31}P — относительно внешнего стандарта 85%-й H_3PO_4 (0 м.д.).

Масс-спектрометрический анализ с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) выполняли на Bruker AmazonX в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z от 70 до 3000. Напряжение на капилляре составляло -3500 В , скорость потока осушающего газа (азот) — 10 л/мин, температура десольватации — $250\text{ }^\circ\text{C}$. Подача образца осуществлялась

бинарным насосом Agilent 1260 в токе подвижной фазы метанол/вода (70:30 об.%) при скорости 0.2 мл/мин.

Электрохимические свойства исходных реагентов изучались методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Циклические вольтамперограммы регистрировали на потенциостате фирмы BASi Epsilon. Измерения проводили в термостатируемой при 25 °С трехэлектродной ячейке в атмосфере аргона. В качестве рабочего электрода использовали стационарный дисковый электрод из стеклоуглерода с площадью рабочей поверхности 8 мм². Электродом сравнения служила система Ag/AgNO₃ в ацетонитриле, вспомогательным электродом — платиновая проволока диаметром 1 мм и длиной 10 мм. Циклические вольтамперограммы соединений фиксировали в ацетонитриле при концентрации субстрата $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л на фоне 0.1 М раствора Bu₄NBF₄. Скорость линейной развертки потенциала составляла 100 мВ/с. Препаративные электролизы проводились с использованием источника постоянного тока Б5-49 в трехэлектродной ячейке в гальваностатическом или потенциостатическом режиме при постоянном контроле потенциала рабочего электрода с помощью вольтметра постоянного тока В7-27.

Спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) *in situ* регистрировали при 293 К; электрохимическую генерацию интермедиатов проводили непосредственно в резонаторе ЭПР-спектрометра Bruker EMXplus с использованием и без спиновой ловушки N-трет-бутил- α -фенилнитрона (PBN).

Рентгеноструктурный анализ (РСА) монокристаллов выполняли на дифрактометре Bruker D8 Quest с использованием режимов сканирования ω и φ . Обработка данных, интегрирование и коррекция поглощения проводились по программам APEX3, SAINT и SADABS. Структуры расшифрованы прямыми методами (SHELXT) и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 (SHELXL).

Проточно-цитометрические исследования проводили с использованием проточного цитометра Guava easyCyte (Merck, США). Оптическую плотность

в колориметрических тестах (МТТ) регистрировали на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия) при длине волны 540 нм.

Физико-химические измерения выполнены на оборудовании Федерального центра коллективного пользования «Спектро-аналитический центр» ФИЦ КазНЦ РАН (ИОФХ им. А.Е. Арбузова).

3.3 Квантово-химические расчеты

Термодинамически релевантные структурные ансамбли конформеров генерировали с помощью программы CREST. Вычисление свободных энергий частиц в растворе проводили в рамках протокола CENSO, предназначенного для оценки структурных ансамблей нежестких молекул. Оптимизацию геометрии выполняли с использованием композитного функционала плотности r2SCAN-3c в среде ДМСО с применением модели неявной сольватации DCOSMO-RS. Сольватационные вклады в свободную энергию (ΔG_{solv}) при 273.15 К и 313.15 К вычисляли методом COSMO-RS с параметризацией BP_TZVP_C30_1601.ctd. Термостатистические вклады оценивали путем расчета гессианов в одной точке (SPH) в рамках модифицированной модели жесткого ротатора-гармонического осциллятора (mRRHO) на полуэмпирическом уровне GFN2-xTB/ALPB. Итоговые значения свободных энергий рассчитывались как сумма: $\Delta G = \Delta E(\text{r2SCAN-3c}) + \Delta G_{\text{mRRHO}}(\text{GFN2-xTB/ALPB}) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{COSMO-RS})$.

3.4 МЕТОДИКИ ПРЕПАРАТИВНОГО СИНТЕЗА ФОС

3.4.1 Электрокаталитическое с–н/р–н кросс-сочетание терминальных ацетиленов в условиях гомогенного катализа

В ячейку, разделенную керамической пористой диафрагмой с величиной

пор 900 нм, помещали 0.50 ммоль дифенилфосфиноксида, 0.25 ммоль соответствующего терминального алкина, 0.05 ммоль катализатора $\text{bpyCo}(\text{BF}_4)_2$ и 0.1 М раствор Et_4NBF_4 в 20 мл растворителя (ацетонитрил или ДМФА). Анодная камера заполнялась фоновым электролитом. В качестве катода использовали платиновую пластину с площадью поверхности 20 см^2 , анода — платиновую пластину с поверхностью 4 см^2 . Электролиз проводили с использованием магнитной мешалки в гальваностатическом режиме при комнатной температуре. Процесс останавливали после пропускания 2 F или 3.5 F электричества в расчете на моль фосфорного реагента. По окончании процесса растворитель упаривали на роторном испарителе, сухой остаток промывали дистиллированной водой или экстрагировали этилацетатом и очищали хроматографически (гексан/этилацетат 60/40).

3.4.2 Электрокаталитическое с–н/р–н кросс-сочетание в присутствии гетерогенных нанокатализаторов

В разделенную керамической порой ячейку вносили 0.50 ммоль дифенилфосфиноксида, 0.25 ммоль терминального алкина и 0.1 М Et_4NBF_4 в 20 мл ацетонитрила или ДМФА. В полученную смесь добавляли навеску гетерогенного нанокатализатора ($\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}$, $\text{SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$, $\text{SN}_{120}\text{-Cu}^{\text{II}}$, $\text{SN}_{50}\text{-Fe}^{\text{III}}$, $\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$, $\text{Co}^{\text{II}}\text{-SN}_{50}\text{-Cu}^{\text{II}}$, $\text{Co}^{\text{III}}(\text{bpy})_3\text{-SN}_{50}\text{-Fe}^{\text{III}}$). Электролиз проводили при комнатной температуре при интенсивном перемешивании в гальваностатическом режиме (сила тока 26 мА/ч) до пропускания 2 F (монофосфорилирование) или 3.5 F (дифосфорилирование). По окончании реакции наночастицы отделяли от реакционной смеси центрифугированием (10000 об/мин) в хлороформе. Растворитель упаривали в вакууме, целевой продукт промывали водой и диэтиловым эфиром.

3.4.3 Химический синтез бис(дифенилфосфорил)алканов в суперосновной среде

Синтез вицинальных α, β -бис(дифенилфосфорил)алканов: В колбу помещали 0.50 ммоль (2 экв.) дифенилфосфиноксида в 10 мл безводного ДМСО. При интенсивном перемешивании по каплям добавляли 4 мл 50%-го водного раствора КОН. Смесь охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут, после чего вводили раствор 0.25 ммоль (1 экв.) алкина в 2 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживали без перемешивания (на ледяной бане с последующим повышением температуры до комнатной) в течение 8 часов. Колбу повторно охлаждали до 0 °С, и порционно (по 2 мл каждые 3 минуты) приливали 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой (3×20 мл), холодным этилацетатом и высушивали в вакууме.

Синтез геминальных β, β -бис(дифенилфосфорил)алканов: Синтез проводили аналогично кинетическому контролю, однако после введения раствора алкина реакционную массу нагревали при перемешивании на масляной бане при 60 °С в течение 2 часов (до исчезновения сигналов вицинального аддукта в спектре ЯМР ^{31}P). Выделение проводили по аналогичной схеме с добавлением NH_4Cl при охлаждении.

3.4.4. Электрохимическое монофосфорилирование акридина

В анодное пространство электрохимической ячейки, разделенной керамической мембраной, помещали 1 ммоль акридина, 1.3 ммоль триалкилфосфита и 5 ммоль K_3PO_4 в 20 мл ацетонитрила. Анодом служил платиновый цилиндр. В катодное пространство помещали платиновый катод и насыщенный раствор RuHBF_4 в ацетонитриле. Анодом служил платиновый цилиндр. Электролиз вели при комнатной температуре в атмосфере аргона в гальваностатическом режиме (ток 60 мА, плотность тока 3 мА cm^{-2}) до

пропускания 3 F для получения ароматического монофосфорилированного акридина. По окончании процесса растворитель удаляли ротормом испарителе, промывали хлороформом и очищали колоночной хроматографией (элюент — гексан/этилацетат).

При пропускании 1 F или 2 F выделяли промежуточные 9-фосфонато-10-гидроакридань. В этом случае реакционную смесь промывали эфиром, выпавший осадок отфильтровывали.

3.4.5. Редокс-медиаторный электросинтез геминальных бисфосфонатов

В разделенную электрохимическую ячейку с керамической мембраной (анодная часть) вносили 1 ммоль гетероароматического субстрата (акридина или акридинового оранжевого), 2.3 ммоль соответствующего триалкилфосфита, 5 ммоль безводного K_3PO_4 и 0.1 ммоль (10 мол. %) ферроцена в качестве гомогенного редокс-медиатора в 20 мл ацетонитрила. Катодное пространство было заполнено MeCN и $PuHBF_4$. Электролиз проводили на платиновых электродах в гальваностатическом режиме при силе тока 60 мА/ч при комнатной температуре в токе аргона до пропускания 4 F на ммоль гетероцикла. Растворитель удаляли в вакууме, бисфосфорилированные продукты были очищены колоночной хроматографией (гексан-этилацетат). В случае использования иодида N-метилакридиния электролиз проводили в аналогичных условиях в отсутствие ферроцена за счет каталитического действия эндогенного иодид-иона.

3.5. БИОЛОГИЧЕСКИЕ И АГРОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка биологической активности тестируемых соединений выполнялась in vitro на сертифицированных клеточных линиях. Опухолевые клетки M-HeLa (клон 11, эпителиоидная карцинома шейки матки), HuTu 80

(аденокарцинома двенадцатиперстной кишки), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), A-549 (карцинома легкого), а также нормальные клеточные линии WI-38 (сублиния 2RA VA 13, эмбриональные фибробласты легкого) и Chang Liver (клетки печени) были получены из коллекций Института цитологии РАН, НИИ вирусологии РАМН и ATCC. Клетки культивировали в питательных средах DMEM и EMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) при 37 °C в атмосфере 5% CO₂.

Оценка цитотоксической активности (МТТ-тест). Цитотоксический эффект соединений определяли по их способности снижать активность НАДФН-зависимых оксидоредуктаз в жизнеспособных клетках, конвертирующих МТТ в формазан. Клетки высевали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10^3 клеток/лунку. Вносили по 100 мкл растворов тестируемых соединений в питательной среде с серийными разведениями (с содержанием 5% ДМСО для солюбилизации). После 48 часов инкубации среду удаляли, в лунки вносили 100 мкл бессывороточной среды с добавлением МТТ (0.5 мг/мл) и инкубировали 4 часа при 37 °C. Кристаллы формазана растворяли в 100 мкл ДМСО, оптическую плотность регистрировали на микропланшетном ридере Invitrologic при длине волны 540 нм. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Все эксперименты выполнялись в трех повторениях.

Проточная цитометрия: Индукция апоптоза (Annexin V / PI). Клетки HuTu 80 высевали в 6-луночные планшеты (1×10^6 клеток на лунку в 2 мл). После 48 часов инкубации с тестируемыми соединениями клетки собирали центрифугированием (2000 об/мин, 5 мин), дважды промывали охлажденным фосфатно-солевым буфером (PBS) и ресуспендировали в связывающем буфере. К пробам добавляли 5 мкл конъюгата Annexin V-Alexa Fluor 647 и 5 мкл иодида пропидия (PI). Инкубацию проводили 15 минут при комнатной температуре в темноте, после чего немедленно анализировали на проточном цитометре Guava easyCyte.

Проточная цитометрия: Митохондриальный мембранный потенциал.

Собранные после инкубации с препаратами клетки промывали холодным PBS, суспендировали в растворе флуоресцентного зонда JC-10 (10 мкг/мл) и инкубировали при 37 °C в течение 10 минут. После трехкратной промывки PBS изменения флуоресценции регистрировали методом проточной цитометрии.

Проточная цитометрия: Определение внутриклеточных АФК. Клетки М-HeLa инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 48 часов. После двукратной промывки PBS клетки ресуспендировали в 0.1 мл среды (без PBS) с добавлением 0.2 мкл красителя CellROX Deep Red. Регистрацию уровня активных форм кислорода (АФК) проводили методом проточной цитометрии после инкубации в течение 30 минут при 37 °C.

Проточная цитометрия: Анализ клеточного цикла. Распределение ДНК по фазам клеточного цикла оценивали после воздействия соединений в концентрации IC_{50} . Клетки промывали PBS, суспендировали в 150 мкл PBS, добавляли 0.5 мл фосфатно-цитратного буфера (0.05 М, pH 4.0) и выдерживали 5 минут при комнатной температуре для экстракции низкомолекулярной ДНК. После центрифугирования осадок ресуспендировали в 150 мкл раствора для окрашивания ДНК (20 мкг/мл иодида пропидия, 200 мкг/мл RNКазы без ДНКазы) и инкубировали при 47 °C в течение 30 минут. Анализ распределения клеток по фазам цикла выполняли на проточном цитометре Guava easyCyte.

Количественный иммуноферментный анализ (ELISA). Уровни белков p53, CDK2 и TRPP в клеточных лизатах, полученных после обработки клеток препаратами, количественно определяли с использованием соответствующих коммерческих наборов ELISA (Abcam) строго в соответствии с протоколом производителя. Оптическую плотность образцов измеряли на микропланшетном ридере, концентрации рассчитывали по построенным калибровочным кривым.

Оценка фунгицидной активности. Фунгицидную активность синтезированных соединений исследовали в отношении фитопатогенных грибов *Alternaria alternata* и *Fusarium graminearum*. Растворы соединений

вносили в пробирки с жидкой питательной средой Сабуро для достижения заданных концентраций (с использованием 5% или 50% этанола в системе для обеспечения растворимости бисфосфиноксидов). Пробирки инокулировали суспензией спор грибов и инкубировали при 25 °С в течение 7 суток. Результаты регистрировали каждые 24 часа. После инкубации определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), подавляющую видимый рост грибов, и минимальную фунгицидную концентрацию (МФК), вызывающую гибель 99.9% клеток. В качестве препарата сравнения использовали коммерческий фунгицид тебуконазол.

Оценка антибактериальной активности. Антибактериальную активность изучали в отношении грамположительных бактерий *Clavibacter michiganensis* и грамотрицательных *Erwinia carotovora* spp. *carotovora*. Бактериальную суспензию добавляли в лунки планшета, содержащие питательный бульон (Мюллер-Хинтон) с серийными разведениями соединений до конечной концентрации 10^5 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц). Планшеты инкубировали при 30 °С в течение 24 часов. МИК определяли как наименьшую концентрацию, при которой отсутствовал видимый рост бактерий. Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБК) отбирали аликвоты из лунок без видимого роста и высевали на плотную питательную среду. Хлорамфеникол использовали в качестве препарата сравнения. Жизнеспособность клеток *Clavibacter michiganensis* после воздействия соединений дополнительно подтверждали резазуриновым тестом. Стерильный 0.01% раствор резазурина добавляли в лунки и инкубировали 4-6 часов, после чего оценивали изменение окраски с синей на розовую.

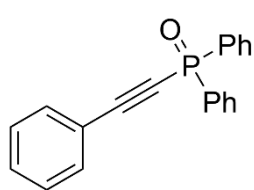
Исследование острой токсичности in vivo. Острую токсичность оценивали на здоровых мышах линии ICR (CD-1) массой 25–30 г. Тестируемые препараты вводили однократно внутривентрально через атравматичный зонд в виде суспензии в воде (в дозировках вплоть до 1300 мг/кг). Наблюдение за выживаемостью и поведением животных проводили в

течение 14 дней.

3.6. СПЕКТРАЛЬНЫЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

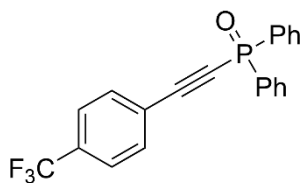
3.6.1. Алкинилфосфиноксиды (монофосфорилированные ацетилены)

Фенилэтинил-дифенилфосфин оксид 4a



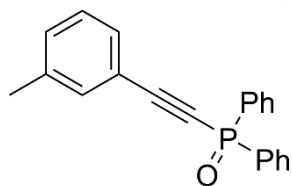
Белый порошок, Выход: 72%. т.пл 92 С. **Спектр ЯМР ^1H** (CD_3CN , δ): 7.89-7.84 (м, 4H), 7.73 (т, $J = 7.27$ Гц, 2H), 7.63-7.60 (м, 4H), 7.56-7.52 (м, 5H) м.д. **Спектр ЯМР ^{13}C** (500 MHz, CD_3CN , δ): 136.7, 132.4, 132.0, 131.6, 129.0, 128.5, 124.7, 105.4, 81.7 м.д. **Спектр ЯМР ^{31}P** (CD_3CN , δ): 11.2 м.д. УФ спектр (CH_3CN , λ): 254 и 2264 нм. ИК спектр (KBr, табл., ν): 2188cm^{-1} ESI-MS: $m/z = 303.05$ $[\text{M}+1]^+$. Рассчитано (%): С 79.47, Н 4.96, Р 10.26. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OP}$. Найдено (%): С 76.61, Н 4.74, Р, 10.38.

(п-Трифторметилфенилэтинил)дифенилфосфиноксид (4b):



Белый порошок. Выход: 58%. **Спектр ЯМР ^1H** (CDCl_3), δ , м.д.: 7.98-7.87 (м, 4H), 7.73 (д, $J = 7.45$ Гц, 2H), 7.69 (д, $J = 7.64$ Гц, 2H), 7.53-7.45 (м, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 132.87, 132.54, 131.20, 128.77, 126.67, 125.74, 124.94, 103.04, 85.71. **Спектр ЯМР ^{31}P** (CDCl_3), δ , м.д.: 11.6. ИК-спектр (KBr, ν , см $^{-1}$): 2186. Масс-спектр ESI, m/z : 371.00 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{OP}$, %: С 68.11; Н 3.78; Р 8.38. Найдено, %: С 67.81; Н 3.53; Р 8.49.

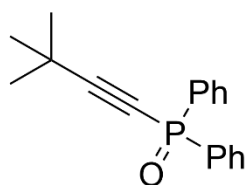
(м-Толилэтинил)дифенилфосфиноксид (4c):



Белый порошок, т.пл. 150-152 °С. Выход: 64%. **Спектр ЯМР ^1H** (CDCl_3), δ , м.д.: 7.83-7.80 (м, 4H), 7.56-7.52 (м, 6H), 7.48 (с, 1H), 7.34 (д, $J = 7.65$ Гц, 1H), 7.01-6.95 (м, 2H),

2.35 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 11.9. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 2178. Масс-спектр ESI, m/z : 317.02 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{OP}$, %: C 79.74; H 5.38; P 9.81. Найдено, %: C 79.53; H 5.13; P 9.98.

(3-Метилбут-1-ин-1-ил)дифенилфосфиноксид (4d):



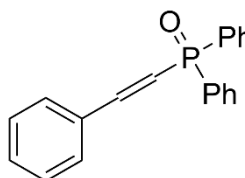
Светло-желтый порошок, т.пл. 123-124 °С. Выход: 74%.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.75 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.72 (д, $J = 7.89$ Гц, 2H), 7.44 (т, $J = 7.20$ Гц, 2H), 7.37-7.32 (м, 4H), 3.09 (м, 1H), 1.21 (д, $J = 6.92$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{31}P

(CDCl_3), δ , м.д.: 11.3. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 2184. Масс-спектр ESI, m/z : 269.04 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{OP}$, %: C 76.12; H 6.34; P 11.57. Найдено, %: C 75.91; H 6.19; P 11.68.

3.6.2. Этенилфосфиноксиды

(1-Фенилэтенил)дифенилфосфиноксид (7a):

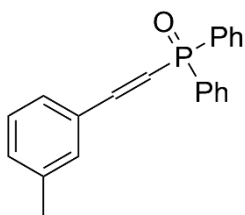


Желтый кристаллический порошок, т.пл. 167-170 °С.

Выход: 64%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.88-7.76 (м, 4H), 7.61-7.53 (м, 5H), 7.45-7.45 (м, 6H), 7.30 (д, $J = 6.02$ Гц, 1H), 6.86 (дд, $J = 17.10$ Гц, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 149.7, 145.4, 132.6, 132.1, 131.7, 131.5, 130.8, 129.0, 128.7, 128.6, 127.6, 126.9, 119.3, 118.4. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 22.1. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1680. Масс-спектр ESI, m/z : 305.05 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{OP}$, %: C 78.94; H 5.59; P 10.20. Найдено, %: C 78.69; H 5.49; P 10.46.

(1-(м-Толил)этенил)дифенилфосфиноксид (7b):

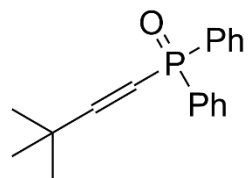


Желтый порошок, т.пл. 173-175 °С. Выход: 56%. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.78-7.71 (м, 4H), 7.58-7.56 (м, 6H), 7.58 (с, 1H), 7.44 (д, $J = 7.88$ Гц, 1H), 7.02-6.94 (м, 2H), 2.43 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 22.8. ИК-спектр

(KBr, ν , cm^{-1}): 1668. Масс-спектр ESI, m/z : 305.05 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{OP}$, %: C 79.24; H 5.97; P 9.75. Найдено, %: C 78.69; H 5.49; P 10.46.

(3-Метилбут-1-ен-1-ил)дифенилфосфиноксид (7с):

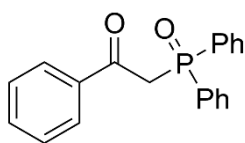


Желтый порошок, т.пл. 120 °С. Выход: 68%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.52-7.40 (м, 10H), 7.38 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 18.4$ Гц, 1H), 3.24 (м, 1H), 1.18 (д, $J = 7.12$ Гц, 6H).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 24.0. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1672. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{OP}$, %: C 75.55; H 7.03; P 11.48. Найдено, %: C 75.34; H 6.83; P 11.37.

3.6.3. β -Кетофосфиноксиды

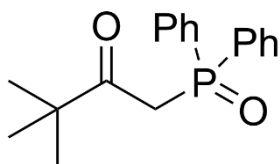
2-(Дифенилфосфорил)-1-фенилэтанон (8a):



Белый кристаллический порошок, т.пл. 130-132 °С. Выход: 69%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 8.32-8.26 (м, 2H), 7.81-7.77 (м, 6H), 7.48-7.42 (м, 5H), 7.43-7.38 (м, 2H), 4.08 (д, $J =$

15.2 Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 32.63. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1762. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{P}$, %: C 75.00; H 5.31; P 9.69. Найдено, %: C 74.84; H 5.18; P 9.61.

1-(Дифенилфосфорил)-3-метилбутан-2-он (8b):

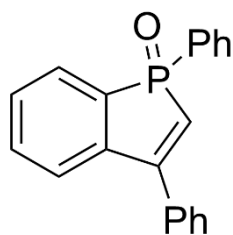


Белый кристаллический порошок, т.пл. 63-65 °С. Выход: 79%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.82-7.74 (м, 4H), 7.58-7.54 (м, 2H), 7.52-7.43 (м, 4H), 3.76 (д, $J = 15.0$ Гц, 2H),

3.53 (м, 1H), 1.14 (д, $J = 6.98$ Гц, 6H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.: 29.25. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1756. Масс-спектр ESI, m/z : 287.00 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$, %: C 71.33; H 6.64; P 10.84. Найдено, %: C 71.23; H 6.47; P 10.74.

3.6.4. Производные бензо[b]фосфолоксида

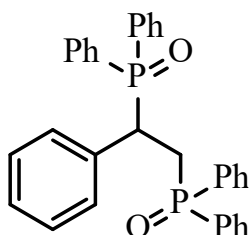
1,3-Дифенил-1H-фосфиндол-1-оксид (9a),



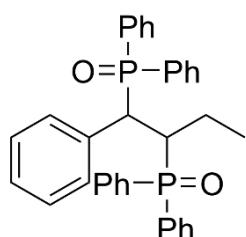
Оранжевый порошок, т.пл. 85-87°C. Выход: 83%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ): 7.78-7.72(m, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 6H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H) 6.59 (д, $J = 24.0$, 1H) м.д. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ): 36.8 м.д. ESI-MS: $m/z = 303.02$ $[\text{M}+1]^+$. Рассчитано (%): C 79.47, H 4.96, P 10.26. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OP}$. Найдено (%): C 79.21, H 4.49, P 10.24.

3.6.5. Вицинальные и геминальные бис(дифенилфосфорил)алканы

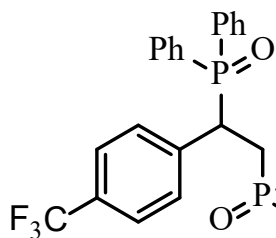
(1-Фенилэтан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорил)оксид (5a).



Белый порошок, т.пл. 224 °C. Выход: 70%. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.08 (м, 2H), 7.58–7.53 (м, 5H), 7.44 (тд, $J = 7.3$, 1.5 Гц, 1H), 7.36 (тд, $J = 7.7$, 2.8 Гц, 1H), 7.34–7.29 (м, 4H), 7.26 (тд, $J = 7.5$, 1.4 Гц, 1H), 7.20 (тд, $J = 7.4$, 1.4 Гц, 1H), 7.15 (тд, $J = 7.8$, 3.0 Гц, 2H), 7.10–7.06 (м, 4H), 6.89–6.83 (м, 3H), 4.28 (тд, $J = 12.1$, 7.0 Гц, 1H, CH), 3.15 (м, 1H, CH₂), 2.86 (дк, $J = 13.8$, 1.7 Гц, 1H, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 133.72 (д, $J_{\text{CP}} = 5.7$ Гц, C_i), 133.63 (д, $J_{\text{CP}} = 99.6$ Гц, 2C_i), 131.58 (д, $J_{\text{CP}} = 2.7$ Гц, CH), 131.20 (д, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Гц, CH), 131.14 (д, $J_{\text{CP}} = 8.5$ Гц, 2CH), 131.11 (д, $J_{\text{CP}} = 99.6$ Гц, 2C_i), 130.77 (д, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Гц, CH), 130.44 (д, $J_{\text{CP}} = 3.2$ Гц, CH), 130.39 (д, $J_{\text{CP}} = 9.0$ Гц, 2CH), 130.25 (д, $J_{\text{CP}} = 9.7$ Гц, 2CH), 129.76 (д, $J_{\text{CP}} = 9.3$ Гц, 2CH), 129.60 (д, $J_{\text{CP}} = 5.8$ Гц, 2CH), 128.55 (д, $J_{\text{CP}} = 11.3$ Гц, 2CH), 128.13 (д, $J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц, 2CH), 127.39 (д, $J_{\text{CP}} = 12.3$ Гц, 2CH), 127.37 (д, $J_{\text{CP}} = 11.7$ Гц, 2CH), 127.36 (с, CH), 126.44 (д, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Гц, 2CH), 38.79 (дд, $J_{\text{CP}} = 66.0$, 3.6 Гц, CH), 29.65 (д, $J_{\text{CP}} = 69.1$ Гц, CH₂). Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 35.80 (д, $J = 46.9$ Гц), 30.66 (д, $J = 46.5$ Гц). Масс-спектр ESI, m/z : 507.11 $[\text{M}+1]^+$, 529.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{P}_2$, %: C 75.88; H 5.57; P 12.23. Найдено, %: C 75.56; H 5.31; P 12.11.

(1-Фенилбутан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5b).

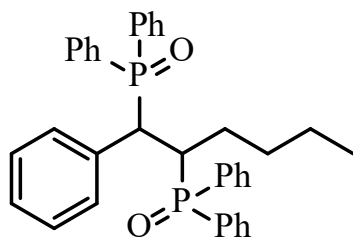
Белый порошок, т.пл. 265 °С. Выход: 68%. **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.14 (дд, $J = 10.7, 6.7$ Гц, 2H), 7.79 (дд, $J = 10.4, 7.9$ Гц, 2H), 7.54–7.51 (м, 3H), 7.41–7.30 (м, 8H), 7.12 (дд, $J = 7.4, 8.0$ Гц, 2H), 7.05–7.01 (м, 5H), 6.64–6.60 (м, 3H), 4.43 (тд, $J = 10.6, 5.9$ Гц, 1H, CH), 3.55 (дк, $J = 10.9, 6.8$ Гц, 1H, CH), 1.90–1.86 (м, 2H, CH_2), 0.60 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 134.74 (д, $J_{\text{CP}} = 5.6$ Гц, C_i), 132.70 (д, $J_{\text{CP}} = 97.9$ Гц, 2C_i), 131.88 (д, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Гц, CH), 131.28 (д, $J_{\text{CP}} = 8.0$ Гц, 2CH), 131.51 (д, $J_{\text{CP}} = 96.1$ Гц, 2C_i), 131.55 (д, $J_{\text{CP}} = 3.1$ Гц, CH), 131.19 (д, $J_{\text{CP}} = 9.1$ Гц, 2CH), 131.10 (д, $J_{\text{CP}} = 8.7$ Гц, 2CH), 130.74 (д, $J_{\text{CP}} = 2.9$ Гц, CH), 130.58 (д, $J_{\text{CP}} = 8.8$ Гц, 2CH), 130.45 (д, $J_{\text{CP}} = 2.7$ Гц, CH), 129.18 (д, $J_{\text{CP}} = 11.4$ Гц, 2CH), 128.76 (д, $J_{\text{CP}} = 11.2$ Гц, 2CH), 128.14 (д, $J_{\text{CP}} = 12.4$ Гц, 2CH), 128.01 (д, $J_{\text{CP}} = 12.1$ Гц, 2CH), 128.68 (с, 2CH), 127.79 (д, $J_{\text{CP}} = 1.4$ Гц, 2CH), 127.32 (с, CH), 40.01 (д, $J_{\text{CP}} = 66.4$ Гц, CH), 28.20 (д, $J_{\text{CP}} = 65.4$ Гц, CH), 22.69 (с, CH_2), 13.66 (с, CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (243 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 33.61 (д, $J = 40.3$ Гц), 32.05 (д, $J = 40.3$ Гц). Масс-спектр ESI, m/z : 535 $[\text{M}+1]^+$, 557.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{P}_2$, %: С 76.39; Н 6.03; Р 11.59. Найдено, %: С 75.56; Н 5.31; Р 12.00.

(1-(4-(Трифторметил)фенил)этан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5c).

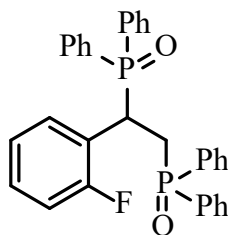
Светло-желтый порошок, т.пл. 249 °С. Выход: 67%. **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.06 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.61 (м, 3H), 7.54–7.51 (м, 3H), 7.57 (ddd, $J = 11.5, 7.8$ Гц, 2H), 7.47 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.41–7.34 (м, 4H), 7.30 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.27–7.19 (м, 5H), 7.07–7.04 (м, 4H), 4.38 (м, 1H, CH), 3.14 (т, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 2.84 (кв, $J = 14.9$ Гц, 1H, CH_2). **Спектр ЯМР ^{13}C** (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 138.49 (д, $J_{\text{CP}} = 5.5$ Гц, C_i), 133.67 (д, $J_{\text{CP}} = 100.5$ Гц, 2C_i), 132.42 (д, $J_{\text{CP}} = 2.8$ Гц, CH), 131.99 (д, $J_{\text{CP}} = 2.6$ Гц, CH), 131.71 (д,

JCP = 2.7 Гц, CH), 131.52 (д, JCP = 8.5 Гц, 2CH), 131.28 (д, JCP = 2.8 Гц, CH), 130.77 (кв, JCF = 34.7 Гц, Si-CF₃), 130.72 (д, JCP = 9.8 Гц, 2CH), 130.66 (д, JCP = 10.6 Гц, 2CH), 130.48 (д, JCP = 5.6 Гц, 2CH), 130.34 (д, JCP = 97.6 Гц, 2Si), 130.21 (д, JCP = 9.4 Гц, 2CH), 129.28 (д, JCP = 11.5 Гц, 2CH), 128.80 (д, JCP = 11.7 Гц, 2CH), 128.22 (д, JCP = 11.9 Гц, 2CH), 128.07 (д, JCP = 12.1 Гц, 2CH), 124.66 (с, 2CH), 123.88 (кв, JCF = 273.3 Гц, CF₃), 39.31 (дд, JCP = 65.1, 3.7 Гц, CH), 30.04 (д, JCP = 69.1 Гц, CH₂). **Спектр ЯМР ³¹P** (162 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 34.42 (д, J = 45.1 Гц), 29.20 (д, J = 43.9 Гц). Масс-спектр ESI, m/z: 575.11 [M+1]⁺, 597.10 [M+Na]⁺. Вычислено для C₃₃H₂₇F₃O₂P₂, %: C 68.99; H 4.74; P 10.78. Найдено, %: C 68.86; H 4.61; P 11.02.

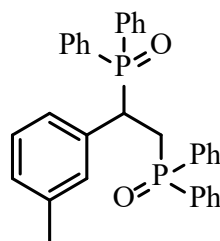
(1-Фенилгексан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5d).



Белый порошок, т.пл. 282 °С. Выход: 79%. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8.13 (м, 2H), 7.79 (м, 2H), 7.51 (м, 3H), 7.35 (м, 8H), 7.09 (м, 3H), 7.04 (м, 4H), 7.25 (м, 4H), 6.59 (м, 3H), 4.44 (м, 1H, CH), 3.61 (м, 1H, CH), 1.70 (м, 2H, CH₂), 1.48 (м, 2H, CH₂), 0.95 (м, 2H, CH₂), 0.34 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C** (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 134.63 (д, JCP = 3.6 Гц, Si), 133.68 (д, JCP = 96.6 Гц, 2Si), 132.16 (д, JCP = 2.4 Гц, CH), 131.84 (д, JCP = 3.2 Гц, CH), 131.57 (д, JCP = 8.2 Гц, 2CH), 131.48 (д, JCP = 9.0 Гц, 2CH), 131.39 (д, JCP = 8.7 Гц, 2CH), 131.04 (д, JCP = 3.4 Гц, CH), 130.95 (д, JCP = 98.0 Гц, 2Si), 130.87 (д, JCP = 8.7 Гц, 2CH), 130.75 (с, CH), 130.74 (д, JCP = 2.5 Гц, CH), 129.47 (д, JCP = 11.4 Гц, 2CH), 129.05 (д, JCP = 11.3 Гц, 2CH), 128.44 (д, JCP = 11.3 Гц, 2CH), 128.30 (д, JCP = 11.7 Гц, 2CH), 128.08 (д, JCP = 2.3 Гц, 2CH), 127.32 (с, 2CH), 40.39 (дд, JCP = 67.4 Гц, CH), 28.42 (д, JCP = 69.4 Гц, CH₂), 25.01 (с, CH₂), 22.99 (с, CH₂), 20.81 (с, CH₂), 13.95 (с, CH₃). **Спектр ЯМР ³¹P** (162 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 33.48 (д, J = 41.1 Гц), 31.51 (д, J = 41.4 Гц). Масс-спектр ESI, m/z: 563.19 [M+1]⁺, 585.19 [M+Na]⁺. Вычислено для C₃₆H₃₆O₂P₂, %: C 76.85; H 6.45; P 11.01. Найдено, %: C 76.68; H 6.27; P 11.12.

(1-(2-Фторфенил)этан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5e).

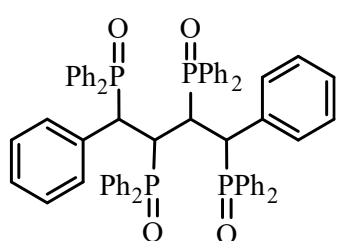
Белый порошок, т.пл. 243 °С. Выход: 77%. **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.02 (дд, $J = 10.8$, 7.2 Гц, 2H), 7.60 (м, 6H), 7.45 (м, 7H), 7.30 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.16 (м, 4H), 6.86 (дт, $J = 28.8$, 7.3 Гц, 2H), 6.45 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H, CH), 4.68 (м, 1H, CH_2), 3.15 (м, 1H, CH_2). **Спектр ЯМР ^{13}C** (125.7 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 160.36 (д, $\text{JCF} = 238.9$ Гц, $\text{C}-\text{F}$), 133.85 (д, $\text{JCP} = 100.5$ Гц, 2C), 132.53 (д, $\text{JCP} = 2.7$ Гц, CH), 132.13 (д, $\text{JCP} = 2.1$ Гц, CH), 131.87 (д, $\text{JCP} = 8.8$ Гц, 2CH), 131.82 (д, $\text{JCP} = 96.7$ Гц, 2C), 131.82 (д, $\text{JCP} = 3.0$ Гц, CH), 131.55 (д, $\text{JCP} = 2.7$ Гц, CH), 131.19 (с, CH), 131.12 (д, $\text{JCP} = 9.7$ Гц, 2CH), 131.00 (д, $\text{JCP} = 9.1$ Гц, 2CH), 130.83 (д, $\text{JCP} = 9.3$ Гц, 2CH), 130.71 (д, $\text{JCP} = 6.3$ Гц, C), 129.44 (д, $\text{JCP} = 11.5$ Гц, 2CH), 129.12 (с, CH), 129.00 (д, $\text{JCP} = 11.8$ Гц, 2CH), 128.30 (д, $\text{JCP} = 12.0$ Гц, 2CH), 128.27 (д, $\text{JCP} = 11.9$ Гц, 2CH), 124.19 (с, CH), 114.93 (д, $\text{JCF} = 3.7$ Гц, CH), 38.26 (д, $\text{JCP} = 65.0$ Гц, CH), 29.97 (д, $\text{JCP} = 69.1$ Гц, CH_2). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 35.49 (д, $J = 46.1$ Гц), 29.85 (д, $J = 45.9$ Гц). Масс-спектр ESI, m/z : 525.11 $[\text{M}+1]^+$, 547.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{FO}_2\text{P}_2$, %: C 73.28; H 5.19; P 11.81. Найдено, %: C 73.18; H 5.07; P 11.92.

(1-(*m*-Толил)этан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5f).

Белый порошок, т.пл. 258 °С. Выход: 73%. **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.04 (м, 2H), 7.57 (м, 5H), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.34 (м, 6H), 7.27 (м, 1H), 7.18 (м, 3H), 7.10 (м, 2H), 6.96 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.81 (с, 1H), 6.76 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.24 (м, 1H, CH), 3.14 (м, 1H, CH_2), 2.82 (м, $J = 13.3$ Гц, 1H, CH_2), 1.99 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 137.22 (C-Me), 133.93 (д, $\text{JCP} = 6.7$ Гц, C), 132.04 (д, $\text{JCP} = 2.6$ Гц, CH), 131.75 (д, $\text{JCP} = 99.6$ Гц, 2C), 131.69 (с, CH), 131.62 (д, $\text{JCP} = 9.3$ Гц, 2CH), 131.26 (д, $\text{JCP} = 2.9$ Гц, CH), 131.09 (д, $\text{JCP} = 95.1$ Гц, 2C), 130.98 (д, $\text{JCP} = 9.2$ Гц, 2CH), 130.96 (с,

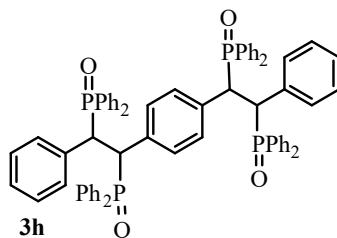
CH), 130.90 (д, JCP = 3.0 Гц, CH), 130.88 (д, JCP = 2.9 Гц, CH), 130.72 (д, JCP = 9.8 Гц, 2CH), 130.28 (д, JCP = 9.4 Гц, 2CH), 129.04 (д, JCP = 11.8 Гц, 2CH), 128.67 (д, JCP = 11.8 Гц, 2CH), 127.88 (д, JCP = 12.1 Гц, 2CH), 127.75 (д, JCP = 2.6 Гц, CH), 127.67 (д, JCP = 12.0 Гц, 2CH), 127.24 (д, JCP = 5.8 Гц, CH), 39.23 (дд, JCP = 66.2, 3.5 Гц, CH), 30.08 (д, JCP = 69.3 Гц, CH₂), 21.03 (CH₃). **Спектр ЯМР ³¹P** (243 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 34.79 (д, J = 47.4 Гц), 29.80 (д, J = 47.4 Гц). Масс-спектр ESI, m/z: 521.14 [M+1]⁺, 543.12 [M+Na]⁺. Вычислено для C₃₃H₃₀O₂P₂, %: C 76.14; H 5.81; P 11.90. Найдено, %: C 76.01; H 5.67; P 11.98.

(1,4-Дифенилбутан-1,2,3,4-тетрайл)тетракис(дифенилфосфорилоксид) (5g).

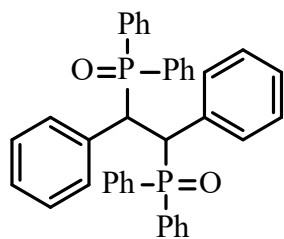


Белый порошок, т.пл. > 300 °С. Выход: 43%. **Спектр ЯМР ¹H** (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.75 (м, 1H), 7.58 (м, 8H), 7.45 (м, 8H), 7.34 (т, J = 7.6 Гц, 9H), 7.15 (м, 23H), 6.54 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 4.08 (с, 1H, CH), 3.58 (д, J = 8.3 Гц, 1H, CH), 2.63 (с, 1H, CH). **Спектр ЯМР ³¹P** (243 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.00 (д, J = 41.3 Гц), 23.93 (д, J = 41.2 Гц). Масс-спектр ESI, m/z: 1011.31 [M+1]⁺. Вычислено для C₆₄H₅₄O₄P₄, %: C 76.03; H 5.38; P 12.25. Найдено, %: C 75.81; H 5.16; P 12.38.

(1,4-Фениленбис(1-фенилэтан-2,1,2-триил))тетракис(дифенилфосфорилоксид) (5h).



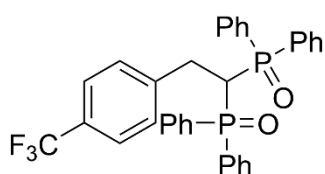
Белый порошок, т.пл. > 300 °С. Выход: 71%. **Спектр ЯМР ¹H** (600 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.58–7.28 (м, 30H), 7.24 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 7.18–6.96 (м, 16H), 6.82 (с, 1H), 6.63 (д, J = 7.1 Гц, 3H), 6.50 (с, 1H), 4.84 (с, 2H, CH), 2.05 (м, 2H, CH₂). **Спектр ЯМР ³¹P** (243 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 30.64 (кв, J = 41.2 Гц). Масс-спектр ESI, m/z: 1088.13 [M+1]⁺. Вычислено для C₇₀H₅₈O₄P₄, %: C 77.34; H 5.38; P 11.40. Найдено, %: C 77.18; H 5.19; P 11.50.

(1,2-Дифенилэтан-1,2-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (5j).

Белый порошок, т.пл. > 300 °С. Выход: 81%. **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CF_3COOD), δ , м.д.: 7.95–7.88 (м, 12H), 7.73 (ткв, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 6H), 7.63–7.58 (м, 12H), 4.13 (с, 1H, CH), 2.32 (д, $J = 0.9$ Гц, 1H, CH). **Спектр ЯМР ^{31}P** (243 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 32.73 (с). Масс-спектр ESI, m/z : 582.19 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{P}_2$, %: C 78.34; H 5.54; P 10.63. Найдено, %: C 78.21; H 5.49; P 10.67.

(2-(4-(Трифторметил)фенил)этан-1,1-диил)бис(дифенилфосфорилоксид) (6с)

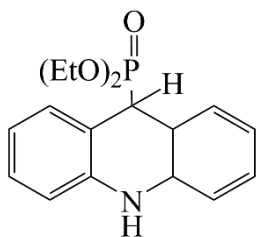
Светло-желтый порошок, т.пл. 231 °С. Выход: 80% (при нагревании до 60 °С).



Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.83 (м, 4H), 7.60 (м, 4H), 7.36 (м, 4H), 7.29 (м, 4H), 7.17 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.14 (м, 4H), 6.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.67 (тт, $J = 15.4, 5.6$ Гц, 1H, CH), 3.25 (тд, $J = 15.0, 5.6$ Гц, 1H, CH₂). **Спектр ЯМР ^{13}C** (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 143.53 (д, $\text{JCP} = 5.6$ Гц, C_i), 131.74 (д, $\text{JCP} = 2.7$ Гц, 2CH), 131.66 (д, $\text{JCP} = 2.5$ Гц, 2CH), 131.60 (дд, $\text{JCP} = 103.9, 2.7$ Гц, 4C_i), 131.42 (д, $\text{JCP} = 9.6$ Гц, 4CH), 131.41 (д, $\text{JCP} = 9.0$ Гц, 4CH), 128.79 (с, 2CH), 128.71 (кв, $\text{JCF} = 32.2$ Гц, C_i-CF₃), 128.43 (д, $\text{JCP} = 12.4$ Гц, 4CH), 128.24 (д, $\text{JCP} = 12.2$ Гц, 4CH), 124.88 (кв, $\text{JCF} = 3.8$ Гц, 2CH), 124.07 (кв, $\text{JCF} = 271.8$ Гц, CF₃), 45.27 (т, $\text{JCP} = 56.0$ Гц, CH), 31.19 (с, CH₂). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 31.70 (с). Масс-спектр ESI, m/z : 575.13 $[\text{M}+1]^+$, 597.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_2\text{P}_2$, %: C 68.99; H 4.74; P 10.78. Найдено, %: C 68.84; H 4.56; P 10.95.

3.6.6. Монофосфорилированные производные дигидроакридина**Диэтил 8а,9,10,10а-тетрагидроакридин-9-илфосфонат (11а)**

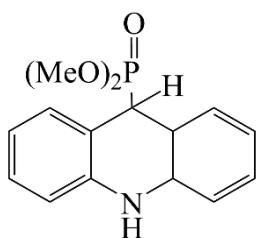
Бесцветный порошок, т.пл. 212-214 °С. Выход: 90%. **Спектр ЯМР ^1H** (400



МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.24 (м, 4H), 6.95 (т, $J = 7.30$ Гц, 2H), 6.88 (д, $J = 8.36$ Гц, 2H), 4.53 (д, $J_{\text{PH}} = 25.51$ Гц, 1H, CH-P), 3.86-3.81 (м, 4H, OCH_2), 1.15 (т, $J = 7.03$ Гц, 6H, CH_3).

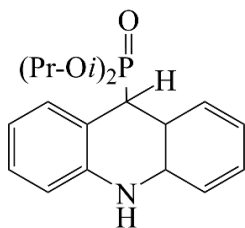
Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 140.34 (Ci), 140.30 (Ci), 130.19 (CH), 130.14 (CH), 128.09 (CH), 128.06 (CH), 120.53 (CH), 120.50 (CH), 114.81 (Ci), 114.73 (Ci), 113.95 (CH), 113.93 (CH), 62.85 (CH_2), 62.77 (CH_2), 43.41 (д, $J_{\text{PC}} = 140.32$ Гц, CH), 16.40 (CH_3), 16.34 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 21.78 (с, $J_{\text{PH}} = 25.22$ Гц). Масс-спектр GC MS, m/z : 317 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$, %: C 64.35; H 6.31; N 4.41; P 9.78. Найдено, %: C 64.21; H 6.04; N 4.48; P 9.65.

Диметил 8a,9,10,10a-тетрагидроакридин-9-илфосфонат (11b)



Бесцветный порошок, т.пл. 194-195 °С. Выход: 78%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.22 (д, $J = 7.41$ Гц, 2H), 7.09 (т, $J = 7.54$ Гц, 2H), 6.87 (т, $J = 7.41$ Гц, 2H), 6.65 (д, $J = 7.94$ Гц, 2H), 4.58 (д, $J_{\text{PH}} = 25.14$ Гц, 1H, CH-P), 3.54 (д, $J_{\text{PH}} = 10.47$ Гц, 6H, OCH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 141.10 (Ci), 141.06 (Ci), 130.54 (CH), 130.49 (CH), 128.7 (2CH), 120.96 (2CH), 114.73 (2CH), 114.65 (Ci), 54.14 (CH_3), 54.06 (CH_3), 43.59 (д, $J_{\text{PC}} = 140.20$ Гц, CH). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 24.21 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 289 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$, %: C 62.28; H 5.53; N 4.84; P 10.73. Найдено, %: C 62.02; H 5.40; N 4.78; P 10.86.

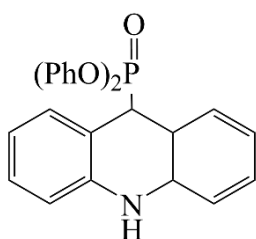
Диизопропил 8a,9,10,10a-тетрагидроакридин-9-илфосфонат (11d)



Бесцветный порошок, т.пл. 183-185 °С. Выход: 86%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.25 (д, $J = 7.35$ Гц, 2H), 7.091 (т, $J = 7.96$ Гц, 2H), 6.86 (т, $J = 7.93$ Гц, 2H), 6.67 (д, $J = 7.59$ Гц, 2H), 6.48 (уш. с, NH), 4.49 (д, $J_{\text{PH}} = 25.64$ Гц, 1H, CH-P), 4.43 (м, 2H, OCH), 1.21 (д, $J = 6.16$ Гц, 3H, CH_3), 1.13 (д, $J = 6.18$ Гц, 6H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 139.08 (2Ci), 130.19 (CH),

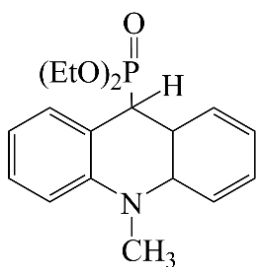
133.98 (2CH), 129.39 (2CH), 119.39 (2CH), 114.81 (Ci), 114.29 (2CH), 112.89 (Ci), 69.67 (2CH), 43.42 (д, JPC = 149.83 Гц, CH), 24.30 (2CH₃), 23.75 (2CH₃). Спектр ЯМР ³¹P (162.0 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.11 (с, JPH = 25.22 Гц). Масс-спектр GC MS, m/z: 345 [M]⁺. Вычислено для C₁₉H₂₄NO₃P, %: C 66.08; H 6.95; N 4.06; P 8.98. Найдено, %: C 65.92; H 6.84; N 4.14; P 8.76.

Дифенил 8a,9,10,10a-тетрагидроакридин-9-илфосфонат (11f)



Бесцветный порошок, т.пл. 216-224 °С. Выход: 72%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: 7.43 (д, J = 7.63 Гц, 2H), 7.23 (т, J = 7.83 Гц, 4H), 7.17 (т, J = 7.24 Гц, 2H), 7.10 (д, J = 7.72 Гц, 2H), 6.92-6.84 (м, 8H), 5.18 (д, JPH = 254.72 Гц, 1H, CH-P), 3.64 (уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 151.09 (Ci), 150.99 (Ci), 141.24 (Ci), 141.20 (Ci), 130.67 (CH), 130.62 (CH), 129.36 (2CH), 128.38 (CH), 128.34 (CH), 124.64 (CH), 120.45 (CH), 120.41 (CH), 120.11 (CH), 120.09 (CH), 114.08 (CH), 114.06 (CH), 113.61 (Ci), 113.53 (Ci), 43.61 (д, JPC = 141.39 Гц, CH). Спектр ЯМР ³¹P (162.0 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: 16.32 (с, JPH = 24.72 Гц). Масс-спектр GC MS, m/z: 413 [M]⁺. Вычислено для C₂₅H₂₀NO₃P, %: C 72.64; H 4.84; N 3.39; P 7.50. Найдено, %: C 72.62; H 4.64; N 3.48; P 9.67.

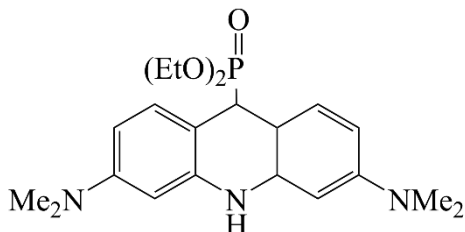
Диэтил (10-метил-9,10-дигидроакридин-9-ил)фосфонат (11g):



Бесцветный порошок, т.пл. 97-99 °С. Выход: 87%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7.28-7.24 (м, 4H), 6.96 (т, J = 7.36 Гц, 2H), 6.89 (д, J = 8.43 Гц, 2H), 4.54 (д, JPH = 25.53 Гц, 1H), 3.85 (дкв, J = 7.11, JPH = 10.03 Гц, 4H), 3.39 (с, 3H), 1.16 (т, J = 7.05 Гц, 6H). Спектр ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 148.54 (Ci), 148.46 (Ci), 130.91 (Ci), 130.27 (CH), 129.84 (CH), 127.89 (Ci), 127.83 (Ci), 127.45 (CH), 127.41 (CH), 62.61 (CH₂), 62.58 (CH₂), 16.33 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹P (162.0 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 21.78 (с). Масс-спектр GC MS, m/z: 331 [M]⁺. Вычислено для C₁₈H₂₂NO₃P, %: C 65.25; H 6.64;

N 4.23; P 9.36. Найдено, %: C 65.15; H 6.60; N 4.28; P 9.39.

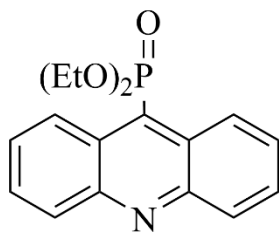
Диэтил (3,6-бис(диметиламино)-9,10-дигидроакридин-9-ил)фосфонат (11j):



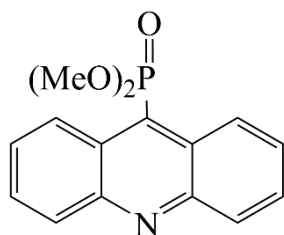
Бесцветный порошок, т.пл. 243-244 °С. Выход: 57%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.35 (с, 1H), 6.93 (д, $J = 8.39$ Гц, 2H), 6.21 (д, $J = 8.41$ Гц, 2H), 6.11 (с, 2H), 4.32 (д, $J_{\text{PH}} = 22.87$ Гц, 1H), 3.76 (м, 4H), 2.86 (с, 12H), 1.10 (т, $J = 7.07$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 151.62 (2Ci), 135.13 (2Ci), 129.02 (2CH), 118.83 (2CH), 115.13 (2CH), 114.05 (2Ci), 57.91 (CH_2), 57.80 (CH_2), 44.05 (д, $J_{\text{PC}} = 139.83$ Гц, CH), 40.28 ($4\text{CH}_3\text{N}$), 16.81 (CH_3), 16.76 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 21.78 (с, $J_{\text{PH}} = 25.22$ Гц). Масс-спектр GC MS, m/z : 403 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{P}$, %: C 62.25; H 7.44; N 10.42; P 7.69. Найдено, %: C 62.12; H 7.27; N 10.38; P 7.78.

3.6.7. Ароматические монофосфорилированные производные акридина

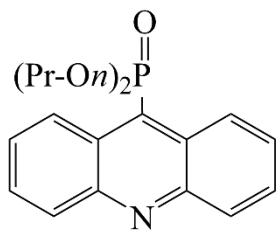
Диэтил акридин-9-илфосфонат (10a):



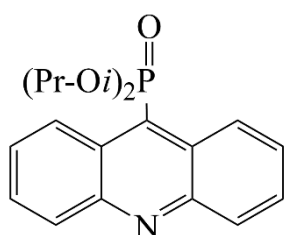
Желтый порошок, т.пл. 95-96 °С. Выход: 82%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.26 (д, $J = 8.99$ Гц, 2H), 8.27 (д, $J = 8.36$ Гц, 2H), 7.78 (т, $J = 7.85$ Гц, 2H), 7.63 (т, $J = 7.56$ Гц, 2H), 4.30 и 4.10 (два дкв, $J = 7.7$, $J_{\text{PH}} = 9.4$ Гц, 4H, OCH_2), 1.28 (т, $J = 7.00$ Гц, 6H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 148.54 (Ci), 148.46 (Ci), 130.91 (Ci), 130.27 (CH), 129.84 (CH), 127.89 (Ci), 127.83 (Ci), 127.45 (CH), 127.41 (CH), 62.61 (CH_2), 62.58 (CH_2), 16.33 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 15.32 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 315 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$, %: C 64.76; H 5.71; N 4.44; P 9.84. Найдено, %: C 64.52; H 5.64; N 4.48; P 9.95.

Диметил (акридин-9-ил)фосфонат (10b):

Желтый порошок, т.пл. 84-86 °С. Выход: 64%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.33 (д, $J = 9.14$ Гц, 2H), 8.46 (д, $J = 8.86$ Гц, 2H), 8.08 (т, $J = 7.87$ Гц, 2H), 7.83 (т, $J = 7.86$ Гц, 2H), 3.89 (дкв, $J_{\text{PH}} = 11.60$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 141.45 (Ci), 141.32 (Ci), 136.66 (2CH), 129.83 (2CH), 128.89 (CH), 128.86 (CH), 128.77 (Ci), 123.37 (2CH), 116.90 (2Ci), 54.35 (CH_3), 54.30 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.25 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 287 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$, %: С 62.71; Н 4.88; N 4.88; Р 10.80. Найдено, %: С 62.52; Н 4.68; N 4.78; Р 10.49.

Ди-н-пропил (акридин-9-ил)фосфонат (10c):

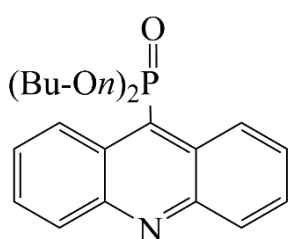
Оранжевый порошок, т.пл. 108-110 °С. Выход: 72%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.28 (д, $J = 9.01$ Гц, 2H), 8.28 (д, $J = 8.76$ Гц, 2H), 7.80 (т, $J = 7.20$ Гц, 2H), 7.64 (т, $J = 7.65$ Гц, 2H), 4.21 и 3.99 (два дкв, $J = 7.34$, $J_{\text{PH}} = 9.92$ Гц, 4H), 1.67 (секстет, $J = 6.96$ Гц, 4H), 0.88 (т, $J = 7.34$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 149.21 (Ci), 149.09 (Ci), 130.68 (д, $1J_{\text{PC}} = 172.65$ Гц, Ci), 130.90 (CH), 130.88 (CH), 130.24 (2CH), 128.41 (Ci), 128.32 (Ci), 128.04 (CH), 127.99 (CH), 127.85 (2CH), 68.56 (CH_2), 62.51 (CH_2), 24.30 (CH_2), 24.24 (CH_2), 10.61 (2 CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 16.83 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 343 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$, %: С 66.47; Н 6.41; N 4.08; Р 9.04. Найдено, %: С 66.42; Н 6.24; N 4.04; Р 9.19.

Диизопропил (акридин-9-ил)фосфонат (10d):

Оранжевый порошок, т.пл. 99-102 °С. Выход: 84%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.10 (д, $J = 9.12$ Гц, 2H), 8.28 (д, $J = 8.78$ Гц, 2H), 7.81 (т, $J = 7.39$ Гц, 2H), 7.65 (т, $J = 8.17$ Гц, 2H), 4.84 (м, 2H), 1.50 (д, $J = 6.19$ Гц, 6H), 1.08 (д, $J = 6.20$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

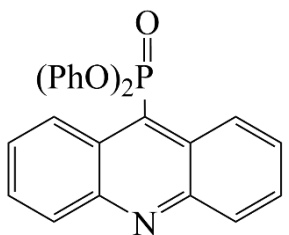
148.75 (Ci), 148.63 (Ci), 130.82 (Ci), 130.34 (CH), 130.32 (CH), 129.67 (CH), 127.87 (CH), 127.83 (CH), 127.76 (Ci), 127.67 (Ci), 127.05 (CH), 71.85 (CH), 71.79 (CH), 24.19 (CH₃), 24.15 (CH₃), 23.70 (CH₃), 23.65 (CH₃). **Спектр ЯМР ³¹P** (162.0 МГц, (CD₃)₂CO), δ, м.д.: 14.00 (с). Масс-спектр GC MS, m/z: 343 [M]⁺. Вычислено для C₁₉H₂₂NO₃P, %: C 66.47; H 6.41; N 4.08; P 9.04. Найдено, %: C 66.44; H 6.39; N 4.00; P 9.15.

Ди-н-бутил (акридин-9-ил)фосфонат (10e):



Желтый порошок, т.пл. 111-114 °С. Выход: 67%. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 9.25 (д, J = 9.09 Гц, 2H), 8.25 (д, J = 8.75 Гц, 2H), 7.76 (т, J = 7.80 Гц, 2H), 7.61 (т, J = 7.65 Гц, 2H), 4.18 (дкв, J = 7.50, JPH = 9.93 Гц, 4H), 3.96 (дкв, J = 7.60, JPH = 9.93 Гц, 4H), 1.90 (квинтет, J = 6.85 Гц, 4H), 1.63 (секстет, J = 7.10 Гц, 4H), 0.84 (т, J = 7.40 Гц, 6H). **Спектр ЯМР ¹³C** (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 148.17 (2Ci), 143.07 (2CH), 138.48 (2CH), 129.62 (Ci), 128.48 (2CH), 123.38 (2CH), 121.98 (2CH), 61.59 (CH₂), 61.47 (CH₂), 28.18 (2CH₂), 22.52 (2CH₂), 10.66 (2CH₃). **Спектр ЯМР ³¹P** (162.0 МГц, (CD₃)₂CO), δ, м.д.: 15.83 (с). Масс-спектр GC MS, m/z: 371 [M]⁺. Вычислено для C₂₁H₂₆NO₃P, %: C 67.92; H 7.00; N 3.77; P 8.35. Найдено, %: C 67.74; H 6.82; N 3.65; P 8.39.

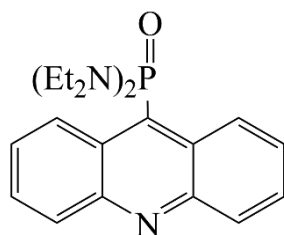
Дифенил (акридин-9-ил)фосфонат (10f):



Желтый порошок, т.пл. 132-133 °С. Выход: 30%. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8.64 (д, J = 6.90 Гц, 2H), 7.79 (т, J = 7.44 Гц, 2H), 7.38 (т, J = 7.53 Гц, 2H), 7.29 (д, J = 8.04 Гц, 2H), 7.23 (т, J = 7.44 Гц, 4H), 6.95 (т, J = 7.96 Гц, 4H), 6.92 (д, J = 7.27 Гц, 2H). **Спектр ЯМР ¹³C** (100.6 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 156.68 (Ci), 148.60 (Ci), 147.80 (Ci), 137.83 (Ci), 137.29 (Ci), 131.47 (CH), 129.98 (Ci), 129.60 (CH), 128.37 (CH), 127.70 (CH), 126.09 (CH), 120.00 (CH), 115.71 (CH). **Спектр ЯМР ³¹P** (162.0 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4.70 (с). Масс-спектр GC MS, m/z: 411 [M]⁺. Вычислено для C₂₅H₁₈NO₃P, %: C 72.99; H 4.38; N 3.40; P

7.44. Найдено, %: С 72.82; Н 4.25; N 3.49; Р 7.32.

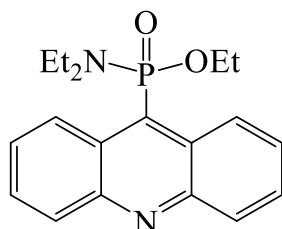
Бис(диэтиламино) (акридин-9-ил)фосфонат (10g):



Желтый порошок, т.пл. 113-115 °С. Выход: 52%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.24 (д, $J = 9.00$ Гц, 2H), 8.24 (д, $J = 8.34$ Гц, 2H), 7.76 (т, $J = 7.75$ Гц, 2H), 7.61 (т, $J = 7.59$ Гц, 2H), 4.08 (м, 8H), 1.26 (т, $J = 6.97$ Гц, 6H).

Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 147.43 (2Ci), 131.00 (CH), 130.04 (Ci), 129.86 (CH), 129.82 (CH), 128.86 (CH), 128.50 (2Ci), 127.98 (CH), 127.87 (CH), 40.30 (2CH₂), 40.27 (2CH₂), 15.53 (2CH₃), 15.47 (2CH₃). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.46 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 369 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{OP}$, %: С 68.29; Н 7.59; N 11.38; Р 8.40. Найдено, %: С 68.12; Н 7.46; N 11.48; Р 8.55.

Этил(диэтиламино) (акридин-9-ил)фосфонат (10h):

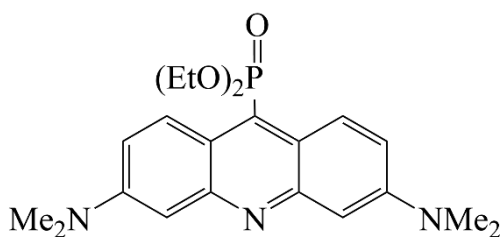


Желтый порошок, т.пл. 108-110 °С. Выход: 58%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.32 (д, $J = 9.08$ Гц, 2H), 8.39 (д, $J = 7.51$ Гц, 2H), 7.87 (т, $J = 7.59$ Гц, 2H), 7.61 (дд, $J = 9.05$ Гц, $J = 9.04$ Гц, 2H), 4.39-4.31 (м, 2H), 4.17-4.11 (м, 4H), 1.32 (т, $J = 7.02$ Гц, 6H), 1.15 (т, $J = 7.09$ Гц, 3H).

Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 149.25 (Ci), 149.13 (Ci), 131.00 (CH), 130.98 (CH), 130.13 (2CH), 128.79 (Ci), 128.76 (Ci), 128.68 (Ci), 128.04 (CH), 128.00 (CH), 127.51 (2CH), 63.35 (CH₂O), 40.14 (CH₂N), 40.10 (CH₂N), 16.84 (CH₃), 16.80 (CH₃), 14.68 (CH₃). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.03 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 342 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{OP}$, %: С 66.66; Н 6.72; N 8.19; Р 9.06. Найдено, %: С 66.44; Н 6.54; N 8.28; Р 8.95.

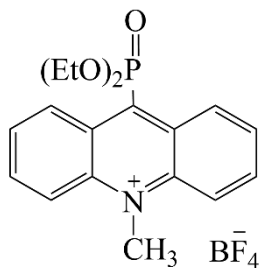
Диэтил (3,6-бис(диметиламино)акридин-9-ил)фосфонат (10i):

Красный порошок, т.пл. 145-148 °С. Выход: 78%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.85 (д, $J = 9.91$ Гц, 2H), 7.35 (д, $J = 9.88$ Гц, 2H), 6.93 (м,



2H), 4.23-4.17 (м, 2H), 4.10-4.03 (м, 2H), 3.14 (с, 12H), 1.15 (т, $J = 7.03$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 152.22 (2Ci), 151.37 (2Ci), 135.73 (2CH), 130.75 (Ci), 129.62 (2CH), 119.43 (2Ci), 115.73 (2CH), 64.11 (CH_2), 64.05 (CH_2), 16.63 (CH_3), 16.56 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 17.58 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 401 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$, %: С 62.84; Н 6.98; N 10.47; Р 7.73. Найдено, %: С 62.62; Н 6.76; N 10.58; Р 7.85.

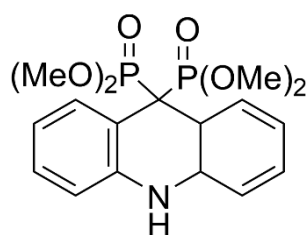
Диэтил (10-метил-акридиний-9-ил)фосфонат тетрафторборат (10j):



Бесцветный порошок, т.пл. 298-300 °С. Выход: 62%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 9.67 (д, $J = 8.91$ Гц, 2H), 8.73 (д, $J = 9.17$ Гц, 2H), 8.38 (т, $J = 7.80$ Гц, 2H), 7.96 (т, $J = 9.08$ Гц, 2H), 5.06 (с, 3H), 4.47-4.37 (м, 2H), 4.31-4.21 (м, 2H), 1.36 (т, $J = 7.07$ Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 153.11 (Ci), 153.08 (Ci), 140.04 (CH), 140.00 (CH), 138.34 (CH), 138.32 (CH), 131.42 (Ci), 130.82 (CH), 130.80 (CH), 128.96 (Ci), 128.91 (Ci), 122.57 (CH), 122.56 (CH), 62.86 (CH_2), 62.82 (CH_2), 37.41 (CH_3N), 16.55 (CH_3), 16.52 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 17.58 (с). Масс-спектр GC MS, m/z : 416 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{PBF}_4$, %: С 51.92; Н 4.80; N 3.36; Р 7.45. Найдено, %: С 51.75; Н 4.67; N 3.29; Р 7.39.

3.6.8. Геминальные бисфосфонаты 9,10-дигидроакридина

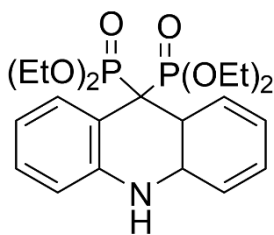
Тетраметил 9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12a):



Белый порошок, т.пл. 145–146 °С. Выход: 82% (в присутствии ферроцена). **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.08 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.05 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.79 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 6.66 (уш. с, 1H, NH), 6.49 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 3.68 (д, $J_{\text{PH}} = 10.9$ Гц, 12H, OCH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6

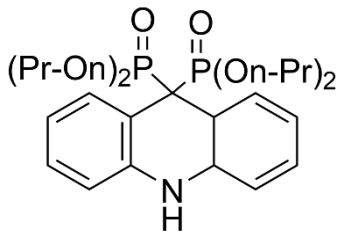
МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 138.89 (C_i), 133.59 (CH), 129.81 (CH), 119.83 (CH), 114.63 (CH), 112.09 (C_i), 54.97 (CH₃), 50.83 (т, JPC = 134.4 Гц, P-C-P). Спектр ЯМР ^{31}P (162.0 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 18.32 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 398.0924 [M+1]⁺ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{P}_2$ 398.0917). Вычислено, %: C 51.39; H 5.33; N 3.53; P 15.62. Найдено, %: C 51.16; H 5.21; N 3.58; P 15.69.

Тетраэтил 9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12b):



Белые кристаллы, т.пл. 196–198 °С. Выход: 85% (в присутствии ферроцена). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.18 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.09 (т, J = 7.9 Гц, 2H), 6.80 (т, J = 8.3 Гц, 2H), 6.49 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 6.12 (уш. с, 1H, NH), 4.12–4.03 (м, 8H, OCH₂), 1.18 (т, J = 7.1 Гц, 12H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 138.29 (C_i), 133.57 (CH), 129.04 (CH), 119.28 (CH), 113.64 (CH), 112.62 (C_i), 63.87 (CH₂), 49.70 (т, JPC = 133.0 Гц, P-C-P), 16.26 (CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P (243.0 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: 14.03 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 454.1541 [M+1]⁺ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}_2$ 454.1543). Вычислено, %: C 55.63; H 6.45; N 3.09; P 13.69. Найдено, %: C 55.54; H 6.38; N 3.20; P 13.54.

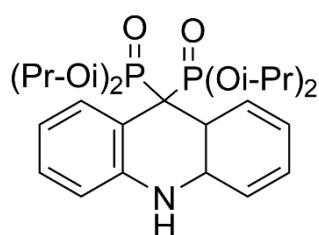
Тетра-н-пропил 9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12с):



Светло-желтый порошок, т.пл. 208–209 °С. Выход: 81% (в присутствии ферроцена). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.12 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 6.98 (т, J = 8.1 Гц, 2H), 6.72 (т, J = 8.3 Гц, 2H), 6.67 (с, 1H, NH), 6.44 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 3.96–3.88 (м, 8H, OCH₂), 1.52 (секстет, J = 7.4 Гц, 8H, CH₂), 0.79 (т, J = 7.4 Гц, 12H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 139.08 (C_i), 133.98 (CH), 129.39 (CH), 119.39 (CH), 114.29 (CH), 112.89 (C_i), 69.67 (CH₂), 51.05 (т, JPC = 133.8 Гц, P-C-P), 24.30 (CH₂), 10.46 (CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.67 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 510.2173 [M+1]⁺ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{P}_2$ 510.2169). Вычислено, %: C

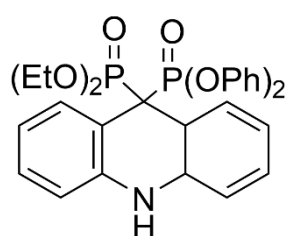
58.93; Н 7.32; N 2.75; Р 12.16. Найдено, %: С 58.87; Н 7.12; N 2.83; Р 12.27.

Тетраизопропил 9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12d):



Желтый порошок, т.пл. 189–191 °С. Выход: 77% (в присутствии ферроцена). **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.26 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.05 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.74 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.48 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.54 (уш. с, 1H, NH), 4.55 (м, 4H, CH), 1.22 (д, $J = 6.1$ Гц, 12H, CH_3), 1.14 (д, $J = 6.3$ Гц, 12H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (125.8 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 138.55 (т, $J = 5.7$ Гц, Si), 134.26 (CH), 128.81 (CH), 118.80 (CH), 113.40 (CH), 112.72 (т, $J = 8.0$ Гц, Si), 72.78 (CH), 50.77 (т, $\text{JPC} = 134.2$ Гц, P-C-P), 24.32 (CH_3), 22.73 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14.48 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 510.2167 $[\text{M}+1]^+$ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{P}_2$ 510.2169). Вычислено, %: С 58.93; Н 7.32; N 2.75; Р 12.16. Найдено, %: С 58.73; Н 7.21; N 2.69; Р 12.08.

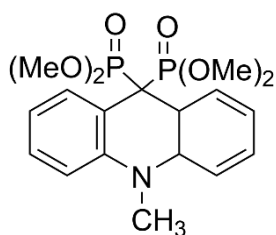
Диэтилдифенил 9,10-дигидроакридин-9,9-диилдифосфонат (12e):



Светло-желтый порошок, т.пл. 236–239 °С. Выход: 30%. **Спектр ЯМР ^1H** (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.30 (д, $J = 8.14$ Гц, 1H, Acr), 7.24 (т, $J = 8.27$ Гц, 1H, Acr), 7.19 (т, $J = 7.62$ Гц, 4H Ph + 1H Acr), 7.07 (д, $J = 7.49$ Гц, 1H, Acr), 6.87 (т, $J = 7.25$ Гц, 2H Ph + 1H Acr), 6.84 (д, $J = 7.74$ Гц, 4H Ph + NH), 6.80 (т, $J = 8.26$ Гц, 1H, Acr), 6.54 (д, $J = 7.84$ Гц, 1H, Acr), 4.17–4.12 (м, 4H, OCH_2), 1.36 (т, $J = 7.12$ Гц, 6H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (125.76 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 150.75 (Si, Ph), 150.66 (Si, Ph), 138.97 (т, $3\text{JPC} = 5.62$ Гц, Si, Acr), 133.58 (CH, Acr), 129.43 (CH, Acr), 129.32 (2CH, Ph), 124.93 (CH, Ph), 120.76 (CH, Ph), 120.73 (CH, Ph), 119.03 (CH, Acr), 115.53 (CH, Acr), 114.32 (CH, Ph), 110.73 (т, $2\text{JPC} = 8.16$ Гц, Si, Acr), 60.38 (CH_2), 50.02 (т, $\text{JPCP} = 135.64$ Гц, Si, Acr), 14.16 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.57 (д, $3\text{JPP} = 28.18$ Гц) и 8.86 (д, $3\text{JPP} = 28.19$ Гц). Масс-спектр ESI, m/z : 572.1920 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}_2$, %: С 63.39; Н 5.32; N 2.55; Р 11.27. Найдено, %: С 63.48; Н 5.40;

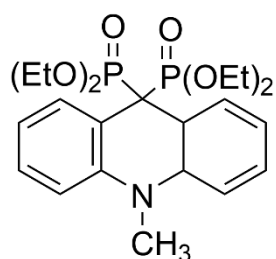
N 2.59; P 11.34.

Тетраметил 10-метил-9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12f)



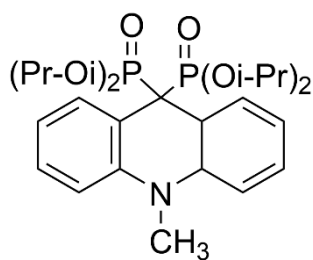
Бесцветный порошок, т.пл. 186–188 °С. Выход: 25% (в присутствии ферроцена). **Спектр ЯМР ^1H** (600 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 6.89 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 6.80 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.67 (д, $J = 10.8$ Гц, 12H, OCH₃), 3.34 (с, 3H, NCH₃). **Спектр ЯМР ^{13}C** (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 142.98 (т, $J = 6.1$ Гц, C_i), 132.11 (CH), 128.84 (CH), 118.83 (CH), 114.16 (т, $J = 8.3$ Гц, C_i), 112.58 (CH), 54.04 (OCH₃), 50.50 (т, $J_{\text{PC}} = 133.4$ Гц, P-C-P), 34.47 (NCH₃). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 18.62 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 412.1080 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{P}_2$ 412.1073). Вычислено, %: C 52.56; H 5.64; N 3.41; P 15.06. Найдено, %: C 52.49; H 5.47; N 3.39; P 15.23.

Тетраэтил 10-метил-9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12g)



Бесцветные кристаллы, т.пл. 201–203 °С. Выход: 24% (в присутствии ферроцена). **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.83 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.74 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 4.04–4.95 (м, 8H, OCH₂), 3.30 (с, 3H, NCH₃), 1.12 (т, $J = 7.1$ Гц, 12H, CH₃). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 142.18 (C_i), 133.43 (CH), 129.57 (CH), 119.54 (CH), 115.74 (CH), 113.36 (C_i), 66.42 (OCH₂), 51.68 (т, $J_{\text{PC}} = 133.0$ Гц, P-C-P), 35.56 (NCH₃), 16.70 (CH₃). **Спектр ЯМР ^{31}P** (243.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.49 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 468.1706 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{P}_2$ 468.1699). Вычислено, %: C 56.53; H 6.68; N 3.00; P 13.25. Найдено, %: C 56.35; H 6.48; N 3.10; P 13.37.

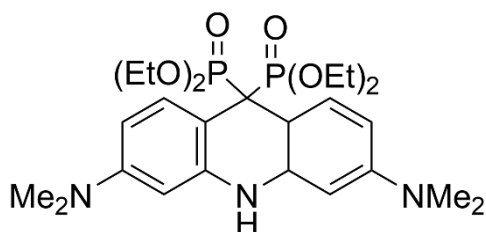
Тетраизопропил 10-метил-9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12h):



Светло-желтый порошок, т.пл. 189–191 °С. Выход: 27% (в присутствии ферроцена). **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.39 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.81 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.73 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 4.57–4.56 (м, 4H, CH), 3.29 (с, 3H, NCH_3), 1.22 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H, CH_3), 1.10 (д, $J = 7.7$ Гц, 6H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (151 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 141.23 (т, $J = 5.8$ Гц, Ci), 133.23 (CH), 128.35 (CH), 118.16 (CH), 114.88 (т, $J = 8.0$ Гц, Ci), 112.05 (CH), 72.26 (т, $J = 3.6$ Гц, OCH), 50.84 (т, $\text{JPC} = 133.7$ Гц, P-C-P), 34.55 (NCH_3), 23.86 (CH_3), 22.69 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.62 (с). Масс-спектр HRMS ESI, m/z : 524.2330 $[\text{M}+1]^+$ (вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{P}_2$ 524.2325). Вычислено, %: C 59.65; H 7.51; N 2.68; P 11.83. Найдено, %: C 59.60; H 7.42; N 2.63; P 11.89.

Тетраэтил

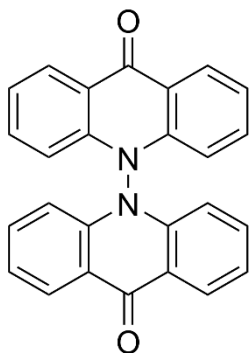
3,6-бис(диметиламино)-9,10-дигидроакридин-9,9-диилбис(фосфонат) (12i):



Оранжевый порошок, т.пл. 221–224 °С. Выход: 29%. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.94 (д, $J = 9.84$ Гц, 2H), 7.21 (с, 2H), 7.16 (д, $J = 8.46$ Гц, 2H), 6.17 (с, 1H, NH), 3.89 (м, 8H, OCH_2), 3.18 (с, 12H, NCH_3), 1.19 (т, $J = 7.06$ Гц, 12H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C** (100.6 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 151.24 (Ci), 135.60 (Ci), 129.49 (CH), 119.29 (CH), 115.60 (CH), 113.40 (Ci), 63.98 и 63.92 (CH_2), 50.32 (т, $\text{JPC} = 134.42$ Гц, Ci), 40.75 (NCH_3), 16.50 и 16.43 (CH_3). **Спектр ЯМР ^{31}P** (162.0 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.26 (с). Масс-спектр ESI, m/z : 401.08 $[\text{M}-\text{H}-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2]^+$, 540.17 $[\text{M}+1]^+$, 562.15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}_2$, %: C 55.65; H 7.29; N 7.79; P 11.48. Найдено, %: C 55.57; H 7.14; N 7.16; P 11.39.

10,10'-Биакридин-9,9'(10H,10'H)-дион (13):

Зеленый порошок. Выход: 82%. **Спектр ЯМР ^1H** (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.68 (д, $J = 8.00$ Гц, 4H), 7.54 (т, $J = 7.09$ Гц, 4H), 7.41 (т, $J = 7.29$ Гц, 4H), 6.77



(д, $J = 8.53$ Гц, 4H). Масс-спектр ESI, m/z : 389.12 $[M+1]^+$.

Вычислено для $C_{26}H_{16}N_2O_2$, %: C 80.40; H 4.15; N 7.21.

Найдено, %: C 80.46; H 4.25; N 7.28.

Заключение

Подводя итог результатам, изложенным в настоящей главе, можно констатировать успешное решение комплексной задачи по разработке новых эффективных методов синтеза и исследованию свойств вицинальных и геминальных дифосфорных соединений. Логика проведенного исследования позволила последовательно перейти от изучения фундаментальных аспектов реакционной способности к созданию практически значимых молекул.

К основным научным результатам следует отнести:

Впервые реализован направленный синтез вицинальных 1,2-бис(дифенилфосфиноксид)алканов по реакции арилзамещенных терминальных алкинов с дифенилфосфиноксидом в условиях гомогенного (комплексы кобальта) и наногетерогенного (силикатные наночастицы, допированные переходными металлами) электрокатализа при комнатной температуре.

2. Разработан оптимизированный универсальный химический протокол синтеза (1,2- бис(дифенилфосфиноксид)алканов) в системе (KOH/ДМСО), позволивший расширить субстратный ряд алкинов, вовлекаемых в данную реакцию. Открыта уникальная термодинамически контролируемая перегруппировка вицинальных аддуктов в геминальные, движущей силой которой выступает хелатирование ионов калия, подтвержденная в том числе с помощью квантово-химических расчетов.

3. Совместные биологические испытания синтезированной библиотеки вицинальных бисфосфиноксидов *in vitro* и *in vivo* выявили соединения-лидеры, обладающие мощной (микромольной) селективной цитотоксичностью. Установлен уникальный мультитаргетный механизм их действия: индукция p53-независимого апоптоза, ингибирование CDK2 и деструкция митотического веретена за счет деградации белка TRPP.

4. Разработан метод гомогенного редокс-медиаторного электрокатализа (с использованием ферроцена или эндогенного иодид-иона), позволивший преодолеть проблему переоисления. Впервые осуществлен

направленный синтез библиотеки геминальных дигидроакридин-9,9-диил-бисфосфонатов (выходы до 85%) в мягких условиях. Методом ЭПР-спектроскопии *in situ* зафиксированы ключевые интермедиаты (катион-радикалы триалкилфосфита, σ -Н дигидроакридин-фосфоната и акридина) и предложен механизм протон-связанного переноса электрона (PCET).

5. Обнаружена антибактериальная активность (в 16 раз превосходящая действие хлорамфеникола) синтезированных дифосфорных производных в отношении опасных фитопатогенов, что открывает новые горизонты в дизайне устойчивых к смыванию пестицидов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы включают внедрение предложенных наногетерогенных электрокаталитических систем в проточные реакторы и расширение субстратной базы редокс-медиаторного дифосфорилирования на новые классы N-гетероциклов. В прикладном аспекте планируется исследование фотофизических свойств бисфосфонатов акридина для создания эмиттеров замедленной флуоресценции (TADF), проведение расширенных доклинических испытаний *in vivo* противоопухолевых соединений-лидеров, а также разработка препаративных эмульсионных форм для кардинального повышения биодоступности перспективных фосфорорганических фунгицидов.

Список литературы

1. Charpié, M. Clinical spectrum of rare bone fragility disorders and response to bisphosphonate treatment: a retrospective study / Charpié, M., Brunelle, P., Baujat, G., Michot, C., Gils, J. Van, Leheup, B., Schaefer, É., Koumakis, E., Pejin, Z., Pinto, G., Monnot, S., Cormier-Daire, V., Charpié, M., Brunelle, P., Baujat, G., Michot, C., Gils, J. Van, Leheup, B., Schaefer, É., Koumakis, E., Pejin, Z., Pinto, G., Monnot, S., Cormier-Daire, V. // *European Journal of Human Genetics*. – 2024. – V. 32. – № 12. – P. 1559–1566.
2. Zielińska, M. Determination of bisphosphonate properties in terms of bioavailability, bone affinity, and cytotoxicity / Zielińska, M., Pacholak, A., Burlaga, N., Chmielewska, E., Voelkel, A., Kaczorek, E., Zielińska, M., Pacholak, A., Burlaga, N., Chmielewska, E., Voelkel, A., Kaczorek, E. // *Pharmacological Reports*. – 2024. – V. 76. – № 5. – P. 1160–1173.
3. Wong, M. H. F. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer / Wong, M. H. F., Stockler, M. R., Pavlakakis, N. // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2012. – V. 2012. – № 2.
4. Yanvarev, D. V. Methylene bisphosphonates as the inhibitors of HIV RT phosphorolytic activity / Yanvarev, D. V., Korovina, A. N., Usanov, N. N., Khomich, O. A., Vepsäläinen, J., Puljula, E., Kukhanova, M. K., Kochetkov, S. N. // *Biochimie*. – 2016. – V. 127. – P. 153–162.
5. Lotsman, K. A. Atom-economical synthesis of 1,2-bis(phosphine oxide)ethanes from calcium carbide with straightforward access to deuterium- and ¹³C-labeled bidentate phosphorus ligands and metal complexes / Lotsman, K. A., Rodygin, K. S., Skvortsova, I., Kuts kaya, A. M., Minyaev, M. E., Ananikov, V. P. // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2023. – V. 10. – № 4. – P. 1022–1033.
6. Fokkens, M. A Molecular Tweezer for Lysine and Arginine / Fokkens, M., Schrader, T., Klärner, F. G. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – V. 127. – № 41. – P. 14415–14421.
7. Blondeau, P. Molecular recognition of oxoanions based on guanidinium receptors / Blondeau, P., Segura, M., Pérez-Fernández, R., Mendoza, J. de // *Chemical Society Reviews*. – 2007. – V. 36. – № 2. – P. 198–210.
8. Kostin, M. A. Twin hydrogen bonds with phosphine oxide: anticooperativity effects caused by competing proton donors / Kostin, M. A., Alkhuder, O., Asfin, R. E., Tolstoy, P. M. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2025. – V. 27. – № 2. – P. 1143–

1154.

9. Li, P. The Flame Retardant and Mechanical Properties of the Epoxy Modified by an Efficient DOPO-Based Flame Retardant / Li, P., Wang, J., Wang, C., Xu, C., Ni, A. // *Polymers* 2024, Vol. 16, Page 631. – 2024. – V. 16. – № 5. – P. 631.

10. Dagdag, O. Advances in Flame Retardant Technologies for Epoxy Resins: Chemical Grafting onto Carbon Fiber Techniques, Reactive Agents, and Applications in Composite Materials / Dagdag, O., Kim, H. // *Molecules* 2024, Vol. 29, Page 5996. – 2024. – V. 29. – № 24. – P. 5996.

11. Lee, Y. H. TADF emitters based on a tri-spiral acridine donor and a spiro-B-heterotriangulene acceptor with high horizontal dipole orientation ratios and high efficiencies in deep-blue OLEDs / Lee, Y. H., Ji, J., Tran, T. Q., Lee, T., Jung, J., Lee, Y., Yoo, S., Lee, M. H. // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2023. – V. 7. – № 21. – P. 5413–5421.

12. Peng, H. Donor Extension on Spiro-Acridine Enables Highly Efficient TADF-OLEDs with Relieved Efficiency Roll-Off / Peng, H., Xu, Y., Zhou, C., Pei, R., Miao, J., Liu, H., Yang, C. // *Advanced Functional Materials*. – 2023. – V. 33. – № 10. – P. 2211696.

13. Li, S. Y. Selective Defluoroalkylation and Hydrodefluorination of Trifluoromethyl Groups Photocatalyzed by Dihydroacridine Derivatives / Li, S. Y., Yang, X. Y., Shen, P. H., Xu, L., Xu, J., Zhang, Q., Xu, H. J. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – № 24. – P. 17284–17296.

14. Lv, M. Theoretical Perspective on the Sensing Mechanism of a Novel Fluorescent Probe for Nitramine Explosives: The Role of Radical Reactions / Lv, M., Han, C., Ji, L., Zhang, Z., Hua, H., He, Y., Li, W. // *The Journal of Physical Chemistry A*. – 2022. – V. 126. – № 5. – P. 685–690.

15. Zuo, P. Sensitized organic light-emitting diodes: towards high efficiency and long lifetimes / Zuo, P., Qu, Y. K., Zheng, Q., Liao, L. S., Jiang, Z. Q. // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2023. – V. 7. – № 9. – P. 1760–1780.

16. Cakaj, A. Controlling Spontaneous Orientation Polarization in Organic Semiconductors -- The Case of Phosphine Oxides / Cakaj, A., Schmid, M., Hofmann, A., Brütting, W. // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2023. – V. 15. – № 47. – P. 54721–54731.

17. Stieger, C. E. Unsaturated Phosphine Oxides for Modular Antibody Rebridging and Single Reagent Peptide-Cyclization-Bioconjugation / Stieger, C. E., McMillan, A. J., Geus, M. A. R. de, Arafles, J. V. V., Franz, L., Hackenberger, C. P. R. // *Angewandte*

Chemie International Edition. – 2025. – V. 64. – № 38. – P. 202508656.

18. Terashima, N. Triazole formation of phosphinyl alkynes with azides through transient protection of phosphine by copper / Terashima, N., Sakata, Y., Meguro, T., Hosoya, T., Yoshida, S. // *Chemical Communications*. – 2020. – V. 56. – № 90. – P. 14003–14006.

19. Moiseev, D. V. Phospha-Mannich reactions of phosphinous acids R_2P-OH and their derivatives / Moiseev, D. V. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 2023. – V. 198. – № 11. – P. 867–923.

20. Gallen, A. Coordination chemistry and catalysis with secondary phosphine oxides / Gallen, A., Riera, A., Verdaguer, X., Grabulosa, A. // *Catalysis Science & Technology*. – 2019. – V. 9. – № 20. – P. 5504–5561.

21. Vincze, D. A Mechanistic Study on the Tautomerism of H-Phosphonates, H-Phosphinates and Secondary Phosphine Oxides / Vincze, D., Ábrányi-Balogh, P., Bagi, P., Keglevich, G. // *Molecules* 2019, Vol. 24,. – 2019. – V. 24. – № 21.

22. Leito, I. Acid dissociation constants in selected dipolar non-hydrogen-bond-donor solvents (IUPAC Technical Report) / Leito, I., Kaljurand, I., Piirsalu, M., Tshepelevitsh, S., Zheng, J. W., Rosés, M., Gal, J. F. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2025. – V. 97. – № 9. – P. 973–998.

23. Symes, D. L. G. Recent advances in heavier group 15 (P, As, Sb, Bi) radical chemistry – frameworks, small molecule reactivity, and catalysis / Symes, D. L. G., Masuda, J. D. // *Dalton Transactions*. – 2025. – V. 54. – № 13. – P. 5234–5249.

24. Budnikova, Y. H. Phosphorus-Centered Radicals: Synthesis, Properties, and Applications. A Review / Budnikova, Y. H. // *Doklady Chemistry* 2022 507:1. – 2023. – V. 507. – № 1. – P. 229–259.

25. Almenara, N. Oxidative Addition of Secondary Phosphine Oxides through Rh(I) Center: Hydrido-Phosphinito-Rh(III) Complexes and their Catalytic Activity in Hydrophosphinylation of Alkynes / Almenara, N., Barquin, M., Huertos, M. A., Garralda, M. A. // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2021. – V. 2021. – № 47. – P. 4935–4945.

26. Sobkowski, M. Recent advances in H-phosphonate chemistry. Part 1. H-phosphonate esters: Synthesis and basic reactions / Sobkowski, M., Kraszewski, A., Stawinski, J. // *Topics in Current Chemistry*. – 2014. – V. 361. – P. 137–178.

27. Budnikova, Y. H. Recent advances in electrochemical C—H phosphorylation / Budnikova, Y. H., Dolengovsky, E. L., Tarasov, M. V., Gryaznova, T. V. // *Frontiers in Chemistry*. – 2022. – V. 10. – P. 1054116.

28. Sbei, N. Electrochemical Phosphorylation of Organic Molecules / Sbei, N., Martins, G. M., Shirinfar, B., Ahmed, N. // *Chemical Record*. – 2020. – V. 20. – № 12. – P. 1530–1552.
29. Yao, L. Variable mechanism of nucleophilic substitution of P-stereogenic phosphoryl chloride with alkynyl metallic reagents / Yao, L., Liu, L. J., Xu, Z. Y., Nie, S. Z., Xiao, X. Q., Zhao, C. Q. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – V. 14. – № 5. – P. 1702–1706.
30. Mele, L. New Approaches toward Building Csp–P bond: A Two-Decade Overview / Mele, L., Luc Pirat, J., Ayad, T., Virieux, D. // *Chemistry – A European Journal*. – 2022. – V. 28. – № 50. – P. e202200957.
31. Ruan, H. Additive-free coupling of bromoalkynes with secondary phosphine oxides to generate alkynylphosphine oxides in acetic anhydride / Ruan, H., Meng, L.-G., Xu, H., Liang, Y., Wang, L. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2020. – V. 18. – № 6. – P. 1087–1090.
32. Xu, H. Visible-Light-Promoted Formation of C—C and C—P Bonds Derived from Evolution of Bromoalkynes under Additive-Free Conditions: Synthesis of 1,1-Dibromo-1-en-3-yne and Alkynylphosphine Oxides / Xu, H., Chen, R., Ruan, H., Ye, R., Meng, L. G. // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2021. – V. 39. – № 4. – P. 873–878.
33. Gao, Y. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Terminal Alkynes with H-Phosphonates Leading to Alkynylphosphonates / Gao, Y., Wang, G., Chen, L., Xu, P., Zhao, Y., Zhou, Y., Han, L. B. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – V. 131. – № 23. – P. 7956–7957.
34. Li, J. Copper-catalyzed stereo- and regioselective hydrophosphorylation of terminal alkynes: scope and mechanistic study / Li, J., Gao, Z., Guo, Y., Liu, H., Zhao, P., Bi, X., Shi, E., Xiao, J. // *RSC Advances*. – 2022. – V. 12. – № 29. – P. 18889–18896.
35. Shaji Anand, N. Silver-catalysed decarboxylative cross-couplings / Shaji Anand, N., Mary Philip, R., Anilkumar, G. // *Tetrahedron*. – 2023. – V. 149. – P. 133715.
36. Kanchana, U. S. Palladium- Catalyzed C–P Bond Forming Reactions: An Overview / Kanchana, U. S., Diana, E. J., Mathew, T. V., Anilkumar, G. // *ChemistrySelect*. – 2021. – V. 6. – № 7. – P. 1579–1588.
37. Murphy, G. K. The Chemistry between Hypervalent Iodine(III) Reagents and Organophosphorus Compounds / Murphy, G. K., Racicot, L., Carle, M. S. // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 7. – № 5. – P. 837–851.
38. Cambié, D. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis,

- Material Science, and Water Treatment / Cambié, D., Bottecchia, C., Straathof, N. J. W., Hessel, V., Noël, T. // *Chemical Reviews*. – 2016. – V. 116. – № 17. – P. 10276–10341.
39. Хачатрян, Р. А. Синтез фосфинов и бисфосфиноксидов из неактивированных ацетиленовых соединений и хлорстиролов в условиях межфазного катализа или в суперосновной среде / Хачатрян, Р. А., Григорян, Н. Ю., Инджикян, М. Г. // *Chemical Journal of Armenia*. – 1992. – V. 45. – № 3–4. – P. 200–207.
40. Yoshimura, A. An efficient base-catalyzed double addition of H-phosphine oxides to alkynes / Yoshimura, A., Saga, Y., Sato, Y., Ogawa, A., Chen, T., Han, L. B. // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – V. 57. – № 30. – P. 3382–3384.
41. Fener, B. E. Scope and Limitations of the s-Block Metal-Mediated Pudovik Reaction / Fener, B. E., Schüler, P., Ueberschaar, N., Bellstedt, P., Görls, H., Kriek, S., Westerhausen, M. // *Chemistry - A European Journal*. – 2020. – V. 26. – № 32. – P. 7235–7243.
42. Parveen, Miss. D. Hydrophosphinylation of Alkynes via Neutral Magnesium Complexes: Evidence for Ligand Dependency in Structure-Activity Relationships / Parveen, Miss. D., Mittal, Miss. S., Shrivastava, Miss. R., Pathak, Prof. B., Roy, Dr. D. K. – 2024.
43. Yoshida, H. Aryne–Imine–Aryne Coupling Reaction via [4+2] Cycloaddition between Aza-o-Quinone Methides and Arynes / Yoshida, H., Kuriki, H., Fujii, S., Ito, Y., Osaka, I., Takaki, K. // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 6. – № 8. – P. 973–976.
44. Liu, X. Y. A Novel Linking Strategy of Using 9,10-Dihydroacridine to Construct Efficient Host Materials for Red Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes / Liu, X. Y., Ma, Y. Y., Zhang, W., Song, B., Ding, L., Fung, M. K., Fan, J. // *Chemistry - A European Journal*. – 2018. – V. 24. – № 45. – P. 11755–11762.
45. Beard, J. C. Improved Procedures for the Synthesis of 9,9-Disubstituted 9,10-Dihydroacridines / Beard, J. C., Swager, T. M. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2023. – V. 88. – № 3. – P. 1918–1921.
46. LaFortune, J. H. W. Catalytic double hydroarylation of alkynes to 9,9-disubstituted 9,10-dihydroacridine derivatives by an electrophilic phenoxyphosphonium dication / LaFortune, J. H. W., Bayne, J. M., Johnstone, T. C., Fan, L., Stephan, D. W. // *Chemical Communications*. – 2017. – V. 53. – № 100. – P. 13312–13315.
47. Wang, S. Modular Synthesis of 9,10-Dihydroacridines through an ortho-C Alkenylation/Hydroarylation Sequence between Anilines and Aryl Alkynes in Hexafluoroisopropanol / Wang, S., Force, G., Carpentier, J. F., Sarazin, Y., Bour, C.,

- Gandon, V., Lebœuf, D., Lebœuf, D. // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – № 7. – P. 2565–2570.
48. Srinivas, V. Facile formation of phosphono-acridanes via chloroacridines / Srinivas, V., Kumara Swamy, K. C. // *General Papers ARKIVOC*. – 2009. – P. 31–42.
49. Redmore, D. Phosphorus derivatives of nitrogen heterocycles. I. Preparation and chemistry of 9,10-dihydroacridine phosphonic acid derivatives / Redmore, D. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V. 34. – № 5. – P. 1420–1425.
50. Volkov, P. A. Catalyst-Free Phosphorylation of Acridine with Secondary Phosphine Chalcogenides: Nucleophilic Addition vs SNHAr Reaction / Volkov, P. A., Khrapova, K. O., Telezhkin, A. A., Ivanova, N. I., Albanov, A. I., Gusarova, N. K., Trofimov, B. A. // *Organic Letters*. – 2018. – V. 20. – № 23. – P. 7388–7391.
51. Cao, H. Q. Direct Enamido C(sp²)-H Diphosphorylation Enabled by a PCET-Triggered Double Radical Relay: Access to gem-Bisphosphonates / Cao, H. Q., Liu, H. N., Liu, Z. Y., Qiao, B. K., Zhang, F. G., Ma, J. A. // *Chemistry - A European Journal*. – 2020. – V. 26. – № 24. – P. 5515–5521.
52. Ohmori, H. Anodic oxidation of organophosphorus compounds. Part 2. Formation of dialkyl arylphosphonates via arylation of trialkyl phosphites / Ohmori, H., Nakai, S., Masui, M. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1979. – № 0. – P. 2023–2026.
53. Yang, Q. L. Recent Advances in Organic Electrochemical C—H Functionalization / Yang, Q. L., Fang, P., Mei, T. S. // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2018. – V. 36. – № 4. – P. 338–352.
54. Budnikova, Y. H. Electrochemistry in organics: a powerful tool for “green” synthesis / Budnikova, Y. H., Dolengovski, E. L., Tarasov, M. V., Gryaznova, T. V. // *Journal of Solid State Electrochemistry*. – 2024. – V. 28. – № 3–4. – P. 659–676.
55. Lin, M. Y. Intermolecular Electrochemical C(sp³)-H/N-H Cross-coupling of Xanthenes with N-alkoxyamides: Radical Pathway Mediated by Ferrocene as a Redox Catalyst / Lin, M. Y., Xu, K., Jiang, Y. Y., Liu, Y. G., Sun, B. G., Zeng, C. C. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – V. 360. – № 8. – P. 1665–1672.
56. Yang, J. Electrochemical Oxidation-Induced Oxyphosphorylation of Alkenes and Alkynes with Water via Hydrogen Atom Transfer / Yang, J., Sun, X., Yan, K., Sun, H., Sun, S., Jia, X., Zhang, F., Wen, J. // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2022. – V. 364. – № 16. – P. 2735–2740.
57. Zeng, L. Asymmetric-waveform alternating current-promoted silver catalysis for C—H

- phosphorylation / Zeng, L., Jiao, Y., Yan, W., Wu, Y., Wang, S., Wang, P., Wang, D., Yang, Q., Wang, J., Zhang, H., Lei, A. // *Nature Synthesis* 2022 2:2. – 2023. – V. 2. – № 2. – P. 172–181.
58. Wang, S. Mn-Catalyzed Electrooxidative Undirected C–H/P–H Cross-Coupling between Aromatics and Diphenyl Phosphine Oxides / Wang, S., Xue, Q., Guan, Z., Ye, Y., Lei, A. // *ACS Catalysis*. – 2021. – V. 11. – № 7. – P. 4295–4300.
59. Wang, J. Electrochemical Synthesis of Phosphorylated Indoles and Trp-Containing Oligopeptides / Wang, J., Zhang, Z., Shen, Y., Zhao, Y., Wu, J. // *Organic Letters*. – 2024. – V. 26. – № 22. – P. 4700–4704.
60. Yuan, Y. Exogenous-oxidant-free electrochemical oxidative C–H phosphonylation with hydrogen evolution / Yuan, Y., Qiao, J., Cao, Y., Tang, J., Wang, M., Ke, G., Lu, Y., Liu, X., Lei, A. // *Chemical Communications*. – 2019. – V. 55. – № 29. – P. 4230–4233.
61. Gara, W. B. An electron spin resonance study of the electrochemical oxidation of phosphorus(III) compounds / Gara, W. B., Roberts, B. P. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1978. – № 2. – P. 150–154.
62. Gara, W. B. Electrochemical generation of the radical cations $[X_3PPX_3]^+$ / Gara, W. B., Roberts, B. P. // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1975. – № 23. – P. 949–950.
63. Motoyoshiya, J. Chemiluminescence in Autoxidation of Phosphonate Carbanions. Phospha-1,2-dioxetanes as the Most Likely High-Energy Intermediates / Motoyoshiya, J., Ikeda, T., Tsuboi, S., Kusaura, T., Takeuchi, Y., Hayashi, S., Yoshioka, S., Takaguchi, Y., Aoyama, H. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – V. 68. – № 15. – P. 5950–5955.
64. Chupakhin, O. N. Electrochemical Oxidative Aromatization of 9-Substituted 9,10-Dihydroacridines: Cleavage of C–H vs C–X Bond / Chupakhin, O. N., Shchepochkin, A. V., Charushin, V. N., Maiorova, A. V., Kulikova, T. V., Shunyaev, K. Y., Enyashin, A. N., Slepukhin, P. A., Suvorova, A. I. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – V. 55. – № 10. – P. 956–963.
65. Tarasov, M. V. Electrochemical Phosphorylation of Terminal Acetylenes / Tarasov, M. V., Khrizanforova, V. V., Gryaznova, T. V., Budnikova, Y. H. // *Russian Journal of Electrochemistry*. – 2023. – V. 59. – № 11. – P. 896–905.
66. Tarasov, M. V. Non-Noble-Metal Mono and Bimetallic Composites for Efficient Electrocatalysis of Phosphine Oxide and Acetylene C–H/P–H Coupling under Mild Conditions / Tarasov, M. V., Bochkova, O. D., Gryaznova, T. V., Mustafina, A. R., Budnikova, Y. H. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – № 1.

– P. 765.

67. Tarasov, M. V. Antiproliferative Activity and Acute Toxicity of α,β -Bis(diphenylphosphine Oxide)ethanes Obtained by Bisphosphorylation of Acetylenes: Electrosynthesis Under Mild Conditions Versus Improved Superbasic Medium Synthesis / Tarasov, M. V., Gryaznova, T. V., Ivshin, K., Katsyuba, S. A., Lenina, O. A., Lyubina, A. P., Parfenov, A. A., Voloshina, A. D., Budnikova, Y. H. // *ChemMedChem*. – 2026. – V. 21. – № 8. – P. e70285.

68. Acker, H. H. Van. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials / Acker, H. H. Van, Anguille, S., Willemen, Y., Smits, E. L., Tendeloo, V. F. Van // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – V. 158. – P. 24–40.

69. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis - Mhaskar, R - 2017 | Cochrane Library.

70. Buss, B. L. Dimethyl Dihydroacridines as Photocatalysts in Organocatalyzed Atom Transfer Radical Polymerization of Acrylate Monomers / Buss, B. L., Lim, C. H., Miyake, G. M. // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2020. – V. 59. – № 8. – P. 3209–3217.

71. Andrew, T. L. Detection of explosives via photolytic cleavage of nitroesters and nitramines / Andrew, T. L., Swager, T. M. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V. 76. – № 9. – P. 2976–2993.

72. Wang, S. Modular Synthesis of 9,10-Dihydroacridines through an ortho-C Alkenylation/Hydroarylation Sequence between Anilines and Aryl Alkynes in Hexafluoroisopropanol / Wang, S., Force, G., Carpentier, J. F., Sarazin, Y., Bour, C., Gandon, V., Lebœuf, D., Lebœuf, D. // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – № 7. – P. 2565–2570.

73. Gryaznova, T. V. EPR-electrochemical monitoring of P–C coupling: Towards one-step electrochemical phosphorylation of acridine / Gryaznova, T. V., Nikanshina, E. O., Fayzullin, R. R., Islamov, D. R., Tarasov, M. V., Kholin, K. V., Budnikova, Y. H. // *Electrochimica Acta*. – 2022. – V. 428. – P. 140946.

74. Gryaznova, T. V. Electrochemical C(sp²)-H Diphosphorylation With a Redox Mediator: Access to Gem-Bisphosphonates / Gryaznova, T. V., Tarasov, M. V., Fayzullin, R. R., Morozov, V. I., Budnikova, Y. H. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2025. – V. 29. – № 3. – P. e202500983.

75. Tarasov, M. V. Redox Activity of Some NADP Analogues and EPR Spectra of Radical Intermediates (A Review) / Tarasov, M. V., Gryaznova, T. V., Khrizanforova, V. V.,

- Timofeeva, E. V., Budnikova, Y. H. // Russian Journal of General Chemistry 2026 96:9. – 2026. – V. 96. – № 9. – P. 269-.
76. Markham, A. Brigatinib: First Global Approval / Markham, A. // Drugs. – 2017. – V. 77. – № 10. – P. 1131–1135.
77. Kartashov, M. A Secondary Metabolite Secreted by *Penicillium citrinum* Is Able to Enhance *Parastagonospora nodorum* Sensitivity to Tebuconazole and Azoxystrobin / Kartashov, M., Voinova, T., Shcherbakova, L., Arslanova, L., Chudakova, K., Dzhavakhiya, V. // Frontiers in Fungal Biology. – 2022. – V. 3.
78. Lucas, J. A. The Evolution of Fungicide Resistance / Lucas, J. A., Hawkins, N. J., Fraaije, B. A. // Advances in Applied Microbiology. – 2015. – V. 90. – P. 29–92.
79. Wu, X. Design, Synthesis and Bioactivity Evaluation of Heterocycle-Containing Mono- and Bisphosphonic Acid Compounds / Wu, X., Yang, Z., Bu, M., Duan, J., Zhang, A., Wu, X., Yang, Z., Bu, M., Duan, J., Zhang, A. // Molecules. – 2023. – V. 28. – № 22.
80. Zhao, K. Using a Dynamic Hydrophilization Strategy to Achieve Nanodispersion, Full Wetting, and Precise Delivery of Hydrophobic Pesticide / Zhao, K., Xu, G., Wang, L., Wu, T., Zhang, X., Zhang, C., Zhao, Y., Li, Z., Gao, Y., Du, F., Zhao, K., Xu, G., Wang, L., Wu, T., Zhang, X., Zhang, C., Zhao, Y., Li, Z., Gao, Y., Du, F. // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2023. – V. 15. – № 30. – P. 37093–37106.
81. Tarasov, M. V. Antibacterial and Fungicidal Activities of Some 1,2-Bis(diphenylphosphine oxide)ethanes Against Plant Phytopathogens / Tarasov, M. V., Gryaznova, T. V., Davydova, L. M., Nikitin, E. N., Budnikova, Y. H. // Russian Journal of General Chemistry 2026 96:4. – 2026. – V. 96. – № 4. – P. 41-.
82. Coucouvanis, Dimitri. Inorganic syntheses. Vol. 33 / Coucouvanis, Dimitri. – 2002. – P. 254.