

На правах рукописи



СМАИЛОВ АТАБЕК КАДИРБАЕВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ТИПОВ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ И
ДИАРИЛЭТИЛФОСФОНАТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ
2-ЭТОКСИВИНИЛДИХЛОРОФОСФОНАТА, 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-5,7,8-
ТРИМЕТИЛБЕНЗО[*E*][1,2]ОКСАФОСФИНИН 2-ОКСИДА
С РАЗЛИЧНЫМИ С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ») и Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: **Бурилов Александр Романович,**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Белоглазкина Елена Кимовна,**
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующая лабораторией биологически активных органических соединений, г. Москва;

Бардасов Иван Николаевич,
кандидат химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доцент кафедры общей, неорганической и аналитической химии, г. Чебоксары.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Защита диссертации состоится 5 декабря 2025 года в 10⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Ученого совета, А-330.

С диссертаций можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте КНИТУ <https://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=557095>

Отзывы на автореферат и диссертацию в 2-х экземплярах с подписями, заверенными печатью, просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, ФГБОУ ВО «КНИТУ», ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: nuryllina@mail.ru.

Автореферат разослан _____ октября 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент



Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы одним из приоритетных направлений в области органической химии является разработка нового типа пространственно-организованных структур. Особое внимание уделяется фосфорорганическим каркасным соединениям. Наиболее перспективными для синтеза данных соединений являются производные четырех координированного атома фосфора, важными свойствами которых является способность к формированию строго ориентированных в пространстве каркасных структур. Разработка новых, оригинальных методов синтеза различных типов пространственно-организованных фосфорорганических соединений является важной и актуальной задачей современной химии органических соединений. Это направление исследований имеет значительный потенциал для создания новых материалов с уникальными свойствами. Практический интерес к фосфорсодержащим каркасным структурам обусловлен возможностью их использования в качестве комплексообразователей, лигандов в металлокомплексном катализе, органокатализаторов, а также в качестве лекарственных средств широкого спектра действия, включая противовирусные и противоопухолевые препараты.

Создание каркасных соединений, содержащих атом фосфора и реакционноспособные функциональные группы, открывает перспективы для целенаправленной модификации и разработки новых лекарственных препаратов различного типа. Это является ключевой задачей в области органической и медицинской химии. Ранее в лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ имени А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН был разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых каркасных фосфонатов симметричного строения. В основе этого синтетического подхода лежит реакция Фриделя-Крафтса – фосфоралкилирование 2-этоксивинилдихлорфосфонатом резорцина и его производных в среде дихлорметана в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты, с последующей внутримолекулярной циклизацией. В продолжении этих работ, сотрудниками этой лаборатории была обнаружена новая реакция: фосфоралкилирование 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом некоторых фенолов, реализуемая в условиях реакции Фриделя-Крафтса, позволяющая синтезировать неизвестные ранее классы каркасных фосфонатов несимметричного строения. Однако структурные характеристики этих соединений, наличие гидроксильной группы, ароматического ядра, ограничивают возможности для целенаправленного синтеза биологически активных веществ. Для решения этой задачи необходимо наличие реакционноспособных функциональных групп, ковалентно связанных с ароматическим ядром. Таким образом, разработка и исследование новых подходов к синтезу фосфорорганических каркасных соединений, содержащих функционально замещенные группы, является **важной** и **актуальной** задачей в области органической химии.

Степень разработанности темы исследования. К началу проведения диссертационной работы в литературе было накоплено большое количество

публикаций, посвященных ранее неизвестным каркасным фосфонатам симметричного и несимметричного типа, а также фосфанофлавоноидам, которые являются платформой для синтеза несимметричных каркасных фосфонатов. Основные исследования по синтезу каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов были проведены в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика и нашли свое отражение в диссертационных работах Н.В. Далматовой, Л.М. Садиковой, А.В. Залалтдиновой и В.В. Сенниковой. Основным недостатком ранее синтезированных каркасных фосфонатов и фосфанофлавоноидов является отсутствие на периферии реакционноспособных функциональных групп, что не позволяет осуществлять их целенаправленную модификацию для создания большей библиотеки биологически активных веществ широкого спектра действия. В работе В.В. Сенниковой были отражены исследования, направленные на выявление экспериментальных условий, позволяющих вводить в реакции с фосфанофлавоноидами фенолы с акцепторными заместителями в ароматическом ядре. Неожиданной экспериментальной находкой было использование трифторуксусной кислоты, в качестве катализатора и растворителя. Однако, практически отсутствовали данные о реакциях конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы, позволяющие синтезировать каркасные фосфонаты, содержащие на периферии функциональные группы, а также сложные фосфорорганические молекулы с заданными свойствами. Таким образом, дальнейшие исследования в данной области представляются весьма актуальными и перспективными.

Целью данной работы является синтез новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения, диарилэтилфосфонатов взаимодействием 2-этоксивинилдихлорфосфоната, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Исследовать влияние трифторуксусной кислоты на протекание реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими на периферии молекулы алкильные, альдегидные, карбоксильные, сульфонильные, галогенметильные группы, атомы хлора, брома, а также с ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом, 1,3,5-триметилбензолом);

2. Изучить влияние трифторуксусной кислоты на реакцию 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими углеводородами (толуол, *o*-, *m*-ксилолы);

3. Изучить реакции синтезированных симметричных каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу, с производными гидразина с целью получения новых типов гидразонов;

4. Изучить реакции, синтезированных симметричных каркасных фосфонатов, содержащих терминальные галогенметильные группы, с трифенилфосфином с целью получения новых типов фосфониевых структур;

5. Исследовать полученные соединения на антимикробную и противоопухолевую активности.

Научная новизна. Впервые найдено, что при использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя и катализатора в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы (карбонильную, карбоксильную, сульфатную, хлор(бром)ацетамидную), образуются новые функционально замещенные каркасные фосфонаты симметричного строения.

Впервые изучено взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями (1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-оном – лекарственным препаратом Антипирин, 2-гидрокси-[1,3]диоксола[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом), ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-, *m*-ксилолами, 1,3,5-триметилбензолом), осуществляемое в трифторуксусной кислоте, которая использовалась в качестве растворителя и катализатора. Обнаружено, что в зависимости от природы используемого субстрата образуются либо диарилфосфоновые кислоты, либо арилвинилфосфоновая кислота (в случае 1,3,5-триметилбензола). Важно отметить, что фосфоралкилирование ароматических углеводородов в трифторуксусной кислоте осуществляется легко, при комнатной температуре.

Впервые найдено, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната в водной среде в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты с 4,6-диметилрезорцином и сезамолом образуются диарилэтилфосфониевые кислоты, а в случае с 4-этил- и 4-гексилрезорцинами – фосфанофлавоноиды.

Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых фосфанофлавоноидов, основанный на использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя и катализатора, в реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами: 1,2-дигидроксибензолом, 4-гидроксикумарином, 2-нафтолом, 2,3-дигидроксиафталином, 5-этил-2,4-дигидроксибензальдегидом, а также ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом).

Показано, что в результате реакции фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными соединениями, содержащими гидразиновый фрагмент (фенилгидразином, бензоилгидразидом, изониазидом, гидразидом никотиновой кислоты), был получен ряд новых гидразонов. Установлено, что все синтезированные гидразоны существуют только в виде одного *E*-изомера.

Найдено, что реакции каркасных фосфонатов, содержащих терминальную хлорметильную группу, с трифенилфосфином протекают с образованием новой дифосфониевой соли, а в случае с бромметильной группой – новой монофосфониевой

соли. Образование монофосфоний бромида обусловлено более низкой растворимостью и, как следствие, выпадением в осадок и выводом из сферы реакции.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан новый метод фосфоралкилирования 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом, различных С-нуклеофилов, реализуемый в присутствии трифторуксусной кислоты, которая используется в качестве растворителя и катализатора и позволяет получать широкий ряд новых типов каркасных фосфонатов, фосфанофлавоноидов, содержащих на периферии функциональные группы, а также диарилэтилфосфоновых кислот. В результате проведенного исследования синтезировано 46 новых соединений.

Предложенный нами синтетический прием расширяет границы реакции Фриделя-Крафтса, как в части использования реагентов, так и в создании новой каталитической системы.

В результате тестирования противоопухолевой активности всех синтезированных веществ было выявлено соединение-лидер – каркасный фосфонат симметричного строения на основе 2-хлор-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **12a**, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela равна 17.3 μM , что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в пунктах: п. 1. «Выделение и очистка новых соединений», п. 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

На защиту выносятся следующие положения:

- Синтез новых каркасных фосфонатов симметричного типа, основанный на реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, содержащими функциональные группы в ароматическом ядре, осуществляемый в трифторуксусной кислоте, которая является, одновременно, растворителем и катализатором;
- Синтез новых фосфанофлавоноидов, базирующийся на реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами, содержащими функциональные группы на периферии молекулы, и ароматическими углеводородами, реализуемый в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора;
- Синтез диарилэтилфосфоновых кислот, осуществляемый в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, ароматическими углеводородами, гетероциклическими соединениями, реализуемый в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора;
- Синтез гидразонов на основе фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу;

- Синтез фосфониевых солей на основе каркасных фосфонатов, содержащих терминальные бромметильные или хлорметильные группы.

Апробация работы. Материалы работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: III Научная конференция с международным участием «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (2022, Казань); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (2023, Санкт-Петербург); Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2023 и 2024, Казань); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (2023, Иркутск); XXII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии, федеральная территория «Сириус» (2024, Сочи); Итоговая конференция Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2020, Казань) и Итоговая конференция Казанского национального исследовательского технологического университета (2023, 2024 и 2025, Казань).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 научные статьи (одна из них – в издании первого квартала (Q1)) в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для размещения материалов диссертации, входящих в реферативную базу Web of Sciences, Scopus, а также 10 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, а также элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА).

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ») и в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах, содержит 4 таблицы, 62 рисунка, 90 схем и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 126 наименований. В первой главе представлен литературный обзор по теме «Современные тенденции развития реакции Фриделя-Крафтса в органической химии», обобщающий

материалы по основным методам реакции Фриделя-Крафтса. Во второй главе приведены результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, третья глава содержит описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы самостоятельно осуществлял поиск, анализ и систематизацию литературных данных по теме диссертации, а также планирование и проведение исследований с последующей интерпретацией полученных экспериментальных данных. Соискатель принимал участие в обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору А.Р. Бурилову за чуткое руководство, профессиональную помощь, советы и ценные замечания в проведении диссертационного исследования. Автор выражает глубокую благодарность к.х.н, с.н.с. Ю.М. Садыковой и к.х.н, м.н.с. А.В. Залалтдиновой за повседневное внимание, неустанную поддержку, ценные советы и помощь в проведении исследований и обсуждении полученных результатов, а также коллективу лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за помощь и поддержку в ходе выполнения диссертационной работы. Автор благодарит профессора С.В. Бухарова и сотрудников кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «КНИТУ» за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор благодарит сотрудников лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за проведенные ЯМР исследования, лично, к.х.н., с.н.с. В.В. Сякаева за проведение 2D экспериментов и обсуждение полученных результатов. Автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа за помощь в проведении исследований методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), ИК-спектроскопии и элементного анализа. Автор благодарит к.б.н., с.н.с. лаборатории микробиологии А.Д. Волошину за проведение биологических исследований. Автор также выражает благодарность сотрудникам лаборатории дифракционных методов исследований: к.х.н., н.с. А.Б. Добрынину и м.н.с. Д.П. Герасимовой, а также к.х.н. с.н.с. Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Д.Р. Исламову за проведенные рентгеноструктурные исследования (РСА).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение диссертационной работы содержит описание актуальности, научной новизны и практической значимости проведенного исследования, сформулированы цель и задачи работы. В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены современные данные о развитии реакции Фриделя-Крафтса с использованием разнообразных типов субстратов, реагентов, катализаторов, а также экспериментальных условий.

Смесь двух региоизомеров **7** и **8** была получена при взаимодействии фосфоната **1** с 2,4-дигидроксибензойной кислотой **6** (схема 3). Из-за близкой хроматографической подвижности выделить каждый из изомеров в индивидуальном виде не удалось. Однако, при длительном стоянии из реакционной смеси выкристаллизовалось соединение **8**. Строение соединения **8** дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 1).

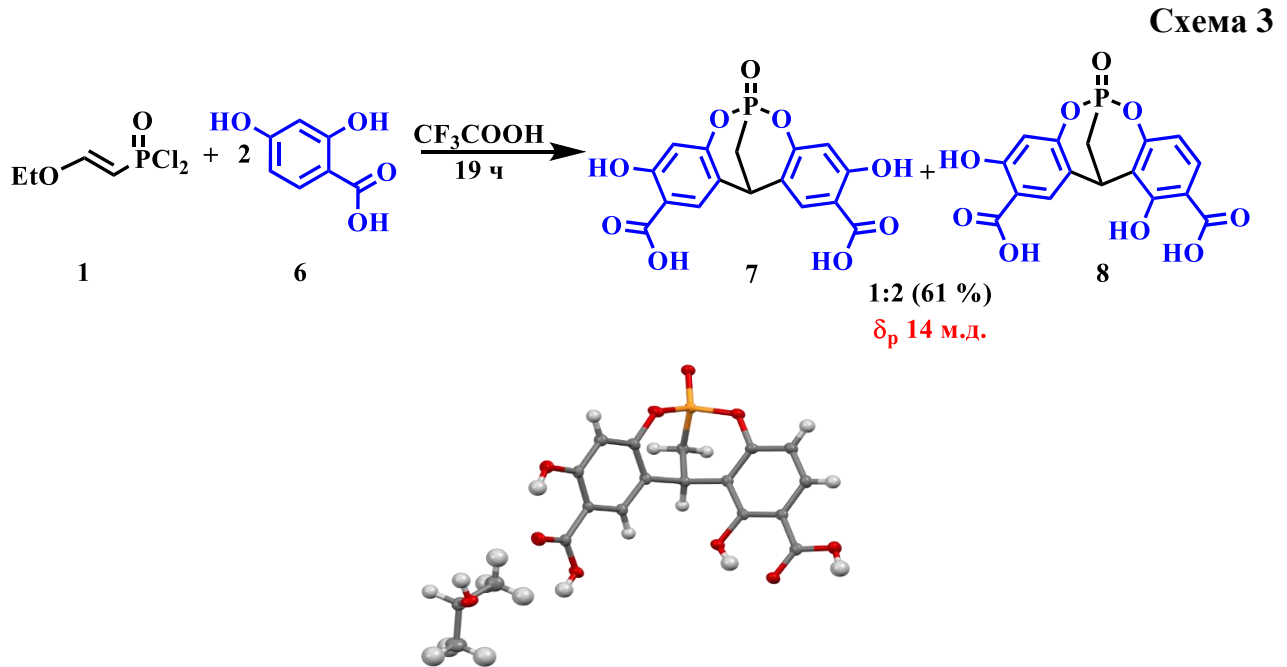
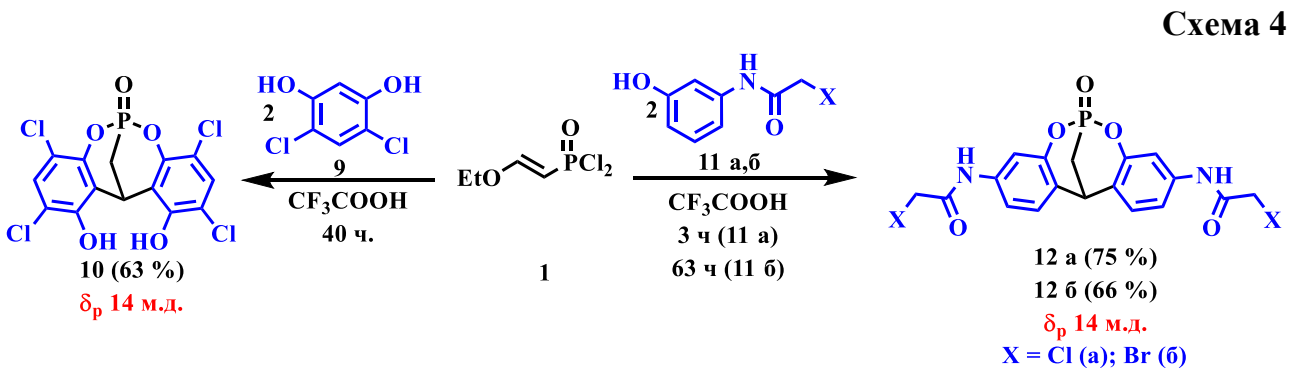


Рисунок 1 – Геометрия молекулы **8** в кристалле по данным РСА

В аналогичных условиях взаимодействие фосфоната **1** с 4,6-дихлоррезорцином **9**, содержащим два акцепторных заместителя в *орто*-положениях относительно гидроксильных групп, а также с галоген-*N*-(3-гидроксифенил) ацетамидами **11 а,б** в среде трифторуксусной кислоты привело к образованию симметричных каркасных фосфонатов **10** и **12 а,б** соответственно (схема 4). Исходные галоген-*N*-(3-гидроксифенил) ацетамиды **11 а,б** синтезированы по известной методике.



Нами было изучено взаимодействие фосфоната **1** с производными 1- и 2-нафтола, содержащими акцепторные заместители. При взаимодействии фосфоната **1** с соединениями **13 а,б** и **15** в трифторуксусной кислоте были получены каркасные фосфонаты **14 а,б** и **16** (схема 5). Структура соединения **14 б** дополнительно подтверждена методом РСА (рис. 2).

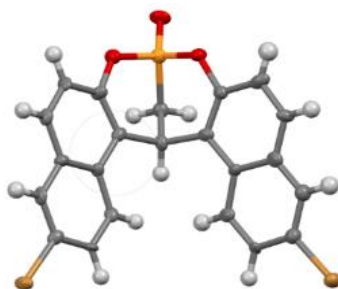
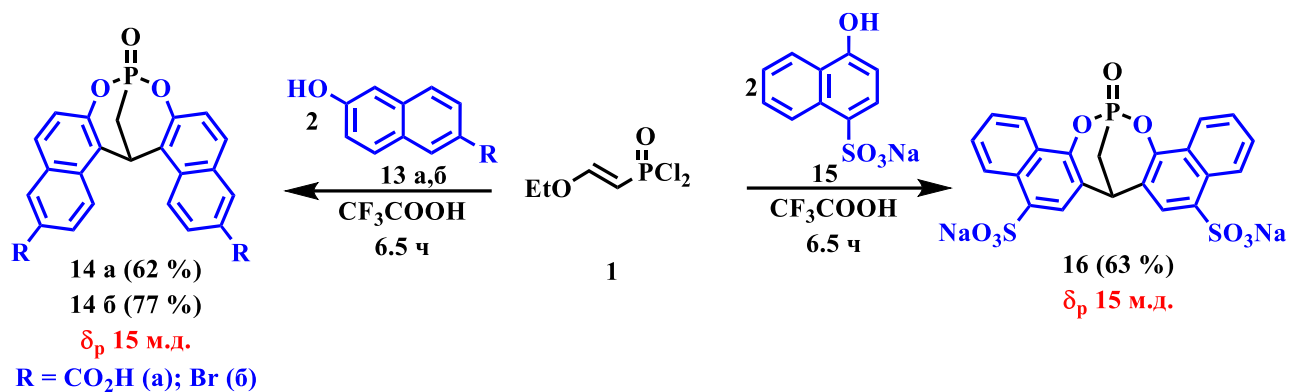


Рисунок 2 – Геометрия молекулы **14 б** в кристалле по данным РСА

Для установления границ применимости этой реакции и расширения круга фенолов, мы исследовали взаимодействие фосфоната **1** с рядом фенолов, которые ранее в стандартных условиях не удавалось ввести в эти реакции. Взаимодействие фосфоната **1** с 2,3,5-триметилфенолом **17** или *пара-трет*-бутилфенолом **19** в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре приводят к образованию каркасных фосфонатов **18** и **20** (схема б). Строение соединений **18** и **20** дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 3).

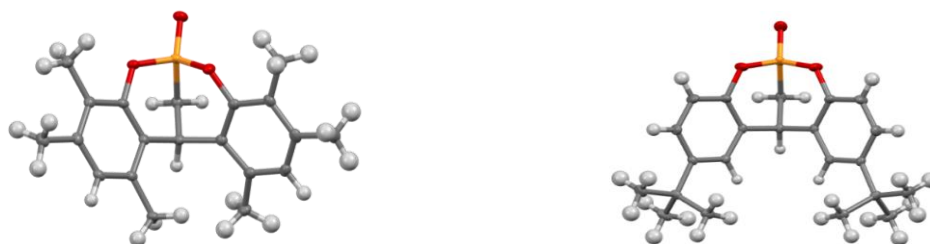
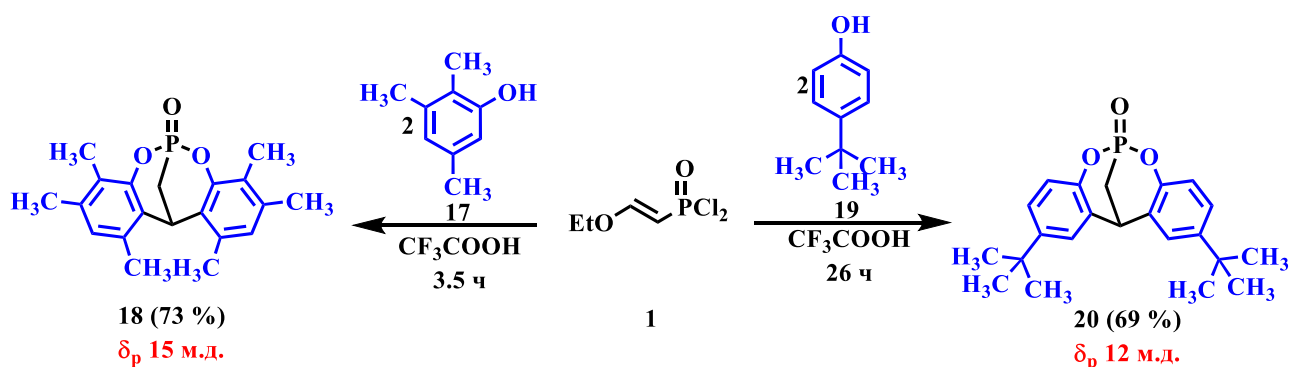
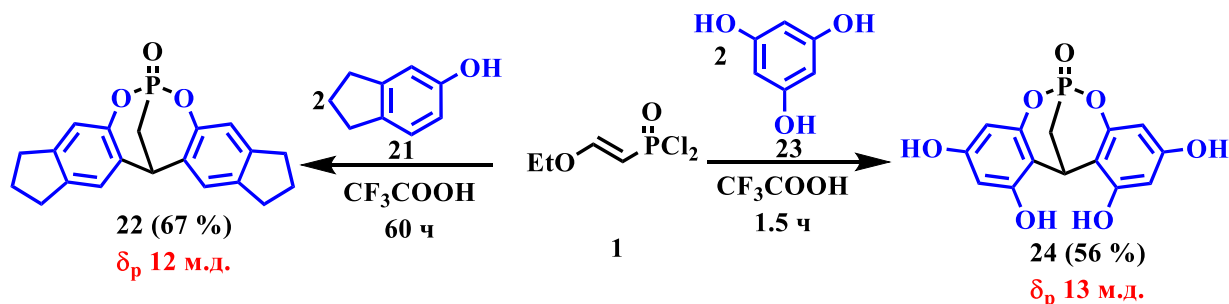


Рисунок 3 – Геометрии молекул **18** и **20** в кристалле по данным РСА

5-Гидроксииндан и флороглуцин являются важными органическими соединениями, находящими широкое применение в сельском хозяйстве и различных отраслях химической промышленности. Введение таких молекул в структуру каркасного фосфоната может привести к появлению новых практически полезных свойств. При взаимодействии фосфоната **1** с соединениями **21** и **23** в трифторуксусной кислоте были получены симметричные каркасные фосфонаты **22** и **24** (схема 7).

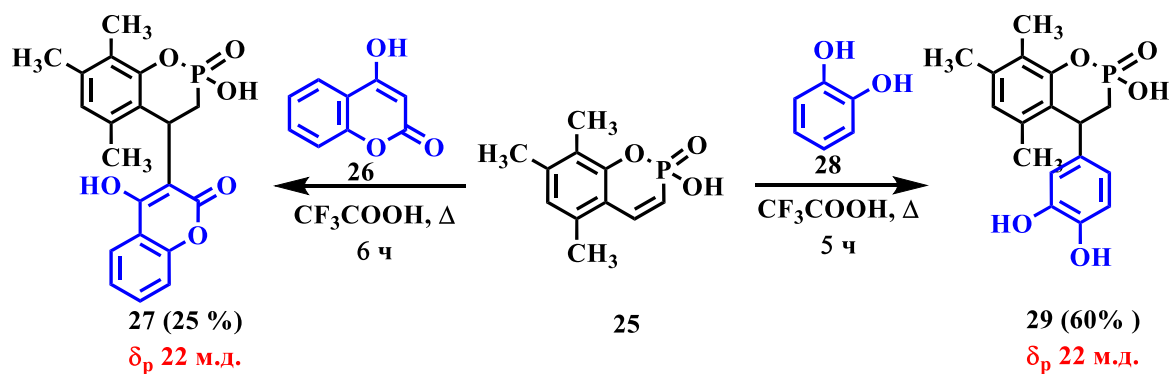
Схема 7



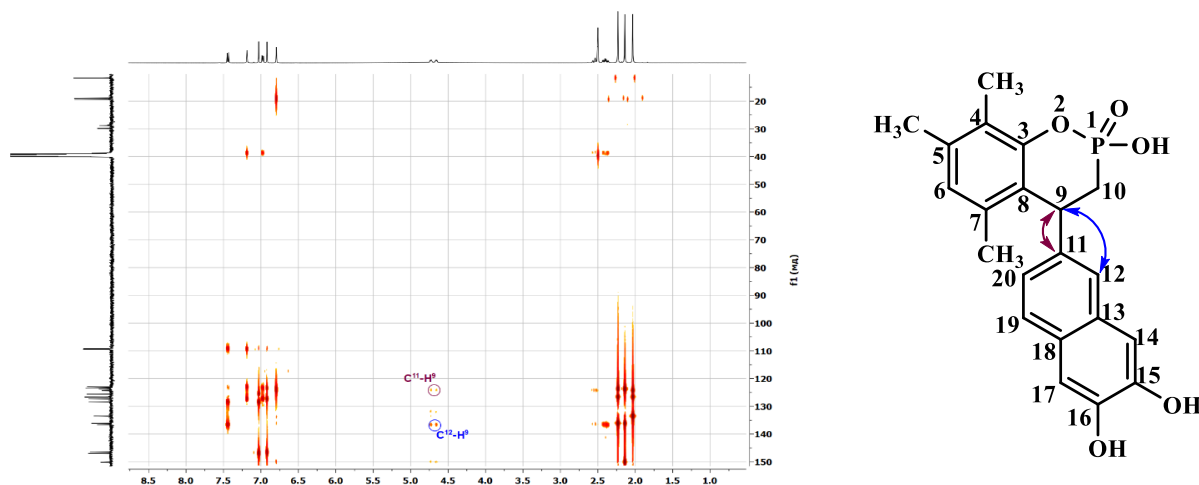
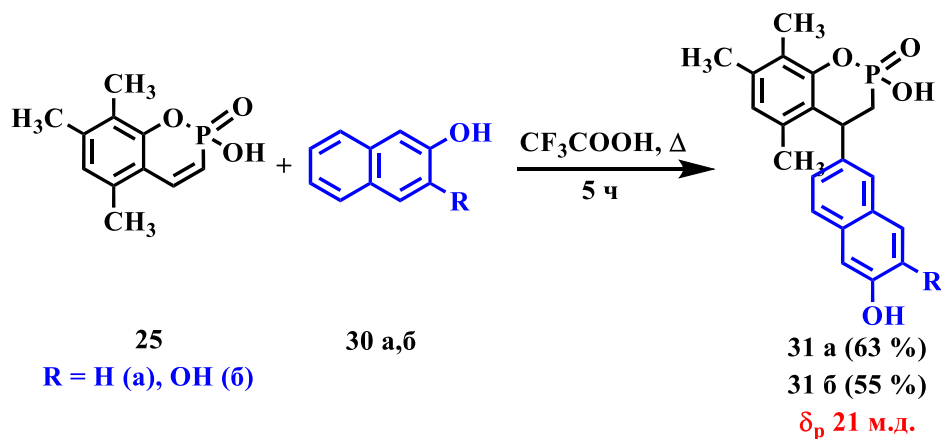
2 Реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида с различными фенолами и ароматическими соединениями

На втором этапе работы нами была изучена реакция фосфокумарина **25** с различными фенолами и ароматическими углеводородами. Взаимодействие фосфокумарина **25** с 4-гидроксикумарином **26** и пирокатехином **28** в трифторуксусной кислоте при кипячении, привело к образованию фосфанофлавоноидов **27** и **29** (схема 8). Невысокий выход фосфанофлавоноида **27** связан с экспериментальными трудностями при его выделении.

Схема 8

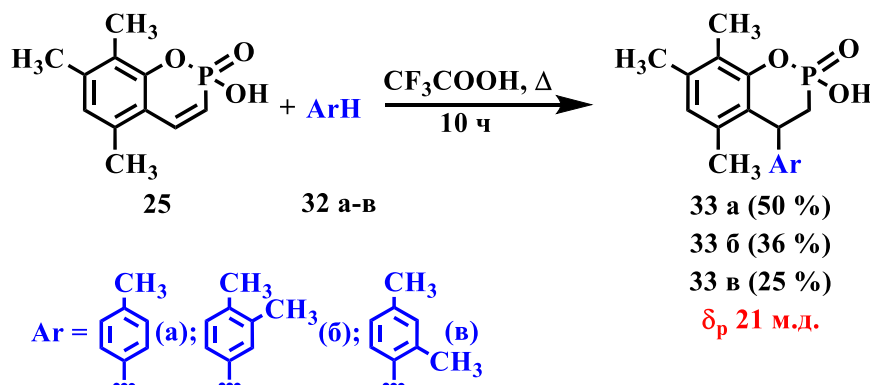


Производные 2-нафтола легко вступают во взаимодействие с фосфокумарином **25**. Нами была проведена реакция фосфокумарина **25** с 2-нафтолом **30 а** и нафталин-2,3-диолом **30 б** в трифторуксусной кислоте при кипячении в течение 5 часов. В результате реакции были получены фосфанофлавоноиды **31 а,б** (схема 9). Важно отметить, что в этом случае электрофильное замещение протекает в 6-е положение нафтольного кольца. Структуры соединений **31 а,б** подтверждены на основании данных двумерной ЯМР спектроскопии (рис. 4).

Рисунок 4 – $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC спектр соединения 31 б

Для расширения ряда фосфанофлавоноидов мы исследовали в реакцию фосфокумарина **25** с ароматическими углеводородами **32 а-в**, которая осуществлялась в кипящей трифторуксусной кислоте. В результате взаимодействия образовались фосфанофлавоноиды **33 а-в** (схема 10).

Схема 10



В результате взаимодействия фосфокумарина **25** с 5-этил-2,4-дигидроксibenзальдегидом **34** вместо ожидаемого фосфанофлавоноида был получен бициклический фосфонат **35** (схема 11). Мы предполагаем, что соединение **35** образуется из соответствующего фосфанофлавоноида, который далее подвергается внутримолекулярной циклизации с получением конечного продукта. Строение соединения **35** дополнительно подтверждено методом РСА (рис. 5).

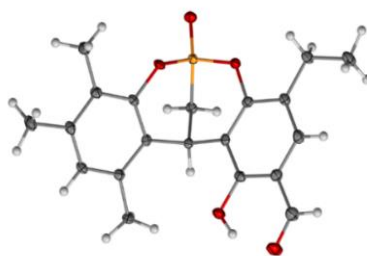
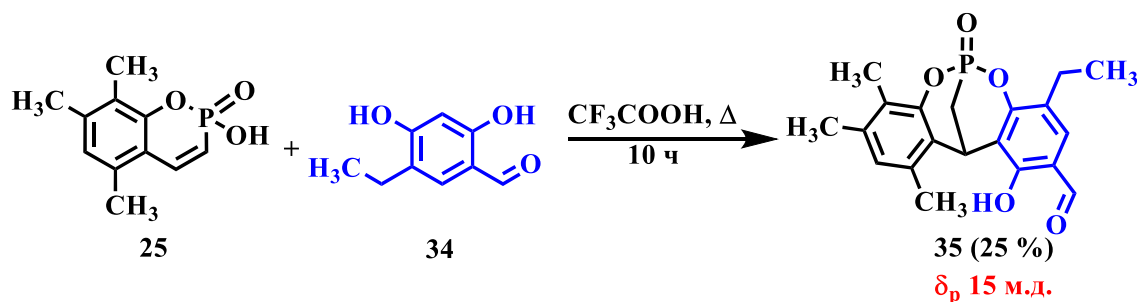
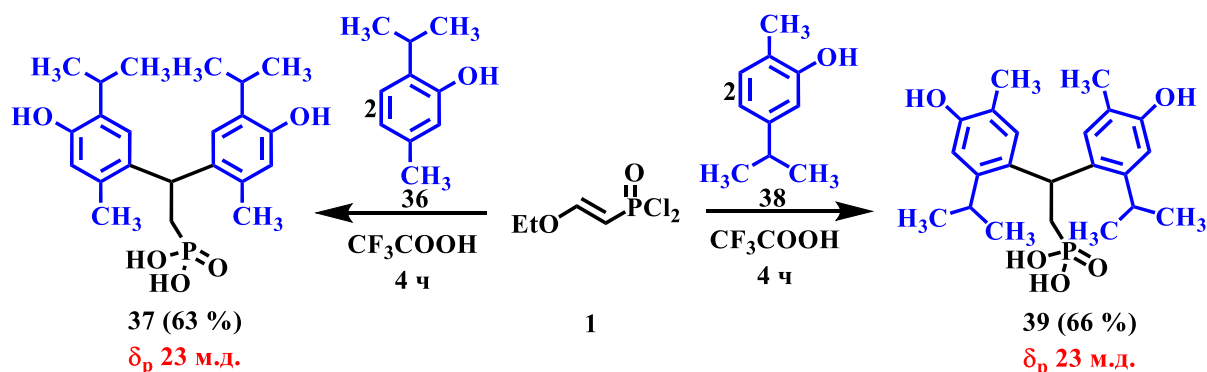


Рисунок 5 – Геометрия молекулы 35 в кристалле по данным РСА

3 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с ароматическими и гетероциклическими соединениями

Химия диарилметанов и их фосфорсодержащих производных является актуальной на сегодняшний день. Уникальность этих соединений определяется высокой устойчивостью связи P–C к гидролизу, что позволяет применять их для формирования новых типов биомолекул. В результате реакции фосфоната **1** с карвакролом **36** и тимолом **38** в трифторуксусной кислоте, которая осуществлялась при комнатной температуре, были получены симметричные диарилэтилфосфоновые кислоты **37** и **39** (схема 12).

Схема 12



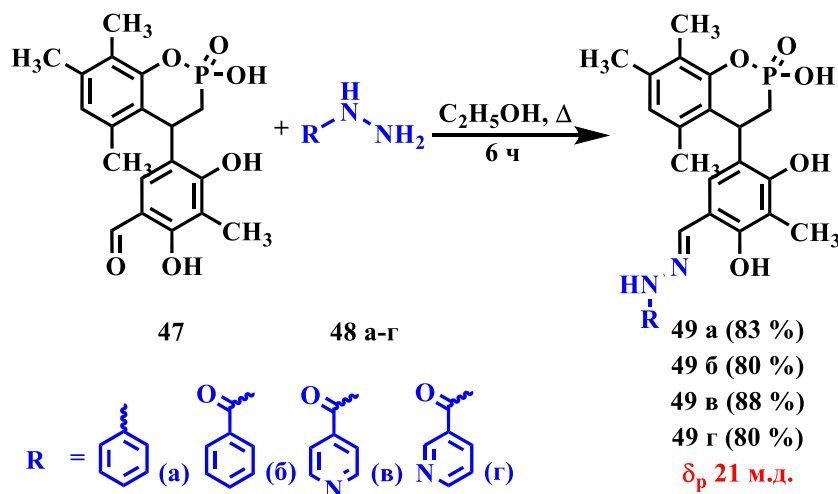
Ранее в ходе диссертационного исследования было установлено, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные заместители, в среде трифторуксусной кислоты приводит к образованию каркасных фосфонатов. Мы предположили, что эти экспериментальные условия могут быть распространены на менее слабые C-нуклеофилы, т.е. на ароматические углеводороды. Для подтверждения этого, мы исследовали в реакцию фосфоната **1** с

4 Синтез гидразонов на основе функционализированных фосфанофлавоноидов, содержащих альдегидную группу

Одним из важных направлений современной органической химии является поиск и синтез биологически активных веществ. Особое внимание уделяется флавоноидам – природным полифенолам растительного происхождения, обладающим широким спектром биологической активности. Одним из перспективных направлений в этой области является модификация структуры органических молекул путем замены атома углерода на фосфор. В отличие от α -аминофосфонатов, химия которых активно развивается, фосфорные аналоги флавоноидов в литературе представлены единичными примерами.

Фосфанофлавоноид **47** был получен нами по ранее описанной методике путем взаимодействия фосфакумарина **25** с 2,4-дигидрокси-3-метилбензальдегидом в трифторуксусной кислоте при кипячении. Наличие альдегидной группы в структуре фосфанофлавоноида **47** открывает возможности их целенаправленной модификации. Одним из таких подходов является формирование ацилгидразонного фрагмента путем реакции соответствующего карбонильного соединения с ацилгидразидами. Целенаправленный выбор данных реагентов обусловлен наличием в литературе многочисленных сведений о высокой противоопухолевой, противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной активности соединений, содержащих ацилгидразонный фрагмент. Мы предположили, что введение в молекулу фосфанофлавоноида **37** гидразонного фрагмента может привести к усилению ее биологической активности. Синтез гидразонов **49 а–г** осуществлялся взаимодействием фосфанофлавоноида **47** с производными гидразина **48 а–г** в этиловом спирте при нагревании (схема 16). На основании данных ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа установлено, что полученные гидразоны находятся только в виде одного *E*-изомера (рис. 6).

Схема 16



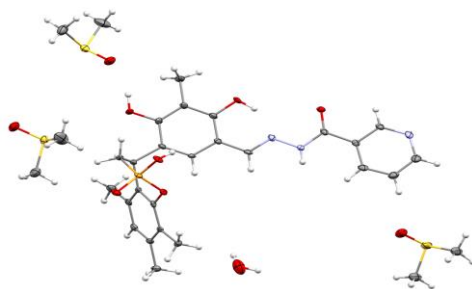


Рисунок 6 – Геометрия молекулы **49 г** в кристалле по данным РСА

5 Синтез гидразонов на основе несимметричного каркасного фосфоната

На следующем этапе исследования нами были изучены реакции несимметричного каркасного фосфоната **50** с соединениями, содержащими гидразиновый фрагмент **48 а-г**. При нагревании в абсолютном диоксане образуются гидразоны **51 а-г** (схема 17). На основании данных ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа также установлено, что полученные гидразоны находятся только в виде одного *E*-изомера (рис. 7).

Схема 17

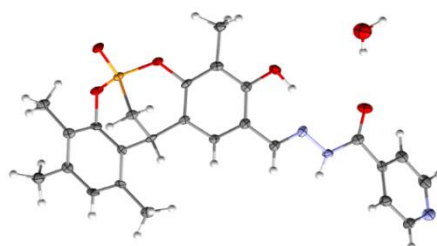
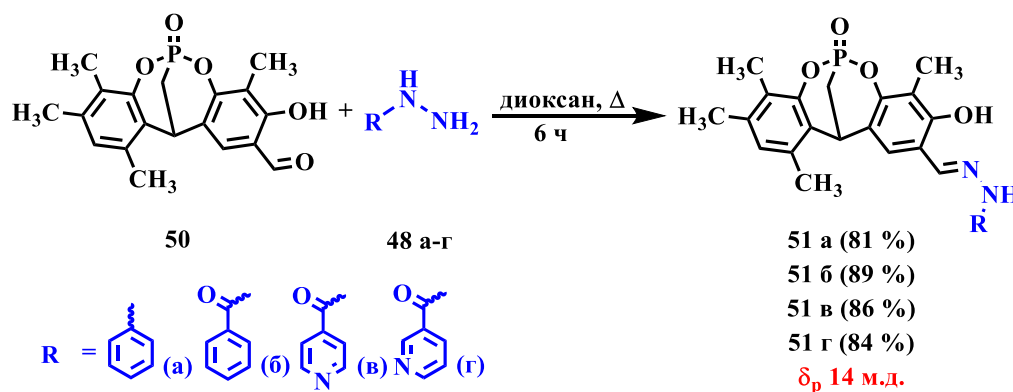


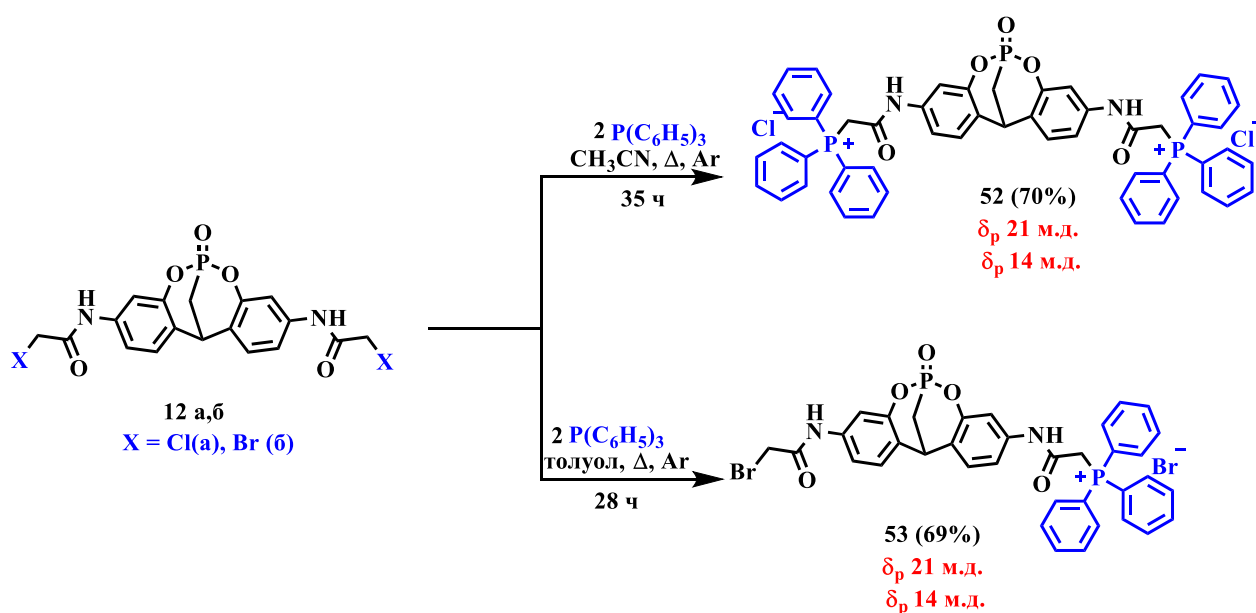
Рисунок 7 – Геометрия молекулы **51 в** в кристалле по данным РСА

6 Фосфониевые соли на основе каркасных фосфонатов, содержащие терминальные галогенметильные группы

Наличие активных галогенметильных групп на периферии у каркасных фосфонатов **12 а,б** открывает большие синтетические возможности их целенаправленной модификации, например, введение трифенилфосфониевого фрагмента. Проведенный анализ литературы показал, что в последние годы наблюдается стремительный рост публикаций, посвященных фосфониевым солям.

Такое внимание к этим структурам обусловлено их разнообразными практически важными свойствами: антибактериальная активность, использование в качестве органокатализаторов в асимметрическом синтезе, а также в других областях жизнедеятельности человека. Опираясь на изученные литературные данные, мы предположили, что сочетание в молекуле каркасного фосфоната рецепторной фосфорильной группы и фосфониевого фрагмента может привести к появлению новых практически важных свойств. Взаимодействие фосфоната **12 а** с трифенилфосфином в ацетонитриле привело к образованию дифосфониевой соли **52**. Для фосфоната **12 б** в тех же условиях наблюдалось образование смеси ди- и монофосфониевых солей. Использование абсолютного толуола в качестве растворителя позволило получить монофосфониевую соль **53**, которая выводится из сферы реакции (схема 18).

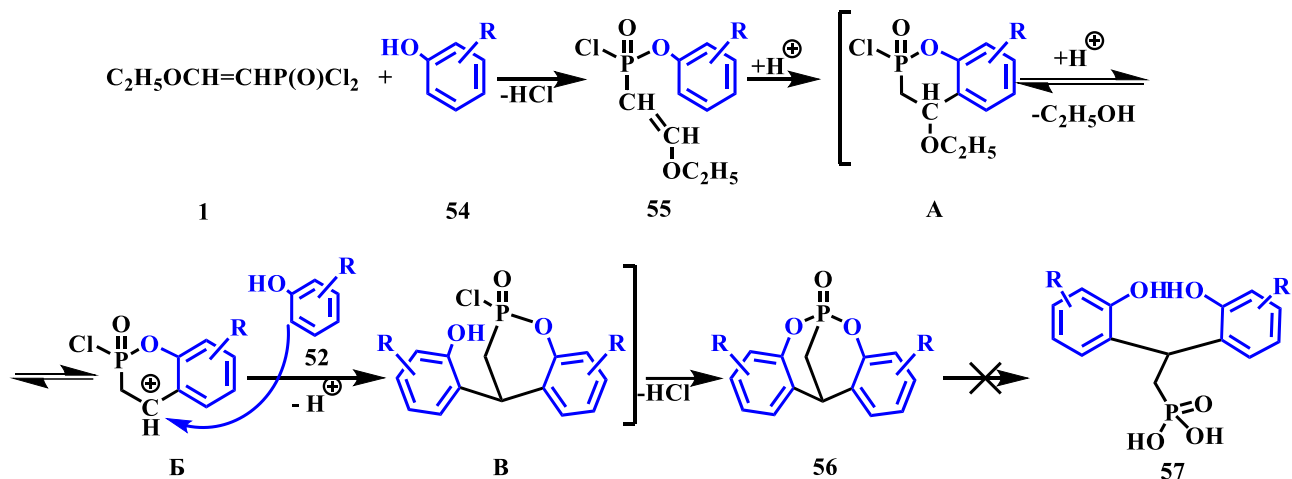
Схема 18



7 К вопросу о механизме реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с С-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты

Ранее была предложена единая схема реакции образования каркасных фосфонатов, согласно которой на первой стадии реакции происходит фосфорилирование гидроксильной группы фенола **54** с образованием промежуточного винилхлорфосфоната **55**, который в результате протонирования превращается в фосфоциклан **А**. Последний в кислой среде претерпевает элиминирование молекулы спирта с генерированием карбокатиона **Б**. Дальнейшее его взаимодействие со второй молекулой фенола приводит к образованию промежуточного хлорфосфоната **В** и далее к конечному симметричному каркасному фосфонату **56** (схема 19). Однако этот механизм не объясняет образование димерных соединений **57**, поскольку в условиях кислой среды каркасные фосфонаты не подвергаются гидролизу.

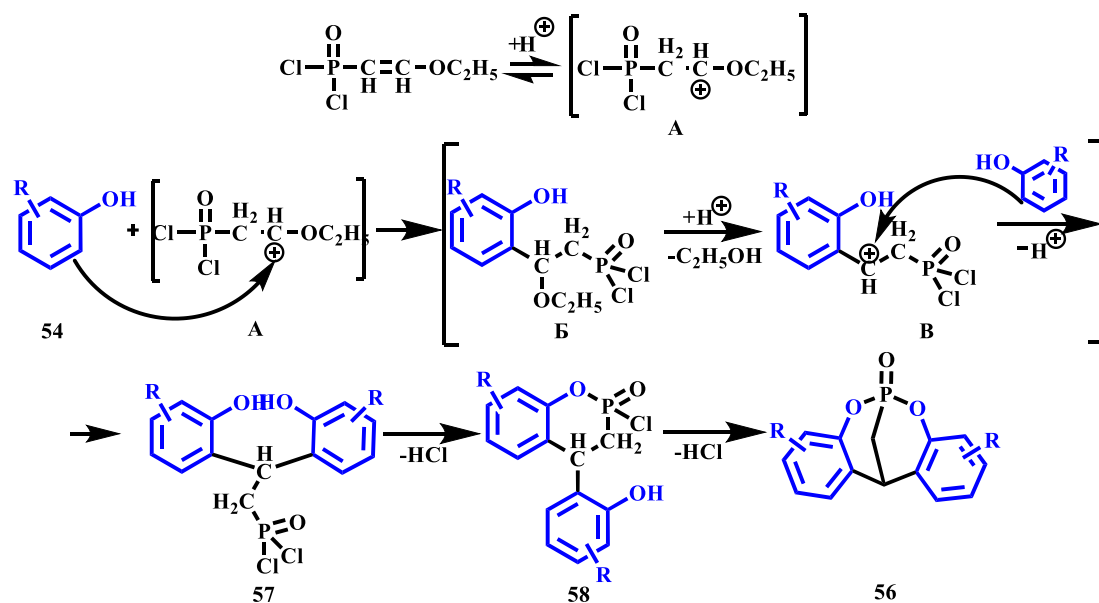
Схема 19



В ходе отдельных экспериментов, проведенных в настоящей диссертационной работе, мы предположили две независимые схемы реакции:

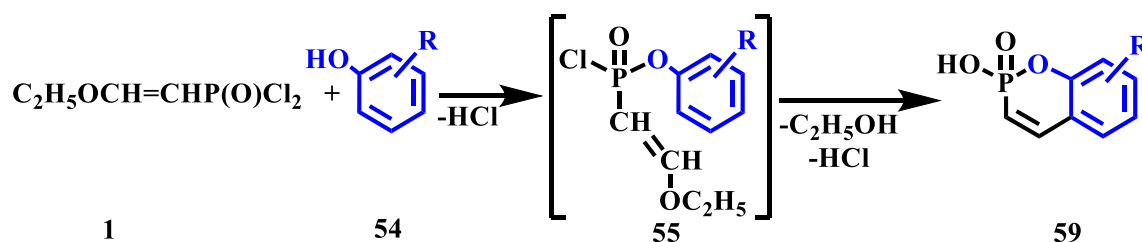
1) Ключевой стадией первого направления является фосфоралкилирование ароматического ядра 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** в условиях кислотного катализа (реакция Фриделя-Крафтса). Далее в результате последовательных каскадных реакций образуются диарилэтилфосоновые кислоты **57**, фосфанофлавоноиды **58** и каркасные фосфонаты **56** (схема 20).

Схема 20



2) Второе, независимое направление реализуется в результате нуклеофильного замещения у четырех координированного атома фосфора, приводящего к образованию фосфакумарина **59** (схема 21).

Схема 21



Таким образом, можно сделать вывод, что нами найдена новая каталитическая система, состоящая из двух Бренстедовских кислот: трифторуксусной и винилфосфоновой, позволяющая реализовать фосфоралкилирование даже слабых ароматических нуклеофилов (ароматических углеводов) при комнатной температуре, что вносит неотъемлемый вклад в дальнейшее развитие реакции Фриделя-Крафтса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые показано, что использование трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами, содержащими акцепторные группы (карбонильную, карбоксильную, сульфатную, хлор(бром)ацетамидную), приводит к образованию новых функционально замещенных каркасных фосфонатов симметричного строения.

2. Впервые изучены реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями (1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-3-оном – лекарственным препаратом Антипирин, 2-гидрокси-[1,3]диоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-*e*][1,2]оксафосфинин 2-оксидом), ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом, 1,3,5-триметилбензолом), реализуемые в трифторуксусной кислоте, выступающей в качестве растворителя и катализатора. Показано, что в зависимости от природы субстрата образуются либо диарилфосфоновые кислоты, либо арилвинилфосфоновая кислота (при использовании 1,3,5-триметилбензола). Необходимо отметить, что фосфоралкилирование ароматических углеводов в трифторуксусной кислоте осуществляется легко, при комнатной температуре.

3. Впервые найдено, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4,6-диметилрезорцином и сезамолом, осуществляемой в водной среде в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты, образуются диарилэтилфосфоновые кислоты, а взаимодействие с 4-этил и 4-гексилрезорцинами приводит к образованию фосфанофлавоноидов.

4. Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза новых фосфанофлавоноидов, основанный на использовании трифторуксусной кислоты в качестве среды и растворителя в реакции 4-арил-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[*e*][1,2]оксафосфинина 2-оксида с некоторыми фенолами: 1,2-дигидроксибензолом, 4-гидроксикумарином, 2-нафтолом, 2,3-дигидроксиафталином, а также ароматическими углеводородами (толуолом, *o*-ксилолом, *m*-ксилолом).

5. Показано, что в результате реакции фосфанофлавоноида или несимметричного каркасного фосфоната, содержащих альдегидную группу, с различными производными гидразина (фенилгидразином, бензоилгидразидом, изониазидом, гидразидом никотиновой кислоты), были получены новые гидразоны. Установлено, что эти соединения существуют только в виде одного *E*-изомера.

6. Показано, что взаимодействие каркасного фосфоната, содержащего терминальные хлорметильные или бромметильные группы, с трифенилфосфином

протекает с образованием дифосфониевой или монофосфониевой соли. Такой синтетический результат обусловлен существенно более низкой растворимостью монофосфоний бромида, который выводится из сферы реакции.

7. Ряд синтезированных соединений были протестированы на антимикробную и противоопухолевую активность. Установлено, что тестируемые соединения показали умеренную активность в отношении раковых клеток. Наиболее значимые результаты были получены для симметричного каркасного фосфоната на основе 2-хлор-*N*-(3-гидроксифенил)ацетамида **12a**, цитотоксичность которого в отношении клеточной линии M-Hela 17.3 μM , что в 2 раза превосходит по активности препарат сравнения Сорафениб (M-Hela 35.7 μM). Индекс селективности (SI) равен 8.

В результате проведенного исследования нами впервые был разработан оригинальный метод фосфоралкилирования большой группы фенолов, ароматических углеводов, осуществляемый в трифторуксусной кислоте, которая является одновременно растворителем и катализатором. Предложенный нами синтетический прием расширяет границы реакции Фриделя-Крафтса, как в части использования реагентов, так и в создании новой каталитической системы. Полученные результаты могут быть использованы в целенаправленном синтезе широкого круга соединений, обладающих высокой биологической активностью различного типа.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для размещения материалов диссертаций

1. Zalaltdinova, A.V. Superelectrophilic activation of phosphacoumarins towards weak nucleophiles via brønsted acid assisted brønsted acid catalysis / A.V. Zalaltdinova, Yu.M. Sadykova, A.S. Gazizov, **A.K. Smailov**, V.V. Syakaev, D.P. Gerasimova, E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, R.U. Zhapparbergenov, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, I.V. Alabugin, O.G. Sinyashin // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 6327. **Q1**

2. Zalaltdinova, A.V. Synthesis of new hydrazones based on 3-hydroxy-4,8,9,11-tetramethyl-12*H*-6,12-methanodibenzo[*d,g*][1,3,2]dioxaphosphocine-2-carbaldehyde-6-oxide / A.V. Zalaltdinova, Yu.M. Sadykova, **A.K. Smailov**, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94, № 10. – P. 2616-2622. **Q4**

3. Zalaltdinova, A.V. Synthesis of new hydrazones based on functionalized phosphaneoflavanones containing an aldehyde group / A.V. Zalaltdinova, Yu.M. Sadykova, **A.K. Smailov**, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94, № 11. – P. 2899-2904. **Q4**

4. Zalaltdinova, A.V. New cage phosphonates containing halomethyl group: synthesis and some properties / A.V. Zalaltdinova, **A.K. Smailov**, Yu.M. Sadykova, D.P. Gerasimova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2024. – Vol. 94, № 12. – P. 3190-3195. **Q4**

Тезисы докладов

1. **Смаилов, А.К.** Синтез [2,2-диарил(гетероарил)этил]фосфоновых кислот / А.К. Смаилов, А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // III Научная конференция с международным участием «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (Казань, 12-15 сентября, 2022): сб. тез. докл. – Казань, 2022. – С. 166.

2. **Смаилов, А.К.** Синтез новых функционально замещенных каркасных фосфонатов симметричного типа / А.К. Смаилов, А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии (Санкт-Петербург, 3-6 июня, 2023): сб. тез. докл. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 211.

3. Залалтдинова, А.В. 2*H*-1,2-бензоксафосфинин в синтезе полициклических фосфанофлавоноидов и каркасных фосфонатов несимметричного типа / А.В. Залалтдинова, **А.К. Смаилов**, Ю.М. Садыкова, А.Р. Бурилов // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 4-8 сентября, 2023): сб. тез. докл. – Иркутск, 2023. – С. 88.

4. Садыкова, Ю.М. Синтез каркасных фосфонатов симметричного типа, содержащих терминальные функциональные группы / Ю.М. Садыкова, **А.К. Смаилов**, А.В. Залалтдинова, А.Р. Бурилов // Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (Иркутск, 4-8 сентября, 2023): сб. тез. докл. – Иркутск, 2023. – С. 194.

5. Залалтдинова, А.В. Синтез каркасных фосфонатов несимметричного типа в результате реакции 2*H*-1,2-бензоксафосфинина с функциональнозамещенными резорцинами / А.В. Залалтдинова, **А.К. Смаилов**, Ю.М. Садыкова, А.Р. Бурилов // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 18-22 сентября, 2023): сб. тез. докл. – Казань, 2023. – С. 157.

6. Садыкова, Ю.М. Стратегия синтеза функционально замещенных каркасных фосфонатов / Ю.М. Садыкова, **А.К. Смаилов**, А.В. Залалтдинова, А.Р. Бурилов // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 18-22 сентября, 2023): сб. тез. докл. – Казань, 2023. – С. 205.

7. Залалтдинова, А.В. Синтез новых несимметричных каркасных фосфонатов, содержащих терминальные функциональные группы / А.В. Залалтдинова, **А.К. Смаилов**, Ю.М. Садыкова, Д.П. Герасимова, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов // II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 16-20 сентября, 2024): сб. тез. докл. – Казань, 2024. – С. 102.

8. Садыкова, Ю.М. Синтез и свойства новых симметричных каркасных фосфонатов, содержащих галогенметильные группы / Ю.М. Садыкова, **А.К. Смаилов**, А.В. Залалтдинова, А.Ф. Усманов, А.Р. Бурилов // II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 16-20 сентября, 2024): сб. тез. докл. – Казань, 2024. – С. 128.

9. Залалтдинова, А.В. Синтез новых гидразонов на основе фосфанеофлавоноидов и функционально замещенных каркасных фосфонатов несимметричного типа / А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, **А.К. Смаилов**, Д.П. Герасимова, А.Р. Бурилов // XXII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии, федеральная территория «Сириус» (Сочи, 7-12 октября, 2024): сб. тез. докл. – Сочи, 2024. – С. 122.

10. Садыкова, Ю.М. Трифторуксусная кислота – универсальная среда для осуществления реакций фосфоалкилирования ароматических соединений / Ю.М. Садыкова, А.В. Залалтдинова, А.С. Газизов, Д.П. Герасимова, **А.К. Смаилов**, А.Р. Бурилов // XXII Менделеевский Съезд по общей и прикладной химии, федеральная территория «Сириус» (Сочи, 7-12 октября, 2024): сб. тез. докл. – Сочи, 2024. – С. 188.