

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.Е. АРБУЗОВА –  
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
«КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

---

На правах рукописи



**Сенникова Валерия Викторовна**

**2H-1,2-БЕНЗОКСАФОСФИНИНЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ  
ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР  
И ФОСФАНЕОФЛАВОНОИДОВ**

**1.4.3. Органическая химия**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата химических наук**

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

**А.Р. Бурилов**

**Казань – 2023**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                        | 4  |
| ГЛАВА 1. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КУМАРИНОВ, ФЛАВОНОИДОВ, А<br>ТАКЖЕ ИХ Р-СОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ<br>(Литературный обзор) .....               | 10 |
| 1.1 Кумарины и их производные .....                                                                                                   | 11 |
| 1.1.1 Получение кумаринов и их биологическая активность .....                                                                         | 11 |
| 1.1.2 Химические свойства кумаринов .....                                                                                             | 14 |
| 1.1.3 Получение фосфорсодержащих аналогов кумаринов (фосфининов).....                                                                 | 16 |
| 1.1.4 Химические свойства фосфакумаринов .....                                                                                        | 22 |
| 1.2 Флаван и его производные .....                                                                                                    | 28 |
| 1.2.1 Получение и биологическая активность флавоноидов .....                                                                          | 28 |
| 1.2.2 Фосфорсодержащие аналоги неофлавоноидов .....                                                                                   | 34 |
| ГЛАВА 2. 2Н-1,2-БЕНЗОКСАФОСФИНИНЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ<br>ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР И ФОСФАНЕОФЛАВОНОИДОВ<br>(Обсуждение результатов) ..... | 37 |
| 2.1 Фосфакумарины в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения .....                                                                 | 38 |
| 2.1.1 Реакция циклоприсоединения 2-гидрокси-5,7,8-<br>триметилбензо[е][1,2]оксафосфинина с нитроном .....                             | 39 |
| 2.1.2 Реакции циклоприсоединения фосфининов с 1,3-диполем на основе<br>нингидрина и саркозина .....                                   | 44 |
| 2.1.3 Реакции циклоприсоединения фосфининов с нингидридом и L-пролином<br>.....                                                       | 48 |
| 2.1.4 Реакция циклоприсоединения 4-гидроксикумарина с нингидрином и<br>саркозином.....                                                | 52 |
| 2.1.5 Изучение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения методом<br>квантово-химических расчётов .....                               | 57 |
| 2.2 Реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин-2-оксида с С4-<br>замещенными производными резорцинов.....             | 60 |
| 2.3 Фосфанеофлавоноиды в реакции Манниха .....                                                                                        | 72 |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.4 Реакции бромирования фосфанофлавоноидов .....                | 81  |
| 2.5 Циклизация фосфанофлавоноидов .....                          | 82  |
| 2.6 Получение функциональнозамещённых каркасных фосфонатов ..... | 92  |
| 2.7 Изучение цитотоксичности полученных соединений .....         | 103 |
| ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....                           | 108 |
| 3.1 Физико-химические методы исследования .....                  | 108 |
| 3.2 Используемые вещества и материалы .....                      | 109 |
| 3.3 Экспериментальная часть к главе 2 .....                      | 110 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                 | 134 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....                   | 136 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                          | 137 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Один из больших разделов органической химии связан с химией кислородсодержащих гетероциклических соединений. Это объясняется важной ролью этих соединений во многих биологических процессах, а также присутствием на фармацевтическом рынке свыше 70% лекарственных препаратов, содержащих в структуре гетероциклическое ядро.

Многие природные вещества, которые проявляют высокую биологическую активность широкого спектра действия, имеют в своей структуре  $\alpha$ -пироновое кольцо. При его аннелировании с бензольным кольцом образуются несколько новых классов гетероциклических соединений: кумарины, флавоны и их производные (флавоноиды). В то же время соединения, в основе структуры которых лежит спирогетероциклическая система, часто встречаются в лекарственных противораковых препаратах природного и синтетического происхождения.

С другой стороны, фосфорорганические соединения, по-прежнему, привлекают пристальное внимание исследователей ввиду своей распространенности в биологических системах (нуклеиновые кислоты, АТФ в нуклеотидах) и большого скрытого потенциала использования в качестве лекарственных препаратов для лечения и диагностики различных заболеваний человека. Замена  $\alpha$ -пиранилового атома углерода в кумаринах и флавоноидах на атом фосфора приводит к новому типу соединений – фосфоновым кислотам, образующим, соответственно, фосфакумарины (фосфинины) и фосфифлавоноиды. Учитывая высокую биологическую активность ряда фосфорсодержащих соединений, можно предположить, что аналоги кумаринов и флавоноидов – фосфакумарины и фосфанеофлавоноиды – также могут проявлять высокую и разнообразную биологическую активность. Однако основной проблемой для развития этого направления является отсутствие разработанных методов синтеза производных фосфакумаринов и фосфанеофлавоноидов. Таким образом, развитие новых методов синтеза указанных выше структур является **важным** и **актуальным** и позволит существенно расширить их библиотеку и исследовать биологическую активность с целью выявления перспективных структур-лидеров.

**Степень разработанности темы исследования.** К началу наших работ, химические свойства фосфакумаринов были представлены лишь единичными работами.

Практически не было данных о реакциях, протекающих с участием эндоциклической углерод-углерод двойной связи. В некоторых литературных источниках рассмотрены примеры использования фосфининов в реакции циклоприсоединения или замещения при двойной связи, приводящие к образованию полициклических и полиароматических структур. Известны единичные работы авторского коллектива сотрудников лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова, обособленного структурного подразделения ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН, по реакциям фосфининов с фенолами, приводящим к образованию фосфанофлавоноидов. В литературе практически отсутствуют данные об исследовании биологической активности фосфакумаринов и фосфанофлавоноидов. Таким образом, в данной диссертационной работе предстояло восполнить этот пробел: изучить реакции [3+2] циклоприсоединения фосфининов с различными 1,3-диполями, а также с фенолами, содержащими функциональные заместители в ароматическом ядре, позволяющие получать новые фосфорсодержащие полициклические соединения, фосфанофлавоноиды, каркасные фосфонаты несимметричного типа и исследовать их биологическую активность.

**Цель** работы заключается в синтезе новых полициклических азот-, фосфорсодержащих структур, фосфанофлавоноидов, на платформе 2*H*-1,2-бензоксафосфининов и изучении их противоопухолевой активности.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

1. Исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диполей с 2*H*-1,2-бензоксафосфининами;
2. Синтез новых фосфанофлавоноидов и изучение возможности их функционализации;
3. Синтез новых функциональнорзамещенных каркасных фосфонатов несимметричного типа;
4. Изучение цитотоксичности в ряду синтезированных соединений.

**Научная новизна.** Впервые показано, что 2*H*-1,2-бензоксафосфинины вступают в реакцию [3+2] циклоприсоединения с участием различных 1,3-диполей (нитроном, азометинидами) с образованием новых азот-, фосфорсодержащих полициклических структур со спиросочленением. Показана высокая стереоселективность реакции.

Впервые был изучен профиль реакции [3+2] циклоприсоединения фосфакумаринов с азометинидами с использованием квантово-химических расчетов методом теории

функционала плотности (DFT), и было показано, что регио- и диастереоселективность реакции обусловлена более быстрым образованием одного из изомеров, являющегося продуктом кинетического контроля.

В результате проведения оригинальной реакции 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с различными фенолами в трифторуксусной кислоте синтезированы новые функционализированные фосфанофлавоноиды, содержащие в своей структуре атомы галогенов, кислотную и карбонильную группы, алифатические радикалы.

Впервые, по реакции Манниха, получены новые аминотетилированные производные фосфанофлавоноидов. Найдено, что в зависимости от природы амина и фосфанофлавоноида образуются продукты, содержащие в структуре одну или две аминотетильные группы.

Впервые получены дибромсодержащие производные фосфанофлавоноидов в результате исчерпывающего бромирования фосфанофлавоноидов элементарным бромом.

В результате внутримолекулярной гетероциклизации соответствующих функционально замещенных фосфанофлавоноидов получены новые каркасные фосфонаты несимметричного типа, содержащие терминальные функциональные группы: атомы галогенов, кислотную, карбонильную группу, алифатические радикалы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Научно обоснованы направления протекания и реализованы реакции 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с различными 1,3-диполями, позволяющие целенаправленно получать сложные фосфорсодержащие полициклические структуры.

Разработан метод синтеза новых типов фосфанофлавоноидов, позволяющий вводить в реакцию с 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензоксафосфонином ранее неактивные фенолы (4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 4-гексилрезорцин, 4-хлор- и 4-бромрезорцин, β-резорциловую кислоту, 2,4-дигидроксибензальдегид).

В результате тестирования цитотоксичности некоторых из синтезированных соединений показано, что фосфорсодержащие полициклические соединения проявляют высокую противоопухолевую активность в отношении ряда клеточных линий (MCF-7, HuTu 80, M-HeLa). Среди всех исследуемых соединений было выявлено соединение-лидер **10a**. Его цитотоксичность против HuTu 80 примерно в 2.6 раза выше препарата сравнения ( $25.1 \pm 1.9$  против  $65.2 \pm 5.6$  мкМ соответственно), а по отношению к здоровым клеткам печени человека – более чем в 10 раз ниже, индекс селективности  $SI > 32$ . Для

линий M-HeLa активность соединения 10a немного выше 5-фторурацила ( $52.6 \pm 4.1$  против  $62.0 \pm 4.7$  мкМ соответственно), индекс селективности более  $SI > 15$ , а по отношению к MCF-7 цитотоксичность ниже препарата сравнения при достаточно высоком значении индекса селективности ( $SI > 10$ ).

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

**Методология диссертационного исследования.** Методологическая часть исследования состояла в разработке и оптимизации методов синтеза новых типов фосфорсодержащих полициклических соединений и фосфанофлавоноидов. Целевые соединения были получены в результате оригинальных реакций 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с 1,3-диполями и различными фенолами, содержащими функциональные группы.

#### **На защиту выносятся следующие положения**

- Метод синтеза новых полициклических фосфорсодержащих соединений со спирочленением, основанный на реакции [2+3] циклоприсоединения 2*H*-1,2-бензоксафосфининов с 1,3 диполями (нитроном, азометинлидами).
- Метод синтеза функциональнозамещённых фосфанофлавоноидов, основанный на реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензоксафосфинина с 4-метилрезорцином, 4-этилрезорцином, 4-гексилрезорцином, 4-хлор- и 4-бромрезорцином, β-резорциловой кислотой, 2,4-дигидроксibenзальдегидом.
- Метод синтеза новых каркасных фосфонатов несимметричного типа на базе замещённых фосфанофлавоноидов путем внутримолекулярной циклизации.

**Апробация работы.** Материалы работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (2020, Чебоксары); V Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (2021, Сочи); XXV всероссийская конференция молодых учёных-химиков (2022, Нижний Новгород); XXIV

Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2022, Москва); The 6th International Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (2022, Москва); Научная конференция Казанского национального исследовательского технологического университета по итогам 2022 года (2023, Казань).

**Публикации.** По материалам работы опубликовано 2 научные статьи, одна из них – в издании первого квартиля (Q1), в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации, входящих в реферативную базу Web of Sciences, Scopus, а также 5 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

**Методы исследования и степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием комплекса современных физических методов исследования: масс-спектрометрии, в том числе высокого разрешения, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , в том числе с использованием 2D-корреляций, а также элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

**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».

**Структура и объём диссертации.** Настоящая диссертация изложена на 152 страницах, содержит 4 таблицы, 51 рисунок, 62 схемы и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 154 наименования. В первой главе представлен литературный обзор по теме «Получение и свойства кумаринов, флавоноидов, а также их Р-содержащих аналогов», обобщающие материалы по основным методам синтеза и исследованию химических свойств кумаринов, флавоноидов и их фосфорсодержащих структурных аналогов. Во второй главе приведены результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов.



Третья глава диссертационной работы содержит описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

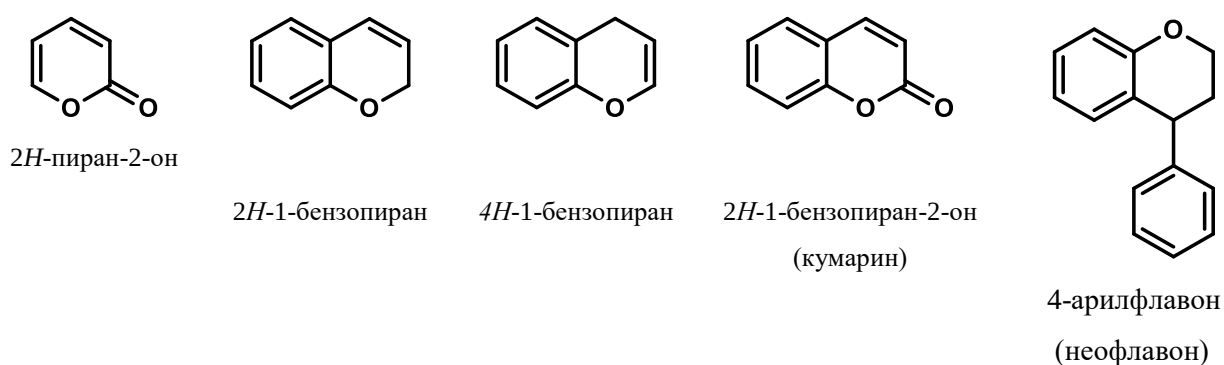
**Личный вклад соискателя.** Автор диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично или при его непосредственном участии. Соискатель принимал участие в постановке цели работы и составлении плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов.

Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н., проф. А.Р. Бурилову за всестороннюю поддержку, ценные советы и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить благодарность к.х.н., с.н.с. Ю.М. Садыковой, к.х.н., м.н.с. А.В. Залалтдиновой за помощь при проведении исследований. Автор выражает благодарность д.х.н., в.н.с. А.С. Газизову, д.х.н., г.н.с. М.А. Пудовику и сотрудникам лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за поддержку и помощь при выполнении данного исследования. Автор благодарит профессора С.В. Бухарова и сотрудников кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «КНИТУ» за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор выражает глубокую признательность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, сотрудникам лаборатории микробиологии и лично к.б.н. А.Д. Волошиной за проведение биологических исследований. Автор благодарит д.х.н., г.н.с. лаборатории физико-химического анализа ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН Хаматгалимова А.Р. за проведение квантово-химических расчетов, а также к.х.н., с.н.с. лаборатории Химии координационных полиядерных соединений Института неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН Ю.К. Воронину и к.х.н., с.н.с. Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета Д.Р. Исламова за проведение рентгеноструктурного анализа.

## ГЛАВА 1. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КУМАРИНОВ, ФЛАВОНОИДОВ, А ТАКЖЕ ИХ Р-СОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ (Литературный обзор)

Один из больших разделов органической химии посвящен химии гетероциклических соединений. Это обусловлено важной ролью этих соединений во многих биологических процессах, а также присутствием на фармацевтическом рынке свыше 70% лекарственных препаратов, содержащих в структуре гетероциклическое ядро.

Многие природные вещества, которые проявляют высокую активность широкого спектра действия: противомикробную, противовирусную, противогрибковую и цитотоксическую содержат *2H*-пиран-2-оновое кольцо. При аннелировании *2H*-пиран-2-она с бензольным кольцом образуется большая группа гетероциклических соединений: кумарины, флавоны и их производные (флавоноиды) (рисунок 1.1) [1].



**Рисунок 1.1** – Гетероциклы на основе *2H*-пиран-2-она

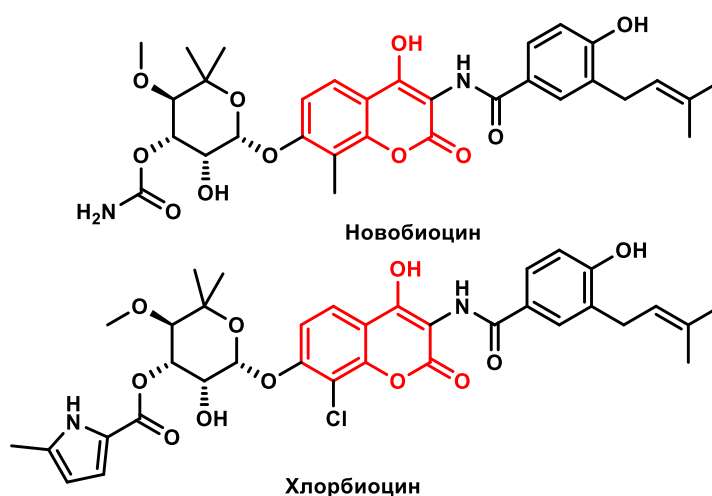
С другой стороны, фосфорорганические соединения по-прежнему представляют неугасаемый интерес ввиду их распространения в биологических системах (нуклеиновые кислоты, АТФ в нуклеотидах) и большого потенциала в качестве лекарственных препаратов для лечения и диагностики различных заболеваний человека [1].

В настоящем литературном обзоре представлены методы получения, химические свойства и биологическая активность кислородсодержащих гетероциклических соединений: кумаринов, флавонов и их производных, а также их фосфорсодержащих аналогов.

## 1.1 Кумарины и их производные

### 1.1.1 Получение кумаринов и их биологическая активность

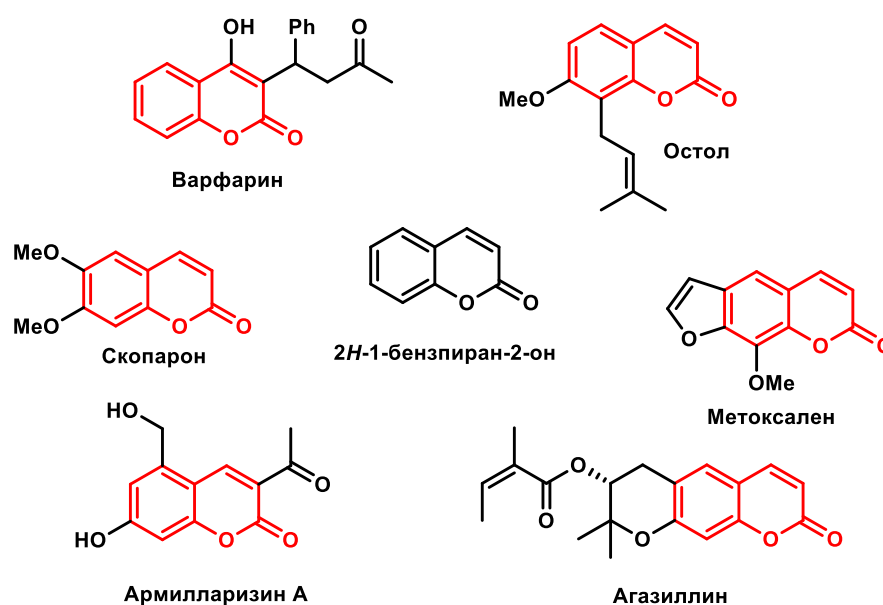
Ещё с XIX века кумарины известны как широкий класс природных соединений. Кумарин впервые был выделен в 1820 г. из «бобов тонка» – семян южноамериканского дерева семейства бобовых *Dipteryx odorata*, имеющего местное название «кумаруна» или «кумара» [2]. По последним подсчетам, более 1300 различных кумаринов природного происхождения выделено из растений, грибов и бактерий [3]. В природе кумарины представляют собой вторичные метаболиты и часто играют защитную роль в ингибировании различных биологических процессов. С химической точки зрения – это молекулы с отличительными характерными чертами: маленький молекулярный вес, простая структура, высокая биологическая доступность, хорошая растворимость в большинстве органических растворителей и низкая токсичность [4-6]. Все эти особенности, наряду с широким спектром биологической активности позволяют рассматривать данный класс соединений как весьма популярный инструмент для создания новых лекарственных препаратов (рисунок 1.2).



**Рисунок 1.2.** – Кумарины природного происхождения

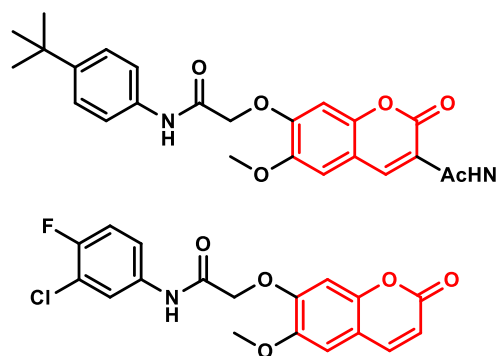
Кумарины и их производные нашли широкое и разностороннее применение в медицине, в биомедицинских исследованиях, а также в промышленности (в частности, в парфюмерии) [7]. Фармакологический профиль этих соединений включает в себя антибактериальную (агазиллин, феламидин, армилларизин А) [8-9], противовоспалительную (кумарин, эскулетин) [10], противораковую [11-13], противовирусную [14], антиоксидантную (эскулетин) [15-16], противогрибковую [17],

антикоагулянтную (варфарин) [18], анти-ВИЧ (инофиллумс, каланолидис) [19] и другие виды биологической активности [20]. Кумарины также могут выступать в качестве селективных ингибиторов ферментов и способны взаимодействовать с биологическими мишенями при лечении болезней Паркинсона и Альцгеймера [21-22]. К тому же, в новейших работах кумарины очень часто применяются при дизайне низкомолекулярных флуоресцентных хемосенсоров (рисунок 1.3) [23].



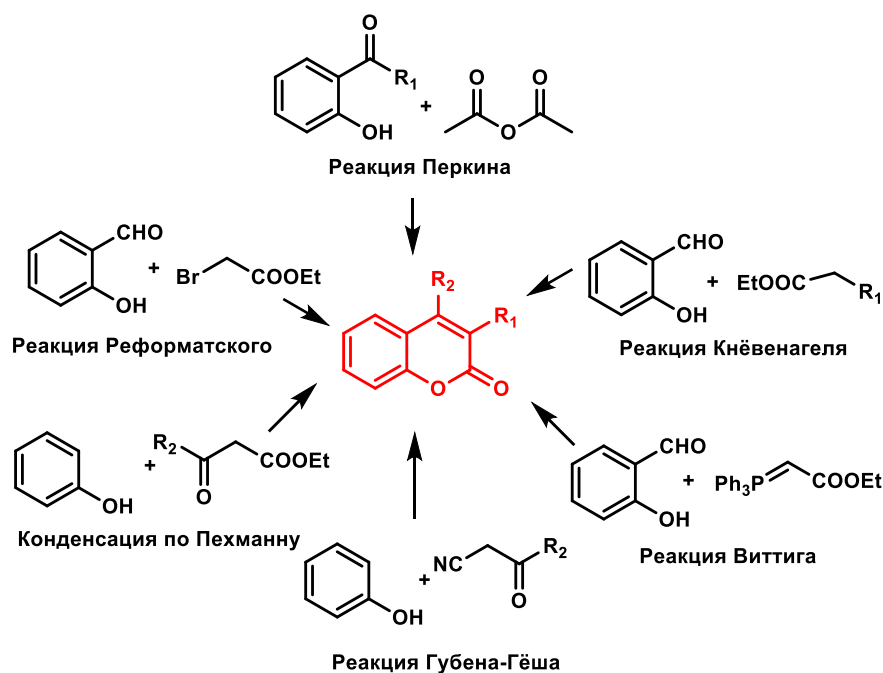
**Рисунок 1.3** – Кумарины, обладающие биологической активностью

Кумарины и их производные могут быть получены как из природных соединений, так и лабораторными методами. Однако, экстракция из натуральных веществ – весьма длительный и трудоёмкий процесс. Поэтому не прекращаются обширные исследования с целью разработать новые и модифицировать уже имеющиеся способы получения кумаринов: осуществить формирование гетероциклического кольца и реализовать его региоселективную функционализацию (рисунок 1.4) [7].



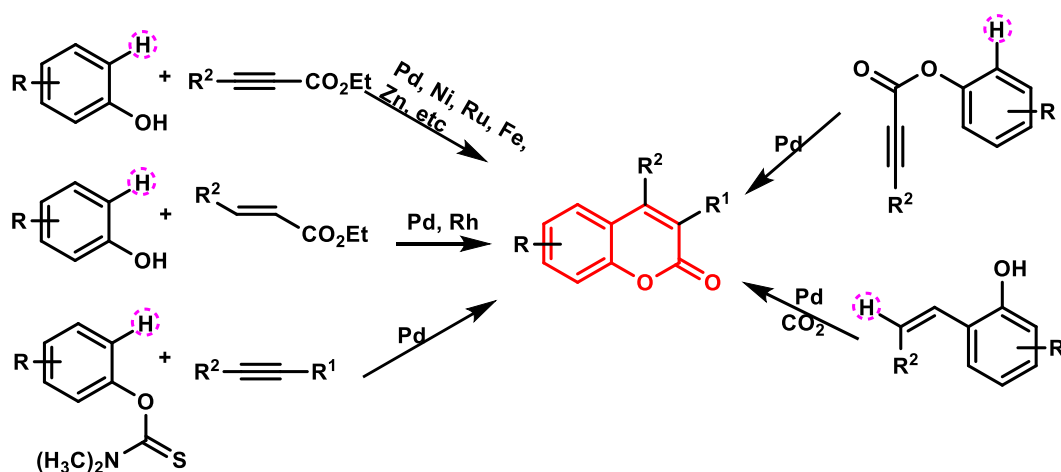
**Рисунок 1.4** – Синтетические кумарины

В настоящее время существуют различные способы получения и модификации производных кумаринов. Это могут быть способы синтеза, основанные на именных реакциях, реализуемых без использования катализаторов (рисунок 1.5) [24].



**Рисунок 1.5** – Классические способы получения кумаринов

В последнее время всё чаще используются процессы с применением различных катализаторов на основе переходных металлов. Наиболее эффективными из них авторы [25-26] считают интер- и интрамолекулярное гидроарилрование алкенов или алкинов при помощи активации С-Н связи (рисунок 1.6).

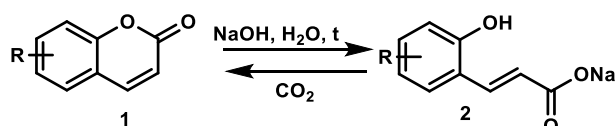


**Рисунок 1.6** – Каталитические методы получения кумаринов

### 1.1.2 Химические свойства кумаринов

Выделенные в индивидуальном состоянии кумарины – кристаллические вещества, бесцветные или слегка желтоватые. Кумарины хорошо растворимы в органических растворителях: хлороформе, диэтиловом эфире, этиловом спирте, жирах и жирных маслах. В воде кумарины в большинстве случаев нерастворимы; гликозиды кумаринов растворяются, как правило, в воде и нерастворимы в органических растворителях. Кумарины хорошо растворяются в водных растворах щелочей (особенно при нагревании) за счет образования солей оксикоричных кислот. При нагревании до 100°C кумарины возгоняются в виде игольчатых кристаллов [27]. Многие кумарины проявляют очень характерную флуоресценцию при УФ возбуждении в нейтральных спиртовых растворах, в растворах щелочей и серной кислоты [28]. Эта особенность используется для обнаружения кумаринов в растительном сырье. Структура кумарина, состоящая из бензольного и гетероциклического  $\alpha$ -пиронового цикла, предоставляет возможности для разнообразных химических реакций. Одним из самых характерных свойств кумаринов как лактонов является их отношение к щелочи. Под действием горячей разбавленной щелочи кумарины **1** медленно гидролизуются, образуя растворы солей кумаровой кислоты **2** (цис-, орто-оксикоричной). В результате подкисления щелочных растворов или при насыщении их  $\text{CO}_2$  происходит регенерация кумаринов **1** (схема 1.1) [7, 27].

Схема 1.1



Некоторые кумарины, вступая в реакцию [2+2] циклоприсоединения, димеризуются под действием ультрафиолетового света и образуют циклобутановые структуры (рисунок 1.7) [29-30].

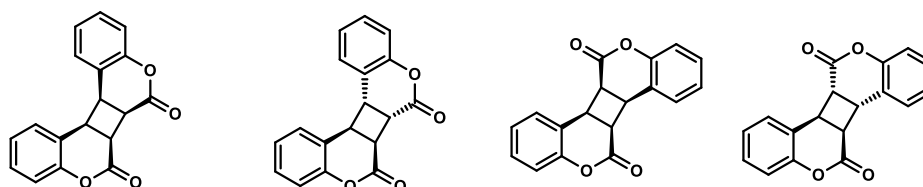
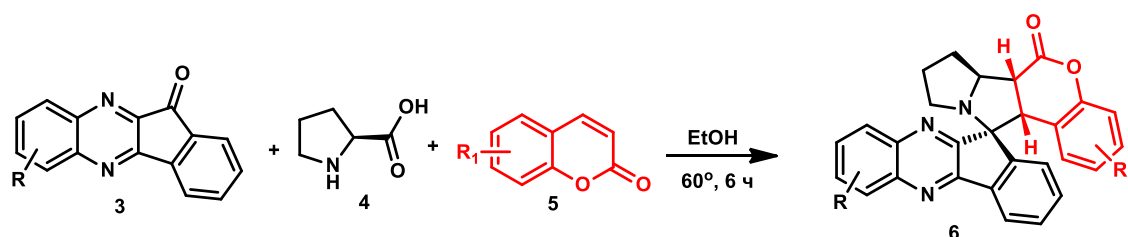


Рисунок 1.7 – Димеры кумаринов

Стоит особенно отметить способность кумаринов вступать в различные мультикомпонентные реакции. Например, в реакцию [3+2] циклоприсоединения в

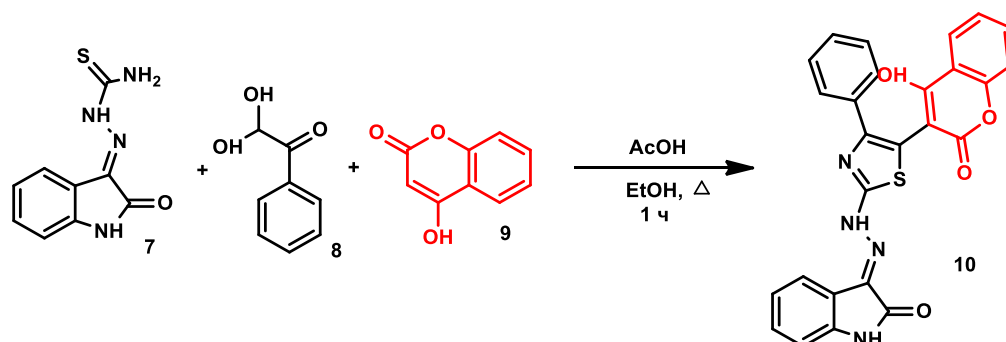
качестве диполярофила (схема 1.2). В качестве диполя наиболее часто применяются азометинилиды (генерирующиеся *in situ*) [31]. Как правило, данный синтетический путь используется для получения спирогетероциклов **6**, полициклических молекул и других сложных каркасных структур с доказанной фармакологической активностью (схема 1.2).

Схема 1.2



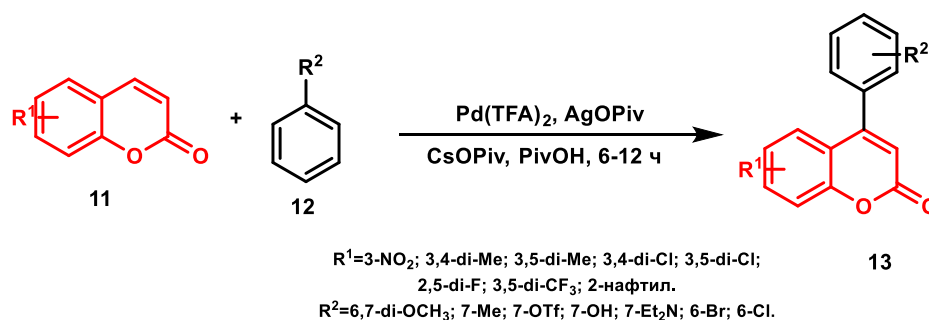
Также заслуживает внимания свойство кумаринов, в частности, 4-гидроксикумарина **9**, участвовать и в мультикомпонентных реакциях замещения. На схеме 1.3 представлен пример получения 2,4,4-тризамещенного производного тиазола **10** [32].

Схема 1.3



Один из первых успешных примеров региоконтролируемой C-H функционализации атома C4 был представлен авторами [33]. Простой неактивированный арен **12** вступает во взаимодействие с кумарином **11** в присутствии палладиевого катализатора в пивалиновой кислоте по реакции Хека с образованием 4-арилкумаринов **13** (схема 1.4) [34-35].

Схема 1.4

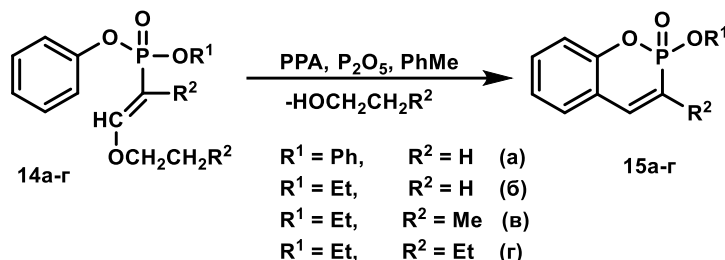


### 1.1.3 Получение фосфорсодержащих аналогов кумаринов (фосфининов)

Фосфоновые кислоты и их производные часто проявляют биологическую активность, схожую с природными карбоновыми кислотами и соединениями на их основе. Поэтому, логично предположить, что фосфакумарины, в которых  $\alpha$ -пираниловый атом углерода замещен на атом фосфора, могут обладать фармацевтическими свойствами схожими со свойствами кумаринов и  $\alpha$ -хроменов [1]. Существует несколько основных подходов к получению 1,2-бензоксафосфининов, которые используют в зависимости от строения целевого соединения – наличие заместителей в ароматическом кольце, строение фосфонатной группы, полициклическая структура и т.д.

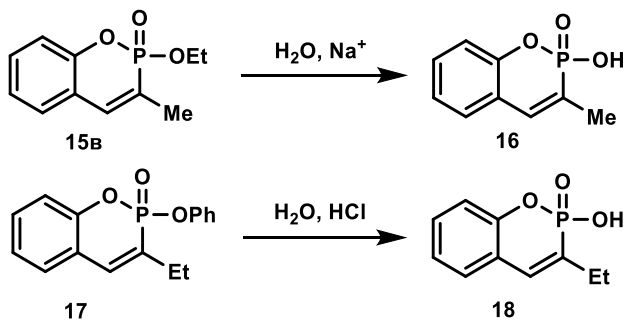
Одним из самых первых примеров синтеза фосфакумаринов, встречающихся в литературе, является метод, основанный на использовании  $\beta$ -алкоксиалкенилфосфонатов и их производных [36]. Нагревание эфиров  $\beta$ -алкоксиалкенилфосфоновых кислот **14a-г** в присутствии полифосфорной кислоты или оксида фосфора(V) в толуоле (схема 1.5) приводит к циклизации исходного фосфоната с образованием высококипящих жидкостей с широким интервалом выхода (17-70%).

Схема 1.5



Кислотный или щелочной гидролиз полученных эфиров **15a-г**, **17** в свою очередь, приводит к образованию соответствующих кислот **16** и **18** (схема 1.6).

Схема 1.6

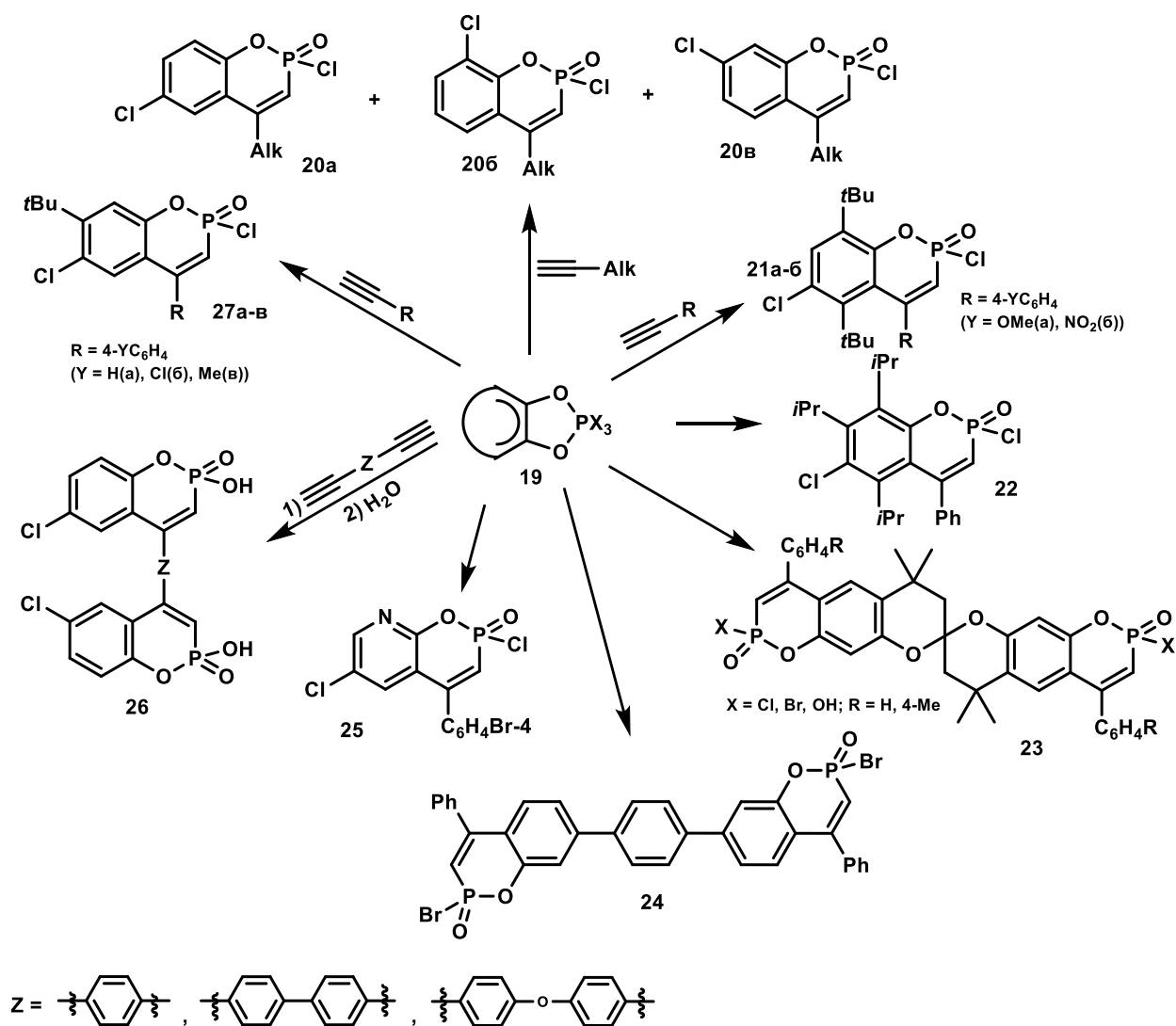


В исследовательской группе под руководством профессора Миронова В.Ф. был представлен способ синтеза 1,2-бензоксафосфинина по реакции *P,P,P*-тригалобензо-1,3,2-диоксафосфолов **19** или производного пентакоординированного атома фосфора с



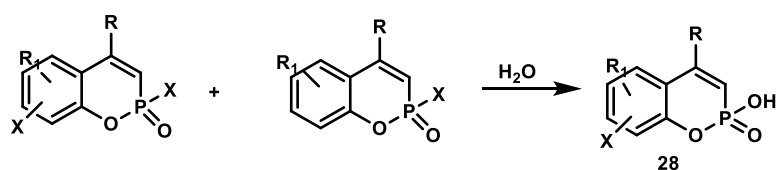
арил- и алкилацетиленами. Взаимодействие включает в себя процесс *ipso*-замещения атома кислорода в гетероцикле на атом углерода с образованием новых С-С, Р-С и Р=О связей. В то же время происходит региоселективное галогенирование ароматического кольца, что может быть в дальнейшем использовано для получения замещенных фосфакумаринов с высоким выходом (схема 1.7) [37-47].

Схема 1.7



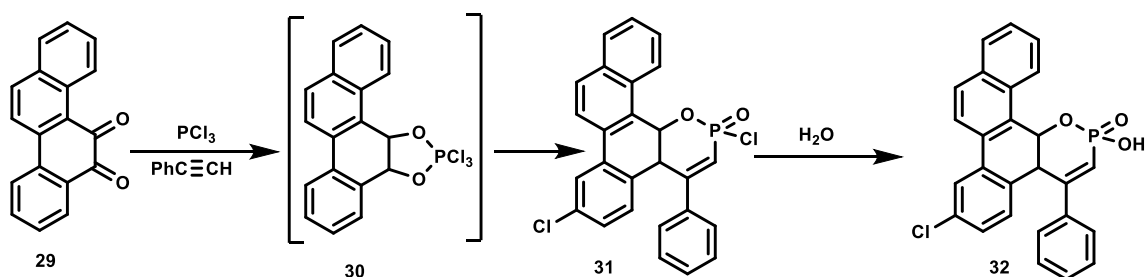
Для получения фосфакумаринов **28**, образовавшиеся галогенангидриды **20-22**, **25**, **27**, обрабатывали дистиллированной водой (схема 1.8) [48-50].

Схема 1.8



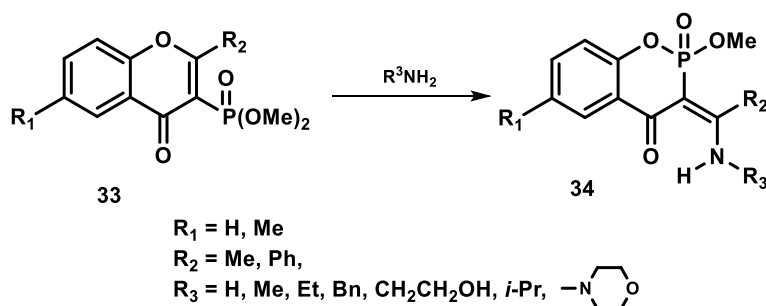
Авторами [50-51] была исследована реакция хризенхинона **29** с фенилацетиленом и трёххлористым фосфором. Авторы предполагают, что взаимодействие протекает через интермедиат **30**, который затем переходит в хлорангидрид фосфоновой кислоты. Гидролиз соединения **31** приводит к получению полиароматического производного фосфакумарина **32** (схема 1.9).

Схема 1.9



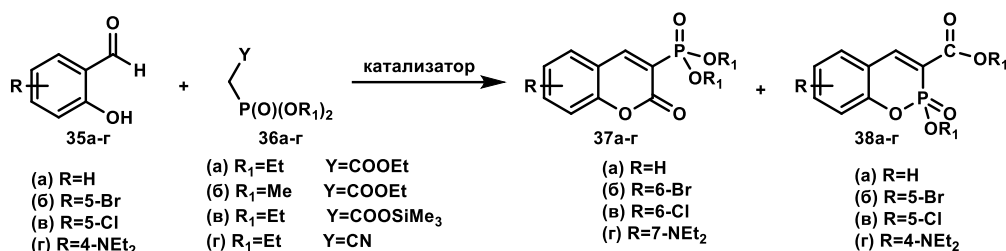
Способ получения фосфоновых аналогов хромонов, известных своей антимикробной активностью [52-53], был основан на взаимодействии фосфоната **33** и первичных аминов (схема 1.10). Полученные соединения **34** проявили выборочную антибактериальную активность по отношению к грам-положительным бактериям по сравнению с хинолоновым антибиотиком – налидиксовой кислотой.

Схема 1.10



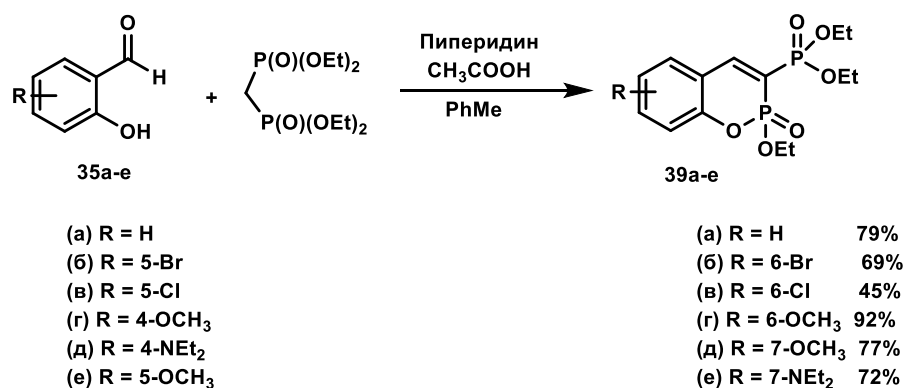
Для получения фосфакумаринов активно используют конденсацию производных салицилового альдегида по реакции Кнёвенагеля (схема 1.11) [54-55]. В результате образуются два хеомизомера **37а-г** и **38а-г**. Позднее, после изучения механизма, были представлены модифицированные методы, позволяющие повысить региоселективность данной реакции.

Схема 1.11



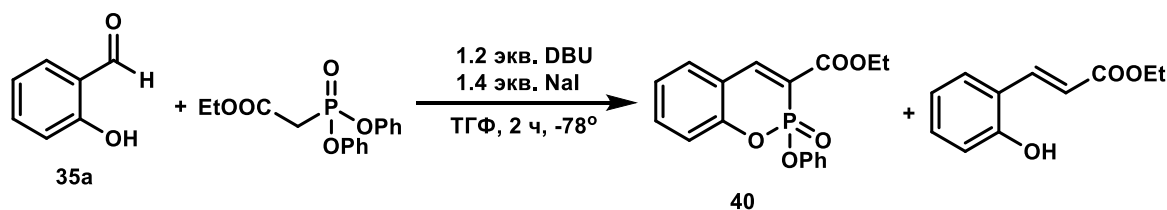
При проведении реакции Кнёвенагеля с тетраэтилбисфосфонатом образуется один региоизомер **39a-e**. В качестве катализатора используются различные сочетания пиперидина с уксусной и хлоруксусной кислотами, а также ацетат пиперидина и β-аланин [56]. Наибольший процент выхода (92%) был достигнут при использовании пиперидина и уксусной кислоты (схема 1.12).

Схема 1.12



Схожие условия использовались в реакции салицилового альдегида **35a** с этилдифенилфосфоацетатом в присутствии диазабициклоундецена (DBU) и различных солей (NaI, LiCl, KI, MgBr<sub>2</sub>) в качестве катализаторов [57]. В данном случае вместо конденсации Кнёвенагеля происходит внутримолекулярная реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Наибольший выход продукта **40** (61%) был достигнут при использовании иодида натрия и проведении синтеза при низкой температуре в ТГФ (схема 1.13).

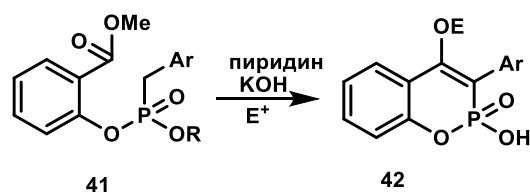
Схема 1.13



Удобный способ синтеза 4-О-ацилированного, фосфорилированного, сульфонируемого или алкилированного фосфакумарина путём внутримолекулярной

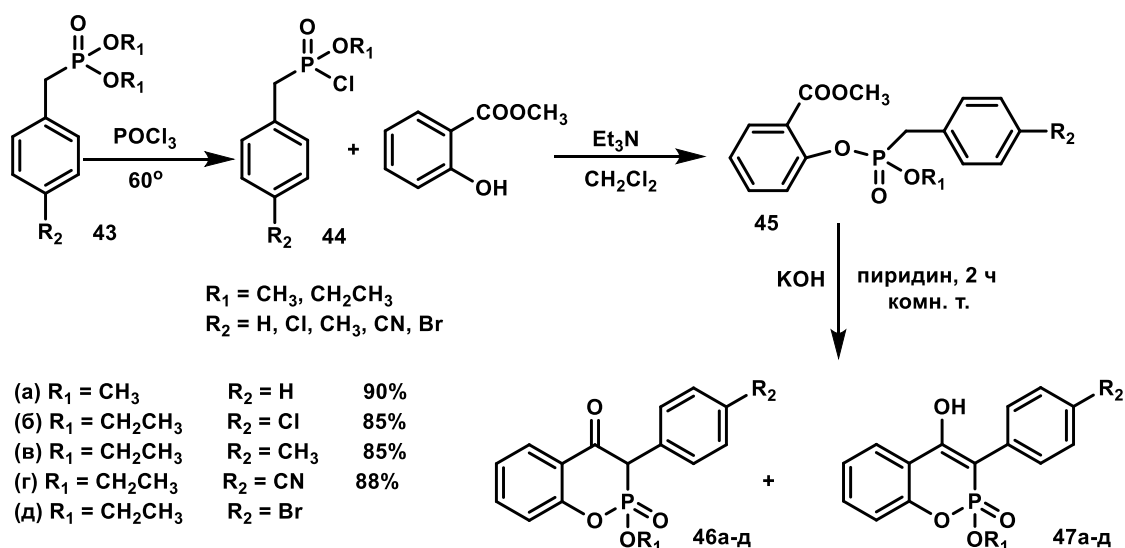
конденсации 2-метоксикарбонилбензилфосфонатов был разработан профессором Ли с соавторами (схема 1.14) [58].

Схема 1.14



Фосфакумарины **46a-d** и **47a-d** получают в результате четырех-стадийной реакции. На первой стадии в результате фосфорилирования бензилфосфонатов **43** получают соответствующие хлорфосфонаты **44**, реакция которых с метилсалицилатом приводит к продукту **45**. В результате циклизации соединений **45** в сухом пиридине, в присутствии сухого КОН образуется смесь таутомеров **46a-d** и **47a-d**. Следует отметить, что преобладающей формой является кето-изомер **46** (схема 1.15) [1,58].

Схема 1.15



Альтернативный подход к синтезу 1,2-бензоксафосфининов основан на применении катализаторов на основе золота или палладия.

Так, авторы [59-60] разработали метод внутримолекулярного гидроарилирования замещенных фосфиноксидов **48** (схема 1.16) и алкинилфосфонатов **51** (схема 1.17) в присутствии комплексов золота, солей серебра и кислоты. Наибольший выход (84%) был получен при использовании сочетания  $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{AuCl}$ ,  $\text{AgOTf}$  и трифторметансульфокислоты для активации тройной связи (схема 1.17). Стоит отметить, что комнатная температура является более благоприятным условием для проведения данной реакции.

Схема 1.16

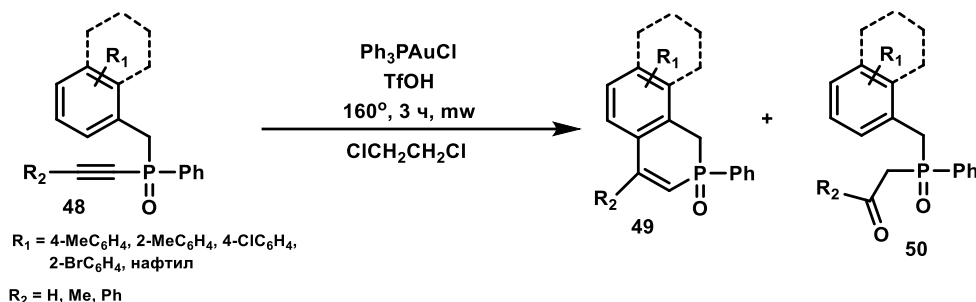
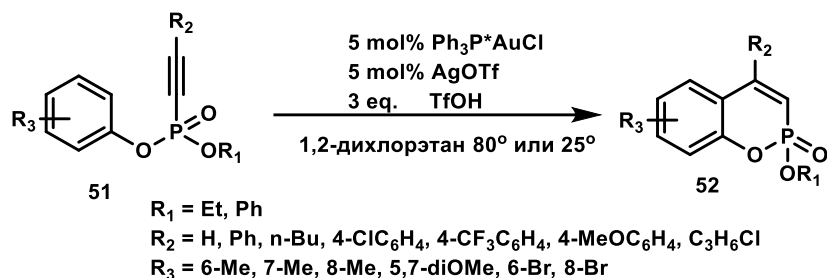
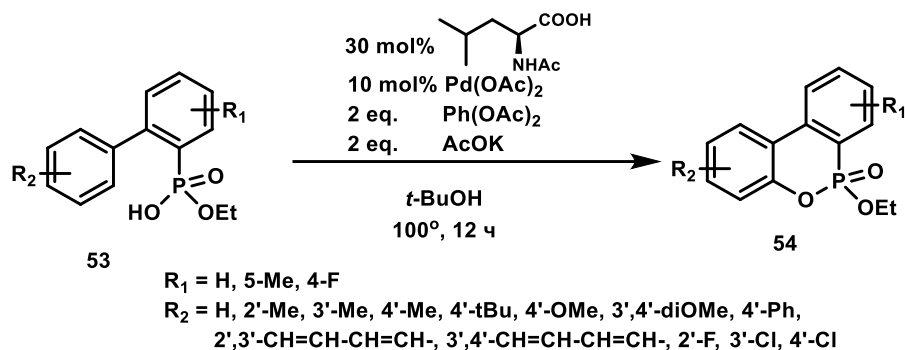


Схема 1.17



Использование палладиевых катализаторов во внутримолекулярной реакции кросс-сочетания алкил-2-(арил)арилфосфонатов **53** позволило получить этил-2-(фенил)фенилфосфонат **54** (схема 1.18) [61].

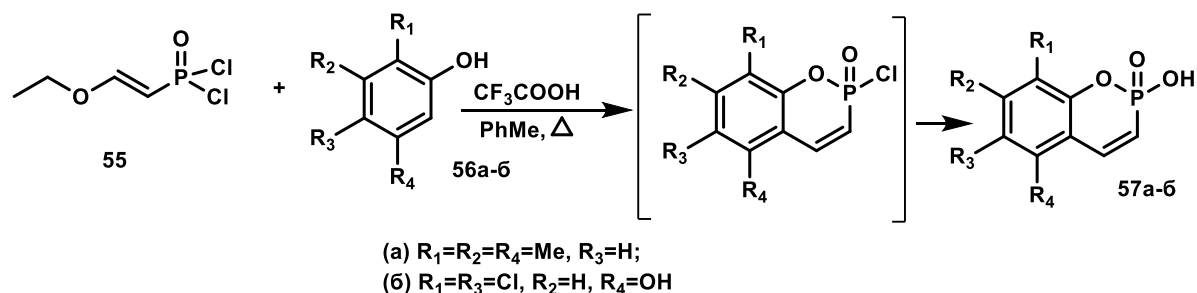
Схема 1.18



Под руководством профессора Бурилова А.Р. были разработаны способы получения 1,2-бензоксафосфининов путём конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната **55** в присутствии трифторуксусной кислоты с 2,3,5-триметилфенолом **56a** и 2,4-дихлоррезорцином **56b** [62].

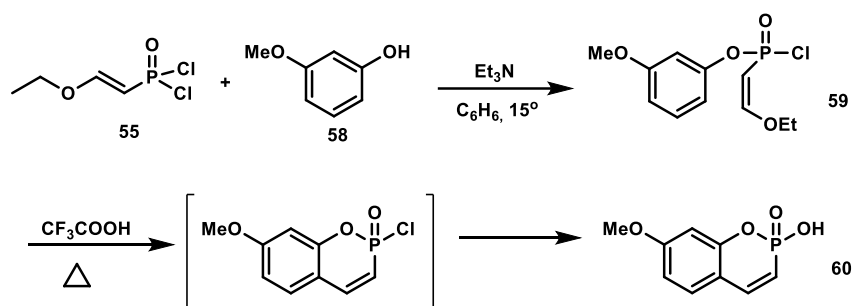
Первый метод заключается в кипячении в толуоле фенолов **56a-б** с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом и эквимольным количеством трифторуксусной кислоты (схема 1.19).

Схема 1.19



Поскольку не все исходные фенолы способны вступать во взаимодействие первым способом, был разработан второй способ, включающий в себя две стадии. На первой стадии 2-этоксивинилдихлорфосфонат **55** взаимодействует с 3-метоксифенолом **58** в присутствии триэтиламина с образованием **59**. Вторая стадия заключается в кипячении полученного хлорангидрида **59** с эквимольным количеством трифторуксусной кислоты, приводящим к внутримолекулярной циклизации и образованию 1,2-бензоксафосфинина **60** (схема 1.20) [63].

Схема 1.20

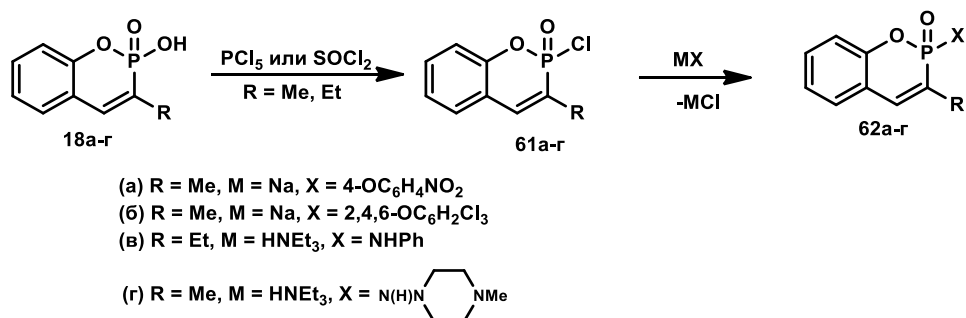


#### 1.1.4 Химические свойства фосфакумаринов

Фосфинины содержат в своей структуре несколько реакционных центров – двойную связь, ароматическое кольцо, атом фосфора. К сожалению, несмотря на чрезвычайный потенциал фосфакумаринов как реагентов, в литературе все ещё не так много данных об их химических свойствах и реакционной способности.

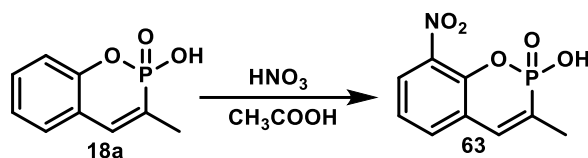
Фосфоновые кислоты **18a-г** могут подвергаться хлорированию при помощи пятихлористого фосфора или тионилхлорида [36]. Полученные хлорангидриды **61a-г** легко вступают в реакцию замещения у атома фосфора с образованием фосфининов **62a-г** (схема 1.23).

Схема 1.21



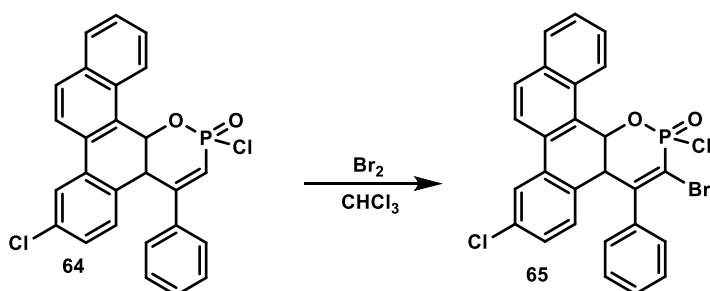
Нитропроизводное **63** было получено нитрованием 1,2-бензоксафосфинина **18a** в уксусной кислоте за счёт электрофильного замещения в ароматическом кольце (схема 1.22).

Схема 1.22



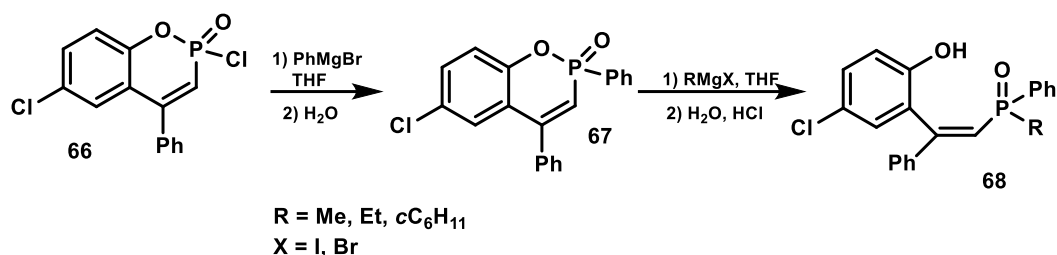
Хлорангидрид полиароматической фосфоновой кислоты **64** вступает в реакцию бромирования с высокой региоселективностью. Синтез проходит в хлороформе при комнатной температуре с образованием бромзамещённого производного **65** [64].

Схема 1.23



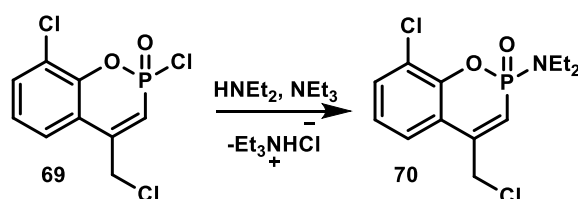
Хлорангидриды фосфинина могут вступать в реакцию замещения у атома фосфора с образованием новой Р-С связи при взаимодействии с реактивом Гриньяра (схема 1.24). Из полученного соединения **67** далее синтезируются фосфиноксиды **68**, обладающие биологической активностью [65].

Схема 1.24



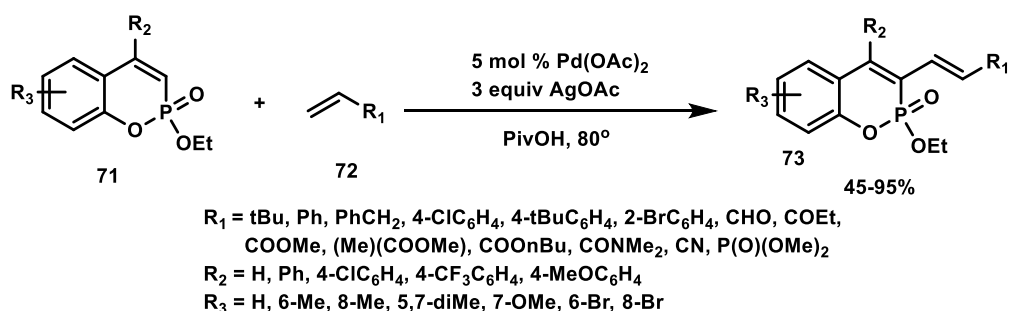
При взаимодействии хлорангидрида **69** с диэтиламином в присутствии триэтиламина образуется амид **70** с новой P-N связью (схема 1.25) [66].

Схема 1.25



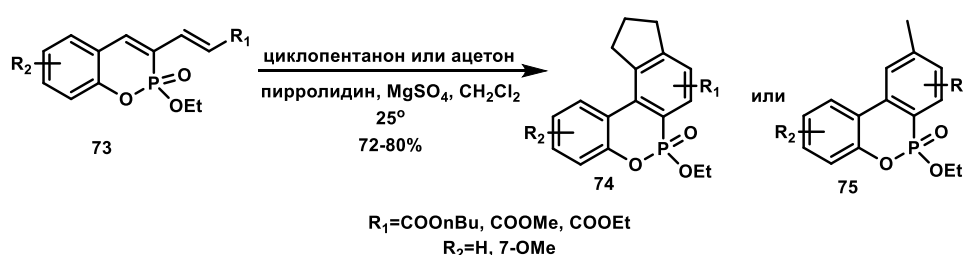
1,2-бензоксафосфины **71** могут присоединять алкены по двойной связи в присутствии палладиевого катализатора по реакции Хека. Процентный выход полученных фосфинов **73** варьируется от 45% до 95% и не зависит от природы заместителей R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> в исходном соединении **71** (схема 1.26) [59].

Схема 1.26



Полученные соединения **73**, являясь диеновыми системами, могут вступать в инвертированную реакцию Дильса-Альдера с енаминами (схема 1.27). Последующее 1,2-элиминирование/дегидрогенизирование приводит к получению структур **74** или **75** с высокими/количественными выходами [67].

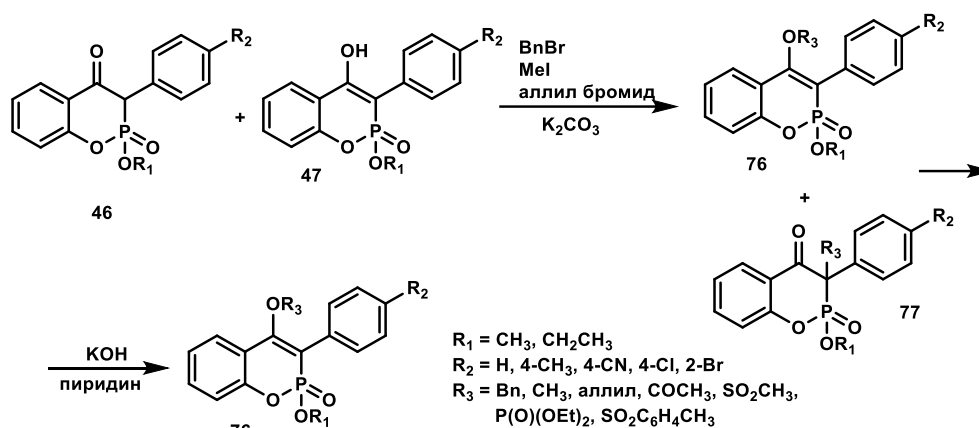
Схема 1.27



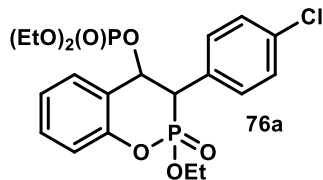


Арилзамещённые фосфакумарины **46** и **47** могут быть подвергнуты С- и О-алкилированию в присутствии карбоната калия, метилиодида и аллил бромида в ацетоне (схема 1.28) [1]. Обработка смеси изомеров **76** и **77** пиридином в присутствии щелочи приводит к образованию единственного изомера **76**.

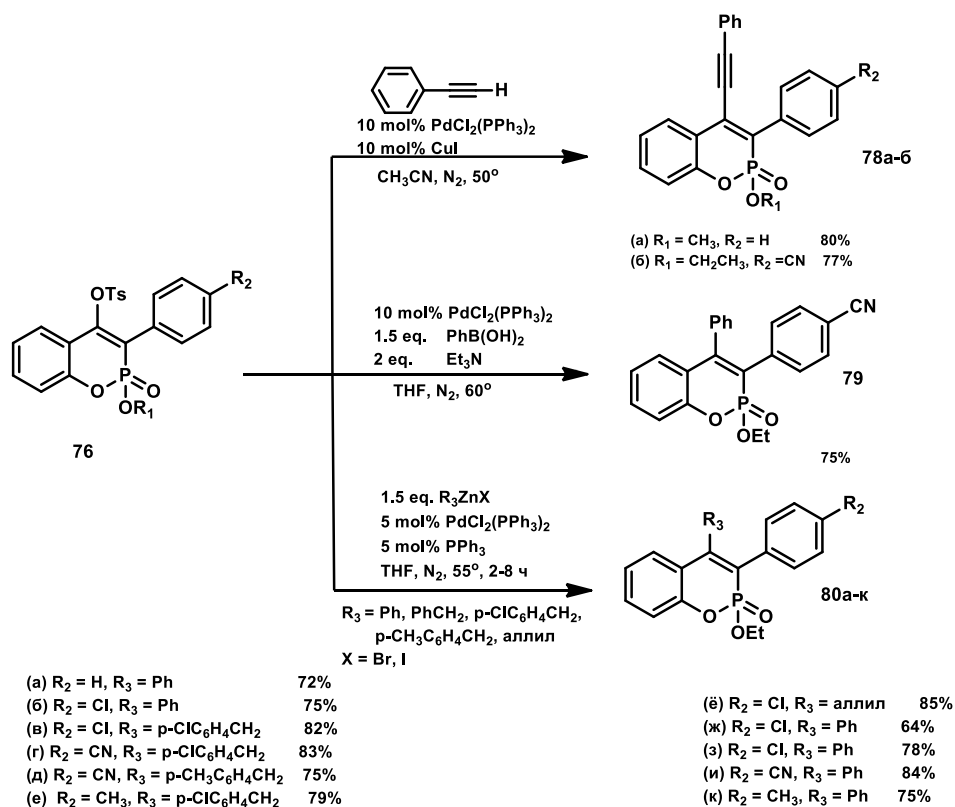
Схема 1.28



Полученные соединения **76** были протестированы на проявление биологической активности, а именно ингибирование по сравнению с ферментом SHP-1, являющимся одним из группы протеин-тирозин фосфатазы (РТР). Данные ферменты отвечают за множество клеточных процессов, а также обладают потенциальным терапевтическим эффектом. Большинство тестируемых соединений проявило некоторую активность, однако, только соединение **76a** продемонстрировало активность лучше вещества сравнения [58].

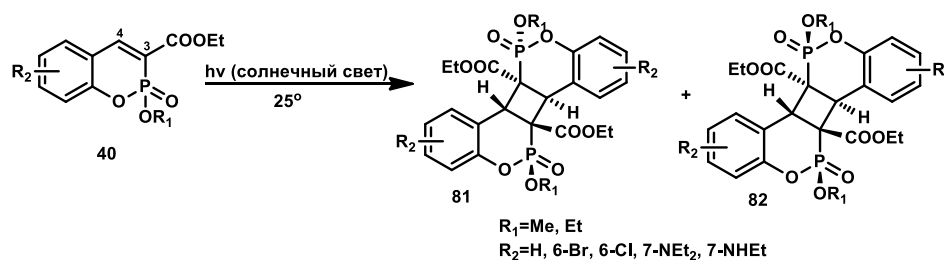


Замещённые 1,2-бензоксафосфины способны участвовать в различных реакциях кросс-сочетания. Чтобы получить комплексные структуры, Ли с коллегами ввели 4-тозилфосфакумарины **76** в реакции сочетания по типу Соногаширы и Сузуки [1]. В качестве катализатора использовались комплексы палладия, иодид меди и триэтиламин. В результате были синтезированы производные 4-арил- и 4-алкинилфосфакумаринов **78-79**. Также была проведена реакция кросс-сочетания по типу Негиши в присутствии цинкового и палладиевого катализаторов, и трифенилфосфина с образованием производных фосфинов **80a-к** (схема 1.29) [58].



Аналогично кумаринам 1,2-бензоксафосфиныны **40** могут подвергаться фотохимической димеризации с высокой энантиоселективностью (схема 1.30) [68]. Установлено, что протонные полярные растворители значительно ускоряют процесс облучения солнечным светом, а электроноакцепторные заместители в бензольном кольце стабилизируют интермедиаты, образующиеся во время циклизации, и увеличивают процент выхода стереоизомеров, содержащих электрон-донорные группы, которые не были основными продуктами данного взаимодействия. Квантово-химические расчёты механизма димеризации свидетельствуют об асинхронной  $[2+2]$  реакции с преобладающим региоизомером **81**, происходящей в результате образования дирадикалов или диполярных интермедиатов из-за взаимодействия  $\text{C}_3\text{-C}_4'$  атомов углерода двойной связи исходного фосфакумарина **40** (схема 1.30).

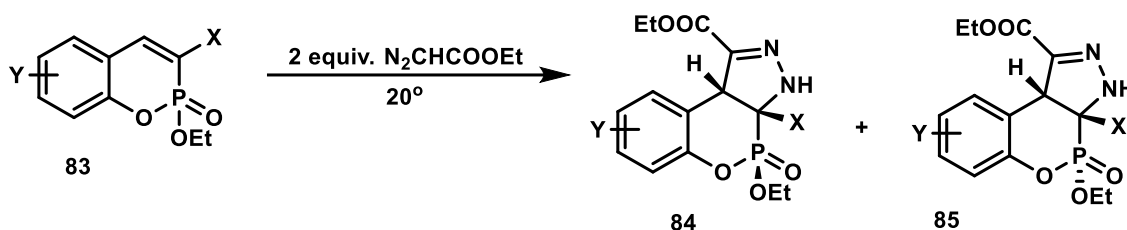
Схема 1.30



Реакции циклоприсоединения с участием 1,2-бензоксафосфининов происходят быстрее и с более высоким выходом. Этому способствует более активированная и более изолированная двойная связь в оксафосфориновом кольце [56,67].

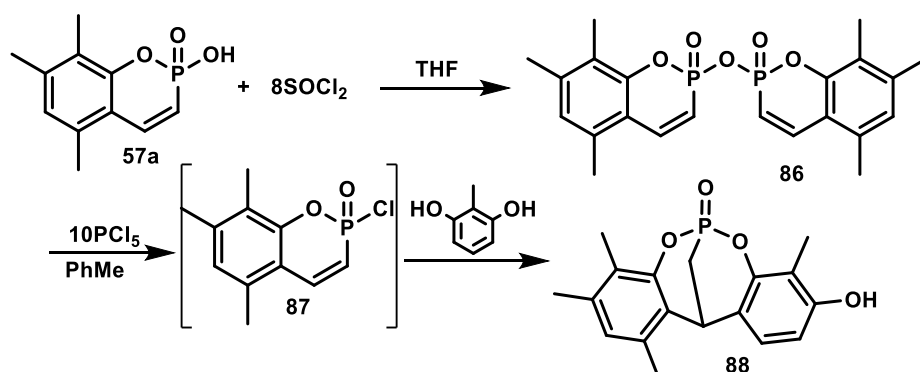
При изучении взаимодействия фосфинина **83** с диазаэтиловым эфиром, было установлено, что на количественный выход и соотношение оптических изомеров **84** и **85** большое влияние оказывает растворитель. При использовании бензола и н-гексана в соотношении 4:1 соответственно, реакция проходила за 60 дней с конечным выходом преобладающего изомера **84** 70%, а при использовании пары  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : н-гексан 1:0,14 соответственно, время синтеза заняло 30 дней, выход составил более 95%.

Схема 1.31



В научной группе профессора Бурилова А.Р. при обработке фосфинина **57a** тионилхлоридом был получен пирофосфонат **86**, последующая обработка которого пентахлоридом фосфора привела к образованию хлорангидрида **87**. Авторы в дальнейшем использовали хлорангидрид **87** для получения бициклических фосфонатов асимметричного строения **88** [69].

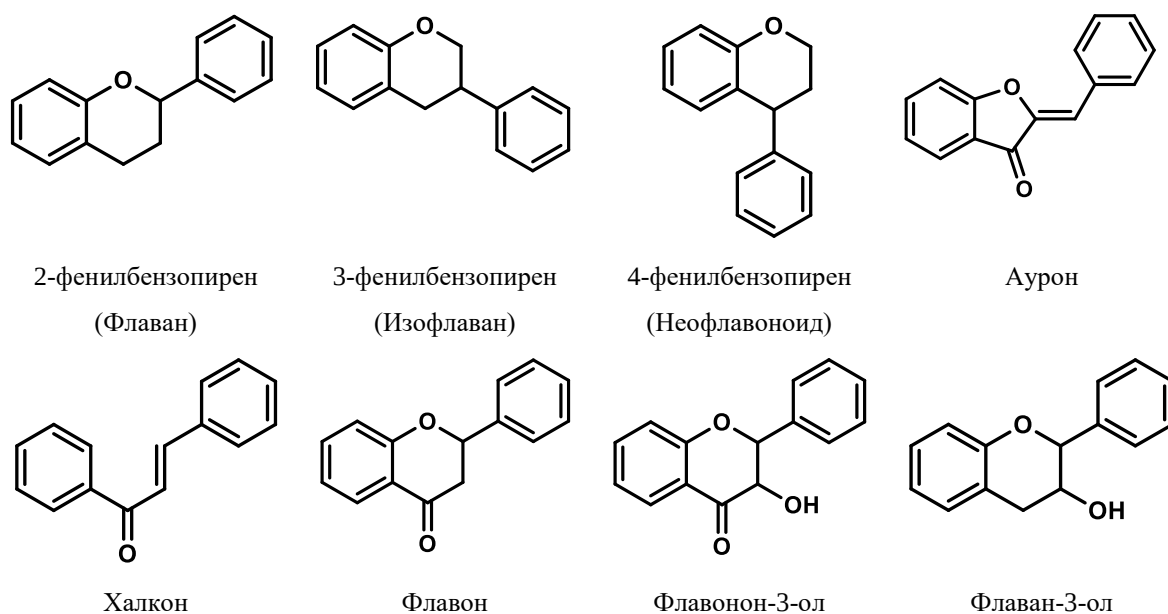
Схема 1.32



## 1.2 Флаван и его производные

### 1.2.1 Получение и биологическая активность флавоноидов

Наряду с кумаринами среди гетероциклических соединений особое внимание заслуживают флавоноиды – крупнейший класс растительных полифенолов. Как правило, под флавоноидами называют производные флавона, 2,3-дигидрофлавона (флаваноны), изофлавоны (изофлавоноиды), 4-фенилкумарина (неофлавоноиды), а также флавонолы (флавоны с восстановленной карбонильной группой), халконы, дигидрохалконы и ауруны. Основой этих соединений является ядро  $C_6-C_3-C_6$  фенил-бензопиранового скелета (рисунок 1.8) [70].

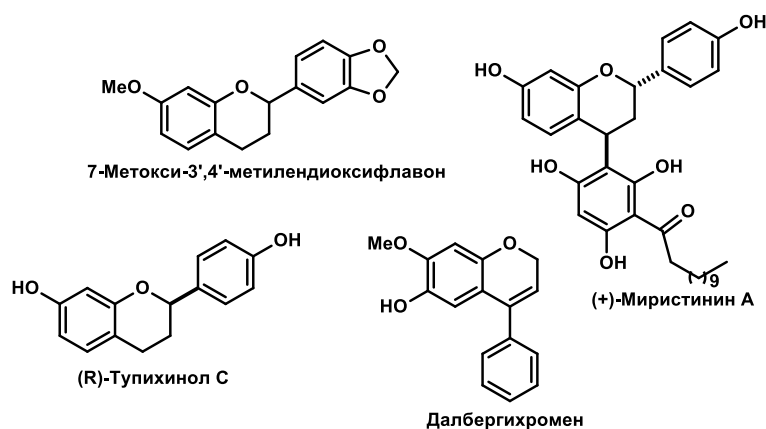


**Рисунок 1.8** – флаван и его производные

Флавоноиды – вещества, содержащиеся в большинстве растений, которые взаимодействуют с окружающей средой и синтезируются во всех частях растения, производят аттрактанты для насекомых, птиц и млекопитающих, либо являются стимуляторами роста, аромата, цвета и вкуса плодов [71-74].

Благодаря своим разнообразным свойствам они находят применение в медицине, фармацевтике, производстве биологических добавок, косметики и парфюмерии (рисунок 1.9) [75-76]. Среди флавоноидов, флавоны (например, катехин и его производные) показывают разностороннюю биологическую активность: противоопухолевую, антибактериальную [77], антивирусную, противораковую, антиоксидантную [78], противовоспалительную [79], противодиабетическую, антипротозойное воздействие, а также оказывают влияние на гормональную систему человека [70]. Более 17000 флавонов

природного происхождения были выделены из царства растений [80-81]. Например, 7-метокси-3',4'-метилендиоксифлавоны были выделены из *Ageratum conyzoides* и обладают антимикробным воздействием [82-83]. Флавоны тупихинолы С выделены из подземных частей растения *Tupistra Chinensis* и являются антидотом змеиных укусов и ревматических болезней [84-86]. Неофлавоны Далбергихромы выделены из корней *Dalbergia species*, применявшегося в китайской народной медицине против заболеваний крови, ишемии и как противовоспалительное средство [87-88]. Миристин А –  $\beta$ -ингибитор полимеразы, проявляет антигрибковую активность. Он был выделен из *Myristica cinnamomea* и *Knema elegans* [89-90]. Неофлавоны впервые были выделены из природного соединения калофиллолида, полученного, в свою очередь, из семян *Calophyllum inophyllum* в 1951 году [91].

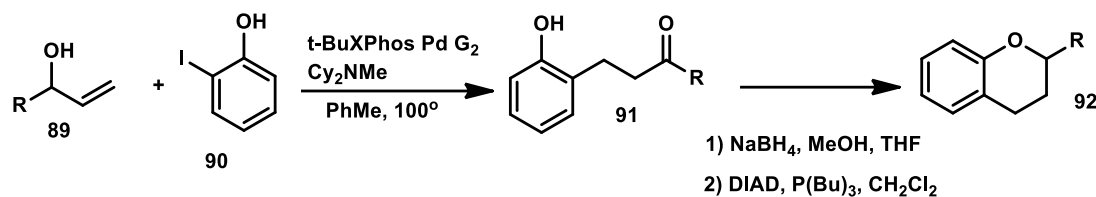


**Рисунок 1.9** – Флавоноиды, обладающие биологической активностью

Несмотря на то, что множество флавонов и их производных можно выделить из природных веществ, это достаточно трудоёмкий процесс. Однако, ввиду их широкого применения, активно развивается направление по синтезу, модификации и функционализации данных соединений в лабораторных условиях.

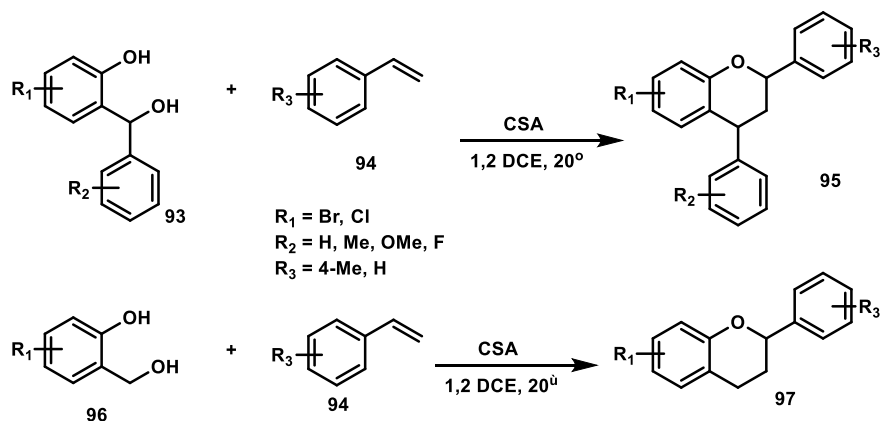
Универсальный способ синтеза 2-замещенных хроманов (флавоноидов) **92**, основанный на взаимодействии иодофенолов **90** и аллиловых спиртов **89** в присутствии палладиевого пре-катализатора (реакция Хека) с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией Мицунобу (схема 1.33) [92].

Схема 1.33



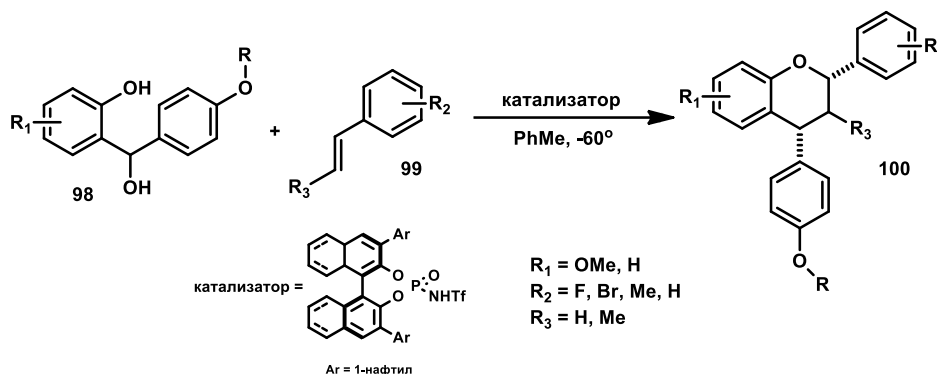
Несколько способов получения флавонов и 4-арилфлавонов (неофлавоноидов) основаны на реакциях циклоприсоединения, в том числе реакции Дильса-Альдера [4+2], которые очень широко применяются для получения карбо- и гетероциклических соединений [70]. Так, авторы [93] разработали способ синтеза, основанный на взаимодействии *орто*-гидроксibenзиловых спиртов **93** и **96** и производных стирола **94** в присутствии камфосульфоновой кислоты (CSA). Реакции с первичными спиртами позволяют получить производные флавона **95**, вторичные – 4-неофлавоны **97** (схема 1.34).

Схема 1.34



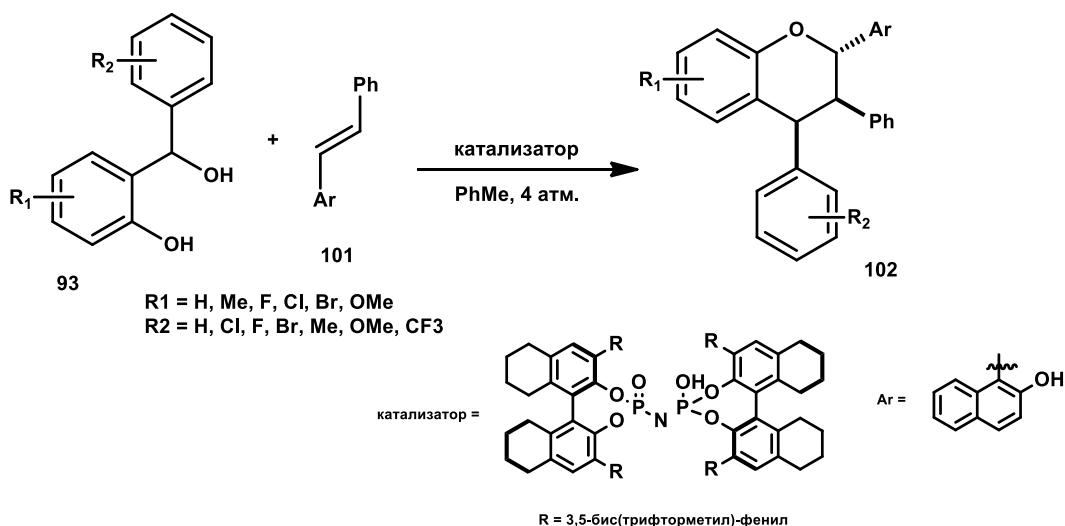
Хиральные ди- и тризамещенные 4-арилфлавоны (хроманы) **100** были получены энантиоселективным способом синтеза, основанном на асимметричной [4+2] гетерореакции Дильса-Альдера вторичных спиртов **98** с неактивированными алкенами **99** [94]. Стоит отметить, что это первый подобный случай получения хиральночистых соединений **100** (схема 1.35).

Схема 1.35



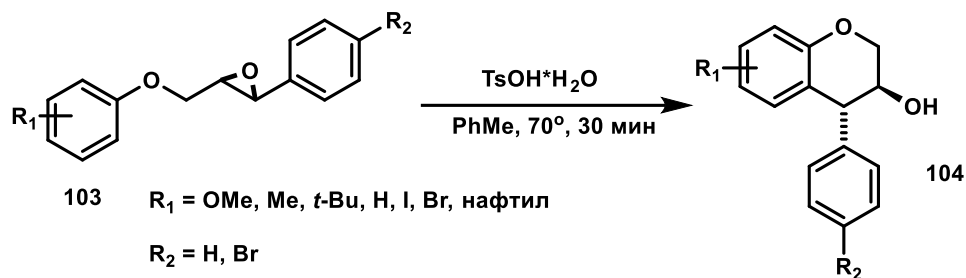
Аналогичный метод синтеза мультизамещенных хроманов со множеством стереоцентров представлен на схеме 1.36. В данном случае происходит взаимодействие *орто*-гидроксibenзиловых спиртов **93** с 1-стирилнафтолами **101** в присутствии хиральной имидодифосфорной кислоты [95].

Схема 1.36



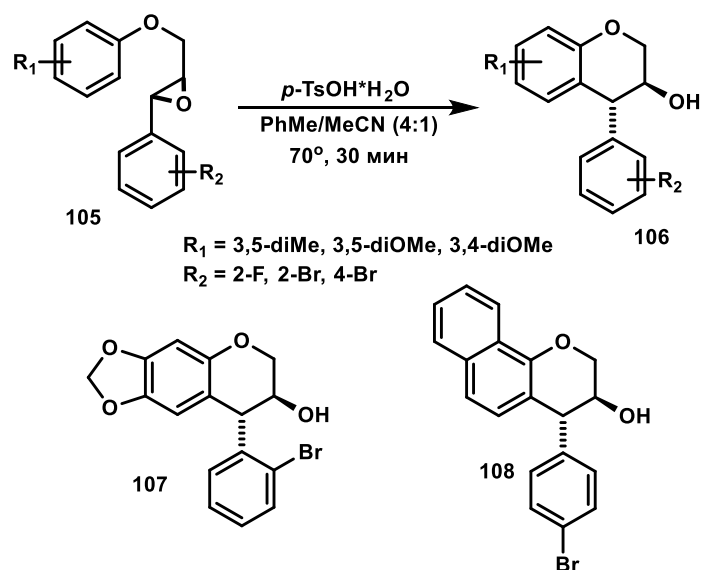
Для синтеза неофлавоноидов также используются достаточно многогранные синтоны – эпоксиды, которые легко вступают в реакции благодаря способности трехчленного кольца легко раскрываться [96-98]. Как правило, данные реакции регио- и стереоселективны, что привлекает внимание исследователей. В частности, группа Даса [99] разработала способ синтеза *транс*-4-арилхроман-3-олов **104**, катализируемый кислотой Брэнстеда. Стоит отметить, что сразу два расположенных рядом хиральных центра удалось получить благодаря внутримолекулярному стереоселективному алкилированию эпоксида по Фриделю-Крафтсу (схема 1.37).

Схема 1.37



В более поздних работах вышеуказанный способ был усовершенствован, что привело к расширению ряда полученных соединений и более высоким значениям конечного выхода продуктов [100]. Было установлено, что самым оптимальным растворителем является смесь из толуола и ацетонитрила с соотношением 4 : 1 соответственно (схема 1.38).

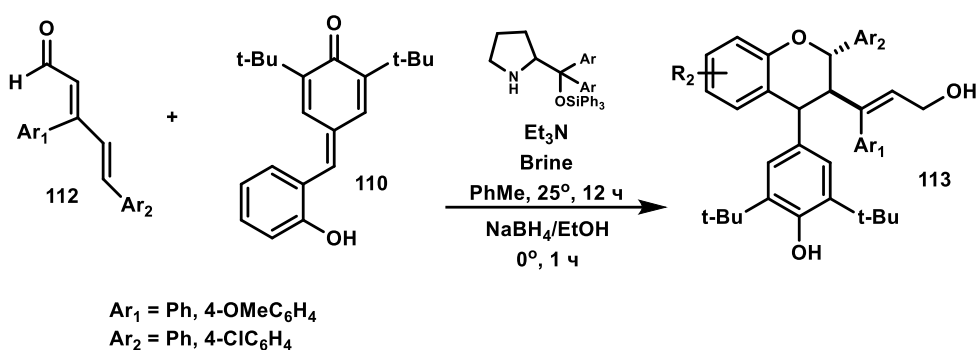
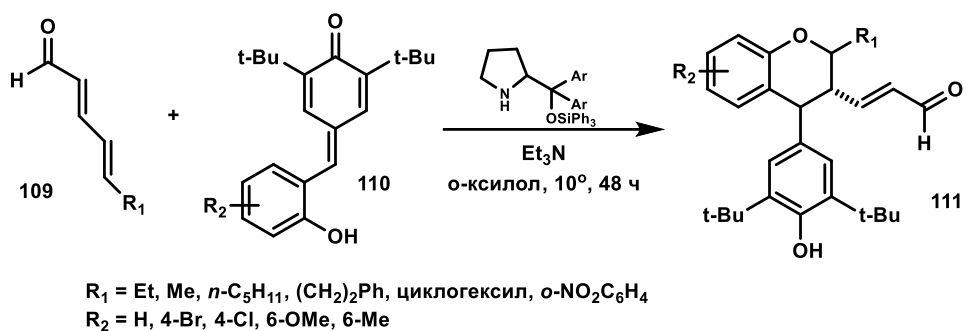
Схема 1.38



Интересный пример синтеза замещенных 4-арилфлавонов **111** при использовании органокализатора приводит Шаттерье [101]. В реакции происходит двойное 1,6-присоединение *para*-производного хинона **110** к  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ненасыщенным еналям **109**. Авторы отмечают, что оптимальным катализатором в данных условиях является хиральный амин. Данным способом был получен широкий ряд тризамещенных хроманов **113** с превосходной энантиоселективностью (схема 1.39).

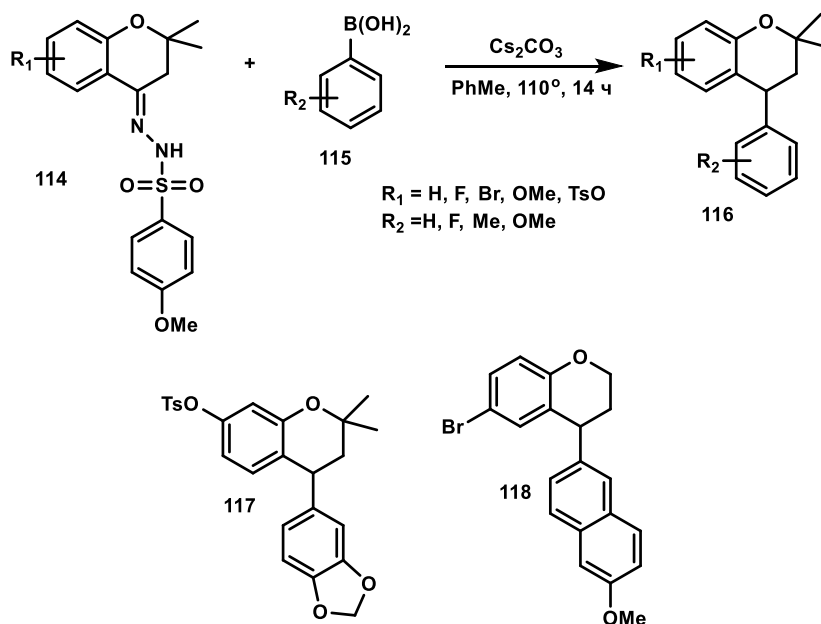


Схема 1.39



Способ получения неофлавоноидов без применения катализаторов на основе комплексов металлов был разработан Панда и коллегами [102]. Метод основан на взаимодействии производных тозилгидразона **114** и арилборной кислоты **115** в присутствии эквимольного количества карбоната цезия в кипящем толуоле. Авторами был получен широкий ряд соединений, включая **117** и **118** (схема 1.40).

Схема 1.40

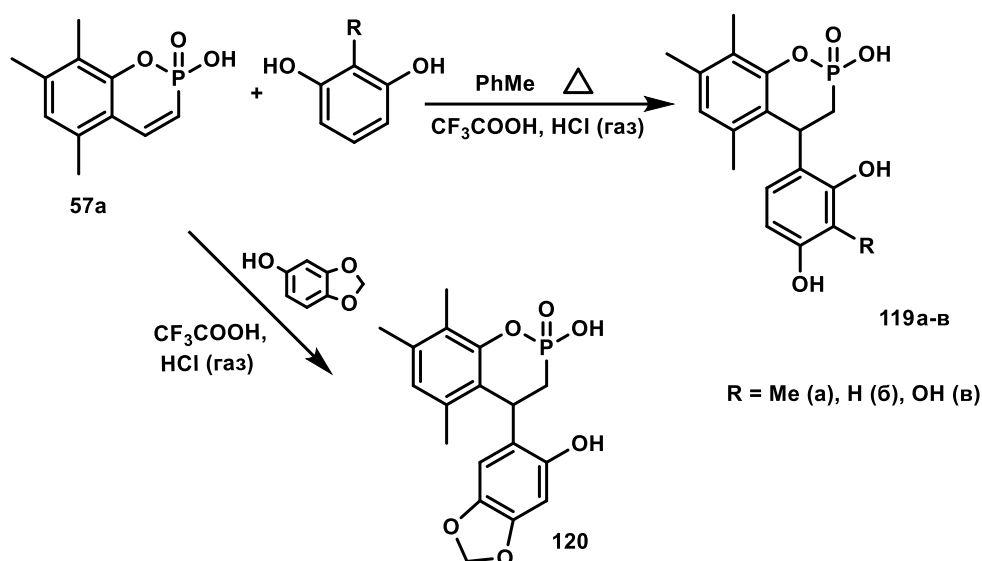


### 1.2.2 Фосфорсодержащие аналоги неофлавоноидов

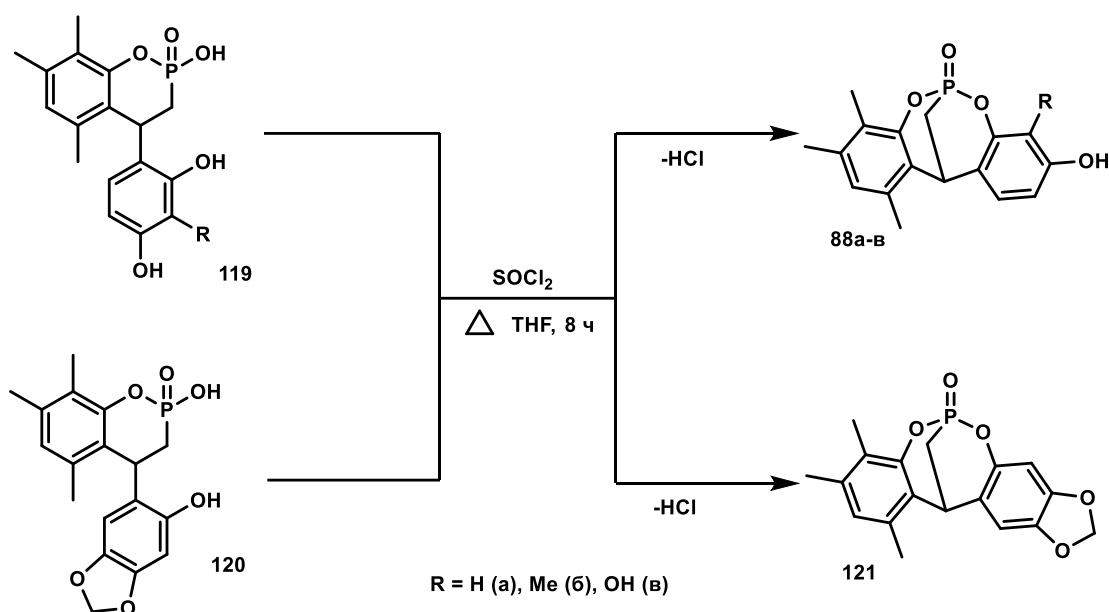
Как и в случае с кумаринами, некоторые фосфоновые кислоты образуют структурные аналоги неофлавоноидов – фосфанеофлавоноиды, которые, в свою очередь, так же могут иметь большой скрытый биологический потенциал. Однако, в литературе практически отсутствуют примеры синтеза и подробного изучения свойств таких соединений.

В лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика была обнаружена новая реакция 2*H*-1,2-бензоксафосфинина **57a** с различными резорцинами и сезамолом, позволяющая получать неизвестные ранее фосфорсодержащие неофлаваноиды **119**, **120** [62,103]. Взаимодействие фосфинина **57a** с резорцинами и сезамолом в присутствии трифторуксусной кислоты и непрерывном пропускании газообразного HCl через реакционную смесь приводит к образованию фосфанеофлавононов **119a-в** и **120** (схема 1.41).

Схема 1.41



Полученные соединения **119-120** являются прекурсорами для синтеза нового класса соединений – асимметричных каркасных фосфонатов путём внутримолекулярной циклизации в присутствии тионилхлорида (схема 1.42).



\* \* \*

Вышеприведенные литературные данные свидетельствуют о широком разнообразии и чрезвычайной важности кислородсодержащих гетероциклических соединений – кумаринов и флавоноидов. В настоящий момент продолжается исследование их фосфорсодержащих аналогов – фосфининов и фосфанофлавоноидов.

В результате проведенного анализа литературы по методам получения, химическим свойствам и биологической активности кислородсодержащих гетероциклических соединений: кумаринов, флавонов и их производных, а также их фосфорсодержащих аналогов можно сделать несколько обобщающих выводов:

- наличие двойной связи в структуре кумаринов открывает возможности для их использования в качестве диполярфилов в многокомпонентных реакциях циклоприсоединения;
- ароматические кольца позволяют осуществлять функционализацию кумаринов и неофлавоноидов;
- строение и свойства фосфонатной группы предоставляет возможность получения соединений новых классов – галогенангидридов, амидов и т.д.

К началу наших работ химические свойства фосфининов были представлены лишь единичными публикациями. Практически не было данных о реакциях, протекающих с участием эндоциклической углерод-углерод двойной связи. Имелись только единичные работы авторского коллектива сотрудников лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова, обособленного структурного подразделения ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН по реакциям фосфининов с фенолами, приводящие к фосфанофлавоноидам. Таким образом, предстояло изучить реакционную способность фосфининов в реакциях диполярного циклоприсоединения, с различными 1,3-диполями, с фенолами, в том числе содержащими функциональные заместители в ароматическом ядре, позволяющие получать новые полициклические фосфорсодержащие соединения, фосфанофлавоноиды, каркасные фосфонаты несимметричного типа и исследовать их биологическую активность.

## ГЛАВА 2. 2*H*-1,2-БЕНЗОКСАФОСФИНИНЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР И ФОСФАНЕОФЛАВОНОИДОВ (Обсуждение результатов)

Гетероциклические системы 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфины являются перспективным классом органических соединений, т.к. по своей структуре напоминают кумарины и  $\alpha$ -хромены, обладающие широким спектром биологической активности. В литературном обзоре были представлены имеющиеся сведения о реакциях фосфининов, которые реализуются по атому четырёхкоординированного фосфора, по терминальному атому водорода углерод-углерод двойной связи гетероцикла. Кроме того, показаны единичные примеры реакций [2+2] и 1,3-диполярного циклоприсоединения, позволяющие получать полициклические фосфонаты. Ранее в лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика была найдена новая кислотно-катализируемая реакция фосфининов с некоторыми фенолами, открывающая большие синтетические возможности формирования фосфанофлавоноидов (получено 4 примера), которые являются перспективными системами с высоким потенциалом биологической активности разного типа.

Как было отмечено в литературном обзоре, фосфанофлавоноиды, являются мало изученным классом соединений. Этот факт обусловлен отсутствием разработанных методик их синтеза. Учитывая сходство в строении с природными флавоноидами, можно предположить, что фосфорсодержащие неофлавоноиды также могут обладать высокой биологической активностью. Поэтому представляется важным и актуальным дальнейшее развитие методов синтеза фосфанофлавоноидов. Также важным является изучение их химических свойств: возможность функционализации (галогенирование, аминометилирование), реализация реакции гетероциклизации, позволяющих синтезировать неизвестные ранее несимметричные каркасные фосфонаты различного типа [103], впервые описанные в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Целью данной диссертационной работы является синтез новых фосфанофлавоноидов, каркасных фосфонатов несимметричного типа, полициклических азот- и фосфорсодержащих структур на платформе 2*H*-1,2-бензоксафосфининов и изучение их противоопухолевой активности.

В соответствии с поставленной целью предстояло решить следующие задачи:

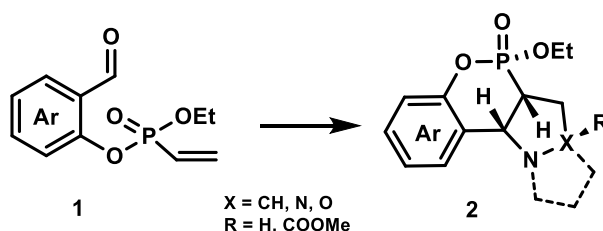
1. Исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диполей с 2*H*-1,2-бензоксафосфининами;
2. Синтез новых фосфанофлавоноидов и изучение возможности их функционализации;
3. Синтез новых функционально замещенных каркасных фосфонатов несимметричного типа;
4. Изучение противоопухолевой активности в ряду синтезированных соединений.

## 2.1 Фосфакумарины в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

Спирогетероциклы и их производные часто встречаются не только в природных биологически активных соединениях, подобные структуры получены в лабораторных условиях и находят применение в качестве медицинских препаратов [104]. Однако, несмотря на постоянное развитие данного направления, а также множества примеров создания подобных соединений из кумаринов [105-107], в литературе имеются единичные примеры синтеза их фосфорных аналогов – спиропроизводных фосфакумаринов и дигидрофосфакумаринов [67].

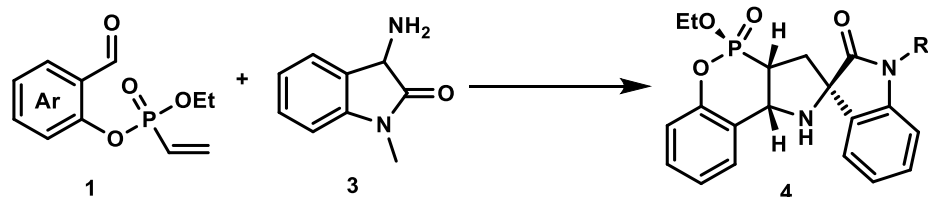
Синтез пиразолидин-3-оновых, пирролидиновых и изоксалидиновых фосфакумаринов **2** был разработан научной группой во главе с Ву (схема 2.1) [108-110].

Схема 2.1



В научной группе под руководством Николовой и Родиоса был осуществлен синтез пиразолсодержащих фосфакумаринов в результате реакции [3+2] циклоприсоединения с использованием диазоацетата [56].

Единственный пример синтеза оксиндол-спирофосфакумарина **4** основан на интрамолекулярном [3+2] циклоприсоединении винилфосфоната **1** и изатина **3** (схема 2.2).



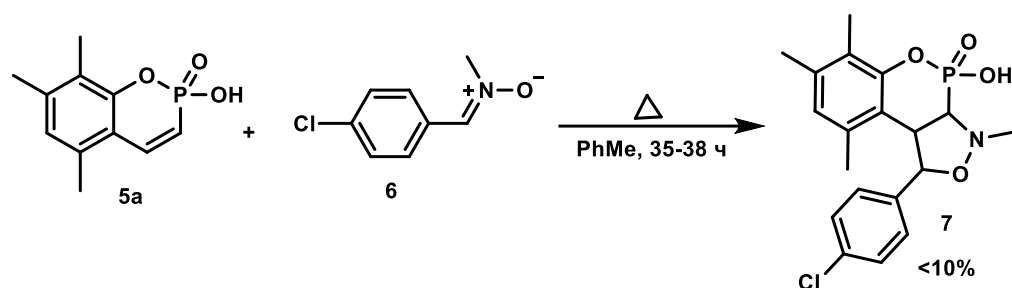
Наличие двойной связи в молекулах фосфининов позволяет им участвовать в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения в виде диполярофила. В качестве объектов исследования выступили фосфинины с различными заместителями в ароматическом ядре, полученные ранее в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика конденсацией 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2,3,5-триметилфенолом, 3-метоксифенолом, 2,4-дихлор-резорцином,  $\beta$ -нафтолом и 6-бром-нафтолом [62, 63, 111, 112].

### 2.1.1 Реакция циклоприсоединения 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е]-[1,2]оксафосфинина с нитроном

Взаимодействие фосфинина **5a** с нитроном (схема 2.3) протекало в толуоле, в котором при нагревании растворяются все компоненты реакционной смеси. Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$ : через 2-3 часа после начала кипения реакционной массы, появился сигнал с химическим сдвигом 17-19 м.д. По прошествии 35-38 часов конверсия исходного фосфинина **5a** составляла не более 40%. Однако, дальнейшее кипячение реакционной смеси приводило к разрушению диполя до исходного *n*-хлорбензальдегида, ввиду длительного воздействия высокой температуры. Продукт реакции был очищен при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси бензола и этанола. Соединение **7** обладает сходной хроматографической подвижностью с *n*-хлорбензальдегидом, но, в отличие от альдегида, не растворяется в бензоле. Поэтому с постепенным испарением спирта из совместной фракции, продукт циклоприсоединения выпал из элюента в виде серого порошка.

В результате получено новое соединение **7**, содержащее в своей структуре изоксазольный цикл. Строение подтверждено данными ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии, состав доказан при помощи масс-спектрометрии и данных элементного анализа.

Схема 2.3



В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  (рисунок 2.1) наблюдается один сигнал с химическим сдвигом 22.7 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.1) присутствуют сигналы протонов четырёх метильных групп в виде синглетов со значениями 2.04 м.д., 2.16 м.д., 2.27 м.д. и 2.36 м.д. Протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, проявляется мультиплетом при 2.77 м.д. Сигналы протонов изоксазольного цикла (Н12 и Н3) проявляются также в виде мультиплетов со значениями 3.78 м.д. и 5.40 м.д. соответственно. Протон ароматического ядра Н8 проявляется в виде синглета при 6.64 м.д. Сигналы четырёх протонов ароматического кольца наблюдаются в виде двух дублетов 7.37 м.д. и 7.56 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения 7 (рисунок 2.2) присутствуют сигналы атомов углерода С2 (50.4 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  132.2 Гц), С12 (75.0 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  3.3 Гц), С3 (75.5 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.6 Гц), С4 (120.1 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.4 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов 11.6 м.д., 18.5 м.д. и 19.5 м.д. Метильная группа, связанная с азотом, проявляется в более слабых полях – 42.4 м.д. Углероды ароматических систем С10 (123.8 м.д.), С7 (125.7 м.д.), С8 (124.8 м.д.), С15 и С15' (127.9 и 128.3 м.д.), С14 (130.4 м.д.), С16 (131.7 м.д.), С7 (134.8 м.д.), С9 (137.0 м.д.), С13 (139.1 м.д.) и С5 (152.8 м.д.) находятся в слабых полях в виде синглетов.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре соединения 7.



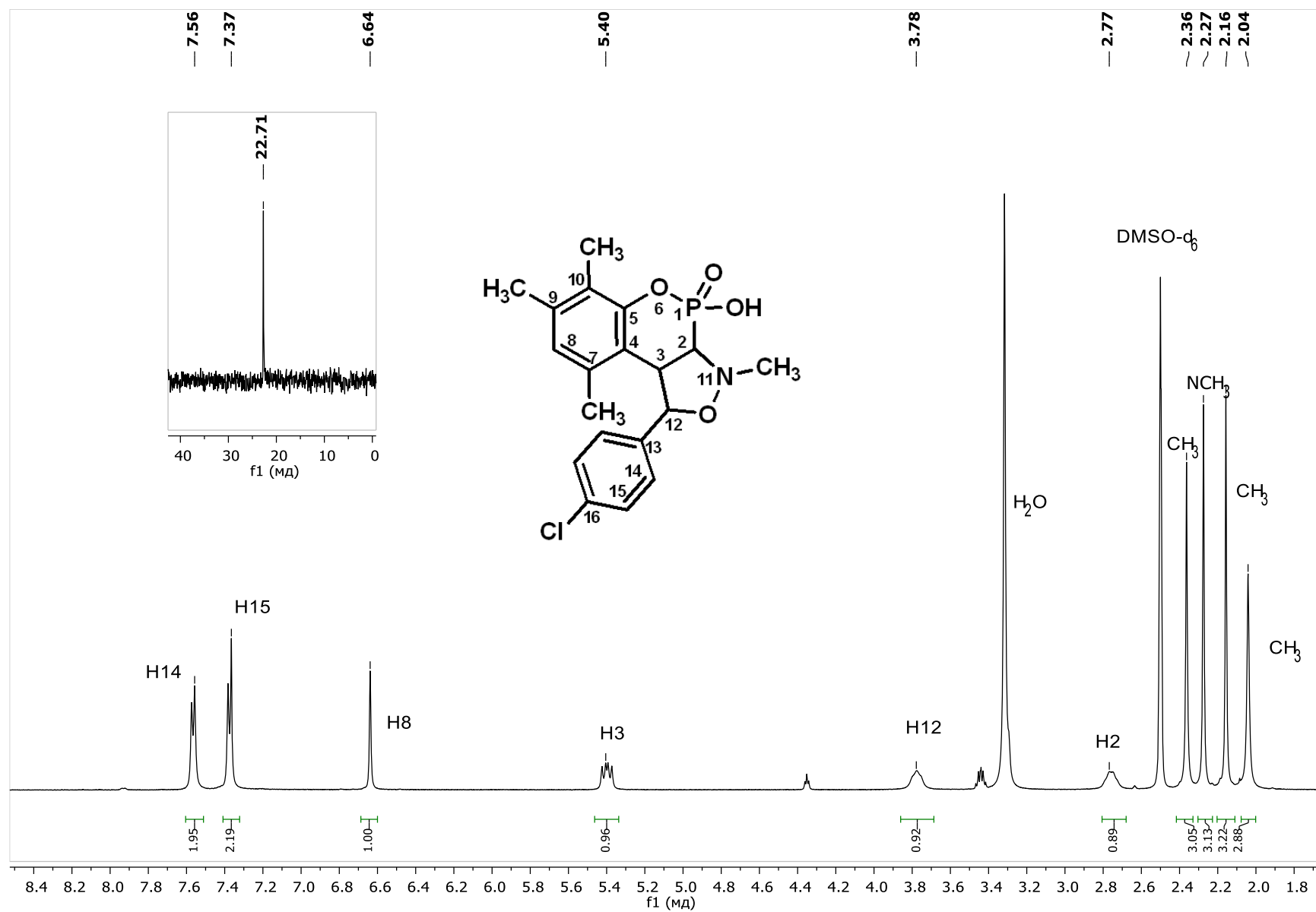


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения 7

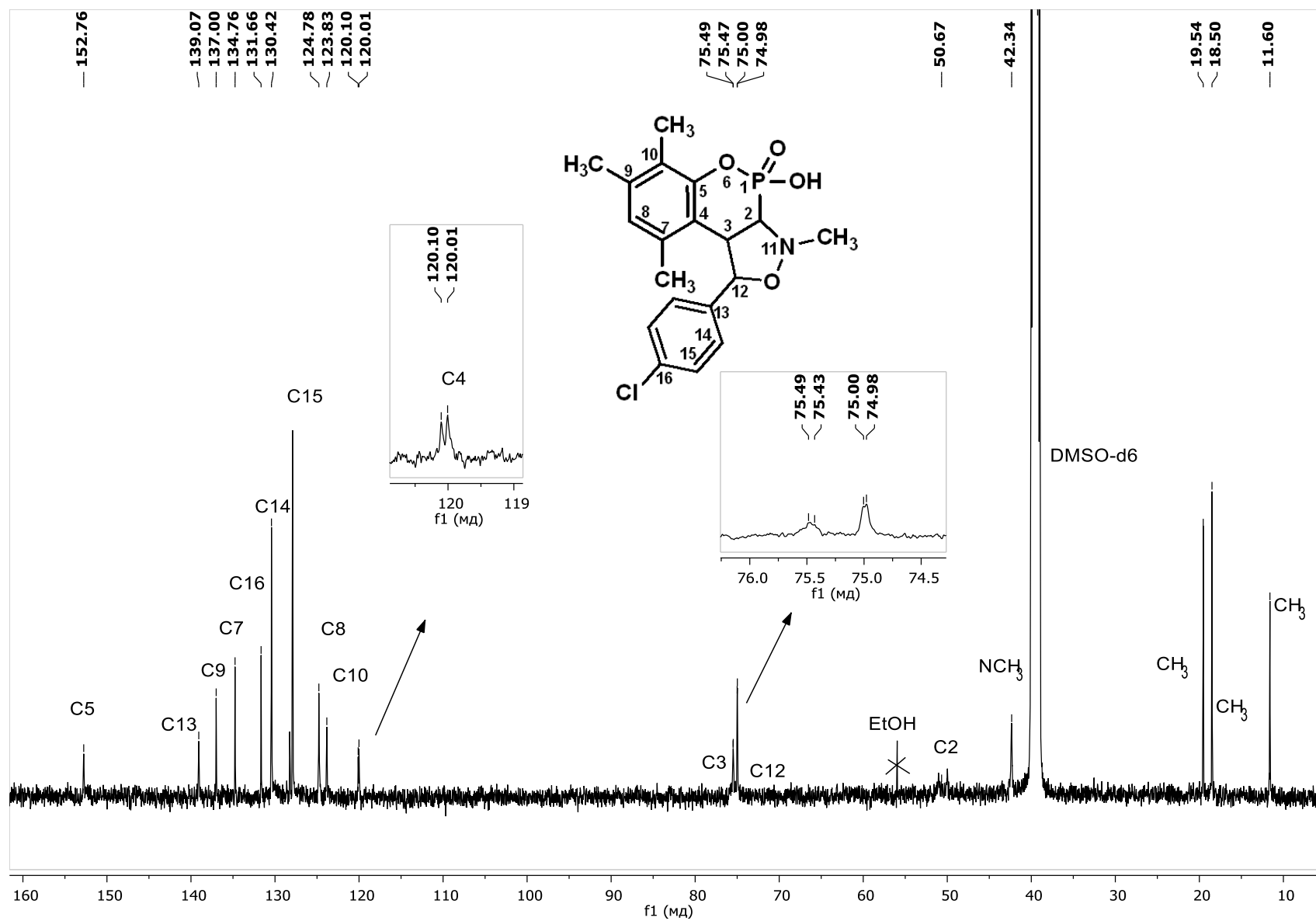


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (126 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения 7

Дополнительно структура полученного соединения подтверждена на основании данных двумерной корреляционной ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC). На основании спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC однозначно идентифицированы углероды, непосредственно связанные с протонами. На рисунке 2.3 представлен ряд  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC кросс-пиков между протонами и углеродами (2.04/137.0; 2.16/123.8; 2.36/134.8; 2.77/50.7; 3.78/75.5; 5.40/75.0; 6.64/124.8; 7.37/127.9; 7.56/130.4). Наличие связи между атомом фосфора и H2 и H3 протонами в  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC-спектре, а также характеристичные спин-спиновые взаимодействия между атомами фосфора и углерода позволяют установить структуру молекулы.

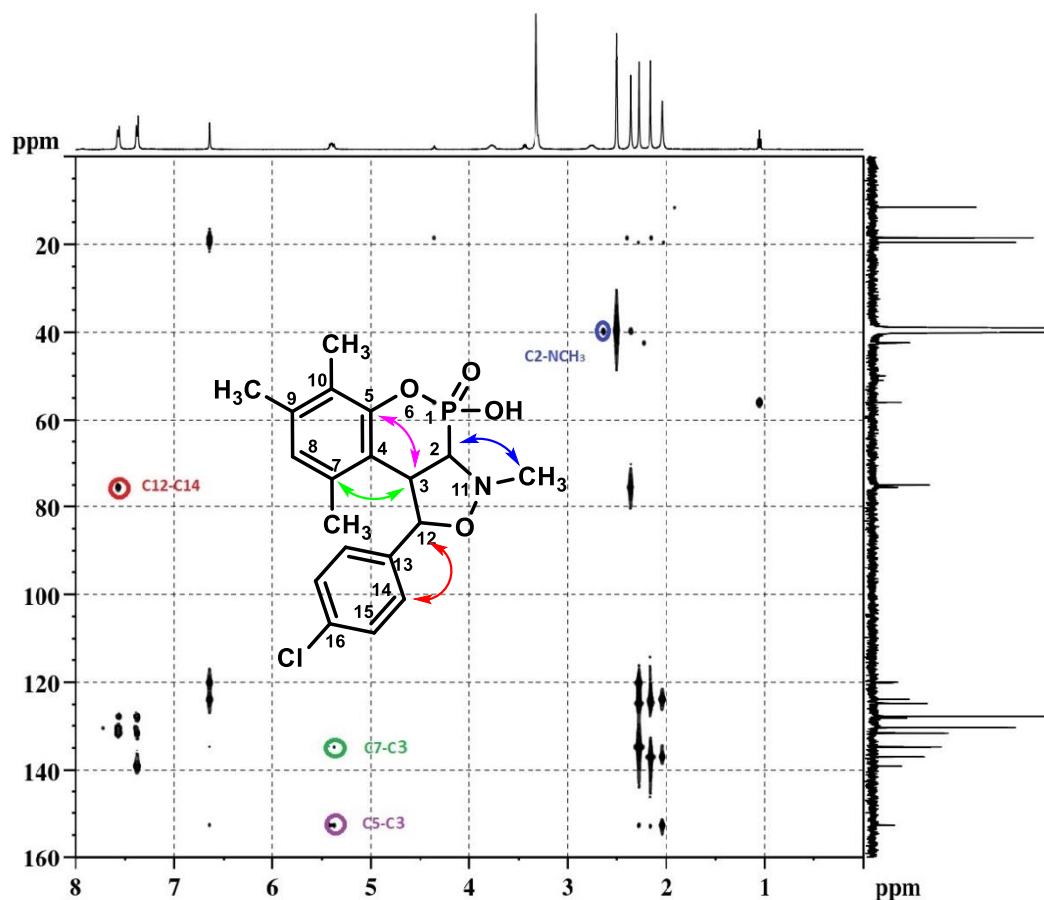


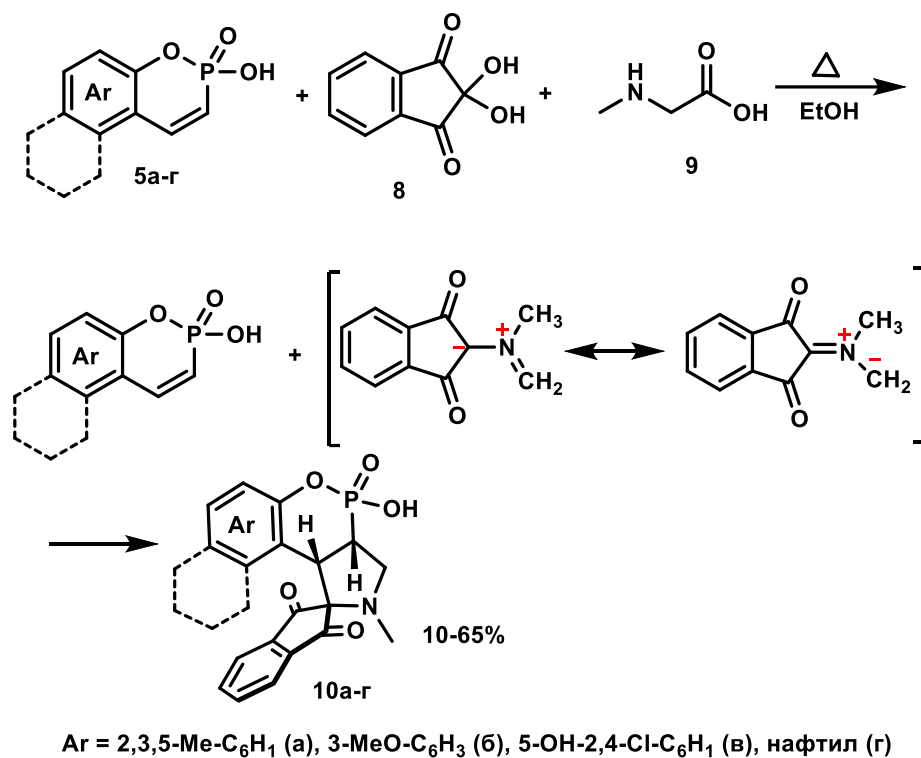
Рисунок 2.3 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC-спектр соединения 7

### 2.1.2 Реакции циклоприсоединения фосфининов с 1,3-диполем на основе нингидрина и саркозина

Как было отмечено выше, нитрон обладает низкой реакционной способностью и приводит к небольшому выходу конечного полициклического соединения. На следующем этапе нашей работы мы ввели в реакцию с фосфинином 1,3-диполь – азометинилид на основе нингидрина и саркозина, генерирующийся *in situ* и не требующий очистки, что позволило сократить время проведения эксперимента. Кроме того, замена диполя позволила использовать в качестве растворителя этанол, что привело к снижению температуры проведения реакции.

Фосфинины **5a-г** с различными заместителями в ароматическом кольце взаимодействовали с нингидрином и саркозином в кипящем этаноле 7-20 часов с образованием полициклических соединений **10a-г** (схема 2.4) [113].

Схема 2.4



Все полученные соединения очищены при помощи колоночной хроматографии с конечным выходом 10-65%. Важно подчеркнуть, что все соединения в ряду **10a-г** растворимы в воде, что делает их весьма перспективными для дальнейшего изучения биологической активности.

Структура соединений **10a-г** доказана на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, РСА, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  соединения **10a** (рисунок 2.4) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 22.5 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.4) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 1.64 м.д., 1.94 м.д., 2.04 м.д., а также метильной группы, связанной с атомом азота при 2.31 м.д. Протоны метиленовой группы (Н11) проявляются в виде двух мультиплетов (3.03-3.13 м.д. и 3.85-3.95 м.д.). Протон Н2 проявляется в виде мультиплета 3.53-3.60 м.д., а протон метиновой группы (Н3) представлен дублетом дублетов (4.41 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  11.74 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  17.08 Гц). Протон ароматической системы (Н9) наблюдается в виде синглета при 6.19 м.д., Н16 и Н16' представлены дублетами 7.36 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.71 Гц) и 7.99 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.69 Гц). Триплеты протонов Н17 и Н17' имеют химические сдвиги 7.73 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.56 Гц) и 7.85 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.55 Гц). Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **10a** (рисунок 2.5) присутствуют сигналы атомов углерода С2 (35.7 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  129.4 Гц), С3 (49.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.6 Гц), С4 (118.4 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  14.1 Гц), С7 (125.7 м.д.,  $^3J_{\text{PC}}$  3.7 Гц), С5 (151.1 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  6.3 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов 11.0 м.д. и 18.8 м.д. Метильная и метиленовая группы, связанные с азотом, проявляются в более слабых полях – 35.5 м.д. и 56.83 м.д. соответственно. Узловой атом углерода имеет химический сдвиг 80.1 м.д. Углероды ароматических систем С16 и С16' (122.3 м.д. и 123.4 м.д.), С9 (126.6 м.д.), С8 (134.0 м.д.), С17 и С17' (137.0 м.д. и 138.0 м.д.), С10 (138.4 м.д.), С15 и С15' (141.2 м.д. и 141.4 м.д.) находятся в слабых полях в виде синглетов. Атомы углерода карбонильных групп С14 и С14' проявляются при 201.0 м.д. и 202.0 м.д.

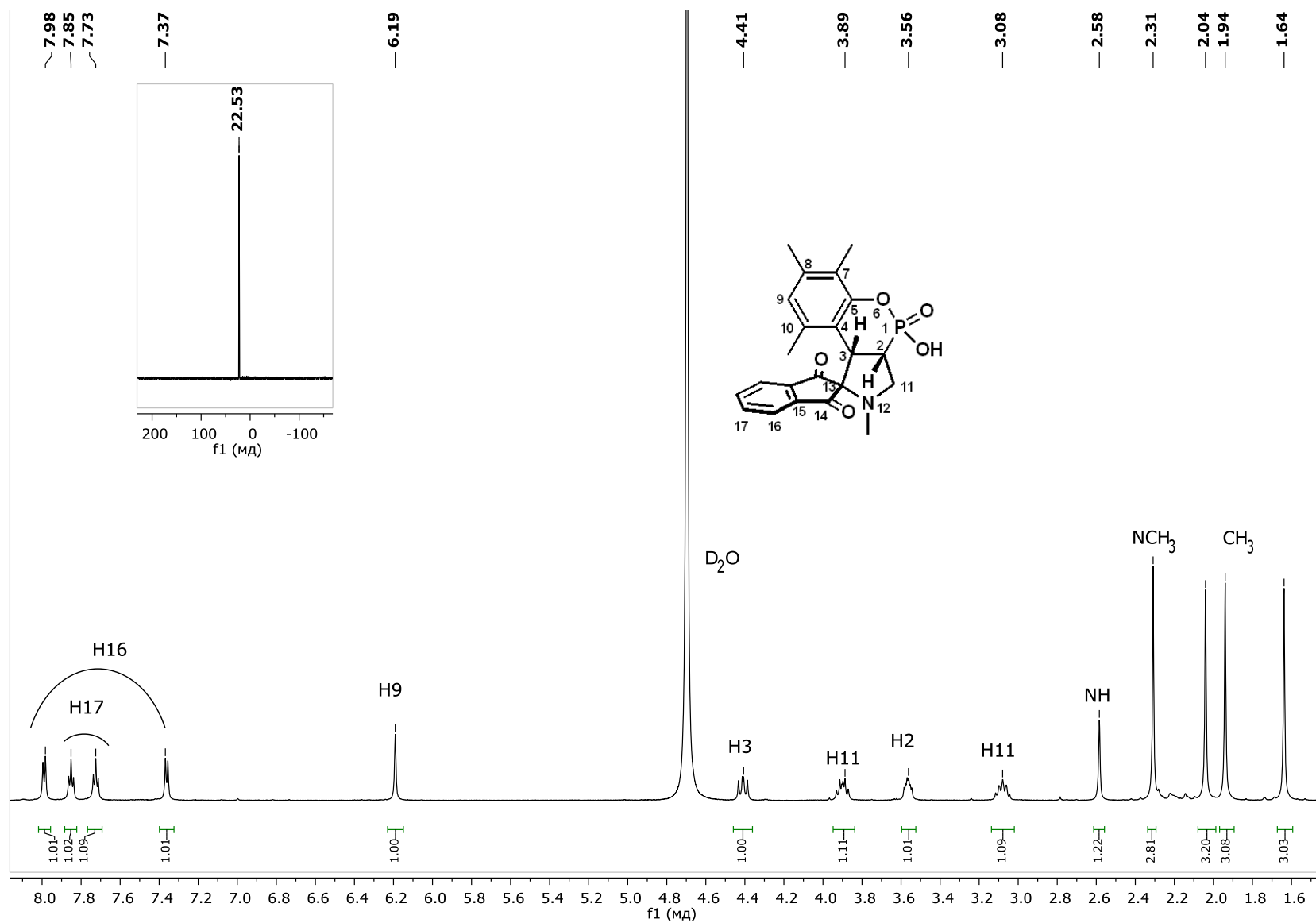


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, D<sub>2</sub>O) соединения **10a**

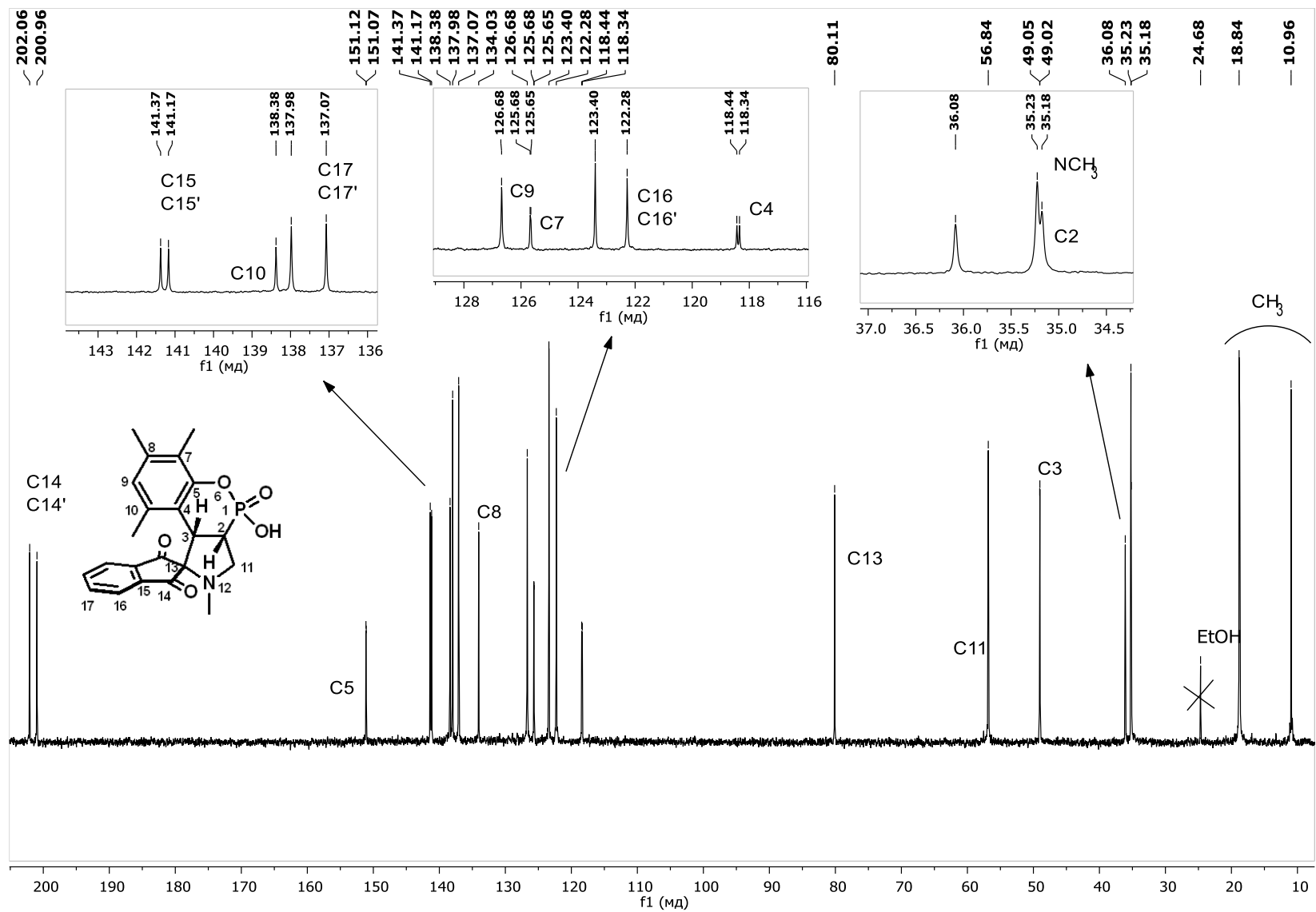


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (150.9 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ) соединения **10a**

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 434  $[M+Na]^+$ , соответствующий структуре соединения **10a**.

Окончательно строение молекулы **10a** подтверждено методом РСА. (рисунок 2.6)

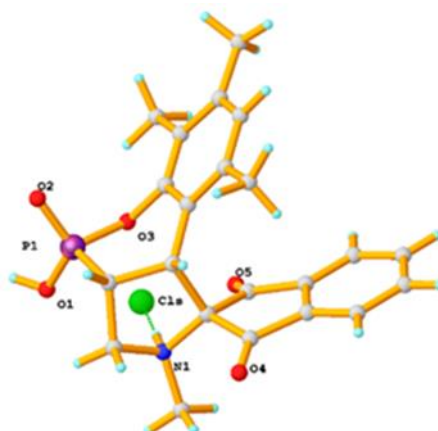
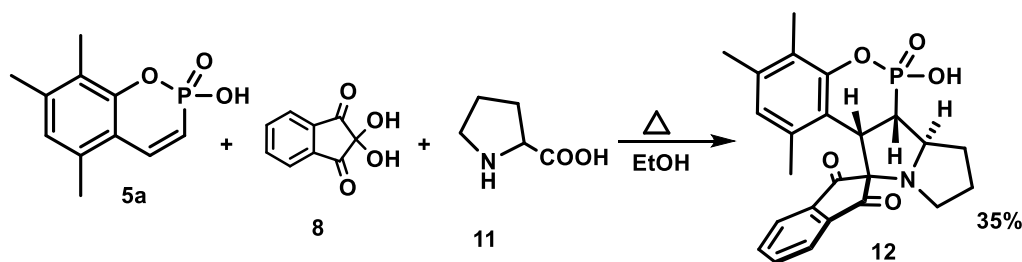


Рисунок 2.6 – Геометрия молекулы **10a** в кристалле

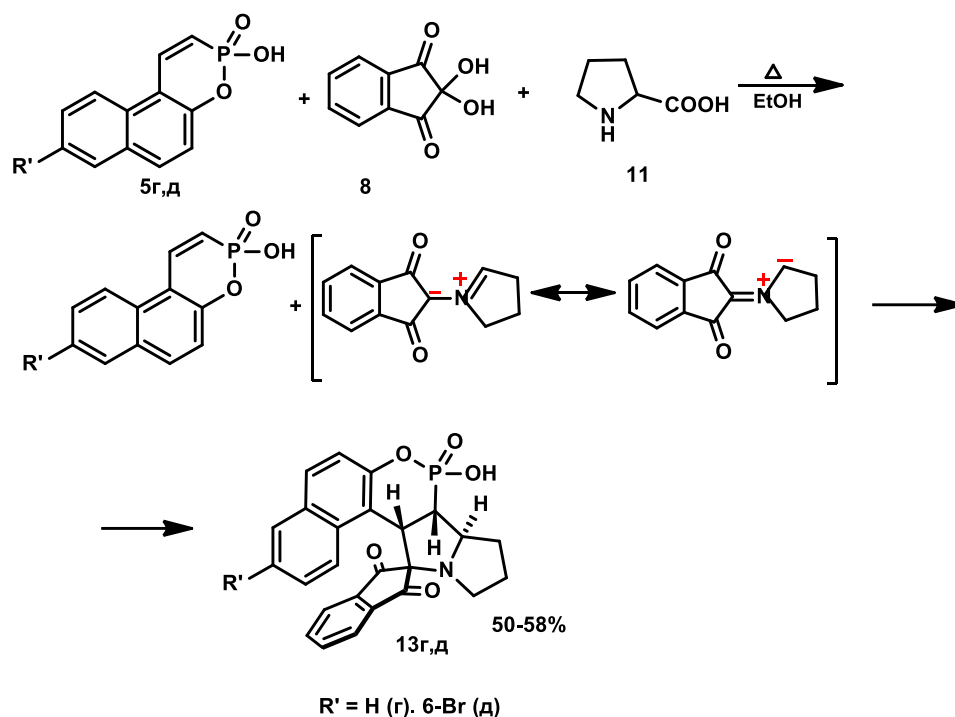
### 2.1.3 Реакции циклоприсоединения фосфининов с нингидридом и L-пролином

Для расширения ряда новых полициклических соединений были исследованы реакции фосфининов **5a**, **5г** и **5д** с 1,3-диполем на основе нингидрина и L-пролина. С целью повышения выхода целевого соединения мы модифицировали его метод синтеза. Экспериментальные условия были отработаны на фосфинине **5a**. К кипящему раствору фосфинина **5a** в этаноле порциями добавляли нингидрин и L-пролин. В результате этого время реакции сократилось с 7-20 часов до 45-60 минут (Схема 2.5). С выходом 35% был выделен полициклический фосфонат **12**, который выпадает из реакционной смеси в индивидуальном виде и не требует дальнейшей очистки.

Схема 2.5







Оптимизированную методику мы применили к фосфининам **5г** и **5д**, содержащим аннелированный нафтильный фрагмент. В результате проведенной реакции были выделены с выходом 50-58% соединения **13г** и **13д**, которые, как и в ранее описанном случае, также выпадали из реакционной смеси в индивидуальном виде и не требовали очистки колоночной хроматографией.

Соединения **13г** и **13д** ввиду наличия сильного межмолекулярного взаимодействия между ароматическими кольцами имеют очень плохую растворимость в большинстве органических растворителей, что делает их мало перспективными для изучения биологической активности.

Все новые полициклические структуры охарактеризованы на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии и РСА, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  соединения **12** (рисунок 2.8) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 18.7 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.8) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 1.82 м.д., 1.97 м.д., 2.01 м.д., а также метиленовых групп (H14 и H15), проявляющиеся в виде мультиплетов 2.10-2.29 м.д., 2.44-2.57 м.д. Протоны метиленовой группы H13 проявляются в виде двух мультиплетов (2.87-3.00 м.д. и 3.72-3.80 м.д.). Сигнал протона H2 соответствует мультиплету 4.23-4.32 м.д. Протон метиновой группы (H3) представлен дублетом дублетов (4.95 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  11.50 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  18.93 Гц). Протон H1 проявляется в виде мультиплета 5.46-5.56 м.д. Протон

ароматической системы (H9) наблюдается в виде синглета при 6.26 м.д. Протоны H19 и H19' представлены дублетами 7.52 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.61 Гц) и 8.01 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.65 Гц). Триплеты протонов H20 и H20' имеют химические сдвиги 7.81 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.58 Гц) и 7.87 м.д. ( $^3J_{\text{HH}}$  7.55 Гц). Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 460  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , соответствующий структуре соединения **12**.

Строение молекул **10в** и **13д** дополнительно подтверждено методом РСА.

Соединение **10в** кристаллизуется как координированная соль с гексааквакристаллом магния и сольватируется тремя молекулами воды (рисунок 2.7). Соединение **13д** представляет собой кристаллический сольват с ацетонитрилом и двумя молекулами воды (рисунок 2.7).

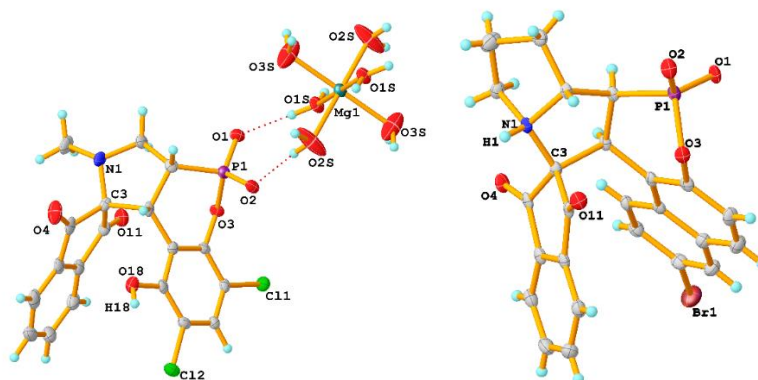


Рисунок 2.7 – Молекулярная структура соединений **10в** и **13д**

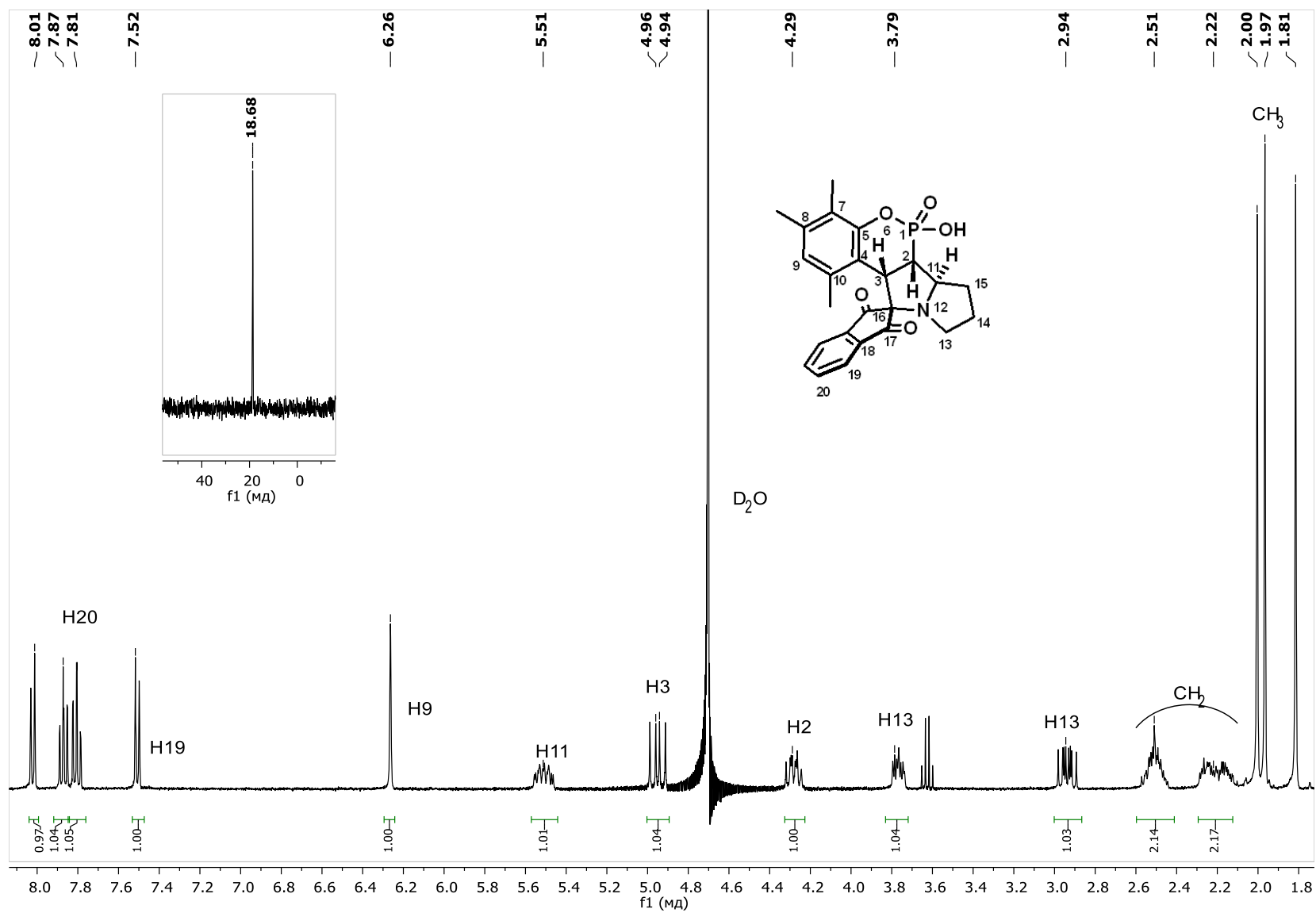
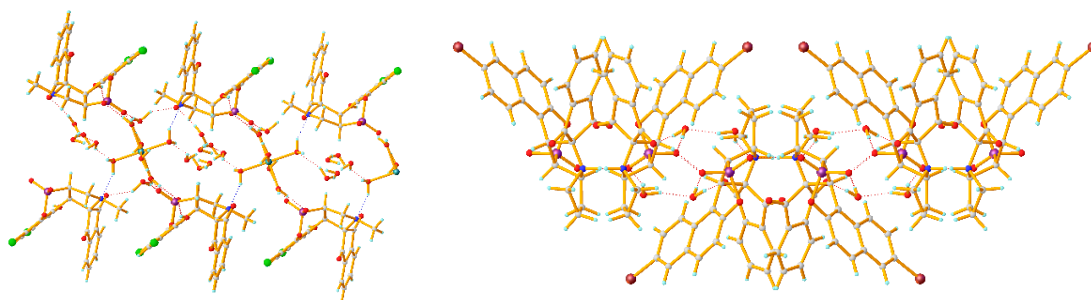


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, D<sub>2</sub>O) соединения 12

Структуры полициклических соединений **10в** и **13д** почти идентичны за исключением положения нингидринового фрагмента с двумя карбонилами. Это объясняется разностью в конформациях пятичленного цикла, в результате которой атом С3 выходит из плоскости бициклического фрагмента на 0.162 и 0.179 Å в соединениях **10в** и **13д** соответственно. Азотсодержащий пятичленный цикл находится в конформации конверта с отклонением атома азота (N1) от плоскости на 0.269Å в соединении **10в** и 0.241Å в соединении **13д**. Гекса-аквамагнийевый катион в кристалле **10в** и молекулы воды связаны с основной субстанцией при помощи классических О-Н...О и N-Н...О водородных связей, а молекула ацетонитрила с соединением **13д** - за счёт С-Н...О взаимодействия.

Молекулярная упаковка в кристаллах образована в основном за счёт классических водородных связей и представлена бесконечными слоями, параллельными к оси b0с. Трёхмерная система образована слабыми С-Н...π и С-Н...О взаимодействиями (рисунок 2.9).



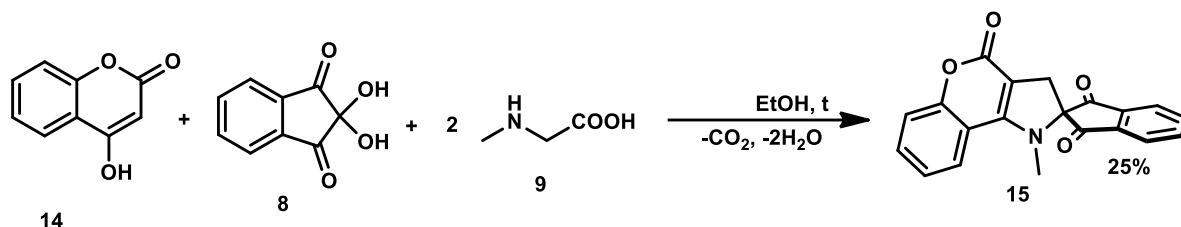
**Рисунок 2.9** – Фрагменты упаковки молекул **10в** и **13д**

#### **2.1.4 Реакция циклоприсоединения 4-гидроксикумарина с нингидрином и саркозином**

Для исследования влияния атома фосфора в пириновом кольце диполярофила, была проведена реакция 4-гидроксикумарина **14** с 1,3-диполем на основе нингидрина и саркозина (Схема 2.6). Синтез проходил в кипящем этаноле в течение 36 часов. После упаривания растворителя было получено масло, которое, в свою очередь, разделили на несколько фракций: растворимая в воде, в этаноле, в хлористом метиле и нерастворимый осадок. При помощи ИК-спектроскопии была выявлена фракция, в которой присутствовали характеристичные полосы карбонильных групп нингидринового

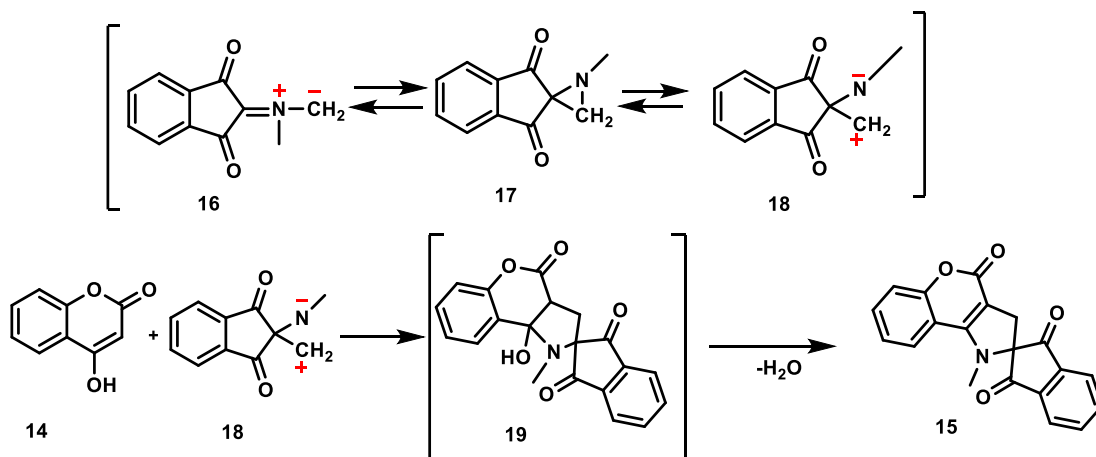
фрагмента. Данную фракцию (в хлористом метиле) разделили колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смесей этилацетата, гексана, хлористого метилена и этанола в качестве элюента. В результате было получено в индивидуальном виде с выходом 25% соединение **15**.

Схема 2.6



Структура соединения **15** отличается от строения полученных ранее полициклических соединений. Поскольку, 4-гидроксикумарин имеет реакционную способность ниже фосфининов **5a-d**, реакция протекает дольше. Из литературы известно, что нингидрин и саркозин способны к образованию азиридина **17** (схема 2.7) при длительном взаимодействии. Следовательно, в реакцию циклоприсоединения вступает 1,3-диполь **18** другого строения [114]. На первом этапе, предположительно, образуется гидрокси-пирролидин **19**, дальнейшая дегидратация которого приводит к образованию пирролина **15**.

Схема 2.7



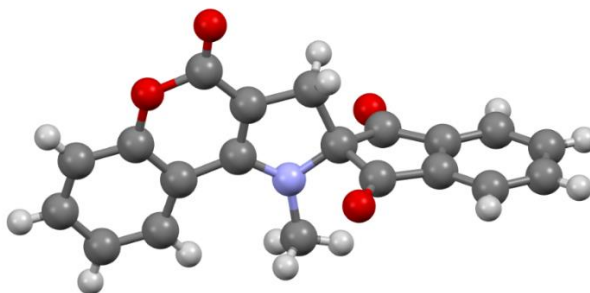
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **15** (рисунок 2.11) наблюдается сигнал метильной группы, связанной с атомом азота при 3.25 мд. Протоны метиленовой группы (H11) проявляются в виде синглета с химическим сдвигом 3.28 м.д. Протоны H17 и H17' представлены триплетами при 7.44 м.д. и 7.57 м.д., а протон H16 наблюдается при 7.98. Протоны ароматического кольца H7-H10 наблюдаются в виде двух мультиплетов при

8.01 м.д. и 8.13 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **15** (рисунок 2.12) присутствуют сигналы атомов углерода метильной и метиленовой групп, связанных с азотом (35.0 м.д. и 36.2 м.д. соответственно). Узловой атом углерода имеет химический сдвиг 78.0 м.д. Углероды, образующие двойную связь в пироновом кольце (C2 и C3), наблюдаются при 96.0 м.д. и 155.9 м.д. соответственно. Углероды ароматических систем C4 (113.2 м.д.), C7 (118.4 м.д.), C16, C9, C10 и C8 (123.1 м.д., 123.4 м.д., 124.6 м.д. и 132.0 м.д.), C17 и C17' (137.1 м.д.), C15 и C15' (141.1 м.д.), C5 (158.1 м.д.) находятся в слабых полях в виде синглетов. Атомы углерода карбонильных групп C1 и C14 проявляются при 159.3 м.д. и 196.5 м.д.

В масс-спектре ESI присутствует пик молекулярного иона 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре соединения **15**

Строение соединения **15** дополнительно подтверждено методом РСА (Рисунок 2.10).



**Рисунок 2.10** – Геометрия **15** в кристалле

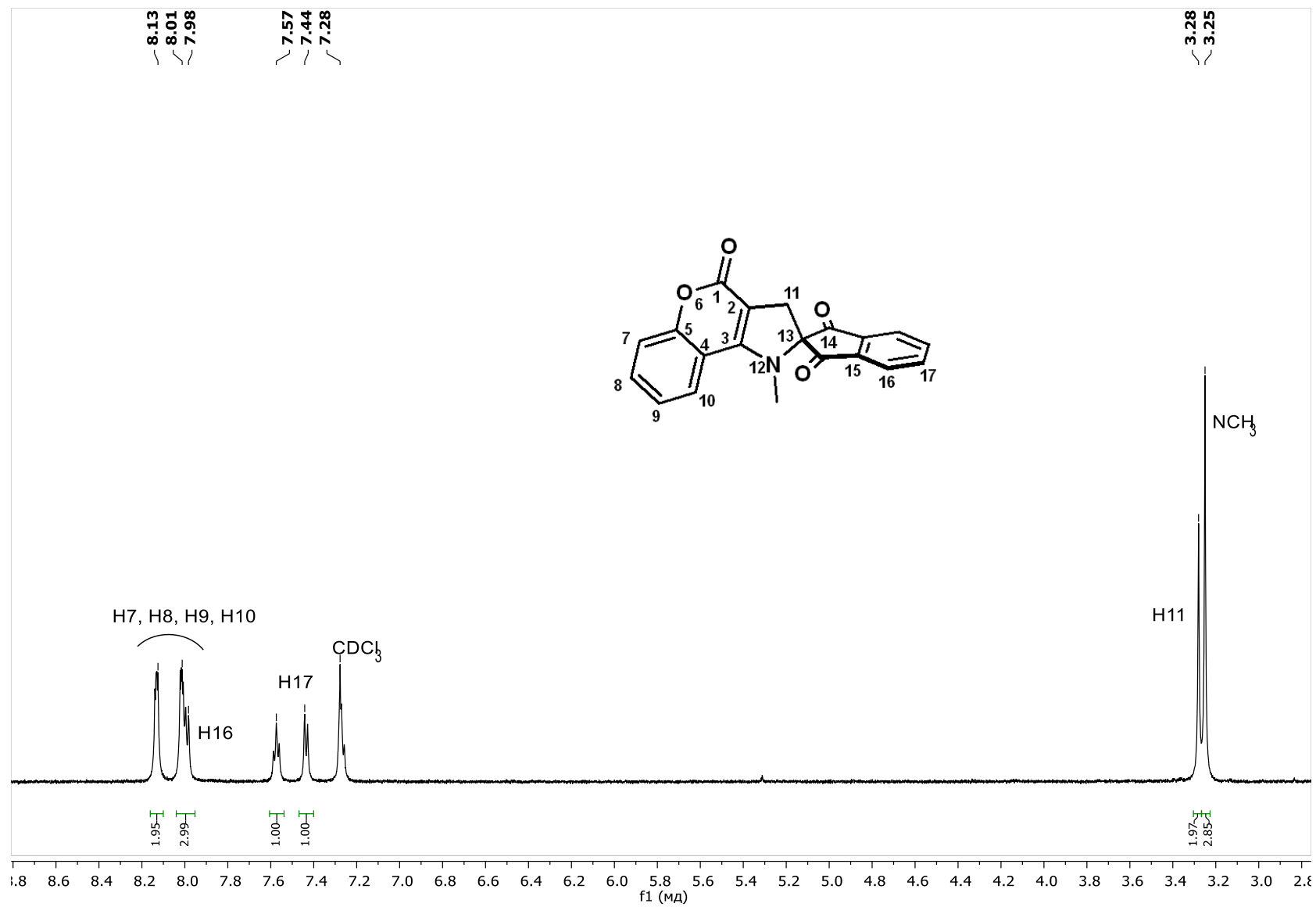


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (399.93 МГц, CDCl<sub>3</sub>) соединения 15

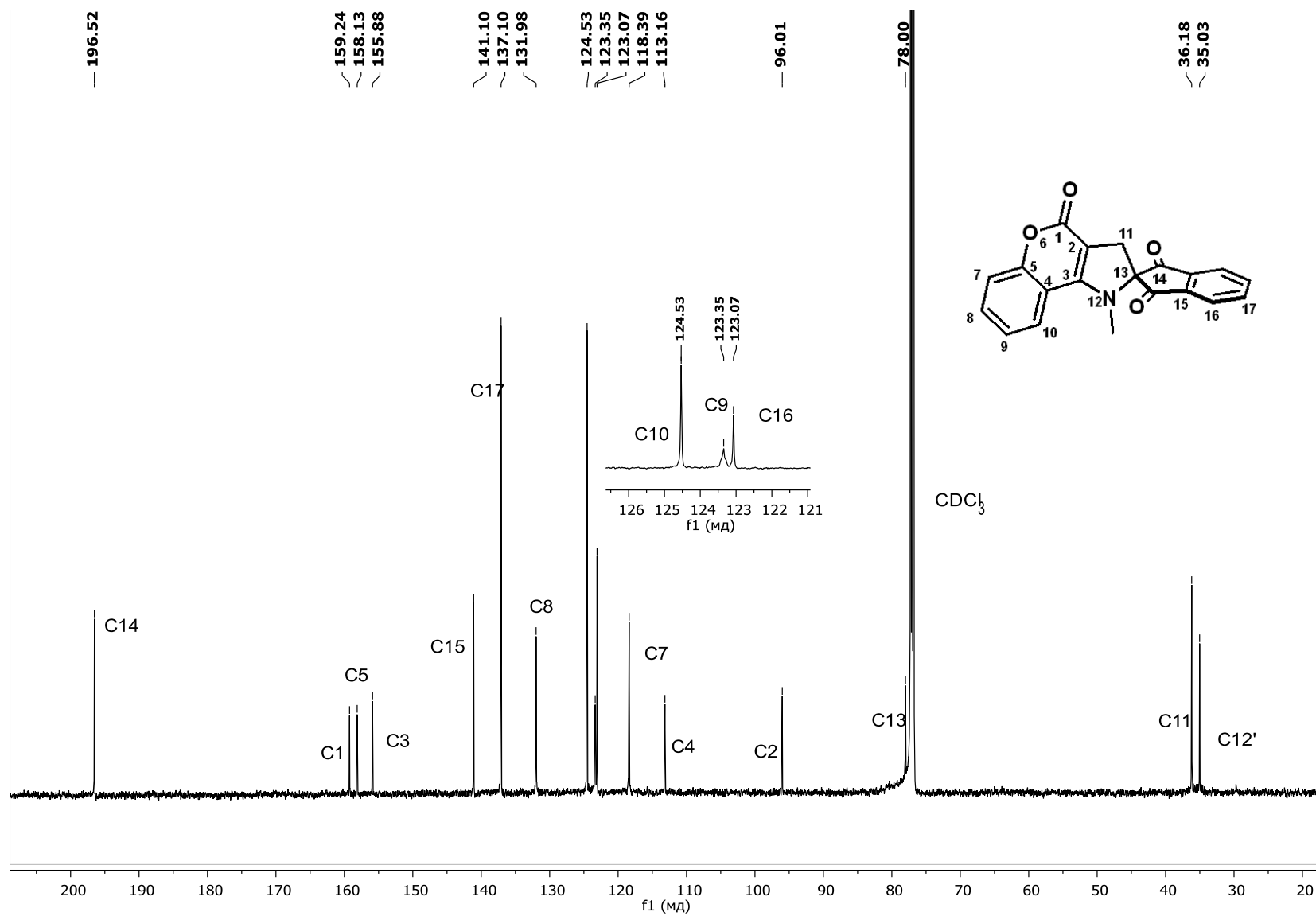


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) соединения 15



### 2.1.5 Изучение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения методом квантово-химических расчётов

Для более детального изучения реакции фосфакумаринов с азометинидами были проведены квантово-химические исследования методом теории функционала плотности (DFT). В качестве модельного соединения использовался незамещенный фосфинин (рисунок 2.13).

Первая стадия реакции – образование азометинида **AMY** из нингидрина и саркозина – на настоящий момент хорошо изучена [114-115], и поэтому не представляла интереса для квантово-химического моделирования.

На второй стадии происходит [3+2]-диполярное циклоприсоединение образовавшегося интермедиата **AMY** к соединению **C** с образованием двух возможных региоизомеров (рисунок 2.13А). Если учесть, что каждый из них может существовать в виде двух диастереомеров, в результате циклоприсоединения возможно образование таким образом четырех конечных продуктов. Поэтому, для идентификации наиболее предпочтительного региоизомера исследуемой реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения, были проведены квантово-химические расчеты исходных реагентов **C** и **AMY**, возможных продуктов **P**, а также соответствующих переходных состояний реакции **TS**. Учитывая участие в реакции заряженных частиц (азометинилид), расчеты проводились в рамках модели сольватации поляризуемого континуума CPCM, поскольку присутствие в реакции протонного растворителя (этанола) играет ключевую роль в стабилизации интермедиатов и продуктов [3+2]-циклоприсоединения (таблица 2.1).

**Таблица 2.1** – Относительные энергии возможных продуктов модельной реакции для газовой фазы (B3LYP/6–31+G\*) и CPCM-модели (PW6B95D/def2-TZVPD)

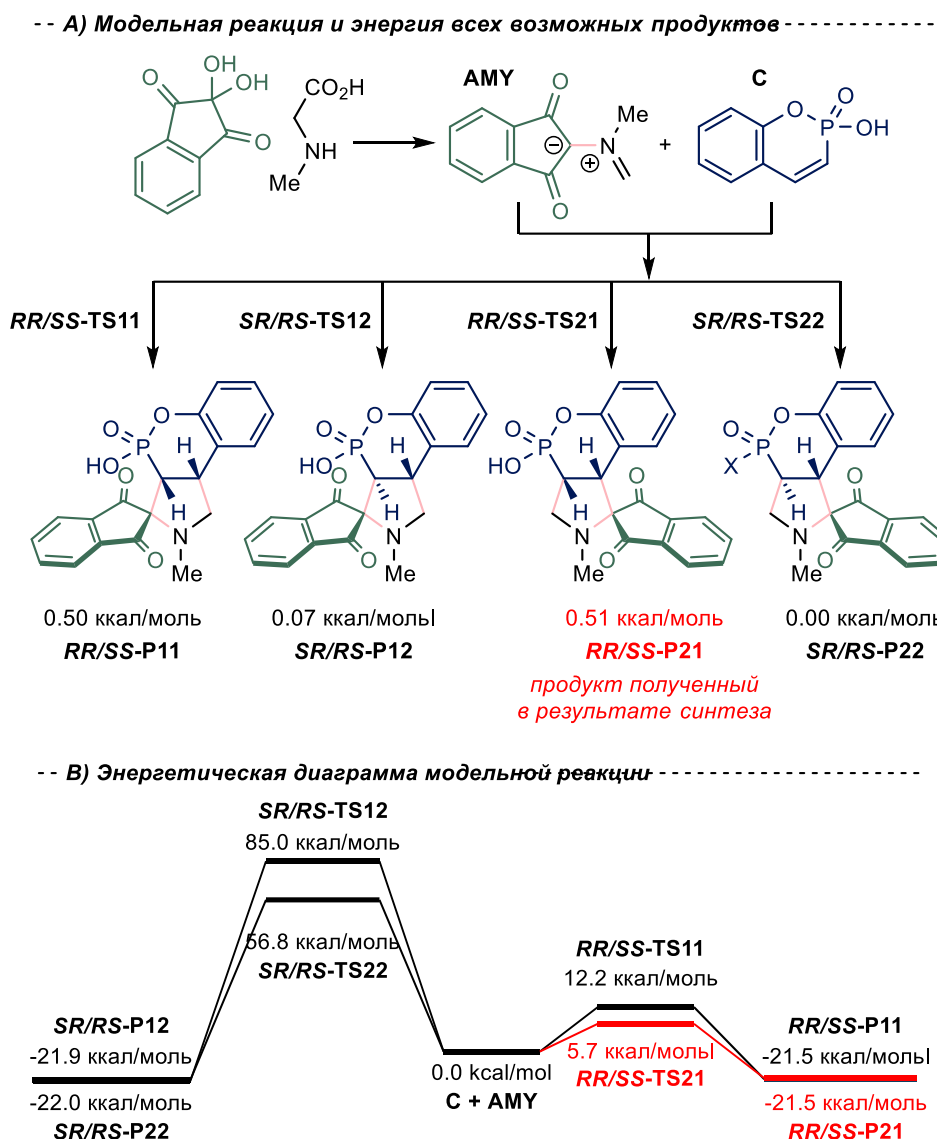
|          | <b>RR/SS-11</b> |             | <b>SR/RS-12</b> |             | <b>RR/SS-21</b> |             | <b>SR/RS-22</b> |             |
|----------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
|          | Газовая фаза    | CPCM-модель | Газовая фаза    | CPCM-модель | Газовая фаза    | CPCM-модель | Газовая фаза    | CPCM-модель |
| <b>S</b> | 18.76           | 12.19       | 80.27           | 85.00       | 11.71           | 5.71        | 63.95           | 56.83       |
|          | -11.65          | -21.52      | -12.42          | -21.95      | -11.21          | -21.51      | -12.00          | -22.02      |

По результатам полученных данных, исследуемая реакция является экзотермической (термические эффекты реакции - 21.5-22.0 ккал/моль для всех возможных путей реакции), при этом относительная энергия продукта **SR/RS-P22** оказалась наименьшей среди всех четырех возможных продуктов реакции (рисунок 2.13 и таблица 2.2).

**Таблица 2.2** – Относительные энергии ( $\Delta E$ , ккал/моль), энтальпии ( $\Delta H$ , ккал/моль), энергии Гиббса ( $\Delta G$ , ккал/моль) и ВЗМО-НВМО интервалы ( $\Delta V$ ) возможных региоизомеров продукта, полученные квантово-химическими расчётами (B3LYP/6-31+G\*, Gaussian16)

| Изомеры          | $\Delta E$ | $\Delta H$ | $\Delta G$ | ВЗМО-НВМО |
|------------------|------------|------------|------------|-----------|
| <b>RR/SS-P11</b> | 0.77       | 0.54       | 1.19       | 3.84      |
| <b>SR/RS-P12</b> | 0.00       | 0.00       | 0.00       | 3.43      |
| <b>RR/SS-P21</b> | 1.22       | 0.96       | 1.54       | 3.64      |
| <b>SR/RS-P22</b> | 0.42       | 0.31       | 0.68       | 3.35      |

Это немного противоречило нашим ожиданиям, поскольку очевидно, что изомеры **RR/SS-P21** и **SR/RS-P22** будут наименее вероятными из-за стерических факторов, обусловленных влиянием молекулы нингидрина. Тем не менее, разница значений относительных энергий возможных изомеров продуктов реакции составляет всего лишь 0.1-0.5 ккал/моль. Таким образом, из результата квантово-химического расчета только продуктов реакции очевидно, что предпочтительное образование изомера **RR/SS-P21** невозможно объяснить его термодинамической стабильностью и необходимо было провести исследование механизма реакции.



**Рисунок 2.13** – (А) Модельная реакция [3+2]-циклоприсоединения фосфакумарина **C** к производным нингидрина азометинилиду **AMY** вместе с относительными энергиями возможных изомерных продуктов ( $\Delta E$ , ккал/моль); (В) Энергетическая диаграмма ( $\Delta E$ , ккал/моль), построенная по результатам квантово-химических расчетов методом DFT (PW6B95D/def2-TZVPD//B3LYP/6-31+G\*, Gaussian16). Сумма полных энергий реагентов (**C** + **AMY**) принята за ноль

Рассчитанные значения относительных энергий переходных состояний уже значительно отличаются для всех возможных путей реакции (рисунок 2.13В). Относительные энергии переходных состояний для SR/RS-диастереомеров оказались значительно выше, чем у противоположных им SS/RR-диастереомеров. Учитывая разницу между ними в 51-73 ккал/моль, можно определенно утверждать, что энергетический барьер для образования диастереомеров SR/RS является достаточно

высоким. С другой стороны, барьер образования **SS/RR-P21** примерно на 7 ккал/моль ниже, чем у **SS/RR-P11**-диастереомера. Согласно уравнению Аррениуса, разница в энергии активации 1 ккал/моль приводит к более чем шестикратной разнице в скоростях реакции при комнатной температуре. Таким образом, образование соединения **SS/RR-P21** гораздо предпочтительнее.

Полученные квантово-химические результаты полностью согласуются с экспериментальными данными. Высокая регио- и диастереоселективность реакции может быть обусловлена более быстрым образованием изомера **SS/RR-P21**, указывая на то, что этот изомер является продуктом кинетического контроля [113].

Таким образом, по реакции [3+2] циклоприсоединения нами была получена серия из новых пирролидин содержащих спиродигидрофосфакумаринов **10а-г**, **12**, **13г**, **13д**. Установлена высокая стереоселективность реакции, а методом квантово-химических расчётов представлен вероятный профиль реакции. Результаты исследования биологической активности новых соединений представлены в главе 2.7.

## 2.2 Реакции 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин-2-оксида с C<sup>4</sup>-замещенными производными резорцинов

Ранее в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова была обнаружена новая, неизвестная ранее реакция фосфининов с различными фенолами, которая позволила в одну стадию получать с высокими выходами фосфанофлавоноиды. Наличие фенольного фрагмента в этих структурах позволяет их модифицировать путём введения в ароматическое ядро фенола функциональных групп [103].

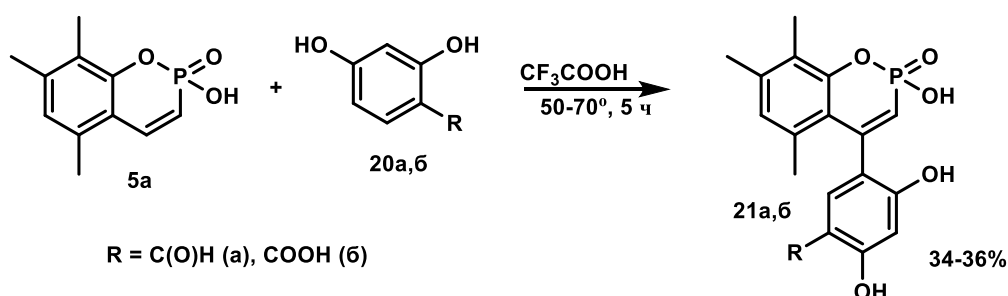
Представлялось интересным расширить ряд таких соединений и исследовать реакции фосфининов с фенолами, содержащими в своей структуре такие функциональные группы как альдегидная, кислотная, атомы галогенов (хлор, бром), а также алкильные радикалы (метил, этил, н-гексил).

Опираясь на предыдущие исследования, нами была модифицирована методика синтеза. Количество трифторуксусной кислоты было увеличено с каталитического/эквимольного количества до использования кислоты в реакционной системе в качестве растворителя. Данное изменение позволило ввести в синтез фенолы с

низкой реакционной способностью и получить ранее недоступные фосфанофлавоноиды. Реакция проходила при нагревании до 50-70°C за 5 часов. Целевое соединение выпадает из реакционной массы в виде белого порошка.

На схеме 2.8 представлено взаимодействие фосфинина **5a** с 2,4-дигидроксibenзальдегидом и β-резорциловой кислотой протекающее в 8 мл трифторуксусной кислоты при 50-70°C с образованием соединений **21a** и **21б** в индивидуальном виде с выходами 34-36%.

Схема 2.8



Строение новых соединений **21a** и **21б** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  флавоноида **21a** (рисунок 2.14) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 20.8 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.14) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 1.94 м.д., 2.10 м.д., 2.16 м.д. и 2.23 м.д.; протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде триплета дублетов (2.33 м.д.,  $^2J_{\text{PH}}$  15.9 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц). Протоны метиновой группы представлены дублетом дублетов (4.81 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц). Протоны ароматической системы (H7 и H16) наблюдаются в виде синглетов при 6.69 м.д. и 6.79 м.д. Синглет протона альдегидной группы имеет химический сдвиг 9.51 м.д. Сигналы протонов гидроксильных групп проявляются при 10.12 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  соединения **21a** (рисунок 2.15) присутствуют сигналы атомов углерода C3 (28.0 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  127.9 Гц), C4 (34.3 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C11 (122.7 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  3.0 Гц), C5 (123.9 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  11.1 Гц), C9 (124.7 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  5.3 Гц), C10 (151.8 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов 9.2 м.д., 12.8 м.д., 19.7 м.д. и 20.5 м.д.

Атом углерода, связанный с карбонильной группой (C15), имеет химический сдвиг 111.7 м.д. Углероды ароматических систем C7, C13, C16, C6 и C8 находятся в слабых полях (синглеты 114.7 м.д., 127.7 м.д., 131.9 м.д., 134.4 м.д., 137.3 м.д. соответственно). Атомы углерода, связанные с гидроксильными группами C12 и C14 имеют химические сдвиги 160.9 м.д. и 161.3 м.д. Углерод карбонильной группы наблюдается при 196.2 м.д.

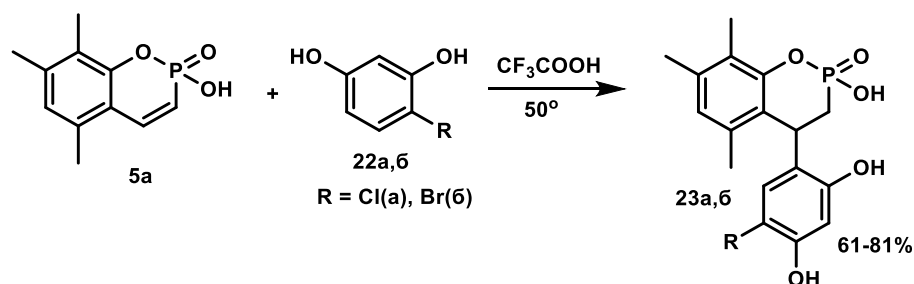
В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 399 [M+Na], соответствующий структуре соединения **21a**. Строение соединения **21a** дополнительно подтверждено методом PCA (рисунок 2.16).



Рисунок 2.16 – Геометрия молекулы **21a** в кристалле

С целью синтеза галогенсодержащих фосфанофлавоноидов были изучены реакции фосфинина **5a** с 4-хлор- и 4-бром-резорцином в 8 мл трифторуксусной кислоты при 50°C, приводящие к образованию соединений **23a** и **23b** с выходами 61 и 81% соответственно (схема 2.9).

Схема 2.9



Строение новых соединений **23a** и **23b** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  флавоноида **23a** (рисунок 2.17) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 22.3 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.17) наблюдаются сигналы

протонов метильных групп в виде синглетов при 1.94 м.д., 2.14 м.д., и 2.23 м.д.; протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде триплета дублетов (2.40 м.д.,  $^2J_{PH}$  15.7 Гц,  $^3J_{HH}$  2.7 Гц), а протоны метиновой группы представлены дублетом дублетов (4.65 м.д.,  $^3J_{HH}$  3.0 Гц). Протоны ароматической системы (H7, H13 и H16) наблюдаются в виде синглетов при 6.28 м.д., 6.54 м.д. и 6.78 м.д. Синглет протона гидроксильной группы имеет химический сдвиг 9.81 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

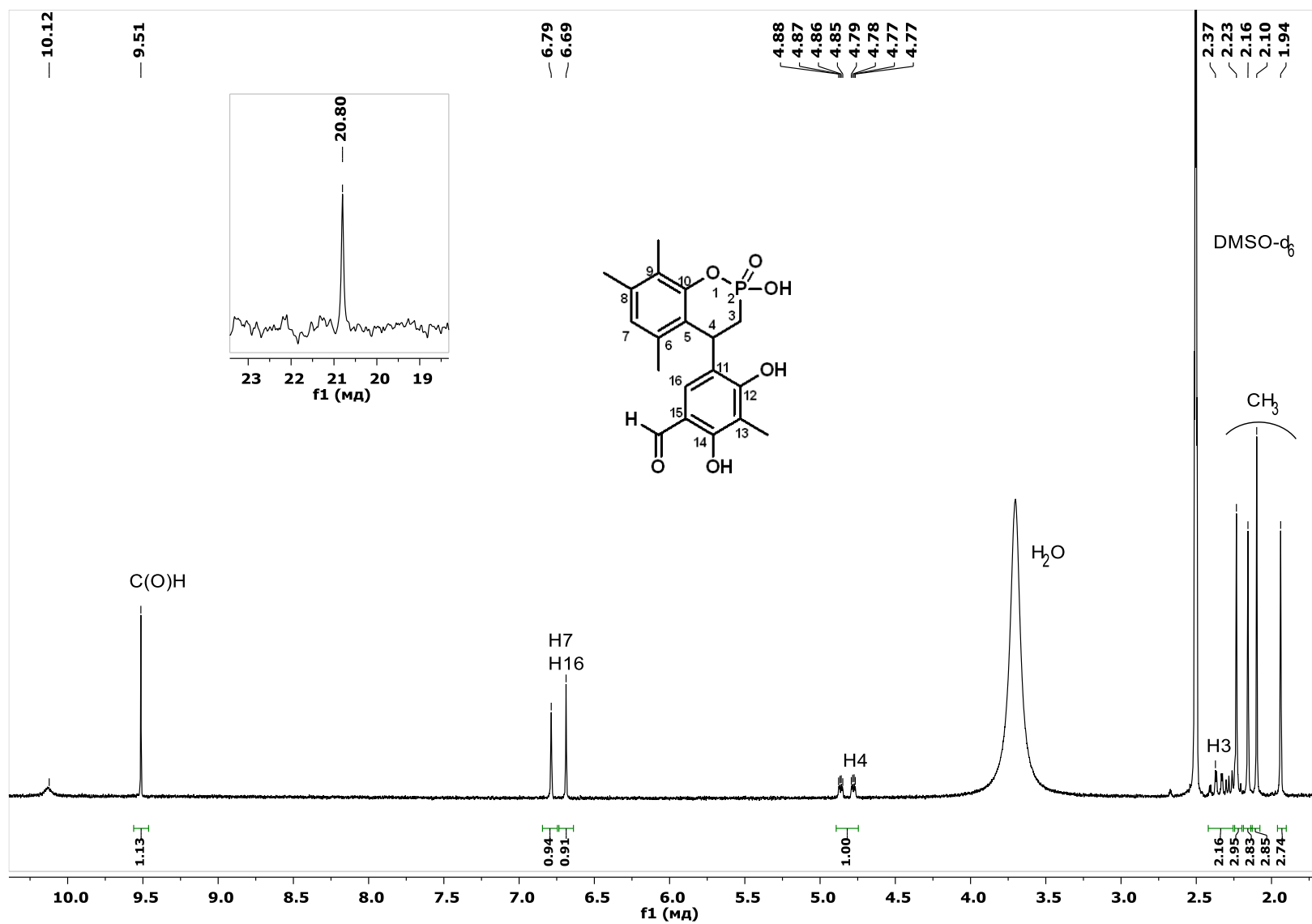


Рисунок 2.14 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (399.93 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения **21a**



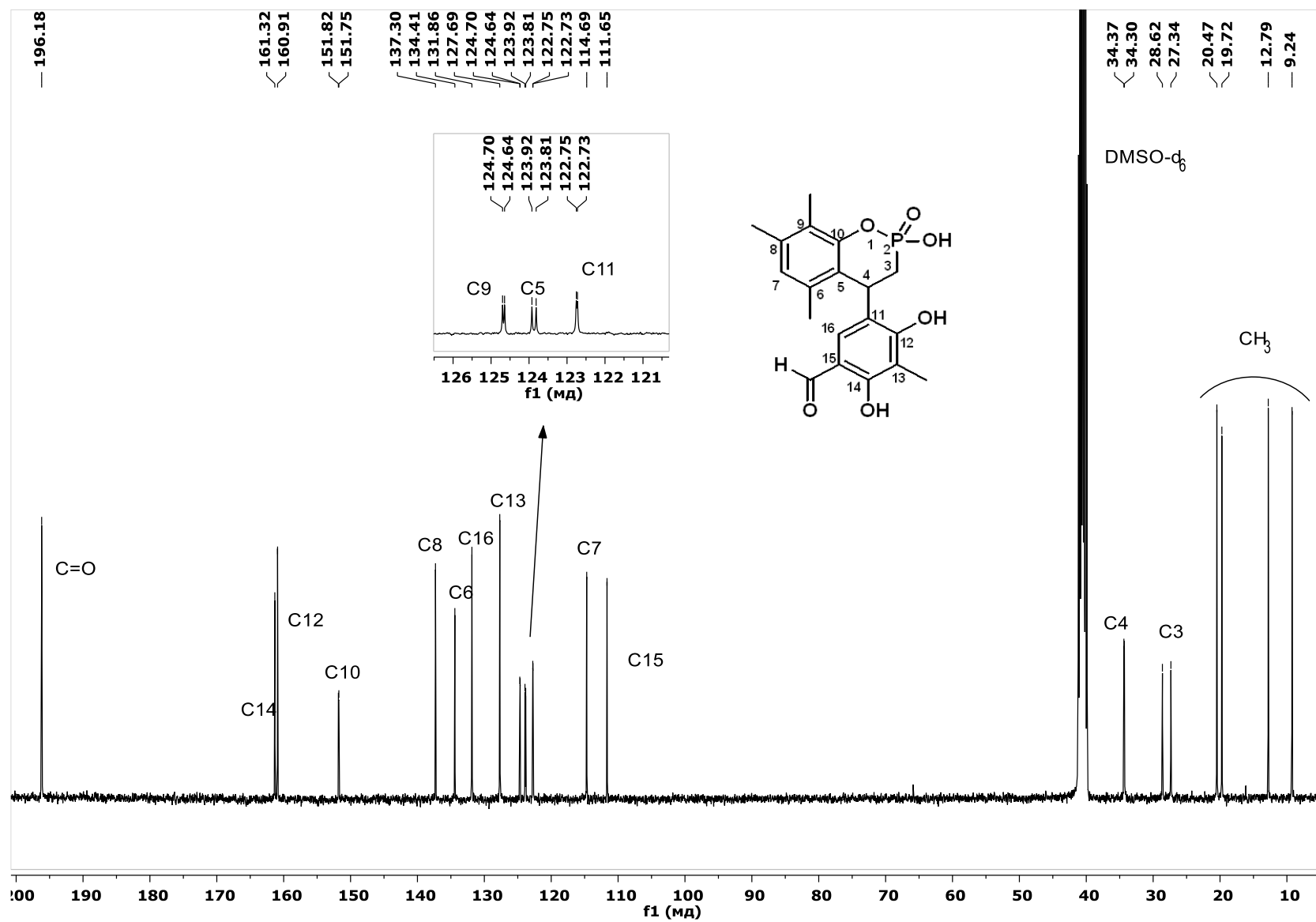


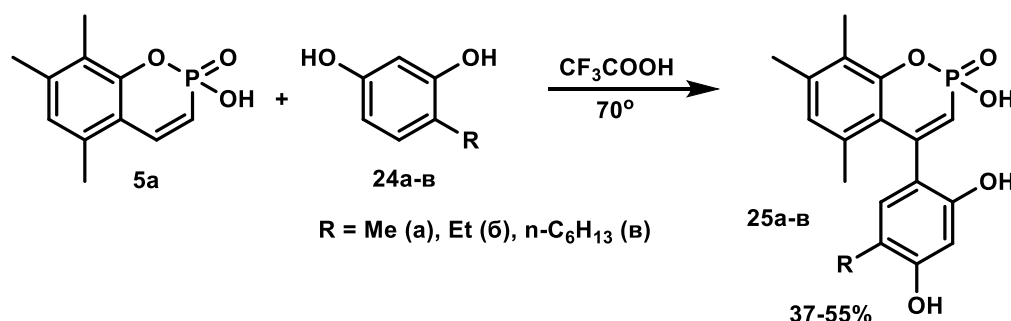
Рисунок 2.15 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения **21a**

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **23a** (рисунок 2.18) присутствуют сигналы атомов углерода C3 (27.4 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  121.1 Гц), C4 (33.3 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.5 Гц), C5 (123.8 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  11.4 Гц), C9 (124.0 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.2 Гц), C10 (151.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов 12.2 м.д., 19.1 м.д. и 19.9 м.д. Атом углерода, связанный с атомом хлора (C15), имеет химический сдвиг 109.4 м.д. Углероды ароматических систем C7, C13, C11, C16, C6 и C8 находятся в слабых полях (синглеты 103.9 м.д., 120.4 м.д., 127.1 м.д., 129.0 м.д., 133.8 м.д. и 136.7 м.д. соответственно). Атомы углерода, связанные с гидроксильными группами C12 и C14, имеют химические сдвиги 152.4 м.д. и 154.5 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствуют пики молекулярных ионов 369  $[\text{M}+\text{H}]$  и 391  $[\text{M}+\text{Na}]$ , соответствующие структуре соединения **23a**.

4-Метил-, 4-этил- и 4-гексилрезорцин также были вовлечены во взаимодействие с фосфинином **5a** в 8 мл трифторуксунной кислоты при нагревании до 70°C (схема 2.10). В результате были получены новые фосфанофлавоноиды **25a-в** с выходами 37-55%, имеющие в своей структуре алифатический радикал.

Схема 2.10



Строение новых соединений **25a-в** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  флавоноида **25a** (рисунок 2.19) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 22.2 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.19) наблюдаются сигналы протонов четырёх метильных групп в виде синглетов при 1.80 м.д., 1.91 м.д., 2.14 м.д. и 2.21 м.д.; протоны метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, проявляются в виде триплета дублетов (2.34 м.д.,  $^2J_{\text{PH}}$  16.2 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц). Протоны метиновой группы представлены дублетом дублетов (4.65 м.д.,  $^3J_{\text{PH}}$  35.1 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц), протоны ароматической системы (H7, H13 и H16) наблюдаются в виде синглетов при 6.13 м.д., 6.35

м.д. и 6.73 м.д. Синглеты протонов гидроксильной группы имеют химические сдвиги 8.90 м.д. и 9.22 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **25a** (рисунок 2.20) присутствуют сигналы атомов углерода C3 (28.7 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  127.4 Гц), C4 (33.8 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C11 (119.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц), C9 (124.4 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  5.1 Гц), C5 (125.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  11.3 Гц), C10 (151.6 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода четырёх метильных групп в качестве синглетов 12.7 м.д., 16.5 м.д., 19.7 м.д. и 20.4 м.д. Углероды ароматических систем C7, C15, C13, C16, C6 и C8 находятся в слабых полях (синглеты 103.0 м.д., 114.2 м.д., 127.5 м.д., 130.5 м.д., 134.4 м.д. и 136.7 м.д. соответственно). Атомы углерода, связанные с гидроксильными группами C12 и C14 находятся при 155.2 м.д. и 153.8 м.д.

В масс-спектре ESI присутствует пик молекулярного иона 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре соединения **25a**.

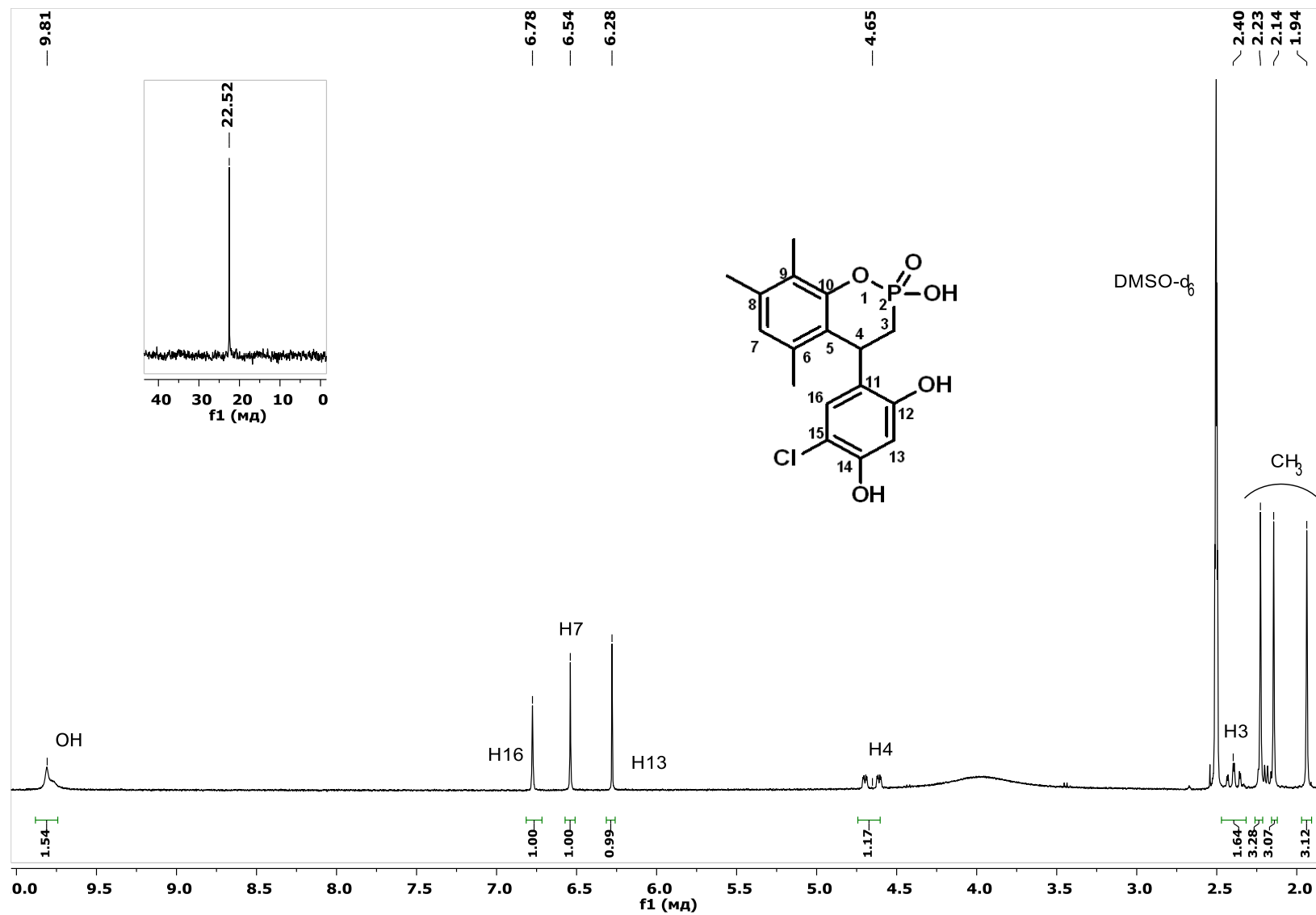


Рисунок 2.17 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения **23a**

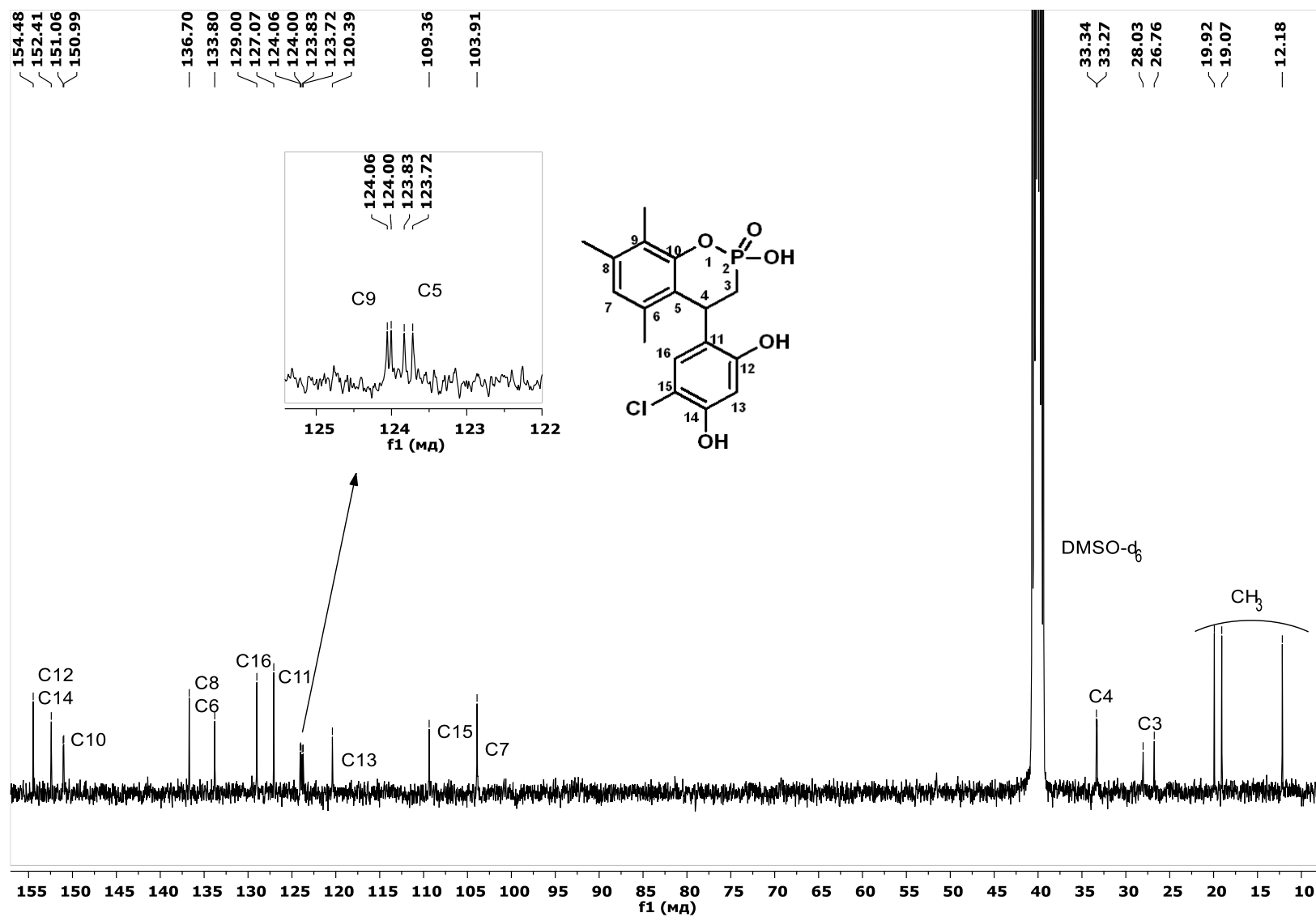


Рисунок 2.18 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения 23а

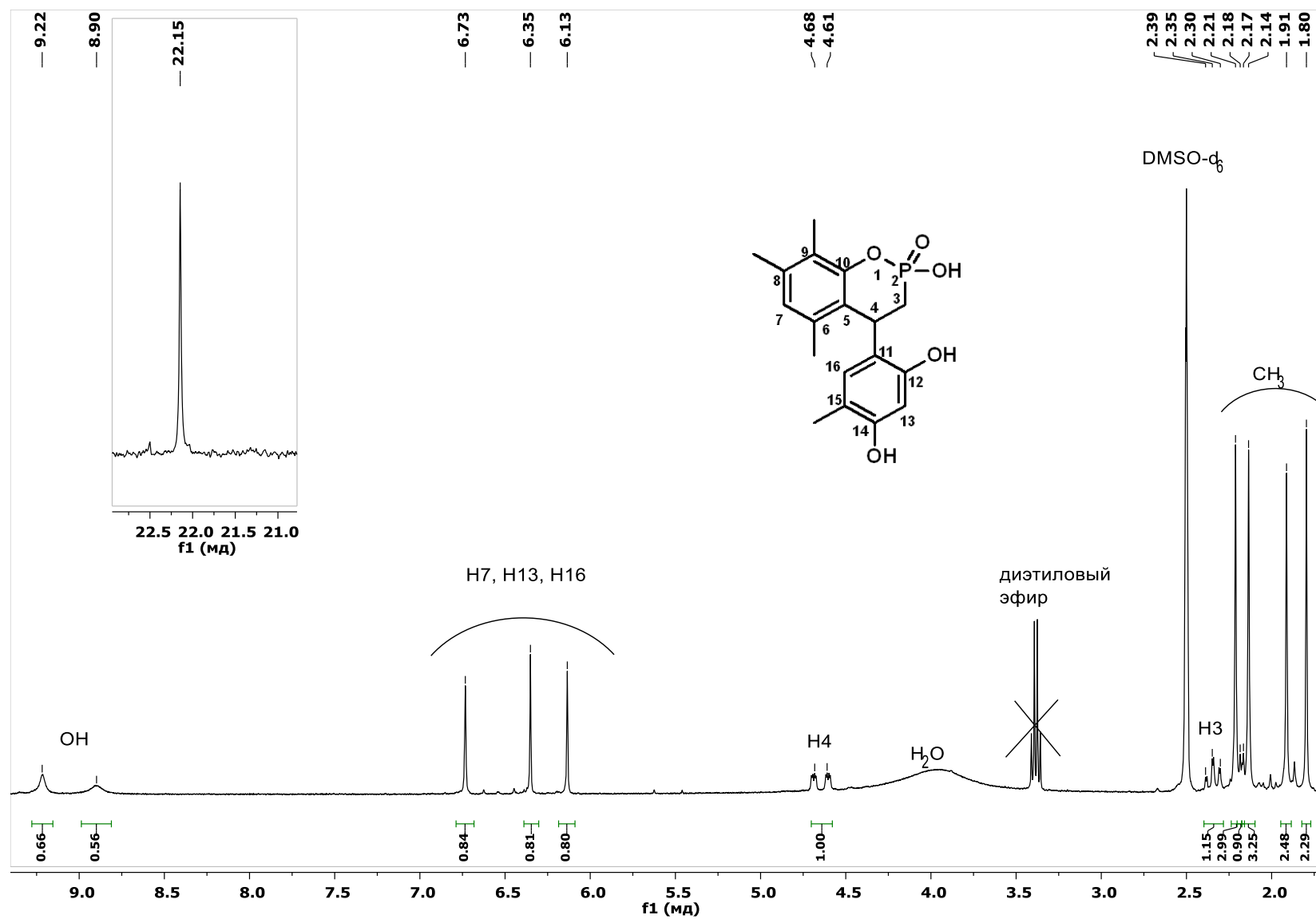


Рисунок 2.19 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения **25a**

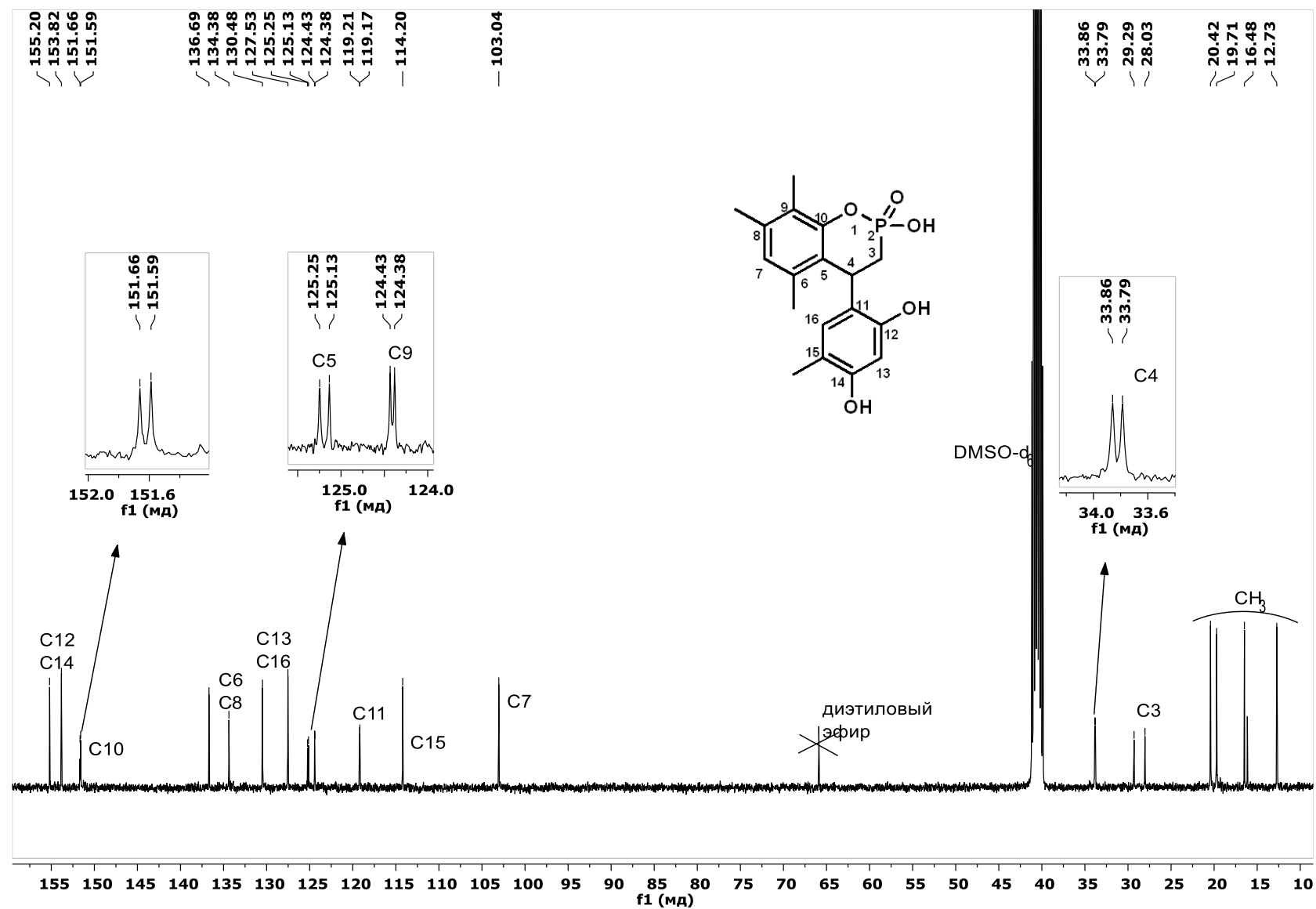


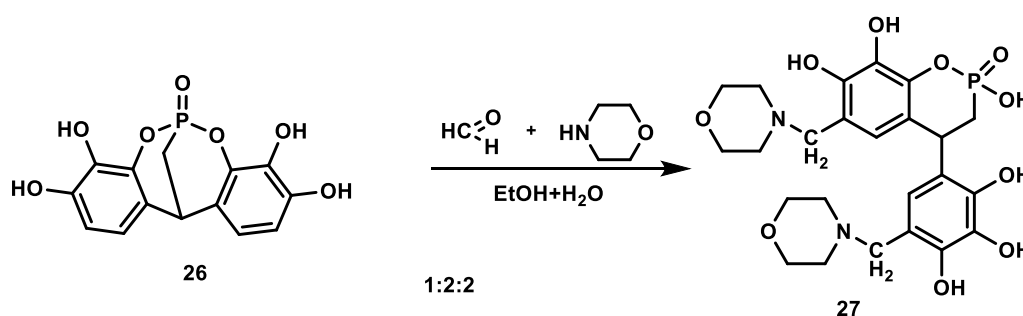
Рисунок 2.20 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения 25a

### 2.3 Фосфанофлавоноиды в реакции Манниха

Присутствие в молекулах фосфанофлавоноидов реакционноспособного фенольного фрагмента предполагает возможность их дальнейшей функционализации путем введения в ароматическое ядро фенола аминотильных групп с использованием реакции Манниха [116].

Ранее в лаборатории ЭОС им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова было исследовано аминотилирование по реакции Манниха бициклического симметричного каркасного фосфоната [117]. Тогда было установлено, что оптимальными условиями, приводящими к наибольшему выходу аминотилированного продукта фосфанофлавоноида **27**, является кипячение реакционной массы в течение 3 часов в смеси этанол-вода в соотношении 2 : 1 (схема 2.11).

Схема 2.11



Стоит отметить, что реакция Манниха также используется для синтеза лекарственных препаратов [118-120], в том числе, противораковых [121, 122]. Поэтому полученное основание Манниха было исследовано на цитотоксичность в отношении раковых и нормальных клеточных линий относительно препарата сравнения 5-фторурацила (Таблица 2.3).

В результате было установлено, что соединение **27** проявило высокую активность в отношении опухолевых линий и продемонстрировало умеренную цитотоксичность в отношении линии нормальных клеток печени. Стоит особенно отметить, что оно в 2.6 раза превосходит препарат сравнения 5-фторурацил в отношении линии клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80). Индекс селективности (SI) равен 3.0 (в ~ 3 раза превосходит по селективности референтный препарат 5-фторурацил).

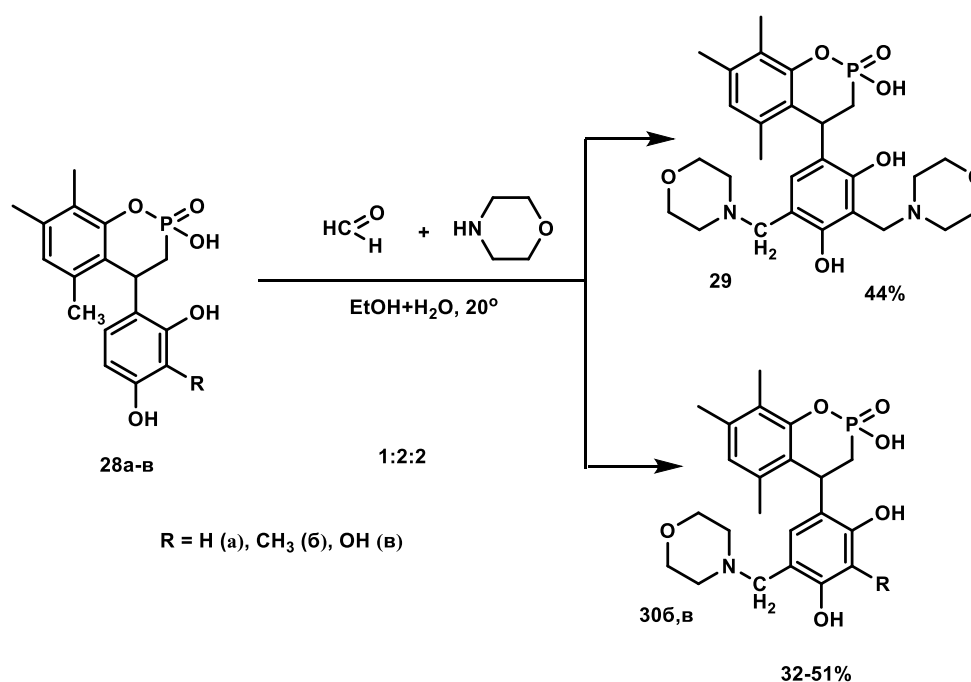


Таблица 2.3 – Противоопухолевая активность соединения 27

| Исследуемое соединение | Раковые клеточные линии |     |                     |     |                      |     | Нормальные клеточные линии |
|------------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|----------------------|-----|----------------------------|
|                        | <sup>a</sup> M-HeLa     |     | <sup>b</sup> MCF-7  |     | <sup>c</sup> HuTu 80 |     | <sup>d</sup> Chang liver   |
|                        | IC <sub>50</sub> μM     | SI  | IC <sub>50</sub> μM | SI  | IC <sub>50</sub> μM  | SI  | IC <sub>50</sub> μM        |
| <b>27</b>              | 57.2±4.4                | 1.3 | 40.3±3.2            | 1.8 | 24.7±1.7             | 3.0 | 74.1±6.4                   |
| 5-фторурацил           | 62.0±4.7                | 1.4 | 16.7±1.3            | 5   | 65.2±5.6             | 1.3 | 86.3±6.5                   |

С учетом этих данных были изучены реакции синтезированных ранее фосфанофлавоноидов **28а-в** [103] с параформом и морфолином, что позволило получить целевые соединения **29**, **30б** и **30в** с умеренными выходами 44, 32 и 51% соответственно. В зависимости от строения исходного фосфанофлавоноида продуктами реакции являются либо соединение **29** с двумя аминотетильными группами, либо соединения **30б** и **30в** с одной аминотетильной группой (схема 2.12).

Схема 2.12



Строение новых соединений **29**, **30б** и **30в** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  основания Манниха **30б** (рисунок 2.21) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 16.1 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.21) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 1.79 м.д., 2.02 м.д., 2.07 м.д. и 2.17 м.д.; метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде мультиплета при 2.08-2.13 м.д. Протоны метиленовых групп, связанных с атомом азота в морфолиновом фрагменте, проявляются в виде уширенного мультиплета при 2.69 м.д., а протоны групп  $\text{OCH}_2$  – в виде уширенного мультиплета при 3.61 м.д. Протоны метиленовой группы, связанной с атомом азота проявляются в виде уширенных синглетов при 3.75 м.д. и 3.78 м.д. Протоны Н17 наблюдаются в виде уширенного дублета при 3.60 м.д. ( $^2J_{\text{HH}}$  13.2 Гц). Протоны ароматической системы (Н7 и Н16) наблюдаются в виде синглетов при 6.33 м.д. и 6.60 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  основания Манниха **30б** (рисунок 2.22) присутствуют сигналы атомов углерода С3 (30.8 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  124.0 Гц), С4 (37.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  6.8 Гц), С9 (122.9 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  4.4 Гц), С5 (123.9 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.2 Гц), С11 (124.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  4.2 Гц), С10 (152.4 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  6.2 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов 9.2 м.д., 11.9 м.д., 19.4 м.д. и 19.7 м.д. В более слабые поля смещены атомы метиленовых групп, связанных с атомом азота С18, С18' (синглеты 42.6 м.д. и 52.1 м.д.), С17 (60.1 м.д.) и кислорода С19, С19' (синглеты 63.3 м.д. и 65.9 м.д.). Углероды ароматических систем С7, С15, С13, С16, С6 и С8 находятся в слабых полях (синглеты 111.5 м.д., 111.9 м.д., 125.0 м.д., 126.4 м.д., 133.6 м.д. и 134.2 м.д. соответственно). Атомы углерода, связанные с гидроксильными группами (С12 и С14), проявляются при 152.7 м.д. и 153.5 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре основания Манниха **30б**.

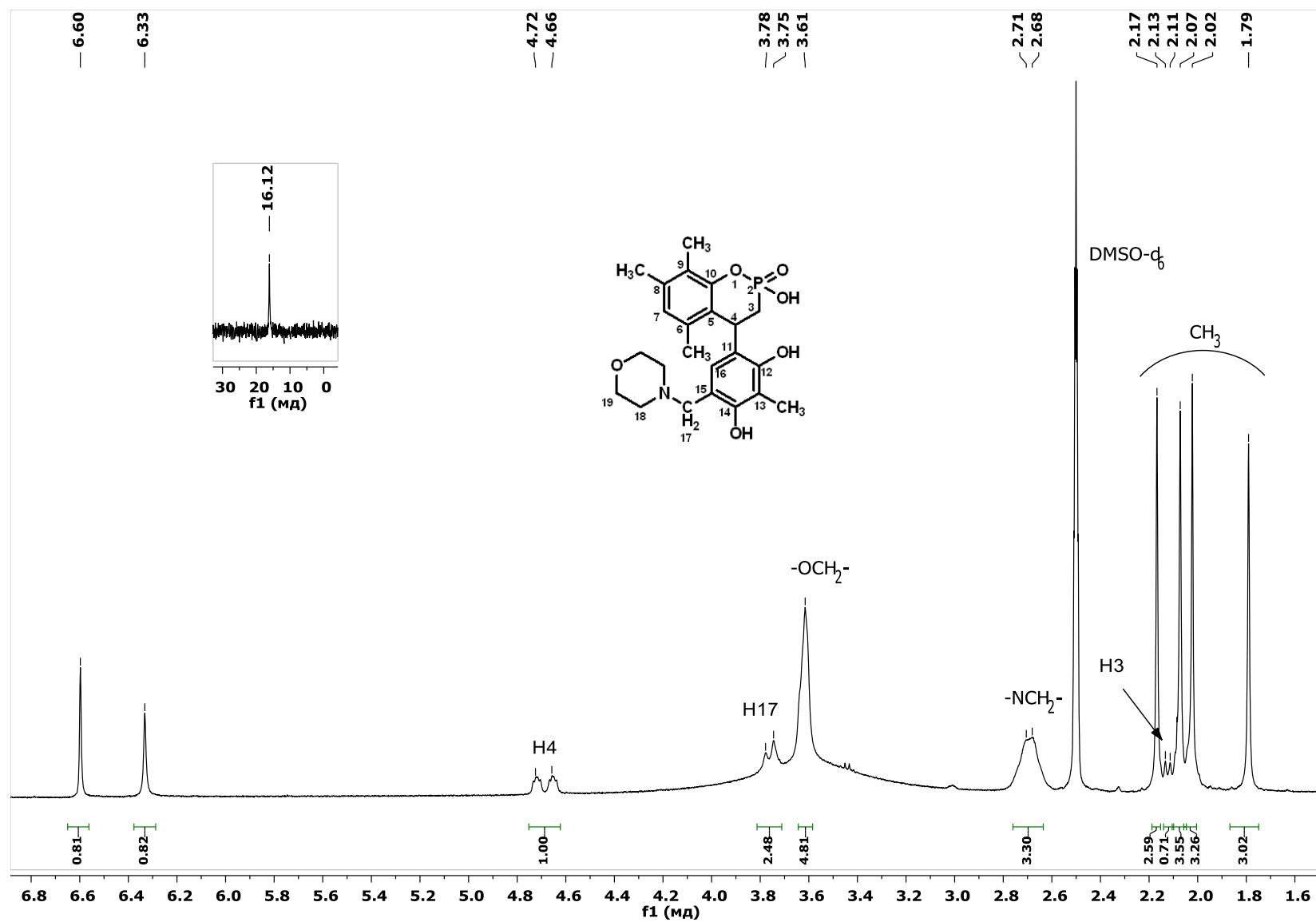
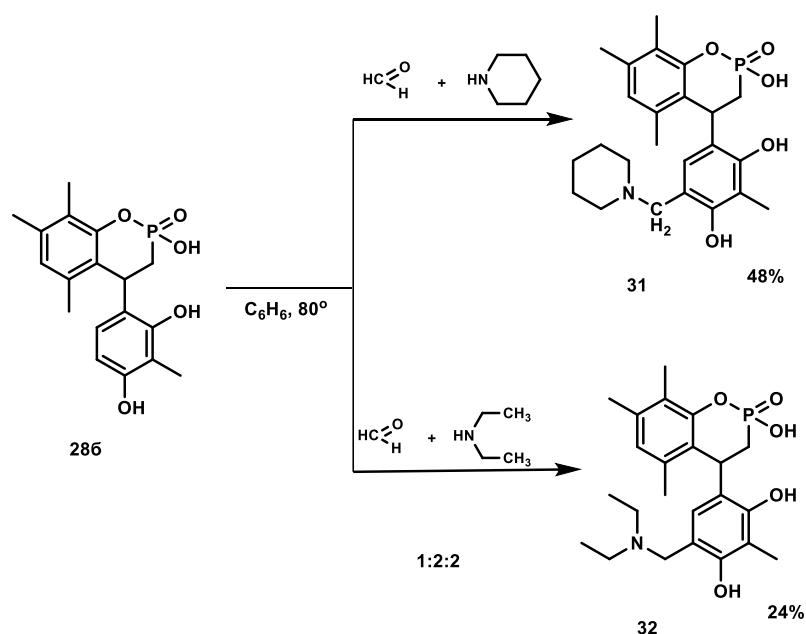


Рисунок 2.21 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **306**



Реакции фосфанофлавоноида **286** с пиперидином или диэтиламином в присутствии параформа осуществляли в других экспериментальных условиях (кипящий бензол, насадка Дина-Старка, 16 ч до прекращения выделения воды), что позволило получить новые аминоалкилированные производные **31** и **32** с выходами 48 и 24% соответственно (схема 2.13). Следует отметить, что полученные соединения **30в**, **31**, **32** имеют плохую растворимость в растворителях, используемых при проведении цитотоксических исследований, поэтому в дальнейшем мы не проводили их тестирование. Данные по изучению противоопухолевой активности соединений **29** и **30б** приведены в главе 2.7.

Схема 2.13



Строение новых соединений **31** и **32** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  основания Манниха **31** (рисунок 2.23) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 16.5 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.23) наблюдаются сигналы протонов метиленовых групп в виде мультиплетов при 1.72-1.80 м.д. и метильных групп в виде синглетов при 1.89 м.д., 2.15 м.д., 2.23 м.д. и 2.24 м.д.; метиленовой группы, связанной с атомом фосфора, в виде мультиплета при 2.27-2.33 м.д. Протоны метиленовых групп, связанных с атомом азота, проявляются в виде мультиплетов при 2.18-2.22 м.д. Протоны H17 наблюдаются в виде двух дублетов при 3.70 м.д. ( $^2J_{\text{HH}}$  12.8 Гц) и 3.98 м.д. ( $^2J_{\text{HH}}$  12.8 Гц); метиновой группы, связанной с атомом

фосфора, проявляется в виде мультиплета при 4.90 м.д. Протоны ароматической системы (H7 и H16) наблюдаются в виде синглетов при 6.44 м.д. и 6.63 м.д. Протоны гидроксильной группы проявляются при 7.90 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  основания Манниха **31** (рисунок 2.24) присутствуют сигналы атомов углерода C3 (29.2 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  126.5 Гц), C4 (36.2 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.0 Гц), C5 (124.3 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  11.1 Гц), C11 (124.8 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  2.2 Гц), C9 (125.1 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  5.6 Гц), C10 (153.8 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  6.7 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (9.6 м.д., 12.4 м.д., 19.5 м.д. и 20.1 м.д.) и метиленовых (синглеты 23.5 м.д., 23.9 м.д., 24.9 м.д.). В более слабые поля смещены атомы метиленовых групп, связанных с атомом азота C18, C18' (синглеты 45.8 м.д. и 53.7 м.д.), C17 (58.2 м.д.). Синглеты углеродов ароматических систем C7 (110.6 м.д.), C15 (113.2 м.д.), C13 (126.8 м.д.), C16 (130.1 м.д.), C8 (135.4 м.д.) и C6 (137.1 м.д.) находятся в слабых полях. Атомы углерода, связанные с гидроксильными группами C12 и C14 имеют химические сдвиги 155.1 м.д. и 155.3 м.д.

В масс-спектре ESI присутствует пик молекулярного иона 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре основания Манниха **31**.

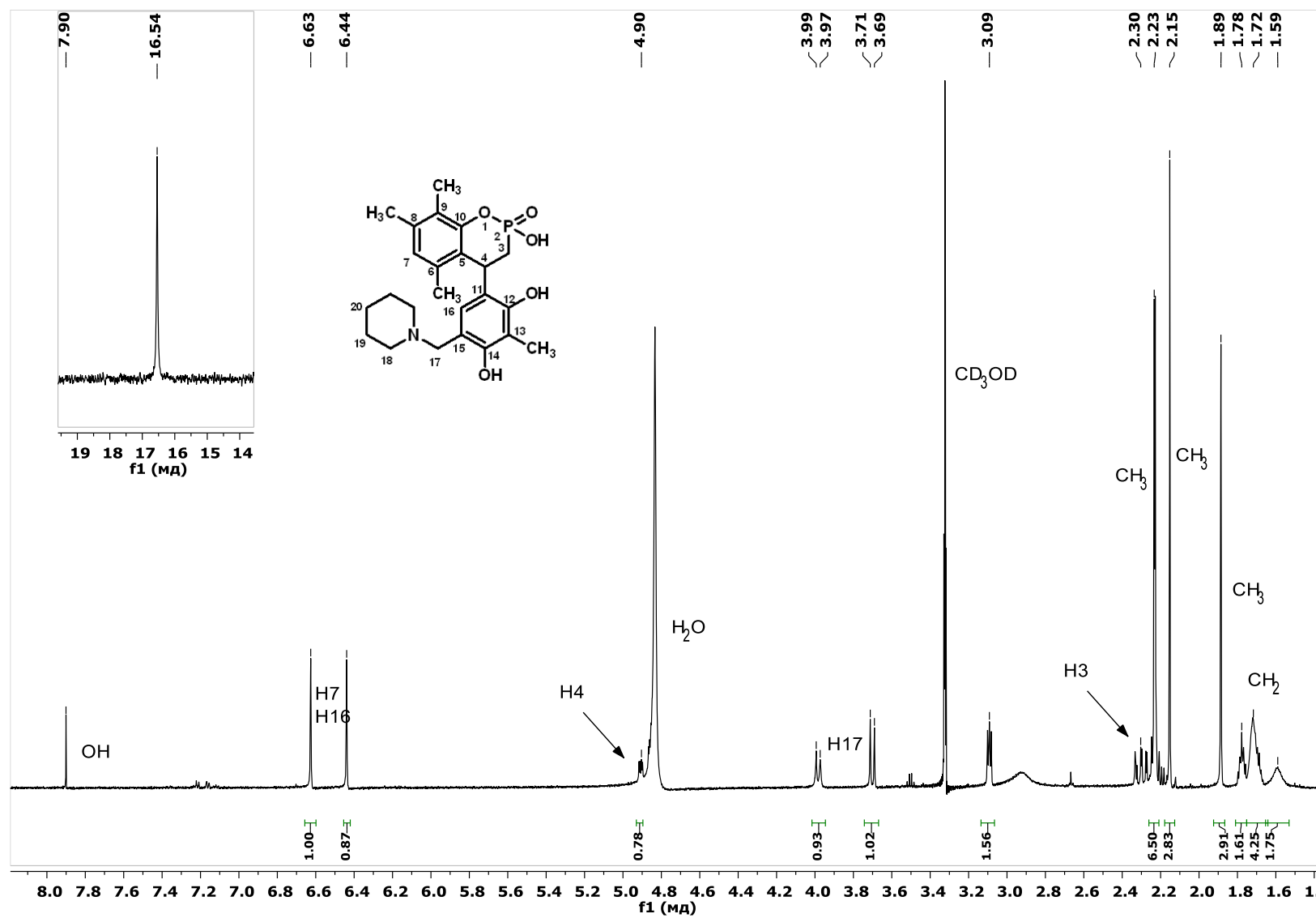


Рисунок 2.23 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) соединения 31

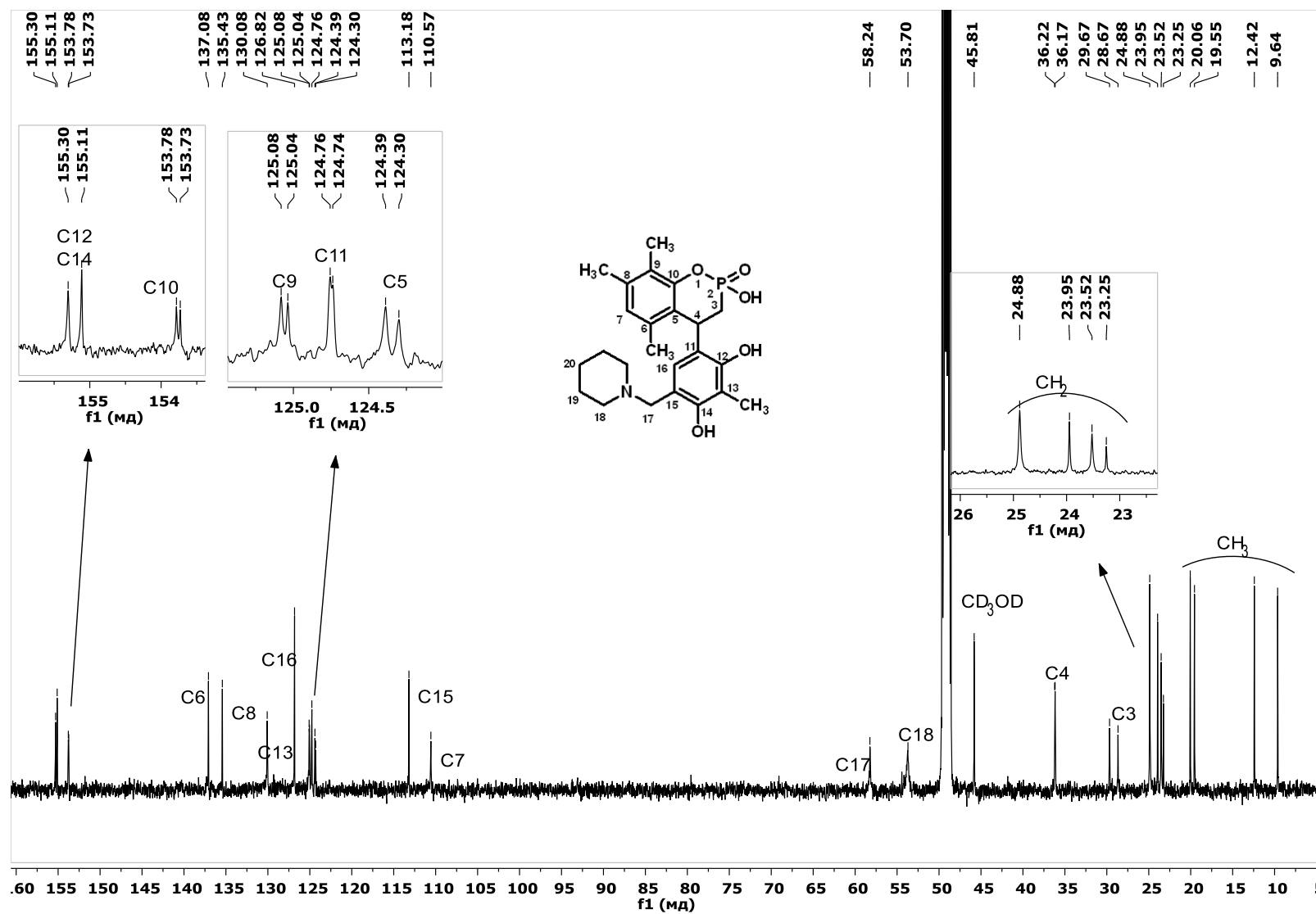


Рисунок 2.24 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  (126 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) соединения **31**

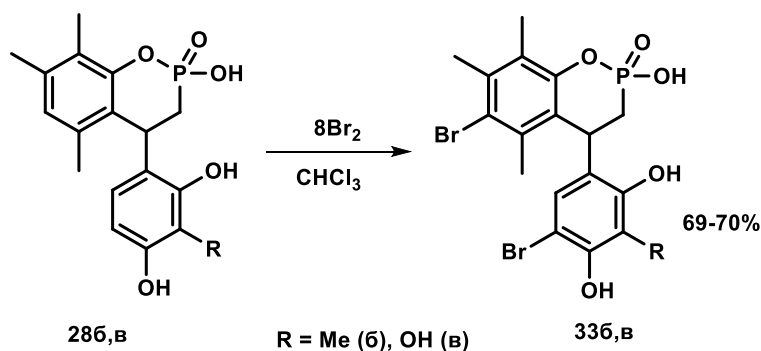


## 2.4 Реакции бромирования фосфанофлавоноидов

Реакция бромирования является фундаментальным процессом в современной синтетической химии [123] и одной из важнейших реакций функционализации С-Н связи в ароматическом кольце. Бромированные ароматические соединения являются удобными прекурсорами для получения органометаллических соединений, а также играют важную роль в реакциях кросс-сочетания [124], катализируемых такими металлами как медь, никель, железо и палладий [125]. Среди реакций кросс-сочетания наиболее востребована реакция Сузуки [126], в результате которой образуются различные производные диариллов, используемые как полупродукты в фармацевтической промышленности [127-129], при получении гербицидов [130], полимеров и т. д.

Доступность ключевых бромзамещенных ароматических соединений определяет молекулярную структуру конечного продукта в реакции Сузуки. Поэтому мы исследовали реакции бромирования фосфанофлавоноидов **28б** и **28в** избытком молекулярного брома в хлороформе при комнатной температуре (схема 2.14). В результате с выходом 69-70% были получены новые бромсодержащие фосфанофлавоноиды **33б** и **33в**.

Схема 2.14



Строение новых соединений **33б**, **33в** установлено на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  дибромзамещенного фосфанофлавоноида **33в** (рисунок 2.25) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 21.4 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.25) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 2.12 м.д., 2.26 м.д. и 2.41 м.д.; протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, в

виде мультиплета при 4.75-4.91 м.д. Протон ароматической системы (H16) наблюдается в виде синглета при 6.05 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **33в** (рисунок 2.26) присутствуют сигналы атомов углерода C3 (28.1 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  128.4 Гц), C4 (35.7 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц), C11 (122.3 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  3.2 Гц), C5 (126.6 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  10.2 Гц), C9 (126.8 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  5.0 Гц), C10 (150.8 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.0 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (14.2 м.д., 21.1 м.д., 21.8 м.д.). Углероды, связанные с атомом брома C15 и C7 расположены в слабых полях (синглеты 101.0 м.д. и 121.9 м.д. соответственно). Синглеты углеродов ароматических систем C13 (123.7 м.д.), C6 (134.5 м.д.), C16 (135.8 м.д.) и C8 (137.3 м.д.) также находятся в слабых полях. Также в слабых полях проявляются атомы углерода, связанные с гидроксильными группами C12 и C14 (143.6 м.д. и 144.6 м.д.).

В масс-спектре ESI присутствует пик молекулярного иона 509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующий структуре флавоноида **33в**.

## 2.5 Циклизация фосфанофлавоноидов

Одним из важнейших свойств фосфанофлавоноидов является их способность к внутримолекулярной циклизации. Ранее нами было показано, что в результате циклизации фосфанофлавоноидов образуются новые классы соединений – несимметричные каркасные фосфонаты [103]. В продолжение этих работ, с целью получения новых типов несимметричных каркасных фосфонатов, мы изучили циклизацию новых фосфанофлавоноидов, описанных в данной диссертационной работе. В качестве экспериментальных условий мы взяли описанные ранее методики: реакция протекает в присутствии восьмикратного избытка тионилхлорида в кипящем бензоле или ТГФ.

На основе фосфанофлавоноидов **21а** и **21б** в кипящем бензоле за 10-35 часов получены каркасные фосфонаты **34а** и **34б** в индивидуальном виде с умеренным выходом 36-40%. (схема 2.15).

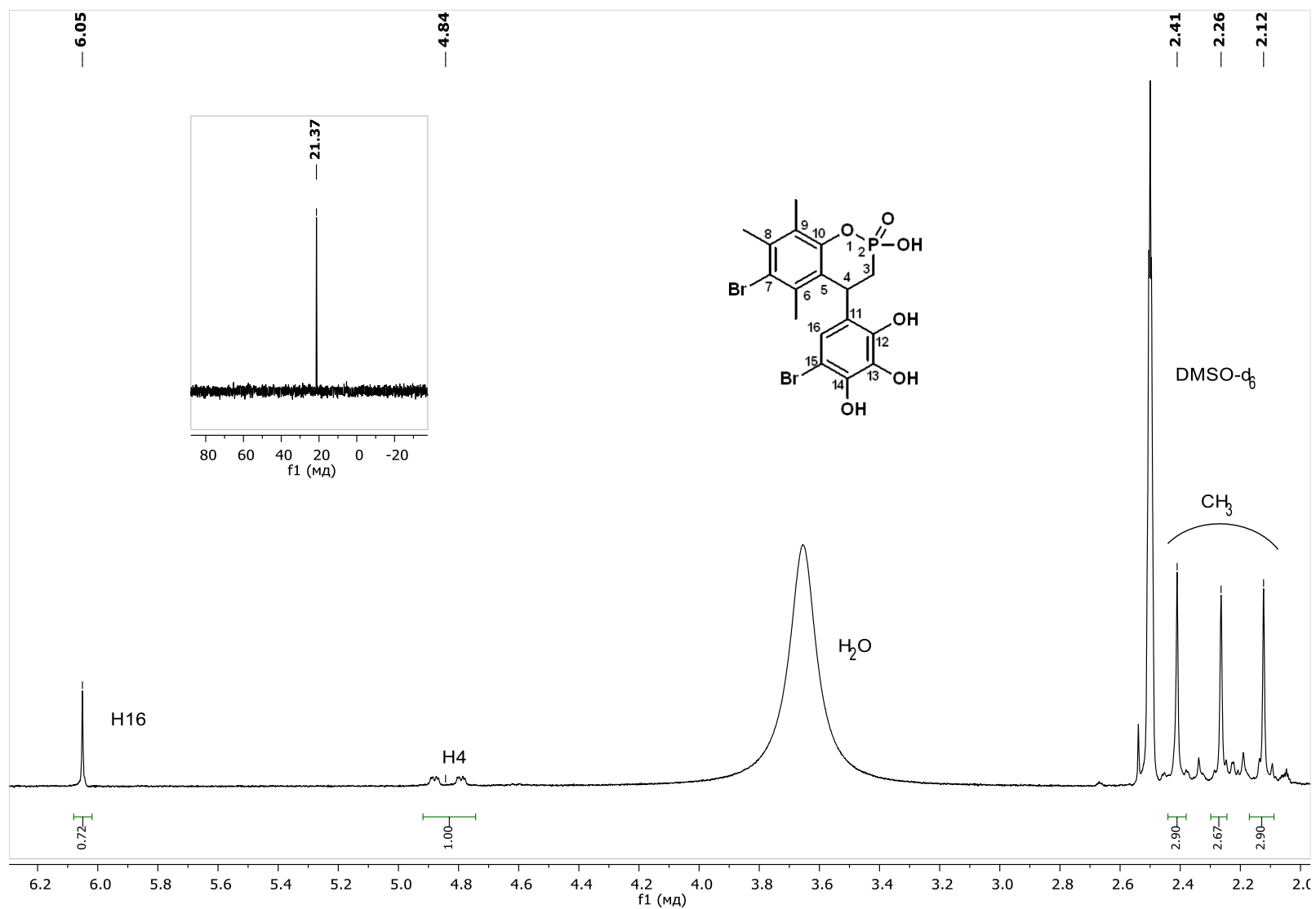


Рисунок 2.25 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **33в**

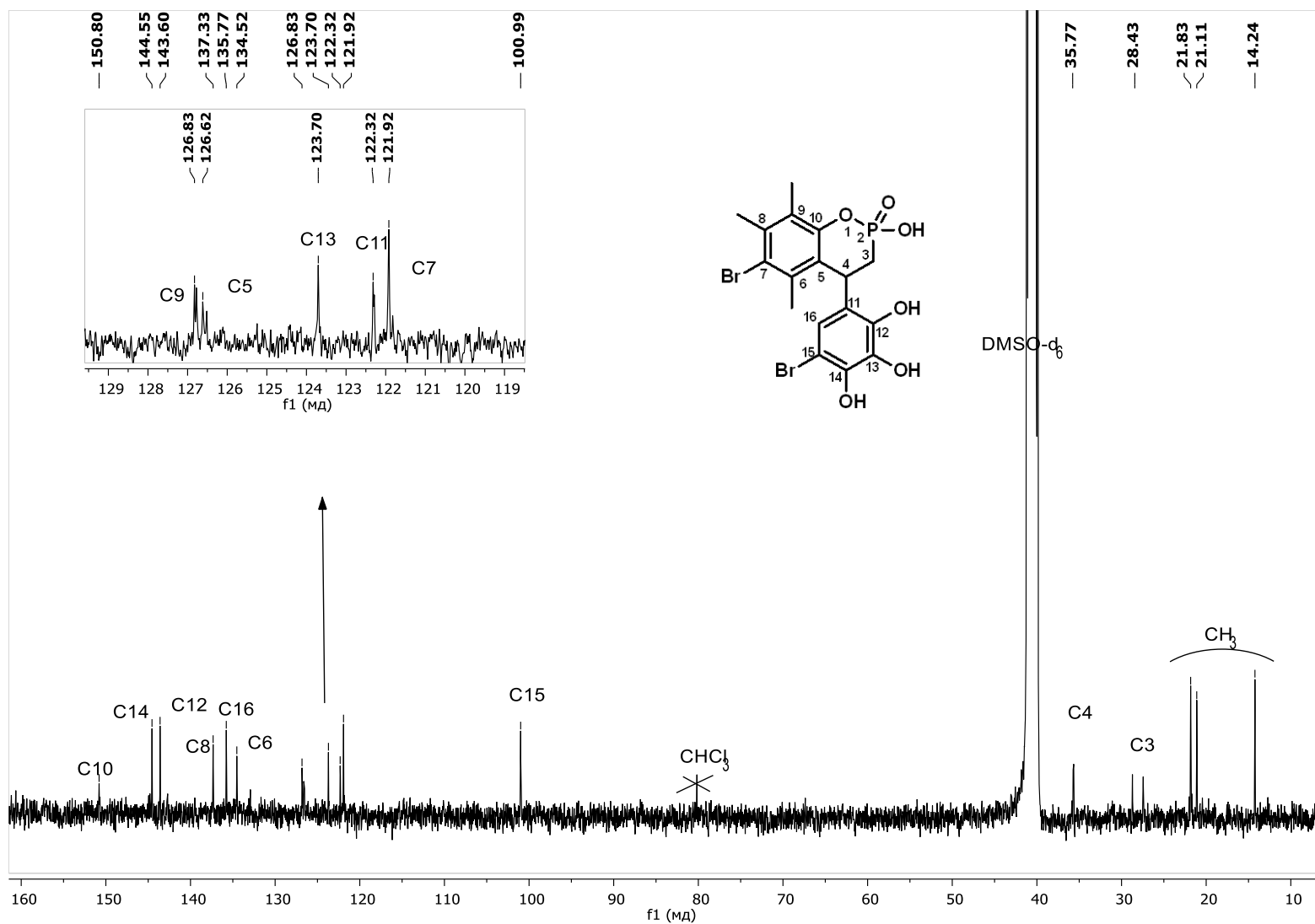
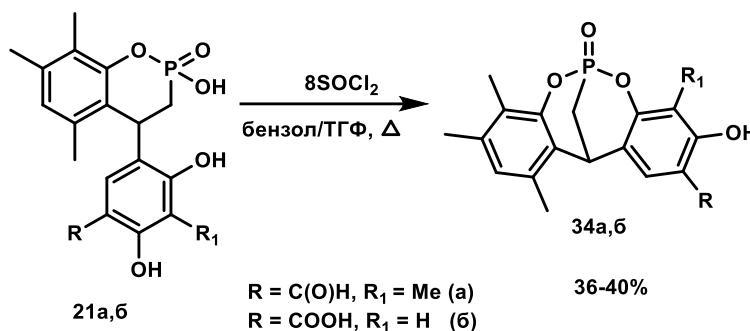


Рисунок 2.26 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (150.9 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения 33в



Фосфонаты **34a** и **34б**, содержащие в терминальном положении активные группы (альдегидная, кислотная), обладают большим потенциалом для дальнейшего получения на их основе пинцерных и макроциклических структур (например, лигандов для металлокомплексного катализа).

Структура и состав фосфонатов **34a** и **34б** установлены на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  фосфоната **34a** (рисунок 2.27) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 13.9 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.27) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 2.07 м.д., 2.14 м.д. и 2.48 м.д.; протоны метиленовой группы (H16) проявляются в виде мультиплета 2.69 м.д.. Протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета триплетов (5.05 м.д.,  $^3J_{\text{PH}}$  35.8 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.2 Гц). Протоны ароматической системы (H1 и H12) наблюдаются в виде синглетов при 7.72 м.д. и 6.81 м.д. соответственно. Протон альдегидной группы проявляется в виде синглета с химическим сдвигом 9.97 м.д. Синглет протона гидроксильной группы имеет химический сдвиг 11.19 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

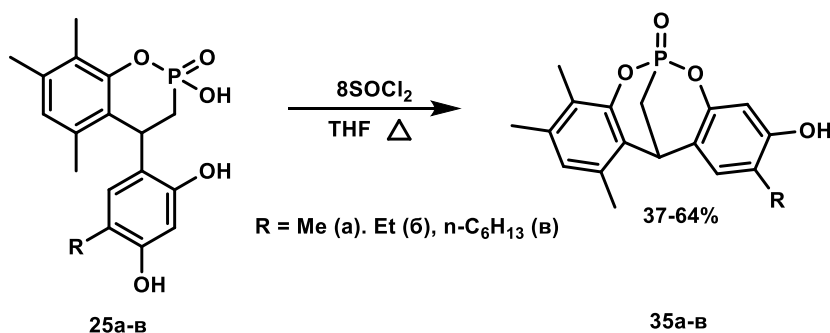
В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **34a** (рисунок 2.28) присутствуют сигналы атомов углерода C16 (20.6 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  111.2 Гц), C15 (37.1 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц), C10 (116.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.6 Гц), C14 (120.7 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  11.4 Гц), C17 (123.9 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  10.0 Гц), C4 (124.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C9 (150.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.3 Гц), C5 (155.9 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (8.9 м.д., 12.5 м.д., 20.2 м.д. и 20.7 м.д.). Углерод, связанный с карбонильной группой (C2), имеет химический сдвиг 118.0 м.д.. Синглеты углеродов

ароматических систем C12 (128.3 м.д.), C1 (131.1 м.д.), C11 (133.8 м.д.) и C13 (137.9 м.д.) также находятся в слабых полях. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой (C3), наблюдается с химическим сдвигом 160.2 м.д. и углерод карбонильной группы расположен при 196.5 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствуют пики молекулярных ионов 359 [M+H] и 397 [M+K], соответствующие структуре фосфоната **34a**.

Расширяя библиотеку несимметричных каркасных фосфонатов, нами впервые получены фосфонаты **35a-в**, содержащие алифатические заместители (метил-, этил-, гексил-) на основе алкилированных фосфаноофлавоноидов (схема 2.16). В ряду синтезированных соединений фосфонат **35в**, содержащий гексильный радикал, имеет самую плохую растворимость в наиболее часто используемых органических растворителях.

Схема 2.16



Структура и состав фосфонатов **35a-в** установлены на основании данных ЯМР <sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР <sup>31</sup>P-{<sup>1</sup>H} фосфоната **35a** (рисунок 2.29) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 14.9 м.д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H (рисунок 2.29) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 2.03 м.д., 2.05 м.д., 2.13 м.д. и 2.45 м.д.; протоны метиленовой группы (H16) проявляются в виде мультиплета (2.52-2.63 м.д.). Протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета триплетов (4.85 м.д., <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 34.9 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.1 Гц). Протоны ароматической системы (H1, H4 и H12) наблюдаются в виде синглетов при 6.44 м.д., 6.76 м.д. и 7.07 м.д. Синглет протона гидроксильной группы имеет химический сдвиг 9.64 м.д.

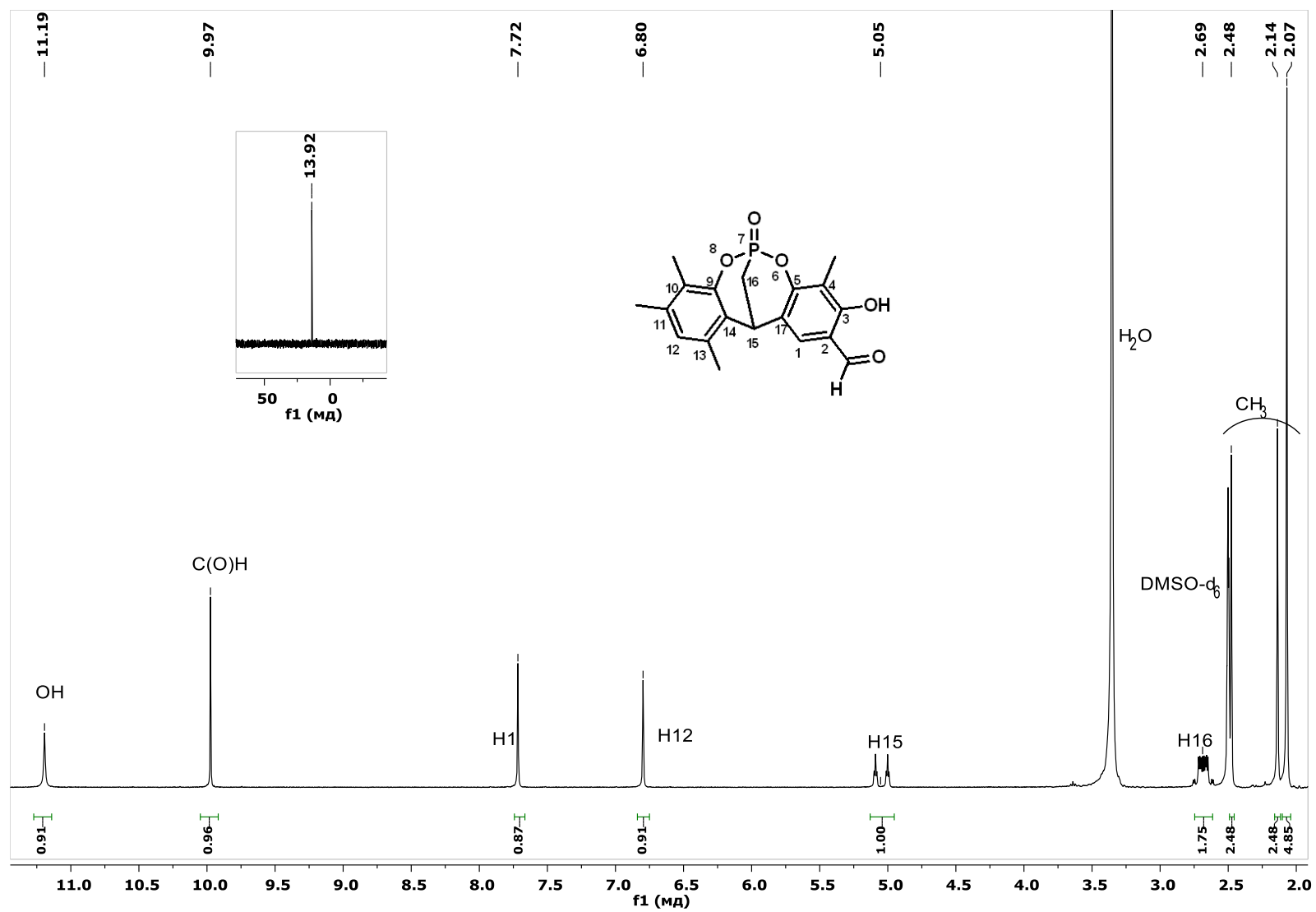


Рисунок 2.27 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **34a**

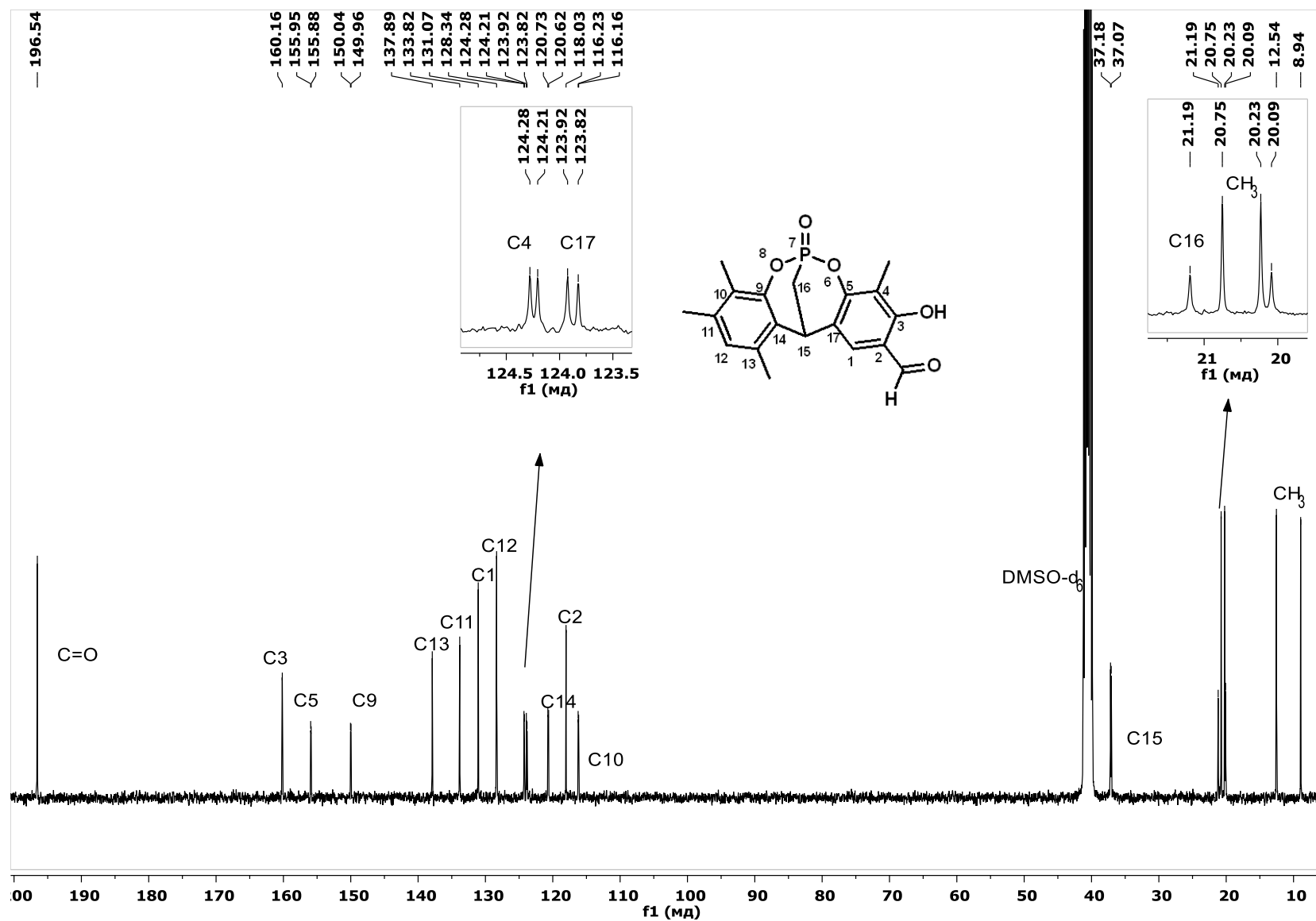


Рисунок 2.28 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения **34a**



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **35a** (рисунок 2.30) присутствуют сигналы атомов углерода C16 (21.2 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  111.7 Гц), C15 (36.9 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.3 Гц), C4 (105.7 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  8.2 Гц), C14 (118.3 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.4 Гц), C10 (123.9 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.2 Гц), C17 (125.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  9.0 Гц), C9 (150.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C5 (150.3 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.6 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (12.5 м.д., 16.2 м.д., 20.2 м.д. и 20.7 м.д.). Синглеты углеродов ароматических систем C2 (121.0 м.д.), C1 (128.0 м.д.), C12 (130.9 м.д.), C13 (133.1 м.д.) и C11 (137.3 м.д.) также находятся в слабых полях. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой (C3), имеет химический сдвиг 156.4 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 331  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , соответствующие структуре фосфоната **35a**.

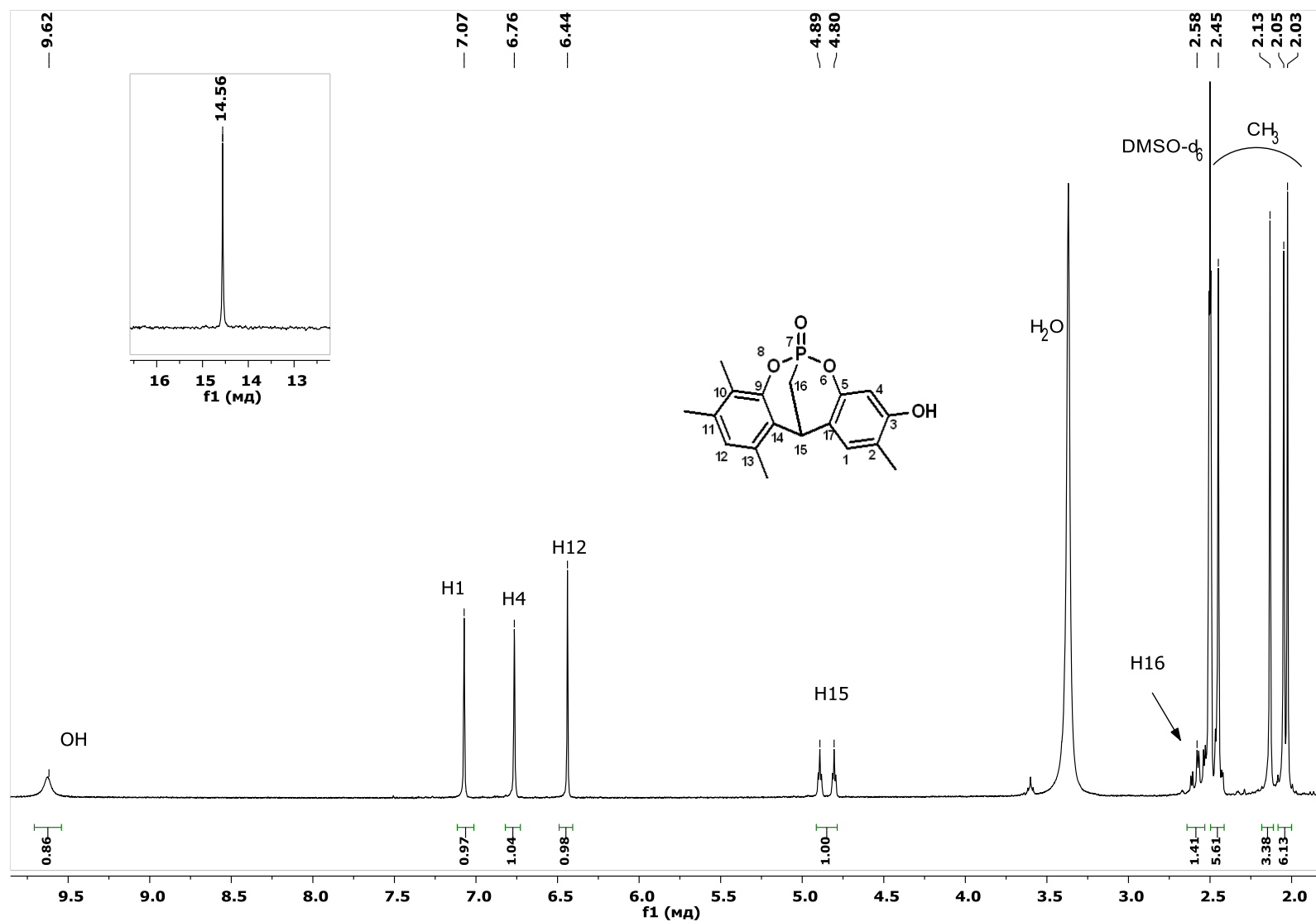


Рисунок 2.29 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **35a**

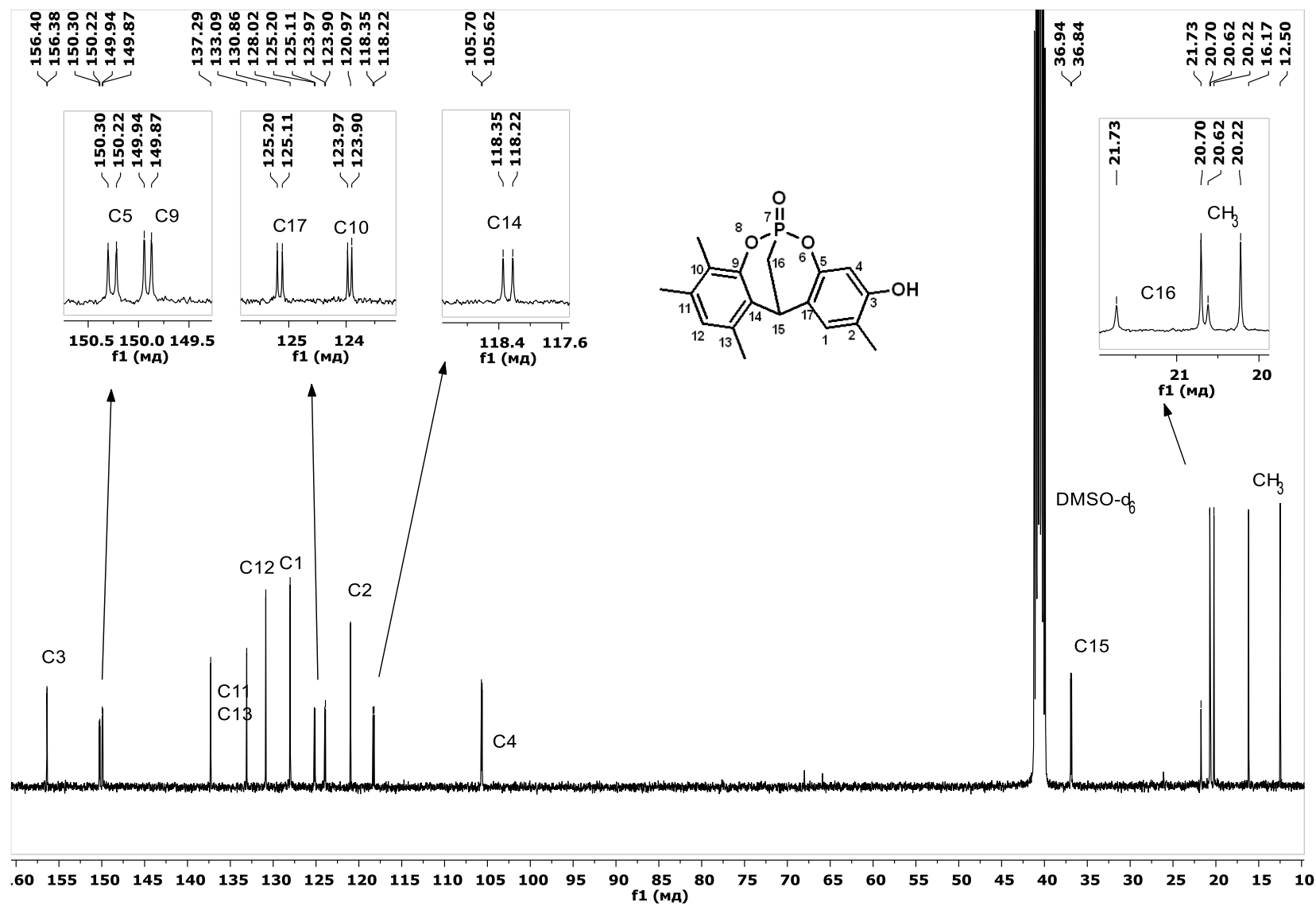
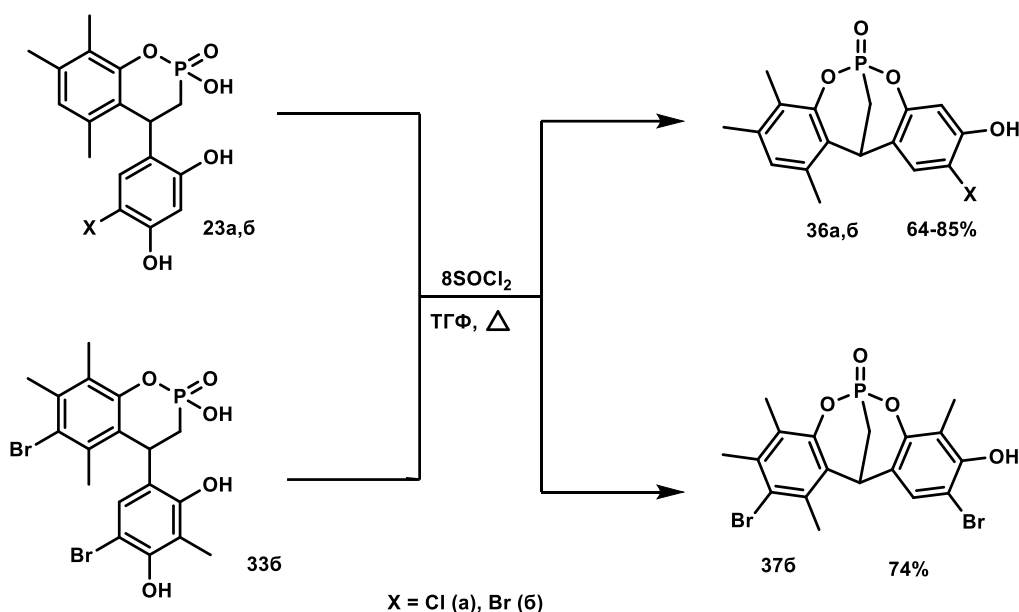


Рисунок 2.30 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $\text{d}_6$ ) соединения **35a**

## 2.6 Получение функциональнозамещённых каркасных фосфонатов

Галогенированные каркасные фосфонаты, в свою очередь, тоже представляют особый интерес ввиду перспективности их использования в реакциях кросс-сочетания Сузуки [126]. Внутримолекулярной циклизацией в кипящем ТГФ в присутствии восьмикратного избытка тионилхлорида получены моно- (**36a**, **36b**) и дигалогензамещённые (**37b**) каркасные фосфонаты на основе фосфанеофлавоноидов **23a**, **23b** и **33b** с выходами 64-85% (схема 2.17).

Схема 2.17



Структура и состав фосфонатов **36a**, **36b**, **37b** установлены на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  фосфоната **36a** (рисунок 2.31) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 13.9 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.31) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 2.04 м.д., 2.12 м.д. и 2.41 м.д.; протоны метиленовой группы (H16) проявляются в виде триплета дублетов с химическим сдвигом 2.58 м.д. ( $^2J_{\text{PH}}$  16.4 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.0 Гц). Протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета триплетов (4.95 м.д.,  $^3J_{\text{PH}}$  35.0 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.2 Гц). Протоны ароматической системы (H1, H4 и H12) наблюдаются в виде синглетов при 7.33 м.д., 6.62 м.д. и 6.77 м.д. соответственно. Синглет протона гидроксильной группы имеет химический сдвиг 10.50 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **36a** (рисунок 2.32) присутствуют сигналы атомов углерода C16 (20.2 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  111.2 Гц), C15 (36.1 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц), C4 (107.1 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.8 Гц), C14 (119.6 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.3 Гц), C10 (123.6 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.2 Гц), C17 (123.8 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C9 (149.7 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.2 Гц), C5 (151.2 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (12.0 м.д., 19.7 м.д., 20.1 м.д.). Углерод, связанный с атомом хлора (C2), имеет химический сдвиг 115.3 м.д. Синглеты углеродов ароматических систем C1 (127.7 м.д.), C12 (129.3 м.д.), C13 (132.8 м.д.) и C11 (137.2 м.д.) также находятся в слабых полях. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой (C3), имеет химический сдвиг 153.5 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствует пик молекулярного иона 373  $[\text{M}+\text{Na}]$ , соответствующий структуре фосфоната **36a**.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  фосфоната **376** (рисунок 2.33) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 13.7 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.33) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглетов при 2.11 м.д., 2.18 м.д., 2.32 м.д. и 2.62 м.д. Протон метиновой группы (H15), связанной с атомом фосфора, в виде дублета триплетов (5.19 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.6 Гц). Синглет ароматического протона (H1) наблюдается при 7.39 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **376** (рисунок 2.34) присутствуют сигналы атомов углерода C16 (20.0 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  111.6 Гц), C15 (37.4 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц), C4 (117.4 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.5 Гц), C14 (120.2 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  12.4 Гц), C10 (125.7 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.3 Гц), C17 (125.8 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  8.4 Гц), C9 (149.0 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  8.2 Гц), C5 (149.3 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.2 Гц) которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляются сигналы атомов углерода метильных групп в качестве синглетов (10.4 м.д., 13.7 м.д., 21.3 м.д. и 21.8 м.д.). Синглеты атомов углерода, связанных с атомом брома (C2 и C12), имеют химические сдвиги 106.0 м.д. и 123.9 м.д. Синглеты углеродов ароматических систем C1 (128.8 м.д.), C13 (132.8 м.д.), C11 (137.3 м.д.) также находятся в слабых полях. Атом углерода, связанный с гидроксильной группой (C3), имеет химический сдвиг 152.4 м.д.

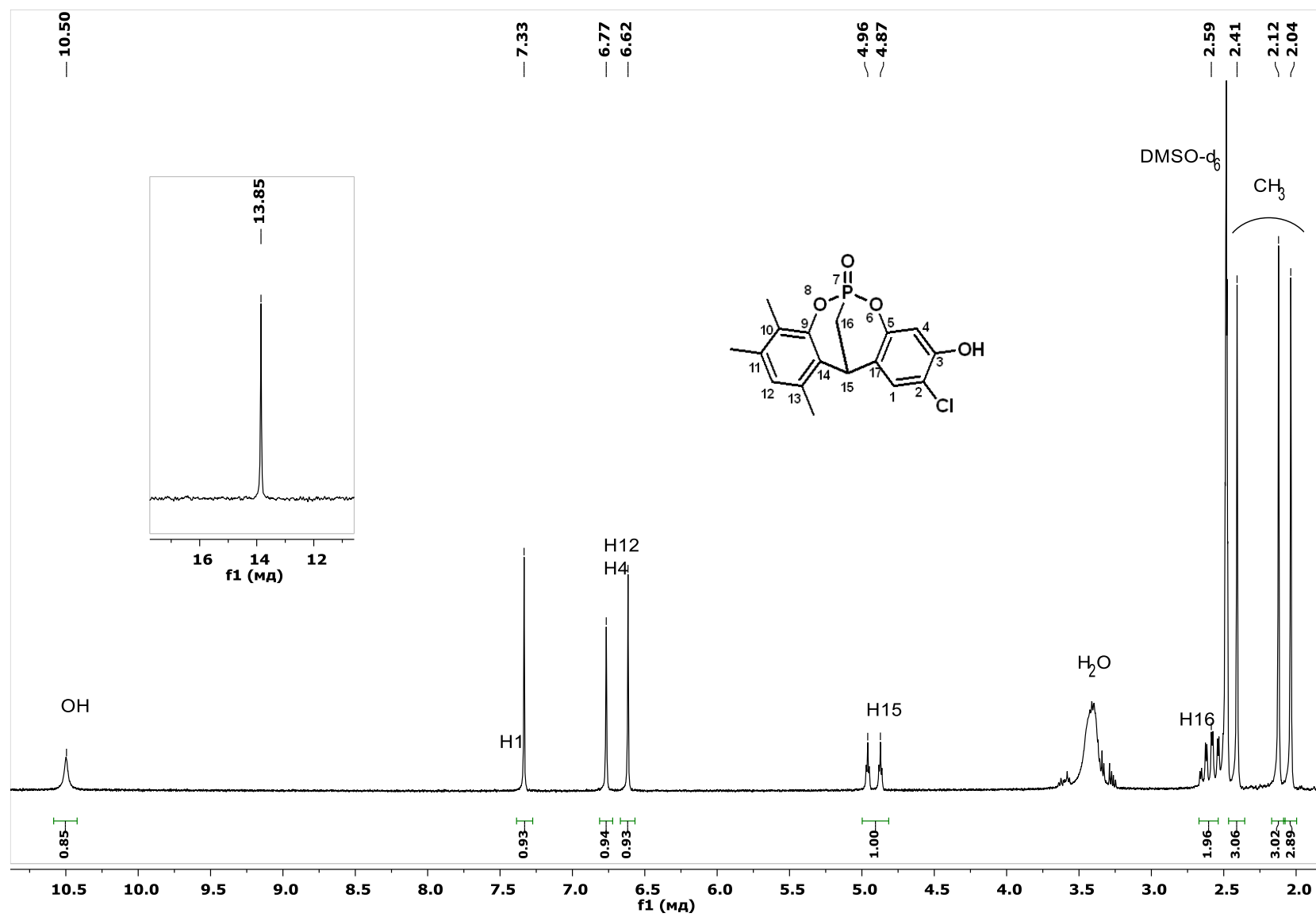


Рисунок 2.31 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **36a**

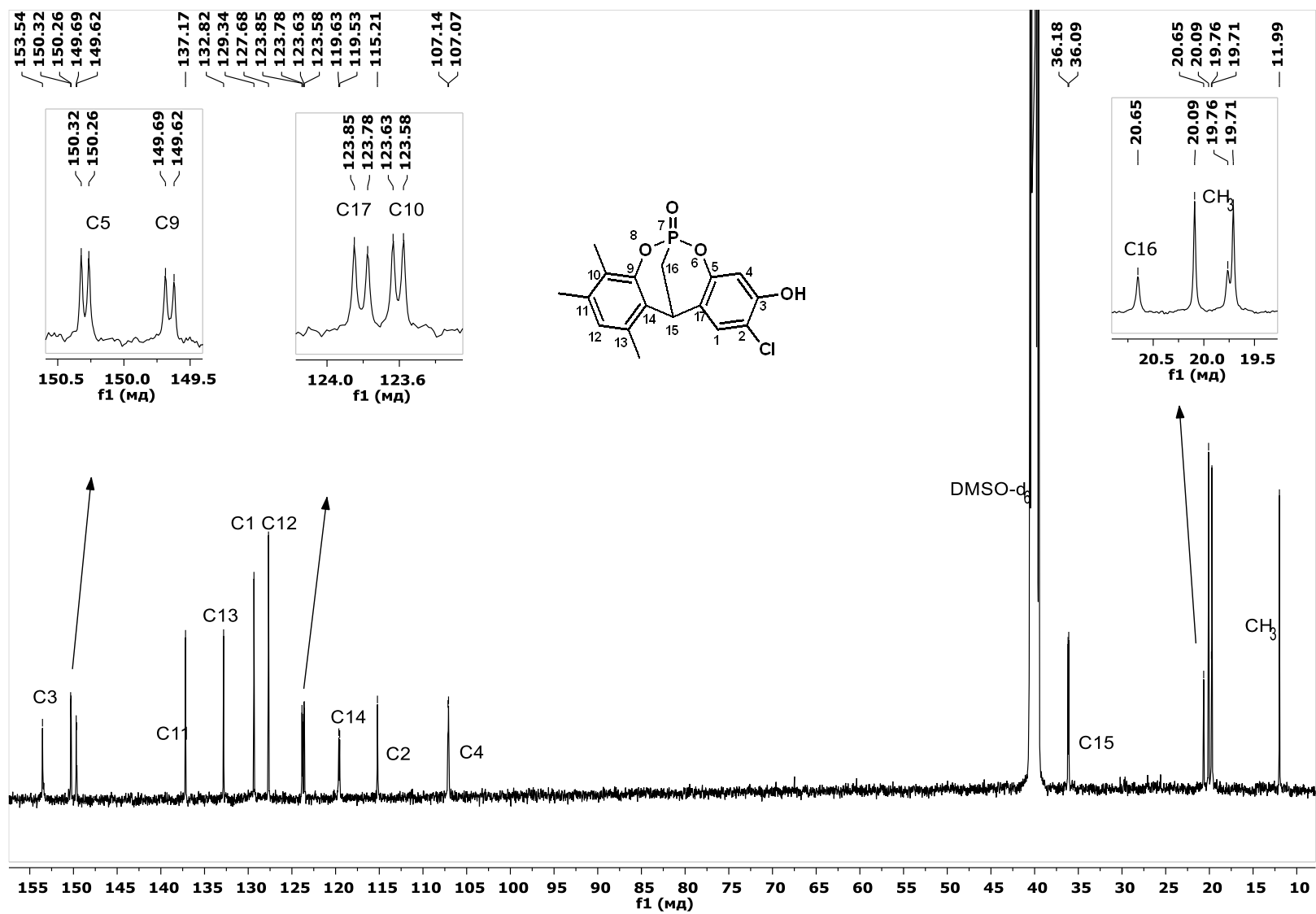


Рисунок 2.32 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения 36а

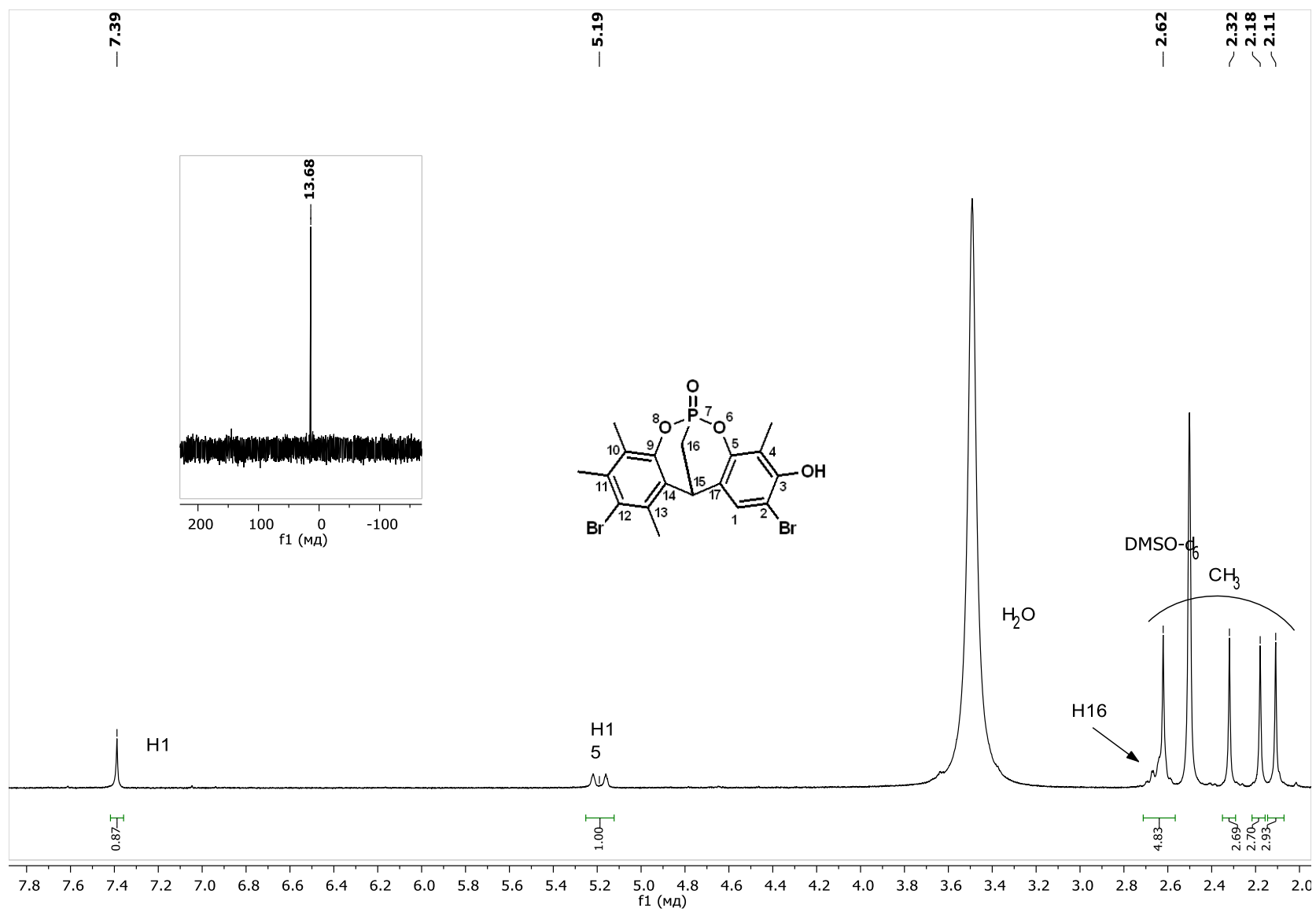


Рисунок 2.33 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения **376**



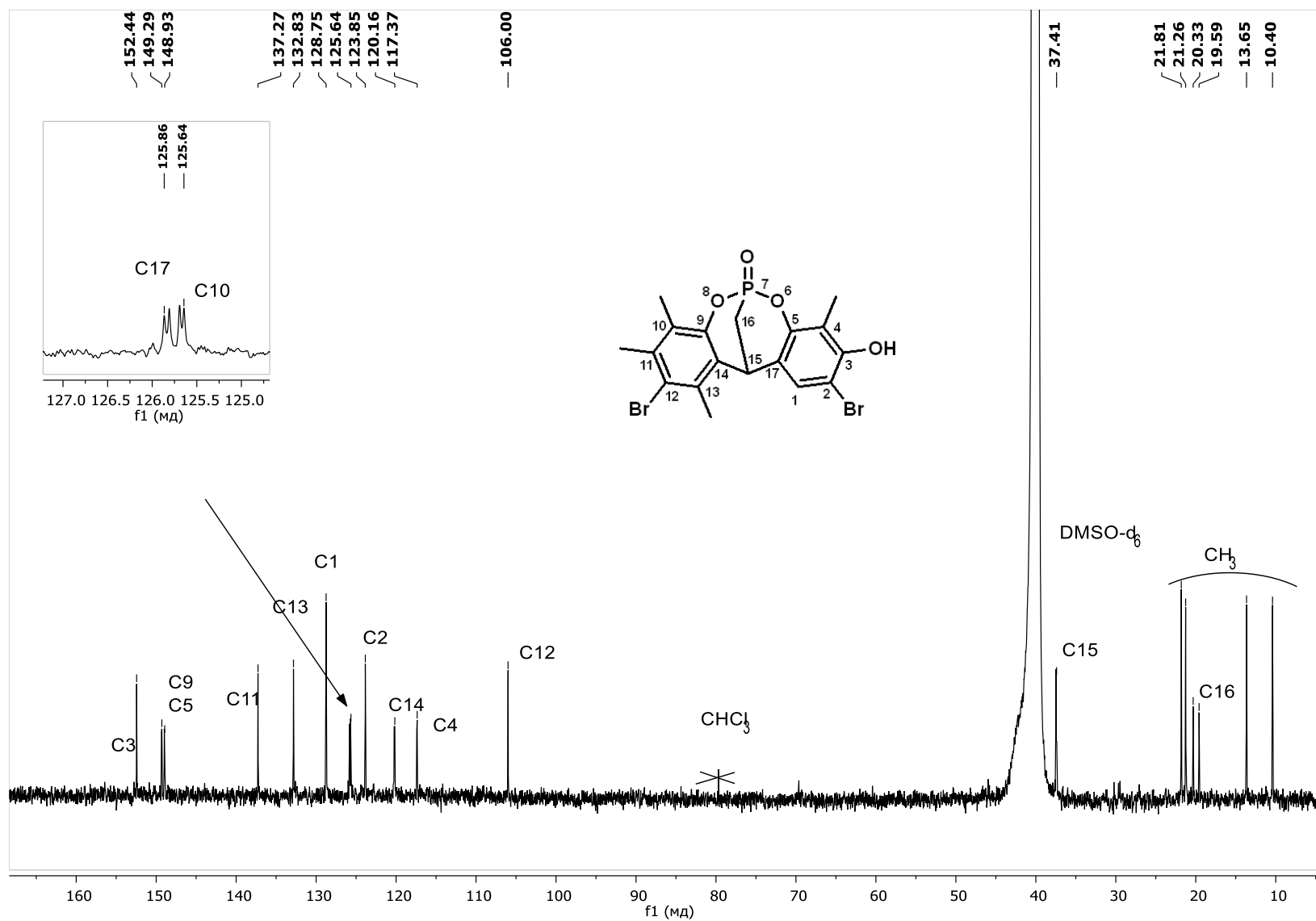
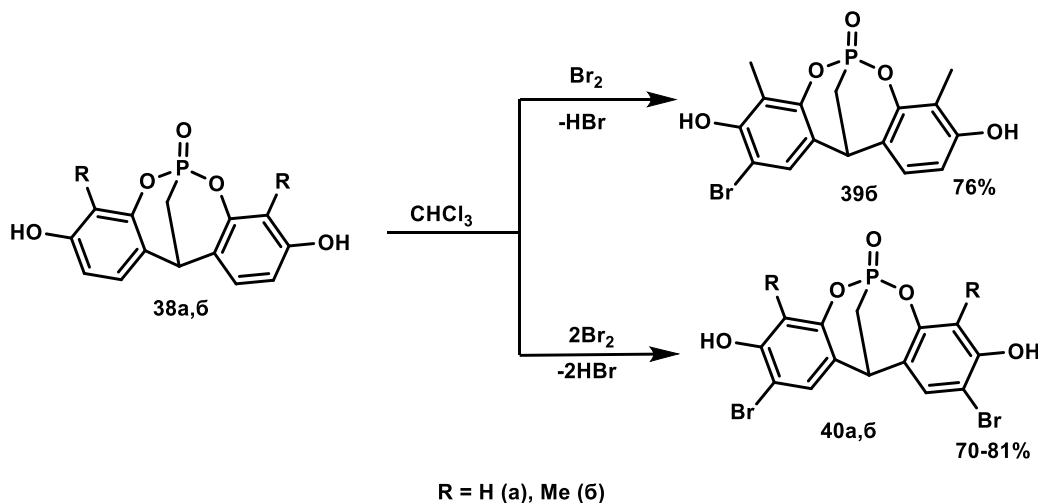


Рисунок 2.34 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) соединения **376**

Представлялось интересным исследовать возможность прямой функционализации каркасных структур. Поэтому мы провели реакции бромирования известных каркасных фосфонатов [130] под действием молекулярного брома в хлороформе. В зависимости от соотношения исходных реагентов были получены моно- (**396**) и дибромзамещенные (**40a** и **40б**) каркасные фосфонаты, которые могут служить удобными платформами для создания на их основе макроциклических соединений. Протекание реакции контролировали методами ЯМР  $^1\text{H}$ , масс-спектрометрии (MALDI-TOF) реакционной массы (осадка и раствора).

Введение в реакцию с каркасными фосфонатами **38a**, **38б** молекулярного брома в соотношении 1:1 приводит к образованию продуктов монобромирования. В индивидуальном виде нам удалось выделить только монобромзамещенный каркасный фосфонат **396** на основе 2-метилрезорцина. Исчерпывающее бромирование каркасных фосфонатов **38a** и **38б** при соотношении реагентов 4:1 позволяет ввести в молекулу два атома брома и получить соединения с высокими выходами (70 и 81% соответственно.) (схема 2.18)

Схема 2.18



Структура и состав фосфонатов **396**, **40a**, **40б** установлены на основании данных ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  фосфоната **40б** (рисунок 2.35) присутствует один сигнал с химическим сдвигом 13.9 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.35) наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде синглета при 2.11 м.д.; протоны метиленовой группы

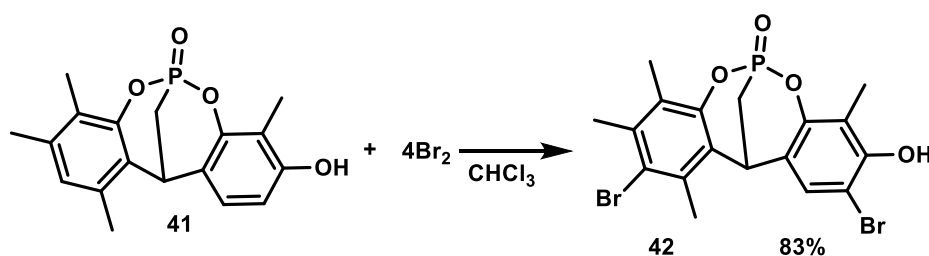
(H8) проявляются в виде дублета дублетов (2.66 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  3.47 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  12.68 Гц). Протон метиновой группы, связанной с атомом фосфора, в виде дублета триплетов (4.66 м.д.,  $^3J_{\text{HH}}$  7.45 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  35.99 Гц). Протоны ароматической системы (H1) наблюдаются в виде синглета при 7.62 м.д. Сигналы соотнесены на основе их мультиплетности и интегральной интенсивности.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  соединения **406** (рисунок 2.36) присутствуют сигналы атомов углерода C8 (19.7 м.д.,  $^1J_{\text{CP}}$  110.7 Гц), C9 (39.5 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц) C4 (117.1 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.5 Гц), C10 (121.6 м.д.,  $^3J_{\text{CP}}$  7.7 Гц), C5 (148.9 м.д.,  $^2J_{\text{CP}}$  7.2 Гц), которые испытывают спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора и наблюдаются в виде дублетов. В области сильных полей проявляется сигнал атомов углерода метильных групп в качестве синглета (10.4 м.д.). Синглет атомов углерода, связанных с атомом брома, имеет химический сдвиг 106.1 м.д. Синглет углеродов ароматических систем C1 имеет химический сдвиг 128.8 м.д. Атомы углерода, связанные с гидроксильной группой (C3), обладают химическим сдвигом 152.2 м.д.

В масс-спектре MALDI-TOF присутствуют пик молекулярного иона 498  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , соответствующий структуре фосфоната **406**.

Реакция несимметричного каркасного фосфоната **41** с молекулярным бромом протекает при соотношении реагентов 1:4 в среде хлороформа и приводит к образованию соединения **42** с выходом 83% (схема 2.19).

Схема 2.19



Полученный фосфонат **42** был охарактеризован при помощи методов ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

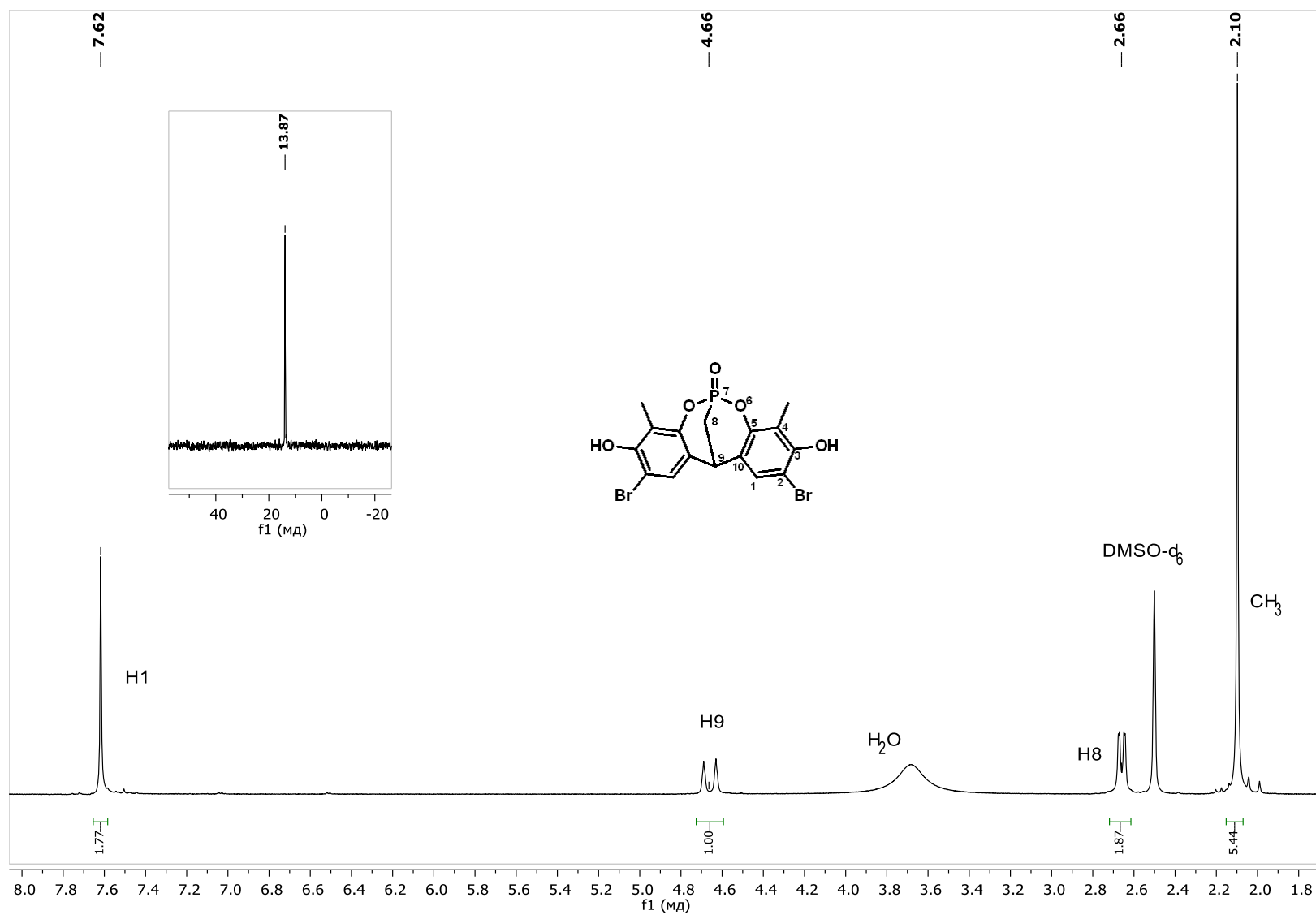


Рисунок 2.35 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **406**

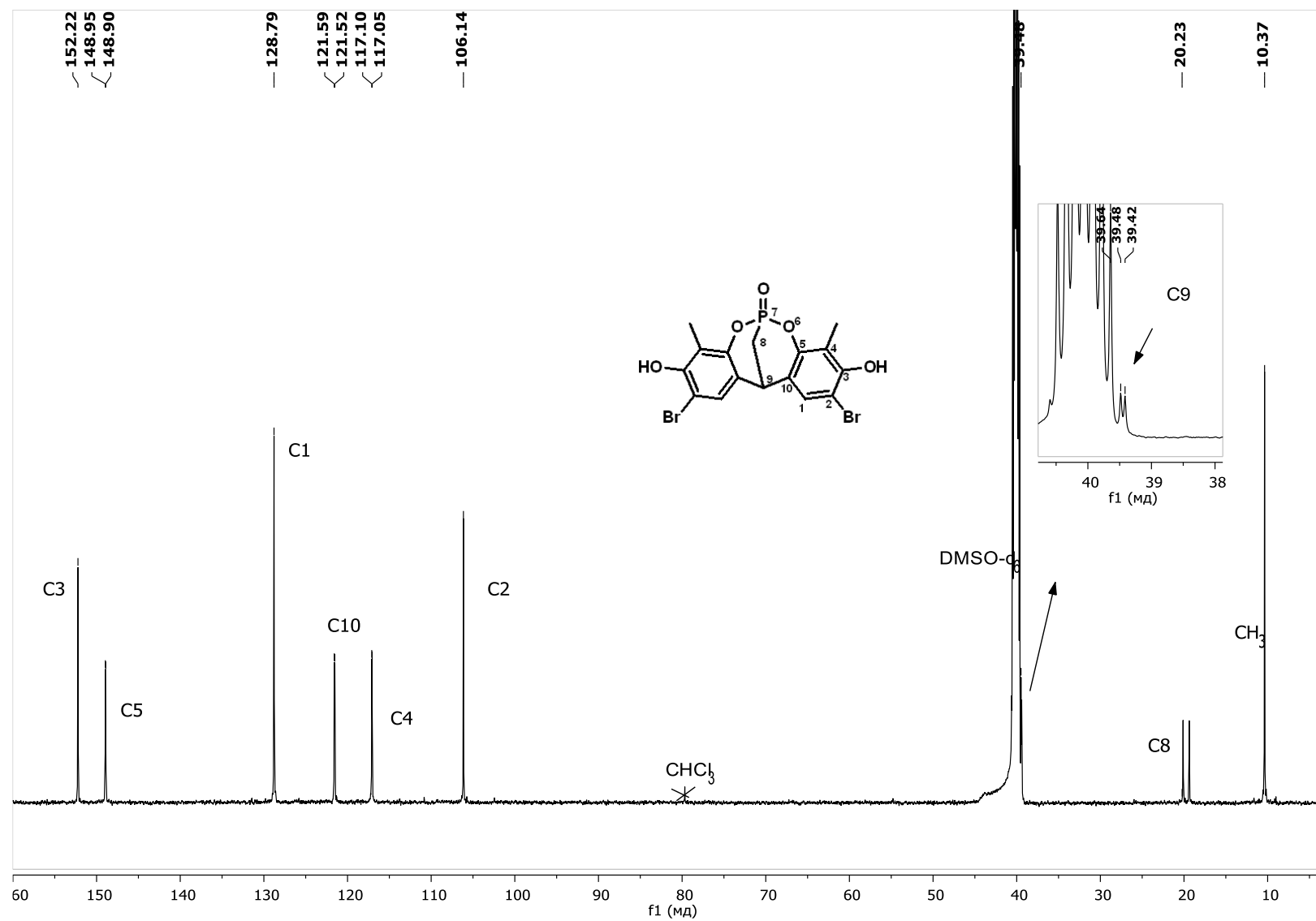
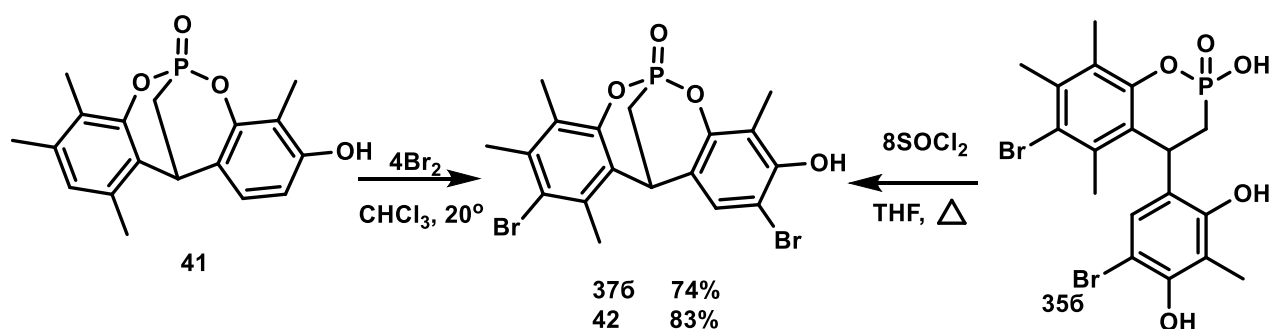


Рисунок 2.36 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$  (100.6 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) соединения **406**

Спектральные характеристики данного фосфоната **42** (химические сдвиги ядер атомов фосфора, углерода и протона, величина констант спин-спинового взаимодействия, характеристические полосы в ИК-спектре, пики ионов в масс-спектре ESI) полностью совпадают со значениями для соединения **376**. Следовательно, дибромзамещенный каркасный фосфонат асимметричного строения можно получить двумя способами: внутримолекулярной циклизацией бромированного фосфанофлавоноида **356** и прямым бромированием фосфоната **41** (схема 2.20).

Схема 2.20



\* \* \*

Таким образом, в результате проведенных исследований был получен ряд новых функциональнозамещенных фосфанофлавоноидов и каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного типа. Полученные фосфанофлавоноиды, содержащие в своем составе атомы галогенов, аминотильные фрагменты, алкильные заместители, могут обладать биологической активностью ввиду их близкой структурной аналогии с природными неофлаванами. В то же время функционализированные каркасные фосфонаты представляют интерес в качестве потенциальных прекурсоров для получения макроциклических и пинцерных структур, которые могут быть использованы в каталитических процессах различного типа

## 2.7 Изучение цитотоксичности полученных соединений

Полициклические соединения **10а-г**, **12** и **15** и основания Манниха **29** и **30б** были изучены на биологическую активность на культуре живых клеток (*in vitro*) [113]. Исследования проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Цитотоксичность по отношению к нормальным и раковым клеткам человека была исследована в концентрациях 1-100 ммоль. Соединения **13г**, **13д**, **30в**, **31** и **32** были исключены из-за их очень плохой растворимости в воде. В таблице 2.4 можно увидеть, что все исследуемые соединения показывают низкую цитотоксичность по отношению к линиям MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы человека). В тоже время, активность по отношению к опухолевым линиям M-HeLa (карцинома шейки матки человека) на уровне препарата сравнения (5-фторурацил). Также цитотоксичность по отношению к линиям HuTu 80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека) немного ниже или на уровне 5-фторурацила. Стоит отметить, что соединения **10а**, **29** и **30б** нетоксичны к здоровым клеткам (линии клеток печени человека).

**Таблица 2.4 – Цитотоксичность полученных соединений**

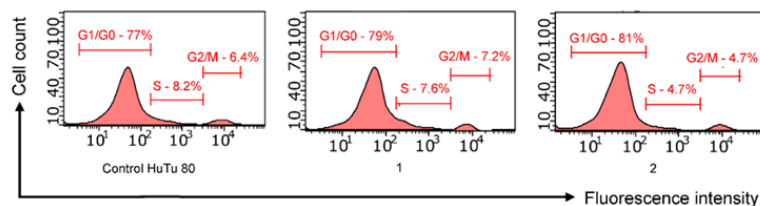
| Исследуемое соединение | Линии раковых клеток |     |                     |     |                      |     | Линии нормальных клеток  |
|------------------------|----------------------|-----|---------------------|-----|----------------------|-----|--------------------------|
|                        | <sup>a</sup> M-HeLa  |     | <sup>b</sup> MCF-7  |     | <sup>c</sup> HuTu 80 |     | <sup>d</sup> Chang liver |
|                        | IC <sub>50</sub> μM  | SI  | IC <sub>50</sub> μM | SI  | IC <sub>50</sub> μM  | SI  | IC <sub>50</sub> μM      |
| 10а                    | 52.6±4.1             | >15 | 82.3±7.5            | >10 | 25.1±1.9             | >32 | >800                     |
| 10б                    | 59.7±4.6             | 1   | >100                | -   | 53.4±4.2             | 1.2 | 62.0±5.5                 |
| 10в                    | >100                 | -   | 77.6±6.2            | -   | 100±8.4              | -   | >100                     |
| 10г                    | 60±5.4               | -   | 92.2±8.3            | -   | 82.6±7.6             | -   | 57.0±4.3                 |
| 12                     | >100                 | -   | >100                | -   | >100                 | -   | >100                     |
| 15                     | >100                 | -   | 74.8±5.8            | -   | 48.7±3.8             | >2  | >100                     |
| 29                     | 100±8.2              | 1.8 | >100                | -   | >100                 | -   | 177±14                   |
| 30б                    | 96.7±7.6             | >2  | >100                | -   | 88.2±7.1             | >2  | >200                     |
| 5-фторурацил           | 62.0±4.7             | 1.4 | 16.7±1.3            | 5   | 65.2±5.6             | 1.3 | 86.3±6.5                 |

<sup>a</sup>M-HeLa - эпителиоидная карцинома шейки матки; <sup>b</sup>MCF-7 - аденокарцинома молочной железы человека; <sup>c</sup>HuTu 80 - аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; <sup>d</sup>Chang liver - клетки печени человека. Результаты представлены, как средние значения ±SD; Эксперименты повторяли три раза; - невозможно рассчитать SI

Среди всех исследуемых соединений было выявлено соединение-лидер **10a**. Его цитотоксичность против HuTu 80 примерно в 2.6 раз превышает препарат сравнения, а по отношению к здоровым клеткам печени человека – более чем в 10 раз ниже. Индекс селективности (SI) выше 32. Для линий M-HeLa активность соединения **10a** немного выше 5 фторурацила ( $52.6 \pm 4.1$  против  $62.0 \pm 4.7$  соответственно), с индексом селективности более 15. А по отношению к MCF-7 цитотоксичность ниже препарата сравнения при достаточно высоком значении индекса селективности 10.

#### *Анализ клеточного цикла*

Механизм действия цитотоксических агентов часто бывает связан с нарушением прохождения клетками клеточного цикла, приводя к его остановке в определенной фазе и замедлению клеточной пролиферации. Анализ клеточного цикла путем количественного определения содержания ДНК в клетке методом проточной цитометрии позволяет оценить на какой фазе клеточный цикл был остановлен. Исследования проводили при помощи флуоресцентного красителя пропидия иодида, который связывается пропорционально количеству ДНК, присутствующей в клетке. Результаты представлены на рисунке 2.37 в виде гистограммы, показывающей количество клеток на каждой фазе клеточного цикла. Результаты анализа клеточного цикла после обработки соединением **10a** в концентрациях равных  $IC_{50}/2$  (12.5 мкМ) и  $IC_{50}$  (25 мкМ) в течение 24 часов на клеточной линии HuTu 80 продемонстрировали стабильную задержку клеток в фазе G1/G0. Видно, что количество клеток в фазе G1/G0 после обработки соединением **10a** в данных концентрациях увеличивается и составляет 79.0% и 81.0% соответственно, в то время как в контроле наблюдается 77.0% клеток. В то же время соотношение клеток в фазе S уменьшилось почти в два раза (8.2% и 4.7%). Данные результаты свидетельствуют о том, что использование соединения **10a** усиливает замедление фазы G0/G1 и сокращает фазу S клеточного цикла, что приводит к ингибированию жизнеспособности линий HuTu 80.

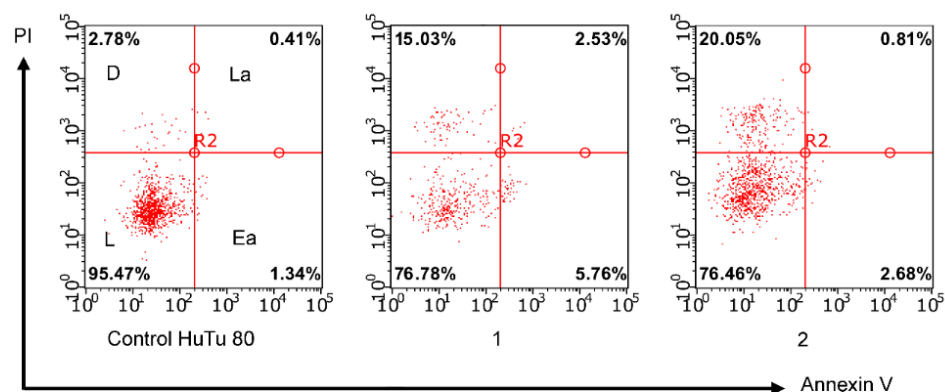


**Рисунок 2.37** – Влияние **10a** на клеточный цикл HuTu 80 (1 – **10a** в  $IC_{50}/2$  концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в  $IC_{50}$  концентрации (25 мкМ))



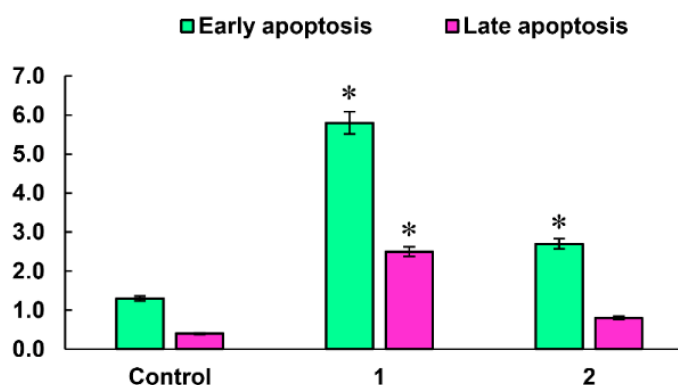
### Индукция апоптотических эффектов

Апоптоз является одним из наиболее важных механизмов, используемых для скрининга новых противораковых агентов. Способность соединения-лидера **10a** индуцировать апоптоз исследовали методом проточной цитометрии в концентрациях  $IC_{50}$  на клеточной линии HuTu 80 (рисунки 2.38 и 2.39).



**Рисунок 2.38** – Апоптотические эффекты **10a** относительно HuTu 80 (1 – **10a** в  $IC_{50}/2$  концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в  $IC_{50}$  концентрации (25 мкМ))

На рисунке 2.39 показано, что после 24-часовой инкубации тестируемое соединение начинает индуцировать апоптоз в клетках HuTu 80. При этом апоптотические эффекты преобладают при концентрации  $IC_{50}/2$  (12.5 мкМ) в стадии раннего апоптоза.



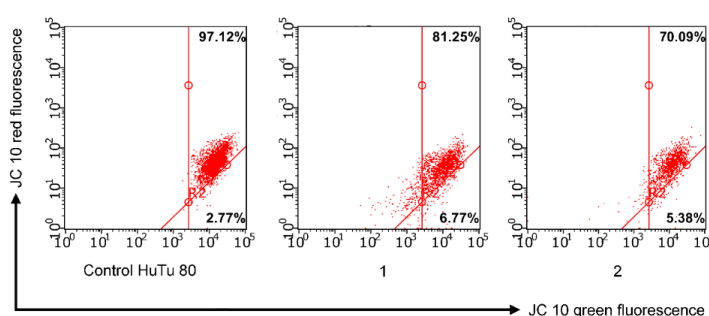
**Рисунок 2.39** – Гистограммы количества клеток (% от общего количества) в ранних и поздних стадиях апоптоза для контрольного соединения и исследуемого. 1 – **10a** в  $IC_{50}/2$  концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в  $IC_{50}$  концентрации (25 мкМ); величина измерения – среднее  $\pm$ SD; (\*)  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

### Митохондриальный мембранный потенциал

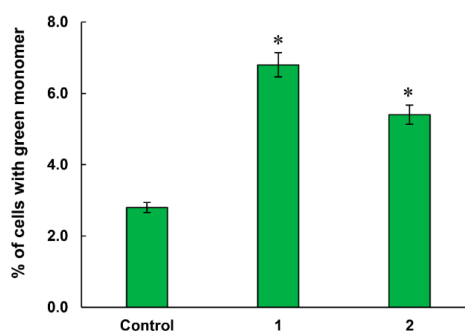
Возможность протекания апоптоза по митохондриальному пути оценивали с помощью проточной цитометрии с использованием флуоресцентного красителя JC-10 (в наборе Mitochondria Membrane Potential Kit). В нормальных клетках JC-10 накапливается в митохондриальном матриксе, где образует агрегаты с красной флуоресценцией. Однако в апоптотических клетках JC-10 диффундирует из митохондрий, превращается в мономерную форму и испускает зеленую флуоресценцию, которую регистрирует проточный цитометр.

После обработки соединением **10a** наблюдалось снижение митохондриального мембранного потенциала клеток HuTu 80. Из результатов, представленных на рисунках 2.40 и 2.41, видно, что интенсивность зеленой флуоресценции достоверно увеличивалась по сравнению с контролем.

Полученные результаты позволяют предположить, что механизм действия исследуемого соединения может быть связан с индукцией апоптоза, протекающего по внутреннему митохондриальному пути.

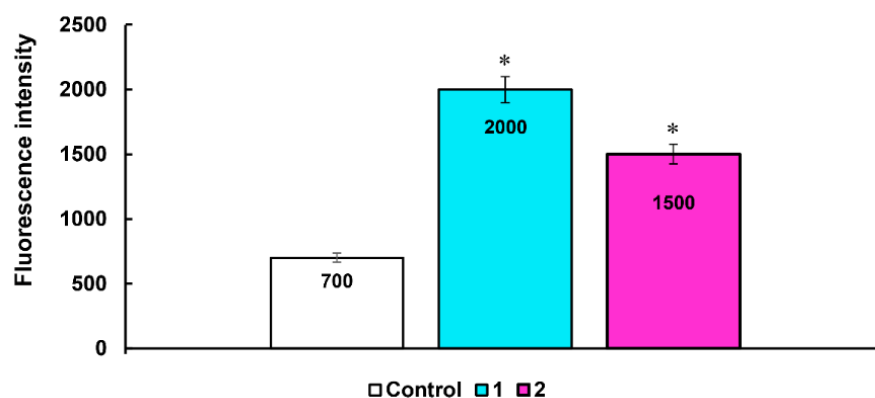


**Рисунок 2.40** – Проточная цитометрия **10a** относительно HuTu 80 (1 – **10a** в IC<sub>50</sub>/2 концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в IC<sub>50</sub> концентрации (25 мкМ))



**Рисунок 2.41** – Количественное определение процента клеток с зелеными мономерами. 1 – **10a** в IC<sub>50</sub>/2 концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в IC<sub>50</sub> концентрации (25 мкМ); величина измерения – среднее ±SD; (\*)  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

Увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) соединениями также характеризует развитие апоптоза по митохондриальному пути. Митохондрии являются потенциальным источником и мишенью АФК. АФК приводят к нарушению функций митохондрий и, как следствие, к необратимому повреждению клеток. В связи с этим было исследовано влияние тестируемого соединения в клетках HuTu 80 на продукцию АФК с использованием анализа проточной цитометрии и набора для проточной цитометрии CellROX® Deep Red. Данные, представленные на рисунке 2.42, показывают достоверное увеличение интенсивности флуоресценции CellROX® Deep Red. Это свидетельствует об увеличении продукции АФК в присутствии соединения **10a**. Следует отметить, что **10a** более активно генерирует АФК в клетках HuTu 80 при концентрации  $IC_{50}/2$ .



**Рисунок 2.42** – Увеличение продукции АФК соединением **10a**. 1 – **10a** в  $IC_{50}/2$  концентрации (12.5 мкМ); 2 – **10a** в  $IC_{50}$  концентрации (25 мкМ). (\*)  $p < 0.05$  по сравнению с контролем

\* \* \*

Таким образом, в ходе работы была выявлена противоопухолевая активность полученных соединений. Цитотоксичность соединения-лидера **10a** в ~2.6 раза превышает цитотоксичность референсного соединения 5-фторурацила. В то же время, его токсичность по отношению к здоровым клеткам намного ниже препарата сравнения, что свидетельствует о высоком значении коэффициента селективности ( $SI > 32$ ).

## ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1 Физико-химические методы исследования

**Спектры ЯМР** зарегистрированы на импульсных спектрометрах ЯМР высокого разрешения Bruker Avance-400 ( $^1\text{H}$ , 399.93 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 100.57 МГц;  $^{31}\text{P}$ , 161.90 МГц), Bruker Avance-500 ( $^1\text{H}$ , 500.13 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 125.76 МГц;  $^{31}\text{P}$ , 202.46 МГц) и Bruker Avance-600 ( $^1\text{H}$ , 600.13 МГц;  $^{13}\text{C}$ , 150.92 МГц;  $^{31}\text{P}$ , 242.94 МГц) в дейтерированных растворителях:  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Химические сдвиги сигналов ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) измерялись относительно остаточных сигналов растворителей  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{CDCl}_3$  шкала  $\delta$  относительно ТМС с использованием в качестве внутреннего стандарта сигналов остаточных протонов или ядер углерода ДМСО,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  или  $\text{CHCl}_3$ . Химический сдвиг сигнала фосфора ( $^{31}\text{P}$ ) измерялся относительно сигнала внешнего стандарта – 85% водный раствор  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Двумерные корреляционные эксперименты  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC оптимизированы на  $^1J_{\text{CH}}=165$  Гц,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC оптимизированы на  $^1J_{\text{CH}}=165$  Гц и  $^3J_{\text{CH}}=8$  Гц,  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  HMBC оптимизированы на  $J=8$  Гц.

**ИК спектры** зарегистрированы в таблетке KBr на приборах Bruker Tensor 27 и Vector 22 в диапазоне 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс- спектры** MALDI-TOF получены на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonics, Germany). Спектры были получены в режиме регистрации положительных ионов. Данные обрабатывались с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonics). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI-MS) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне  $m/z$  от 200 до 1000. Напряжение на капилляре 4500 В. Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия).

**Элементный анализ** соединений выполнен на высокотемпературном двухреакторном C,H,N-анализаторе фирмы «Carlo-Erba» марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Количественный анализ фосфора в полученных соединениях проводили пиролизом в токе кислорода.

**Температуры плавления** определены на приборе X4 Melting Point apparatus.

**Рентгеноструктурный анализ** соединений выполнен с использованием

оборудования Центра коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов Института общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SIR [131] и уточнены последовательно в изотропном и анизотропном приближениях по программе SHELXL-97 [132]. Расчеты проведены с помощью программ WinGX [133] и APEX2 [134]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий выполнен с использованием программы PLATON [135].

**Квантово-химические расчеты** проводились в рамках теории функционала плотности DFT с применением гибридного функционала B3LYP [136-137] в сочетании со стандартным базисным набором 6-31+G\* [138-140] в пакете Gaussian16 [141]. Оптимизация геометрии проводилась без ограничений симметрии. Поскольку известно, что используемый функционал и базисный набор имеют ограничения [142], полные энергии были уточнены с использованием функционала PW6B95D [143] и базисного набора def2-TZVPD [144]. Кроме того, для улучшения энергетических параметров исследуемой реакции в качестве модели сольватации использовалась модель поляризуемого континуума CPCM (в качестве растворителя рассматривался применяемый экспериментально этанол).

Расчет и анализ нормальных колебаний подтвердил соответствие оптимизированных структур энергетическим минимумам на поверхностях потенциальной энергии. Переходные состояния подтверждались наличием одного отрицательного собственного значения в матрице вторых производных Гессе. Кроме того, для подтверждения того, что переходное состояние действительно связывает участвующие в реакции соединения, была прослежена внутренняя координата реакции (IRC). Энергетическая диаграмма была построена с помощью программы Energy Diagram Plotter (CDXML) [145].

### 3.2 Используемые вещества и материалы

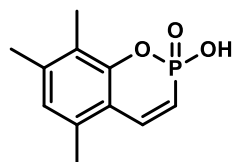
Используемые растворители очищали и обезвоживали в соответствии с известными методиками [146]. В ходе проведения экспериментов были использованы коммерчески доступные реактивы (пятихлористый фосфор, трифторуксусная кислота,

резорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, 2,3,5-триметилфенол, 4,6-дихлоррезорцин, 3-метоксифенол,  $\beta$ -нафтол, 4-гидроксикумарин, саркозин, нингидрин, L-пролин, морфолин, пиперидин, диэтиламин, 4-хлорбензальдегид) фирм Acros organics, Aldrich Sigma и Alfa Aesar.

Исходный 2-этоксивинилдихлорфосфонат синтезировали по известной методике реакцией пятихлористого фосфора с винилэтиловым эфиром и ацетоном [147].

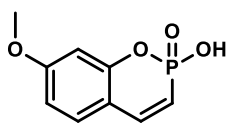
### 3.3 Экспериментальная часть к главе 2

#### 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[e][1,2]оксафосфинин-2-оксид 5a



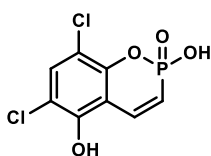
Выход 1.0 г (85%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=206-208^{\circ}\text{C}$   
Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [62].

#### 2-гидрокси-7-метоксибензо[e][1,2]оксафосфинино-2-оксид 5б



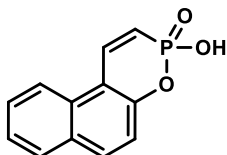
Выход 0.83 г (75%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=158-159^{\circ}\text{C}$   
Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [63].

#### 6,8-дихлор-2,5-дигидроксибензо[e][1,2]оксафосфинин-2-оксид 5в



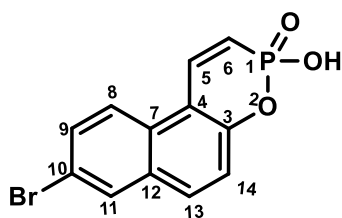
Выход 0.42 г (35%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=239-241^{\circ}\text{C}$  Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [111].

#### 2-гидроксиафто[2,1-e][1,2]оксафосфинин-2-оксид 5г



Выход 0.53 г (28%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=230^{\circ}\text{C}$  Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [112].

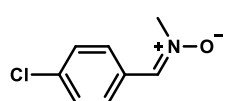
#### 8-бром-2-гидроксиафто[2,1-e][1,2]оксафосфинин-2-оксид 5д



К смеси 2.35 г (0.011 моль) 6-бромнафтален-2-ола и 0.4 мл трифторуксусной кислоты в 30 мл кипящего толуола прикапывали 1 г (0.0053 моль) 2-этоксивинилдихлорфосфоната в 5 мл толуола. Реакционную смесь кипятили 5 часов. Выпавший осадок отфильтровали на шотте, промыли толуолом и высушили до постоянной массы. Выход 1.14 г (70%), белый порошок,  $T_{пл}=298-300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1003 (C-Br),

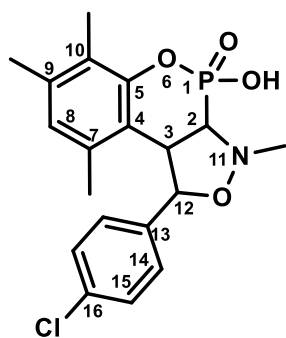
1213 (P=O), 1592 (C=C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.9 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.) 4.5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д., *J*/Гц): 6.64 (дд, 1H, PCH,  $^2J_{\text{PH}}$  19.73 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  12.98 Гц); 7.45 (д, 1H, CH<sub>аром</sub>,  $^3J_{\text{HH}}$  8.91 Гц); 7.89 (д, 1H, CH<sub>аром</sub>,  $^3J_{\text{PH}}$  10.19 Гц); 8.01 (д, 1H, CH<sub>аром</sub>,  $^3J_{\text{HH}}$  9.15 Гц); 8.22 (д, 0.5H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  13.33 Гц); 8.27 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 8.33 (д, 0.5H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  12.82 Гц); 8.34 (д, 1H, CH<sub>аром</sub>,  $^3J_{\text{HH}}$  8.96 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. д., *J*/Гц): 114.8 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  18.9 Гц, C<sup>4</sup>); 117.1 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  167.5 Гц, C<sup>6</sup>); 118.7 (с, C<sup>10</sup>); 121.0 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  6.6 Гц, C<sup>14</sup>); 125.1 (с, C<sup>11</sup>); 129.3 (с, C<sup>7</sup>); 130.91 (с, C<sup>13</sup>); 130.91 (с, C<sup>8</sup>); 131.3(с, C<sup>9</sup>); 131.5 (с, C<sup>12</sup>); 137.1 (с, C<sup>5</sup>); 150.9 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  9.2 Гц, C<sup>3</sup>). Найдено (%): C, 46.25; H, 2.61; P, 9.89. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrO<sub>3</sub>P. Вычислено (%): C, 46.33; H, 2.59; P, 9.96. Масс-спектр (MALDI-TOF, *m/z*) 311 [M+H]<sup>+</sup>.

**(E)-N-(4-хлорбензилиден)-метанамин оксид 6**



К раствору 1 г (0.007 моль) 4-хлорбензальдегида в 10 мл этанола добавляли 0.9 г (0.011 моль) солянокислого гидроксиметиламина и 1.2 г ацетата натрия. Реакционную массу перемешивали 8 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок хлорида натрия промыли этиловым спиртом и отфильтровали. Фильтрат упарили на водоструйном насосе. Образовавшийся белый творожистый осадок высушили в вакуумном шкафу до постоянной массы. Выход 1 г (84%). Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [148].

**1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-3,6,7,9-тетраметил-1,3,3а,9b-тетрагидро-бензо[5,6]-[1,2]оксафосфинино[3,4-с]изоксазол 4-оксид 7**



0,4 г (0.0018 моль) фосфинина **4a** и 0.37 г (0.0022 моль) нитрона кипятили в толуоле 24 часа. Отфильтровали непрореагировавший осадок. Фильтрат сконцентрировали в вакууме водоструйного насоса. Полученное соединение очистили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в смеси этанол и бензол (1 : 2 соответственно). Выход 0.085 г (12%), серый порошок, *T*<sub>пл</sub>>300°C.

ИК-спектр (KBr, *v*/см<sup>-1</sup>): 1089 (C-Cl), 1213 (P=O), 1588 (C=C<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (242.9 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.) 19.0. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500.0 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.04 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.77 (м, 1H, CH), 3.78 (м, 1H, CH), 5.40 (м, 1H, CH), 6.64 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>), 7.37 (д,  $^2J_{\text{HH}}$  8.9 Гц, 1H, CH<sub>аром</sub>), 7.56 (д,  $^2J_{\text{HH}}$  8.9 Гц, 1H, CH<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 126 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 11.6 (с, C<sup>10'</sup>); 18.5 (с, C<sup>7</sup>); 19.5 (с, C<sup>9</sup>); 42.4 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  7.2 Гц, C<sup>11</sup>); 50.4 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  132.2 Гц, C<sup>2</sup>);

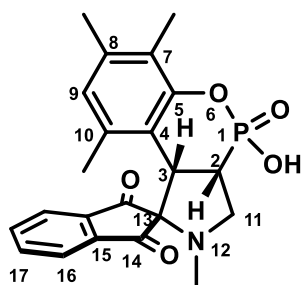
75.0 (д,  $^3J_{CP}$  3.3 Гц, C<sup>12</sup>); 75.5 (д,  $^2J_{CP}$  8.6 Гц, C<sup>3</sup>); 120.1 (д,  $^3J_{CP}$  12.4 Гц, C<sup>4</sup>); 123.8 (с, C<sup>10</sup>); 124.8 (с, C<sup>8</sup>); 127.9 (с, C<sup>15</sup>); 130.4 (с, C<sup>14</sup>); 131.7 (с, C<sup>16</sup>); 134.8 (с, C<sup>7</sup>); 137.0 (с, C<sup>9</sup>); 139.1 (с, C<sup>13</sup>); 152.8 (с, C<sup>5</sup>). Найдено (%): С, 57.67; Н, 5.58; N, 3.38; Р 7.63. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NClO<sub>4</sub>P. Вычислено (%): С, 57.95; Н, 5.38; N, 3.56; Р 7.87. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z) 394 [M+H]<sup>+</sup> [149].

### Общий метод синтеза соединений 10а-г

0.0018 моль фосфина 5а-г 0.0018 моль нингидрина и 0.0036 моль саркозина растворили при нагревании в 5 мл этанола. Реакционную массу кипятили 12-20 часов. Контроль полноты протекания реакции осуществляли при помощи ЯМР-спектроскопии <sup>31</sup>P. Продукт реакции очистили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали бензол (10а-г), этанол (10а-г), хлористый метилен (10в, 10г), этилацетат (10в).

#### (3a*S*,4*R*,9*bS*)-4-гидрокси-2,6,7,9-тетраметил-2,3,3a,9b-тетрагидроспиро-

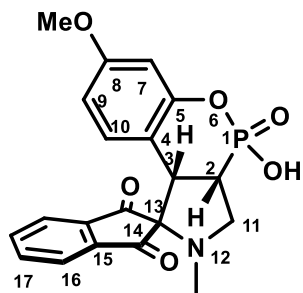
#### [бензо[5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-с]пирроло-1,2'-инден]-1',3'-дион 4-оксид 10а



Выход 0.25 г (53%), жёлтый порошок, T<sub>пл.</sub> > 300°C. ИК (KBr, ν/cm<sup>-1</sup>): 1080 (C-O), 1232 (P=O), 1460 (CH<sub>2</sub>), 1596 (C=C<sub>Ar</sub>), 1705 (C=O), 1744 (C=O). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (242.9 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м.д.) 22.7. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 1.64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.94 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.04 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.31 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.58 (с, 1H, NH); 3.03-3.13 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3.53-3.60 (м, 1H, CH); 3.85-3.95 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 4.41 (дд, 1H, PCH,  $^3J_{HH}$  11.74 Гц,  $^2J_{PH}$  17.08 Гц); 6.19 (с, 1H, CH); 7.36 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  7.71 Гц); 7.73 (т, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  7.56 Гц); 7.85 (т, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  7.55 Гц); 7.98 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  7.69 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150.9 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 11.0 (с, CH<sub>3</sub>); 18.8 (с, CH<sub>3</sub>); 35.7 (д,  $^1J_{PC}$  129.4 Гц, C<sup>2</sup>); 35.3 (с, NCH<sub>3</sub>) 49.0 (д,  $^2J_{PC}$  10.6 Гц, C<sup>3</sup>); 56.8 (с, C<sup>11</sup>); 80.1 (с, C<sup>13</sup>); 118.4 (д,  $^3J_{PC}$  14.1 Гц, C<sup>4</sup>); 122.3 (с, C<sub>аром.</sub>); 123.4 (с, C<sub>аром.</sub>); 125.7 (с,  $^3J_{PC}$  3.7 Гц, C<sup>7</sup>); 126.6 (с, C<sup>9</sup>); 134.0 (с, C<sup>8</sup>); 137.1 (с, C<sub>аром.</sub>); 138.0 (с, C<sub>аром.</sub>); 138.4 (с, C<sup>10</sup>); 141.2 (с, C<sup>15</sup>); 141.4 (с, C<sup>15'</sup>); 151.1 (д,  $^2J_{PC}$  6.3 Гц, C<sup>5</sup>); 201.0 (с, C<sup>14</sup>); 201.9 (с, C<sup>14'</sup>). Найдено (%): С, 64.23; Н, 5.39; N, 3.19; Р, 7.43. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P. Вычислено (%): С, 63.92; Н, 5.19; N, 3.39; Р, 7.49. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z) 434 [M+Na]<sup>+</sup> [150].

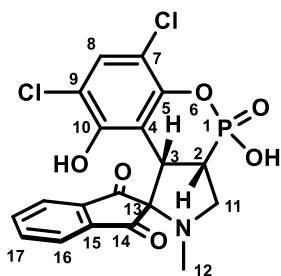


**(3a*S*,4*R*,9*bS*)-4-гидрокси-7-метокси-2-метил-2,3,3*a*,9*b*-тетрагидроспиро-  
[бензо[5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-с]пиррол-1,2'-инден]-1',3'-дион 4-оксид 10б**



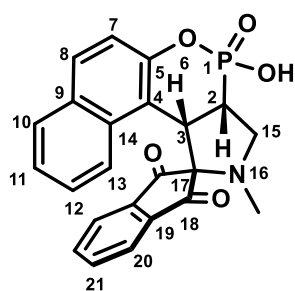
Выход 0.36 г (47%), оранжевый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1081 (C-O), 1162 (O-CH<sub>3</sub>), 1229 (P=O), 1504 (CH<sub>2</sub>), 1618 (C=C<sub>Ar</sub>), 1705 (C=O), 1742 (C=O). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (242.9 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ) 21.3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.25 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.10 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3.43 (м, 1H, CH); 3.62 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.70-3.80 (м, 1H, CH<sub>2</sub>) 4.12 (дд, 1H, PCH,  $^3J_{\text{HH}}$  13.03 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  15.23 Гц); 6.06 (дд, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  8.51 Гц,  $^4J_{\text{HH}}$  2.6 Гц); 6.23 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  8.43 Гц); 6.49 (д, 1H, CH,  $^4J_{\text{HH}}$  2.6 Гц); 7.42 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.54 Гц); 7.82 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.15 Гц); 7.92 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.49 Гц); 8.02 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.57 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 35.7 (с, C<sup>12'</sup>); 35.8 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  136.4 Гц, C<sup>2</sup>); 52.0 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  4.4 Гц, C<sup>3</sup>); 56.0 (с, C<sup>18</sup>); 57.3 (с, C<sup>11</sup>); 80.8 (с, C<sup>13</sup>); 106.2 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  4.3 Гц, C<sup>7</sup>); 109.8 (с, C<sup>9</sup>); 115.2 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  16.1 Гц, C<sup>4</sup>); 122.8 (с, C<sub>аром.</sub>); 124.1 (с, C<sub>аром.</sub>); 130.8 (с, C<sup>10</sup>); 137.7 (с, C<sub>аром.</sub>); 138.4 (с, C<sub>аром.</sub>); 142.1 (с, C<sup>15</sup>); 153.7 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  5.9 Гц, C<sup>5</sup>); 160.2 (с, C<sup>8</sup>); 202.7 (с, C<sup>14</sup>); 203.5 (с, C<sup>14'</sup>). Найдено (%): C, 60.23; H, 4.39; N, 3.27; P, 7.52. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>P. Вычислено (%): C, 60.15; H, 4.54; N, 3.51; P, 7.76. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 400 [M+H]<sup>+</sup> [150].

**(3a*S*,4*R*,9*bS*)-6,8-дихлоро-4,9-дигидрокси-2-метил-2,3,3*a*,9*b*-тетрагидроспиро-  
[бензо[5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-с]пиррол-1,2'-инден]-1',3'-дион 4-оксид 10в**



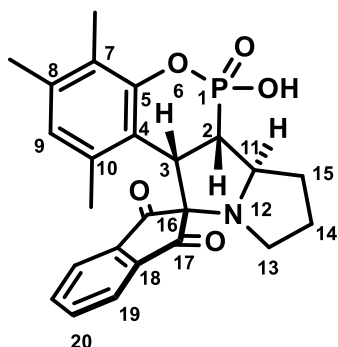
Выход 0.17 г (25%), жёлтый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1078 (C-Cl), 1229 (P=O), 1456 (CH<sub>2</sub>), 1591 (C=C<sub>Ar</sub>), 1703 (C=O), 1736 (C=O). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.9 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.) 21.2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.06 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3.39 (м, 1H, CH); 3.69 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 4.40 (м, 1H, PCH); 7.25 (с, 1H, CH); 7.54 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.86 Гц); 7.85 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.18 Гц); 7.93 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.76 Гц); 8.01 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.48 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 34.3 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  129.2 Гц, C<sup>2</sup>); 35.1 (с, NCH<sub>3</sub>); 46.5 (с, C<sup>3</sup>); 56.9 (с, C<sup>11</sup>); 78.6 (с, C<sup>13</sup>); 114.6 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  15.2 Гц, C<sup>4</sup>); 115.5 (с, C<sup>9</sup>); 122.2 (с, C<sub>аром.</sub>); 123.4 (с, C<sub>аром.</sub>); 128.9 (с, C<sup>8</sup>); 137.4 (с, C<sup>17</sup>); 139.9 (с, C<sup>10</sup>); 142.4 (с, C<sup>15</sup>); 148.0 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  4.9 Гц, C<sup>5</sup>); 148.6 (с, C<sup>7</sup>); 202.2 (с, C<sup>14</sup>); 203.1 (с, C<sup>14'</sup>). Найдено (%): C, 50.23; H, 3.39; N, 3.17; P, 6.41. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P. Вычислено (%): C, 50.24; H, 3.11; Cl, 15.61; N, 3.08; P, 6.82. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 494 [M+K]<sup>+</sup> [150].

**(3a'S,11'R,11a'S)-11'-гидрокси-2'-метил-1',2',3a',11a'-тетрагидроспиро[инден-2,3'-нафто[2',1':5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-с]пиррол]-1,3-дион 11'-оксид 10g**



Выход 0.25 г (34.7%), жёлтый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1078 (C-Cl), 1229 (P=O), 1456 ( $\text{CH}_2$ ), 1591 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1703 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1736 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.9 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.) 23.6. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ) 2.25 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3.23-3.33 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3.51-3.58 (м, 1H, CH); 3.84-3.96 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4.97 (дд, 1H,  $\text{PCH}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  11.87 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  16.02 Гц); 7.04-7.09 (м, 2H, CH); 7.13 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.56 Гц); 7.19 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.84 Гц); 7.40 (т, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.62 Гц); 7.42-7.52 (м, 3H, CH); 7.59 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  8.87 Гц); 7.64 (д, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.73 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 35.0 (с,  $\text{NCH}_3$ ); 35.6 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  136.9 Гц,  $\text{C}^2$ ); 47.7 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  4.35 Гц,  $\text{C}^3$ ); 56.7 (с,  $\text{C}^{15}$ ); 80.6 (с,  $\text{C}^{17}$ ); 116.4 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  15.5 Гц,  $\text{C}^4$ ); 120.5 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  10.1 Гц,  $\text{C}^7$ ); 122.9 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123.3 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 124.7 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 127.1 (с,  $\text{C}^{14}$ ); 128.6 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 130.1 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 130.5 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 131.5 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 136.4 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 137.2 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 140.2 (с,  $\text{C}^{19}$ ); 141.7 (с,  $\text{C}^{19'}$ ); 151.2 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  6.1 Гц,  $\text{C}^5$ ); 202.2 (с,  $\text{C}^{18}$ ); 203.0 (с,  $\text{C}^{18'}$ ). Найдено (%): C, 65.65; H, 4.31; N, 3.21; P, 7.40.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 65.87; H, 4.33; N, 3.34; P, 7.39. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 442  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  [151].

**(6S,6aS,6bR,11aS)-6-гидрокси-1,3,4-триметил-6a,6b,7,8,9,11a-гексагидроспиро[бензо[5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-a]пирролизин-11,2'-инден]-1',3'-дион 6-оксид 12**



0.4 г фосфинина **5a** (0.0018 моль) растворили при нагревании в 5 мл этанола. При достижении температуры реакционной смеси  $75-78^{\circ}\text{C}$  добавили 0.32 г (0.0018 моль) нингидрина и 0.41 г (0.0036 моль) L-пролина. Кипятили 45 минут. По мере остывания, из реакционной смеси выпадает белый осадок, который отфильтровали и промыли дистиллированной водой. Фильтрат упарили и получили чистый продукт. Выход 0.28 г (35%), белый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1252 (P=O), 1460 ( $\text{CH}_2$ ), 1591 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1751 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.9 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.) 19.0. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.81 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.97 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.00 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.10-2.29 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.44-2.57 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.87-3.00 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3.72-3.80 (м, 1H, CH); 4.23-4.32 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4.95 (дд, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  11.50 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  18.93 Гц);

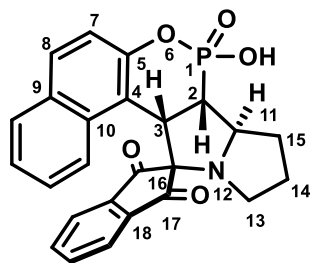
5.51 (м, 1H, PCH<sub>2</sub>); 6.26 (с, 1H, CH); 7.52 (д, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.61 Гц); 7.81 (тд, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.35 Гц); 7.87 (тд, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.58 Гц); 8.01 (д, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.65 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100.6 МГц, D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 10.7 (с, CH<sub>3</sub>); 18.4 (с, CH<sub>3</sub>); 18.7 (с, CH<sub>3</sub>); 23.5 (с, CH<sub>2</sub>); 29.5 (с, CH<sub>2</sub>); 41.5 (д, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 135.1 Гц, C<sup>2</sup>); 47.1 (д, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 5.2 Гц, C<sup>3</sup>); 50.4 (с, C<sup>13</sup>); 72.0 (с, C<sup>11</sup>); 77.1 (с, C<sup>16</sup>); 115.6 (д, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 14.2 Гц, C<sup>4</sup>); 122.9 (с, C<sub>аром.</sub>); 123.9 (с, C<sub>аром.</sub>); 125.9 (д, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 3.3, C<sup>7</sup>); 127.3 (с, C<sup>9</sup>); 134.3 (с, C<sup>10</sup>); 137.3 (с, C<sub>аром.</sub>); 138.1 (с, C<sub>аром.</sub>); 139.5 (с, C<sup>18</sup>); 139.9 (с, C<sup>18'</sup>); 141.0 (с, C<sup>8</sup>); 150.5 (д, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.8 Гц, C<sup>5</sup>); 192.9 (с, C<sup>17</sup>); 193.8 (с, C<sup>17'</sup>). Найдено (%): С, 65.65; Н, 5.31; N, 3.11; Р, 7.00. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P. Вычислено (%): С, 65.90; Н, 5.53; N, 3.20; Р, 7.08. Масс-спектр (MALDI-TOF, m/z) 460 [M+Na]<sup>+</sup> [152].

### Общий метод синтеза соединений 13г и 13д

0.0017 моль фосфинина **5г**, д растворили при нагревании в 5 мл этанола. При достижении температуры реакционной смеси 75-78°C добавили 0.0017 моль нингидрина и 0.0034 моль L-пролина и кипятили 1 час. После остывания из реакционной смеси выпадает осадок, который отфильтровали и высушили до постоянной массы.

#### (8'S,8a'S,8b'R,13a'S)-8'-гидрокси-8a',8b',9',10',11',13a'-гексагидроспиро[инден-2,13'-нафто[2',1':5,6][1,2]оксафосфинино[4,3-a]пирролизин]-1,3-дион 8'-оксид **13г**

Выход 0.44 г (58%), жёлтый порошок, T<sub>пл.</sub> > 300°C. ИК-спектр (KBr, ν/см<sup>-1</sup>): 1223 (P=O),



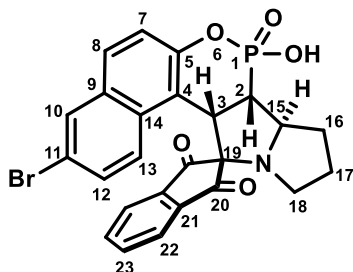
1465 (CH<sub>2</sub>), 1594 (C=C<sub>Ar</sub>), 1715 (C=O), 1753 (C=O). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161.9 МГц, CF<sub>3</sub>COOD, δ, м.д.) 18.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (399.93 МГц, CF<sub>3</sub>COOD, δ, м. д., J/Гц): 2.29-2.41 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.50-2.62 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.65-2.73 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.87-2.96 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3.82-3.92 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 3.98-4.09 (м, 1H, CH<sub>2</sub>); 4.25-4.35 (м, 1H, CH);

4.39-4.45 (м, 1H, CH); 5.06-5.18 (м, 1H, PCH); 7.39 (д, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.94 Гц); 7.71-7.82 (м, 2H, CH); 7.86-7.95 (м, 2H, CH); 8.05 (д, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.97 Гц); 8.11-8.18 (м, 2H, CH); 8.47 (д, 1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.31 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100.6 МГц, CF<sub>3</sub>COOD, δ, м. д., J/Гц): 23.2 (с, CH<sub>2</sub>); 25.4 (с, CH<sub>2</sub>); 37.2 (д, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 140.9 Гц, C<sup>2</sup>); 51.0 (с, NCH<sub>2</sub>); 68.5 (д, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 4.5 Гц, C<sup>3</sup>); 72.3 (с, C<sup>16</sup>); 77.4 (д, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 11.9 Гц, C<sup>11</sup>); 105.6 (д, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 11.0 Гц, C<sup>4</sup>); 115.7 (д, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 5.7 Гц, C<sup>7</sup>); 121.0 (с, C<sub>аром.</sub>); 121.9 (с, C<sub>аром.</sub>); 122.1 (с, C<sub>аром.</sub>); 122.2 (с, C<sup>9</sup>); 123.0 (с, C<sub>аром.</sub>); 123.8 (с, C<sup>10</sup>); 126.1 (с, C<sub>аром.</sub>); 126.6 (с, C<sub>аром.</sub>); 126.9 (с, C<sub>аром.</sub>); 127.4 (с, C<sub>аром.</sub>); 127.9 (с, C<sub>аром.</sub>); 134.2 (с, C<sub>аром.</sub>); 143.8 (д, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> 6.8 Гц, C<sup>5</sup>); 147.2 (с, C<sup>18</sup>); 192.6 (с, C<sup>17</sup>). Найдено (%): С, 67.65; Н, 4.31;

N, 3.01; P, 6.85.  $C_{25}H_{20}NO_5P$ . Вычислено (%): C, 67.41; H, 4.53; N, 3.14; P, 6.95. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ) 446  $[M+H]^+$  [152].

**(8'S,8a'S,8b'R,13a'S)-4'-бром-8'-гидрокси-8a',8b',9',10',11',13a'-**

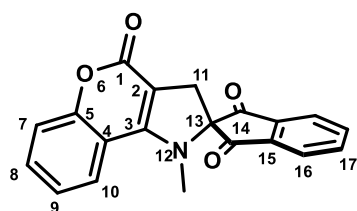
**гексагидроспиро[инден-2,13'-нафто[2',1':5,6][1,2]оксафосфинино[3,4-а]пирролизин]-1,3-дион 8'-оксид 13д**



Выход 0.23 г (50%), серый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ C$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1085 (C-Br), 1251 (P=O), 1500 ( $CH_2$ ), 1588 ( $C=C_{Ar}$ ), 1713 (C=O), 1755 (C=O). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  (161.9 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 20.1. Спектр ЯМР  $^1H$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.73-1.84 (м, 1H,  $CH_2$ ); 1.87-1.94 (м, 1H,  $CH_2$ ); 2.05-2.16 (м, 2H,  $CH_2$ ); 2.87-2.97 (м, 2H,  $CH_2$ ); 3.47-3.55 (м, 1H, CH); 4.75-4.83 (м, 1H, CH); 5.19-5.26 (м, 1H, PCH); 7.09 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  8.85 Гц); 7.30-7.36 (м, 2H, CH); 7.43 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  9.26 Гц); 7.62 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  8.92 Гц); 7.66 (тд, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  6.55 Гц); 7.71 (тд, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  8.61 Гц); 7.78 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  7.58 Гц); 7.89 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  2.1 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  (100.6 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 24.1 (с,  $CH_2$ ); 29.0 (с,  $CH_2$ ); 41.4 (д,  $^1J_{PC}$  131.9 Гц,  $C^2$ ); 45.4 (с,  $C^3$ ); 48.7 (с,  $C^{18}$ ); 69.9 (с,  $C^{15}$ ); 77.7 (с,  $C^{19}$ ); 117.2 (д,  $^3J_{PC}$  14.9 Гц,  $C^4$ ); 117.7 (с,  $C^{11}$ ); 119.7 (с,  $C_{аром.}$ ); 122.5 (д,  $^4J_{PC}$  3.0 Гц,  $C^8$ ); 122.9 (с,  $C_{аром.}$ ); 123.7 (с,  $C_{аром.}$ ); 125.4 (с,  $C^9$ ); 129.3 (с,  $C_{аром.}$ ); 129.6 (с,  $C_{аром.}$ ); 130.2 (с,  $C_{аром.}$ ); 130.7 (с,  $C^{14}$ ); 131.5 (с,  $C_{аром.}$ ); 136.4 (с,  $C_{аром.}$ ); 137.4 (с,  $C_{аром.}$ ); 140.1 (с,  $C^{21}$ ); 141.5 (с,  $C^{21'}$ ); 152.2 (д,  $^2J_{PC}$  6.3 Гц,  $C^5$ ); 195.2 (с, C=O); 197.3 (с, C=O). Найдено (%): C, 57.25; H, 3.61; N, 2.61; P, 5.85.  $C_{25}H_{19}NBrO_5P$ . Вычислено (%): C, 57.27; H, 3.65; N, 2.67; P, 5.91. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ) 520  $[M-H]$  [152].

**1-метил-1,3-дигидро-4H-спиро[хромено[4,3-b]пиррол-2,2'-инден]-1',3',4-трион 15**



0.5 г 4-гидроксикумарина (0.0030 моль), 0.55 г нингидрина (0.0030 моль) и 0.55 г саркозина (0.0060 моль) кипятили в 5 мл этанола 10 часов. Контроль полноты протекания реакции осуществляли при помощи ИК-, ЯМР-спектроскопии  $^1H$  и

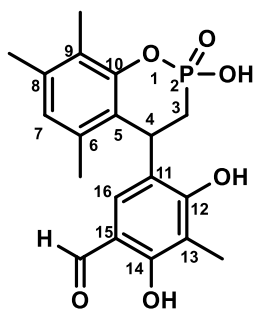
тонкослойной хроматографии. Соединение **17** очистили колоночной хроматографией (хлористый метилен : этилацетат). Выход 0.25г (25%), оранжевый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ C$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1511 ( $CH_2$ ), 1594 ( $C=C_{Ar}$ ), 1614 (C=C), 1707 (C=O), 1750 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (399.93 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 3.25 (с, 3H,  $NCH_3$ ); 3.28 (с, 2H,  $CH_2$ ); 7.27 (м, 1H, CH); 7.44 (д, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  8.04 Гц); 7.57 (т, 1H, CH,  $^3J_{HH}$  8.12 Гц); 7.99 (д, 1H,

CH,  $^3J_{\text{HH}}$  8.11 Гц); 7.97-8.04 (м, 2H, CH); 8.10-8.15 (м, 2H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 35.0 (с,  $\text{CH}^3$ ); 36.2 (с,  $\text{C}^{11}$ ); 78.0 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 96.0 (с,  $\text{C}^2$ ); 113.2 (с,  $\text{C}^4$ ); 118.4 (с,  $\text{C}^7$ ); 123.1 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 123.4 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 124.6 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 132.0 (с,  $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 137.1 (с,  $\text{C}^{17}$  и  $\text{C}^{17'}$ ); 141.1 (с,  $\text{C}^{15}$  и  $\text{C}^{15'}$ ); 156.0 (с,  $\text{C}^3$ ); 158.1 (с,  $\text{C}^5$ ); 159.3 (с,  $\text{C}^1$ ); 196.5 (с,  $\text{C}^{14}$  и  $\text{C}^{14'}$ ). Найдено (%): C, 72.35; H, 3.91; N, 4.15.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Вычислено (%): C, 72.50; H, 3.95; N, 4.23. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ) 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$  [152].

### Общий метод синтеза соединений 21а, 21б, 23а, 23б, 25а-в

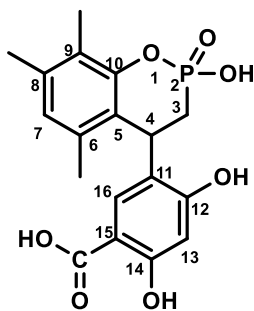
К смеси 0.0013 моль 2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксида **5а** и 0.0013 моль  $\text{C}^4$ -замещённого резорцина прилили 8 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали 6 ч при температуре 50°C (**21а, 23а,б**) или 70°C (**21б, 25а-в**). Выпавший из реакционной смеси осадок промыли диэтиловым эфиром, отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.

#### 2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидо-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин-4-ил)-3-метилбензальдегид **21а**



Выход 0.16 г (34%), белый порошок,  $T_{\text{пл}}=233\text{--}235^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1209 (P=O), 1622 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1638 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3022 (ОН). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.94 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.10 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.37 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.9 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц,  $\text{PCH}_2$ ); 4.81 (дд, 1H,  $^4J_{\text{HH}}$  3.3 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.2 Гц, CH); 6.69 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ); 6.79 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ); 9.51 (с, 1H,  $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ); 10.12 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 12.8 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.5 (с,  $\text{CH}_3$ ); 28.0 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  127.9 Гц,  $\text{C}^3$ ); 34.3 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц,  $\text{C}^4$ ); 111.7 ( $\text{C}^{15}$ ); 114.7 ( $\text{C}^7$ ); 122.7 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  3.0 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 123.9 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.1 Гц,  $\text{C}^5$ ); 124.7 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.3 Гц,  $\text{C}^9$ ); 127.7 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 131.9 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 134.4 (с,  $\text{C}^6$ ); 137.3 (с,  $\text{C}^8$ ); 151.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 160.9 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 161.3 (с,  $\text{C}^{14}$ ); 196.2 (с,  $\text{C}(\text{O})$ ). Найдено (%): C, 60.42; H, 5.91; P, 8.15.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$ . Вычислено (%): C, 60.64; H, 5.62; P, 8.23. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 399  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

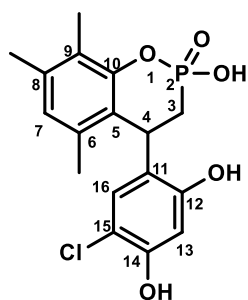
**2,4-Дигидрокси-5-(2-гидрокси-5,7,8-триметил-2-оксидобензо[е][1,2]оксафосфинин-4-ил)бензойная кислота 21б**



Выход 0.18 г (36%), белый порошок,  $T_{пл} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 1219 (P=O), 1622 (C=C<sub>Ar</sub>), 1661 (C=O), 3234 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.93 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.40 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.5 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  2.8 Гц, PCH<sub>2</sub>); 4.67 (дд, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.1 Гц,  $^4J_{\text{HH}}$  2.6 Гц, CH); 6.38 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.78 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>);

6.95 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 10.79 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (126 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д, *J*/Гц): 11.7 (с, CH<sub>3</sub>); 18.6 (с, CH<sub>3</sub>); 19.4 (с, CH<sub>3</sub>); 26.8 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  128.2 Гц, C<sup>3</sup>); 32.9 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц, C<sup>4</sup>); 102.2 (с, C<sup>15</sup>); 104.3 (с, C<sup>7</sup>); 120.0 (с, C<sup>13</sup>); 123.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.0 Гц, C<sup>5</sup>); 123.5 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц, C<sup>9</sup>); 130.3 (с, C<sup>7</sup>); 131.9 (с, C<sup>16</sup>); 133.3 (с, C<sup>6</sup>); 136.2 (с, C<sup>8</sup>); 150.7 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц, C<sup>10</sup>); 161.2 (с, C<sup>12</sup>); 163.4 (с, C<sup>14</sup>); 171.8 (с, C(O)). Найдено (%): С, 57.00; Н, 5.01; Р, 8.05. С<sub>18</sub>Н<sub>19</sub>О<sub>7</sub>Р. Вычислено (%): С, 57.15; Н, 5.06; Р, 8.19. Масс-спектр (ESI, *m/z*): 379 [M+H]<sup>+</sup>.

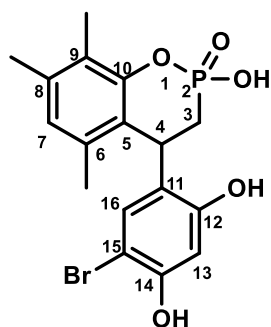
**4-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо-  
[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид 23а**



Выход 0.2 г (61%), белый порошок, Т.пл.=265-267°C. ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1084 (C-Cl), 1200 (P=O), 1620 (C=C<sub>Ar</sub>), 2864-2921 (CH<sub>3</sub>), 3428 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 22.5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.94 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.40 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.7 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  2.7 Гц, PCH<sub>2</sub>);

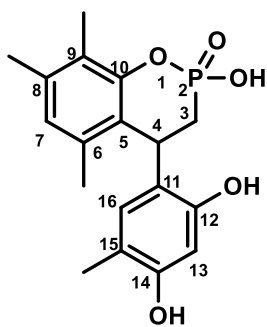
4.65 (дд, 1H,  $^4J_{\text{HH}}$  3.0 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.9 Гц, CH); 6.28 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.54 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.78 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 9.81 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.2 (с, CH<sub>3</sub>); 19.1 (с, CH<sub>3</sub>); 19.9 (с, CH<sub>3</sub>); 27.4 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  121.1 Гц, C<sup>3</sup>); 33.3 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.5 Гц, C<sup>4</sup>); 103.9 (C<sup>7</sup>); 109.4 (C<sup>15</sup>); 120.4 (с, C<sup>13</sup>); 123.8 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.4 Гц, C<sup>5</sup>); 124.0 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц, C<sup>9</sup>); 127.1 (с, C<sup>11</sup>); 129.0 (с, C<sup>16</sup>); 133.8 (с, C<sup>6</sup>); 136.7 (с, C<sup>8</sup>); 151.0 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц, C<sup>10</sup>); 152.4 (с, C<sup>12</sup>); 154.5(с, C<sup>14</sup>). Найдено (%): С, 55.00; Н, 4.91; Р, 8.45. С<sub>17</sub>Н<sub>18</sub>ClO<sub>5</sub>Р. Вычислено (%): С, 55.37; Н, 4.92; Р, 8.40. Масс-спектр (MALDI-TOF, *m/z*): 369 [M+H]<sup>+</sup>, 391 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-(5-Бром-2,4-дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо-  
[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид 236**



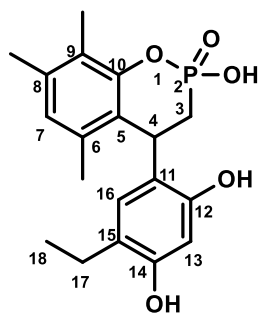
Выход 0.3 г (81%), белый порошок,  $T_{пл.}=268-270^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1085 (C-Br), 1200 (P=O), 1616 (C=C<sub>Ar</sub>), 2865-2922 (CH<sub>3</sub>), 3410 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.6. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.94 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.39 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.6 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  2.4 Гц, PCH<sub>2</sub>); 4.65 (дд, 1H,  $^4J_{\text{HH}}$  2.9 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.5 Гц, CH); 6.43 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.54 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.78 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 9.86 (с, 2H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 (с, CH<sub>3</sub>); 19.6 (с, CH<sub>3</sub>); 20.5 (с, CH<sub>3</sub>); 28.0 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  127.9 Гц, C<sup>3</sup>); 33.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.1 Гц, C<sup>4</sup>); 98.7 (C<sup>15</sup>); 104.3 (C<sup>7</sup>); 121.6 (с, C<sup>13</sup>); 124.3 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.2 Гц, C<sup>5</sup>); 124.6 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  4.9 Гц, C<sup>9</sup>); 127.7 (с, C<sup>11</sup>); 132.6 (с, C<sup>16</sup>); 134.4 (с, C<sup>6</sup>); 137.3 (с, C<sup>8</sup>); 151.6 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.2 Гц, C<sup>10</sup>); 154.0 (с, C<sup>12</sup>); 155.7 (с, C<sup>14</sup>). Найдено (%): C, 49.28; H, 4.31; P, 7.45. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>5</sub>P. Вычислено (%): C, 49.42; H, 4.39; P, 7.50. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 435 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-(2,4-Дигидрокси-5-метилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[e][1,2]-  
оксафосфинин 2-оксид 25a**



Выход 0.14 г (37%), белый порошок,  $T_{пл.}=233-234^{\circ}\text{C}$  ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1214 (P=O), 1619 (C=C<sub>Ar</sub>), 2925-2972 (CH<sub>3</sub>), 3341 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 22.2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.80 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.91 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.21 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.34 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.7 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  2.9 Гц, PCH<sub>2</sub>); 4.65 (дд, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.1 Гц,  $^4J_{\text{HH}}$  2.9 Гц, CH); 6.13 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.35 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.73 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 8.90 (с, 1H, OH); 9.21 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 (с, CH<sub>3</sub>); 16.5 (с, CH<sub>3</sub>); 19.7 (с, CH<sub>3</sub>); 20.4 (с, CH<sub>3</sub>); 28.7 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  127.4 Гц, C<sup>3</sup>); 33.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц, C<sup>4</sup>); 103.0 (C<sup>7</sup>); 114.3 (C<sup>15</sup>); 119.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц, C<sup>11</sup>); 124.4 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц, C<sup>9</sup>); 125.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.3 Гц, C<sup>5</sup>); 127.5 (с, C<sup>13</sup>); 130.5 (с, C<sup>16</sup>); 134.5 (с, C<sup>6</sup>); 136.6 (с, C<sup>8</sup>); 151.6 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.3 Гц, C<sup>10</sup>); 153.8 (с, C<sup>12</sup>); 155.2 (с, C<sup>14</sup>). Найдено (%): C, 62.25; H, 5.98; P, 8.85. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>P. Вычислено (%): C, 62.07; H, 6.08; P, 8.89. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 349 [M+H]<sup>+</sup>.

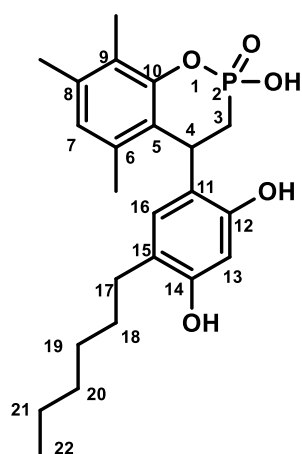
**4-(5-Этил-2,4-дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]окса-фосфинин 2-оксид 25б**



Выход 0.18 г (45%), белый порошок,  $T_{пл}=218-220^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1219 (P=O), 1443 ( $\text{CH}_2$ ), 1617 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3299 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.09 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.91 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.13 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.21 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.32 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  16.2 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц,  $\text{PCH}_2$ ); 4.66 (дд, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.1 Гц,  $^4J_{\text{HH}}$  3.3 Гц, CH); 6.19 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ );

6.34 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.73 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 8.86 (с, 1H, OH); 9.21 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 15.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.8 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.4 (с,  $\text{CH}_3$ ); 23.4 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.7 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  127.2 Гц,  $\text{C}^3$ ); 33.9 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.1 Гц,  $\text{C}^4$ ); 103.2 ( $\text{C}^7$ ); 119.5 ( $\text{C}^{15}$ ); 120.8 (с,  $\text{C}^{11}$ ); 124.4 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.1 Гц,  $\text{C}^9$ ); 125.1 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.3 Гц,  $\text{C}^5$ ); 127.5 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 129.3 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 134.5 (с,  $\text{C}^6$ ); 136.7 (с,  $\text{C}^8$ ); 151.6 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.2 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 153.7 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 154.9 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 62.89; H, 6.38; P, 8.65.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 62.98; H, 6.40; P, 8.55. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-(5-гексил-2,4-дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметилбензо[е][1,2]-оксафосфинин 2-оксид 25в**

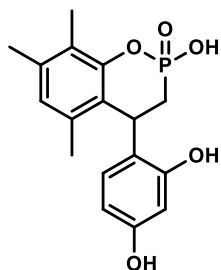


Выход 0.25 г (55%), белый порошок,  $T_{пл}=203-205^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1208 (P=O), 1432 ( $\text{CH}_2$ ), 1619 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3372 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 1.09 (т, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 1.16 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1.26 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.14 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.21 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.34 (тд, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.8 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.2 Гц,  $\text{PCH}_2$ ); 4.64 (дд, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.0 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  3.2 Гц, CH); 6.13 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.34 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.72 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 8.82 (с, 1H, OH);

9.20 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 14.9 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.4 (с,  $\text{CH}_3$ ); 23.4 (с,  $\text{CH}_2$ ); 28.7 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  127.1 Гц,  $\text{C}^3$ ); 29.0 (с,  $\text{CH}_2$ ); 29.8 (с,  $\text{CH}_2$ ); 30.2 (с,  $\text{CH}_2$ ); 32.1 (с,  $\text{CH}_2$ ); 34.1 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.0 Гц,  $\text{C}^4$ ); 103.1 ( $\text{C}^7$ ); 119.1 ( $\text{C}^{15}$ ); 119.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  3.5 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 124.3 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.2 Гц,  $\text{C}^9$ ); 125.0 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.6 Гц,  $\text{C}^5$ ); 127.5 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 130.1 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 134.5 (с,  $\text{C}^6$ ); 136.7 (с,  $\text{C}^8$ ); 151.6 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.2 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 153.7 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 154.9 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 65.89; H, 7.38; P, 7.35.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 66.02; H, 7.47; P, 7.40. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

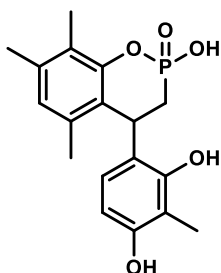


**4-(2,4-дигидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-2H-1,2-бензоксафосфинин 2-оксид 28a**



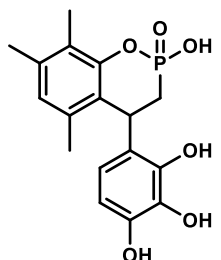
Выход 0.59 г (78%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=218-220^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [103].

**4-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-2H-1,2-бензоксафосфинин 2-оксид 28б**



Выход 0.66 г (82%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=248-250^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [103].

**2-гидрокси-4-(2,3,4-тригидроксифенил)-5,7,8-триметил-2H-1,2-бензоксафосфинин 2-оксид 28в**

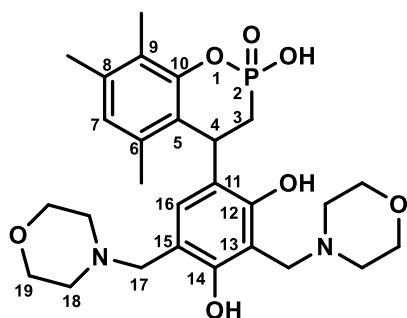


Выход 0.64 г (80%), порошок белого цвета,  $T_{пл}=259-261^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [103].

**Общий метод синтеза соединений 29, 30б и 30в**

0.0003 моль фосфанофлавоноида **28a-в** в смеси 2 мл этанола и 1 мл воды перемешивали до полного растворения, после чего добавляли 0.0006 моль морфолина и 0.0006 моль параформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Выпавший из смеси осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме до постоянной массы.

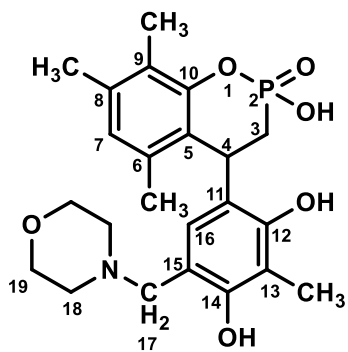
**4-(2,4-Дигидрокси-3,5-бис(морфолинометил)фенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид 29**



Выход 0.05 г (44 %), белый порошок,  $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1219 (P=O), 1602 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 3010 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.75 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.91-2.05 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 2.07 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.60 (уш. м, 2H, - $\text{NCH}_2$ ); 2.67 (уш. м, 2H, - $\text{NCH}_2$ ); 2.75 (уш. с, 4H, - $\text{NCH}_2$ ); 3.58

(уш. с, 4H, - $\text{OCH}_2$ -); 3.70 (уш. с, 4H, - $\text{OCH}_2$ -); 3.93 (уш. с, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 4.63-4.56 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{PH}}$  28.0 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц); 6.47 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ); 6.56 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.5 (с,  $\text{CH}_3$ ); 30.4 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  125.8 Гц,  $\text{C}^3$ ); 35.9 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  5.7 Гц,  $\text{C}^4$ ); 52.3 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 52.8 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 53.3 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 57.0 (с,  $\text{OCH}_2$ ); 65.5 (с,  $\text{OCH}_2$ ); 109.20 (с,  $\text{C}^7$ ); 111.6 (с,  $\text{C}^{15}$ ); 124.1 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  4.8 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 124.6 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  12.4 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 126.5 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 131.7 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 134.5 (с,  $\text{C}^6$ ); 135.9 (с,  $\text{C}^8$ ); 153.0 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  6.1 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 155.6 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 156.2 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 60.83; H, 6.96; N, 5.18; P 5.76.  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ . Вычислено (%): C, 60.89; H, 7.00; N, 5.26; P 5.82. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-(2,4-Дигидрокси-3-метил-5-(морфолинометил)фенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид 30б**

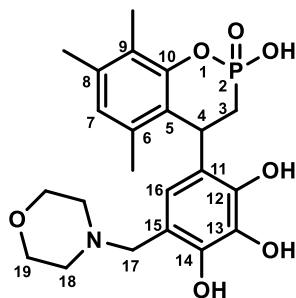


Выход 0.13 г (51%), светло-желтый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1208 (P=O), 1614 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 2867-2994 ( $\text{CH}_3$ ), 3216 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 16.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.02 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.07 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.08-2.13 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц); 2.17 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.69 (уш. м, 4H, - $\text{NCH}_2$ ); 3.60 (уш. м, 4H, - $\text{OCH}_2$ -); 3.76 (уш. с, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3.78 (уш. с, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4.72-

4.65 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{PH}}$  28.0 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  7.9 Гц); 6.33 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ); 6.60 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 11.9 ( $\text{CH}_3$ ); 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 19.7 ( $\text{CH}_3$ ); 30.8 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  124.0 Гц,  $\text{C}^3$ ); 37.0 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  6.8 Гц,  $\text{C}^4$ ); 42.6 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 52.1 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 60.1 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 63.3 (с,  $\text{OCH}_2$ ); 65.9 (с,  $\text{OCH}_2$ ); 111.5 (с,  $\text{C}^7$ ); 111.9 (с,  $\text{C}^{15}$ ); 122.9 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  4.4 Гц,  $\text{C}^9$ ); 123.9 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  12.2 Гц,  $\text{C}^5$ ); 124.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  4.2 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 125.0 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 126.4 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 133.6 (с,  $\text{C}^6$ ); 134.2 (с,  $\text{C}^8$ ); 152.4 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  6.2 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 152.7 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 153.5 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 61.67;

H, 6.68; N, 3.07; P, 6.84.  $C_{23}H_{30}NO_6P$ . Вычислено (%): C, 61.74; H, 6.76; N, 3.13; P, 6.92. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 446  $[M-H]^+$ .

**2-Гидрокси-5,7,8-триметил-4-(2,3,4-тригидрокси-5-(морфолинометил)фенил)-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид 30в**

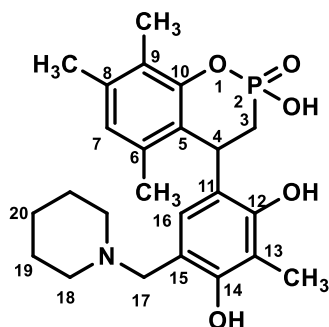


Выход 0.04 г (32%), светло-желтый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ C$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1209 (P=O), 1627 ( $C=C_{Ar}$ ), 2871, 2918, 2970 ( $CH_3$ ), 3166 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.7. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.44 (с, 3H,  $CH_3$ ); 2.62 (с, 3H,  $CH_3$ ); 2.69 (с, 3H,  $CH_3$ ); 3.44-3.69 (м, 2H,  $POCH_2$ ); 3.95 (уш. с, 2H,  $-NCH_2$ ); 3.96 (уш. с, 2H,  $-NCH_2$ ); 4.38-4.44 (м, 2H,  $-OCH_2$ ); 4.48 (д, 1H,  $CH_2$ ,  $^2J_{HH}$  12.5 Гц); 4.60-4.68 (м, 2H,  $-OCH_2$ ); 4.82 (д, 1H,  $CH_2$ ,  $^2J_{HH}$  13.0 Гц); 5.43-5.55 (дт, 1H, CH,  $^3J_{PH}$  40.9 Гц,  $^3J_{HH}$  7.7 Гц); 6.75 (с, 1H,  $CH_{аром}$ ); 7.31 (с, 1H,  $CH_{аром}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.6 (с,  $CH_3$ ); 13.8 (с,  $CH_3$ ); 14.7 (с,  $CH_3$ ); 22.0 (д,  $^1J_{CP}$  137.0 Гц,  $C^3$ ); 29.8 (д,  $^2J_{CP}$  7.5 Гц,  $C^4$ ); 41.1 (с,  $NCH_2$ ); 48.5 (с,  $NCH_2$ ); 48.8 (с,  $NCH_2$ ); 60.6 (с,  $OCH_2$ ); 62.5 (с,  $OCH_2$ ); 103.2 (с,  $C^7$ ); 109.7 (с,  $C^{15}$ ); 117.1 (д,  $^3J_{CP}$  10.7 Гц,  $C^5$ ); 117.7 (с,  $C^{11}$ ); 121.3 (д,  $^3J_{CP}$  5.5 Гц,  $C^9$ ); 121.5 (с,  $C^{13}$ ); 128.0 (с,  $C^{16}$ ); 131.1 (с,  $C^6$ ); 135.8 (с,  $C^{17}$ ); 141.7 (с,  $C^{12}$ ); 143.9 (с,  $C^{14}$ ); 146.7 (д,  $^2J_{CP}$  5.9 Гц,  $C^{10}$ ). Найдено (%): C, 58.72; H, 6.24; N, 3.05; P, 6.83.  $C_{22}H_{28}NO_7P$ . Вычислено (%): C, 58.79; H, 6.28; N, 3.12; P, 6.89. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 450  $[M+H]^+$

**Общий метод синтеза соединений 31 и 32**

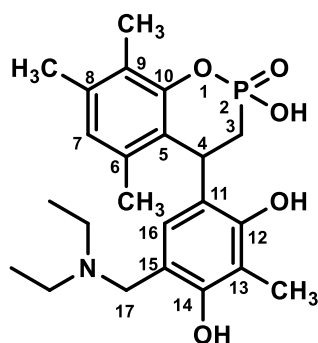
0.0003 моль фосфанофлавоноида **28б**, 0.0006 моль пиперидина (**31**) или диэтиламина (**32**) и 0.0006 моль параформа в 20 мл бензола кипятили с насадкой Дина-Старка 16 ч (до прекращения выделения воды). Растворитель упарили, остаток переосадили из хлороформа в диэтиловый эфир. Осадок отфильтровали и высушили в вакууме до постоянной массы.

**4-(2,4-Дигидрокси-3-метил-5-(пиперидин-1-илметил)фенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид 31**



Выход 0.06 г (48 %), светло-желтый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1203 (P=O); 1612 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 2733-2942 ( $\text{CH}_3$ ); 3011 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 16.5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.72 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.76-1.80 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.89 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.15 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.18-2.22 (м, 4H,  $-\text{NCH}_2$ ); 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.24 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.27-2.33 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 3.70 (д, 1H,  $^2J_{\text{HH}}$  12.8 Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3.98 (д, 1H,  $^2J_{\text{HH}}$  12.8 Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4.86-4.91 (м, 1H,  $\text{CH}$ ); 6.44 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.63 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (126 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.6 (с,  $\text{CH}_3$ ); 12.4 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.5 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.1 (с,  $\text{CH}_3$ ); 23.5 (с,  $\text{CH}_2$ ); 23.9 (с,  $\text{CH}_2$ ); 24.9 (с,  $\text{CH}_2$ ); 29.2 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  126.5 Гц,  $\text{C}^3$ ); 36.2 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.0 Гц,  $\text{C}^4$ ); 45.8 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 53.7 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 58.2 (с,  $\text{NCH}_2$ ); 110.6 (с,  $\text{C}^7$ ); 113.2 (с,  $\text{C}^{15}$ ); 124.3 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.1 Гц,  $\text{C}^5$ ); 124.8 (с,  $^3J_{\text{CP}}$  2.2 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 125.1 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.6 Гц,  $\text{C}^9$ ); 126.8 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 130.1 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 135.4 (с,  $\text{C}^8$ ); 137.1 (с,  $\text{C}^6$ ); 153.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  6.7 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 155.1 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 155.3 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 64.63; H, 7.17; N, 3.06; P, 6.88.  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 64.71; H, 7.24; N, 3.14; P, 6.95. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-(5-((Диэтиламино)метил)-2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[e][1,2]оксафосфинин 2-оксид 32**

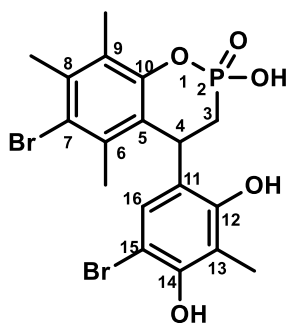


Выход 0.03 г (24 %), желтый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1214 (P=O); 1620 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 2843-2952 ( $\text{CH}_3$ ); 3025 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 17.4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.19 (т, 6H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1.92 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.18 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.23 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.24 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.34-2.37 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 3.50 (к, 4H,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц,  $-\text{NCH}_2$ ); 3.85 (д, 1H,  $^2J_{\text{HH}}$  13.1 Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4.24 (д, 1H,  $^2J_{\text{HH}}$  13.1 Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4.87-4.94 (м, 1H,  $\text{CH}$ ); 6.50 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.66 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Найдено (%): C, 63.56; H, 7.36; N, 3.15; P, 7.08.  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 63.73; H, 7.44; N, 3.23; P, 7.15. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Общий метод синтеза соединений 33б и 33в

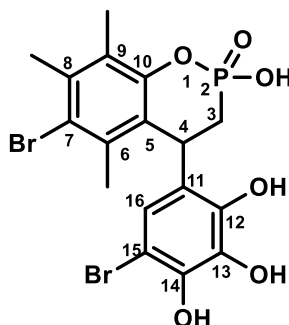
К 0.0011 моль флавоноида **286,в** в 5 мл хлороформа добавляли 0.011 моль брома. Реакционную массу перемешивали 20 часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли хлороформом и высушили до постоянной массы.

#### 6-бром-4-(5-бром-2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид 33б



Выход 0.10 г (70%), белый порошок,  $T_{пл.}=248-250^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1038 (C-Br), 1190 (P=O), 1608 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2855-2923 ( $\text{CH}_3$ ), 3409 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.11 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.40 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.82-4.95 (м, 1H, CH); 6.35 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 11.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 14.3 (с,  $\text{CH}_3$ ); 21.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 21.8 (с,  $\text{CH}_3$ ); 28.2 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  129.1 Гц,  $\text{C}^3$ ); 35.9 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.1 Гц,  $\text{C}^4$ ); 102.1 ( $\text{C}^{15}$ ); 115.9 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 123.3 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  3.2 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 123.7 ( $\text{C}^7$ ); 126.6 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  10.6 Гц,  $\text{C}^5$ ); 127.7 (с,  $\text{C}^9$ ); 128.8 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 134.5 (с,  $\text{C}^6$ ); 137.4 (с,  $\text{C}^8$ ); 150.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.0 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 151.9 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 153.2 (с,  $\text{C}^{14}$ ). Найдено (%): C, 42.40; H, 3.71; P, 6.15.  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 42.72; H, 3.78; P, 6.12. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]$ .

#### 6-бром-4-(5-бром-2,3,4-тригидроксифенил)-2-гидрокси-5,7,8-триметил-3,4-дигидробензо[е][1,2]оксафосфинин 2-оксид 33в



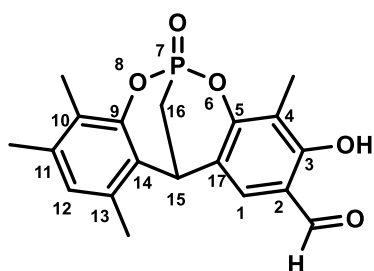
Выход 0.12 г (69%), белый порошок,  $T_{пл.}=245-247^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1025 (C-Br), 1215 (P=O), 1574 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2853-2923 ( $\text{CH}_3$ ), 3432 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 2.12 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.41 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.75-4.91 (м, 1H, CH); 6.05 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д,  $J/\text{Гц}$ ): 14.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 21.1 (с,  $\text{CH}_3$ ); 21.8 (с,  $\text{CH}_3$ ); 28.1 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  128.4 Гц,  $\text{C}^3$ ); 35.7 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц,  $\text{C}^4$ ); 101.0 ( $\text{C}^{15}$ ); 121.9 (с,  $\text{C}^7$ ); 122.3 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  3.2 Гц,  $\text{C}^{11}$ ); 123.7 ( $\text{C}^{13}$ ); 126.6 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  10.2 Гц,  $\text{C}^5$ ); 126.8 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  5.0 Гц,  $\text{C}^9$ ); 134.5 (с,  $\text{C}^6$ ); 135.8 (с,  $\text{C}^{16}$ ); 137.3 (с,  $\text{C}^8$ ); 143.6 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 144.6 (с,  $\text{C}^{14}$ ); 150.8 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  8.0 Гц,  $\text{C}^{10}$ ). Найдено (%): C, 40.40; H, 3.31; P, 6.05.

$C_{17}H_{17}Br_2O_6P$ . Вычислено (%): С, 40.19; Н, 3.37; Р, 6.10. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): 509  $[M+H]^+$ .

### Общий метод синтеза соединений **34а**, **34б**, **35а-в**

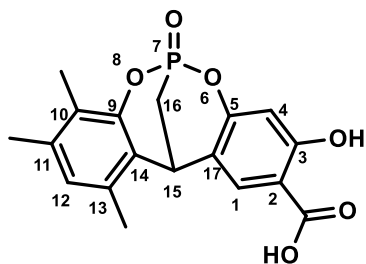
К 0.00008 моль фосфанофлавоноида **21а,б**, **25а-в** растворенного в 10 мл бензола, добавляли 0,0006 моль тионилхлорида. Реакционную смесь кипятили 10-35 ч. Растворитель упарили в вакууме водоструйного насоса, образовавшийся осадок высушили в вакууме до постоянной массы.

### 3-Гидрокси-4,8,9,11-тетраметил-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксофосфоцин-2-карбальдегид 6-оксид **34а**



Выход 0.02 г (71 %), белый порошок,  $T_{пл.} > 300^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1201 (P=O), 1619 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$ ), 1649 (C=O), 2864-2978 ( $\text{CH}_3$ ), 3015 (OH). ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.07 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.14 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.48 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.69 (м, 2H,  $^2J_{\text{PH}}$  15.8 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.2 Гц,  $\text{PCH}_2$ ); 5.05 (дт, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.8 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.2 Гц, CH); 6.80 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 7.72 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 9.97 (с, 1H, C(O)H); 11.19 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.9 (с,  $\text{CH}_3$ ); 12.5 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.2 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.7 (с,  $\text{CH}_3$ ); 20.6 (д,  $^1J_{\text{CP}}$  111.2 Гц,  $\text{C}^{16}$ ); 37.1 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц,  $\text{C}^{15}$ ); 116.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  7.6 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 118.0 (с,  $\text{C}^2$ ); 120.7 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  11.4 Гц,  $\text{C}^{14}$ ); 123.9 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  10.0 Гц,  $\text{C}^{17}$ ); 124.2 (д,  $^3J_{\text{CP}}$  7.3 Гц,  $\text{C}^4$ ); 128.3 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 131.1 (с,  $\text{C}^1$ ); 133.8 (с,  $\text{C}^{11}$ ); 137.9 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 150.0 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  8.3 Гц,  $\text{C}^9$ ); 155.9 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  7.4 Гц,  $\text{C}^5$ ); 160.2 (с,  $\text{C}^3$ ); 196.5 (с, C(O)). Найдено (%): С 63.64, Н 5.30, Р 9.27.  $C_{19}H_{19}O_5P$ . Вычислено (%): С 63.69, Н 5.34, Р 8.58. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 359  $[M+H]^+$ , 397  $[M+K]^+$ .

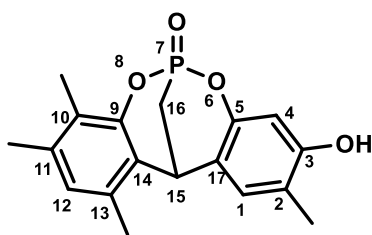
### 3-гидрокси-8,9,11-триметил-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфо-цин-2-карбоновой кислоты 6-оксид **34б**



Выход 0.05 г (36 %), белый порошок,  $T_{пл.}=221-223^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1268 (P=O), 1617 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$ ), 1680 (C=O), 3053 (OH). ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.06 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.14 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.44 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.32-2.41 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 5.06 (дт, 1H,  $^3J_{\text{PH}}$  35.0 Гц,  $^3J_{\text{HH}}$  4.4 Гц, CH); 6.66 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 6.80 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ); 7.86 (с,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.0 (с,  $\text{CH}_3$ );

19.7 (с, CH<sub>3</sub>); 20.1 (с, CH<sub>3</sub>); 20.2 (д, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 111.6 Гц, C<sup>16</sup>); 36.2 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 11.3 Гц, C<sup>15</sup>); 107.8 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 7.6 Гц, C<sup>4</sup>); 109.6 (с, C<sup>12</sup>); 119.6 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 12.3 Гц, C<sup>14</sup>); 123.6 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 7.2 Гц, C<sup>10</sup>); 123.8 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 9.3 Гц, C<sup>17</sup>); 127.8 (с, C<sup>1</sup>); 130.8 (с, C<sup>1</sup>); 133.0 (с, C<sup>11</sup>); 137.2 (с, C<sup>13</sup>); 149.8 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 8.1 Гц, C<sup>9</sup>); 156.2 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 7.3 Гц, C<sup>5</sup>); 161.5 (с, C<sup>3</sup>), 171.3 (с, C(O)). Найдено (%): С 62.64, Н 4.90; Р 8.89. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>P. Вычислено (%): С, 62.79; Н, 4.98; Р, 9.00. Масс-спектр (MALDI-TOF, *m/z*): 361 [M+H]<sup>+</sup>, 721 [2M+H]<sup>+</sup>, 743 [2M+Na]<sup>+</sup>.

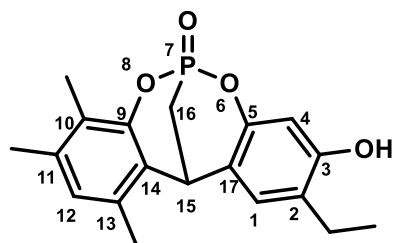
**9-гидрокси-1,3,4,10-тетраметил-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафос-фоцин 6-оксид 35а**



Выход 0.035 г (37 %), белый порошок, T<sub>пл</sub>>300°C. ИК-спектр (KBr, ν/см<sup>-1</sup>): 1289 (P=O), 1622 (C=C<sub>Ar</sub>), 2870-2924 (CH<sub>3</sub>), 3240 (OH). ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161.90 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 14.6. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (399.93 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.03 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.05 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.13 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>);

2.52-2.63 (м, 2H, PCH<sub>2</sub>); 4.85 (дт, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 34.9 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.1 Гц, CH); 6.44 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.76 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 7.07 (с, CH<sub>аром</sub>); 9.64 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150.92 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12.5 (с, CH<sub>3</sub>); 16.2 (с, CH<sub>3</sub>); 20.2 (с, CH<sub>3</sub>); 20.7 (с, CH<sub>3</sub>); 21.2 (д, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 111.7 Гц, C<sup>16</sup>); 36.9 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 10.3 Гц, C<sup>15</sup>); 105.7 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 8.2 Гц, C<sup>4</sup>); 118.3 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 12.4 Гц, C<sup>14</sup>); 121.0 (с, C<sup>2</sup>); 123.9 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 7.2 Гц, C<sup>10</sup>); 125.2 (д, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> 9.0 Гц, C<sup>17</sup>); 128.0 (с, C<sup>1</sup>); 130.9 (с, C<sup>12</sup>); 133.1 (с, C<sup>13</sup>); 137.3 (с, C<sup>11</sup>); 150.0 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 7.3 Гц, C<sup>9</sup>); 150.3 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 8.6 Гц, C<sup>5</sup>); 156.4 (с, C<sup>3</sup>). Найдено (%): С 65.64, Н 5.90; Р 9.29. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено (%): С, 65.45; Н, 5.80; Р, 9.38. Масс-спектр (MALDI-TOF, *m/z*): 331 [M+H]<sup>+</sup> [153].

**10-этил-9-гидрокси-1,3,4-триметил-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин 6-оксид 35б**

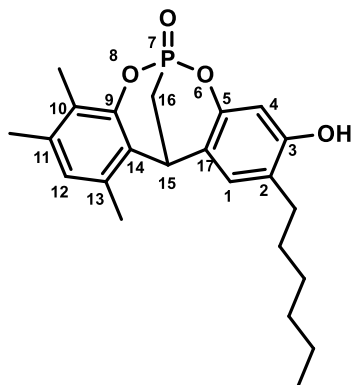


Выход 0.05 г (54 %), белый порошок, T<sub>пл</sub>>300°C. ИК-спектр (KBr, ν/см<sup>-1</sup>): 1265 (P=O), 1620 (C=C<sub>Ar</sub>), 2872-2930 (CH<sub>3</sub>), 3264 (OH). ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (161.90 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (399.93 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.06 (т, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.5 Гц, CH<sub>3</sub>); 2.05 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.42

(м, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.46 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.53-2.64 (м, 2H, PCH<sub>2</sub>); 4.87 (дт, 1H, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 34.9 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.1 Гц, CH); 6.45 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.78 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 7.08 (с, CH<sub>аром</sub>); 9.61 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (150.92 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12.5 (с, CH<sub>3</sub>); 15.6 (с, CH<sub>3</sub>); 20.2 (с, CH<sub>3</sub>); 20.7 (с, CH<sub>3</sub>); 21.1 (д, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 111.5 Гц, C<sup>16</sup>); 23.0 (с, CH<sub>2</sub>); 37.0 (д, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 10.3 Гц, C<sup>15</sup>); 105.8

(д,  $^3J_{CP}$  8.4 Гц,  $C^4$ ); 118.4 (д,  $^3J_{CP}$  12.4 Гц,  $C^{14}$ ); 124.0 (д,  $^3J_{CP}$  7.6 Гц,  $C^{10}$ ); 125.2 (д,  $^3J_{CP}$  9.1 Гц,  $C^{17}$ ); 127.0 (с,  $C^2$ ); 128.1 (с,  $C^1$ ); 129.4 (с,  $C^{12}$ ); 133.1 (с,  $C^{13}$ ); 137.3 (с,  $C^{11}$ ); 149.9 (д,  $^2J_{CP}$  7.3 Гц,  $C^9$ ); 150.3 (д,  $^2J_{CP}$  8.3 Гц,  $C^5$ ); 156.0 (с,  $C^3$ ). Найдено (%): С 66.64, Н 6.09; Р 8.89.  $C_{19}H_{21}O_4P$ . Вычислено (%): С, 66.27; Н, 6.15; Р, 8.99. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 345  $[M+H]^+$ .

**10-гексил-9-гидрокси-1,3,4-триметил-12Н-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]-диоксафосфоцин 6-оксид 35в**



Выход 0.062 г (64 %), белый порошок,  $T_{пл} > 300^\circ C$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/cm^{-1}$ ): 1274 (P=O), 1621 ( $C=C_{Ar}$ ), 2870-2928 ( $CH_3$ ), 3189 (OH). ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.9. Спектр ЯМР  $^1H$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.84 (т, 3H,  $^3J_{HH}$  6.6 Гц,  $CH_3$ ); 1.25 (уш. с, 6H,  $CH_2$ ); 1.43 (м, 2H,  $CH_2$ ); 2.05 (с, 3H,  $CH_3$ ); 2.13 (с, 3H,  $CH_3$ ); 2.44 (с, 3H,  $CH_3$ ); 2.53-2.63 (м, 2H,  $POCH_2$ ); 4.86 (дт, 1H,  $^3J_{PH}$  34.9 Гц,  $^3J_{HH}$  3.0 Гц, CH); 6.43

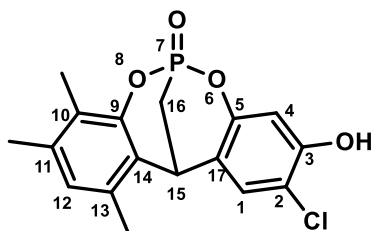
(с, 1H,  $CH_{аром}$ ); 6.77 (с, 1H,  $CH_{аром}$ ); 7.05 (с,  $CH_{аром}$ ); 9.58 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 12.5 (с,  $CH_3$ ); 14.9 (с,  $CH_3$ ); 20.2 (с,  $CH_3$ ); 20.6 (с,  $CH_3$ ); 21.2 (д,  $^1J_{CP}$  109.4 Гц,  $C^{16}$ ); 23.1 (с,  $CH_2$ ); 29.5 (с,  $CH_2$ ); 29.8 (с,  $CH_2$ ); 30.3 (с,  $CH_2$ ); 32.1 (с,  $CH_2$ ); 37.0 (д,  $^2J_{CP}$  10.3 Гц,  $C^{15}$ ); 105.9 (д,  $^3J_{CP}$  8.4 Гц,  $C^4$ ); 118.3 (д,  $^3J_{CP}$  12.3 Гц,  $C^{14}$ ); 124.1 (д,  $^3J_{CP}$  7.2 Гц,  $C^{10}$ ); 125.1 (д,  $^3J_{CP}$  9.1 Гц,  $C^{17}$ ); 125.7 (с,  $C^2$ ); 128.1 (с,  $C^1$ ); 130.1 (с,  $C^{12}$ ); 133.2 (с,  $C^{13}$ ); 137.4 (с,  $C^{11}$ ); 149.9 (д,  $^2J_{CP}$  7.3 Гц,  $C^9$ ); 150.2 (д,  $^2J_{CP}$  8.4 Гц,  $C^5$ ); 156.1 (с,  $C^3$ ). Найдено (%): С 68.94, Н 7.09; Р 7.83.  $C_{23}H_{29}O_4P$ . Вычислено (%): С, 68.98; Н, 7.30; Р, 7.73. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 401  $[M+H]^+$ .

**Общий метод синтеза соединений 36а, 36б, 37б**

К 0.00008 моль фосфанофлавоноида **23а,б** и **33б** растворенного в 10 мл бензола, добавляли 0,0006 моль тионилхлорида. Реакционную смесь кипятили 10-35 ч. Растворитель упарили в вакууме водоструйного насоса, образовавшийся осадок высушили в вакууме до постоянной массы.



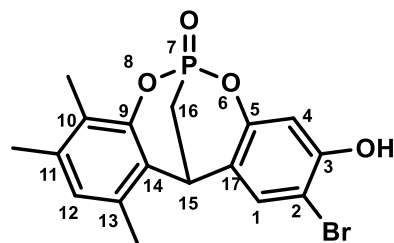
**10-Хлор-9-гидрокси-1,3,4-триметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин 6-оксид 36a**



Выход 0.09 г (64 %), белый порошок,  $T_{пл}=276-278^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1032 (C-Cl), 1264 (P=O), 1617 (C=C<sub>Ar</sub>), 2870-2932 (CH<sub>3</sub>), 3138 (OH). ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.04 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.58 (тд, 2H,  $^2J_{PH}$  16.4 Гц,  $^3J_{HH}$  4.0 Гц, PCH<sub>2</sub>); 4.95 (дт, 1H,  $^3J_{PH}$  35.0 Гц,  $^3J_{HH}$  4.2 Гц, CH); 6.62 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.77 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 7.33 (с, CH<sub>аром</sub>); 10.50 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.0 (с, CH<sub>3</sub>); 19.7 (с, CH<sub>3</sub>); 20.1 (с, CH<sub>3</sub>); 20.2 (д,  $^1J_{CP}$  111.6 Гц, C<sup>16</sup>); 36.1 (д,  $^2J_{CP}$  10.3 Гц, C<sup>15</sup>); 107.1 (д,  $^3J_{CP}$  7.8 Гц, C<sup>4</sup>); 115.3 (с, C<sup>2</sup>); 119.6 (д,  $^3J_{CP}$  12.3 Гц, C<sup>14</sup>); 123.6 (д,  $^3J_{CP}$  7.2 Гц, C<sup>10</sup>); 123.8 (д,  $^3J_{CP}$  9.3 Гц, C<sup>17</sup>); 127.7 (с, C<sup>1</sup>); 129.3 (с, C<sup>12</sup>); 132.8 (с, C<sup>13</sup>); 137.2 (с, C<sup>11</sup>); 149.7 (д,  $^2J_{CP}$  8.2 Гц, C<sup>9</sup>); 151.2 (д,  $^2J_{CP}$  7.3 Гц, C<sup>5</sup>); 153.5 (с, C<sup>3</sup>). Найдено (%): C 58.64, H 4.50; P 8.59. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>4</sub>P. Вычислено (%): C, 58.22; H, 4.60; P, 8.83. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 373 [M+Na]<sup>+</sup>.

С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>4</sub>P. Вычислено (%): C, 58.22; H, 4.60; P, 8.83. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 373 [M+Na]<sup>+</sup>.

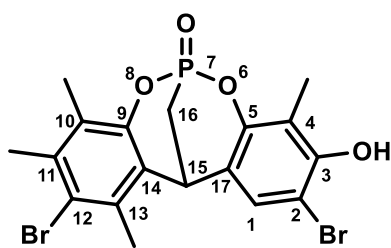
**10-Бром-9-гидрокси-1,3,4-тетраметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин 6-оксид 36b**



Выход 0.12 г (85 %), белый порошок,  $T_{пл}=285-287^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1079 (C-Br), 1264 (P=O), 1615 (C=C<sub>Ar</sub>), 2869-2930 (CH<sub>3</sub>), 3136 (OH). ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.90 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.06 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.60 (тд, 2H,  $^2J_{PH}$  16.7 Гц,  $^3J_{HH}$  4.4 Гц, PCH<sub>2</sub>); 4.95 (дт, 1H,  $^3J_{PH}$  35.0 Гц,  $^3J_{HH}$  4.2 Гц, CH); 6.62 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 6.80 (с, 1H, CH<sub>аром</sub>); 7.50 (с, CH<sub>аром</sub>); 10.58 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150.92 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 12.5 (с, CH<sub>3</sub>); 20.2 (с, CH<sub>3</sub>); 20.6 (с, CH<sub>3</sub>); 20.7 (д,  $^1J_{CP}$  111.1 Гц, C<sup>16</sup>); 36.6 (д,  $^2J_{CP}$  10.3 Гц, C<sup>15</sup>); 104.8 (с, C<sup>2</sup>); 107.4 (д,  $^3J_{CP}$  8.4 Гц, C<sup>4</sup>); 120.7 (д,  $^3J_{CP}$  12.2 Гц, C<sup>14</sup>); 124.2 (д,  $^3J_{CP}$  7.3 Гц, C<sup>10</sup>); 124.4 (д,  $^3J_{CP}$  9.3 Гц, C<sup>17</sup>); 128.2 (с, C<sup>1</sup>); 132.7 (с, C<sup>12</sup>); 133.3 (с, C<sup>13</sup>); 137.7 (с, C<sup>11</sup>); 150.1 (д,  $^2J_{CP}$  8.2 Гц, C<sup>9</sup>); 151.5 (д,  $^2J_{CP}$  7.2 Гц, C<sup>5</sup>); 155.2 (с, C<sup>3</sup>). Найдено (%): C 51.64, H 4.30; P 7.59. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>4</sub>P. Вычислено (%): C, 51.67; H, 4.08; P, 7.84. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 418 [M+Na]<sup>+</sup>.

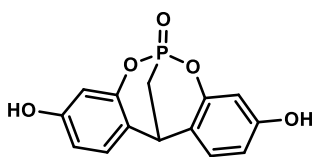
С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrO<sub>4</sub>P. Вычислено (%): C, 51.67; H, 4.08; P, 7.84. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ): 418 [M+Na]<sup>+</sup>.

**2,10-дибром-9-гидрокси-1,3,4,8-тетраметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]-диоксафосфоцин 6-оксид 37b**



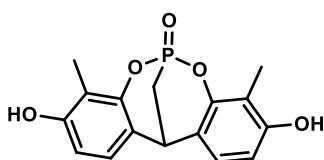
Выход 0.16 г (83%), белый порошок,  $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1075 (C-Br), 1278 (P=O), 1623 (C=C<sub>Ar</sub>), 2869-2952 (CH<sub>3</sub>), 3025 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (243 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 13.7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.11 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.18 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.62 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.19 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.6 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.4 Гц); 7.39 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 10.4 (с, CH<sub>3</sub>); 13.7 (с, CH<sub>3</sub>); 20.0 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  111.6 Гц, C<sup>16</sup>); 21.3 (с, CH<sub>3</sub>); 21.8 (с, CH<sub>3</sub>); 37.4 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц, C<sup>15</sup>); 106.0 (с, C<sup>12</sup>); 117.4 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  7.5 Гц, C<sup>4</sup>); 120.2 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  12.4 Гц, C<sup>14</sup>); 123.9 (с, C<sup>2</sup>); 125.7 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  7.3 Гц, C<sup>10</sup>); 125.8 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  8.4 Гц, C<sup>17</sup>); 128.8 (с, C<sup>1</sup>); 132.8 (с, C<sup>13</sup>); 137.3 (с, C<sup>11</sup>); 149.0 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  8.2 Гц, C<sup>9</sup>); 149.3 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  7.2 Гц, C<sup>5</sup>); 152.4 (с, C<sup>3</sup>). Найдено (%): C, 44.20; H, 3.61; P, 6.29. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. Вычислено (%): C, 44.29; H, 3.51; P, 6.35. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 489 [M+H]<sup>+</sup>, 511 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 3,9-дигидрокси-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфоцин 6-оксид 38a



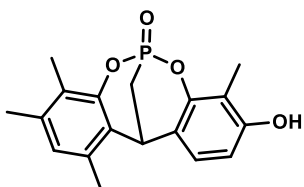
Выход 1.18 г (77%), порошок белого цвета,  $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [154].

### 3,9-дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфо-цин 6-оксид 38б



Выход 1.35 г (80%), порошок белого цвета,  $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [154].

### 9-гидрокси-1,3,4,8-тетраметил-12H-6,12-метанодибензо[d,g][1,3,2]диоксафосфо-цин 6-оксид 41



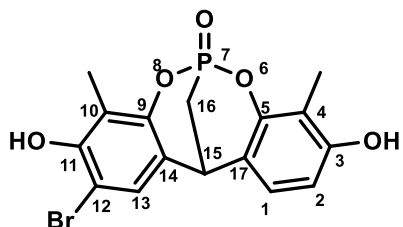
Выход 0.25 г (84%), порошок белого цвета,  $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$ . Спектральные характеристики полностью соответствуют данным, приведенным в публикациях [103].

### Общий метод синтеза соединений 39б, 40а, 40б, 42

К 0.0011 моль фосфоната 38a,б и 41 в 5 мл хлороформа порциями добавляли 0.0011 моль (39б) или 0.0044 моль брома (40а,б и 42). Реакционную массу перемешивали 20

часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровали, промыли хлороформом и высушили до постоянной массы.

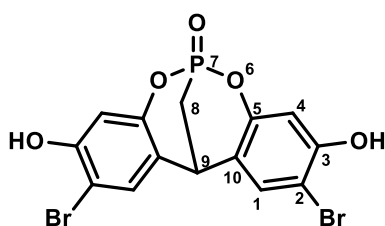
**2-бром-3,9-дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диокса-фосфоцин 6-оксид 39б**



Выход 0.091 г (76%), кремовый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1067 (C-Br), 1238 (P=O), 1611 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2922-2994 ( $\text{CH}_3$ ), 3415 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (243 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 14.0. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.9 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.00 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.10 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.55-

2.69 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 4.49-4.72 (м, 1H, CH); 6.52 (д, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.45 Гц); 7.05 (д, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  8.12 Гц); 7.63 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 9.24-9.46 (2 уш. с., OH); 9.46-9.58 (2 уш. с., OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.99 (с,  $\text{CH}_3$ ); 10.35 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.70 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  111.0 Гц,  $\text{C}^{16}$ ); 20.47 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  111.1 Гц,  $\text{C}^{16}$ ); 106.11 (с,  $\text{C}^{12}$ ); 110.81 (с,  $\text{C}^2$ ); 113.69 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  7.8 Гц,  $\text{C}^4$ ); 117.05 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  7.7 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 119.61 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  11.0 Гц,  $\text{C}^{14}$ ); 121.53 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  11.1 Гц,  $\text{C}^{17}$ ); 125.78 (с,  $\text{C}^1$ ); 128.77 (с,  $\text{C}^{13}$ ); 148.90 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  7.5 Гц,  $\text{C}^9$ ); 149.76 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  7.5 Гц,  $\text{C}^5$ ); 152.20 (с,  $\text{C}^3$ ); 155.87 (с,  $\text{C}^{11}$ ). Найдено (%): C, 48.10; H, 3.61; P, 7.58.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrO}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 48.39; H, 3.55; P, 7.80. Масс-спектр (MALDI-TOF),  $m/z$ : 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

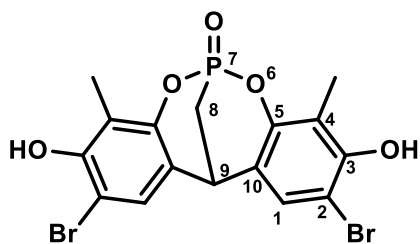
**2,10-дибром-3,9-дигидрокси-12H-6,12-метанодинбензо[*d,g*][1,3,2]диоксафосфоцин 6-оксид 40а**



Выход 0.34 г (70%), бежевый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1065 (C-Br), 1271 (P=O), 1603 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3342 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (243 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 14.0. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ) 2.70

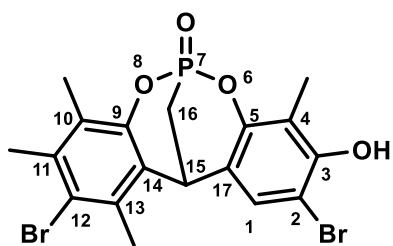
(дд, 2H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  16.3 Гц); 4.66 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.4 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  35.4 Гц); 6.60 (с, 2H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ); 7.75 (с, 2H,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 19.93 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  109.8 Гц,  $\text{C}^8$ ); 38.62 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  10.3 Гц,  $\text{C}^9$ ); 104.6 (с,  $\text{C}^2$ ); 106.6 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  8.4 Гц,  $\text{C}^4$ ); 120.9 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  11.4 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 132.3 (с,  $\text{C}^1$ ); 150.5 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  7.3 Гц,  $\text{C}^5$ ); 154.6 (д,  $^4J_{\text{PC}}$  2.4 Гц,  $\text{C}^3$ ). Найдено (%): C, 38.10; H, 1.91; P, 6.82.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_4\text{P}$ . Вычислено (%): C, 37.53; H, 2.02; P, 6.91. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 471  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**2,10-дибромо-3,9-дигидрокси-4,8-диметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]-диоксафосфоцин 6-оксид 406**



Выход 0.42 г (81%), розовый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1068 (C-Br), 1261 (P=O), 1620 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2925 ( $\text{CH}_3$ ), 3414 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (243 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 13.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.11 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.66 (дд, 2H,  $\text{PCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  3.47 Гц,  $^2J_{\text{PH}}$  12.68 Гц); 4.66 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.45 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  35.99 Гц); 7.62 (с, 2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100.6 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 10.37 (с,  $\text{CH}_3$ ); 19.72 (д,  $^1J_{\text{PC}}$  110.7 Гц,  $\text{C}^8$ ); 39.45 (д,  $^2J_{\text{CP}}$  10.5 Гц,  $\text{C}^9$ ); 106.14 (с,  $\text{C}^2$ ); 117.07 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  7.5 Гц,  $\text{C}^4$ ); 121.55 (д,  $^3J_{\text{PC}}$  11.2 Гц,  $\text{C}^{10}$ ); 128.79 (с,  $\text{C}^1$ ); 148.93 (д,  $^2J_{\text{PC}}$  7.2 Гц,  $\text{C}^5$ ); 152.23 (с,  $\text{C}^3$ ). Найдено (%): C, 40.10; H, 2.91; P, 6.38.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено (%): C, 40.37; H, 2.75; P, 6.51. Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 476  $[\text{M}]^+$ , 498  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**2,10-дибром-9-гидрокси-1,3,4,8-тетраметил-12H-6,12-метанодинбензо[d,g][1,3,2]-диоксафосфоцин 6-оксид 42**



Выход 0.072 г (74 %), белый порошок,  $T_{пл.} > 300^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1072 (C-Br), 1277 (P=O), 1620 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2869-2952 ( $\text{CH}_3$ ), 3023 (OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (161.9 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 13.7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (399.93 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.09 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.30 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.60 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.67 (м, 2H,  $\text{PCH}_2$ ); 5.18 (дт, 1H, CH,  $^3J_{\text{HH}}$  7.5 Гц,  $^3J_{\text{PH}}$  34.6 Гц); 7.37 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (MALDI-TOF,  $m/z$ ) 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Цитотоксические исследования синтезированных соединений**

Полициклические соединения **10а-г**, **12** и **15** и основания Манниха **27**, **29**, **306** были изучены на цитотоксическую активность на культуре живых клеток (*in vitro*) [113].

Для проведения экспериментов использовали опухолевые культуры клеток М-HeLa клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния HeLa., клон М-HeLa), HuTu 80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека; MCF7 – аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость); клетки печени человека (Chang liver) из коллекции и НИИ вирусологии РАМН (Москва).

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода клеточной пролиферации - МТТ-теста. НАДФ-Н-зависимые клеточные оксидоредуктазные ферменты могут, при определенных условиях, отражать количество жизнеспособных клеток. Эти ферменты способны восстанавливать тетразолиевый краситель (МТТ) - 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид в нерастворимый сине-фиолетовый формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Количество образовавшегося формазана пропорционально числу клеток с активным метаболизмом.

Клетки высевали на 96-луночный планшет фирмы Nunc в концентрации  $5 \times 10^3$  клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37° С до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли и в лунки добавляли по 100 мкл растворов исследуемого препарата в заданных разведениях, которые готовили непосредственно в питательной среде с добавлением 5% ДМСО для улучшения растворимости. После 48 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду из планшетов удаляли и добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0.5 мг/мл и инкубировали в течение 4ч при 37° С. По окончании инкубации среду с МТТ удаляли и для растворения образовавшихся кристаллов формазана вносили по 100 мкл ДМСО в каждую лунку. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм на микропланшетном ридере Invitrologic (Россия). Эксперименты для всех соединений повторяли трижды.

Расчет IC<sub>50</sub>, концентрации тестируемого соединения, вызывающей подавление роста клеток на 50%, производился с помощью программы: MLA - «Quest Graph™ IC<sub>50</sub> Calculator». AAT Bioquest, Inc, 26 January, 2022, <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. Впервые найдено, что *2H*-1,2-бензоксафосфинины вступают в реакцию [3+2] циклоприсоединения с участием различных 1,3-диполей (нитрона, азометинилидов), с образованием новых азот-, фосфорсодержащих полициклических структур со спироточленением. Показана высокая стереоселективность реакции.
2. Впервые была изучена реакция [3+2] циклоприсоединения фосфакумаринов с азометинилидами с использованием квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности (DFT). Было показано, что регио- и диастереоселективность реакции обусловлена более быстрым образованием одного из изомеров, являющегося продуктом кинетического контроля.
3. Предложен оригинальный метод синтеза новых функционализированных фосфанофлавоноидов, содержащих в своей структуре атомы галогенов, кислотную, карбонильную группу, алифатические радикалы, базирующийся на использовании трифторуксусной кислоты в качестве растворителя в реакциях *2H*-1,2-бензоксафосфининов с различными фенолами.
4. Впервые на основе фосфанофлавоноидов в результате реакции Манниха получены новые аминотетилированные производные. Показано, что в зависимости от природы вторичного амина и фосфанофлавоноида образуются продукты, содержащие в структуре одну или две аминотетильные группы.
5. Впервые осуществлено бромирование фосфанофлавоноидов элементарным бромом и показано, что в результате реакции образуются новые дибромсодержащие производные фосфанофлавоноидов.
6. Получены новые каркасные фосфонаты несимметричного типа, содержащие терминальные функциональные группы: атомы галогенов, кислотную, карбонильную группу, алифатические радикалы, в результате внутримолекулярной гетероциклизации соответствующих функционально замещенных фосфанофлавоноидов.
7. Установлено, что некоторые из синтезированных фосфорсодержащих полициклических соединений проявляют высокую противоопухолевую активность в отношении ряда клеточных линий (MCF-7, HuTu 80, M-HeLa). Среди всех исследуемых соединений было выявлено соединение-лидер 10a. Его

цитотоксичность против HuTu 80 примерно в 2.6 раза выше препарата сравнения ( $25.1 \pm 1.9$  против  $65.2 \pm 5.6$  мкМ соответственно), а по отношению к здоровым клеткам печени человека – более чем в 10 раз ниже, индекс селективности  $SI > 32$ . Для линий M-HeLa активность соединения 10a немного выше 5-фторурацила ( $52.6 \pm 4.1$  против  $62.0 \pm 4.7$  мкМ соответственно), индекс селективности более  $SI > 15$ , а по отношению к MCF-7 цитотоксичность ниже препарата сравнения при достаточно высоком значении индекса селективности ( $SI > 10$ ).

#### *Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы*

Дальнейшее развитие научного направления, представленного в настоящей диссертационной работе, позволит создать новые фосфорсодержащие полициклические и каркасные структуры, имеющие перспективу использования при создании новых эффективных, малотоксичных лекарственных противоопухолевых препаратов. Другим важным направлением развития данной работы является возможность использования функционализированных каркасных фосфонатов несимметричного типа в качестве органокатализаторов, лигандов металлокомплексов для проведения стереоселективного органического синтеза.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей диссертационной работе использованы следующие сокращения:

DMSO- $d_6$  – дейтерированный диметилсульфоксид;

CDCl<sub>3</sub> – дейтерированный хлороформ;

CD<sub>3</sub>OD – дейтерированный метанол;

D<sub>2</sub>O – дейтерированная вода;

CF<sub>3</sub>COOD – дейтерированная трифторуксусная кислота;

ТГФ – тетрагидрофуран;

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс;

м.д. – миллионные доли;

ИК – инфракрасный;

УФ – ультрафиолетовый;

ESI – Ионизация распылением в электрическом поле;

MALDI-TOF – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время пролетным масс-анализатором;

IC<sub>50</sub> - Концентрация полумаксимального ингибирования;

Т.пл. - температура плавления;

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь;

НВМО – низшая вакантная молекулярная орбиталь;

NOESY – спектроскопия с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО);

HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия;

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li, X. Synthesis of a diverse series of phosphacoumarins with biological activity / X. Li, D. Zhang, H. Pang, F. Shen, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7, N 22. – P. 4919-4922.
2. Vogel, A. Darstellung von Benzoessäure aus der Tonka-Bohne und aus den Meliloten - oder Steinklee - Blumen / A. Vogel // *Ann. Phys.* – 1820. – V. 64, N 2. – P. 161-166.
3. Venugopala, K.N. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity / K.N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhav // *Biomed Res. Int.* – 2013. – V. 2013. – P. 1-14.
4. Stefanachi, A. Coumarin: A natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds / A. Stefanachi, F. Leonetti, L. Pisani, M. Catto, A. Carotti // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – P. 250-284.
5. Srikrishna, D. A Review on pharmacological properties of coumarins / D. Srikrishna, C. Godugu, P.K. Dubey // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2018. – V. 18. – P. 113-141.
6. Balewski, Ł. A Mini-review: Recent advances in coumarin-metal complexes with biological properties / L. Balewski, S. Szulta, A. Jalińska, A. Kornicka // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – Article 781779.
7. Szwaczko, K. Coumarins Synthesis and Transformation via C–H Bond Activation—A Review / K. Szwaczko // *Inorganics.* – 2022. – V. 10, N 2. – P. 1-30.
8. Peng, X.-M. Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry / X.-M. Peng, G.L.V. Damu, C.-H. Zhou // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – V. 19. – P. 3884-3930.
9. El-Naggar, A.M. Synthesis and biological activity of some new 3-and 6-substituted coumarin amino acid derivatives / A.M. El-Naggar, F.S. Ahmed, A.M. Abd El-Salam, M.A. Rady, M.S.A. Latif // *Part I. J. Heterocycl. Chem.* – 1981. – V. 18. – P. 1203-1207.
10. Grover, J. Coumarins as privileged scaffold for anti-inflammatory drug development / J. Grover, S.M. Jachak // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 38892-38905.
11. Emami, S. Current developments of coumarin based anti-cancer agents in medicinal chemistry / S. Emami, S. Dadashpour // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 611-630.
12. Thakur, A. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies / A. Thakur, R. Singla, V. Jaitak // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 101. – P. 476-495.

13. Akkol, E.K. Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer / E.K. Akkol, Y. Genç, B. Karpuz, E. Sobarzo-Sánchez, R. Capasso // *Cancers*. – 2020. – V. 12. – P. 1959-1968.
14. Hassan, M.Z. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents / M.Z. Hassan, H. Osman, M.A. Ali, M.J. Ahsan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 123. – P. 236-255.
15. Arora, R.K. Novel coumarin-benzimidazole derivatives as antioxidants and safer anti-inflammatory agents / R.K. Arora, N. Kaur, Y. Bansal, G. Bansal // *Acta Pharm. Sin.* – 2014. – V. 4. – P. 368-375.
16. Chen, L.Z. New arylpyrazoline-coumarins: Synthesis and anti-inflammatory activity / L. Z. Chen, W. Sun, W. Bol, J.Q. Wang, C. Xiu, W.J. Tang, J.B. Shi, H.P. Zhou, X. H. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 138. – P. 170-181.
17. Kathiravan, M.K. The biology and chemistry of antifungal agents: A review / M.K. Kathiravan, A.B. Salake, A.S. Chothe, P.B. Dudhe, R.P. Watode, M.S. Mukta, S. Gadhwe // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – P. 5678-5698.
18. Satish, G. Chapter 8–Anticoagulant agents. In *Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives* Penta, S., Ed. / G. Satish. – Academic Press: Boston, MA, USA, 2016. – 159 p.
19. Wadhwa, P. Quinoline, coumarin and other heterocyclic analogs-based HIV-1 integrase inhibitors / P. Wadhwa, J. Priti, R. Santosh, R.A.J. Hemant // *Curr. Drug Discov. Technol.* – 2018. – V. 15. – P. 2-19.
20. Dorababu, A. Pharmacological report of recently designed multifunctional coumarin and coumarin-heterocycle derivatives / A. Dorababu // *Arch. Pharm.* – 2021. – V. 355. – P. 345-373.
21. Edmondson, D.E. Structure and mechanism of monoamine oxidases / D.E. Edmondson, A. Mattevi, C. Binda, M. Li, F. Hubalek // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – V. 11. – P. 1983-1993.
22. Wimbiscus, M. MAO inhibitors: Risks, benefits, and lore / M. Wimbiscus, O. Kostenko, D. Malone // *Clevel. Clin. J. Med.* – 2010. – V. 77. – P.859-882.
23. Cao, D. Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors / D. Cao, Z. Liu, S. Koo, P. Jangjili, J.S. Kim, W. Lin // *Chem. Rev.* – 2019. – V. 119. – P. 10403-10519.
24. Ansary, I. One-pot synthesis of coumarin derivatives. In *Phytochemicals in Human Health* / I. Ansary, A. Taher. – IntechOpen: London, UK, 2020. – 298 p.

25. Shilov, E. Activation of C-H bonds by metal complexes / E. Shilov, G.B. Shul'pin // *Chem. Rev.* – 1997. – V. 97. – P. 2879-2932.
26. Kuhl, N. Beyond directing groups: Transition-metal-catalyzed C-H activation of simple arenes / N. Kuhl, M.N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 10236-10254.
27. Lewis, R. J. The nature of inhibition of DNA gyrase by the coumarins and the cyclothialidines revealed by X-ray crystallography / R.J. Lewis, O.M. Singh, C.V. Smith, T. Skarzynski, A. Maxwell, A.J. Wonacott, D.B. Wigley // *EMBO J.* – 1996. – V. 15, N 6. – P. 1412-1420.
28. Jacobowitz, J. R. Exploring Uncharted Territories of Plant Specialized Metabolism in the Postgenomic Era / J.R. Jacobowitz, J.-K. Weng // *Annual Review of Plant Biology. Annual Reviews.* – 2020. – V. 71(1). – P. 631-658.
29. Darbarwar, M. Synthesis of Coumarins with 3:4-Fused Ring Systems and their Physiological Activity / M. Darbawar, V. Sundaramurthy // *Synthesis.* – 1982. – V. 5. – P. 337-388.
30. Abdou, W. M. Photochemistry of Pesticides, 7. Regioselective Photodimerization of o,o-Diethyl-o-(3-Chloro-4- Methylcoumarin-7-yl)-Thiophosphate (Coumaphos) / W.M. Abdou, L. Born, H. Hulpke, M.R. Mahran, M.M. Sidky, H. Wamhoff // *Phosphorus and Sulphur.* – 1987. – V. 29. – P. 179-185.
31. Brandão, P. The application of isatin-based multicomponent-reactions in the quest for new bioactive and druglike molecules / P. Brandão, C. Marques, A. J. Burke, M. Pineiro // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 211. – Article 113102.
32. Saroha, M. Catalyst-free one-pot regioselective synthesis of benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazoles by heating or grinding / M. Saroha, J. M. Khurana // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – P. 8644-8650.
33. Min, M. Regioselective palladium-catalyzed direct cross-coupling of coumarins with simple arenes / M. Min, S. Hong // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 9613-9615.
34. Li, Y. Palladium-catalyzed oxidative Heck coupling reaction for direct synthesis of 4-aryl coumarins using coumarins and arylboronic acids / Y. Li, Z. Qi, H. Wang, X. Fu, C. Duan // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 2053-2057.

35. Khoobi, M. A facile route to flavone and neoflavone backbones via a regioselective palladium catalysed oxidative Heck reaction / M. Khoobi, M. Alipour, S. Zarei, F. Jafarpour, A. Abbas Shafiee // Chem. Comm. – 2012. – V. 48. – P. 2985-2987.
36. Петров, К. А. 2-оксобенз[е]-1,2-оксафосфорин-3-ены – фосфорные аналоги кумаринов / К.А. Петров, В.А. Чаузов, С.М. Кострова, Н. Ю. Лебедева // ЖОХ. – 1977. – Т. 48, № 12. – С. 2667-2673.
37. Абакумов, Г.А. Перспективные точки роста и вызовы элементоорганической химии / Г.А. Абакумов, А.В. Пискунов, В.К. Черкасов, И.Л. Федюшкин, В.П. Анаников, Д.Б. Еремин, Е.Г. Гордеев, И.П. Белецкая, А.Д. Аверин, М.Н. Бочкарев, А.А. Трифонов, Ю.М. Джемилев, В.А. Дьяконов, М.П. Егоров, А.Н. Верещагин, М.А. Сыроежкин, В.В. Жуйков, А.М. Музафаров, А.А. Анисимов, А.В. Арзуманян, Ю.Н. Кононевич, М.Н. Темников, О.Г. Синяшин, Ю.Г. Будникова, А.Р. Бурилов, А.А. Карасик, В.Ф. Миронов, П.А. Стороженко, Г.И. Щербакова, В.А. Трофимов, С.В. Амосова, Н.К. Гусарова, В.А. Потапов, В.Б. Шур, В.В. Бурлаков, В.С. Богданов, М.В. Андреев // Успехи химии. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 393-507.
38. Nizamov, I.S. Phosphorylation of Dienyl Diprenoid Alcohols / I.S. Nizamov, I.D. Nizamov, F.D. Yambushev, O.V. Bolshakova, G.G. Sergeenko, V.F. Mironov, E.S. Batyeva // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2011. – V. 186, N 7. – P.1436-1442.
39. Немтарев, А.В. Взаимодействие арилендиокситригалогенфосфоранов с арилацетиленами. Сообщение 12. Алкил-ацетилены в реакции с 2,2,2-тригалогенбензо-1,3,2-диоксафосфолами / А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, Е.Н. Вараксина, А.Т. Губайдуллин, Д.Б. Криволапов, Р.З. Мусин, И.А. Литвинов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 1. – С. 149-177.
40. Миронов, В.Ф. Взаимодействие арилендиокситригалогенфосфоранов с арилацетиленами. XIII. Особенности реакции 5-трет-бутил-2,2,2-тригалогенбензо-1,3,2-диоксафосфолов с ацетиленами / В.Ф. Миронов, А.В. Немтарев, Е.Н. Вараксина, А.А. Штырлина, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, А.Б. Добрынин // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 6. – С. 880-902.
41. Немтарев, А.В. Взаимодействие арилендиокситригалогенфосфоранов с арилацетиленами. Сообщение 11. Влияние электронной природы заместителя в арилацетилене на скорость реакции / А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, А.С. Анискин,

- Д.С. Баранов, Е.В. Миронова, Д.Б. Криволапов, Р.З. Мусин, С.Ф. Василевский, Н.О. Дружков, В.К. Черкасов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2013. – № 1. – С. 56-71.
42. Немтарев, А.В. Взаимодействие арилендиокситригалогенфосфоранов с арилацетиленами. Сообщение 14. Метоксифенилацетилены в реакции с 2,2,2-трихлорбензо-1,3,2-диоксафосфолом / А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов, А.С. Анискин, Д.С. Баранов, Д.Б. Криволапов, Р.З. Мусин, С.Ф. Василевский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 5. – С. 1299-1307.
  43. Nemtarev, A.V. Synthesis of bis(6-chloro-2-oxo-2H-1,2λ5-benzoxaphosphinin-4-yl)arenes / A.V. Nemtarev, A.S. Aniskin, D.S. Baranov, Zh.Yu. Makarova, V.F. Mironov, S.F. Vasilevskii // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – V. 50. – P. 601-604.
  44. Nasibullin, I.O. A convenient synthesis of 8,8'-spirobi(chromano-1,2-oxaphosphinine) derivatives / I.O. Nasibullin, A.V. Nemtarev, V.F. Mironov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – P. 131-133.
  45. Анискин, А.С. Реакция 2',2',2',2'',2'',2''-гексабром-1,4-ди(бензо-1,3,2-диоксафосфол-5-ил)бензола с фенилацетиленом / А.С. Анискин, А.В. Немтарев, В.Ф. Миронов // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 5. – С. 784-786.
  46. Вараксина, Е.Н. Реакция 2,2,2-трихлор-1,3,2-диоксафосфоло[4,5-b]пиридина с 4-бромфенилацетиленом / Е.Н. Вараксина, В.Ф. Миронов // Журнал общей химии. – 2010. – Т. 80, № 10. – С. 1747-1749.
  47. Миронов, В.Ф. Региохимия реакции 3,4,6-триизопропил-1,2-бензохинона с фенилацетиленом в присутствии трихлорида фосфора / В.Ф. Миронов, А.В. Богданов, А.Б. Добрынин, Н.Н. Вавилина, В.К. Черкасов, И.А. Литвинов // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48, № 7. – С. 953-957.
  48. Varaksina, E.N. Synthesis and chemical properties of benzo[e]-1,2-oxaphosphorinine derivatives - Analogues of coumarins / E.N. Varaksina, D.A. Tatarinov, K. Yu. Cherkin, A.V. Nemtarev, V.F. Mironov, A.I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2008. – V. 183, N 2–3. – P. 566-570.
  49. Tatarinov, D.A. Unusual reaction of 8-chloro-2-cyclohexyl-4-phenylbenzo[e]-1,2-oxaphosphinine-2-oxide with tetramethylenebis(magnesium bromide) / D.A. Tatarinov, V.F. Mironov, E.N. Varaksina, D.B. Krivolapov, I.A. Litvinov, R.Z. Musin, B.I. Buzykin, A.I. Konovalov // Mendeleev Commun. – 2008. – V. 18, N 3. – P. 147-149.

50. Bogdanov, A.V. Reactions in the chrysenequinone-phenylacetylene-phosphorus trichloride system: Formation and crystal structure of 2,7-dichloro-2-oxo-4-phenylbenzo[*o*]-1,2-oxaphosphatriphenylene / A.V. Bogdanov, V.F. Mironov, D.B. Krivolapov, I.A. Litvimov, R.Z. Musin, S.K. Latypov, A.I. Konovalov // *Mendeleev Commun.* – 2005. – V. 15, N 3. – P. 101-103.
51. Богданов, А.В. Реакция 4,7-ди(трет-бутил)-2,2,2-трихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфола с пропаргилхлоридом / А.В. Богданов, В.Ф. Миронов, В.К. Черкасов, Н.М. Азанчеев, Р.З. Мусин, А.И. Коновалов // *Журнал общей химии.* – 2004. – Т. 74, № 8. – С. 1392-1393.
52. Volle, J.N. Phosphono- and Phosphinolactones in the Life Sciences / J.N. Volle, R. Guillon, F. Bancel, Y.-A. Bekro, J.-L. Pirat, D. Virieux // *Advances in Heterocyclic Chemistry.* Elsevier Ltd. – 2016. – V. 118. – P. 129-193.
53. Budzisz, E. Synthesis and Biological Evaluation of New Bischromone Derivatives with Antiproliferative Activity / E. Budzisz, E. Nawrot, M. Malecka // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 2012. – V. 334. – P. 34-43.
54. Chen, C.H. Synthesis of phosphacoumarins and phosphonocoumarins. Two new classes of fluorescent dyes / C.H. Chen, J.L. Fox, E.K. Lippert // *J. Heterocycl. Chem.* – 1987. – V. 24. – P. 931-932.
55. Bojilova, A. A comparative study of the interaction of salicylaldehydes with phosphonoacetates under Knoevenagel reaction conditions. Synthesis of 1,2-benzoxaphosphorines and their dimers / A. Bojilova, R. Nikolova, C. Ivanov, N. Rodios, A. Terzis, C. Raptopoulou // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – P. 12597-12612.
56. Petkova, N. Synthesis of Heterocyclic Methylenebisphosphonates by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ethyl Diazoacetate to 1,2-Benzoxaphosphorin-3-phosphonates / N. Petkova, A. Bojilova, R. Nikolova, C. Ivanov, N. Rodios, J. Kopf // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – P. 1639-1647.
57. Takeuchi, Y. Convenient Synthesis of a Simple Coumarin from Salicylaldehyde and Wittig Reagent. Improved Synthetic Method of Substituted Coumarins / Y. Takeuchi, N. Ueda, K. Uesugi, H. Abe, H. Nishioka, T. Harayama // *Heterocycles.* – 2003. – V. 59. – P. 217-224.

58. Li, X. Alkylation reactions of phosphachroman-2,4-diones and 4-hydroxyphosphacoumarins / X. Li, Y. Wang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao // *Bioorg Chem.* – 2006. – V. 34. – P. 105-113.
59. Kim, C.-E. Alkenylation of Phosphacoumarins via Aerobic Oxidative Heck Reactions and Their Synthetic Application to Fluorescent Benzophosphacoumarins / C.-E. Kim, Y. Wang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 908-911.
60. Hariri, M. Gold-Catalyzed Access to Isophosphinoline 2-Oxides / M. Hariri, F. Darvish, K.-P. Mengue Me Ndong, N. Sechet, G. Chacktas, H. Boosaliki, M. L. Tran Do, G. Mwande-Maguene, J. Lebibi, A.R. Burilov, T. Ayad, D. Virieux, J.-L. Pirat // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86, N 11. – P. 7813-7824.
61. Shin, S. Synthesis of ethoxy dibenzooxaphosphorin oxides through palladium-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H activation/C-O formation / S. Shin, D. Kang, W.H. Jeon, P.H. Lee // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – V. 10. – P. 1220-1227.
62. Sadykova, Y.M. Condensation of 2-Ethoxyvinylphosphonic Acid Dichloroanhydride with 2,3,5-Trimethylphenol. Novel Method for Preparation of Phosphacoumarins / Yu. M. Sadykova, L.M. Sadikova, A.R. Badrtdinova, A.B. Dobrynin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2015. – V. 190, N 12. – P. 2267-2272.
63. Sadykova, Yu.M. Formation of Phosphorus-Containing Cage Structures in the Reaction of 2-Ethoxyvinylphosphonic Acid Dichloroanhydride with Resorcinol and Its Derivatives / Yu.M. Sadykova, N.V. Dalmatova, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin // *Heteroatom Chem.* – 2012. – V. 190. – P. 2267-2272.
64. Богданов, А.В. Региохимия бромирования 4-фенил-2,7-дихлор-2*H*-хризено-[6,5-*e*][1,2]фосфинин 2-оксида / А.В. Богданов, В.Ф. Миронов, А.Б. Добрынин, О.И. Гнездилов // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1644-1647.
65. Tatarinov, D.A. Synthesis of racemic P-chiral phosphine oxides and phosphonium salts by stepwise reaction of phosphacoumarins with organomagnesium compounds/ D.A. Tatarinov, D.M. Kuznetsov, R.R. Fayzullin, V.F. Mironov // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.* – 2020. – V. 918. – P. 121-129.
66. Миронов, В.Ф. Взаимодействие фенилендиокситригалогенфосфоранов с ацетиленами. X.\* Особенности реакции замещенных 2,2,2-трихлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфолов с 3-хлор(бром, йод)пропинами / В.Ф. Миронов, Е.Н. Вараксина,

- А.А. Штырлина, А.Т. Губайдуллин, Н.М. Азанчеев, Р.З. Мусин, И.А. Литвинов, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, № 3. – С. 411-432.
67. Koleva, A.I. Synthesis and chemical properties of 3-phosphono-coumarins and 1,2-benzoxaphosphorins as precursors for bioactive compounds / A. I. Koleva, N.I. Petkova-Yankova, R.D. Nikolova // *Molecules*. – 2019. – V. 24, N 11. – P. 1-38.
  68. Nikolova, R.D. Regio- and stereoselective [2+2] photodimerization of 3-substituted 2-alkoxy-2-oxo-2H-1,2-benzoxaphosphorines / R.D. Nikolova, G.N. Vayssilov, N. Rodios, A. Bojilova // *Molecules*. – 2002. – V. 7, N 5. – P. 420-432.
  69. Садыкова, Ю.М. Гетероциклические системы ряда 2H-бензо[e]-1,2-оксафосфорина как прекурсоры для получения бициклических фосфонатов несимметричного строения / Ю.М. Садыкова, Л.М. Садикова, А.В. Залалтдинова, З.Н. Султанова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОХ* – 2018. – Т. 88, № 6. – С. 1573-1575.
  70. Chinnabattigalla, S. Recent advances on the synthesis of flavans, isoflavans, and neoflavans // *Journal of Heterocyclic Chemistry* / S. Chinnabattigalla, R.K. Dakoju, S. Gedu // *HeteroCorporation*. – 2021. – V. 58, N 2. – P. 415-441.
  71. Mierziak, J. Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with the Environment / J. Mierziak, K. Kostyn, A. Kulma // *Molecules*. – 2014. – V. 19. – P. 16240-16265.
  72. Palma-Tenango, M. Flavonoids / M. Palma-Tenango, M. Soto-Hernández, E. Aguirre-Hernández. – *Biosynthesis to Human Health*, 2017. – 484 p.
  73. Musumeci, L. Anti-inflammatory effect of a flavonoid-rich extract of orange juice in adult zebrafish subjected to *Vibrio anguillarum*-induced enteritis / L. Musumeci, A. Maugeri, S. Cirmi, G. E. Lombardo, C. Russo, S. Gangemi, G. Calapai, M. Navarra // *Natural Product Research*. – 2020. – V. 34. – P. 122-136.
  74. Thu, Z.M. Flavonoids and Stilbenoids of the Genera *Dracaena* and *Sansevieria*: Structures and Bioactivities / Z. M. Thu, K. K. Myo, H. T. Aung, C. Armijos, G. Vidari // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – P. 2608-2634.
  75. Zakaria, Z. A. Antinociceptive activity of methanolic extract of *Muntingia calabura* leaves: further elucidation of the possible mechanisms / Z. A. Zakaria, M. H. M. Sani, M. S. Cheema, A. A. Kader, T. L. Kek, M. Z. Salleh // *BMC Complement Altern Med*. – 2014. – V. 14. – P. 63-75.



76. Zakaria, Z. A. Antinociceptive effect of semi-purified petroleum ether partition of *Muntingia calabura* leaves / Z. A. Zakaria, M. H. Mohd Sani, A. Abdul Kadir, L. K. Teh, M. Z. Salleh // *Revista Brasileira de Farmacognosia*. – 2016. – V. 26. – P. 408-419.
77. Zhang, N. Synthesis of Flavone Derivatives via N-Amination and Evaluation of Their Anticancer Activities / N. Zhang, J. Yang, K. Li, J. Luo, S. Yang, J.-R. Song, C. Chen, W.-D. Pan // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – P. 2723-2733.
78. Moore, R.J. Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function / R. J. Moore, K. G. Jackson, A. M. Minihane // *British Journal of Nutrition*. – 2009. – V. 102. – P. 1790-1802.
79. Yao, N. Novel Flavonoids with Antiproliferative Activities against Breast Cancer Cells / N. Yao, C.-Y. Chen, C.-Y. Wu, K. Motonishi, H.-J. Kung, K. S. Lam // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 4339-4349.
80. Laplaze, L. Flavan-Containing Cells Delimit Frankia-Infected Compartments in *Casuarina glauca* Nodules / L. Laplaze, H. Gherbi, T. Frutz, K. Pawlowski, C. Franche, J.-J. Macheix, F. Auguy, D. Bogusz, E. Duhoux // *Plant Physiol.* – 1999. – V. 121. – P. 113-122.
81. Ohmori, K. Synthetic challenge to ubiquitous natural products from plant origin: flavan-derived polyphenols / K. Ohmori // *The Chemical Record*. – 2011. – V. 11. – P. 252-259.
82. Kamboj, A. *Ageratum conyzoides* L.: A review on its phytochemical and pharmacological profile / A. Kamboj, A. K. Saluja // *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*. – 2008. – V. 2. – P. 59-68.
83. Zeeshan, M. Isolation, partial purification and evaluation of bioactive compounds from leaves of *Ageratum houstonianum* / M. Zeeshan, S. M. D. Rizvi, M. S. Khan, A. Kumar // *EXCLI Journal*. – 2012. – V. 11. – P. 78-88.
84. Pan, W.-B. New Flavans, Spirostanol Sapogenins, and a Pregnane Genin from *Tupistra chinensis* and Their Cytotoxicity / W.-B. Pan, F.-R. Chang, L.-M. Wei, Y.-C. Wu // *J. Nat. Prod.* – 2003. – V. 66. – P. 161-168.
85. Pan, W.-B. Chemical Constituents of *Tupistra chinensis* Rhizomes / W.-B. Pan, L.-M. Wei, L.-L. Wei, Y.-C. Wu // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2006. – V. 54. – P. 954-958.
86. Pan, Z.-H. A cytotoxic cardenolide and a saponin from the rhizomes of *Tupistra chinensis* / Z.-H. Pan, Y. Li, J.-L. Liu, D.-S. Ning, D.-P. Li, X.-D. Wu, Y.-X. Wen // *Fitoterapia*. – 2012. – V. 83. – P. 1489-1493.

87. Mukerjee, S.K. DALBERGICHROMENE - A new neoflavonoid from stem-bark and heartwood of *Dalbergia Sissoo* / S.K. Mukerjee, T. Saroja, T.R. Seshadri // Tetrahedron. – 1971. – V. 27. – P. 799-803.
88. Li, S.-R. New syntheses of dalbergichromene and dalbergin from vanillin via neoflavene intermediate / S.-R. Li, L.-Y. Chen, J.-C. Tsai, J.-Y. Tzeng, I.-L. Tsai, E.-C. Wang // Tetrahedron Letters. – 2007. – V. 48. – P. 2139-2141.
89. Maloney, D.J. (+)-Myristinin A, a Naturally Occurring DNA Polymerase  $\beta$ -Inhibitor and Potent DNA-Damaging Agent / D. J. Maloney, J.-Z. Deng, S. R. Starck, Z. Gao, S. M. Hecht // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P.4140-4141.
90. Deng, J.-Z. (+)-Myristinins A and D from *Knema elegans*, which Inhibit DNA Polymerase  $\beta$  and Cleave DNA / J.-Z. Deng, S. R. Starck, S. Li, S. M. Hecht // J. Nat. Prod. – 2005. – V. 68. – P. 1625-1628.
91. Dong, Y.-W. Solvent-free synthesis of naphthopyrans under ball-milling conditions / Y.-W. Dong, G.-W. Wang, L. Wang // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 10148-10154.
92. Orr, R.K. A Modular Synthesis of 2-Alkyl- and 2-Arylchromans via a Three-Step Sequence / R.K. Orr, L.-C. Campeau, H. R. Chobanian, J. M. M. Dunn, B. Pio, C. W. Plummer, A. Nolting, R. T. Ruck // Synthesis. – 2017. – V. 49. – P. 657-666.
93. Liu, J. One step synthesis of 2-alkenylchromanes via inverse electron-demand Hetero-Diels–Alder reaction of o-quinone methide with unactivated dienes / J. Liu, X. Wang, L. Xu, Z. Hao, L. Wang, J. Xiao // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 7642-7649.
94. Hsiao, C.-C. Ortho-Quinone Methides as Reactive Intermediates in Asymmetric Brønsted Acid Catalyzed Cycloadditions with Unactivated Alkenes by Exclusive Activation of the Electrophile / C.-C. Hsiao, S. Raja, H.-H. Liao, I. Atodiresei, M. Rueping // Angewandte Chemie International Edition. – 2015. – V. 54. – P. 5762-5765.
95. Zhang, H. Asymmetric Synthesis of Triaryl-Substituted Chromans with Multiple Stereogenic Centers by [4+2] Cycloaddition Reaction / H. Zhang, G. Liu, X. Guan, J. Gao, X. Qin, G. Jiang, D. Sun, G. Zhang, S. Zhang // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 2019. – P. 7264-7268.
96. Parker, R.E. Mechanisms of Epoxide Reactions / R. E. Parker, N. S. Isaacs // Chem. Rev. – 1959. – V. 59. – P. 737-799.
97. Smith, J.G. Chapter 9 - Evolution of a Synthetic Strategy: Total Synthesis of Jatrophone / J. G. Smith // Synthesis. – 1984. – V. 1984. – P. 629-656.

98. Bryliakov, K.P. *Frontiers of Green Catalytic Selective Oxidations* / K. P. Bryliakov. – Springer Nature, 2019. – 295 p.
99. Devi, R. Brønsted acid-catalysed intramolecular ring opening of 2-(aryloxymethyl)-3-aryloxiranes leading to trans-4-arylchroman-3-ols: scope and limitations / R. Devi, T. Kalita, S. K. Das // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 39692-39696.
100. Devi, R. Synthesis of diverse catechin congeners via diastereoselective intramolecular epoxy-arene cyclization / R. Devi, D. Gogoi, P. Bora, S. K. Das / *Tetrahedron.* – 2016. – V. 72. – P. 4878-4888.
101. Roy, S. Asymmetric organocatalytic double 1,6-addition: rapid access to chiral chromans with molecular complexity / S. Roy, S. Pradhan, K. Kumar, I. Chatterjee // *Org. Chem. Front.* – 2020. – V. 7. – P. 1388-1394.
102. Panda, G. Versatile Synthesis of 4-Aryl Chroman and 1-Aryl Tetralins Through Metal-Free Reductive Arylations / G. Panda, S. L. Kumar M // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2019. – V. 2019. – P. 753-758.
103. Sadykova, Yu.M. Synthesis of unsymmetrical cage phosphonates from heterocyclic systems based on 2H-1,2-benzoxaphosphinine / Yu.M. Sadykova, A.V. Zalaltdinova, A.K. Smailov, L.M. Trofimova, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56, N12. – P. 1605-1610.
104. Gong, P. A facile and diverse synthesis of coumarin substituted spirooxindole and dispiro oxindole-pyrrolizidine/pyrrolothiazole/pyrrolidine derivatives via 1, 3-dipolar cycloaddition / P. Gong, Y. Ma, X. Wang, L. Yu, S. Zhu // *Tetrahedron.* – 2021. – V. 91. – P. 1-10.
105. Li, D.-F. Diastereoselective Construction of Spiro-furo[3,2-c]benzopyranoxindoles through a Cu(OTf)<sub>2</sub>/AcOH Cooperative Promoted Bicyclization Reaction / D.-F. Li, Y. Gu, J.-R. Zhang, K. Liu, L.-M. Zhao // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 879-887.
106. Kowalczyk-Dworak, D.  $\alpha,\beta$ -Unsaturated butenolides in an organocatalytic doubly annulative cascade for the preparation of 3,4-dihydrocoumarins / D. Kowalczyk-Dworak, Ł. Albrecht // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – P. 2622-2628.
107. Ming, Y.-C Synthesis of Chiral Polycyclic Tetrahydrocarbazoles by Enantioselective Aminocatalytic Double Activation of 2-Hydroxycinnamaldehydes with Dienals / Y.-C. Ming, X.-J. Lv, M. Liu, Y.-K. Liu // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – P. 6515-6519.

108. Huang, T. Diastereoselective catalyst-free construction of isoxazolidine-cis-fused phosphadihydrocoumarins via an intramolecular Nitron–Vinylphosphonate dipolar cycloaddition / T. Huang, Q. Wang, D. Kong, M. Wu // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – Article 150913.
109. Jiang, J. Catalyst-Free Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ethyl (2-Formylphenyl) Vinylphosphonates: A Highly Stereoselective Access to Phosphadihydrocoumarin-Fused Pyrrolizidines/Pyrrolidines / J. Jiang, M. Wu, Z. Zhu, D. Kong // *Synthesis.* – 2017. – V. 49. – P. 3731-3739.
110. Wu, M. One-Pot Catalyst-Free Domino Condensation/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition: Highly Stereoselective Access to Phosphadihydrocoumarin-Fused N,N-Bicyclic Pyrazolidin-3-ones // M. Wu, J. Jiang, Z. Zhu, Q. Wang, D. Kong // *Synthesis.* – 2018. – V. 50. – P. 139-145.
111. Sadikova, L.M. The reactions of 2-ethoxyvinylchlorophosphonate with 4-chloro- or 4-bromoresorcinols and 2,3,5-trimethylphenol / L.M. Sadikova, Y.M. Sadykova, A.V. Zalaltdinova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, J.K. Voronina, Y.N. Mitrasov // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191, N 11-12. – P. 1562-1563.
112. Sadykova, Yu. M. Novel Naphthol-Based Bicyclic Phosphonates / Yu. M. Sadykova, N. V. Dalmatova, M. F. Nagimova, J. K. Voronina, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, O. G. Sinyashin // *Heteroatom Chem.* – 2014. – V. 25, N 1. – P. 55-59.
113. Sennikova, V.V. Diastereoselective Synthesis of Novel Spiro-Phosphacoumarins and Evaluation of Their Anti-Cancer Activity / V.V. Sennikova, A.V. Zalaltdinova, Y.M. Sadykova, A.R. Khamatgalimov, A.S. Gazizov, A.D. Voloshina, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina, E.A. Chugunova, N.O. Appazov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V. 23. – Article 14348.
114. Filatov, A.S. Stereo- and Regioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of the Stable Ninhydrin-Derived Azomethine Ylide to Cyclopropenes: Trapping of Unstable Cyclopropene Dipolarophiles / A.S. Filatov, S. Wang, O.V. Khoroshilova, S.V. Lozovskiy, A.G. Larina, V.M. Boitsov, A.V. Stepanov // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 7017-7036.
115. Das, S. Recent applications of ninhydrin in multicomponent reactions / S. Das // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – P. 18875-18906.

116. Arend, M. Modern Variants of the Mannich Reaction / M. Arend, B. Westermann, N. Risch // *Angew, Chem. Int. Ed.* – 1998. – V. 37, N 8. – P. 1044-1070.
117. Sadykova, Y.M. Modification of Bicyclic Phosphonates Based on Resorcinols and Its Derivatives via the Mannich Reaction / Y. M. Sadykova, N. V. Dalmatova, Y. K. Voronina, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, Y. N. Mitrasov, O. G. Sinyashin // *Heteroatom Chemistry*. – 2015. – V. 26. – P. 224-230.
118. Tramontini, M. Further advances in the chemistry of Mannich bases / M. Tramontini, L. Angiolini // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46. – P. 1791-1837.
119. Roman, G. Anticancer Activity of Mannich Bases: A Review of Recent Literature / G. Roman // *Chem. Med. Chem.* – 2022. – V. 17, N 16. – P. 1-27.
120. Cores, A. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients / Á. Cores, J. Clerigué, E. Orocio-Rodríguez, J. Carlos Menéndez // *Pharmaceuticals*. – 2022. – V. 15, N 8. – P. 1009-1051.
121. Traxler, P. [ (Alkylamino)methyl] acrylophenones: Potent and Selective Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Protein Tyrosine Kinase / P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Muller, U. Regenass, J. Rosel, N. Lydon // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – P. 2441-2448.
122. Dimmock, J. R. Evaluation of some Mannich bases of cycloalkanones and related compounds for cytotoxic activity / J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt // *Eur. J. Med. Chem.* – 1993. – V. 28. – P. 313-322.
123. Saikia, I. Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis /I. Saikia, A.J. Borah, P. Phukan // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P 6837-7042.
124. Gholinejad, M. Carbon-Derived Supports for Palladium Nanoparticles as Catalysts for Carbon-Carbon Bonds Formation / M. Gholinejad, Z. Naghshbandi, C. Nájera // *ChemCatChem*. – 2019. – V. 11. – P. 1792-1823.
125. Jana, R. Advances in Transition Metal (Pd, Ni, Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners / R. Jana, T.P. Pathak, M.S. Sigman // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – P. 1417-1492.
126. Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture)/ A. Suzuki // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – V. 50, N 30. – P. 6722-6737.

127. Bringmann, G. Total synthesis of the antimalarial naphthylisoquinoline alkaloid 5-*epi*-4'-O-demethylancistrobertsonine C by asymmetric Suzuki cross-coupling / G. Bringmann, S. Rüdenauer, T. Bruhn, L. Benson, R. Brun // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – P. 5563-5568.
128. Bouthenet, E. Synthesis and antimicrobial activity of brominated resorcinol dimers / E. Bouthenet, K.-B. Oh, S. Park, N.K. Nagi, H.-S. Lee, S.E. Matthews // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 11. – P. 7142-7145.
129. Gribble, G.W. The diversity of naturally occurring organobromine compounds / G.W. Gribble // *Chem. Soc. Rev.* – 1999. – V. 28. – P. 335-346.
130. Садыкова, Ю.М. Новые бромзамещенные симметричные и несимметричные каркасные фосфонаты / Ю. М. Садыкова, В. В. Сенникова, А. В. Залалтдинова, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // *ЖОХ*. – 2022. – Т. 92, № 7. – С. 1081-1084.
131. Altomare, A. E-map improvement in direct procedures / A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, D. Viterbo // *Acta Crystallogr. Sec.* – 1991. – V. 47. – P. 744-748.
132. Sheldrick, G.M. Foundations of Crystallography / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. 38, N 2. – P. 381-388.
133. Farrugia, L.J. WinGX 1.64.05 An Integrated System of Windows Programs for the solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data / L.J. Farrugia // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – V. 32. – P. 837-838.
134. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc.). Madison, Wisconsin, USA, 2006.
135. Speak, A.L. PLATON. An Integrated Tool for the Analysis of the Results of a Single Crystal Structure Determination / A.L. Speak // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 1990. – V. 46, N 1. – P. 34-40.
136. Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – P. 5648-5652.
137. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Phys. Rev.* – 1988. – V. 37. – P. 785-789.
138. Hehre, W.J. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules / W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople, // *J. Chem. Phys.* – 1972. – V. 56. – P. 2257-2261.

139. Ditchfield, R. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules / R. Ditchfield, W.J. Hehre, J.A. Pople, // J. Chem. Phys. – 1971. – V. 54. – P. 724-728.
140. Petersson, G.A. A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements / G.A. Peterson, A. Bennett, T.G. Tensfeldt, M.A. Al-Laham, W.A. Shirley, J. Mantzaris // J. Chem. Phys. – 1988. – V. 89. – P. 2193-2218.
141. Frisch, M.J. Gaussian 16. Revision B.01 / M.J. Friesch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji // Gaussian Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.
142. Bursch, M. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry / M. Bursch, J.-M. Mewes, A. Hansen, S. Grimme // Angew. Chem. Int. Ed. – 2022. – V. 61. – P. 134-221.
143. Zhao, Y. Design of Density Functionals That Are Broadly Accurate for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Nonbonded Interactions / Y. Zhao, D.G. Truhlar // J. Phys. Chem. – 2005. – V. 109. – P. 5656-5669.
144. Rappoport, D. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations / D. Rappoport, F. Furche // J. Chem. Phys. – 2010. – V. 133. – Article 134105.
145. Li, Y. Energy Diagram Plotter (CDXML). [Электронный ресурс]: [https://github.com/liyuanhe211/Energy\\_Diagram\\_Plotter\\_CDXML](https://github.com/liyuanhe211/Energy_Diagram_Plotter_CDXML) (дата обращения 10 сентября 2022).
146. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – Москва: Мир, 1976. – 545 с.
147. Кормачев, В.В. Препаративная химия фосфора / В.В. Кормачев, М.С. Федосеев. – Пермь: Ин-т технической химии УрО РАН, 1992. – 457 с.
148. Chan, K.S. Chromium and Tungsten Pentacarbonyl Groups as Reactivity and Selectivity Auxiliaries in [3 + 2] Cycloaddition of Alkynyl Fischer Carbene Complexes with N-Alkyl Nitrones / K. S. Chan, M. L. Yeung, W. Chan, R.-J. Wang, T. C. W. Mak // J. Org. Chem. – 1995. – V. 60. – P. 1741-1747.
149. Сенникова, В.В. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду оксафосфорининов – путь к созданию новых полициклических структур / В.В. Сенникова, Ю. М. Садыкова, Ю. К. Воронина, А.Р. Бурилов // Сборник тезисов V

- Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений (KOST-2021). – Сочи, 2021. – С. 276.
150. Сенникова, В.В. Синтез новых биологически активных полициклических соединений на основе фосфорининов / В.В. Сенникова, Ю. М. Садыкова, Ю. К. Воронина, А.Р. Бурилов // Сборник тезисов XXV Всероссийской конференции молодых ученых-химиков. – Нижний Новгород, 2022. – С. 141.
151. Сенникова, В.В. Синтез полициклических производных оксафосфорининов, проявляющих биологическую активность / В.В. Сенникова, Ю. М. Садыкова, Ю. К. Воронина // Сборник тезисов XXIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022». – Москва, 2022. – С. 589.
152. Sennikova, V.V. Synthesis of novel polycyclic compounds based on phosphorinines and their antitumor activity/ V.V. Sennikova, Yu. M. Sadykova, J. K. Voronina, A. R. Burilov // Материалы международной конференции «The 6th International Conference “Advances in Synthesis and Complexing». – Москва, 2022. – С. 117.
153. Залалтдинова, А.В. Синтез фосфорсодержащих каркасных соединений – платформ с разнообразными синтетическими свойствами / А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, А.К. Смаилов, Л.М. Трофимова, В.В. Сенникова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Современные проблемы химии, технологии и фармации: сб. материалов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. – С. 70-73.
154. Sadykova, Yu.M. An Unusual Reaction of 2-Ethoxyethenylphosphonic Dichloride with Resorcinol and Its Derivatives: Synthesis of Bicyclic Phosphonates with Endocyclic P–C Bond / Yu. M. Sadykova, I. R. Knyazeva, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, A. B. Dobrynin, I. A. Litvinov, O. G. Sinyashin // Heteroatom Chem. – 2011. – V. 22, N 1. – P. 1-4.