

На правах рукописи



ЗАЛАЛТДИНОВА АЛЁНА ВЛАДИМИРОВНА

**РЕАКЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОЛОВ С
2-ЭТОКСИВИНИЛДИХЛОРОСФОНАТОМ – ПУТЬ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ
КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ СИММЕТРИЧНОГО И НЕСИММЕТРИЧНОГО
СТРОЕНИЯ, А ТАКЖЕ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАРИЛМЕТАНА**

1.4.3. Органическая химия

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

Казань – 2021

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

Научный руководитель:

Бурилов Александр Романович,
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тришин Юрий Георгиевич,
доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», заведующий кафедрой органической химии;

Курбангалиева Альмира Рафаэловна,
кандидат химических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доцент кафедры органической и медицинской химии.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва

Защита диссертации состоится 10 декабря 2021 года в 10 ч. на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, К. Маркса, 68, зал заседаний Учёного совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте <http://www.kstu.ru/servlet/contentblob?id=370087>.

Отзыв на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, КНИТУ, учёному секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: gulia_nn@yahoo.com.

Автореферат разослан ____ октября 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Нугуманова Гульнара Наиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее десятилетие наблюдается стремительный рост исследований в органической химии: в области химии трехмерных, пространственно организованных структур, на которые возлагаются большие надежды, связанные с решением ряда проблем современной цивилизации на уровне высоких технологий – создание новых, эффективных, селективных гетерогенных, гомогенных катализаторов при помощи которых возможно создание энергосберегающих технологий и решение проблем «зеленой» химии. Существенный вклад в создание библиотеки таких пространственно организованных структур внесли производные P(IV), благодаря способности атома фосфора выступать в качестве узлового атома при формировании одновременно трех связей. Большой интерес к этим соединениям также вызван широкими возможностями их практического применения: способность образовывать комплексы с катионами (в частности, лантанидами La, Ce, Nd, Eu, Gd, Tb, Er), проявляя люминесцентные свойства, что может быть использовано в качестве люминесцентных сенсоров для диагностических анализов и современных эффективных технологий визуализации в медицине; возможностью участвовать в качестве лигандов в металлокомплексах в различных гомогенных каталитических процессах; органокатализаторов, лекарственных средств широкого спектра действия, в том числе противовирусных, а также высокой противораковой активности, проявляемой некоторыми из них. Одним из ярких примеров фосфорсодержащих каркасных соединений, которые нашли широкое применение в качестве лигандов в металлокомплексах в различных гомогенных каталитических процессах, являются производные 7-фосфа-1,3,5-триазаадамантиана. В то же время структурные аналоги полученных фосфорсодержащих каркасных соединений RAPTА-C, RAPTА-B проявляют высокие противораковые свойства при общей низкой токсичности, являясь антиметастатическими агентами. Водорастворимые аренрутениевые комплексы на основе каркасных Р-лигандов представляют собой новый перспективный класс молекул для разработки противоопухолевых препаратов не только благодаря предполагаемому средству раковых клеток к гомологу железа – рутению и низкой системной токсичности многих рутениевых соединений, но также и потому, что аренрутениевые комплексы сочетают в себе такие свойства, как липофильность и гидрофильность, что очень важно для транспорта в биологических средах. Таким образом, дальнейший поиск и развитие новых, оригинальных подходов создания библиотеки неизвестных ранее пространственно организованных органических соединений фосфора, является важной и актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности темы исследования. Химия пространственно организованных органических соединений фосфора, образованных из различных типов эндоциклических связей Р-Э (Э – атомы кислорода, азота, углерода, серы, кремния), получила свое бурное развитие во второй половине 20 века. Основными методами получения этих соединений являются реакции разветвленных органических

соединении, содержащих у узлового атома углерода метиленовые спейсеры с терминальными группами (OH, NH, SH) с различными галогенидами, амидами кислот P(III), P(IV). В 2011 году в лаборатории элементоорганического синтеза ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН открыта новая каскадная реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с резорцином и его производными, позволяющая получать неизвестный в литературе класс пространственно организованных органических соединений фосфора (каркасных фосфонатов), содержащих у атома фосфора две эндоциклические связи фосфор–кислород и одну эндоциклическую связь фосфор–углерод. Простота проведения эксперимента, высокие выходы образующихся каркасных фосфонатов, наличие в молекуле разнообразных реакционных центров делают эти новые системы очень привлекательными для целенаправленного дизайна различных типов органических соединений, в том числе, макроциклических, содержащих в структуре фрагмент каркасного фосфоната. Возможность глубокой модификации этих новых каркасных фосфонатов была продемонстрирована на примере их реакций с различными производными P(III), P(IV), а также с формальдегидом в присутствии различных аминов (реакция Манниха), галоидангидридов галогенуксусной кислоты, позволяющая легко синтезировать новые типы рецепторных систем. Несмотря на полученный большой экспериментальный материал по изучению реакций 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, к настоящему времени нет четкого понимания механизма этой уникальной реакции, так как в некоторых случаях мы наблюдали в минорных количествах образование региоизомерных каркасных фосфонатов. Природа фенола является важным фактором, определяющим направление реакции и тип образующихся каркасных фосфонатов. Поэтому дальнейшее исследование реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными по природе фенолами, в том числе биологически активными, является важной и актуальной задачей, позволяющей пролить свет не только на механизм этой уникальной реакции, но и разработать пути синтеза других типов каркасных фосфонатов.

Целью работы является получение неизвестных ранее каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного типа, а также производных диарилметана, образующихся в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами.

В соответствии с поставленной целью необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить влияние природы заместителей в положениях 2,4 и 6 в ароматическом кольце атома резорцина на синтетический результат исследуемой реакции.
2. Разработать альтернативный метод синтеза 2*H*-1,2-бензоксафосфининов, являющихся платформой для дальнейшего синтеза несимметричных каркасных фосфонатов.
3. Осуществить синтез нового ряда несимметричных каркасных фосфонатов.
4. Разработать методы синтеза новых дигетероарилэтилфосфоновых кислот.

Научная новизна. Установлено, что реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4-метилрезорцином и 4-этилрезорцином в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию смеси региоизомеров каркасных фосфонатов в соотношении 4:1. Разработан метод разделения этой региоизомерной смеси в результате ее ацилирования уксусным ангидридом.

Выявлено, что в результате реакции конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4-этил-6-метилрезорцином происходит образование нового каркасного фосфоната, в котором арильные фрагменты ориентированы несимметрично относительно фосфорильной группы. Кроме того, обнаружено что, независимо от каркасного фосфоната, в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4-этил-6-метилрезорцином также образуется региоизомерная смесь фосфининов в соотношении 1:1.

Обнаружено, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с эквимольной смесью двух различных фенолов, одним из которых выступает сезамол, приводит к образованию смеси симметричного и несимметричного каркасного фосфонатов, образующих между собой сокристалл.

Разработан и реализован альтернативный метод синтеза 2*H*-1,2-бензоксафосфининов, являющихся платформой для дальнейшего синтеза большой библиотеки неизвестных ранее несимметричных каркасных фосфонатов.

Найдено новое направление кислотно-катализируемой реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями, такими как 4-гидрокси-6-метил-2-пирон, 4-гидроксикумарин, а также тимолом и карвакролом, содержащих в своем составе гидроксильную группу, приводящее к образованию неизвестных ранее диарил(гетероарил)этилфосфоновых кислот, содержащих фармакофорные фрагменты.

Теоретическая и практическая значимость. Предсказаны и реализованы направления реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными по природе фенолами, позволяющие целенаправленно получать каркасные фосфонаты различного типа.

Разработаны методы синтеза новых типов фосфорсодержащих каркасных структур, основанные на реакции 4-метилрезорцина, 4-этилрезорцина, 2,4-диметилрезорцина, 4-этил-6-метилрезорцина и 4,6-дихлоррезорцина с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом.

Разработан альтернативный метод синтеза 2*H*-1,2-бензоксафосфининов – фосфанеофлаванонов, являющихся платформой для синтеза большого ряда новых несимметричных каркасных фосфонатов.

Разработан препаративный метод получения новых диарил(гетероарил)этилфосфоновых кислот, базирующийся на кислотно-катализируемой реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями, такими как 4-гидрокси-6-метил-2-пирон, 4-гидроксикумарин, а также тимолом и карвакролом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия

(химические науки) в п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

На защиту выносятся следующие положения:

1. Синтез новых типов каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения с рядом различных фенолов.
2. Развитие альтернативного метода синтеза 2*H*-1,2-бензоксафосфининов, являющихся платформой для создания новых несимметричных каркасных фосфонатов.
3. Разработка методов синтеза неизвестных ранее диарил(гетероарил)этилфосфоновых кислот.

Апробация работы. Материалы работы докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня: Международном симпозиуме «Умные материалы» (2018, Суздаль); 22nd International Conference On Phosphorus Chemistry (2018, Budapest); Markovnikov Congress on Organic Chemistry (2019, Казань); XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (2019, Санкт-Петербург); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (2020, Нижний Новгород); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы химии, технологии и фармации» (2020, Чебоксары); Шестой междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (2020, Нижний Новгород); 23rd International Conference On Phosphorus Chemistry (2021, Ченстохова); Итоговой конференции Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки ФИЦ КазНЦ РАН (2019 и 2021, Казань) и Научной конференции Казанского национального исследовательского технологического университета по итогам 2020 г (2021, Казань).

Публикации. По материалам работы опубликовано 6 научных статей в рецензируемых российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения материалов диссертации, а также 10 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием современных физико-химических методов: масс-спектрометрии, в т.ч. высокого разрешения, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , в т.ч. 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» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах, содержит 1 таблицу, 51 рисунок, 54 схемы и состоит из введения, трех глав, списка сокращений, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 111 наименований. В первой главе представлен литературный обзор по теме «Синтез полициклических каркасных соединений, содержащих в качестве узлового атома С, N, Р», обобщающий материалы по основным методам синтеза углерод-, азот- и фосфорсодержащих каркасных структур. Во второй главе приведены результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, третья глава содержит описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад автора. Автор лично осуществлял поиск, анализ и систематизацию литературных данных по теме диссертации, а также планирование и проведение исследований, с последующей интерпретацией полученных экспериментальных данных.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору А.Р. Бурилову за чуткое руководство, профессиональную помощь, советы и ценные замечания в проведении диссертационного исследования. Автор выражает глубокую благодарность к.х.н, с.н.с. Ю.М. Садыковой за повседневное внимание, неустанную поддержку, ценные советы и помощь в проведении исследований и обсуждении полученных результатов, а также коллективу лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за помощь и поддержку в ходе выполнения диссертационной работы. Автор благодарит профессора С.В. Бухарова и сотрудников кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая ФГБОУ ВО «КНИТУ» за помощь при подготовке диссертационной работы. Автор благодарит сотрудников лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН за проведенные ЯМР исследования, В.В. Сякаева и А.Г. Стрельник за проведение 2D экспериментов и обсуждение полученных результатов. Также автор выражает благодарность сотрудникам лаборатории физико-химического анализа за помощь в проведение исследований методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ESI-TOF), ИК-спектрометрии и элементного анализа. Автор благодарит к.х.н. Ю.К. Воронину и сотрудников центра коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН за проведение рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. В **литературном обзоре**

(глава 1) рассмотрены известные методы синтеза, реакционная способность и возможные области применения различных каркасных органических соединений, содержащих в качестве узлового атома – атомы углерода, азота и фосфора. Данные, приведенные в литературном обзоре, иллюстрируют широкое разнообразие методов синтеза каркасных структур различного типа, отличающихся по механизмам, техническому исполнению, а также используемым субстратам и реагентам. В то же время, проведенный анализ показал, что химия фосфорсодержащих каркасных соединений, содержащих одновременно две эндоциклические связи фосфор-кислород и одну эндоциклическую связь фосфор-углерод, отражена не столь ярко и представлена лишь в небольшом количестве публикаций.

1 Синтез новых типов каркасных фосфонатов и производных диарилметана

Развитие методов синтеза и получение новых типов фосфорсодержащих каркасных структур не теряет своей актуальности в современной органической химии. Ведется непрерывный поиск новых методов, подходов и стратегий к получению подобных соединений. На сегодняшний день сформирована большая база фосфорсодержащих каркасных соединений с узловым атомом P(III), однако лишь небольшое количество работ посвящено развитию методов синтеза четырех- и пятикоординированных каркасных соединений фосфора. Интерес к фосфорсодержащим каркасным соединениям обусловлен в первую очередь возможностью создания на их платформе каталитических систем. Подобные соединения выступают перспективными лигандами в металлокомплексах, обладающие практически полезными свойствами. Наряду с этим, они могут быть применены в качестве органокатализаторов и лекарственных средств широкого спектра действия.

Многообещающей является методология создания новых типов каркасных фосфонатов, развиваемая в лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова, базирующаяся на новой каскадной реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами.

Продолжая исследования в данной области, в реакцию конденсации с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом нами был вовлечен ряд новых фенолов (4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 2,4-диметилрезорцин, 4,6-диметилрезорцин, 4-этил-6-метилрезорцин, 4,6-дихлоррезорцин, сезамол, тимол, карвакрол), в которых определённые атомы водорода ароматического цикла замещены на алкильные группы или атом хлора, что позволит целенаправленно управлять этой реакцией в сторону образования тех или иных типов каркасных фосфонатов. В тоже время большой интерес вызывает вовлечение в эту реакцию гетероциклических соединений: 4-гидрокси-6-метил-2-пирона, 4-гидроксикумарина, с участием которых могут быть синтезированы первые представители каркасных фосфонатов, содержащих структурно образующие гетероциклические фрагменты.

1.1 Реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с рядом различных фенолов

В ранних исследованиях, реализованных в лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова было показано, что присутствие в положении 4 ароматического кольца атома резорцина, атомов галогенов (хлор, бром), приводит к образованию смеси региоизомерных каркасных фосфонатов. С учетом полученных ранее результатов, представлялось интересным исследовать влияние заместителей в положениях 2, 4 и 6 ароматического ядра резорцина на конечный синтетический результат. Мы предположили, что выбор подобных фенолов позволит направить реакцию с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом в сторону образования региоизомерных каркасных фосфонатов нового типа. С целью синтеза нового ряда каркасных фосфонатов и исследования влияния заместителей в ароматическом ядре резорцина нами были изучены реакции со следующими фенолами: 4-метилрезорцин, 4-этилрезорцин, 2,4-диметилрезорцин, 4,6-диметилрезорцин, 4-этил-6-метилрезорцин и 4,6-дихлоррезорцин.

В результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с 4-метилрезорцином **2** либо 4-этилрезорцином **8** была получена смесь региоизомерных каркасных фосфонатов **3-5** и **9-10**, препаративное разделение которых затруднено вследствие их близкой хроматографической подвижности. Образование смеси региоизомерных каркасных фосфонатов подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии. Однако нам удалось выделить функционализированные региоизомеры **6**, **7** и **11** в индивидуальном виде, в результате ацилирования смесей уксусным ангидридом (схема 1). Геометрия соединения **11** по данным рентгеноструктурного анализа представлена на рисунке 1.

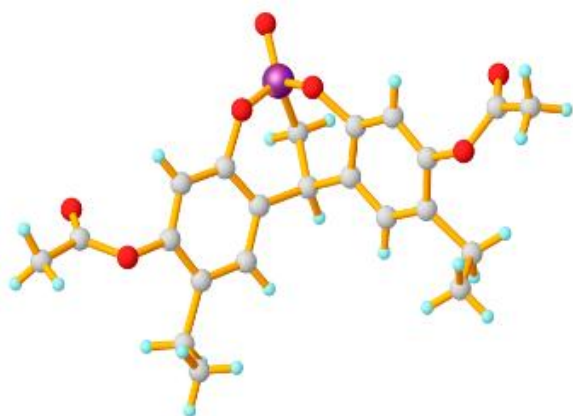


Рисунок 1 – Геометрия соединения **11** в кристалле по данным РСА

С целью исключения образования региоизомерной смеси каркасных фосфонатов и направления реакции лишь по одному возможному пути нами была проведена реакция дихлорфосфоната **1** с 2,4-диметилрезорцином **12**. В результате проведенной реакции был получен новый каркасный фосфонат симметричного строения **13** на основе 2,4-диметилрезорцина (схема 2).

Схема 1

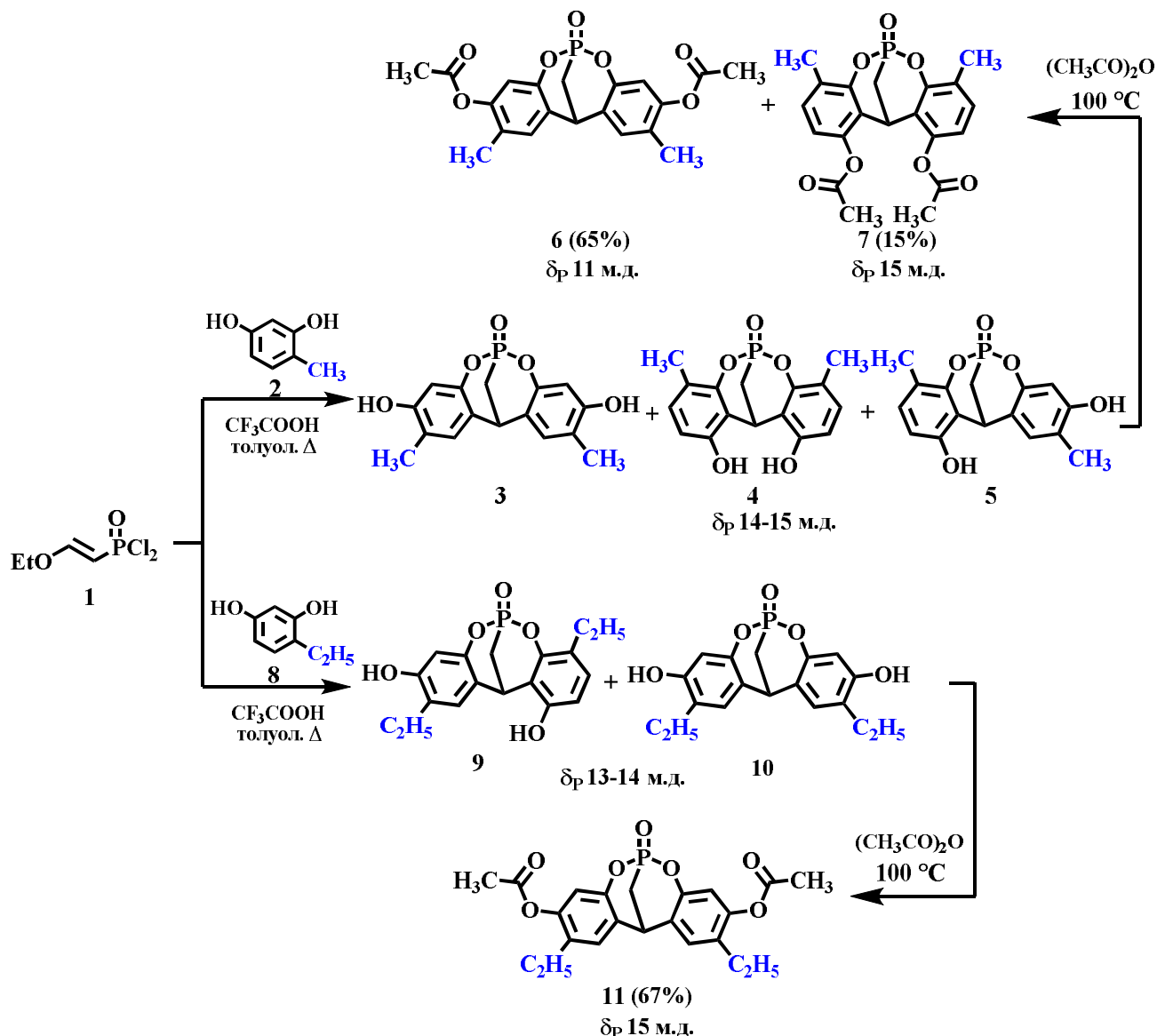
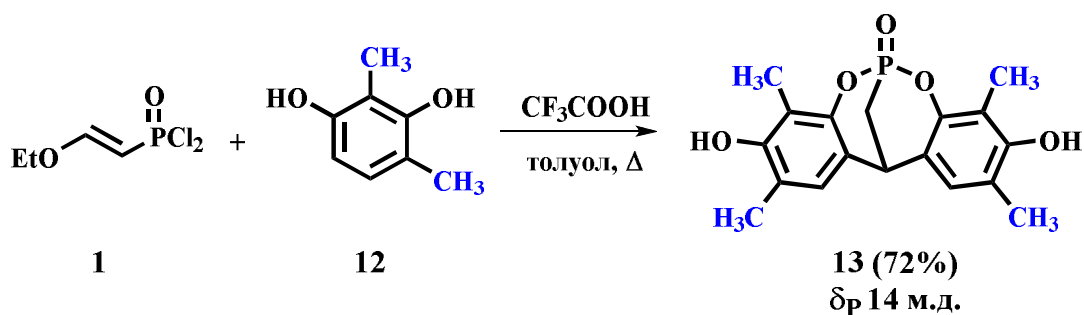
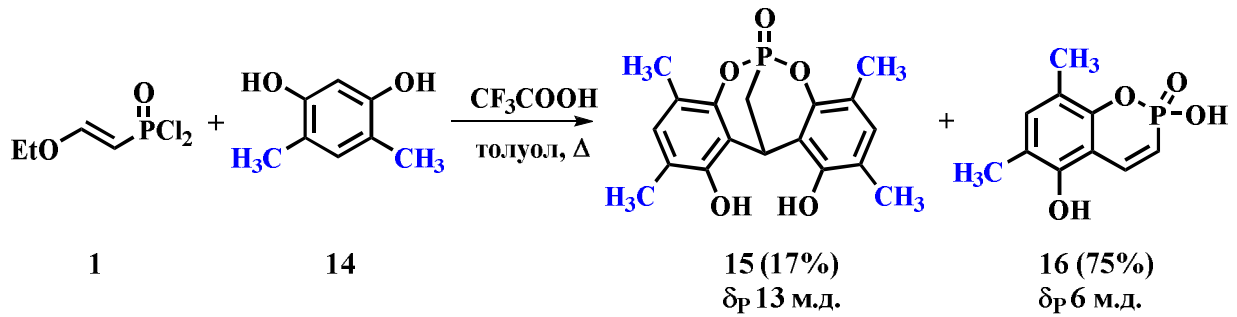


Схема 2



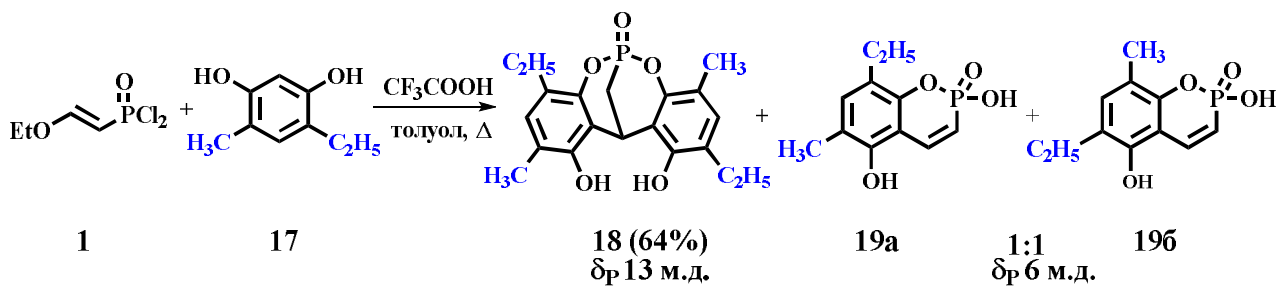
4,6-Диметилрезорцин **14**, полученный нами из резорцина в три стадии, взаимодействует с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** с образованием каркасного фосфоната **15** и производного ряда 2*H*-бензо[е]-1,2-оксофосфоринина **16**, каждый из которых был выделен в индивидуальном виде путем перекристаллизации из изопропилового спирта (схема 3).

Схема 3

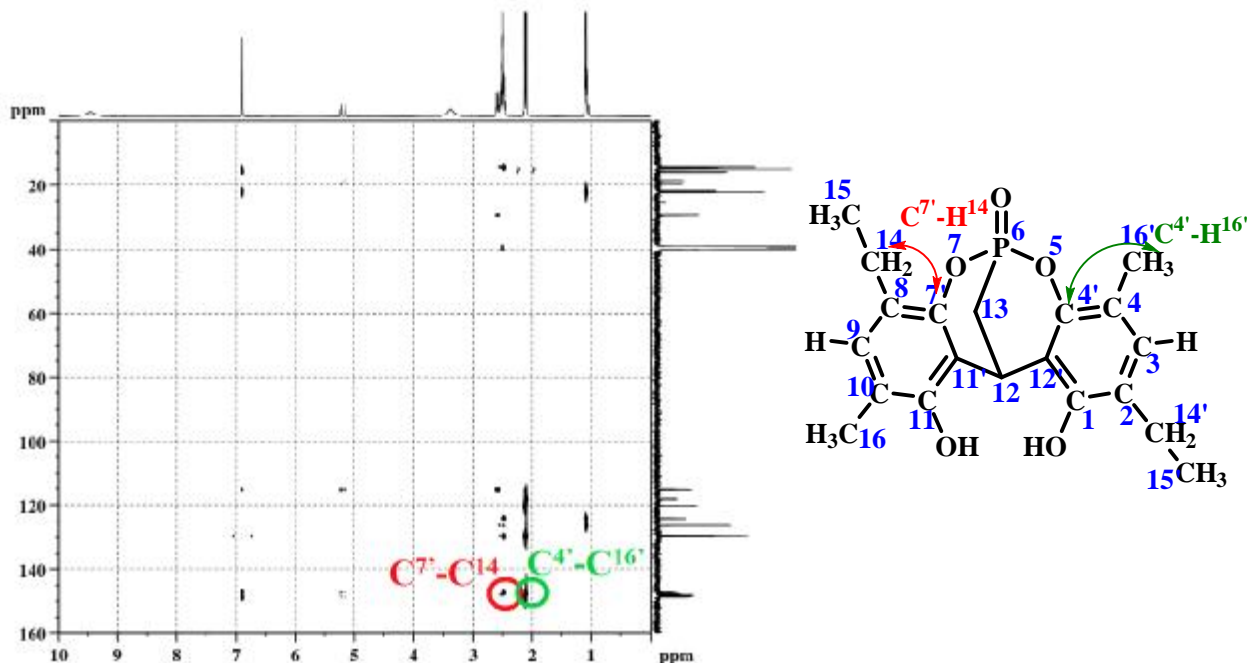


Замена метильной группы в положении 4 ароматического кольца на этильную приводит к получению каркасного фосфоната **18**, в котором арильные фрагменты ориентированы несимметрично относительно фосфорильной группы (схема 4).

Схема 4



Структура каркасного фосфоната **18** дополнительно подтверждена на основании данных двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии (рис. 2).

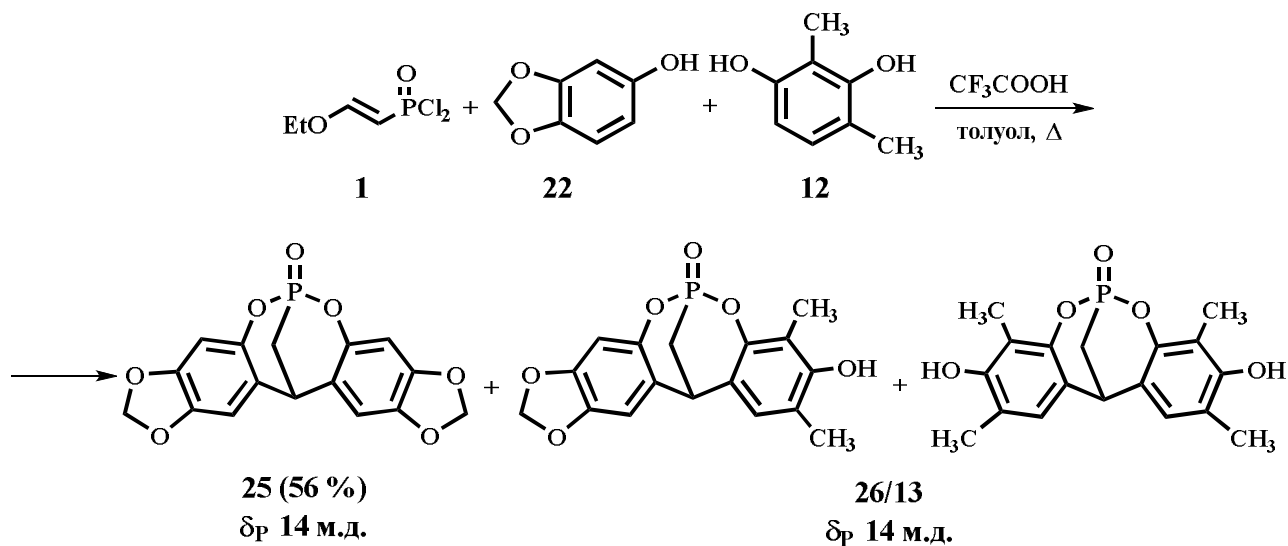
Рисунок 2 – $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMBC спектр соединения **18**

Помимо каркасного фосфоната **18** была получена и выделена в индивидуальном виде смесь региоизомеров **19a** и **19b** (1:1). Структура фосфининов **19a,б** дополнительно подтверждена на основании данных двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии (рис. 3).

способностью молекулы 2,4-диметилрезорцина в отличие от сезамола.

Как и в предыдущей реакции, мы наблюдаем образование симметричного каркасного фосфоната на основе сезамола **25** независимо от полученной смеси продуктов, с последующим выделением его в индивидуальном виде.

Схема 7



Структура смеси каркасных фосфонатов **13** и **26** дополнительно подтверждена с привлечением метода рентгеноструктурного анализа. Кристаллы продукта синтеза представляют собой сокристалл соединений **13** и **26** в соотношении 1:1 (рис. 5).

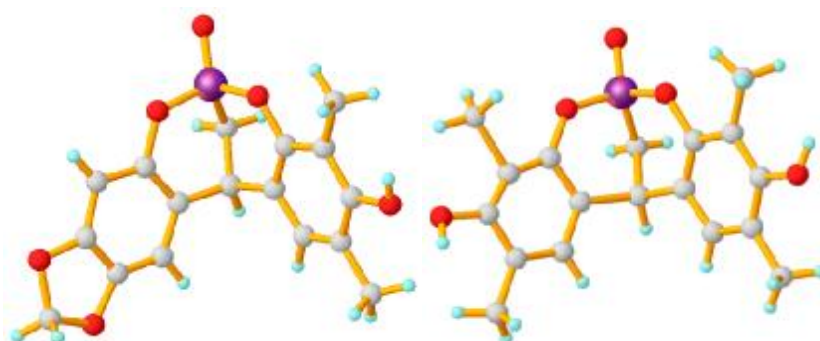
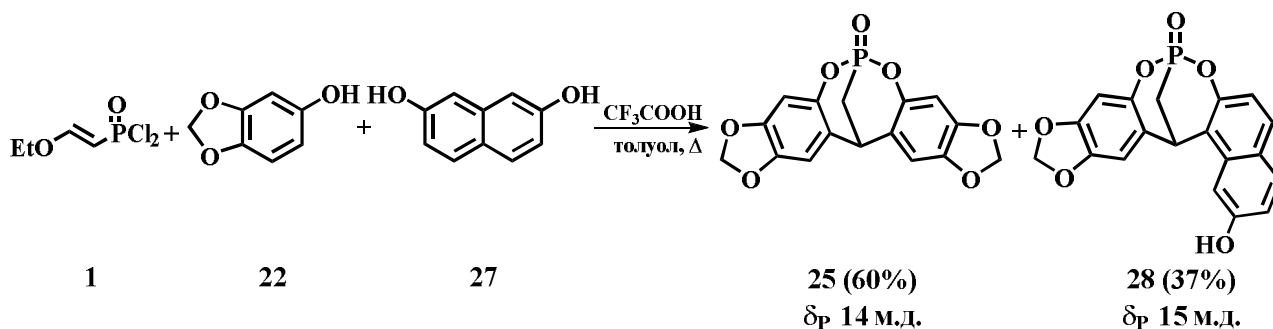


Рисунок 5 – Геометрия соединений **26/13** в сокристалле по данным рентгеноструктурного анализа

Расширяя синтетические возможности данной реакции, нами была проведена реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с сезамолом **22** и 2,7-нафталиндиолом **27** в кипящем толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 8). В ходе реакции был получен новый представитель класса несимметричных каркасных фосфонатов на основе сезамола **28**, который удалось выделить в индивидуальном виде. По аналогии с ранее реализованными реакциями наблюдается образование симметричного каркасного фосфоната на основе сезамола **25**.

Схема 8



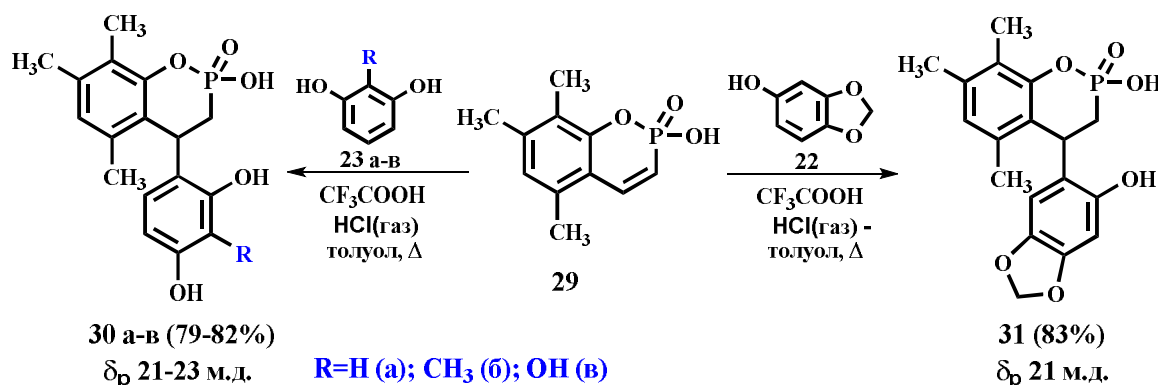
1.2.2 Синтез несимметричных каркасных фосфонатов из гетероциклических систем на основе 2H-1,2-бензоксафосфинина

Новое направление для получения несимметричных каркасных фосфонатов было реализовано на платформе гетероциклических соединений, на основе 2H-1,2-бензоксафосфинина при использовании их в качестве промежуточных реагентов. Данная стратегия основывается на создании галогенпроизводного P(IV) фосфанофлаванона с последующей его внутримолекулярной циклизацией, приводящей к получению несимметричных каркасных фосфонатов.

Однако существует сложность в поэтапном синтезе гетероциклических соединений на основе 2H-1,2-бензоксафосфинина, что поспособствовало поиску более упрощенного метода получения подобных соединений.

В результате проведенных исследований было найдено, что взаимодействие фосфоринина **29** с резорцином (**23а**), метилрезорцином (**23б**), пирогаллолом (**23в**) и сезамолом (**22**) в толуоле, в условиях непрерывного пропускания через реакционную смесь газообразного HCl, приводит к образованию с высоким выходом фосфакумаринов **30а-в** и **31** (схема 9). Реализованный подход является более удобным и практичным, по сравнению с предыдущим методом получения гетероциклических соединений, и имеет ряд значительных преимуществ. Данный метод позволяет нам в лучшей степени контролировать ход реакции, поскольку образующийся продукт выпадает из реакционной смеси и не требует дополнительной очистки, что значительно сокращает время, затрачиваемое на проведение эксперимента.

Схема 9

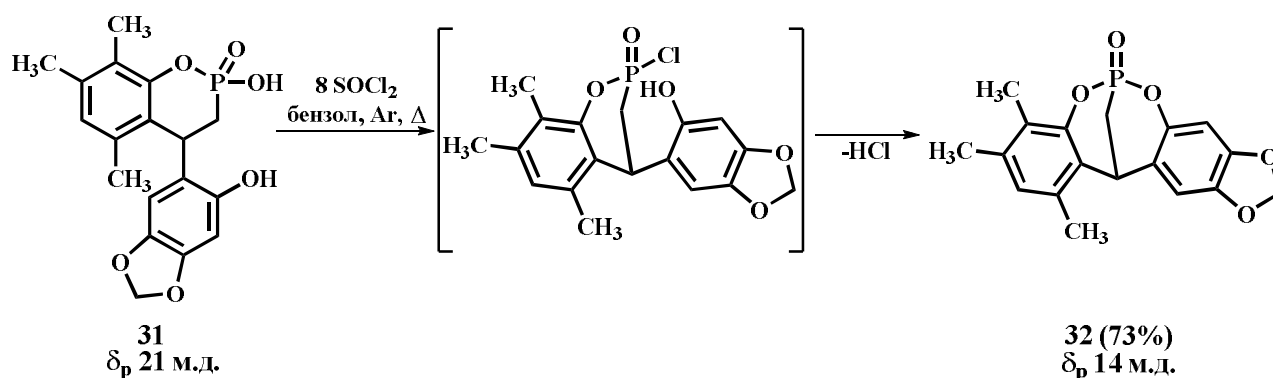


Фосфакумарин **31** был синтезирован впервые, соединения **30 а-в** уже были получены нами ранее по другой методике, однако все физико-химические характеристики полученных соединений полностью совпадают. В спектрах ЯМР ^{31}P индивидуальных соединений **30а-в** и **31** наблюдается один сигнал с химическими сдвигами ядер фосфора в области 21–23 м.д.

Ранее было установлено, что реакции гетероциклических соединений **30а-в** с SOCl_2 в тетрагидрофуране в атмосфере сухого аргона и последующем нагревании реакционной смеси протекают селективно с образованием каркасных фосфонатов несимметричного строения.

С целью получения нового несимметричного каркасного фосфоната в реакцию циклизации по приведенной выше методике был вовлечен впервые полученный фосфакумарин **31**, с той лишь разницей, что в качестве растворителя был использован бензол. Использование более простого в очистке растворителя позволяет существенно сократить время, затрачиваемое на подготовку исходных реагентов, не сказываясь при этом на выходе целевого несимметричного каркасного фосфоната. Таким образом, нами был получен и выделен в индивидуальном виде несимметричный каркасный фосфонат **32** с выходом 73% (схема 10).

Схема 10



Строение каркасного фосфоната **32** окончательно установлено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 6).

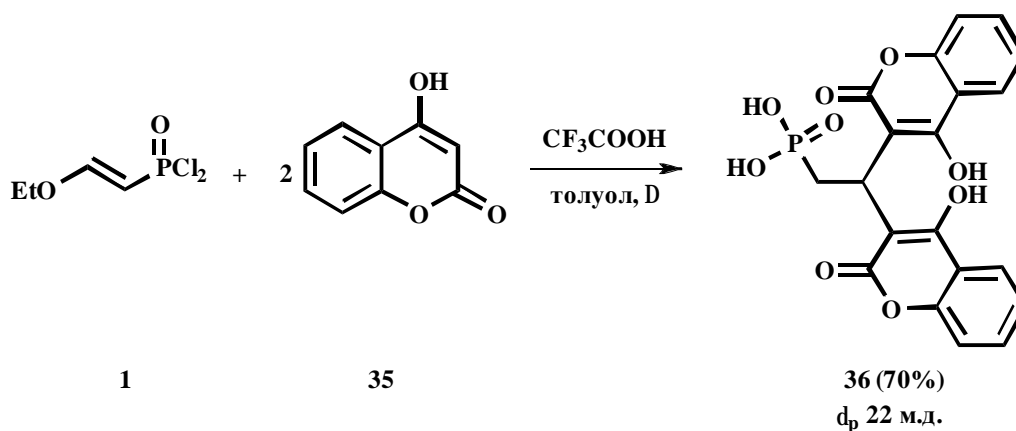
Рисунок 6 – Геометрия соединения **32** в кристалле по данным РСА

1.3 Синтез нового типа диарил(гетероарил)этилфосфоновых кислот

Химия диарилметанов и их фосфорсодержащих производных является актуальной на сегодняшний день. Уникальность этих соединений определяется высокой устойчивостью связи Р-С к гидролизу, что позволяет применять их для

Взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** и 4-гидроксикумарина **35** осуществляли при кипячении в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 12). В качестве основного продукта с выходом 70% выделили соединение **36**.

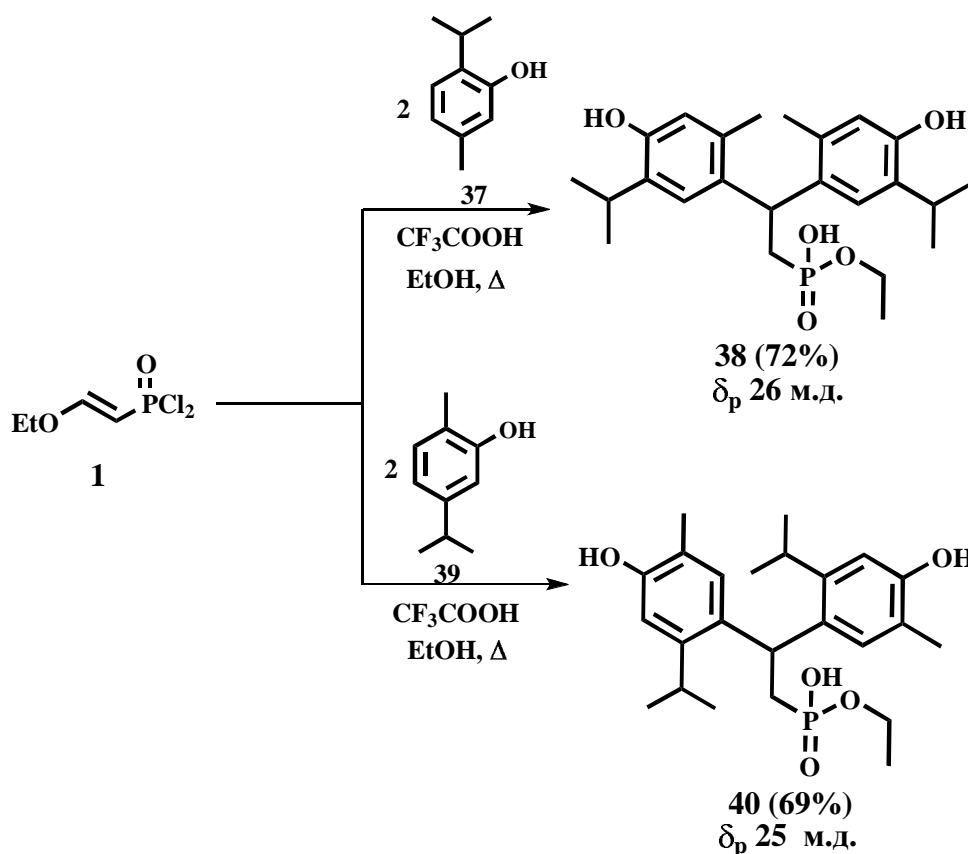
Схема 12



Таким образом, реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с карбонилсодержащими гетероциклами неожиданно привела к образованию дигетероарилэтилфосфоновых кислот. Данный синтетический результат мы решили распространить на биологически активные региоизомерные фенолы: тимол и карвакрол.

Реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната **1** с тимолом **37** и карвакролом **39** осуществлялась в безводном этаноле, в присутствии трифторуксусной кислоты с образованием этиловых эфиров диарилэтилфосфоновых кислот **38** и **40** (схема 13).

Схема 13



Весьма интересный синтетический результат был получен в случае с карвакролом – образование этилового эфира диарилэтилфосфоновой кислоты **40**, которая обладает искаженной геометрией (несимметричностью). Этот интересный факт может быть объяснён близким расположением изопропильной группы, которая при наличии у атома фосфора этоксильного заместителя, приводит к повороту фенильного фрагмента, тем самым снижая стерическую нагрузку.

Для окончательного установления структуры этилового эфира диарилэтилфосфоновой кислоты **40** были проведены эксперименты двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии (рис. 8).

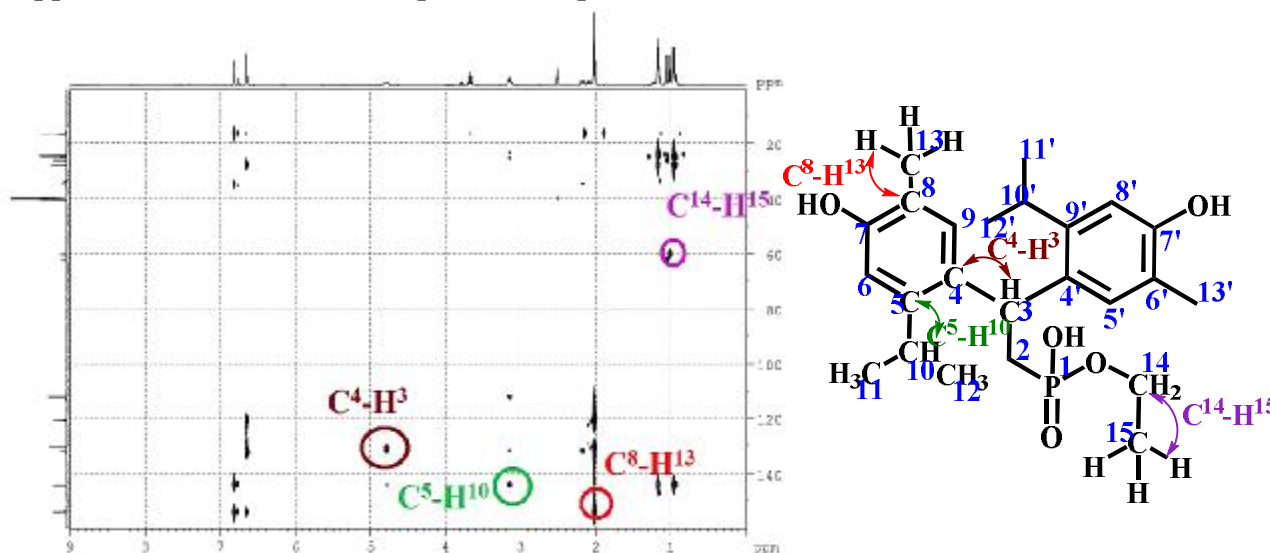


Рисунок 8 – $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMBC спектр соединения **40**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Найдено, что реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 4-метилрезорцином или 4-этилрезорцином в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты в толуоле приводит к образованию региоизомерной смеси каркасных фосфонатов в соотношении 4:1. Показано, что ацилирование этой региоизомерной смеси уксусным ангидридом позволяет выделить один из региоизомеров в индивидуальном виде.

2. Установлено, что в зависимости от природы заместителя в положениях 2, 4 и 6 ароматического кольца резорцина образуются новые каркасные фосфонаты различного строения и моноциклы – фосфорины.

3. Впервые найдено, что введение в реакцию конденсации с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом 4-этил-6-метилрезорцина приводит к образованию в качестве основного продукта каркасного фосфоната, в котором арильные фрагменты ориентированы несимметрично относительно фосфорильной группы. Обнаружено, что независимо от каркасного фосфоната в результате реакции также образуется региоизомерная смесь фосфининов.

4. Разработан новый, удобный, альтернативный подход, позволяющий получать 2Н-1,2-бензоксафосфинины, являющиеся платформой для дальнейшего

синтеза несимметричных каркасных фосфонатов.

5. Показано, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с эквимольной смесью двух различных фенолов, одним из которых выступает сезамол, приводит к образованию смеси симметричного и несимметричного каркасных фосфонатов образующих между собой сокристалл.

6. Разработан новый, оригинальный метод синтеза неизвестных ранее диарил(гетероарил)этилфосфоновых кислот, содержащих фармакофорные фрагменты, в результате кислотно катализируемой реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с гетероциклическими соединениями, такими как 4-гидрокси-6-метил-2-пирон, 4-гидроксикумарин, а также тимолом и карвакролом, содержащих в своем составе гидроксильную группу.

Дальнейшее целенаправленное развитие этого научного направления, с учетом возможности использования новых типов каркасных фосфонатов различного типа в качестве лигандов, позволит создать на их платформе новые катализаторы для осуществления стереоселективного синтеза практически важных органических веществ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Садыкова, Ю.М. Гетероциклические системы ряда 2*H*-бензо[е]-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 // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88. – №9. – С. 1573–1575.

2. Sadykova, Y.M. New bicyclic phosphonates of unsymmetrical structure / Y.M. Sadykova, L.M. Sadikova, **A.V. Zalaltdinova**, A.G. Strel'nik, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Mendeleev Communications. – 2018. – Vol. 28. – P. 655–656.

3. Sadykova, Y.M. A new type of bicyclic phosphonates of unsymmetrical structure / Y.M. Sadykova, L.M. Sadikova, **A.V. Zalaltdinova**, Z.N. Sultanova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2019. – Vol. 194, N. 4-6. – P. 368–369.

4. Sadykova, Y.M. Reactions of 4-methyl- and 4,6-dimethylresorcinols with (2-ethoxyvinyl)phosphonic dichloride – synthesis of new regioisomeric cage phosphonates / Y.M. Sadykova, **A.V. Zalaltdinova**, L.M. Trofimova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. – №11. – С. 1135–1138.

5. Садыкова, Ю. М. Синтез каркасных фосфонатов несимметричного строения из гетероциклических систем на основе 2*H*-1,2-бензоксафосфинина / Ю.М. Садыкова, **А.В. Залалтдинова**, А.К. Смаилов, Л.М. Трофимова, Ю.К. Воронина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56. – №12. – С. 1605–1610.

б. Садыкова, Ю. М. Синтез каркасных фосфонатов несимметричного строения из гетероциклических систем на основе 2*H*-1,2-бензоксафосфина / Ю.М. Садыкова, **А.В. Залалтдинова**, А.К. Смаилов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Журнал общей химии. – 2021. – Т. 91. – №7. – С. 1138–1142.

Тезисы докладов:

1. **Залалтдинова, А.В.** Новые каркасные фосфонаты – полупродукты для создания оригинальных сенсорных систем / А.В. Залалтдинова, Л.М. Садыкова, Ю.М. Садыкова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Кластер конференций 2018: Международный симпозиум «Умные материалы»: сб. тезисов докладов. – Иваново, 2018. – С. 439.

2. Sadykova, Y.M. New bicyclic phosphonates of unsymmetrical structure / Y.M. Sadykova, L.M. Sadikova, **A.V. Zalaltdinova**, A.R. Burilov, M.A. Pudovik. // The 22 International Conference on Phosphorus Chemistry: book of abstracts. – Budapest, 2018. – P. 94.

3. **Zalaltdinova, A.V.** The first representatives of asymmetrical cage phosphonates / A.V. Zalaltdinova, Y.M. Sadykova, L.M. Trofimova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: book of abstracts. – Kazan, 2019. – P. 265.

4. Burilov, A.R. Design of new cage phosphonates – platforms for a variety of synthetic possibilities / A.R. Burilov, Y.M. Sadykova, **A.V. Zalaltdinova**, L.M. Trofimova, M.A. Pudovik. // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: book of abstracts. – Kazan, 2019. – P. 143.

5. Бурилов, А.Р. Создание новых каркасных фосфонатов – полупродуктов для конструирования различных типов линейных и макроциклических фосфор содержащих структур / А.Р. Бурилов, Ю.М. Садыкова, **А.В. Залалтдинова**, Л.М. Трофимова, М.А. Пудовик / XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 6 т.: сб. тезисов докладов. – Санкт-Петербург, 2019 г. – С. 496. – 1 Т.

6. **Залалтдинова, А.В.** Каркасные фосфонаты – платформы для создания новых типов макроциклических структур / А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, Л.М. Трофимова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): сб. тезисов докладов. – Нижний Новгород, 2020. – С. 568.

7. **Залалтдинова, А.В.** Синтез неизвестных ранее каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения / А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, Л.М. Трофимова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Шестая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии»: сб. тезисов докладов. – Москва, 2020. – С. 266.

8. **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, 2020. – С. 364.

9. **Залалтдинова, А.В.** Синтез нового класса каркасных фосфонатов симметричного и несимметричного строения / А.В. Залалтдинова, Ю.М. Садыкова, Л.М. Трофимова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН: сб. тезисов докладов. – Казань, 2020. – С. 224.

10. **Zalaltdinova, A.V.** New intramolecular cyclization of 2H-benzo [e] -1,2-oxaphosphorinine derivatives – a way to the synthesis of previously unknown cage phosphonates / **A.V. Zalaltdinova**, Y.M. Sadykova, A.K. Smailov, L.M. Trofimova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik. // The 23 International Conference on Phosphorus Chemistry: book of abstracts. – Czestochowa, Poland, 2021. – P. 83.