

*На правах рукописи*

**ВОЛКОВ  
ПАВЕЛ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОГРАНИЧНОЙ ОБЛАСТИ ХИМИИ ФОСФОРА,  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И АЦЕТИЛЕНА:  
НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ**

1.4.8. – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Иркутск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН (ИрИХ СО РАН)

Официальные оппоненты

Зибарев Андрей Викторович, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория гетероциклических соединений, заведующий лабораторией

Верещагина Яна Александровна, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, кафедра физической химии профессор

Руссавская Наталья Владимировна, доктор химических наук, доцент ФГБОУ ВО Иркутский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности, профессор

Ведущая организация

ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, г. Новосибирск

Защита состоится 1 марта 2022 года в 9 часов на заседании диссертационного совета 24.1.165.01 (Д 003.052.01) на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета; e-mail: [dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » января 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Данная диссертационная работа выполнена в актуальной пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена.

Образование связи углерод-фосфор остается важной задачей химии фосфорорганических соединений. Особое внимание уделяется методам прямого образования связей углерод-фосфор из элементного фосфора. В последние годы эта область химии фосфора получила активное развитие в нашем институте. Под руководством академика Бориса Александровича Трофимова открыта и разработана реакция элементного фосфора (или генерируемого из него фосфина) с электрофилами в присутствии сверхсильных оснований. В результате стали доступными органические фосфины и фосфинхалькогениды, широко используемые как экстрагенты благородных металлов и трансурановых элементов, специальные растворители для дизайна проводящих наноматериалов, лиганды для металлокомплексов различного назначения, экологически безопасные (не содержащие атомов галогена) антипирены, прекурсоры лекарственных препаратов, а также как важные строительные блоки для органического и элементоорганического синтеза. В частности, ставшие доступными вторичные фосфины и фосфинхалькогениды дали новый импульс исследованиям реакций их присоединения к кратным связям (алкенам, алкинам, альдегидам, кетонам), протекающих также с образованием новых С-Р связей.

Продолжают активно изучаться реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с различными HN-, HO- и HS-соединениями (реакции типа Атертона-Тодда), на основе которых были предложены новые подходы к синтезу различных производных халькогенофосфиновых кислот, уже используемых в качестве прекурсоров лекарственных средств.

Разработка направленных методов синтеза функциональных фосфинхалькогенидов и фосфиновых кислот, содержащих гетероциклы, например, фармакофорные пиридиноидные заместители, также является актуальной задачей. Среди таких соединений уже найдены прекурсоры, обладающие противоопухолевой, противотуберкулезной и анти-ВИЧ активностью.

Возрастает интерес к химии ацетилена, используемого не только в тонком органическом синтезе, но и в промышленности. Можно отметить, что всемирно известная фирма BASF, основавшая производство продуктов на базе ацетилена еще в 30-40-е годы прошлого столетия, в 2019 году ввела в действие новую установку по производству ацетилена из метана мощностью до 90 тыс. тонн в год. Работы в области химии ацетилена также всегда являлись и являются основным направлением научных исследований нашего института. Например, недавно получена принципиально новая информация о симбиозе химии ацетилена и азотсодержащих гетероциклов. Так, свое систематическое развитие обрела синтетическая концепция, в основу которой положено использование цвиттер-ионов – аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами применительно к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов.

Исследования по теме данной диссертации проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН, проекты: «Разработка методов направленного синтеза новых веществ и материалов (в том числе, наноструктурированных) для критических технологий на основе ацетилена и его производных» (№ государственной регистрации 01.2.00704816), «Разработка новых атом-экономных реакций ацетилена, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогеноорганических соединений, в том числе, с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий» (№ государственной регистрации 01201281991) и «Развитие методологии органического и элементоорганического

синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных реакций ацетиленов и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (№ государственной регистрации АААА-А16-116112510005-7). Отдельные разделы работы проводились при государственной поддержке ведущих научных школ (научная школа академика Б. А. Трофимова, гранты НШ-263.2008.3, НШ-3230.2010.3, НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3) и молодых российских ученых (грант МК-629.2010.3), а также были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 07-03-00562 «Нуклеофильное, электрофильное и свободнорадикальное фосфорилирование элементарным фосфором и редкими РН-кислотами кратных С-С и С-О связей», № 08-03-98012 «Новые полифункциональные фосфорорганические экстрагенты и сорбенты для анализа и очистки промышленных выбросов и стоков, содержащих тяжелые и радиоактивные металлы», № 12-03-31631 «Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминами, спиртами и тиолами: новый удобный подход к синтезу функциональных производных фосфинохалькогеновых кислот», № 15-03-01257а «Консеквентное N-винилирование и C-фосфорилирование азинов и азолов системой электронодефицитных ацетиленов/вторичных фосфинхалькогенидов: новая методология функционализации фундаментальных гетероциклов») и Российским научным фондом (грант № 18-73-10080 «Электрофильные ацетилены как триггеры и окислители в  $S_N^H Ag$  реакциях азинов с РН-нуклеофилами: развитие химии фосфорилированных азинов»).

**Цель работы:** получение новой фундаментальной информации в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетиленов: синтез востребованных функциональных фосфорорганических соединений на основе доступных вторичных фосфинхалькогенидов, в том числе, с участием пиридиноидов и ацетиленов.

В рамках поставленной цели предполагалось решение следующих задач:

- развитие удобных подходов к синтезу новых представителей функциональных пиридилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов с реакционноспособными гидроксильными заместителями путем некаталитического атом-экономного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к функциональным альдегидам и кетонам; изучение влияния строения исходных субстратов на эффективность этих реакций, а также возможности их проведения без растворителя;
- разработка методов синтеза новых производных халькогенофосфиновых кислот (в том числе, функциональных) на основе окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-функции, в системе  $CCl_4/Et_3N$ ; изучение возможности протекания этих реакций в отсутствие основания;
- реализация и изучение оригинальной трехкомпонентной реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами) и электронодефицитными ацетиленами: синтез глубокофункциональных дигидропиридиноидов и (или) халькогенофосфорилпиридиноидов;
- создание новой общей стратегии синтеза халькогенофосфорилдигидро- и тетрагидропиридиноидов на основе некаталитического присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к хинолинам, изохинолинам и акридину.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Систематически изучены реакции вторичных фосфинхалькогенидов (фосфиноксидов, фосфинсульфидов и фосфинселенидов) с различными альдегидами и кетонами, с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы (кросс-сочетание типа Атертона-Тодда), а также трехкомпонентные реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами; в результате предложены технологически реальные методы синтеза новых представителей третичных фосфинхалькогенидов и производных фосфиновых кислот.

На примере атом-экономных реакций доступных вторичных 2-(пиридилэтил)- и 2-(фенилэтил)фосфинхалькогенидов (получены на основе красного фосфора и винилпиридинов или стирола) с функциональными альдегидами синтезированы востребованные пиридил- и гидроксилсодержащие третичные фосфиноксиды, а также получены новые данные о закономерностях образования связи С-Р с участием кратных связей С=О и указанных РН-аддендов. Реализована реакция быстрого и практически количественного клик-присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам и кетонам в некаталитических условиях и без растворителя, позволяющая легко получать третичные фосфинхалькогениды с реакционноспособными НО-группами.

Вторичные фосфинхалькогениды были успешно использованы для фосфорилирования различных по природе и строению соединений, содержащих НН-, НО- и НS-функции. На основе этих реакций, протекающих в системе  $CCl_4/Et_3N$ , разработана общая стратегия направленного синтеза ранее неизвестных, в том числе функционализированных, производных халькогенофосфиновых кислот. На примере вторичных фосфинсульфидов или фосфинселенидов, спиртов или фенолов впервые показано, что окислительное кросс-сочетание указанных реагентов по типу Атертона-Тодда можно проводить в среде  $CCl_4$  без использования основания. Впервые предложена схема протекания изучаемой реакции кросс-сочетания с участием одноэлектронного переноса, что, в частности, подтверждено данными ЭПР спектроскопии.

Разработаны оригинальные некаталитические реакции вторичных фосфинхалькогенидов с пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами и акридином) и электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолатами, диэтилацетилендикарбоксилатом, ацилацетиленами, ацилфенилацетиленами, фенилцианацетиленом), приводящие, в зависимости от строения исходных реагентов и экспериментальных условий (температуры процесса, соотношения реагентов, присутствие или исключение органического растворителя), к образованию ранее неизвестных С-халькогенофосфорильных *N*-этенилдигидропиридинов, С-халькогенофосфорильных *N*-этенилдигидро(изо)хинолинов, 4-халькогенофосфорилпиридинов, 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов, 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 1,3-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

Вторичные фосфиноксиды реагируют с пиридинами, хинолинами, изохинолинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, ацил- и фенилцианацетиленами (комнатная температура или незначительное нагревание до 50-70°C, мольное соотношение реагентов ~ 1:1:1, MeCN) по схеме винилфосфорилирования, образуя, в основном, кинетические продукты – функциональные 1,2-дигидропиридины и 1,2-дигидро(изо)хинолины. В аналогичных условиях реакция вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов с пиридинами и указанными ацетиленами приводит к образованию соответствующих 1,4-дигидропиридинов.

На примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами и ацил- или ацилфенилацетиленами, приводящих к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов, обнаружен новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце ( $S_N^H Ag$  реакция); абсолютной новизной этого процесса является использование в качестве окислителей ацилацетиленов, которые при этом стереоселективно восстанавливаются до соответствующих *E*-алкенов.

Продемонстрирован неожиданный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилфенилацетиленам в присутствии воды и на его основе разработан новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов.

Осуществлено некаталитическое фосфорилирование хинолинов и акридина вторичными фосфинхалькогенидами (как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов) с образованием соответственно 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 9-халькогенофосфорил-9,10-

дигидроакридинов. Найдены препаративные условия их окисления до ароматических 2,4-бис(диорганилфосфорил)хинолинов и 9-фосфорилакридинов.

На основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов халькогенофосфорилпиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам на примере *Enterococcus durans*.

Таким образом, настоящая работа вносит существенный вклад в развитие химии вторичных фосфинхалькогенидов и обогащает элементоорганическую химию удобными препаративными методами синтеза новых (или ранее труднодоступных) представителей таких важных классов органических соединений, как глубокофункционализированные (содержащие пиридиноподобные, *N*-этильные и гидроксильные группы) третичные фосфинхалькогениды, а также производные функциональных халькогенофосфиновых кислот.

**Достоверность и надежность полученных результатов** обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений при помощи мультаядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ЭПР- и ИК-спектроскопии и элементного анализа.

**Личный вклад** автора состоял в постановке цели и задач исследования, разработке методов синтеза описанных соединений, анализе литературы, обсуждении и обобщении всех полученных результатов, формулировании научных положений и выводов, которые выносятся на защиту.

Выражаю искреннюю и особую благодарность моим наставникам: академику РАН Б. А. Трофимову и д.х.н., проф. Н. К. Гусаровой, существенно повлиявшим на выбор тематики работы и оказавшим неоценимую помощь в проводимых исследованиях. Также я благодарен к.х.н. Н. И. Ивановой, к.х.н. К. О. Храповой, к.х.н. А. А. Тележкину, к.х.н. А. И. Албанову и д.х.н. Л. И. Лариной за помощь в работе и плодотворные дискуссии.

**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертации опубликованы 45 статей и тезисы 11 докладов. Среди них 5 статей, опубликованных в журналах первого квартала (*Org. Lett.*, *Chem. Commun.*, *J. Org. Chem.*, *Org. Biomol. Chem.*).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 372 страницах текста. Структура диссертации включает четыре раздела. Три из них посвящены обсуждению полученных в ходе данного исследования результатов. Поскольку эти разделы генетически связаны друг с другом только применением вторичных фосфинхалькогенидов, для более удобного восприятия информации в начале каждого из них приводится литературный обзор, позволяющий адекватно и полно как оценить известные реакции с участием вторичных фосфинхалькогенидов, так и сопоставить их с полученными в данной работе результатами. Необходимые экспериментальные подробности приведены в четвертой главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (489 наименований).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез пиридилсодержащих фосфинхалькогенидов

Фосфинхалькогениды, содержащие реакционноспособные и фармакофорные пиридиновые группы, являются хемилабильными лигандами для дизайна металлокомплексов, прекурсорами лекарственных препаратов, а также строительными блоками для органического и элементоорганического синтеза. Однако до настоящей работы пиридилфосфинхалькогениды оставались труднодоступными соединениями, поскольку классические методы их синтеза с использованием токсичных галогенидов фосфора и металлоорганических реагентов трудоемки, многостадийны и не отвечают современным экологическим требованиям.

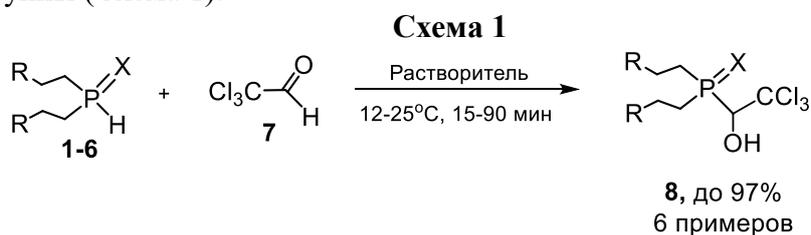
#### 1.1 Развитие реакции присоединения РН-аддендов к карбонильной группе на примере функциональных альдегидов, кетонов и вторичных фосфинхалькогенидов

Одним из удобных подходов к синтезу функциональных третичных фосфинхалькогенидов с гидроксильными группами является реакция нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам и кетонам, активно развиваемая в последние десятилетия в ИрИХ СО РАН [Реуцкая А.М., Реакции вторичных и третичных фосфиноксидов с альдегидами, автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иркутск, 2001. 20 с.; Коновалова Н.А., Реакции вторичных фосфинхалькогенидов с альдегидами, автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иркутск, 2005. 19 с.].

В то же время ранее в эти исследования практически не вовлекались пиридилсодержащие альдегиды и кетоны, а также вторичные фосфинхалькогениды с пиридилными фрагментами.

##### 1.1.1. Направленный синтез третичных фосфинхалькогенидов с пиридилными и гидроксильными фрагментами

Мы показали, что бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1**, бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксид **2**, бис(2-фенилэтил)фосфинсульфид **3**, бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **4**, бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **5** и бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **6** легко в мягких условиях (12-25°C, 15-90 мин) реагируют с 2,2,2-трихлорацетальдегидом **7**, образуя с выходом до 97% соответствующие полифункциональные третичные фосфинхалькогениды **8**, содержащие трихлорметильные и гидроксильные группы (Схема 1).



R = Ph, X = O (**1**); R = Ph, X = S (**3**); R = Ph, X = Se (**5**)

R = 2-Py, X = O (**2**); R = 2-Py, X = S (**4**); R = 2-Py, X = Se (**6**)

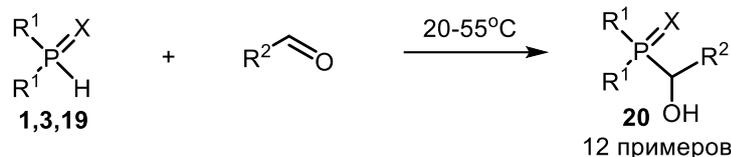
Растворитель: бензол, 1,4-диоксан, ТГФ

Бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогениды **1**, **3**, **5**, бис[2-(2-пиридил)этил]-фосфинхалькогениды **2**, **4**, **6** и бис[2-(4-пиридил)этил]фосфиноксид **9** легко при комнатной температуре реагируют с 2-, 3- и 4-пиридилкарбальдегидами **10-12**, образуя с высоким выходом (81-99%) соответствующие полифункциональные третичные фосфинхалькогениды **13**, содержащие пиридиновые циклы и гидроксильную группу (Схема 2).



позволяет, при прочих равных условиях, значительно снизить время реакции и, в ряде случаев, повысить ее эффективность (Схема 4).

#### Схема 4



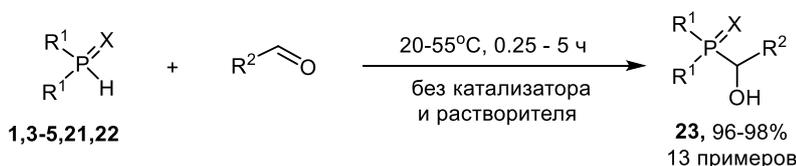
$\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**19**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**1**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (**3**);  
 $\text{R}^2 = \text{Ar}$ , HetAr

Без растворителя:      Время, ч      Выход, %  
 0.5-3      96-98

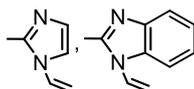
В органических растворителях  
 (ТГФ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 1,4-диоксан,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , лит. данные):      1-84      75-96

Разработанная реакция, реализующаяся согласно требованиям "зеленой" и "клик-химии" фосфорилирования альдегидов носит общий характер. В частности, в неё были введены бензальдегид, фурфурол, 2-пропенилфенилкарбальдегид, пиридил-, имидазол- и бензимидазол-2-карбальдегиды. Также был расширен субстратный охват по различным вторичным фосфинхалькогенидам: были введены дифенилфосфинсульфид **21**, бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **4**, дифенилфосфинселенид **22** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **5**. В результате были получены практически с количественным выходом (96-98%) новые представители ранее неизвестных функциональных третичных  $\alpha$ -гидроксифосфинхалькогенидов **23** (Схема 5).

#### Схема 5

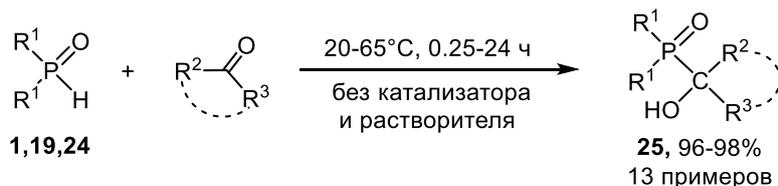


$\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**1**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (**21**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (**3**);  $\text{R}^1 = 2\text{-Py}(\text{CH}_2)_2$ ,  
 $\text{X} = \text{S}$  (**4**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{Se}$  (**22**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{Se}$  (**5**);

$\text{R}^2 = \text{Ph}$ , 2-Пу, 2-фурил,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ , 

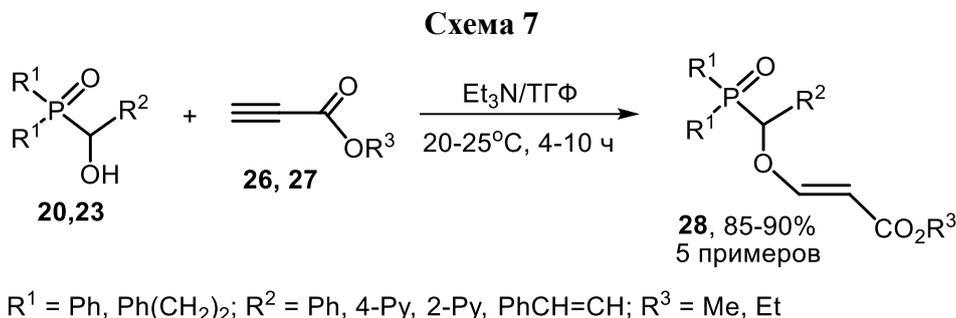
Данная методология также была распространена нами на доступные, в том числе функциональные, кетоны. В частности, реакция различных кетонов с дифенилфосфиноксидом **19**, бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1** и бис[2-(4-хлорфенил)этил]фосфиноксидом **24** успешно реализуется без растворителя при 20-65°C в течение 0.25-24 ч с образованием соответствующих третичных фосфиноксидов **25** с препаративным выходом 96-98% (Схема 6).

#### Схема 6



$\text{R}^1 = \text{Ph}$  (**19**),  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$  (**1**),  $p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$  (**24**);  
 $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Me}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{C}_5\text{H}_8-$ ,  $-\text{C}_5\text{H}_{10}-$ ,  $\text{Ph}$ ,  $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 2-Пу

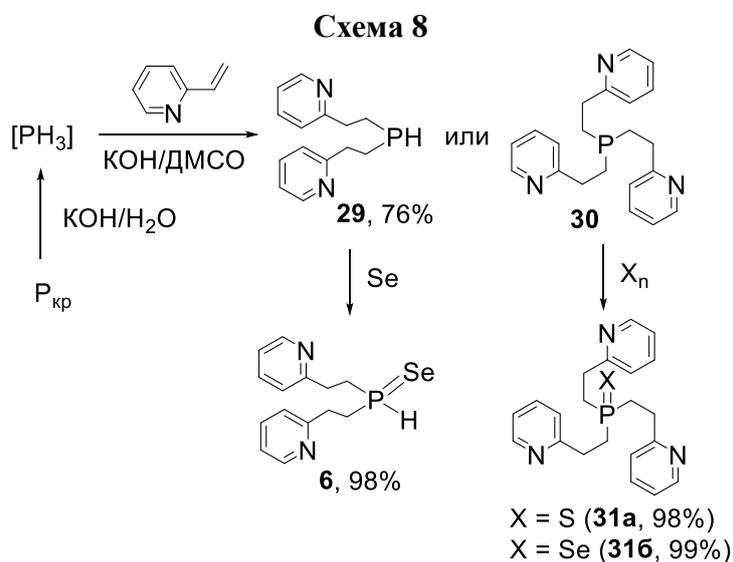
Полученные соединения **20**, **23**, **25** являются перспективными строительными блоками для органического синтеза. Так, на примере соединений **20**, **23** мы показали, что  $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды легко реагируют в мягких условиях (20-25°C, 4-10 ч, Et<sub>3</sub>N, ТГФ) с алкилпропиолатами **26**, **27** с образованием полифункциональных фосфорилированных виниловых эфиров **28** с выходом 85-90% (Схема 7).



## 1.2 Синтез пиридилсодержащих вторичных и третичных фосфинхалькогенидов на основе красного фосфора

В рамках дальнейшего расширения синтетического потенциала реакции Трофимова-Гусаровой в данной работе были получены новые представители вторичных и третичных 2-(пиридил)этилфосфинхалькогенидов.

Неизвестные ранее бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **6**, трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **31a** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **31б** синтезированы нами на основе красного фосфора и 2-винилпиридина. Реакция включает присоединение фосфина (генерируемого из красного фосфора и водного КОН) к 2-винилпиридину в системе КОН-ДМСО с образованием в определенных условиях либо вторичного **29**, либо третичного **30** фосфинов и их окисление элементарными серой или селеном до соответствующих фосфинхалькогенидов **6**, **31a,б** (Схема 8).



Необходимо отметить, что на основе трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидов, в том числе сульфида **31a** и селенида **31б**, взаимодействием с трифторметансульфоновой и *n*-толуолсульфокислотами были синтезированы новые представители полифункциональных три(пиридилий трифлатов и тозилатов) с халькогенфосфорильными фрагментами, которые могут использоваться как прекурсоры биологически активных соединений. Кроме того, было показано, что трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинсульфид **31a** и трис[2-(2-пиридил)этил]фосфинселенид **31б** в реакции с хлоридами цинка и кадмия ведут себя как эффективные полидентные лиганды, содержащие N-, S- или Se-донорные центры.

## 2. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы

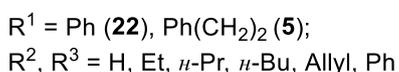
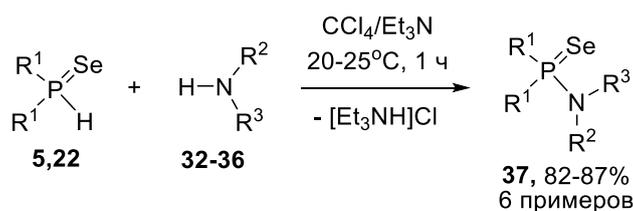
Наряду с третичными фосфинхалькогенидами, другим важным классом фосфорорганических соединений являются производные халькогенофосфиновых кислот, а именно, их амиды, эфиры и тиоэфиры. Одним из простых подходов к их синтезу могут быть реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы, протекающие в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N (реакции типа Атертона-Тодда), которые активно разрабатываются в последние годы (S.S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon-Gourvès, J.P. Haelters, P.A. Jaffrès / *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, 10, 1166).

### 2.1. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N

Анализ литературы свидетельствует, что реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами, протекающие в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N, описаны на единичных примерах и не имеют общего характера. Кроме того, в эти реакции ранее не вовлекались вторичные фосфинселениды.

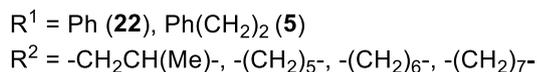
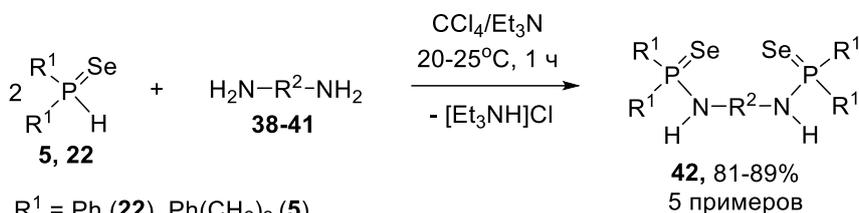
Оказалось, что вторичные фосфинселениды **5**, **22** легко реагируют с аминами **32-36** в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N при комнатной температуре (1 ч), образуя амиды селенофосфиновых кислот **37** с выходом 82-87% (Схема 9).

Схема 9



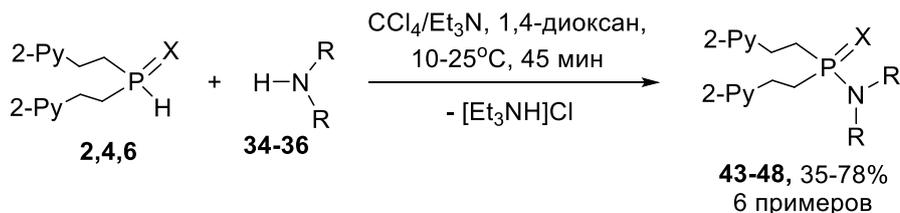
Общий характер реакции подтвержден также использованием в ней первичных диаминов **38-41**, взаимодействие которых в аналогичных условиях (20-25°C, 1 ч, CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N) с двумя эквивалентами вторичных фосфинселенидов **5**, **22** приводит к образованию соответствующих диамидов **42** (выход 81-89%, Схема 10).

Схема 10



Впервые была также разработана реакция окислительного кросс-сочетания бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиноксида **2**, -сульфида **4** и -селенида **6** с вторичными аминами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N. Фосфорилирование аминов **34-36** протекает в мягких условиях (10-25°C, 45 мин, диоксан) и приводит к амидам халькогенофосфиновых кислот **43-48**, препаративный выход которых 75-78% (в случае фосфиноксида **2** и фосфинсульфида **4**) и 35-38% (при использовании фосфинселенида **6**) (Схема 11).

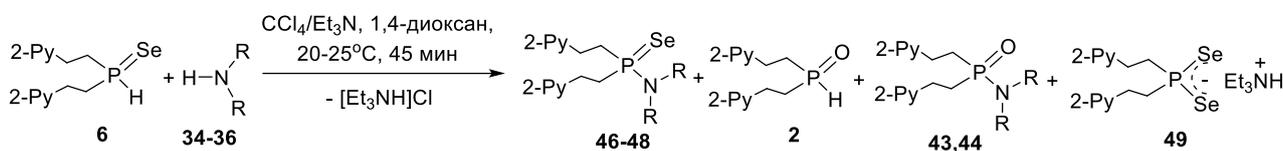
### Схема 11



R = *n*-Pr, X = O (**43**, 78%); R = *n*-Bu, X = O (**44**, 75%); R = *n*-Pr, X = S (**45**, 76%);  
R = Et, X = Se (**46**, 36%); R = *n*-Pr, X = Se (**47**, 35%); R = *n*-Bu, X = Se (**48**, 38%)

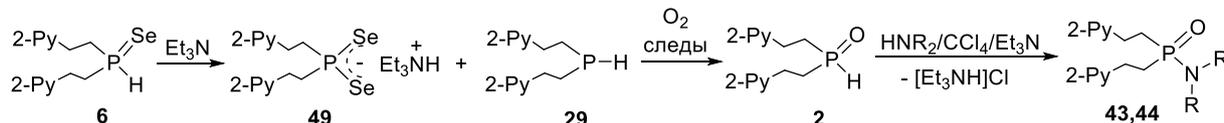
Низкий выход амидов селенофосфиновой кислоты **46-48** объясняется протеканием в данных экспериментах побочных процессов образования вторичного фосфиноксида **2**, амидов бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты, а также диселенофосфината триэтиламмония **49** (Схема 12).

### Схема 12



Образование побочных продуктов **2**, **43**, **44**, **49** можно объяснить следующей схемой: исходный вторичный фосфинселенид **6** в условиях реакции диспропорционирует, образуя диселенофосфинат триэтиламмония **49** и вторичный бис[2-(2-пиридил)этил]фосфин **29**, который в присутствии следов кислорода воздуха окисляется в соответствующий фосфиноксид **2**. Последний реагирует с аминами **34-36** в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N, образуя амиды бис[2-(2-пиридил)этил]фосфиновой кислоты **43**, **44** (Схема 13).

### Схема 13

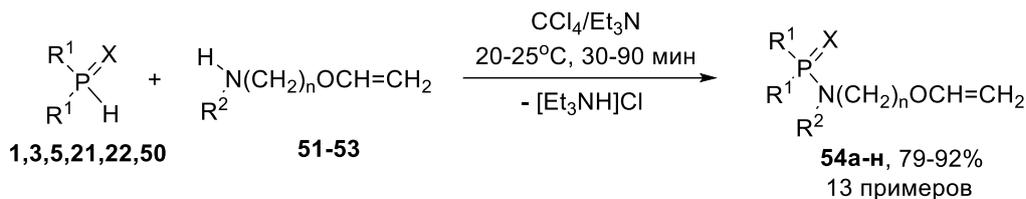


Таким образом, на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами была получена первая фундаментальная информация о возможности применения данной методологии для направленного синтеза амидов и диамидов диорганилхалькогенофосфиновых кислот.

## 2.2. Реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с винилоксиалкиламинами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N: удобный подход к новому семейству функциональных амидов халькогенофосфиновых кислот

С целью разработки удобного метода синтеза функциональных амидов халькогенофосфиновых кислот, содержащих реакционноспособные винилокси группы, была изучена реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с винилоксиалкиламинами. Эксперименты показали, что вторичные фосфинхалькогениды **1**, **3**, **5**, **21**, **22**, **50** реагируют с винилоксиалкиламинами **51-53** в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N в мягких условиях (комнатная температура, 0.5-1.5 ч, аргон), образуя хемоселективно амиды халькогенофосфиновых кислот **54a-n** с препаративным выходом 78-95% (Схема 14).

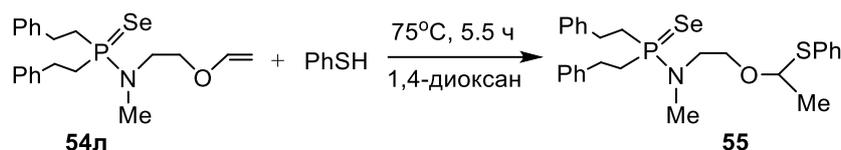
### Схема 14



$\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{O}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54а**, 78%);  $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{X} = \text{S}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54б**, 84%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{X} = \text{S}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 3$  (**54в**, 87%);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{S}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54г**, 90%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{S}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 3$  (**54д**, 88%);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{S}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 2$  (**54е**, 79%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54ж**, 80%);  $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 3$  (**54з**, 87%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54и**, 92%);  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 3$  (**54к**, 90%);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 2$  (**54л**, 80%);  $\text{R}^1 = \text{PhCH}(\text{Me})\text{CH}_2, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{H}, n = 2$  (**54м**, 89%);  
 $\text{R}^1 = \text{PhCH}(\text{Me})\text{CH}_2, \text{X} = \text{Se}, \text{R}^2 = \text{Me}, n = 3$  (**54н**, 95%)

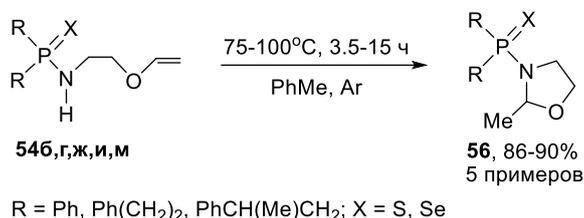
С целью развития дальнейшего синтетического потенциала полученных амидов халькогенофосфиновых кислот нами была изучена реакция электрофильного присоединения тиолов к винилоксигруппе этих соединений. На примере тиофенола и амида **54л** было показано, что тиолы присоединяются к винилоксиалкиламидам халькогенофосфиновых кислот при 75°C (5.5 ч, диоксан), образуя аддукты Марковниковского строения **55** с хорошим выходом (70%, не оптимизирован) (Схема 15).

### Схема 15



При попытке выделения целевых амидов *N*-[2-(винилокси)этил]диорганilhалькогенофосфиновых кислот методом перекристаллизации из толуола наблюдалось образование неожиданных 3-(диорганilhалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидинов **56** – продуктов внутримолекулярного присоединения NH-фрагмента к винилоксигруппе. Мы показали, что амиды *N*-[2-(винилокси)этил]диорганilhалькогенофосфиновых кислот **54б,г,ж,и,м** при нагревании (75-100°C, 3.5-15 ч, толуол, инертная атмосфера) изомеризуются в 3-(диорганilhалькогенофосфорил)-2-метил-1,3-оксазолидины **56**, препаративный выход которых 80-90% (Схема 16).

### Схема 16



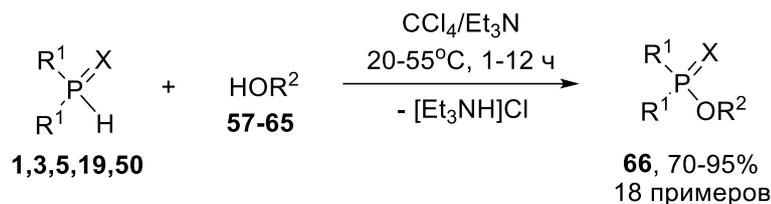
В ходе проведенных исследований была получена фундаментальная информация о реакционной способности винилоксиалкиламинов в реакции окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами. В результате синтезирован ряд ранее неизвестных амидов халькогенофосфиновых кислот. Показано, что полученные винилоксиалкиламиды могут быть успешно использованы в качестве строительных блоков в органическом синтезе.

### 2.3. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов со спиртами и фенолами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N

Первичный скрининг реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминами и диаминами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N позволил определить принципиальную возможность распространения данной методологии на другие субстраты, в первую очередь, спирты и фенолы.

Эксперименты показали, что вторичные фосфиноксиды, фосфинсульфиды и фосфинселениды **1**, **3**, **5**, **19**, **50** реагируют со спиртами **57-63**, фенолом **64** и 1-нафтолом **65** в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N при 20-55°C с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот **66** с препаративным выходом 70-95% (Схема 17).

Схема 17



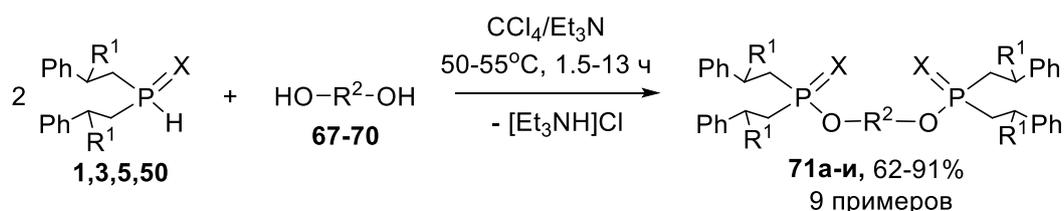
R<sup>1</sup> = Ph, X = O (**19**); R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = O (**1**); R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**3**);

R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**5**); R<sup>1</sup> = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = Se (**50**);

R<sup>2</sup> = Me, Et, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, Ph, 1-нафтил, пропаргил, , 

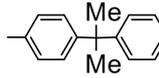
В рамках дальнейшего изучения развиваемой реакции окислительного кросс-сочетания в неё были также введены резорцин **67**, пирокатехин **68**, гидрохинон **69** и дифенилолпропан **70**. Мы показали, что бис(2-фенилэтил)фосфинхалькогениды **1**, **3**, **5**, **50** реагируют с бисфенолами в мягких условиях (50-55°C, 1.5-13 ч, мольное соотношение реагентов **1**, **3**, **5**, **50** : **67-70** = 1 : 0.4-0.5) в присутствии окислительной системы CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N с образованием соответствующих диэфиров халькогенофосфиновых кислот **71а-и** с выходом 62-91% (Схема 18).

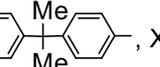
Схема 18



R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = O (**71a**, 72%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = S (**71б**, 63%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = S

(**71в**, 73%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = S (**71г**, 75%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = Se (**71д**, 62%); R<sup>1</sup> = H,

R<sup>2</sup> = , X = Se (**71е**, 84%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = , X = Se (**71ж**, 89%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = ;

X = Se (**71з**, 91%); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = , X = Se (**71и**, 90%)

Также необходимо отметить тот факт, что в ходе изучения окислительного кросс-сочетания в реакционной смеси нами не наблюдалось образования возможных продуктов моноконденсации - гидроксифениловых эфиров халькогенофосфиновых кислот R<sub>2</sub>P(X)OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH. В то же время, на примере реакции бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** и гидрохинона **69** было показано, что при мольном соотношении реагентов 1:1 в реакционной



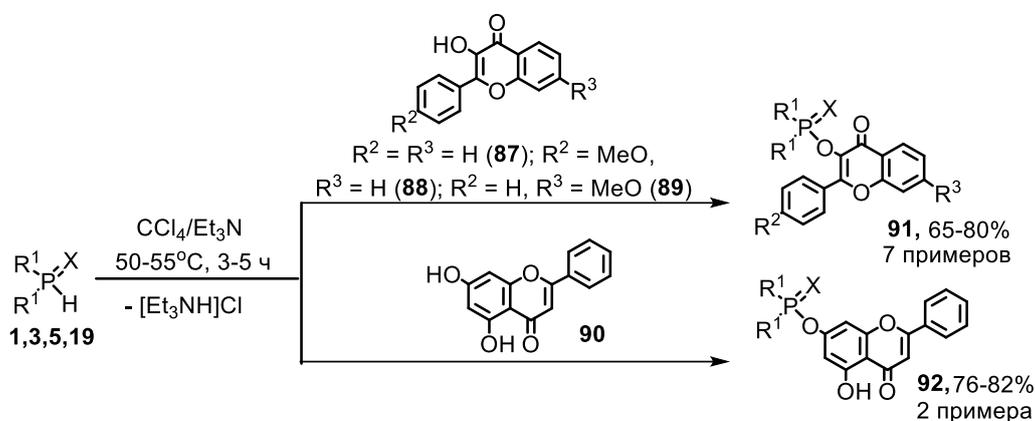


Таким образом, впервые осуществлена реакция фосфорилирования  $\alpha$ - и  $\gamma$ -пионов вторичными фосфинхалькогенидами в системе  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ , в результате получен ряд функциональных эфиров халькогенофосфиновых кислот – новых прекурсоров фармакоактивных препаратов.

## 2.6. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с гидроксифлавонами: удобный путь к функциональным фосфорилированным флавоноидам

3-Гидрокси-, 3-гидрокси-7-метокси-, 3-гидрокси-4'-метоксифлавоны **87-89** и 5,7-дигидроксифлавоны **90** селективно (с участием гидроксигруппы) фосфорилируются вторичными фосфинхалькогенидами **1, 3, 5, 19** в мягких условиях ( $50-55^\circ\text{C}$ , 3-5 ч, система  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ) по схеме окислительного кросс-сочетания с образованием ранее неизвестных первых представителей *O*-фосфорилированных флавоноидов **91** и **92** с препаративным выходом 65-82% (Схема 24).

Схема 24



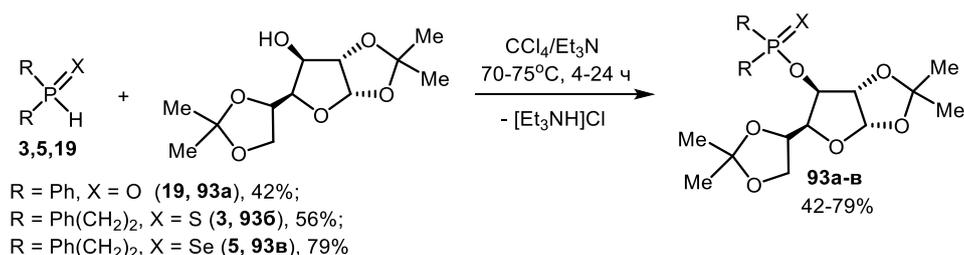
$\text{R} = \text{Ph}$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**19**);  $\text{R} = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{O}$  (**1**);  $\text{R} = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{S}$  (**3**);  $\text{R} = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{X} = \text{Se}$  (**5**)

Таким образом, в системе  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  впервые нами разработаны и осуществлены хемоселективные реакции окислительного кросс-сочетания (типа Атертона-Тодда) вторичных фосфинхалькогенидов с гидроксифлавонами как удобный подход к синтезу флавоноидов, модифицированных фосфорильными функциями – новых перспективных лекарственных субстанций и их прекурсоров.

## 2.7. Окислительное фосфорилирование диацетон-*D*-глюкозы вторичными фосфинхалькогенидами в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$

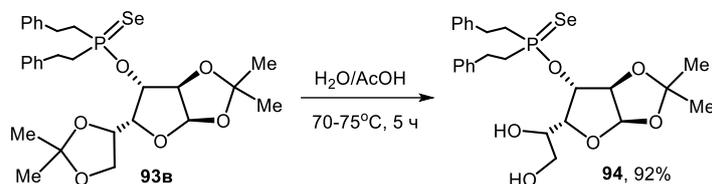
Вторичные фосфинхалькогениды **3, 5, 19** также вступают в реакцию окислительного кросс-сочетания с диацетон-*D*-глюкозой при нагревании ( $70-75^\circ\text{C}$ , 4-24 ч,  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ ) с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот **93а-в** с выходом 42-79% (Схема 25).

Схема 25



Принципиальная возможность снятия ацетальной защиты в положении 5,6 и синтез селенофосфината моноацетон-*D*-глюкозы **94** были продемонстрированы на примере соединения **93в**. Селективный гидролиз ацетала **93в** протекает с высоким выходом при нагревании (70-75°C, 5 ч) в 77%-ном водном растворе уксусной кислоты (Схема 26).

Схема 26

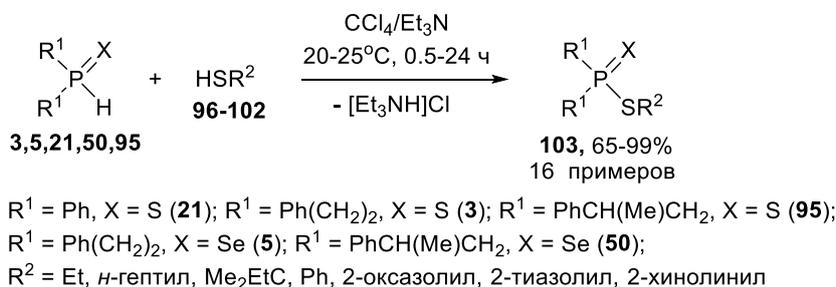


Таким образом, на примере диацетон-*D*-глюкозы показано, что реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с углеводами в системе  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  представляет собой удобный метод синтеза оптически активных халькогенофосфинатов, содержащих фрагменты глюкозы.

## 2.8. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с тиолами и дитиолами в системе $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$

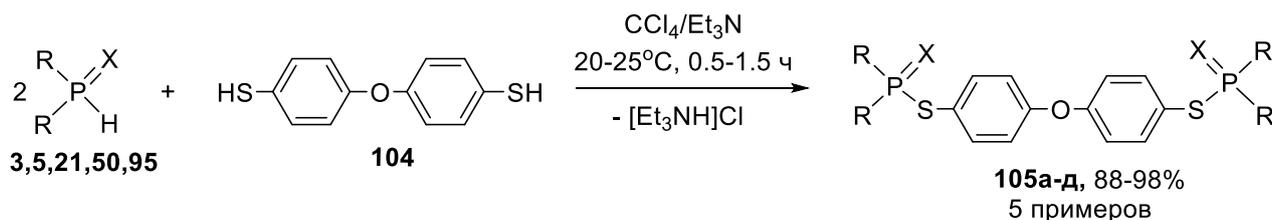
Разрабатываемая реакция окислительного кросс-сочетания была успешно распространена также на доступные тиолы и дитиолы. Эксперименты показали, что вторичные фосфинселениды и фосфинсульфиды **3**, **5**, **21**, **50**, **95** реагируют с алифатическими **96-98**, ароматическими **99** и гетероароматическими тиолами **100-102** в системе  $\text{CCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  в мягких условиях (20-25°C, 0.5-24 ч), образуя соответствующие *S*-эфиры халькогенофосфиновых кислот **103** с выходом до 99% (Схема 27).

Схема 27



Общность и препаративная значимость развиваемого метода была подтверждена также синтезом *S*-диэфиров **105а-д** из вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **21**, **50**, **95** и дитиола **104**. Реакция протекает в мягких условиях (20-25°C, 0.5-1.5 ч) при соотношении исходных реагентов 2:1 с образованием соответствующих *S*-диэфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот **105а-д**, препаративный выход которых составляет 88-98% (Схема 28).

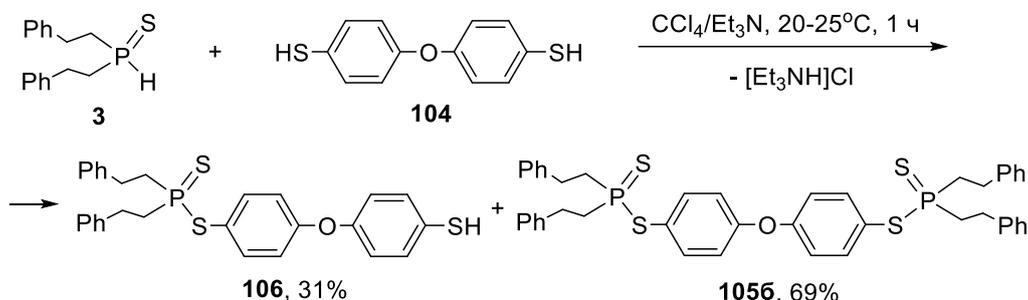
Схема 28



R = Ph, X = S (**105а**, 98%); R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**105б**, 90%); R = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = S (**105в**, 88%);  
 R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**105г**, 90%); R = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = Se (**105д**, 88%)

В условиях исследуемой реакции не было обнаружено образование возможных *S*-моноэфигов,  $R_2P(X)SC_6H_4OC_6H_4SH$  **106**. Однако на примере бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** было показано, что при проведении реакции с эквимольным количеством дитиола **104** наряду с *S*-диэфиром **1056** в реакционной смеси образуются значительные количества *S*-эфира **106** (Схема 29).

Схема 29



Таким образом, в ходе проведенных исследований на основе реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с тиолами или дитиолами был разработан эффективный подход к синтезу нового семейства *S*-эфиров и *S*-диэфиров диорганилхалькогенофосфиновых кислот с высоким препаративным выходом.

### 2.2.9. Реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с полифункциональными соединениями, содержащими несколько *NH*-, *HO*- и *HS*-групп в различных комбинациях

Следующей фундаментальной задачей настоящей работы стало изучение хемонаправленности реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими несколько *NH*-, *HO*- и *HS*-групп в различных комбинациях.

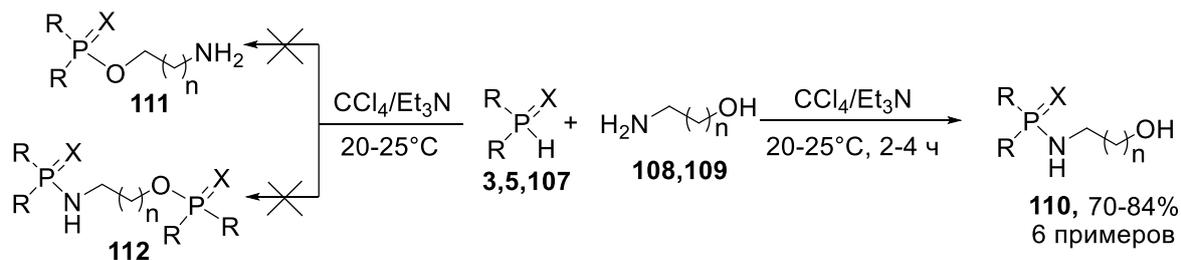
#### 2.2.9.1. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминоспиртами и аминофенолами: аспекты хемоселективности реакции

В результате разработки окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с виниловыми эфирами аминоспиртов и ацетиламинофенолами (см. разделы 2.2. и 2.3, Схемы 14 и 19) был разработан удобный подход к направленному синтезу функциональных производных халькогенофосфиновых кислот. При этом, как для получения винилоксиалкиламинов, так и для получения *N*-ацетиламинофенолов использовались аминоспирты и аминофенолы соответственно.

Отсюда, изучение важного вопроса хемонаправленности реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими *NH*-, *HO*- и *HS*-группы в различных сочетаниях, мы начали с незамещенных аминоспиртов и аминофенолов.

Оказалось, что окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **107** с аминоспиртами **108**, **109** успешно реализуется в присутствии системы  $CCl_4/Et_3N$  при комнатной температуре в течение 2-4 ч при эквимольном соотношении реагентов с хемоселективным образованием соответствующих амидов халькогенофосфиновых кислот **110** с препаративным выходом до 84% (Схема 30). При этом не наблюдалось образования как эфиров халькогенофосфиновых кислот **111**, так и продуктов двойного замещения соответствующих *N,O*-дихалькогенофосфинатов **112**. Даже двукратное мольное увеличение количества исходных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **107** по отношению к аминоспиртам **108**, **109** не изменило направления изучаемой реакции в сторону образования продуктов **111**, **112**.

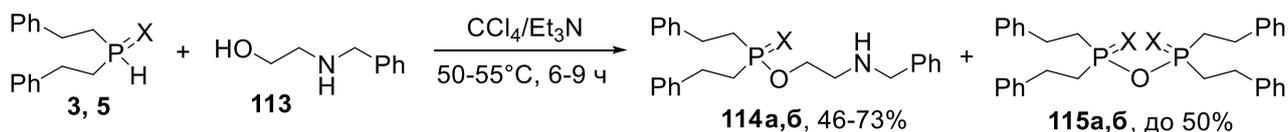
### Схема 30



R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**3**); R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**107**); R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**5**)

В реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами были также вовлечены вторичные аминоспирты. Реакция вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5** с 2-(бензиламино)-1-этанолом **113** реализуется при небольшом нагревании (50-55°C) в течение 6-9 ч в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N с образованием эфиров халькогенофосфиновых кислот **114а,б** с выходом 46-73% (Схема 31). При этом соответствующие амиды халькогенофосфиновых кислот отсутствуют как таковые даже в следовых количествах. Однако, процесс выделения целевых продуктов в значительной мере осложняется присутствием в реакционной смеси большого количества (до 50%) ангидридов халькогенофосфиновых кислот **115а,б**.

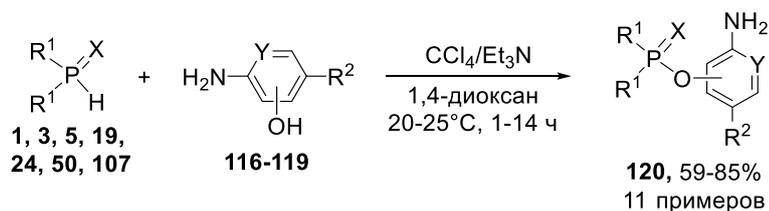
### Схема 31



X = S (**3**); X = Se (**5**)

Далее нами в реакцию окислительного кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5**, **19**, **24**, **50**, **107** были вовлечены различные аминофенолы **116-119**. Эксперименты показали, что при этом процесс протекает в мягких условиях (20-25°C, 1 ч) при эквимольном соотношении главных реагентов в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N строго хемоселективно, приводя к формированию соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот **120** с препаративным выходом 59-85% (Схема 32). Образования соответствующих амидов обнаружено не было.

### Схема 32



R<sup>1</sup> = Ph, X = O (**19**); R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = O (**1**); R<sup>1</sup> = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = O (**24**);

R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**3**); R<sup>1</sup> = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**107**);

R<sup>1</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**5**); R<sup>1</sup> = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = Se (**50**);

R<sup>2</sup> = H, NO<sub>2</sub>; Y = CH, N

Необходимо отметить, что изменение эквимольного соотношения вторичный фосфинхалькогенид:аминофенол до 2:1 (20-25°C, CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N) не приводит к образованию продуктов двойного замещения, т.е. *N,O*-производным халькогенофосфиновых кислот.

Строгая хемоселективность реакции в случае первичных аминоспиртов хорошо объясняется большей нуклеофильностью атома азота аминогруппы по сравнению с

атомом кислорода гидроксильной (аналогично процесс реализуется в случае конкурентной реакции бутиламина и бутанола). В свою очередь, для вторичных аминоспиртов введение электроноакцепторной группы как понижает нуклеофильность атома азота, так и делает молекулу аминоспирта более стерически загруженной. В случае аминофенолов, в присутствии триэтиламина в реакционной смеси происходит генерирование фенолят-анионов, которые обладают более высокой нуклеофильностью по сравнению с нейтральной аминогруппой.

В заключение, в результате систематической разработки реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими в своей структуре одновременно как амино-, так и гидроксигруппу, был дан однозначный ответ на основные критерии хемоселективности процесса. Так, в случае аминоспиртов реакция реализуется строго хемоселективно по аминогруппе, давая соответствующие амиды халькогенофосфиновых кислот, тогда как в случае аминофенолов происходит инверсия реакционной способности вторичных фосфинхалькогенидов с образованием соответствующих эфиров халькогенофосфиновых кислот.

### 2.2.9.2. Окислительное кросс-сочетание цистеина с вторичными фосфинхалькогенидами

Следующей ступенью развития вопроса хемоселективности процессов окислительного кросс-сочетания стало изучение реакции вторичных фосфинхалькогенидов с 2-аминоэтантиолом **121** (цистеамин).

Оказалось, что цистеамин реагирует с вторичными фосфинсульфидами **3**, **107** и фосфинселенидами **5**, **22** в мягких условиях (мольное соотношение реагентов 1:1, комнатная температура, 2–5 ч, система CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N), образуя не только ожидаемые амиды халькогенофосфиновых кислот **122а-г**, но и продукты дисочетания **123а-г**, т.е. в последнем случае фосфорилирование бинуклеофила **121** протекает как по амино-, так и по тиогруппе (Схема 33). Суммарный выход соединений **122**, **123** 73–85% при их соотношении от 1:0.9 до 1:2.4 (табл. 1, оп. 1–4), конверсия исходных вторичных фосфинхалькогенидов при этом количественная (данные ЯМР <sup>31</sup>P).

Схема 33

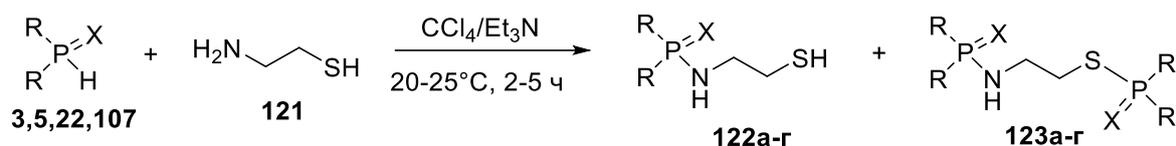


Таблица 1

№ опыта	R <sub>2</sub> P(X)H	Время, ч	Соотношение продуктов	Суммарный выход соединений <b>122</b> и <b>123</b> , %
1 <sup>a</sup>	[Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> P(S)H, <b>3</b>	5	<b>122а</b> : <b>123а</b> = 1 : 0.9	73
2 <sup>a</sup>	[4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> P(S)H, <b>107</b>	5	<b>122в</b> : <b>123в</b> = 1 : 0.8	80
3 <sup>a</sup>	[Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> P(Se)H, <b>5</b>	3	<b>122г</b> : <b>123г</b> = 1 : 2.4	85
4 <sup>a</sup>	Ph <sub>2</sub> P(Se)H, <b>22</b>	2	<b>122г</b> : <b>123г</b> = 1 : 2.0	76
5 <sup>б</sup>	[Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> P(S)H, <b>3</b>	5	<b>122а</b> : <b>123а</b> = 1 : 2.0	72
6 <sup>б</sup>	[Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> P(Se)H, <b>5</b>	5	<b>122г</b> : <b>123г</b> = 1 : 6.3	84

Примечание. <sup>a</sup> Мольное соотношение реагентов **3**, **5**, **22**, **107** : **121** = 1:1. <sup>б</sup> Мольное соотношение реагентов **3**, **5**, **22**, **107** : **121** = 2:1.

Индивидуальные продукты моно- и дисочетания **122в** и **123в**, синтезированные в условиях оп. 2 (табл. 1), были выделены с препаративным выходом 43 и 37% соответственно.

Анализ полученных данных (табл. 1) свидетельствует, что вторичные фосфинселениды **5**, **22** проявляют большую реакционную способность в изучаемом процессе, чем вторичные фосфинсульфиды, поскольку требуют меньше времени для завершения реакции. Кроме того, в случае вторичных фосфинселенидов доля соединений **123** (продукты дисочетания), более чем в 2 раза превышает таковую для вторичных фосфинсульфидов (табл. 1, ср. оп. 1 и 3, 2 и 4). Соотношение соединений **122:123** также сдвигается в пользу последних при введении в реакцию двукратного мольного избытка вторичного фосфинхалькогенида **3**, **5** (табл. 1, оп. 5, 6).

Нарушение хемоселективности изучаемого кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с 2-аминоэтантиолом (Схема 33), по сравнению с аминспиртами, может быть связано как с более высокой нуклеофильностью атома серы, так и со снижением нуклеофильности NH<sub>2</sub>-группы за счет существования внутримолекулярной водородной связи между тиогруппой и атомом азота в 2-аминоэтантиоле **121**.

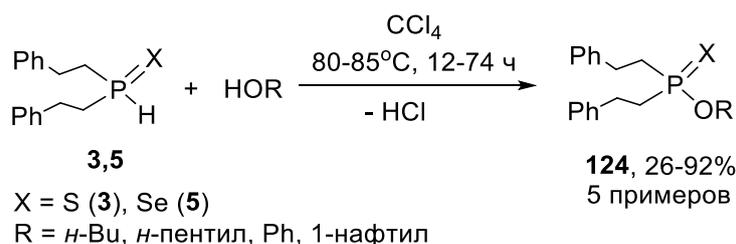
Таким образом, получена фундаментальная информация о хемонаправленности реакции окислительного кросс-сочетания между 2-аминоэтантиолом (цистеамин) и вторичными фосфинхалькогенидами в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N, протекающей не только по NH<sub>2</sub>-группе (преимущественное направление), но также и с участием HS-функции.

### 2.10. Первые примеры реакции Атертона-Тодда в отсутствие оснований

В основной своей массе большинство вариантов реакций типа Атертона-Тодда (впервые разработанной на примере реакции диалкилфосфитов с первичными и вторичными аминами и затем распространенной на вторичные фосфинхалькогениды, а также на разнообразные HN-, HO- и HS-соединения) протекают при использовании окислительной системы полигалогеналкан/основание (как правило, в системе CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N) (S.S. Le Corre, M. Berchel, H. Couthon-Gourvès, J.P. Haelters, P.A. Jaffrès / *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, 10, 1166).

Нами на примере реакции вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5** со спиртами и фенолами впервые показано, что процессы типа Атертона-Тодда могут быть успешно реализованы без применения какого-либо основания. Так, окислительное фосфорилирование спиртов и фенолов протекает при нагревании (80-85°C) в среде CCl<sub>4</sub> с образованием соответствующих *O*-эфиров халькогенофосфиновых кислот **124** с препаративным выходом до 92% (Схема 34). В реакционной смеси также был идентифицирован хлороформ.

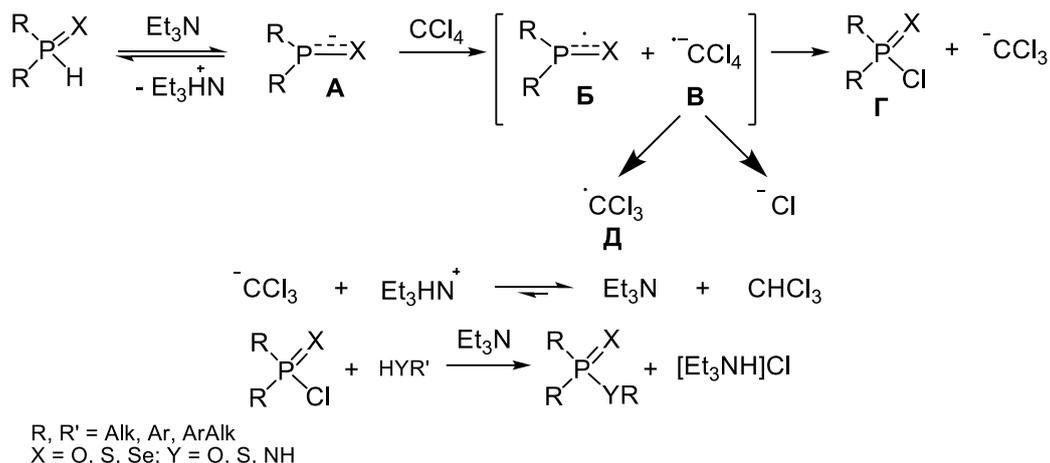
Схема 34



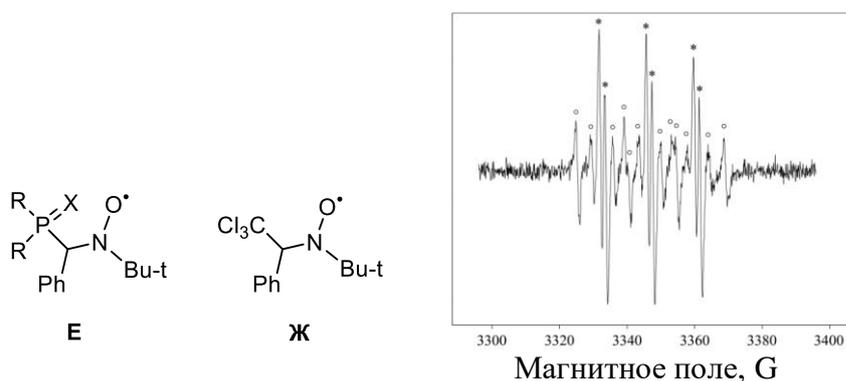
Данный вариант реакции типа Атертона-Тодда в отсутствие основания можно объяснить следующей схемой. На первой стадии процесса *P,X*-амбидентный вторичный фосфинхалькогенид реагирует с CCl<sub>4</sub> как таутомер **A** с образованием соли фосфония **B**. Последняя находится в равновесии с фосфораном **B**, синхронный разрыв связей C-P и X-H в котором приводит к образованию хлорфосфинхалькогенида **Г** и хлороформа. Дальнейшее взаимодействие хлорфосфинхалькогенида **Г** со спиртом или фенолом дает соответствующий *O*-эфир халькогенофосфиновой кислоты **124** (Схема 35).



Схема 37



Образование промежуточных радикалов **Б** и **Д** было зафиксировано методом ЭПР-спектроскопии. Так, ЭПР исследование реакции между фосфинхалькогенидами,  $\text{CCl}_4$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  с использованием в качестве спиновой ловушки *C*-фенил-*N*-*трет*-бутилнитрона (ФБН) подтверждает образование радикала вторичного фосфинхалькогенида **Б** и трихлорметильного радикала **Д**, которые зафиксированы в виде нитроксильных радикалов **Е** и **Ж**, соответственно (рис. 1).



**Рисунок 1.** Спектр ЭПР реакции между вторичными фосфинхалькогенидами,  $\text{CCl}_4$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  в присутствии ФБН [(°) – сигналы аддукта **Е**, (\*) – сигналы аддукта **Ж**].

Подтверждением механизма реакции с участием одноэлектронного переноса служит опыт, проведенный с добавлением ТЕМРО - известной ловушки радикалов. На примере бис(2-фенилэтил)фосфинселенида было показано, что добавление эквимольного количества ТЕМРО в реакционную смесь на стадии хлорирования вторичного фосфинхалькогенида полностью блокирует образование хлорангирида халькогенофосфиновой кислоты, т.е. происходит рекомбинация промежуточного радикала вторичного фосфинселенида с ловушкой радикалов. Данный результат свидетельствует о крайне малой вероятности протекания стадии хлорирования по классическому механизму реакции типа Атертона-Тодда с участием галогенофильной атаки.

Таким образом, в результате всестороннего и систематического изучения реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с различными аминами, спиртами, фенолами и тиолами был разработан удобный подход к синтезу целой гаммы ранее неизвестных производных халькогенофосфиновых кислот.

### 3. Трехкомпонентные реакции пиридиноидов, вторичных фосфинхалькогенидов и электрофильных ацетиленов с участием цвиттер-ионных интермедиатов

Фосфорилированные пиридиноиды (содержащие в своем составе фосфиновые, халькогенофосфиновые и фосфонатные группы) широко исследуются в настоящее время в различных отраслях знаний. В то же время, традиционные методы синтеза фосфорилированных азинов базируются на использовании агрессивных галогенидов фосфора и металлоорганических реагентов и сопровождаются образованием трудноутилизируемых кислых отходов. Нами были разработаны новые удобные подходы к синтезу фосфорилированных пиридинов, хинолинов, изохинолинов и акридинов, основанные на реакциях пиридиноидов с доступными вторичными фосфинхалькогенидами, протекающие с участием электронодефицитных ацетиленов.

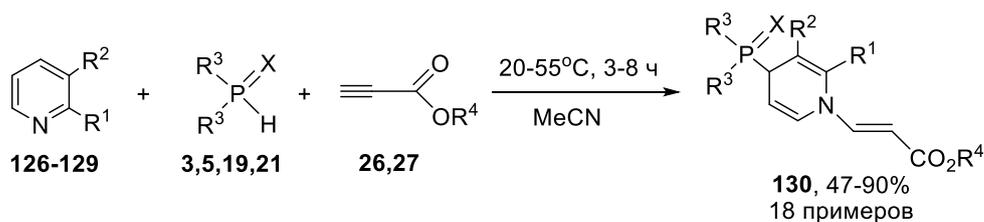
#### 3.1. Трехкомпонентная реакция вторичных фосфинхалькогенидов, пиридинов и эфиров ацетиленкарбоновых кислот

Первостепенной задачей стала отработка препаративного синтеза глубокофункционализированных фосфорилированных дигидропиридинов, а также изучение особенностей и закономерностей взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов и пиридиноидов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот, как наиболее широко известным и коммерчески доступным классом электрофильных ацетиленов.

##### 3.1.1 Трехкомпонентная реакция C-фосфорилирования/*N*-винилирования пиридинов системой вторичные фосфинхалькогениды/эфиры ацетиленкарбоновых кислот

В качестве базовых реакций мы начали свои исследования с изучения взаимодействия пиридина и его замещенных с вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами. Эксперименты показали, что пиридин и его замещенные (2-метил-, 3-метил и 2-бензилпиридины) **126-129** реагируют с алкилпропиолатами **26**, **27** и вторичными фосфинхалькогенидами **3**, **5**, **19**, **21** при комнатной температуре или небольшом нагревании (50-55°C) в течение 3-8 ч, образуя (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридины **130** с халькогенофосфорильным заместителем в положении 4 пиридинового цикла; выход целевых соединений **131а-и** составляет 47-90% (Схема 38).

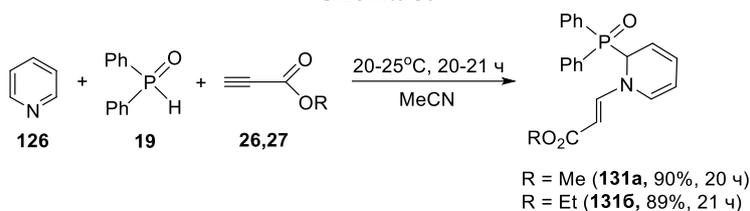
Схема 38



$R^3 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**19**);  $R^3 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{S}$  (**21**);  $R^3 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{S}$  (**3**);  $R^3 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{Se}$  (**5**);  
 $R^1, R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bn}$ ;  $R^4 = \text{Me}, \text{Et}$

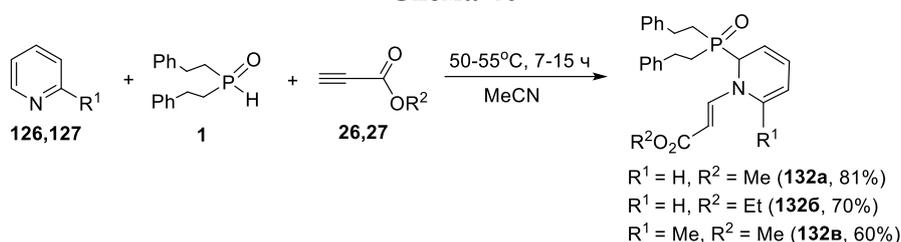
Необходимо отметить, что в случае проведения реакции дифенилфосфиноксида **19**, пиридина **126** и алкилпропиолатов **26**, **27** при комнатной температуре в течение 20 ч основным продуктом являются фосфорилированные 1,2-дигидропиридины **131а,б**, выделенные с препаративным выходом 88-91% (Схема 39). Этот результат указывает на то, что 1,2-дигидропиридины являются кинетическим продуктом реакции, в то время как 1,4-дигидропиридины выступают в качестве термодинамического.

### Схема 39



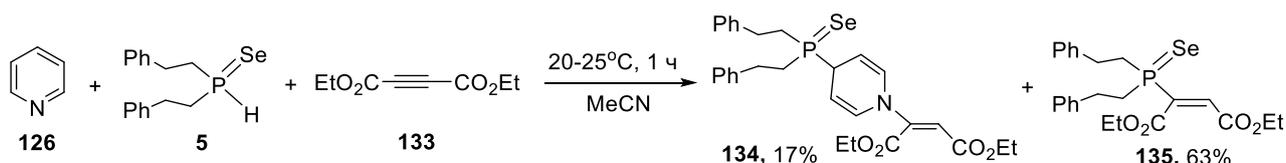
Замена в данной трехкомпонентной реакции дифенилфосфиноксида **19** на доступный бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1** меняет регионаправленность C-фосфорилирования (Схема 40). Так, нагревание (50-55°C, 7-15 ч, MeCN) пиридинов **126**, **127** с алкилпропиолатами **26**, **27** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **1** приводит к образованию (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидропиридинов **132a-в** с выходом 60-81% (Схема 40). При более высокой температуре реакции (70-75°C, 48 ч) 2→4-изомеризации синтезируемых 1,2-дигидропиридинов также не происходит.

### Схема 40



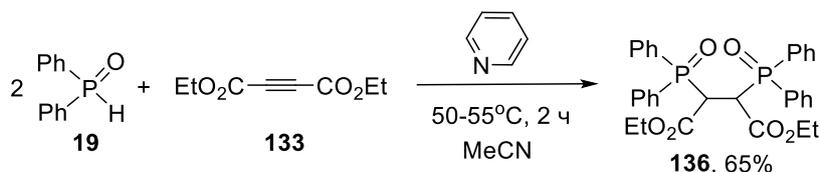
На примере диэтилацетилендикарбоксилата **133**, пиридина **126** и бис(2-фенилэтил)фосфинселенида **5** нами показано, что интернальные ацетилены менее эффективны в реакции трехкомпонентного взаимодействия с пиридинами и вторичными фосфинхалькогенидами. Так, при эквимольном соотношении этих реагентов (комнатная температура, 1 ч) *E*-изомер *N*-этенил-1,4-дигидропиридина **134** образуется с невысоким выходом (17%). В данных условиях преимущественно протекает конкурентная двухкомпонентная реакция нуклеофильного присоединения вторичного фосфинселенида **5** к электронодефицитному ацетилену **133**, образуя с выходом 63% моноаддукт **135** *E*-конфигурации (Схема 41).

### Схема 41



Кроме того, наравне с бис(2-фенилэтил)фосфинселенидом **5** в реакцию с диэтилацетилендикарбоксилатом **133** и пиридином были вовлечены фосфинхалькогениды **1**, **19**. Так, в случае дифенилфосфиноксида **19** был получен исключительно продукт **136** нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к тройной связи (Схема 42).

### Схема 42



В случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1** главным направлением процесса является конкурентная реакция циклизации с образованием функционального

тетраэтилхинолизинтетракарбоксилата **137**. Последний был получен нами реакцией диэтилацетилендикарбоксилата **133** с пиридином **126** с выходом 40% (Схема 43).

Схема 43

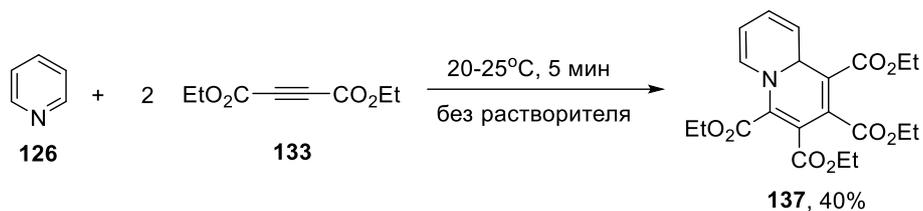
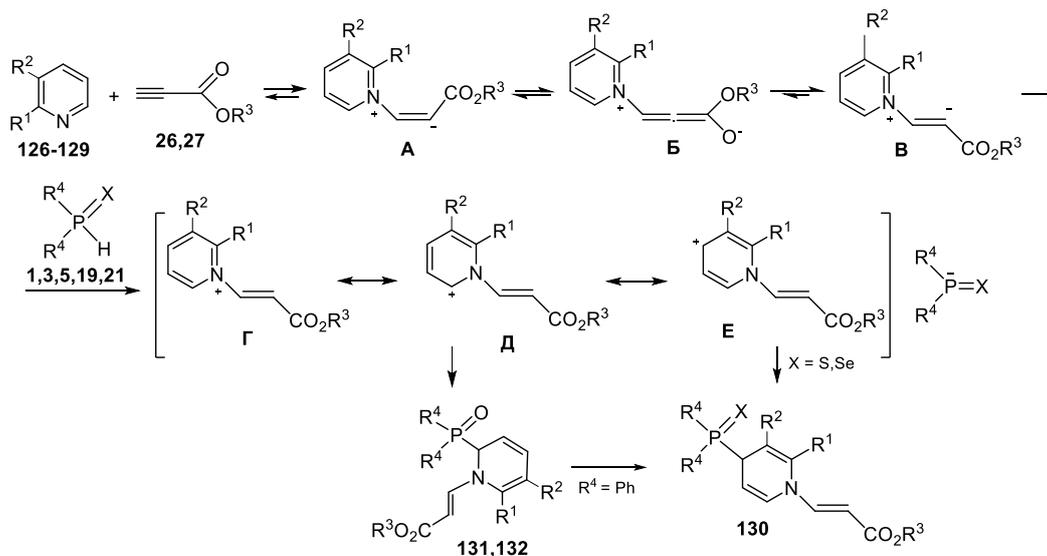


Схема новой трехкомпонентной реакции *C*-халькогенофосфорилирования и *N*-винилирования пиридинов включает (Схема 44), вероятно, нуклеофильное присоединение азина к тройной связи ацетилена, приводящее к цвиттер-иону **A** с карбанионным центром в *транс*-положении по отношению к атому азота. Цвиттер-ион **A** находится в равновесии с цвиттер-ионом **B** (карбанионный центр в *цис*-положении по отношению к атому азота), причем в это равновесие вовлечен аллельный интермедиат **Б**. Карбанионный центр цвиттер-иона **B** далее нейтрализуется протоном вторичного фосфинхалькогенида, а возникающий фосфорцентрированный анион атакует положение 2 или 4 в катионе пиридиния **Д** или **Е** с образованием соответствующих фосфорилированных 1,2- или 1,4-дигидропиридинов. В случае дифенилфосфиноксида фосфорилированный 1,2-дигидропиридин претерпевает изомеризацию в соответствующий 1,4-региоизомер.

Схема 44



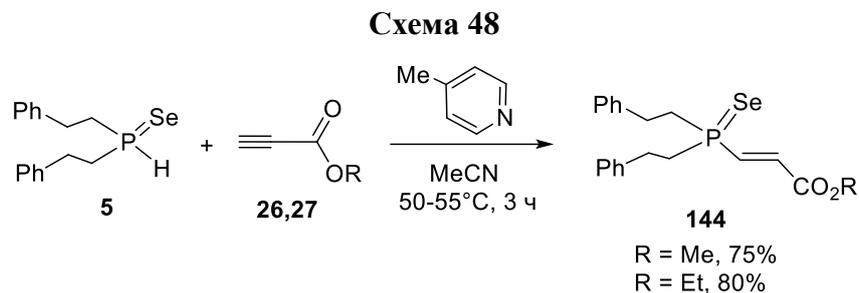
В результате изучения трехкомпонентной реакции *C*-халькогенофосфорилирования и *N*-винилирования пиридинов был разработан регио- и стереоселективный синтез фосфорилированных 1,2- или 1,4-дигидропиридинов реакцией пиридинов, алкилпропиолатов и вторичных фосфинхалькогенидов, открывающий удобный подход к фармацевтически перспективным соединениям, которые могут стать прекурсорами лекарственных препаратов.

### 3.1.2. Трехкомпонентная реакция между 4-метилпиридином, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами

На основе полученных экспериментальных данных по изучению трехкомпонентных реакций пиридина и его 2- и 3-замещенных аналогов с вторичными фосфинхалькогенидами



В аналогичных условиях (50–55°C, 3 ч) бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **5** не реагирует с 4-метилпиридином и алкилпропиолатами **26**, **27** по схеме ожидаемого *C,N*-винилфосфорилирования, а образует исключительно моноаддукты **144** с выходом 75-80% (Схема 48).

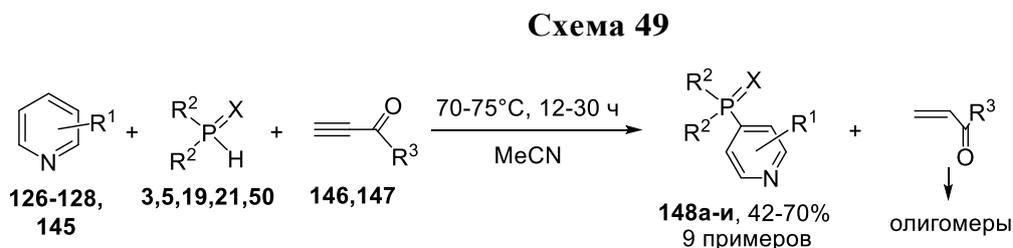


Таким образом, полученные результаты принципиально расширяют границы применимости оригинальной трехкомпонентной реакции между пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами, открывая путь к новым полифункциональным *C*-фосфорилированным (*E*)-*N*-этилдигидропиридинам – фармакологически перспективным соединениям, обладающим, например, гипотензивной, противотуберкулезной и антимикробной активностью, а также строительным блокам для органического и элементорганического синтеза.

### 3.2. Новый тип $S_N^HAg$ реакций вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами в присутствии ацилацетиленов

Разработка трехкомпонентных реакций между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридином и его замещенными и эфирами ацетиленкарбоновых кислот позволила получить общую информацию о типовых особенностях этого взаимодействия и принципиально ответить на вопрос о его реализуемости. Поэтому следующим этапом исследований стало распространение этой методологии на ацилацетилены.

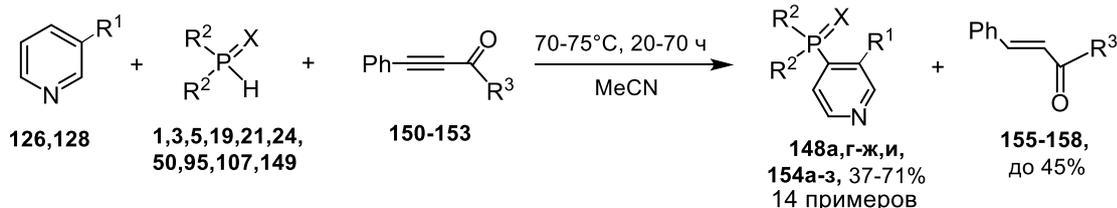
Однако неожиданно оказалось, что нагревание при температуре 75°C в течение 12-30 ч вторичных фосфинхалькогенидов **3**, **5**, **19**, **21**, **47** с пиридином и его замещенными **126-128**, **145** (2-метил-, 3-метилпиридинами и пиридином-*d*<sub>5</sub>) и терминальными ацилацетиленами **146**, **147** в среде ацетонитрила привело к совершенно другому неожиданному результату: были получены строго региоселективно 4-халькогенофосфорилпиридины **148а-и** – продукты нуклеофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце (Схема 49). При этом исходные ацилацетилены не входили в ароматическое кольцо и восстанавливались до соответствующих ацилвинилкетонов. Последние подвергались олигомеризации в условиях проведения реакции. Абсолютной новизной процесса стало то, что исходные электронодефицитные ацетилены впервые выступили в качестве комбинированного реагента-инициатора (триггера) и окислителя. Выходы целевых продуктов  $S_N^HAg$  реакции достигали 70%.



$R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**148а**, 70%);  $R^1 = \text{Py-}d_5$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**148б**, 48%);  $R^1 = 2\text{-Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**148в**, 51%);  $R^1 = 3\text{-Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**148г**, 51%);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{S}$  (**148д**, 62%);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph(CH}_2\text{)}_2$ ,  $X = \text{S}$  (**148е**, 53%);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph(CH}_2\text{)}_2$ ,  $X = \text{Se}$  (**148ж**, 45%);  $R^1 = 3\text{-Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph(CH}_2\text{)}_2$ ,  $X = \text{Se}$  (**148з**, 42%);  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{PhCH(Me)CH}_2$ ,  $X = \text{Se}$  (**148и**, 50%)

Разработанная реакция нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце носит общий характер, что подтверждается применением в ней в качестве эффективных окислителей интернальных ацилацетиленов. Так в аналогичных условиях (70-75°C, 20-70 ч, MeCN) взаимодействие пиридинов **126**, **128** с вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5**, **19**, **21**, **24**, **50**, **95**, **107**, **149** в присутствии ацилфенилацетиленов **150-153** реализуется также региоселективно с образованием 4-халькогенофосфорилпиридинов **148а,г-ж,и**, **154а-з** с препаративным выходом 37–71%. (Схема 50).

Схема 50

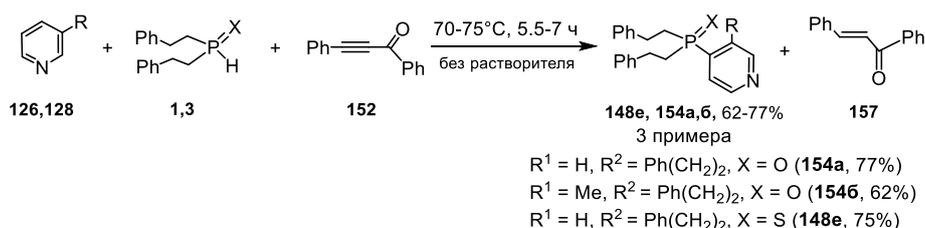


$R^1 = H, R^2 = Ph, X = O$  (**148а**, 57%);  $R^1 = Me, R^2 = Ph, X = O$  (**148г**, 42%);  $R^1 = H, R^2 = Ph(CH_2)_2, X = O$  (**154а**, 50%);  $R^1 = Me, R^2 = Ph(CH_2)_2, X = O$  (**154б**, 64%);  $R^1 = H, R^2 = 4-ClC_6H_4(CH_2)_2, X = O$  (**154в**, 48%);  $R^1 = Me, R^2 = 4-ClC_6H_4(CH_2)_2, X = O$  (**154г**, 51%);  $R^1 = H, R^2 = PhCH(Me)CH_2, X = O$  (**154д**, 55%);  $R^1 = Me, R^2 = PhCH(Me)CH_2, X = O$  (**154е**, 44%);  $R^1 = H, R^2 = Ph, X = S$  (**148д**, 45%);  $R^1 = H, R^2 = Ph(CH_2)_2, X = S$  (**148е**, 71%);  $R^1 = H, R^2 = 4-ClC_6H_4(CH_2)_2, X = S$  (**154ж**, 40%);  $R^1 = H, R^2 = PhCH(Me)CH_2, X = S$  (**154з**, 58%);  $R^1 = H, R^2 = Ph(CH_2)_2, X = Se$  (**148ж**, 40%);  $R^1 = H, R^2 = PhCH(Me)CH_2, X = Se$  (**148и**, 37%);  $R^3 = Me, Et, Ph, 2\text{-фурил}$

Необходимо отметить, что, помимо халькогенофосфорилпиридинов **148** и **154**, в результате  $S_N^HAr$  реакции образуются также продукты восстановления исходных ацилфенилацетиленов – соответствующие алкены *E*-конфигурации **155-158** (халконы) – высококачественный класс органических соединений природного происхождения. При этом последние присутствуют в реакционной смеси практически в сопоставимых количествах с 4-халькогенофосфорилпиридинами (данные ЯМР  $^1H$ ). В большинстве случаев халконы содержали небольшие примеси непрореагировавшего ацилацетилена. Однако для бензоил- и фурилфенилацетиленов соответствующие *E*-алкены **157**, **158** были выделены нами индивидуально с выходом 35 и 45% соответственно. При этом ацилацетилены с ароматическим **152** и гетероароматическим **153** заместителями при карбонильной группе являются более эффективными окислителями, чем ацилацетилены с алкильными заместителями **150**, **151**.

Кроме того, данный процесс успешно реализуется и без растворителя, позволяя при прочих равных условиях не только повысить экологичность метода, но и уменьшить до 5.5–7 ч время реакции (Схема 51). Препаративный выход целевых фосфорилированных пиридинов **148е**, **154а,б** составляет при этом 62-77%

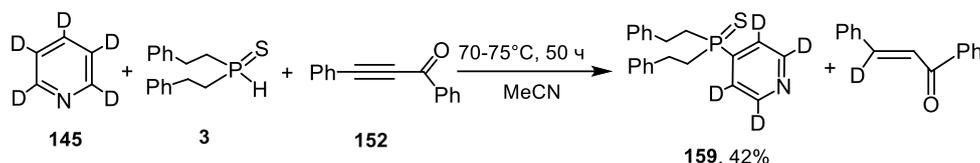
Схема 51



На примере реакции бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** с пиридином-*d*<sub>5</sub> **145** и бензоилфенилацетиленом **152** был разработан эффективный подход к новому классу спин-меченых фосфорилированных пиридинов. Реакция протекает в аналогичных условиях

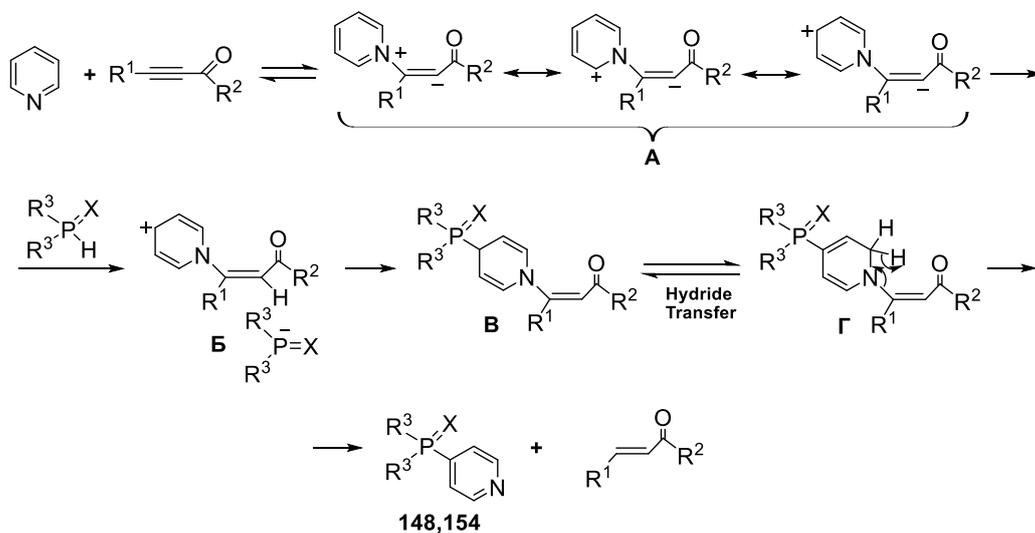
(70–75°C, 50 ч) с образованием ранее неизвестного 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридина-*d*<sub>4</sub> **159** с выходом 42% (Схема 52). Более низкий выход и увеличение времени реакции по сравнению с нейдетерированным пиридином **126** можно объяснить кинетическим эффектом дейтерия.

Схема 52



Механизм кросс-сочетания во многом аналогичен схеме, предложенной для эфиров ацетиленкарбоновых кислот (см. Схему 44) и, вероятно, включает обратимое формирование 1,3-диполя (интермедиат **A**) в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина на тройную связь ацилацетилена (Схема 53). Карбанионный центр интермедиата **A** нейтрализуется протоном фосфинхалькогенида и образующийся фосфорцентрированный анион присоединяется в положение 4 карбкатиона **B** с формированием промежуточного дигидропиридина **B**. Селективная атака положения 4, а не положения 2, обусловлена стерическим экранированием обоих  $\alpha$ -положений в пиридине: фенильным заместителем с одной стороны и ацилэтенильной группой - с другой. Элиминирование *E*-ацилфенилэтенон от находящихся в прототропном равновесии интермедиатов **B**  $\rightleftharpoons$  **Г** завершает образование продуктов кросс-сочетания **148**, **154**. Процесс элиминирования носит, вероятно, согласованный характер: разрыв связи углерод-азот в интермедиате **Г** сопровождается одновременным переносом гидрид-аниона из положения 2 дигидропиридинового цикла на возникающий карбкатион в четырехчленном переходном состоянии.

Схема 53



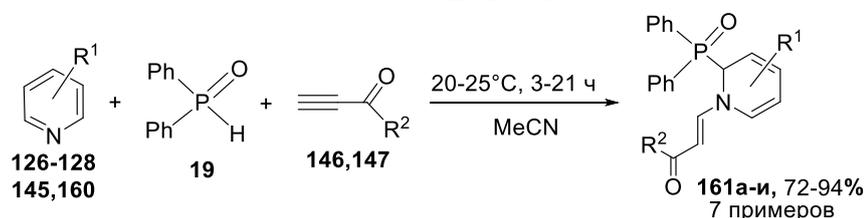
Формально данная реакция кросс-сочетания представляет собой региоселективное нуклеофильное замещение водорода в пиридиновом кольце на фосфорцентрированный анион. Движущей силой процесса элиминирования является более высокая термодинамическая стабильность конечных продуктов (фосфорилированных пиридинов и сопряженных функционализированных *E*-алкенов) по сравнению с промежуточными дигидропиридинами **B**  $\rightleftharpoons$  **Г**. Кинетически он может быть инициирован известной стабильностью карбкатионов бензильного типа, образующихся в результате разрыва C-N связи.

Схема протекания нового варианта реакции нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце была подтверждена нами экспериментально, в частности в более мягких температурных условиях при том же соотношении реагентов было

получено целое семейство ранее неизвестных промежуточных фосфорилированных дигидропиридинов.

Так оказалось, что *C*-фосфорилирование и *N*-винилирование пиридинов **126-128**, **145**, **160** дифенилфосфиноксидом **19** в присутствии терминальных ацилацетиленов **146**, **147** реализуется при комнатной температуре в течение 3-21 ч с образованием соответствующих 1-*E*-ацилвинил-2-дифенилфосфорилдигидропиридинов **161а-и** (Схема 54).

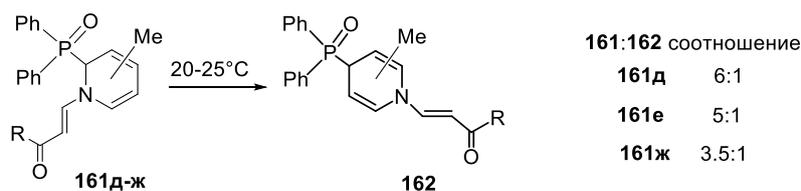
Схема 54



$R^1 = H, R^2 = Ph$  (**161а**, 82%);  $R^1 = H, R^2 = 2$ -фурил (**161б**, 79%);  $R^1 = Py-d_5, R^2 = Ph$  (**161в**, 83%);  
 $R^1 = Py-d_5, R^2 = 2$ -фурил (**161г**, 85%);  $R^1 = 2$ -Me,  $R^2 = Ph$  (**161д**, 72%);  $R^1 = 2$ -Me,  $R^2 = 2$ -фурил (**161е**, 75%);  
 $R^1 = 3$ -Me,  $R^2 = Ph$  (**161ж**, 80%);  $R^1 = 3$ -F,  $R^2 = Ph$  (**161з**, 92%);  $R^1 = 3$ -F,  $R^2 = 2$ -фурил (**161и**, 94%)

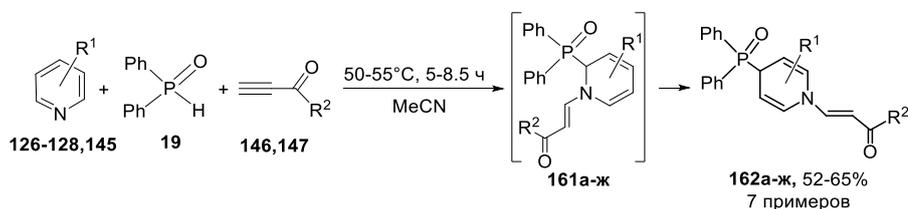
Кроме того, в случае метилзамещенных пиридинов **127**, **128** уже при комнатной температуре наблюдается частичная 2→4-миграция фосфорильной группы в положение 4, при этом целевой продукт был выделен в виде смеси 2- и 4-региоизомеров фосфорилированных дигидропиридинов в соотношении 3.5-6 : 1 (Схема 55).

Схема 55



Полная 2→4-изомеризация фосфорилированных 1,2-дигидропиридинов **161а-ж** наблюдалась при нагревании до 50–55°C в течение 5–8.5 ч с образованием соответствующих *E*-ацилвинил-1,4-дифенилфосфорилдигидропиридинов **162а-ж**. Последние были получены также с выходом 52-65% нагреванием смеси дифенилфосфиноксида **19**, пиридинов **126-128**, **145** и терминальных ацилацетиленов **146**, **147** (Схема 56).

Схема 56

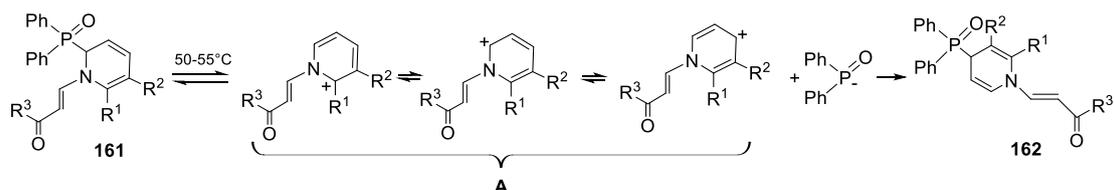


$R^1 = H, R^2 = Ph$  (**162а**, 63%);  $R^1 = H, R^2 = 2$ -фурил (**162б**, 61%);  $R^1 = Py-d_5, R^2 = Ph$  (**162в**, 65%);  
 $R^1 = Py-d_5, R^2 = 2$ -фурил (**162г**, 52%);  $R^1 = 2$ -Me,  $R^2 = Ph$  (**162д**, 57%);  $R^1 = 2$ -Me,  $R^2 = 2$ -фурил (**162е**, 55%);  
 $R^1 = 3$ -Me,  $R^2 = Ph$  (**162ж**, 58%)

В ходе 2→4-изомеризации (Схема 57) фосфорцентрированный анион (в переходном состоянии А) мигрирует в положение 4, образуя более термодинамически стабильный 1,4-региоизомер. Необходимо отметить, что, согласно квантово-химическим расчетам (B2PLYP/6-311+G\*\* // B3LYP/6-31+G\*+IEF PCM (B3LYP/6-

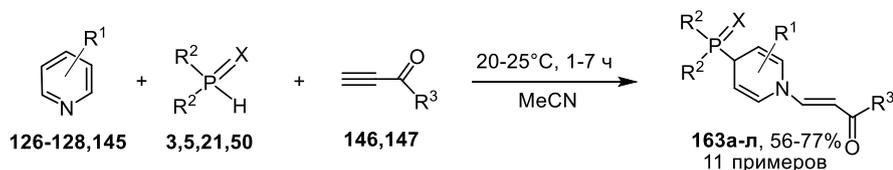
31+G\*)<sup>1</sup>, 1,4-дигидропиридин **161a** (полученный на основе пиридина и бензоилацетилена) более устойчив, чем соответствующий 1,2-дигидропиридин **162a** (на 4.0 и 3.4 ккал/моль энтальпии в растворе MeCN и в газовой фазе соответственно; или на 5.0 и 4.8 ккал/моль свободной энергии Гиббса в растворе MeCN и в газовой фазе соответственно), вероятно, вследствие более сильного сопряжения, включающего атомы азота и фосфора и ацилвинильную группу. Таким образом, 1,4-дигидропиридины **162** являются термодинамическими продуктами, в то время как их 1,2-региоизомеры **161** – кинетическими, хотя и достаточно стабильными, чтобы их можно было выделять препаративно и использовать в дальнейшем. При этом их стабильность можно контролировать за счет изменения природы заместителя в пиридиновом кольце.

### Схема 57



Аналогично дифенилфосфиноксиду **19**, в реакцию с пиридинами **126-128**, **145** и терминальными ацилацетиленами **146**, **147** вступают также вторичные фосфинсульфиды **3**, **21** и фосфинселениды **5**, **50**. Эксперименты показали, что процесс реализуется при комнатной температуре при эквимольном соотношении реагентов с образованием регио- и стереоселективно 1-*E*-ацилвинил-4-тио(селено)фосфорилдигидропиридинов **163a-л** с препаративным выходом 56-77% (Схема 58).

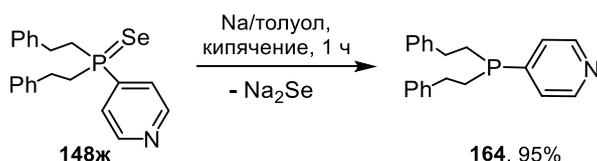
### Схема 58



R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph, X = S (**163a**, 75%); R<sup>1</sup> = Py-d<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ph, X = S (**163b**, 72%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = S (**163в**, 58%); R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = S (**163г**, 61%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = Se (**163д**, 73%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = 2-фурил, X = Se (**163е**, 70%); R<sup>1</sup> = Py-d<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = Se (**163ж**, 73%); R<sup>1</sup> = Py-d<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = 2-фурил, X = Se (**163з**, 73%); R<sup>1</sup> = 2-Me, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = Se (**163и**, 56%); R<sup>1</sup> = 3-Me, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = Se (**163к**, 62%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = Ph, X = Se (**163л**, 77%)

Важно, что синтезированные 4-халькогенофосфорилпиридины (продукты S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакции), в случае необходимости, могут быть легко восстановлены до соответствующих фосфинов. Так, бис(2-фенилэтил)фосфинопиридин **164** был получен с выходом 95% простым восстановлением металлическим натрием (кипячение, толуол) соответствующего селенофосфорилпиридина **148ж** (Схема 59).

### Схема 59

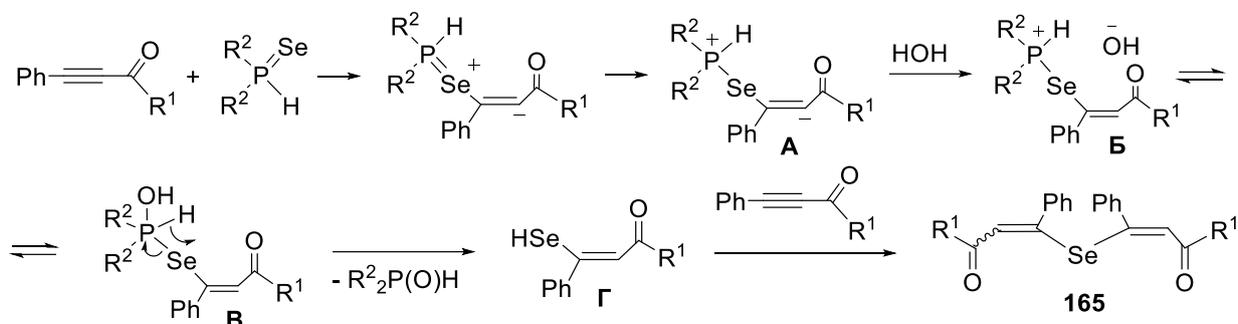


<sup>1</sup> Квантовохимические расчеты выполнены к.х.н Бобковым А. С.



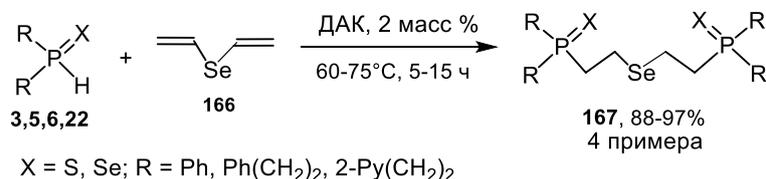
воды, а возникающий гидроксид-анион атакует атом фосфора в катионе фосфония **Б** с образованием функционализированного фосфорана **В**. Одновременное расщепление связи фосфор-селен и формирование связи селен-водород приводит к образованию соответствующего вторичного фосфиноксида и винилселенола **Г**. Последний, реагируя еще с одной молекулой ацилацетилена, завершает образование целевого бис(2-ацилвинил)селенида **165** (Схема 61).

Схема 61



Необходимо отметить, что в структуре синтезированных бис(2-ацилвинил)селенидов содержатся две двойные углерод-углеродные связи, что делает данный класс дивинилселенидов перспективным строительным блоком в органическом и элементоорганическом синтезе, в том числе, в реакциях присоединения вторичных фосфинхалькогенидов. Так, нами было показано, что простой дивинилселенид **166** эффективно вступает в реакции с вторичными фосфинсульфидами и фосфинселенидами **3**, **5**, **6**, **22** по схеме радикального присоединения с образованием аддуктов **167** анти-Марковниковского строения (Схема 62).

Схема 62



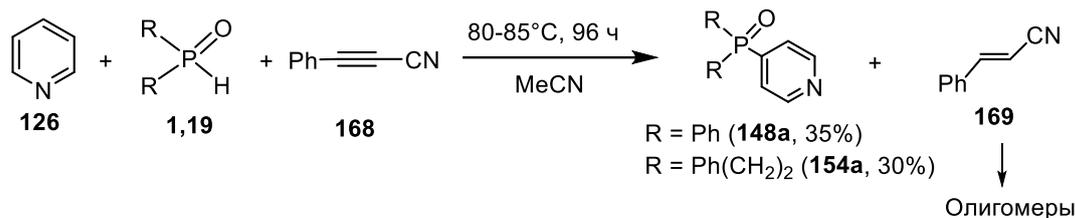
Таким образом, обнаруженный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилацетиленам в присутствии воды представляет собой новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу ранее неизвестных или труднодоступных функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов.

### 3.4. $S_N^H$ реакции пиридина с вторичными фосфиноксидами в присутствии фенилцианацетилена

Новая разновидность  $S_N^H$  реакций нуклеофильного замещения в ароматическом кольце продемонстрирована нами также на примере кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфиноксидами в присутствии фенилцианацетилена, который выступает в роли комбинированного реагента: инициатора (триггера) образования 1,3-диполя, промотора (депротонирующего реагента по отношению к вторичному фосфиноксиду) и окислителя по отношению к промежуточному функциональному дигидропиридину.

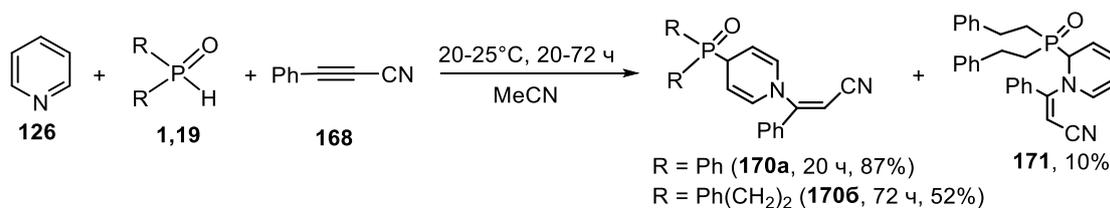
Так, нагревание (80–85°C, 96 ч, MeCN) смеси вторичного фосфиноксида **1**, **19**, пиридина **126** и фенилцианацетилена **168** приводит к нуклеофильному замещению атома водорода в пиридине с образованием соответствующих 4-фосфорилпиридинов **148a**, **154a** с выходом 30–35%. При этом образующийся 3-фенилакрилонитрил **169** подвергается олигомеризации в условиях процесса (Схема 63).

### Схема 63



Аналогично ацилацетиленам в более мягких температурных условиях при комнатной температуре взаимодействие вторичных фосфиноксидов **1**, **19**, пиридина **126** с фенилцианацетиленом **168** реализуется в течение 20-72 ч в среде MeCN со стереоселективным образованием соответствующих (Z)-N-(2-циано-1-фенил)этинилфосфорил-1,4-дигидропиридинов **170a,б** с препаративным выходом 52-87% (Схема 64). В случае бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**, наряду с целевым 1,4-дигидропиридином **170б**, был также выделен соответствующий 1,2-региоизомер **171** (выход 10%). Кроме того, фосфорилированный 1,2-дигидропиридин **171** является термодинамически стабильным и не подвергается возможной 2→4-изомеризации (Схема 55) даже при температуре 70–75°C в течение 3 ч.

### Схема 64



В заключение, было показано, что разработанная реакция нуклеофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце носит общий характер и для такого электронодефицитного ацетилена, как фенилцианацетилен. Так, при комнатной температуре фенилцианацетилен вступает в трехкомпонентное взаимодействие с вторичными фосфиноксидами и пиридином, образуя стереоселективно (Z)-N-(2-циано-1-фенил)этинилфосфорил-1,4-дигидропиридины. Нагревание тех же самых компонентов при эквимольном соотношении реагентов при 80-85°C приводит к образованию 4-фосфорилпиридинов (продуктов  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакции) и олигомерам 3-фенилакрилонитрила.

### 3.5. Трёхкомпонентные реакции вторичных фосфинхалькогенидов, хинолинов и электронодефицитных ацетиленов

Благодаря разработке трехкомпонентных реакций пиридинов со вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами были установлены основные закономерности этих процессов. В частности, оказалось, что для эфиров ацетиленкарбоновых кислот трехкомпонентные реакции реализуются, в большинстве случаев, регио- и стереоселективно с образованием соответствующих фосфорилированных 1,4-дигидропиридинов. В свою очередь, для терминальных и интернальных ацилацетиленов был найден новый тип реакций нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце, в которых ацетилен играет роль окислителя, стереоселективно восстанавливаясь при этом до E-алкена. Наряду с ацилацетиленами, эффективным комбинированным реагентом-инициатором (триггером)  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакции также может выступать фенилцианацетилен.

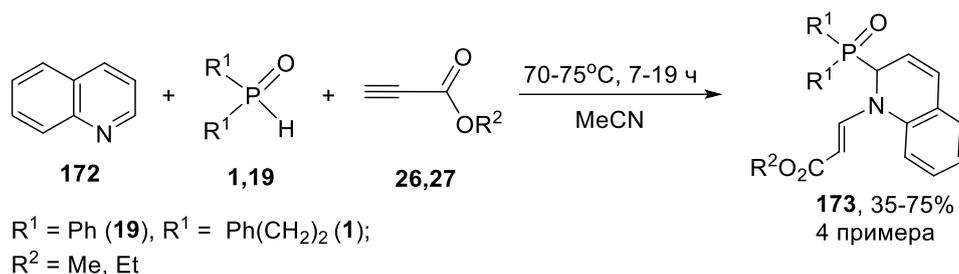
Поэтому следующим логическим этапом исследований стало всестороннее изучение трехкомпонентных реакций вторичных фосфинхалькогенидов с электронодефицитными

ацетиленами и хинолинами. При этом отдельно было уделено внимание возможности реализации для данного класса пиридиноидов разработанной  $S_N^HAg$  реакции.

### 3.5.1. C,N-Винилфосфорилирование хинолинов и изохинолинов системой вторичные фосфинхалькогениды/эфиры ацетиленкарбоновых кислот

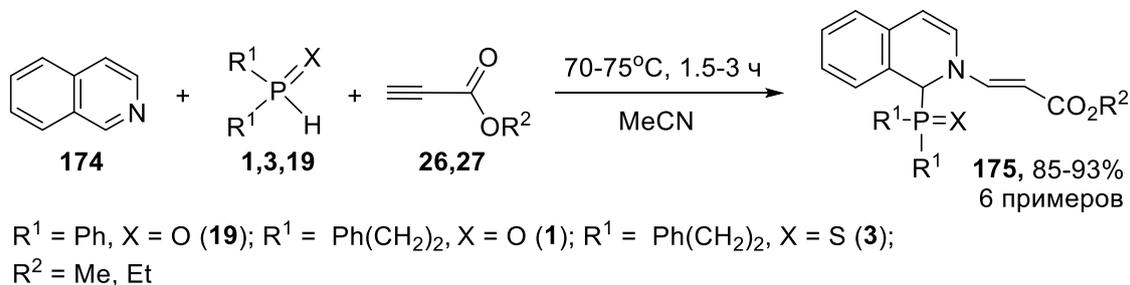
Первой задачей стала разработка трехкомпонентных реакций хинолинов или изохинолинов с вторичными фосфинхалькогенидами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот. Оказалось, хинолин **172** реагирует с алкилпропиолатами **26**, **27** и вторичными фосфиноксидами **1**, **19** при нагревании (70-75°C, 7-19 ч), образуя стерео- и региоселективно (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины **173** с фосфорильным заместителем в положении 2 хинолинового цикла. Выходы целевых 1,2-дигидрохинолинов от умеренных (35-45%) до хороших (61-75%) (Схема 65).

Схема 65



Трехкомпонентная реакция изохинолина **174** с алкилпропиолатами **26**, **27** и вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **19** протекает при температуре 70-75°C стереоселективно и приводит к C(1)-фосфорилированным (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидроизохинолинам **175** с препаративным выходом 82-93% (Схема 66).

Схема 66



На примере вторичных фосфиноксидов **1**, **19** и диэтилацетилендикарбоксилата **133** было показано, что изохинолин **174** также легко (70-75°C, 1.5 ч) вступает в реакцию *N*-винилирования и C(1)-фосфорилирования не только с терминальными, но и с интернальными ацетиленами. В результате были синтезированы с хорошим выходом (60-74%) глубокофункционализованные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидроизохинолины **176a,б** (Схема 67).

Схема 67

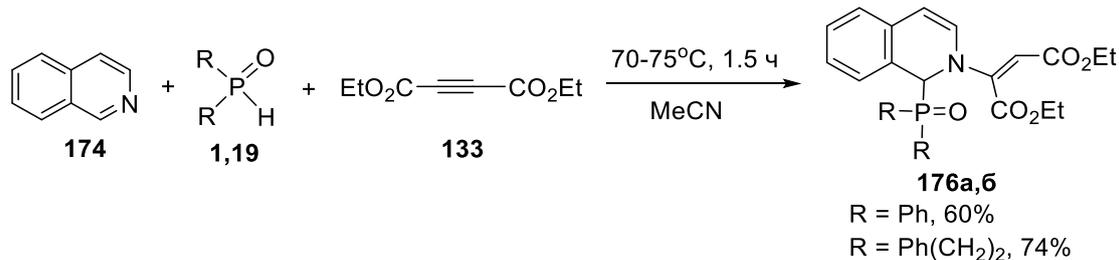
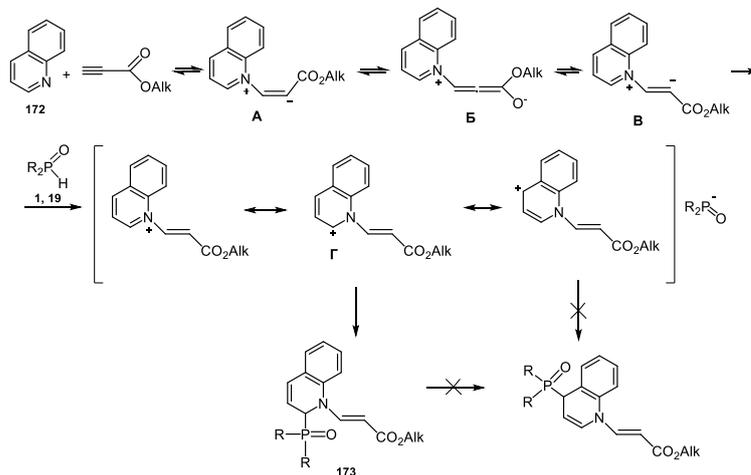


Схема трехкомпонентной реакции вторичных фосфинхалькогенидов с хинолинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот аналогична пиридинам и также начинается с образования 1,3(4)-диполярных интермедиатов **A-B** (Схема 68). Важным отличием является то, что после нейтрализации карбанионного центра протоном вторичного фосфинхалькогенида, возникающий фосфорцентрированный анион атакует положение 2 в катионе *N*-винилхинолиния **Г** с образованием соответствующего фосфорилированного 1,2-дигидрохинолина. При этом последний термодинамически стабилен и не подвергается 2→4-изомеризации в соответствующую 1,4-региоформу.

Схема 68

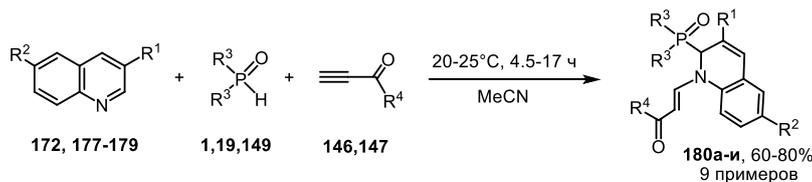


Таким образом, была разработана оригинальная реакция вторичных фосфинхалькогенидов с хинолинами и изохинолинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот. Для хинолинов, в отличие от пиридинов, реакция реализуется регио- и стереоселективно с образованием *E*-изомеров *N*-этенил-1,2-дигидрохинолинов с халькогенофосфорильным заместителем в положении 2 хинолинового цикла. При этом фосфорилированные 1,2-дигидрохинолины являются термодинамически устойчивыми и не претерпевают 2→4-изомеризации в соответствующую 1,4-региоформу.

### 3.5.2. Восстановительное введение фосфинхалькогенидов в хинолиновый фрагмент, инициируемое ацилацетиленами

В продолжение настоящего исследования нами была проделана работа по расширению границ новой ранее неизвестной разновидности  $S_N^H Ag$  реакции (см. раздел 3.2) за счет введения в нее хинолинов и изохинолинов. Реакция вторичных фосфиноксидов **1, 19, 149**, терминальных ацилацетиленов **146, 147** и хинолинов **172, 177-179** реализуется при комнатной температуре регио- и стереоселективно с образованием соответствующих *N*-ацилвинил-2-фосфорил-1,2-дигидрохинолинов **180а-и** с препаративным выходом 60–80% (Схема 69). Последние устойчивы в условиях процесса и не подвергаются ожидаемой ароматизации с отщеплением ацилвинилкетона.

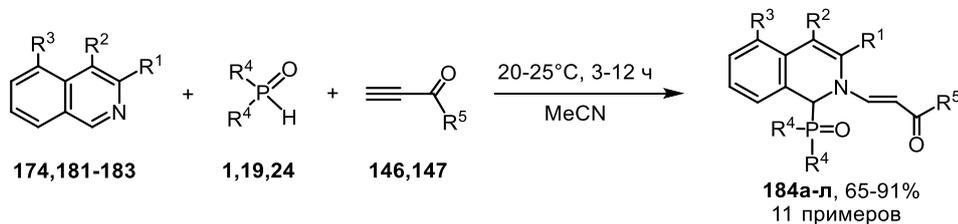
Схема 69



$R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = Ph$  (**180а**, 75%);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = 2$ -фурил (**180б**, 78%);  
 $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Ph, R^4 = 2$ -фурил (**180в**, 80%);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = Ph, R^4 = 2$ -фурил (**180г**, 76%);  
 $R^1 = H, R^2 = OMe, R^3 = Ph, R^4 = 2$ -фурил (**180д**, 74%);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph(CH_2)_2, R^4 = Ph$  (**180е**, 70%);  
 $R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph(CH_2)_2, R^4 = 2$ -фурил (**180ж**, 75%);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = Ph(CH_2)_2, R^4 = 2$ -фурил (**180з**, 77%);  
 $R^1 = R^2 = H, R^3 = PhCH(Me)CH_2, R^4 = Ph$  (**180и**, 60%)

Разработанная реакция носит общий характер за счет введения в неё изохинолинов **174**, **181-183**. В аналогичных условиях данная реакция протекает стереоселективно за более короткое время (3–12 ч) и гораздо эффективнее, чем с хинолинами: препаративный выход целевых *N*-ацилвинил-1-фосфорил-1,2-дигидроизохинолинов **184а-л** достигает 91% (Схема 70).

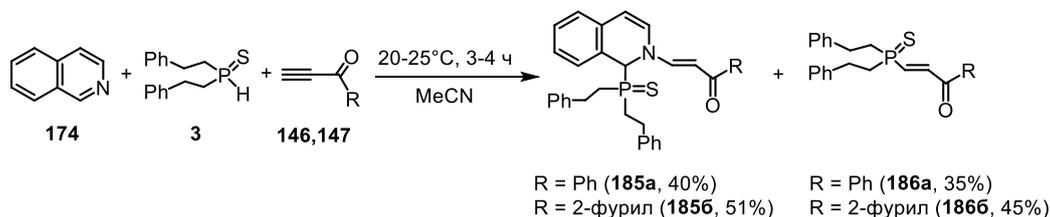
Схема 70



$R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = R^5 = \text{Ph}$  (**184а**, 87%);  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Ph}$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184б**, 91%);  
 $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ,  $R^4 = \text{Ph}$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184в**, 91%);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Ph}$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184г**, 74%);  
 $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NO}_2$ ,  $R^4 = \text{Ph}$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184д**, 87%);  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = \text{Ph}$  (**184е**, 82%);  
 $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184ж**, 70%);  $R^1 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ,  $R^4 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184з**, 80%);  
 $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NO}_2$ ,  $R^4 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184и**, 87%);  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = \text{Ph}$  (**184к**, 78%);  
 $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^5 = 2\text{-фурил}$  (**184л**, 65%)

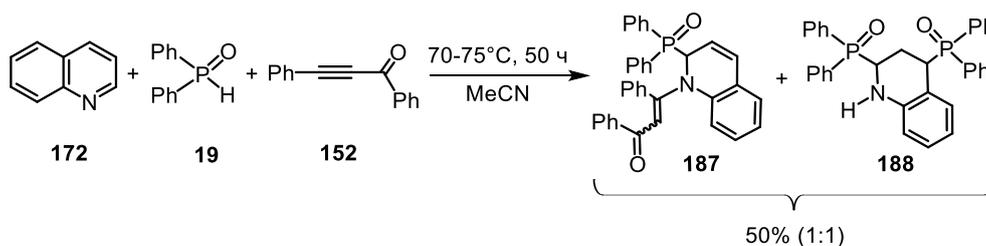
В случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **3** в реакционной смеси, наряду с ожидаемыми *N*-ацилвинил-1-фосфорилированными дигидроизохинолинами **185а,б**, в соотношении, близком к эквимольному, наблюдается образование аддуктов **186а,б** вторичного фосфинсульфида **3** к тройной связи электрофильного ацетилена **146**, **147** (Схема 71). Препаративный выход продуктов **185** и **186** составляет 40–51 и 35–45% соответственно.

Схема 71



На изучаемое тандемное фосфорилирование/винилирование хинолинов ключевое влияние имеет стерический фактор. Так реакция бензоилфенилацетилена **152**, хинолина **172** и дифенилфосфиноксида **19** требует нагревания исходных реагентов до 70–75°C в течение 50 ч и приводит к образованию смеси (1 : 1) целевого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорил-1,2-дигидрохинолина **187** и 2,4-бис(дифенилфосфорил)тетрагидрохинолина **188** (Схема 72).

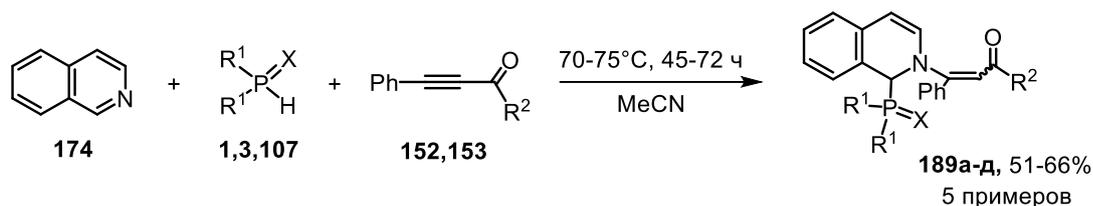
Схема 72



В аналогичных условиях (70–75°C, 45–72 ч, MeCN) взаимодействие изохинолина **174**, вторичных фосфинхалькогенидов **1**, **3**, **107** и ацифенилацетиленов **152**, **153** реализуется

селективно с образованием соответствующих 1,2-дигидропроизводных **189а-д** с препаративным выходом 51-66% (Схема 73).

Схема 73

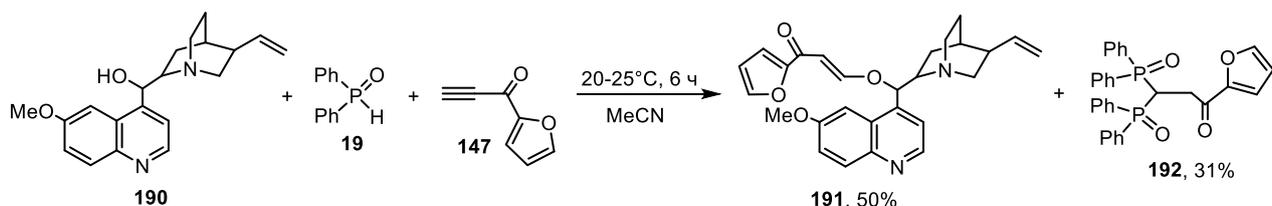


$R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$  (**189а**, 51%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^2 = 2\text{-фурил}$ ,  $X = \text{O}$  (**189б**, 65%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{S}$  (**189в**, 62%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^2 = 2\text{-фурил}$ ,  $X = \text{S}$  (**189г**, 66%);  $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$ ,  $R^2 = 2\text{-фурил}$ ,  $X = \text{S}$  (**189д**, 60%)

Региоселективность тандемного присоединения при этом сохраняется, однако его стереоселективность меняется очень сильно. Так, во всех случаях реакционная смесь содержит, в основном, соответствующие *Z*-изомеры (70–75%), однако после выделения целевых *N*-ацилвинил-1-фосфорилдигидроизохинолинов **189** (интермедиатов  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакции) методом колоночной хроматографии, увеличивается содержание соответствующего *E*-изомера до 60%, т.е. *Z*-изомер выступает как кинетический продукт реакции. Однако и в этом случае ароматизация промежуточных фосфорилированных 1,2-дигидроизохинолинов с отщеплением соответствующего алкена и образованием халькогенофосфорилизохинолина не наблюдается.

Для изучения общности исследуемой реакции была предпринята попытка использовать эту высокоэффективную двойную функционализацию хинолиновой системы для модификации молекулы хинина **190**. Однако, вместо трёхкомпонентной  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакции по пиридиновому кольцу наблюдалось регио- и стереоселективное винилирование гидроксильной группы электронодефицитным ацетиленом (фурилацетилен **147**) и образование соответствующего винилового эфира **191** (выход 50%). Параллельно имеет место двойное присоединение дифенилфосфиноксида **19** к тройной связи ацетилена **147** с образованием функционализированного бис(дифенилфосфорил)-1-(2-фурил)-1-пропанона **192** (Схема 74).

Схема 74

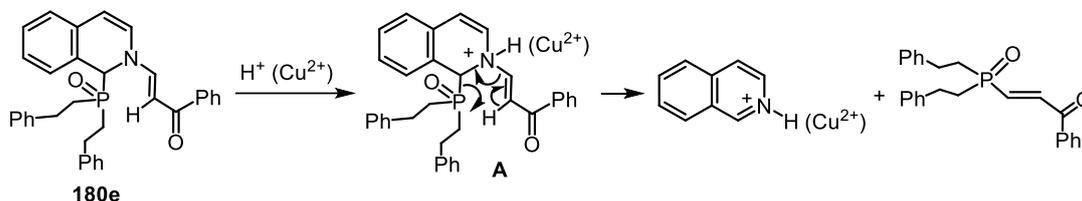


В отличие от пиридинов все вновь синтезируемые фосфорилированные *N*-ацилвинил-1,2-дигидрохинолины являются термодинамически устойчивыми и не претерпевают окислительную ароматизацию в продукты нуклеофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце даже при продолжительном нагревании при 75°C в течение 6–7 дней.

Попытки проведения традиционного для химии  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакций окисления *N*-ацилвинил-1-бис(2-фенилэтил)фосфорил-1,2-дигидроизохинолина **180е** приводят к обратной ароматизации на исходный изохинолин **174** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксид **1**. Данный процесс наблюдается как при нагревании (105–110°C), так и в присутствии галогенидов меди ( $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CuI}$ ) или кислот ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ , 20–25°C, 3 ч;  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 70–75°C, 20 ч). При этом в случае  $\text{CuBr}_2$  или  $\text{CuI}$ , наряду с исходным вторичным фосфиноксидом **1**, в реакционной смеси образуется нерастворимый комплекс меди с изохинолином, а также моноаддукт фосфиноксида **1** к тройной связи электронодефицитного ацетилена **146**. Такая легкая обратная ароматизация фосфорилированных дигидроизохинолинов, очевидно, обусловлена

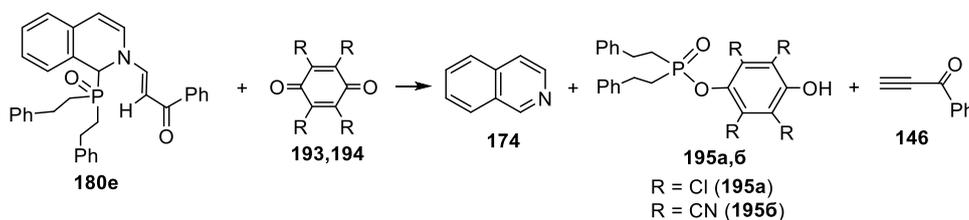
вицинальным расположением фосфорильной и ацилэтильной групп. Как результат, в значительной мере облегчается элиминирование обоих фрагментов от фосфорилдигидроизохинолина через шестичленное промежуточное переходное состояние **A** (Схема 75).

Схема 75



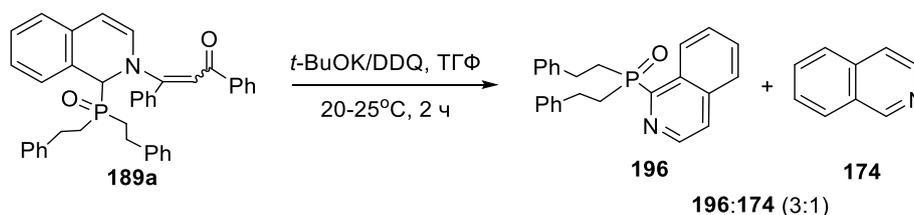
В свою очередь, при проведении реакции в присутствии таких известных в области нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце окислителей, как хлоранил **193** или DDQ **194**, происходит аналогичная обратная ароматизация с образованием изохинолинов и аддуктов вторичного фосфиноксида по карбонильной группе соответствующих хинонов **195a,б** (Схема 76).

Схема 76



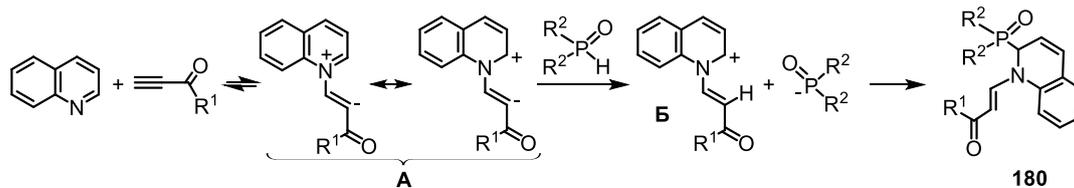
Положительный результат по ароматизации был получен при попытке окисления фосфорилированного *N*-ацилвинил-1,2-дигидроизохинолина **189a**, полученного на основе бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**, изохинолина **174** и бензоилфенилацетиленов **152** системой *t*-BuOK/DDQ. Реакция протекала при комнатной температуре в течение 2 ч в растворе ТГФ. Однако целевой 1-[бис(2-фенилэтил)фосфорил]изохинолин **196** был выделен в смеси с исходным изохинолином **174** в соотношении 3:1 (Схема 77).

Схема 77



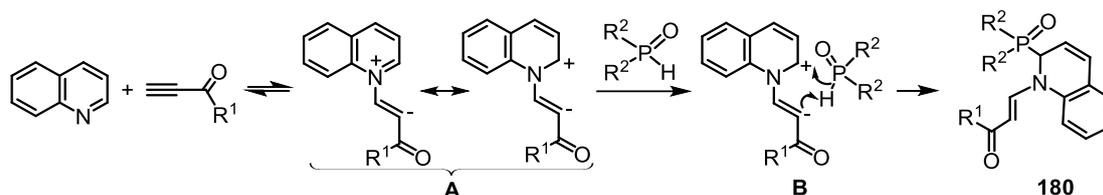
Вероятная схема исследуемой реакции предполагает, что движущей силой процесса является активация хинолинового цикла в 1,3(4)-диполярном интермедиате **A** за счет обратимой нуклеофильной атаки атома азота хинолинов (изохинолинов) на тройную связь ацилацетиленов. При этом последние играют роль активатора (триггера) для последующего тандемного присоединения. Перенос водорода от молекулы вторичного фосфиноксида на карбанионный центр интермедиата **A** приводит в результате к образованию карбкатиона **B**, который далее присоединяет фосфорцентрированный анион в положение 2(1) (изо)хинолинового фрагмента, образуя целевой фосфорилированный дигидро(изо)хинолин **180** (Схема 78).

Схема 78



Альтернативная схема тандемного C-фосфорилирования/*N*-винилирования может включать вероятное шестичленное циклическое переходное состояние **В** (Схема 79). Образование последнего вызвано 1,2-расположением ацилэтенильной и халькогенофосфорильной групп, которое также может стать причиной легкости обратной ароматизации 1,2-дигидропроизводных, приводящей к исходным хинолину (изохинолину) и вторичному фосфиноксиду.

Схема 79



Региоселективность реакции как для ацилацетиленов, так и для эфиров ацетиленкарбоновых кислот хорошо объясняется зарядовым фактором. Поскольку в  $\alpha$ -положении промежуточного катиона хинолиния (изохинолиния) ожидаемое значение положительного заряда максимально, то атака фосфорцентрированного аниона направлена именно туда.

Проведенные квантовохимические расчеты<sup>2</sup> (HF/6-311G\*\*//B3LYP/6-311G\*\*) показывают, что в промежуточных карбкатионах как для пиридина (Схема 53, интермедиат **Б**), так и для хинолина (Схема 78, интермедиат **Б**)  $\alpha$ -положение имеет положительный заряд (0.21 и 0.26 соответственно), тогда как  $\gamma$ -положение практически нейтрально (-0.01 и 0.04 соответственно). Однако локализация низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) в  $\gamma$ -положении карбкатиона пиридина значительно выше по сравнению с  $\alpha$ -положением (0.47 и 0.26 соответственно). Следовательно, нуклеофильная атака на пиридиниевый карбкатион контролируется не зарядовым, а орбитальным фактором. В то же время для хинолина локализация НВМО в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях отличается незначительно (0.42 и 0.58 соответственно), поэтому в данном случае решающий вклад вносит именно зарядовый контроль, что хорошо согласуется с экспериментом.

В результате показано, что хинолины и изохинолины реагируют с ацилацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами без катализатора в мягких условиях с региоселективным образованием ранее неизвестных *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорил-1,2-дигидро(изо)хинолинов. В отличие от пиридинов, полученные дигидропроизводные стабильны и не отщепляют ацилэтенильный фрагмент, даже при действии на них внешних окислителей. Различная региоселективность процесса объяснена с помощью квантовохимических расчетов: для хинолинов реализуется зарядовый контроль реакции, а для пиридинов основной вклад вносит орбитальный контроль.

### 3.6. Двухкомпонентные реакции пиридиноидов с вторичными фосфинхалькогенидами

Следующей фундаментальной задачей стало изучение принципиальной возможности протекания реакций вторичных фосфинхалькогенидов с пиридиноидами. При этом

<sup>2</sup> Квантовохимические расчеты выполнены Белоголовой А. М.

особенный интерес к ним заключался в реализации синтеза фосфорилазинов по схеме  $S_N^HAr$  реакций.

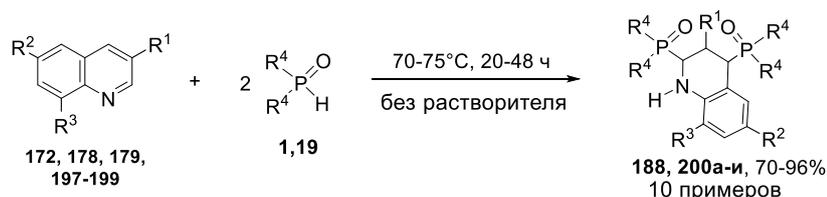
### 3.6.1. Двойная СН-функционализация хинолинов вторичными фосфиноксидами через двойную последовательную $S_N^HAr$ реакцию

Первым важным результатом, демонстрирующим принципиальную реализуемость двухкомпонентных реакций пиридиноидов с вторичными фосфинхалькогенидами, стало взаимодействие дифенилфосфиноксида **19** и хинолина **172** в присутствии бензоилфенилацетилена **152** (Схема 72), в ходе которого неожиданно образуется 2,4-бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **188**. Причем, образование этого продукта происходит без участия исходного ацилацетилена, а конкурентом ему выступает протон вторичного фосфиноксида.

Правомерным, в данном случае, является появление двух вопросов: возможно ли проведение направленного синтеза бисфосфорилтетрагидрохинолинов в отсутствие электронодефицитного ацетилена, и в какой степени реализуема их окислительная трансформация в соответствующие фосфорилированные хинолины (продукты  $S_N^HAr$  реакции) под действием внешнего окислителя.

Оказалось, что реакция вторичных фосфиноксидов **1**, **19** с хинолинами **172**, **178**, **179**, **197-199** в мольном соотношении 1 к 2 реализуется при температуре 75°C в течение 20-48 ч региоселективно с образованием продуктов двойного нуклеофильного присоединения - 2,4-бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **188**, **200а-и** (интермедиатов  $S_N^HAr$  реакции). Выход целевых продуктов в ряде случаев был почти количественным (Схема 80).

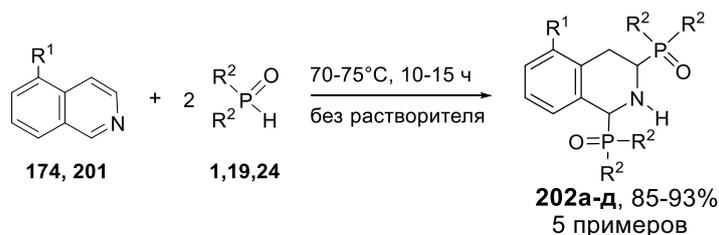
Схема 80



$R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Ph$  (**188**, 93%);  $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me, R^4 = Ph$  (**200а**, 95%);  $R^1 = R^3 = H, R^2 = OMe, R^4 = Ph$  (**200б**, 96%);  $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl, R^4 = Ph$  (**200в**, 91%);  $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H, R^4 = Ph$  (**200г**, 81%);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = NH_2, R^4 = Ph$  (**200д**, 93%);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = OH, R^4 = Ph$  (**200е**, 95%);  $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Ph(CH_2)_2$  (**200ж**, 70%);  $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me, R^4 = Ph(CH_2)_2$  (**200з**, 75%);  $R^1 = R^3 = H, R^2 = OMe, R^4 = Ph(CH_2)_2$  (**200и**, 76%)

Наравне с хинолинами **172**, **178**, **179**, **197-199** в реакцию с вторичными фосфиноксидами **1**, **19**, **24** были успешно введены изохинолины **174**, **201**. Эксперименты показали, что данный процесс протекает в аналогичных условиях с образованием целевых 1,3-бисфосфорил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **202а-е** с практически количественным выходом. При этом происходит заметное сокращение времени реакции (10-15 ч, Схема 81).

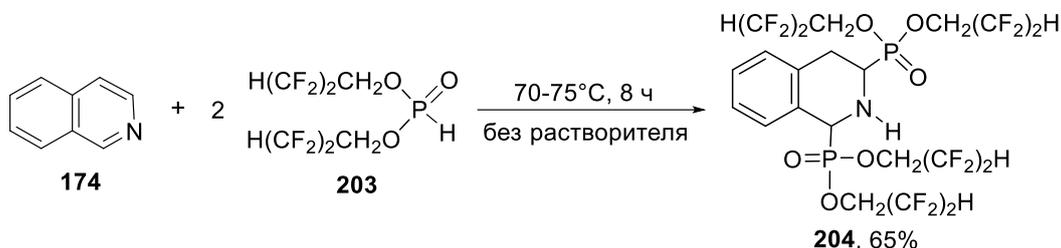
Схема 81



$R^1 = H, R^2 = Ph$  (**202а**, 93%);  $R^1 = NH_2, R^2 = Ph$  (**202б**, 95%);  $R^1 = H, R^2 = Ph(CH_2)_2$  (**202в**, 85%);  $R^1 = NH_2, R^2 = Ph(CH_2)_2$  (**202г**, 91%);  $R^1 = H, R^2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$  (**202д**, 93%)

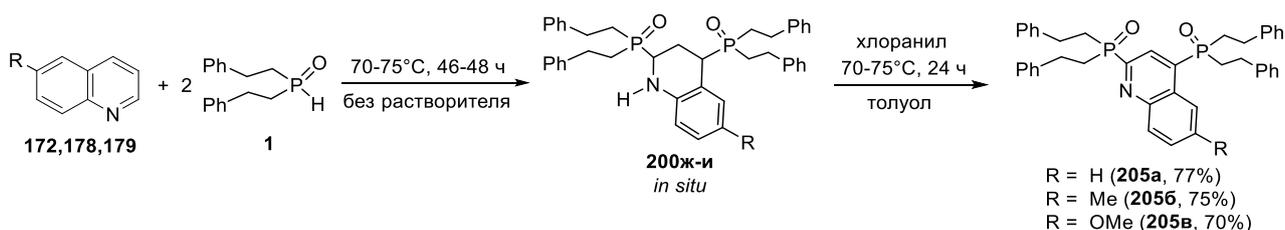
Кроме вторичных фосфиноксидов в реакцию с изохинолинами вступают также *H*-фосфонаты. Так, на примере бис(2,2,3,3-тетрафторпропил)фосфоната **203** было успешно реализовано двойное фосфонилирование изохинолинового цикла с образованием ожидаемого бисфосфонилированного тетрагидроизохинолина **204** с препаративным выходом 65% (Схема 82).

Схема 82



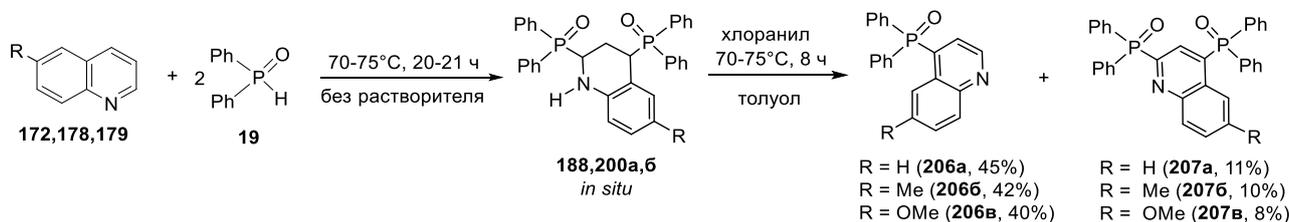
Следующим этапом исследований стало окисление промежуточных фосфорилированных тетрагидрохинолинов и тетрагидроизохинолинов ( $\sigma_{\text{H}}$ -диаддуктов) в продукты  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}\text{Ar}$  реакции под действием внешнего окислителя. Так окисление 2,4-бис(бис(2-фенилэтил)фосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **200ж-и** (получаемых *in situ* из хинолинов **172**, **178**, **179** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **1**) под действием двух эквивалентов хлоранила реализуется селективно при 70-75°C в течение 24 ч с образованием 2,4-бисфосфорилхинолинов **205а-в** с препаративным выходом 70-77% (Схема 83).

Схема 83



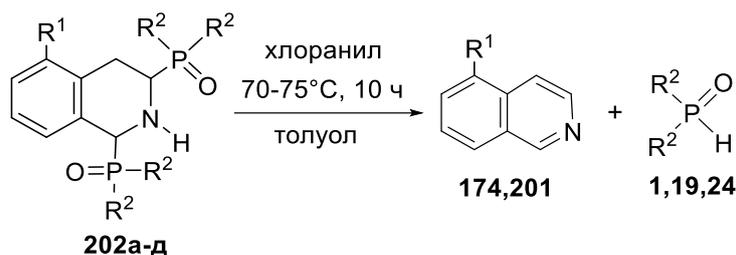
Однако в аналогичных условиях (70-75°C, 8 ч, толуол) окисление хлоранилом тетрагидрохинолинов **188**, **200а,б** синтезированных *in situ* на основе дифенилфосфиноксида **19** приводит к образованию смеси моно- и дифосфорилированных хинолинов **206а-в** и **207а-в** (Схема 84). 4-Дифенилфосфорилхинолин **206а-в** и 2,4-бис(дифенилфосфорил)хинолины **207а-в** были выделены нами индивидуально с выходом 40-45 и 8-11%, соответственно.

Схема 84



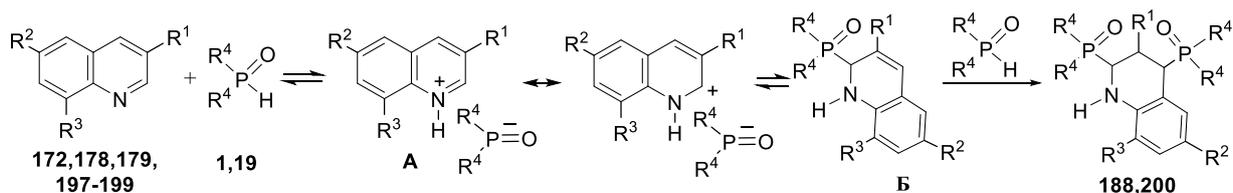
В противоположность хинолинам, окисление хлоранилом бисфосфорилтетрагидроизохинолинов **202а-д** приводит к отщеплению исходного вторичного фосфиноксида **1**, **19**, **24** и образованию исходного ароматического изохинолина **174**, **201** (Схема 85).

Схема 85



Присоединение вторичных фосфиноксидов **1**, **19** к хинолинам **172**, **178**, **179**, **197-199** и изохинолинам **174**, **201**, вероятно, инициируется обратимым протонированием атома азота азина протоном исходного *P*-центрированного нуклеофила (Схема 86), при этом происходит образование ионной пары **A**, которая далее превращается в соответствующий моноаддукт **B**. Однако промежуточный моноаддукт **B** должен быть нестабильным и может обратимо ароматизироваться в исходный изохинолин и вторичный фосфиноксид. Только после присоединения второй молекулы вторичного фосфиноксида к монофосфорилированному хинолину процесс останавливается на образовании целевого 2,4-дифосфорилированного-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **188**, **200**. Конечный продукт реакции является устойчивым вследствие того, что отщепление молекулы вторичного фосфиноксида ни из положения 2, ни из положения 4 не приводит к устойчивой ароматической системе.

Схема 86

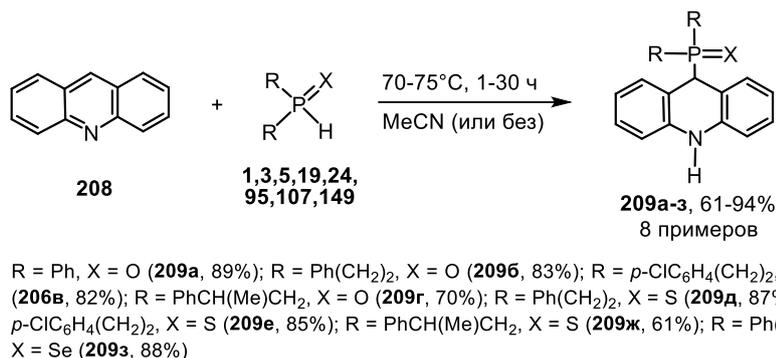


Таким образом, в ходе проведенных исследований впервые было показано, что хинолины легко подвергаются *СН*-функционализации в 2- и/или 4-положение через две важных стадии по схеме  $S_N^H A_r$  реакций: некаталитическое присоединение вторичных фосфиноксидов к хинолинам и окисление промежуточных тетрагидродиаддуктов. Главной новизной этого результата является двойная *СН*-функционализация хинолинового каркаса в рамках химии нуклеофильного замещения атома водорода в ароматическом кольце. Ввиду препаративной простоты и доступности вторичных фосфиноксидов этот подход имеет высокий потенциал для широкого синтетического применения и распространения его на другие хинолины и конденсированные азотсодержащие гетероциклы.

### 3.6.2 Некаталитическое фосфорилирование акридина вторичными фосфинхалькогенидами: нуклеофильное присоединение или $S_N^H A_r$ реакция

Реакция акридина **208** с вторичными фосфинхалькогенидами **1**, **3**, **5**, **19**, **24**, **95**, **107**, **149** не реализуется в присутствии алкилпропиолатов **26**, **27** или ацилацетиленов **146**, **147**, **152**, **153** ни по схеме фосфорилирования/винилирования, ни по схеме разработанного нового типа нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом цикле. Неожиданно при этом протекает простое нуклеофильное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов в положения 9 и 10 акридина с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов **209a-z** с выходом 61–94%, тогда как ацетилен при этом не вступает в реакцию и остается непрореагировавшим (Схема 87).

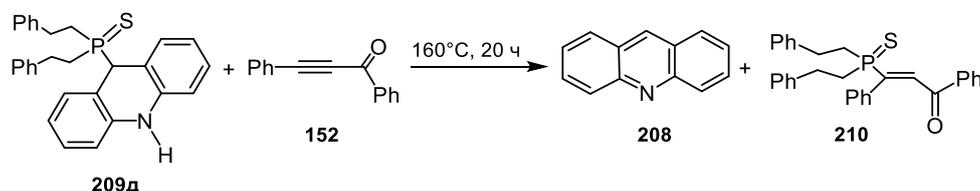
### Схема 87



Выходы продуктов **209а-з** и время реакции значительно зависят от структуры заместителя и природы халькогена в фосфинхалькогенидах: в случае более стерически объемных заместителей наблюдаются более низкие выходы и более длительное время реакции. При этом эффективность реакции уменьшается в ряду Se > S > O. Поскольку РН-кислотность фосфинхалькогенидов понижается в том же порядке, это означает, что протон оказывает ускоряющее действие на процесс присоединения.

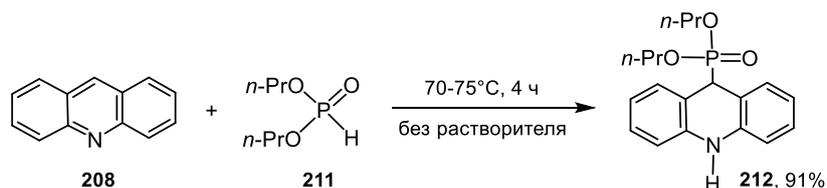
На примере дигидроакридина **209д** показано, что промежуточные дигидроакридины **209а-з** (интермедиаты S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакции) не окисляются до соответствующих 9-халькогенофосфорилакридинов даже при нагревании при 160°C в течение 20 ч с бензоилфенилацетиленом **152**. В этих условиях реализуется отщепление фосфинхалькогенида с образованием акридина и аддукта **210** фосфинхалькогенида к тройной связи электрофильного ацетилена (Схема 88).

### Схема 88

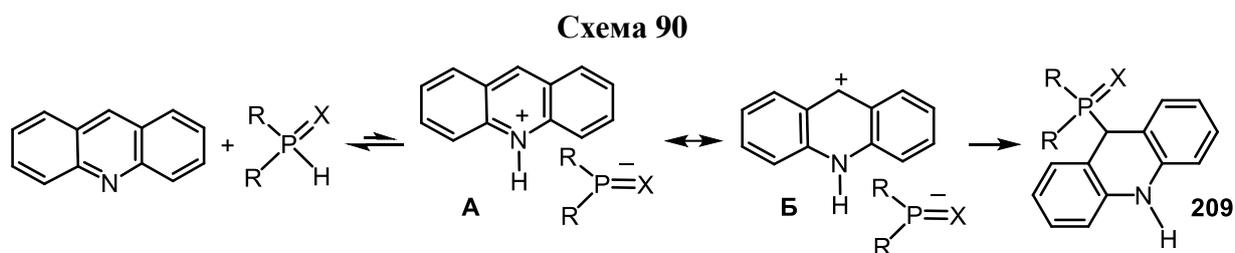


Диалкил-*H*-фосфонаты также способны присоединяться к акридину в данных условиях, что было продемонстрировано на примере ди(*n*-пропил)фосфоната **211** (Схема 89). Аддукт **212** образуется за 4 ч без растворителя с препаративным выходом 91%.

### Схема 89

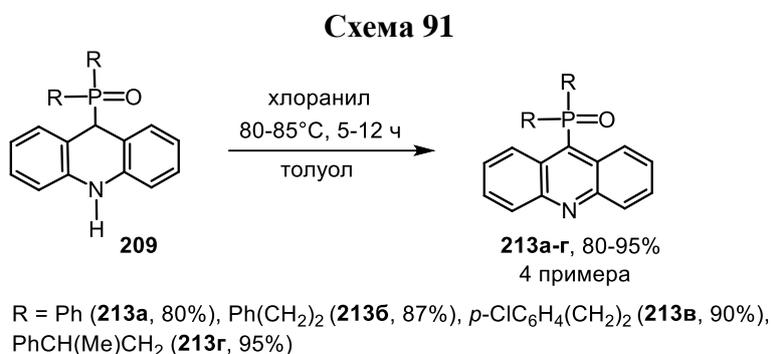


Устойчивость акридина к одностадийной S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакции в присутствии электронодефицитных ацетиленов можно объяснить стерическими препятствиями для сближения молекулы ацетилена с атомом азота, которые создают два соседних бензольных кольца. В то же время протон как конкурентный электрофил может легко атаковать электронную пару акридинового азота. Поэтому присоединение фосфинхалькогенидов к акридину, вероятно, инициируется равновесным образованием солеподобного интермедиата **A**, в котором положительный заряд на атоме азота частично переносится в положение 9 резонансной структуры **B** (Схема 90). Халькогенофосфорильный анион, возникающий при диссоциации этого промежуточного соединения, атакует положение 9, образуя конечные продукты **209**.



Ключевая роль протона в этом механизме подтверждается тем фактом, что эффективность реакции (выходы и продолжительность процесса) повышается для более кислых фосфинхалькогенидов. Углеродный аналог акридина, антрацен, который не может протонироваться в указанных условиях, не присоединяет бис(2-фенилэтил)фосфинсульфид **3**.

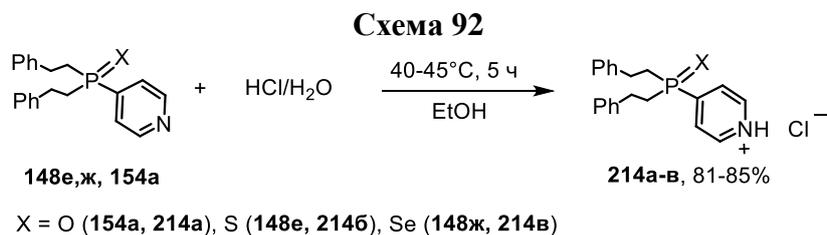
Целевая  $S_N^HAr$  реакция в конечном итоге завершается окислением соответствующих дигидроакридинов **209** хлоранилом (80–85°C, толуол). При этом получены ароматические 9-фосфорилакридины **213а-г** практически с количественным выходом (Схема 91). Пригодными для этой реакции являются только фосфорильные производные ( $X = O$ ), тогда как тио- и селеноаналоги ( $X = S, Se$ ) дают в тех же условиях смесь трудно идентифицируемых продуктов.



Таким образом, акридин подвергается легкому некаталитическому фосфорилированию вторичными фосфинхалькогенидами с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Данное нуклеофильное присоединение протекает как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов, чем существенно отличается от пиридинов, которые в присутствии ацилацетиленов в аналогичных условиях дают продукты  $S_N^HAr$  реакции. Для акридина  $S_N^HAr$  реакцию удастся завершить путем окисления промежуточных 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов хлоранилом.

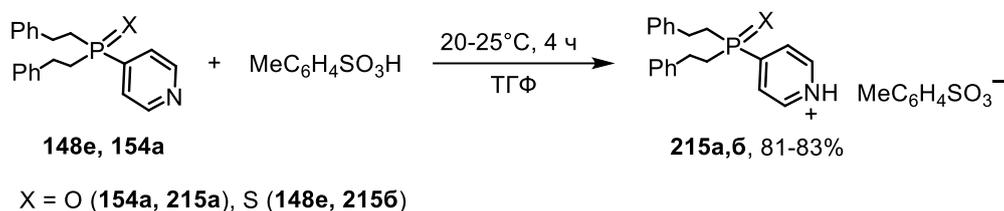
### 3.7. Синтез и антимикробная активность гидрохлоридов и тозилатов фосфорилированных пиридинов

Синтетический потенциал доступных 4-(халькогенофосфорил)пиридинов (см. раздел 3.2) продемонстрирован на примере их взаимодействия с соляной и 4-метилбензолсульфоновой кислотами. Халькогенофосфорилпиридины **148е,ж**, **154а** реагируют с концентрированной соляной кислотой в мягких условиях (40–45°C, 5 ч, этанол), образуя гидрохлориды халькогенофосфорилпиридинов **214а-в** с выходом 81–85% (Схема 92).



Еще легче, уже при комнатной температуре (4 ч, ТГФ), протекает реакция халькогенофосфорилпиридинов **148e**, **154a** с 4-метилбензолсульфоновой кислотой, приводящая к тозилатам халькогенофосфорилпиридинов **215a,б** (Схема 93). Выход последних составляет 81 и 83% соответственно.

Схема 93



Антимикробная активность полученных солей **214a-в** и **215a,б** изучена<sup>3</sup> стандартным диск-диффузионным методом по отношению к микроорганизмам различных таксономических групп: *Bacillus subtilis* В-406, *Enterococcus durans* В-603, *Penicillium citreoviride* F-1777, *Escherichia coli* В-1238 (предоставлены Всероссийской коллекцией микроорганизмов). Результаты оценены по появлению зон угнетения роста микроорганизма, определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) действующего вещества. В качестве контроля использованы водные растворы сульфата гентамицина в разведениях 1–400 мкг/мл.

Гидрохлориды **214a-в** и тозилаты **215a,б** проявляют антимикробную активность по отношению к *Enterococcus durans*, которая в случае солей **214a,в** и **215a** превышает таковую для известного антибиотика гентамицина. Минимальная ингибирующая концентрация (3 мкг/мл) зафиксирована для гидрохлорида селенофосфорилпиридина **214в**, затем активность убывает в ряду: гидрохлорид фосфорилпиридина **214a** (МИК 12.5 мкг/мл), тозилат фосфорилпиридина **215a** (МИК 25 мкг/мл), гидрохлорид тиофосфорилпиридина **214б** (МИК 100 мкг/мл) и тозилат тиофосфорилпиридина **215б** (МИК 100 мкг/мл). МИК гентамицина по отношению к *Enterococcus durans* составила 25 мкг/мл.

Таким образом, на основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам.

<sup>3</sup> Исследования проведены д.б.н. Беловежец Л. А.

## Выводы

1. Принципиально дополнена фундаментальная химия вторичных фосфинхалькогенидов на примере их оригинальных трехкомпонентных реакций с пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами, процессов их окислительного кросс-сочетания с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы (реакции типа Атертона-Тодда), а также в условиях некаталитического нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам и кетонам. В результате разработаны эффективные, отвечающие современным экологическим требованиям методы синтеза ранее неизвестных или труднодоступных функциональных третичных фосфинхалькогенидов и производных фосфиновых кислот.
2. С использованием системы вторичные фосфинхалькогениды/электронодефицитные ацетилены (эфиры ацетиленкарбоновых кислот, ацилацетилены, ацилфенилацетилены, фенилцианацетилен) разработаны оригинальные направления легкой некаталитической функционализации пиридиноидов (пиридины, хинолины, изохинолины, акридин):
  - разработана трехкомпонентная стереоконтролируемая реакция между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, приводящая к *C*-халькогенофосфорилированным (*E*)-*N*-этенил-1,2-(или 1,4)-дигидропиридинам – синтетически и фармакологически перспективным глубокофункционализированным гетероциклическим системам с ранее неизвестным сочетанием функциональных групп;
  - в сравнимых условиях вторичные фосфинхалькогениды реагируют стерео- и региоселективно с хинолином или изохинолином и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, образуя *C*-халькогенофосфорильные (*E*)-*N*-этенил-1,2-дигидрохинолины или -1,2-дигидроизохинолины;
  - впервые реализована реакция региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, протекающая с участием терминальных и интернальных ацилацетиленов и приводящая к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов. В этой новой разновидности  $S_N^H Ag$  реакции ацилацетилены выступают в качестве окислителей, стереоселективно восстанавливаясь до соответствующих алкенов *E*-конфигурации;
  - хинолины и изохинолины реагируют с вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами по схеме *C*-фосфорилирования/*N*-винилирования, образуя *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорилдигидрохинолины (изохинолины);
  - вторичные фосфиноксиды при комнатной температуре взаимодействуют с фенилцианацетиленом и пиридином или изохинолином, образуя, в отличие от эфиров ацетиленкарбоновых кислот и ацилацетиленов, стереоселективно (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этенилфосфорил-1,4-дигидропиридины или (*Z*)-*N*-(2-циано-1-фенил)этенилфосфорил-1,2-дигидроизохинолины. В случае пиридина при нагревании (80-85°C) реакция приводит к образованию 4-фосфорилпиридинов (продуктов  $S_N^H Ag$  реакции) и олигомерам 3-фенилакрилонитрила.

- вторичные фосфинхалькогенидами реагируют с акридином как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов по схеме нуклеофильного присоединения, образуя региоселективно 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридины, которые легко ароматизируются до соответствующих 9-фосфорилакридинов (продукты  $S_N^HAr$  реакции) под действием внешнего окислителя.
3. Обнаружена и разработана двойная  $S_N^HAr$  реакция между вторичными фосфиноксидами и хинолинами, приводящая на первой стадии к  $\sigma_H$ -диаддуктам – бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинам, которые при окислении внешним окислителем превращаются в 2,4-бис(диорганил)фосфорилхинолины.
  4. Впервые показано, что вторичные фосфинселениды по отношению к ацилфенилацетиленам могут выступать как селенирующие агенты. Реакция легко реализуется в водной среде со стереоселективным образованием *Z,Z*- и *E,Z*-изомеров бис(2-ацилвинил)селенидов.
  5. Систематически изучена некаталитическая реакция окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с соединениями, содержащими  $NH$ -,  $HO$ - и  $HS$ -функции:
    - вторичные фосфиноксиды, фосфинсульфиды и фосфинселениды легко реагируют с алифатическими и ароматическими аминами, диаминами, винилоксиалкиламинами, спиртами, фенолами, резорцином, пирокатехином, гидрохиноном, дифенилолпропаном, ацетиламинофенолами, гидрокси- и аминоазобензолами, 4,4'-дигидроксиазобензолом, 4-гидрокси-6-метил-2-пироном, 3-гидрокси-2-метил-4-пироном (мальтол), гидроксифлавонами, диацетон-*D*-глюкозой, тиолами и дитиолами в системе  $CCl_4/Et_3N$ , образуя новые семейства производных халькогенофосфиновых кислот – перспективных прекурсоров лекарственных средств;
    - окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминспиртами и аминофенолами протекает в системе  $CCl_4/Et_3N$  хемоселективно: в случае аминспиртов образуются амиды халькогенофосфиновых кислот со свободными  $HO$ -группами, тогда как при использовании аминофенолов получены эфиры халькогенофосфиновых кислот со свободными амино-функциями;
    - на примере прямого фосфорилирования спиртов или фенолов системой вторичные фосфинхалькогениды/ $CCl_4$  впервые показана возможность реализации реакции типа Атертона-Тодда без использования основания.
  6. Систематически развит удобный атом-экономный синтез новых представителей функциональных пиридилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов с реакционноспособными гидроксильными заместителями путем некаталитического присоединения вторичных фосфинхалькогенидов, в том числе, бис(пиридилэтил)фосфинхалькогенидов к галогенальдегидам, альдегидам гетероциклического ряда (пиридил- и имидазолкарбальдегидам).
  7. Впервые разработан вариант реакции присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам или кетонам в отсутствие

растворителя, что соответствует современным экологическим требованиям к химическим процессам.

**Основные результаты диссертационной работы изложены  
в следующих публикациях:**

**Статьи**

1. Gusarova, N. K. Chemoselective synthesis of new functionalized tri(pyridinium) triflates and tosylates bearing chalcogenophosphoryl moieties / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, **P. A. Volkov**, L. I. Larina // *Synthesis*. – 2008. – N 21. – P. 3525-3529.
2. Иванова, Н. И. Реакция альдегидов имидазольного ряда с бис[2-(2-пиридил)этил]фосфинхалькогенидами: синтез полифункциональных гетероциклических систем / Н. И. Иванова, **П. А. Волков**, Л. В. Байкалова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ХГС*. – 2008. – № 11. – С. 1676-1679.
3. Иванова, Н. И. Реакция вторичных фосфинхалькогенидов с 2,2,2-трихлорацетальдегидом / Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Н. А. Коновалова, **П. А. Волков**, Г. Г. Левковская, Л. И. Ларина, Б. А. Трофимов // *ЖОХ*. – 2009. – Т. 79, Вып. 10. – С. 1607-1613.
4. Гусарова, Н. К. Реакция дивинилселенида с вторичными фосфинхалькогенидами / Н. К. Гусарова, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Н. А. Чернышева, С. В. Ясько, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов // *ЖОХ*. – 2010. – Т. 80, Вып. 8. – С. 1292-1297.
5. Иванова, Н. И. Направленный синтез третичных фосфинхалькогенидов с пиридиновыми и гидроксильными функциями / Н. И. Иванова, **П. А. Волков**, Н. К. Гусарова, Л. И. Ларина, Б. А. Трофимов // *ЖОХ*. – 2011. – Т. 81, Вып. 2. – С. 215-221.
6. Gusarova, N. K. A simple one-pot synthesis of phosphinoselenoic amides and diamides from secondary phosphine selenides and amines using  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{CCl}_4$  / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 2367-2369.
7. Иванова, Н. И. Синтез амидов халькогенофосфиновых кислот с пиридиновыми циклами / Н. И. Иванова, **П. А. Волков**, Л. И. Ларина, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ХГС*. – 2011. – № 11. – С. 1668-1674.
8. Gusarova, N. K. Oxidative transition-metal-free cross-coupling of secondary phosphine chalcogenides and alcohols or phenols: a facile, expedient synthesis of phosphinochalcogenoic *O*-esters / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // *Synthesis*. – 2011. – N 22. – P. 3723-3729.
9. Arbuzova, S. N. Synthesis and structural characterization of novel zinc(II) and cadmium(II) complexes with pyridine-phosphine chalcogenide ligands / S. N. Arbuzova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, L. I. Larina, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 2053-2058.
10. Gusarova, N. K. Chemoselective Reactions of Secondary Phosphine Chalcogenides with Vinyloxyalkylamines: Synthesis of a Novel Family of Functional Phosphinochalcogenoic Amides / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, L. A. Oparina, N. A. Kolyvanov, O. V. Vysotskaya, L. I. Larina, B. A. Trofimov // *Synthesis*. – 2012. – N 44. – P. 2786-2792.
11. Gusarova, N. K. Oxidative metal-free cross-coupling of secondary phosphine chalcogenides and benzenediols: synthesis of phosphinochalcogenoic *O*-diesters / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, L. I. Larina, B. A. Trofimov // *Heteroatom Chem.* – 2012. – V. 23. – P. 322-328.
12. Gusarova, N. K. Oxidative cross-coupling between secondary phosphine selenides and thiols or dithiols: a facile regio-selective synthesis of thioselenophosphinic *S*-esters and *S*-diesters / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, Y. V. Gatilov, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 3543-3545.
13. Gusarova, N. K. Reactions of 2- and 4-pyrones with secondary phosphine chalcogenides: a facile synthesis of functional phosphorylated pyrones / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, B. G. Sukhov, L. I. Larina, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 6772-6775.

14. Волков, П. А. Синтез оксазолидинилфосфинхалькогенидов из аминоэтилвиниловых эфиров / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Л. А. Опарина, Л. И. Ларина, О. В. Высоцкая, Н. А. Колыванов, И. Ю. Багрянская, Б. А. Трофимов // Изв. АН, сер. хим. – 2013. – № 1. – С. 107-110.
15. Volkov, P. A. A simple route to dithiophosphinic esters and diesters from secondary phosphine sulfides and thiols or dithiols / **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // J. Sulf. Chem. – 2014. - V. 35. – P. 237-247.
16. Volkov, P. A. Reaction of hydroxyflavones with secondary phosphine chalcogenides in the CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N system: synthesis of a new family of phosphorylated flavonoids / **P. A. Volkov**, N. N. Pogodaeva, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, L. I. Larina, B. G. Sukhov, Y. V. Gatilov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55, N 35. – P. 4927-4929.
17. Gusarova, N. K. Catalyst- and solvent-free rapid addition of secondary phosphine chalcogenides to aldehydes: another click chemistry / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, **P. A. Volkov**, K. O. Khrapova, L. I. Larina, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2015. – Vol. 47, N 11. – P. 1611-1622.
18. Гусарова, Н. К. Хлорирование вторичных фосфинхалькогенидов четыреххлористым углеродом в отсутствие оснований / Н. К. Гусарова, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2015. – Т. 85, Вып. 2. – С. 206-208.
19. Volkov, P. A. Expedient route to chalcogenophosphinates with glucose moieties via Todd-Atherton-like coupling between secondary phosphine chalcogenides and diacetone-*D*-glucose in the CCl<sub>4</sub>/Et<sub>3</sub>N system / **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, N. K. Gusarova, B. G. Sukhov, K. O. Khrapova, L. E. Zelenkov, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, T. I. Vakul'skaya, S. S. Khutsishvili, B. A. Trofimov // Heteroatom Chem. – 2015. – V. 26. – P. 329-334.
20. Волков, П. А. Новый путь к фосфорилированным *N*-винилдигидропиридинам / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, С. Н. Арбузова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2015. – Т. 85, Вып. 8. – С. 1391-1394.
21. Gusarova, N. K. One-pot reductive *N*-vinylation and C(4)-phosphorylation of pyridines with alkyl propiolates and secondary phosphine chalcogenides / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, S. N. Arbuzova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – P. 4804-4806.
22. Trofimov, B. A. First examples of the Todd-Atherton-like reaction in the absence of bases / B. A. Trofimov, N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova. // Heteroatom Chem. – 2016. – V. 27. – P. 44-47.
23. Гусарова, Н. К. Стерический контроль регионаправленности восстановительного *N*-винилирования-*C*-фосфорилирования пиридинов системой алкилпропионат – вторичный фосфиноксид / Н. К. Гусарова, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2016. – Т. 86, Вып. 3. – С. 538-541.
24. Иванова, Н. И. Реакция (диарилфосфорил)(арил)метанолов с алкилпропиолатами: Регио- и стереоселективный синтез функциональных виниловых эфиров / Н. И. Иванова, **П. А. Волков**, К. О. Храпова, Л. И. Ларина, И. Ю. Багрянская, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, Вып. 6. – С. 788-792.
25. Gusarova, N. K. One-pot regio- and stereoselective synthesis of tertiary phosphine chalcogenides with (*E*)-*N*-ethenyl-1,2-dihydroquinoline functionalities / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov, A. V. Afonin, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57. – P. 3776-3780.
26. Gusarova, N. K. Structural effect in the reductive vinylation/phosphorylation of pyridines with alkyl propiolates and secondary phosphine chalcogenides: protonation vs zwitterion generation / N. K. Gusarova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – P. 553-555.
27. Волков, П. А. Неожиданное образование связи углерод–селен в реакции вторичных фосфинселенидов с бензоилфенилацетиленом / **П. А. Волков**, А. А. Тележкин, К. О.

- Храпова, Н. И. Иванова, А. И. Албанов, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2017. – Т. 87, Вып. 12. – С. 2091-2093.
28. Volkov, P. A. Oxidative coupling of hydroxy- or aminoazobenzenes with secondary phosphine chalcogenides: Towards new media-responsive molecular switches / **P. A. Volkov**, K. B. Petrushenko, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, L. I. Larina, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 1992-1995.
29. Trofimov, B. A. Metal-free site selective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides using acylacetylenes as oxidants / B. A. Trofimov, **P. A. Volkov**, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, O. N. Chupakhin // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 3371-3374.
30. Волков, П. А. Трехкомпонентная реакция 4-метилпиридина с алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами / **П. А. Волков**, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2018. – Т. 88, Вып. 5. – С. 769-775.
31. Volkov, P. A. Catalyst-free selenylation of acylacetylenes with secondary phosphine selenides and water: A short-cut to bis(2-acylvinyl) selenides / **P. A. Volkov**, N. K. Gusarova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – V. 867. – P. 79-85.
32. Volkov, P. A. Solvent-free synthesis of 4-chalcogenophosphorylpyridines *via*  $S_N^HAr$  reaction of pyridines with secondary phosphine chalcogenides / **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, T. N. Borodina, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 582-583.
33. Volkov, P. A. Catalyst-free phosphorylation of acridine with secondary phosphine chalcogenides: Nucleophilic addition *vs*  $S_N^HAr$  reaction / **P. A. Volkov**, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 7388-7391.
34. Храпова, К. О. Окислительное кросс-сочетание вторичных фосфинхалькогенидов с аминифенолами: синтез *O*-эфиров аминифенилхалькогенофосфиновых кислот / К. О. Храпова, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2018. – Т. 88, Вып. 10. – С. 1739-1742.
35. Волков, П. А. Неожиданная реакция вторичных фосфинхалькогенидов с акридином / **П. А. Волков**, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2019. – Т. 89, Вып. 3. – С. 475-478.
36. Волков, П. А. Синтез и антимикробная активность новых фосфорсодержащих производных пиридина / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Л. А. Беловежец, К. А. Апарцин, В. В. Киреева, Н. К. Гусарова // *Бутлеров. сообщ.* – 2019. – Т. 57, Вып. 1. – С. 50-56.
37. Trofimov, B. A. Acetylene-Triggered Reductive Incorporation of Phosphine Chalcogenides into a Quinoline Scaffold: Toward  $S_N^HAr$  Reaction / B. A. Trofimov, **P. A. Volkov**, K. O. Khrapova, A. A. Telezhkin, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, A. M. Belogolova, A. V. Trofimov // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 6244-6257.
38. Волков, П. А. Хемоселективное винилирование гидроксильной группы хинина системой электронодефицитный ацетилен/дифенилфосфиноксид: альтернатива  $S_N^HAr$  реакции / **П. А. Волков**, А. А. Тележкин, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ЖОРХ.* – 2019. – Т. 55, № 12. – С. 1938-1941.
39. Волков, П. А. Фосфорилирование ацетиламинофенолов вторичными фосфинхалькогенидами: синтез *O*-(ацетиламино)фенилхалькогенофосфинатов / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Л. И. Ларина, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2019. – Т. 89, № 1. – С. 68-72.

40. Храпова, К. О. Окислительное кросс-сочетание цистеамина с вторичными фосфинхалькогенидами: аспекты хемонаправленности реакции / К. О. Храпова, Н. К. Гусарова, А. А. Тележкин, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Л. И. Ларина, К. А. Апарцин, В. В. Киреева, Б. А. Трофимов // ДАН. – 2020. – Т. 490. – С. 19-23.
41. Trofimov, V. A. Catalyst-Free Double *CH*-Functionalization of Quinolines with Phosphine Oxides via Two  $S_N^H$ Ar Reaction Sequences / В. А. Trofimov, **P. A. Volkov**, А. А. Telezhkin, К. О. Khrapova, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – P. 4927-4936.
42. Волков, П. А. Некаталитическое регио- и хемоселективное присоединение вторичных фосфиноксидов к изохинолинам / **П. А. Волков**, Н. К. Гусарова, А. А. Тележкин, К. О. Храпова, Н. И. Иванова, А. И. Албанов, Т. И. Вакульская, С. С. Хуцишвили, Б. А. Трофимов // Изв. АН, сер. хим. – 2020. – № 6. – С. 1102-1105.
43. Gusarova, N. K. Catalyst- and Solvent-Free Hydrophosphorylation of Ketones with Secondary Phosphine Oxides: Green Synthesis of Tertiary  $\alpha$ -Hydroxyphosphine Oxides / N. K. Gusarova, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, **P. A. Volkov**, A. A. Telezhkin, L. I. Larina, A. V. Afonin, D. V. Pavlov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2020. – V. 52. – С. 2224-2232.
44. Volkov, P. A. Metal-free  $S_N^H$  cross-coupling of pyridines with phosphine chalcogenides: polarization/deprotonation/oxidation effect of electron-deficient acetylenes / **P. A. Volkov**, А. А. Telezhkin, К. О. Khrapova, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // New J. Chem. – 2021. – V. 45. – P. 6206-6219.
45. Khrapova, K. O. Oxidative cross-coupling of secondary phosphine chalcogenides with amino alcohols and aminophenols: aspects of the reaction chemoselectivity / Khrapova K. O., Telezhkin A. A., **Volkov P. A.**, Larina L. I., Pavlov D. V., Gusarova N. K., Trofimov B. A. // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 5098-5107.

#### Тезисы докладов

1. Волков, П. А. Синтез и свойства новых вторичных и третичных фосфинхалькогенидов с пиридиновыми фрагментами / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // XI школа-конференция по органической химии: Сборник тезисов докладов. – Екатеринбург, 2008. – С. 271-274.
2. Волков, П. А. Присоединение вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам пиридинового ряда: синтез новых полифункциональных гетероциклических систем / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // 5-ая Международная конференция молодых ученых по органической химии InterYCOS-2009: Сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 207-208.
3. Волков, П. А. Дивинилселенид как винилирующий агент в синтезе винилфосфиноксидов / **П. А. Волков**, Н. К. Гусарова, Н. И. Иванова, Б. А. Трофимов // Всероссийская молодежная конференция-школа “Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века”: Сборник тезисов докладов. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 55.
4. **Волков, П. А.** Мультикомпонентные реакции вторичных фосфинхалькогенидов с NH-, OH- и SH-кислотами в системе  $Et_3N-CCl_4$  / **П. А. Волков**, Н. И. Иванова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // XIII Молодежная школа-конференция по органической химии: Сборник тезисов докладов. – Новосибирск, 2010. – С. 97.
5. Храпова, К. О. Новые примеры фосфорилирования углеводов / К. О. Храпова, **П. А. Волков**, Н. И. Иванова // Современные проблемы органической химии: Тезисы докладов XVII Молодежной конференции по органической химии: Сборник тезисов докладов. – Екатеринбург, Россия. – 2014. – С. 218.
6. Храпова, К. О. Синтез новых фосфорилированных флавоноидов / К. О. Храпова, **П. А. Волков**, Н. Н. Погодаева // Химия и технология новых веществ и материалов: Тезисы

- докладов V Всероссийской молодежной научной конференции – Сыктывкар, Россия. – 2015. – С. 145.
7. Khrapova, K. O. Phosphorylation of amino- and hydroxyazobenzenes: Synthesis of new promising photolabile compounds / K. O. Khrapova, **P. A. Volkov**, N. I. Ivanova // Siberian winter conference "Current topics in Organic Chemistry": Сборник тезисов. – Новосибирск-Шерегеш, Россия. – 2015. – С. 141.
  8. Тележкин, А. А. Трехкомпонентная реакция между пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами: неожиданное направление / А. А. Тележкин, К. О. Храпова, **П. А. Волков** // V научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского: Тезисы докладов школы-конференции молодых ученых с международным участием. – Иркутск, Россия. – 2017. – С. 106.
  9. Волков, П. А. Трехкомпонентная реакция между метилпиридинами, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами: регио- и стереоселективный синтез функционализированных (*E*)-*N*-этил-1,4-дигидропиридинов / **П. А. Волков**, А. А. Тележкин, К. О. Храпова // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017»: Сборник тезисов докладов. – Иркутск, Россия. – 2017. – С. 177.
  10. Тележкин, А. А. Вторичные фосфинселениды как селенирующие агенты по отношению к ацилацетиленам: синтез функционализированных дивинилселенидов / А. А. Тележкин, **П. А. Волков**, К. О. Храпова // Всероссийская молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. – Новосибирск-Шерегеш, Россия. – 2018. – С. 173.
  11. Volkov, P. A. Catalyst-free phosphorylation of pyridines with secondary phosphine chalcogenides triggered by acylacetylenes: novel type of  $S_N^H$  Ar reaction / **P. A. Volkov**, А. А. Telezhkin, К. О. Khrapova // International conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019»: Сборник тезисов. – Москва. – 2019. – С. 131.

*Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*