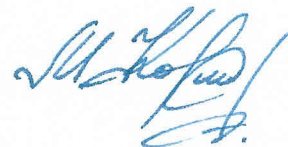


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**КОЗЛОВ
МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной
кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных *N,S*-гетероциклов**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н. Ю.А. Волкова

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ	5
II. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОСФОРИЛЗАМЕЩЕННЫМИ ПЯТИ- И ШЕСТИЧЛЕННЫМ АРОМАТИЧЕСКИМ N-ГЕТЕРОЦИКЛАМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
II.1. Пятичленные N-гетероциклы	10
II.1.1. Пирролы.....	10
II.1.1.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение.....	11
II.1.1.2. Реакции циклизации	14
II.1.1.3. Фосфорилирование пирролов.....	15
II.1.2. Пиразолы	15
II.1.2.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение.....	16
II.1.2.2. Циклизации с участием гидразинов.....	19
II.1.2.3. Фосфорилирование пиразолов	20
II.1.3. Имидазолы.....	21
II.1.3.1. Синтез имидазолов из иминов.....	21
II.1.3.2. Фосфорилирование имидазолов.....	23
II.1.4. 1,2,3-Триазолы	24
II.1.4.1. Азид-алкинное циклоприсоединение	24
II.1.4.2. Фосфорилирование 1,2,3-триазолов	27
II.1.5. Изоксазолы	28
II.1.5.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение.....	28
II.1.5.1.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение к нитрилоксидам.....	28
II.1.5.1.2. Формальное [3+2]-циклоприсоединение к нитронатам	30
II.1.5.2. Циклизации γ -гидроксивинилазидов	31
II.1.5.3. Фосфорилирование изоксазолов	31
II.1.6. Оксазолы.....	31
II.1.6.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение.....	32
II.1.6.2. Циклизации α -изонитрил- β -кетифосфонатов.....	32
II.1.6.3. Циклизации N-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленаминов	33
II.1.6.4. Фосфорилирование оксазолов	34
II.1.7. Тиазолы.....	35
II.1.7.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение.....	35
II.1.7.2. Фосфорилирование тиазолов.....	35
II.1.7.2.1. Радикальное фосфорилирование тиазолов.....	36
II.2. Шестичленные N-гетероциклы.....	37

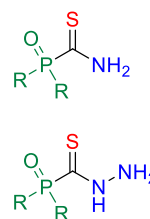
II.2.1. Пиридины	37
II.2.1.1. Циклизации на основе реакции Михаэля	38
II.2.1.2. Реакции с участием карбеноидов	39
II.2.1.3. Формальное [2+2+2]-циклоприсоединение.....	41
II.2.1.3. Фосфорилирование пиридина	41
II.2.2. Пиридазины.....	49
II.2.2.1. Изомеризация диазометилциклопропенилфосфонатов	49
II.2.2.2. Внутримолекулярные циклизации	50
II.2.2.3. Фосфорилирование пиридазина	51
II.2.3. Пиримидины	51
II.2.3.1. Циклизации с участием гуанидина и амидинов.....	52
II.2.3.2. Фосфорилирование пиримидина.....	53
II.2.4. Пиразины.....	55
II.2.4.1. Сборка пиразинового ядра.....	56
II.2.4.2. Фосфорилирование пиразина	57
III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	61
III.1. Реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой....	63
III.1.1. Синтез амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты	63
III.1.2. Синтез 2-фосфорилзамещенных имидазолинов и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов	72
III.1.3. Синтез (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты	77
III.1.4. Предполагаемый механизм реакции.....	79
III.2. Трансформации амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты.....	80
III.2.1. Синтез амидов фосфорилмуравьиной кислоты	81
III.2.2 Синтез гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты	81
III.2.3 Синтез гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты.....	84
III.3. Реакции гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с карбонильными соединениями.....	86
III.3.1. Синтез 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов	86
III.3.2. Синтез 5-фосфорил-1,3,4(3 <i>H</i>)-тиадиазолонов	90
III.3.3. Синтез 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов	92
III.3.4. Синтез 3-фосфорилпиридазинов.....	96
IV. ВЫВОДЫ.....	102
V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	103
V.1. Получение фосфинилхлоридов 1a-1.....	104
V.2. Реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой ..	107
V.2.1. Получение амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 3.....	107

V.2.2. Масштабирование синтезов амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 3.....	120
V.2.3. Получение 2-фосфорил-имидазолинов 5, 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов 6 и фосфорилтиоамидов 7.....	122
V.2.4. Общая методика получения бис-тиоамидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 8.....	130
V.3. Трансформации фосфорилтиомуравьиной кислоты	133
V.3.1. Синтез (морфолин-4-илкарбонил)-N,N'-дифенилфосфодиамида (9)	133
V.3.2. Общая методика получения гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 10	133
V.3.3. Общая методика получения гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты 11	136
V.4. Реакции гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с карбонильными соединениями.....	137
V.4.1. Общая методика получение 2-фосфорил-NH-4,5-дигидротиадиазолинов 13	137
V.4.2. Общая методика получение ацилированных 2-фосфорил-4,5-дигидротиадиазолинов 16.....	138
V.4.3. Общая методика получения 5-(фосфорил)-1,3,4(3H)-тиадиазолонов 17	146
V.4.4. Общая методика получения 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов 19	147
V.4.5. Общая методика получения 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов 20.....	148
V.4.6. Общая методика получения 2-фосфорилпиридазинов 21	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

I. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных научных проблем в области органической химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий синтеза гетероциклических соединений. Отдельного внимания заслуживает задача получения фосфорилированных гетероциклических соединений, играющих важную роль в медицине, агрохимии, современном металлокомплексном катализе и химии материалов. Существующие на сегодня общие методы их синтеза представлены преимущественно фосфорилированием предварительно функционализированного гетероциклического каркаса. Необходимость подбора условий для каждого конкретного типа гетероциклов, жесткие условия проведения реакций (высокая температура, присутствие сильных оснований и кислот) и высокая стоимость используемых катализаторов существенно ограничивают применение такого подхода на практике. Альтернативой, лишенной этих недостатков, могло бы стать построение гетероциклического кольца с использованием универсальных полифункциональных реагентов, содержащих фосфорильный остаток. При рациональном подходе «множественная» реакционная способность такого реагента могла бы обеспечить арсенал субстрат-контролируемых трансформаций, приводящих к структурно разнообразным продуктам. Однако возможность синтеза фосфорилзамещенных гетероциклов из полифункциональных реагентов с фосфорильным заместителем на настоящий момент практически не изучена.

Функционализированные тиоамиды и тиогидразиды хорошо известны как удобные синтетические предшественники различных классов азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. Благодаря сочетанию в своих структурах конкурентных *N/S*-нуклеофильных центров и электрофильной тиокарбонильной группы они обладают широкими возможностями для гетероциклизаций в рамках классических взаимодействий электрофил - нуклеофил. Кроме того, введение дополнительных реакционных центров в структуры интермедиатов на их основе открывает возможности для протекания перециклических и окислительных реакций. Однако данные о реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты фрагментарны и в синтезе гетероциклов представлены преимущественно внутримолекулярным окислительным *ortho*-C(sp²)-тиолированием, в то время как гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях гетероциклизации ранее не применялись. Основной причиной низкой степени изученности амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты является их труднодоступность; известные методы их синтеза немногочисленны, обладают низкой общностью и основаны на применении дорогих,



сложно синтезируемых реагентов. Таким образом, разработка удобных методов синтеза и реализация синтетического потенциала амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты как полифункциональных реагентов в синтезе гетероциклических соединений представляет фундаментальную научную значимость.

Цели работы. (1) Разработка нового, удобного метода синтеза амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. (2) Разработка эффективного метода синтеза гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. (3) Изучение синтетического потенциала амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты как мультиреакционноспособных реагентов в синтезе фосфорилзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна работы. Впервые показано, что реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой позволяет в мягких условиях получать труднодоступные функционализированные амиды фосфорилтиомуравьиной кислоты. Предложен новый метод синтеза гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с гидразин-гидратом. Впервые исследовано поведение гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях с карбонильными соединениями. Продемонстрирована принципиальная возможность использования амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в качестве синтетических предшественников фосфорилированных линейных и гетероциклических структур. В результате исследований разработаны новые методы синтеза 2-фосфорилимидазолинов, 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрогилропиримидинов, 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 3-фосфорилпиридазинов, а также (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, производных фосфорилмуравьиной кислоты и гидразинилиденов фосфорилтиомуравьиной кислоты.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что были изучены закономерности взаимодействия фосфинилхлоридов с первичными и вторичными аминами в присутствии элементарной серы. В результате чего разработаны общие методы синтеза труднодоступных амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, 2-фосфорилимидазолинов и ранее неизвестных 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов. На основе реакции морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с гидразин-гидратом предложен эффективный синтетический подход к гидразидам фосфорилтиомуравьиной кислоты. Показана высокая перспективность использования последних в синтезе различных классов фосфорилированных азот- и серосодержащих

гетероциклических соединений. В результате изучения реакционной способности гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты по отношению к различным карбонильным соединениям предложены новые методы синтеза 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов и 2-фосфорилпиридазинов. В ряде случаев продемонстрирована возможность применения разработанных синтетических подходов для направленной модификации стероидных соединений.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: Международный молодежный научный форум «Ломоносов» 2017, Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2017), I Всероссийская молодёжная школа-конференция “Успехи синтеза и комплексообразования” (Россия, Москва, 2017), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2017), International Conference On Phosphorus, Boron and Silicon – PBSi 2017 (Франция, Париж, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018 (Россия, Москва, 2018), Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (Россия, Казань, 2018), International Conference «Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies» (Россия, Москва, 2018), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2019 (Россия, Москва, 2019), The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Россия, Москва, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2019), The 13th International Conference on Heteroatom Chemistry (Чехия, Прага, 2019).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 11 тезисов докладов российских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза фосфорилированных азотсодержащих гетероциклических соединений, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации изложен на 190 страницах машинописного текста, включает 24 таблицы, 9 рисунков и 146 схем. Библиография насчитывает 320 ссылок.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает заведующему лабораторией химии стероидных соединений д.х.н. Заварзину Игорю Викторовичу за ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), к.х.н. Дмитренку Андрею Сергеевичу и к.х.н. Комендатновой Анне Сергеевне за регистрацию спектров ЯМР, Борисовой Ирине Александровне за регистрацию ИК спектров, д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа, к.х.н. Комкову Александру Владимировичу за совместно выполненные исследования и интересные предложения. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой к.х.н. Веселе Ирине Васильевне за помощь, советы и поддержку.

II. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОСФОРИЛЗАМЕЩЕННЫМИ ПЯТИ- И ШЕСТИЧЛЕННЫМ АРОМАТИЧЕСКИМ N-ГЕТЕРОЦИКЛАМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Фосфорилзамещенные гетероциклы представляют интерес как соединения, обладающие широким спектром биологической активности и рядом практически важных свойств. Среди фосфорилзамещенных пяти- и шестичленных *N*-гетероциклов обнаружены эффективные противовоспалительные, нейропротекторные и противораковые агенты. Кроме того, фосфорилзамещенные гетероциклы широко применяются в металлокомплексном катализе в качестве лигандов. В ряде случаев они зарекомендовали себя в качестве «билдинг-блоков» при создании материалов нового поколения.

Высокая практическая значимость фосфорилзамещенных гетероциклов обуславливает актуальность разработки для них новых синтетических подходов, в первую очередь, атом-экономных, нацеленных на достижение более высоких уровней молекулярной сложности и эффективных в мягких условиях для широкого круга доступных субстратов.

Известные методы получения фосфорилзамещенных гетероциклов укладываются в две базовые синтетические стратегии: 1) построение гетероциклического ядра с использованием реагентов, содержащих фосфорильную группу, и 2) фосфорилирование предварительно полученного гетероциклического ядра (схема 1). Они нашли отражение в тематических обзорах опубликованных ранее [1-12]. В том числе, отдельно можно отметить обзоры [1-3, 6], посвященные реакции фосфорилирования. В обзорах [5, 8] нашли отражение методы получения фосфорилиндролов. Наконец, синтез фосфорилзамещенных гетероциклов с помощью мультикомпонентных реакций был подробно рассмотрен в работе [4]. Однако систематическое обобщение литературы, посвященной различным методам синтеза, для большинства фосфорилированных *N*-гетероциклов не проводилось, что делает актуальным обзор этих литературных данных.



Схема 1. Базовые стратегии синтеза фосфорилзамещенных гетероциклов

Предметом настоящего литературного обзора стали пяти- и шестичленные ароматические фосфорилзамещенные *N*-гетероциклы. В обзоре предпринята попытка обобщить

и классифицировать методы их синтеза. Структура обзора классическая и включает систематизацию по типу *N*-гетероциклов, с использованием в качестве критериев: (а) размер гетероциклического кольца, (б) количество гетероатомов, (в) природу синтетических предшественников и (г) тип химических трансформаций, в которые они были вовлечены. Краткое обсуждение механизмов реакций приведено во многих случаях для наиболее полной демонстрации синтетических подходов к фосфорилзамещенным *N*-гетероциклам. В обзоре в основном обсуждаются публикации за последние 10 лет, начиная с 2009 г. до конца 2019 г. Однако, некоторые более ранние, пионерские работы также цитируются по мере необходимости.

II.1. Пятичленные *N*-гетероциклы

В настоящем разделе систематизированы синтетические подходы к наиболее распространенным фосфорилзамещенным пятичленным ароматическим *N*-гетероциклам, таким как пирролы, пиразолы, имидазолы и 1,2,3-триазолы. Кроме того, будут рассмотрены методы синтеза фосфорилированных пятичленных *N,S,O*-гетероциклов, а именно изоксазолов, оксазолов и тиазолов (рисунок 1).

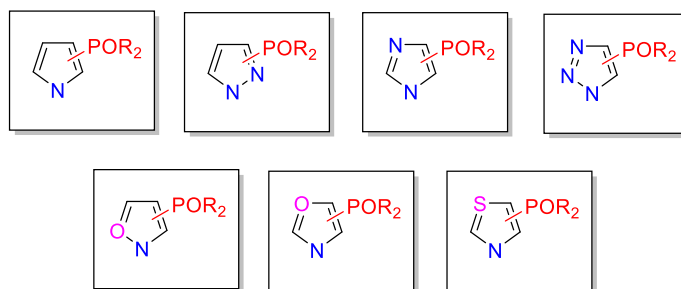


Рисунок 1. Фосфорилзамещенные пятичленные ароматические *N*-гетероциклы.

II.1.1. Пирролы

Фосфорилзамещенные пирролы проявляют различные полезные свойства, в число которых входят анальгезирующие [13], тириомиметические [14], а также противовоспалительные [15]. Впервые соединение этого класса было получено в 1932 году в работе Минжоа путем взаимодействия пирролил-1-магнийбромида с POCl_3 [16]. В дальнейшем основным методом их получения стало взаимодействие металлизированных пирролов с соединениями со связью Р-галоген [17]. Другими историческими подходами является взаимодействие 2-хлор-2-фосфорилэтилиденгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований [18, 19], реакция между изоцианометилфосфонатами или β -кетофосфонатами и акцепторами Михаэля [20-23]. Интересно отметить, что в литературе отсутствуют примеры использования таких классических подходов к синтезу пирролов, как

методы Кнорре и Ганча. Это, по-видимому, связано со сложностью получения соответствующих фосфорилированных реагентов, необходимых для синтеза в рамках этих подходов. В данном разделе литературного обзора рассмотрены последние опубликованные примеры синтеза фосфорилированных пирролов по реакциям формального [3+2]-циклоприсоединения, внутримолекулярной циклизации, а также окислительного фосфорилирования (схема 2).

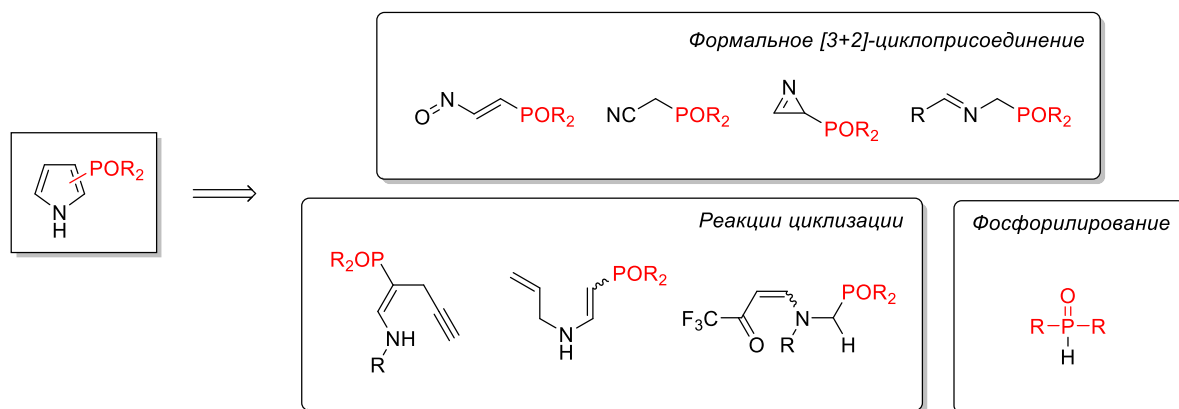


Схема 2. Подходы к получению фосфорилпирролов

II.1.1.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение

II.1.1.1.1. Синтез пирролов из нитрозоалкенов

В работе группы Палакиоса [24] показана возможность синтеза *N*-гидроксипирролов из фосфорилированных 1,2-оксазобута-1,3-диенов и енаминов (схема 3). По предположению авторов, процесс протекает как сопряженное присоединение енамина к диеновой системе нитрозоалкена с последующим элиминированием пирролидина, что приводит к пирролил-3-фосфонатам.

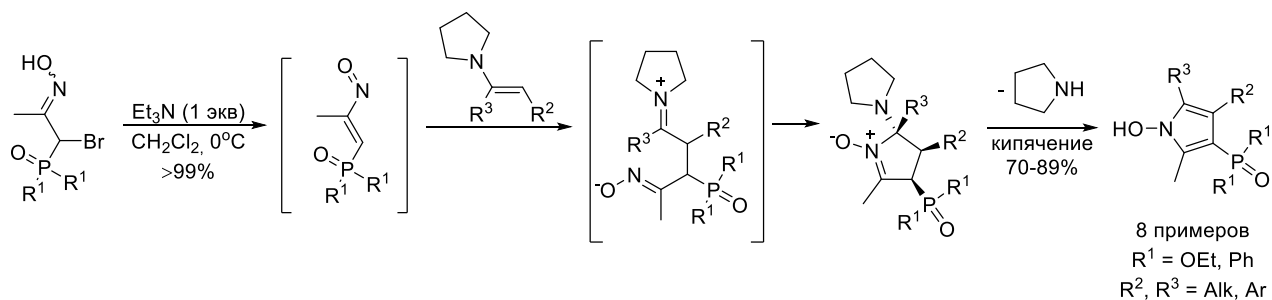


Схема 3. Получение *N*-гидроксипирролов

II.1.1.1.2. Синтез пирролов из ацетонитрилов

Группой Хе [25] показана возможность получения 3-(нафталин-1-ил)пирролил-3-фосфонатов по реакции Бартона-Зарда (схема 4). Данный подход позволяет получать молекулы

с аксиальной хиральностью. Также авторами показана ротационная стабильность таких соединений.

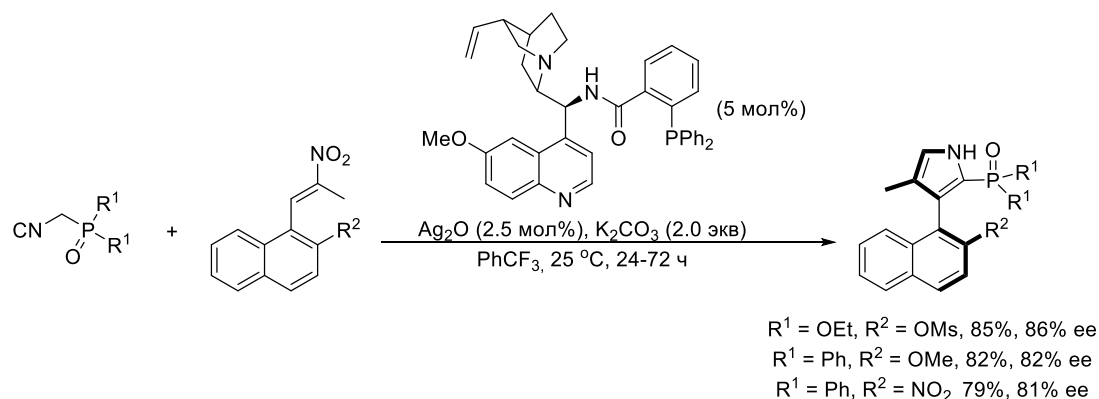


Схема 4. Получение соединений с аксиальной хиральностью, содержащих пиррольный фрагмент, по реакции Бартона-Зарда

Авторы предполагают, что реакция происходит внутри комплекса между атомом серебра, катализатором и обоими реагентами в виде двух последовательных нуклеофильных атак (схема 5), что приводит к замыканию пиррольного цикла. Промежуточное неароматичное производное далее отщепляет азотистую кислоту, что приводит к целевому продукту.

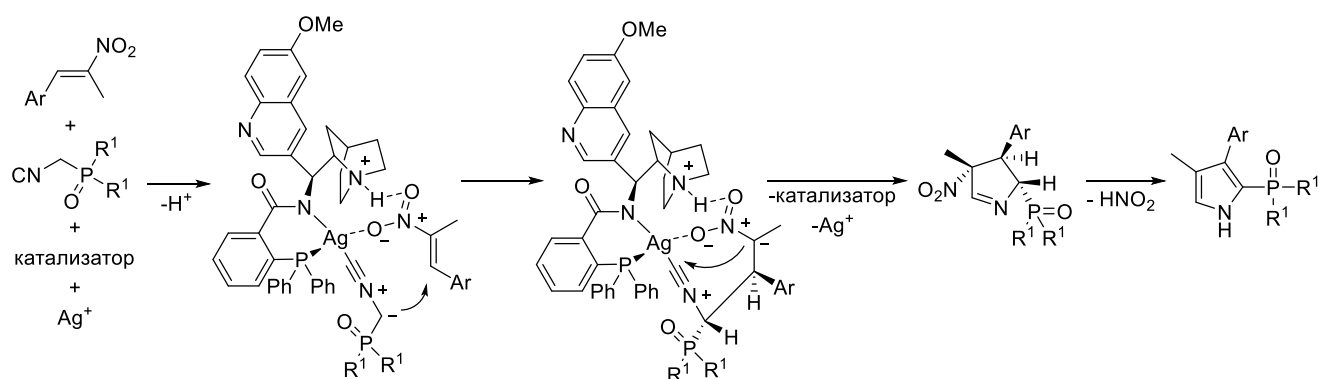


Схема 5. Механизм образования пиррольного цикла в реакции Бартона-Зарда

II.1.1.1.3. Синтез пирролов из азометинилидов

В работе Менга [26] пирролил-2-фосфонаты были получены путем формального [3+2]-циклоприсоединения фосфонатазометинилидов к алкинилкетонам (схема 6). Первоначально из замещенного [(метиленамино)метил]фосфоната под действием основания генерируется азометинилид, который вступает в [3+2]-циклоприсоединение с алкинилкетонами. Полученный анион дигидропиррола протонируется и претерпевает окислительную ароматизацию в пиррол.

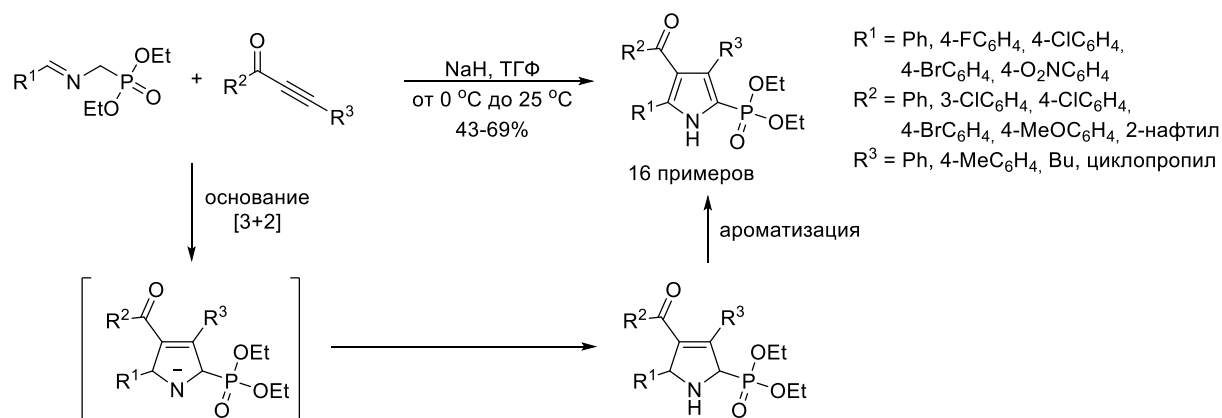


Схема 6. [3+2]-Циклоприсоединение фосфонатазометинилидов к алкинилкетонам

Данная реакция нечувствительна к различным заместителям в реагентах. Также она может быть реализована и как трехкомпонентное взаимодействие ароматического альдегида, аминометилфосфоната и инона с незначительным снижением выхода целевого гетероцикла.

II.1.1.1.4. Реакции раскрытия 2*H*-азиринов

В двух работах группы Паласиоса [27, 28] синтез фосфорилированных пирролов осуществлялся из 2*H*-азиринов и енолятов β-дикарбонильных соединений. Авторами показано, что данный подход позволяет получать 2-фосфорилпирролы и 5-фосфорил-1,5-дигидро-2*H*-пирролоны-2 в зависимости от используемых дикарбонильных соединений (схема 7).

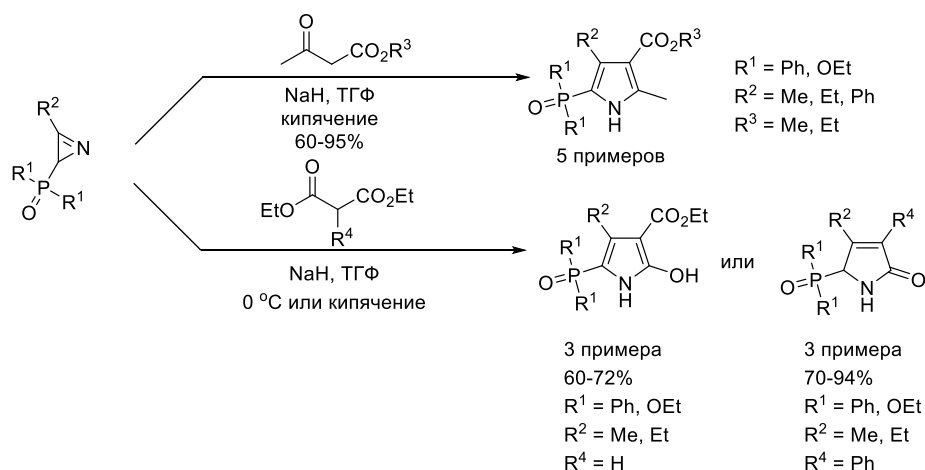


Схема 7. Получение фосфорилпирролов из 2*H*-азиринов

Предполагаемый механизм реакции с ацетоуксусными эфирами (схема 8) включает в себя атаку аниона дикарбонильного соединения на 2*H*-азирин и дальнейшую внутримолекулярную циклизацию с образованием замещенного 1-азабицикло[2.1.0]пентана. Далее этот интермедиат претерпевает каскад разрывов связей, что приводит к неопределённому фосфорилированному амиду, который, в свою очередь, далее под действием основания циклизуется в пиррол. Для других дикарбонильных соединений в целом механизм аналогичен,

отличается только карбонильная группа, на которую происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака.

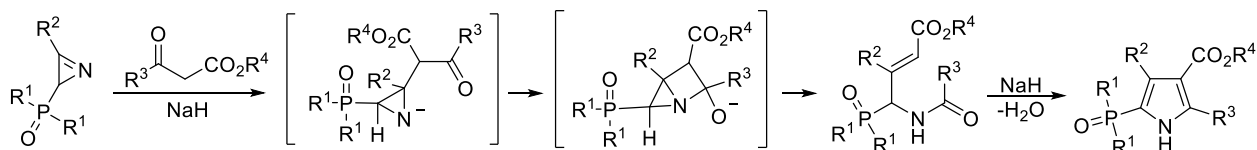


Схема 8. Механизм образования пирролов из 2*H*-азиринов и β-дикарбонильных соединений

При использовании циклического этил 2-оксоциклопентанкарбоксилата в этой реакции [28] могут быть получены 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*b*]пирролы (схема 9).

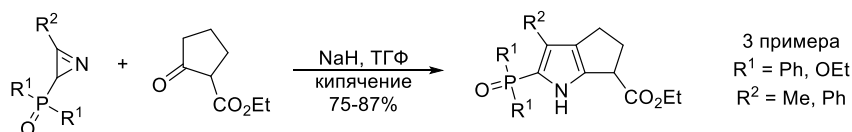


Схема 9. Синтез 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*b*]пирролов

II.1.1.2. Реакции циклизации

В работе группы Стивенса [29] пирролил-3-фосфонаты получали путем внутримолекулярного Zn(II)-катализируемого гидроаминирования β-фосфонато-β-пропаргиленаминов (схема 10). Необходимые для данной реакции пропаргилзамещенные енамины могут быть получены в 2 стадии из β-кетофосфонатов путем последовательного иминирования и пропаргилирования.

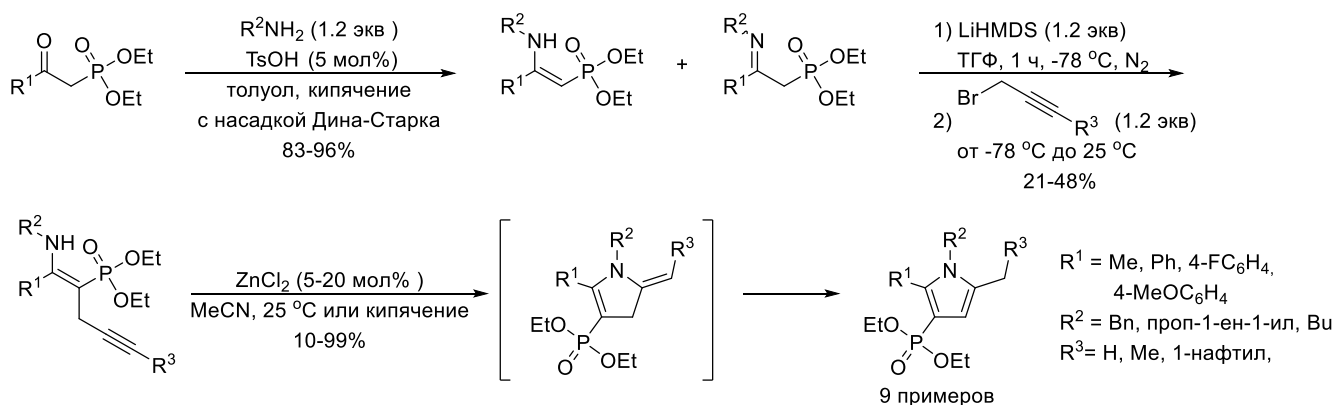


Схема 10. Внутримолекулярное гидроаминирование в синтезе пирролов

Также возможно получение пирролил-3-фосфонатов циклизацией *N*-аллиленаминфосфонатов [30] (схема 11). В качестве катализатора был использован PdCl₂. Поскольку он в ходе реакции восстанавливается до Pd(0), для регенерации катализатора был использован Cu(OAc)₂.

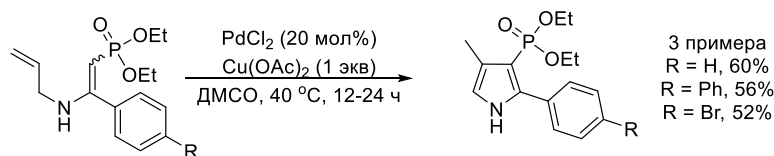


Схема 11. Циклизация N-аллиленаминфосфонатов

Еще одним вариантом создания пиррольного цикла является нуклеофильная циклизация *N*-метилфосфонатоенаминокетонов, показанная в работе [31] (схема 12). Этот подход позволяет получать 3-трифторметилпиррол-2-фосфонаты.

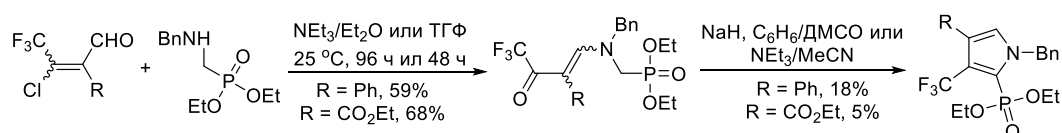


Схема 12. Получение 3-трифторметилпирролил-2-фосфонатов

II.1.1.3. Фосфорилирование пирролов

Альтернативным подходом к фосфорилзамещенным пирролам является фосфорилирование пиррольного цикла. Группой Кима [32] была показана возможность получения пирролил-2-фосфонатов путем окислительного фосфорилирования пирролов под действием системы AgNO₃ – K₂S₂O₈ (схема 13).

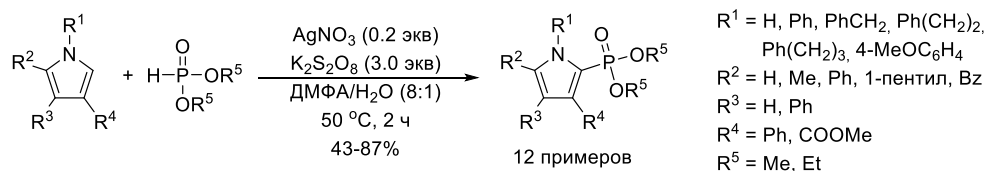


Схема 13. Окислительное фосфорилирование пирролов под действием AgNO₃ и K₂S₂O₈

Кроме того, на отдельных примерах в работах [33-35] показана возможность применения таких систем, как I₂ – K₂S₂O₈, а также AgNO₃, Mn(OAc)₃ или (tBuO)₂ (в случае *N*-сульфонилзамещенных пирролов).

II.1.2. Пиразолы

Пиразолы, модифицированные фосфорильным остатком, являются перспективными соединениями с рядом полезных свойств. Среди них встречаются пестициды [36, 37], гаптены [38-40], ингибиторы ферментов [41, 42] и противораковые агенты [43]. Впервые синтез соединений этого класса был осуществлен в 1899 г. Михаэлисом и Пастернаком [44] путем взаимодействия 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онов с POCl₃. Основные современные синтетические подходы к 3(5)-фосфорилзамещенным пиразолам включают электрофильное и катализируемое переходными металлами фосфорилирование пиразолов, [3+2]-циклоприсоединение

дiazосоединений к фосфорилированным диенофилам, а также [3+2]-циклоприсоединение реагента Охира-Бестманна к различным диенофилам. Эти результаты нашли отражение в обзоре И.П. Белецкой, вышедшем в 2016 году [11], и посвященном синтезу фосфорилированных пиразолов. Ниже будут рассмотрены примеры синтеза фосфорилированных пиразолов, не вошедшие в вышеупомянутый обзор (схема 14).

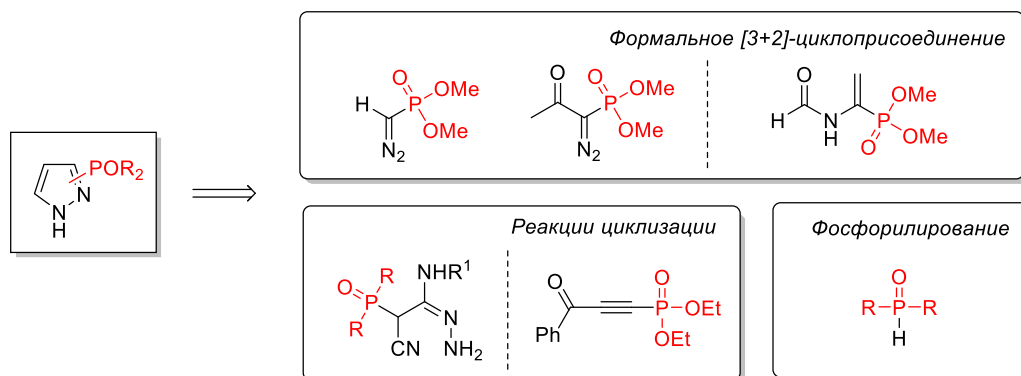


Схема 14. Подходы к получению фосфорилпиразолов

II.1.2.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение

II.1.2.1.1. Синтез пиразолов с использованием реагента Сейфорта-Гилберта

При изучении взаимодействия 2-арилидениндан-1,3-дионов с реагентом Сейфорта-Гилберта [45] группой Моханана было обнаружено, что направление реакции зависит от условий ее проведения (схема 15). При использовании в качестве основания CsF в ацетоне образовывался спиропиразолин. Однако при смене основания на NaOH в метаноле наблюдается образование 3-пиразолилфталидов в качестве основного продукта. Авторами было показано, что спиропиразолины под действием метанольного раствора NaOH перегруппировываются во фталиды.

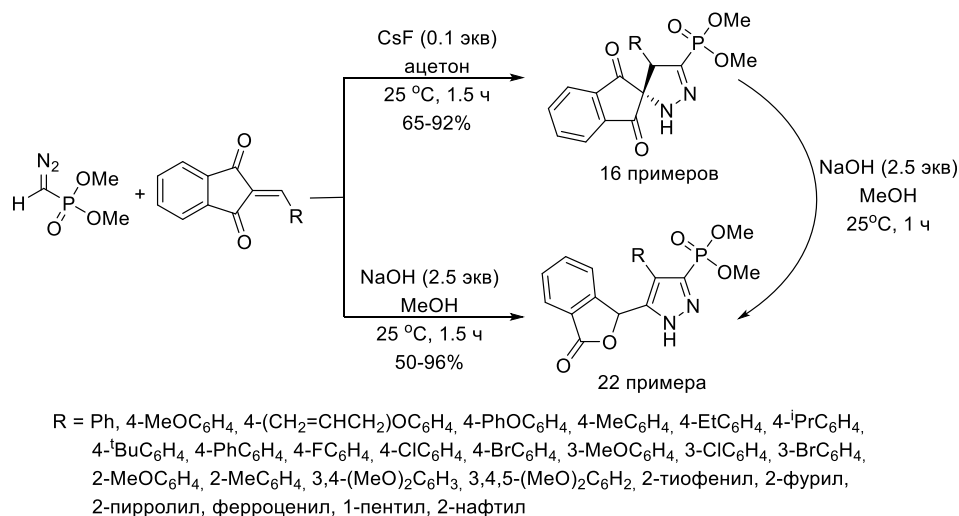


Схема 15. Взаимодействие 2-арилидениндан-1,3-дионов с реагентом Сейфорта-Гилберта

Предполагаемый механизм гетероциклизации представлен на схеме 16. Превращение начинается с [3+2]-циклоприсоединения реагента Сейфорта-Гилберта к алкену с последующей таутомеризацией, приводящей к спиропиразолину. Авторы предполагают, что дальнейшее превращение в пиразол протекает как последовательность из раскрытия пятичленного цикла при нуклеофильной атаке метилат-аниона на карбонильную группу индандиона, перезамыкания цикла и изомеризации.

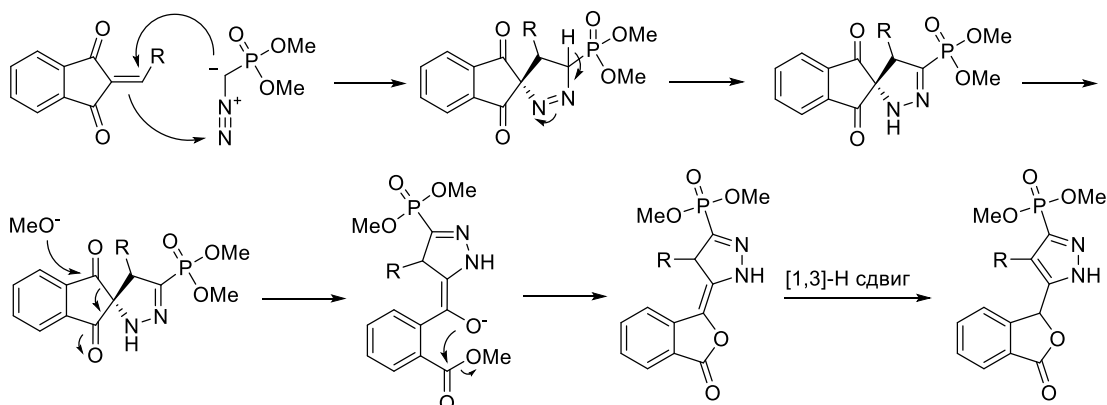


Схема 16. Предполагаемый механизм образования спиропиразолинов и их изомеризации

В работе Лана и Янга [46] для получения пиразол-3-фосфонатов было использовано взаимодействие между реагентом Сейфорта-Гилберта и 3-формилхромонами (схема 17). Процесс характеризуется высокими выходами.

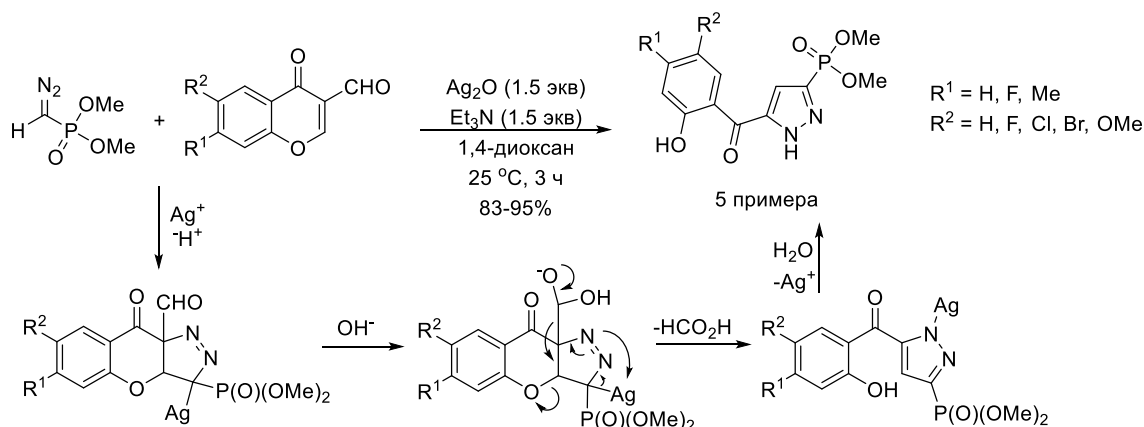


Схема 17. Взаимодействие реагента Сейфорта-Гилберта с 3-формилхромонами

Механизм образования пиразола включает [3+2]-циклоприсоединение комплекса серебра (I) с реагентом Сейфорта-Гилберта к 3-формилхромону. Получающийся трициклический интермедиат претерпевает перегруппировку, сопровождающуюся разрывом связи C-O и C-Ag, а также элиминированием муравьиной кислоты. Полученное в результате серебряное производное фенилпиразолилкетона на финальной стадии гидролизуется в конечный продукт.

II.1.2.1.2. Синтез пиразолов с использованием реагента Охира-Бестманна

В работе [47] в качестве алкена во взаимодействии с реагентом Охира-Бестманна были использованы винилазиды (схема 18), в результате были получены 5-ацилпиразолил-3-фосфонаты. В этом случае роль уходящей группы при ароматизации дигидропиразола играет азид-анион.

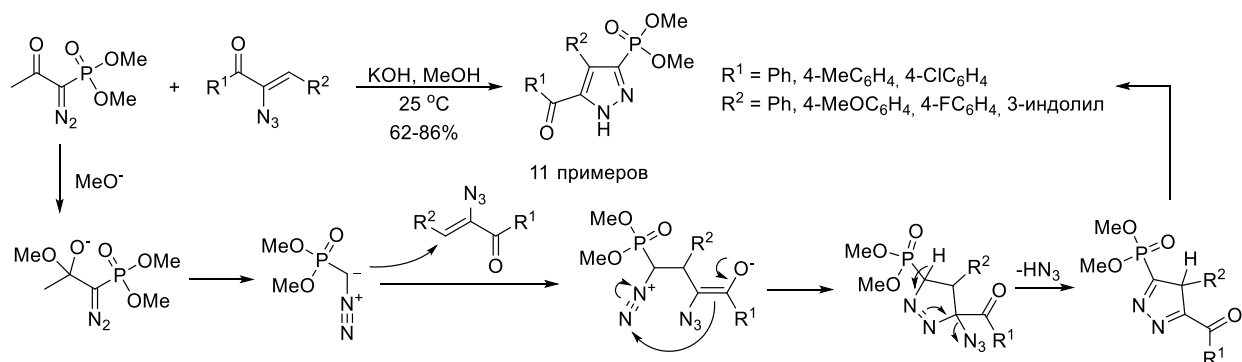


Схема 18. Взаимодействие реагента Охира-Бестманна с винилазидами

Предполагаемый механизм реакции включает активацию реагента Охира-Бестманна под действием метилат-аниона. Получающийся реагент Сейфферта-Гилберта присоединяется по Михаэлю к винилазиду, образующийся цвиттер-ионный интермедиат циклизуется в дигидропиразол, который далее элиминирует HN_3 и изомеризуется в конечный продукт.

В работе группы Шанмугама [48] описан интересный подход к синтезу 3-(пиразол-3-ил)пиразолил-5-фосфонатов, основанный на сочетании α -ароилидинкетендитиоацеталей с реагентом Охира-Бестманна и гидразином (схема 19). Можно отметить, что в данной реакции наблюдается селективное монодеметилирование фосфонатного фрагмента.



Схема 19. Получение 3-(пиразол-3-ил)пиразолил-5-фосфонатов

В рамках обсуждения предполагаемого механизма данной реакции (схема 20) можно отметить, что начинается он с превращения реагента Охира-Бестманна в реагент Сейфферта-Гилберта, который, в свою очередь, вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения. Получающийся циклический аддукт претерпевает сдвиг протона и окисление, что приводит к пиразолу. Далее образование гидразона и его внутримолекулярная циклизация, а также перенос

метильной группы с фосфонатного фрагмента на гидразин приводят к биспиразольному конечному продукту.

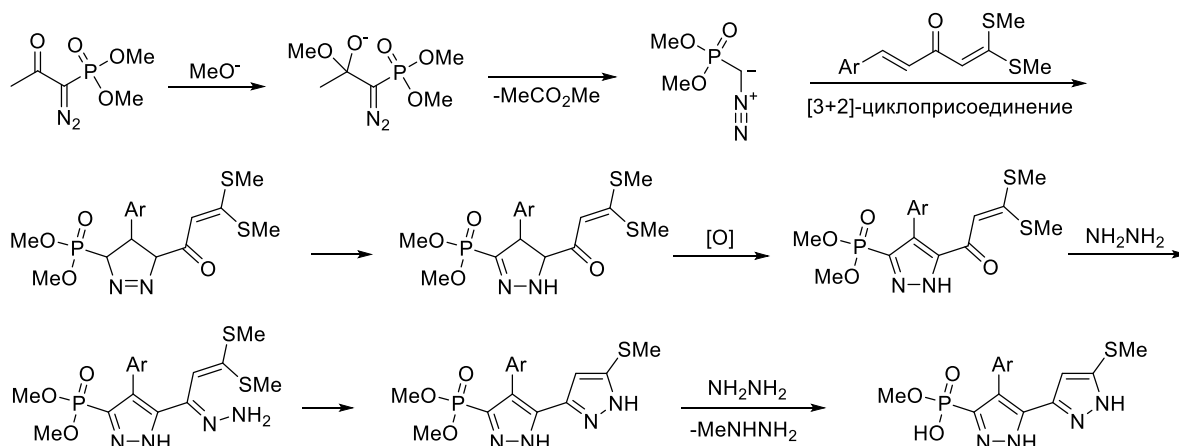


Схема 20. Механизм образования 3-(пиразол-3-ил)пиразолил-5-фосфонатов

II.1.2.1.3. Синтез пиразолов из фосфорилированных алкенов

Группой И.П. Белецкой [49] был осуществлен синтез фосфорилированных пиразолов из винилфосфонатов и арилдiazометанов в условиях основного катализа (схема 21).

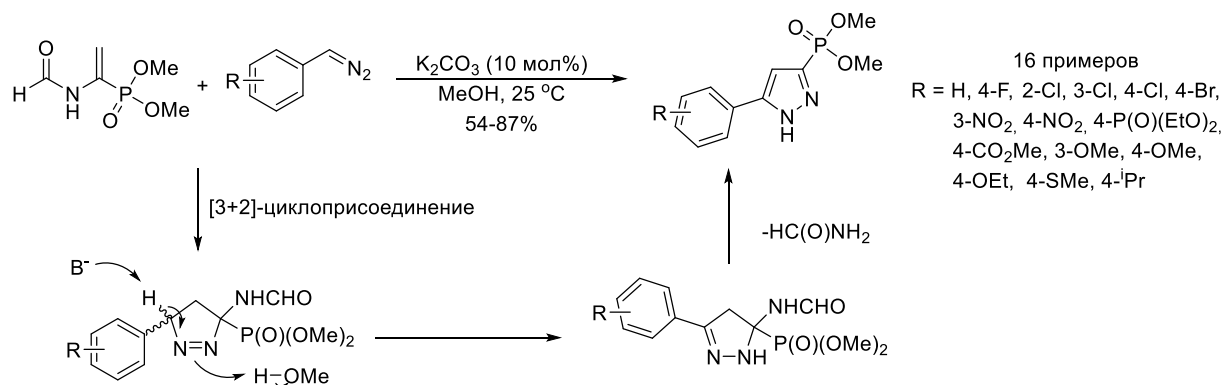


Схема 21. Циклоприсоединение арилдiazометанов к винилфосфонату

Данная реакция применима для разнообразно функционализированных арилдiazометанов, однако при использовании этилдiazоацетата при ароматизации происходит потеря фосфонатного фрагмента.

Реакция начинается с [3+2]-циклоприсоединения арилдiazометана к винилфосфонату, образующийся дигидропиразол изомеризуется и элиминирует формамид.

II.1.2.2. Циклизации с участием гидразинов

Авторами работы [50] синтез 3,5-диаминопиразолил-4-фосфонатов был осуществлен из 2-циано-2-фосфорилтиоамидов при действии гидразингидрата (схема 22). Авторами также показана применимость полученных пиразолов в создании более сложных гетероциклических



Группой Чжао был предложен подход к пиразолил-3-фосфонатам, основанный на взаимодействии 3-фенил-3-окспроп-1-ин-1-илфосфоната с гидразинами [51] (схема 23). Кроме того, при использовании в реакции *N*-аминопиридиний иодида возможно получение диэтил (3-бензоилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)фосфоната.



Фосфорилирование пиразолов относительно мало изучено. Так, в двух работах группы Косси [52, 53] реализовано катализируемое палладием взаимодействие иод- и бромпиразолов с различными фосфитами, диалкил- и арилфосфитами (схема 24). В данный процесс могут быть вовлечены как галогенпиразолы без дополнительных заместителей, так и содержащие акцепторные группы, такие как сложноэфирная, циано и трифторметильная.



Кроме того, в работе Ву описан единичный пример катализируемого комплексами родия фосфорилирования замещенного пиразола в условиях анодного окисления [54] (схема 25).

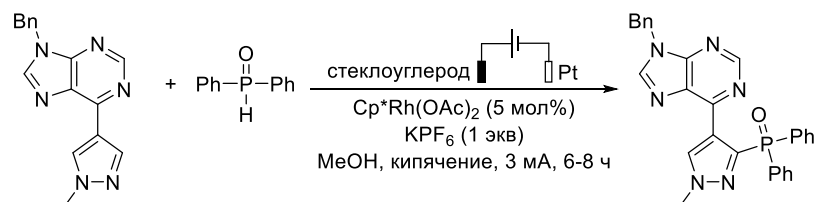


Схема 25. Фосфорилирование пиразола в условиях анодного окисления.

II.1.3. Имидазолы

Фосфорилзамещенные имидазолы представляют интерес в качестве ингибиторов 1,6-бисфосфотазы [55] и противораковых агентов [56]. Впервые соединения такого класса были описаны в 1973 г. в работе Ратклиффа [57] и в 1978 г. в работе Бартлета [58]. Однако, синтетические подходы к ним немногочисленны. В частности можно отметить катализируемое палладием фосфорилирование бромимидазолов [59], взаимодействие имидазолов с соединениями пятивалентного фосфора [60, 61], внутримолекулярные циклизации сложных фосфорсодержащих предшественников [62], реакции формального [3+2]-циклоприсоединения изоцианометилфосфонатов к имидам [63]. В последние годы были разработаны методы синтеза фосфорилзамещенных пиразолов на основе реакции циклизации новых линейных фосфорсодержащих предшественников, а также фосфорилирования, обсуждаемые ниже (схема 26).

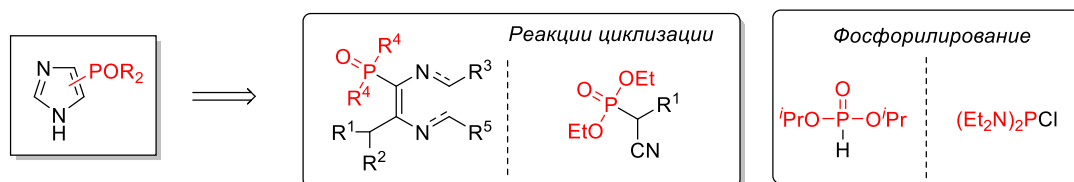


Схема 26. Подходы к получению фосфорилимидазолов

II.1.3.1. Синтез имидазолов из иминов

В работе группы Эсколано [64] реализован синтез замещенных 4-фосфорилимидазолинов трехкомпонентным сочетанием аминов, кетонов и α -изоцианофосфонатов в условиях микроволновой активации при катализе AgNO_3 (схема 27).

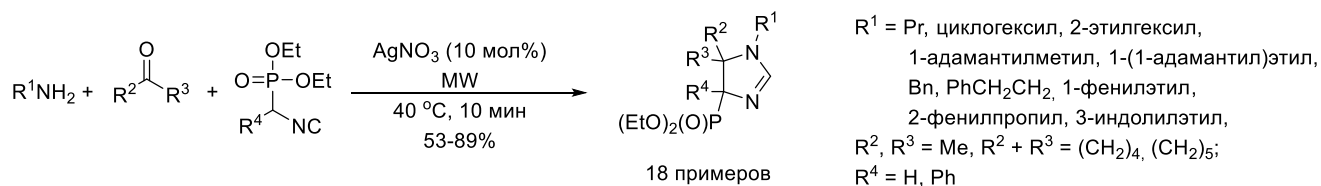


Схема 27. Взаимодействие аминов, кетонов и α -изоцианофосфонатов

По предположению авторов механизм реакции (схема 28) включает комплексообразование и депротонирование фосфонатного реагента. Образующийся илид

нуклеофильно присоединяется к образующемуся из кетона и амина иминиевому катиону, далее следует внутримолекулярное замыкание цикла путем атаки аминного атома азота на атом углерода изонитрильного фрагмента. Последней стадией является протодеметаллирование. В то же время авторы статьи отмечают, что нельзя полностью исключить возможность образования цикла путем реакции [3+2]-циклоприсоединения.

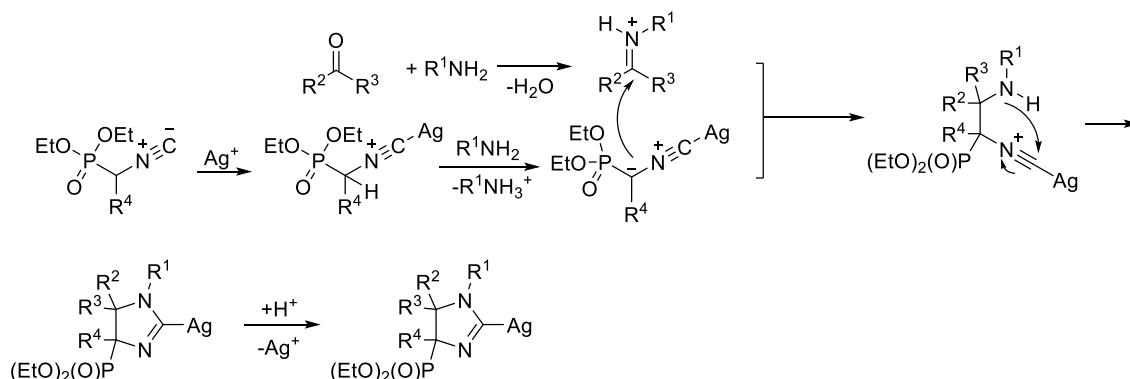


Схема 28. Механизм образования имидазолил-3-фосфонатов

Группой Као [65] был описан синтез фосфорилимидазолов путем взаимодействия алленилсульфонамидов с аминами (схема 29). Авторами было обнаружено, что при реакции алленилсульфонамидов с бензильным заместителем при атоме азота с алкил- и ариламинами образуются 4-фосфорилимидазолы. В то же время в случае *N*-пропилсульфонамида и бензиламина основным продуктом оказывается 5-фосфорилимидазол.

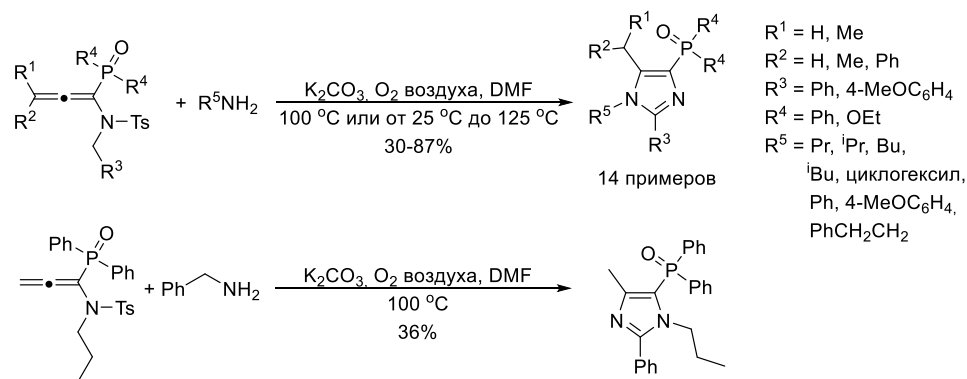


Схема 29. Взаимодействие алленилсульфонамидов с аминами

Предполагаемый механизм реакции (схема 30) включает атаку амина на алленильный фрагмент, получающийся при этом диамин под действием основания элиминирует тозилную группу. На следующей стадии происходит 1,5-сдвиг протона таким образом, чтобы получающаяся двойная связь C=N была сопряжена с арильным фрагментом. Дальнейшая внутримолекулярная атака аминогруппы на эту связь приводит к замыканию пятичленного цикла. Финальным этапом превращения является окислительная ароматизация.

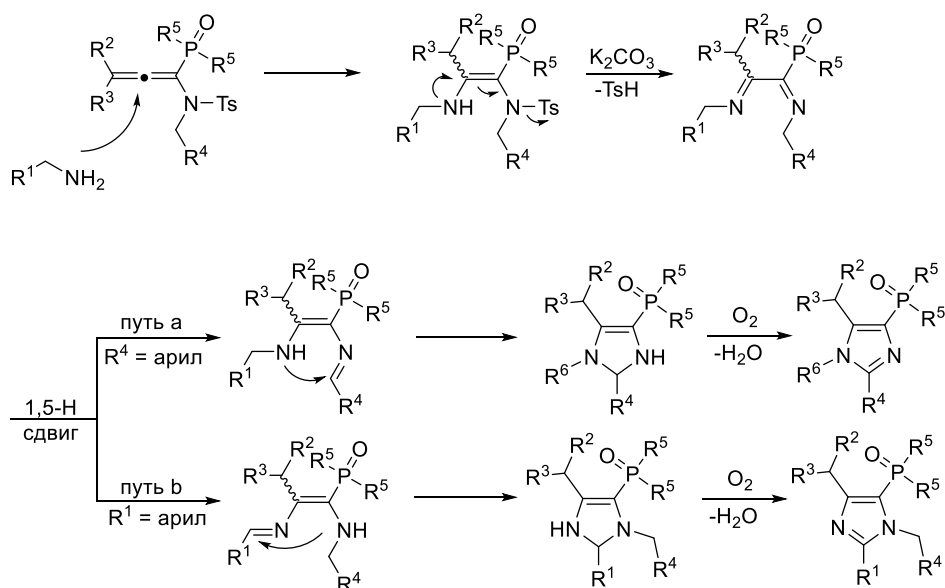


Схема 30. Механизм взаимодействия алленилсульфонамидов с аминами

II.1.3.2. Фосфорилирование имидазолов

В работе [66] впервые реализовано фосфорилирование имидазольного цикла путем формального замещения атома водорода на фосфорильный фрагмент. Подход включает литирование имидазола с последующей обработкой 1-хлоро-*N,N,N',N'*-тетраметилфосфандиамидом. Финальное окисление перекисью водорода позволило получить фосфорилированные имидазолины (схема 31).

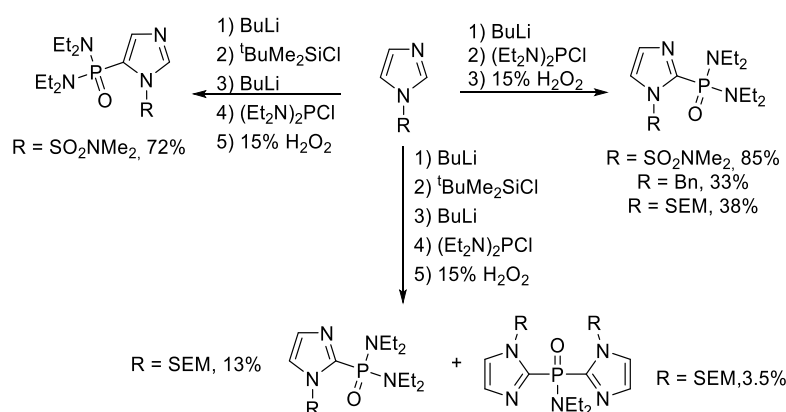


Схема 31. Фосфорилирование имидазолов

В работе группы Сингха [67] осуществлено окислительное фосфорилирование *N*-(2-пиридинил)имидазолов фосфитами под действием ди-трет-бутилпероксида при катализе CuBr (схема 32). В данном случае 2-пиридинил является направляющей группой, которая повышает селективность замещения по второму положению.

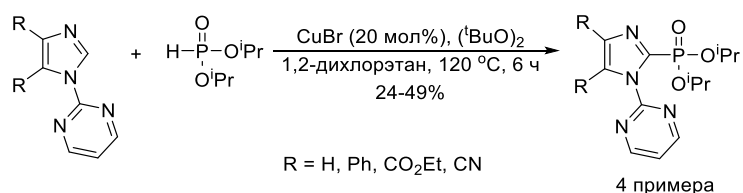


Схема 32. Окислительное фосфорилирование *N*-(2-пиримидинил)имидазолов

II.1.4. 1,2,3-Триазолы

Фосфорилзамещенные 1,2,3-триазолы представляют значительный интерес как стабильные аналоги фосфогистидина [68-71], ингибиторы ферментов [72], а также лиганды для лантанидов [73]. Впервые соединения такого класса были описаны в 1973 г. в работах Танака [74], Хепа [75] и Пудовика [76]. Основными подходами к этому классу соединений является азид-алкиновое [3+2]-циклоприсоединение и [3+2]-циклоприсоединение диазометилфосфонатов к имидам [77, 78]. Кроме того, возможно получение фосфорилзамещенных 1,2,3-триазолов путем перегруппировки линейных предшественников [79-81]. Исследования последнего времени касались в основном развития первых двух из трех перечисленных путей с целью повышения региоселективности и круга возможных субстратов (схема 33).

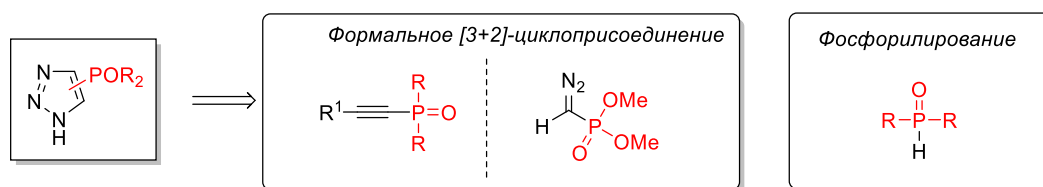


Схема 33. Подходы к получению фосфорилтриазолов

II.1.4.1. Азид-алкинное циклоприсоединение

II.1.4.1.1. Синтез 1,2,3-триазолов из терминальных алкинилфосфонатов

В работе Тьерри [82] синтез 5-замещенных пиазололил-4-фосфонатов осуществлялся по реакции Сузуки из 5-иод-4-триазолфосфоната, в свою очередь получаемого по реакции Cu(I)-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алкинилфосфоната к бензилазиду в условиях *in situ* иодирования (схема 34).

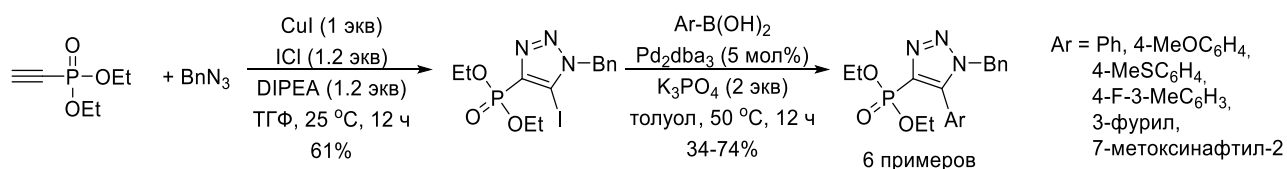


Схема 34. Получение 5-замещенных 4-пиазололфосфонатов

Группой Вирье [83] описан синтез бис-1,2,3-триазолов по каскадной реакции [3+2]-циклоприсоединения дифенилфосфорилацетилена и органических азидов, сопровождающейся окислительной димеризацией (схема 35). В качестве катализатора был использован CuBr, в качестве окислителя – кислород воздуха. Данные соединения использовались авторами далее для создания каталитически активных комплексов с Ir(I).

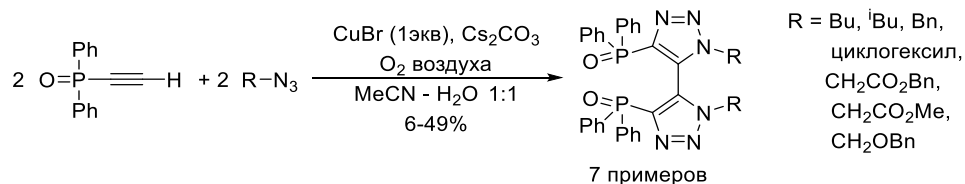


Схема 35. Получение бис-(4-дифенилфосфорил-1,2,3-триазолов)

II.1.4.1.2. Синтез 1,2,3-триазолов из интернальных алкинилфосфонатов

В качестве катализатора [3+2]-циклоприсоединения интернальных алкинилфосфонатов и органических азидов может быть использована медь (II) в присутствии восстановителя (схема 36), что было показано в работе Хуана [84]. Данный подход позволяет селективно получать замещенные триазолил-5-фосфонаты с высокими выходами, однако требует высокой температуры для протекания реакции.

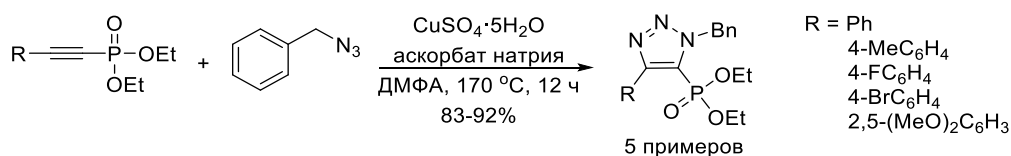


Схема 36. [3+2]-Циклоприсоединение фосфорилалкинов и азидов, катализируемое CuSO₄

В работе Сонга [85] было продемонстрировано, что эта реакция может также катализироваться комплексами родия (схема 37). Данный подход позволяет селективно получать замещенные триазолил-5-фосфонаты и не требует высоких температур. Однако реакция чувствительна к объему заместителя в ацетилене, и в случае трет-бутильной группы не протекает.

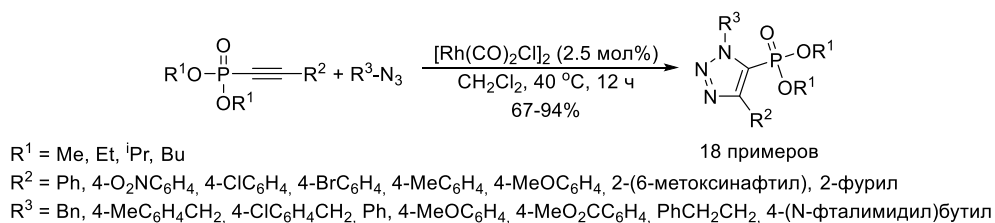


Схема 37. Катализируемое родием азид-алкиновое циклоприсоединение в синтезе триазолов

[3+2]-Циклоприсоединение азид-аниона к бисфосфорилацетилену было использовано в работе Артюшина [86] для получения 2H-триазолдиил-4,5-бисфосфоната (схема 38).

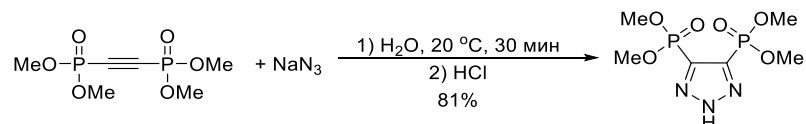


Схема 38. Получение бис(фосфорил)триазола

II.1.4.1.3. Синтез 1,2,3-триазолов с использованием реагента Охира-Бестманна

В работе группы Моханана [87] реализована трехкомпонентная реакция между альдегидами, аминами и реагентом Охира-Бестманна (схема 39). Данное взаимодействие приводит к образованию триазилинов. В случае, если хотя бы один из заместителей в альдегиде и амине не является ароматическим, то триазилин оказывается конечным продуктом. Если же оба реагента содержат ароматические заместители, то происходит дальнейшее окисление кислородом воздуха в триазол.

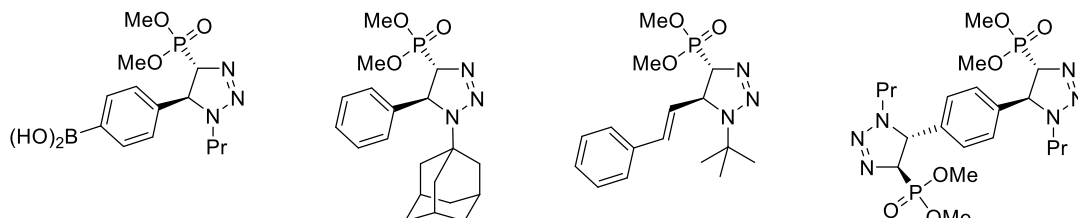
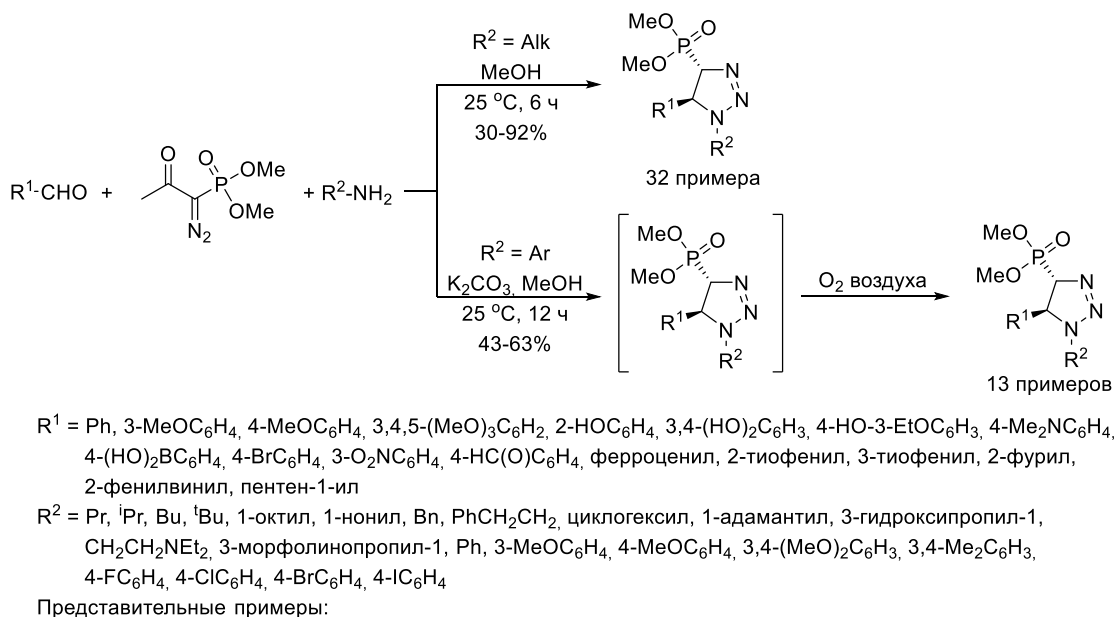


Схема 39. Трехкомпонентная реакция между альдегидами, аминами и реагентом Охира-Бестманна

II.1.4.1.4. Синтез полидентантных борфосфонатных комплексов

В работе группы Гандельмана [88] реализовано получение ВН₃-замещенных фосфинофосфорилтриазолов из фосфорилацтиленидов магния и соответствующих азидофосфинов (схема 40).

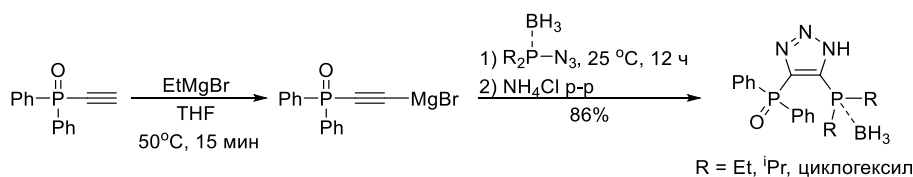


Схема 40. Синтез фосфинофосфорилтриазолов

В работе Зиебертса и Хакенбергера [89] были разработаны фоторазрушаемые конъюгаты на основе фосфорилтриазолов (схема 41). Разработанный авторами подход позволяет селективно связывать молекулы, содержащие азидогруппу, в форме триазолсодержащих борфосфонатных комплексов, а затем при УФ-облучении высвобождать соответствующий амин. Синтез таких конъюгатов основан на последовательности из двух превращений. Реакцией [3+2]-циклоприсоединения BH_3 -функционализованного ацетиленилфосфита и органических азидов создается триазольный каркас, затем реакцией Штаудингера получают целевой конъюгат.

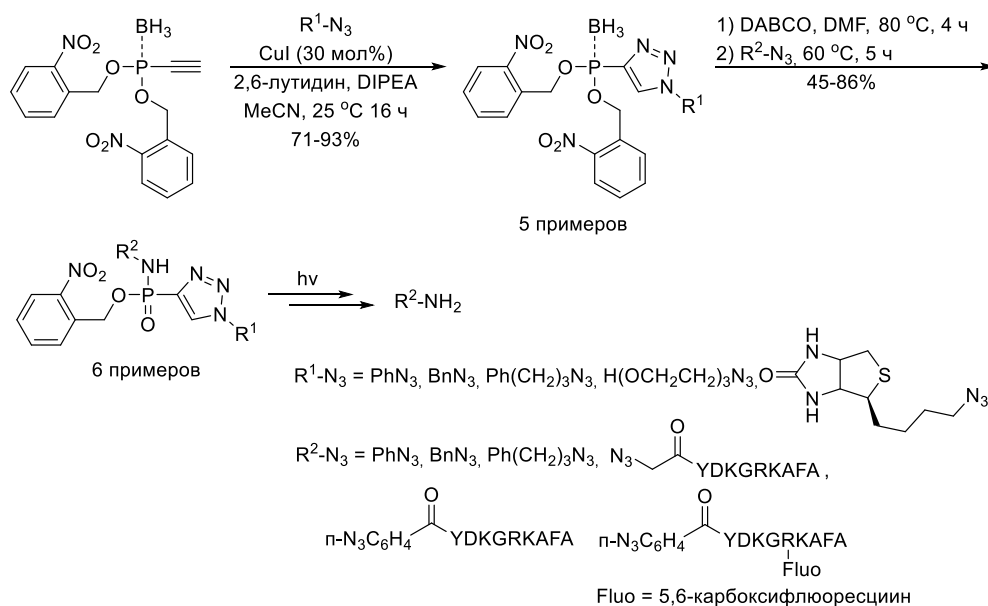


Схема 41. Фоторазрушаемые конъюгаты на основе фосфорилтриазолов

Сначала авторами была проверена работоспособность предложенной концепции на малых молекулах, таких как бензилазид, 3-фенилприпилазид и т.п. После этого была показана возможность введения в эту реакцию небольших пептидов с концевым фрагментом азидоглицина или азидобензойной кислоты. Кроме того, авторами была показана возможность иммобилизации полученных конъюгатов.

II.1.4.2. Фосфорилирование 1,2,3-триазолов

В работе Ли [90] был реализован синтез триазолил-5-фосфонатов по трехкомпонентной реакции органических азидов, алкинов и фосфитов при катализе солями меди (I) (схема 42). По предположению авторов, реакция протекает как последовательность азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения и фосфорилирования промежуточного медь(I)-содержащего интермедиата.

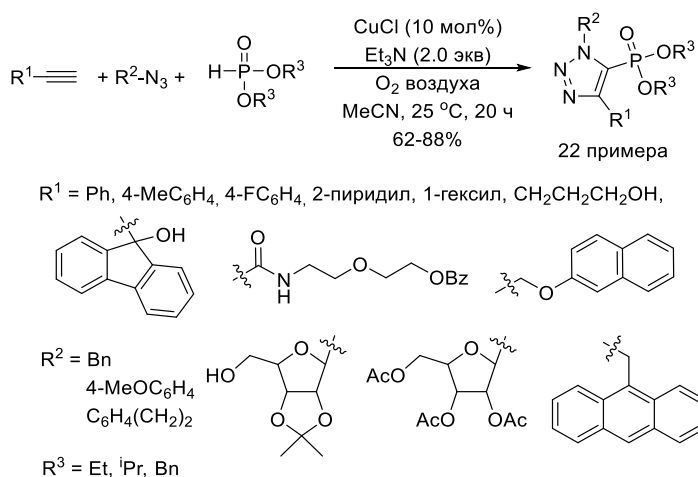


Схема 42. Взаимодействие алкинов, азидов и фосфитов

II.1.5. Изоксазолы

Фосфорилзамещенные изоксазолы представляют интерес в связи с проявляемой ими высокой биологической активностью [91, 92]. Впервые соединения такого класса были описаны в 1973 г. в работе Хепа [75]. Среди известных синтетических подходов к фосфорилированным изоксазолам можно отметить взаимодействие нитрилоксидов с С-нуклеофилами [75]; реакции [3+2]-циклоприсоединения с участием нитрилоксидов [93-96] и силилнитронатов [97]; циклизации линейных бифункциональных фосфорсодержащих предшественников с гидроксиламином [98, 99]. В последние годы получил развитие метод, основанный на формальном [3+2]-циклоприсоединении нитрилоксидов к диполярофилам, кроме того были разработаны методы синтеза фосфорилзамещенных изоксазолов на основе реакции циклизации новых линейных фосфорсодержащих предшественников, обсуждаемые ниже (схема 43).

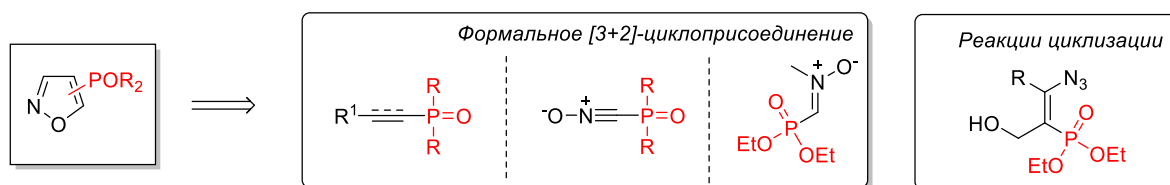


Схема 43. Подходы к получению фосфорилизоксазолов

II.1.5.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение

II.1.5.1.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение к нитрилоксидам

II.1.5.1.1.1. Синтез изоксазолов из фосфорилзамещенных нитрилоксидов

В работе Конти [100] изоксазолил-3-фосфонаты и изоксазолинил-3-фосфонаты были получены путем формального [3+2]-циклоприсоединения диэтоксифосфорилформонитрилоксида к различным алкенам и алкинам (схема 44). Синтез

нитрилоксида осуществлен в две стадии из диэтил (гидроксиметил)фосфоната через промежуточный диэтил[(гидроксиимино)метил]фосфонат. Данный процесс характеризуется высокой региоселективностью (в среднем около 99% 5-замещенного продукта), однако выходы не превышают 48%.

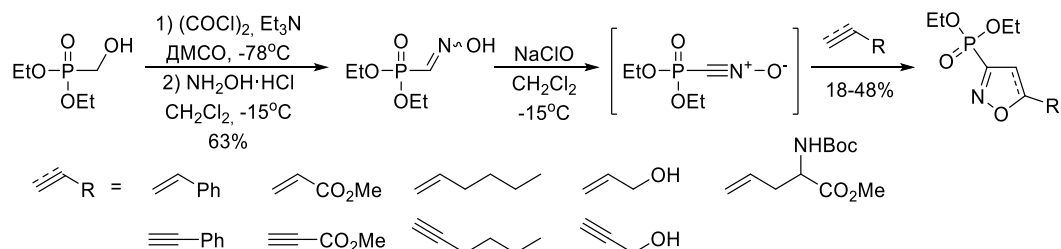


Схема 44. Формальное [3+2]-Циклоприсоединение диэтоксифосфорилформонитрил-оксида к алкенам и алкинам

В работе Шена [101] также изучено формальное [3+2]-циклоприсоединение фосфорилнитрилоксидов и алкенов. Однако авторами в качестве основного продукта были выделены аннелированные 7,7а-дигидро-6*H*-изоксазоло[2,3-*d*][1,2,4]оксадиазолы, являющиеся продуктом двух последовательных реакций циклоприсоединения (схема 45).

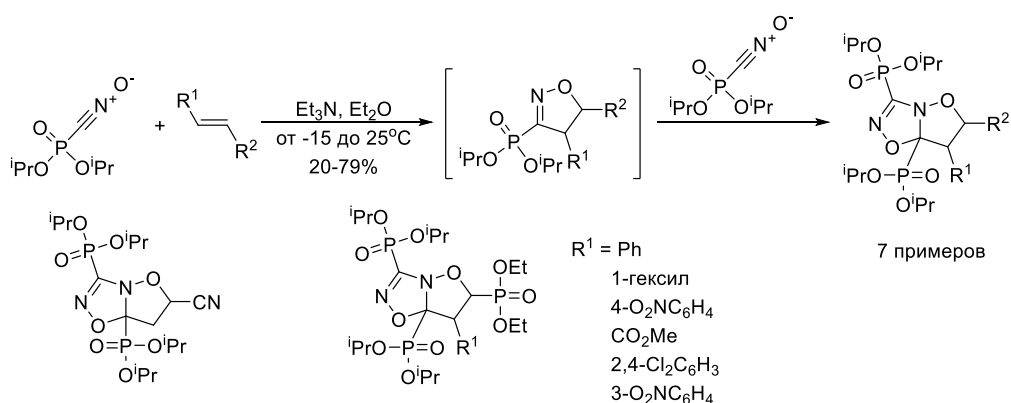


Схема 45. Двойное [3+2]-циклоприсоединение фосфорилформонитрилоксида к алкенам

II.1.5.1.1.2. Синтез изоксазолов из фосфорилзамещенных алкенов

Взаимодействие винилфосфонатов с замещенными нитрилоксидами было реализовано группой Григоренко [102]. Авторами были получены серии изоксазолил-4-фосфонатов, изоксазолил-5-фосфонатов и изоксазолинил-5-фосфонатов (схема 46). Расположение заместителей в продукте определяется используемым винилфосфонатом: реагент без дополнительных заместителей или с заместителем в положении 1 приводит к продуктам с фосфонатной группой в 5 положении, винилфосфонат с заместителем в положении 2 – к 4-фосфорилированным изоксазолам. В работе Верещагиной [103] этот же подход был использован для получения тетраметил 3-(4-фторфенил)-4,5-бис(изоксазолил)фосфоната из тетраметил ацетилендифосфоната.

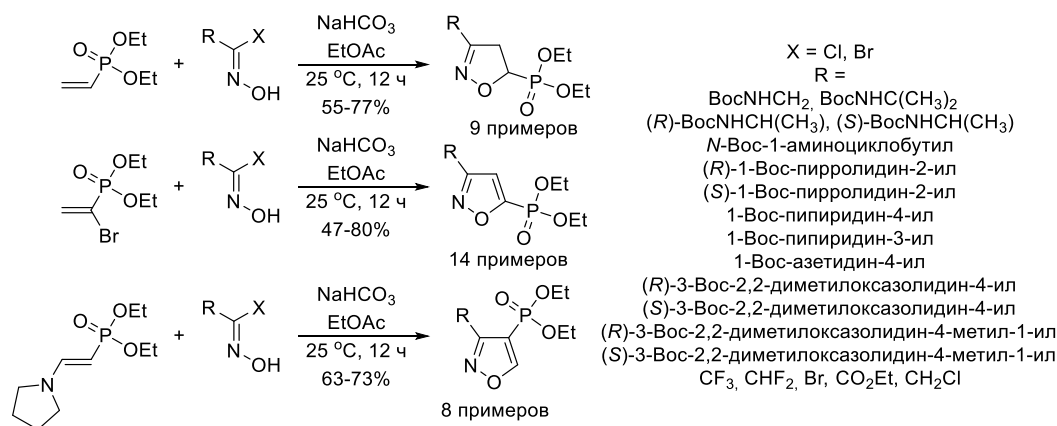


Схема 46. Формальное [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к винилфосфонатам

II.1.5.1.1.3. Синтез изоксазолов из фосфорилзамещенных ацетиленов

В работе Переса [104] в качестве подхода к изоксазолил-4-фосфонатам использовано формальное [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов к [(*N*-тозилалкил)этил]фосфонатам (схема 47). Авторами была получена серия 3-замещенных-5-аминоизоксазолил-4-фосфонатов. В данную реакцию могут вступать реагенты с различными заместителями, за исключением содержащих дополнительные двойные связи.

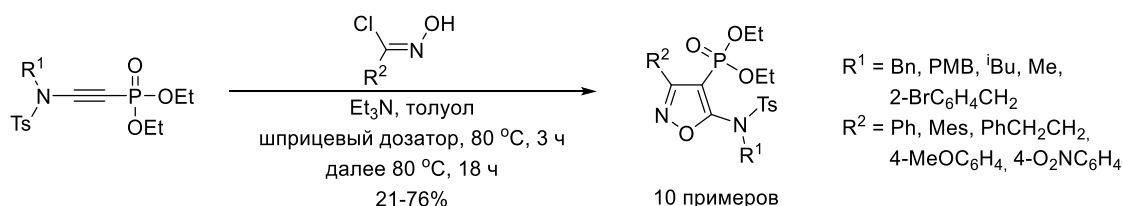
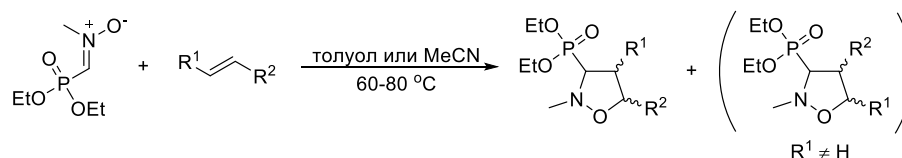


Схема 47. Формальное [3+2]-циклоприсоединение нитрилоксидов [(*N*-тозилалкил)этил]-фосфонатам

II.1.5.1.2. Формальное [3+2]-циклоприсоединение к нитронатам

В работах Пиотровской [91, 105] было осуществлено получение широкой серии изоксазолидинов по реакции [3+2]-циклоприсоединения фосфорилзамещенных нитронов к алкенам (схема 48). В качестве алкенов могут выступать стиролы, халконы и енамины. Однако данный подход имеет заметные недостатки. В случае стиролов и енаминов образуется смесь из 2 диастереомеров, а в случае халконов – смесь из 4 веществ (по 2 диастереомера для каждого из двух региоизомеров).



$R^1 = H, R^2 = Ph, 2-MeOC_6H_4, 3-MeOC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 1\text{-нафтил}, 2\text{-нафтил}, 9\text{-антраценил},$
 9-карбазол, имидазол, фталимидил, тимин, 5-Ф-урацил
 $R^1 = Ph, 4-MeOC_6H_4, 3,4,5-(MeO)_3C_6H_2, R^2 = Ph, 2,5-(HO)_2C_6H_3, 2-HOC_6H_4, 2-MeOC_6H_4, 2-HO-4-MeOC_6H_3$

Схема 48. Получение изоксазолидинов

II.1.5.2. Циклизации γ -гидроксивинилазидов

Интересный подход к получению изоксазол-4-фосфонатов, заключающийся во внутримолекулярной циклизации γ -гидроксивинилазидов, был предложен Брелем [106]. Этот подход заключается в окислительной циклизации 3-гидроксивинилазидов под действием диоксида марганца (схема 49). В предложенной схеме за счет наличия в промежуточном 3-гидроксивинилазиде дополнительной двойной связи появляется возможность введения еще одного изоксазольного фрагмента с помощью [3+2]-циклоприсоединения с участием нитрилоксидов. Интересно отметить, что, несмотря на, протекание реакции с диеном, в ней селективно участвует только одна двойная связь (не замещенная фосфонатным фрагментом).

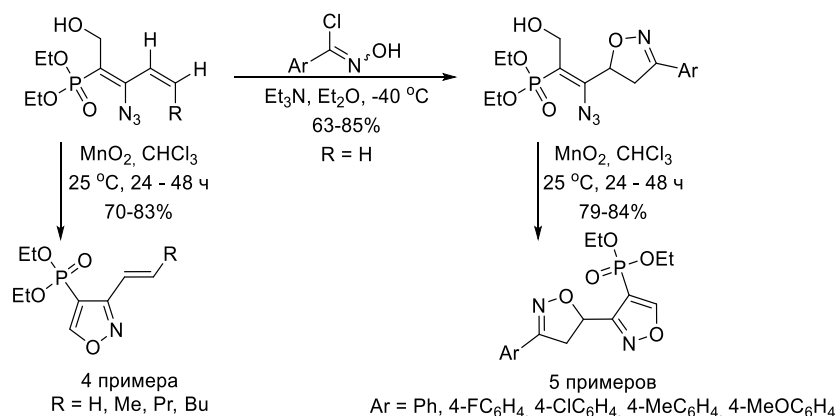


Схема 49. Окислительная циклизация 3-гидроксивинилазидов

II.1.5.3. Фосфорилирование изоксазолов

Синтез фосфорилзамещенных изоксазолов по реакции фосфорилирования на настоящий момент в литературе не описан.

II.1.6. Оксазолы

Фосфорилзамещенные оксазолы представляют интерес как ингибиторы 1,6-бисфосфатазы [107, 108]. Впервые соединения такого класса были описаны в 1973 - 1975 гг. в серии работ Драча [109-112]. Среди имеющихся синтетических подходов к фосфорилоксазолам можно отметить циклизации линейных фосфорилированных предшественников под действием различных реагентов [109-117], металл-катализируемое

взаимодействие α -дiazо- β -кетофосфонатов с нитрилами [118], реакции между фосфорилизиринами и карбоновыми кислотами [119], а также изоцианометилфосфонатами и хлорангидридами карбоновых кислот [120-123]. В последние годы эти методы получили дальнейшее развитие, а также появились подходы, основанные на прямом фосфорилировании оксазольного цикла, обсуждаемые ниже (схема 50).

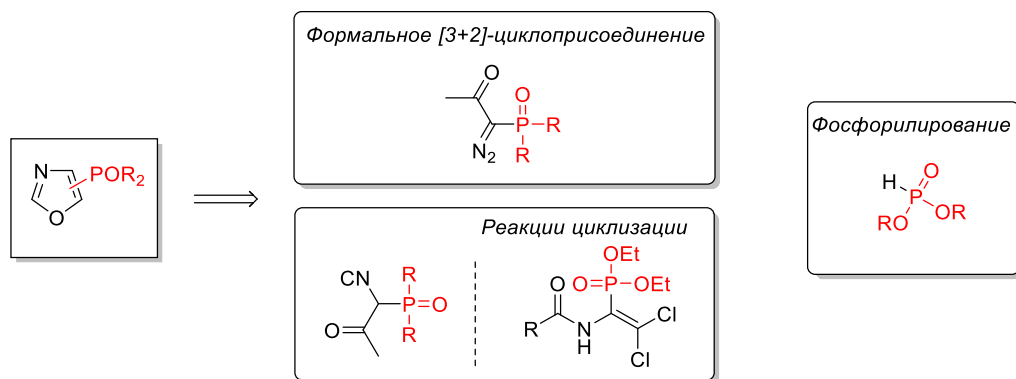


Схема 50. Подходы к получению фосфорилоксазолов

II.1.6.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение

В двух работах группы Моуди [124, 125] изучено получение фосфорилированных оксазолов из ариламинов и реагента Охира-Бестманна (или его аналогов) при катализе родием (схема 51). Направление реакции зависит от используемого катализатора: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводит к продукту замещения диазо-группы на амид, который может быть превращен в оксазолил-4-фосфонат. В случае же использования $\text{Rh}_2(\text{NHCOC}_3\text{F}_7)_4$ наблюдается образование оксазолил-5-фосфоната.

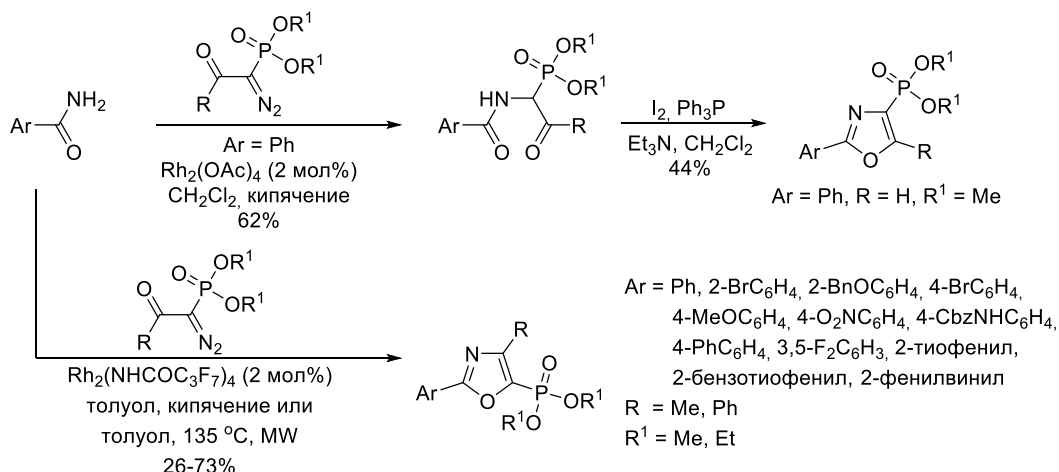


Схема 51. Взаимодействие ариламинов и реагента Охира-Бестманна при катализе [Rh]

II.1.6.2. Циклизации α -изонитрил- β -кетофосфонатов

В работе Данга [107] описана сборка 5-метилоксазол-4-фосфоната из изонитрила и ацетилхлорида (схема 52). Данная реакция включает в себя ацилирование изоцианофосфоната

по метиленовому фрагменту, енолизацию получающегося кетона и внутримолекулярную атаку атома кислорода на изоцианогруппу.

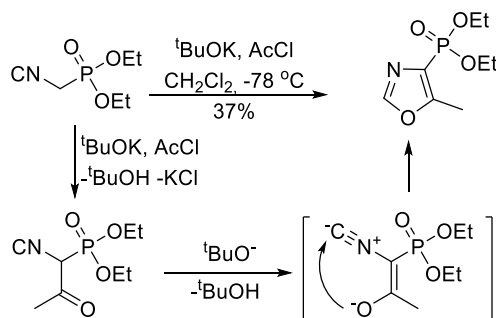


Схема 52. Сборка 5-метилоксазол-4-фосфоната из изонитрила и ацетилхлорида

II.1.6.3. Циклизации *N*-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленаминов

Синтезу фосфорилированных оксазолов была посвящена серия статей группы Бровареца [126-133]. Предложенные авторами подходы можно разделить на 2 подгруппы в зависимости от используемого фосфорилированного исходного соединения. Первый из них основан на взаимодействии *N*-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленаминов с *N*- и *S*-нуклеофилами (схема 53).

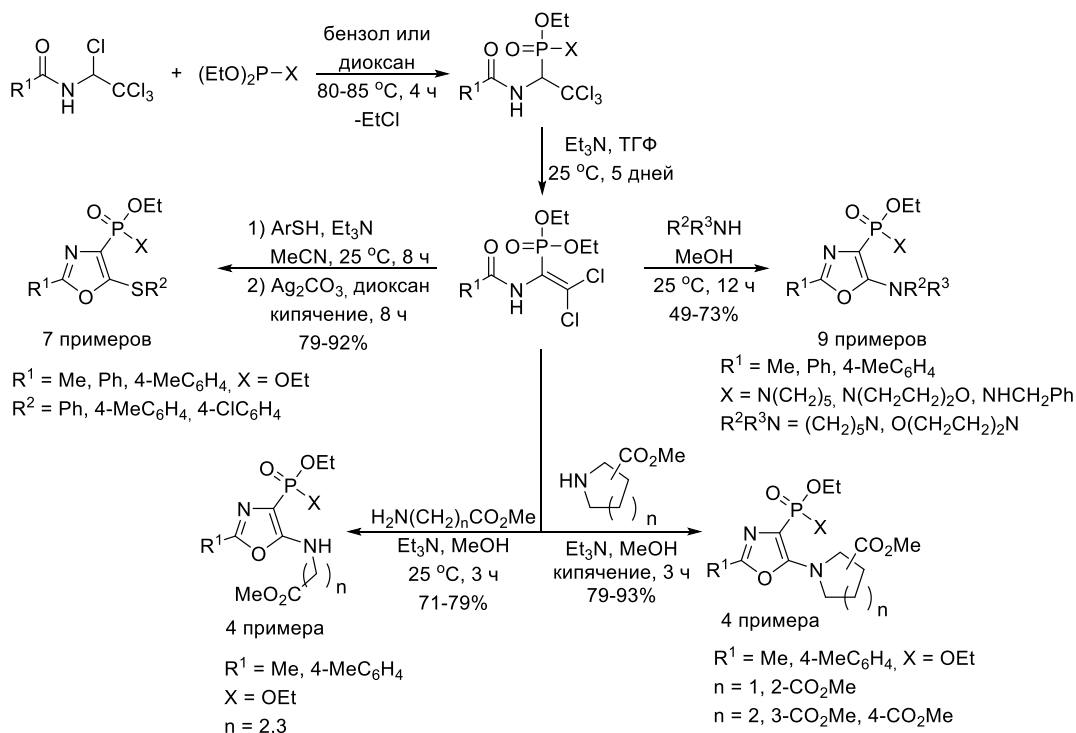


Схема 53. Взаимодействие *N*-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленаминов с нуклеофилами

N-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленамины могут быть получены по реакции Арбузова из соответствующих 1-хлорпроизводных с последующим элиминированием HCl. В качестве нуклеофилов в реакции циклизации могут быть использованы амины, эфиры аминокислот (как

линейных, так и циклических), а также тиолы (однако они требуют дополнительной активации карбонатом серебра для протекания гетероциклизации).

Второй подход исключает выделение *N*-ацил-1-фосфорил-2,2-дихлорэтиленаминов, и основан на взаимодействии *N*-ацил-1-фосфорил-2,2,2-трихлорэтиламинов с нуклеофилами в присутствии триэтиламина [126, 127, 132, 133] (схема 54). Данный подход был применен авторами для построения 4-фосфорилоксазолов с алкиламино-группой в положении 2, в том числе содержащих хиральный центр.

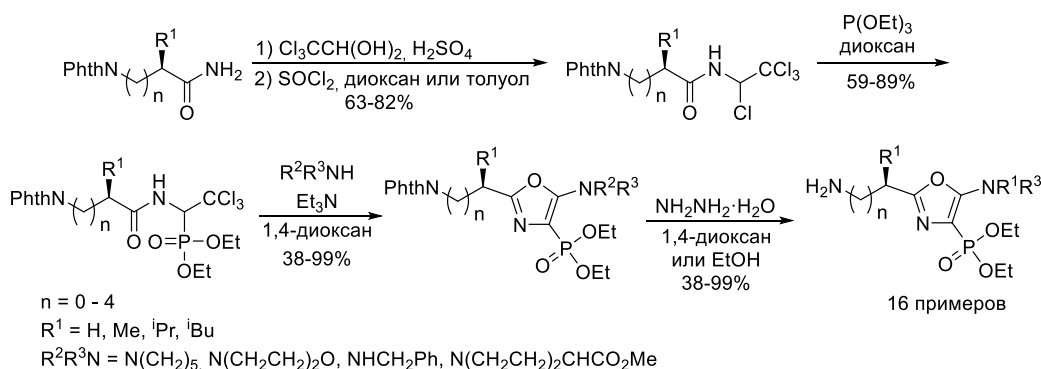


Схема 54. Взаимодействие *N*-ацил-1-фосфорил-2,2,2-трихлорэтиламинов с нуклеофилами

В частности, этот подход был использован для получения оксазолил-4-фосфоната с фрагментом *N*-метил-*D*-глюкамина в пятом положении (схема 55).

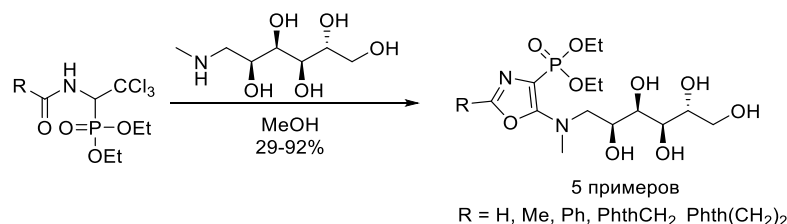


Схема 55. Получение 5-(*N*-метил-*D*-глюкамин)оксазолил-4-фосфоната

II.1.6.4. Фосфорилирование оксазолов

В работе группы Сингха [67] описано два примера прямого радикального фосфорилирования 4,5-замещенного оксазола в присутствии $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ при катализе $\text{Cu}(\text{II})$ (схема 56). Однако стоит отметить, что выходы данного превращения невысоки.

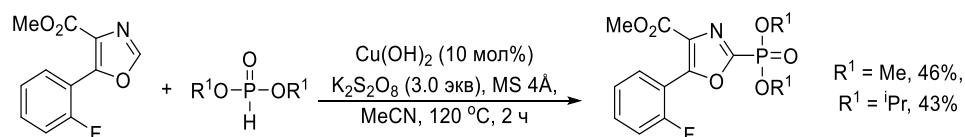


Схема 56. Прямое фосфорилирование производного оксазола

Примечательно, что фосфорилирование оксазольного цикла по 4-и 5-му положением к настоящему моменту в литературе не описано.

II.1.7. Тиазолы

Впервые синтез фосфорилзамещенных тиазолов был описан в работе Доусона и Бюргера [134]. Среди известных синтетических подходов можно отметить взаимодействие α -бром- β -кетофосфонатов с тиамидами [134, 135], циклизации линейных фосфорилированных предшественников под действием различных реагентов [136, 137], реакцию между изоцианометилфосфонатами и сероуглеродом [121], алленилизотиоцианатом и фосфитами [138], взаимодействие металлизированных тиазолов с соединениями с фрагментом P-Cl [139, 140], электрофильное фосфорилирование тиазолов [141, 142]. Работы последнего десятилетия были сфокусированы на разработке методов прямого фосфорилирования тиазольного ядра, и лишь одна работа была посвящена использованию реагента Охира-Бестманна в синтезе тиазолфосфонатов (схема 57).

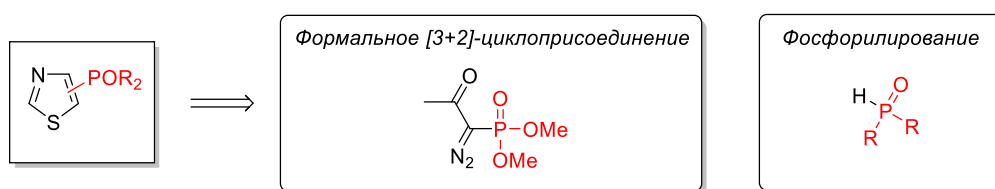


Схема 57. Подходы к получению фосфорилтиазолов

II.1.7.1. Формальное [3+2]-циклоприсоединение

В работе группы Моуди [125] была показана возможность взаимодействия между реагентом Охира-Бестманна и тиамидами в присутствии $\text{Rh}_2(\text{NHCOC}_3\text{F}_7)_4$, приводящего к тиазолил-5-фосфонатам (схема 58). Однако авторами отмечается, что этот процесс приводит к низким выходам целевых продуктов.

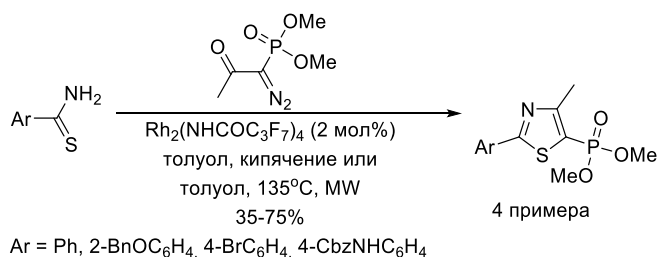


Схема 58. Взаимодействие между реагентом Охира-Бестманна и тиамидами в присутствии $\text{Rh}_2(\text{NHCOC}_3\text{F}_7)_4$

II.1.7.2. Фосфорилирование тиазолов

К настоящему моменту в литературе описано фосфорилирование тиазолов только по положению 2.

II.1.7.2.1. Радикальное фосфорилирование тиазолов

В работе Лина [143] был осуществлен синтез 2-фосфорилтиазолов. Они были получены реакцией окислительного сочетания тиазолов с фосфиноксидами под действием $K_2S_2O_8$ (схема 59).



Схема 59. Радикальное фосфорилирование тиазолов

Группой Ванга [144] был разработан метод проведения радикального фосфорилирования тиазолов с помощью вторичных фосфиноксидов под действием $Mn(OAc)_3$ (схема 60). Данный процесс применим как для тиазолов с донорными, так и с акцепторными заместителями. Интересной особенностью этого подхода является то, что реакция проводится в шаровой мельнице без использования растворителей.

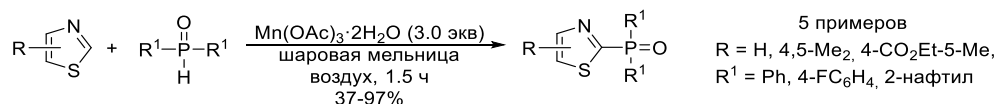


Схема 60. Радикальное фосфорилирование тиазолов в присутствии $Mn(OAc)_3$

Другой вариант металл-опосредованного окислительного фосфорилирования тиазолов представляет собой их взаимодействие с диарилфосфиноксидами в присутствии $AgNO_3$ (схема 61) [145].

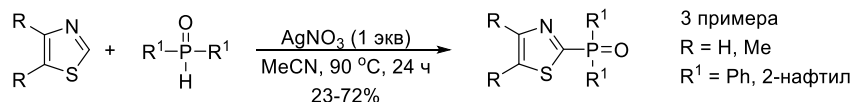


Схема 61. Окислительное фосфорилирование тиазолов в присутствии $AgNO_3$

Группой Ву [146] был предложен метод проведения окислительного сочетания тиазолов и вторичных фосфиноксидов, проводимый в условиях без растворителя. В качестве окислителя в данной работе был использован кислород (схема 62).

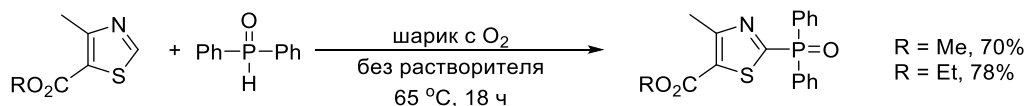


Схема 62. Радикальное фосфорилирование тиазолов в присутствии O_2

Предполагается, что данная реакция протекает по радикальному механизму (схема 63). Первоначально фосфиноксид окисляется кислородом до гидропероксида, который гомолитически распадается на фосфорильный и гидропероксид-радикалы. Гидропероксид-радикал далее отщепляет протон от тиазола, получившийся гетероарильный радикал рекомбинирует с фосфорильным с образованием продукта.

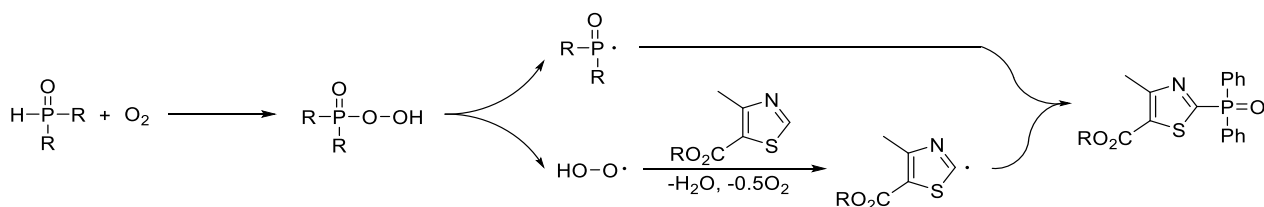


Схема 63. Предполагаемый механизм сочетания тиазолов с фосфиноксидами в присутствии O_2

Еще один подход, разработанный группой Ву [147], представляет собой взаимодействие тиазолов, содержащих электроноакцепторные заместители, с диарилфосфиноксидами в условиях фотокатализа (схема 64). В качестве фотокатализатора используется эозин В при активации видимым светом белой светодиодной лампы. Интересно отметить, что поскольку в реакционной смеси отсутствует окислитель, наблюдается выделение водорода.

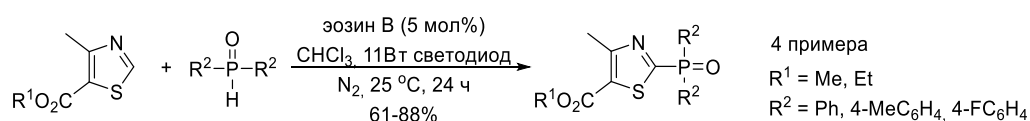


Схема 64. Фотокаталитический синтез 2-диарилфосфорилтиазолов

II.2. Шестичленные *N*-гетероциклы

В данном разделе будут рассмотрены синтетические подходы к наиболее распространенным фосфорилзамещенным шестичленным ароматическим *N*-гетероциклам, таким как пиридины, пиридазины, пиримидины, пиазины (рисунок 2).

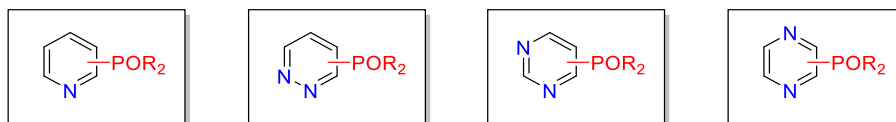


Рисунок 2. Фосфорилзамещенные шестичленные ароматические *N*-гетероциклы

II.2.1. Пиридины

Впервые фосфорилзамещенный пиридин был получен в 1936 году в группе Плажека путем взаимодействия 2-диметиламинопиридина с PCl_3 и последующим окислением [148]. В дальнейшем соединения этого класса были получены путем взаимодействия металлизированных пиридинов с соединениями со связью *P*-галоген [149-151], пиридиндиазолий тетрафторбората с PCl_3 [152], *N*-алкоксипиридинов с диэтилфосфитом натрия и фосфинами [153-157], *N*-пиридилпиридинов с фосфористой кислотой [158], реакцией Арбузова [159, 160], катализируемого Pd(II) фосфорилирования галогенпиридинов [161-163], циклизации фосфорилированных 3-азатриенов [164], реакции Дильса-Альдера с участием 3-фосфорил-1-азадиенов [165]. В данном разделе литературного обзора будут рассмотрены последние

опубликованные примеры синтеза фосфорилированных пиридинов, включающие реакции внутримолекулярных циклизаций, формального [2+2+2]-циклоприсоединения, внедрения карбеноидов, а также окислительного фосфорилирования (схема 65).

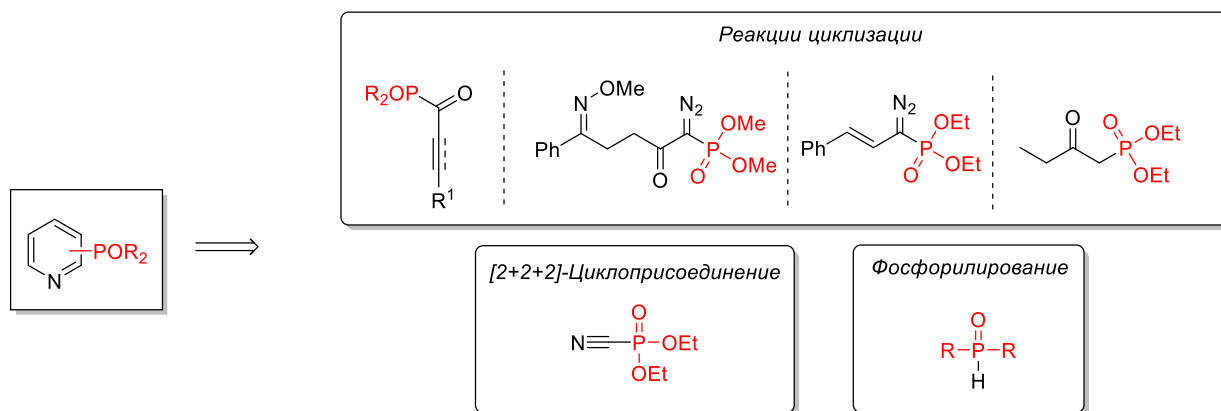


Схема 65. Подходы к получению фосфорилпиридинов

II.2.1.1. Циклизации на основе реакции Михаэля

В трех работах Аллаиса [166-168] синтез пиридин-2-фосфонатов был осуществлен по реакции между β-кетозфирами или β-кетоидами, фосфорсодержащими акцепторами Михаэля и ацетатом аммония в присутствии молекулярных сит, активированного угля и кислорода (схема 66). По предположению авторов, процесс протекает как последовательность присоединения по Михаэлю, аминирования, и окислительной ароматизации.

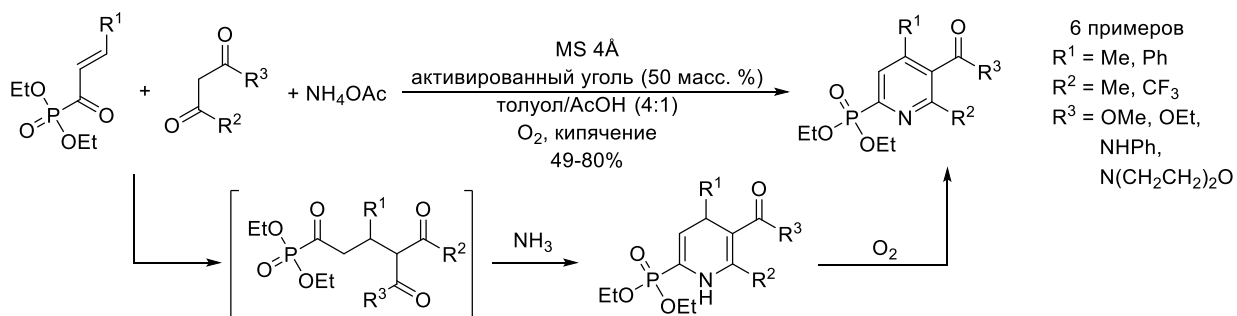


Схема 66. Получение пиридин-2-фосфонатов

В работе Ханашалшахаби [169] для получения пиридин-3-фосфонатов было использовано трехкомпонентное сочетание диэтил (2-оксобутил)фосфоната с основаниями Манниха и ацетатом аммония в присутствии катализатора К-10 (схема 67).

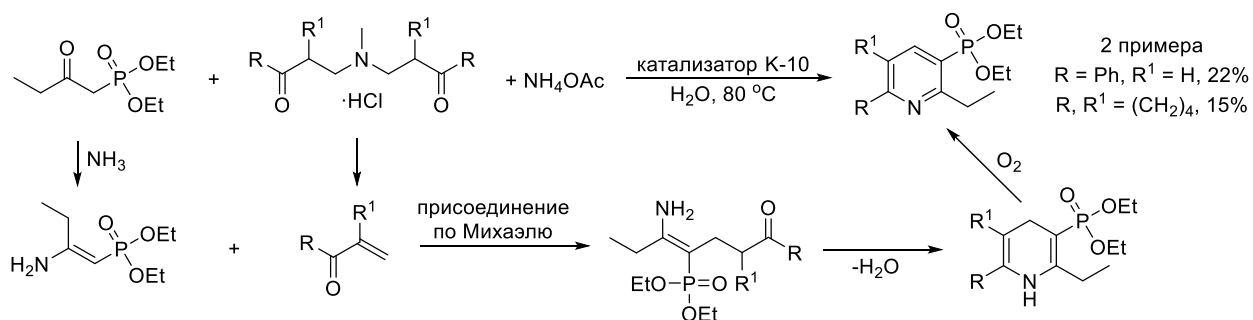


Схема 67. Взаимодействие диэтил (2-оксобутил)фосфоната и оснований Манниха

По мнению авторов, в ходе реакции β -кетофосфонат вступает в реакцию с аммиаком, образуя енамин, в то же время основание Манниха претерпевает термоллиз с образованием α,β -непредельного карбонильного соединения. Эти два интермедиата вступают в присоединение по Михаэлю, полученный кетоамин внутримолекулярно циклизуется в дигидропиридин, который далее окисляется кислородом воздуха в конечный продукт.

Еще один похожий подход на основе енамина и диэтил(2-амино-2-тиоксоэтил)фосфоната был описан авторами работы [170] для получения единичного примера пиридин-3-фосфоната (схема 68). По-видимому, реакция протекает через первоначальное присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной циклизацией.

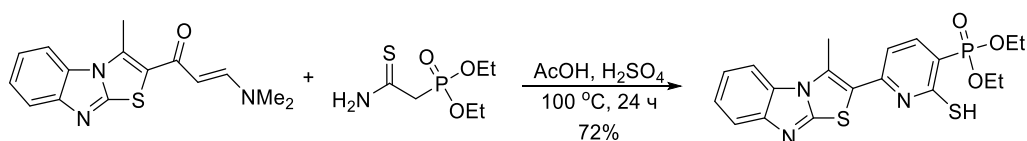


Схема 68. Взаимодействие диэтил(2-амино-2-тиоксоэтил)фосфоната с акцептором Михаэля

В работе Лиао [51] описан единичный пример взаимодействия диэтил(3-фенил-3-оксопропин-1-ил)фосфоната с метил 3-аминокротонатом, приводящий к пиридин-4-фосфонату (схема 69). Хотя авторами не было высказано гипотезы о механизме данного превращения, по аналогии с предыдущими работами можно предположить последовательность из присоединения по Михаэлю и внутримолекулярной циклизации.

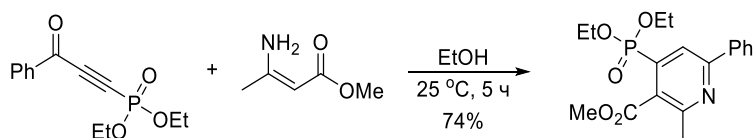


Схема 69. Взаимодействие диэтил(3-фенил-3-оксопропин-1-ил)фосфоната с метил 3-аминокротонатом

II.2.1.2. Реакции с участием карбеноидов

В работе группы Парка [171] описана внутримолекулярная циклизация в пиридины δ -диазаоксимов при катализе Rh(II) и показана общность этого метода для получения пиридин-2-фосфоната (схема 70).

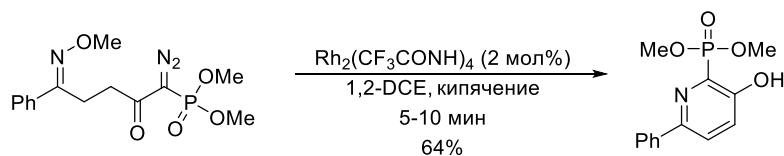


Схема 70. Циклизация эфиров δ -диазаоксимов при катализе солями Rh(II)

По предположению авторов, механизм реакции включает взаимодействие диазогруппы с Rh(II) с образованием родиевого карбеноида с последующим внедрением последнего по связи N-O (схема 71).

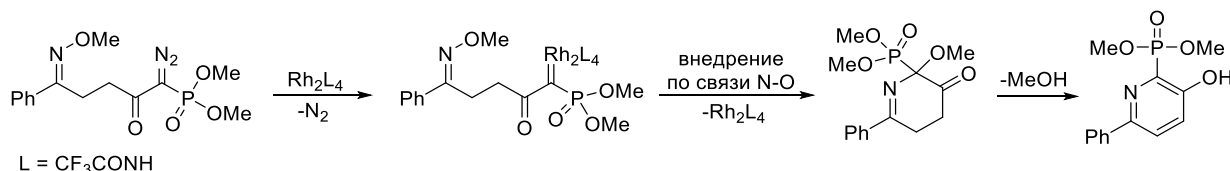


Схема 71. Предполагаемый механизм циклизации δ -диазаоксимов при катализе солями Rh(II)

В другой работе группы Парка [172] для синтеза единичного примера пиридин-2-фосфоната использовано взаимодействие фосфорилированного карбеноида, генерируемого *in situ* из диэтил(3-фенил-1-диазопроп-2-ен-1-ил)фосфоната с 2*H*-азирином (схема 72).

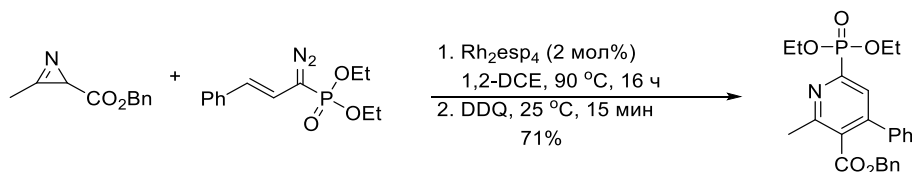


Схема 72. Взаимодействие фосфорилированного карбеноида с 2*H*-азирином

Предполагаемый механизм данного превращения включает взаимодействие β,γ -непредельного диазосоединения с Rh₂esp₄, сопровождающееся потерей молекулы азота и приводящее к карбеноиду. Последний, в свою очередь, присоединяется к 2*H*-азирину, получившийся интермедиат претерпевает раскрытие трехчленного цикла и элиминирование Rh₂esp₄, что приводит к 3-азагексатриену, который далее циклизуется в пиридин (схема 73).

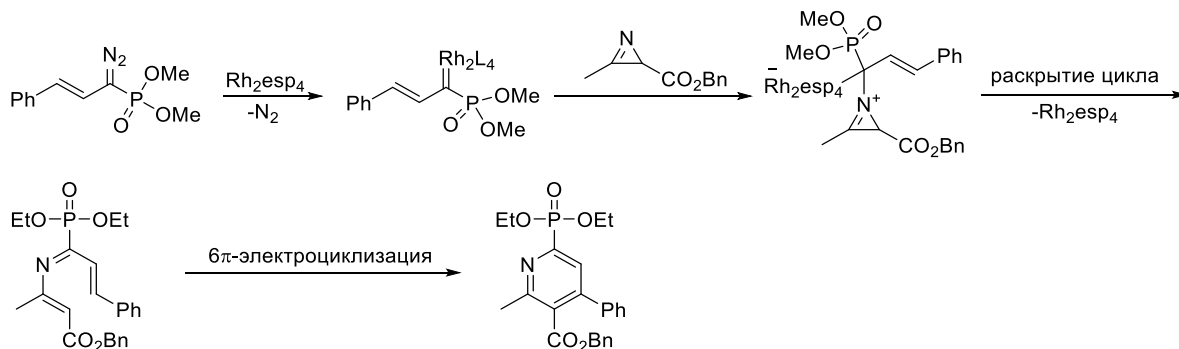


Схема 73. Предполагаемый механизм взаимодействия фосфорилированного карбеноида с 2*H*-азирином

II.2.1.3. Формальное [2+2+2]-циклоприсоединение

В двух работах группы Танака [173, 174] получение аннелированных пиридин-2-фосфонатов было осуществлено по реакции формального [2+2+2]-циклоприсоединения между 1,6- и 1,7-диинами и диэтил фосфороцианидатом при катализе солями Rh(I) (схема 74).

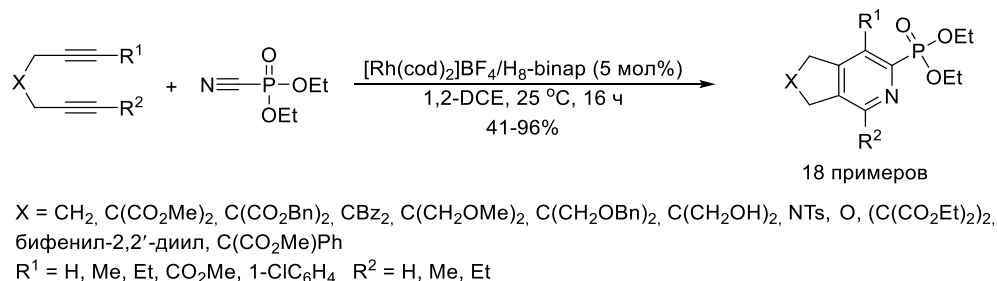


Схема 74. Формальное [2+2+2]-циклоприсоединение между 1,6- и 1,7-диинами и диэтил фосфороцианидатом

Авторами предполагается два возможных пути протекания предложенной циклизации (схема 75) – через образование родийциклопентадиена **A** или азародийциклопентадиена **B**. Дальнейшее расширение цикла и элиминирование Rh(I)⁺ приводит к продукту. На основании результатов энантиоселективного варианта реакции авторы склоняются к интермедиату **B** как основному пути протекания процесса.

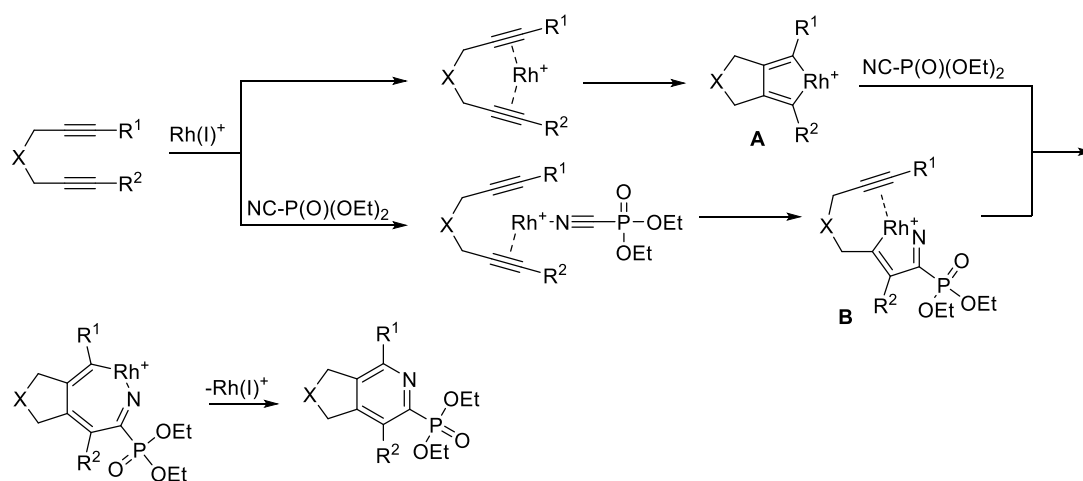


Схема 75. Предполагаемый механизм реакции формального [2+2+2]-циклоприсоединения

II.2.1.3. Фосфорилирование пиридина

II.2.1.3.1. Радикулярное фосфорилирование пиридина

Группой Хуана был разработан метод получения пиридинил-2-фосфонатов, основанный на реакции пиридинов и диалкилфосфитов в при катализе Ag(I) и использовании персульфата калия в качестве окислителя (схема 76) [175]. Необычным в данной реакции является последующая обработка реакционной смеси тиосульфатом натрия, которая позволяет

значительно повысить выход продукта за счет восстановления побочно образующегося пиридин-*N*-оксида.

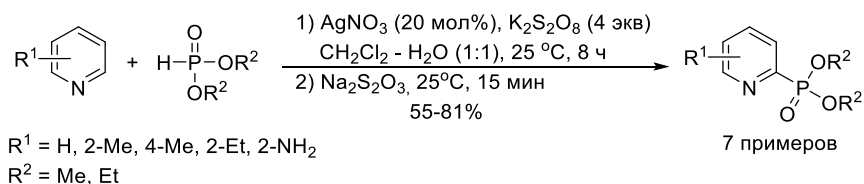


Схема 76. Окислительное сочетание пиридинов и диалкилфосфитов в присутствии Ag(I)

Данное превращение, по мнению авторов, является радикальным, и стартует с окисления Ag(I) до Ag(II) персульфатом. Ag(II), в свою очередь, окисляет диалкилфосфит до катион-радикала, который присоединяется по 2-ому положению пиридинового цикла. Дальнейшее элиминирование двух протонов и окисление приводит к продукту (схема 77).

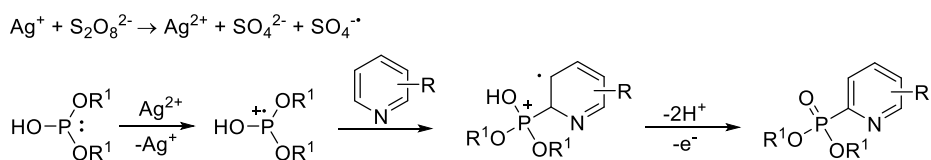


Схема 77. Предполагаемый механизм окислительного фосфорилирования пиридина

Другой пример радикального фотокатализируемого получения пиридин-3 и пиридин-4-фосфонатов описан в работе Ку [176]. В качестве субстратов в этом превращении выступают пиридиназасульфоны (схема 78).

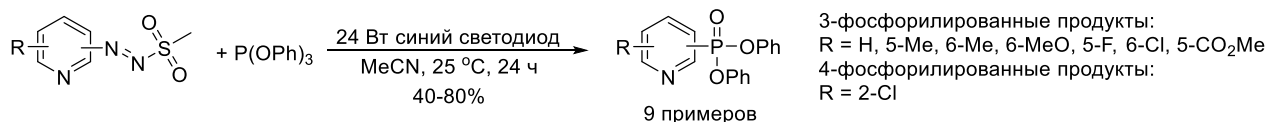


Схема 78. Синтез пиридин-3 и пиридин-4-фосфонатов из пиридиназасульфонон

Предполагаемый механизм данного превращения (схема 79) включает возбуждение молекулы арилазасульфона под действием света и ее распад на арильный и сульфонильный радикалы с экструзией молекулы азота. Далее арильный радикал вступает во взаимодействие с трифенилфосфитом, получившийся фосфор-центрированный радикал окисляется сульфонильным с выбросом фенола, что приводит к образованию продукта.

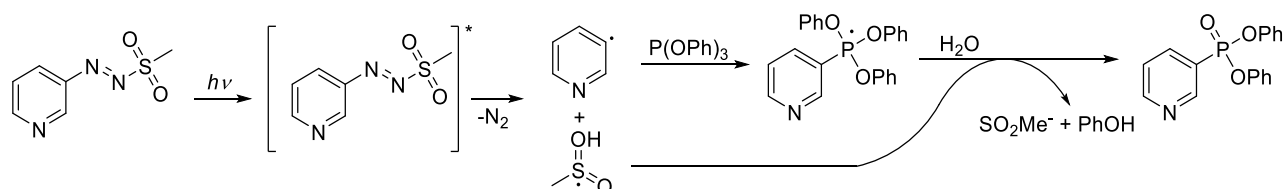


Схема 79. Предполагаемый механизм реакции получения хинолин-3-фосфоната из хинолиназасульфона

В работе Юаня [177] описано получение 2- и 3-фосфорилпиридинов из 2- и 3-галогенпиридинов путем фотокаталитического фосфорилирования вторичными фосфиноксидами в присутствии ^tBuOK (схема 80).

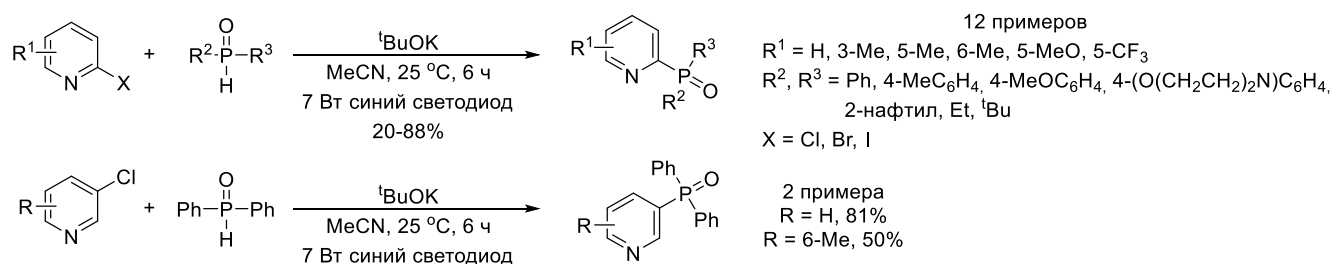


Схема 80. Фотокатализируемое фосфорилирование галогенпиридинов

Предполагаемый авторами механизм реакции (схема 81) включает образование комплекса галогенпиридина с трет-бутилатом калия, поглощение им кванта света, переход в возбужденное состояние и перенос электрона с трет-бутилата на пиридиновый цикл с образованием трет-бутоксильного радикала и анион-радикала галогенпиридина. Последний далее элиминирует галогенид с образованием арильного радикала. В то же время трет-бутоксильный радикал отщепляет протон от вторичного фосфина с образованием фосфорил-радикала. На конечной стадии этот радикал рекомбинирует с арильным с образованием конечного продукта.

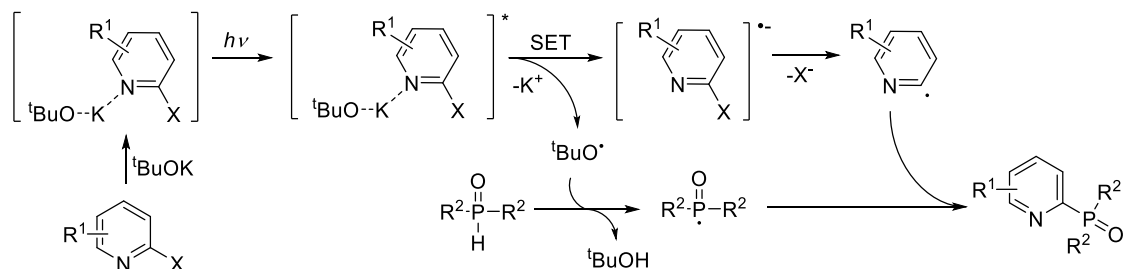


Схема 81. Предполагаемый механизм фотокатализируемого фосфорилирования пиридинов в присутствии ^tBuOK

В работе Кима для получения 4-фосфорилпиридинов было использовано радикальное сочетание *N*-этоксипиридиновых солей с вторичными фосфиноксидами в фотокаталитических условиях (схема 82) [178]. В качестве фотокатализатора был применен 3-дифенилфосфорил-6-метокси-1-метил-(1*H*)-хинолинон-2 при облучении синим светодиодом, в качестве окислителя – персульфат калия.

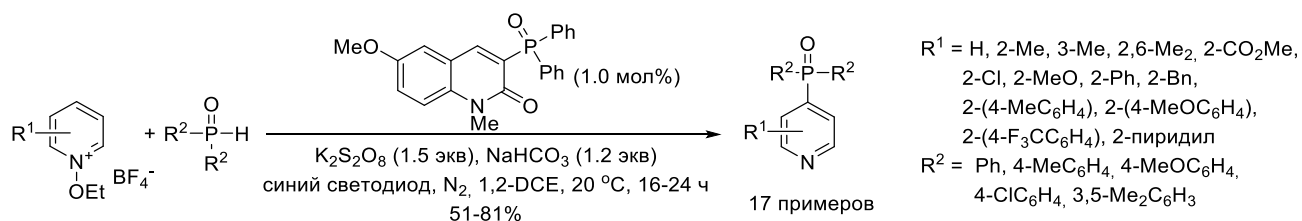


Схема 82. Фотокатализируемая реакция *N*-этоксипиридиниевых солей с фосфиноксидами

Предполагаемый механизм данной реакции (схема 83) включает одноэлектронный перенос с фотокатализатора на *N*-этоксипиридиний и дальнейший распад радикала с выбросом пиридина. Оставшийся этоксильный радикал осуществляет отрыв протона от фосфина, получившийся фосфинильный радикал присоединяется к *N*-этоксипиридиныю. Дальнейшее депротонирование и отщепление нового этоксильного радикала приводит к продукту.

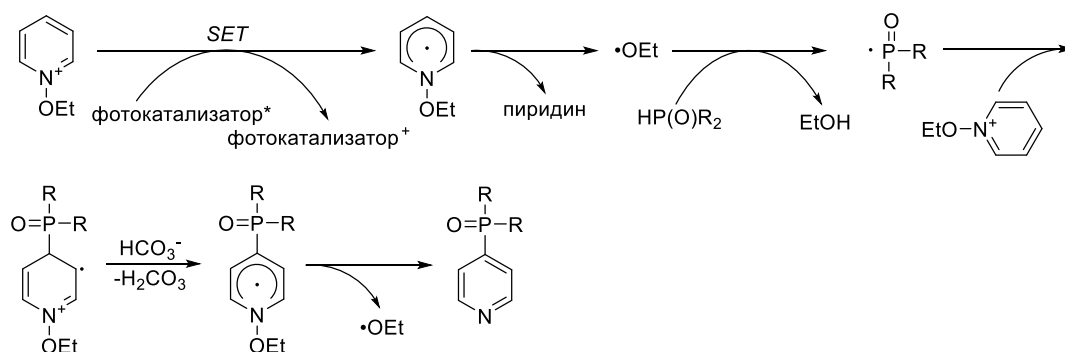


Схема 83. Предполагаемый механизм фотокатализируемой реакции *N*-этоксипиридиниевых солей с фосфиноксидами

II.2.1.3.2. Нуклеофильное фосфорилирование пиридина

В работе Ванга [179] описано 2 примера получения пиридин-2-фосфонатов из пиридин-*N*-оксидов под действием диметилфосфита (схема 84). Реакция протекает как нуклеофильное присоединение фосфита к пиридин-*N*-оксиду с последующим элиминированием воды.

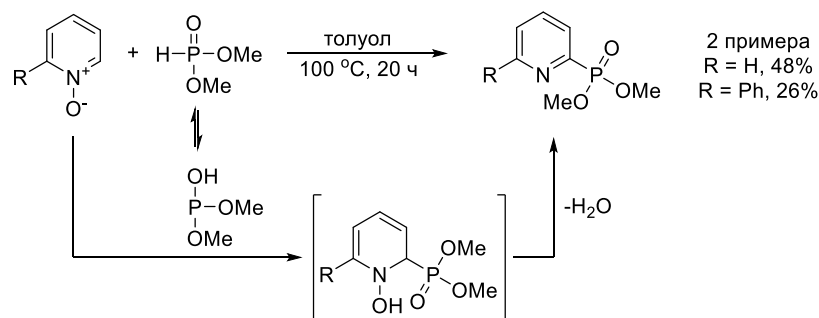


Схема 84. Взаимодействие пиридин-*N*-оксидов с диметилфосфитом

В статье Ли [180] получение диэтилпиридин-2-фосфонатов было осуществлено путем взаимодействия пиридин-*N*-оксидов с триэтилфосфитом в присутствии этилхлорформиата (схема 85). Реакция сопровождается потерей *N*-оксидного фрагмента.

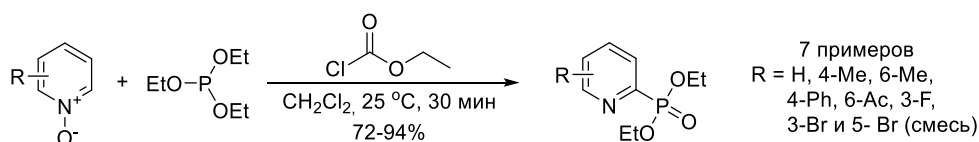


Схема 85. Реакция пиридин-*N*-оксидов с триэтилфосфитом

Данная реакция предположительно начинается с активации пиридин-*N*-оксида этилхлорформиатом (схема 86), далее следует присоединение триэтилфосфита. В полученном интермедиате происходит нуклеофильная атака хлорид-аниона на этильный фрагмент, после чего дигидропиридин элиминирует этилкарбонат с образованием продукта.

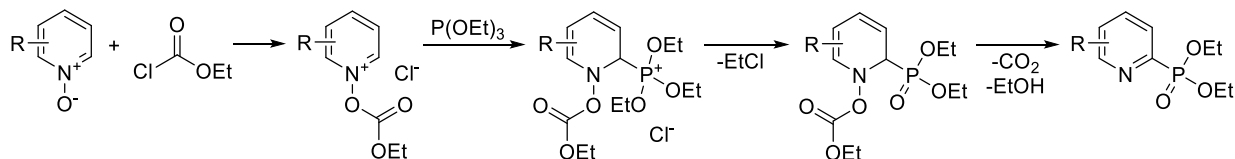


Схема 86. Предполагаемый механизм взаимодействия пиридин-*N*-оксидов с триэтилфосфитом в присутствии этилхлорформиата

В работе Ока [181] серия 2-фосфорилпиридинов была получена из *N*-метоксипиридиний тозилатов при действии вторичных фосфинов (схема 87). Предположительно, реакция идет по механизму S_NAr .

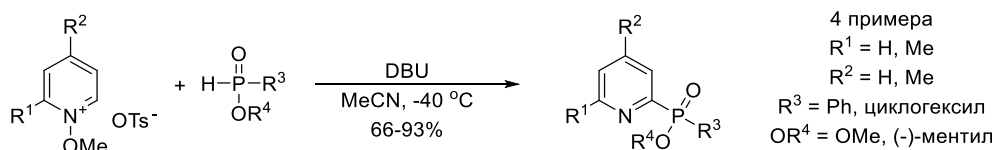


Схема 87. Реакция между *N*-метоксипиридиний тозилатами и вторичными фосфинами

В работе Трофимова [182] было реализовано сочетание пиридинов с вторичными фосфиноксидами в присутствии ацетиленов (схема 88). Данный процесс приводит к 4-фосфорилпиридинам, при этом ацетилен выступает в роли окислителя и превращается в соответствующий алкен.

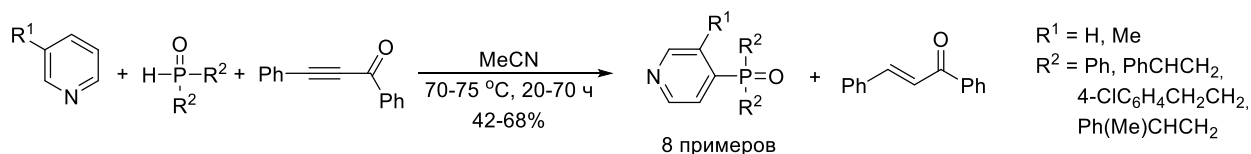


Схема 88. Сочетание пиридинов с вторичными фосфиноксидами в присутствии ацетиленов

Предложенный авторами механизм данного превращения (схема 89) включает присоединение по Михаэлю пиридина к ацетилену и депротонирование полученным винильным анионом фосфина. Далее анион фосфина присоединяется по 4-му положению активированного пиридинового кольца, полученный дигидропиридин изомеризуется и претерпевает элиминирование алкена с образованием продукта.

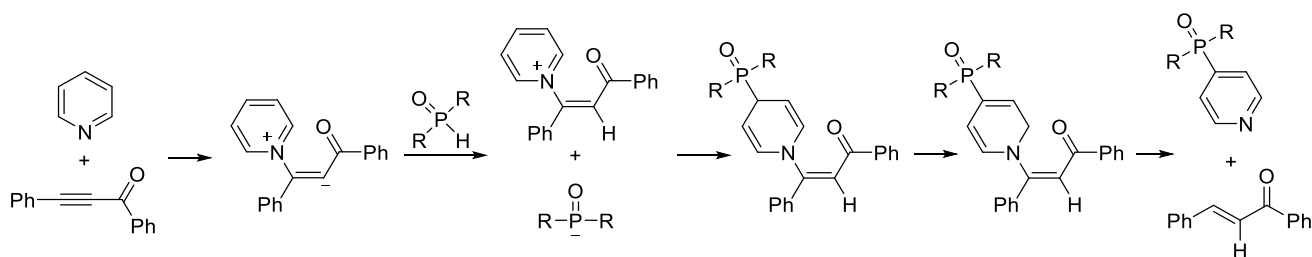


Схема 89. Предполагаемый механизм сочетания пиридинов с вторичными фосфиноксидами в присутствии ацетиленов

II.2.1.3.3. Катализируемое переходными металлами фосфорилирование пиридина

В работе группы Ямагучи [183] реализовано кросс-сочетание фениловых эфиров пиридинкарбоновых кислот со вторичными фосфиноксидами и фосфитами, сопровождающееся декарбонилированием (схема 90). Реакция катализируется ацетатом никеля и требует очень высоких температур (150 – 170 °C). Подход применим для получения 3- и 4-фосфорилпиридинов, положение фосфорильного заместителя в продукте определяется положением карбонильной группы в исходном соединении.

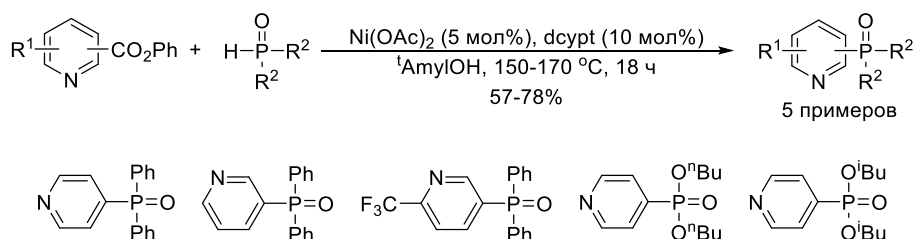


Схема 90. Кросс-сочетание эфиров арилкарбоновых кислот с фосфиноксидами

По предположению авторов, данное превращение начинается с окислительного внедрения Ni(0) по связи C-O. Затем происходит обмен лиганда с фенолята на фосфин, а дальнейшее декарбонилирование и восстановительное элиминирование приводят к продукту (схема 91).

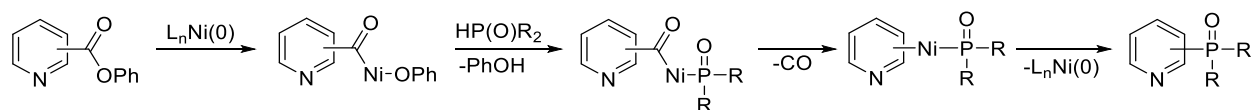


Схема 91. Предполагаемый механизм кросс-сочетания эфиров арилкарбоновых кислот со вторичными фосфиноксидами и фосфитами

В работе Борисовой [184] для синтеза бис(фосфорил)пиридинов и 2,2'-бипиридинов использовано катализируемое ацетатом палладия сочетание хлорпиридинов и вторичных фосфиноксидов (схема 92).

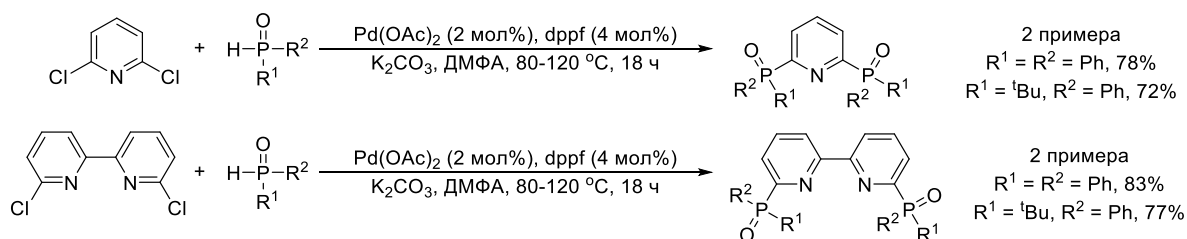


Схема 92. Кросс-сочетание хлорпиридинов с фосфиноксидами

Катализируемое палладием сочетание пиридинбромидов и диэтилфосфита также позволяет получать пиридин-2- и 4-фосфонаты [185] (схема 93). В качестве катализатора был использован Pd_2dba_3 .

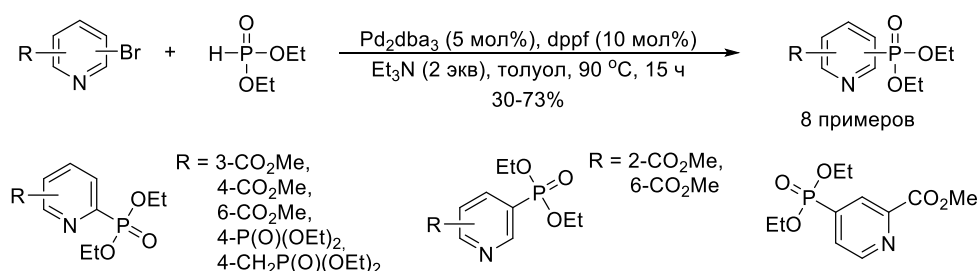


Схема 93. Катализируемое Pd_2dba_3 сочетание пиридинилбромидов и диэтилфосфита

В работе Адама [186] катализируемое палладием сочетание 3-бромпиридинов и триэтилфосфита было применено для получения пиридин-3-фосфонатов (схема 94). Интересно отметить, что авторы проводили реакцию без растворителя при кратковременном нагреве до 160-180 °C.

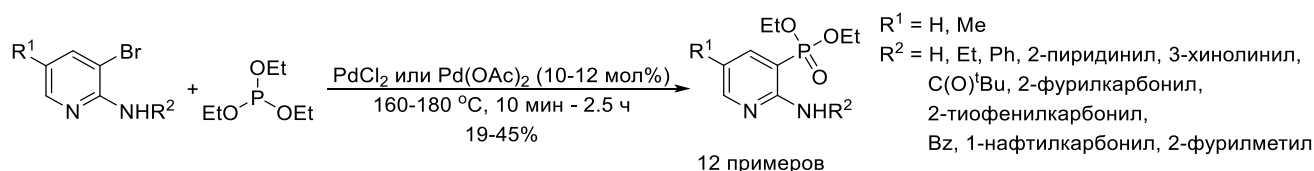


Схема 94. Катализируемое солями Pd(II) сочетание 3-бромпиридинов и триэтилфосфита

В работе группы Цзоу и Ву [187] для создания связи C-P было использовано кросс-сочетание пиридинбороновых кислот с диалкилфосфитами в условиях катализа PdCl_2 (схема 95). Реакция требует присутствия Ag_2O в качестве окислителя. Метод подходит для получения пиридин-3- и пиридин-4-фосфонатов.

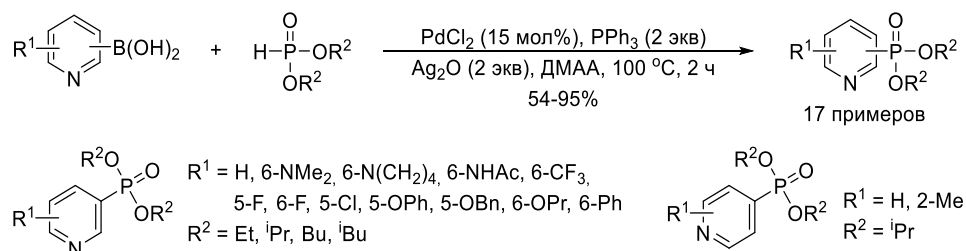


Схема 95. Кросс-сочетание пиридинкарбоновых кислот с диалкилфосфитами

Вариант прямого замещения ОН-группы в гидроксипиридинах на дифенилфосфорильный фрагмент был предложен в работе Чжао [188]. Для активации С-О связи был использован гексафторфосфонат трис(пирролидинил)метилфосфония. Активированный комплекс гидроксипиридина с данной солью при катализе солями Ni(II) взаимодействует с дифенилфосфиноксидом с образованием фосфорилпиридина (схема 96).

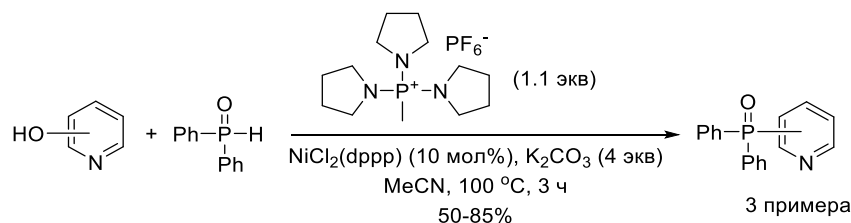


Схема 96. Замещение ОН-группы в гидроксипиридинах на дифенилфосфорильный фрагмент

В работе Хана [189] был разработан метод получения хиральных пиридин-содержащих третичных фосфиноксидов (схема 97). Он основан на использовании вспомогательных хиральных реагентов – *N*-тозил-(1*R*,2*S*)-норэфедрина и *N*-тозил-(1*S*,2*R*)-аминоинданола. Взаимодействие любого из них с PCl_3 при пониженной температуре с последующей обработкой реактивом Гриньяра приводит к хиральным фосфиноксидам. Обработка последних трет-бутиллитием приводит к вторичным трет-бутил-содержащим фосфиноксидам (хиральный катализатор при этом регенирируется), катализируемое палладием сочетание которых с 2-бромпиридином позволяет получить хиральные третичные пиридин-содержащие фосфиноксиды.

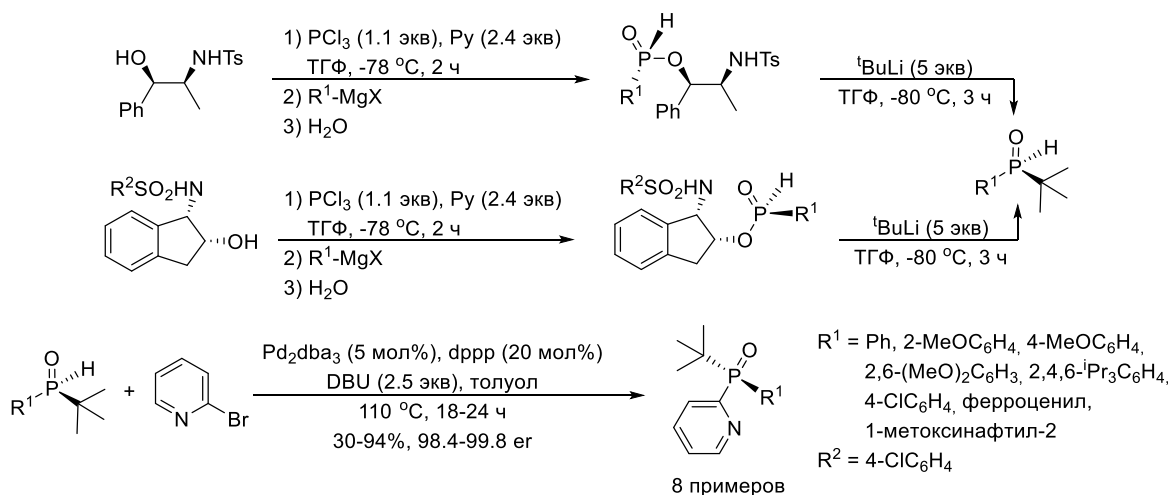


Схема 97. Синтез хиральных третичных пиридин-содержащих фосфиноксидов

Группой Зантризоса [190] этот подход был далее развит с использованием другого вспомогательного хирального реагента – (*R*)-*N*-(1-(5-хлоро-2-гидроксифенил)этил)-4-метилбензолсульфоамида (схема 98). Его взаимодействие с трет-бутилфосфохлоридом и последующий гидролиз приводят к хиральному интермедиату, который последовательной

обработкой реактивом Гриньяра и фторареном может быть превращен в хиральный фосфиноксид.

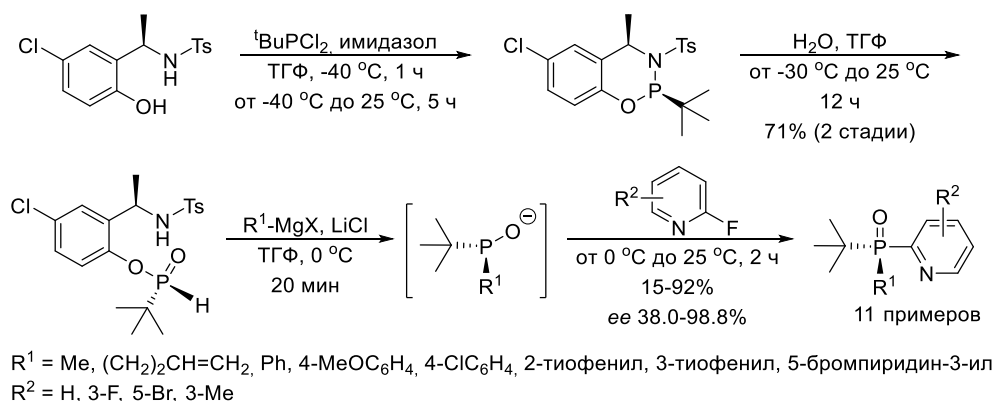


Схема 98. Асимметрический синтез третичных пиридин-содержащих фосфиноксидов

II.2.2. Пиридазины

Фосфорилзамещенные пиридазины являются крайне малоизученным классом соединений. В связи с чем, ниже будут рассмотрены все известные методы их синтеза, а именно изомеризация диазометилциклопропенилфосфонатов, внутримолекулярные циклизации, а также фосфорилирование пиридазинового цикла (схема 99).

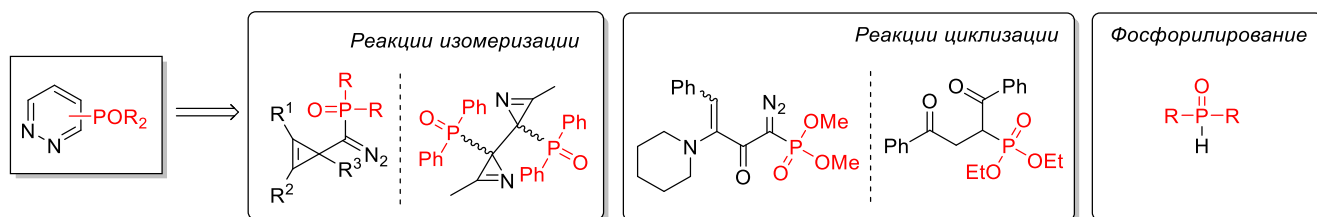


Схема 99. Подходы к получению фосфорилпиридазинов

II.2.2.1. Изомеризация диазометилциклопропенилфосфонатов

Впервые фосфорилированные пиридазины были синтезированы в серии работ Регитца [191-193] изомеризацией (диазометил)циклопропенов, которые были получены из циклопропенилиевых солей и фосфорилдiazометана (схема 100).

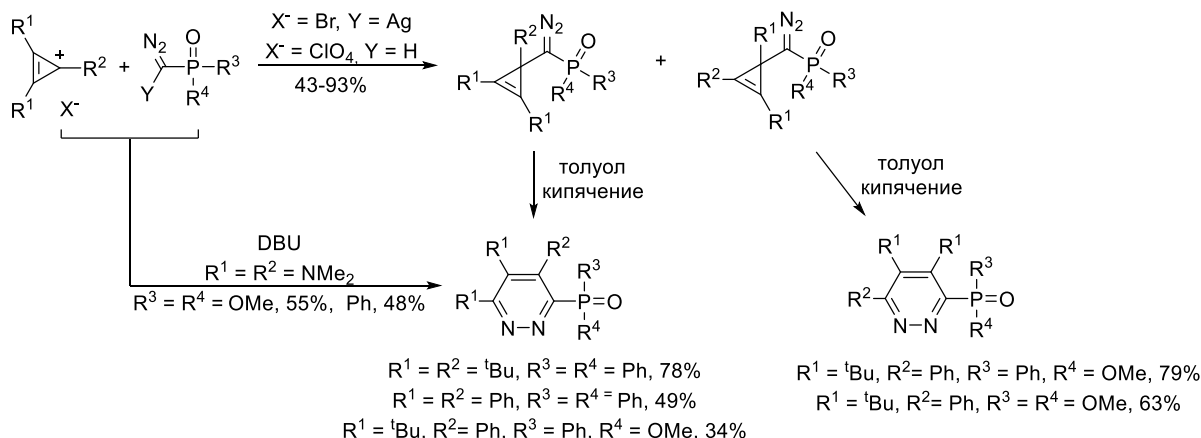


Схема 100. Изомеризация фосфорил(дiazометил)циклопропенов

В другой работе этой группы [194] этот подход был использован для синтеза 4,5-диамино-замещенных фосфорилпиридазинов (схема 101).

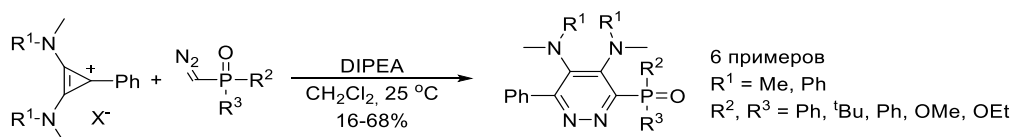


Схема 101. Синтез amino-замещенных фосфорилпиридазинов

II.2.2.2. Внутримолекулярные циклизации

В работе группы Дуте [195] описан единичный пример циклизации α -дiazо- β -кeto- γ,δ -непредельного фосфоната в пиридазин-2-фосфонат (схема 102). Это соединение генерируется *in situ* путем diaзопереноса из β -кeto- γ,δ -непредельного фосфоната и тозилазида, и сразу претерпевает внутримолекулярную электрофильную циклизацию с участием diaзо-фрагмента и двойной связи.

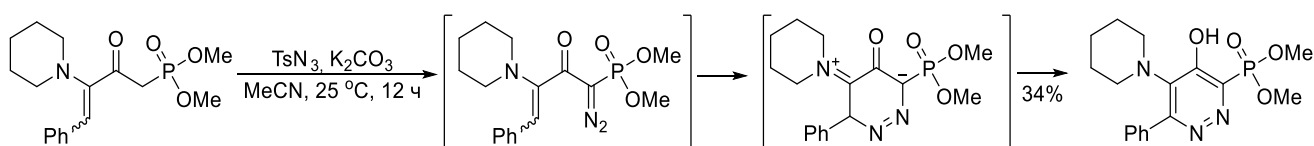


Схема 102. Циклизации α -diazо- β -кeto- γ,δ -непредельного фосфоната

В работе Туила и Зантура [196] получение пиридазин-3-фосфоната осуществлено путем реакции фосфорилированного 1,4-дикарбонильного соединения с гидразином (схема 103).

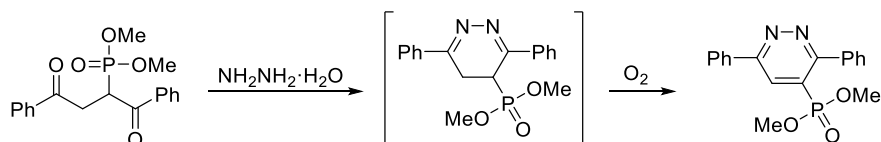


Схема 103. Получение диметил 3,6-дифенилпиридазин-3-фосфоната

В работе Барнета [197] описан пример перегруппировки фосфорилированного бис-азирина в 4,5-бисфосфорилпиридазин (схема 104). Однако это направление процесса является одним из нескольких и выход данного продукта составляет не более 10%.

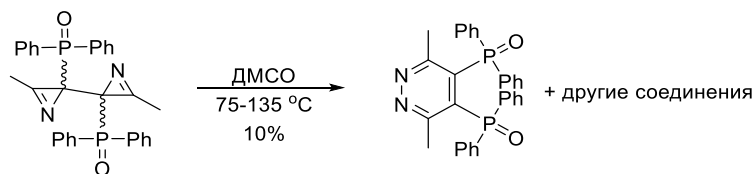


Схема 104. Перегруппировка фосфорилированного бис-азирина в 4,5-бисфосфорилпиридазин

II.2.2.3. Фосфорилирование пиридазина

К настоящему времени в литературе описано фосфорилирование пиридазинов только по положениям 3 и 6.

В патенте Мровки [198] описано применение реакции Арбузова для получения 3,6-дифенилфосфорилпиридазина (схема 105).

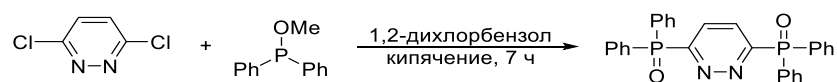


Схема 105. Получение 3,6-дифенилфосфорилпиридазина по реакции Арбузова

В работе Кима [178] имеется единичный пример синтеза 2-дифенилпиридазин-3-илфосфиноксида из *N*-этоксипиридазина и дифенилфосфиноксида в условиях фотокатализа (схема 106). Данный процесс протекает по радикальному механизму, более подробно рассмотренному в разделе II.2.1.3.1 (схема 83).

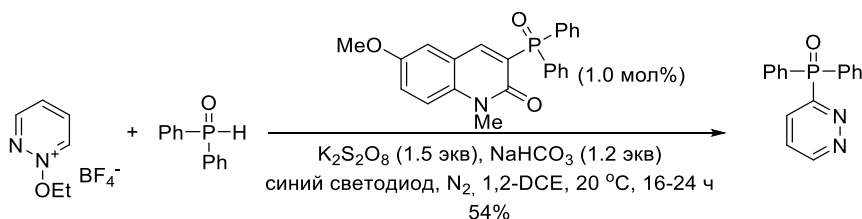


Схема 106. Синтез дифенилпиридазинилфосфиноксида

II.2.3. Пиримидины

Впервые фосфорилзамещенные пиримидины были получены в работе Косолапова и Роя [199] в 1961 году реакцией хлорпиримидинов с NaP(O)(OEt)_2 . Этот метод был использован также в ряде других работ [198, 200]. Кроме того, соединения этого класса были получены путем взаимодействия бис-электрофилов с гуанидином [98, 201-204], реакций β -кетофосфонатов с амидинами [205], взаимодействием металлизированных пиримидинов с соединениями со связью P-Cl [206], а также катализируемым палладием фосфорилированием [163]. В данном разделе литературного обзора будут рассмотрены последние опубликованные примеры синтеза фосфорилированных пиримидинов, включающие реакции α,β -непредельными- β -фосфорилкарбонильных соединений с гуанидином и фосфорилирования пиримидинового ядра (схема 107). Кроме того, будет затронут синтез оксопиримидинов по реакции Бигинелли.

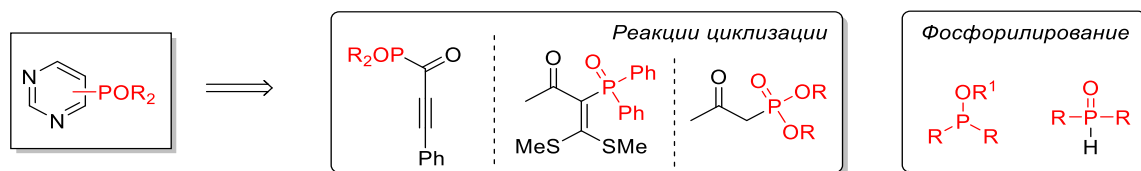


Схема 107. Подходы к получению фосфорилпиримидинов

II.2.3.1. Циклизации с участием гуанидина и амидинов

В работе Чжу [207] описан единичный пример взаимодействия фосфорилированного кетентитиоацетала с гуанидином, приводящего к 5-фосфорилпиримидину (схема 108).

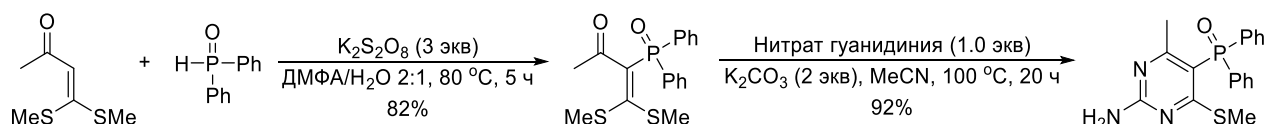


Схема 108. Взаимодействие фосфорилированного кетентитиоацетала с гуанидином

В работе Лиао [51] упомянут один пример получения пиримидинил-4-фосфоната по реакции между диэтил(3-фенил-3-оксoproпин-1-ил)фосфонатом с бензамидином (схема 109).

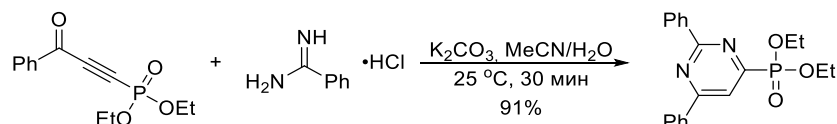


Схема 109. Взаимодействие диэтил(3-фенил-3-оксoproпин-1-ил)фосфоната с бензамидином

В двух работах Ессиды [208, 209] для синтеза 1,2,3,4-тетрагидро-2-оксопиримидин-5-фосфонатов была использована реакция Бигинелли (схема 110), представляющая из себя в данном случае взаимодействие β-кетофосфонатов с альдегидами и мочевиной.

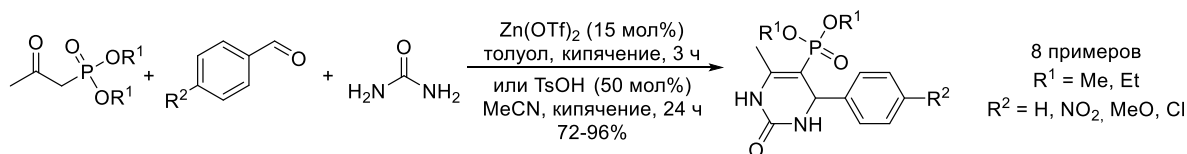


Схема 110. Реакция Бигинелли в синтезе 1,4-дигидро-2-оксапиримидин-5-фосфонатов

В работе Тимошенко [210] сходный подход был использован для получения 5-фосфорил-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-оксопиримидинов (схема 111), однако вместо альдегидов были применены ортоформиаты.

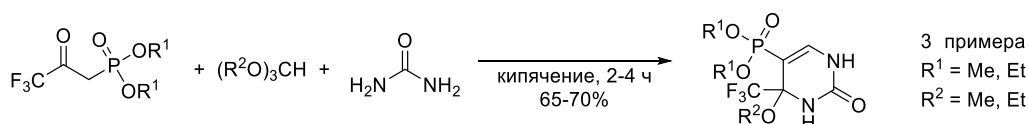


Схема 111. Получение 4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-оксопиримидинов

Предполагаемый механизм этих превращений (схема 112) включает образование имина из мочевины и альдегида (или ортоформата), присоединение енолята β-кетофосфоната к имину, и циклизацию получившегося аминокетона в 1,2,3,4-тетрагидро-2-оксопиримидин.

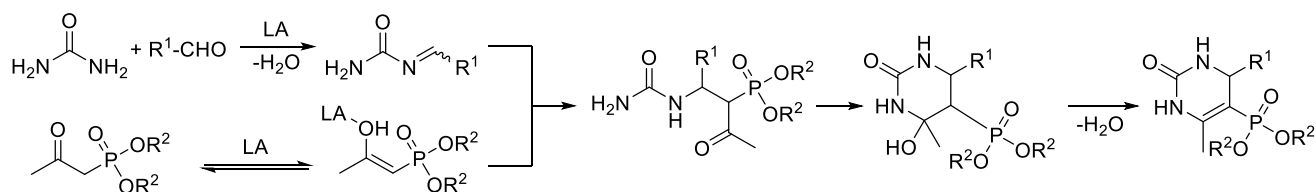


Схема 112. Механизм реакции Бигинелли

II.2.3.2. Фосфорилирование пиримидина

II.2.3.2.1. Реакция Арбузова в синтезе фосфорилпиримидинов

В работах [211-215] описаны отдельные примеры использования реакции Арбузова для получения пиримидинилфосфонатов (схема 113). Имеются примеры получения пиримидинов с фосфонатным фрагментом в положениях 2, 4, 5, 6 в зависимости от используемого в реакции пиримидинилгалогенида. Для прохождения реакции требуется или микроволновая активация, или катализаторы, такие как кислая ионообменная смола или LaCl_3 . В работе Варалакшми [214] для получения 2,6-дихлорпиримидин-2-фосфонатов использована реакция Арбузова с участием 2,4,6-трихлорпиримидина, в качестве катализатора был использован нанесенный на силикагель BF_3 .

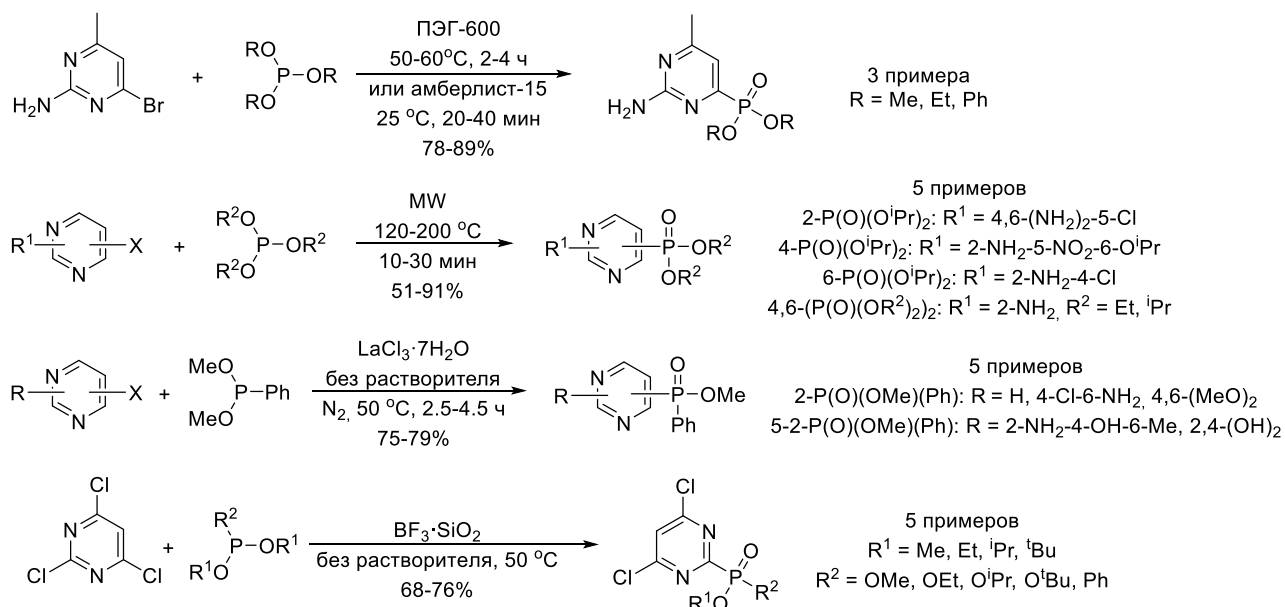
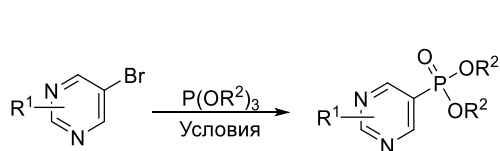


Схема 113. Реакция Арбузова в синтезе пиримидинфосфонатов.

В работах [216, 217] для синтеза пиримидин-5-фосфонатов был использован фотокатализируемый вариант реакции Арбузова (схема 114). Данный радикальный процесс может протекать как непосредственно при активации мягким ультрафиолетом, так и под действием системы $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ – пирен – синий свет (455 нм).



Условия 1:

UVA, MeCN, 25 °C, 24 ч

R¹ = 2,4-(OMe)₂, 2-F, 2-Cl, 2,4-Cl₂, 1,3-Me₂-2,4-(=O)₂, R² = Me
5 примеров, выходы 16-88%

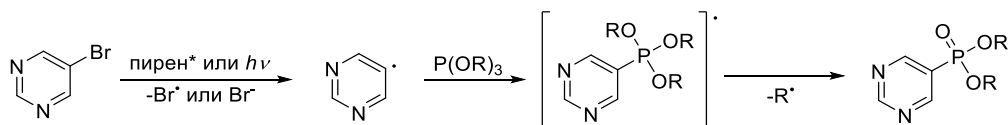
Условия 2:

Ru(bpy)₃Cl₂, пирен, DIPEA, ДМСО, 25 °C, 455 нм

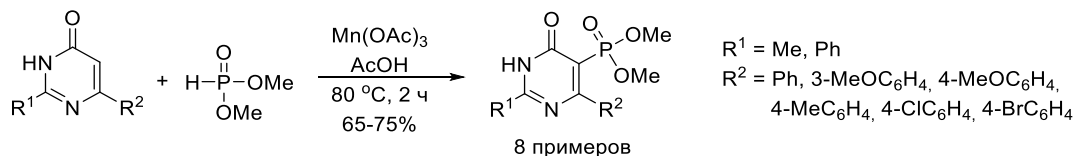
R¹ = H, R² = Et, выход 79%

Схема 114. Фотокатализируемая реакция Арбузова в синтезе пиримидин-5-фосфонатов

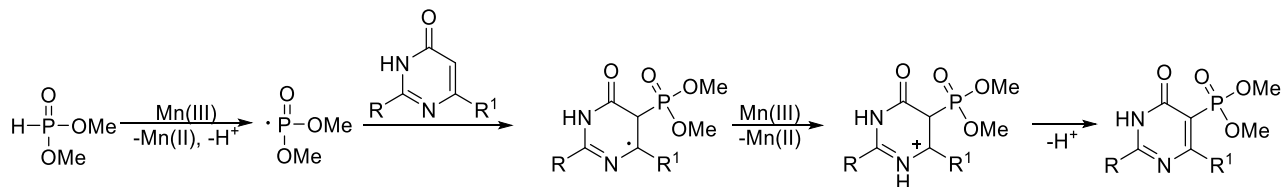
Предполагаемый механизм данного превращения (схема 115) включает образование пиримидинильного радикала либо под действием возбужденной молекулы пирена, либо непосредственно при поглощении кванта света. Далее этот радикал атакует триалкилфосфит, и получающийся радикал распадается с образованием продукта и выбросом алкильного радикала.

**Схема 115.** Предполагаемый механизм фотокатализируемой реакции Арбузова**II.2.3.2.2. Радикальное фосфорилирование пиримидинов**

В работе Цзоу и Чжана [218] было осуществлено радикальное фосфорилирование 4-пиримидинонов под действием диметилфосфита в присутствии Mn(OAc)₃ (схема 116).

**Схема 116.** Радикальное фосфорилирование 4-пиримидинонов

Предполагаемый механизм данного превращения (схема 117) включает в себя генерирование радикала из фосфита под действием Mn(III) и его присоединение к пиримидинону. Полученный радикал повторно окисляется Mn(III), и катион элиминирует протон с образованием продукта.

**Схема 117.** Предполагаемый механизм радикального фосфорилирования 4-пиримидинонов при действии Mn(III)

В работе Юаня [177] описано три примера радикального фотокатализируемого фосфорилирования 2-хлорпиримидинов вторичными фосфиноксидами (схема 118). Механизм данного превращения рассмотрен в разделе II.2.1.3.1 (схема 81).

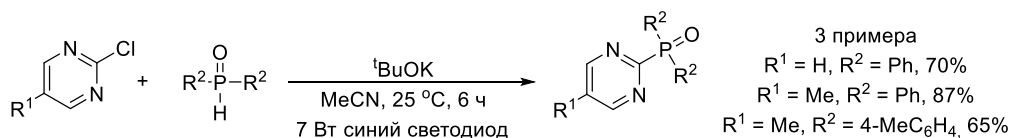


Схема 118. Фотокатализируемое фосфорилирование 2-хлорпиримидинов

II.2.3.2.3. Катализируемое комплексами переходных металлов фосфорилирование пиримидинов

Сочетание 2-хлорпиримидинов с вторичными фосфиноксидами в условиях катализа переходными металлами является эффективным способом получения 2-фосфорилпиримидинов (схема 119), что на единичных примерах было показано в работах Моншама, Янга, Монтел и Закировой [219-222]. Катализ может осуществляться как Pd(II) и Pd(0), так и солями Ni(II).

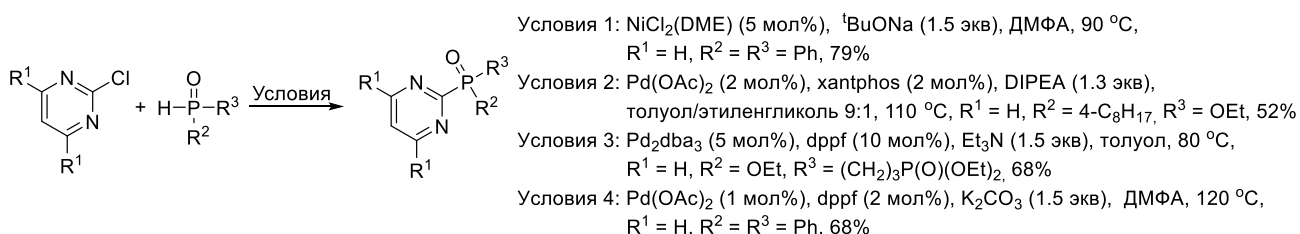


Схема 119. Катализируемое комплексами переходных металлов сочетание пиримидинилхлорида с фосфиноксидами

В работе Бая [223] описан один пример электрохимического фосфорилирования 5-бромпиримидина в присутствии $NiBr_2$ (схема 120), приводящего к диэтилпиримидин-5-фосфонату. Авторы предполагают, что реакция протекает по радикальному механизму (схема 121), с анодным генерированием фосфор-центрированного радикала.

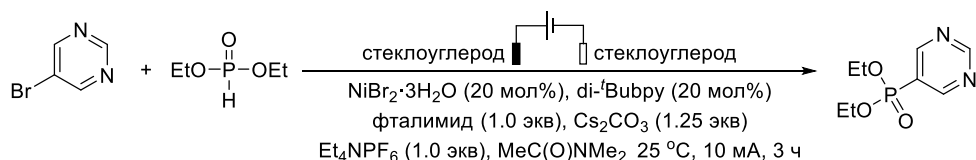


Схема 120. Электрохимическое получение 5-фосфорилпиримидна при катализе $NiBr_2$

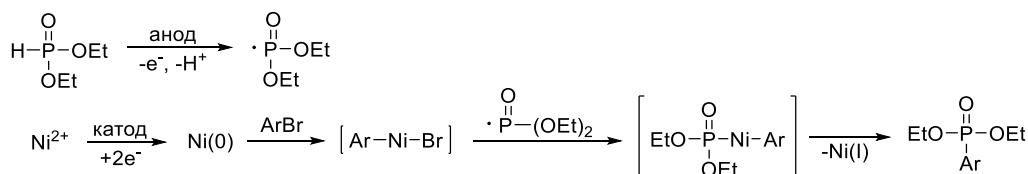


Схема 121. Предполагаемый механизм электрохимического получения 5-фосфорилпиримидна

II.2.4. Пиразины

Фосфорилзамещенные пиразины являются крайне малоизученным классом соединений. В связи с чем, ниже будут рассмотрены все известные методы их синтеза, а именно

димеризации нитрилилидов, 4-диметиламино-3-фосфорил-2-азадиенов, реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с 1,2-диаминами, а также фосфорилирование пиразинового цикла (схема 122).

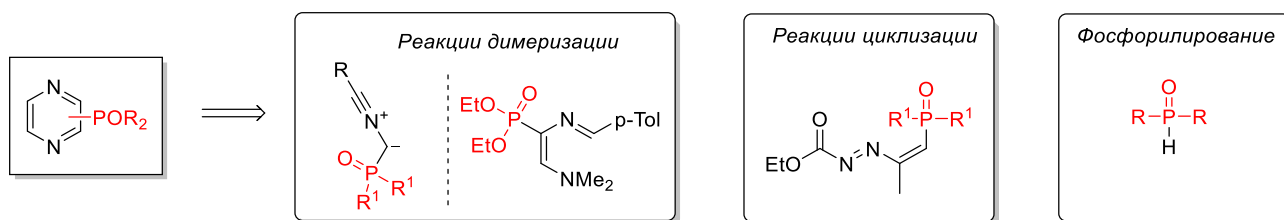


Схема 122. Подходы к получению фосфорилпиразинов

II.2.4.1. Сборка пиразинового ядра

В работе Паласиоса [224] синтез фосфорилированных пиразинов был осуществлен путем димеризации фосфорилированных 2*H*-азиринов (схема 123, путь А). В этой же работе показана возможность использования тозилрованных 2-гидроксииминофосфонатов в данной реакции (путь В). Интересной особенностью этого превращения является возможность направленно получать моно – или бисфосфорилированные пиразины. Так, при синтезе по пути А проведение реакции при 80 °С приводит к бисфосфорилированному продукту, тогда как нагревание до 110 °С – уже к монофосфорилированному. В случае пути В направление реакции определяется заместителями в фосфорильном фрагменте – наличие фенильной группы приводит к монофосфорилированному продукту, тогда как этоксильной – бисфосфорилированному. Предполагаемый механизм данного превращения включает генерацию нитрилилида и его димеризацию в дигидропиразин, который далее либо окисляется, либо элиминирует вторичный фосфиноксид.

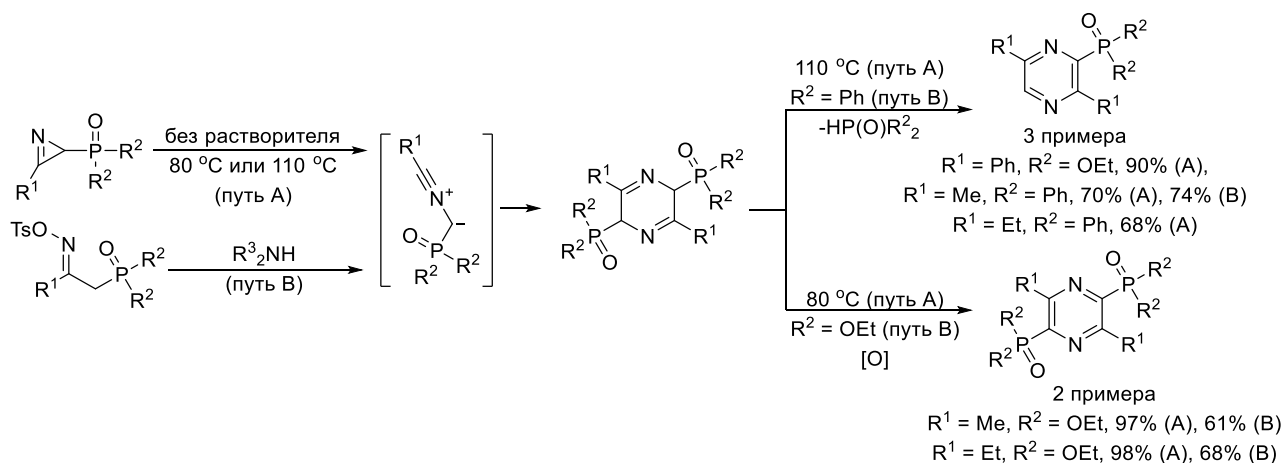


Схема 123. Синтез фосфорилированных пиразинов димеризацией нитрилилидов

В другой работе Паласиоса [225] синтез бис-2,5-фосфорилпиразина был осуществлен димеризацией 4-диметиламино-3-фосфорил-2-азадиена (схема 124). Это соединение может быть получено в две стадии из диэтил(азидометил)фосфоната.



Схема 124. Димеризация 4-диметиламино-3-фосфорил-2-азадиена

В еще одной работе Паласиоса [226] в качестве подхода к фосфорилированным по положению 2 пиразинам использовано взаимодействие фосфорилированных 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с 1,2-диаминами (схема 125).

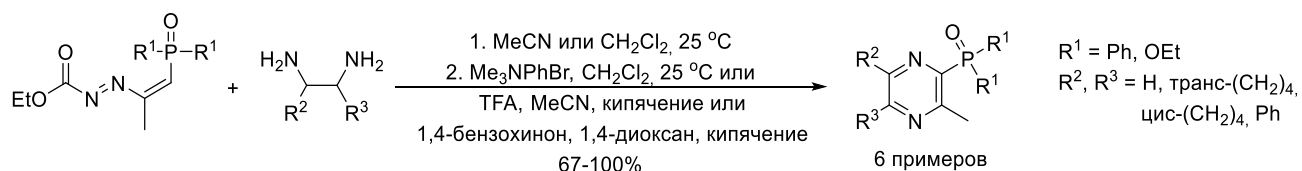


Схема 125. Синтез 2-фосфорилпиразинов из 1,2-диаза-1,3-бутадиенов и 1,2-диаминов

Предполагаемый механизм данной реакции (схема 126) включает следующие стадии: на первом этапе происходит присоединение по Михаэлю диамина к диазидиеновой системе, далее вторая аминагруппа внутримолекулярно атакует по двойной C=N связи гидразона. Получившийся пиперазин элиминирует этил гидразинкарбоксилат и окисляется в пиразин.

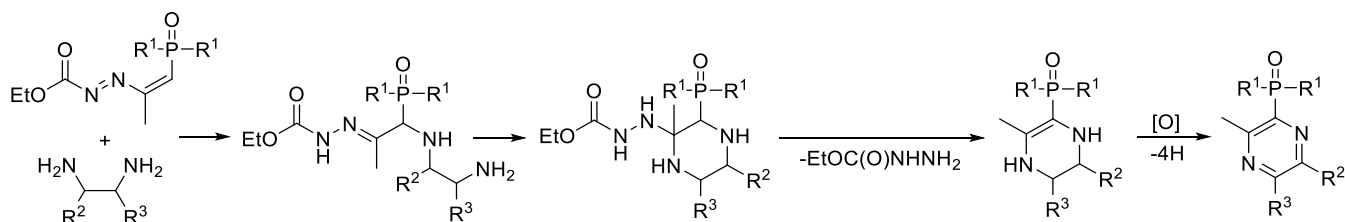


Схема 126. Предполагаемый механизм реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с 1,2-диаминами

II.2.4.2. Фосфорилирование пиразина

II.2.4.2.1. Реакция металлизированного пиразола

В работе Сеггио [227] описан один пример взаимодействия литиевого комплекса ди(пиразин-2-ил)цинка с $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, проводящего к получению (2-пиразинил)дифенилфосфинооксида (схема 127).

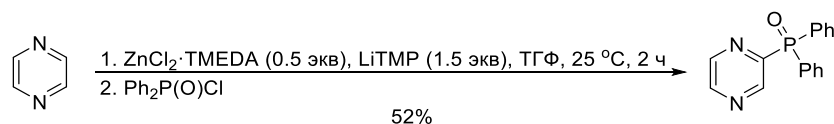


Схема 127. Взаимодействие литиевого комплекса ди(пиразин-2-ил)цинка с $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$

II.2.4.2.2. Радикальное фосфорилирование пиразина

В работе Бергера [228] описан один пример получения 2-фосфорилированного пиразина под действием фосфонита в присутствии MnO_2 и $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (схема 128). Авторы предполагают,

что реакция протекает через образование фосфор-центрированного радикала, который присоединяется к пиразину.

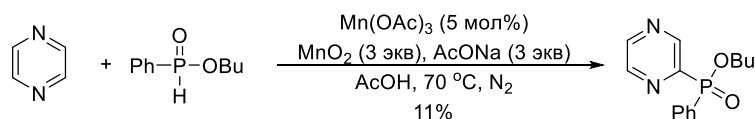


Схема 128. MnO_2 -опосредованное фосфорилирование пиразина

В работе Юаня [177] приведены три примера радикального фотокатализируемого фосфорилирования 2-хлорпиразинов с образованием 2-фосфорилпиразинов (схема 129). Механизм см. раздел II.2.1.3.1 (схема 81).

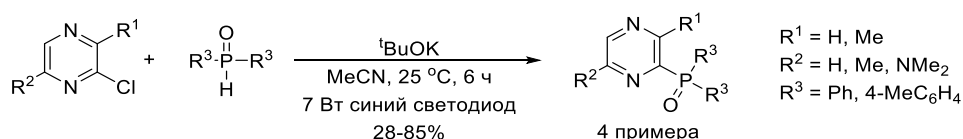


Схема 129. Фотокатализируемое фосфорилирование 2-хлорпиразинов

II.2.4.2.3. Реакция Арбузова в синтезе фосфорилпиразинов

В работе Голла [215] описан один пример использования реакции Арбузова для получения 2-фосфорилпиразина из хлорпиразина (схема 130).

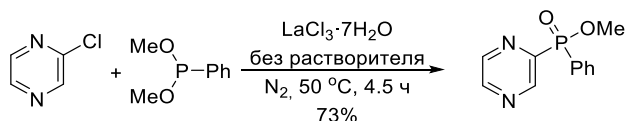


Схема 130. Получение 2-фосфорилпиразина по реакции Арбузова

В патенте [198] описано применение реакции Арбузова для получения 5,6-дифенилфосфорилпиразина (схема 131).

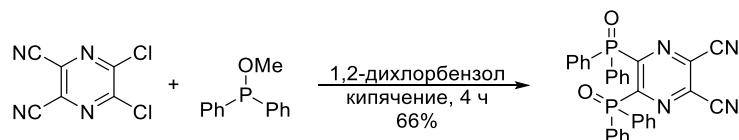


Схема 131. Получение 5,6-дифенилфосфорилпиразина по реакции Арбузова

В работе группы Годдара [217] упоминается пример использования фотокатализируемой реакции Арбузова для получения диметил пиразин-2-фосфоната из бромпиразина в условиях облучения мягким ультрафиолетом (схема 132). Механизм данного превращения рассмотрен в разделе II.2.3.2.1 (схема 115).

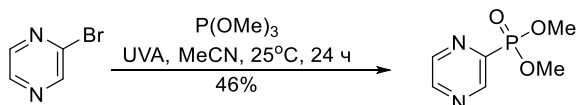


Схема 132. Фотокатализируемая реакция Арбузова в синтезе пиразинфосфонатов

II.2.4.2.4. Катализируемое переходными металлами фосфорилирование пириидинов

В работах Белабасси, Дила, Никишина описано катализируемое Pd(II) фосфорилирование хлорпиразина [163, 219, 229, 230]. В работе Цзао [231] такое же превращение было реализовано при катализе комплексами Ni(II) (схема 133).

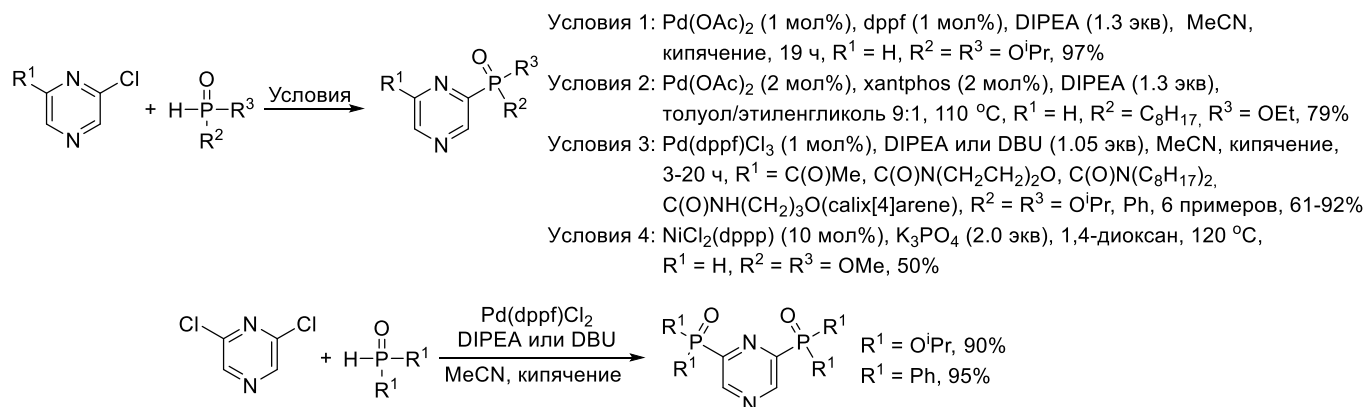


Схема 133. Получение фосфорилпиразинов в условиях катализа переходными металлами

В работе Ямагучи [183] описан один пример катализируемого Ni(II) фосфорилирования фенилпиразин-2-карбоксилата, сопровождающегося декарбонилированием (схема 134). Механизм см. раздел II.2.1.3.3 (схема 91).

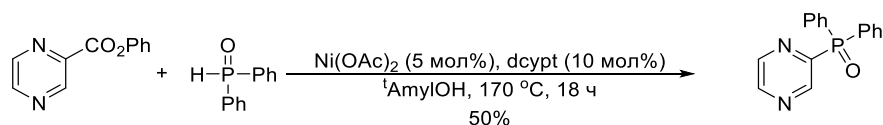


Схема 134. Фосфорилирование фенилпиразин-2-карбоксилата

Таким образом, анализ литературных данных показал, что наиболее общим подходом к фосфорилзамещенным пяти- и шестичленным ароматическим N-гетероциклам является реакция фосфорилирования. Получили существенное развитие в последние десятилетия такие методы, как реакция Арбузова (несмотря на более чем вековую историю), палладий-катализируемое кросс-сочетание диэтилфосфоната с галогензамещенными гетероциклами и C(sp²)N-фосфорилирование гетероциклов диэтилфосфонатами, промотируемое одноэлектронными окислителями. Широкий выбор доступных фосфорилирующих реагентов, наряду с возможностью проведения реакции в нуклеофильном, электрофильном и радикальном вариантах, делает реакцию фосфорилирования одной из самых изучаемых в рамках фундаментальной органической химии. Однако, необходимость подбора условий для каждого конкретного типа гетероциклов, жесткие условия проведения реакций (высокая температура,

присутствие сильных оснований и кислот) и высокая стоимость используемых катализаторов существенно ограничивают применение такого подхода на практике.

Стратегия синтеза фосфорилзамещенных гетероциклов, основанная на построении гетероциклического ядра с использованием реагентов, содержащих фосфорильную группу, представлена преимущественно реакциями формального циклоприсоединения и внутримолекулярными циклизациями. Большинство разработанных за последнее десятилетие в рамках этого направления методов носит частный характер. Однако, нельзя не отметить возросший интерес химиков-исследователей к использованию универсальных реагентов (Виттига-Хорнера, Хорнера-Уодсворта-Эммонса, Охира-Бестманна, Сейферта-Гилберта) в синтезе фосфорилзамещенных гетероциклов. Было показано, что они являются эффективными предшественниками в синтезе более чем десяти различных фосфорилированных гетероциклов, в том числе таких важных фармакофоров как пиразолы, 1,2,3-триазолы, оксазолы, тиазолы и тд. Их очевидными достоинствами являются простота обращения, коммерческая доступность и прогнозируемая реакционная способность.

С учетом того, что к настоящему моменту синтез некоторых пяти- и шестичленных фосфорилированных гетероциклов представлен единичными примерами, а для целого ряда базовых *N,S,O*-гетероциклов синтетические подходы к их фосфорилированным производным не разработаны, исследования в этой области еще долгое время не потеряют своей актуальности. Безусловно, развитие синтетических методов на основе реакции фосфорилирования гетероциклов и гетероциклизаций с участием фосфорилзамещенных реагентов представляют фундаментальную научную значимость. Однако, наиболее перспективным направлением в рамках развития методологии синтеза фосфорилзамещенных гетероциклов представляется поиск новых, универсальных, мультифункциональных реагентов с широкой вариативностью доступных химических трансформаций. Создание и проведение комплексного исследования этих новых реагентов могло бы стать основополагающим для формирования нового направления синтеза азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклических соединений с различным размером цикла и различными комбинациями гетероатомов, а также для получения новых сложных гетероциклических систем и ансамблей.

III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фосфорилированные гетероциклы представляют собой один из наиболее важных классов оргонофосфатов. Обладая широким спектром биологической активности и рядом практически важных свойств, они находят применение в сельском хозяйстве, медицине, материаловедении и фундаментальной науке. Среди фосфорилзамещенных пяти- и шестичленных *N*-гетероциклов обнаружены эффективные противовоспалительные [232, 233], нейропротекторные [234] и противораковые агенты [235, 236]. На настоящий момент ряд фосфорилированных гетероциклов проходит клинические испытания. В том числе, *Managlinat dialanetil*, ингибитор 1,6-бисфосфотазы, изучаемый в рамках поиска соединений для терапии диабета II типа [237, 238], а также ингибиторы обратной транскриптазы вируса ВИЧ-1 *IDX989* и *IDX899* [239-241]. Фосфорилзамещенные гетероциклы используются в сельском хозяйстве и промышленности в качестве пестицидов, гербицидов, антипиренов и перспективны как средства борьбы с паразитами животных [242-248]. Кроме того, они нашли применение в качестве лигандов в металлокомплексном катализе [249-251].

Все успехи, достигнутые в синтезе фосфорилированных гетероциклов в последние десятилетия, сделавшие возможным получение практически любой по сложности молекулы, были бы невозможны без постоянного внедрения в синтетическую практику новых реагентов и создания на их основе новых синтетических методов. Анализ литературных данных показал, что практически неизученными классами реагентов с этой точки зрения являются амиды и гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты (рисунок 1). Монотиоксамиды и тиогидразиды оксаминовых кислот, являющиеся их *C=O*-аналогами, нашли применение в синтезе более чем 20 различных пяти- и шестичленных сера- и/или азотсодержащих гетероциклических систем [252-264]. В то же время амиды фосфорилтиомуравьиной кислоты были использованы в качестве предшественников лишь 2-фосфорил-1,3-бензотиазепинов [265], 6-фосфорилфенантридинов [266] и 2-фосфорил-1,3-бензотиазинов [267, 268]. Данные о реакционной способности гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и возможности их применения в синтезе гетероциклов отсутствовали.

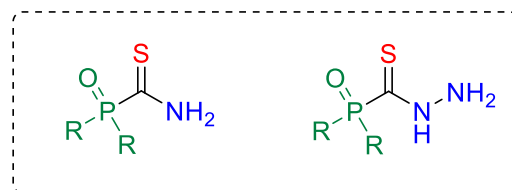


Рисунок 1. Амиды и гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты

Амиды и гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты, сочетающие в своих структурах конкурентные *N/S*-нуклеофильные центры, наряду с электрофильной тиокарбонильной группой, обладают широкими возможностями для гетероциклизаций в рамках классических

взаимодействий электрофил - нуклеофил. Кроме того, введение дополнительных реакционных центров в структуры интермедиатов на их основе открывает возможности для протекания переклещических и окислительных реакций. В связи с чем, *настоящая работа была направлена на реализацию синтетического потенциала амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты как многофункциональных реагентов в синтезе фосфорилзамещенных пяти- и шестичленных гетероциклических соединений.*

Первая часть работы посвящена разработке нового метода синтеза амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой. За счет вовлечения в реакцию алкилдиаминов были предложены новые синтетические подходы к 2-фосфорилизамещенным имидазолинам и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинам; получены широкие серии синтетически труднодоступных соединений.

Вторая часть работы содержит в себе изучение реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Установлены основные закономерности реакции морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с гидразин-гидратом. В том числе разработаны методы получения гидразидов и гидразинилиденов фосфорилтиомуравьиной кислоты.

Третья часть работы демонстрирует возможность использования гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в синтезе фосфорилзамещенных *N,S*-гетероциклов. На основе их реакций с различными функционализированными карбонильными соединениями, в первую очередь кетонами и альдегидами, предложены новые, общие методы синтеза 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов и 3-фосфорилпиридазинов.

III.1. Реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой

III.1.1. Синтез амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

Известные на сегодняшний день методы синтеза амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты немногочисленны и включают присоединение изотиоцианатов к диалкилфосфитам [269-271], аминирование *O*-алкоксифосфорилтиоформатов [272, 273] и фосфондитиоформатов [272, 274], а также реакцию между триалкилфосфитами и диалкилтиокарбоамилахлоридами [275, 276] (схема 1). Существенными недостатками этих подходов являются трудоемкий синтез исходных соединений, узкий круг активных субстратов, необходимость использования сильных оснований (*трет*-BuOK, NaNH) и добавок (перхлорат пиридиния, хлорид кальция, хлорид церия, трихлорид бора).

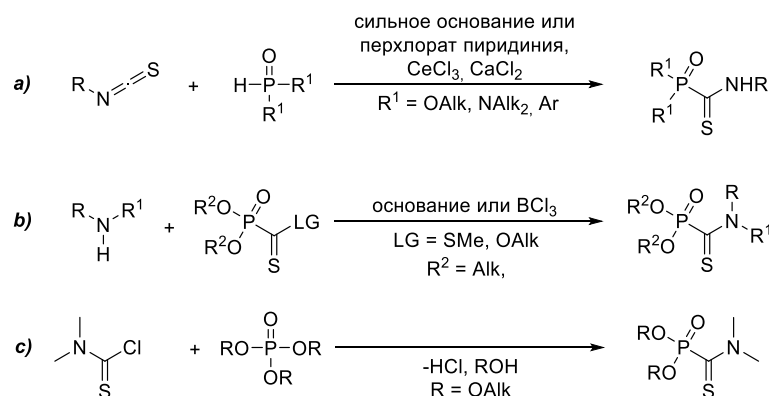


Схема 1. Литературные методы синтеза фосфорилтиоамидов.

В последние годы реакция трёхкомпонентного сочетания активированных метиленовых соединений с аминами и элементарной серой, известная как реакция Вильгеродта-Киндлера, получила широкое признание как один из самых эффективных методов синтеза структурно разнообразных, труднодоступных и высокофункционализированных тиамидов [277-282]. Однако получение амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в рамках данного подхода ранее описано не было. В качестве активированной метиленовой компоненты в силу синтетической доступности и стабильности в работе были использованы производные хлорметилфосфоновой кислоты.

На первом этапе в качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие бис(диэтиламида) хлорметилфосфоновой кислоты (**1a**) с *n*-бутиламином (**2a**) в присутствии элементарной серы. Оптимизация условий трёхкомпонентного сочетания проводилась по ряду параметров, таких как температурный режим, растворитель, использование внешних добавок и соотношение реагентов. Результаты представлены в таблице 1.

Было найдено, что практически во всех условиях основным результатом являлось образование фосфорилтиоамида **3a** в качестве основного продукта реакции независимо от соотношения реагентов **1a/2a**. Модельная реакция приводила к продукту **3a** примерно с равной эффективностью как при 1.5-кратном, так и при 5-ти кратном избытке амина **2a** (таблица 1). Варьирование температурного режима показало, что для образования продукта необходима $T \geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (строки 1-3), а максимальные выходы тиоамида **3a** были зафиксированы при $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (строки 4,9,11-16). Реакции при комнатной температуре не протекали не зависимо от используемого растворителя (строки 1,5) и внешних добавок (строка 6).

Таблица 1. Оптимизация условий получения тиоамидов фосфорилмуравьиной кислоты^a

$ \begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \text{Et}_2\text{N} \end{array} \text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{Cl}) + \text{BuNH}_2 + \text{S}_8 \xrightarrow[\text{условия}]{\text{основание}} \begin{array}{c} \text{Et}_2\text{N} \\ \text{Et}_2\text{N} \end{array} \text{P}(=\text{O})(\text{C}(=\text{S})\text{NHBu}) $ 1a 2a 3a								
№	Растворитель	Амин 2a , экв.	Основание	Основание, экв.	T , $^{\circ}\text{C}^b$	Время, ч	Конверсия 1a , % ^c	Выход 3a , %
1	-	5	-	-	25	24	0	-
2	-	5	-	-	40	8	57	32 ^c
3	-	5	-	-	60	8	62	80 ^c
4	-	20	-	-	100	8	100	93 ^d
5	ДМФА	5	-	-	25	24	0	-
6	ДМФА	1.5	Et_3N	3	25	24	0	-
7	ДМФА	5	-	-	40	8	0	-
8	ДМФА	5	-	-	60	8	40	26 ^c
9	1,4-диоксан	5	-	-	100	8	100	52 ^d
10	ДМСО	5	-	-	100	8	38	22 ^c
11	Et_3N	1.5	-	-	90	8	100	61 ^d
12	H_2O	5	-	-	100	5	100	50 ^d
13	H_2O	10	-	-	100	5	100	61 ^d
14	H_2O	1.5	DIPEA	3	100	5	100	70 ^d
15	H_2O	1.5	DIPEA	5	100	5	100	49 ^d
16	H_2O	1.5	DIPEA	10	100	5	100	50 ^d

^a Условия реакции: бис(диэтиламин) хлорметилфосфоновой кислоты (**1a**) (50 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв), *n*-бутиламин (**2a**), элементарная сера (20 мг, 0.63 ммоль, 3.0 экв), основание, растворитель (1 мл). ^b Температура масляной бани. ^c Определено методом ^{1}H ЯМР с внутренним стандартом (CH_2Br_2). ^d Выход после колоночной хроматографии.

Изучение влияния природы растворителя на эффективность протекания сочетания, включавшее варьирование таких растворителей, как ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксан, триэтиламин, вода, а также проведение реакции в отсутствии растворителя и с использованием амина **2a** (строка 4) в качестве среды реакции, позволило выявить, что наилучшие выходы **3a** достигаются при проведении реакции без растворителя (строки 1-3) или в воде (строки 12-13). Использование органических растворителей приводило к снижению выходов целевого продукта **3a** (строки 5-11). Кроме того, было найдено, что использование добавки третичного амина – *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), при проведении реакции в воде способствует гомогенизации реакционной среды и позволяет уменьшить число побочных продуктов, заметно облегчая выделение продукта **3a** (строка 14). Однако использование более чем 3-х кратного избытка DIPEA сопровождалось снижением выхода целевого тиамида **3a** с 70% вплоть до 49% (строки 14-16).

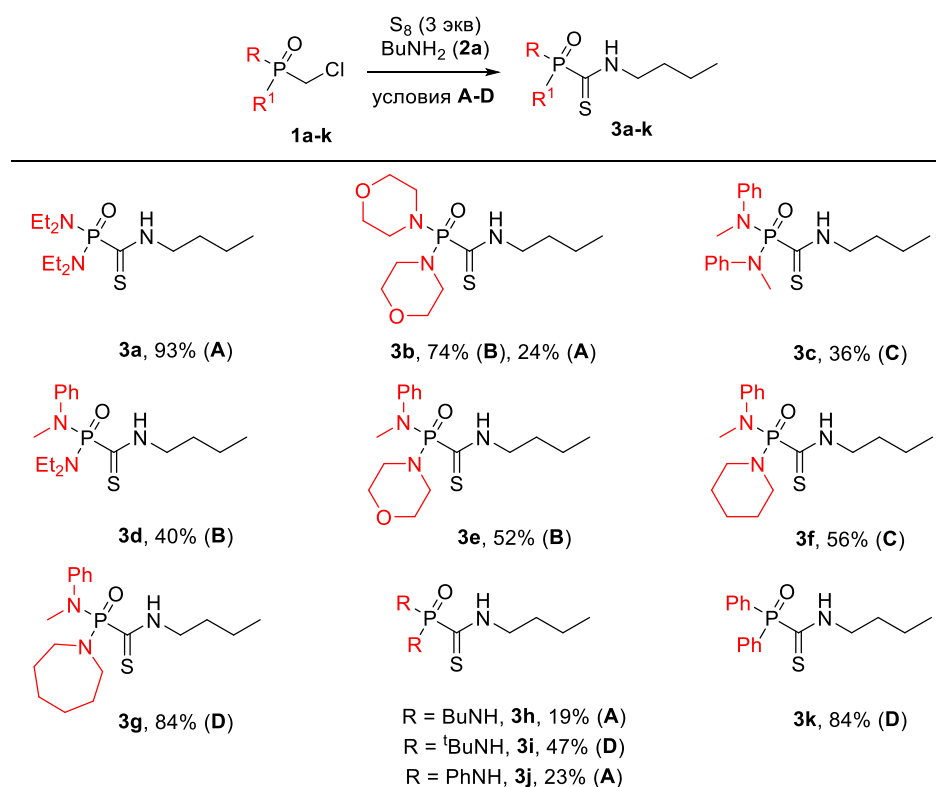
Наилучший результат для модельной реакции был получен в условиях использования амина **2a** в качестве растворителя; выход тиамида **3a** составил 93%, а полная конверсия фосфинилхлорида **1a** была достигнута за 8 часов при температуре 100 °С (строка 4). На втором месте оказался результат проведения реакции в воде при кипячении в течение 5 часов с 3 эквивалентами DIPEA; соединение **3a** было выделено с выходом 70% (строка 14).

На основании полученных закономерностей протекания модельной реакции, а также с учетом таких важных экспериментальных факторов как доступность и стабильность аминовой/фосфинилхлоридной компонент в условиях реакции, были предложены четыре независимые методики проведения сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой (таблица 2). А именно, для легкодоступных жидких аминов целесообразным является их использование в качестве растворителя при нагревании до 40/65/100 °С в зависимости от температур кипения и стабильности (методика **A**, строка 1). Подход с использованием избытка амина в качестве реакционной среды не может быть распространен на труднодоступные, а также твердые амины. В связи с чем, в качестве альтернативы реакции могут проводиться в присутствии 3-х эквивалентов DIPEA как с 3-х кратным избытком амина без растворителя (методика **B**, строка 2), так и с 1.5 кратным избытком амина в воде (методика **C**, строка 3). Кроме того, для термически стабильных и доступных реагентов было предложено проведение реакций в кипящей воде с 4.5-ти кратным избытком аминовой компоненты (методика **D**, строка 4).

Таблица 2. Методики синтеза тиамидов фосфорилмуравьиной кислоты

№	Растворитель	Амин, экв.	Основание (экв)	T, °C	Время, ч
A	-	20.0	-	40/65/100	8
B	-	3.0	DIPEA (3.0)	100	8
C	H ₂ O	1.5	DIPEA (3.0)	100	5
D	H ₂ O	4.5	-	100	5

На следующем этапе были изучены границы применимости данной реакции по отношению к различным фосфинилхлоридам **1** и аминам **2** (таблицы 3-5).

Таблица 3. Варьирование фосфинилхлоридов в реакции с серой и *n*-бутиламином^{a,b}

^a Условия реакции: (**A**) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (20.0 экв), 40/65/100 °C, 8 ч; (**B**) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (3.0 экв), DIPEA (3.0 экв), 100 °C, 8 ч; (**C**) – H₂O, элементарная сера (3.0 экв), амин (1.5 экв), DIPEA (3.0 экв), кипячение, 5 ч; (**D**) – H₂O, элементарная сера (3.0 экв), амин (4.5 экв), кипячение, 5 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Варьирование фосфинилхлоридов **1** в реакциях с элементарной серой и *n*-бутиламином (**2a**) (таблица 3) или морфолином (**2b**) (таблица 4) показало, что метод носит общий характер для симметрично- и несимметрично-замещенных хлорметилфосфамидов **1a-j**. Была получена широкая серия тиамидов **3a-j**, **l-p**, функционализированных диэтиламинавым, морфолиновым,

n-бутиламиновым, *трет*-бутиламиновым, фенилметиламиновым и фениламиновым остатками. Выходы продуктов **3a-j**, **1-p** варьировались от 19% до 93%, с общей тенденцией к более высоким выходам в реакции с вторичным амином - морфолином (**2b**) (27-83%) по сравнению с первичным амином – *n*-бутиламином (**2a**) (19-74%). Мы полагаем, что этот факт связан с облегченным протеканием в случае первичных аминов побочного процесса трансамидирования у фосфорильного центра.

В то же время стоит отметить, что применение диарилхлорметилфосфиноксидов, таких как дифенил(хлорметил)фосфиноксид (**1k**) и ди-*m*-толил(хлорметил)фосфиноксид (**1l**), в реакциях с *n*-бутиламином (**2a**) и морфолином (**2b**) позволило получить тиамиды **3k**, **3q**, **3r** с фосфиноксидными заместителями. Выходы продуктов составили 84, 60 и 68%, соответственно.

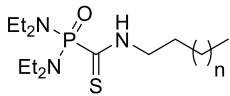
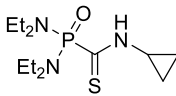
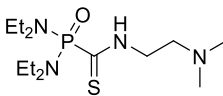
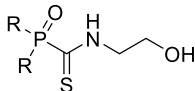
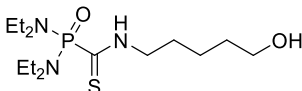
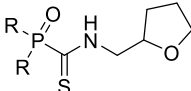
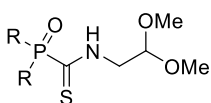
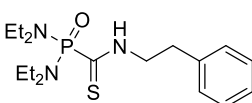
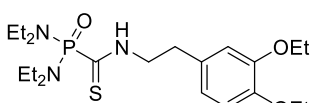
Таблица 4. Варьирование фосфинилхлоридов в реакции с серой и морфолином^{a,b}

$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{P}=\text{O} \\ \text{R} \quad \text{CH}_2\text{Cl} \\ \mathbf{1a,b,h-l} \end{array} \xrightarrow[\text{условия A,D}]{\text{S}_8 \text{ (3 экв)}, \text{Морфолин (2b)}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{P}=\text{O} \\ \text{R} \quad \text{C}=\text{S} \\ \text{N} \text{ (морфолин)} \\ \mathbf{3l-r} \end{array} $		
3l, 60% (A)	3m, 71% (A)	R = BuNH, 3n, 27% (A) R = ^tBuNH, 3o, 69% (A)
3p, 83% (D), 68% (A)	3q, 60% (D)	3r, 68% (D)
^a Условия реакции: (A) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (20.0 экв), 40/65/100 °С, 8 ч, (D) – H₂O, элементарная сера (3.0 экв), амин (4.5 экв), кипячение, 5 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.		

К сожалению, использование хлорметилфосфонатов, таких как (EtO)₂P(O)CH₂Cl, (PhO)₂P(O)CH₂Cl и (BnO)₂P(O)CH₂Cl, не привело к получению целевых тиамидов в отработанных условиях. В реакциях (PhO)₂P(O)CH₂Cl с *n*-бутиламином (**2a**) и морфолином (**2b**) в присутствии серы в качестве единственного продукта был с количественным выходом выделен фенол. Реакции (EtO)₂P(O)CH₂Cl с этими же аминами сопровождались образованием сложных смесей продуктов олигомеризации. Взаимодействие (BnO)₂P(O)CH₂Cl с морфолином (**2b**) привело к *N*-бензилморфолину – продукту переноса бензильной группы на аминую компоненту в качестве основного продукта.

По отношению к аминам **2** этот метод оказался весьма общим (таблица 5). Различные линейные и циклические алифатические амины **2a,c,d** были успешно введены в отработанных условиях в реакцию с фосфинилхлоридом **1a**, в результате чего с выходами от умеренных до высоких были получены тиоамиды **3a**, **3s**, **3t**. Было показано, что наличие таких функциональных групп в аминовой компоненте, как третичный амин (продукт **3u**), гидроксил (продукты **3v**, **3w**, **3x**) и тетрагидрофуранил (продукты **3y**, **3z**), не мешает протеканию реакции. Соответствующие продукты были выделены с выходами 25-88%. Кроме того, было найдено, что в реакцию с различными фосфинилхлоридами **1a,b,k** гладко вступает диметилацеталь α -аминоацетальдегида (**2i**) и 2-арилэтиламины **2j,k**. Продукты **3aa-ac**, содержащие защищенную альдегидную группу, были полученные с выходами 76%, 61% и 80%, соответственно. *N*-фенилэтил и *N*-гомовератрилфосфорилтиоамиды **3ad**, **3ae**, **3af** были выделены с выходами от 42% до 99%.

Таблица 5. Варьирование аминов^{a,b}

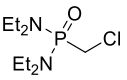
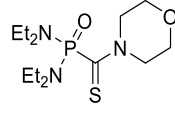
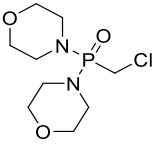
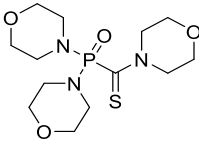
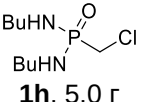
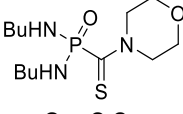
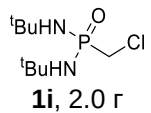
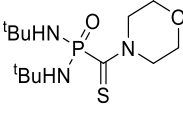
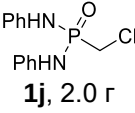
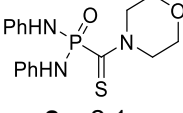
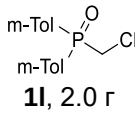
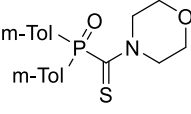
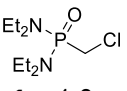
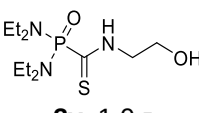
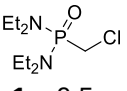
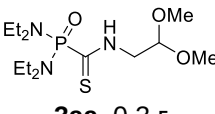
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{Cl} \end{array} \\ \text{R} \end{array} + \text{R}^1\text{-NH}_2 + \text{S}_8 \xrightarrow{\text{условия A-D}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{P} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{NHR}^1 \\ \text{S} \end{array} \\ \text{R} \end{array}$		
1a,b,h,i,k	2c-k	3s-af
 3a , <i>n</i> = 1, 93% (A) 3s , <i>n</i> = 5, 91% (A)	 3t , 28% (B)	 3u , 87% (D), 37% (B)
 3v , R = Et ₂ N, 83% (B) 3w , R = O(CH ₂ CH ₂) ₂ N, 25% (C)	 3x , 42% (B)	 3y , R = Et ₂ N, 66% (C), 59% (B) 3z , R = BuNH, 88% (C)
 3aa , R = Et ₂ N, 76% (B) 3ab , R = O(CH ₂ CH ₂) ₂ N, 61% (C) 3ac , R = Ph, 80% (C)	 3ad , R = Et ₂ N, 65% (B) 3ae , R = ^t BuNH, 42% (C)	 3af , 99% (C), 76% (B)
^a Условия реакции: (A) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (20.0 экв), 40/65/100 °С, 8 ч; (B) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (3.0 экв), DIPEA (3.0 экв), 100 °С, 8 ч; (C) – H ₂ O, элементарная сера (3.0 экв), амин (1.5 экв), DIPEA (3.0 экв), кипячение, 5 ч; (D) – H ₂ O, элементарная сера (3.0 экв), амин (4.5 экв), кипячение, 5 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.		

Ограничения метода связаны с его неэффективностью в отношении ароматических аминов и бензиламинов. К сожалению, проведение реакций между

бис(диэтил)хлорметилфосфодиамидом (**1a**) и анилином или 4-броманилином в присутствии элементарной серы в отработанных условиях привело к сложной смеси продуктов, детектировать в которой целевые тиоамиды не удалось. В случае аналогичной реакции с бензиламином преимущественно протекал процесс гомосочетания последнего по реакции Вильгеродта-Киндлера с образованием *N*-бензилбензотиоамида.

Все реакции проводили с использованием 0.43 ммоль фосфинилхлоридов, однако они легко могут быть масштабированы на мультиграммовые количества без потери выхода вне зависимости от функциональных групп в фосфинилхлориде и амине (таблица 6). Так, морфолиды **3l,m,n,o,p,r** были получены с выходами 44-83% в количествах от 1.2 г до 4.5 г. Кроме того, соединение **3v** с концевой гидроксильной группой было получено с выходом 83% в количестве 1.0 г исходя из 1.0 г фосфорилхлорида **1a** и 0.8 г морфолина (**2b**). Тиоамид **3aa**, содержащий ацетальный заместитель, был синтезирован с выходом 45% в количестве 0.3 г из 0.5 г фосфорилхлорида **1a** и 0.7 г диметилацеталь 2-аминоацетальдегида (**2i**). Все продукты были выделены методом колоночной хроматографии.

Таблица 6. Масштабированный синтез тиамидов фосфорилмуравьиной кислоты^a

№	Фосфинилхлорид 1	Амин 2	Методика	Продукт 3	Выход 3 , % ^b
1	 1a , 5.0 г	Морфолин (2b), 36.5 г	без растворителя, 100 °С, 8 часов (методика A)	 3l , 4.5 г	69
2	 1b , 2.0 г	Морфолин (2b), 13.0 г	без растворителя, 40 °С, 8 часов (методика A)	 3m , 1.3 г	51
3	 1h , 5.0 г	Морфолин (2b), 8.2 г	H ₂ O, 100 °С, 5 часов (методика D)	 3n , 3.2 г	47
4	 1i , 2.0 г	Морфолин (2b), 14.4 г	без растворителя, 65 °С, 8 часов (методика A)	 3o , 1.2 г	44
5	 1j , 2.0 г	Морфолин (2b), 2.8 г	H ₂ O, 100 °С, 5 часов (методика D)	 3p , 2.1 г	83
6	 1l , 2.0 г	Морфолин (2b), 2.8 г	H ₂ O, 100 °С, 5 часов (методика D)	 3r , 1.8 г	68
7	 1a , 1.0 г	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH (2f), 0.8 г	без растворителя, DIPEA, 100 °С, 8 часов (методика B)	 3v , 1.0 г	83
8	 1a , 0.5 г	H ₂ NCH ₂ CH(OMe) ₂ (2i), 0.7 г	без растворителя, DIPEA, 100 °С, 8 часов (методика B)	 3aa , 0.3 г	45

^a Условия реакции: (**A**) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (20.0 экв), 40/65/100 °С, 8 ч; (**B**) – без растворителя, элементарная сера (3.0 экв), амин (3.0 экв), DIPEA (3.0 экв), 100 °С, 8 ч; (**D**) – H₂O, элементарная сера (3.0 экв), амин (4.5 экв), кипячение, 5 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Образование тиамидов в реакции трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **3p** (рисунок 2).

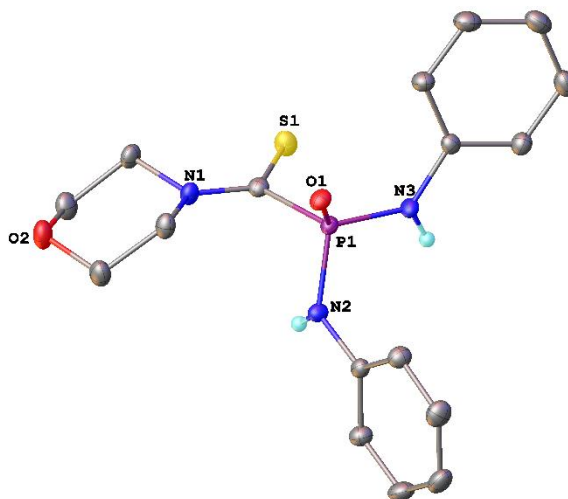


Рисунок 2. Общий вид рентгеновской структуры соединения **3p** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

Структура соединений **3** также была подтверждена данными ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР наблюдались характеристичные сигналы групп NH (для вторичных амидов): уширенный синглет в диапазоне 9.23 – 10.26 м.д. (для большей части соединений сигнал наблюдается в диапазоне 9.4 – 9.7 м.д.). Для морфолидов характеристичным является набор из трех сигналов CH_2 -групп морфолинового фрагмента в диапазонах 4.82 – 4.41 м.д., 4.41 – 4.23 м.д. и 3.88 – 3.73 м.д. В спектрах ^{13}C ЯМР наиболее характеристичными являются дублеты $\text{C}=\text{S}$ групп в диапазоне 191.7 – 203.3 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{C-P}}$ от 134.1 до 147.9 Гц (кроме соединений с диарилфосфорильным фрагментом, для которых характерными являются значения от 87.8 до 89.9 Гц). В спектрах ^{31}P ЯМР для соединений с фрагментом Et_2N при атоме фосфора наблюдалось смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1a** с 27.98 м.д. до 17.87 – 19.76 м.д.; с фрагментом морфолина при атоме фосфора наблюдалось смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1b** с 23.79 м.д. до 12.09 – 14.11 м.д.; с *n*-бутиламиновым фрагментом при атоме фосфора наблюдалось смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1h** с 22.19 м.д. до 10.36 – 11.12 м.д.; с *трет*-бутиламиновым фрагментом при атоме фосфора наблюдалось смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1i** с 17.27 м.д. до 6.79 – 9.67 м.д.

Таким образом, нами был разработан новый метод получения амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции трёхкомпонентного сочетания производных хлорметилфосфоновой кислоты с аминами и элементарной серой. Установлены границы применимости метода. Показано, что метод носит обобщенный характер для широкого круга субстратов и характеризуется выходами продуктов 23-99%. Достоинствами метода

являются возможность использования воды в качестве реакционной среды и получения продуктов в мультиграммовых количествах в мягких условиях.

III.1.2. Синтез 2-фосфорилзамещенных имидазолинов и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов

На следующем этапе работы в рамках продолжения изучения трехкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов, аминов и элементарной серы мы перешли к распространению реакции на алкилдиамины. Мы предположили, что сочетание в структуре амидов фосфорилтиоумравьиной кислоты как электрофильного C=S центра, так и нуклеофильной NH₂-группы может приводить к внутримолекулярной циклизации. Таким образом, было вероятно, что трехкомпонентное сочетание в случае диаминов будет представлять из себя тандемную реакцию, приводящую к 2-фосфорилзамещенным циклическим амидинам (схема 2).

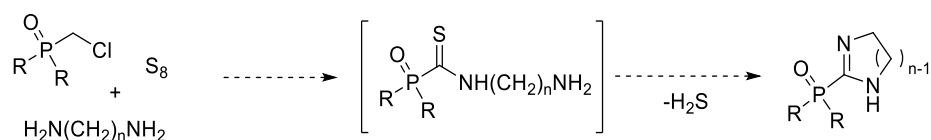
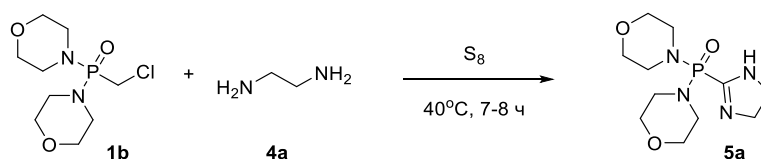


Схема 2. Предлагаемый подход к 2-фосфорилзамещенным имидазолинам и тетрагидропиримидинам

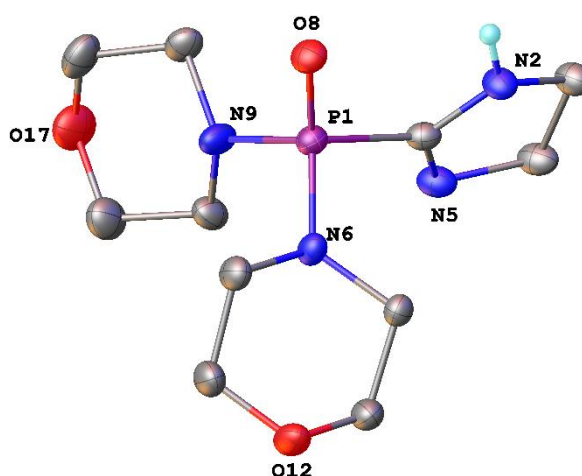
Первичные эксперименты, проведенные между фосфинилхлоридом **1b** и 1,2-этилендиамином (**4a**) в присутствии элементарной серы с использованием ранее отработанных методик (таблица 2, раздел III.1.1) показали, что реакция трёхкомпонентного сочетания не останавливается на стадии образования тиамида, а приводит к продукту его циклизации – 2-фосфорилимидазолину **5a** (таблица 7). Было найдено, что максимальный выход продукта **5a**, составивший 68%, достигается с использованием 1,2-этилендиамина (**4a**) в качестве растворителя при 40 °С с 5 эквивалентами элементарной серы (строка 1); полная конверсия хлорида **1b** достигалась за 7 часов. Попытки уменьшения количества 1,2-этилендиамина за счет использования DIPEA (строка 2), а также применения ДМФА в качестве растворителя (строка 3) оказались безуспешными. В первом случае наблюдалось существенное уменьшение скорости протекания реакции, а во втором было зафиксировано резкое снижение выхода продукта **5a** до 10% на фоне образование сложной смеси побочных продуктов.

Таблица 7. Оптимизация условий получения 2-фосфорилимидазолинов^a

№	1,2-Этилендиамин (4a), экв	DIPEA, Экв	Растворитель	Время, ч	Конверсия 1b, % ^c	Выход 5d, %
1	20	-	-	7	100	68 ^b
2	1.2	19	-	8	7	5 ^c
3	1.5	4.5	ДМФА ^d	8	92	10 ^c

^a Условия реакции: элементарная сера (220 мг, 7.0 ммоль, 5.0 экв), 4,4'-хлорметилфосфонил-бис-морфолин (**1b**) (370 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв), 1,2-этилендиамин (**4a**) при 40 °С. ^b Выход после колоночной хроматографии. ^c Определено методом ³¹P ЯМР с внутренним стандартом (Ph₃P). ^d Был использован 1 мл ДМФА.

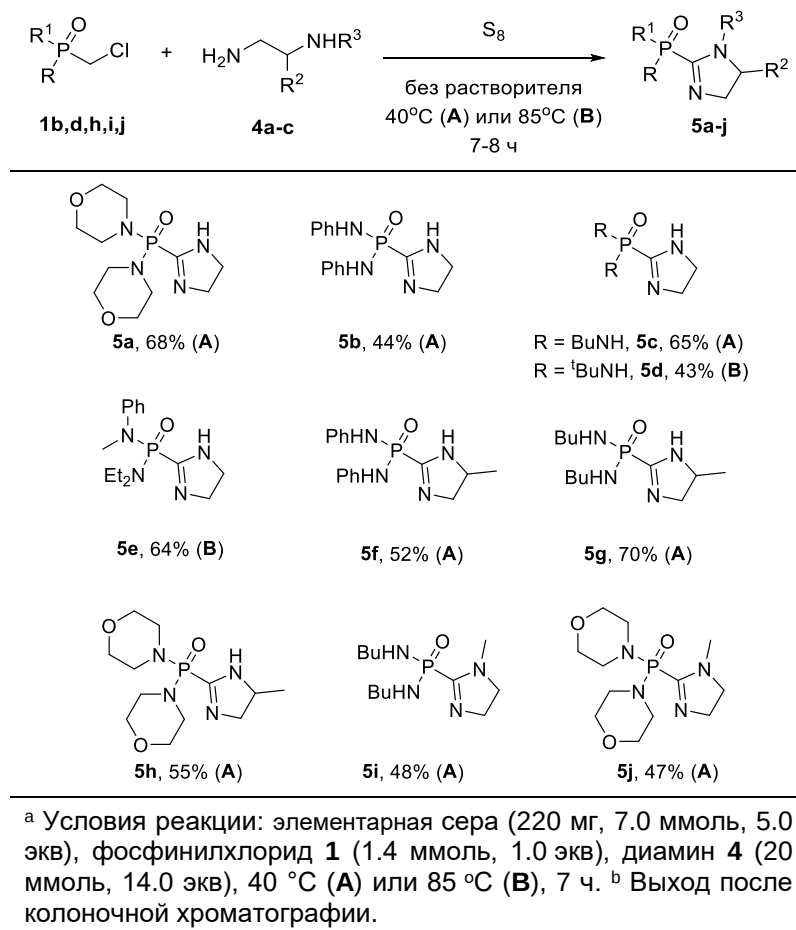
Образование имидазолина **5a** было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 3).

**Рисунок 3.** Общий вид рентгеновской структуры соединения **5a** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

Найденные условия были распространены на функционализированные фосфинилхлориды **1b,d,h,i,j** и 1,2-диаминоэтаны **4a-c** (таблица 8). Представительная серия 2-фосфорилимидазолинов **5a-e** была получена из 1,2-этилендиамина (**4a**) с выходами от 43 до 68%. Отдельно можно подчеркнуть тот факт, что с помощью данного подхода удалось получить продукт **5e** с несимметрично замещенной фосфамидной группой; выход составил 64%. Кроме того, 1-метил-1,2-пропилендиамин (**4b**) гладко вступал в реакцию с образованием

5-метил-4,5-дигидроимидазолов; продукты **5f-h** были выделены с выходами 52-70%. *N*-Метилэтилендиамин (**4c**) также оказался эффективен; его использование позволило получить *N*-метил-4,5-дигидроимидазолы **5i** и **5j** с выходами 48% и 47%, соответственно.

Таблица 8. Синтез 2-фосфорилимидазолинов^{a,b}

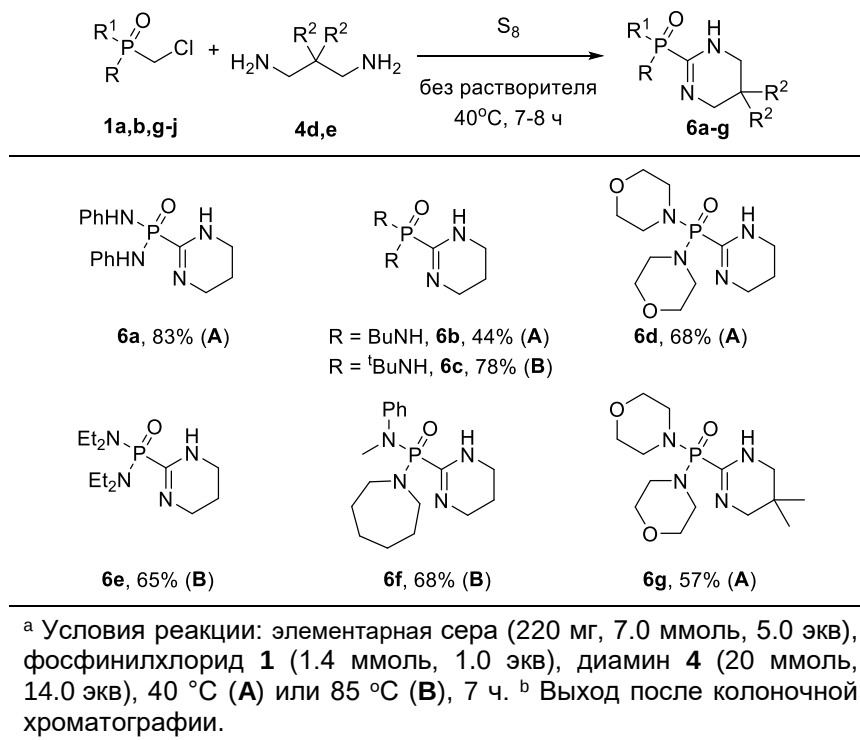


Данная реакция может быть легко масштабирована без потери выхода продукта. Так 2.0 г (7.0 ммоль) 4,4'-хлорметихфосфонил-бис-морфолина (**1b**) было введено в реакцию с 6.5 мл (98 ммоль, 14.0 экв) 1,2-этилендиамина (**4a**) и серой при нагревании до 40 °С, что позволило получить 1.6 г целевого имидазолина **5a** после хроматографической очистки, выход продукта составил 79%.

Вовлечение в реакции трёхкомпонентного сочетания 1,3-диаминопропанов позволило получить 2-фосфорил-1,4,5,6-терагидропиримидины **6** (таблица 9). Использование в реакции с 1,3-пропилендиамином (**4d**) фосфинилхлоридов **1a,b,h-j**, содержащих при фосфорильной группе диэтиламиновый, морфолиновый, *n*-бутиламиновый, *трет*-бутиламиновый и анилиновый фрагменты соответственно, привело к серии 2-фосфорил-1,4,5,6-терагидропиримидинов **6a-e** с выходами 44 – 83%. *N*-Метил-*N*-фенил-азепанамид хлорметилфосфоновой кислоты (**1g**), содержащий асимметричный фосфамидный фрагмент,

был эффективным предшественником продукта **6f**, выход которого после очистки колоночной хроматографией составил 68%. Кроме того, было показано, что 2,2-диметил-1,3-пропандиамин (**4e**) гладко вступает в реакцию трёхкомпонентного сочетания. Соответствующий 3,3-диметилтетрагидропиримидин **6g** был выделен с выходом 57%.

Таблица 9. Синтез 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов^{a,b}



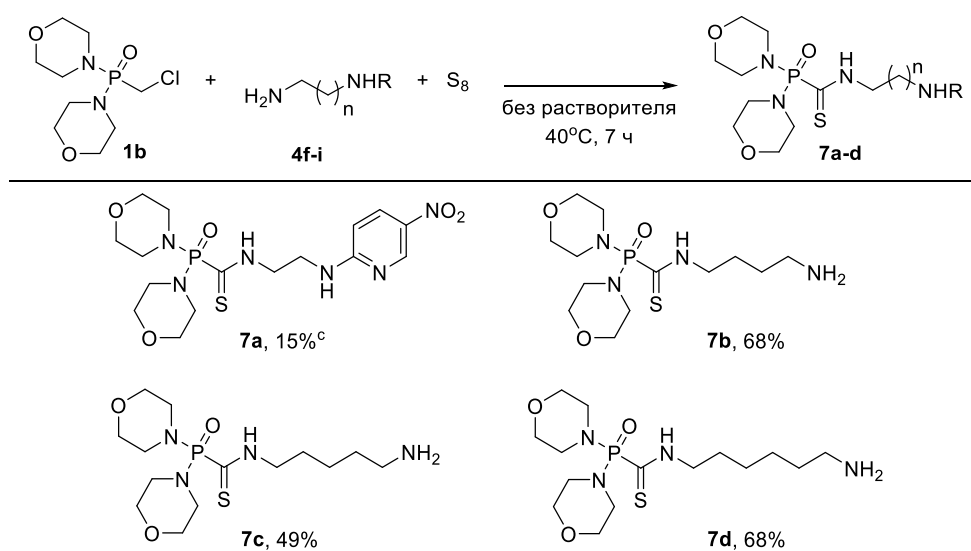
Важно отметить, что анализ литературных данных показал, что синтез производных 2-фосфорилимидазолинов описан лишь в работе группы Массона, который использовал циклоконденсацию фосфорилдитиоформатов с диаминами [274]. Что более примечательно, 2-фосфорилзамещенные 1,4,5,6-тетрагидропиримидины в литературе до наших работ описаны не были.

Структура фосфорилированных имидазолинов и тетрагидропиримидинов **5** и **6** была подтверждена данными ¹H, ¹³C и ³¹P ЯМР-спектроскопии. В спектрах ¹³C ЯМР наиболее характеристичным является сигнал фрагмента C-P, представляющий собой для имидазолинов дублет в диапазоне 160.2 – 164.9 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия ¹J_{C-P} от 173.1 до 196.4 Гц, а для тетрагидропиримидинов дублет в диапазоне 151.3 – 158.6 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия ¹J_{C-P} от 159.8 до 202.2 Гц. В спектрах ³¹P ЯМР соединений с фрагментом морфолина при атоме фосфора наблюдается смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1b** с 23.79 м.д. до 12.65 – 15.35 м.д.; соединений с

фрагментом *n*-бутиламина при атоме фосфора – смещение сигнала относительно исходного фосфинилхлорида **1b** с 22.19 м.д. до 7.78 – 9.15 м.д.

Удлинение углеродной цепи алкандиаминовой компоненты ($n \geq 4$), также как и введение электроноакцепторных заместителей к атому азота амина, ожидаемо приводило к пресечению реакции циклизации и образованию тиамидов с концевыми аминогруппами в качестве основных продуктов (таблица 10). В реакции (5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диамина (**2f**) с фосфинилхлоридом **1b** тиамид **7a** был выделен с выходом 15% (низкий выход продукта связан с необходимостью использовать ДМФА в качестве растворителя). Вовлечение в реакцию 1,4-бутандиамина (**4g**), 1,5-пентандиамина (**4h**) и 1,6-гександиамина (**4i**) в стандартных условиях позволило получить тиамины **7b–d** с выходами 68%, 49% и 68%, соответственно.

Таблица 10. Синтез амидов фосфорилтиоумарвиной кислоты с концевой аминогруппой^{a,b}



^a Условия реакции: элементарная сера (220 мг, 7.0 ммоль, 5.0 экв), фосфинилхлорид **1b** 376 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв), диамин **4** (20 ммоль, 14.0 экв), 40 °C, 7 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии. ^c Условия реакции: элементарная сера (220 мг, 7.0 ммоль, 5.0 экв), фосфинилхлорид **1b** 376 мг, 1.4 ммоль, 1.0 экв), диамин **4a** (171 мг, 0.94 ммоль, 1.5 экв), Et₃N (0.40 мл, 2.9 ммоль, 4.6 экв), ДМФА (1 мл), 45 °C, 5 ч.

Таким образом, нами был предложен новый подход к 2-фосфорилимидазолинам, основанный на взаимодействии фосфинилхлоридов с 1,2-диаминоэтанолами в присутствии элементарной серы. Применение реакции трёхкомпонентного сочетания к 1,3-диаминопропанам позволило нам впервые получить 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрогилпропиримидины. Найдено, что использование алкандиаминов строения $H_2N(CH_2)_nNH_2$ ($n \geq 4$) в реакции трёхкомпонентного сочетания с фосфинилхлоридами и элементарной серой приводит к тиамидам с концевой аминогруппой. Достоинствами разработанных методов

являются простота исполнения, доступность реагентов и возможность варьирования широкого круга субстратов.

III.1.3. Синтез (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

Неожиданные результаты были получены при изучении реакции алкилдиаминов с фосфинилхлоридами и элементарной серой в воде. Было найдено, что кипячение хлорметилфосфоновой кислоты бис(диэтиламида) (**1a**) с 1,3-пропилендиамином (**4d**) и S₈ в воде в присутствии DIPEA (методика С, таблица 2, раздел III.1.1) приводит к (бис)амиду фосфорилтиомуравьиной кислоты **8a** в качестве основного продукта (таблица 11). Результат реакции не зависел от соотношения реагентов **1a/4d**. Максимальный выход продукта **8a**, составивший 32%, был достигнут при использовании эквимольных количеств **1a** и **4d** (строка 3).

Таблица 11. Оптимизация условий получения (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты^a

CCN(CC)P(=O)(Cl)CCN(CC)C.ClNCCN.CS>>CCN(CC)P(=O)(S)NCCCNCCNCCN(CC)P(=O)(S)CCN(CC)C

1a + **4d** + S₈ $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, кипячение, 5 ч}]{\text{DIPEA}}$ **8a**

№	Кол-во ммоль 1a	Кол-во ммоль 4d	Соотношение 1a/4d	Выход 8a , %
1	0.43	2.15	1:5	9 ^b
2	0.43	0.86	1:2	12 ^c
3	0.43	0.43	1:1	32 ^c
4	0.86	0.43	2:1	14 ^c

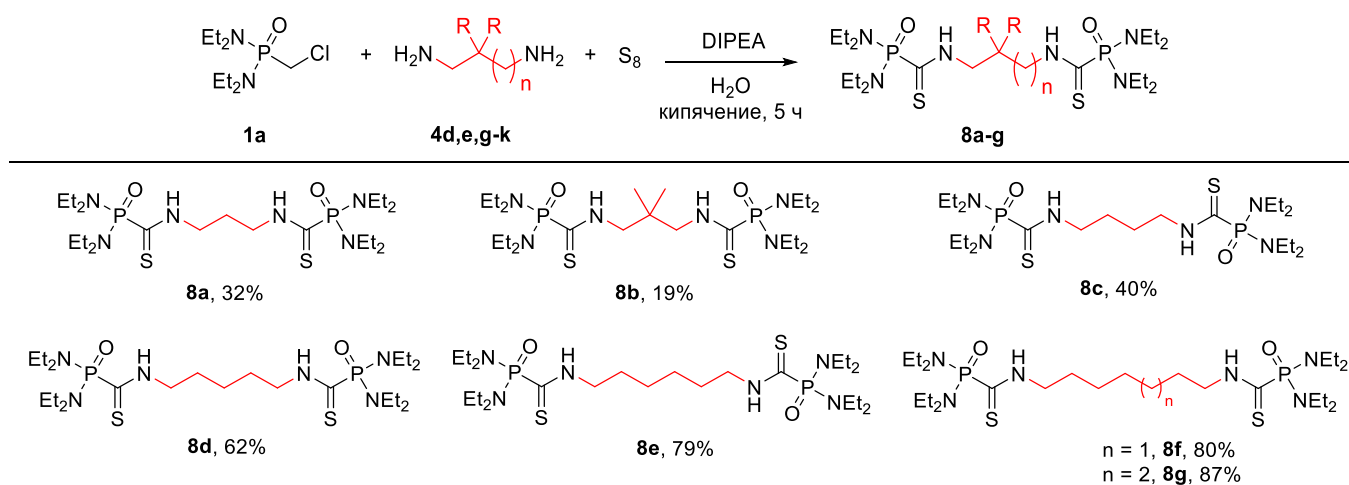
^a Условия реакции: элементарная сера (41 мг, 1.29 ммоль, 1.0 экв), хлорметилфосфоновой кислоты бис(диэтиламид) (**1a**), 1,3-диаминопропан (**4d**) и DIPEA (224 мкл, 1.29 ммоль, 1.0 экв), H₂O (1 мл), кипячение, 5 ч. ^b Выход определен методом ³¹P ЯМР с внутренним стандартом (Ph₃P). ^c Выход после колоночной хроматографии.

Использование избытков фосфинилхлорида **1a** (вплоть до 2 эквивалентов), также как и диамин **4d** (вплоть до 5 эквивалентов), приводило к существенному снижению выхода целевого продукта **8a**. Важно отметить, что 2-фосфорил-1,4,5,6-терагидропиримидин **6e** – альтернативный продукт данной реакции (см. раздел III.1.2), ни в одном из случаев в реакционных смесях зафиксировать не удалось.

Распространение найденных условий на алкилдиамины с длиной углеродной цепи от C₃ до C₈ позволило получить серию (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты (таблица 12). Продукты **8a-g** были выделены с выходами 19-87% в реакциях фосфинилхлорида **1a** с

диаминами **4d,e,g-k**. Выходы продуктов линейно увеличивались с ростом длины углеродной цепи диамина. 1,3-Диамины **4d** и **4e** привели к продуктам **8a** и **8b** с низкими выходами (32% и 19%) из-за значительного количества побочных процессов. В то же время, 1,4-бутандиамин (**4g**), 1,5-пентандиамин (**4h**) и 1,6-гександиамин (**4i**) привели к (бис)тиоамидам **8c-f** с выходами 40%, 62% и 79%, соответственно. Выходы продуктов **8f** и **8g**, полученных из 1,7-гептандиамина (**4j**) и 1,8-октандиамина (**4k**) превысили 80%. Важно отметить, что (бис)тиоамид является единственным продуктом во всех случаях, образование (моно)тиоамида зафиксировано не было.

Таблица 12. Синтез (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты^{a,b}



^a Условия реакции: элементарная сера (41 мг, 12.9 ммоль, 3.0 экв), фосфинилхлорид **1a** (104 мг, 0.43 ммоль, 1.0 экв), диамин **4** (0.43 ммоль, 1.0 экв), H_2O (1 мл), кипячение, 5 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Структура соединений **8** была подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (см. экспериментальную часть). В спектрах 1H ЯМР наблюдались характеристичные сигналы групп NH: уширенный синглет в диапазоне 9.48 – 9.86 м.д. В спектрах ^{13}C ЯМР наиболее характеристичными являются дублеты $C=S$ групп в диапазоне 198.8 – 199.8 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия $^1J_{C-P}$ от 141.7 до 142.5 Гц. Наличие двух тиоамидных фрагментов подтверждается соотношением интегральных интенсивностей CH_3 -групп фосфамидного заместителя (триплет в диапазоне 1.06 – 1.12 м.д.) и CH_2 -групп от $NHCH_2$ -фрагментов (мультиплет в диапазоне 3.52 – 3.77 м.д), составляющем 24:4.

Мы полагаем, что смена направления протекания трёхкомпонентного сочетания с участием 1,3-пропилендиаминов с 2-фосфорил-1,4,5,6-терагидропиримидинов (таблица 9, раздел II.1.2) в сторону образования (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты обусловлена переходом от гомогенных условий реакции к гетерогенным. В отличие от гомогенных реакций с использованием 1,3-диаминов в качестве растворителей, реакции в воде

представляют собой двухфазные системы состава вода – органические соединения, с возможностью образования коацерватной фазы. В начале реакции водный слой обогащен алкилдиамином, а органический - фосфинилхлоридом. По мере протекания реакции, образуется плохо растворимый в воде промежуточный монотиоамид с концевой амино-группой, который переходит в органический слой, обогащенный фосфинилхлоридом, что способствует протеканию процесса бисфосфорилирования. Данное предположение косвенно подтверждается выходами продуктов **8**, которые линейно увеличиваются с ростом длины цепи алкилдиамина и, соответственно, гидрофобности промежуточного тиоамида.

Таким образом нами показано, что реакция трёхкомпонентного сочетания алкилдиаминов с фосфинилхлоридами и элементарной серой может быть использована для получения труднодоступных (бис)амидов фосфорилтиоумравьиной кислоты при проведении в водной среде.

III.1.4. Предполагаемый механизм реакции

На основании литературных [277, 283] и экспериментальных данных был предложен механизм трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой, представленный на схеме 3. Реакция начинается с нуклеофильного раскрытия цикла S_8 амином **I** с образованием полисульфида **II**. Полисульфид **II** обладает высокой нуклеофильностью и замещает атом хлора в фосфинилхлориде **III**, образуя полисульфид **IV**. Полисульфид **IV** претерпевает элиминирование молекулы **II'**, сопровождающееся разрывом связи S–S и C–H, в результате чего образуется тиоальдегид **V**. Иминирование последнего приводит к интермедиату **VI**, к которому нуклеофильно присоединяется полисульфид **II**. Финальное элиминирование молекулы **II'** из аниона **VII** приводит к тиоамиду **VIII**. В случае, если $X = NHR^1$ или CH_2NH_2 внутримолекулярная циклизация с выделением H_2S приводит к продуктам **IX**. В воде соединения **VIII** с концевой NH_2 -группой возвращаются в цикл в роли амина и подвергаются повторному тиофосфорилированию, давая бис(тиоамиды) **X**.

Альтернативный механизм реакции, включающий прямое замещение хлора в **III** амином **I** с образованием в окислительных условиях имида **VI** [284], представляется маловероятным, поскольку экспериментально было зафиксировано образование полисульфидов. При смешении амина **I** и серы образуется темно-коричневый раствор, разбавление которого органическими растворителями, такими как хлороформ или ацетон, приводит к выпадению элементарной серы. Это окрашивание обычно связывают с образованием высокореакционноспособных полисульфидов, образующихся в результате разрыва связей S–S в результате последовательных нуклеофильных атак алифатических аминов на кольцевую молекулу S_8 .

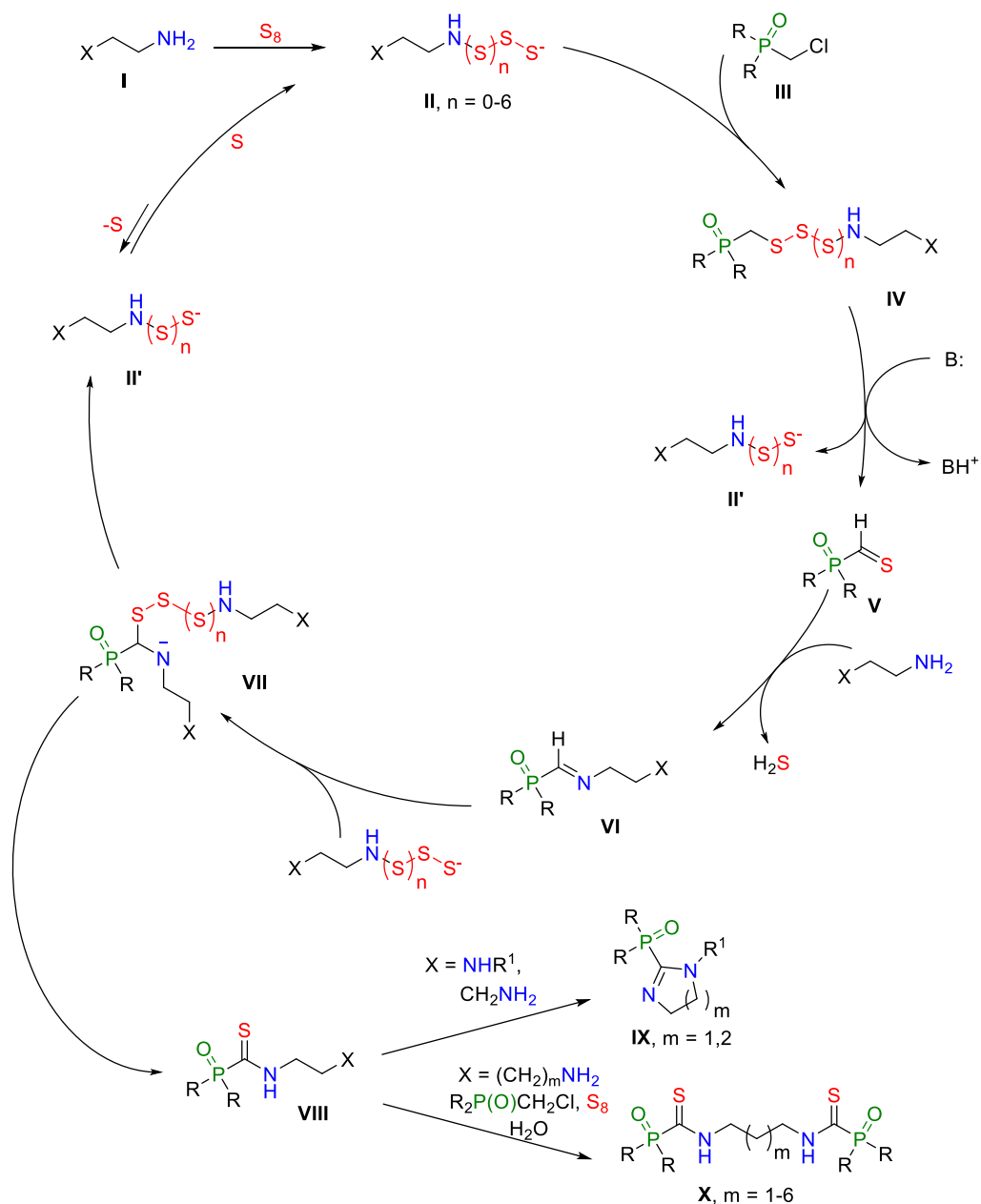


Схема 3. Предполагаемый механизм трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой

III.2. Трансформации амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

Амиды фосфорилтиомуравьиной кислоты представляют интерес не только как физиологически-активные соединения [285-287] или лиганды для экстракции тяжелых металлов [288-290], но и в качестве синтетических предшественников разнообразных органофосфатов. В связи с чем, на следующем этапе работы мы изучили возможность применения амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты для получения других классов элементоорганических соединений.

III.2.1. Синтез амидов фосфорилмуравьиной кислоты

На примере *P*-(морфолин-4-илкарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (**3o**) была показана возможность гидролиза амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты (таблица 13). Перебор стандартных для этого процесса реагентов, таких как SOCl_2 , DDQ и $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, показал, что только последний позволяет получить целевой амид фосфорилмуравьиной кислоты **9**. Выход продукта **9** после очистки колоночной хроматографией составил 44%; полная конверсия **3o** была достигнута в смеси метанол – вода при 25 °C за 24 часа.

Таблица 13. Гидролиз тиоамида **3o**^a



№	Реагент (экв)	Условия	Конверсия 3o , % ^b	Выход 9 , %
1	SOCl_2 (50.0 экв)	без растворителя, кипение, 2 ч	100	0 ^b
2	DDQ (1.1 экв)	MeCN, кипение, 7 ч	100	0 ^b
3	$\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (1.0 экв)	MeOH : H ₂ O (1:1), 25 °C, 24 ч	100	44 ^c

^a Условия реакции: *P*-(морфолин-4-илкарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамид **3o** (100 мг, 0.28 ммоль, 1.0 экв), реагент и условия согласно таблице. ^b Определено методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом (CH_2Br_2). ^c Выход после колоночной хроматографии и перекристаллизации.

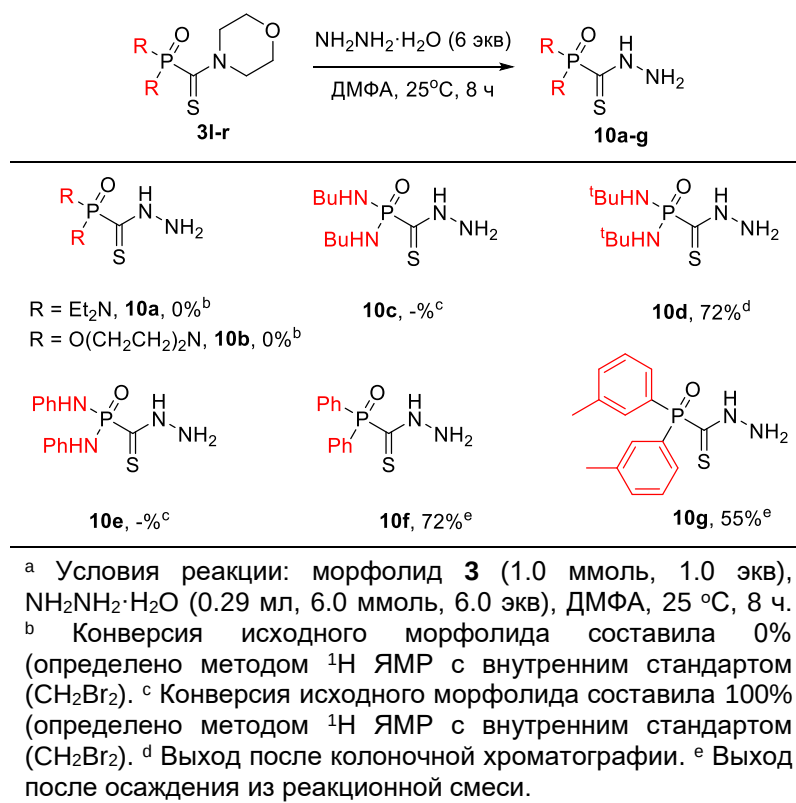
III.2.2 Синтез гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

Другим направлением, получившим более широкое развитие в работе, стал синтез из морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты соответствующих гидразидов. Последние представляли интерес как *P*-аналоги тиогидразидов оксаминовых кислот – реагентов, применяющихся для получения самых разнообразных гетероциклических соединений, включая 1,3,4-тиадиазолы [259, 261, 262, 291-296], 3-оксо-3*H*-1,2,4-дитиазолы [260], 1,3,4-тиадазины [253, 254], дигидропиразолы [258], пиридазины [255, 257, 258].

В условиях, ранее предложенных в работе М.М. Краюшкина для трансформации монотиооксамидов в тиогидразиды оксаминовых кислот (ДМФА, 25 °C, 6.0 экв. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) [261], морфолиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **3l-r** были введены в реакцию с гидразин гидратом (таблица 14). Было показано, что реакция чувствительна к природе заместителя у

атома фосфора и стерическому фактору. А именно, пространственно затрудненные морфолиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **3l** и **3m** [R = NEt₂, N(CH₂CH₂)₂O] в этих условиях в реакцию не вступали; целевые тиогидразиды **10a,b** получить не удалось. Пространственно незатрудненные продукты **10c** и **10e**, содержащие *n*-BuNH и PhNH заместители при атоме фосфора, оказались нестабильными при комнатной температуре и разлагались сразу после выделения.

Таблица 14. Синтез гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты^a



В то же время, [ди(*трет*-бутиламино)фосфорил]метантиогидразид (**10d**), содержащий фосфамидный фрагмент, был выделен с выходом 72%. Кроме того, гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **10f** и **10g** с фосфиноксидными остатками были получены с выходами 72% и 55%, соответственно.

Дополнительно было найдено, что замена растворителя с ДМФА на 1,4-диоксан позволяет выделить комплексы тиогидразида **10e** с морфолином **10e'** или гидразином **10e''** (схема 4). Было показано, что при использовании 1.5-кратного избытка гидразин-гидрата высаживанием из реакционной смеси может быть получен комплекс **10e** на одну молекулу морфолина, выделяющегося в ходе реакции. Увеличение избытка гидразин-гидрата до 3.5 эквивалентов привело к комплексу **10e** на две молекулы гидразина в виде гидрата. Выходы продуктов **10e'** и **10e''** составили 74 и 78%, соответственно. Комплексы **10e'** и **10e''** оказались

стабильными в течение нескольких месяцев при хранении при комнатной температуре и были использованы в дальнейшей работе в качестве синтетического эквивалента тиогидразида **10e**. К сожалению, попытки получения в аналогичных условиях комплексов тиогидразида **10c** с азотистыми основаниями оказались безуспешными.

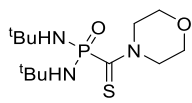
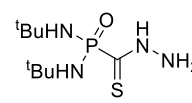
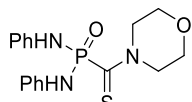
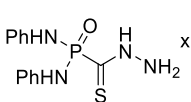
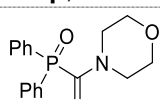
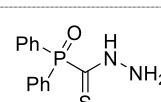
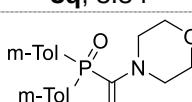
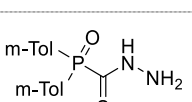


Схема 4. Получение комплексов *P*-(гидразинокаботиоил)-*N,N'*-фосфодиамида **10e**

Структура соединений **10** была подтверждена данными ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР гидразидов **10** по сравнению с тиамидами **3** отсутствовали сигналы морфолинового фрагмента (триплеты или мультиплеты в диапазонах 4.82 – 4.41 м.д., 4.41 – 4.23 м.д. и 3.88 – 3.73 м.д.); в случае **10e'** сигналы морфолина смещены на 0.6 м.д. по сравнению с тиоморфолоидом. В спектрах ^{13}C ЯМР наиболее характеристичным является дублет $\text{C}=\text{S}$ группы в диапазоне 155.1 – 181.5 м.д. В спектрах ^{31}P ЯМР соединений **10d**, **10f** и **10g** наблюдалось смещение сигнала относительно исходного морфолида в область сильного поля на 3.19 м.д., 7.45 м.д. и 7.47 м.д. соответственно. В то же время для комплексов **10e'** и **10e''** наблюдалось смещение сигнала относительно исходного морфолида на 2.02 м.д. в область слабого поля.

Синтез тиогидразидов **10d**, **10f** и комплекса **10e''** был реализован в мультиграммовых количествах (таблица 15). А именно, продукт **10d** (строка 1) был получен после очистки колоночной хроматографией в количестве 3.0 г с выходом 91%. В реакции 2.0 г морфолида **3p** с гидразином в 1,4-диоксане (строка 2) комплекс **10e''** был выделен перекристаллизацией в количестве 1.55 г, выход составил 72%. Продукт **10f** (строка 3) осаждением из реакционной смеси был получен в количестве 2.0 г (выход 46%). Кроме того, из 1.8 г морфолида **3r** в стандартных условиях (строка 4) были наработаны 0.8 г тиогидразида **10h** (выход 55%).

Таблица 15. Масштабированный синтез гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты^a

№	Исходное соединение	Продукт	Выход 10 , %
1	 3o , 4.0 г	 10d , 3.0 г	91 ^b
2	 3p , 2.0 г	 10e'' , 1.55 г	72 ^c
3	 3q , 3.3 г	 10f , 2.0 г	46 ^c
4	 3r , 1.8 г	 10h , 0.8 г	55 ^c

^a Условия реакции: морфолид **3** (1.0 экв), NH₂NH₂·H₂O (6.0 экв), ДМФА, 25 °С, 8 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии. ^c Выход после осаждения из реакционной смеси.

III.2.3 Синтез гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты

Далее было проведено дополнительное изучение реакции пространственно затрудненного *N,N,N',N'*-тетраэтил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамида (**3l**) с гидразин-гидратом (таблица 16). Было показано, что в присутствии пятикратного избытка последнего при 25 °С реакция не протекает ни в ДМФА, ни в 1,4-диоксане (строки 1,2). При увеличении температуры реакции в ДМФА вплоть до кипячения наблюдалось образование сложных смесей трудноразделимых продуктов (строки 3-5). Однако, при использовании 100 эквивалентов гидразин-гидрата при 25 °С как в ДМФА, так и в 1,4-диоксане было зафиксировано образование *N,N,N',N'*-тетраэтил гидразино(морфолино)метилфосфдиамида (**11a**) (строки 6,7), выходы продукта составили 16% и 21%. Увеличение температуры реакции до 50 °С (строки 8,9) позволило поднять выход гидразинилидена **11a** до 31% в 1,4-диоксане. Максимальный выход продукта **11a**, составивший 62%, был зафиксирован при кипячении в 1,4-диоксане; полная конверсия морфолида **3l** была достигнута за 6 часов.

Таблица 16. Оптимизация условий получения гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты^{a,b}

3I → 11a

№	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, экв	Растворитель	T, °C	Время, ч	Конверсия 3I, % ^b	Выход 11a, %
1	5	ДМФА	25	24	0	-
2	5	1,4-диоксан	25	24	0	-
3	5	ДМФА	100	8	30	-
4	5	ДМФА	100	41	100	-
5	5	ДМФА	кипение	4	100	-
6	100	ДМФА	25	24	100	16
7	100	1,4-диоксан	25	168	100	21
8	100	ДМФА	50	7	100	12
9	100	1,4-диоксан	50	24	100	31
10	100	1,4-диоксан	кипение	6	100	62 ^c

^a Условия реакции: тиоморфолид **3I** (32 мг, 0.1 ммоль), NH₂NH₂·H₂O, растворитель (3 мл). ^b Выход определен методом ³¹P ЯМР с внутренним стандартом (PPh₃). ^c Выход после колоночной хроматографии.

Распространение найденных условий на другой пространственно затрудненный тиоморфолид **3m** позволило получить [гидразино(морфолино)метил]диморфолинфосфиноксид **11b** (схема 5). Выход продукта **11b** после очистки колоночной хроматографией составил 68%.

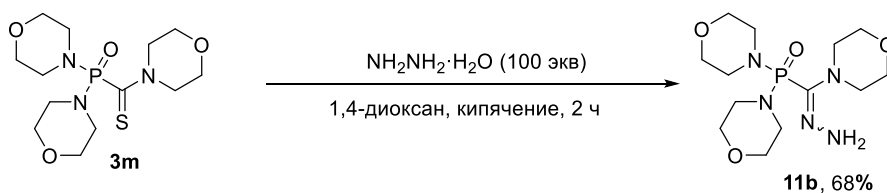


Схема 5. Синтез гидразинилидена фосфорилмуравьиной кислоты **11b**

Таким образом, в ходе изучения реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты была показана возможность их гидролиза до амидов фосфорилмуравьиной кислоты. Кроме того найдено, что морфолиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакции с гидразин-гидратом способны приводить к гидразидам фосфорилтиомуравьиной кислоты и гидразинилиденам фосфорилмуравьиной кислоты.

III.3. Реакции гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с карбонильными соединениями

На следующем этапе работы представляло интерес изучить синтетический потенциал гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты как предшественников фосфорилзамещенных пяти- и шестичленных *N,S*-гетероциклов. Гидразиды тиокарбоновых кислот известны как удобный и широко используемый реагент для построения гетероциклического ядра, их химии посвящен ряд обзоров [256, 258, 297-299]. Подобно гидразидам тиокарбоновых кислот, гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты содержат в своей структуре нуклеофильные центры гидразонной группы наряду с электрофильным $C=S$ фрагментом. Это открывает возможность протекания классических нуклеофильных/электрофильных каскадных циклизаций с их участием. В рамках диссертационной работы мы сфокусировали наши усилия на изучение реакций гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с различными классами карбонильных соединений.

III.3.1. Синтез 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов

В качестве первого класса карбонильных соединений в реакциях с гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** были изучены кетоны **12**. Исходя из аналогии с гидразидами тиокарбоновых кислот [300, 301], можно было ожидать, что взаимодействие тиогидразидов **10** с кетонами **12** будет приводить к 5,5-дизамещенным *NH*-4,5-дигидротиадиазолинам **13**, продуктам внутримолекулярной нуклеофильной циклизации генерируемых *in situ* гидразонов **14** (схема 6).

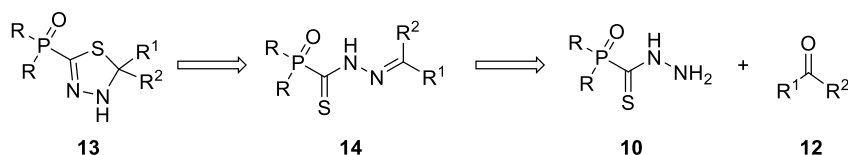
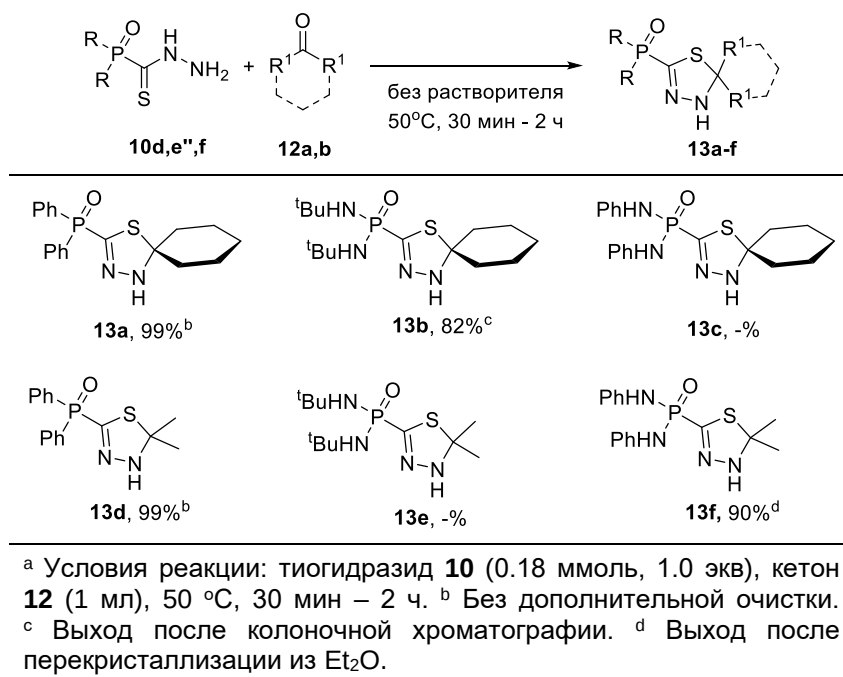


Схема 6. Ретросинтетический анализ 2-фосфорил-5,5-дизамещенных *NH*-4,5-дигидротиадиазолинов

Было найдено, что тиогидразиды **10** вступают в реакцию с циклогексаноном (**12a**) и ацетоном (**12b**) с образованием целевых 2-фосфорил-4,5-дигидротиадиазолинов **13a-f** (таблица 17). Все реакции проводили при 50 °С с использованием кетона в качестве растворителя. Выходы 4,5-дигидротиадиазолинов **13a,b,d,f** варьировались от 82% до 99%. Продукты **13c** и **13e** не удалось выделить в виде аналитически чистых образцов, поскольку они оказались нестабильными и разлагались при очистке как перекристаллизацией, так и колоночной хроматографией. Неудачными оказались также попытки синтеза 2-фосфорил-4,5-дигидротиадиазолинов на основе цикlopentanона (**12c**) и циклогептанона (**12d**);

соответствующие продукты разлагались при выделении не зависимо от природы заместителей при атоме фосфора.

Таблица 17. Синтез 2-фосфорил-*NH*-4,5-дигидротиадиазолинов^a

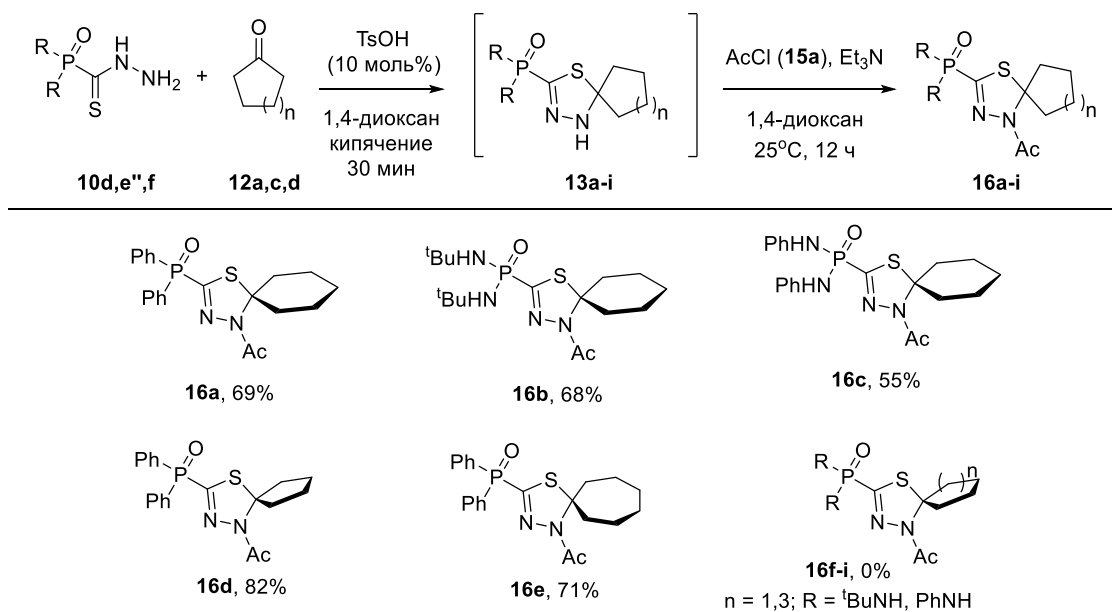


Мы предположили, что низкая стабильность соединений **13** связана с обратимостью процесса замыкания промежуточного *NH*-гидразона **14** (схема 6) в 4,5-дигидротиадиазолиновый цикл **13** [258, 302, 303]. В связи с этим была разработана методика ацилирования *NH*-4,5-дигидротиадиазолинов **13**, генерируемых *in situ* из гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** и кетонов **12** (таблица 18). А именно, было предложено использовать двухстадийный *one-pot* процесс, включающий: 1) кратковременное кипячение гидразида **10** с 1.2 эквивалентами кетона **12** в 1,4-диоксане в присутствии каталитических количеств TsOH, 2) последующее выдерживание реакционной смеси с трехкратным избытком ацилирующего агента **15** и триэтиламина при 25 °С в течение 12 часов. В результате была получена серия *N*-ацил спироидигидротиадиазолинов **16** (таблицы 18, 19, 20).

Введение в реакцию с циклическими кетонами **12a,c,d** (*n* = 1-3) гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты **10d,e'',f** при использовании ацетилхлорида (**15a**) в качестве ацилирующего агента показало, что результат процесса зависит как от размера цикла карбонильной компоненты, так и от природы заместителей при атоме фосфора тиогидразида (таблица 18). Циклогексанон (**12a**) в реакциях со всеми тиогидразидам **10** гладко приводил к продуктам **16**; выходы соединений **16a**, **16b** и **16c** составили 69%, 68% и 55%, соответственно. В то же время, использование цикlopентанона (**12c**) и циклогептанона (**12d**) позволило выделить

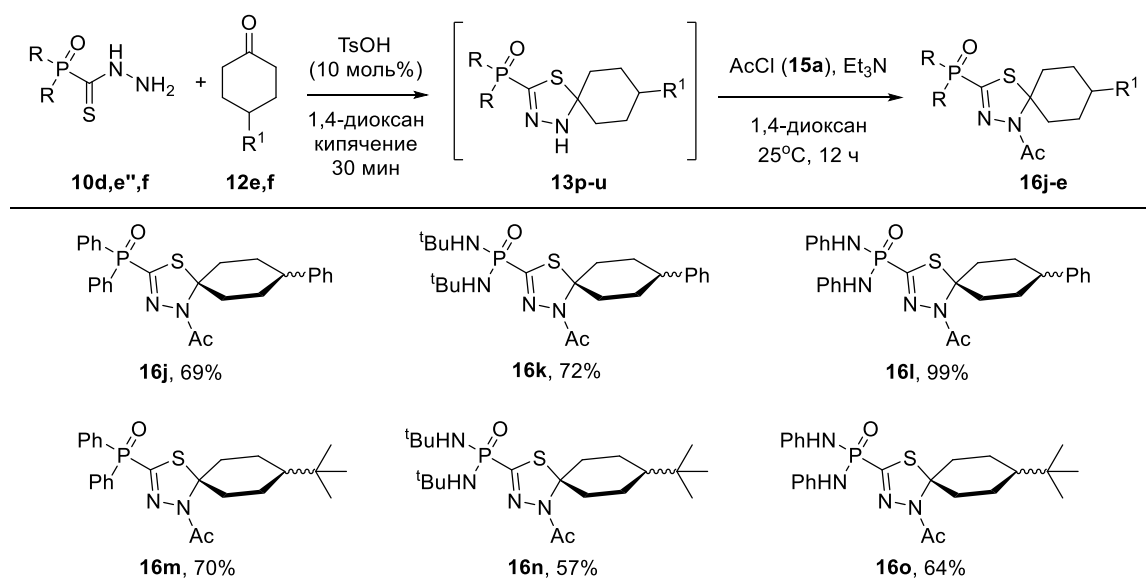
целевые продукты лишь в реакциях с тиогидразидом **10a**, содержащем фосфиноксидный заместитель (спиродигидротиadiaзолины **16d** и **16e**; выходы 82% и 71%, соответственно). Реакции тиогидразида **10d** и комплекса **10e''** с кетонами **12c** и **12d** сопровождались образованием сложных смесей трудноразделимых продуктов.

Таблица 18. Варьирование гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и циклоалканонов^{a,b}



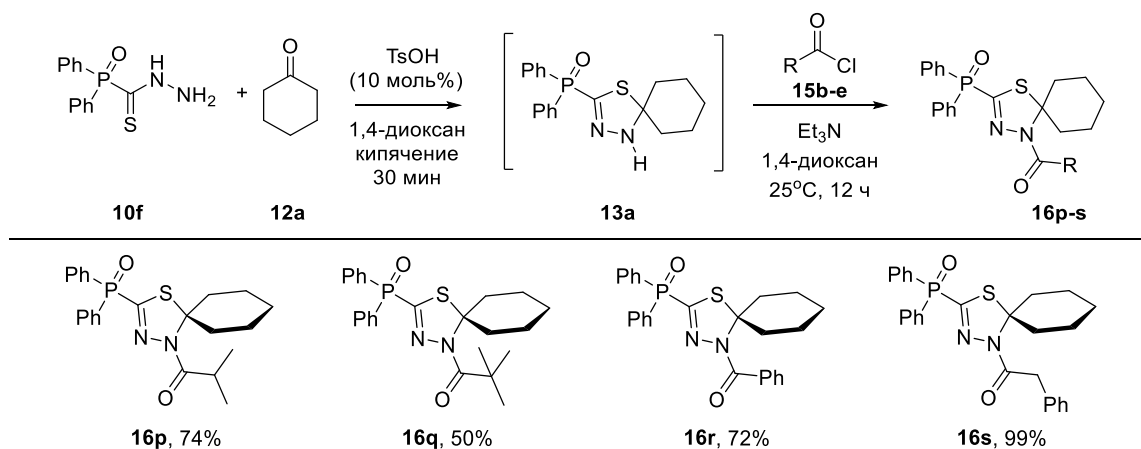
^a Условия реакции: 1) тиогидразид **10** (0.18 ммоль, 1.0 экв), кетон **12** (0.22 ммоль, 1.2 экв в реакциях с **10d,f**; 1.08 ммоль, 6.0 экв в реакциях с **10e''**), 1,4-диоксан (1 мл), кипячение, 30 мин; 2) Et_3N (72 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв), AcCl (**15a**) (36 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв), 25 °C, 12 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Поскольку наилучшие результаты среди циклических кетонов были получены для циклогексанона (**12a**), в отработанных условиях были изучены его замещенные аналоги (таблица 19). В реакциях с тиогидразидами **10d,e'',f** применение циклогексанонов **12e,f** с фенильной и *трет*-бутильной группами в положении 4 алицикла привело к продуктам **16j-o** с выходами 57-99%. Соединения были выделены в виде смеси двух диастереомеров в соотношении примерно 1:1 (на основе данных ^{31}P ЯМР-спектроскопии).

Таблица 19. Варьирование замещенных циклогексанонов^{a,b}

^a Условия реакции: 1) тиогидразид **10** (0.18 ммоль, 1.0 экв), кетон **12** (0.22 ммоль, 1.2 экв в реакциях с **10d,f**; 1.08 ммоль, 6.0 экв в реакциях с **10e''**), 1,4-диоксан (1 мл), кипячение, 30 мин; 2) Et₃N (72 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв), AcCl (**15a**) (36 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв), 25 °C, 12 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Варьирование ацилирующих агентов показало, что подход носит общий характер для алифатически-, ароматически- и бензилзамещенных реагентов (таблица 20). Применение различных ацилхлоридов **15b-e**, таких как *изо*-бутирилхлорид, бензоилхлорид и 2-фенилацетилхлорид, позволило получить соединения **16p-s** с выходами 50-99%. Отдельно можно отметить возможность использования стерически затрудненного пивалоилхлорида **15c**; продукт **16q** был выделен с выходом 50%.

Таблица 20. Варьирование ацилхлоридов^{a,b}

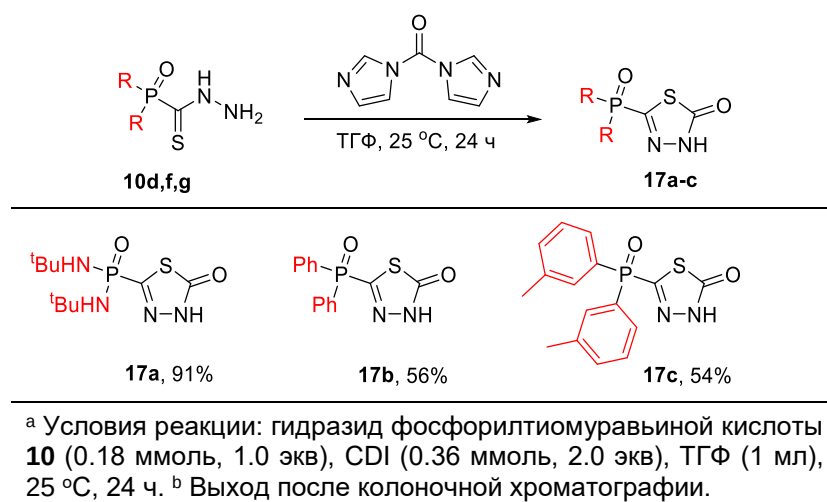
^a Условия реакции: 1) тиогидразид **10f** (50 мг, 0.18 ммоль, 1.0 экв), кетон **12** (0.22 ммоль, 1.2 экв в реакциях с **10d,f**; 1.08 ммоль, 6.0 экв в реакциях с **10e''**), 1,4-диоксан (1 мл), кипячение, 30 мин; 2) Et₃N (72 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв), ацилхлорид **15** (0.54 ммоль, 3.0 экв), 25 °C, 12 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Структура соединений **16** была доказана с помощью ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР *N*-ацетил 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов характеристичным является сигнал CH_3 -группы в диапазоне 2.34 – 2.11 м.д. В спектрах ^{13}C ЯМР наблюдались характеристичные сигналы группы $\text{C}=\text{O}$ в диапазоне 169.0 – 178.2 м.д., а также атомов углерода тиадиазолинового кольца: группы $\text{C}=\text{N}$ в диапазоне 142.0 – 165.3 м.д. и C-5 в области 86.5 – 92.5 м.д. В спектрах ^{31}P ЯМР наблюдалось смещение сигнала по сравнению с исходным тиогидразидом в область сильного поля на 1.33 – 3.49 м.д. для соединений с дифенилфосфорильным фрагментом, на 3.04 – 4.05 м.д. для соединений с ди(*трет*-бутиамино)фосфорильным фрагментом и на 1.75 – 2.71 м.д. для соединений с ди(фениламино)фосфорильным фрагментом.

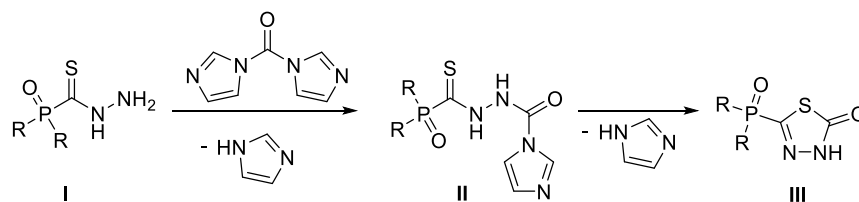
Таким образом, нами впервые изучена реакционная способность гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в отношении кетонов. Разработан гибкий подход к синтезу ранее неизвестных 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, позволяющий получать продукты, в том числе и спиростроения, из широкого круга различных исходных соединений. Изучены закономерности протекания реакции с циклическими кетонами. Показано, что стабильность фосфорилированных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов существенно зависит от функциональных заместителей как в гетероциклическом фрагменте, так и при атоме фосфора фосфорильной группы.

III.3.2. Синтез 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов

Гидразиды тиокарбоновых кислот известны как синтетический предшественник 1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов [304-306]. С целью получить практически неизвестные 5-фосфорилированные 1,3,4(3*H*)-тиадиазолы нами была изучена реакция гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с *N,N'*-карбонилдиимидазолом (CDI). Было показано, что тиогидразиды **10d,f,g** в мягких условиях вступают в реакцию с CDI с образованием синтетически труднодоступных 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов **17a-c** (таблица 21). В реакции могут быть использованы как тиогидразиды, являющиеся производными фосфиноксидов, так и фосфамидов. Выходы продуктов **17** после очистки колоночной хроматографией составили 54-91%. Мы предполагаем, что CDI в данной реакции выступает в роли синтетического эквивалента фосгена [307-309].

Таблица 21. Получение 5-фосфорилзамещенных 1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов^{a,b}

Предполагаемый механизм гетероциклизации представлен на схеме 7 и начинается с замещения одного фрагмента имидазола в CDI на тиогидразид с последующей внутримолекулярной атакой атома серы на карбонильную группу, сопровождающейся элиминированием второй молекулы имидазола.

**Схема 7.** Предполагаемый механизм реакции между тиогидрамидами и CDI

Структура полученных соединений была подтверждена данными ¹H, ¹³C и ³¹P ЯМР-спектроскопии. Согласно литературным данным 1,3,4(3*H*)-тиадиазолы могут существовать в виде двух таутомерных форм – кето-формы и енольной формы. Однако, в спектрах ³¹P ЯМР соединений **17a-c** наблюдался лишь один узкий сигнал, что указывало на сильное смещение равновесия в растворе в сторону одной из форм. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **17a-c** были однозначно зафиксированы сигналы при 172.0 – 173.2 м.д., что указывает на наличие в продуктах карбонильных групп. По совокупности данных ЯМР-спектроскопии и наиболее близких литературных аналогов [310, 311], можно предположить, что кето-форма является основной для соединения **17a-c** в растворах.

Таким образом, нами впервые было изучено взаимодействие гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с *N,N'*-карбонилдиимидазолом. Показано, что в мягких условиях протекает гетероциклизация, приводящая к синтетически труднодоступным 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолам.

III.3.3. Синтез 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов

Следующим классом карбонильных соединений, изученным в реакциях с гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты, стали альдегиды. Первичные эксперименты, проведенные между тиогидразидом **10e** (в виде комплекса **10e''** с гидразином) и 4-бромбензальдегидом (**18a**)/4-этоксibenзальдегидом (**18b**), показали, что основными продуктами реакций в обоих случаях являются *NH*-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы **19** (схема 8). Реакции проводили в кипящем метаноле; полная конверсия **10e''** была достигнута за 5 минут. Выходы продуктов **19a** и **19b** составили 87% и 81%, соответственно. Альдегиды использовались в 5.2 кратном избытке для связывания гидразина, выделяющегося в ходе реакции; в качестве побочных продуктов в обеих реакциях были выделены азины.

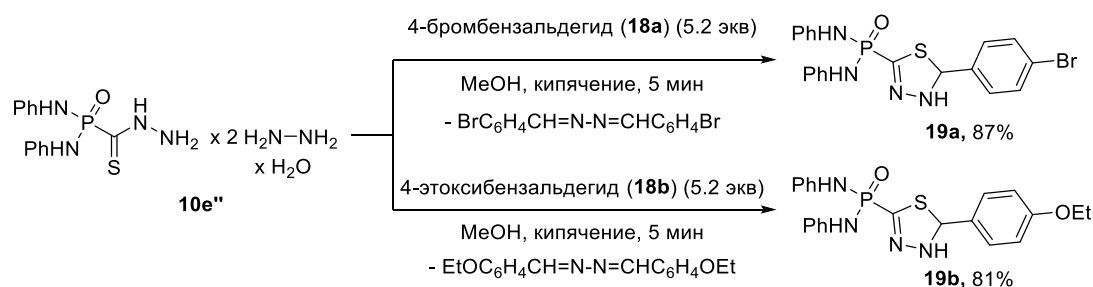


Схема 8. Взаимодействие комплекса **10e''** с бензальдегидами

Об образовании *NH*-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов **19** однозначно свидетельствовали данные ЯМР-спектроскопии. Так, в ^1H ЯМР спектре соединения **19a** наблюдались сигналы при 9.10 и 6.45 м.д., соответствующие *NH*- и *CH*-группам гетероциклического фрагмента; в ^{13}C ЯМР спектре присутствует дублет при 129.5 м.д. (с константой спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{C-P}}$, составляющей 164.6 Гц) $\text{C}=\text{N}$ фрагмента гетероцикла.

Известно, что 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы легко окисляются до 1,3,4-тиадиазолов, в том числе и кислородом воздуха [256, 292, 300, 312]. Изучение стабильности 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов выявило, что они также склонны к данному превращению; в растворе в присутствии кислорода воздуха они окисляются до 1,3,4-тиадиазолов. Так анализ данных ^{31}P ЯМР-спектров раствора соединения **19b** в $\text{DMCO-}d_6$ показал, что уже через 2 часа после его приготовления можно наблюдать частичное окисление **19b** до **20a**, о чем свидетельствует наличие в спектре 2 сигналов – исходного дигидротиазола при -1.33 м.д., а также менее интенсивного сигнала тиадиазола при -3.76 м.д.

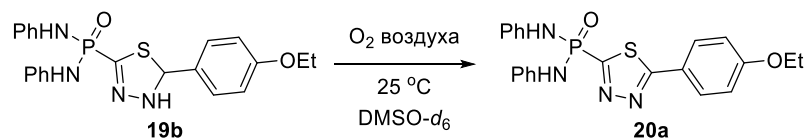
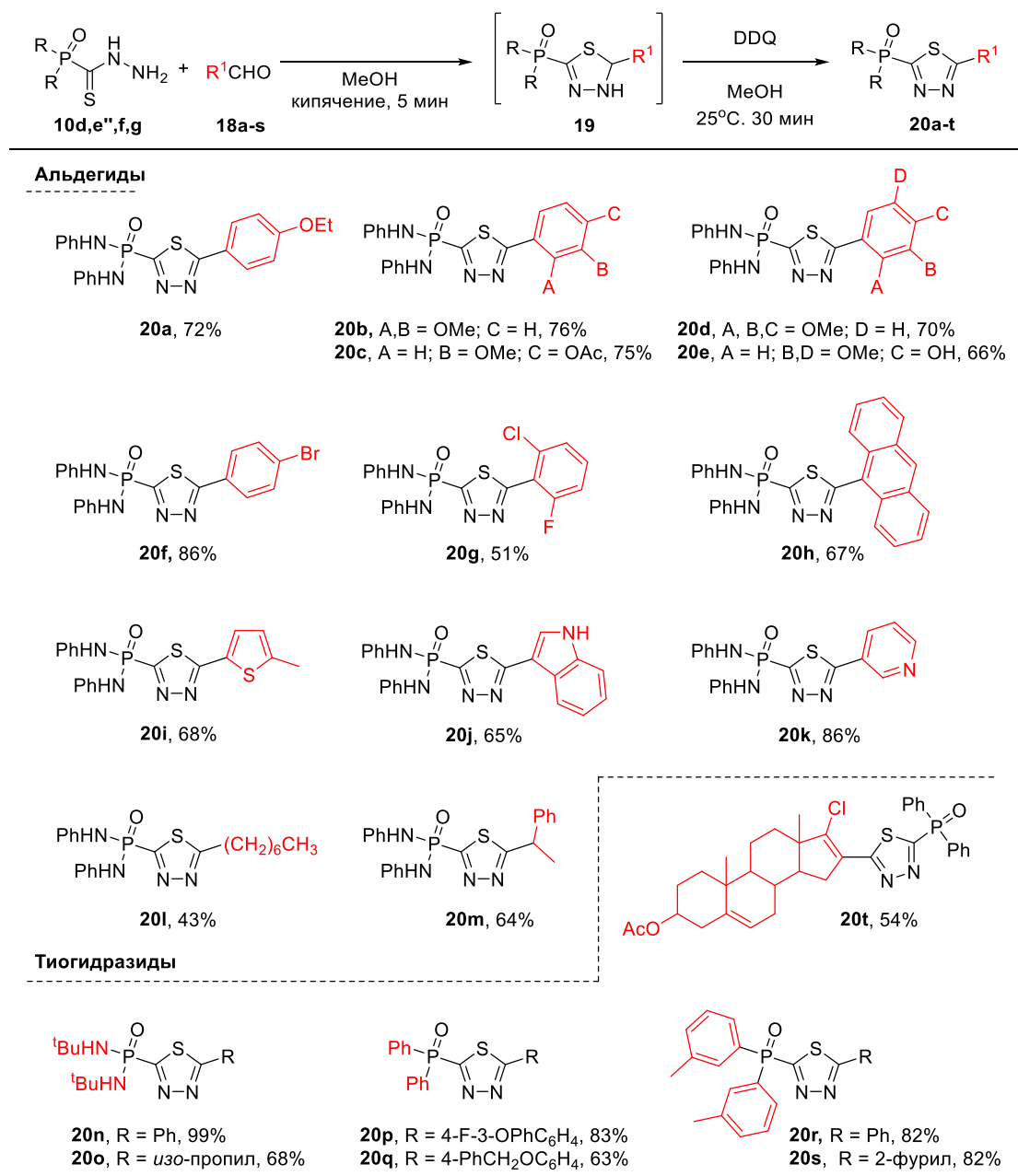


Схема9. Окисление дигидротиазола **19b**

С целью избежать необходимость выделения нестабильных 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов **19** нами был разработан общий метод синтеза 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов **20** на основе циклоконденсации гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** с альдегидами **18** в окислительных условиях (таблица 22). Широкая серия продуктов **20a-t** была получена с использованием двухстадийной *one-pot* методики, включающей: 1) кратковременное кипячение в метаноле тиогидразида **10** с альдегидом **18** в присутствии каталитических количеств TsOH, 2) последующее выдерживание реакционной смеси с 2,3-дихлор-4,5-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) при 25 °C в течение 30 минут. Выходы 1,3,4-тиадиазолов **20** преимущественно варьировались в диапазоне от 70% до 85% и существенным образом не зависели от природы заместителей как в альдегидной, так и в тиогидразидной компонентах. Гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **10d**, **10f**, **10g** и **10e** (в виде комплекса **10e''**) с фосфамидными и фосфиноксидными остатками в реакции с альдегидами **18** в предложенных условиях гладко приводили к целевым 2-фосфорилзамещенным 1,3,4-тиадиазолам.

Кроме того, в ходе изучения границ применимости метода было найдено, что он носит общий характер для бензальдегидов функционализированных электронодонорными (OH, OMe, OEt, OAc, F, OPh, OCH₂Ph) и электроноакцепторными (Cl, Br) заместителями. Соединения **20a-g,p,q** были выделены с выходами 51-86%. Незамещенный бензальдегид **18o** гладко вступал в реакцию с тиогидразидами **10**, приводя к 5-фенил-1,3,4-тиадиазолам **20n,r** с выходами 99% и 82%, соответственно. Отдельно можно отметить получение из 9-антраценилкарбальдегида **18h** продукта **20h** (выход 67%). Гетероароматические альдегиды, такие как 5-метилтиофен-2-илкарбальдегид **18i**, 3-индолилкарбальдегид (**18j**), 3-пиридинилкарбальдегид (**18k**) и фурфураль (**18s**), также были успешно вовлечены в реакцию с тиогидразидами **10**, что привело к продуктам **20i-k,s** с выходами 68%, 65%, 86% и 82%, соответственно. Кроме того, было показано, что метод носит общий характер для алифатических альдегидов. Изомасляный альдегид (**18p**), *n*-октаналь (**18l**) и 2-фенилпропаналь (**18m**) гладко вступали в предложенных условиях в реакцию с тиогидразидами **10** с образованием 5-алкилзамещенных 1,3,4-тиадиазолов. Продукты **19l,m,o** был получены с выходами 43-68%.

Возможность применения разработанного метода для направленной модификации природных соединений была продемонстрирована на примере синтеза 1,3,4-тиадиазола **20t**, содержащего в своей структуре стероидный фрагмент (выход 54%).

Таблица 22. Синтез 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов^{a,b}

^a Условия реакции: 1) гидразид фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** (0.15 ммоль, 1.0 экв), альдегид **18** (0.17 ммоль, 1.1 экв в реакциях с **10d,f,g**; 0.78 ммоль, 5.2 экв в реакциях с **10e''**), MeOH (7 мл), кипячение, 5 мин; 2) DDQ (37 мг, 0.17 ммоль, 1.1 экв), 25 °C, 30 мин. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Образование 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **20d** (рисунок 4), **20k** (рисунок 5) и **20q** (рисунок 6).

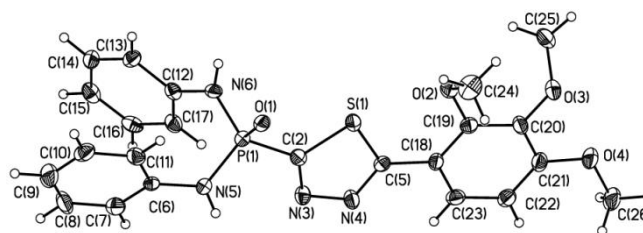


Рисунок 4. Общий вид рентгеновской структуры соединения **20d** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

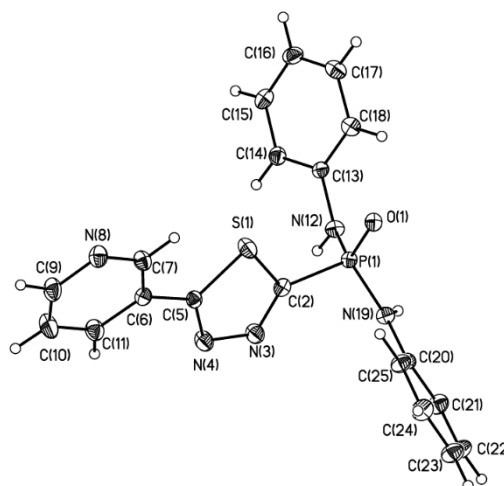


Рисунок 5. Общий вид рентгеновской структуры соединения **20k** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

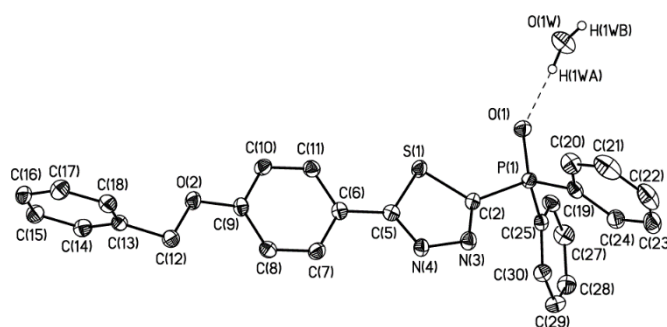


Рисунок 6. Общий вид рентгеновской структуры соединения **20q** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

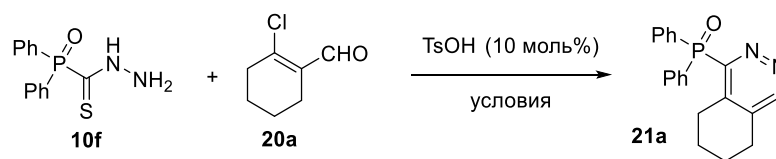
Таким образом, нами был предложен новый общий метод синтеза 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов. Было показано, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты вступают в гетероциклизацию с альдегидами различной природы, что приводит в присутствии окислителя к функционализированным 1,3,4-тиадиазолам. Метод носит общий характер для

ароматических и алифатических альдегидов и не чувствителен к природе заместителей в фосфорильном фрагменте. Достоинствами подхода являются простота исполнения, широкий круг активных субстратов, а также возможность его применения для модификации природных соединений.

III.3.4. Синтез 3-фосфорилпиридазинов

Отдельный интерес представляло изучение реакции между гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты и β -хлорвинилальдегидами. Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие между тиогидрамидами оксаминовых кислот и β -хлорвинилальдегидами является простым и удобным методом получения производных пиридазинил-3-карбоновых кислот [255]. В то же время 3-фосфорилпиридазины являются крайне мало изученным классом соединений [313-316]. Мы предположили, что взаимодействие β -хлорвинилальдегидов с гидрамидами фосфорилтиомуравьиной кислоты может оказаться удобным методом синтеза труднодоступных 3-фосфорилпиридазинов.

Оптимизация условий синтеза 3-фосфорилпиридазинов была проведена с использованием в качестве модельных субстратов (дифенилфосфорил)метантиогидрида (**10f**) и 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегида (**20a**) (таблица 23). Варьирование параметров реакции включало перебор растворителей (EtOH, MeOCH₂CH₂OH, ДМФА, ДМСО, 1,4-диоксан), соотношения реагентов и подбор температурного режима. Отталкиваясь от ранее полученных результатов [252, 255], реакции проводили с использованием каталитических количеств TsOH. Было показано, что при комнатной температуре в EtOH реакция не протекает (строка 1). В то же время при кипячении в EtOH в качестве основного продукта реакции был выделен целевой пиридазин **21a**. В случае эквимолярных количеств реагентов **10f** и **20a** полная конверсия реагентов была достигнута за 2 часа, выход продукта **21a** составил 30% после очистки колоночной хроматографией (строка 2). Увеличение выхода пиридазина **21a** было достигнуто за счет использования избытка альдегида **20a** (строки 3-5). Оптимальным было найдено использование 2-х эквивалентов **20a** (строка 4, выход продукта **21a** составил 53%). Дальнейшее увеличение количеств альдегида **20a** к существенному увеличению выхода пиридазина **21a** не приводило (строка 5).

Таблица 23. Оптимизация условий получения 3-фосфорилпиридазинов^a

№	Кол-во 21a , экв	Растворитель	Время	T, °C	Выход 21a , %
1	1.0	EtOH	18 ч	25	0 ^c
2	1.0	EtOH	2 ч	78	30 ^b
3	1.5	EtOH	2 ч	78	47 ^c
4	2.0	EtOH	2 ч	78	53 ^b
5	2.5	EtOH	2 ч	78	55 ^c
6	2.0	MeOCH ₂ CH ₂ OH	15 мин	124	47 ^b
7	2.0	ДМФА	15 мин	152	51 ^c
8	2.0	ДМСО	15 мин	110	29 ^c
9	2.0	1,4-диоксан	10 мин	101	45 ^b

^a Условия реакции: (дифенилфосфорил)метантиогидразид (**10f**) (19 мг, 0.07 ммоль, 1.0 экв), 2-хлороциклогексенкарбальдегид (**20a**), TsOH (1.5 мг, 0.007 ммоль, 0.1 экв), растворитель (1 мл). ^b Выход после колоночной хроматографии. ^c Выход определен методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (CH₂Br₂).

Кроме того, было показано, что время реакции может быть сокращено до 10-15 минут за счет использования высококипящих растворителей, таких как MeOCH₂CH₂OH, ДМФА, ДМСО и 1,4-диоксан (строки 6-9). При этом во всех случаях наблюдалось снижение выхода целевого продукта **21a**, вплоть до 29% в ДМСО (строка 8). Оптимальным было выбрано проведение реакций в кипящем EtOH в течение 2 часов в присутствии 10 моль% TsOH.

Отработанные условия были распространены на гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **10d,e'',f,g** и β-хлорвинилальдегиды **20a-h** (таблица 24). Было показано, что (дифенилфосфорил)метантиогидразид (**10f**) гладко вступает в реакции с различными алифатическими β-хлорвинилальдегидами циклического и ациклического строения. Введение тиогидразида **10f** в циклоконденсации с 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегидами **20a,b** и 2-хлороциклогепт-1-енкарбальдегидом (**20c**) позволило получить пиридазины аннелированные алициклами **21a-c** с выходами 35-53%. 4,5-Диалкилзамещенные пиридазины **21d-f** (Alk = Me, Et, Pr) были синтезированы с выходами 23-25% из соответствующих симметрично- и несимметрично- замещенных линейных β-хлорвинилальдегидов **20d-f**. Кроме того, в реакции

[illegible]

^a Условия реакции: гидразид фосфорилтиомуравьиной кистоты **10** (0.15 ммоль, 1.0 экв), β-хлорвинилальдегид **20** (0.30 ммоль, 2.0 экв), TsOH (2.9 мг, 0.015 ммоль, 0.1 экв), EtOH (3 мл), кипячение, 2 ч. ^b Выход после колоночной хроматографии.

Было найдено, что основное ограничение метода связано с тем, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **10d,e''** с фосфамидными остатками в стандартных условиях приводили к образованию сложных смесей побочных продуктов. В частности, безуспешными оказались попытки выделения продуктов **21i** и **21j**. Кроме того было показано, что 5,5-диметилтиадиазолин **13l** может выступать в роли эффективного источника тиогидрида **10e**, приводя в реакции с 2-хлороциклогепт-1-енкарбальдегидом **20b** к целевому 3-фосфонамид-

замещенному пиридазину **21l** (схема 10). Продукт **21l** был выделен методом колоночной хроматографии с выходом 38%.

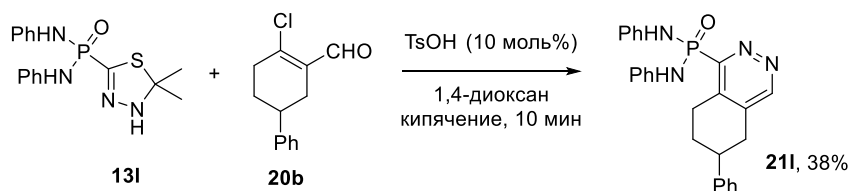


Схема 10. Получение 1-ди(фениламино)фосфорил-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофалазина **21l**

Структура полученных соединений была доказана с помощью ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР наблюдался характеристичный сигнал СН-фрагмента пиридазинового кольца в диапазоне 8.85 – 9.14 м.д., представляющий из себя синглет или дублет с константой спин-спинового взаимодействия $^5J_{\text{H-P}}$ от 1.8 до 3.0 Гц. В ^{13}C ЯМР наблюдались характеристичные сигналы атомов углерода пиридазинового кольца: дублет, соответствующий атому С-3, в диапазоне 155.5 – 164.8 м.д. с константой $^1J_{\text{C-P}}$ 116.9 – 137.1 (для **21l** 177.0 Гц); дублет, относящийся к С-4, в диапазоне 141.8 – 159.0 м.д. с константой $^2J_{\text{C-P}}$ 16.6 – 19.5 Гц; дублет от атома С-5 в диапазоне 137.0 – 145.0 м.д. с константой $^3J_{\text{C-P}}$ 4.2 – 7.5 Гц; и сигнал от атома С-6 в диапазоне 149.2 – 153.5 м.д., являющийся синглетом или дублетом с константой $^4J_{\text{C-P}}$ 1.3 – 3.1 Гц.

Кроме того, образование пиридазинов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **21c** (рисунок 7).

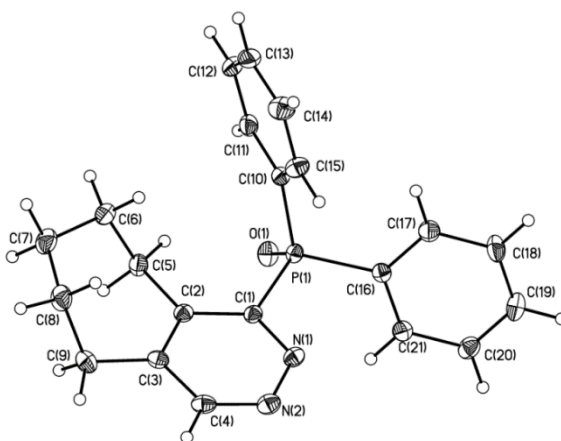


Рисунок 7. Общий вид рентгеновской структуры соединения **21c** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

Практическая значимость разработанного метода была продемонстрирована направленным синтезом стероидных 3-фосфорилзамещенных пиридазинов, аннелированных по кольцам А и D (схема 11). 17 β -Гидрокси-5 α -андроста-2-ен[3,2-d]пиридазин **21m** был выделен с выходом 34% в реакции (дифенилфосфорил)метантиогидразида (**10f**) с 3-хлор-2-

формиландростаном **20n**. В стандартных условиях реакция сопровождалась снятием защиты с 17-ОН-группы. По аналогии синтез 3-ацетокси-андрост-5-ен[16,17-*d*]пиридазина **21n** был реализован из 17-хлор-16-формилстероида **17t** с выходом 37%.

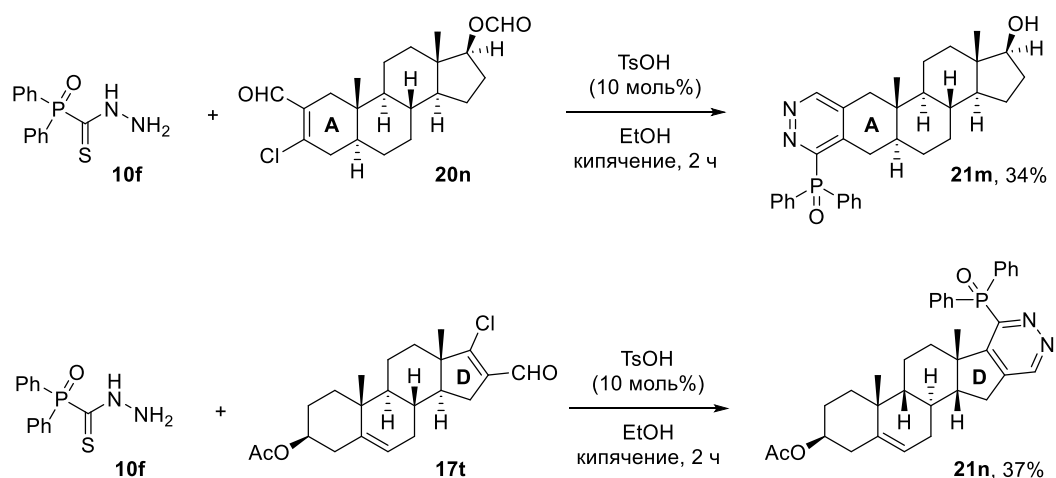


Схема 11. Синтез стероидных пиридазинов

На основании литературных данных [252] было выдвинуто предположение о механизме протекания данной реакции (схема 12). На первой стадии происходит катализируемая кислотой конденсация тиогидразида **I** и β-хлорвинилальдегида **II**, приводящая к гидразону **III**. Для гидразона **III** возможно существование не менее 7 изомерных форм, обусловленных тион-тиольной, *E* – *Z* изомерией, а также изомерией гидразон **III** – тиадиазолин **IV**. Один из этих изомеров – *Z,Z*-тиол **III'''**, содержащий в себе 2,3-диазагексатриеновую систему – способен претерпевать 6π-электроциклизацию в дигидрапиридазин **V**. Последний, в свою очередь, превращается в пиридазин **VII** путем элиминирования HCl и серы. Данный процесс может протекать двумя путями: либо в одну стадию с выделением нестабильной молекулы HSCl, которая распадается на HCl и S₈, или в две стадии через промежуточное образование тирана **VI**.

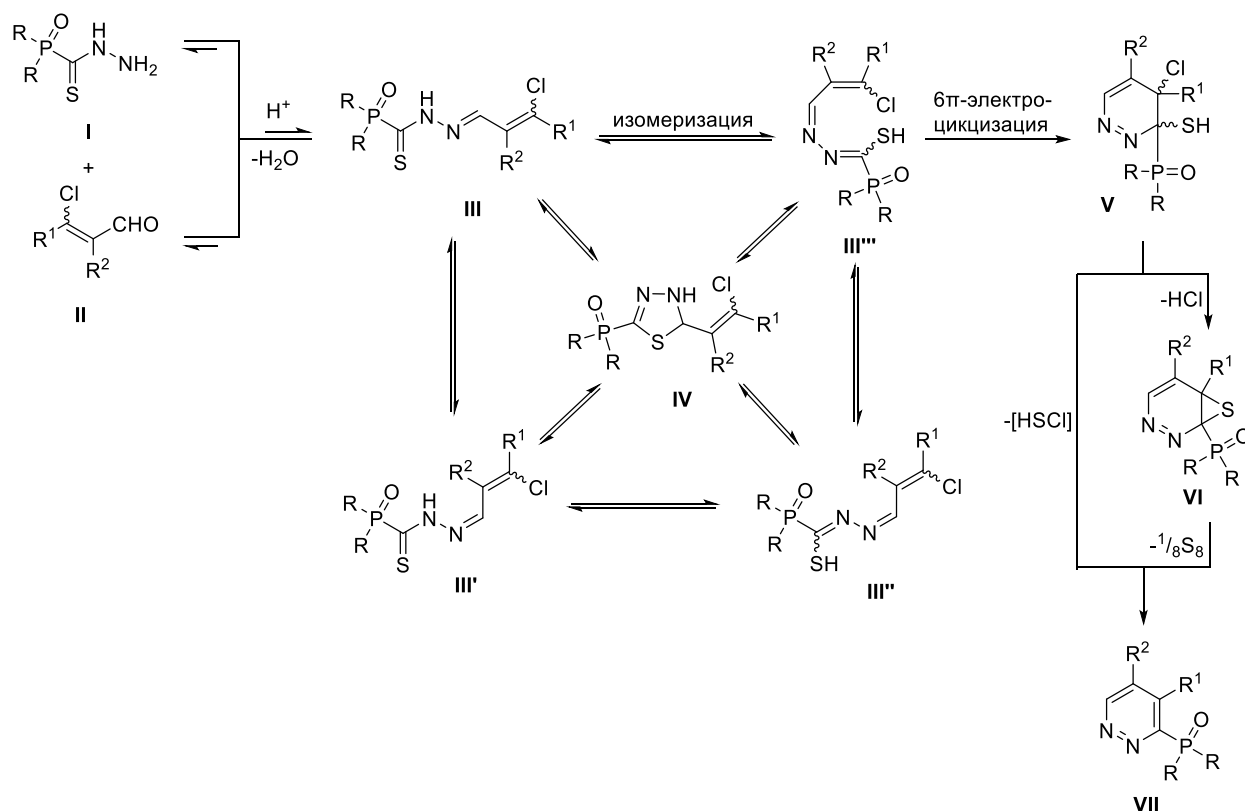


Схема 12. Предполагаемый механизм гетероциклизации в пиридазины

Таким образом, нами был предложен новый метод синтеза 3-фосфорилпиридазинов, основанный на гетероциклизации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с β -хлорвинилальдегидами в кислых условиях. Разработанная методика позволяет получать высокофункционализированные пиридазины в мягких условиях из доступных реагентов.

Подводя общий итог выполнения работы, можно отметить, что нами впервые продемонстрирована высокая перспективность использования амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в качестве «N,S,C-строительных блоков» для получения линейных и гетероциклических систем с фосфорильным заместителем. Показано, что они представляют собой мульти-реакционноспособные реагенты с широкими препаративными возможностями. На основе амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной разработаны новые методы синтеза 2-фосфорилимидазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 3-фосфорилпиридазинов, а также предложены синтетические подходы к ранее не описанным 2-фосфорилизамещенным 1,4,5,6-тетрагидропиримидинам и 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинам. Достоинствами всех методов являются простота исполнения, доступность реагентов и возможность варьирования широкого круга субстратов. Кроме того, в ряде случаев показана возможность их применения в направленной модификации природных соединений.

IV. ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод получения амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции трёхкомпонентного сочетания производных хлорметилфосфоновой кислоты с аминами и элементарной серой.
2. Предложен новый подход к 2-фосфорилимидазолинам, основанный на взаимодействии фосфинилхлоридов с 1,2-диаминоэтанами в присутствии элементарной серы.
3. Применение реакции трёхкомпонентного сочетания к 1,3-диаминопропанам позволило впервые получить 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидины.
4. Найдено, что проведение реакции трёхкомпонентного сочетания алкилдиаминов с фосфинилхлоридами и элементарной серой может быть использовано для получения труднодоступных (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты.
5. В результате изучения реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты предложен эффективный метод синтеза гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты из морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и гидразин-гидрата.
6. Впервые показано, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях с карбонильными соединениями могут приводить к структурно разнообразным N,S-гетероциклам.
7. Разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолонов, позволяющий получать продукты, в том числе и спиростроения, из широкого круга различных кетонов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты.
8. Предложен новый синтетический подход к 5-фосфорил-1,3,4(3H)-тиадиазолонам на основе гетероциклизации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с N,N'-карбонилдиимидазолом.
9. Показано, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты вступают в реакцию с альдегидами различной природы, приводя в присутствии окислителя к функционализированным 1,3,4-тиадиазолам.
10. Разработан новый метод синтеза 3-фосфорилпиридазинов, основанный на гетероциклизации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с β -хлорвинилальдегидами в кислых условиях.

V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структуры всех соединений были установлены с использованием 1D и 2D ЯМР (^1H , ^{13}C и ^{31}P) спектроскопии. Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали на приборах Bruker AV-600 (^1H : 600.13 МГц, ^{13}C : 150.92 МГц, ^{31}P : 242.94 МГц), Bruker AV-400 (^1H : 400.16 МГц, ^{13}C : 100.63 МГц, ^{31}P : 161.99 МГц), и Bruker AM-300 (^1H : 300.13 МГц, ^{13}C : 75.47 МГц, ^{31}P : 121.49 МГц), для растворов в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$. Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале δ относительно растворителя (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.27$ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.50$ ppm; ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.00$ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 39.50$ ppm.). Химические сдвиги ^{31}P приведены в м.д. в шкале δ относительно внешнего стандарта (85% H_3PO_4 в H_2O). Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц). Мультиплетность сигналов обозначена как: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; дд, дублет дублетов, дт, дублет триплетов; д. кв, дублет квартетов; тт, триплет триплетов; уш. с, уширенный синглет.

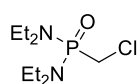
Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker MicroTOF, с использованием электрораспылительной ионизации (ESI) с Q-TOF детектированием и Электронной ионизации (ЭИ). ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 в виде прессовок с бромидом калия или в тонком слое. Температуры плавления (т. пл.) определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60 А, пластины из алюминиевого сплава F254) фирмы "Merck". Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы (365 нм) и/или с использованием химического окрашивания [KMnO_4 / H_2SO_4], [нингидрин/ AcOH / EtOH]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш). Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CH_2Cl_2 (P_2O_5), CHCl_3 (CaH_2), ТГФ (Na), диоксан (Na), ДМФА (CaH_2), метанол и этанол (K_2CO_3). Амины, альдегиды, кетоны, ацилхлориды, сера, гидразингидрат, N,N' -карбонилдиимидазол, POCl_3 , $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, DDQ, SOCl_2 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ были получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. 2-Хлорвинилальдегиды были получены по литературной методике [255].

V.1. Получение фосфинилхлоридов 1a-l

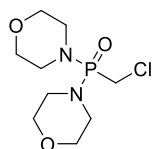
Фосфинилхлориды были получены из хлордангидрида хлорметилфосфоновой кислоты обработкой аминами, спиртами и реагентами Гриньяра по литературным методикам [317, 318].

Хлорметилфосфоновой кислоты бисдиэтил амид (1a).



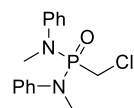
Был получен согласно литературной методике [317]. Бесцветная вязкая жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.62 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.2$ Гц, 2H, CH_2Cl), 3.11-3.19 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 12H, $4 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 27.98. МС (ЭУ) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$ ($[\text{M}]^+$) 240, найдено m/z 240.

Хлорметилфосфоновой кислоты бисморфолин амид (1b).



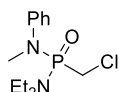
Был получен согласно литературной методике [317]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 103 - 105 °С (т.пл.лит 89-91 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.80 - 3.57 (м, 10H, $4 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 3.29 - 3.12 (м, 8H, $2 \times \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 67.1 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.1$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 44.5 ($4 \times \text{CH}_2$), 34.4 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 123.7$ Гц, CH_2Cl). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 23.79. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 269.0816, найдено m/z 269.0821.

Хлорметилфосфоновой кислоты бис(*N*-метил-*N*-фенил) амид (1c).



Был получен согласно литературной методике [318]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 87 - 89 °С (т.пл.лит 88-89 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.41 - 7.17 (м, 8H, Ph), 7.16 - 7.04 (м, 2H, Ph), 4.12 (д, $J_{\text{H-P}} = 6.0$ Гц, 2H, CH_2Cl), 3.02 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.5$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 144.2 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, $2 \times \text{C}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 126.3 - 125.7 (м, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$), 38.1 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.6$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 36.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 128.7$ Гц, CH_2Cl). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 21.73. МС (ЭУ) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OP}$ ($[\text{M}]^+$) 308, найдено m/z 308.

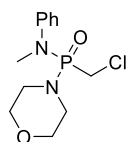
Хлорметилфосфоновой кислоты *N*-метил-*N*-фенил этил амид (1d).



Был получен согласно литературной методике [318]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 58 - 60 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.41 - 7.29 (м, 4H, Ph), 7.25 - 7.17 (м, 1H, Ph), 3.50 (д, $J_{\text{H-P}} = 7.9$ Гц, 2H, CH_2Cl), 3.34 - 3.02 (м, 7H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 1.09 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 144.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Гц, C), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 126.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 126.0 (CH), 39.0 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 37.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.5$ Гц, CH_3), 36.2 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 127.0$ Гц, CH_2Cl), 13.8 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 1.5$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц,

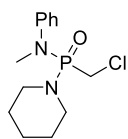
CDCl_3): δ 25.04. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{OPNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 297.0900, найдено m/z 297.0894.

Хлорметилфосфоновой кислоты *N*-метил-*N*-фенил морфолин амид (1e).



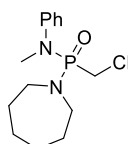
Был получен согласно литературной методике [318]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 86 – 88 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.40 – 7.27 (м, 4H, Ph), 7.15 (т, $J = 6.7$ Гц, 1H, Ph), 4.07 (дд, $J_{\text{H-H}} = 14.1$ Гц, $J_{\text{H-P}} = 7.1$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Cl}$), 3.99 (дд, $J_{\text{H-H}} = 14.0$ Гц, $J_{\text{H-P}} = 8.3$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Cl}$), 3.52 – 3.36 (м, 2H, CH_2), 3.36 – 3.22 (м, 2H, CH_2), 3.12 – 2.92 (м, 7H, $\text{CH}_3 + 2 \times \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 145.3 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.1$ Гц, C), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 124.9 (CH), 124.8 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 66.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.7$ Гц, CH_2), 44.3 (CH_2), 37.1 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.7$ Гц, CH_3), 36.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 125.7$ Гц, CH_2Cl). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 22.50. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 289.0867, найдено m/z 289.0866.

Хлорметилфосфоновой кислоты *N*-метил-*N*-фенил пиперидин амид (1f).

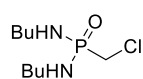


Был получен согласно литературной методике [318]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 104 – 106 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.46 – 7.30 (м, 4H, Ph), 7.25 – 7.11 (м, 1H, Ph), 3.58 (дд, $J_{\text{H-H}} = 11.2$ Гц, $J_{\text{H-P}} = 4.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Cl}$), 3.52 (дд, $J_{\text{H-H}} = 11.2$ Гц, $J_{\text{H-P}} = 4.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Cl}$), 3.26 – 3.02 (м, 7H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 1.64 – 1.34 (м, 6H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 144.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, C), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 126.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.2$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 125.9 (CH), 45.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 1.4$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 37.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.5$ Гц, CH_3), 35.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 127.2$ Гц, CH_2Cl), 26.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.2$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 24.5 (CH_2). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 23.25. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 287.1075, найдено m/z 287.1066.

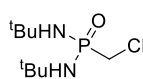
Хлорметилфосфоновой кислоты *N*-метил-*N*-фенил азепан амид (1g).



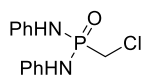
Был получен согласно литературной методике [318]. Бесцветно твердое вещество, т.пл. 97 – 99 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.40 – 7.30 (м, 4H, Ph), 7.26 – 7.17 (м, 1H, Ph), 3.65 – 3.58 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Cl}$), 3.58 – 3.51 (м, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Cl}$), 3.28 – 3.16 (м, 4H, CH_2), 3.13 (д, $J_{\text{H-P}} = 9.1$ Гц, 3H, CH_3), 1.77 – 1.51 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 144.8 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.5$ Гц, C), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 126.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 125.8 (CH), 47.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.2$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 37.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.6$ Гц, CH_3), 35.8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 127.0$ Гц, CH_2Cl), 30.1 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.4$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 26.9 ($2 \times \text{CH}_2$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 24.74. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 301.1231, найдено m/z 301.1238.

Хлорметилфосфоновой кислоты бисбутил амид (1h).

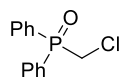
Был получен согласно литературной методике [317]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 39 – 41 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 4.22 (дт, $J_{\text{H-P}} = 11.5$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 6.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), 3.50 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.3$ Гц, 2H, CH_2Cl), 2.86 – 2.67 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.46 – 1.34 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.33 – 1.20 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 0.86 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 39.9 (CH_2), 37.4 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 118.4$ Гц, CH_2Cl), 34.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.4$ Гц, CH_2), 19.9 (CH_2), 14.2 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 22.19. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 241.1231, найдено m/z 241.1235.

Хлорметилфосфоновой кислоты бис(*трет*-бутил) амид (1i).

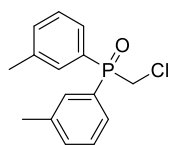
Был получен согласно литературной методике [317]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 96 – 98 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.46 (д, $J_{\text{H-P}} = 9.0$ Гц, 2H, CH_2Cl), 2.90 (уш. с, 2H, $2 \times \text{NH}$), 1.35 (с, 18H, $6 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 51.4 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 40.6$ Гц, $2 \times \text{C}$), 39.6 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 117.9$ Гц, CH_2Cl), 31.80 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, $6 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 17.27. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 241.1231, найдено m/z 241.1238.

Хлорметилфосфоновой кислоты бисфенил амид (1j).

Был получен согласно литературной методике [318]. Светло-желтое твердое вещество, т.пл. 98 – 100 °С (т.пл.лит 97 - 125 °С). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 7.94 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.3$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), 7.26 – 7.12 (м, 8H, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$), 6.98 – 6.80 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 3.88 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.0$ Гц, 2H, CH_2Cl). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ 10.74. МС (ЭУ) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{OP}$ ($[\text{M}]^+$) 280, найдено m/z 280.

(Хлорметил)дифенилфосфиноксид (1k).

Был получен согласно литературной методике [317]. Светло-серое твердое вещество, т.пл. 134 – 135 °С. (т.пл.лит 134 – 135 °С [319]). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.90 – 7.78 (м, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.66 – 7.48 (м, 6H, $2 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$), 4.07 (д, $J_{\text{H-P}} = 6.7$ Гц, 2H, CH_2Cl). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 28.36. МС (ЭУ) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClOP}$ ($[\text{M}]^+$) 250, найдено m/z 250.

(Хлорметил)ди-*m*-толилфосфиноксид (1l).

Был получен согласно литературной методике [317]. Бесцветное твердое вещество, т.пл. 100 – 102 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (д, $J = 12.2$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 7.61 – 7.47 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.47 – 7.31 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 4.04 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH_2Cl), 2.41 (с, 6H, 2 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 138.8 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.2$ Гц, 2 $\times$ C), 133.4 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.6$ Гц, 2 $\times$ CH), 132.0 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.1$ Гц, 2 $\times$ CH), 129.7 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 103.8$ Гц, 2 $\times$ C), 128.9 – 128.2 (м, 4 $\times$ CH), 37.8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 71.7$ Гц, CH_2Cl), 21.4 (2 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 28.44. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClOPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 279.0700, найдено m/z 279.0698.

V.2. Реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой

V.2.1. Получение амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 3

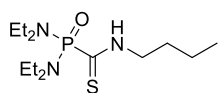
Методика А: Амин **2** (8.6 ммоль, 20 экв) был добавлен к смеси фосфинилхлорида **1** (0.43 ммоль, 1.0 экв) и серы (41 мг, 1.29 ммоль, 3.0 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 8 часов при температуре 40 °С (соединения **1b**, **1h**, **1j**, **1k**), 65 °С (соединение **1i**) или 100 °С (соединения **1a**, **1d**, **1e**). Полученную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

Методика В: В микрореактор Уитона ($V = 5.0$ мл) поместили фосфинилхлорид **1** (0.43 ммоль, 1.0 экв), серу (41 мг, 1.29 ммоль, 3.0 экв), DIPEA (224 мкл, 1.29 ммоль, 3.0 экв) и амин **2** (1.29 ммоль, 3.0 экв). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 8 часов, затем охладил до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

Методика С: Амин **2** (0.63 ммоль, 1.5 экв) был добавлен к суспензии фосфинилхлорида **1** (0.43 ммоль, 1.0 экв), серы (41 мг, 1.29 ммоль, 3.0 экв), и DIPEA (224 мкл, 1.29 ммоль, 3.0 экв) в воде (1 мл). Смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладил до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

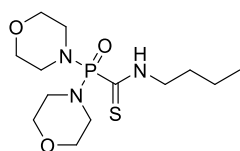
Методика D: Амин **2** (1.29 ммоль, 3.0 экв) был добавлен к суспензии фосфинилхлорида **1** (0.43 ммоль, 1.0 экв), серы (41 мг, 1.29 ммоль, 3.0 экв) в воде (1 мл). Смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

N-Бутил-1,1-бис(диэтиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3a).

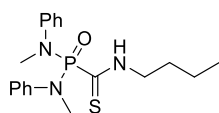


Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Вязкое желтое масло, выход 123 мг (93%), *R_f* 0.27 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.48 (уш. с, 1H, NH), 3.69-3.53 (м, 2H, CH₂), 3.16 (д. кв., *J_{H-P}* = 10.7 Гц, *J_{H-H}* = 7.3 Гц, 8H, 4 × CH₂), 1.68-1.45 (м, 2H, CH₂), 1.42-1.16 (м, 2H, CH₂), 1.12 (т, *J_{H-H}* = 7.3 Гц, 12H, 4 × CH₃), 0.96 (т, *J_{H-H}* = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 191.7 (д, ¹*J_{C-P}* = 135.8 Гц, C=S), 44.8 (CH₂), 38.6 (4 × CH₂), 29.7 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.4 (4 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.23. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₃₁N₃OPS ([M+H]⁺) 308.1920, найдено *m/z* 308.1926. ИК (тонкая пленка): 3171, 2968, 2933, 287., 1519, 1464, 1381, 1354, 1300, 1211, 1184, 1162, 1104, 1062, 1022, 953, 792, 715, 686, 553 см⁻¹.

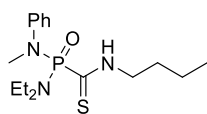
N-Бутил-1,1-диморфолин-4-илфосфинкарботиоамида оксид (3b).



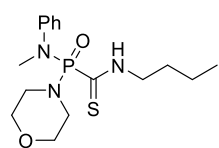
Продукт был получен согласно общей методике **B** с использованием 123 мг фосфинилхлорида **1b**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 50 : 1). Желтое твердое вещество, выход 107 мг (74%), т.пл. 88 – 90 °C, *R_f* 0.16 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.33 (уш. с, 1H, NH), 3.82 – 3.57 (м, 10H), 3.31 – 3.10 (м, 8H), 1.79-1.62 (м, 2H, CH₂), 1.50-1.33 (м, 2H, CH₂), 0.96 (т, *J_{H-H}* = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 195.6 (д, ¹*J_{C-P}* = 144.1 Гц, C=S), 66.9 (д, ²*J_{C-P}* = 5.0 Гц, 4 × CH₂), 45.0 (д, ³*J_{C-P}* = 7.0 Гц, CH₂), 44.8 (4 × CH₂), 29.7 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.6 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 12.69. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₇N₃O₃PS ([M+H]⁺) 336.1505, найдено *m/z* 336.1501. ИК (KBr): 3188, 3000, 2957, 2922, 2847, 2764, 1514, 1456, 1371, 1300, 1260, 1199, 1163, 1139, 1114, 1091, 1064, 1008, 968, 908, 824, 734, 703, 642, 602, 532, 462 см⁻¹.

N-Бутил-1,1-бис[метил(фенил)амино]фосфинкарботиоамида оксид (3с).

Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 133 мг фосфинилхлорида **1с**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое вязкое масло, выход 58 мг (36%), R_f 0.67 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.45 (уш. с, 1H, NH), 7.45 – 7.25 (м, 8H, Ph), 7.25 – 7.07 (м, 2H, Ph), 3.62 (дт, $J_{\text{H-P}} = 12.8$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 5.9$ Гц, 2H, CH_2), 3.15 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.9$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.63-1.51 (м, 2H, CH_2), 1.38-1.26 (м, 2H, CH_2), 0.92 (т, $J_{\text{H-H}} = 7.3$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 195.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 147.4$ Гц, C=S), 144.2 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, $2 \times \text{C}$), 129.9 (4 $\times$ CH), 126.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3.7$ Гц, 4 $\times$ CH), 125.6 (2 $\times$ CH), 44.8 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, CH_2), 39.4 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.8$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 29.5 (CH_2), 20.2 (CH_2), 13.7 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 10.26. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 376.1607, найдено m/z 376.1603. ИК (тонкая пленка): 3410, 3177, 3062, 2957, 2934, 2854, 1597, 1519, 1494, 1451, 1382, 1338, 1274, 1212, 1187, 1114, 1067, 1027, 962, 893, 853, 764, 724, 696, 642, 598, 560, 483 cm^{-1} .

N-Бутил-1-(диэтиламино)-1-[метил(фенил)амино]фосфинкарботиоамида оксид (3d).

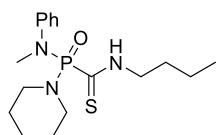
Продукт был получен согласно общей методике **В** с использованием 118 мг фосфинилхлорида **1d**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое вязкое масло, выход 59 мг (40%), R_f 0.58 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.47 (уш. с, 1H, NH), 7.41 – 7.23 (м, 4H, Ph), 7.14 (т, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, 1H, Ph), 3.78 – 3.53 (м, 2H, CH_2), 3.29 – 3.12 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 3.09 (д, $J_{\text{H-P}} = 9.7$ Гц, 3H, CH_3), 1.77 – 1.51 (м, 2H, CH_2), 1.44-1.29 (м, 2H, CH_2), 1.03 – 0.83 (м, 9H, $2 \times \text{CH}_3 + \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 197.4 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 144.4$ Гц, C), 144.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.5$ Гц, C), 128.8 (2 $\times$ CH), 126.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 125.3 (CH), 44.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.8$ Гц, CH_2), 39.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.0$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 38.3 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.6$ Гц, CH_3), 29.6 (CH_2), 20.2 (CH_2), 13.7 (CH_3), 13.1 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 1.7$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 13.43. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 342.1775, найдено m/z 342.1763. ИК (тонкая пленка): 3178, 3063, 2962, 2933, 2873, 1944, 1874, 1689, 1598, 1519, 1494, 1464, 1383, 1336, 1273, 1213, 1180, 1105, 1063, 1029, 949, 894, 792, 765, 718, 696, 638, 590, 560, 529 cm^{-1} .

N-Бутил-1-[метил(фенил)амино]-1-морфолин-4-илфосфинкарботиоамида оксид (3e).

Продукт был получен согласно общей методике **В** с использованием 124 мг фосфинилхлорида **1e**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 79 мг (52%), т.пл. 64-66 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.43 (уш. с, 1H, NH), 7.41 –

7.27 (м, 4H, Ph), 7.24 – 7.10 (м, 1H, Ph), 3.82 – 3.56 (м, 2H, CH₂), 3.54 – 3.43 (м, 2H, CH₂), 3.36 – 3.18 (м, 4H, CH₂), 3.15 – 2.96 (м, 5H), 1.72-1.56 (м, 2H, CH₂), 1.43-1.29 (м, 2H, CH₂), 0.93 (т, $J_{H-H} = 7.3$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 195.9 (д, $^1J_{C-P} = 147.9$ Гц, C=S), 144.1 (д, $^1J_{C-P} = 3.2$ Гц, C), 129.0 (2 × CH), 125.7 (д, $^3J_{C-P} = 4.3$ Гц, 2 × CH), 125.5 (CH), 66.6 (д, $^3J_{C-P} = 4.3$ Гц, 2 × CH₂), 45.4 (CH₂), 44.8 (д, $^2J_{C-P} = 7.1$ Гц, 2 × CH₂), 37.9 (д, $^2J_{C-P} = 6.3$ Гц, CH₃), 29.6 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.7 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 9.94. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₆H₂₆N₃O₂PSNa ([M+Na]⁺) 378.1379, найдено *m/z* 378.1376. ИК (тонкая пленка): 3178, 2958, 2931, 2856, 1699, 1597, 1519, 1494, 1451, 1386, 1337, 1297, 1258, 1201, 1182, 1134, 1114, 1086, 1067, 1022, 974, 914, 896, 843, 765, 726, 697, 643, 609, 553, 528, 482, 458 см⁻¹.

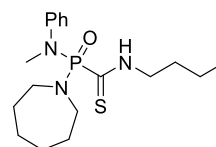
N-Бутил-1-[метил(фенил)амино]-1-пиперидин-1-илфосфинкарботиоамида оксид (3f).



Продукт был получен согласно общей методике **C** с использованием 123 мг фосфинилхлорида **1f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 85 мг (56%), т.пл. 89-

91 °C, *R_f* 0.51 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.45 (уш. с, 1H, NH), 7.41 – 7.21 (м, 4H, Ph), 7.19-7.06 (м, 1H, Ph), 3.77 – 3.50 (м, 2H, CH₂), 3.31 – 3.11 (м, 2H, CH₂), 3.10 – 2.87 (м, 5H), 1.69-1.54 (м, 2H, CH₂), 1.50 – 1.27 (м, 6H), 1.27 – 1.05 (м, 2H, CH₂), 0.92 (т, $J_{H-H} = 7.3$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.6 (д, $^1J_{C-P} = 145.8$ Гц, C=S), 144.5 (д, $^2J_{C-P} = 3.5$ Гц, C), 128.8 (2 × CH), 125.7 (д, $^3J_{C-P} = 4.3$ Гц, 2 × CH), 125.1 (CH), 46.0 (CH₂), 44.7 (д, $^3J_{C-P} = 7.0$ Гц, CH₂), 38.0 (д, $^2J_{C-P} = 5.7$ Гц, CH₃), 29.6 (2 × CH₂), 25.6 (д, $^3J_{C-P} = 4.1$ Гц, CH₂), 24.3 (CH₂), 20.2 (2 × CH₂), 13.7 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 11.31. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₂₉N₃OPS ([M+H]⁺) 354.1763, найдено *m/z* 354.1768. ИК (тонкая пленка): 3442, 2958, 2931, 2105, 1701, 1643, 1493, 1385, 1287, 1216, 1080, 1027, 912, 888, 762, 695, 642, 597 см⁻¹.

N-Бутил-1-[метил(фенил)амино]-1-азепано-1-илфосфинкарботиоамида оксид (3g).

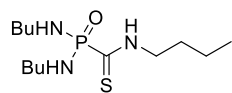


Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 129 мг фосфинилхлорида **1g**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое масло, выход 133 мг (84%), *R_f* 0.36

(CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.43 (уш. с, 1H, NH), 7.41 – 7.23 (м, 4H, 4 × CH), 7.22 – 7.09 (м, 1H, CH), 3.77 – 3.57 (м, 2H, CH₂), 3.36 – 3.00 (м, 7H, 2 × CH₂ + CH₃), 1.76 – 1.53 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.53 – 1.31 (м, 8H, 4 × CH₂), 0.95 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.8 (д, $^1J_{C-P} = 145.2$ Гц, C=S), 144.7 (д, $^2J_{C-P} = 3.7$ Гц, 2 × C), 128.9 (4 × CH), 125.6 (д, $^3J_{C-P} = 4.3$ Гц, 4 × CH), 125.1 (2 × CH), 48.2 (д, $^2J_{C-P} = 2.7$ Гц, 2 × CH₂), 44.7 (д, $^3J_{C-P} = 6.9$ Гц, CH₂), 38.5 (д, $^2J_{C-P} = 5.5$ Гц, CH₃), 29.7 (2 × CH₂), 29.66 (CH₂), 26.6 (2 × CH₂), 20.2 (CH₂), 13.7

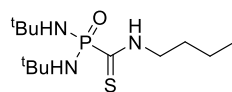
(CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 14.57. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₈H₃₁N₃OPS ([M+H]⁺) 368.1920, найдено *m/z* 368.1908.

N-Бутил-1,1-бис(бутиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3h).



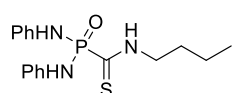
Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1h**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое вязкое масло, выход 25 мг (19%), *R_f* 0.39 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.43 (уш. с, 1H, NH), 3.76-3.60 (м, 2H, CH₂), 3.17 – 3.05 (м, 2H, 2 × NH), 3.03-2.86 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.75-1.60 (м, 2H, CH₂), 1.58 – 1.21 (м, 10H), 1.07 – 0.83 (м, 9H, 2 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 199.5 (д, ¹*J*_{C-P} = 137.4 Гц, C=S), 45.3 (д, ³*J*_{C-P} = 7.0 Гц, CH₂), 40.4 (2 × CH₂), 34.0 (д, ²*J*_{C-P} = 5.8 Гц, 2 × CH₂), 29.7 (CH₂), 20.2 (CH₂), 19.8 (2 × CH₂), 13.7 (2 × CH₃), 13.7 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 11.12. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₃₁N₃OPS ([M+H]⁺) 308.1920, найдено *m/z* 308.1926. ИК (тонкая пленка): 3210, 2959, 2923, 2873, 1673, 1525, 1464, 1395, 13337, 1303, 1188, 1118, 1091, 1040, 948, 734, 650, 569 см⁻¹.

N-Бутил-1,1-бис(трет-бутиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3i).



Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1i**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 62 мг (47%), т.пл. 144 – 146 °C, *R_f* 0.49 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.41 (уш. с, 1H, NH), 3.86-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.15 (уш. с, 2H, 2 × NH), 1.83-1.59 (м, 2H, CH₂), 1.58 – 1.16 (м, 20H), 0.96 (т, *J*_{H-H} = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 202.9 (д, ¹*J*_{C-P} = 134.1 Гц, C=S), 52.0 (CH₂), 45.3 (д, ²*J*_{C-P} = 6.8 Гц, 2 × C), 31.6 (д, ³*J*_{C-P} = 4.5 Гц, 6 × CH₃), 29.5 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.6 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 6.89. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₃₁N₃OPS ([M+H]⁺) 308.1920, найдено *m/z* 308.1925. ИК (KBr): 3306, 3140, 3024, 2962, 2931, 2871, 1739, 1703, 1638, 1535, 1462, 1438, 1385, 1362, 1240, 1225, 1198, 1110, 983, 948, 861, 736, 644, 617 см⁻¹.

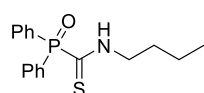
1,1-Дианилино-N-бутилфосфинкарботиоамида оксид (3j).



Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 121 мг фосфинилхлорида **1j**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 34 мг (23%), т.пл. 144 – 146 °C, *R_f* 0.51 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.93 (уш. с, 1H, NH), 7.30 – 7.11 (м, 8H, Ph), 7.00 (т, *J*_{H-H} = 7.0 Гц, 2H, Ph), 6.36 (д, *J*_{H-P} = 9.7 Гц, 2H, 2 × NH), 3.73-3.53 (м, 2H, CH₂), 1.63-1.45 (м, 2H, CH₂), 1.31-1.16 (м, 2H, CH₂), 0.84 (т, *J*_{H-H} = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР

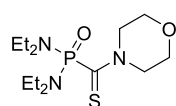
(75 МГц, CDCl₃): δ 195.7 (д, $^1J_{C-P}$ = 145.4 Гц, C=S), 138.7 (2 $\times$ C), 129.3 (4 $\times$ CH), 122.9 (2 $\times$ CH), 119.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.1 Гц, 4 $\times$ CH), 45.9 (д, $^3J_{C-P}$ = 7.7 Гц, CH₂), 29.5 (CH₂), 20.0 (CH₂), 13.60 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ -0.32. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₂₃N₃OPS ([M+H]⁺) 348.1294, найдено m/z 348.1303. ИК (KBr): 3336, 3241, 3158, 3087, 2958, 2932, 2896, 2872, 1720, 1665, 1601, 1501, 1419, 1386, 1339, 1282, 1238, 1205, 1036, 946, 800, 751, 691, 623, 502, 438 см⁻¹.

***N*-Бутил-1,1-дифенилфосфинкарботиоамида оксид (3k).**



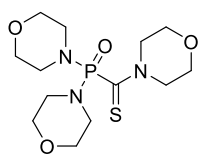
Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 108 мг фосфинилхлорида **1k**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 $\rightarrow$ 250 : 1). Желто-зеленое твердое вещество, выход 115 мг (84%), т.пл. 114 - 116 °C, R_f 0.52 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.69 (уш. с, 1H, NH), 8.00 (дд, J_{H-P} = 11.9 Гц, J_{H-H} = 7.8 Гц, 4H, Ph), 7.70 – 7.41 (м, 6H, Ph), 3.90-3.68 (м, 2H, CH₂), 1.88-1.64 (м, 2H, CH₂), 1.56-1.33 (м, 2H, CH₂), 0.97 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.6 (д, $^1J_{C-P}$ = 88.5 Гц, C=S), 132.7 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.4 Гц, 4 $\times$ CH), 132.5 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.9 Гц, 2 $\times$ CH), 129.3 (д, $^1J_{C-P}$ = 107.7 Гц, 2 $\times$ C), 128.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.6 Гц, 4 $\times$ CH), 45.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.6 Гц, CH₂), 29.8 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.7 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 20.87. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₂₁NOPS ([M+H]⁺) 318.1076, найдено m/z 318.1076. ИК (KBr): 3119, 2993, 2955, 2868, 1527, 1436, 1388, 1178, 1117, 1038, 942, 843, 750, 725, 691, 586, 552, 543, 519 см⁻¹.

***N,N,N',N'*-Тетраэтил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамида (3l).**



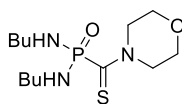
Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 $\rightarrow$ 0 : 1). Желтое твердое вещество, выход 83 мг (60%), т.пл. 27 – 29 °C, R_f 0.27 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.46 (т, J_{H-H} = 4.5 Гц, 2H, CH₂), 4.33 (т, J = 4.5 Гц, 2H, CH₂), 3.81 (т, J_{H-H} = 4.5 Гц, 4H, CH₂ + CH₂), 3.20 – 3.05 (м, 8H, 4 $\times$ CH₂), 1.15 (т, J_{H-H} = 7.1 Гц, 12H, 4 $\times$ CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 199.5 (д, $^1J_{C-P}$ = 140.2 Гц, C=S), 67.0 (CH₂), 66.5 (CH₂), 53.1 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.7 Гц, CH₂), 49.9 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.1 Гц, CH₂), 40.4 (д, $^2J_{C-P}$ = 3.7 Гц, 4 $\times$ CH₂), 14.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.5 Гц, 4 $\times$ CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 19.76. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₉N₃O₂PS ([M+H]⁺) 322.1713, найдено m/z 322.1705. ИК (KBr): 3449, 2971, 2931, 2869, 1678, 1647, 1465, 1427, 1380, 1298, 1232, 1220, 1178, 1113, 1023, 955, 869, 792, 712, 670, 558, 504 см⁻¹.

4,4'-[(Морфолин-4-илкарботионил)фосфорил]диморфолин (3m).



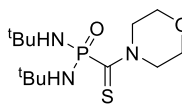
Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 116 мг фосфинилхлорида **1b**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1). Желтое твердое вещество, выход 107 мг (71%), т.пл. 188 – 190 °C, R_f 0.25 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.46 (т, J_{H-H} = 4.3 Гц, 2H, CH₂), 4.29 (т, J_{H-H} = 4.2 Гц, 2H, CH₂), 3.80 (т, J_{H-H} = 4.3 Гц, 4H, CH₂ + CH₂), 3.67 (т, J_{H-H} = 4.3 Гц, 8H, CH₂ + CH₂ + CH₂ + CH₂), 3.32 – 3.08 (м, 8H, CH₂ + CH₂ + CH₂ + CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.5 (д, $^1J_{C-P}$ = 141.9 Гц, C=S), 67.2 (2 × CH₂), 67.1 (2 × CH₂), 66.5 (2 × CH₂), 53.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.8 Гц, 2 × CH₂), 49.5 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.4 Гц, 2 × CH₂), 45.1 (2 × CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 14.11. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₅N₃O₂PS ([M+H]⁺) 350.1298, найдено m/z 350.1298. ИК (KBr): 3423, 2963, 2920, 2860, 1648, 1471, 1428, 1387, 1366, 1329, 1272, 1257, 1238, 1203, 1132, 1110, 1090, 1039, 966, 913, 871, 725, 686, 496, 461 см⁻¹.

N,N'-Дибутил-Р-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамид (3n).



Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1h**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1). Желтое твердое вещество, выход 37 мг (27%), т.пл. 69 - 71 °C, R_f 0.28 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.67 – 4.55 (м, 2H, CH₂), 4.33 - 4.26 (м, 2H, CH₂), 3.85 – 3.74 (м, 4H, CH₂ + CH₂), 3.70 – 3.56 (м, 2H, 2 × NH), 3.04 – 2.86 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.56 – 1.43 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.43 – 1.28 (м, 4H, 2 × CH₂), 0.92 (т, J_{H-H} = 7.2 Гц, 6H, 2 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 199.2 (д, $^1J_{C-P}$ = 136.6 Гц, C=S), 67.3 (CH₂), 66.6 (CH₂), 53.0 (CH₂), 50.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.1 Гц, 2 × CH₂), 40.4 (CH₂), 34.1 (д, $^2J_{C-P}$ = 6.0 Гц, 2 × CH₂), 19.9 (2 × CH₂), 13.7 (2 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 10.36. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₉N₃O₂PS ([M+H]⁺) 322.1713, найдено m/z 322.1715. ИК (KBr): 3341, 3131, 2955, 2930, 2870, 1463, 1438, 1272, 1244, 1168, 1118, 1046, 1027, 914, 877, 658, 590, 469 см⁻¹.

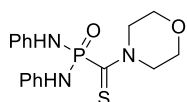
N,N'-Ди-трет-бутил-Р-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамид (3o).



Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1i**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1). Желтое твердое вещество, выход 95 мг (69%), т.пл. 120 - 122 °C, R_f 0.31 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.82 (т, J_{H-H} = 4.7 Гц, 2H, CH₂), 4.30 (т, J_{H-H} = 4.6 Гц, 2H, CH₂), 3.88 – 3.74 (м, 4H, CH₂ + CH₂), 3.46 (д, J_{H-P} = 7.9 Гц, 2H, 2 × NH), 1.34 (с, 18H, 6 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 203.3 (д, $^1J_{C-P}$ = 129.0 Гц, C=S), 67.2 (CH₂), 66.5 (CH₂), 52.5 (д, $^2J_{C-P}$ = 15.5 Гц, 2 × C), 50.9 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.8 Гц, 2 × CH₂), 31.7 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.6 Гц,

6 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 9.67. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₉N₃O₂PS ([M+H]⁺) 322.1713, найдено *m/z* 322.1704. ИК (KBr): 3258, 3207, 2974, 2927, 2910, 2858, 2361, 1475, 1428, 1384, 1233, 1170, 1114, 1059, 1032, 872, 693, 643, 595, 578, 522, 489, 466 см⁻¹.

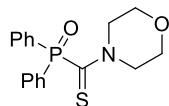
***P*-(Морфолин-4-илкарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (3р).**



Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 120 мг фосфинилхлорида **1j**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. –

EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1). Желтое твердое вещество, выход 129 мг (83%), т.пл. 188 - 190 °C, R_f 0.43 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.35 (д, *J*_{H-P} = 9.5 Гц, 2H, 2 × NH), 7.23-7.12 (м, 8H, Ph), 6.99 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ph), 4.46 (т, 2H, *J* = 4.0 Гц, CH₂), 4.30 (т, *J* = 4.0 Гц, 2H, CH₂), 3.73 (т, *J* = 4.0 Гц, 2H, CH₂), 3.49 (т, *J* = 4.0 Гц, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 195.2 (д, ¹*J*_{C-P} = 143.8 Гц, C=S), 138.7 (2 × C), 129.4 (4 × CH), 123.0 (2 × CH), 119.4 (д, ³*J*_{C-P} = 6.6 Гц, 4 × CH), 67.1 (CH₂), 66.6 (CH₂), 53.9 (д, ³*J*_{C-P} = 4.4 Гц, CH₂), 51.5 (д, ³*J*_{C-P} = 5.5 Гц, CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ -1.90. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₂₁N₃O₂PS ([M+H]⁺) 362.1087, найдено *m/z* 362.1094. ИК (KBr): 3433, 3264, 3192, 3180, 3090, 3049, 2964, 2891, 2847, 1601, 1498, 1424, 1289, 1234, 1196, 1177, 1109, 1054, 1015, 958, 921, 870, 752, 690, 650, 494 см⁻¹.

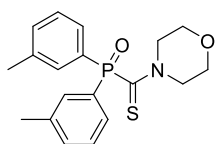
4-[(Дифенилфосфорил)карботионил]морфолин (3q).



Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 107 мг фосфинилхлорида **1k**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ –

MeOH, 1 : 0 → 250 : 1). Желтое твердое вещество, выход 85 мг (60%), т.пл. 149-151 °C (т.пл.лит 150 -151 °C [320]), R_f 0.52 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.00 – 7.73 (м, 4H, Ph), 7.68 – 7.40 (м, 6H, Ph), 4.50 (уш. с, 2H, CH₂), 4.31 (уш. с, 2H, CH₂), 3.80 (уш. с, 2H, CH₂), 3.56 (уш. с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.3 (д, ¹*J*_{C-P} = 89.9 Гц, C=S), 132.2 (д, ⁴*J*_{C-P} = 2.7 Гц, 4 × CH), 132.0 (д, ²*J*_{C-P} = 9.4 Гц, 2 × CH), 131.4 (д, ¹*J*_{C-P} = 110.2 Гц, 2 × C), 128.3 (д, ³*J*_{C-P} = 12.6 Гц, 4 × CH), 66.9 (CH₂), 66.5 (CH₂), 53.0 (д, ³*J*_{C-P} = 3.7 Гц, CH₂), 50.5 (д, ³*J*_{C-P} = 2.8 Гц, CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 30.24. МС (ЭУ) рассчитано для C₁₇H₁₈NO₂PS ([M]⁺) 331, найдено *m/z* 331.

4-[(Ди-*m*-толилфосфорил)карботионил]морфолин (3r).

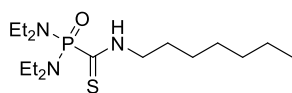


Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 120 мг фосфинилхлорида **1l**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ –

MeOH, 1 : 0 → 200 : 3). Желтое твердое вещество, выход 106 мг (68%), т.пл. 162-164 °C, R_f 0.36 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.69 (д, *J* = 12.5 Гц, 2H, 2 × CH), 7.64 – 7.49 (м, 2H, 2 × CH), 7.47 – 7.31 (м, 4H, 4 × CH), 4.55 – 4.41 (м, 2H, CH₂),

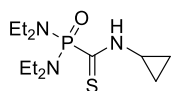
4.41 – 4.23 (м, 2H, CH₂), 3.85 – 3.76 (м, 2H, CH₂), 3.64 – 3.51 (м, 2H, CH₂), 2.40 (с, 6H, 2 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 196.7 (д, ¹J_{C-P} = 89.5 Гц, C=S), 138.2 (д, ³J_{C-P} = 12.5 Гц, 2 × C), 133.0 (д, ⁴J_{C-P} = 2.8 Гц, 2 × CH), 132.3 (д, ²J_{C-P} = 9.1 Гц, 2 × CH), 131.4 (д, ¹J_{C-P} = 109.4 Гц, 2 × C), 129.2 (д, ²J_{C-P} = 9.6 Гц, 2 × CH), 128.1 (д, ³J_{C-P} = 13.4 Гц, 2 × CH), 66.7 (CH₂), 66.5 (CH₂), 53.0 (д, ³J_{C-P} = 3.9 Гц, CH₂), 50.5 (д, ³J_{C-P} = 2.8 Гц, CH₂), 21.4 (2 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 30.97. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₉H₂₃NO₂PS ([M+H]⁺) 360.1182, найдено *m/z* 360.1183.

N-Гептил-1,1-бис(диэтиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3s).

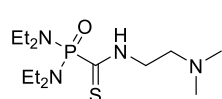


Продукт был получен согласно общей методике **A** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф – EtOAc, 1 : 0 → 2 : 1). Желтое вязкое масло, выход 137 мг (91%), *R_f* 0.49 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.48 (уш. с, 1H, NH), 3.74-3.61 (м, 2H, CH₂), 3.16 (д. кв., *J_{H-P}* = 14.1 Гц, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 8H, 4 × CH₂), 1.75-1.63 (м, 2H, CH₂), 1.42-1.24 (м, 8H), 1.12 (т, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 12H, 4 × CH₃), 0.89 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.6 (д, ¹J_{C-P} = 141.7 Гц, C=S), 45.1 (д, ³J_{C-P} = 6.9 Гц, CH₂), 38.6 (д, ²J_{C-P} = 4.0 Гц, 4 × CH₂), 31.7 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.4 (д, ³J_{C-P} = 2.9 Гц, 4 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.20. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₆H₃₇N₃OPS ([M+H]⁺) 350.2389, найдено *m/z* 350.2391. ИК (тонкая пленка): 3171, 2966, 2930, 2871, 2859, 1650, 1519, 1464, 1381, 1352, 1296, 1211, 1181, 1066, 1022, 953, 792, 715, 686, 554 см⁻¹.

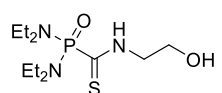
N-Циклопропил-1,1-бис(диэтиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3t).



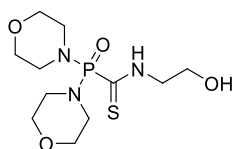
Продукт был получен согласно общей методике **B** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое вязкое масло, выход 35 мг (28%), *R_f* 0.40 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.33 (уш. с, 1H, NH), 3.46-3.32 (м, 1H, CH), 3.14 (д. кв., *J_{H-P}* = 10.3 Гц, *J_{H-H}* = 7.0 Гц, 8H, 4 × CH₂), 1.11 (т, *J_{H-H}* = 7.0 Гц, 12H, 4 × CH₃), 1.04 – 0.63 (м, 4H, CH₂ + CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 200.1 (д, ¹J_{C-P} = 141.8 Гц, C=S), 38.6 (д, ²J_{C-P} = 3.9 Гц, 4 × CH₂), 28.4 (CH), 13.4 (д, ³J_{C-P} = 2.9 Гц, 4 × CH₃), 7.0 (CH₂ + CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 17.87. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₂H₂₇N₃OPS ([M+H]⁺) 292.1607, найдено *m/z* 291.1543. ИК (тонкая пленка): 3155, 2972, 2934, 2873, 1656, 1523, 1564, 1382, 1337, 1212, 1169, 1105, 1022, 955, 830, 793, 758, 707, 647, 616, 583, 541 см⁻¹.

1,1-Бис(диэтиламино)-N-[2-(диметиламино)этил]фосфинкарботиоамида оксид (3u).

Продукт был получен согласно общей методике **D** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 20 : 1). Желтое вязкое масло, выход 120 мг (87%), *R_f* 0.07 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.76 (уш. с, 1H, NH), 3.83 – 3.71 (м, 2H, CH₂), 3.16 (д. кв., *J_{H-P}* = 10.7 Гц, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 8H, 4 × CH₂), 2.64 (т, *J_{H-H}* = 6.3 Гц, 2H, CH₂), 2.31 (с, 6H, 2 × CH₃), 1.12 (т, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 12H, 4 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.7 (д, ¹*J_{C-P}* = 142.0 Гц, C=S), 55.9 (CH₂), 45.0 (2 × CH₃), 42.6 (д, ³*J_{C-P}* = 6.7 Гц, CH₂), 38.6 (д, ²*J_{C-P}* = 3.9 Гц, 4 × CH₂), 13.4 (д, ³*J_{C-P}* = 2.9 Гц, 4 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.15. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₃₂N₄OPS ([M+H]⁺) 323.2029, найдено *m/z* 323.2037. ИК (тонкая пленка): 3174, 2971, 2936, 2872, 2819, 2769, 1519, 1462, 1382, 1300, 1211, 1179, 1103, 1022, 953, 792, 715, 686, 557 см⁻¹.

1,1-Бис(диэтиламино)-N-(2-гидроксиэтил)фосфинкарботиоамида оксид (3v).

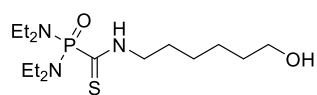
Продукт был получен согласно общей методике **B** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 20 : 1). Желтое твердое вещество, выход 105 мг (83%), т.пл. 103 – 105 °C, *R_f* 0.18 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10.26 (уш. с, 1H, NH), 4.05 – 3.69 (м, 5H), 3.17 (д. кв., *J_{H-P}* = 10.8 Гц, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 8H, 4 × CH₂), 1.13 (т, *J_{H-H}* = 7.1 Гц, 12H, 4 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.5 (д, ¹*J_{C-P}* = 145.2 Гц, C=S), 59.8 (CH₂), 48.5 (д, ³*J_{C-P}* = 7.0 Гц, CH₂), 38.8 (д, ²*J_{C-P}* = 3.9 Гц, 4 × CH₂), 13.4 (д, ³*J_{C-P}* = 2.9 Гц, 4 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.82. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₁H₂₇N₃O₂PS ([M+H]⁺) 296.1556, найдено *m/z* 296.1150. ИК (KBr): 3300, 3221, 2970, 2934, 2873, 2360, 2333, 1741, 1703, 1637, 1509, 1456, 1384, 1210, 1173, 1104, 1066, 1023, 955, 792, 754, 715, 617, 546 см⁻¹.

N-(2-Гидроксиэтил)-1,1-диморфолин-4-илфосфинкарботиоамида оксид (3w).

Продукт был получен согласно общей методике **C** с использованием 115 мг фосфинилхлорида **1b**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 25 : 1). Желтое твердое вещество, выход 35 мг (25%), т.пл. 158 – 160 °C, *R_f* 0.09 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10.09 (уш. с, 1H, NH), 3.98 – 3.77 (м, 5H), 3.77 – 3.55 (м, 8H, 4 × CH₂), 3.36 – 3.07 (м, 8H, 4 × CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 195.5 (д, ¹*J_{C-P}* = 147.8 Гц, C=S), 66.8 (д, ²*J_{C-P}* = 5.0 Гц, 4 × CH₂), 59.8 (CH₂), 48.5 (д, ³*J_{C-P}* = 7.5 Гц, CH₂), 44.8 (4 × CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 13.35. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₁H₂₃N₃O₄PS ([M+H]⁺) 324.1141, найдено *m/z* 324.1143. ИК (KBr):

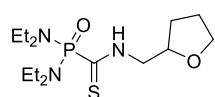
3308, 3226, 2967, 2936, 2865, 2343, 1745, 1634, 1510, 1452, 1384, 1218, 1176, 1061, 1023, 970, 731, 535 cm^{-1} .

1,1-Бис(диэтиламино)-N-(6-гидроксигексил)фосфинкарботиоамида оксид (3x).



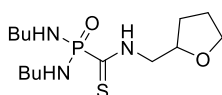
Продукт был получен согласно общей методике **В** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 25 : 1). Желтое вязкое масло, выход 84 мг (42%), R_f 0.48 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.54 (уш. с, 1H, NH), 3.80 – 3.56 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 3.15 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 10.7$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 6.9$ Гц, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.70 (уш. с, 1H, OH), 1.87 – 1.67 (м, 2H, CH_2), 1.65 – 1.52 (м, 2H, CH_2), 1.52 – 1.33 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 1.12 (т, $J = 6.9$ Гц, 12H, $4 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 198.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 143.5$ Гц, C=S), 62.5 (CH_2), 45.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.6$ Гц, CH_2), 38.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.1$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 32.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.3 (CH_2), 13.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 1.9$ Гц, $4 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 18.18. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 352.2182, найдено m/z 352.2185. ИК (тонкая пленка): 3385, 3301, 3197, 2971, 2934, 2870, 2361, 2342, 1641, 1516, 1463, 1383, 1353, 1296, 1211, 1178, 1103, 1061, 1023, 955, 793, 716, 686, 553 cm^{-1} .

1,1-Бис(диэтиламино)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)фосфинкарботиоамида оксид (3y).



Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 20 : 1). Желтое вязкое масло, выход 95 мг (66%), R_f 0.27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.67 (уш. с, 1H, NH), 4.23 – 4.08 (м, 1H, CH), 4.01 – 3.86 (м, 2H, CH_2), 3.83 – 3.62 (м, 2H, CH_2), 3.26 – 3.07 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.11 – 1.84 (м, 3H, CH_2), 1.68 – 1.50 (м, 1H, CH_2), 1.11 (т, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 12H, $4 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.6 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 141.5$ Гц, C=S), 76.1 (CH), 68.2 (CH_2), 48.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.9$ Гц, CH_2), 38.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.3$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 29.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 13.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.3$ Гц, $4 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 18.23. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 336.1869, найдено m/z 336.1873. ИК (тонкая пленка): 3436, 3284, 3170, 2970, 2934, 2872, 1740, 1705, 1643, 1516, 1463, 1383, 1354, 1295, 1211, 1180, 1066, 1022, 954, 793, 715, 688, 634, 617, 553 cm^{-1} .

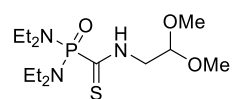
1,1-Бис(бутиламино)-N-(тетрагидрофуран-3-илметил)фосфинкарботиоамида оксид (3z).



Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1h**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 25 : 1). Желтое твердое вещество, выход 127 мг (88%), т.пл. 145 - 147 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.24

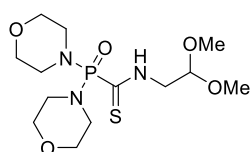
(CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.56 (уш. с, 1H, NH), 4.23 – 4.06 (м, 1H, CH), 3.96-3.81 (м, 2H, CH₂), 3.79 – 3.58 (м, 2H, CH₂), 3.28 – 3.07 (м, 2H, 2 × NH), 2.94 (дт, *J*_{H-P} = 14.3 Гц, *J*_{H-H} = 7.0 Гц, 4H, 2 × CH₂), 2.10 – 1.83 (м, 3H, CH₂), 1.67 – 1.54 (м, 1H, CH₂), 1.53-1.41 (м, 4H), 1.39-1.26 (м, 4H), 0.89 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H, 2 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 200.5 (д, ¹*J*_{C-P} = 137.7 Гц, C=S), 75.9 (CH), 68.2 (CH₂), 48.9 (д, ³*J*_{C-P} = 7.1 Гц, CH₂), 40.4 (д, ²*J*_{C-P} = 5.2 Гц, 2 × CH₂), 34.0 (д, ³*J*_{C-P} = 5.8 Гц, CH₂), 29.0 (CH₂), 25.7 (2 × CH₂), 19.8 (2 × CH₂), 13.7 (2 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 10.98. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₄H₃₀N₃O₂PSNa ([M+Na]⁺) 358.1689, найдено *m/z* 358.1691. ИК (KBr): 3209, 2958, 2932, 2872, 2103, 1637, 1513, 1463, 1395, 1354, 1302, 1254, 1194, 1119, 1088, 984, 918, 734, 651, 589 см⁻¹.

1,1-Бис(диэтиламино)-*N*-(2,2-диметоксиэтил)фосфинкарботиоамида оксид (3аа).

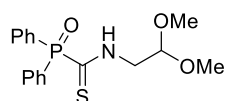


Продукт был получен согласно общей методике **В** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1а**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1). Желтое вязкое масло, выход 111 мг (76%), *R*_f 0.40 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.54 (уш. с, 1H, NH), 4.58 (т, *J*_{H-H} = 5.4 Гц, 1H, CH), 3.88 – 3.79 (м, 2H, CH₂), 3.38 (с, 6H, 2 × CH₃), 3.13 (д. кв., *J*_{H-P} = 10.8 Гц, *J*_{H-H} = 7.1 Гц, 8H, 4 × CH₂), 1.09 (т, *J*_{H-H} = 7.1 Гц, 12H, 3 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 200.0 (д, ¹*J*_{C-P} = 142.0 Гц, C=S), 100.8 (CH), 54.2 (2 × CH₃), 46.2 (д, ³*J*_{C-P} = 7.1 Гц, CH₂), 38.6 (д, ²*J*_{C-P} = 3.9 Гц, 4 × CH₂), 13.4 (д, ³*J*_{C-P} = 2.9 Гц, 4 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.05. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₃₁N₃O₃PS ([M+H]⁺) 340.1818, найдено *m/z* 340.1810. ИК (тонкая пленка): 3172, 2972, 2935, 2874, 1678, 1648, 1520, 1464, 1382, 1359, 1299, 1212, 1183, 1126, 1075, 1023, 998, 956, 826, 793, 716, 689, 563, 455 см⁻¹.

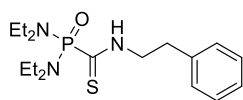
N-(2,2-Диметоксиэтил)-1,1-диморфолин-4-илфосфинкарботиоамида оксид (3аб).



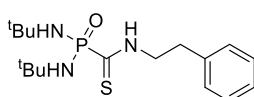
Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 115 мг фосфинилхлорида **1б**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 50 : 1). Желтое твердое вещество, выход 96 мг (61%), т.пл. 133 – 135 °С, *R*_f 0.23 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.40 (уш. с, 1H, NH), 4.60 (т, *J*_{H-H} = 5.1 Гц, 1H, CH), 3.87 (т, *J*_{H-H} = 5.1 Гц, 2H, CH₂), 3.73 – 3.59 (м, 8H, 4 × CH₂), 3.41 (с, 6H, 2 × CH₃), 3.29 – 3.10 (м, 8H, 4 × CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 197.0 (д, ¹*J*_{C-P} = 144.3 Гц, C=S), 100.8 (CH), 66.9 (д, ²*J*_{C-P} = 4.6 Гц, 4 × CH₂), 54.4 (2 × CH₃), 46.4 (д, ³*J*_{C-P} = 7.2 Гц, CH₂), 44.8 (4 × CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 12.69. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₇N₃O₅PS ([M+H]⁺) 368.1404, найдено *m/z* 368.1394. ИК (KBr): 3312, 2961, 2916, 2855, 2303, 2108, 1789, 1633, 1511, 1450, 1384, 1371, 1328, 1298, 1258, 1183, 1137, 1113, 1091, 1000, 970, 914, 874, 843, 753, 730, 525 см⁻¹.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)-1,1-дифенилфосфинкарботиоамида оксид (Зас).**

Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 108 мг фосфинилхлорида **1к**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 120 мг (80%), т.пл. 98 – 100 °C, R_f 0.50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.78 (уш. с, 1H, NH), 8.10 – 7.89 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.65 – 7.52 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.52 – 7.38 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 4.64 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H, CH), 3.99 – 3.87 (м, 2H, CH_2), 3.42 (с, 6H, 2 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 198.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 87.8$ Гц, C=S), 133.0 – 132.4 (м, 4 $\times$ CH), 129.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 107.8$ Гц, 2 $\times$ C), 128.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.6$ Гц, 2 $\times$ CH), 100.9 (CH), 54.45 (2 $\times$ CH_3), 46.68 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.8$ Гц, CH_2). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 21.08. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 350.0974, найдено m/z 350.0969. ИК (KBr): 3314, 2971, 2916, 2857, 2300, 2104, 1788, 1631, 1521, 1440, 1386, 1375, 1113, 1061, 1002, 946, 843, 732, 520 cm^{-1} .

1,1-Бис(диэтиламино)-*N*-(2-фенилэтил)фосфинкарботиоамида оксид (Зад).

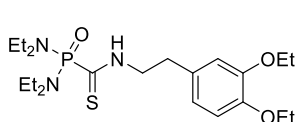
Продукт был получен согласно общей методике **В** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1а**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 100 мг (65%), т.пл. 60 – 62 °C, R_f 0.48 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.56 (уш. с, 1H, NH), 7.40 – 7.11 (м, 5H, Ph), 4.05–3.88 (м, 2H, CH_2), 3.12 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 14.3$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 8H, 4 $\times$ CH_2), 3.01 (т, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц, 2H, CH_2), 1.09 (т, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 12H, 4 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.2 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 142.3$ Гц, C=S), 138.0 (C), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 126.7 (CH), 46.0 (CH_2), 38.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, 4 $\times$ CH_2), 33.6 (CH_2), 13.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.8$ Гц, 4 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 18.17. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 356.1920, найдено m/z 356.1919. ИК (KBr): 3199, 2965, 2937, 2878, 2315, 2224, 2100, 1950, 1877, 1811, 1741, 1702, 1637, 1602, 1509, 1453, 1383, 13330, 1287, 1211, 1172, 1097, 1066, 1023, 981, 954, 834, 820, 794, 751, 702, 686, 625, 540, 504 cm^{-1} .

1,1-Бис(*трет*-бутиламино)-*N*-(2-фенилэтил)фосфинкарботиоамида оксид (Зае).

Продукт был получен согласно общей методике **С** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1и**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1). Желтое твердое вещество, выход 64 мг (42%), т.пл. 145 – 147 °C, R_f 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.56 (уш. с, 1H, NH), 7.46 – 7.14 (м, 5H, Ph), 4.09–3.84 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{NH}$), 3.36 – 2.81 (м, 4H), 1.28 (с, 18H, 6 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 203.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 134.2$ Гц, C=S), 137.9 (C), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH),

126.8 (CH), 52.0 (CH₂), 46.6 (д, $^2J_{C-P}$ = 7.1 Гц, 2 × C), 33.4 (CH₂), 31.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.3 Гц, 6 × CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 6.79. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₃₁N₃O₃PS ([M+H]⁺) 356.1920, найдено *m/z* 356.1917. ИК (KBr): 3354, 3307, 3190, 3029, 2972, 2959, 2904, 2869, 1603, 1526, 1497, 1474, 1455, 1408, 1365, 1340, 1298, 1239, 1217, 1192, 1094, 1065, 1017, 1006, 978, 858, 843, 830, 779, 752, 700, 645, 613, 600, 560, 505 см⁻¹.

***N*-[2-(3,4-Диэтоксифенил)этил]-1,1-бис(диэтиламино)фосфинкарботиоамида оксид (3af).**



Продукт был получен согласно общей методике **C** с использованием 103 мг фосфинилхлорида **1a**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 200 : 1). Желтое вязкое масло, выход 191 мг (99%), *R_f* 0.36 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.54 (уш. с, 1H, NH), 6.91 – 6.65 (м, 3H, Ar), 4.19 – 4.00 (м, 4H, CH₂ + CH₂), 4.00–3.79 (м, 2H, CH₂), 3.11 (д. кв., J_{H-P} = 11.0 Гц, J_{H-H} = 7.1 Гц, 8H, 4 × CH₂), 2.92 (т, J_{H-H} = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 1.54 – 1.37 (м, 6H, CH₃ + CH₃), 1.08 (т, J_{H-H} = 7.1 Гц, 12H, 4 × CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 199.1 (д, $^1J_{C-P}$ = 141.7 Гц, C=S), 149.0 (C), 147.6 (C), 130.7 (C), 120.8 (CH), 114.1 (CH), 114.0 (CH), 64.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 8.5 Гц, CH₂), 46.0 (CH₂), 38.6 (д, $^2J_{C-P}$ = 3.8 Гц, 4 × CH₂), 33.3 (CH₂ + CH₂), 14.9 (CH₃ + CH₃), 13.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 3.0 Гц, 4 × CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 18.13. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₁H₃₉N₃O₃PS ([M+H]⁺) 444.2444, найдено *m/z* 444.2431. ИК (тонкая пленка): 3171, 2977, 2933, 2873, 1589, 1514, 1478, 1384, 1335, 1291, 1260, 1211, 1177, 1140, 1022, 981, 954, 792, 756, 715, 686, 550 см⁻¹.

V.2.2. Масштабирование синтезов амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 3

***N,N,N',N'*-Тетраэтил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамид (3l).** Морфолин (**2b**) (36.5 мл, 416 ммоль, 20 экв) добавили к смеси фосфинилхлорида **1a** (5 г, 20.8 ммоль, 1.0 экв) и серы (2.0 г, 62.4 ммоль, 3.0 экв). Смесь перемешивали в течение 8 часов при температуре 100 °С. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (240 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали Et₂O (3 × 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1, в результате чего был получено вязкое желтое масло, выход (4.5 г, 69%).

4,4'-[(Морфолин-4-илкарботионил)фосфорил]диморфолин (3m). Морфолин (**2b**) (13.0 мл, 150 ммоль, 20 экв) добавили к смеси фосфинилхлорида **1b** (2.0 г, 7.5 ммоль, 1.0 экв) и серы (0.71 г, 22.2 ммоль, 3.0 экв). Смесь перемешивали в течение 8 часов при температуре 40 °С. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл), осторожно

подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 33 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1, в результате чего был получен желтый порошок (1.3 г, 51%).

***N,N'*-Дибутил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамид (3n).** Морфолин (2b) (8.2 мл, 93.6 ммоль, 4.5 экв) был добавлен к суспензии фосфинилхлорида **1h** (5.0 мг, 20.8 ммоль, 1.0 экв) и серы (2.0 г, 62.4 ммоль, 3.0 экв) в воде (50 мл). Смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (240 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 80 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1, в результате чего был получен желтый порошок (3.2 г, 47%).

***N,N'*-Ди-*трет*-бутил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамид (3o).** Морфолин (2b) (14.4 мл, 166 ммоль, 10 экв) добавили к смеси фосфинилхлорида **1i** (2.0 г, 8.3 ммоль, 1.0 экв) и серы (0.80 г, 24.9 ммоль, 3.0 экв). Смесь перемешивали в течение 8 часов при температуре 65 °C. Полученную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 33 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель удалили на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1, в результате чего был получен желтый порошок (1.2 г, 44%).

***P*-(Морфолин-4-илкарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (3p).** Морфолин (2b) (2.8 мл, 32.0 ммоль, 4.5 экв) был добавлен к суспензии фосфинилхлорида **1i** (2.0 г, 7.1 ммоль, 1.0 экв) и серы (0.67 г, 21.0 ммоль, 3.0 экв) в воде (40 мл). Смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси петр. эф. – EtOAc, в результате чего был получен желтый порошок (2.1 г, 83%).

4-[(Ди-*м*-толилфосфорил)карботионил]морфолин (3r). Морфолин (2b) (2.8 мл, 32.4 ммоль, 4.5 экв) был добавлен к суспензии фосфинилхлорида **1i** (2.0 г, 7.2 ммоль, 1.0 экв), и серы (0.69 г, 21.6 ммоль, 3.0 экв) в воде (40 мл). Полученную смесь кипятили в течение 5 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве

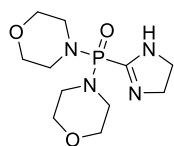
элюента смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 200 : 3, в результате чего был получен желтый порошок (1.8 г, 68%).

1,1-Бис(диэтиламино)-N-(2-гидроксиэтил)фосфинкарботиоамида оксид (3v). В микрореактор Уитона ($V = 5.0$ мл) поместили фосфинилхлорид **1a** (1.0 г, 4.3 ммоль, 1.0 экв), серу (0.41 г, 12.8 ммоль, 3.0 экв), DIPEA (1.12 мл, 12.9 ммоль, 3.0 экв) и этаноламин (**2e**) (0.78 мл, 12.9 ммоль, 3.0 экв). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение 8 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (150 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель удалили на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 20 : 1, в результате чего был получен желтый порошок (1.0 г, 83%).

1,1-Бис(диэтиламино)-N-(2,2-диметоксиэтил)фосфинкарботиоамида оксид (3aa). В микрореактор Уитона ($V = 5.0$ мл) поместили фосфинилхлорид **1a** (0.5 г, 2.1 ммоль, 1.0 экв), серу (0.20 г, 6.3 ммоль, 3.0 экв), DIPEA (1.1 мл, 6.3 ммоль, 3.0 экв) и 2,2-диметоксиэтанамина (**2j**) (0.7 мл, 6.3 ммоль, 3.0 экв). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение 8 часов, затем охладили до комнатной температуры, разбавили водой (150 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель удалили на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 100 : 1, в результате чего был получен желтый порошок (0.3 г, 45%).

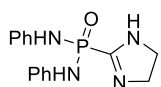
V.2.3. Получение 2-фосфорил-имидазолинов **5**, 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **6** и фосфорилтиоамидов **7**

Общая методика синтеза соединений **5, **6**, и **7**.** Смесь серы (0.22 г, 7.0 ммоль, 5.0 экв) и диамина **4** (20 ммоль, 14.0 экв) перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Затем добавили фосфинилхлорид **1** (1.4 ммоль, 1.0 экв) и дополнительно перемешивали полученную смесь в течение 7 часов при 40 °C (методика **A**) или при 85 °C (методика **B**). После охлаждения до комнатной температуры полученное вязкое масло экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл, исходные соединения **1a**, **1b**, **1g-i**) или MeOH (3×10 мл, исходное соединение **1j**). Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделен с помощью колоночной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 1 : 0 $\rightarrow$ 60 : 1 (**5a**, **5c-e**, **5g-j**, **6b-g**, **7b-d**), $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 1 : 0 $\rightarrow$ 2 : 1 (соединения **5b**, **5f**, **6a**)).

(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)диморфолинфосфиноксид (5a).

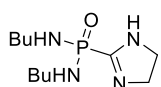
Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 274 мг (68%), т.пл. 144-145 °С, R_f 0.33 (CHCl_3 – MeOH, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.00 – 3.05 (м, 8H, 4 $\times$ CH_2), 3.48 (с, 4H, 2 $\times$ CH_2), 3.52 (т, $J = 4.0$ Гц, 8H, 4 $\times$ CH_2), 6.90 (уш. с, 1H, NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 43.7 (4 $\times$ CH_2), 49.6 (2 $\times$ CH_2), 66.2 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.0$ Гц, 4 $\times$ CH_2), 161.8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 187.2$ Гц, C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.90. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 289.1424, найдено m/z 289.1424. ИК (KBr): 3171, 2971, 2886, 2853, 1573, 1443, 1368, 1286, 1256, 1224, 1195, 1114, 1092, 1018, 967, 917, 849, 734, 706, 598, 536, 479 cm^{-1} .

(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(фениламино)фосфиноксид (5b).

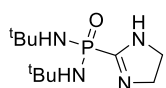
Продукт был получен согласно методике **A** из 393 мг фосфинилхлорида **1j**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 186 мг (44%), т.пл. 218-219 °С, R_f 0.24 (CHCl_3 – MeOH, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.59 (с, 4H, 2 $\times$ CH_2), 6.85 – 6.87 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.14 – 7.17 (м, 8H, 8 $\times$ CH), 8.32 (уш. с, 2H, 2 $\times$ NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 49.0 (2 $\times$ CH_2), 118.1 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.0$ Гц, 4 $\times$ CH), 121.0 (2 $\times$ CH), 128.4 (4 $\times$ CH), 140.6 (2 $\times$ C), 163.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 185.1$ Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -3.74. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 301.1213, найдено m/z 301.1203. ИК (KBr): 3238, 2939, 2881, 1602, 1558, 1499, 1411, 1292, 1222, 1032, 948, 750, 691, 544, 503 cm^{-1} .

(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(*n*-бутиламино)фосфиноксид (5c).

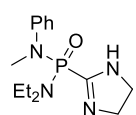
Продукт был получен согласно методике **A** из 337 мг фосфинилхлорида **1h**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 237 мг (65%), т.пл. 132-133 °С, R_f 0.21 (CHCl_3 – MeOH, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.85 (т, $J = 8.0$ Гц, 6H, 2 $\times$ CH_3), 1.22 – 1.31 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.35 – 1.42 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 2.71 – 2.79 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 3.44 (с, 4H, 2 $\times$ CH_2), 4.20 – 4.26 (м, 2H, 2 $\times$ NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.7 (2 $\times$ CH_3), 19.3 (2 $\times$ CH_2), 33.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.0$ Гц, 2 $\times$ CH_2), 39.2 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 8.0$ Гц, 2 $\times$ CH_2), 49.7 (2 $\times$ CH_2), 164.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 181.1$ Гц, C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.15. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 261.1839, найдено m/z 261.1831. ИК (KBr): 3268, 3070, 2957, 2929, 2861, 1568, 1467, 1378, 1291, 1192, 1119, 1098, 1039, 977, 952, 920, 869, 796, 677, 543 cm^{-1} .

(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(*трет*-бутиламино)фосфиноксид (5d).

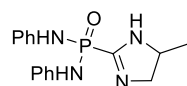
Продукт был получен согласно методике **В** из 337 мг фосфинилхлорида **1i**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 153 мг (43%), т.пл. 225-227 °С, R_f 0.32 (CHCl_3 – MeOH, 5:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (с, 18H, $6 \times \text{CH}_3$), 3.45 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.94 (д, $J_{\text{H-P}} = 8.0$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 31.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, $6 \times \text{CH}_3$), 50.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 50.6 ($2 \times \text{C}$), 157.53 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 196.4$ Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.30. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 261.1839, найдено m/z 261.1846. ИК (KBr): 3425, 3229, 2971, 2871, 1570, 1552, 1475, 1390, 1365, 1286, 1249, 1224, 1210, 1184, 1020, 974, 949, 850, 564 cm^{-1} .

(Метилфениламино)(диэтиламино)(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фосфиноксид (5e).

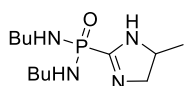
Продукт был получен согласно методике **В** из 385 мг фосфинилхлорида **1d**. Светло-

желтое масло, выход 268 мг (64%), R_f 0.45 (CH_2Cl_2 – MeOH, 5:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0.90 (т, $J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.25 – 3.00 (м, 7H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 3.71 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.19 – 7.05 (м, 1H, CH), 7.33 – 7.22 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.46 – 7.36 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 13.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.2$ Гц, $2 \times \text{CH}_3$), 37.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 6.1$ Гц, CH_3), 38.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.5$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 48.9 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.3$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 125.6 (CH), 126.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.4$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 143.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, C), 164.0 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 178.3$ Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 11.08. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 295.1682, найдено m/z 295.1691.

(5-Метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(фениламино)фосфиноксид (5f).

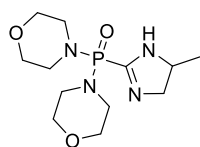
Продукт был получен согласно методике **А** из 393 мг фосфинилхлорида **1j**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 229 мг (52%), т.пл. 192-193 °С, R_f 0.25 (CHCl_3 – MeOH, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.06 (д, $J = 4.0$ Гц, 3H, CH_3), 3.18 (дд, $J = 8.0$, 12.0 Гц, 1H, CH_2), 3.72 (дд, $J = 12.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.92 – 4.00 (м, 1H, CH), 6.80 – 6.88 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.10 – 7.18 (м, 8H, $8 \times \text{CH}$), 8.05 (уш. с, 2H, $2 \times \text{NH}$), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 21.7 (CH_3), 56.5 (CH), 57.5 (CH_2), 118.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 121.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.2 ($4 \times \text{CH}$), 141.0 ($2 \times \text{C}$), 162.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 186.1$ Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -3.41. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 315.1369, найдено m/z 315.1369. ИК (KBr): 3232, 1602, 1552, 1499, 1410, 1283, 1226, 1032, 944, 749, 690, 546, 503 cm^{-1} .

(5-Метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(*n*-бутиламино)фосфиноксид (5g).

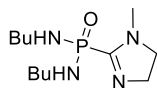
Продукт был получен согласно методике **A** из 337 мг фосфинилхлорида **1h**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 271 мг (70%), т.пл. 91-92 °С, R_f 0.21 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.84 (т, J = 8.0 Гц, 6H, 2 × CH₃), 1.06 (д, J = 4.0 Гц, 3H, CH₃), 1.22 – 1.31 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.35 – 1.42 (м, 4H, 2 × CH₂), 2.71 – 2.79 (м, 4H, 2 × CH₂), 3.05 (дд, J = 12.0 Гц, 1H, CH₂), 3.60 (дд, J = 12.0 Гц, 1H, CH₂), 3.78 – 3.87 (м, 1H, CH), 4.21 – 4.29 (м, 2H, 2 × NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.7 (2 × CH₃), 19.4 (2 × CH₂), 21.5 (CH₃), 33.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.0 Гц, 2 × CH₂), 39.2 (2 × CH₂), 56.4 (CH), 57.5 (CH₂), 163.8 (д, $^1J_{C-P}$ = 180.1 Гц, C). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.96. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₈N₄OP ([M+H]⁺) 275.1995, найдено m/z 275.1993. ИК (KBr): 3202, 2957, 2931, 2870, 1567, 1450, 1225, 1167, 1130, 1099, 967, 912, 732, 582 см⁻¹.

(5-Метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)диморфолинфосфиноксид (5h).

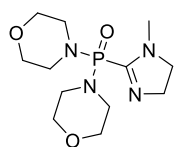
Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 232 мг (55%), т.пл. 94-95 °С, R_f 0.47 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.06 (д, J = 6.0 Гц, 3H, CH₃), 2.88 – 3.16 (м, 9H, 4 × CH₂), 3.53 (т, J = 5.0 Гц, 8H, 4 × CH₂), 3.59 – 3.61 (м, 1H, CH₂), 3.85 – 3.92 (м, 1H, CH), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 21.5 (CH₃), 43.7 (4 × CH₂), 57.0 (CH₂ + CH), 66.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.0 Гц, 4 × CH₂), 160.2 (д, $^1J_{C-P}$ = 187.2 Гц, C). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12.73. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₄N₄O₃P ([M+H]⁺) 303.1581, найдено m/z 303.1580. ИК (KBr): 3259, 2963, 2917, 2854, 1568, 1453, 1371, 1299, 1259, 1226, 1188, 1138, 1112, 1090, 1022, 967, 916, 844, 733, 698, 610, 542, 477 см⁻¹.

(1-Метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)ди(*n*-бутиламино)фосфиноксид (5i).

Продукт был получен согласно методике **A** из 337 мг фосфинилхлорида **1h**.

Бесцветное масло, выход 185 мг (48%), R_f 0.12 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.85 (т, J = 8.0 Гц, 6H, 2 × CH₃), 1.22 – 1.30 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.30 – 1.40 (м, 4H, 2 × CH₂), 2.72 – 2.78 (м, 4H, 2 × CH₂), 2.99 (с, 3H, CH₃), 3.27 (т, J = 12.0 Гц, 2H, CH₂), 3.60 (т, J = 12.0 Гц, 2H, CH₂), 4.50 – 4.58 (м, 2H, 2 × NH). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.7 (2 × CH₃), 19.4 (2 × CH₂), 21.5 (CH₃), 33.5 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.0 Гц, 2 × CH₂), 34.3 (CH₃), 38.9 (2 × CH₂), 52.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 18.1 Гц, CH₂), 53.1 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.0 Гц, CH₂), 164.5 (д, $^1J_{C-P}$ = 173.1 Гц, C). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.78. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₈N₄OP ([M+H]⁺) 275.1995, найдено m/z 275.1993.

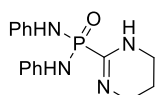
(1-Метил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)диморфолинфосфиноксид (5j).

Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**.

Светло-желтое масло, выход 200 мг (47%), R_f 0.18 (CHCl_3 – MeOH , 20:1). ^1H ЯМР

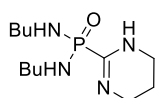
(600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.01 (с, 3H, CH_3), 3.01 – 3.06 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.23 (т, J = 10.0 Гц, 2H, CH_2), 3.51 – 3.57 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.68 (т, J = 10.0 Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 34.7 (CH_3), 44.2 ($4 \times \text{CH}_2$), 52.7 (д, $^3J_{\text{C-P}}$ = 4.2 Гц, CH_2), 54.5 (д, $^3J_{\text{C-P}}$ = 20.0 Гц, CH_2), 66.8 (д, $^3J_{\text{C-P}}$ = 5.2 Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 161.9 (д, $^1J_{\text{C-P}}$ = 184.1 Гц, C). ^{31}P ЯМР (243 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.65. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303.1581, найдено m/z 303.1579.

Масштабирование синтеза (4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)диморфолинфосфиноксида (5a). Смесь серы (1.12 г, 35.0 ммоль, 5.0 экв) и 1,2-этилендиамина (**4a**) (6.5 мл, 98 ммоль, 14.0 экв) перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Затем добавили фосфинилхлорид **1b** (2.0 г, 7.0 ммоль, 1.0 экв) и дополнительно перемешивали смесь в течение 7 часов при 40 °С. После охлаждения до комнатной температуры полученное вязкое масло экстрагировали CHCl_3 (3×50 мл). Объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси CHCl_3 – MeOH 1 : 0 $\rightarrow$ 60 : 1, в результате чего был получен светло-желтый порошок (1.6 г, 79%).

Ди(фениламино)(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6a).

Продукт был получен согласно методике **A** из 393 мг фосфинилхлорида **1j**.

Светло-желтое твердое вещество, выход 366 мг (83%), т.пл. 193-195 °С, R_f 0.30 (CHCl_3 – MeOH , 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.60 – 1.67 (м, 2H, CH_2), 3.25 (т, J = 8.0 Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.88 (т, J = 8.0 Гц, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.12 – 7.20 (м, 8H, $8 \times \text{CH}$), 8.20 (уш. с, 2H, $2 \times \text{NH}$), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 19.1 (CH_2), 40.3 (д, $^3J_{\text{C-P}}$ = 11.1 Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 118.2 (д, $^3J_{\text{C-P}}$ = 7.0 Гц, $4 \times \text{CH}$), 119.0 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($4 \times \text{CH}$), 141.5 ($2 \times \text{C}$), 155.5 (д, $^1J_{\text{C-P}}$ = 185.1 Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -1.72. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 315.1369, найдено m/z 315.1374. ИК (KBr): 3252, 3052, 2957, 2875, 1639, 1600, 1499, 1413, 1319, 1284, 1227, 1081, 1031, 938, 750, 691, 563, 486 cm^{-1} .

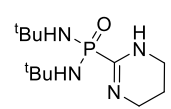
Ди(n-бутиламино)(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6b).

Продукт был получен согласно методике **A** из 337 мг фосфинилхлорида **1h**.

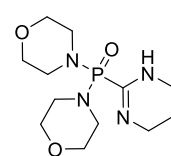
Светло-желтое твердое вещество, выход 169 мг (44%), т.пл. 86-87 °С, R_f 0.12 (CHCl_3 – MeOH , 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.84 (т, J = 8.0 Гц, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.22 –

1.29 (м, 4Н, 2 × CH₂), 1.33 – 1.40 (м, 4Н, 2 × CH₂), 1.60 – 1.67 (м, 2Н, CH₂), 2.68 – 2.76 (м, 4Н, 2 × CH₂), 3.20 (т, $J = 8.0$ Гц, 4Н, 2 × CH₂), 4.42 – 4.50 (м, 2Н, 2 × NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 13.7 (2 × CH₃), 19.4 (2 × CH₂), 19.7 (CH₂), 33.6 (д, ³*J*_{C-P} = 5.0 Гц, 2 × CH₂), 39.1 (2 × CH₂), 40.6 (д, ³*J*_{C-P} = 11.1 Гц, 2 × CH₂), 156.6 (д, ¹*J*_{C-P} = 183.1 Гц, С). ³¹Р ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11.20. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₈N₄OP ([M+H]⁺) 275.1995, найдено *m/z* 275.1992. ИК (KBr): 3298, 3228, 2958, 2932, 2872, 1637, 1602, 1506, 1465, 1443, 1362, 1316, 1206, 1162, 1098, 1038, 971, 858, 599, 518 см⁻¹.

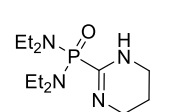
Ди(*трет*-бутиламино)(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6с).

 Продукт был получен согласно методике **В** из 337 мг фосфинилхлорида **1i**. Светло-желтое твердое вещество, выход 309 мг (78%), т.пл. 183-186 °С, *R_f* 0.10 (CHCl₃ – MeOH, 5:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.21 (с, 18Н, 6 × CH₃), 1.55 – 1.62 (м, 2Н, CH₂), 3.21 (т, $J = 6.0$ Гц, 4Н, 2 × CH₂), 3.95 (уш. с, 2Н, 2 × NH), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 19.8 (CH₂), 31.5 (д, ³*J*_{C-P} = 4.0 Гц, 6 × CH₃), 41.0 (д, ³*J*_{C-P} = 11.1 Гц, 2 × CH₂), 50.4 (2 × С), 158.6 (д, ¹*J*_{C-P} = 191.1 Гц, P-С). ³¹Р ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 5.48. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₈N₄OP ([M+H]⁺) 275.1995, найдено *m/z* 275.2007. ИК (KBr): 3423, 3229, 2969, 2931, 2870, 1603, 1440, 1389, 1364, 1314, 1251, 1229, 1191, 1024, 868 см⁻¹.

Диморфолино(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6d).

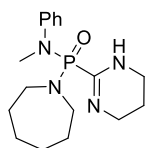
 Продукт был получен согласно методике **А** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**. Светло-желтое твердое вещество, выход 288 мг (68%), т.пл. 143-144 °С, *R_f* 0.25 (CHCl₃ – MeOH, 5:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.58 – 1.64 (м, 2Н, CH₂), 2.96 – 3.04 (м, 8Н, 4 × CH₂), 3.23 (т, $J = 8.0$ Гц, 4Н, 2 × CH₂), 3.47 – 3.55 (м, 8Н, 4 × CH₂), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 20.2 (CH₂), 41.4 (2 × CH₂), 44.0 (4 × CH₂), 66.4 (д, ³*J*_{C-P} = 5.0 Гц, 4 × CH₂), 152.4 (д, ¹*J*_{C-P} = 202.2 Гц, С). ³¹Р ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 15.35. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₁₂H₂₄N₄O₃P ([M+H]⁺) 303.1581, найдено *m/z* 303.1572. ИК (KBr): 3301, 2952, 2922, 2854, 2361, 2342, 1608, 1499, 1356, 1319, 1299, 1259, 1176, 1112, 1089, 962, 915, 846, 740, 700, 611, 554, 502 см⁻¹.

Ди(диэтиламино)(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6е).

 Продукт был получен согласно методике **В** из 337 мг фосфинилхлорида **1a**. Бесцветное масло, выход 248 мг (65%), *R_f* 0.31 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.02 (т, $J = 7.0$ Гц, 12Н, 4 × CH₃), 1.63 – 1.70 (м, 2Н, CH₂), 2.96 – 3.05 (м, 8Н, 4 × CH₂), 3.26 (т, $J = 6.5$ Гц, 4Н, 2 × CH₂), сигнал NH-группы не наблюдается.

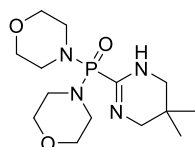
^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.5 ($4 \times \text{CH}_3$), 19.2 (CH_2), 33.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 40.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 9.1$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 155.6 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 185.1$ Гц, P-C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 17.70. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 275.1995, найдено m/z 275.2006.

(Метилфениламино)(азепано)(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)фосфиноксид (6f).



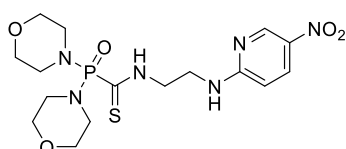
Продукт был получен согласно методике **B** из 421 мг фосфинилхлорида **1g**. Светло-желтое масло, выход 318 мг (68%), R_f 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 5:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1.63 – 1.25 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.98 – 1.81 (м, 2H, CH_2), 3.29 – 3.04 (м, 7H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 3.50 (т, $J = 5.5$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.18 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, CH), 7.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.58 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{CH}$), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 17.7 (CH_2), 26.4 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3.2$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 38.1 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.8$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 39.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.3$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 47.4 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.3$ Гц, CH_3), 127.5 – 126.5 (м, $3 \times \text{CH}$), 129.4 (CH), 142.4 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.7$ Гц, C), 158.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 159.8$ Гц, C-P). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 10.53. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 335.1995, найдено m/z 335.1986.

(5,5-Диметил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ил)диморфолинфосфиноксид (6g).



Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**. Светло-желтое твердое вещество, выход 263 мг (57%), т.пл. 124-125 °C, R_f 0.15 ($\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.85 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.89 (с, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.00 – 3.05 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.49 – 3.53 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), сигнал NH-группы не наблюдается. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 24.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.4 (C), 43.9 ($4 \times \text{CH}_2$), 53.5 ($2 \times \text{CH}_2$), 66.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 151.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 201.2$ Гц, C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 15.11. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 331.1894, найдено m/z 331.1887. ИК (KBr): 3274, 2964, 2906, 2854, 1607, 1492, 1466, 1387, 1356, 1283, 1239, 1208, 1198, 1181, 1113, 1091, 967, 916, 844, 737, 308, 617, 507, 477, 453 cm^{-1} .

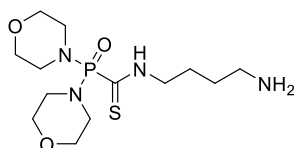
1-(Диморфолинофосфорил)-N-(2-((5-нитропиримидин-2-ил)амино)этил)метантиоамид (7a).



Смесь N^1 -(5-нитропиримидин-2-ил)этан-1,2-диамина (0.17 г, 0.94 ммоль, 1.5 экв) и серы (0.10 г, 3.13 ммоль, 5.0 экв) в ДМФА (2.0 мл) перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Далее добавили Et_3N (0.40 мл, 2.88 ммоль, 4.6 экв) и 4,4'-хлорметилфосфорил-бис-морфолин (0.170 г, 0.63 ммоль, 1.0 экв) и перемешивали полученную смесь в течение 5 часов при 45 °C. ДМФА и Et_3N удалили на роторном испарителе, остаток экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл). Объединенные экстракты упарили. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 60 : 1). Желтое твердое вещество, выход 42 мг (15%), т.пл. 180-181 °C,

R_f 0.60 ($\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 2.92 – 3.08 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.44 – 3.55 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.68 – 3.78 (м, 2H, CH_2), 3.82 – 3.89 (м, 2H, CH_2), 6.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 8.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 8.22 (уш. с, 1H, NH), 8.91 (с, 1H, CH), 10.70 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 38.5 (CH_2), 44.3 ($4 \times \text{CH}_2$), 45.1 (CH_2), 66.2 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 108.7 (CH), 131.9 (CH), 134.5 (C), 146.7 (CH), 161.5 (C), 196.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 140.9$ Гц, C=S). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 13.66. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 445.1418, найдено m/z 445.1418. ИК (KBr): 3295, 3244, 3187, 3116, 3083, 2962, 2914, 2849, 1612, 1585, 1545, 1500, 1478, 1332, 1293, 1255, 1186, 1113, 1090, 1006, 970, 911, 851, 733, 711, 660, 595, 514 cm^{-1} .

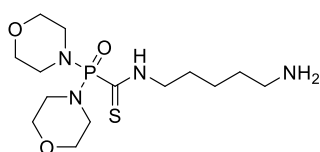
***N*-(4-Аминобутил)-1-(диморфолинофосфорил)метантиоамид (7b).**



Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида

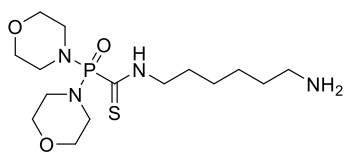
1b. Желтое вязкое масло, выход 331 мг (68%), R_f 0.12 ($\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 1.30 – 1.37 (м, 2H, CH_2), 1.57 – 1.63 (м, 2H, CH_2), 2.53 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.98 – 3.12 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.49 – 3.55 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.61 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), сигналы NH- и NH_2 -групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 24.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 41.0 (CH_2), 44.4 ($4 \times \text{CH}_2$), 44.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.0$ Гц, CH_2), 66.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 195.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 143.9$ Гц, C=S). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 13.85. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 351.1614, найдено m/z 351.1606.

***N*-(5-Аминопентил)-1-(диморфолинофосфорил)метантиоамид (7c).**



Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**. Желтое вязкое масло, выход 250 мг (49%), R_f

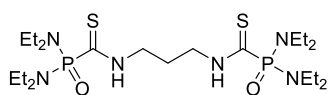
0.14 ($\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 10:1). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 1.20 – 1.29 (м, 2H, CH_2), 1.30 – 1.37 (м, 2H, CH_2), 1.55 – 1.62 (м, 2H, CH_2), 2.52 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.98 – 3.07 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.07 – 3.12 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.50 – 3.57 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.62 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), сигналы NH- и NH_2 -групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 23.8 (CH_2), 26.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 39.9 (CH_2), 44.4 ($4 \times \text{CH}_2$), 44.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 15.0$ Гц, CH_2), 66.2 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 5.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 195.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 135.0$ Гц, C=S). ^{31}P ЯМР (243 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 13.31. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 365.1771, найдено m/z 365.1769.

***N*-(6-Аминогексил)-1-(диморфолинофосфорил)метантиоамид (7d).**

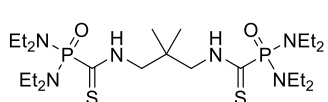
Продукт был получен согласно методике **A** из 376 мг фосфинилхлорида **1b**. Желтое вязкое масло, выход 359 мг (68%), R_f 0.19 (CHCl_3 – MeOH, 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.20 – 1.28 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.28 – 1.37 (м, 2H, CH_2), 1.56 – 1.61 (м, 2H, CH_2), 2.52 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.98 – 3.12 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.49 – 3.58 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.61 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2), сигналы NH- и NH_2 -групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 26.1 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 43.1 (CH_2), 43.9 (CH_2), 44.4 ($4 \times \text{CH}_2$), 66.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 195.2 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 195.2$ Гц, C=S). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.78. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 379.1927, найдено m/z 379.1922.

V.2.4. Общая методика получения бис-тиоамидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 8

Алкилдиамин **4** (0.43 ммоль, 1.0 экв) добавили к суспензии бисдиэтиламида хлорметилфосфоновой кислоты (**1a**) (100 мг, 0.43 ммоль, 1.0 экв), серы (41 мг, 1.29 ммоль, 3.0 экв) и DIPEA (224 мкл, 1.29 ммоль, 3.0 экв) в воде (1 мл). Смесь кипятили в течение 5 часов, остудили до комнатной температуры, разбавили водой (20 мл), осторожно подкислили конц. HCl до pH 2-3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель удалили на ротаторном испарителе. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

***N,N'*-(Пропан-1,3-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8a).**

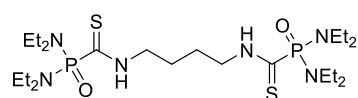
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 31 мг (35 мкл) пропан-1,3-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 – MeOH, 1 : 0 $\rightarrow$ 50 : 1). Желтое твердое вещество, выход 65 мг (58%), т.пл. 151-153 °C, R_f 0.19 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.71 (уш. с, 2H, $2 \times \text{NH}$), 3.84 – 3.70 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.14 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 10.7$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 16H, $8 \times \text{CH}_2$), 2.16 – 1.99 (м, 2H, CH_2), 1.10 (т, $J = 7.1$ Гц, 24H, $8 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.7 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 142.2$ Гц, $2 \times \text{C=S}$), 42.2 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, $2 \times \text{CH}_2$), 38.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 3.9$ Гц, $8 \times \text{CH}_2$), 26.2 (CH_2), 13.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.9$ Гц, $8 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц CDCl_3): δ 18.93. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 543.2824, найдено m/z 543.2828.

***N,N'*-(2,2-Диметилпропан-1,3-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8b).**

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг (50 мкл) 2,2-диметилпропан-1,3-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 – MeOH, 1 : 0 $\rightarrow$ 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 23 мг

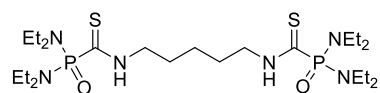
(19%), т.пл. 158-160 °C, R_f 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.86 (уш. с, 2H, 2 $\times$ NH), 3.69 (д, $J_{\text{H-P}} = 6.0$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH_2), 3.16 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 17.2$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 16H, 8 $\times$ CH_2), 1.11 (т, $J = 7.1$ Гц, 24H, 8 $\times$ CH_3), 1.09 (с, 6H, 2 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 142.5$ Гц, 2 $\times$ C=S), 51.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, 2 $\times$ CH_2), 38.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, 8 $\times$ CH_2), 38.2 (C), 23.8 (2 $\times$ CH_3), 13.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3.0$ Гц, 8 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц CDCl_3): δ 19.26. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 571.3141, найдено m/z 571.3141.

***N,N'*-(Бутан-1,4-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8с).**



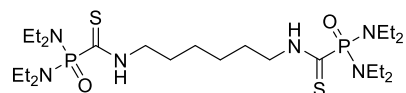
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 37 мг (42 мкл) бутан-1,4-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 46 мг (40%), т.пл. 168-170 °C, R_f 0.30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.58 (уш. с, 2H, 2 $\times$ NH), 3.77 – 3.64 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 3.12 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 10.7$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 16H, 8 $\times$ CH_2), 1.81 – 1.69 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.08 (т, $J = 7.1$ Гц, 24H, 8 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.2 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 141.9$ Гц, 2 $\times$ C=S), 44.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, 2 $\times$ CH_2), 38.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.1$ Гц, 8 $\times$ CH_2), 25.1 (2 $\times$ CH_2), 13.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3.0$ Гц, 8 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц CDCl_3): δ 18.92. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 557.2982, найдено m/z 557.2985.

***N,N'*-(Пентан-1,5-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8d).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг (49 мкл) пентан-1,5-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 74 мг (62%), т.пл. 96-98 °C, R_f 0.23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.53 (уш. с, 2H, 2 $\times$ NH), 3.74 – 3.60 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 3.13 (д. кв., $J_{\text{H-P}} = 10.7$ Гц, $J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 16H, 8 $\times$ CH_2), 1.82 – 1.64 (м, 4H, 2 $\times$ CH_2), 1.54 – 1.36 (м, 2H, CH_2), 1.10 (т, $J = 7.1$ Гц, 24H, 8 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.0 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 141.7$ Гц, 2 $\times$ C=S), 44.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.9$ Гц, 2 $\times$ CH_2), 38.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.0$ Гц, 8 $\times$ CH_2), 27.2 (2 $\times$ CH_2), 24.4 (CH_2), 13.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.9$ Гц, 8 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц CDCl_3): δ 18.96. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 571.3156, найдено m/z 571.3141.

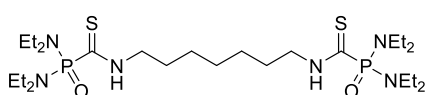
***N,N'*-(Гексан-1,6-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8е).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 48 мг гексан-1,6-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 96 мг (79%), т.пл. 110-112°C, R_f 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.54 (уш. с,

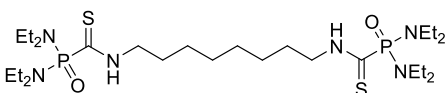
2H, 2 × NH), 3.70 – 3.55 (м, 4H, 2 × CH₂), 3.10 (д. кв., J_{H-P} = 10.8 Гц, J_{H-H} = 7.1 Гц, 16H, 8 × CH₂), 1.73 – 1.56 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.45 – 1.31 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.06 (т, J = 7.1 Гц, 24H, 8 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.8 (д, $^1J_{C-P}$ = 141.8 Гц, 2 × C=S), 44.8 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.9 Гц, 2 × CH₂), 38.6 (д, $^2J_{C-P}$ = 4.0 Гц, 8 × CH₂), 27.4 (2 × CH₂), 26.6 (2 × CH₂), 13.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.9 Гц, 8 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц CDCl₃): δ 18.94. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₂₄H₅₅N₆O₂P₂S₂ ([M+H]⁺) 585.3309, найдено m/z 585.3298.

***N,N'*-(Гептан-1,7-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8f).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 56 мг гептан-1,7-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 91 мг (71%), т.пл. 108-110 °C, R_f 0.21 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.48 (уш. с, 2H, 2 × NH), 3.77 – 3.60 (м, 4H, 2 × CH₂), 3.16 (д. кв., J_{H-P} = 10.7 Гц, J_{H-H} = 7.1 Гц, 16H, 8 × CH₂), 1.75 – 1.64 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.45 – 1.34 (м, 2H, CH₂), 1.42 – 1.35 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.12 (т, J = 7.1 Гц, 24H, 8 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.8 (д, $^1J_{C-P}$ = 141.7 Гц, 2 × C=S), 45.0 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.9 Гц, 2 × CH₂), 38.6 (д, $^2J_{C-P}$ = 4.0 Гц, 8 × CH₂), 28.8 (CH₂), 27.5 (2 × CH₂), 26.9 (2 × CH₂), 13.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.9 Гц, 8 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц CDCl₃): δ 19.02. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₂₅H₅₇N₆O₂P₂S₂ ([M+H]⁺) 599.3460, найдено m/z 599.3454.

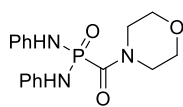
***N,N'*-(Октан-1,8-диил)бис(1-(бис(диэтиламино)фосфорил)метантиоамид) (8g).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 56 мг октан-1,8-диамина. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 75 : 1). Желтое твердое вещество, выход 111 мг (87%), т.пл. 115-117 °C, R_f 0.31 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.54 (уш. с, 2H, 2 × NH), 3.67 – 3.52 (м, 4H, 2 × CH₂), 3.07 (д. кв., J_{H-P} = 10.8 Гц, J_{H-H} = 7.1 Гц, 16H, 8 × CH₂), 1.69 – 1.53 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.35 – 1.22 (м, 8H, 2 × CH₂ + 2 × CH₂), 1.04 (т, J = 7.1 Гц, 24H, 8 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 198.6 (д, $^1J_{C-P}$ = 141.8 Гц, 2 × C=S), 44.9 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.9 Гц, 2 × CH₂), 38.6 (д, $^2J_{C-P}$ = 3.9 Гц, 8 × CH₂), 29.0 (2 × CH₂), 27.5 (2 × CH₂), 26.9 (2 × CH₂), 13.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 2.9 Гц, 8 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц CDCl₃): δ 18.91. HRMS (ESI-Q/TOF) рассчитано для C₂₆H₅₉N₆O₂P₂S₂ ([M+H]⁺): calcd 613.3607, найдено m/z 613.3611.

V.3. Трансформации фосфорилтиомуравьиной кислоты

V.3.1. Синтез (морфолин-4-илкарбонил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (9)

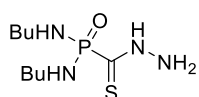


К суспензии *P*-(морфолин-4-илкарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (**3o**) (100 мг, 0.28 ммоль, 1 экв) в 4 мл смеси MeOH : H₂O (соотношение 1:1) добавили Hg(OAc)₂ (176 мг, 0.56 ммоль, 2 экв) и перемешивали полученную смесь 24 часа при комнатной температуре (полнота протекания реакции контролировалась с помощью ТСХ). Реакционную смесь фильтровали через целит с использованием в качестве растворителя MeOH (20 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 50 : 1). Аналитически чистый образец был получен путем перекристаллизации из CH₂Cl₂; бесцветное твердое вещество, выход 43 мг (44%), т.пл. 212-214 °С, *R_f* = 0.28 (CH₂Cl₂ : MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8.11 (д, *J*_{H-P} = 11.2 Гц, 2H, NH), 7.30 – 7.01 (м, 8H, 8 × CH), 6.96 – 6.79 (м, 2H, 2 × CH), 4.00 (уш. с, 2H, CH₂), 3.51 (уш. с, 6H, 3 × CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*₆): δ 167.0 (д, ¹*J*_{C-P} = 185.9 Гц, C=O), 141.0 (2 × C), 129.3 (2 × CH), 121.60 (2 × CH), 118.65 (д, ³*J*_{C-P} = 6.6 Гц, 2 × CH), 66.6 (д, ⁴*J*_{C-P} = 13.0 Гц, 2 × CH₂), 46.6 (CH₂), 42.6 (д, ³*J*_{C-P} = 4.1 Гц, CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, DMSO-*d*₆): δ -2.57. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₇H₂₁N₃O₃P ([M+H]⁺) 346.1315, найдено *m/z* 346.1314.

V.3.2. Общая методика получения гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты 10

К раствору 4-[(фосфорил)карботионил]морфолина (1.0 ммоль, 1.0 экв) в ДМФА (10 мл) при перемешивании был добавлен гидразин-гидрат (6.0 ммоль, 6.0 экв). Полученный раствор дополнительно перемешивался 8 часов при комнатной температуре. Далее в реакционную смесь добавили 50 мл воды и подкислили конц. HCl до pH 4. Выпавший осадок отфильтровали. В случае соединений **10c,d,e** осадок не образуется, в связи с чем водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 20 мл), объединенные органические фазы осушены над Na₂SO₄ и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией.

(Ди(бутиламино)фосфорил)метантиогидразид (10c).



Реакция проведена в соответствии с общей методикой исходя из 321 мг *N,N'*-дибутил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамида (**3n**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 50 : 1). Продукт не стабилен, осмоляется сразу после выделения. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.15 – 2.90 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.66 – 1.46 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.46 – 1.26 (м, 4H, 2 × CH₂), 1.05 – 0.83 (м, 6H, 2 × CH₃), сигналы NH₂- и NH-групп

не наблюдаются. ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 10.98, 7.56. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]$) 267.1403, найдено m/z 267.1408.

(Ди(*трет*-бутиламино)фосфорил)метантиогидразид (10d).

Получен в соответствии с общей методикой из 321 мг *N,N'*-ди-*трет*-бутил-*P*-(морфолин-4-илкарботиоил)фосфодиамида (**3o**). Продукт был выделен колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 – MeOH, 50 : 1) в виде светлого желто-зеленого порошка, выход 199 мг (72 %), т.пл. 193-195 °С, R_f 0.11 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.22 (уш. с, 2H, 2 $\times$ NH), 1.32 (с, 18H, CH_3), сигналы NH_2 - и NH-групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 181.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 144.0$ Гц, C=S), 52.1 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 0.8$ Гц, 2 $\times$ C), 31.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.4$ Гц, 6 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 6.48. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]$) 267.1403, найдено m/z 267.1403. ИК (KBr): 3364, 3260, 3143, 2969, 2908, 1561, 1542, 1475, 1411, 1389, 1363, 1240, 1224, 1188, 1110, 1055, 1028, 1008, 882, 854, 729, 667, 611, 556 cm^{-1} .

(Дифенилфосфорил)метантиогидразид (10f).

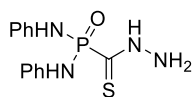
Получен в соответствии с общей методикой из 331 мг 4-[(дифенилфосфорил)карботиоил]морфолина (**3p**) в виде светло-бежевого порошка, выход 199 мг (72 %), т.пл. 187-189 °С, R_f 0.21 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.12 – 7.89 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.68 – 7.55 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.55 – 7.37 (м, 4H, 4 $\times$ CH), сигналы NH_2 - и NH-групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 166.6 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 163.5$ Гц, C=S), 132.7 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.8$ Гц, 2 $\times$ CH), 132.6 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.8$ Гц, 4 $\times$ CH), 129.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 111.0$ Гц, 2 $\times$ C), 128.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.7$ Гц, 4 $\times$ CH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 22.79. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 277.0559, найдено m/z 277.0569. ИК (KBr): 3358, 3281, 3128, 3052, 3023 (CH), 1547, 1480, 1437 (C=C), 1362, 1311, 1172, 1117, 1016, 849, 824, 746, 728, 707, 689, 676, 575, 557, 479 cm^{-1} .

(Ди-*м*-толилфосфорил)метантиогидразид (10g).

Получен в соответствии с общей методикой из 359 мг 4-[(ди-*м*-толилфосфорил)карботиоил]морфолина (**3q**) в виде светло-бежевого порошка, выход 167 мг (55 %), т.пл. 157-159 °С, R_f 0.18 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 12.89 (уш. с, 1H, NH), 7.93 – 7.61 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.51 – 7.27 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 6.07 (уш. с, 2H, NH_2), 2.39 (с, 6H, 2 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 177.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 95.8$ Гц, C=S), 138.3 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.8$ Гц, 2 $\times$ C), 133.6 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.5$ Гц, 2 $\times$ CH), 132.8 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.7$ Гц, 2 $\times$ CH), 130.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 190.2$ Гц, 2 $\times$ C), 129.9 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.8$ Гц, 2 $\times$ CH), 128.3 (д,

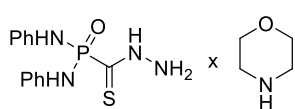
$^3J_{C-P} = 13.5$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 21.5 ($2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 23.32. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 305.0872, найдено m/z 305.0874.

***P*-(Гидразинокарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (10e).**



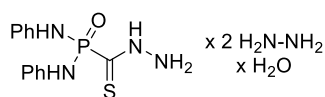
Реакция проведена в соответствии с общей методикой исходя из 361 мг *P*-(морфолин-4-илкарбонотиоил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (**3o**). Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 5 : 1). Продукт не стабилен, осмоляется сразу после выделения. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.97 (д, $J_{H-P} = 10.6$ Гц, 1H, NH), 7.71 (д, $J_{H-P} = 9.6$ Гц, 1H, NH), 7.25 – 7.05 (м, 8H, $8 \times \text{CH}$), 6.91 – 6.75 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), сигналы NH и NH_2 -группы не наблюдаются. ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.16, -1.02. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 307.0776, найдено m/z 307.0776.

Комплекс *P*-(гидразинокарботионил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида с морфолином (10e').



К раствору *P*-(морфолин-4-илкарбонотиоил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (**3o**) (361 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв) в 1,4-диоксане (14 мл) добавили гидразин-гидрат (73 мкл, 1.5 ммоль, 1.5 экв). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа до полной конверсии исходного соединения (мониторинг методом ТСХ). 1,4-Диоксан отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в MeCN (2 мл) и затем добавили Et_2O (30 мл). Выпавший светло-желтый осадок продукта отфильтровали, выход составил 289 мг (74 %), т.пл. 146- 150 °С (с разложением). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.62 (д, $J_{H-P} = 9.7$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), 7.33 – 6.97 (м, 8H, $8 \times \text{CH}$), 6.86 – 6.64 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 3.73 (т, $J = 4.9$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.04 (т, $J = 4.9$ Гц, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), сигналы NH_2 - и NH-групп не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 158.9 (д, $^1J_{C-P} = 189.0$ Гц, $\text{C}=\text{S}$), 141.9 ($2 \times \text{C}$), 128.5 ($4 \times \text{CH}$), 119.5 ($2 \times \text{CH}$), 117.3 (д, $^3J_{C-P} = 4.0$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 63.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 43.4 ($2 \times \text{CH}_2$). ^{31}P ЯМР (243 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.12. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 307.0777, найдено m/z 307.0777. Элементный анализ для $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{PS}$: рассчитано, %: C, 51.90; H, 6.15; N, 17.80; найдено, % C, 51.86; H, 6.11; N, 17.93.

Комплекс *P*-(гидразинокарботионил)-*N,N'*-фосфодиамида с гидразином (10e'').



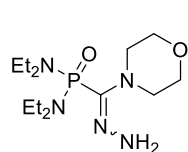
К раствору *P*-(морфолин-4-илкарбонотиоил)-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (**3o**) (361 мг, 1.0 ммоль, 1.0 экв) в 1,4-диоксане (14 мл) добавили гидразин-гидрат (0.17 мл, 3.5 ммоль, 3.5 экв). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавлением Et_2O

(30 мл) продукт был осажден в виде бесцветного порошка, выход составил 322 мг (83 %), т.пл. 89 - 90 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 7.59 (уш. с, 2H, $2 \times \text{NH}$), 7.22 – 6.92 (м, 8H, $8 \times \text{CH}$), 6.81 – 6.64 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 5.21 (уш. с, 13H, H_2O , NH_2 , NH). ^{13}C NMR (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 155.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 196.2$ Гц, $\text{C}=\text{S}$), 142.6 ($2 \times \text{C}$), 128.9 ($4 \times \text{CH}$), 119.8 ($4 \times \text{CH}$), 117.63 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.3$ Гц, $2 \times \text{CH}$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 0.12. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 307.0777, найдено m/z 307.0777. Элементный анализ для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{PS}$: рассчитано, %: C, 40.20; H, 6.49; N, 28.85; найдено, % C, 39.87; H, 6.39; N, 29.01. ИК (KBr) 3300, 2600, 1601, 1498, 1475, 1379, 1286, 1190, 1163, 1120, 1078, 1018, 947, 910, 869, 751, 691, 619, 509, 466 cm^{-1} .

V.3.3. Общая методика получения гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты 11

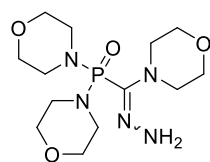
К раствору тиамида **3** (1.0 ммоль, 1.0 экв) в 1,4-диоксане (30 мл) добавили гидразин-гидрат (4.9 мл, 100 ммоль, 100 экв) и кипятили полученную смесь до полного превращения исходного тиамида (мониторинг ТСХ). Остудили до комнатной температуры, диоксан и избыток гидразин-гидрата упарили на роторном испарителе. Продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии.

N,N,N',N'-Тетраэтил (гидразино(морфолино)метил)фосфодиамид (11a).



Получен в соответствии с общей методикой из 321 мг *N,N,N',N'*-тетраэтил-*P*-(морфолин-4-илкарботионил)фосфодиамида (**3l**). Выделен колоночной хроматографией (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 0 : 1) в виде светло-желтого порошка, выход 198 мг (62 %), т.пл. 27-29 °С, R_f 0.28 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 5.81 (с, 2H, NH_2), 3.73 – 3.53 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.16 – 2.73 (м, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 1.08 – 0.89 (м, 12H, $4 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 144.7 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 201.0$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 67.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 47.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 38.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 4.7$ Гц, $4 \times \text{CH}_2$), 13.9 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2.6$ Гц, $4 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 21.31. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 320.2210, найдено m/z 320.2203.

(Гидразино(морфолино)метил)диморфолинфосфиноксид (11b).



Получен в соответствии с общей методикой из 350 мг 4,4'-[(морфолин-4-илкарботионил)фосфорил]диморфолина (**3m**). Выделен колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 – MeOH, 1 : 0 → 25 : 1) в виде светло-желтого порошка, выход 200 мг (68 %), т.пл. 181-183 °С, R_f 0.18 (CH_2Cl_2 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5.32 (с, 2H, NH_2), 3.88 – 3.74 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.75 – 3.60 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 3.34 – 3.00 (м, 12H, $6 \times \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 146.3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 198.8$ Гц, $\text{C}=\text{N}$), 67.4

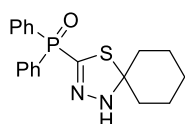
(2 × CH₂), 67.3 (4 × CH₂), 47.4 (2 × CH₂), 44.5 (4 × CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 17.26. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₇N₅O₄P ([M+H]⁺) 348.1795, найдено *m/z* 348.1793.

V.4. Реакции гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с карбонильными соединениями

V.4.1. Общая методика получения 2-фосфорил-NH-4,5-дигидротиадиазолинов 13

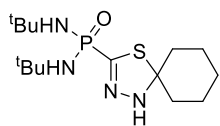
Смесь кетона **15** (9.66 ммоль, 53 экв) и гидразида фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** (0.18 ммоль, 1.0 экв) перемешивали в течение 30 минут – 2 часов при 50 °С до полного превращения фосфорилтиогидразида (мониторинг ТСХ). Затем смесь остудили до комнатной температуры, избыток кетона отогнали при пониженном давлении.

Дифенил(4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)фосфиноксид (13a).

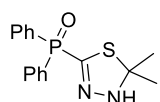


Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f** в виде аналитически-чистого образца светло-желтого твердого вещества, выход 64 мг (100%), т.пл. 177 - 179 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.98 – 7.74 (м, 4Н, 4 × CH), 7.67 – 7.44 (м, 6Н, 4 × CH + 2 × CH), 6.38 (уш. с, 1Н, NH), 2.49 – 2.30 (м, 1Н, CH₂), 2.27 – 2.09 (м, 2Н, CH₂), 1.81 – 1.36 (м, 6Н, 3 × CH₂), 1.34 – 1.10 (м, 1Н, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 141.7 (д, ¹J_{C-P} = 131.9 Гц, C), 132.4 (д, ⁴J_{C-P} = 2.9 Гц, 2 × CH), 131.8 (д, ³J_{C-P} = 10.3 Гц, 4 × CH), 130.8 (д, ¹J_{C-P} = 110.2 Гц, 2 × C), 128.5 (д, ²J_{C-P} = 12.7 Гц, 4 × CH), 87.6 (C), 39.2 (2 × CH₂), 24.9 (2 × CH₂), 24.5 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 19.55. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₉H₂₁N₂OPS ([M+H]⁺) 357.1185, найдено *m/z* 357.1184.

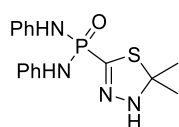
Ди(трет-бутиламино)(4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-3-ил)фосфиноксид (13b).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 48 мг гидразида **10d**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 1 : 0 → 25 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 51 мг (82%), т.пл. 167 - 169 °С, R_f 0.18 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.19 (уш. с, 1Н, NH), 3.90 – 3.64 (м, 2Н, 2 × NH), 2.74 (д, J = 8.7 Гц, 2Н, CH₂), 2.25 – 2.06 (м, 2Н, CH₂), 1.80 – 1.41 (м, 6Н, 3 × CH₂), 1.35 (с, 18Н, 6 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 148.6 (д, ¹J_{C-P} = 144.3 Гц, C), 86.5 (C), 51.97 (2 × C), 39.5 (2 × CH₂), 31.9 (д, ³J_{C-P} = 4.4 Гц, 6 × CH₃), 25.0 (2 × CH₂), 24.5 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 3.13. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₅H₃₂N₄OPS ([M+H]⁺) 347.2029, найдено *m/z* 347.2026.

(5,5-Диметил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (13d).

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f** в виде аналитически-чистого образца бесцветного твердого вещества, выход 57 мг (99%), т.пл. 184-185°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.80 (с, 1H, NH), 7.79 – 7.67 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.67 – 7.61 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.61 – 7.53 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 1.58 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 138.0 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 144.2$ Гц, C), 132.3 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 1.9$ Гц, 2 $\times$ CH), 131.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 108.6$ Гц, 2 $\times$ C), 131.1 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 9.9$ Гц, 4 $\times$ CH), 128.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 12.3$ Гц, 4 $\times$ CH), 82.2 (C), 29.0 (2 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 17.60. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OPS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.0872, найдено m/z 317.0870.

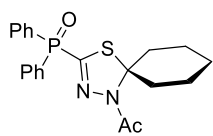
(5,5-Диметил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди(фениламино)фосфиноксид (13f).

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 70 мг гидразида **10e''**. Выделен путем промывания твердого остатка после упаривания 6 мл Et_2O . Светло-желтое твердое вещество, выход 56 мг (90%), т.пл. 186-187°C. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.43 (с, 1H, NH), 7.99 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.0$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 7.30-7.10 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 6.90-6.80 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 1.50 (с, 6H, 2 $\times$ CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 141.0 (2 $\times$ C), 139.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 193.2$ Гц, C), 128.7 (4 $\times$ CH), 120.7 (2 $\times$ CH), 118.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.4$ Гц, 4 $\times$ CH), 81.6 (C), 28.8 (2 $\times$ CH_3). ^{31}P ЯМР (243 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -1.01. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OPS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1090, найдено m/z 347.1076. ИК (KBr) 3270, 3238, 3190, 3106, 3023, 2963, 1601, 1537, 1499, 1404, 1380, 1280, 1228, 1198, 1102, 1031, 942, 750, 691, 622, 578, 491, 475 cm^{-1} .

V.4.2. Общая методика получение ацилированных 2-фосфорил-4,5-дигидротиадиазолинов 16

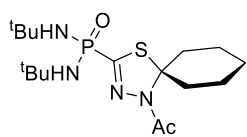
К раствору гидразида фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** (0.18 ммоль, 1.0 экв) в 1,4-диоксане (1 мл) добавили кетон **16** (в случае тиогидразидов **10d,f**: 0.22 ммоль, 1.2 экв, в случае тиогидразида **10e''**: 1.08 ммоль, 6.0 экв) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.4 мг, 0.018 ммоль, 0.1 экв). Полученную смесь кипятили в течение 30 минут до полного превращения тиогидразида (мониторинг ТСХ) и затем остудили до комнатной температуры. После этого добавили ацилхлорид **18** (0.54 ммоль, 3 экв) и триэтиламин (75 мкл, 0.54 ммоль, 3.0 экв). Полученную суспензию перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавили водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт был выделен методом колоночной хроматографии.

1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16a).



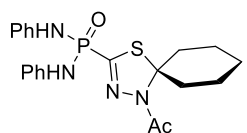
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 49 мг (69%), т.пл. 119 – 121 °C, R_f 0.35 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.94 – 7.75 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.68 – 7.43 (м, 6H, 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 3.02 – 2.82 (м, 2H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.13 – 2.00 (м, 2H, CH_2), 1.91 – 1.76 (м, 2H, CH_2), 1.70 – 1.54 (м, 1H, CH_2), 1.42 – 1.22 (м, 3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 171.1 (C=O), 146.6 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 120.8$ Гц, C), 132.8 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.8$ Гц, 2 $\times$ CH), 131.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 10.3$ Гц, 4 $\times$ CH), 130.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.6$ Гц, 2 $\times$ C), 128.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.9$ Гц, 4 $\times$ CH), 90.1 (C), 36.6 (2 $\times$ CH_2), 25.1 (2 $\times$ CH_2), 24.9 (CH_2), 24.3 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 19.53. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 399.1291, найдено m/z 399.1296.

1-(3-(Ди(*трет*-бутиламино)фосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16b).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 48 мг гидразида **10d**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 25 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 48 мг (68%), т.пл. 156 - 158 °C, R_f 0.26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3.85 – 3.64 (м, 2H, 2 $\times$ NH), 3.04 – 2.84 (м, 2H, CH_2), 2.84 – 2.72 (м, 2H, CH_2), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.09 – 1.96 (м, 2H, CH_2), 1.90 – 1.73 (м, 2H, CH_2), 1.71 – 1.55 (м, 1H, CH_2), 1.47 – 1.25 (м, 19H, 6 $\times$ $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 170.9 (C=O), 149.8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 175.1$ Гц, C), 89.1 (C), 52.3 (2 $\times$ C), 36.5 (2 $\times$ CH_2), 31.9 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.3$ Гц, 6 $\times$ CH_3), 25.1 (2 $\times$ CH_2), 25.0 (CH_2), 24.3 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 2.43. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 389.2135, найдено m/z 389.2132.

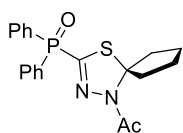
1-(3-(Ди(фениламино)фосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16c).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 70 мг гидразида **10e''**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 25 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 42 мг (55%), т.пл. 111 - 113 °C, R_f 0.38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.53 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 7.37 – 7.05 (м, 6H, 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 7.00 (дд, $J = 7.1$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 6.32 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 2.99 – 2.73 (м, 2H, CH_2), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.03 – 1.88 (м, 2H, CH_2), 1.86 – 1.51 (м, 5H, 2 $\times$ $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 1.50 – 1.38 (м, 1H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 171.0

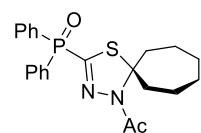
(C=O), 144.8 (д, $^1J_{C-P}$ = 191.1 Гц, C), 138.5 (2 × C), 129.3 (4 × CH), 123.0 (2 × CH), 119.4 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.5 Гц, 4 × CH), 90.4 (C), 36.4 (2 × CH₂), 25.0 (2 × CH₂), 24.8 (CH₂), 24.2 (CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ -2.59. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₁H₂₆N₄O₂PS ([M+H]⁺) 429.1509, найдено m/z 429.1513.

1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.4]нон-2-ен-1-ил)этан-1-он (16d).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 50 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 57 мг (82%), т.пл. 93 - 95 °C, R_f 0.36 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.91 – 7.76 (м, 4H, 4 × CH), 7.64 – 7.45 (м, 6H, 4 × CH + 2 × CH), 3.02 – 2.83 (м, 2H, CH₂), 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.12 – 1.99 (м, 2H, CH₂), 1.97 – 1.82 (м, 2H, CH₂), 1.72 – 1.51 (м, 2H, CH₂). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 170.7 (C=O), 147.0 (д, $^1J_{C-P}$ = 120.5 Гц, C), 132.8 (2 × CH), 131.7 (д, $^2J_{C-P}$ = 10.3 Гц, 4 × CH), 130.1 (д, $^1J_{C-P}$ = 110.8 Гц, 2 × C), 128.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.9 Гц, 4 × CH), 89.6 (C), 40.9 (2 × CH₂), 24.7 (2 × CH₂), 24.4 (CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 19.30. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₀H₂₂N₂O₂PS ([M+H]⁺) 385.1134, найдено m/z 385.1130.

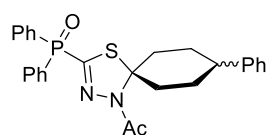
1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.6]ундец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16e).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 53 мг (71%), т.пл. 158 - 160 °C, R_f 0.36 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.99 – 7.79 (м, 4H, 4 × CH), 7.67 – 7.45 (м, 6H, 4 × CH + 2 × CH), 3.00 – 2.79 (м, 2H, CH₂), 2.28 – 2.11 (м, 5H, CH₂ + CH₃), 1.92 – 1.73 (м, 2H, CH₂), 1.73 – 1.37 (м, 6H, 3 × CH₂). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 170.7 (C=O), 146.5 (д, $^1J_{C-P}$ = 120.9 Гц, C), 132.8 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.8 Гц, 2 × CH), 131.7 (д, $^2J_{C-P}$ = 10.3 Гц, 4 × CH), 130.2 (д, $^1J_{C-P}$ = 110.4 Гц, 2 × C), 128.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.9 Гц, 4 × CH), 92.5 (C), 40.7 (2 × CH₂), 27.2 (2 × CH₂), 24.6 (CH₃), 24.0 (2 × CH₂). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 19.44. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₆N₂O₂PS ([M+H]⁺) 413.1447, найдено m/z 413.1452.

1-(3-(Дифенилфосфорил)-8-фенил-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16j).

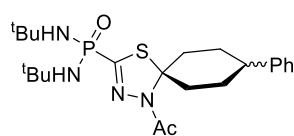


Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 150 : 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров

A/B, 1:1), выход 59 мг (69%), т.пл. 203 - 205 °C, R_f 0.31 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 7.97 – 7.76 (м, 8H, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.70 – 7.59 (м, 4H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.58 – 7.48 (м, 8H, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.43 – 7.25 (м, 8H, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.24 – 7.14 (м, 2H, $\text{CH} + \text{CH}$, для двух изомеров), 3.29 – 3.10 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 3.11 – 3.00 (м, 1H, CH), 2.76 – 2.59 (м, 1H, CH), 2.35 – 2.10 (м, 10H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2 + \text{CH}_3 + \text{CH}_3$, для двух изомеров), 2.08 – 1.94 (м, 6H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 1.71 – 1.51 (м, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 171.3 ($\text{C}=\text{O}$), 171.1 ($\text{C}=\text{O}$), 145.5 (C), 143.4 (C), 132.9 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 3.4$ Гц, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 131.8 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.9$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 131.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 10.3$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 130.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.2$ Гц, $2 \times \text{C}$), 130.0 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.7$ Гц, $2 \times \text{C}$), 128.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.6$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 128.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.8$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 127.5 ($2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 126.7 (C + C, для двух изомеров), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 90.2 (C), 89.4 (C), 42.3 (CH), 36.6 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 35.2 (CH), 32.6 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 32.5 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 29.1 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 20.45, 20.38. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 475.1604, найдено m/z 475.1601.

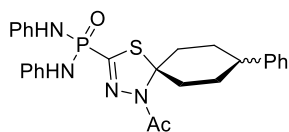
1-(3-(Ди(*трет*-бутиламино)фосфорил)-8-фенил-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16k).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 48 мг гидразида **10d**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH_2Cl_2 – MeOH , 150 : 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров

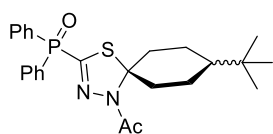
A/B, 1:1), выход 60 мг (72%), т.пл. 92 – 94 °C, R_f 0.26 (CH_2Cl_2 – MeOH , 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 7.45 – 7.25 (м, 6H, $3 \times \text{CH} + 3 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.25 – 7.11 (м, 4H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 3.30 – 3.11 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 3.06 (с, 1H, 4-CH), 2.86 – 2.74 (м, 4H, $2 \times \text{NH} + 2 \times \text{NH}$, для двух изомеров), 2.70 – 2.64 (м, 1H, 4-CH), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.33 – 2.29 (м, 2H, CH_2), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.22 – 1.82 (м, 10H, $2 \times \text{CH}_2 + 3 \times \text{CH}_2$, для двух изомеров), 1.38 (с, 32H, $6 \times \text{CH}_3 + 6 \times \text{CH}_3$, для двух изомеров). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 171.1 ($\text{C}=\text{O}$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$), 145.7 (C), 143.6 (C), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 127.5 ($2 \times \text{CH}$), 126.7 ($4 \times \text{CH}$), 126.3 (C), 125.9 (C), 89.1 (C), 88.4 (C), 52.3 ($2 \times \text{C} + 2 \times \text{C}$, для двух изомеров), 42.3 (CH), 36.6 (CH), 35.3 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 32.7 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 32.4 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 32.0 (д, $J = 4.4$ Гц, $6 \times \text{CH}_3 + 6 \times \text{CH}_3$, для двух изомеров), 29.2 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 25.1 (CH_3), 24.9 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 3.34, 3.29. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 465.2448, найдено m/z 465.2452.

1-(3-(Ди(фениламино)фосфорил)-8-фенил-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16l).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 70 мг гидразида **10e''**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 1 : 0 $\rightarrow$ 150 : 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров **A/B**, 1:1), выход 90 мг (99%), т.пл. 139 – 141 °C, R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 7.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.43 – 7.06 (м, 29H, $14 \times \text{CH} + 15 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.02 (т, $J_{\text{H-P}} = 7.0$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), 6.53 (т, $J_{\text{H-P}} = 10.6$ Гц, 2H, $2 \times \text{NH}$), 3.36 – 3.30 (м, 1H, CH_2), 3.22 – 3.02 (м, 2H, CH_2), 2.91 – 2.84 (м, 1H, CH), 2.76 – 2.60 (м, 1H, CH), 2.60 – 2.38 (м, 3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 2.26 (с, 3H, CH_3), 2.20 (с, 3H, CH_3), 2.12 – 2.06 (м, 3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 2.04 – 1.77 (м, 7H, $2 \times \text{CH}_2 + 3 \times \text{CH}_2$, для двух изомеров). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 171.1 (C=O), 171.0 (C=O), 165.3 (C), 165.2 (C), 145.8 (C + C, для двух изомеров), 138.7 ($2 \times \text{C} + 2 \times \text{C}$, для двух изомеров), 129.4 ($8 \times \text{CH}$), 128.5 ($2 \times \text{CH}$), 126.8 ($4 \times \text{CH}$), 126.3 ($4 \times \text{CH}$), 123.0 ($4 \times \text{CH}$), 119.5 ($4 \times \text{CH}$), 119.4 ($4 \times \text{CH}$), 90.5 (CH), 89.7 (CH), 43.8 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 35.5 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 27.7 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 27.6 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ -1.63, -1.69. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 505.1822, найдено m/z 505.1827.

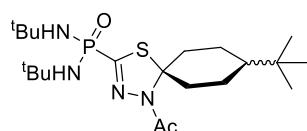
1-(8-(*трет*-Бутил)-3-(дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16m).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 100: 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров **A/B**, 1:1), выход 57 мг (70%), т.пл. 145 - 147 °C, R_f 0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 7.97 – 7.72 (м, 8H, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 7.67 – 7.44 (м, 12H, $6 \times \text{CH} + 6 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 3.04 – 2.84 (м, 4H, CH + CH + CH_2 , для двух изомеров), 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.15 – 2.03 (м, 2H, CH_2), 2.00 – 1.70 (м, 6H, $2 \times \text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 1.64 – 1.47 (м, 2H, CH_2), 1.33 – 1.19 (м, 2H, CH_2), 1.20 – 1.07 (м, 2H, CH_2), 0.89 (с, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 0.82 (с, 9H, $3 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 171.2 (C=O), 171.0 (C=O), 146.2 (C), 142.0 (C), 132.8 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 3.0$ Гц, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 131.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 10.3$ Гц, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 130.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.3$ Гц, $2 \times \text{C} + 2 \times \text{C}$, для двух изомеров), 128.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.8$ Гц,

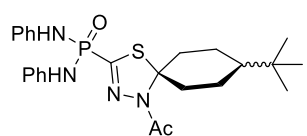
4 × CH + 4 × CH, для двух изомеров), 90.2 (C), 87.6 (C), 46.0 (CH), 41.2 (CH), 36.7 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 35.2 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 33.4 (C), 32.2 (C), 28.1 (3 × CH₃), 27.4 (3 × CH₃), 26.0 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 24.9 (CH₃), 24.7 (CH₃), 22.8 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃, смесь изомеров **A** и **B**): δ 20.40, 20.32. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₅H₃₂N₂O₂PS ([M+H]⁺) 455.1917, найдено *m/z* 455.1921.

1-(8-(*трет*-Бутил)-3-(ди(*трет*-бутиламино)фенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16n).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 48 мг гидразида **10d**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров **A/B**, 1:1), выход 46 мг (57%), т.пл. 203 – 205 °C, R_f 0.31 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь изомеров **A** и **B**): δ 3.06 – 2.86 (м, 4H, 2 × NH + 2 × NH, для двух изомеров), 2.81 – 2.71 (м, 4H, CH + CH + CH₂, для двух изомеров), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.12 – 1.98 (м, 3H, CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 1.97 – 1.74 (м, 8H, 2 × CH₂ + 2 × CH₂, для двух изомеров), 1.72 – 1.47 (м, 3H, CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 1.36 (с, 36H, 6 × CH₃ + 6 × CH₃, для двух изомеров), 0.91 (с, 9H, 3 × CH₃), 0.85 (с, 9H, 3 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, смесь изомеров **A** и **B**): δ 170.9 (C=O), 170.8 (C=O), 149.0 (C), 148.6 (C), 89.1 (C + C, для двух изомеров), 86.5 (C + C, для двух изомеров), 52.3 (2 × C + 2 × C), 46.1 (CH), 41.3 (CH), 36.6 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 35.2 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 31.9 (д, ³J_{C-P} = 4.2 Гц, 6 × CH₃ + 6 × CH₃, для двух изомеров), 28.1 (3 × CH₃), 27.4 (3 × CH₃), 26.0 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров), 25.1 (CH₃), 24.9 (CH₃), 22.9 (CH₂ + CH₂, для двух изомеров). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃, смесь изомеров **A** и **B**): δ 3.44, 3.34. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₁H₄₂N₄O₂PS ([M+H]⁺) 445.2761, найдено *m/z* 445.2769.

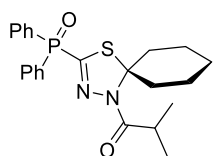
1-(8-(*трет*-Бутил)-3-(ди(фениламино)фенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)этан-1-он (16o).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 70 мг гидразида **10e''**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество (смесь диастереомеров **A/B**, 1:1), выход 56 мг (64%), т.пл. 96 – 98 °C, R_f 0.40 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь изомеров **A** и **B**): δ 7.53 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, CH + CH, для двух изомеров), 7.39 – 7.05 (м, 14H, 7 × CH + 7 × CH, для двух изомеров), 7.00 (т, *J* = 7.2 Гц, 4H, 2 × CH + 2 × CH, для двух изомеров), 6.45 – 6.29 (м, 4H, 2 × NH + 2 × NH, для двух изомеров), 2.96 – 2.75 (м, 4H, CH + CH + CH₂, для двух изомеров), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.06 – 1.62 (м, 10H,

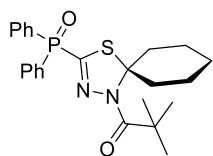
$2 \times \text{CH}_2 + 3 \times \text{CH}_2$, для двух изомеров), 1.56 – 0.98 (м, 4Н, $2 \times \text{CH}_2$, для двух изомеров), 0.89 (с, 12Н, $3 \times \text{CH}_3$), 0.82 (с, 12Н, $3 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ 171.0 ($\text{C}=\text{O} + \text{C}=\text{O}$, для двух изомеров), 146.1 (С), 143.5 (С), 138.5 ($2 \times \text{C} + 2 \times \text{C}$, для двух изомеров), 129.3 ($4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 123.0 ($2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 119.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$ Гц, $4 \times \text{CH} + 4 \times \text{CH}$, для двух изомеров), 90.5 (С + С, для двух изомеров), 46.0 ($\text{CH} + \text{CH}$, для двух изомеров), 36.6 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 35.1 ($\text{CH} + \text{CH}$, для двух изомеров), 32.2 ($2 \times \text{C} + 2 \times \text{C}$, для двух изомеров), 28.1 ($3 \times \text{CH}_3 + 3 \times \text{CH}_3$, для двух изомеров), 27.4 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.9 (CH_3), 25.0 (CH_3), 24.6 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров), 22.8 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_2$, для двух изомеров). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , смесь изомеров **A** и **B**): δ -1.64, -1.70. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 485.2135, найдено m/z 485.2126.

1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)-2-метилпропан-1-он (16p).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 57 мг (74%), т.пл. 176 – 178 °С, R_f 0.43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.92 – 7.74 (м, 4Н, $4 \times \text{CH}$), 7.65 – 7.45 (м, 6Н, $4 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$), 3.09 – 2.81 (м, 3Н, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 2.14 – 1.98 (м, 2Н, CH_2), 1.91 – 1.73 (м, 2Н, CH_2), 1.68 – 1.54 (м, 1Н, CH_2), 1.46 – 1.07 (м, 3Н, CH_2), 1.00 (д, $J = 6.9$ Гц, 6Н, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 177.6 ($\text{C}=\text{O}$), 146.4 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 122.0$ Гц, С), 132.7 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.8$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 131.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 10.3$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 130.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.4$ Гц, $2 \times \text{C}$), 128.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.9$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 90.3 (С), 36.5 ($2 \times \text{CH}_2$), 34.3 (CH), 25.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.4 (CH_2), 18.6 ($2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 20.04. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 427.1604, найдено m/z 427.1613.

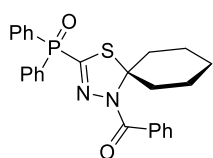
1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (16q).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 40 мг (50%), т.пл. 149 – 151 °С, R_f 0.50 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$, 25 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.93 – 7.70 (м, 4Н, $4 \times \text{CH}$), 7.69 – 7.40 (м, 6Н, $4 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$), 3.12 – 2.81 (м, 2Н, CH_2), 2.15 – 1.97 (м, 2Н, CH_2), 1.91 – 1.74 (м, 2Н, CH_2), 1.73 – 1.55 (м, 1Н, CH_2), 1.49 – 1.15 (м, 3Н, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 1.00 (с, 9Н, $3 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 178.2 ($\text{C}=\text{O}$), 145.2 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 123.7$ Гц, С), 132.7 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 2.7$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 131.7 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 10.3$ Гц, $4 \times \text{CH}$), 129.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 110.7$ Гц, $2 \times \text{C}$), 128.7 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.8$ Гц,

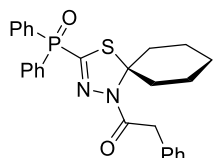
4 × CH), 92.2 (C), 41.5 (C), 36.2 (2 × CH₂), 26.9 (3 × CH₃), 25.2 (2 × CH₂), 24.4 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 21.42. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₄H₃₀N₂O₂PS ([M+H]⁺) 441.1760, найдено *m/z* 441.1766.

(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)(фенил)метанон (16r).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 100 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 60 мг (72%), т.пл. 164 – 166 °C, R_f 0.50 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.84 – 7.70 (м, 4H, 4 × CH), 7.63 – 7.52 (м, 2H, 2 × CH), 7.50 – 7.34 (м, 7H, 4 × CH + 2 × CH + CH), 7.22 (дд, *J* = 7.7 Гц, 2H, 2 × CH), 3.19 – 2.98 (м, 2H, CH₂), 2.29 – 2.11 (м, 2H, CH₂), 1.98 – 1.81 (м, 2H, CH₂), 1.76 – 1.62 (м, 1H, CH₂), 1.55 – 1.31 (м, 3H, CH₂ + CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.0 (C=O), 147.7 (д, ¹*J*_{C-P} = 120.8 Гц, C), 135.7 (C), 132.6 (д, ⁴*J*_{C-P} = 2.7 Гц, 2 × CH), 131.6 (д, ²*J*_{C-P} = 10.2 Гц, 4 × CH), 130.7 (2 × CH), 130.0 (д, ¹*J*_{C-P} = 110.0 Гц, 2 × C), 129.4 (2 × CH), 128.6 (д, ³*J*_{C-P} = 12.9 Гц, 4 × CH), 127.4 (CH), 90.9 (C), 36.2 (2 × CH₂), 25.2 (2 × CH₂), 24.4 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 19.80. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₆H₂₆N₂O₂PS ([M+H]⁺) 461.1437, найдено *m/z* 461.1432.

1-(3-(Дифенилфосфорил)-4-тиа-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-2-ен-1-ил)-2-фенилэтан-1-он (16s).

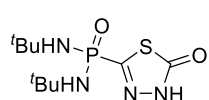


Продукт был получен согласно общей методике с использованием 50 мг гидразида **10f**. Выделен колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 150 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 85 мг (99%), т.пл. 54 - 56 °C, R_f 0.55 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.82 – 7.67 (м, 4H, 4 × CH), 7.68 – 7.56 (м, 2H, 2 × CH), 7.56 – 7.43 (м, 4H, 4 × CH), 7.27 – 7.17 (м, 3H, 2 × CH + CH), 7.05 – 6.93 (м, 2H, 2 × CH), 3.78 (с, 2H, CH₂), 3.08 – 2.84 (м, 2H, CH₂), 2.13 – 1.97 (м, 2H, CH₂), 1.93 – 1.77 (м, 2H, CH₂), 1.71 – 1.55 (м, 1H, CH₂), 1.43 – 1.17 (м, 3H, CH₂ + CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 171.5 (C=O), 147.3 (д, ¹*J*_{C-P} = 120.8 Гц, C), 134.9 (C), 132.8 (д, ⁴*J*_{C-P} = 2.8 Гц, 2 × CH), 131.8 (д, ²*J*_{C-P} = 10.3 Гц, 4 × CH), 129.9 (д, ¹*J*_{C-P} = 110.2 Гц, 2 × C), 128.9 (2 × CH), 128.6 (д, ³*J*_{C-P} = 12.9 Гц, 4 × CH), 128.4 (2 × CH), 126.7 (CH), 90.1 (C), 44.1 (CH₂), 36.5 (2 × CH₂), 25.0 (2 × CH₂), 24.3 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 21.46. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₇H₂₈N₂O₂PS ([M+H]⁺) 475.1604, найдено *m/z* 475.1606.

V.4.3. Общая методика получения 5-(фосфорил)-1,3,4(3H)-тиадиазолонов 17

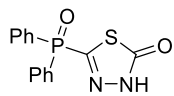
К раствору гидразида фосфорилтиомуравьиной кислоты **2** (0.18 ммоль, 1.0 экв) в ТГФ (1 мл) прибавили при перемешивании *N,N'*-карбонилдиимидазол (58 мг, 0.36 ммоль, 2.0 экв). Полученный раствор перемешивали 24 часа при комнатной температуре до полной конверсии гидразида (мониторинг методом ТСХ). Растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии (элюент CH₂Cl₂ – MeOH, 25 : 1).

5-(Ди(*трет*-бутиламино)фосфорил)-1,3,4(3H)-тиадиазолон-2 (17a).



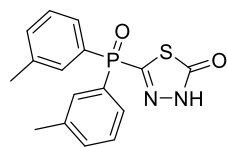
Получен в соответствии с общей методикой из 48 мг гидразида **10d** в виде светло-желтого порошка, выход 48 мг (91%), т.пл. 194 – 196 °С, *R_f* 0.20 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 4.46 (д, *J*_{H-P} = 10.2 Гц, 2H, 2 × NH), 1.20 (с, 18H, 6 × CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 173.2 (C=O), 155.7 (д, ¹*J*_{C-P} = 181.3 Гц, C=N), 51.1 (2 × C), 31.5 (д, ³*J*_{C-P} = 4.6 Гц, 6 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 0.46. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₀H₂₂N₄O₂PS ([M+H]⁺) 293.1196, найдено *m/z* 293.1196.

5-(Дифенилфосфорил)-1,3,4(3H)-тиадиазолон-2 (17b).



Получен в соответствии с общей методикой из 50 мг гидразида **10f** в виде светло-желтого порошка, выход 31 мг (56%), т.пл. 168 – 170 °С, *R_f* 0.16 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.84 – 7.66 (м, 6H, 6 × CH), 7.66 – 7.55 (м, 4H, 4 × CH), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 172.5 (C=O), 151.2 (д, ¹*J*_{C-P} = 124.6 Гц, C=N), 133.6 (д, ⁴*J*_{C-P} = 2.7 Гц, 2 × CH), 131.9 (д, ²*J*_{C-P} = 10.3 Гц, 4 × CH), 130.1 (д, ¹*J*_{C-P} = 128.4 Гц, 2 × C), 129.5 (д, ³*J*_{C-P} = 12.6 Гц, 4 × CH). ³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 16.91. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₄H₁₂N₂O₂PS ([M+H]⁺) 303.0347, найдено *m/z* 303.0352.

5-(Ди-*м*-толилфосфорил)-1,3,4(3H)-тиадиазолон-2 (17c).

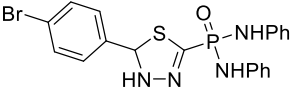


Получен в соответствии с общей методикой из 55 мг гидразида **10g** в виде светло-желтого порошка, выход 32 мг (54%), т.пл. 139 – 141 °С, *R_f* 0.18 (CH₂Cl₂ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.65 – 7.44 (м, 8H, 4 × CH), 2.36 (с, 6H, 2 × CH₃), сигнал NH-группы не наблюдается. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 172.0 (C=O), 151.0 (д, ¹*J*_{C-P} = 124.1 Гц, C=N), 138.6 (д, ³*J*_{C-P} = 12.6 Гц, 2 × C), 133.8 (д, ⁴*J*_{C-P} = 2.9 Гц, 2 × CH), 131.5 (д, ²*J*_{C-P} = 10.2 Гц, 2 × CH), 129.7 (д, ¹*J*_{C-P} = 109.4 Гц, 2 × C), 128.9 (д, ³*J*_{C-P} = 13.5 Гц, 2 × CH), 128.6 (д, ²*J*_{C-P} = 10.5 Гц, 2 × CH), 20.9 (2 × CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 18.02. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₆H₁₆N₂O₂PS ([M+H]⁺) 331.0665, найдено *m/z* 331.0661.

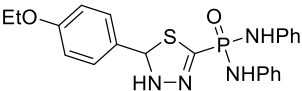
V.4.4. Общая методика получения 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов 19

К кипящему раствору комплекса *P*-(гидразинокаботионил)-*N,N'*-фосфодиамида с гидразидом **10e''** (58 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв) в MeOH (7 мл) добавили альдегид (0.78 ммоль, 5.2 экв). Полученную смесь кипятили в течение 5 минут и затем остудили до комнатной температуры. Выпавший осадок азина отфильтровали. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток перерастворили в бензоле (5 мл) и высалили продуктом добавлением петролейного эфира (10 мл).

(5-(4-Бромфенил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди(фениламино)фосфиноксид (19a).

 Продукт был получен согласно общей методике с использованием 144 мг 4-бромбензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 62 мг (87%), т.пл. 199-201°C, R_f 0.30 (CHCl₃ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО *d*₆): δ 9.10 (с, 1H, NH), 8.14 – 8.03 (м, 2H, 2 × NH), 7.41 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, 2 × CH), 7.27 – 7.09 (м, 10H, 4 × CH + 4 × CH + 2 × CH), 6.96 – 6.84 (м, 2H, 2 × CH), 6.45 (с, 1H, CH). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 141.4 (C), 140.9 (2 × C), 131.3 (2 × CH), 129.5 (д, $^1J_{C-P} = 164.6$ Гц, C), 128.7 (4 × CH), 128.3 (2 × CH), 121.5 (C), 120.8 (2 × CH), 118.1 (4 × CH), 72.9 (CH). ³¹P ЯМР (243 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -1.53. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₀H₁₉BrN₄OPS ([M+H]⁺) 473.0201, найдено m/z 473.0201. ИК (KBr) 3357, 3291, 3239, 3048, 2963, 2855, 1600, 1532, 1497, 1405, 1283, 1226, 1208, 1118, 1072, 1031, 1009, 951, 922, 873, 826, 784, 752, 693, 646, 612, 511, 493 см⁻¹.

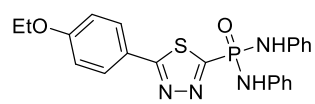
(5-(4-Этоксифенил)-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди(фениламино)фосфиноксид (19b).

 Продукт был получен согласно общей методике с использованием 117 мг 4-этоксibenзальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 53 мг (81%), т.пл. 170-171°C, R_f 0.38 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9.00 (с, 1H, NH), 8.08 (д, $J_{H-P} = 9.8$ Гц, 2H, 2 × NH), 7.28 – 7.15 (м, 8H, 4 × CH + 4 × CH), 7.12 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2 × CH), 6.95 – 6.86 (м, 2H, 2 × CH), 6.75 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, 2 × CH), 6.41 (с, 1H, CH), 3.99 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH₂), 1.31 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 158.6 (C), 141.1 (2 × C), 134.0 (C), 129.5 (д, $^1J_{C-P} = 150.4$ Гц, C), 128.7 (4 × CH), 127.7 (2 × CH), 120.8 (2 × CH), 118.1 (д, $^3J_{C-P} = 6.2$ Гц, 4 × CH), 114.2 (2 × CH), 73.8 (CH), 63.1 (CH₂), 14.6 (CH₃). ³¹P ЯМР (243 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -1.33. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₄N₄O₂PS ([M+H]⁺) 439.1352, найдено m/z 439.1342. ИК (KBr) 3366, 3294, 3239, 3045, 2974, 2873, 1602, 1511, 1499, 1414, 1392, 1287, 1251, 1211, 1171, 1116, 1031, 1001, 952, 921, 753, 693, 616, 497, 445 см⁻¹.

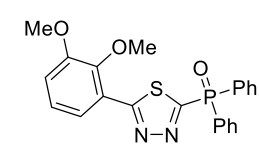
V.4.5. Общая методика получения 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов 20

К кипящему раствору гидразида фосфорилтиомуравьиной кислоты (0.15 ммоль, 1.0 экв) в MeOH (7 мл) добавили альдегид (0.78 ммоль, 5.2 экв (в случае тиогидразида **10e''**) или 0.17 ммоль, 1.1 экв (в случае тиогидразидов **10d,f,g**). Полученную смесь кипятили в течение 5 минут, затем остудили до комнатной температуры (в случае выпадения осадка азина он был отфильтрован). К раствору добавили DDQ (37 мг, 0.17 ммоль, 1.1 экв) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент CHCl₃ – MeOH, 1 : 0 → 100 : 1).

***P*-[5-(4-Этоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамида (20a).**

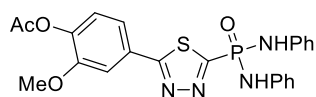
 Продукт был получен согласно общей методике с использованием 117 мг 4-этоксibenзальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 48 мг (73%), т.пл. 174-175 °C, *R_f* 0.53 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.60 (д, *J*_{H-P} = 11.0 Гц, 2H, 2 × NH), 8.03 – 7.93 (м, 2H, 2 × CH), 7.27 – 7.18 (м, 8H, 4 × CH + 4 × CH), 7.13 – 7.05 (м, 2H, 2 × CH), 6.95 – 6.86 (м, 2H, 2 × CH), 4.13 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH₂), 1.36 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 171.3 (C), 163.5 (д, ¹*J*_{C-P} = 181.6 Гц, C), 161.4 (C), 140.5 (2 × C), 129.9 (2 × CH), 128.9 (4 × CH), 121.4 (2 × CH), 121.1 (C), 118.4 (д, ³*J*_{C-P} = 7.1 Гц, 4 × CH), 115.3 (2 × CH), 63.5 (CH₂), 14.4 (CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -3.76. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₂N₄O₂PS ([M+H]⁺) 437.1196, найдено *m/z* 437.1189. ИК (KBr) 3154, 2085, 2978, 2894, 1603, 1498, 1398, 1282, 1259, 1239, 1177, 1080, 1034, 952, 924, 751, 693, 537, 535, 506 см⁻¹.

(5-(2,3-Диметоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (20b).

 Продукт был получен согласно общей методике с использованием 27 мг 2,3-диметоксibenзальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 63 мг (76%), т.пл. 152-153 °C, *R_f* 0.58 (CHCl₃ – MeOH, 25:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.94 (дд, *J* = 7.6, 1.8 Гц, 1H, CH), 7.91 – 7.82 (м, 4H, 4 × CH), 7.74 – 7.67 (м, 2H, 2 × CH), 7.66 – 7.57 (м, 4H, 4 × CH), 7.32 (дд, *J* = 8.2, 1.8 Гц, 1H, CH), 7.30 – 7.25 (м, 1H, CH), 3.91 (с, 3H, CH₃), 3.89 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 166.8 (д, ¹*J*_{C-P} = 113. Гц, C), 165.1 (д, ³*J*_{C-P} = 1.8 Гц, C), 152.6 (C), 146.3 (C), 133.1 (CH), 131.4 (д, ²*J*_{C-P} = 10.3 Гц, 4 × CH), 130.9 (д, ¹*J*_{C-P} = 109.6 Гц, 2 × C), 129.1 (д, ³*J*_{C-P} = 12.8 Гц, 4 × CH), 124.8 (2 × CH), 122.3 (C), 119.0 (CH), 116.3 (CH), 60.1 (CH₃), 56.1 (CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.87. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₀N₂O₃PS ([M+H]⁺) 423.0927, найдено *m/z* 423.0917. ИК

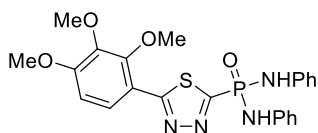
(KBr) 3059, 2973, 2938, 2838, 1582, 1485, 1437, 1371, 1268, 1206, 1116, 1100, 1083, 1008, 987, 844, 726, 700, 635, 552, 516 cm^{-1} .

***P*-[5-(4-Ацетокси-3-метоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20с).**



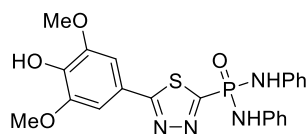
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 151 мг 4-ацетокси-3-метоксибензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 54 мг (75%), т.пл. 116-117 °С, R_f 0.39 (CHCl_3 – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 8.64 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.0$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 7.72 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, CH), 7.64 (дд, $J = 8.2, 2.0$ Гц, 1H, CH), 7.29 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, CH), 7.26 – 7.17 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 6.94 – 6.88 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 3.88 (с, 3H, CH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 170.8 (C), 168.2 (C=O), 164.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 179.7$ Гц, C), 151.5 (C), 142.1 (C), 140.4 (2 $\times$ C), 129.0 (4 $\times$ CH), 127.5 (C), 124.1 (CH), 121.5 (2 $\times$ CH), 121.1 (CH), 118.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.2$ Гц, 4 $\times$ CH), 112.1 (CH), 56.2 (CH_3), 20.4 (CH_3). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ -3.88. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 481.1094, найдено m/z 481.1084. ИК (KBr) 3158, 3086, 2963, 2928, 1769, 1601, 1498, 1414, 1370, 1280, 1211, 1196, 1168, 1125, 1080, 1034, 1005, 956, 929, 861, 823, 752, 693, 657, 627, 505 cm^{-1} .

***P*-[5-(2,3,4-Триметоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20d).**



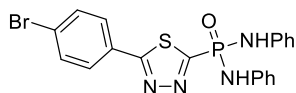
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 152 мг of 2,3,4-триметоксибензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 57 мг (80%), т.пл. 170-171 °С, R_f 0.50 (CHCl_3 – MeOH, 35:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 8.55 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.0$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 8.08 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, CH), 7.27 – 7.18 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 7.06 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, CH), 6.87-6.92 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 3.97 (с, 3H, CH_3), 3.90 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 164.8 (C), 163.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 180.5$ Гц, C), 156.4 (C), 150.8 (C), 141.5 (C), 140.6 (2 $\times$ C), 128.9 (4 $\times$ CH), 122.9 (CH), 121.3 (2 $\times$ CH), 118.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, 4 $\times$ CH), 115.2 (C), 108.9 (2 $\times$ CH), 60.7 (CH_3), 60.6 (CH_3), 56.2 (CH_3). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ -3.08. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 483.1250, найдено m/z 483.1244. ИК (KBr) 3258, 3120, 3082, 2969, 2898, 2842 1595, 1498, 1470, 1423, 1381, 1297, 1226, 1186, 1101, 1072, 1032, 985, 928, 858, 806, 770, 751, 695, 644, 518, 482, 424 cm^{-1} .

***P*-[5-(4-Гидрокси-3,5-диметоксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20e).**



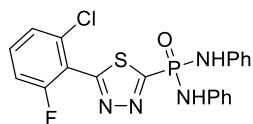
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 142 мг 4-гидрокси-3,5-диметоксибензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 46 мг (66%), т.пл. 248-249 °C, R_f 0.42 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.29 (уш. с, 1H, OH), 8.62 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.3$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 7.27 (с, 2H, 2 $\times$ CH), 7.25 – 7.09 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 7.02 – 6.82 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 3.85 (с, 6H, 2 $\times$ CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 172.1 (C), 163.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 181.7$ Гц, C), 157.4 (C), 148.4 (C), 140.6 (2 $\times$ C), 139.5 (C), 129.0 (4 $\times$ CH), 121.4 (2 $\times$ CH), 118.8 (C), 118.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 7.1$ Гц, 4 $\times$ CH), 105.8 (2 $\times$ CH), 56.3 (2 $\times$ CH₃). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -3.77. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 469.1094, найдено m/z 469.1073. ИК (KBr) 3252, 3049, 2964, 2935, 1601, 1524, 1498, 1464, 1412, 1384, 1282, 1225, 1179, 1117, 1031, 958, 725, 694, 499 cm^{-1} .

***P*-[5-(4-Бромфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20f).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 144 мг 4-бромбензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 61 мг (86%), т.пл. 189 – 190 °C, R_f 0.47 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.66 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.1$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 8.00 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 7.78 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 7.31 – 7.11 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 7.00 – 6.82 (м, 2H, Ph). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 170.5 (C), 165.0 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 181.0$ Гц, C), 140.4 (2 $\times$ C), 132.6 (2 $\times$ CH), 130.1 (2 $\times$ CH), 129.0 (4 $\times$ CH), 128.0 (C), 125.6 (C), 121.5 (2 $\times$ CH), 118.4 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7.5$ Гц, 4 $\times$ CH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ -3.71. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{OPSNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 492.9858, найдено m/z 492.9855. ИК (KBr) 3131, 3085, 2964, 2884, 1600, 1497, 1396, 1383, 1281, 1221, 1072, 957, 828, 752, 693, 537, 503 cm^{-1} .

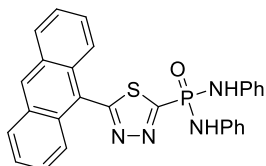
***P*-[5-(2-Хлор-6-Фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20g).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 124 мг 2-хлор-6-фторбензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 35 мг (53%), т.пл. 217-218 °C, R_f 0.25 (CHCl_3 – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.72 (д, $J_{\text{H-P}} = 11.2$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 7.74 – 7.65 (м, 1H, CH), 7.58 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.49 (дд, $J = 8.9$ Гц, 1H, CH), 7.30 – 7.18 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 6.92 (дд, $J = 6.8$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 167.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 177.1$ Гц, C), 161.2 (C), 160.0 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 251.9$ Гц, C), 140.3 (2 $\times$ C), 133.8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 9.5$ Гц, CH), 133.7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 2.1$ Гц,

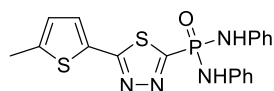
C), 129.0 (4 × CH), 126.3 (д, $^4J_{C-F} = 2.3$ Гц, CH), 121.6 (2 × CH), 118.5 (д, $^3J_{C-P} = 7.1$ Гц, 4 × CH), 116.8 (д, $^2J_{C-F} = 17.7$ Гц, C), 115.3 (д, $^2J_{C-F} = 21.6$ Гц, CH). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ -4.07. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6): δ -109.57. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 445.0450, найдено m/z 445.0443. ИК (KBr) 3147, 3090, 2976, 2923, 2890, 1600, 1574, 1498, 1452, 1398, 1380, 1281, 1221, 1084, 958, 897, 784, 750, 692, 560, 499 cm^{-1} .

***P*-[5-(Антрацен-9-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20h).**

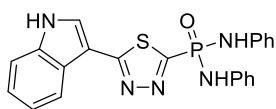


Продукт был получен согласно общей методике с использованием 161 мг антрацен-9-карбальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 49 мг (67%), т.пл. 229-230 °C, R_f 0.26 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.93 (с, 1H, CH), 8.75 (д, $J_{H-P} = 11.1$ Гц, 2H, 2 × NH), 8.24 (дд, $J = 7.5, 1.8$ Гц, 2H, 2 × CH), 7.66 – 7.54 (м, 4H, 4 × CH), 7.47 (дд, $J = 7.5, 1.9$ Гц, 2H, 2 × CH), 7.35 – 7.23 (м, 8H, 4 × CH + 4 × CH), 6.95-7.01 (м, 2H, 2 × CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 167.6 (д, $^3J_{C-P} = 2.2$ Гц, C), 167.5 (д, $^1J_{C-P} = 178.2$ Гц, C), 140.5 (2 × C), 130.5 (CH), 130.5 (3 × C), 130.4 (2 × C), 129.0 (4 × CH), 128.8 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 124.3 (2 × CH), 121.6 (2 × CH), 118.7 (д, $^3J_{C-P} = 6.9$ Гц, 4 × CH). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ -3.85. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 493.1246, найдено m/z 493.1240. ИК (KBr) 3139, 3083, 2971, 2894, 1600, 1497, 1418, 1373, 1283, 1216, 1180, 1128, 1081, 1032, 956, 930, 752, 736, 692, 502 cm^{-1} .

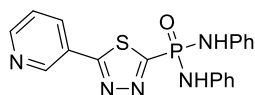
***P*-[5-(5-Метилтиофен-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20i).**



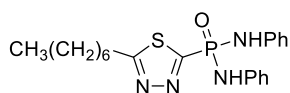
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 100 мг 5-метилтиофен-2-карбальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 42 мг (68%), т.пл. 213-214 °C, R_f 0.38 (CHCl_3 – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8.60 (д, $J_{H-P} = 11.1$ Гц, 2H, 2 × NH), 7.72 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH), 7.25 – 7.17 (м, 8H, 4 × CH + 4 × CH), 6.96 (дд, $J = 3.8, 1.2$ Гц, 1H, CH), 6.93 – 6.87 (м, 2H, 2 × CH), 2.52 (д, $J = 1.2$ Гц, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 165.3 (д, $^3J_{C-P} = 2.4$ Гц, C), 163.2 (д, $^1J_{C-P} = 180.8$ Гц, C), 145.8 (C), 140.4 (2 × C), 132.7 (CH), 128.9 (4 × CH), 128.0 (C), 127.5 (CH), 121.4 (2 × CH), 118.4 (д, $J_{C-P} = 7.2$ Гц, 4 × CH), 15.1 (CH₃). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО- d_6): δ -4.01. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OPS}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 413.0650, найдено m/z 413.0647. ИК (KBr) 3163, 3086, 2972, 2894, 1601, 1497, 1478, 1390, 1283, 1224, 1076, 1032, 952, 799, 751, 692, 624, 505 cm^{-1} .

***P*-[5-(Индол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20j).**

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 113 мг 1*H*-индол-3-карбальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 42 мг (65%), т.пл. 172-173 °С, R_f 0.34 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.07 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, NH), 8.57 (д, $J_{H-P} = 11.1$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 8.32 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, CH), 8.19 (дд, $J = 6.1, 2.8$ Гц, 1H, CH), 7.52 (дд, $J = 6.1, 2.8$ Гц, 1H, CH), 7.31 – 7.15 (м, 10H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 6.89 (дд, $J = 6.1$ Гц, 2H, 2 $\times$ CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166.7 (C), 160.2 (д, $^1J_{C-P} = 184.5$ Гц, C), 140.7 (2 $\times$ C), 136.7 (C), 130.3 (CH), 128.9 (4 $\times$ CH), 124.2 (C), 123.0 (CH), 121.5 (CH), 121.3 (2 $\times$ CH), 120.3 (CH), 118.3 (д, $^3J_{C-P} = 7.2$ Гц, 4 $\times$ CH), 112.4 (CH), 105.6 (C). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -3.38. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 432.1042, найдено m/z 432.1032. ИК (KBr) 3216, 3050, 2976, 2924, 1601, 1546, 1479, 1454, 1396, 1281, 1236, 1207, 1047, 1035, 964, 934, 747, 690, 635, 515, 498 cm^{-1} .

***P*-[5-(Пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20k).**

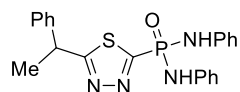
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 83 мг никотинальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 42 мг (72%), т.пл. 217-218 °С, R_f 0.42 (CHCl_3 – MeOH, 20:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.22 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, CH), 8.77 (дд, $J = 4.7, 2.7$ Гц, 1H, CH), 8.71 (д, $J_{H-P} = 11.2$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 8.49 – 8.38 (м, 1H, CH), 7.61 (дд, $J = 8.4, 4.7$ Гц, 1H, CH), 7.29 – 7.17 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 6.97 – 6.86 (м, 2H, 2 $\times$ CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 168.7 (д, $^3J_{C-P} = 2.4$ Гц, C), 165.4 (д, $^1J_{C-P} = 178.9$ Гц, C), 152.4 (CH), 148.6 (CH), 140.4 (2 $\times$ C), 135.7 (CH), 129.0 (4 $\times$ CH), 125.2 (C), 124.4 (CH), 121.5 (2 $\times$ CH), 118.5 (д, $^3J_{C-P} = 7.2$ Гц, 4 $\times$ CH). ^{31}P ЯМР (162 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ -4.00. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 394.0886, найдено m/z 394.0879. ИК (KBr) 3125, 3069, 2957, 2873, 2808, 1596, 1489, 1405, 1379, 1283, 1221, 1087, 1029, 968, 930, 812, 760, 698, 682, 620, 527, 506 cm^{-1} .

***P*-[5-(*n*-Гептил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20l).**

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 100 мг *n*-октаноля в виде светло-желтого твердого вещества, выход 30 мг (48%), т.пл. 131-132 °С, R_f 0.45 (CHCl_3 – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (д, $J_{H-P} = 11.1$ Гц, 2H, 2 $\times$ NH), 7.23 – 7.15 (м, 8H, 4 $\times$ CH + 4 $\times$ CH), 6.94 – 6.84 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 3.14 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.78 – 1.66 (м, 2H, CH_2), 1.38 – 1.15 (м, 8H, 4 $\times$ CH_2), 0.85 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 174.2 (C), 164.5 (д, $^1J_{C-P} =$

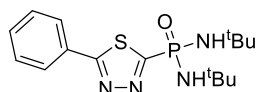
182.1 Гц, C), 140.5 (2 × C), 128.9 (4 × CH), 121.3 (2 × CH), 118.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.8 Гц, 4 × CH), 31.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.1 (CH₂), 21.9 (CH₂), 13.9 (CH₃). ^{31}P ЯМР (243 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -3.37. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₁H₂₈N₄OPS ([M+H]⁺) 415.1716, найдено *m/z* 415.1712. ИК (KBr) 3139, 3086, 2957, 2926, 2854, 1601, 1497, 1407, 1389, 1279, 1219, 1079, 1032, 956, 938, 750, 691, 635, 527, 496 см⁻¹.

***P*-[5-(1-Фенилэтил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-дифенилфосфодиамид (20m).**



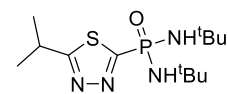
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 105 мг 2-фенилпропаналя в виде светло-желтого твердого вещества, выход 40 мг (64%), т.пл. 65-66 °С, *R_f* 0.45 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.54 (д, J_{H-P} = 10.6 Гц, 2H, 2 × NH), 7.41 – 7.33 (м, 4H, 4 × CH), 7.32 – 7.23 (м, 1H, CH), 7.23 – 7.09 (м, 8H, 4 × CH + 4 × CH), 6.95 – 6.80 (м, 2H, 2 × CH), 4.81 (кв, J = 7.1 Гц, 1H, CH), 1.74 (д, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 178.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 1.9 Гц, C), 164.9 (д, $^1J_{C-P}$ = 180.7 Гц, C), 142.9 (C), 140.6 (2 × C), 129.0 (2 × CH + CH), 128.9 (4 × CH), 127.4 (2 × CH), 121.4 (2 × CH), 118.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 7.0 Гц, 4 × CH), 40.1 (CH), 21.5 (CH₃). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -3.78. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₂N₄OPS ([M+H]⁺) 421.1246, найдено *m/z* 421.1241. ИК (KBr) 3158, 2974, 2894, 1601, 1497, 1453, 1399, 1281, 1224, 1079, 1032, 1002, 950, 751, 694, 630, 503 см⁻¹.

***P*-[5-(Фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-*N,N'*-ди-*трет*-бутилфосфодиамид (20n).**



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 18 мг бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 52 мг (99%), т.пл. 150-152 °С, *R_f* 0.33 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.10 – 7.96 (м, 2H, 2 × CH), 7.59 – 7.44 (м, 3H, 2 × CH + CH), 3.51 (уш. с, 2H, 2 × NH), 1.37 (с, 18H, 6 × CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 172.0 (д, $^3J_{C-P}$ = 3.3 Гц, C), 169.3 (д, $^1J_{C-P}$ = 168.7 Гц, C), 131.6 (C), 130.0 (CH), 129.3 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 52.6 (2 × C), 31.9 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Гц, 6 × CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 1.21. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₆H₂₆N₄OPS ([M+H]⁺) 353.1559, найдено *m/z* 353.1562.

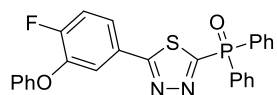
(5-(Изо-прорил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди(*трет*-бутиламинут)фосфиноксид (20o).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 12 мг изомасляного альдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 32 мг (68%), т.пл. 106-108 °С, *R_f* 0.24 (CHCl₃ – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3.58 – 3.46 (м, 1H, CH), 3.24 (д, J_{H-P} = 10.0 Гц, 2H, 2 × NH), 1.46 (д, J = 6.9 Гц, 6H, 2 × CH₃), 1.34 (с, 18H, 6 × CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 180.8 (д, 3J = 3.3 Гц, C), 169.0 (д, $^1J_{C-P}$ = 169.4 Гц, C),

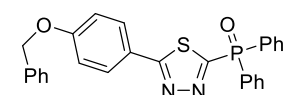
52.5 (2 × C), 31.8 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.5 Гц, 6 × CH₃), 30.7 (CH), 23.5 (2 × CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 1.56. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₃H₂₈N₄O₃PS ([M+H]⁺) 319.1716, найдено *m/z* 319.1713.

(5-(4-Фтор-3-феноксифенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (20р).

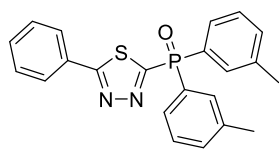


Продукт был получен согласно общей методике с использованием 36 мг 4-фтор-3-феноксibenзальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 59 мг (83%), т.пл. 101-102 °С, *R_f* 0.46 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.93 – 7.89 (м, 1H, CH), 7.88 – 7.79 (м, 5H, 5 × CH), 7.70 (дд, *J* = 7.7 Гц, 2H, 2 × CH), 7.66 – 7.58 (м, 5H, 4 × CH + CH), 7.42 (дд, *J* = 7.9 Гц, 2H, 2 × CH), 7.19 (дд, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 7.09 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, 2 × CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 170.2 (C), 166.7 (д, $^1J_{C-P}$ = 111.7 Гц, C), 156.1 (C), 155.5 (д, *J*_{C-F} = 253.6 Гц, C), 144.0 (д, $^2J_{C-F}$ = 12.1 Гц, C), 133.2 (2 × CH), 131.3 (д, $^2J_{C-P}$ = 11.1 Гц, 4 × CH), 130.4 (д, $^1J_{C-P}$ = 109.7 Гц, 2 × C), 130.2 (2 × CH), 129.1 (д, $^3J_{C-P}$ = 13.1 Гц, 4 × CH), 126.0 (C), 125.8 (д, $^3J_{C-F}$ = 8.0 Гц, CH), 124.0 (CH), 120.6 (CH), 118.5 (д, $^2J_{C-F}$ = 19.1 Гц, CH), 117.6 (2 × CH). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.70. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆): δ -126.65. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₆H₁₉FN₂O₂PS ([M+H]⁺) 473.0883, найдено *m/z* 473.0877. ИК (KBr) 3060, 3047, 3014, 2924, 2853, 1589, 1515, 1489, 1422, 1390, 1277, 1203, 1164, 1122, 1104, 1073, 898, 726, 700, 688, 623, 553, 516 см⁻¹.

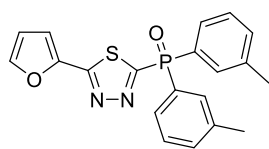
(5-(4-(Бензилокси)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)дифенилфосфиноксид (20q).



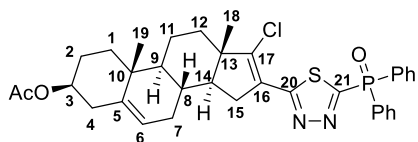
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 35 мг 4-(бензилокси)бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 44 мг (63%), т.пл. 155-156 °С, *R_f* 0.61 (CHCl₃ – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.05 – 7.97 (м, 2H, 2 × CH), 7.91 – 7.82 (м, 4H, 4 × CH), 7.74 – 7.67 (м, 2H, 2 × CH), 7.66 – 7.59 (м, 4H, 4 × CH), 7.50 – 7.43 (м, 2H, 2 × CH), 7.43 – 7.37 (м, 2H, 2 × CH), 7.37 – 7.31 (м, 1H, CH), 7.23 – 7.16 (м, 2H, 2 × CH), 5.21 (с, 2H, CH₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 171.7 (C), 165.2 (д, $^1J_{C-P}$ = 113.3 Гц, C), 161.4 (C), 136.4 (C), 133.2 (2 × CH), 131.4 (д, $^2J_{C-P}$ = 10.4 Гц, 4 × CH), 130.6 (д, $^1J_{C-P}$ = 109.7 Гц, 2 × C), 130.2 (2 × CH), 129.1 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.5 Гц, 4 × CH), 128.5 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.8 (2 × CH), 121.3 (C), 115.8 (2 × CH), 69.6 (CH₂). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.59. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₇H₂₂N₂O₂PS ([M+H]⁺) 469.1134, найдено *m/z* 469.1128. ИК (KBr) 3060, 3031, 2936, 2875, 1604, 1517, 1438, 1383, 1259, 1198, 1174, 1121, 1006, 830, 756, 728, 699, 640, 575, 546, 532 см⁻¹.

(5-(Фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди-*m*-толилфосфиноксид (20g).

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 18 мг бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества, выход 48 мг (82%), т.пл. 176-178 °С, R_f 0.60 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.01 (дд, 2H, $J_{H-P} = 7.3$ Гц, $J_{H-H} = 1.7$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 7.87 – 7.70 (м, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.57 – 7.45 (м, 3H, $3 \times \text{CH}$), 7.44 – 7.35 (м, 4H, $4 \times \text{CH}$), 2.40 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 172.4 (д, $^3J_{C-P} = 2.6$ Гц, C), 166.6 (д, $^1J_{C-P} = 112.6$ Гц, C), 138.8 (д, $^3J_{C-P} = 12.9$ Гц, $2 \times \text{C}$), 133.7 (д, $^4J_{C-P} = 2.8$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 132.0 (д, $^2J_{C-P} = 10.3$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 131.8 (CH), 130.4 (д, $^1J_{C-P} = 110.4$ Гц, $2 \times \text{C}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 129.3 (C), 128.9 (д, $^2J_{C-P} = 10.7$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 128.7 (д, $^3J_{C-P} = 13.9$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 21.4 ($2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 19.49. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OPS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 391.1028, найдено m/z 391.1037.

(5-(Фуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди-*m*-толилфосфиноксид (20s).

Продукт был получен согласно общей методике с использованием 16 мг фурфурала в виде светло-желтого масла, выход 47 мг (82%), R_f 0.44 (CHCl_3 – MeOH, 25:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.85 – 7.65 (м, 4H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$), 7.65 – 7.58 (м, 1H, CH), 7.43 – 7.34 (м, 4H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}$), 7.30 – 7.24 (м, 1H, CH), 6.65 – 6.53 (м, 1H, CH), 2.38 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 165.4 (д, $^1J_{C-P} = 113.1$ Гц, C), 162.2 (д, $^3J_{C-P} = 3.1$ Гц, C), 145.9 (CH), 145.2 (C), 138.8 (д, $^3J_{C-P} = 12.9$ Гц, $2 \times \text{C}$), 133.7 (д, $^4J_{C-P} = 2.9$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 132.0 (д, $^2J_{C-P} = 10.3$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 130.4 (д, $^1J_{C-P} = 110.6$ Гц, $2 \times \text{C}$), 128.9 (д, $^2J_{C-P} = 10.7$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 128.7 (д, $^3J_{C-P} = 13.9$ Гц, $2 \times \text{CH}$), 112.8 (CH), 112.7 (CH), 21.4 ($2 \times \text{CH}_3$). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 19.49. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{PS}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 381.0821, найдено m/z 381.0829.

3 β -Ацетокси-17-хлор-16-(5-(дифенилфосфорил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-андрост-5,16-диен (20t).

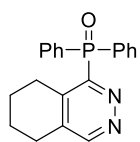
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 62 мг 3 β -ацетокси-17-хлор-16-формиландрост-5,16-диена в виде светло-желтого твердого вещества, выход 51 мг (54%), т.пл. 135-137 °С, R_f 0.50 (CHCl_3 – MeOH, 50:1). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.93 – 7.79 (м, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.79 – 7.69 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.69 – 7.54 (м, 4H, $4 \times \text{CH}$), 5.39 – 5.38 (м, 1H, 6-CH), 4.57 – 4.37 (м, 1H, 3-CH), 2.99 (дд, $J = 14.5, 5.6$ Гц, 1H, 15-CH₂), 2.66 (дд, $J = 14.6, 11.0$ Гц, 1H, 15-CH₂), 2.36 – 2.23 (м, 2H, 4-CH₂), 2.17 – 2.05 (м, 1H, 7-CH₂), 1.99 (с, 3H, CH₃CO), 1.88 – 1.63 (м, 7H, 7-CH₂, 11-CH₂, 14-CH, 8-CH, 2-CH₂, 12-CH₂, 1-CH₂), 1.61 – 1.49 (м, 2H, 11-

CH₂, 2-CH₂), 1.45 (дт, $J = 12.3, 4.3$ Гц, 1H, 12-CH₂), 1.11-1.04 (м, 2H, 9-CH, 1-CH₂), 1.02 (с, 3H, 19-CH₃), 0.97 (с, 3H, 18-CH₃). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 169.7 (C=O), 165.6 (д, $^1J_{C-P} = 111.3$ Гц, 21-C), 164.3 (20-C), 150.1 (17-C), 139.9 (5-C), 133.2 (2 $\times$ CH), 131.3 (д, $^2J_{C-P} = 10.3$ Гц, 4 $\times$ CH), 130.6 (д, $^1J_{C-P} = 110.0$ Гц, 2 $\times$ C), 129.1 (д, $^3J_{C-P} = 12.6$ Гц, 4 $\times$ CH), 127.5 (16-C), 121.6 (6-CH), 73.1 (3-CH), 53.2 (14-CH), 49.8 (13-C), 49.5 (9-CH), 37.6 (4-CH₂), 36.3 (1-CH₂, 10-C), 33.2 (15-CH₂), 33.0 (12-CH₂), 30.1 (7-CH₂), 29.9 (8-CH), 27.3 (2-CH₂), 21.0 (CH₃), 19.9 (11-CH₂), 18.8 (19-CH₃), 14.9 (18-CH₃). ³¹P ЯМР (243 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 17.43. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₃₅H₃₉ClN₂O₃PS ([M+H]⁺) 633.2102, найдено m/z 633.2076. ИК (KBr) 2949, 2857, 1733, 1601, 1438, 1374, 1244, 1210, 1032, 752, 726, 699, 550, 523 см⁻¹.

V.4.6. Общая методика получения 2-фосфорилпиридазинов 21

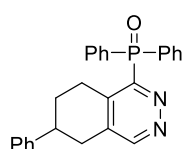
Раствор тиогидразида фосфорилтиомуравьиной кислоты **10** (0.15 ммоль, 1.0 экв), 2-хлорвинилальдегида **21** (0.30 ммоль, 2.0 экв; 0.15 ммоль, 1.0 экв для продукта **21m,n**) и TsOH·H₂O (2.9 мг, 0.015 ммоль, 10 моль. %) в EtOH (3.0 мл) перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем кипятили 2 часа. Раствор остудили до комнатной температуры, растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (элюент петр. эф. – EtOAc, 1 : 0 → 1 : 5).

Дифенил(5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фосфиноксид (21a).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 27 мг (53%), т.пл. 151 – 153 °C, $R_f = 0.18$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.85 (с, 1H, CH), 8.01 – 7.69 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.69 – 7.35 (м, 6H, 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 3.30 – 3.05 (м, 2H, CH₂), 2.93 – 2.64 (м, 2H, CH₂), 1.92 – 1.63 (м, 4H, 2 $\times$ CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 156.2 (д, $^1J_{C-P} = 137.1$ Гц, C), 152.7 (д, $^4J_{C-P} = 3.3$ Гц, CH), 143.3 (д, $^2J = 17.5$ Гц, C), 137.9 (д, $^3J_{C-P} = 7.1$ Гц, C), 132.2 (д, $^2J_{C-P} = 9.7$ Гц, 4 $\times$ CH), 132.1 (2 $\times$ CH), 132.0 (д, $^1J_{C-P} = 106.1$ Гц, 2 $\times$ C), 128.6 (д, $^3J_{C-P} = 12.5$ Гц, 4 $\times$ CH), 26.6 (д, $^3J_{C-P} = 0.8$ Гц, CH₂), 25.2 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.0 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 28.37. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₀H₂₀N₂OP ([M+H]⁺) 335.1308, найдено m/z 335.1297. ИК (KBr): 3444, 3057, 2978, 2942, 2864, 1538, 1484, 1437, 1233, 1209, 1179, 1118, 1101, 1071, 1028, 998, 954, 871, 848, 821, 751, 725, 698, 561, 544 см⁻¹.

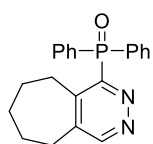
Дифенил(6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фосфиноксид (21b).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 26 мг (42%), т.пл. 152 – 154 °C, $R_f = 0.12$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃):

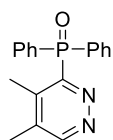
δ 8.92 (д, $J_{H-P} = 2.1$ Гц, 1H, CH), 7.93 – 7.75 (м, 4H, $4 \times$ CH), 7.68 – 7.42 (м, 6H, $4 \times$ CH + $2 \times$ CH), 7.42 – 7.15 (м, 5H, $2 \times$ CH + $2 \times$ CH + CH), 3.74 – 3.56 (м, 1H, CH₂), 3.22 – 2.83 (м, 4H, CH₂ + CH₂ + CH), 2.28 – 2.14 (м, 1H, CH₂), 1.99 – 1.77 (м, 1H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.6 (д, $^1J_{C-P} = 122.8$ Гц, C), 152.2 (д, $^4J_{C-P} = 2.8$ Гц, CH), 144.4 (C), 142.8 (д, $^2J_{C-P} = 16.7$ Гц, C), 137.8 (д, $^3J_{C-P} = 6.6$ Гц, C), 132.2 – 131.9 (м, $4 \times$ CH + $2 \times$ CH), 131.7 (д, $^1J_{C-P} = 116.1$ Гц, $2 \times$ C), 128.8 ($2 \times$ CH), 128.5 (д, $^3J_{C-P} = 13.0$ Гц, $4 \times$ CH), 126.9 (CH), 126.6 ($2 \times$ CH), 38.5 (CH₂), 34.4 (д, $^4J_{C-P} = 1.2$ Гц, CH₂), 28.7 (CH₂), 25.9 (CH). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 28.34. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₆H₂₄N₂OP ([M+H]⁺ 411.1621, найдено m/z 411.1625. ИК (KBr): 3424, 3080, 3057, 3030, 2949, 2925, 2891, 2227, 1603, 1555, 1538, 1494, 1455, 1437, 1424, 1309, 1234, 1182, 1115, 1099, 1029, 998, 929, 870, 825, 758, 724, 696, 644, 572, 560, 539, 525 см⁻¹.

Дифенил(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[d]пиридазин-1-ил)фосфиноксид (21c).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 18 мг (34%), т.пл. 145 – 147 °C, $R_f = 0.07$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.92 (д, $J_{H-P} = 2.8$ Гц, 1H, CH), 7.90 – 7.71 (м, 4H, $4 \times$ CH), 7.64 – 7.38 (м, 6H, $4 \times$ CH + $2 \times$ CH), 3.47 – 3.26 (м, 2H, CH₂), 2.90 – 2.75 (м, 2H, CH₂), 1.90 – 1.76 (м, 2H, CH₂), 1.75 – 1.55 (м, 2H, CH₂), 1.51 – 1.35 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.0 (д, $^1J_{C-P} = 126.8$ Гц, C), 151.9 (д, $^4J_{C-P} = 2.8$ Гц, CH), 148.4 (д, $^2J_{C-P} = 17.2$ Гц, C), 143.7 (д, $^3J_{C-P} = 5.7$ Гц, C), 132.4 (д, $^1J_{C-P} = 106.4$ Гц, $2 \times$ C), 132.1 (д, $^2J_{C-P} = 9.6$ Гц, $4 \times$ CH), 131.9 (д, $^4J_{C-P} = 2.8$ Гц, $2 \times$ CH), 128.4 (д, $^3J_{C-P} = 12.5$ Гц, $4 \times$ CH), 33.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.5 (д, $^4J_{C-P} = 0.8$ Гц, CH₂), 26.4 (CH₂), 25.6 (CH₂). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 29.29. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₁H₂₂N₂OP ([M+H]⁺ 349.1464, найдено m/z 349.1462. ИК (KBr): 3422, 3052, 2919, 2853, 1535, 1463, 1437, 1330, 1301, 1191, 1120, 1099, 1041, 1018, 996, 841, 749, 729, 700, 692, 625, 551, 527, 479 см⁻¹.

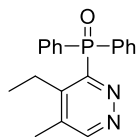
(4,5-Диметилпиридазин-3-ил)дифенилфосфиноксид (21d).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 12 мг (25%), т.пл. 156 – 158 °C, $R_f = 0.14$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.94 (с, 1H, CH), 8.02 – 7.70 (м, 4H, $4 \times$ CH), 7.70 – 7.38 (м, 6H, $4 \times$ CH + $2 \times$ CH), 2.62 (с, 3H, CH₃), 2.32 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 164.8 (д, $^1J_{C-P} = 127.8$ Гц, C), 152.5 (д, $^4J_{C-P} = 3.7$ Гц, CH), 142.3 (д, $^2J_{C-P} = 17.2$ Гц, C), 137.2 (д, $^3J_{C-P} = 6.4$ Гц, C), 131.9 (д, $^2J_{C-P} = 9.7$ Гц, $4 \times$ CH), 131.9 (д, $^1J_{C-P} = 107.2$ Гц, $2 \times$ C), 131.8 ($2 \times$ CH), 128.2 (д, $^3J_{C-P} = 12.5$ Гц, $4 \times$ CH), 29.5 (CH₃), 16.4 (CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 28.68. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₁₈H₁₇NaN₂OP ([M+Na]⁺ 331.0971, найдено m/z 331.0964. ИК (KBr): 3427, 3064, 2994, 2955, 2924, 2854, 1537,

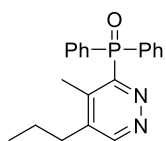
1484, 1447, 1437, 1380, 1304, 1210, 1185, 1115, 1103, 1071, 998, 838, 762, 726, 701, 625, 557, 518 cm^{-1} .

(4-Этил-5-метилпиридазин-3-ил)дифенилфосфиноксид (21e).



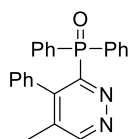
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 13 мг (25%), т.пл. 106 – 108 °C, $R_f = 0.23$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.94 (с, 1H, CH), 8.09 – 7.75 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.66 – 7.37 (м, 6H, 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 3.23 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 1.08 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.5 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 120.5$ Гц, C), 153.3 (CH), 148.2 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 17.3$ Гц, C), 137.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 4.2$ Гц, C), 132.7 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 109.0$ Гц, 2 $\times$ C), 132.3 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.6$ Гц, 4 $\times$ CH), 132.0 (2 $\times$ CH), 128.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.4$ Гц, 4 $\times$ CH), 21.5 (CH_2), 15.8 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Гц, CH_3), 13.8 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 27.43. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 323.1308, найдено m/z 323.1307. ИК (KBr): 3457, 3057, 2937, 2929, 2876, 2854, 1536, 1438, 1381, 1310, 1208, 1183, 1118, 1053, 1029, 998, 824, 787, 752, 725, 698, 631, 558, 513, 480 cm^{-1} .

(4-Метил-5-пропилпиридазин-3-ил)дифенилфосфиноксид (21f).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 12 мг (23%), т.пл. 81 – 83 °C, $R_f = 0.34$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.92 (д, $J_{\text{H-P}} = 2.4$ Гц, 1H, CH), 7.90 – 7.74 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.59 – 7.41 (м, 6H, 4 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 2.72 – 2.55 (м, 5H, CH_2 + CH_3), 1.74 – 1.56 (м, 2H, CH_2), 1.00 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.9 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 125.4$ Гц, C), 152.1 (CH), 141.8 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 17.0$ Гц, C), 141.0 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.0$ Гц, C), 132.1 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 106.6$ Гц, 2 $\times$ C), 132.1 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 9.7$ Гц, 4 $\times$ CH), 131.9 (2 $\times$ CH), 128.4 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 12.4$ Гц, 4 $\times$ CH), 32.0 (CH_3), 22.2 (CH_2), 14.2 (д, $^4J_{\text{C-P}} = 1.3$ Гц, CH_2), 13.9 (CH_3). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3): δ 28.85. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OP}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 337.1464, найдено m/z 337.1460. ИК (KBr): 3455, 3057, 2962, 2932, 2873, 1646, 1590, 1536, 1438, 1382, 1312, 1202, 1178, 1118, 1071, 1028, 998, 933, 753, 725, 695, 559, 517 cm^{-1} .

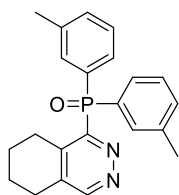
(5-Метил-4-фенилпиридазин-3-ил)дифенилфосфиноксид (21g).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 14 мг (26%), т.пл. 186 – 188 °C, $R_f = 0.21$ (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.14 (д, $J_{\text{H-P}} = 2.9$ Гц, 1H, CH), 7.80 – 7.62 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.52 – 7.42 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.42 – 7.31 (м, 4H, 4 $\times$ CH), 7.31 – 7.16 (м, 3H, 2 $\times$ CH + CH), 7.04 – 6.89 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 2.10 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР

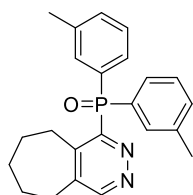
(75 МГц, CDCl₃): δ 157.4 (д, $^1J_{C-P}$ = 124.8 Гц, C), 153.5 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.6 Гц, CH), 145.3 (д, 2J = 16.6 Гц, C), 137.0 (д, $^3J_{C-P}$ = 6.0 Гц, C), 132.5 (C), 132.2 (д, $^1J_{C-P}$ = 104.8 Гц, 2 $\times$ C), 131.8 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.4 Гц, 4 $\times$ CH), 131.6 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.8 Гц, 2 $\times$ CH), 128.9 (2 $\times$ CH), 128.4 (CH), 128.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.4 Гц, 4 $\times$ CH), 127.8 (2 $\times$ CH), 16.9 (д, $^4J_{C-P}$ = 0.9 Гц, CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 25.23. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₃H₂₀N₂OP ([M+H]⁺) 371.1308, найдено m/z 371.1308. ИК (KBr): 3427, 3078, 3056, 3025, 2928, (CH), 1528, 1491, 1438, 1378, 1290, 1185, 1117, 1071, 1014, 922, 788, 750, 723, 693, 657, 580, 548, 520 см⁻¹.

Ди-*m*-толил(5,6,7,8-тетрагидрофталазин-1-ил)фосфиноксид (21h).



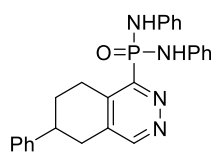
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 46 мг тиогидразида **10g** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 9 мг (16%), т.пл. 132 – 134°C, R_f = 0.23 (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.85 (д, J_{H-P} = 2.2 Гц, 1H, CH), 7.74 – 7.31 (м, 8H, 2 $\times$ CH + 2 $\times$ CH + 2 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 3.23 – 3.09 (м, 2H, CH₂), 2.85 – 2.70 (м, 2H, CH₂), 2.38 (с, 6H, 2 $\times$ CH₃), 1.89 – 1.66 (м, 4H, 2 $\times$ CH₂). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.6 (д, $^1J_{C-P}$ = 124.5 Гц, C), 152.6 (д, $^4J_{C-P}$ = 1.3 Гц, CH), 143.1 (д, $^2J_{C-P}$ = 17.3 Гц, C), 138.3 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.2 Гц, 2 $\times$ C), 137.6 (д, $^3J_{C-P}$ = 5.7 Гц, C), 132.8 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.7 Гц, 2 $\times$ CH), 132.4 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.2 Гц, 2 $\times$ CH), 131.7 (д, $^1J_{C-P}$ = 106.7 Гц, 2 $\times$ C), 129.2 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.9 Гц, 2 $\times$ CH), 128.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 13.3 Гц, 2 $\times$ CH), 26.5 (CH₂), 25.1 (CH₂), 21.5 (CH₂), 21.4 (2 $\times$ CH₃), 20.9 (CH₂). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 28.37. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₂H₂₄N₂OP ([M+H]⁺) 363.1621, найдено m/z 363.1617.

Ди-*m*-толил(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[d]пиридазин-1-ил)фосфиноксид (21k).



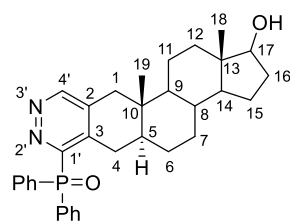
Продукт был получен согласно общей методике с использованием 46 мг тиогидразида **10g** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 56 мг (99%), т.пл. 163 – 165°C, R_f = 0.24 (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.92 (с, 1H, CH), 7.66 (д, J = 12.4 Гц, 2H, 2 $\times$ CH), 7.59 – 7.40 (м, 2H, 2 $\times$ CH), 7.40 – 7.29 (м, 4H, 2 $\times$ CH + 2 $\times$ CH), 3.49 – 3.13 (м, 2H, CH₂), 2.98 – 2.69 (м, 2H, CH₂), 2.36 (с, 6H, 2 $\times$ CH₃), 1.93 – 1.73 (м, 2H, CH₂), 1.72 – 1.51 (м, 2H, CH₂), 1.51 – 1.33 (м, 2H, CH₂). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.3 (д, $^1J_{C-P}$ = 116.9 Гц, C), 151.9 (д, $^4J_{C-P}$ = 3.1 Гц, CH), 148.4 (д, $^2J_{C-P}$ = 19.2 Гц, C), 138.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 12.2 Гц, 2 $\times$ C), 137.1 (д, $^3J_{C-P}$ = 4.7 Гц, C), 132.7 (д, $^4J_{C-P}$ = 2.0 Гц, 2 $\times$ CH), 132.4 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.3 Гц, 2 $\times$ CH), 132.1 (д, $^1J_{C-P}$ = 106.5 Гц, 2 $\times$ C), 129.2 (д, $^2J_{C-P}$ = 9.8 Гц, 2 $\times$ CH), 128.2 (д, $^3J_{C-P}$ = 13.2 Гц, 2 $\times$ CH), 33.0 (CH₂), 32.1 (CH₂), 29.6 (д, $^4J_{C-P}$ = 5.1 Гц, CH₂), 26.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 21.4 (2 $\times$ CH₃). ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 29.39. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₃H₂₆N₂OP ([M+H]⁺) 377.1777, найдено m/z 377.1786.

1-Ди(фениламино)фосфорил-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофталазин (21l)



Раствор (5,5-диметил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ди(фениламино)-фосфиноксида (**16l**) (52 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв), 5-хлор-1,2,3,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида (**21d**) (66 мг, 0.30 ммоль, 2.0 экв) и TsOH·H₂O (2.9 мг, 0.015 ммоль, 10 моль. %) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем кипятили 10 минут. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент CHCl₃ – MeOH, 1 : 0 → 150 : 1). Светло-желтое твердое вещество, выход 27 мг (38%), т.пл. 230-232 °C, R_f 0.25 (CHCl₃ – MeOH, 50:1). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9.06 (д, *J*_{H-P} = 3.0 Гц, 1H, CH), 8.27 (д, *J*_{H-P} = 11.1 Гц, 2H, NH), 7.35-7.29 (м, 4H, 4 × CH), 7.25-7.21 (м, 1H, CH), 7.21 – 7.16 (м, 4H, 4 × CH), 7.16 – 7.11 (м, 4H, 2 × CH + 2 × CH), 6.83 (дд, *J* = 7.3, 1.8 Гц, 2H, 2 × CH), 3.59 – 3.52 (м, 1H, CH₂), 3.15 – 2.88 (м, 4H, CH₂ + CH₂ + CH), 2.13 – 2.06 (м, 1H, CH₂), 1.94 – 1.85 (м, 1H, CH₂). ¹³C ЯМР (150 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 155.5 (д, ¹*J*_{C-P} = 177.0 Гц, C), 153.1 (CH), 145.1 (C), 141.1 (2 × C), 140.2 (д, ²*J*_{C-P} = 19.5 Гц, C), 137.6 (д, ³*J*_{C-P} = 7.5 Гц, C), 128.7 (д, ⁴*J*_{C-P} = 3.0 Гц, 4 × CH), 128.4 (2 × CH), 126.8 (2 × CH), 126.4 (CH), 120.7 (2 × CH), 118.0 (д, ³*J*_{C-P} = 6.0 Гц, 4 × CH), 37.7 (CH), 33.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 25.3 (CH₂). ³¹P ЯМР (243 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3.89. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₂₆H₂₆N₄OP ([M+H]⁺ 441.1839, найдено *m/z* 441.1845. ИК (KBr) 3152, 3084, 3028, 2922, 2901, 1602, 1498, 1387, 1296, 1286, 1209, 1189, 1032, 1001, 960, 915, 752, 694, 501, 458 см⁻¹.

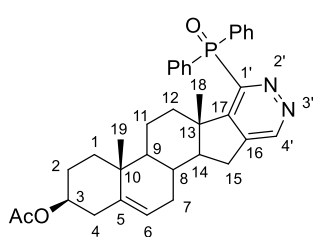
(17β-Гидрокси-5α-андрост[3,2-*d*]пиридазин-1'-ил)дифенилфосфиноксид (21m).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 55 мг 2-формил-3-хлоро-17-формилоксиандрост-2-ена в виде светло-желтого твердого вещества, выход 27 мг (34%), т.пл. 174-175 °C, R_f 0.25 (CHCl₃ – MeOH 25:1). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9.01 (д, *J*_{H-P} = 3.2 Hz, 1H, 4'-CH), 7.72 – 7.59 (м, 6H, 4 × CH + 2 × CH), 7.58 – 7.51 (м, 4H, 4 × CH), 3.43 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 17-CH), 3.07 (дд, *J* = 19.0, 4.8 Гц, 1H, 4-CH₂), 2.79 (д, *J* = 17.7 Гц, 1H, 1-CH₂), 2.43 (д, *J* = 17.7 Гц, 1H, 1-CH₂), 2.33 (дд, *J* = 19.0, 12.4 Гц, 1H, 4-CH₂), 1.89 – 1.72 (м, 2H, 12-CH₂, 16-CH₂), 1.65 – 1.53 (м, 2H, 7-CH₂, 11-CH₂), 1.51 – 1.20 (м, 6H, 5-CH, 6-CH₂, 8-CH, 11-CH₂, 15-CH₂, 16-CH₂), 1.19 – 1.05 (м, 2H, 6-CH₂, 15-CH₂), 0.99 (тд, *J* = 12.7, 3.9 Гц, 1H, 12-CH₂), 0.93 – 0.73 (м, 3H, 7-CH₂, 9-CH, 14-CH₂), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃), 0.60 (с, 3H, 19-CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 156.3 (д, ¹*J*_{C-P} = 124.4 Гц, 1'-C), 153.5 (д, ⁴*J*_{C-P} = 1.7 Гц, 4'-CH), 140.7 (д, ²*J*_{C-P} = 17.1 Гц, 3-C), 137.5 (д, ³*J* = 6.1 Гц, 2-C), 132.3 (д, ¹*J*_{C-P} = 104.9 Гц, C), 132.0 – 132.2 (2 × CH), 131.9 (д, ¹*J*_{C-P} = 114.0 Гц, 2 × C), 131.53 (д, ²*J*_{C-P} = 9.4 Гц, 2 × CH), 131.50 (д, ²*J*_{C-P} = 9.6 Гц, 2 × CH), 128.7 (д, ³*J*_{C-P} = 12.0 Гц, 2 × CH), 128.6 (д, ³*J*_{C-P} = 12.0 Гц, 2 × CH), 80.0 (17-CH), 52.8 (9-

CH), 50.4 (14-CH), 42.4 (13-C), 39.9 (5-CH), 39.6 (1-CH₂), 36.4 (12-CH₂), 35.0 (8-CH), 33.6 (10-C), 30.6 (7-CH₂), 29.8 (16-CH₂), 28.9 (4-CH₂), 27.9 (6-CH₂), 23.0 (15-CH₂), 20.3 (11-CH₂), 11.4 (19-CH₃), 11.2 (18-CH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 26.60. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₃₃H₄₀N₂O₂P ([M+H]⁺) 527.2822, найдено 527.2808. ИК (KBr): 3397, 2925, 2869, 2849, 1542, 1438, 1186, 1118, 1063, 841, 751, 724, 699, 533, 538 см⁻¹.

(3β-Ацетокси-5-андростено[16,17-*d*]пиридазин-1'-ил)дифенилфосфиноксид (21n).



Продукт был получен согласно общей методике с использованием 42 мг тиогидразида **10f** в виде светло-желтого твердого вещества, выход 32 мг (37%), т.пл. 132 – 134 °C, *R_f* = 0.49 (петр. эф. – EtOAc, 1:10). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.14 (д, *J_{H-P}* = 1.8 Гц, 1H, 4'-CH), 7.74-7.91 (м, 4H, 4 × CH), 7.66 – 7.37 (м, 6H, 4 × CH + 2 × CH), 5.40 (д, *J* = 3.9 Гц, 1H, 6-CH), 4.60 (ддт, *J* = 15.5, 10.5, 5.3 Гц, 1H, 3-CH), 3.26 – 3.10 (м, 1H, 12-CH₂), 2.85 (дд, *J* = 16.1, 6.5 Гц, 1H, 15-CH₂), 2.63 (дд, *J* = 16.1, 13.4 Гц, 1H, 15-CH₂), 2.41 – 2.29 (м, 2H, 4-CH₂), 2.19 – 2.07 (м, 2H, 7-CH₂), 2.05 (с, 3H, CH₃CO), 1.91 – 1.78 (м, 2H, 8-CH, 1-CH₂), 1.74 – 1.47 (м, 6H, 11-CH₂, 14-CH, 2-CH₂, 12-CH₂, 1-CH₂), 1.31 (с, 3H, 18-CH₃), 1.21 – 0.98 (м, 5H, 9-CH, 2-CH₂, 19-CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 170.7 (C=O), 159.0 (д, ²*J_{C-P}* = 18.0 Гц, 17-C), 156.2 (д, ¹*J_{C-P}* = 121.4 Гц, 1'-C), 149.2 (4'-CH), 145.0 (16-C), 140.5 (5-C), 132.9 (д, ¹*J_{C-P}* = 120.4 Гц, C), 132.8 (д, ²*J_{C-P}* = 9.5 Гц, 2 × CH), 132.7 (д, ¹*J_{C-P}* = 114.5 Гц, C), 132.2 (д, ⁴*J_{C-P}* = 2.8 Гц, 2 × CH), 131.9 (д, ²*J_{C-P}* = 9.6 Гц, 2 × CH), 128.7 (д, ³*J_{C-P}* = 12.2 Гц, 2 × CH), 128.2 (д, ³*J_{C-P}* = 12.7 Гц, 2 × CH), 121.6 (6-CH), 73.8 (3-CH), 56.5 (14-CH), 49.9 (9-CH), 48.6 (13-C), 38.2 (4-CH₂), 36.89 (1-CH₂), 36.86 (12-CH₂), 34.8 (10-C), 34.3 (7-CH₂), 31.7 (8-CH), 30.9 (15-CH₂), 27.8 (2-CH₂), 21.5 (CH₃CO), 20.8 (11-CH₂), 19.3 (19-CH₃), 16.9 (18-CH₃). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃): δ 26.27. HRMS (ESI/Q-TOF) рассчитано для C₃₅H₃₉N₂O₃P ([M+H]⁺) 567.2771, найдено 567.2767. ИК (KBr): 3057, 2968, 2945, 2907, 2867, 2853, 1730, 1517, 1464, 1438, 1374, 1247, 1194, 1119, 1103, 904, 754, 725, 698, 666, 608, 570, 559, 548, 532, 517, 485 см⁻¹.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

[Ir(ppy) ₂ (dtbpy)PF ₆]	[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N ¹ ,N ^{1'}]бис[2-(2-пиридирил-N)фенил-C]иридия(III) гексафторфосфат
1,10-Phen	1,10-фенантралин
1,2-DCE	1,2-дихлорэтан
AIBN	азобисизобутиронитрил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
BODIPY	4,4'-дифтор-4-бора-(3a,4a)-диаза-s-индацен
BOR	реагент Охира-Бестманна, диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат
bpy	2,2'-бипиридил
CDI	N,N'-карбонилдиимидазол
COD	1,5-циклооктадиен
Cr*	1,2,3,4,5-пентаметилциклопентадиенил анион
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундецен-7
dscye	1,2-бис(дициклогексилфосфино)этан
dscyt	1,2-бис(дициклогексилфосфино)тиофен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIPEA	диизопропилэтиламин
DME	1,2-диметоксиэтан
dppf	1,1'-дифенилфосфиноферроцен
dppp	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
EE	этоксиэтил
ee	энантиомерный избыток
er	соотношение энантиомеров
esp	α,α,α',α'-тетраметил-1,3-бензолдипропионовая кислота
H ₈ -binap	2,2'-бис(дифенилфосфино)-5,5',6,6',7,7',8,8'-октагидро-1,1'-бинафтил
Hal	галоген
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
<i>in situ</i>	«на месте» (лат.), непосредственно в реакционной смеси
Ir(ppy) ₃	трис[2-фенилпиридинато-C ² ,N]иридий(III)

LiTNP	2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития
Mes	2,4,6-триметилфенил
MS 4Å	молекулярные сита с диаметром пор 4 ангстрема
Phth	Фталимидо
PMB	4-метоксибензил
Py	пиридин
SEM	[(2-триметилсилил)этокси]метил
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидин- <i>N</i> -оксид
Tf	трифторметилсульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
TIPS	триизопропилсилил
TMEDA	N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилил
Ts	<i>n</i> -толилсульфонил
UVA	ультрафиолетовое излучение с длиной волны 315 – 400 нм
xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
ДМАА	диметилацетамид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ИК	инфракрасная спектроскопия
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Budnikova Y. H., Gryaznova T. V., Grinenko V. V., Dudkina Y. B., Khrizanforov M. N. Eco-efficient electrocatalytic C–P bond formation // *Pure and Applied Chemistry*. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 311-330.
2. Pan X.-Q., Zou J.-P., Yi W.-B., Zhang W. Recent advances in sulfur- and phosphorous-centered radical reactions for the formation of S–C and P–C bonds // *Tetrahedron*. – 2015. – Т. 71, № 40. – С. 7481-7529.
3. Budnikova Y. H., Sinyashin O. G. Phosphorylation of C–H bonds of aromatic compounds using metals and metal complexes // *Russian Chemical Reviews*. – 2015. – Т. 84, № 9. – С. 917-951.
4. Haji M. Multicomponent reactions: A simple and efficient route to heterocyclic phosphonates // *Beilstein J Org Chem*. – 2016. – Т. 12. – С. 1269-1301.
5. Egorova A. V., Svintsitskaya N. I., Dogadina A. V. Synthesis of Phosphorylated Indoles // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. – Т. 88, № 11. – С. 2276-2289.
6. Van der Jeught S., Stevens C. V. Direct phosphonylation of aromatic azaheterocycles // *Chem Rev*. – 2009. – Т. 109, № 6. – С. 2672-2702.
7. Moonen K., Laureyn I., Stevens C. V. Synthetic methods for azaheterocyclic phosphonates and their biological activity // *Chem Rev*. – 2004. – Т. 104, № 12. – С. 6177-6215.
8. Chen L., Zou Y. X. Recent progress in the synthesis of phosphorus-containing indole derivatives // *Org Biomol Chem*. – 2018. – Т. 16, № 41. – С. 7544-7556.
9. Baiju T. V., Namboothiri I. N. N. Synthesis of Functionalized Pyrazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of alpha-Diazo-beta-ketophosphonates, Sufones and Esters with Electron-Deficient Alkenes // *Chem Rec*. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 939-955.
10. Gazizov A. S., Smolobochkin A. V., Turmanov R. A., Pudovik M. A., Burilov A. R., Sinyashin O. G. Synthesis of Phosphaproline Derivatives: A Short Overview // *Synthesis*. – 2019. – Т. 51, № 18. – С. 3397-3409.
11. Goulioukina N. S., Makukhin N. N., Beletskaya I. P. Synthetic routes to 3(5)-phosphonylated pyrazoles // *Russian Chemical Reviews*. – 2016. – Т. 85, № 7. – С. 667-683.
12. Luo K., Yang W. C., Wu L. Photoredox Catalysis in Organophosphorus Chemistry // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 350-367.
13. Dondio G., Gatti P. A., Graziani D., Ronzoni S. Heterocycle-condensed morphinoid derivatives (II) // 1997. WO9725331A1.
14. Cable E. E., Erion M. D. Thyriomimetics for the treatment of fatty liver diseases // 2006. WO 2006/128058 A2.

15. Kalvins I., Katkevica D., Katkevics M., Oloffson K., Ozola V., Pelcman B., Schaal W., Suna E., Trapencieris P. Indoles useful in treatment of inflammation // 2006. WO 2006/077367 A1.
16. Mingoia Q. Some new phosphoxides and phosphinic acids with pyrrole and indole nucleus // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1932. – T. 62. – C. 333-342.
17. Tohmachev A. A., Terikovskaya T. E., Ivonin S. P., Chaikovskaya A. A. Migration of a dibromophosphine group - a rare example of 2-3 isomerization in pyrroles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1996. – T. 32, № 4. – C. 493-494.
18. Haelters J. P., Sturtz B. C. e. G. Chloro-1 Et Chloro-3 Methoxycarbonylhydrazono-2 Propylphosphonates: Reactifs D'alkylation D'enolates De Cetones. Acces a Des Phosphonates Pyrroliques Et a Des β,ϵ Dicotophosphonates Precurseurs De Cyclopentenones // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1989. – T. 44, № 1-2. – C. 53-74.
19. Palacios F., Aparicio D., de los Santos J. M. An efficient strategy for the regioselective synthesis of 3-phosphorylated-1-aminopyrroles from β -hydrazono phosphine oxides and phosphonates // *Tetrahedron*. – 1999. – T. 55, № 48. – C. 13767-13778.
20. Yuan C., Huang W. Studies on Organophosphorus Compounds; 71: A New and Facile Synthesis of 3,4-Disubstituted 2-Pyrrolephosphonates // *Synthesis*. – 1993. № 05. – C. 473-475.
21. Yuan C. Y., Li C. Z., Wang G. H., Huang W. S. New Synthetic Methods for Carbocyclic and Heterocyclic Compounds Bearing Phosphonate Moiety with Biological Significances // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1993. – T. 75, № 1-4. – C. 147-150.
22. Ngwe H., Kinoshita H., Inomata K. Regioselective Preparation of Diethyl 3,4-Disubstituted 1,5-Dihydro-5-oxo-2H-pyrrol-2-ylphosphonates and Their Coupling with Aldehydes. Application to the Synthesis of C/D-Rings Component of Phycocyanobilin // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1994. – T. 67, № 12. – C. 3320-3326.
23. Attanasi O. A., Filippone P., Giovagnoli D., Mei A. Conjugated Azoalkenes; Part XV: Facile and Direct Synthesis of New 3-Phosphonopyrrole and 3a-Phosphonopyrrolo[2,3-b]pyrrole Derivatives // *Synthesis*. – 1994. № 02. – C. 181-184.
24. Santos J. M. d. I., Ignacio R., Aparicio D., Palacios F. Phosphorated 1,2-Oxazabuta-1,3-dienes as Synthetic Tools for the Preparation of α -Amino Phosphorus Derivatives and Functionalized Nitrogen-Containing Heterocycles // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2011. – T. 186, № 4. – C. 735-741.
25. He X.-L., Zhao H.-R., Song X., Jiang B., Du W., Chen Y.-C. Asymmetric Barton–Zard Reaction To Access 3-Pyrrole-Containing Axially Chiral Skeletons // *ACS Catalysis*. – 2019. – T. 9, № 5. – C. 4374-4381.

26. Meng J., Wu D., Shi Y., Yu X., Deng W.-P. Construction of 1H-pyrrol-2-ylphosphonates via [3+2] cycloaddition of phosphate azomethine ylides with ynones // *Tetrahedron*. – 2015. – T. 71, № 7. – C. 1074-1079.
27. Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Velez del Burgo A. Selective synthesis of substituted pyrrole-2-phosphine oxides and -phosphonates from 2H-azirines and enolates from acetyl acetates and malonates // *J Org Chem*. – 2011. – T. 76, № 22. – C. 9472-9477.
28. Velez Del Burgo A., Ochoa de Retana A. M., de Los Santos J. M., Palacios F. Reaction of 2H-Azirine-Phosphine Oxides and -Phosphonates with Enolates Derived from beta-Keto Esters // *J Org Chem*. – 2016. – T. 81, № 1. – C. 100-108.
29. Debrouwer W., Heugebaert T. S., Stevens C. V. Preparation of tetrasubstituted 3-phosphonopyrroles through hydroamination: scope and limitations // *J Org Chem*. – 2014. – T. 79, № 10. – C. 4322-4331.
30. Mishra A., Deb I. Palladium-Catalyzed Oxidative Cyclization for the Synthesis of Indolyl/Pyrrolyl 3-Phosphonates // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2016. – T. 358, № 14. – C. 2267-2272.
31. Cal D., Zagórski P. Synthesis of Phosphorylated Enaminoketones and Their Application in the Preparation of Trifluoromethyl-Functionalized 2-Phosphonopyrroles // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2011. – T. 186, № 12. – C. 2295-2302.
32. Kim S. H., Kim K. H., Lim J. W., Kim J. N. An expedient synthesis of pyrrole-2-phosphonates via direct oxidative phosphorylation and γ -hydroxy- γ -butyrolactams from pyrroles // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 2. – C. 531-534.
33. Guo S., Jie K., Zhang Z., Fu Z., Cai H. Regioselective C3-Phosphonation of Free Indoles via Transition-Metal-Free Radical/Hydrolysis Cascade // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2019. № 8. – C. 1808-1814.
34. Su F., Lin W., Zhu P., He D., Lin J., Zhang H.-J., Wen T.-B. Regioselective Direct C3-Phosphorylation of N-Sulfonylindoles under Mild Oxidative Conditions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2017. – T. 359, № 6. – C. 947-951.
35. Yadav M., Dara S., Saikam V., Kumar M., Aithagani S. K., Paul S., Vishwakarma R. A., Singh P. P. Regioselective Oxidative C-H Phosphonation of Imidazo[1,2-a]pyridines and Related Heteroarenes Mediated by Manganese(III) Acetate // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. № 29. – C. 6526-6533.
36. Doller U., Mayer M., Kuhlmann A., Jans D., Mikhailovich P. A., Pavlovich M. A., Nikolaevich K. G. 4-Phosphorylpyrazole derivatives for pesticidal use // 2005. WO 2005/082917 A1.
37. Boehner B., Hall R. G. New insecticidal and acaricidal 1-aryl-4-pyrazolyl-phosphorous cpds. - useful esp. for protection of cotton, vegetable and fruit crops against sucking insects // 1990. DE 4139849.

38. Lilley M., Mambwe B., Thompson M. J., Jackson R. F., Muimo R. 4-Phosphopyrazol-2-yl alanine: a non-hydrolysable analogue of phosphohistidine // *Chem Commun (Camb)*. – 2015. – T. 51, № 34. – C. 7305-7308.
39. Kee J. M., Oslund R. C., Couvillon A. D., Muir T. W. A second-generation phosphohistidine analog for production of phosphohistidine antibodies // *Org Lett*. – 2015. – T. 17, № 2. – C. 187-189.
40. Jackson R., Muimo R., Lilley M. Phosphohistidine and phosphotyrosine analogues // 2015. WO 2015/033120.
41. Kim Y., Yoon Y. Elucidation of different inhibition mechanism of small chemicals on PtdInsP-binding domains using in silico docking experiments // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2014. – T. 24, № 10. – C. 2256-2262.
42. Yoon Y. Small chemicals with inhibitory effects on PtdIns(3,4,5)P₃ binding of Btk PH domain // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2014. – T. 24, № 10. – C. 2334-2339.
43. Modranka J., Jakubowski R., Rozalski M., Krajewska U., Janecka A., Gach K., Pomorska D., Janecki T. Design, synthesis and cytotoxic evaluation of 4-methylidenepyrazolidin-3-ones // *Eur J Med Chem*. – 2015. – T. 92. – C. 565-574.
44. Michaelis A., Pasternach R. Ueber das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol und dessen Derivate // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1899. – T. 32, № 2. – C. 2398-2412.
45. Gupta A. K., Vaishanv N. K., Kant R., Mohanan K. Rapid and selective synthesis of spiropyrazolines and pyrazolylphthalides employing Seyferth-Gilbert reagent // *Org Biomol Chem*. – 2017. – T. 15, № 30. – C. 6411-6415.
46. Peng X., Zhang X., Li S., Lu Y., Lan L., Yang C. Silver-mediated synthesis of novel 3-CF₃/CN/phosphonate-substituted pyrazoles as pyrrolomycin analogues from 3-formylchromones and diazo compounds // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2019. – T. 6, № 11. – C. 1775-1779.
47. Madugula A., Mahendran V., Sridhara A., Rangaiah G. An Efficient and Novel Regioselective Synthesis of Phosphonylpyrazoles from Vinylazides and Bestmann-Ohira Reagent // *Oriental Journal of Chemistry*. – 2016. – T. 32, № 5. – C. 2533-2541.
48. Mahendran V., Pasumpon K., Shanmugam S. An Easy Access to Bipyrazoles and Unusual Demethylation of Methyl Phosphorous Ester: Exploring the Synthetic Utility of Bestmann-Ohira Reagent // *ChemistrySelect*. – 2017. – T. 2, № 9. – C. 2866-2869.
49. Goulioukina N. S., Makukhin N. N., Shinkarev E. D., Grishin Y. K., Roznyatovsky V. A., Beletskaya I. P. Base mediated 1,3-dipolar cycloaddition of α -substituted vinyl phosphonates with diazo compounds for synthesis of 3-pyrazolylphosphonates and 5-pyrazolcarboxylates // *Org Biomol Chem*. – 2016. – T. 14, № 42. – C. 10000-10010.

50. Jalloul I., Hachicha M., Kammoun M., Efrat M. L., Akacha A. B. Nouvelle Voie de Synthèse de Pyrazolotriazines Phosphonées // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2014. – T. 189, № 10. – C. 1596-1602.
51. Liao L., Zhang H., Zhao X. Selenium- π -Acid Catalyzed Oxidative Functionalization of Alkynes: Facile Access to Ynones and Multisubstituted Oxazoles // *ACS Catalysis*. – 2018. – T. 8, № 7. – C. 6745-6750.
52. Tran G., Gomez Pardo D., Tsuchiya T., Hillebrand S., Vors J. P., Cossy J. Palladium-catalyzed phosphonylation: synthesis of C3-, C4-, and C5-phosphonylated pyrazoles // *Org Lett*. – 2013. – T. 15, № 21. – C. 5550-5553.
53. Huang Q., Tran G., Gomez Pardo D., Tsuchiya T., Hillebrand S., Vors J.-P., Cossy J. Palladium-catalyzed phosphonylation of pyrazoles substituted by electron-withdrawing groups // *Tetrahedron*. – 2015. – T. 71, № 39. – C. 7250-7259.
54. Wu Z. J., Su F., Lin W., Song J., Wen T. B., Zhang H. J., Xu H. C. Scalable Rhodium(III)-Catalyzed Aryl C-H Phosphorylation Enabled by Anodic Oxidation Induced Reductive Elimination // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2019. – T. 58, № 47. – C. 16770-16774.
55. Dang Q., Brown B. S., Liu Y., Rydzewski R. M., Robinson E. D., van Poelje P. D., Reddy M. R., Erion M. D. Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitors. 1. Purine phosphonic acids as novel AMP mimics // *J Med Chem*. – 2009. – T. 52, № 9. – C. 2880-2898.
56. Bold G., Furet P., Gessier F., Kallen J., Hergovich L. J., Masuya K., Vaupel A. Tetra-substituted heteroaryl compounds and their use as MDM2 and/or MDM4 modulators // 2011. WO2011023677 (A1).
57. Ratcliffe R. W., Christensen B. G. Total synthesis of β -lactam antibiotics I // *Tetrahedron Letters*. – 1973. – T. 14, № 46. – C. 4645-4648.
58. Bartlett P. A., Hunt J. T., Adams J. L., Gehret J.-C. E. Phosphorus-containing purines and pyrimidines: A new class of transition state analogs // *Bioorganic Chemistry*. – 1978. – T. 7, № 4. – C. 421-436.
59. Lin J., Thompson C. M. The synthesis of biologically relevant 4(5)-phosphono-5(4)-aminoimidazoles using a Pd-catalyzed coupling reaction // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1994. – T. 31, № 6. – C. 1701-1705.
60. Komarov I. V., Kornilov M. Y., Turov A. V., Gorichko M. V., Popov V. O., Tolmachev A. A., Kirby A. J. Phosphorylation of 1,3-Di(N-alkyl)Azoles by Phosphorus(V) Acid Chlorides — a Route to Potential Haptens Derived from Phosphinic Acids // *Tetrahedron*. – 1995. – T. 51, № 45. – C. 12417-12424.
61. Komarov I. V., Strizhak A. V., Yu. Kornilov M., Kostyuk A. N., Tolmachev A. A. Direct Phosphorylation of N-Protected Imidazoles and Benzoimidazoles-A Route to 1H-

Imidazol(benzoimidazol)-2-yl Phosphonic and Phosphinic Acids and Their Derivatives // Synthetic Communications. – 2006. – T. 28, № 13. – C. 2355-2370.

62. Schnell M., Ramm M., Kockritz A. α -Substituted phosphonates. 64. Phosphono-Substituted Imidazoles and other heterocycles from diethyl [(2,2-dichloro-1-isocyano)-ethenyl]phosphonate // Journal fur Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung. – 1994. – T. 336, № 1. – C. 29-37.

63. Yuan C., Huang W. An Efficient and Regioselective Synthesis of 1-Aryl(Alkyl)-4-Diethoxyphosphoryl-5-Trifluoromethylimidazoles // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1996. – T. 109, № 1-4. – C. 481-484.

64. Abás S., Estarellas C., Javier Luque F., Escolano C. Easy access to (2-imidazolin-4-yl)phosphonates by a microwave assisted multicomponent reaction // Tetrahedron. – 2015. – T. 71, № 19. – C. 2872-2881.

65. Yu L., Deng Y., Cao J. Regioselective Synthesis of Highly Substituted Imidazoles via the Sequential Reaction of Allenyl Sulfonamides and Amines // J Org Chem. – 2015. – T. 80, № 9. – C. 4729-4735.

66. Pavlenko N. V., Oos T. I., Yagupolskii Y. L., van Almsick A., Willms L. Novel structural analogs of glyphosate based on azoles. 1. Synthesis of 1H-imidazoles containing carboxyl and phosphoryl groups in the ring // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – T. 47, № 1. – C. 36-44.

67. Hore S., Srivastava A., Singh R. P. Cu-Catalyzed Direct C-P Bond Formation through Dehydrogenative Cross-Coupling Reactions between Azoles and Dialkyl Phosphites // J Org Chem. – 2019. – T. 84, № 11. – C. 6868-6878.

68. Fuhs S. R., Meisenhelder J., Aslanian A., Ma L., Zagorska A., Stankova M., Binnie A., Al-Obeidi F., Mauger J., Lemke G., Yates J. R., 3rd, Hunter T. Monoclonal 1- and 3-Phosphohistidine Antibodies: New Tools to Study Histidine Phosphorylation // Cell. – 2015. – T. 162, № 1. – C. 198-210.

69. Kee J. M., Oslund R. C., Perlman D. H., Muir T. W. A pan-specific antibody for direct detection of protein histidine phosphorylation // Nat Chem Biol. – 2013. – T. 9, № 7. – C. 416-421.

70. Kee J. M., Villani B., Carpenter L. R., Muir T. W. Development of stable phosphohistidine analogues // J Am Chem Soc. – 2010. – T. 132, № 41. – C. 14327-14329.

71. McAllister T. E., Nix M. G., Webb M. E. Fmoc-chemistry of a stable phosphohistidine analogue // Chem Commun (Camb). – 2011. – T. 47, № 4. – C. 1297-1299.

72. Lukáč M., Hocková D., Keough D. T., Guddat L. W., Janeba Z. Novel nucleotide analogues bearing (1H-1,2,3-triazol-4-yl)phosphonic acid moiety as inhibitors of Plasmodium and human 6-oxopurine phosphoribosyltransferases // Tetrahedron. – 2017. – T. 73, № 6. – C. 692-702.

73. Correa-Ascencio M., Galvan-Miranda E. K., Rascon-Cruz F., Jimenez-Sandoval O., Jimenez-Sandoval S. J., Cea-Olivares R., Jancik V., Toscano R. A., Garcia-Montalvo V. Lanthanide(III)

- complexes with 4,5-bis(diphenylphosphinoyl)-1,2,3-triazolate and the use of 1,10-phenanthroline as auxiliary ligand // *Inorg Chem.* – 2010. – Т. 49, № 9. – С. 4109-4116.
74. Tanaka Y., Velen S. R., Miller S. I. Syntheses and properties of H-1,2,3-triazoles // *Tetrahedron.* – 1973. – Т. 29, № 21. – С. 3271-3283.
75. Heep U. Zur Synthese heterocyclischer Phosphonsäureester // *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* – 1973. № 4. – С. 578-583.
76. Пудовик А. Н., Хусаинова Н. Г., Насыбуллина Н. А. Циклоприсоединение фенилазида к пропирилфосфонатам и пропирилфосфиноксидам // *Журнал общей химии СССР.* – 1973. – Т. 43, № 8. – С. 1683-1686.
77. Bartnik R., Leśniak S., Wasiak P. 1,3-Dipolar addition of diethyl diazomethylphosphonate onto a CN double bond. Synthesis of triazoliny and aziridiny phosphonates // *Tetrahedron Letters.* – 2004. – Т. 45, № 39. – С. 7301-7302.
78. Sotiropoulos J. M., Baceiredo A., Bertrand G. Synthesis and reactivity of diazomethylenephosphoranes ($P=C=N_2$). New phosphacumulene ylides and first stable pseudo-unsaturated diazo derivatives // *Journal of the American Chemical Society.* – 1987. – Т. 109, № 15. – С. 4711-4712.
79. Regitz M., Schoder W. Untersuchungen an Diazo-Verbindungen und Aziden; LVI¹. Amino- und Iminomethylierung von Diazomethyl-Verbindungen // *Synthesis.* – 1985. – Т. 1985, № 02. – С. 178-180.
80. Микитюк А. Д., Стrepихеев Ю. А., Хохлов П. С. Циклизация α -диазо- α -фосфонилацетонитрилов в 4-фосфонил-5-хлор-1*H*-1,2,3-триазолы // *Журнал общей химии СССР.* – 1986. – Т. 56, № 8. – С. 1911-1913.
81. Хохлов П. С., Микитюк А. Д., Кашемиров Б. А., Кукаленко С. С. Синтез α -диазо- α -фосфорилацетамидов // *Журнал общей химии СССР.* – 1985. – Т. 55, № 10. – С. 2254-2256.
82. Thiery E., You V., Mora A.-S., Abarbri M. Synthesis of 5-Substituted 1,2,3-Triazolyl-4-phosphonate through Cross-Coupling Reactions of 5-Iodo-1,2,3-triazolyl-4-phosphonate // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2016. № 3. – С. 529-534.
83. Laborde C., Wei M. M., van der Lee A., Deydier E., Daran J. C., Volle J. N., Poli R., Pirat J. L., Manoury E., Virieux D. Double [3 + 2]-dimerisation cascade synthesis of bis(triazolyl)bispophanes, a new scaffold for bidentate bispophanes // *Dalton Trans.* – 2015. – Т. 44, № 28. – С. 12539-12545.
84. Huang P., Su Q., Dong W., Zhang Y., An D. Brønsted/Lewis acids-promoted selective preparations of 3-hetero quinolines or 4/5-hetero triazoles from azides and hetero-alkynes // *Tetrahedron.* – 2017. – Т. 73, № 30. – С. 4275-4284.

85. Song W., Zheng N., Li M., Ullah K., Zheng Y. Rhodium(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (RhAAC) of Internal Alkynylphosphonates with High Regioselectivities under Mild Conditions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 13. – C. 2429-2434.
86. Artyushin O. I., Matveeva E. V., Bushmarinov I. S., Odinets I. L. Water as a promoting media for 1,3-dipolar cycloaddition of phosphorylated azides to internal alkynes // *Arkivoc*. – 2012. № 4. – C. 252-263.
87. Ahamad S., Kant R., Mohanan K. Metal-Free Three-Component Domino Approach to Phosphonylated Triazolines and Triazoles // *Org Lett*. – 2016. – T. 18, № 2. – C. 280-283.
88. Smith E. A., Molev G., Botoshansky M., Gandelman M. Modifiable bidentate systems via N-C rearrangement in triazoles // *Chem Commun (Camb)*. – 2011. – T. 47, № 1. – C. 319-321.
89. Siebertz K. D., Hackenberger C. P. R. Chemoselective triazole-phosphoramidate conjugates suitable for photorelease // *Chem Commun (Camb)*. – 2018. – T. 54, № 7. – C. 763-766.
90. Li L., Hao G., Zhu A., Fan X., Zhang G., Zhang L. A copper(I)-catalyzed three-component domino process: assembly of complex 1,2,3-triazolyl-5-phosphonates from azides, alkynes, and H-phosphates // *Chemistry - A European Journal*. – 2013. – T. 19, № 43. – C. 14403-14406.
91. Piotrowska D. G., Cieslak M., Krolewska K., Wroblewski A. E. Design, synthesis and cytotoxicity of a new series of isoxazolidine based nucleoside analogues // *Arch Pharm (Weinheim)*. – 2011. – T. 344, № 5. – C. 301-310.
92. Piotrowska D. G., Cieslak M., Krolewska K., Wroblewski A. E. Design, synthesis and cytotoxicity of a new series of isoxazolidines derived from substituted chalcones // *Eur J Med Chem*. – 2011. – T. 46, № 4. – C. 1382-1389.
93. Balthazor T. M., Flores R. A. Dipolar cycloadditions of an acetylenic phosphinate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1980. – T. 45, № 3. – C. 529-531.
94. Tronchet J. M. J., Bonenfant A. P., Pallie K. D., Habashi F. Dérivés d'énose- et d'ynosephosphonates et composés voisins. Communication préliminaire // *Helvetica Chimica Acta*. – 1979. – T. 62, № 5. – C. 1622-1625.
95. Zhang R., Chen J. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diethyl Nitromethylphosphonate, via the Nitrile Oxide, to Alkenes and 1-Alkenes. A Convenient One-Pot Synthesis of 3-Diethoxyphosphoryl-4,5-dihydroisoxazoles and 3-Diethoxyphosphorylisoxazoles // *Synthesis*. – 1990. № 09. – C. 817-819.
96. Aristova N. V., Gorin B. I., Kovalenko S. V., Pavlov V. A., Moskva V. V. Phosphorylated isoxazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1990. – T. 26, № 9. – C. 1076-1076.
97. Yuan C., Li C. Studies on Organophosphorus Compounds 67. Reactions of α -Nitroalkenes with Compounds Bearing Active Methylene Groups. A Novel and Convenient Synthesis of 2-Isoxazoline Derivatives // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1993. – T. 78, № 1-4. – C. 47-53.

98. Lu R., Yang H. A novel approach to phosphonyl-substituted heterocyclic system(I) // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – T. 38, № 29. – C. 5201-5204.
99. Kouno R., Okauchi T., Nakamura M., Ichikawa J., Minami T. Synthesis and Synthetic Utilization of α -Functionalized Vinylphosphonates Bearing β -Oxy or β -Thio Substituents // *J Org Chem*. – 1998. – T. 63, № 18. – C. 6239-6246.
100. Conti P., Pinto A., Tamborini L., Dunkel P., Gambaro V., Visconti G., De Micheli C. A Regioselective Route to 5-Substituted Isoxazole- and Isoxazoline-3-phosphonates // *Synthesis*. – 2009. № 04. – C. 591-596.
101. Shen L.-l., Ye Y., Luo Y., Liu L.-z. Regioselective Cycloadditions of Phosphonyl Nitrile Oxides with Vinylphosphonate and Phosphaalkyne // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2010. – T. 185, № 3. – C. 680-687.
102. Chalyk B. A., Sosedko A. S., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A., Gavrilenko K. S., Liashuk O. S., Grygorenko O. O. Regioselective synthesis of isoxazole and 1,2,4-oxadiazole-derived phosphonates via [3 + 2] cycloaddition // *Org Biomol Chem*. – 2018. – T. 16, № 47. – C. 9152-9164.
103. Vereshchagina Y. A., Alimova A. Z., Sharova E. V., Artyushin O. I., Chachkov D. V., Ishmaeva E. A. Polarity and structure of diphosphorus-substituted isoxazole and 1,2,3-triazole // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 49, № 9. – C. 1369-1372.
104. Perez V., Fadel A., Rabasso N. Synthesis of N-Sulfonyl Ynamido-Phosphonates: Valuable Partners for Cycloadditions // *Synthesis*. – 2017. – T. 49, № 17. – C. 4035-4044.
105. Piperno A., Giofre S. V., Iannazzo D., Romeo R., Romeo G., Chiacchio U., Rescifina A., Piotrowska D. G. Synthesis of C-4'truncated phosphonated carbocyclic 2'-oxa-3'-azanucleosides as antiviral agents // *J Org Chem*. – 2010. – T. 75, № 9. – C. 2798-2805.
106. Brel V. A New Approach to the Synthesis of 3-Substituted 4-(Diethoxy-phosphoryl)isoxazoles from 3-Azidoalka-1,3-dienylphosphonates // *Synthesis*. – 2009. № 20. – C. 3405-3410.
107. Dang Q., Liu Y., Cashion D. K., Kasibhatla S. R., Jiang T., Taplin F., Jacintho J. D., Li H., Sun Z., Fan Y., DaRe J., Tian F., Li W., Gibson T., Lemus R., van Poelje P. D., Potter S. C., Erion M. D. Discovery of a series of phosphonic acid-containing thiazoles and orally bioavailable diamide prodrugs that lower glucose in diabetic animals through inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase // *J Med Chem*. – 2011. – T. 54, № 1. – C. 153-165.
108. Dang Q., Erion M. D., Kasibhatla S. R., Reddy K. R., Reddy M. R., Robinson E. D. Purine inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase // 2005. US6967193B1.
109. Драч Б. С., Свиридов Э. П. Взаимодействие диметиламина с диэтиловым эфиром 1-бензамидо-2,2-дихлорвинилфосфоновой кислоты // *Журнал общей химии СССР*. – 1973. – Т. 39, № 7. – С. 1648-1649.

110. Драч Б. С., Свиридов Э. П., Шатурский Я. П. Взаимодействие диэтиловых эфиров 1-ациламидо-2,2-дихлорвинилфосфоновых кислот с первичными и вторичными аминами // Журнал общей химии СССР. – 1974. – Т. 44, № 8. – С. 1712-1715.
111. Драч Б. С., Свиридов Э. П., Кирсанов А. В. Взаимодействие 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидов кислот с этиловым эфиром дифенилфосфинистой кислоты и трифенилфосфином // Журнал общей химии СССР. – 1975. – Т. 45, № 1. – С. 12-16.
112. Драч Б. С., Долгушина И. Ю., Сеница А. Д. Применение ω -хлор- ω -ациламидацетофенонов для синтеза фосфорилированных оксазолов // Журнал общей химии СССР. – 1975. – Т. 45, № 6. – С. 1251-1255.
113. Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Gil J. I., Alonso J. M. Regioselective synthesis of 4- and 5-oxazole-phosphine oxides and -phosphonates from 2*H*-azirines and acyl chlorides // Tetrahedron. – 2004. – Т. 60, № 40. – С. 8937-8947.
114. Palacios F., Ochoa de Retana A. M. a., Gil J. I., Alonso J. M. a. Synthesis of optically active oxazoles from phosphorylated 2*H*-azirines and *N*-protected amino acids or peptides // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Т. 13, № 23. – С. 2541-2552.
115. Vydzhak R. N., Brovarets V. S., Pil'o S. G., Drach B. S. Synthesis and Transformations of Two Types of 4-Phosphorylated Aldehydes of the Oxazole Series // Russian Journal of General Chemistry. – 2002. – Т. 72, № 2. – С. 207-211.
116. Belyuga A. G., Brovarets V. S., Drach B. S. Convenient Synthetic Approach to (2-Aryl-5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)phosphonic Acids and Their Functional Derivatives // Russian Journal of General Chemistry. – 2005. – Т. 75, № 4. – С. 523-526.
117. Köckritz A., Schnell M. α -Substituted Phosphonates 68.¹ α -Aminophosphonates and Phosphono-Substituted Heterocycles from Diethyl [2,2,2-Trichloro-1-Isocyanato-Ethyl]Phosphonate // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1993. – Т. 83, № 1-4. – С. 125-133.
118. Gong D., Zhang L., Yuan C. A Facile Synthesis of 4-(*O,O*-Dialkylphosphoryl)-1,3-oxazole by Rhodium-Catalyzed Heterocycloaddition // Synthetic Communications. – 2004. – Т. 34, № 18. – С. 3259-3264.
119. Palacios F., Aparicio D., Ochoa De Retana A. M., de los Santos J. M., Gil J. I., Alonso J. M. Asymmetric synthesis of 2*H*-azirines derived from phosphine oxides using solid-supported amines. Ring opening of azirines with carboxylic acids // J Org Chem. – 2002. – Т. 67, № 21. – С. 7283-7288.
120. Schröder R., Schöllkopf U., Blume E., Hoppe I. Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, XXVIII¹⁾ In 2-Stellung unsubstituierte Oxazole aus α -metallierten Isocyaniden und Acylierungsreagenzien // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1975. № 3. – С. 533-546.

121. Rachoń J., Schöllkopf U. Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, II. Phosphoranaloga von Aminosäuren und Peptiden, VI. Synthese von Oxazolyl- und Thiazolylphosphonsäurediethylestern // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1981. № 7. – C. 1186-1189.
122. Rachoń J., Schöuml, Ilkopf U. Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, L. Phosphoranaloga von α -Aminosäuren und Peptiden, VII. Synthese von Methyl(Ethyl)-amino(diethoxyphosphoryl)acetat sowie 2-Phosphonoglycin und seinen Derivaten aus (Isocyanmethyl)phosphonsäure-diethylester // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1981. № 9. – C. 1693-1698.
123. Schnell M., Ramm M., Kockritz A. ?-Substituted phosphonates. 64. Phosphono-Substituted Imidazoles and other heterocycles from diethyl [(2,2-dichloro-1-isocyano)-ethenyl]phosphonate // *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. – 1994. – T. 336, № 1. – C. 29-37.
124. Shi B., Blake A. J., Campbell I. B., Judkins B. D., Moody C. J. The rhodium carbene route to oxazoles: a remarkable catalyst effect // *Chem Commun (Camb)*. – 2009. № 22. – C. 3291-3293.
125. Shi B., Blake A. J., Lewis W., Campbell I. B., Judkins B. D., Moody C. J. Rhodium carbene routes to oxazoles and thiazoles. Catalyst effects in the synthesis of oxazole and thiazole carboxylates, phosphonates, and sulfones // *J Org Chem*. – 2010. – T. 75, № 1. – C. 152-161.
126. Abdurakhmanova E. R., Lukashuk E. I., Golovchenko A. V., Pil'ov S. G., Brovarets V. S. N-methyl-D-glucamine-derived 4-substituted 1,3-oxazoles // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – T. 85, № 4. – C. 851-857.
127. Abdurakhmanova E. R., Pil'ov S. G., Kondratyuk K. M., Golovchenko A. V., Brovarets V. S. 1,3-oxazole derived cytosines // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2017. – T. 87, № 2. – C. 244-251.
128. Golovchenko A. V., Solomyannyi R. N., Brovarets V. S. Synthesis of C-heteryl-substituted aminomethylphosphonic acids derivatives // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2010. – T. 80, № 4. – C. 723-727.
129. Kondratyuk K. M., Golovchenko A. V., Osadchuk T. V., Brovarets V. S. Synthesis of new 4-phosphorylated derivatives of 5-amino-1,3-oxazole // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2011. – T. 81, № 7. – C. 1470-1476.
130. Kondratyuk K. M., Lukashuk E. I., Golovchenko A. V., Rusanov E. B., Brovarets V. S. Reaction of diethyl 1-acylamino-2,2-dichloroethenylphosphonates with amino acids esters // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2012. – T. 82, № 4. – C. 643-651.
131. Kondratyuk K. M., Lukashuk E. I., Golovchenko A. V., Vasilenko A. N., Brovarets V. S. Synthesis and some properties of 4-phosphorylated derivatives of 5-mercapto-1,3-oxazoles // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2013. – T. 83, № 1. – C. 46-53.
132. Kondratyuk K. M., Lukashuk O. I., Golovchenko A. V., Komarov I. V., Brovarets V. S., Kukhar V. P. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in

the preparation of phosphorylated peptidomimetics // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69, № 30. – C. 6251-6261.

133. Lukashuk O. I., Abdurakhmanova E. R., Kondratyuk K. M., Golovchenko O. V., Khokhlov K. V., Brovarets V. S., Kukhar V. P. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 15. – C. 11198-11206.

134. Dawson N. D., Burger A. Some Alkyl Thiazolephosphonates // *Journal of the American Chemical Society*. – 1952. – T. 74, № 21. – C. 5312-5314.

135. Öhler E., El-Badawi M., Zbiral E. Synthese von Hetaryl- und Hetarylvinylphosphonsäureestern aus 2-Brom-1-oxoalkylphosphonaten und 4-Brom-3-oxo-1-alkenylphosphonaten // *Chemische Berichte*. – 1984. – T. 117, № 10. – C. 3034-3047.

136. Röhr G., Köckritz A., Schnell M. α -Substituierte Phosphonate 60.¹ Phosphonosubstituierte Heterocyklen Aus 1-Formylamino-2,2,2-Trichlorethanphosphonaten // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2006. – T. 71, № 1-4. – C. 157-163.

137. Драч Б. С., Лобанов О. П. Новый синтез фосфорилированных тиазолов // *Журнал общей химии СССР*. – 1978. – Т. 48, № 9. – C. 1994-1997.

138. Banert K., Al-Hourani B. J., Groth S., Vrobel K. Rearrangement Reactions; 14:¹ Synthesis of Functionalized Thiazoles via Attack of Heteroatom Nucleophiles on Allenyl Isothiocyanates // *Synthesis*. – 2005. № 17. – C. 2920-2926.

139. South M. S., Van Sant K. A. Reactions of a 4-(trifluoromethyl)thiazole dianion // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1991. – T. 28, № 4. – C. 1017-1024.

140. Anderson D. K., Deuwer D. L., Sikorski J. A. Syntheses of new 2-hydroxythiazol-5-yl and 3-hydroxy-1,2,4-triazol-5-ylphosphonic acids as potential cyclic spatial mimics of glyphosate // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1995. – T. 32, № 3. – C. 893-898.

141. Strizhak A. V., Kornilov M. Y., Tolmachev A. A., Komarov I. V. Direct Phosphorylation of Thiazoles and Naphtothiazoles by Phosphorus(V) Acid Chlorides // *Synthetic Communications*. – 2004. – T. 34, № 4. – C. 615-624.

142. Oshovskii G. V., Tolmachev A. A., Yurchenko A. A., Merkulov A. S., Pinchuk A. M. C-Phosphorylated N²-2-thiazolylformamidines // *Russian Chemical Bulletin*. – 1999. – T. 48, № 7. – C. 1341-1347.

143. Lin W., Su F., Zhang H.-J., Wen T.-B. K₂S₂O₈-Promoted Direct C-H Phosphorylation of (Benzo)thiazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. № 13. – C. 1757-1759.

144. Li L., Wang J. J., Wang G. W. Manganese(III) Acetate-Promoted Cross-Coupling Reaction of Benzothiazole/Thiazole Derivatives with Organophosphorus Compounds under Ball-Milling Conditions // *J Org Chem*. – 2016. – T. 81, № 13. – C. 5433-5439.

145. Zhang H. J., Lin W., Wu Z., Ruan W., Wen T. B. Silver-mediated direct phosphorylation of benzothiazoles and thiazoles with diarylphosphine oxides // *Chem Commun (Camb)*. – 2015. – T. 51, № 16. – C. 3450-3453.
146. Luo K., Chen Y. Z., Chen L. X., Wu L. Autoxidative C(sp²)-P Formation: Direct Phosphorylation of Heteroarenes under Oxygen, Metal-Free, and Solvent-Free Conditions // *J Org Chem*. – 2016. – T. 81, № 11. – C. 4682-4689.
147. Luo K., Chen Y. Z., Yang W. C., Zhu J., Wu L. Cross-Coupling Hydrogen Evolution by Visible Light Photocatalysis Toward C(sp²)-P Formation: Metal-Free C-H Functionalization of Thiazole Derivatives with Diarylphosphine Oxides // *Org Lett*. – 2016. – T. 18, № 3. – C. 452-455.
148. Plazek S. // *Chemisches Zentralblatt*. – 1935. – T. 106, № 1. – C. 2177.
149. Collins D. J., Hetherington J. W., Swan J. M. Organophosphorus compounds. XIV. A new synthesis of 3-pyridylphosphonic acid // *Australian Journal of Chemistry*. – 1974. – T. 27, № 6.
150. Wu J., Chen H., Zhou Z.-Y., Yeung C. H., Chan A. S. C. Synthesis and Structural Characterization of a Highly Effective Chiral Dipyridylphosphine Ligand and Its Application in the Ru-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Ketoesters // *Synlett*. – 2001. – T. 2001, № Special Issue. – C. 1050-1054.
151. Wu J., Chen H., Kwok W. H., Lam K. H., Zhou Z. Y., Yeung C. H., Chan A. S. C. A new chiral dipyridylphosphine ligand Xyl-P-Phos and its application in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of β -ketoesters // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – T. 43, № 8. – C. 1539-1543.
152. Bennett R., Burger A., Volk W. Communications - 3-Pyridylphosphonic Acid // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1958. – T. 23, № 6. – C. 940-940.
153. Redmore D. Phosphorus Derivatives of Nitrogen Heterocycles. 2. Pyridinephosphonic Acid Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – T. 35, № 12. – C. 4114-4117.
154. Eliseenkov V. N., Bureva N. V., Ivanov B. E. Some transformations in a number of (2-pyridyl)phosphonates // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1974. – T. 10, № 10. – C. 1182-1184.
155. Predvoditelev D. A., Chukbar T. G., Nifant'ev E. Some new derivatives of pyridyl- and quinolylphosphonic acids // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1975. – T. 11, № 3. – C. 330-333.
156. Bulot J. J., Aboujaoude E. E., Collignon N., Savignac P. Preparation D'aminophenyl-, Nitrophenyl-, Pyridyl-, Et Quinolylphosphonates Sous Photostimulation Ou Assistance Metallique; Acces Aux Acides Aminophosphoniques Correspondants // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 2006. – T. 21, № 2. – C. 197-204.
157. Boduszek B. Pyridine-2-phospho-carboxylic Acids: Synthesis and Properties // *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. – 1992. – T. 334, № 5. – C. 444-446.

158. Boduszek B., Wieczorek J. S. A New Method for the Preparation of Pyridine-4-phosphonic Acids // *Synthesis*. – 1979. – T. 1979, № 06. – C. 452-453.
159. Markovskii L. N., Furin G. G., Shermolovich Y. G., Yakobson G. G. Phosphorylation of polyfluoroaromatic compounds // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*. – 1981. – T. 30, № 4. – C. 646-648.
160. Boenigk W., Fischer U., Hägele G. Über Die Michaelis-Arbuzov-Reaktion Perhalogenierter Pyridine. II¹ // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 2007. – T. 16, № 3. – C. 263-266.
161. Penicaud V., Odobel F., Bujoli B. Facile and efficient syntheses of 2,2'-bipyridine-based bis(phosphonic) acids // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – T. 39, № 22. – C. 3689-3692.
162. Adam M. S. S., Kühl O., Kindermann M. K., Heinicke J. W., Jones P. G. 3-Amino- and 3-acylamido-2-phosphonopyridines: synthesis by Pd-catalyzed P–C coupling, structure and conversion to pyrido[b]-annelated P=C–N heterocycles // *Tetrahedron*. – 2008. – T. 64, № 34. – C. 7960-7967.
163. Belabassi Y., Alzghari S., Montchamp J. L. Revisiting the Hirao Cross-coupling: Improved Synthesis of Aryl and Heteroaryl Phosphonates // *J Organomet Chem*. – 2008. – T. 693, № 19. – C. 3171-3178.
164. Palacios F., Gil M. J., de Marigorta E. M. n., Rodríguez M. Synthesis and Reactivity of Imines Derived from Bisphosphonates and 3-Phosphorylated 2-Aza-1,3-dienes // *Tetrahedron*. – 2000. – T. 56, № 34. – C. 6319-6330.
165. Palacios F., Aparicio D., López Y., de los Santos J. M., Ezpeleta J. M. Preparation and reactions of 3-phosphinyl-1-aza-1,3-butadienes. Synthesis of phosphorylated pyridine and pyrazole derivatives // *Tetrahedron*. – 2006. – T. 62, № 6. – C. 1095-1101.
166. Allais C., Liéby-Muller F., Rodriguez J., Constantieux T. Metal-Free Michael-Addition-Initiated Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of Highly Functionalized Pyridines: Scope, Mechanistic Investigations and Applications // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. № 19. – C. 4131-4145.
167. Allais C., Constantieux T., Rodriguez J. Use of beta,gamma-unsaturated alpha-ketocarboxyls for a totally regioselective oxidative multicomponent synthesis of polyfunctionalized pyridines // *Chemistry*. – 2009. – T. 15, № 47. – C. 12945-12948.
168. Allais C., Liéby-Muller F., Constantieux T., Rodriguez J. Dual Heterogeneous Catalysis for a Regioselective Three- Component Synthesis of Bi- and Tri(hetero)arylpyridines // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – T. 354, № 13. – C. 2537-2544.
169. Hanashalshahaby E. H., Unaleroglu C. Mannich Bases as Enone Precursors for Water-Mediated Efficient Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Pyridines and 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines // *ACS Comb Sci*. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 374-380.

170. Abdou W. M., Shaddy A. A., Kamel A. A. Structure-based design and synthesis of acyclic and substituted heterocyclic phosphonates linearly linked to thiazolobenzimidazoles as potent hydrophilic antineoplastic agents // *Chemical Papers*. – 2017. – T. 71, № 10. – C. 1961-1973.
171. Qi X., Dai L., Park C. M. Carbenoid-mediated N-O bond insertion and its application in the synthesis of pyridines // *Chem Commun (Camb)*. – 2012. – T. 48, № 91. – C. 11244-12246.
172. Loy N. S., Singh A., Xu X., Park C. M. Synthesis of pyridines by carbenoid-mediated ring opening of 2H-azirines // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2013. – T. 52, № 8. – C. 2212-2216.
173. Kashima K., Ishii M., Tanaka K. Synthesis of Pyridylphosphonates by Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of 1,6- and 1,7-Diynes with Diethyl Phosphorocyanidate // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 2015, № 5. – C. 1092-1099.
174. Kashima K., Teraoka K., Uekusa H., Shibata Y., Tanaka K. Rhodium-Catalyzed Atroposelective [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Ortho-Substituted Phenyl Diynes with Nitriles: Effect of Ortho Substituents on Regio- and Enantioselectivity // *Org Lett*. – 2016. – T. 18, № 9. – C. 2170-3.
175. Xiang C. B., Bian Y. J., Mao X. R., Huang Z. Z. Coupling reactions of heteroarenes with phosphites under silver catalysis // *J Org Chem*. – 2012. – T. 77, № 17. – C. 7706-7710.
176. Qiu D., Lian C., Mao J., Ding Y., Liu Z., Wei L., Fagnoni M., Protti S. Visible Light-Driven, Photocatalyst-Free Arbuzov-Like Reaction via Arylazo Sulfones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – T. 361, № 22. – C. 5239-5244.
177. Yuan J., To W. P., Zhang Z. Y., Yue C. D., Meng S., Chen J., Liu Y., Yu G. A., Che C. M. Visible-Light-Promoted Transition-Metal-Free Phosphinylation of Heteroaryl Halides in the Presence of Potassium tert-Butoxide // *Org Lett*. – 2018. – T. 20, № 24. – C. 7816-7820.
178. Kim I., Kang G., Lee K., Park B., Kang D., Jung H., He Y. T., Baik M. H., Hong S. Site-Selective Functionalization of Pyridinium Derivatives via Visible-Light-Driven Photocatalysis with Quinolinone // *J Am Chem Soc*. – 2019. – T. 141, № 23. – C. 9239-9248.
179. Wang H., Cui X., Pei Y., Zhang Q., Bai J., Wei D., Wu Y. Direct regioselective phosphonation of heteroaryl N-oxides with H-phosphonates under metal and external oxidant free conditions // *Chem Commun (Camb)*. – 2014. – T. 50, № 92. – C. 14409-14411.
180. Lee S.-J., Kim H.-S., Yang H.-W., Yoo B.-W., Yoon C. M. Synthesis of Diethyl Pyridin-2-ylphosphonates and Quinolin-2-ylphosphonates by Deoxygenative Phosphorylation of the Corresponding N-Oxides // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2014. – T. 35, № 7. – C. 2155-2158.
181. Oka N., Ito K., Tomita F., Ando K. Synthesis of 2-Pyridylphosphinate and Thiophosphinate Derivatives by Nucleophilic Aromatic Substitution of N-Methoxypyridinium Tosylates // *Chemistry Letters*. – 2012. – T. 41, № 12. – C. 1630-1632.

182. Trofimov B. A., Volkov P. A., Khrapova K. O., Telezhkin A. A., Ivanova N. I., Albanov A. I., Gusarova N. K., Chupakhin O. N. Metal-free site selective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides using acylacetylenes as oxidants // *Chem Commun (Camb)*. – 2018. – T. 54, № 27. – C. 3371-3374.
183. Isshiki R., Muto K., Yamaguchi J. Decarbonylative C-P Bond Formation Using Aromatic Esters and Organophosphorus Compounds // *Org Lett*. – 2018. – T. 20, № 4. – C. 1150-1153.
184. Zakirova G. G., Mladentsev D. Y., Borisova N. E. Synthesis of chelating tertiary phosphine oxides via palladium-catalysed C-P bond formation // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 35. – C. 3415-3417.
185. Dziuganowska Z. A., Slepokura K., Volle J. N., Virieux D., Pirat J. L., Kafarski P. Structural Analogues of Selfotel // *J Org Chem*. – 2016. – T. 81, № 12. – C. 4947-4954.
186. Adam M. S. S., Kindermann M. K., Köckerling M., Heinicke J. W. Phosphonylation of 2-Amino- and 2-Amido-3-bromopyridines and 2-Amino-3-chloroquinoxalines with Triethyl Phosphite // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2009. № 27. – C. 4655-4665.
187. Geng Z., Zhang Y., Zheng L., Li J., Zou D., Wu Y., Wu Y. Pd-catalyzed C-P coupling of heteroaryl boronic acid with H-phosphonate diester // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57, № 29. – C. 3063-3066.
188. Zhao Y. L., Wu G. J., Han F. S. Ni-catalyzed construction of C-P bonds from electron-deficient phenols via the in situ aryl C-O activation by PyBroP // *Chem Commun (Camb)*. – 2012. – T. 48, № 47. – C. 5868-5870.
189. Han Z. S., Wu H., Xu Y., Zhang Y., Qu B., Li Z., Caldwell D. R., Fandrick K. R., Zhang L., Roschangar F., Song J. J., Senanayake C. H. General and Stereoselective Method for the Synthesis of Sterically Congested and Structurally Diverse P-Stereogenic Secondary Phosphine Oxides // *Org Lett*. – 2017. – T. 19, № 7. – C. 1796-1799.
190. Li S. G., Yuan M., Topic F., Han Z. S., Senanayake C. H., Tsantrizos Y. S. Asymmetric Library Synthesis of P-Chiral t-Butyl-Substituted Secondary and Tertiary Phosphine Oxides // *J Org Chem*. – 2019. – T. 84, № 11. – C. 7291-7302.
191. Regitz M., Heydt A., Weber B. (Diazomethyl)cyclopropene - Synthese, Isomerisierung und Carbenreaktionen // *Angewandte Chemie*. – 1979. – T. 91, № 7. – C. 566-568.
192. Heydt A., Heydt H., Weber B., Regitz M. Untersuchungen an Diazoverbindungen und Aziden, XLII. (Diazomethyl)cyclopropene durch elektrophile Diazoalkan-substitution // *Chemische Berichte*. – 1982. – T. 115, № 9. – C. 2965-2980.
193. Eisenbarth P., Regitz M. Untersuchungen an Diazoverbindungen und Aziden, XLIII(1). 1,2-Dewarpyridazine – Vorstufen zur Erzeugung von Azacyclobutadienen? // *Chemische Berichte*. – 1984. – T. 117, № 2. – C. 445-454.

194. Heydt H., Eisenbarth P., Feith K., Regitz M. Diaminopyridazine aus diaminocyclopropenylumsalzen und (diazomethyl)-verbindungen // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1986. – T. 23, № 2. – C. 385-391.
195. Collomb D., Deshayes C., Doutheau A. Synthesis of functionalized phenolic derivatives via the benzannulation of dienylketenes formed by a thermal wolff rearrangement of α -diazo- β -keto compounds // Tetrahedron. – 1996. – T. 52, № 19. – C. 6665-6684.
196. Touil S., Zantour H. Action Des Hydrazines Sur Les γ,β' -Dicarbonylphosphonates Et Phosphineoxides: Synthèse De 4-Phosphopyridazines Et Pyridazin-3-Ones // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1998. – T. 134, № 1. – C. 493-502.
197. Banert K., Kohler F., Melzer A., Scharf I., Rheinwald G., Ruffer T., Lang H., Herges R., Hess K., Ghavtadze N., Wurthwein E. U. Experimental and theoretical characterization of the aromatization, epimerization, and fragmentation reactions of bi-2*H*-azirin-2-yls prepared from 1,4-diazidobuta-1,3-dienes // Chemistry. – 2011. – T. 17, № 36. – C. 10071-10080.
198. Mrowca J. J. Phosphine oxide-substituted pyrimidines // 1980. US19790049481.
199. Kosolapoff G. M., Roy C. H. Synthesis of Some Pyrimidylphosphonates // The Journal of Organic Chemistry. – 1961. – T. 26, № 6. – C. 1895-1898.
200. Haas A., Lieb M. Darstellung und eigenschaften trifluormethylmercapto-substituierter pyrimidine // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1986. – T. 23, № 4. – C. 1079-1084.
201. Günther O., Hartke K. Heterocyclische o-Amino-phosphonester // Archiv der Pharmazie. – 1975. – T. 308, № 9. – C. 693-700.
202. Aboujaoude E. E., Collignon N., Savignac P. Dialkyl formyl-1 methylphosphonates α -fonctionnels—II¹ // Tetrahedron. – 1985. – T. 41, № 2. – C. 427-433.
203. Aboujaoude E. E., Collignon N., Savignac P. Synthèse D'hétérocycles α -Phosphoniques. Nouveaux Développements // Phosphorous and Sulfur and the Related Elements. – 1987. – T. 31, № 3-4. – C. 231-243.
204. Neidlein R., Eichinger T. [(1,3-Dioxolan-2-yliden)methyl]phosphonate und -phosphinate als (einfache) Synthone in der Heterocyclensynthese // Helvetica Chimica Acta. – 1992. – T. 75, № 1. – C. 124-136.
205. Penz G., Zbiral E. 3-Oxo-2-tosyloxy-1-alkenylphosphonsauredialkylester als Synthone zum Aufbau von Hetarylphosphonsauredialkylestern // Monatshefte für Chemie Chemical Monthly. – 1985. – T. 116, № 8-9. – C. 1041-1049.
206. Maruyama T., Taira Z., Horikawa M., Sato Y., Honjo M. Synthesis of uracil-5- and adenine-8-phosphonic acids // Tetrahedron Letters. – 1983. – T. 24, № 25. – C. 2571-2574.
207. Zhu L., Yu H., Guo Q., Chen Q., Xu Z., Wang R. C-H bonds phosphorylation of ketene dithioacetals // Org Lett. – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1978-1981.

208. Essid I., Lahbib K., Kaminsky W., Ben Nasr C., Touil S. 5-phosphonato-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: Zinc triflate-catalyzed one-pot multi-component synthesis, X-ray crystal structure and anti-inflammatory activity // *Journal of Molecular Structure*. – 2017. – T. 1142. – C. 130-138.
209. Essid I., Touil S. β -Ketophosphonates as substrates in the Biginelli multicomponent reaction: an efficient and straightforward synthesis of phosphorylated dihydropyrimidinones // *Arkivoc*. – 2013. № 4. – C. 98-106.
210. Timoshenko V. M., Markitanov Y. N., Shermolovich Y. G. Preparation of pyrimidine derivatives through three-component reactions of dialkyl (2-oxo-3,3,3-trifluoropropyl)phosphonates // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2011. – T. 47, № 8. – C. 977-982.
211. Kunda U. M. R., Mudumala V. N. R., Reddy Gangireddy C. S., Nemallapudi B. R., Sandip K. N., Cirandur S. R. Amberlyst-15 catalyzed synthesis of alkyl/aryl/heterocyclic phosphonates // *Chinese Chemical Letters*. – 2011. – T. 22, № 8. – C. 895-898.
212. Mohan Naidu K. R., Dadapeer E., Reddy C. B., Rao A. J., Reddy C. S., Raju C. N. Polyethylene Glycol-Promoted Dialkyl, Aryl/Heteroaryl Phosphonates // *Synthetic Communications*. – 2011. – T. 41, № 23. – C. 3462-3468.
213. Jansa P., Hradil O., Baszczyński O., Dračinský M., Klepetářová B., Holý A., Balzarini J., Janeba Z. An efficient microwave-assisted synthesis and biological properties of polysubstituted pyrimidinyl- and 1,3,5-triazinylphosphonic acids // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68, № 3. – C. 865-871.
214. Varalakshmi M., Srinivasulu D., Kotakadi V. S. Nano-BF₃·SiO₂ Catalyst-Promoted Michaelis-Arbuzov Reaction: Solvent-Free Synthesis and Antimicrobial Evaluation // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2015. – T. 190, № 9. – C. 1518-1524.
215. Golla M., Syed R., Katla V. R., Devineni S. R., Kondapalli N., Chamarthi N. R. LaCl₃·7H₂O: An efficient catalyst for the synthesis of phosphinates (Michaelis–Arbuzov reaction) under neat conditions and their potential antimicrobial activity // *Journal of Chemical Sciences*. – 2014. – T. 126, № 1. – C. 117-125.
216. Ghosh I., Shaikh R. S., König B. Sensitization-Initiated Electron Transfer for Photoredox Catalysis // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2017. – T. 56, № 29. – C. 8544-8549.
217. Erbland G., Ruch J., Goddard J.-P. Photochemical functionalization of diazines: metal-free vinylation and phosphonylation // *Tetrahedron*. – 2016. – T. 72, № 48. – C. 7826-7831.
218. Zhang W., Zou J.-P., Sun W.-B., Ji Y.-F., Pan X.-Q., Zhou S.-F., Asekun O. Mn(OAc)₃-Mediated Selective Free Radical Phosphonylation of Pyridinones and Pyrimidinones // *Synthesis*. – 2013. – T. 45, № 11. – C. 1529-1533.
219. Deal E. L., Petit C., Montchamp J. L. Palladium-catalyzed cross-coupling of H-phosphinate esters with chloroarenes // *Org Lett*. – 2011. – T. 13, № 12. – C. 3270-3273.

220. Zhang H. Y., Sun M., Ma Y. N., Tian Q. P., Yang S. D. Nickel-catalyzed C-P cross-coupling of diphenylphosphine oxide with aryl chlorides // *Org Biomol Chem.* – 2012. – T. 10, № 48. – C. 9627-9633.
221. Montel S., Midrier C., Volle J.-N., Braun R., Haaf K., Willms L., Pirat J.-L., Virieux D. Functionalized Phosphanyl-Phosphonic Acids as Unusual Complexing Units as Analogues of Fosmidomycin // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2012. – T. 2012, № 17. – C. 3237-3248.
222. Zakirova G., Mladentsev D., Borisova N. Palladium-Catalyzed C–P Cross-Coupling between (Het)aryl Halides and Secondary Phosphine Oxides // *Synthesis.* – 2019. – T. 51, № 11. – C. 2379-2386.
223. Bai Y., Liu N., Wang S., Wang S., Ning S., Shi L., Cui L., Zhang Z., Xiang J. Nickel-Catalyzed Electrochemical Phosphorylation of Aryl Bromides // *Org Lett.* – 2019. – T. 21, № 17. – C. 6835–6838.
224. Palacios F., Ochoa de Retana A. M., Gil J. I., Lopez de Munain R. Synthesis of pyrazine-phosphonates and -phosphine oxides from 2*H*-azirines or oximes // *Org Lett.* – 2002. – T. 4, № 14. – C. 2405-2408.
225. Palacios F., de Retana A. M. a. O., de Marigorta E. M. n., Rodriguez M., Pagalday J. Aza-Wittig reaction of N-phosphorylalkyl phosphazenes with carbonyl compounds and phenylisocyanate. Synthesis of 4-amino-3-phosphoryl-2-azadienes and pyrazine-phosphonates // *Tetrahedron.* – 2003. – T. 59, № 15. – C. 2617-2623.
226. Aparicio D., Attanasi O. A., Filippone P., Ignacio R., Lillini S., Mantellini F., Palacios F., de Los Santos J. M. Straightforward access to pyrazines, piperazinones, and quinoxalines by reactions of 1,2-diaza-1,3-butadienes with 1,2-diamines under solution, solvent-free, or solid-phase conditions // *J Org Chem.* – 2006. – T. 71, № 16. – C. 5897-5905.
227. Seggio A., Chevallier F., Vaultier M., Mongin F. Lithium-mediated zincation of pyrazine, pyridazine, pyrimidine, and quinoxaline // *J Org Chem.* – 2007. – T. 72, № 17. – C. 6602-6605.
228. Berger O., Montchamp J. L. Manganese-Catalyzed and Mediated Synthesis of Arylphosphinates and Related Compounds // *J Org Chem.* – 2019. – T. 84, № 14. – C. 9239-9256.
229. Nikishkin N. I., Huskens J., Ansari S. A., Mohapatra P. K., Verboom W. Pyrazine-functionalized calix[4]arenes: synthesis by palladium-catalyzed cross-coupling with phosphorus pronucleophiles and metal ion extraction properties // *New J. Chem.* – 2013. – T. 37, № 2. – C. 391-402.
230. Nikishkin N. I., Huskens J., Assenmacher J., Wilden A., Modolo G., Verboom W. Palladium-catalyzed cross-coupling of various phosphorus pronucleophiles with chloropyrazines: synthesis of novel Am(III)-selective extractants // *Org Biomol Chem.* – 2012. – T. 10, № 28. – C. 5443-51.

231. Zhao Y. L., Wu G. J., Li Y., Gao L. X., Han F. S. [NiCl₂(dppp)]-catalyzed cross-coupling of aryl halides with dialkyl phosphite, diphenylphosphine oxide, and diphenylphosphine // *Chemistry*. – 2012. – T. 18, № 31. – C. 9622-9627.
232. Abdou W. M., Barghash R. F., Bekheit M. S. Carbodiimides – key mediators in the synthesis of novel cytotoxic and analgesic/antiinflammatory motifs based on α -amino-, enamino-phosphonates, and azaphosphones // *RSC Adv*. – 2013. – T. 3, № 5. – C. 1528-1540.
233. Abdou W. M., Barghash R. F., Bekheit M. S. Carbodiimides in the synthesis of enamino- and α -aminophosphonates as peptidomimetics of analgesic/antiinflammatory and anticancer agents // *Arch Pharm (Weinheim)*. – 2012. – T. 345, № 11. – C. 884-95.
234. Abas S., Erdozain A. M., Keller B., Rodriguez-Arevalo S., Callado L. F., Garcia-Sevilla J. A., Escolano C. Neuroprotective Effects of a Structurally New Family of High Affinity Imidazoline I2 Receptor Ligands // *ACS Chem Neurosci*. – 2017. – T. 8, № 4. – C. 737-742.
235. Grzywa R., Oleksyszyn J., Salvesen G. S., Drag M. Identification of very potent inhibitor of human aminopeptidase N (CD13) // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2010. – T. 20, № 8. – C. 2497-2499.
236. Kocalka P., Rejman D., Vanek V., Rinnova M., Tomeckova I., Kralikova S., Petrova M., Pav O., Pohl R., Budesinsky M., Liboska R., Tocik Z., Panova N., Votruba I., Rosenberg I. Structural diversity of nucleoside phosphonic acids as a key factor in the discovery of potent inhibitors of rat T-cell lymphoma thymidine phosphorylase // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2010. – T. 20, № 3. – C. 862-865.
237. Erion M. D., van Poelje P. D., Dang Q., Kasibhatla S. R., Potter S. C., Reddy M. R., Reddy K. R., Jiang T., Lipscomb W. N. MB06322 (CS-917): A potent and selective inhibitor of fructose 1,6-bisphosphatase for controlling gluconeogenesis in type 2 diabetes // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2005. – T. 102, № 22. – C. 7970-7975.
238. Yoshida T., Okuno A., Izumi M., Takahashi K., Hagsawa Y., Ohsumi J., Fujiwara T. CS-917, a fructose 1,6-bisphosphatase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia after meal loading in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats // *Eur J Pharmacol*. – 2008. – T. 601, № 1-3. – C. 192-197.
239. HIV/AIDS: New Insights for the Healthcare Professional: 2011 Edition. – Atlanta, Georgia, USA: ScholarlyEditions, 2011.
240. Zhou X. J., Garner R. C., Nicholson S., Kissling C. J., Mayers D. Microdose pharmacokinetics of IDX899 and IDX989, candidate HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, following oral and intravenous administration in healthy male subjects // *J Clin Pharmacol*. – 2009. – T. 49, № 12. – C. 1408-16.
241. Dousson C., Alexandre F. R., Amador A., Bonaric S., Bot S., Caillet C., Convard T., da Costa D., Lioure M. P., Roland A., Rosinovsky E., Maldonado S., Parsy C., Trochet C., Storer R., Stewart A., Wang J., Mayes B. A., Musiu C., Poddesu B., Vargiu L., Liuzzi M., Moussa A., Jakubik J., Hubbard

- L., Seifer M., Standring D. Discovery of the Aryl-phospho-indole IDX899, a Highly Potent Anti-HIV Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor // *J Med Chem.* – 2016. – T. 59, № 5. – C. 1891-1898.
242. Song H., Mao H., Shi D. Synthesis and Herbicidal Activity of α -Hydroxy Phosphonate Derivatives Containing Pyrimidine Moiety // *Chinese Journal of Chemistry.* – 2010. – T. 28, № 10. – C. 2020-2024.
243. Che J. Y., Xu X. Y., Tang Z. L., Gu Y. C., Shi D. Q. Synthesis and herbicidal activity evaluation of novel alpha-amino phosphonate derivatives containing a uracil moiety // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2016. – T. 26, № 4. – C. 1310-1313.
244. Cox J. M., Hawkes T. R., Bellini P., Ellis R. M., Barrett R., Swanborough J. J., Russell S. E., Walker P. A., Barnes N. J., Knee A. J., Lewis T., Davies P. R. The Design and Synthesis of Inhibitors of Imidazoleglycerol Phosphate Dehydratase as Potential Herbicides // *Pesticide Science.* – 1997. – T. 50, № 4. – C. 297-311.
245. Boduszek B. Synthesis and Biological Activity of Heterocyclic Aminophosphonates // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1999. – T. 144, № 1. – C. 433-436.
246. Sonnier R., Negrell-Guirao C., Vahabi H., Otazaghine B., David G., Lopez-Cuesta J. M. Relationships between the molecular structure and the flammability of polymers: Study of phosphonate functions using microscale combustion calorimeter // *Polymer.* – 2012. – T. 53, № 6. – C. 1258-1266.
247. Kaiser M. M., Baszczynski O., Hockova D., Postova-Slavetinska L., Dracinsky M., Keough D. T., Guddat L. W., Janeba Z. Acyclic Nucleoside Phosphonates Containing 9-Deazahypoxanthine and a Five-Membered Heterocycle as Selective Inhibitors of Plasmodial 6-Oxopurine Phosphoribosyltransferases // *ChemMedChem.* – 2017. – T. 12, № 14. – C. 1133-1141.
248. Teran D. Acyclic nucleoside phosphonates as possible chemotherapeutics against *Trypanosoma brucei* // *Drug Discov Today.* – 2020. – T. 25, № 6. – C. 1043-1053.
249. Wilkins L. C., Melen R. L., Platts J. A., Newman P. D. Amidine functionalized phosphines: tuneable ligands for transition metals // *Dalton Trans.* – 2017. – T. 46, № 41. – C. 14234-14243.
250. Majhi P. K., Sauerbrey S., Leiendecker A., Schnakenburg G., Arduengo A. J., 3rd, Streubel R. Synthesis and first complexes of C(4/5) P-bifunctional imidazole-2-thiones // *Dalton Trans.* – 2013. – T. 42, № 36. – C. 13126-13136.
251. Majhi P. K., Schnakenburg G., Streubel R. From bis(imidazole-2-thion-4-yl)phosphane to a flexible P-bridged bis(NHC) ligand and its silver complex // *Dalton Trans.* – 2014. – T. 43, № 44. – C. 16673-16679.
252. Komendantova A. S., Fakhrutdinov A. N., Menchikov L. G., Sukhorukov A. Y., Zavarzin I. V., Volkova Y. A. Cyclization of β -Chlorovinyl Thiohydrazones into Pyridazines: A Mechanistic Study // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2019. – T. 2019, № 2-3. – C. 527-536.

253. Komendantova A. S., Ivanova K. A., Lyssenko K. V., Volkova Y. A., Zavarzin I. V. Facile Synthesis of Carboxamide-Substituted 1,3,4-Thiadiazines and 5,6-Dihydro-4H-1,3,4-Thiadiazin-5-Ols // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – T. 55, № 7. – C. 665-671.
254. Komendantova A. S., Scherbakov A. M., Komkov A. V., Chertkova V. V., Gudovanniy A. O., Chernoburova E. I., Sorokin D. V., Dzichenka Y. U., Shirinian V. Z., Volkova Y. A., Zavarzin I. V. Novel steroidal 1,3,4-thiadiazines: Synthesis and biological evaluation in androgen receptor-positive prostate cancer 22Rv1 cells // *Bioorg Chem*. – 2019. – T. 91. – C. 103142.
255. Komkov A. V., Komendantova A. S., Menchikov L. G., Chernoburova E. I., Volkova Y. A., Zavarzin I. V. A Straightforward Approach toward Multifunctionalized Pyridazines via Imination/Electrocyclization // *Org Lett*. – 2015. – T. 17, № 15. – C. 3734-3737.
256. Krayushkin M. M., Yarovenko V. N., Zavarzin I. V. Synthesis of heterocyclic compounds based on oxamic acid monothiooxamides and thiohydrazides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – T. 68, № 6. – C. 1143-1163.
257. Volkova Y. A., Antonov Y. S., Komkov A. V., Scherbakov A. M., Shashkov A. S., Menchikov L. G., Chernoburova E. I., Zavarzin I. V. Access to steroidal pyridazines via modified thiohydrazides // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6, № 49. – C. 42863-42868.
258. Volkova Y. A., Chernoburova E. I., Petrova A. S., Shtil A. A., Zavarzin I. V. Reactions of hydrazones derived from oxamic acid thiohydrazides // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2016. – T. 192, № 2. – C. 237-240.
259. Yarovenko V., Shirokov A., Zavarzin I., Krupinova O., Ignatenko A., Krayushkin M. New Cyclizing Reagent for the Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles // *Synthesis*. – 2003. – T. 2004, № 01. – C. 17-19.
260. Yarovenko V. N., Es'kov A. A., Zavarzin I. V., Chernoburova E. I., Martynkin A. Y., Krayushkin M. M. Synthesis of Carbamoyl-Containing N,S-Heterocyclic Compounds // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2003. – T. 178, № 6. – C. 1283-1288.
261. Yarovenko V. N., Shirokov A. V., Krupinova O. N., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M. Synthesis of Oxamic Acids Thiohydrazides and Carbamoyl-1,3,4-thiadiazoles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 39, № 8. – C. 1133-1139.
262. Zavarzin I. V., Antonov Y. S., Chernoburova E. I., Shchetinina M. A., Kolotyorkina N. G., Shashkov A. S. Reactions of 17-chloro-16-formylandrosta-5,16-diene with thiohydrazides of oxamic acids // *Russian Chemical Bulletin*. – 2014. – T. 62, № 12. – C. 2626-2627.
263. Aksinenko A. Y., Pushin A. N., Sokolov V. B. Synthesis of thiiranylmethylamides from N(S)-allylthiooxamides // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2019. – T. 194, № 8. – C. 775-779.

264. Würfel H., Weiss D., Beckert R., Güther A. A new application of the “mild thiolation” concept for an efficient three-step synthesis of 2-cyanobenzothiazoles: a new approach to Firefly-luciferin precursors // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2012. – T. 33, № 1. – С. 9-16.
265. Guo W. S., Gong H., Zhang Y. A., Wen L. R., Li M. Fast Construction of 1,3-Benzothiazepines by Direct Intramolecular Dehydrogenative C-S Bond Formation of Thioamides under Metal-Free Conditions // *Org Lett*. – 2018. – T. 20, № 20. – С. 6394-6397.
266. Guo W. S., Dou Q., Hou J., Wen L. R., Li M. Synthesis of 6-Phosphorylated Phenanthridines by Mn(II)-Promoted Tandem Reactions of 2-Biaryl Isothiocyanates with Phosphine Oxides // *J Org Chem*. – 2017. – T. 82, № 13. – С. 7015-7022.
267. Wen L. R., Zhou C. C., Zhu M. Z., Xie S. G., Guo W. S., Li M. Intramolecular dehydrogenative C-S bond coupling of thioamides to form 1,3-benzothiazines under metal-free conditions // *Org Biomol Chem*. – 2019. – T. 17, № 13. – С. 3356-3360.
268. Folguez-Amador A. A., Qian X. Y., Xu H. C., Wirth T. Catalyst- and Supporting-Electrolyte-Free Electrosynthesis of Benzothiazoles and Thiazolopyridines in Continuous Flow // *Chemistry*. – 2018. – T. 24, № 2. – С. 487-491.
269. Rao D. S., Madhava G., Rasheed S., Thahir Basha S., Lakshmi Devamma M. N., Naga Raju C. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ - SiO_2 Catalyzed Ultrasonicated Solvent-Free Synthesis of Carbamoyl/Carbamothioyl Phosphonates and Antimicrobial Activity Evaluation // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2014. – T. 190, № 4. – С. 574-584.
270. Kaboudin B., Zahedi H. A novel and convenient method for synthesis of carbamoyl and thiocarbamoyl phosphonates // *Heteroatom Chemistry*. – 2009. – T. 20, № 4. – С. 250-253.
271. Renard P.-Y., Schwebel H., Vayron P., Josien L., Valleix A., Mioskowski C. Easy Access to Phosphonothioates // *Chemistry - A European Journal*. – 2002. – T. 8, № 13.
272. Коваленко Л. В., Бувашкина Н. И., Соснов А. В. Синтез эфиров фосфониомуравьиной кислоты // *Журнал общей химии*. – 1994. – Т. 64, № 10. – С. 1634-1638.
273. Коваленко Л. В., Бувашкина Н. И. Синтез амидов диалкоксифосфорилтиомуравьиных кислот // *Журнал общей химии* – 1994. – Т. 64, № 10. – С. 1639-1642.
274. Bulpin A., Le Roy-Gourvennec S., Masson S. The Amination of Phosphonodithioformates; a Preparation of New Functionalised Phosphonates // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1994. – T. 89, № 1-4. – С. 119-132.
275. Пудовик А. Н., Хайруллин В. К., Васянина М. А. Синтез диалкиламидов хлортиомуравьиной кислоты и их реакции с эфирами кислот трехвалентного фосфора // *Журнал общей химии СССР*. – 1988. – Т. 58, № 7. – С. 1489-1493.
276. Bruns A., Hiller W., Kunze U. NMR-Spektren und Kristallstruktur von Diphenyl(thio)phosphoryl-N,N-dimethylthioformamid // *Z. Naturforsch.* – 1984. № 39. – С. 14-18.

277. Priebbenow D. L., Bolm C. Recent advances in the Willgerodt–Kindler reaction // *Chemical Society Reviews*. – 2013. – T. 42, № 19.
278. He L., Zhao H., Theato P. No Heat, No Light-The Future of Sulfur Polymers Prepared at Room Temperature Is Bright // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – T. 57, № 40. – C. 13012-13014.
279. Nguyen T. B., Tran M. Q., Ermolenko L., Al-Mourabit A. Three-Component Reaction between Alkynes, Elemental Sulfur, and Aliphatic Amines: A General, Straightforward, and Atom Economical Approach to Thioamides // *Organic Letters*. – 2013. – T. 16, № 1. – C. 310-313.
280. Guntreddi T., Vanjari R., Singh K. N. Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of o-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 4. – C. 976-978.
281. Yarovenko V. N., Polushina A. V., Levchenko K. S., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M., Kotovskaya S. K., Charushin V. N. Synthesis and reactivity of monothiooxamides of the aminonitroarene series // *Russian Chemical Bulletin*. – 2010. – T. 58, № 6. – C. 1276-1280.
282. Zavarzin I. V., Yarovenko V. N., Chernoburova E. I., Krayushkin M. M. Synthesis of monothiooxamides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – T. 53, № 2. – C. 415-419.
283. Nguyen T. B. Recent Advances in Organic Reactions Involving Elemental Sulfur // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2017. – T. 359, № 7. – C. 1066-1130.
284. Nguyen T. B., Ermolenko L., Al-Mourabit A. Efficient and selective multicomponent oxidative coupling of two different aliphatic primary amines into thioamides by elemental sulfur // *Org Lett*. – 2012. – T. 14, № 16. – C. 4274-4277.
285. Breuer E., Salomon C. J., Katz Y., Chen W., Lu S., Roschenthaler G. V., Hadar R., Reich R. Carbamoylphosphonates, a new class of in vivo active matrix metalloproteinase inhibitors. 1. Alkyl- and cycloalkylcarbamoylphosphonic acids // *J Med Chem*. – 2004. – T. 47, № 11. – C. 2826-2832.
286. Reich R., Hoffman A., Veerendhar A., Maresca A., Innocenti A., Supuran C. T., Breuer E. Carbamoylphosphonates control tumor cell proliferation and dissemination by simultaneously inhibiting carbonic anhydrase IX and matrix metalloproteinase-2. Toward nontoxic chemotherapy targeting tumor microenvironment // *J Med Chem*. – 2012. – T. 55, № 17. – C. 7875-7882.
287. Veerendhar A., Cohen S., Frant J., Supuran C. T., Reich R., Breuer E. Synthesis of Enantiomeric Aminoalkylcarbamoylphosphonates and Their Evaluation as Dual-Action Anticancer MMP and Carbonic Anhydrase Inhibitors // *Heteroatom Chemistry*. – 2015. – T. 26, № 4. – C. 257-269.
288. Mathur J. N., Murali M. S., Nash K. L. Actinide Partitioning—a Review // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. – 2007. – T. 19, № 3. – C. 357-390.

289. Gorski B., Kuča L., Petržilová H. Extraction of nitric acid, technetium and palladium by bidentate carbamoylphosphonates // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Articles*. – 1985. – T. 91, № 2. – C. 305-313.
290. Perricos D. Di-n-butyl carbamoylphosphonate as an extradant of inorganic ions from hydrochloric acid solutions // *Talanta*. – 1970. – T. 17, № 6. – C. 551-553.
291. Lukin A., Kalinchenkova N., Vedekhina T., Zhurilo N., Krasavin M. Diversity-oriented synthesis of N,N -dimethylamino-substituted azoles employing TBTU // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – T. 59, № 28. – C. 2732-2735.
292. Royer J., Myannik K. A., Yarovenko V. N., Rodionova G. M., Baryshnikova T. K., Krayushkin M. M. A convenient modified synthesis of 5-pyridinyl-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamides // *Arkivoc*. – 2017. – T. 2017, № 3. – C. 316-325.
293. Krasavin M., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S. Novel agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40) based on 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanoic acid scaffold // *J Enzyme Inhib Med Chem*. – 2016. – T. 31, № 6. – C. 1404-1410.
294. Krasavin M., Lukin A., Bakholdina A., Zhurilo N., Onopchenko O., Borysko P., Zozulya S., Moore D., Tikhonova I. G. Continued SAR exploration of 1,2,4-thiadiazole-containing scaffolds in the design of free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists // *Eur J Med Chem*. – 2017. – T. 140. – C. 229-238.
295. Krasavin M., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S., Moore D., Tikhonova I. G. Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold // *Bioorg Med Chem*. – 2016. – T. 24, № 13. – C. 2954-2963.
296. Thiel W., Mayer R. Thiohydrazide und 1,3,4-Thiadiazole durch Hydrazinolyse von Dithioestern // *Journal fur Praktische Chemie*. – 1989. – T. 331, № 4. – C. 649-658.
297. Lobana T. S. Activation of C–H bonds of thiosemicarbazones by transition metals: synthesis, structures and importance of cyclometallated compounds // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 47. – C. 37231-37274.
298. Hassan A. A., Shawky A. M., Shehatta H. S. Chemistry and heterocyclization of thiosemicarbazones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – T. 49, № 1. – C. 21-37.
299. Lobana T. S., Sharma R., Bawa G., Khanna S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2009. – T. 253, № 7-8. – C. 977-1055.
300. Evans D. M., Hill L., Taylor D. R., Myers M. Thiadiazoles and dihydrothiadiazoles. Part 5. Synthesis of 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles by reaction of aldehydes or ketones with thioaroylhydrazines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1986. – C. 1499-1505.

301. Zelenin K. N., Khrustalev V. A., Alekseev V. V., Sharbatyan P. A., Lebedev A. T. 2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-ines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1982. – T. 18, № 7. – C. 683-689.
302. Yarovenko V. N., Shirokov A. V., Zavarzin I. V., Krupinova O. N., Ignatenko A. V., Krayushkin M. M. Synthesis of 4,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide and 2-Carbamoyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole 1-Oxide Derivatives Based on Hydrazones of Oxamic Acid Thiohydrazides // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – T. 39, № 12. – C. 1633-1639.
303. Milevsky B. G., Solov'eva N. P., Chibisova T. A., Yarovenko V. N., Zayakin E. S., Chernyshev V. V., Krayushkin M. M., Traven V. F. Hydrazones derived from thiooxamohydrazides and 3-formyl-4-hydroxycoumarin: synthesis, structures, and fragmentation // Russian Chemical Bulletin. – 2013. – T. 61, № 12. – C. 2311-2321.
304. Thiel W., Mayer R. 1,3,4-Thiadiazole durch Umsetzung von Dithioestern mit Kohlensäurehydraziden // Journal für Praktische Chemie. – 1990. – T. 332, № 1. – C. 55-64.
305. Thiel W., Jauer E.-A., Mayer R. Verfahren Zur Herstellung Von 1,3,4-Thiadiazol-(3H)-2-on-5-carbonsaeureamiden // 1991. DD292252 (A5).
306. Connor D. T., Kostlan C. R., Mullica M. D., Wilson M. W., Flynn D. L., Shrum G. P., Unangst P. C. 3,5-Di-tertiary-butyl-4-hydroxyphenyl-1,3,4-thiadiazoles, and oxadiazoles and 3,5-di-tertiary-butyl-4-hydroxyphenyl-1,2,4-thiadiazoles, oxadiazoles and triazoles as antiinflammatory agents. // 1990. EP0371438 (A2).
307. Wright W. B. N,N'-carbonyldiimidazole as a reagent for the preparation of five-membered heterocycles // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1965. – T. 2, № 1. – C. 41-43.
308. Flouzat C., Blanchet M., Guillaumet G. Synthesis and N-substitution of an uncommon heterocyclic system: Oxazolo[5,4-b]pyridin-2(1H)-one // Tetrahedron Letters. – 1992. – T. 33, № 32. – C. 4571-4574.
309. Nachman R. J. Convenient preparation of 2-benzoxazolinones with 1,1-carbonyldiimidazole // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1982. – T. 19, № 6. – C. 1545-1547.
310. Kristinsson H., Winkler T. Synthese von heterocyclen. V. 1, 3, 4-thiadiazol-2 (3H)-one // Helvetica Chimica Acta. – 1982. – T. 65, № 8. – C. 2606-2621.
311. Do Young Ra N. S. C., Jae Joo Cho. Acylation of 5-Amino-3H-1,3,4-Thiadiazoline-2-one // J Heterocyclic Chem. – 1998. – T. 35. – C. 525-530.
312. Farooq S., Steinemann A., Schlaepfer T. The phototransformation of a bis-2,3-diazabutadienyldisulfide to an aphicidally active 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole // Pesticide Science. – 1990. – T. 30, № 2. – C. 199-209.
313. Liu W., Wang S., Yao H., Li Z., Huang Y., Kong C. Regioselective palladium-catalyzed phosphonation of imidazo[2,1-b]thiazoles with dialkyl phosphites // Tetrahedron Letters. – 2015. – T. 56, № 44. – C. 6100-6103.

314. Li Y., Qiu G., Ding Q., Wu J. Synthesis of phenanthridin-6-ylidiphenylphosphine oxides by oxidative cyclization of 2-isocyanobiphenyls with diarylphosphine oxides // *Tetrahedron*. – 2014. – T. 70, № 31. – C. 4652-4656.
315. Noel-Duchesneau L., Lagadic E., Morlet-Savary F., Lohier J. F., Chataigner I., Breugst M., Lalevee J., Gaumont A. C., Lakhdar S. Metal-Free Synthesis of 6-Phosphorylated Phenanthridines: Synthetic and Mechanistic Insights // *Org Lett*. – 2016. – T. 18, № 22. – C. 5900-5903.
316. Zhang B., Daniliuc C. G., Studer A. 6-Phosphorylated phenanthridines from 2-isocyanobiphenyls via radical C-P and C-C bond formation // *Org Lett*. – 2014. – T. 16, № 1. – C. 250-253.
317. Tsvetkov E. N., Malevannaya R. A., Kabachnik M. I. Synthesis of some chloromethyl phosphorus compounds. // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1969. – T. 39. – C. 1490-1493.
318. Collins D. J., Drygala P. F., Swan J. M. Organophosphorus compounds. XX. Approaches to the synthesis of 2, 3-Dihydro-1H-1, 2-benzazaphospholes involving CC and CP ring closure // *Australian journal of chemistry*. – 1984. – T. 37, № 5. – C. 1009-1021.
319. Sowa S., Stankevič M., Flis A., Pietrusiewicz K. M. Reduction of Tertiary Phosphine Oxides by BH_3 Assisted by Neighboring Activating Groups // *Synthesis*. – 2018. – T. 50, № 10. – C. 2106-2118.
320. Khokhlov P. S., Murabuldaev A. M., Osipov V. N., Ignatenko A. V., Zavarzin I. V. Functionalization of chloromethylphosphoryl compounds with sulfur in the presence of amines // *Russian chemical bulletin*. – 2003. – T. 52, № 10. – C. 2298-2298.