

# СИНТЕЗ БИС- $\alpha$ -ГИДРОКСИФОСФИНОКСИДОВ НА ПЛАТФОРМЕ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА

© 2023 г. Е. А. Александрова<sup>1\*</sup>, Н. А. Пономарева<sup>1</sup>, А. С. Рудаков<sup>1</sup>, О. Ю. Деркачева<sup>1</sup>,  
Е. Б. Серебряков<sup>2</sup>, Ю. Г. Тришин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,  
ул. Большая Морская 18, Санкт-Петербург, 191186 Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия  
\*e-mail: alexandrovae1991@mail.ru

Поступило в редакцию 2 ноября 2022 г.

После доработки 2 ноября 2022 г.

Принято к печати 2 декабря 2022 г.

Присоединением вторичных фосфиноксидов к дикарбонильным соединениям, полученным связыванием двух молекул салицилового альдегида спейсерами типа простых эфирных группировок, синтезированы ранее неизвестные бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества, комплексообразователи и исходные строительные блоки в синтезе макроциклических соединений, имеющих в своем составе пendantsкие фосфорсодержащие заместители.

**Ключевые слова:** салициловый альдегид, дикарбонильные соединения, вторичные фосфиноксиды, бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды

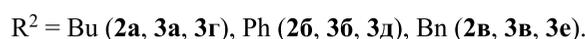
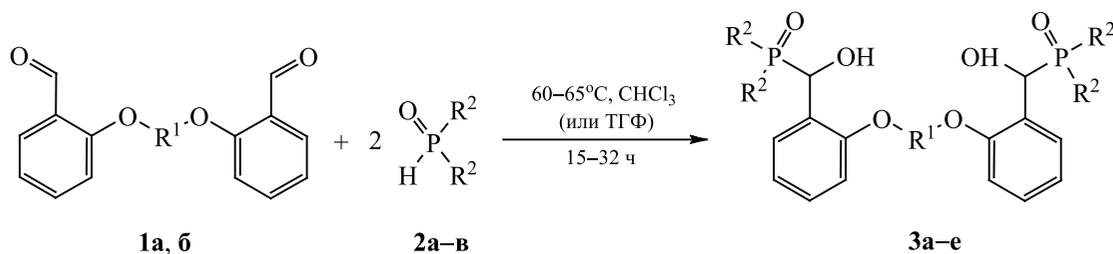
**DOI:** 10.31857/S00444460X23010109, **EDN:** OZMWAR

$\alpha$ -Гидроксифосфорильные соединения, содержащие в своем составе группировку P(O)CH(OH), известны более ста лет [1], однако активно исследуются с 1950 г., когда В.С. Абрамов открыл замечательную реакцию получения  $\alpha$ -гидроксиалкилфосфонатов путем присоединения диалкилфосфитов к альдегидам и кетонам в присутствии оснований как катализаторов [2].  $\alpha$ -Гидроксифосфорильные соединения привлекают значительный интерес исследователей в области фосфорорганической химии, благодаря уникальности химического строения и обширному спектру практического применения, основанному на разнообразной биологической активности и высокой комплексообразующей способности. Они используются в качестве ингибиторов таких ферментов, как ренин [3], синтаза EPSP [4] и протеаза ВИЧ [5], как лекарственные препараты, обладающие антибактериальными, противоопухолевыми, противовирусными свойствами [6], гербициды и инсектициды [7]. Благодаря высокой и часто из-

бирательной экстракционной способности с помощью  $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений можно извлекать лантаноиды, актиноиды и другие трансурановые металлы (уран, торий, цирконий) [8]. Производные  $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений, получаемые путем различных химических модификаций: окислением, этерификацией, алкилированием, нуклеофильным замещением и т. д. [9], способны обладать более высокой биологической активностью по сравнению с исходными  $\alpha$ -гидроксифосфорильными соединениями. Так, например, производные, полученные на основе антибиотика фосмидомицина, являются более эффективными противомаларийными средствами [10].  $\alpha$ -Тиокарбамоилоксифосфонаты, полученные взаимодействием гидроксифосфонатов с изотиоцианатами, обнаружили высокую активность как регуляторов роста растений [11].

Бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильные соединения, имеющие в своем составе две группировки P(O)-CH(OH), в отличие от хорошо известных мо-

Схема 1.



но- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений, в настоящее время изучены фрагментарно, их синтез представлен в ограниченном числе публикаций [12–15]. Так, присоединением диалкилфосфитов к двум карбонильным группам ароматических и гетероароматических диальдегидов получены соответствующие бис- $\alpha$ -гидроксифосфонаты [12, 13]. Они синтезированы также по оригинальной методике взаимодействием глиоксаля или ароматических диальдегидов с триалкилфосфитами и хлороводородом [14]. В то же время такие соединения представляют особый интерес, так как могут обладать специфическими биологически активными и комплексообразующими свойствами, а также использоваться в качестве диольных мономеров для получения фосфорсодержащих полимеров и макроциклических соединений. Например, 1,4-бис[(диалкоксифосфинил)гидроксиметил]бензол был использован в качестве диола для получения фосфорсодержащих полиуретанов, которые проявили более высокую огнестойкость, чем обычные полиуретаны [15]. В данной работе нами впервые получены бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды присоединением вторичных фосфиноксидов к дикарбонильным соединениям, в которых две молекулы салицилового альдегида связаны между собой спейсерами типа простых эфирных группировок. Учитывая более высокую реакционную способность вторичных фосфиноксидов по сравнению с диалкилфосфитами в реакции Абрамова [16], взаимодействие дифенил-, дибу-

тил- и дибензилфосфиноксидов с 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептаном **1a** и 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодеканом **16** осуществляли в отсутствие катализатора (схема 1). Для увеличения конверсии исходного дикарбонильного соединения использовали небольшой относительно стехиометрии избыток гидрофосфорильного соединения (2.1:1). Реакцию проводили путем кипячения исходных веществ в растворе хлороформа в течение 15–32 ч в атмосфере аргона до практически полного расходования диальдегида. Контроль за протеканием реакции осуществляли методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  по исчезновению сигналов альдегидного протона ( $\delta_{\text{H}}$  10.5 м. д.) и уменьшению интенсивности сигналов атома фосфора исходных гидрофосфорильных соединений **2a–v** [ $\delta_{\text{P}}$  35.5 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  448.0 Гц (**2a**),  $\delta_{\text{P}}$  21.7 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  471.5 Гц (**26**),  $\delta_{\text{P}}$  36.4 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  469.5 Гц (**2b**)], а также по увеличению интенсивности сигналов атома фосфора образующихся  $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3a–e** [ $\delta_{\text{P}}$  51.7–52.5 (**3a, г**), 27.7–31.0 (**36, д**), 42.2–42.4 м. д. (**3b, e**)].

Наличие двух хиральных атомов углерода в молекулах образующихся бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3a–e** обуславливает возможность их существования в виде двух диастереомерных пар (*мезо*- и *рацемической*). Нами установлено, что соединения **3a–e** образуются с выходом 85–93% (по спектральным данным) в виде двух диасте-

реомеров, о чем свидетельствует присутствие в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционных смесей двух сигналов с практически одинаковой интенсивностью в диапазоне  $\delta_{\text{P}}$  51.7–52.5, 27.7–31.0 или 42.2–42.4 м. д. для соединений **3а**, **г**, **3б**, **д** или **3в**, **е** соответственно. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  также наблюдается удвоение сигналов хирального атома углерода, связанного с ним атома водорода и некоторых других атомов. Так, например, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  неперекристаллизованного соединения **3г** протоны группы СНР представлены сигналами с одинаковой интенсивностью с  $\delta$  5.48 и 5.57 м. д., а атом фосфора в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  – двумя сигналами с  $\delta_{\text{P}}$  51.3 и 51.9 м. д. В результате перекристаллизации этого соединения из смеси бензол–гексан (80:20) полученный продукт обогащается одним из изомеров, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  двух сигналов различной интенсивности протонов группы СНР с  $\delta$  5.47 и 5.59 м. д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются сигналы углерода этой группы в виде двух дублетов с  $\delta_{\text{C}}$  65.01 ( $J_{\text{PC}}$  40.2 Гц), 66.74 м. д. ( $J_{\text{PC}}$  39.2 Гц). В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  атом фосфора проявляется в виде двух сигналов с  $\delta_{\text{P}}$  51.2 (более интенсивный) и 51.9 м. д. На основании этих данных можно полагать, что соотношение выделенных диастереоизомеров составляет 35:65. В то же время из маточного раствора выделен продукт, который представляет собой смесь диастереомеров с преобладанием другого изомера в соотношении 65:35. Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протона группы СНР при 5.51 и 5.61 м. д., из которых более интенсивным является второй. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  атом фосфора также представлен двумя сигналами при 51.5 и 52.2 м. д. (более интенсивный). Соединение **3е**, как и соединение **3г**, также образуется в виде двух диастереомеров, что подтверждается наличием двух сигналов протона группы СНР примерно одинаковой интенсивности с  $\delta$  5.47 и 5.51 м. д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и двух сигналов атома фосфора с  $\delta_{\text{P}}$  44.8 и 45.2 м. д. в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ . Перекристаллизация этого соединения позволила выделить индивидуальный стереоизомер, в спектрах которого присутствуют соответствующие одиночные сигналы: сигнал протонов группы СНР в области 5.37 м. д., сигнал атома фосфора при 42.2 м. д. и дублет с  $\delta_{\text{C}}$  63.56 м. д. ( $J_{\text{PC}}$  39.6 Гц). При получении соединения **3д** охлаждением реакцион-

ной смеси до 4°C удалось сразу выделить индивидуальный диастереомер (выход 42%), в спектрах ЯМР которого присутствует только по одному сигналу атома фосфора, протона и углеродного атома группы СНР.

В аналитически чистом виде  $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды **3а–е** получены перекристаллизацией с выходами 42–68%. Их состав подтвержден масс-спектрометрически, а строение – данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}_{\text{DEPT}}$  спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР уточнено с помощью двумерных гетерокорреляционных  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  НМРС,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  НМВС,  $^1\text{H}$ – $^{31}\text{P}$  НМВС и гомокорреляционного  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY экспериментов. При этом необходимо отметить особенность спектров ЯМР  $^1\text{H}$   $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3а–е**, записанных в растворах  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Сигналы протонов метиновый группы СНР и гидроксильных групп проявляются в виде системы АВХ. Протоны группы СНР представлены дублетом дублетов с КССВ  $^2J_{\text{PH}}$  5.5–7.5 и  $^3J_{\text{HH}}$  5.6–6.3 Гц, гидроксильный протон резонирует также как дублет дублетов с  $^3J_{\text{PH}}$  9.7–15.5 и  $^3J_{\text{HH}}$  5.6–6.3 Гц. Ранее аналогичную картину для указанных протонов наблюдали в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  более простых по строению бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений в растворах  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  [12, 13].

Таким образом, показано, что взаимодействие вторичных фосфиноксидов с дикарбонильными соединениями, полученными путем сшивки двух молекул салицилового альдегида спейсерами типа простых эфирных группировок, приводит к получению бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов в виде двух диастереомеров. В ряде случаев удалось выделить индивидуальные стереоизомеры.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,2-Бис(2-хлорэтокси)этан (Главхимреактив) и 2,2'-дихлордиэтиловый эфир (Главхимреактив) очищены перегонкой. Альдегид салициловый (ГОСТ 9866-74, ЧДА) – коммерческий реактив (Реахим).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Вектон) обезвожен прокаливанием. ДМФА очищен и высушен стандартным методом [17]. Дибензил- и дибутилфосфиноксиды получены взаимодействием диэтилфосфита с соответствующим реактивом Гриньяра в атмосфере аргона [18]. Дифенилфосфиноксид синтезирован

в атмосфере аргона гидролизом дифенилхлорфосфина 1 н. раствором соляной кислоты [19]. 1,7-Бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептан **1a** получен по усовершенствованной нами методике [20].

ИК спектры сняты на приборе Инфраспек ФСМ 2201 (КВг). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400.17, 100.62 и 161.99 МГц соответственно в  $\text{CDCl}_3$  или  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  уточнено с помощью спектров, снятых в режиме DEPT, а также по данным двумерных гетерокорреляционных  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС,  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  НМВС и гомокорреляционного  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY экспериментов. Масс-спектры получены на приборе Bruker micrOTOF 10223 с ионизацией электрораспылением, растворитель – метиловый спирт или смесь метанол–хлористый метилен. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP10.

**1,10-Бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекан (16)** получали по модифицированной методике [21]. К раствору 5.0 г (40.0 ммоль) салицилового альдегида в 50 мл ДМФА в атмосфере аргона добавляли 2.7 г (20.0 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор 3.8 г (20.0 моль) 1,2-бис(2-хлорэтокси)этана в 28 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивали при 150–155°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры отфильтровывали осадок, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток промывали водой, экстрагировали хлороформом (100 мл), сушили хлористым кальцием. Хлороформ удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 4.0 г (56%), твердое вещество светло-коричневого цвета, т. пл. 46–49°C {т. пл. 44–46°C [22], 36–40°C [23]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.77 с (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9), 4.26 т (4H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9), 6.99–7.84 м (8H, Ar), 10.53 с (2H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 68.19, 69.58 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.02 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 112.86, 120.99, 125.07, 128.27, 135.93, 161.22 (Ar), 189.89 (CHO).

**Общая методика получения бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений 3a–e.** Дикарбо-

нильное соединение **1a**, **б** (1 экв.) и вторичный фосфиноксид **2a–в** (2.1 экв.) растворяли в безводном хлороформе или ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 15–32 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции очищали методом перекристаллизации (кроме соединений **3в**, д).

**1,7-Бис[2-(дибутилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксогептан (3a)** получали из 0.98 г (3.13 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептана **1a** и 1.21 г (7.51 ммоль) дибутилфосфиноксида **2a**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход 1.36 г (68%), масло желтого цвета. Соединение **3a** представляет собой смесь диастереомеров с соотношением 65:35, т. пл. 107–110°C (бензол–гексан, 50:50). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3357 пл, 3072 с (OH), 1092 ср ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1246 ср ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1141 с (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.74–0.86 м (12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25–1.67 м (24H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84–3.87 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.12–4.14 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.33 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  4.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6), 5.40 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  5.7,  $^3J_{\text{HH}}$  6.0), 6.18 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  11.9,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6), 6.47 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  9.7,  $^3J_{\text{HH}}$  6.0), 6.96–7.46 м (8H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.95, 13.98, 14.02, 14.04 ( $\text{CH}_3$ ), 23.53, 23.66, 23.97, 24.16, 24.26 ( $\text{CH}_2$ ), 24.71 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 24.81 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 24.92 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 64.75 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  78.5 Гц), 65.16 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  78.5 Гц), 67.89, 68.22, 69.64, 69.75 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.77, 112.11, 120.93, 128.60, 128.78, 128.89, 155.38, 155.55 (Ar), 127.79, 127.96 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 47.81, 48.42. Масс-спектр,  $m/z$ : 661.3355 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 661.3393), 639.3580 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{P}_2$ : 639.3574).

**1,7-Бис[2-(дифенилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксогептан (3б)** получали из 0.61 г (1.94 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептана **1a** и 0.90 г (4.46 ммоль) дифенилфосфиноксида **2б**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход 0.62 г (63%), мелкокристаллическое вещество белого цвета. Соединение **3б** представляет собой смесь диастереомеров с соотношением 52:48, т. пл. 95–97°C (бензол–гексан, 80:20). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3357 пл, 3182 с (OH), 1118 ср ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1246 ср ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1164 с (P=O).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.48–3.70 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.76–3.90 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.09 д и 6.10 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  6.4 и 6.2), 6.69 с и 6.71 с (2H,  $\text{OH}$ ), 6.82–7.87 м (28H,  $\text{Ar}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 66.20 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  87.3 Гц), 67.52, 69.62 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.57, 121.17, 128.16, 128.56, 130.05, 130.13, 131.53, 131.62, 131.87, 131.95, 132.08, 132.30, 155.58 ( $\text{Ar}$ ), 121.64 д [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  4.4 Гц]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 30.74, 30.99. Масс-спектр,  $m/z$ : 741.2153 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , (вычислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 741.2141), 719.2333 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}_2$ : 719.2322).

**1,7-Бис[2-(дипбензилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксогептан (3в)** получали из 0.41 г (1.29 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептана **1а** и 0.74 г (3.21 ммоль) дипбензилфосфиноксида **2в**, растворенных в 11 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 32 ч в атмосфере аргона. Продукт реакции выпадал в виде белого осадка, который отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.58 г (58%), твердое вещество белого цвета. Соединение **3в** представляет собой индивидуальный диастереомер, т. пл. 153–158 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3280 с ( $\text{OH}$ ), 1246 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1030, 1054 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1133, 1158 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.97–3.26 м (4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 3.37–3.42 (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86–3.92 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.41 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  5.9,  $^3J_{\text{HH}}$  5.9), 6.43 д. д (2H,  $\text{OH}$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  15.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.9), 6.89–7.51 м (28H,  $\text{Ar}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 32.11 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  57.2 Гц), 32.27 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  57.2 Гц), 63.65 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  80.7 Гц), 68.16, 69.48 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 112.37, 121.01, 126.55, 126.69, 128.41, 128.66, 128.79, 128.98, 130.37, 130.47, 155.74 ( $\text{Ar}$ ), 127.22 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ], 132.99 д (*unco*-C,  $\text{Вп}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  28.6 Гц), 133.07 д (*unco*-C,  $\text{Вп}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  27.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  42.50 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 797.2778 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 797.2767), 775.2960 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{P}_2$ : 775.2948).

**1,10-Бис[2-(дибутилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3г)** получали из 0.79 г (2.19 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1б** и 0.71 г (4.39 ммоль) дибутилфосфиноксида **2а**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход

0.72 г (48%), мелкокристаллическое вещество светло-желтого цвета. Соединение **3г** представляет собой смесь диастереомеров с соотношением 65:35, т. пл. 104–106 °С (бензол–гексан, 80:20). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3403 пл, 3107 с ( $\text{OH}$ ), 1046 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1223 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1141 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.82–0.98 м (12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28–1.80 м (24H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69–3.86 м (8H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.15–4.17 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.90 уш. с (2H,  $\text{OH}$ ), 5.47 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  5.3), 5.59 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  7.5), 6.16 уш. с (2H,  $\text{OH}$ ), 6.84–7.58 м (8H,  $\text{CHAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.60, 13.67 ( $\text{CH}_3$ ), 23.30, 23.41, 23.66, 24.29, 24.38 ( $\text{CH}_2$ ), 25.55 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  60.2 Гц), 25.59 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  60.9 Гц), 66.19 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  73.4 Гц), 66.57 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  74.1 Гц), 68.08, 68.20, 69.62, 69.75, 70.82, 71.01 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.69, 112.05, 121.47, 128.23, 128.60, 128.75, 155.12, 155.37 ( $\text{Ar}$ ), 126.72, 127.09 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  51.69, 52.05 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 705.3667 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NaO}_8\text{P}_2$ : 705.3656), 705.3667 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_8\text{P}_2$ : 705.3656).

**1,10-Бис[2-(дифенилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3д)** получали из 0.71 г (1.96 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1б** и 0.80 г (3.93 ммоль) дифенилфосфиноксида **2б**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Реакционную смесь после кипячения выдержали при 4 °С в течение 12 ч. В результате было получено белое кристаллическое вещество, представляющее собой индивидуальный диастереомер. Выход 0.61 г (42%), т. пл. 112–116 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 пл, 3276 с ( $\text{OH}$ ), 1120 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1257 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1173 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.65 с (10H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) 3.93–3.99 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.01 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  9.8,  $^3J_{\text{HH}}$  6.1), 6.31 д. д (2H,  $\text{OH}$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  15.4,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3), 6.79–7.83 м (28H,  $\text{CHAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 65.27 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  87.3 Гц), 67.95, 69.37, 70.56 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 112.05, 120.64, 128.50, 128.67, 129.71, 129.75, 131.40, 131.48, 131.82, 132.01, 132.21, 132.29, 155.61, 155.67 ( $\text{Ar}$ ), 126.93 д [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  2.9 Гц], 132.17 д (*unco*-C,  $\text{PhP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  98.3 Гц), 133.10 д (*unco*-C,  $\text{PhP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  98.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  27.73 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 785.2412 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{P}_2$ :

785.2404), 763.2592 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 763.2584).

**1,10-Бис[2-(дибензилфосфорилгидрокси-метил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3e)** получали из 0.44 г (1.22 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1b** и 0.56 г (2.44 ммоль) дибензилфосфиноксида **2в**, растворенных в 10 мл безводного хлороформа. Соединение **3e** представляет собой индивидуальный диастереомер. Выход 0.58 г (58%), мелкокристаллическое вещество желтоватого цвета, т. пл. 140–145°C (бензол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3240 уш. с (ОН), 1125 ср (C<sub>Алк</sub>-О), 1245 с (C<sub>Аг</sub>-О), 1157 с (P=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.78–3.28 м (8H, CH<sub>2</sub>P), 3.39–3.51 м (8H, CH<sub>2</sub>O), 3.90–3.97 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 5.37 д (2H, CHP, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 5.5), 6.25 уш. с (2H, OH), 6.87–7.52 м (28H, CHAr). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 32.20 д (CH<sub>2</sub>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 56.5 Гц), 32.40 д (CH<sub>2</sub>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 56.5 Гц), 63.50 (CHP, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 81.4 Гц), 63.57 д (CHP, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 80.7 Гц), 68.30, 69.35, 70.40 (CH<sub>2</sub>O), 112.72, 121.08, 126.58, 126.70, 128.47, 128.68, 128.97, 129.10, 130.35, 130.50, 155.86 (Ar), 127.36 [*unco*-C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O(CH)], 133.06 д (*unco*-C, Вп, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 22.7 Гц), 133.14 д (*unco*-C, Вп, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 22.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ <sub>P</sub> 42.16 м. д. Масс-спектр, *m/z*: 841.3053 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 841.3030), 819.3215 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 819.3210).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Деркачева Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2148-0464>

Серебряков Евгений Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-6871>

Тришин Юрий Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-8945>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нифантьев Э.Е., Химия гидрофосфорильных соединений. М.: Наука, 1983. С. 264.
2. Абрамов А.Е. // Докл. АН СССР. 1950. Т. 73. № 4. С. 487.
3. Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. // Tetrahedron Lett. 1990. Vol. 31. N 39. P. 5587. doi 10.1016/S0040-4039(00)97903-6
4. Sikorski J.A., Miller M.J., Braccolino D.S., Cleary D.G., Corey S.D., Font J.L., Gruys K.J., Han C.Y., Lin K.C., Pansegrau P.D., Ream J.E., Schnur D., Shah A., Walker M.C. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 76. P. 115. doi 10.1080/10426509308032372
5. Stowasser B., Budt K.-H., Jian-Qi L., Peyman A., Ruppert D. // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. N 44. P. 6625/ doi 10.1016/S0040-4039(00)61002-X
6. Koszelewski D., Ostaszewski R. // ChemCatChem. 2019. Vol. 11. N 10. P. 2554. doi 10.1002/cctc.201900397
7. Rádai, Z. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2019. Vol. 194. P. 425. doi 10.1080/10426507.2018.1544132
8. Krea M., Khalaf H. // Hydrometallurgy. 2000. Vol. 58. N 3. P. 215. doi 10.1016/S0304-386X(00)00129-8
9. Radai Z., Keglevich G. // Molecules. 2018. Vol. 23. N 6. P. 1493. doi 10.3390/molecules23061493
10. Brücher K., Illarionov B., Held J., Tschan S., Kunfermann A., Pein M.K., Bacher A., Gräwert T., Maes L., Mordmüller B. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 14. P. 6566. doi 10.1021/jm300652f
11. Li J.P., Zhu J.G., Liu R.J., Cui F.L., Liu P., Liu G.S. // S. Afr. J. Chem. 2008. Vol. 61. P. 5.
12. Consiglio G., Failla S., Finocchiaro P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 117. P. 37. doi 10.1080/10426509608038773
13. Mou Z., Wang Y., Man X. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 2. P. 195. doi 10.1080/10426507.2020.1825435
14. Mikroyannidis J.A. // J. Polym. Sci. (A). 1988. Vol. 26. P. 885. doi 10.1002/pola.1988.080260317
15. Mikroyannidis J.A. // Phosphorus and Sulfur. 1984. Vol. 20. N 3. P. 323. doi 10.1080/03086648408077641
16. Пудовик А.Н., Судакова Т.М. // Докл. АН СССР. 1970. Т. 41. № 10. С. 2173.
17. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домике Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фангхэнель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабтхер В., Шветлик К., Шмидт Г., Шольберг К., Цепенфельд Г. Органикум. М.: Мир, 2008. С. 488.
18. Keglevich G., Jablonkai E., Balazs L.B. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 22808. doi 10.1039/C4RA03292F

19. *Kabat M.M., Garofalo L.M., Danieviski A.R., Huchings S.D.* // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. P. 6141. doi 10.1021/jo015788y
20. *Alexandrova E.A., Lotsman K.A., Lyssenko K.A., Trishin Yu.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 9. P. 875. doi 10.1007/s10593-019-02551-0
21. *Naveen, Babu S.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. N 50. P. 5690. doi 10.1016/j.tetlet.2016.11.026
22. *Matos C.R.M.O., Miranda F.S., Carneiro J.W.M., Pinheiro C.B., Ronconi C.M.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. Vol. 15. P. 13013. doi 10.1039/c3cp51957k
23. *Merz A., Karl A., Futterer T., Stacherdinger N., Schneider O., Lex J., Luboch E., Biernat J.F.* // *Lieb. Ann. Chem.* 1994. Vol. 12. P. 1199. doi 10.1002/jlac.199419941211

## Synthesis of Bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine Oxides Based on Salicyl Aldehyde Scaffold

**E. A. Aleksandrova<sup>a,\*</sup>, N. A. Ponomareva<sup>a</sup>, A. S. Rudakov<sup>a</sup>, O. Yu. Derkacheva<sup>a</sup>, E. B. Serebryakov<sup>b</sup>, and Yu. G. Trishin<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia*

<sup>b</sup> *St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

\*e-mail: [aleksandrovae1991@mail.ru](mailto:aleksandrovae1991@mail.ru)

Received November 2, 2022; revised November 2, 2022; accepted December 2, 2022

By addition of secondary phosphine oxides to dicarbonyl compounds obtained by binding two salicylaldehyde molecules with ether-type spacers, previously unknown bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine oxides were synthesized. The obtained compounds are of interest as potential biologically active substances, complexing agents and initial building blocks in the synthesis of macrocyclic compounds bearing pendant phosphorus-containing substituents.

**Keywords:** salicylaldehyde, dicarbonyl compounds, secondary phosphine oxides, bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine oxides