

# Дифторметиленфосфонаты: синтез и превращения

К.С.Чунихин, А.А.Кадыров, П.В.Пастернак, Н.Д.Чкаников

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук  
119991 Москва, ул. Вавилова, 28, факс (499) 135–6166

Проанализированы и обобщены данные по синтезу органических соединений, содержащих дифторметиленфосфонатную группу. Основное внимание уделено введению этой группировки в различные органические молекулы и дальнейшим превращениям образующихся соединений. Отдельные разделы посвящены синтезу гетероциклических соединений и аналогов природных соединений, содержащих дифторметиленфосфонатные фрагменты.

Библиография — 153 ссылки.

## Оглавление

I. Введение	416
II. Синтез реагентов, используемых для введения дифторметиленфосфонатной группы в органические молекулы	417
III. Введение фрагмента $(RO)_2P(O)CF_2$ в молекулы органических соединений с образованием связи C—C	418
IV. Реакции с участием соединений $(RO)_2P(O)CF_2R'$	428
V. Синтез гетероциклических соединений, содержащих дифторметиленфосфонатную группу	432
VI. Синтез аналогов нуклеозидов, аминокислот и сахаров, содержащих дифторметиленфосфонатную группу	435
VII. Синтез дифторметиленфосфонатов с помощью реакций фторирования	438
VIII. Заключение	439

## I. Введение

Фосфаты играют уникальную роль в происходящих в живых организмах биохимических процессах, таких как метаболизм, регуляция и создание генетической информации. Однако изучение механизмов этих процессов *in vitro* затруднено из-за низкой гидролитической стабильности фосфоэфирной связи в присутствии фосфатаз. Это стимулировало проведение интенсивных исследований по поиску и синтезу разнообразных аналогов фосфатов, в которых лабильная

связь P—O заменена на устойчивую к действию фосфатаз связь P—C. Среди них наибольшее распространение получили фосфонаты<sup>†</sup> и, особенно, дифторметиленфосфонаты. Последние постулируются как стабильные биологические модели природных фосфатов. Это связано с тем, что  $CF_2$ -группа является изоэлектронным и изостерным аналогом атома кислорода, при этом атомы фтора рассматриваются как неподеленные электронные пары атома кислорода. В последние полтора десятилетия был получен широкий круг биологически активных соединений, содержащих дифторметиленовую группировку, — производных нуклеозидов, аминокислот, сахаров и гетероциклов. Такие соединения представляют интерес в качестве потенциальных ингибиторов различных ферментов, а также в качестве зондов для выяснения механизмов биологических процессов, в которых участвуют фосфаты. Блэкберн с соавт.<sup>2,3</sup> развил целую стратегию по использованию дифторметиленфосфонатов в дизайне ингибиторов ферментов.

Первая попытка систематизировать методы синтеза  $\alpha,\alpha$ -дифторметиленфосфонатов была предпринята Бартоном и соавт.<sup>4</sup> еще в 1996 г. В одной из глав их обзора, посвященного синтезу фосфонатов, рассматривались методы получения  $\alpha,\alpha$ -дифторметиленфосфонатов, однако список цитируемой в этой главе литературы ограничивался всего 30 источниками. В следующем году появился обзор О'Хагана и Ржепы,<sup>5</sup> в котором были подробно рассмотрены физико-химические и биологические свойства различных фторалифа-

**К.С.Чунихин.** Кандидат химических наук, научный сотрудник ИНЭОС РАН. Телефон: (499)135–9332, e-mail: faftor353@ineos.ac.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических, енаминокарбонильных и фторорганических соединений.

**А.А.Кадыров.** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник того же института. Телефон: (499)135–9324, e-mail: aakad@ineos.ac.ru

Область научных интересов: фтор- и фосфорорганические соединения, природные соединения.

**П.В.Пастернак.** Аспирант того же института.

Область научных интересов: фтор- и фосфорорганические соединения.

**Н.Д.Чкаников.** Доктор химических наук, заместитель директора, заведующий лабораторией того же института.

Телефон: (499)651–2910, e-mail: nchkan@ineos.ac.ru

Область научных интересов: фторорганические и гетероциклические соединения, биологически активные соединения.

Дата поступления 15 мая 2009 г.

<sup>†</sup> Химии и биологической активности фосфонатов посвящен детальный обзор Энджела.<sup>1</sup>

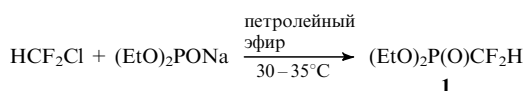
тических соединений, среди которых встречаются и дифторметиленфосфонаты. В 2006 г. вышел обзор Романенко и Кухаря,<sup>6</sup> посвященный синтезу и биологическим свойствам различных фторированных фосфонатов, в том числе и дифторметиленфосфонатов. Синтез и биологические свойства асимметрических фосфонатов рассмотрены в обзоре Колодяжного,<sup>7</sup> в котором также упоминаются отдельные представители класса дифторметиленфосфонатов.

В отличие от перечисленных выше обзоров в настоящем обзоре все внимание сосредоточено исключительно на дифторметиленфосфонатах. В нем кратко рассмотрены методы синтеза производных, использующихся для введения дифторметиленфосфонатной группировки в органические соединения, а основное внимание уделено введению этой группировки в молекулы различных органических соединений и превращениям образующихся дифторметиленфосфонатов. Отдельные разделы посвящены синтезу гетероциклических соединений, содержащих  $(RO)_2P(O)CF_2$ -группу, и  $CF_2$ -аналогов природных соединений. В заключение рассмотрены методы получения дифторметиленфосфонатов фторированием алкил- и ацилфосфонатов по  $\alpha$ -положению.

## II. Синтез реагентов, использующихся для введения дифторметиленфосфонатной группы в органические молекулы

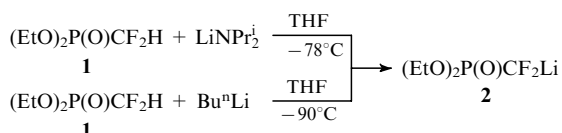
В настоящем разделе мы кратко рассмотрим основные методы синтеза соединений  $(RO)_2P(O)CF_2EX_n$  с лабильной связью C—E (E — элемент, отличный от углерода; X = Hal, Alk, Ar, OAlk;  $n = 0-3$ ), которые используются для введения фрагмента  $(RO)_2P(O)CF_2$  в молекулы органических соединений. В качестве элемента E могут выступать H, I, Br, Li, Mg, Zn, Cd, S, Se, V, Si и некоторые другие.

Наиболее распространенный способ получения производных  $(RO)_2P(O)CF_2EX_n$  — взаимодействие различных галогендифторметанов  $CF_2HalX$  (X = H, F, Cl, Br, I) с солями диалкилфосфитов  $(RO)_2P(OR)Na$  (реакция Михаэлиса–Беккера) или с третичными фосфитами  $(RO)_3P$  (реакция Арбузова). Ниже приведены некоторые примеры таких реакций. Так, один из первых представителей класса дифторметиленфосфонатов — диэтилдифторметилфосфонат (**1**) — был получен в 1959 г. при взаимодействии дифторхлорметана с натриевой солью диэтилфосфита.<sup>8</sup>



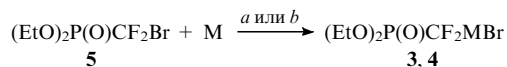
Аналогичным образом были синтезированы изопропиловый и *n*-бутиловый эфиры дифторметилфосфоновой кислоты.<sup>8</sup> Другие примеры синтеза производных  $(RO)_2P(O)CF_2E$  (E = H, Hal) приведены в обзоре<sup>6</sup>.

Для введения фосфорилдифторметильной группы в различные органические соединения наиболее часто используют металлопроизводные, которые получают действием на дифторметилфосфонаты или их галогенпроизводные соответствующими металлами или их солями. Так, диэтоксифосфорилдифторметилитий (**2**), устойчивый при



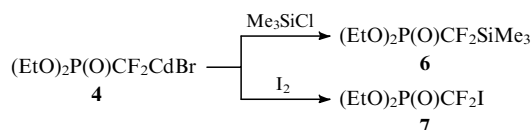
температуре  $-78^\circ C$ , образуется при действии диизопропил-амида лития (LDA) или бутиллития на диэтилдифторметилфосфонат (**1**).<sup>9, 10</sup>

Цинк- (**3**) и кадмийпроизводные (**4**) были получены из бромидов **5** и металлических цинка<sup>11</sup> и кадмия.<sup>12</sup>

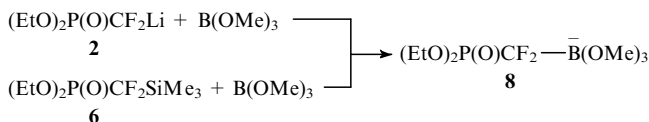


M = Zn (**3**), Cd (**4**); a — M = Zn, DMA,  $60^\circ C$ , 3 ч;  
b — M = Cd, THF,  $65^\circ C$ .

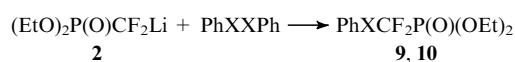
Соединение **4**, в свою очередь, можно превратить в триметилсилильное производное **6** и иодид **7**.<sup>12</sup>



Еще одним удобным реагентом для введения  $(RO)_2P(O)CF_2$ -фрагмента в органические соединения является борат **8**, который образуется при действии триметилбората на литийпроизводное **2** или триметилсилильное производное **6**.<sup>13</sup> Последнюю реакцию проводят в присутствии фторид-иона.



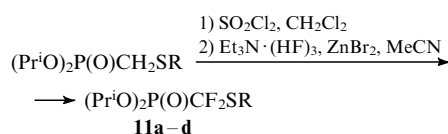
Часто для введения фрагмента  $(EtO)_2P(O)CF_2$  в органические молекулы используют серо- и селенсодержащие производные  $(EtO)_2P(O)CF_2ER$  (E = S, Se). Одним из способов синтеза таких соединений является взаимодействие диалкоксифосфорилдифторметиллития с органическими дисульфидами или диселенидами. Таким путем были получены, в частности, диэтил(фенилсульфанилдифторметил)фосфонат (**9**) и его селенсодержащий аналог **10**.<sup>14</sup>



X = S (**9**), Se (**10**).

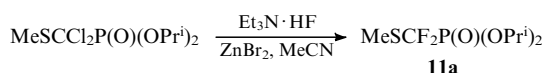
Соединение **10** образуется и при взаимодействии литийпроизводного **2** с PhSeCl.<sup>15</sup>

Фосфонаты  $(RO)_2P(O)CF_2EX_n$  можно получать также фторированием соответствующих производных  $(RO)_2P(O)CH_2EX_n$ . В качестве фторирующих агентов применяют, например,  $Et_3N \cdot HF$ ,  $FCIO_3$ ,  $(RSO_2)_2NF$  (R = Ph,  $CF_3$ ) и др. Так были синтезированы, в частности, различные диизопропил(алкилсульфанилдифторметил)фосфонаты **11a–d**.<sup>16, 17</sup>

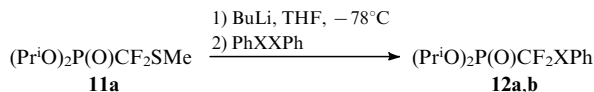


R = Me (**a**), Et (**b**), Bu<sup>n</sup> (**c**), Bn (**d**).

Соединение **11a** образуется также при замене атомов хлора в дихлорпроизводном  $MeSCCl_2P(O)(OPr^i)_2$  на атомы фтора.<sup>14</sup>



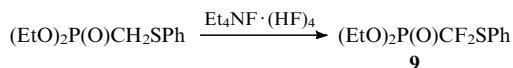
Фосфорилированные арилсульфиды **12a** и селениды **12b** были получены из метилсульфанилпроизводного **11a** по следующей схеме:<sup>17</sup>



X = S (**12a**, 49%), Se (**12b**, 50%).

При взаимодействии с I<sub>2</sub> и Me<sub>3</sub>SiCl соединение **11a** превращается в (Pr<sup>i</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>I и (Pr<sup>i</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> с выходами 70 и 69% соответственно.<sup>17</sup> Из приведенных примеров видно, что соединение **11a** является удобным «строительным блоком» для получения различных производных (Pr<sup>i</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>EX<sub>n</sub>.

Для синтеза соединений (RO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>EX<sub>n</sub> можно использовать электрохимическое фторирование производных (RO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>EX<sub>n</sub>. Так, электрохимическое фторирование сульфида PhSCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> с помощью Et<sub>4</sub>NF·(HF)<sub>4</sub> привело к фторированному сульфиду **9**.<sup>18</sup>

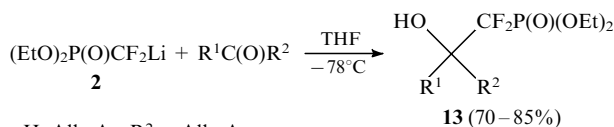


Однако из-за технической сложности проведения процесса и невысоких выходов целевого продукта данный способ получения сульфида **9** не нашел практического применения.

### III. Введение фрагмента (RO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub> в молекулы органических соединений с образованием связи C—C

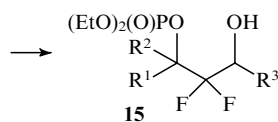
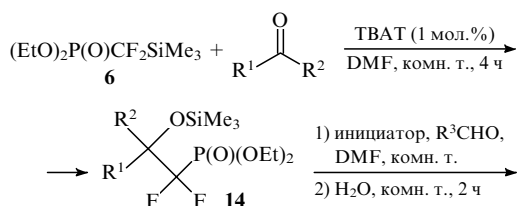
#### 1. Реакции (RO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>EX<sub>n</sub> с карбонильными соединениями

Реакции диэтоксифосфорилдиформетилития (**2**) с альдегидами и кетонами протекают гладко с образованием спиртов **13**.<sup>9, 19, 20</sup>



R<sup>1</sup> = H, Alk, Ar; R<sup>2</sup> = Alk, Ar.

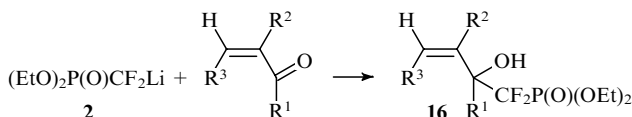
Вместо соединения **2** в этих реакциях можно использовать триметилсилильное производное **6**,<sup>21</sup> которое ведет себя подобно реагенту Руперта (CF<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>).<sup>22</sup> В этом случае реакции проводят в присутствии каталитических количеств фторида цезия или трифенилдифторсилката тетрабутил-аммония (TBAT). Образующиеся силиловые эфиры **14** при взаимодействии с альдегидами R<sup>3</sup>CHO дают фосфаты **15**, содержащие CF<sub>2</sub>-группу в β-положении к фосфатной группе.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Инициатор	Время, ч	Выход <b>15</b> , %
H	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBAT	3	84
H	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CsF	1	73
H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CsF	1.5	68
H	Ph	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	TBAT	1	70
H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Ph	CsF	3	64
H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CsF	3	62
Me	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CsF	4	56

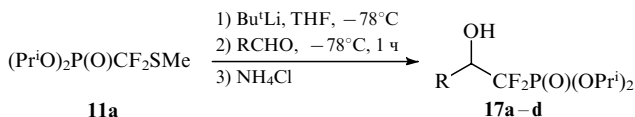
Использование триметилсилилдиформетиленифосфоната **6** позволяет проводить реакции нуклеофильного диформетиленирования альдегидов и кетонов при комнатной температуре, в отличие от диформетиленирования с помощью производного **2** (см.<sup>19, 20</sup>), где требуются пониженные температуры.

Взаимодействие производного **2** с различными непредельными альдегидами и кетонами проходит региоселективно с образованием аллильных спиртов **16** — продуктов присоединения фосфоната **2** по карбонильной группе.<sup>10, 23</sup>



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход <b>16</b> , %
H	H	H	72
Me	H	H	72
H	Me	H	81
H	H	Ph	76
Ph	H	Ph	31
Ph	H	PhCH=CH	35
PhCH=CH	H	Ph	77
PhCH=CH—CH=CH	H	PhCH=CH	65

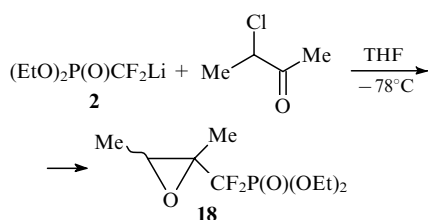
Удобным реагентом для введения (Pr<sup>i</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>-группы в молекулы альдегидов является сульфид **11a**. С его использованием были получены спирты **17a–d**.<sup>17</sup>



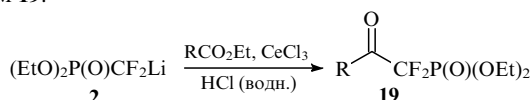
R = Ph (**17a**, 67%), Pr<sup>i</sup> (**17b**, 72%), cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**17c**, 76%), n-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**17d**, 86%).

При взаимодействии сульфида **11a** с циклогексаном соответствующий спирт образуется с выходом 69%.<sup>17</sup>

Реакция литийпроизводного **2** с карбонильными соединениями может протекать и с участием других функциональных групп карбонильного соединения. Например, присоединение производного **2** к 3-хлорбутан-2-ону сопровождается отщеплением атома хлора и циклизацией, в результате чего с выходом 51% образуется оксиран **18**.<sup>9</sup>



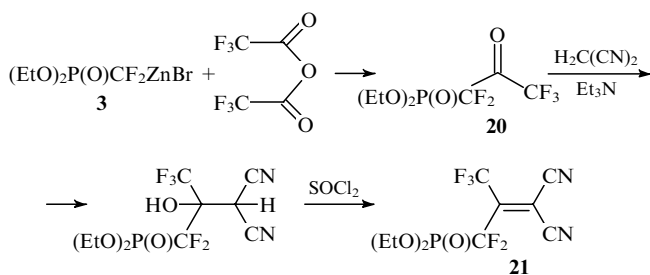
Взаимодействие соединения **2** со сложными эфирами в присутствии  $\text{CeCl}_3$  приводит к  $\alpha,\alpha$ -дифтор- $\beta$ -кетофосфонатам **19**.<sup>24,25</sup>



$\text{R} = \text{Et}$  (88%),  $\text{Ph}$  (81%),  $\text{CH}_2=\text{CH}$  (40%),  $\text{PhCH}=\text{CH}$  (57%).

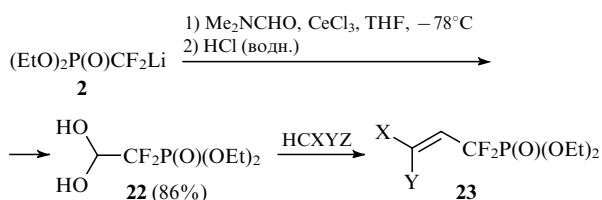
Соединения этого типа представляют интерес, так как являются аналогами ацилфосфатов — промежуточных электрофильных продуктов многочисленных ферментативных реакций с участием фосфатов.

Помимо производного **2** в реакциях ацилирования можно использовать бромид диэтоксифосфорилдиформетилцинка (**3**). Таким путем был получен, в частности, диэтоксифосфорилпентафторацетон (**20**), который при взаимодействии с малонитрилом дает непредельный динитрил **21**.<sup>26</sup>



Динитрил **21** оказался удобным исходным соединением в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Иницируемое  $\text{CeCl}_3$  присоединение диэтоксифосфорилдиформетиллития (**2**) к диметилформамиду приводит с выходом 86% к альдегиду **22** в гидратной форме, который при взаимодействии с активированными метиленовыми производными  $\text{HCXYZ}$  дает алкены **23**, содержащие  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2$ -группу.<sup>24, 27–29</sup>

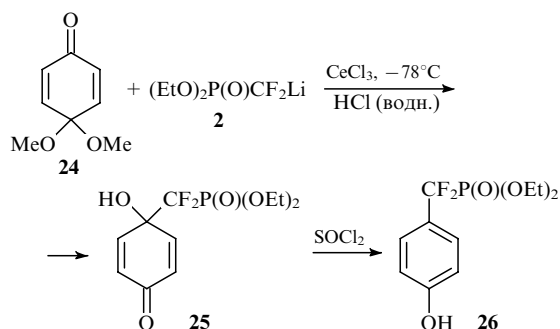


X	Y	Z	Условия	Выход <b>23</b> , %
$\text{CO}_2\text{Et}$	H	$\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	$\text{LiBr}, \text{Et}_3\text{N}, \text{THF}, \text{комн. т.}$	65
$\text{CO}_2\text{All}$	H	$\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	$\text{LiBr}, \text{Et}_3\text{N}, \text{THF}, \text{комн. т.}$	78
$\text{CO}_2\text{Et}$	$\text{CO}_2\text{Et}$	H	$\text{KF}, \text{Pr}^i\text{OH}, \text{комн. т.}$	60
$\text{SO}_2\text{Ph}$	H	$\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	$\text{LiBr}, \text{Et}_3\text{N}, \text{THF}, \text{комн. т.}$	60
$\text{SOPh}$	H	$\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{Et}_3\text{N}, \text{THF}, \text{комн. т.}$	43
$\text{NO}_2$	H	H	$\text{KF}, \text{Pr}^i\text{OH}, \text{комн. т.}$	75

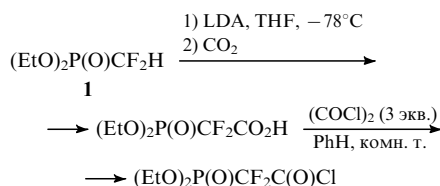
Строение соединения **22** было подтверждено методом ПСА.<sup>17</sup>

Алкены **21** и **23** характеризуются высокой реакционной способностью и являются исходными соединениями в различных реакциях конденсации, в частности, они широко используются в синтезе биологически активных гетероциклических соединений, содержащих фосфорилдиформетиленовую группу (см. раздел V).

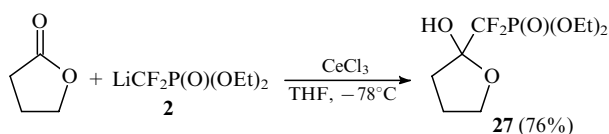
Взаимодействие литийпроизводного **2** с диметилацеталем бензохинона (**24**) в присутствии  $\text{CeCl}_3$  протекает региоселективно по карбонильной группе. Образующийся аддукт **25** в мягких условиях ароматизируется в продукт **26** с сохранением  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ -группы.<sup>30</sup>



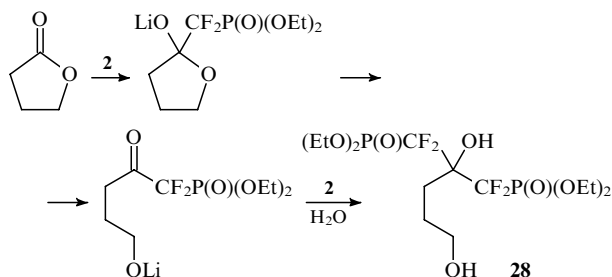
Реакция диэтоксифосфорилдиформетиллития с диоксидом углерода приводит к дифтор(диэтоксифосфорил)уксусной кислоте, которая в сухом бензоле с избытком оксалилхлорида дает дифтор(диэтоксифосфорил)ацетилхлорид — исходное соединение в многочисленных превращениях с участием диформетилфосфонатов.<sup>31</sup>



Присоединение производного **2** к  $\gamma$ -бутиролактону в присутствии  $\text{CeCl}_3$ , взятого в стехиометрических количествах, сопровождается образованием циклического полуацетала **27**.<sup>25</sup>



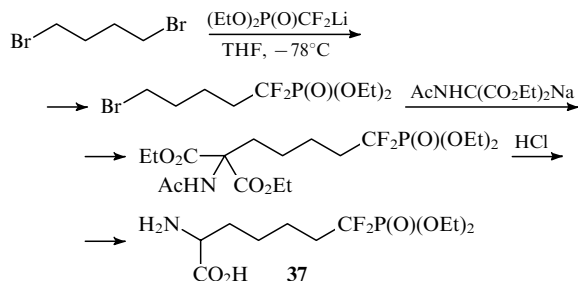
В отсутствие  $\text{CeCl}_3$  образуется аддукт **28**.



Подобные бисфосфонаты были получены ранее Блэбберном и соавт.<sup>32</sup> при взаимодействии производного **2** с этилхлорформатом.

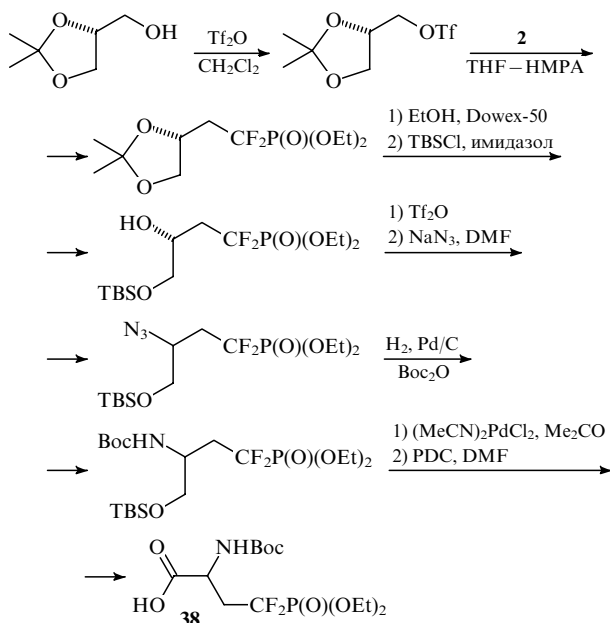


В работе<sup>39</sup> описан синтез аминокислоты **37**, содержащей удаленную дифторметиленфосфонатную группу. В этом случае также используется последовательное замещение атомов брома в 1,4-дибромбутане сначала на дифторметиленфосфонатную группу, а затем на защищенный аминокислотный остаток.



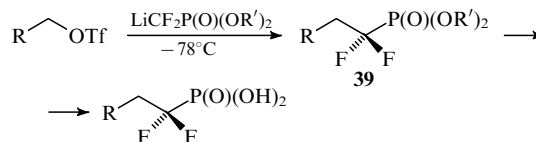
Аминокислота **37** является CF<sub>2</sub>-содержащим аналогом L-2-амино-7,7-дифтор-7-фосфоногептановой кислоты — специфического антагониста N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов.

Помимо замещения атомов галогена в галогеналканах в синтезе CF<sub>2</sub>-аналогов природных фосфатов используют замещение трифлатных групп (OTf) в первичных трифлатах. Эти реакции обычно протекают легче, чем замещение атомов галогена. Берковиц с соавт. опубликовал серию статей (см., например, работы<sup>40–43</sup>), в которых описывается введение CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-фрагмента в молекулы различных органических соединений путем замещения трифлатной группы. В частности, им был получен α,α-дифторалкилфосфонатный аналог L-фосфосерина **38** исходя из доступного (R)-изопрониленглицирина.<sup>41</sup>



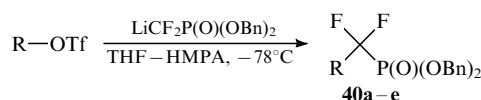
PDC — бихромат пиридиния.

Принимая во внимание, что при получении незащищенных фосфоновых кислот важную роль играет легкость снятия защитных групп, Берковиц с соавт.<sup>42</sup> исследовал реакции гидролиза α,α-дифторалкилфосфонатов **39** с различными группами R'.



R' = Et, All, Bn.

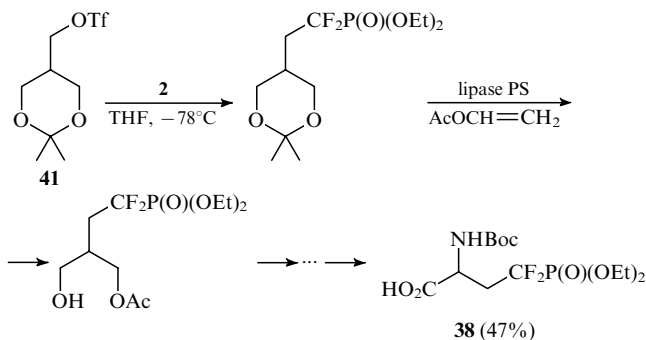
Оказалось, что наиболее быстро гидролизуется соединение **39** с R' = Bn. Учитывая этот факт, Берковиц предложил использовать в трифлатном синтезе фосфонатных аналогов природных фосфатов дибензилоксифосфорилдифторметилитий.<sup>42,43</sup> Таким путем с хорошими выходами им были получены дифторметиленфосфонатные аналоги фосфатов ряда природных соединений — аминокислот и сахаров.



Соединение	R	Выход, %	Соединение	R	Выход, %
<b>40a</b>		56	<b>40d</b>		52
<b>40b</b>		55	<b>40e</b>		50
<b>40c</b>		50			

В частности, производные типа **40d** могут представлять интерес в качестве исходных соединений в синтезе аналогов субстратов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

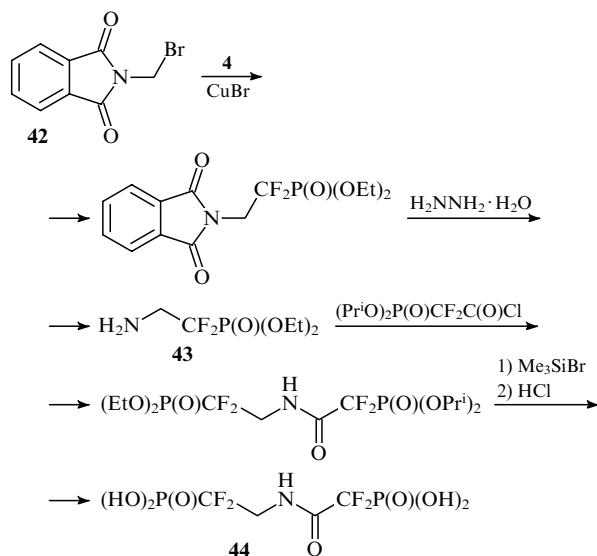
В работе<sup>44</sup> CF<sub>2</sub>-аналог L-фосфосерина **38** получали замещением трифлатной группы в защищенном изопронилен-2-гидрокси-1,3-диоле **41** на CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-фрагмент под действием литиевого производного **2**. После снятия защиты, ацилирования с использованием липазы PS, окисления с помощью системы CrO<sub>3</sub>–H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и аминирования (Ph<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, BnOH, Et<sub>3</sub>N–MeOH) была получена α-фосфоно-α-аминокислота **38**.



Аминокислота **38** в дальнейшем была использована в пептидном синтезе.

Замещением атома Br в производном **42** на CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группу с последующей обработкой образовавшегося соединения гидразингидратом был получен амин **43**, который при взаимодействии с хлорангидридом фосфо-

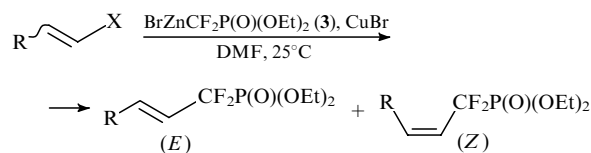
рилдифторуксусной кислоты после гидролиза давал дифосфориламид **44**. Реакцию замещения проводили в присутствии CuBr.<sup>45</sup>



Соединение **44** проявило высокую активность как ингибитор фосфоглицераткиназы.<sup>45</sup>

Реакция кадмиевого производного **4** с аллилбромидом также сопровождается замещением атома Br на  $(EtO)_2P(O)CF_2$ -группу с образованием  $CH_2=CHCH_2CF_2P(O)(OEt)_2$  (62%),<sup>46</sup> которое является ключевым соединением в синтезе аналога субстрата одного из гликолитических ферментов. Реакция аллилбромид с цинкпроизводным **3** протекает медленно, но если в реакционную систему добавить каталитическое количество CuBr, то реакция ускоряется, а выход 1,1-дифторбут-3-енилфосфоната увеличивается.<sup>47</sup>

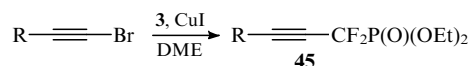
В работе<sup>48</sup> описан синтез дифтораллилфосфонатов исходя из 1-галогеналкенов и производного **3** в присутствии стехиометрических количеств CuBr (в отсутствие бромида меди реакции не идут).



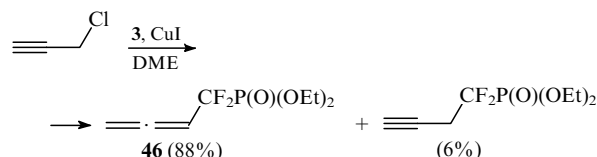
X = Br, I; R = Ph (67%, *E*:*Z* = 98:2), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (49%, *E*:*Z* = 98:2), Bu<sup>n</sup> (81%, *E*:*Z* = 99:1).

Авторы предполагают, что процесс начинается с образования комплекса  $Br_2Zn \cdot CuCF_2P(O)(OEt)_2$ .

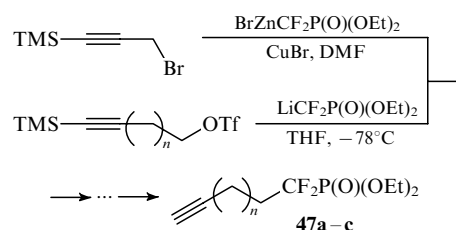
Ацетиленовые производные **45**, содержащие при тройной связи диформетилфосфонатную группу, могут быть получены действием цинкпроизводного **3** на соответствующий бромид.<sup>49</sup>



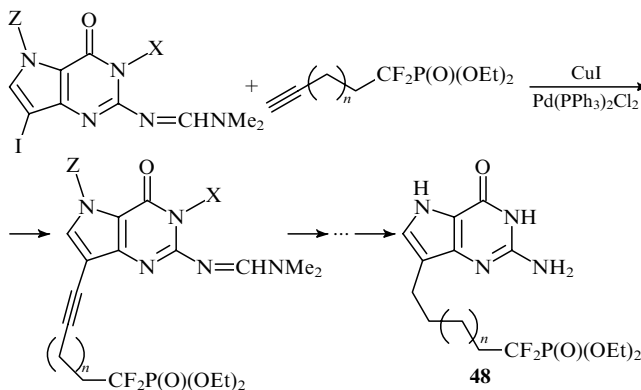
Реакцию проводят в присутствии солей Cu(I). Интересно, что взаимодействие цинкпроизводного **3** с пропаргилхлоридом в диметоксиэтано (DME) приводит к алленовому продукту **46**, а продукт обычного замещения образуется лишь в качестве примеси.<sup>50</sup>



В работе<sup>51</sup> описан синтез терминальных  $\alpha,\alpha$ -дифторалкинилфосфонатов **47a–c**, которые затем были использованы для получения производных 9-дезазагуанина **48**, содержащих диформетилфосфонатную группу. Последние представляют интерес как мультисубстратные аналоги ингибиторов PNP. Соединения **47** получали<sup>51</sup> обработкой триметилсилилпропаргилбромида производным **3** в присутствии CuBr или замещением трифлатной группы (по методу Берковица<sup>40</sup>).

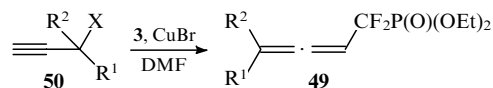


$n = 0$  (a), 1 (b), 2 (c).



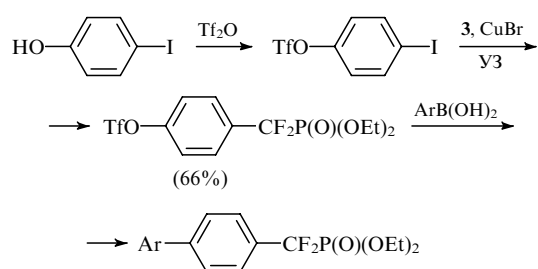
X, Z — защитные группы,  $n = 0 - 2$ .

Замещенные аллены **49** образуются при действии цинкпроизводного **3** на тозилаты, ацетаты и карбонаты замещенных пропаргильных спиртов **50** или пропаргилбромид.<sup>52</sup> Реакции проводят в диметилформамиде в присутствии солей одновалентной меди при комнатной температуре.



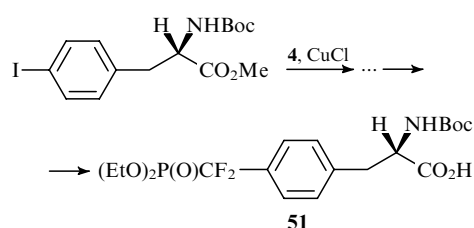
X = OTs, OAc, OC(O)OMe, Br; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, Ph, Et.

Арилгалогениды взаимодействуют с  $(EtO)_2P(O)CF_2CdBr$  (**4**) с образованием продукта замещения. Так, диэтиловый эфир дифторбензилфосфоной кислоты впервые был получен Бартоном с соотр.<sup>53</sup> действием на иодбензол производным **4**. Аналогично замещением атома иода в 4-иодфеноле на  $(EtO)_2P(O)CF_2$ -группу и гидроксильной группы на арильную (под действием  $AgV(OH)_2$ ) были синтезированы диформетилфосфонатные производные биариллов.<sup>54</sup>

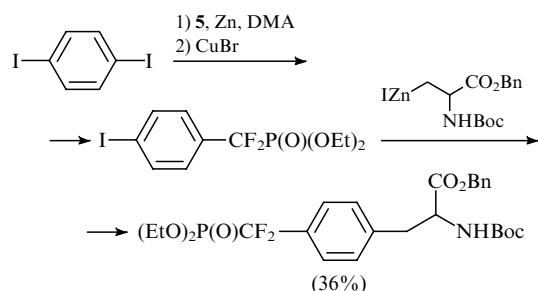


Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-OHCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

В работе<sup>55</sup> описан синтез производного тирозина действием соединения **4** на 4-иодфенилаланин. В качестве катализатора использовали CuCl. В этом случае выход продукта **51** составил 87% (в отсутствие соли Cu(I) выход аминокислоты не превышал 15–25%).

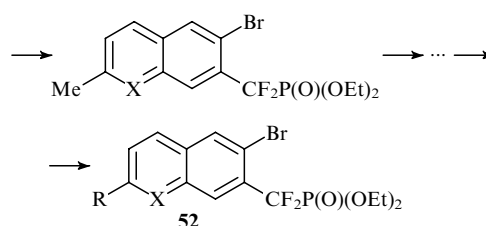
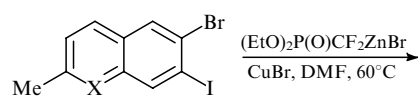


В работах<sup>54,56</sup> тирозин, содержащий (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>-группу, получали из 4-иод-α,α-дифторбензилфосфоната и цинкпроизводного аланина, только в работе<sup>54</sup> исходный 4-иод-α,α-дифторбензилфосфонат получали замещением одного атома иода в 1,4-диидбензоле на (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>-группу под действием цинкпроизводного **3**. В качестве катализатора использовались комплексы палладия. В работе<sup>56</sup> применяли фторирование карбонильной группы в 4-иодбензоилфосфонате под действием диэтиламинотрифторида серы (DAST).



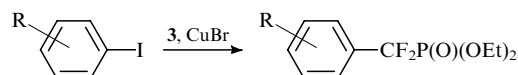
Полученные с применением описанных выше методик производные тирозина использовали в твердофазном пептидном синтезе.

Замещением атомов иода в производных нафталина<sup>57,58</sup> и хинолина<sup>58</sup> на (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>-группу получена серия ароматических соединений **52**, являющихся потенциальными ингибиторами протеинтирозинфосфатазы 1В (PTP1B) — негативного регулятора инсулина.



X = N, CH; R = CN, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Me, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>Bn, C(O)NHPh и др.

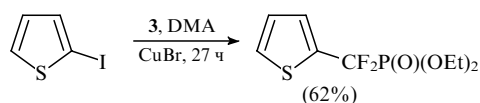
В работах<sup>57,59</sup> описан синтез замещенных α,α-дифторбензилфосфонатов.



R = *p*-Me, *p*-OMe, *p*-CO<sub>2</sub>Me, *p*-Cl, *p*-I, *p*-OTf, *p*-CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, *m*-OMe, *m*-CH<sub>2</sub>OAc, *m*-CO<sub>2</sub>Me, *o*-CH<sub>2</sub>OAc, *o*-CO<sub>2</sub>Me.

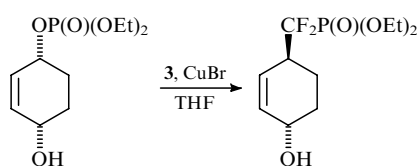
Производное PhCH=CHCF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> было получено при взаимодействии иодстирола с соединением **3**.<sup>57</sup> Реакцию проводили в диметилформамиде в присутствии стехиометрических количеств CuBr.

Введение дифторметилфосфонатной группы в галогензамещенные гетероциклические соединения, например в иодтиофен, было осуществлено с использованием цинкпроизводного **3**.<sup>59</sup>

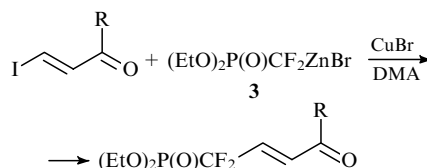


Здесь мы привели только один пример введения CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группы в гетероциклы. Методы синтеза гетероциклических соединений, содержащих CF<sub>2</sub>P(O)(OR)<sub>2</sub>-группу, будут рассмотрены ниже в разделе V.

Известен пример нуклеофильного замещения фосфатной группы на дифторметилфосфонатную группу в присутствии CuBr.<sup>60</sup>



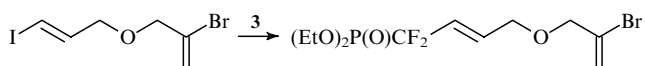
В присутствии солей одновалентной меди соединение **3** вступает с ненасыщенными альдегидами и кетонами, содержащими атом иода при двойной связи C=C, в реакции замещения,<sup>61</sup> а не присоединения по связи C=O, как было описано выше.



R = H (60%), Me (79%).

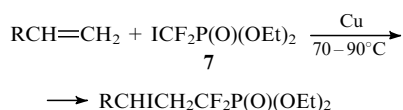


При одновременном присутствии атомов I и Br в молекуле алкена замещается атом иода.<sup>62</sup>

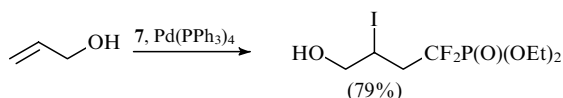


#### 4. Реакции присоединения реагентов $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{EX}_n$ по двойной и тройной углерод-углеродным связям

Бартон и сотр.<sup>63</sup> детально изучили реакции присоединения реагента  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{I}$  (**7**) к алифатическим и циклическим алкенам, диенам, а также к их производным. Найдено, что такие реакции катализируются переходными металлами. При катализе медью присоединение иодида **7** к алкенам осуществляется при нагревании, в то время как при катализе комплексом  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  — при комнатной температуре.

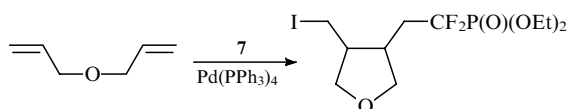


R = n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (75%), Me<sub>3</sub>Si (75%), AcCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (80%).

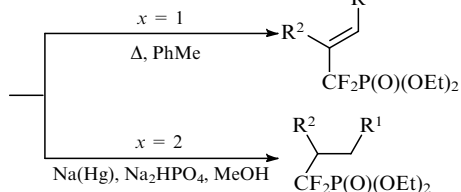
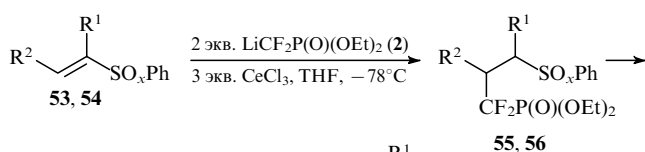


При взаимодействии 2 экв. иодида **7** с диенами образуются соответствующие бисфосфонаты.

Необычно протекает реакция иодида **7** с диаллиловым эфиром. Вместо ожидаемого бисфосфоната было получено тетрагидрофурановое производное.<sup>63</sup>



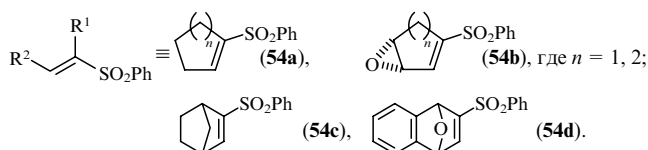
Функционализация различных ациклических и циклических винилсульфоксидов (**53**, x = 1) и винилсульфонов (**54**, x = 2) по двойной связи была осуществлена с использованием  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$  (**2**).<sup>64, 65</sup>



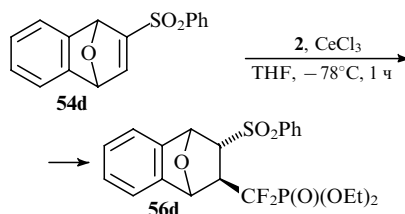
**53, 55** (x = 1): R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, Et, Pr<sup>i</sup>, Bu<sup>n</sup>, Ph;

R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-;

**54, 56** (x = 2): R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, Et, Pr<sup>i</sup>;

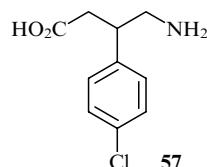


Реакции проводят в присутствии хлорида церия, который является катализатором, без него реакции не идут. Соединения **55** — продукты присоединения  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2$ -фрагмента к циклическим и ациклическим сульфоксидам **53** — образуются с хорошими выходами (60–70%). В реакциях с винилсульфонами **54** хорошие выходы наблюдаются только в случае циклических производных (соединений **54a–d**). В частности, соединение **56d** — продукт присоединения производного **2** к сульфону **54d** — после хроматографической очистки было выделено с выходом 63%.<sup>65</sup>

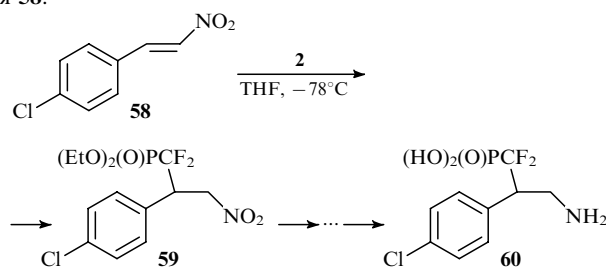


Выходы продуктов присоединения производного **2** к ациклическим винилсульфонам **54** не превышают 20%.

С целью получения диформетиленфосфонатного аналога антагониста β-рецепторов γ-аминомасляной кислоты (факлофена (**57**))

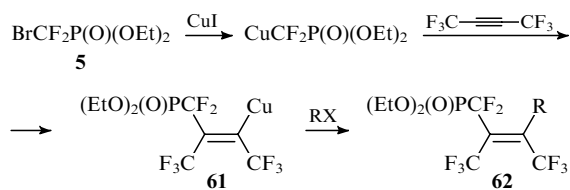


было осуществлено присоединение  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ -фрагмента по двойной связи α,β-непредельного нитросоединения **58**.<sup>66</sup>



Образовавшийся продукт присоединения **59** был подвергнут восстановлению и гидролизу до γ-амино-α,α-дифторпропилфосфоната **60**.

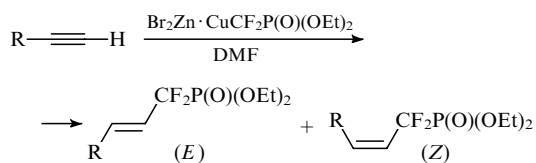
При взаимодействии бромпроизводного **5** с солями одновалентной меди образуется соединение  $\text{CuCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , которое вступает в реакцию Михаэля с  $\text{F}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ , давая аддукт **61**. Обработка соединения **61** различными C-электрофилами приводит к алкенам **62**, содержащим при связи C=C диформетиленфосфонатную группу.<sup>67</sup>



RX = MeI, ArI, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, CF<sub>3</sub>CF=CFI.



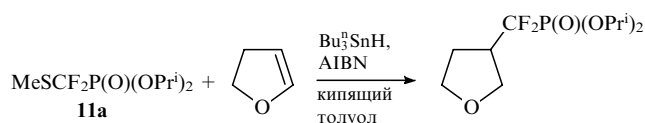
ировали поиск новых участников таких процессов, в частности, было предложено заменить диалкилфосфинильный радикал на фосфорилдиформетильный. Так, в работе<sup>48</sup> описан синтез дифтораллилфосфонатов действием комплекса  $\text{Br}_2\text{Zn} \cdot \text{CuCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  на терминальные алкины. Авторы считают, что реакция идет по радикальному пути через образование радикала  $\cdot\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ .



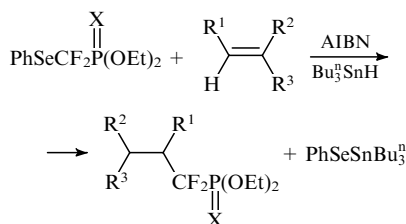
R = Ph (62%, E:Z = 83:17), 4-МеОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub> (23%, E:Z = 95:5), Bu<sup>n</sup> (54%, E:Z = 50:50).

Удобными предшественниками радикалов  $\cdot\text{CF}_2\text{P}(\text{X})(\text{OR}^1)_2$  являются соединения  $\text{R}^2\text{ECF}_2\text{P}(\text{X})(\text{OR}^1)_2$  (E = S, Se; X = O, S; R<sup>1</sup> = Et, Pr<sup>i</sup>; R<sup>2</sup> = Me, Ph). Для инициирования свободнорадикальных процессов с их участием используют УФ- и  $\gamma$ -излучение или химические инициаторы, такие как азобис(изобутиронитрил) (AIBN), трибутиловогидрид, дитионит натрия, различные пероксиды и др. Ниже приведены примеры реакций таких предшественников с различными непредельными соединениями, идущие по радикальному пути.

В работе<sup>14</sup> тетрагидрофуранилдиформетилфосфонат получали действием соединения **11a** на 2,3-дигидрофуран. В качестве инициаторов радикалов авторы использовали азобис(изобутиронитрил) и трибутиловогидрид.



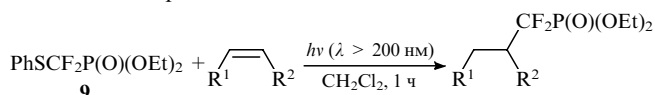
Авторы работы<sup>15</sup> детально изучили реакцию присоединения радикалов, генерируемых из соединений  $\text{PhSeCF}_2\text{P}(\text{X})(\text{OEt})_2$  (X = O, S), к различным циклическим и ациклическим алкенам и их функциональным производным, а также к терминальным алкинам. В качестве инициаторов радикалов они использовали азобис(изобутиронитрил) и трибутиловогидрид.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	
			X = O	X = S
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	H	45	54
H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		82	88
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	10	22
Bu <sup>n</sup>	H	H	46	81
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	68	78
PhSO <sub>2</sub>	H	H	12	43

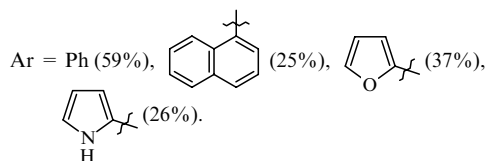
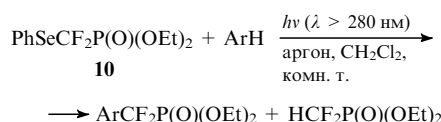
Авторы считают, что сначала происходит взаимодействие селенида  $\text{PhSeCF}_2\text{P}(\text{X})(\text{OEt})_2$  с радикалом  $\cdot\text{SnBu}_3^i$ , сопровождающееся образованием радикала  $\cdot\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , который затем присоединяется к алкену. Аналогично протекает взаимодействие соединений  $\text{PhSeCF}_2\text{P}(\text{X})(\text{OEt})_2$  с терминальными алкинами. В образующейся при этом смеси E- и Z-изомеров преобладает E-изомер.

Эту же реакцию можно проводить в условиях фотохимического инициирования радикалов. Так, инициирование радикалов УФ-облучением использовали при радикальном присоединении фосфоната **9** к ациклическим и циклическим алкенам и их производным.<sup>76</sup>



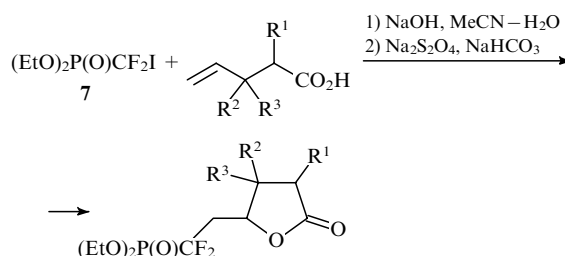
R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = Bu<sup>n</sup>O (49%), n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (44%);  
R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (56%), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (31%).

В работе<sup>77</sup> описано взаимодействие соединения **10** с некоторыми аренами и гетаренами. В этом случае при облучении реакционной смеси светом с длиной волны > 280 нм происходит замещение атома водорода на радикал  $\cdot\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ .



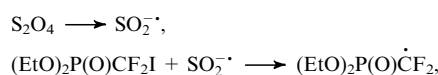
Следует отметить, что радикальное ароматическое замещение — один из наиболее популярных способов формирования C—C-связи.

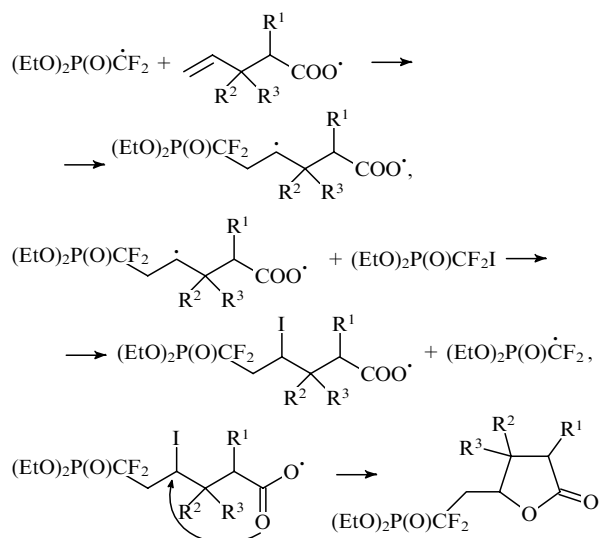
Еще одним реагентом, часто используемым в синтезе диформетилфосфонатов, является иодфосфонат. Для инициирования реакций с его участием обычно применяют дитионит натрия. Взаимодействие иодида **7** с алкенами протекает в смеси MeCN - H<sub>2</sub>O (5 : 3) при комнатной температуре в течение нескольких часов.<sup>78</sup>



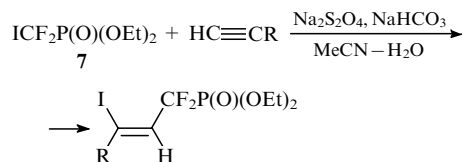
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H: R<sup>1</sup> = Me, Et, Pr<sup>n</sup>, Bu<sup>n</sup>, Bn, Ph, NHC(O)Ph, NHC(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4.

Авторы предполагают, что процесс протекает по следующему механизму:



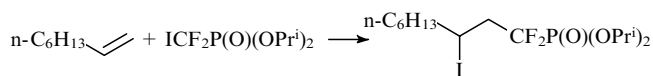


Алкилирование связи  $C \equiv C$  в терминальных алкинах с помощью иодпроизводного **7** тоже проводят в водном ацетонитриле при  $0^\circ\text{C}$  в присутствии дитионита натрия.<sup>79</sup>



$R = \text{Bu}^n$  (79%),  $\text{CH}_2\text{OH}$  (74%),  $\text{CO}_2\text{Me}$  (65%),  $\text{CO}_2\text{Et}$  (67%),  $\text{CH}_2\text{OMe}$  (75%),  $\text{Ph}$  (62%),  $\text{CH}_2\text{OEt}$  (72%),  $\text{C(O)NMe}_2$  (56%).

В реакциях радикального присоединения к алкенам помимо диэтилодидифторфосфоната **7** можно использовать и его диизопротильный аналог. Так, авторы работы<sup>80</sup> изучили присоединение радикала  $(\text{Pr}^i\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{C}^*\text{F}_2$  к терминальным алкенам нормального строения, различным метилендициклоалканам и ненасыщенным кетонам в разных условиях инициирования: с использованием дитионита натрия (*a*), триэтилбора (*b*) и дилауроилпероксида (*c*). Например, продукт присоединения  $(\text{Pr}^i\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{I}$  к окт-1-ену в условиях *a*, *b* и *c* образуется с выходами 75, 76 и 45% соответственно.

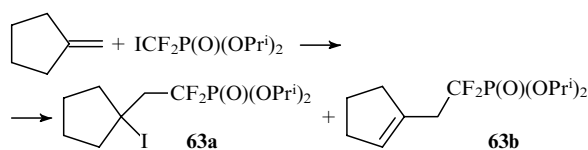


*a* —  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{MeCN} - \text{H}_2\text{O}$  (5 : 3), комн. т., 18 ч;

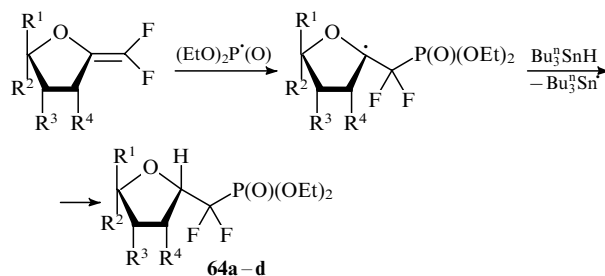
*b* —  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.3 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т., 1 ч;

*c* — дилауроилпероксид (0.3 экв.),  $\text{DCE}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 3 ч.

В качестве побочного продукта в этой реакции образуется димер  $[(\text{Pr}^i\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2]_2$ . В реакции с метилендициклобутаном продукт присоединения был получен с выходом 65%, однако в реакции с метилендициклопентаном образуется смесь продуктов — продукт присоединения **63a** и продукт элиминирования **63b**.

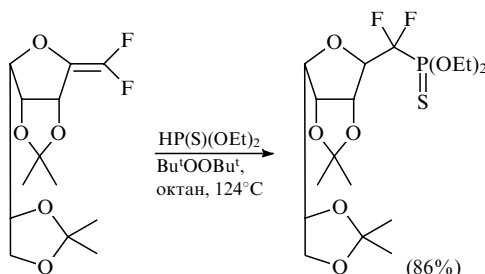


Свободнорадикальные реакции с участием фосфорильных радикалов  $(\text{RO})_2\text{P}^*(\text{O})$  были использованы для синтеза фуранозилфосфонатов. Например, соединения **64a–d** получали присоединением радикала  $(\text{EtO})_2\text{P}^*(\text{O})$  к 2,2-дифторметиленфуранозам.<sup>81</sup> Радикал  $(\text{EtO})_2\text{P}^*(\text{O})$  генерировали либо из диэтилфосфита с использованием в качестве инициатора *tert*-бутилпероксида (метод А),<sup>82</sup> либо из диэтилфенилселененилфосфата<sup>‡</sup> с использованием в качестве инициатора смеси азобис(изобутиронитрила) и трибутилоловогидрида (метод В).



Соединение	$R^1/R^2$	$R^3$	$R^4$	Выход, %	
				метод А	метод В
<b>64a</b>	$\text{Bu}_3^n\text{SiOCH}_2/\text{H}$	H	H	5	52
<b>64b</b>	$\text{Bu}_3^n\text{SiOCH}_2/\text{H}$			47	73
<b>64c</b>	H/			23	29
<b>64d</b>	H/H			8	36

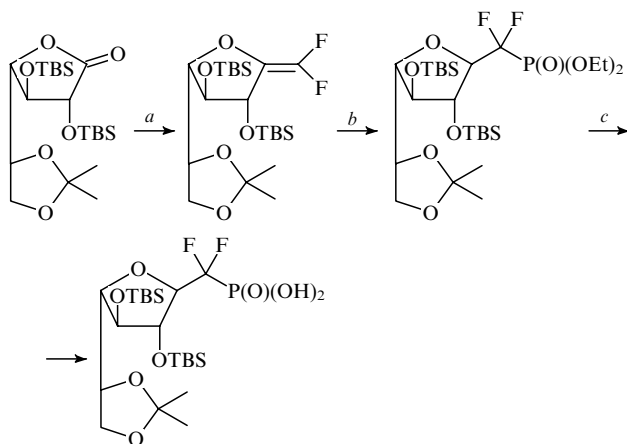
Данная методология была применена теми же авторами для получения соответствующих тиофосфонатов.<sup>84</sup> Во всех случаях выходы тиофосфонатов были выше выходов соответствующих фосфонатов. Например, тиоаналог фуранозилфосфоната **64c** был получен с выходом 86%, в то время как выход фосфоната не превышал 29%. По-видимому, это связано с большей лабильностью связи  $\text{H}-\text{P}$  в диалкилтиофосфитах по сравнению с таковой в диалкилфосфитах.



Поскольку фрагмент D-галактофуранозы встречается в полисахаридах и гликоконъюгатах разнообразных патогенных бактерий и грибов,<sup>85</sup> но не присутствует в организме

<sup>‡</sup> Синтез различных диалкилфенилселененилфосфонатов описан в работе<sup>83</sup>.

человека, то представляло интерес получение потенциальных ингибиторов ферментов, участвующих в синтезе и переносе остатка D-галактофуранозы в углеводную цепь. В работах<sup>86,87</sup> описан синтез CF<sub>2</sub>-аналога D-галактофуранозилфосфата.

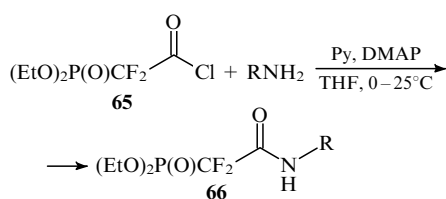


TBS = SiBu<sup>t</sup>Me<sub>2</sub>; a — P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, Zn, THF, 15 ч, выход 62%;  
b — HP(OEt)<sub>2</sub>, Bu<sup>t</sup>O<sub>2</sub>C(O)Bu<sup>t</sup>, PhH, 48 ч, выход 56%;  
c — Me<sub>3</sub>SiI, CCl<sub>4</sub>, выход 80%.

#### IV. Реакции с участием соединений (RO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>R'

Соединения, содержащие диформетилфосфонатную группу, удобно использовать для дальнейшего наращивания молекулярной структуры с помощью стандартных процедур.

Недавно был разработан удобный метод синтеза фосфонамидов.<sup>31</sup> Исходным соединением в этом методе является хлорангидрид дифтор(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (**65**), который при взаимодействии с первичными аминами в присутствии каталитических количеств 4-диметиламинопиридина (DMAP) дает соответствующие фосфонамиды **66** с высокими выходами.

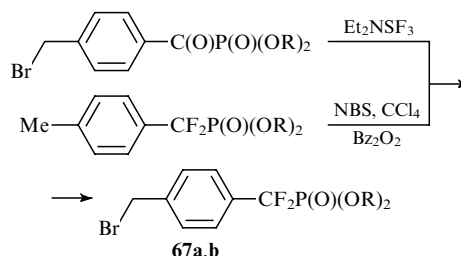


R = Bn (66%), XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (X = OH (68%), Br (92%), NH<sub>2</sub> (97%)),  
2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (98%), NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> (93%), NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S-S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (93%),

MeN (93%), HN (96%), H<sub>2</sub>N (98%) и др.

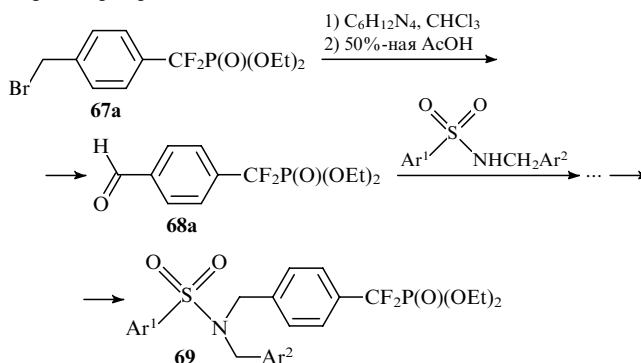
В работе<sup>88</sup> описано получение различных производных на основе α,α-дифторбут-3-енилфосфоната (схема 1).

Удобным реагентом в синтезе разнообразных органических соединений, содержащих CF<sub>2</sub>P(O)(OR)<sub>2</sub>-фрагмент, являются 4-бромметил-α,α-дифторбензилфосфонаты **67**, которые могут быть получены бромированием по метильной группе 4-метил-α,α-дифторбензилфосфоната<sup>89,90</sup> или фторированием α-кетофосфоната.<sup>91,92</sup>



NBS — N-бромсукцинимид; R = Et (a), Bu<sup>t</sup> (b).

Производные **67** вступают в различные реакции с сохранением диформетилфосфонатного фрагмента. В частности, при взаимодействии с уксусной кислотой в присутствии гексаметилентетрамина (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>) соединение **67a** превращается в альдегид **68a**.<sup>90</sup> Последний был использован в синтезе сульфонамидов **69**, содержащих диформетилфосфонатную группу, — потенциальных ингибиторов протеинтирозинфосфатазы 1B.<sup>90</sup>



Соединение **68a** было использовано в синтезе аминокислот с удаленной CF<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>-группой, например в энантиоселективном синтезе L-4-(фосфонодиформетил)фенилаланина в присутствии камфорсульфата — вспомогательного хирального реагента.<sup>89</sup>

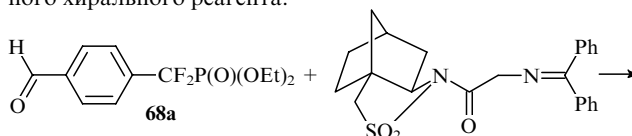
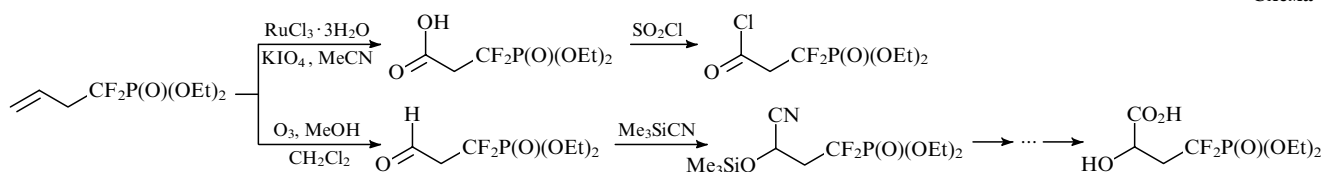
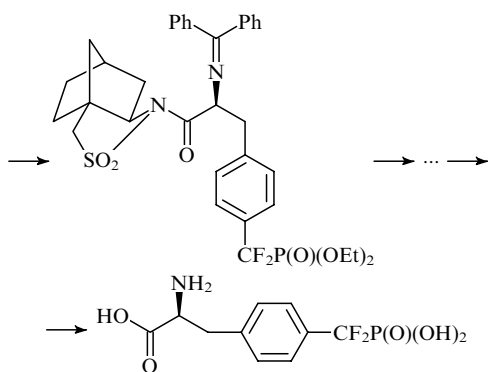
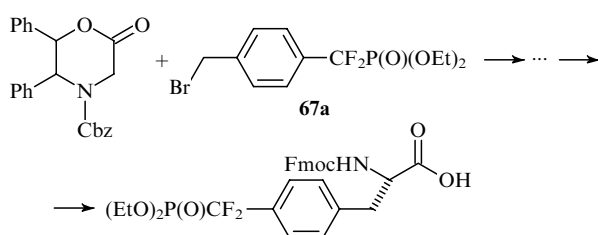


Схема 1

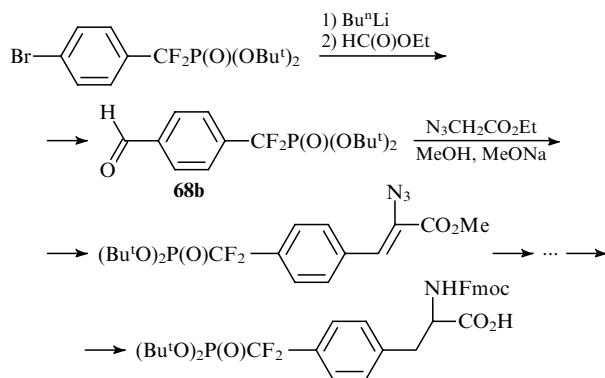




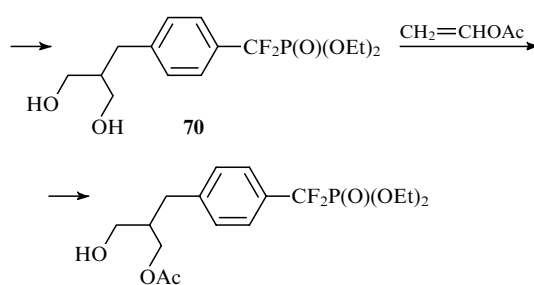
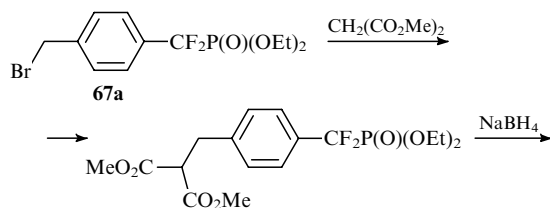
В работе<sup>91</sup> L-4-(фосфонидиформетил)фенилаланин получали действием соединения **67a** на защищенный 5,6-дифенилморфолин-2-он.



Ди-*tert*-бутильный аналог альдегида **68a** — соединение **68b** — был получен из ди(*tert*-бутил)-4-бром- $\alpha,\alpha$ -дифторбензилфосфоната.<sup>92</sup> Для этого сначала бромид перевели в литийорганическое производное, которое затем формилировали этилформиатом. Реакция полученного альдегида с этиловым эфиром азидоуксусной кислоты приводит к фосфорилдиформетилфенилаланину, который можно использовать в твердофазном пептидном синтезе.



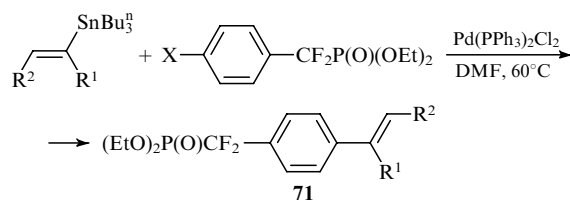
Соединение **67a** успешно вступает в реакции с СН-кислотами, например с диметилловым эфиром малоновой кислоты. После восстановления сложноэфирных групп была получена смесь энантиомерных диолов **70**, которая была разделена ферментативным методом.<sup>93</sup>



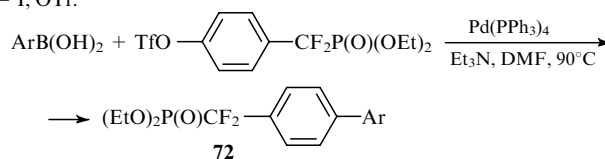
В ходе дальнейших превращений соединения **70** был получен диэтоксифосфорилдиформетилфенилаланин.

Аналог соединения **70** — пропан-1,3-диол, содержащий диэтоксифосфорил-1,1-дифторэтильную группу в положении 2, — использован в синтезе ациклических нуклеотидных аналогов аденозинбисфосфатов.<sup>94</sup>

4-Иод- $\alpha,\alpha$ -дифторбензилфосфонат и его трифлатный аналог вступают в реакцию Стилле с винил- и гетарилтрибутилстаннанами и в реакцию Сузуки с арилбороновыми кислотами с образованием соответствующих продуктов сочетания **71** и **72**, содержащих  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ -группу.<sup>54</sup> Выходы продуктов **71** и **72** составляют от 40 до 90%.

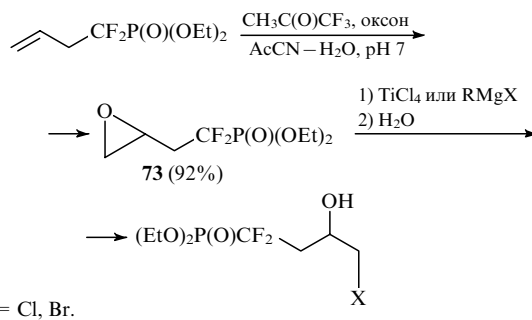


X = I, OTf.



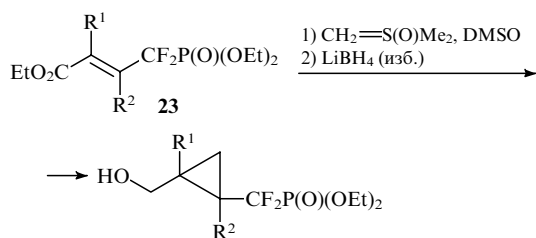
Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-OHCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

Методы синтеза гидроксированных диформетилфосфонатов с использованием реагентов  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{EX}_n$  были описаны выше. Здесь мы рассмотрим получение гидроксированных диформетилфосфонатов с участием соединений  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{R}'$ . В работе<sup>69</sup> описан синтез вторичных спиртов, содержащих  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ -группу, исходя из терминальных алкенов. Для этого алкены сначала превращали в эпоксипроизводные **73**, которые после раскрытия цикла под действием кислот Льюиса давали исключительно вторичные спирты.



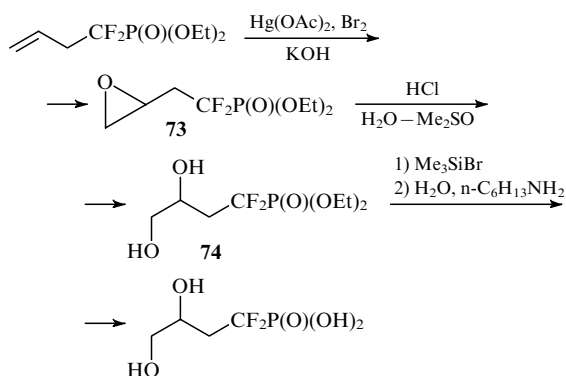
X = Cl, Br.

Синтез циклопропилалканолов, содержащих группу  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , описан в работе<sup>95</sup>.

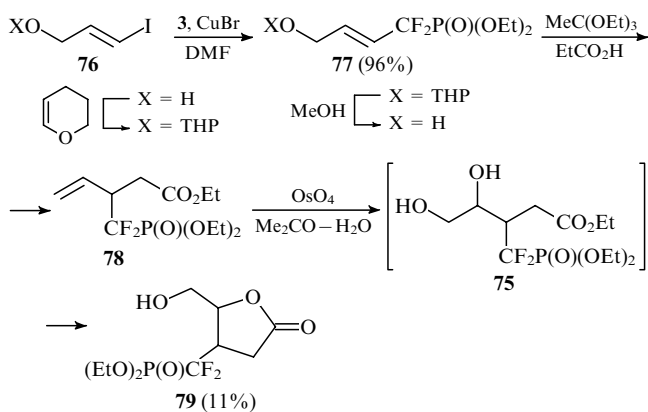


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^1 = \text{Me}$ .

Ряд работ посвящен синтезу вицинальных диолов. Впервые синтез циклогексиламмонийной соли 3,4-дигидрокси-1,1-дифторбутилфосфоновой кислоты был осуществлен Чамберсом и соавт.<sup>46</sup> в 1988 г. с использованием 1,1-дифторбут-3-енилфосфоната, полученного действием кадмийпроизводного **4** на аллилбромид. Одной из стадий в этом многостадийном синтезе была реакция раскрытия эпиксидного цикла в производном **73** под действием соляной кислоты в качестве катализатора в смеси  $\text{H}_2\text{O}-\text{Me}_2\text{SO}$  (2:1). В этих условиях выход *вицу*-диола **74** составил 95%.



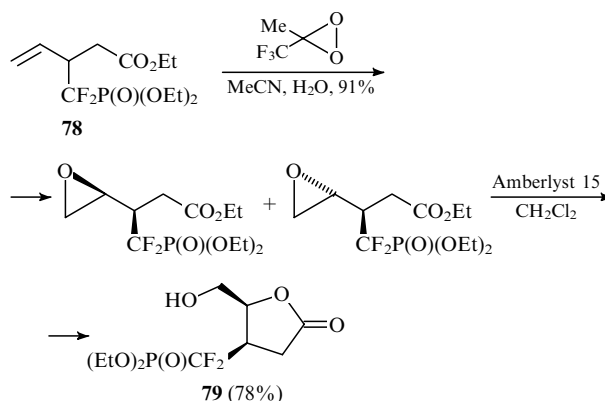
В работе<sup>96</sup> приведена схема синтеза *вицу*-диолов **75** из непредельных галогеноспиртов **76** с использованием классического окислительного дигидроксилирования. Реакция протекает через образование непредельных фосфонатов **77** и **78**.



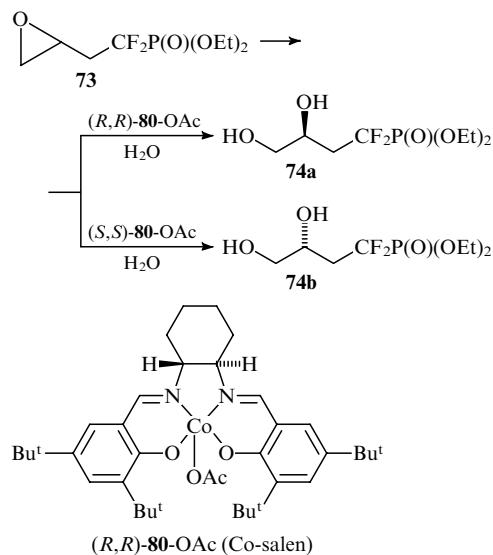
THP — тетрагидропиран-2-ил.

*вицу*-Диолы **75** представляют интерес в качестве исходных соединений в синтезе лактонов типа **79** —  $\text{CF}_2$ -аналогов нуклеозид-3'-фосфатов. Однако классическое окислительное дигидроксилирование алкена **78** позволило получить лактон **79** с выходом лишь 11%, поэтому авторами работы<sup>96</sup> было предложено использовать для синтеза этого лактона эпиксидные производные, которые получали окислением соответствующих алкенов под действием диоксирана. После

раскрытия эпиксидного цикла в кислой среде лактон **79** был выделен с выходом 78%.

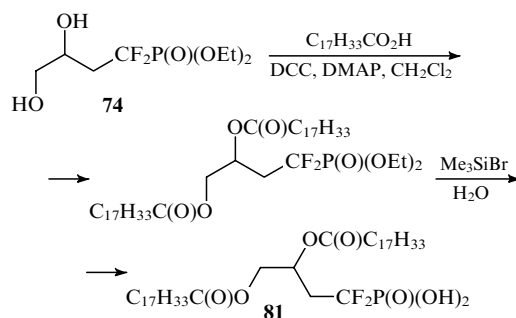


Хиральные  $\alpha, \alpha$ -дифторбутилфосфонаты **74a, b** — структурные аналоги фосфатидной и лизофосфатидной кислот (1- или 2-ацил-*sn*-глицерин-3-фосфата) — получали гидролитическим расщеплением 1,1-дифтор-3,4-эпиксибутилфосфоната **73** с использованием хирального комплекса Co-salen (**80**).<sup>97, 98</sup>



Таким образом, эпиксидные производные оказались очень удобными исходными соединениями в синтезе *вицу*-диолов.

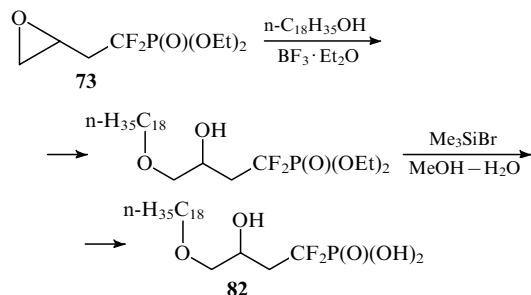
Ацилированием соединения **74** олеиновой кислотой был получен гидролитически стабильный аналог фосфатидной кислоты — производное **81**.<sup>97, 98</sup>



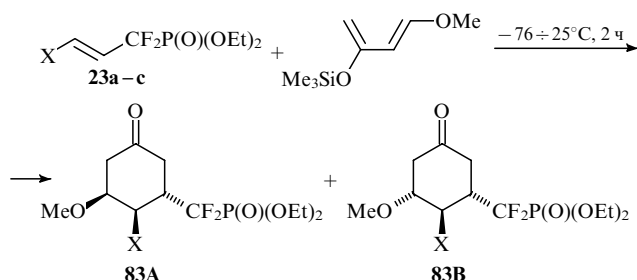
DCC — дициклогексилкарбодимид.

Фосфатидная кислота — продукт действия фосфолипазы D на фосфатидилхолин и другие фосфолипиды — важный интермедиат в биосинтезе фосфоглицеридов. Она является сигнальной молекулой и играет ключевую роль в росте клеток и переносе белков.

В работе<sup>99</sup> описан синтез CF<sub>2</sub>-аналога алкилированной лизофосфатидной кислоты — соединения **82**. В основе получения этого производного лежит раскрытие эпоксидного цикла в соединении **73** под действием октадецена в присутствии BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O.



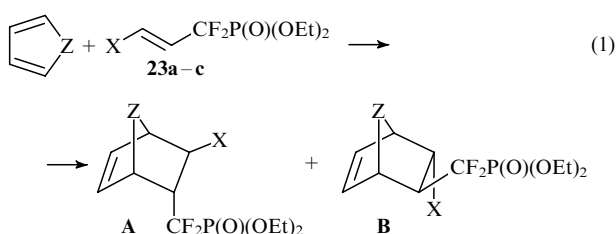
$\alpha,\beta$ -Непредельные соединения **23a–c**, содержащие при двойной связи CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-фрагмент, легко вступают в реакции диенового синтеза. Так, при их взаимодействии с 1-метокси-3-(триметилсилиокси)бутадиеном с хорошим выходом образуется смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров циклогексанонов **83A** и **83B**.<sup>29</sup>



X = NO<sub>2</sub> (выход соединения **83** составляет 57%, A : B = 7 : 3), CO<sub>2</sub>Et (41%, A : B = 1 : 1), SO<sub>2</sub>Ph (50%).

Реакция протекает с сохранением обеих функциональных групп алкена.

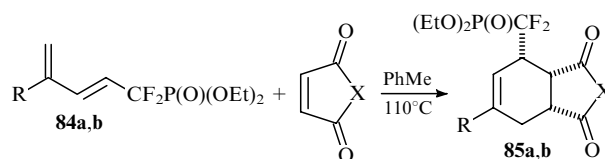
С циклическими диенами (циклопентадиеном и фураном) соединения **23a–c** также дают смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров:<sup>29</sup>



Z	X	Выход, %	Соотношение A : B
CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	95	2 : 3
	CO <sub>2</sub> Et	81	4 : 1
	SO <sub>2</sub> Ph	93	2 : 3
O	NO <sub>2</sub>	92	3 : 7
	CO <sub>2</sub> Et	83	1 : 1
	SO <sub>2</sub> Ph	60	2 : 3

Из приведенных данных видно, что реакция (1) протекает с низкой *эндо*-*экзо*-селективностью.

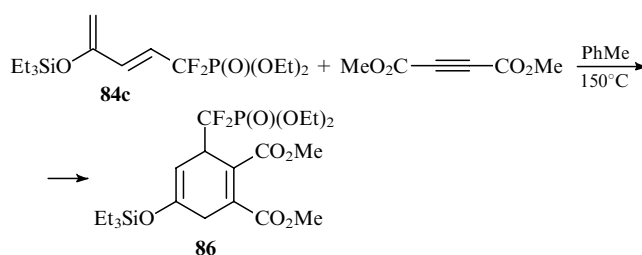
В отличие от реакции (1) взаимодействие диенов **84a,b** с малеиновым ангидридом и *N*-фенилмалеимидом протекает стереоселективно с образованием *эндо*-изомеров **85a,b**.<sup>61</sup>



R = H (a), Me (b).

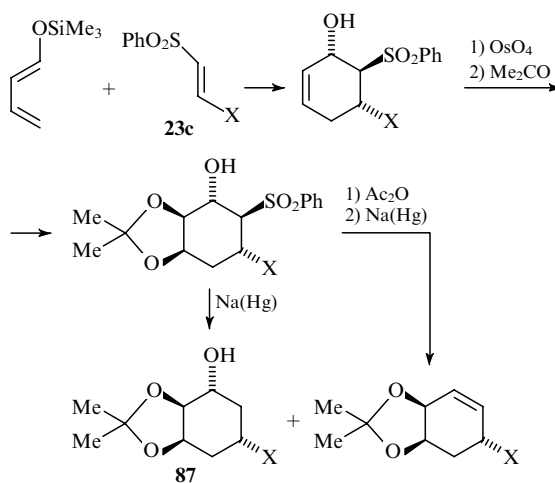
R	X	Выход, %	<i>эндо</i> : <i>экзо</i>
H	O	61	> 99 : 1
	NPh	56	> 99 : 1
Me	O	81	> 99 : 1
	NPh	67	> 99 : 1

Реакция Дильса–Альдера диена **84c** (R = Et<sub>3</sub>SiO) с диметилацетилендикарбоксилатом дает продукт **86** с выходом 57%.<sup>61</sup>



Выход соединения **86** может быть увеличен до 74%, если реакцию проводить в кипящем бензоле в течение 23 ч.

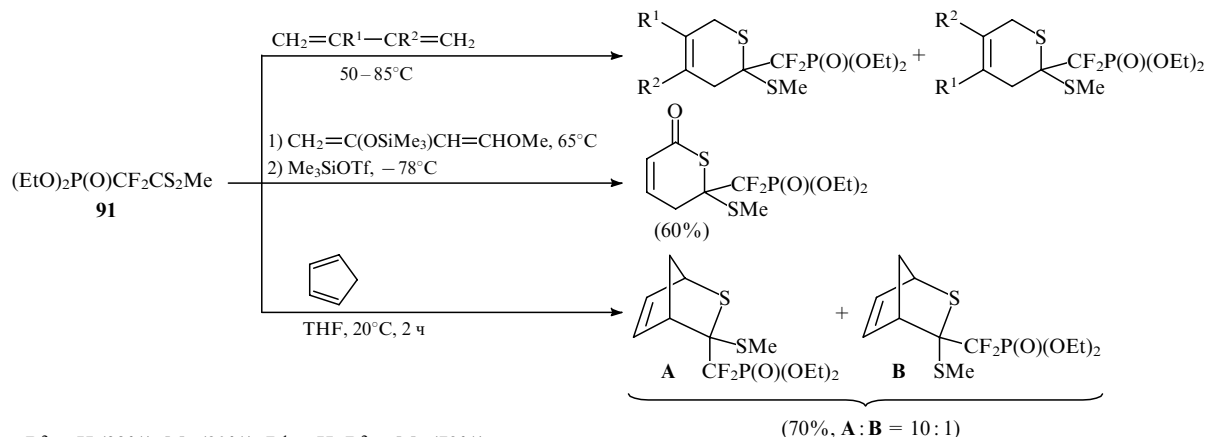
В работе<sup>100</sup> описано получение полигидроксипроизводных циклогексана, содержащих CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группу, которые можно использовать в качестве строительных блоков на пути к синтезу стабильных аналогов инозитфосфата. В качестве исходных соединений были взяты коммерчески доступный 1-(триметилсилиокси)бута-1,3-диен и алкен **23c**. В отличие от реакции (1) данная реакция протекает стереоселективно, выход продукта **87** составляет 69%.



X = CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>.

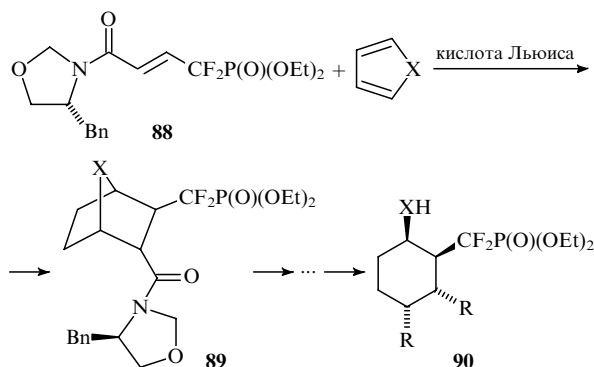


Схема 2



$R^1 = R^2 = H$  (92%), Me (80%);  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$  (78%).

Реакция Дильса–Альдера пятичленных гетероциклов с алкеном **88** приводит к норборненовым производным **89**, которые в несколько стадий превращаются в замещенные циклогексаны **90**.



X = O, S, NH; R = H или OH.

Соединения **90** были запатентованы как ингибиторы инозитмонофосфатазы.<sup>101, 102</sup>

Описана также реакция гетеро-Дильса–Альдера ациклических и циклических диенов с метиловым эфиром диэтоксифосфорилдифтордифталоуксусной кислоты, приводящая к производным дигидротиопиранов (схема 2).<sup>103</sup>

Исходное соединение **91** было получено по методике, описанной в работе<sup>104</sup>, а именно, действием  $CS_2$  на реагент **2** с последующей обработкой кислоты  $(EtO)_2P(O)CF_2C(S)SH$  метилхлоридом.

## V. Синтез гетероциклических соединений, содержащих дифторметиленфосфонатную группу

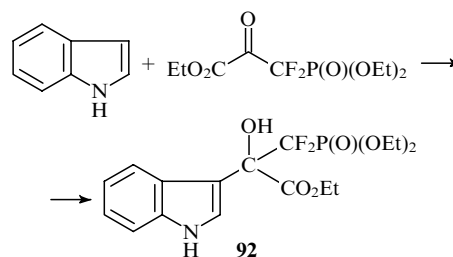
Интерес к гетероциклическим соединениям, содержащим  $CF_2P(O)(OR)_2$ -группу, обусловлен тем, что большинство из них обладает биологической активностью.

### 1. Введение дифторметиленфосфонатной группы в гетероциклические соединения

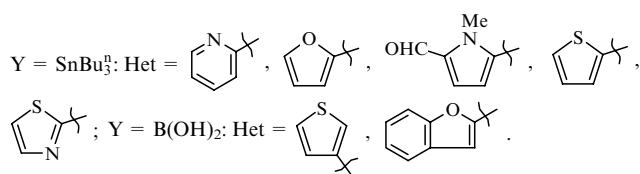
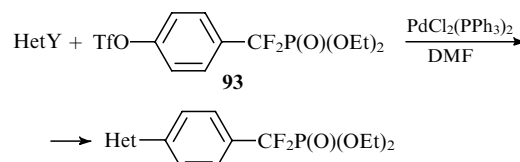
Введение  $CF_2P(O)(OEt)_2$ -группы в гетероцикл путем замещения атомов галогена с использованием соединений  $(RO)_2P(O)CF_2EX_n$  было описано выше (см. раздел III.3). Здесь мы рассмотрим реакции функционализации гетеро-

циклических соединений с применением соединений  $RCF_2P(O)(OEt)_2$  (R — углеродсодержащий заместитель).

Реакция индола с этиловым эфиром  $\alpha$ -кетокислоты, содержащей  $CF_2P(O)(OEt)_2$ -группу при карбонильном атоме углерода, протекает при комнатной температуре в хлороформе с образованием третичного спирта **92**.<sup>105</sup>



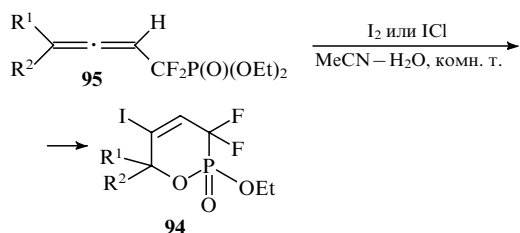
Функционализация борил- и трибутилстанилгетаренов с использованием соединения **93** описана в работе<sup>54</sup>.



Реакции проводят в присутствии комплексов палладия в диметилформамиде.

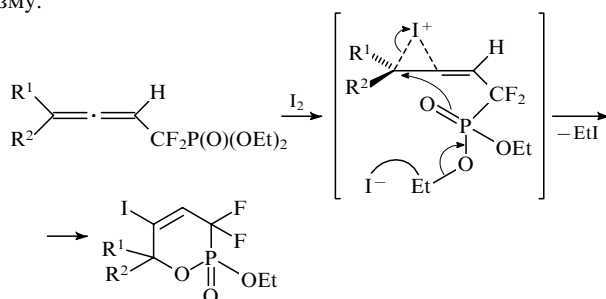
### 2. Синтез P,O-гетероциклических соединений циклизацией производных $RCF_2P(O)(OR)_2$

Наиболее хорошо изученной реакцией этого типа является циклизация  $\beta$ -алленовых фосфонатов. Так, китайскими исследователями<sup>106</sup> впервые описано получение циклических  $\alpha$ -дифторметиленфосфонатов **94** циклизацией алленовых производных **95** в присутствии молекулярного йода или  $ICl$ .



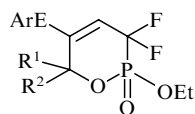
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Элект-рофил	Выход 94, %	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Элект-рофил	Выход 94, %
Me	Me	I <sub>2</sub>	82	Me	Bu <sup>t</sup>	I <sub>2</sub>	53
Me	Me	ICl	83	Me	Ph	I <sub>2</sub>	64
Et	Et	I <sub>2</sub>	92	Et	H	I <sub>2</sub>	25
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		I <sub>2</sub>	90	Et	H	ICl	80
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		I <sub>2</sub>	81	Pr <sup>n</sup>	H	ICl	78
Me	Et	I <sub>2</sub>	91	Pr <sup>i</sup>	H	ICl	75

Предполагают, что реакция протекает по следующему механизму:



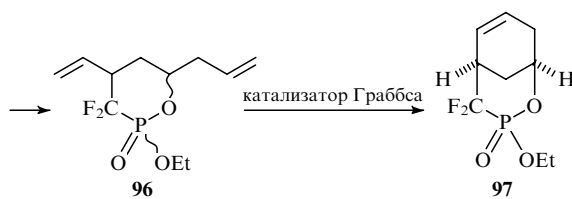
Позже теми же авторами было получено аналогичное бромпроизводное (выход 87%). В этом случае в качестве электрофила использовался *N*-бромсукцинимид, а в качестве алленового производного — моноэфир Me<sub>2</sub>C=C=CHCF<sub>2</sub>P(O)(OH)(OEt).<sup>107</sup>

В качестве циклизующего агента могут выступать также соединения ArE (E = S, Se). В этом случае электрофильная циклизация протекает в мягких условиях (в MeCN) с высокой региоселективностью. Циклические фосфонаты образуются с высокими выходами.<sup>108</sup>

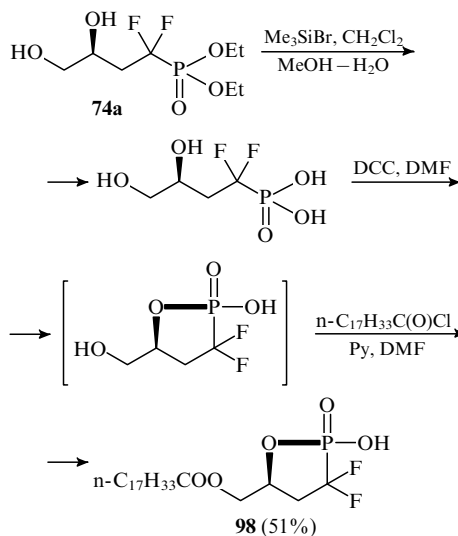


E = S, Ar = *p*-Tol: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (84%), Et (78%),  
 R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- (49%), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (62%);  
 R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = Et (94%), Pr<sup>n</sup> (89%), Pr<sup>i</sup> (95%);  
 E = Se, Ar = Ph: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (85%), Et (82%),  
 R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- (47%), -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (87%);  
 R<sup>2</sup> = H: R<sup>1</sup> = Et (95%), Pr<sup>n</sup> (94%), Pr<sup>i</sup> (93%).

При взаимодействии пент-4-енала, содержащего в положении 3 диформетилфосфонатную группу, с аллилмагнибромидом образуется смесь диастереомеров **96**, которые в условиях катализа карбеновыми комплексами переходных металлов (катализаторов Граббса) циклизуются в соединения **97**.<sup>96</sup>



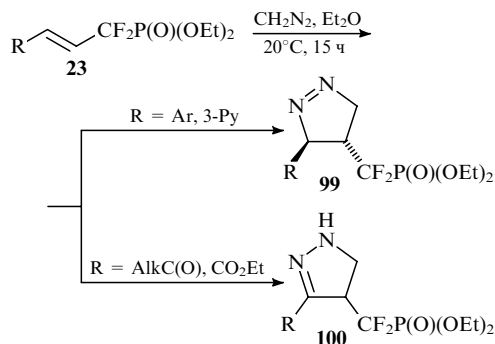
Помимо шестичленных P,O-циклов были получены пятичленные производные **98** — аналоги циклической фосфатидной кислоты.<sup>109</sup> В качестве исходных соединений использовали *вин*-диолы, в частности *S*-изомер **74a**, синтез которого описан выше.



Соединение **98** является антагонистом рецепторов лизофосфатидной кислоты.

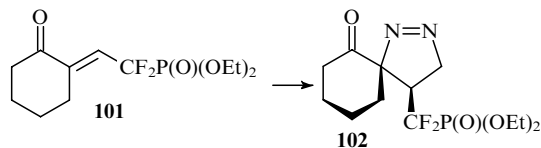
### 3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

Пиразолины, содержащие CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-заместитель в гетероцикле, были получены действием диазометана на аллильные производные фосфонатов **23**.<sup>110</sup> В зависимости от природы заместителя R в этой реакции образуются два типа производных. При использовании арильных и гетарильных производных **23** (R = Ar, Het) образуются соединения **99**, а при применении ацильных и сложноэфирных производных — соединения **100**.



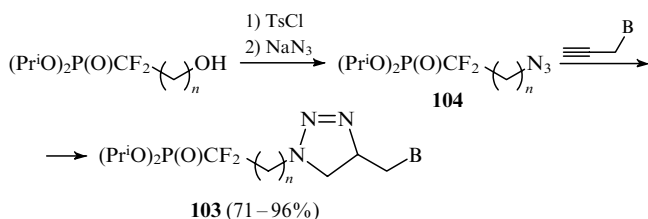
**99**: R = Ph (72%), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (83%), 4-MeO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (64%), 3-Py (60%);  
**100**: R = Ac (59%), EtC(O) (80%), PrC(O) (81%), CO<sub>2</sub>Et (79%).

Присоединение диазометана к циклическому производному **101** в аналогичных условиях приводит к спиросоединению **102** с выходом 65%.<sup>110</sup>



При воздействии света соединения **99**, **100** и **102** превращаются в циклопропановые производные с выделением  $N_2$ .

В работе<sup>111</sup> описан синтез ациклических аналогов нуклеотидов — соединений **103**, содержащих диформетилфосфонатный фрагмент и триазольный цикл, — с использованием катализируемого солями  $Cu(I)$  1,3-диполярного циклоприсоединения фосфорилированных азидов **104** к пропаргилтимины и пропаргил-2-амино-6-хлорпурины (реакция Хьюз-гена).

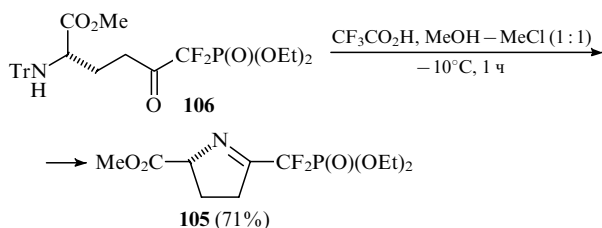


$n = 2-4$ ; В — тимин-1-ил, 2-амино-6-хлорпурин-9-ил.

#### 4. Внутримолекулярная циклизация соединений с диформетилфосфонатной группой

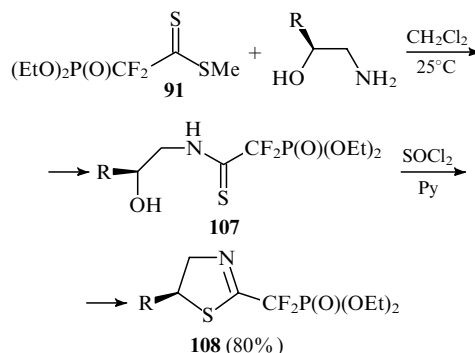
Гетероциклические соединения, содержащие диформетилфосфонатную группу, можно получать внутримолекулярной циклизацией соответствующих непредельных или (тио)карбонильных соединений.

Например, пирролин **105** был получен в результате спонтанной циклизации диформетилфосфонатного аналога  $\gamma$ -глутамилфосфата **106** — потенциального ингибитора глутамилцистеинсинтазы и глутаминсинтазы — в момент снятия тритильной (Tr) защиты с аминогруппы. В полученных таким путем тиазолинах сохраняется стереоконфигурация исходных  $\beta$ -аминоспиртов.<sup>112</sup>



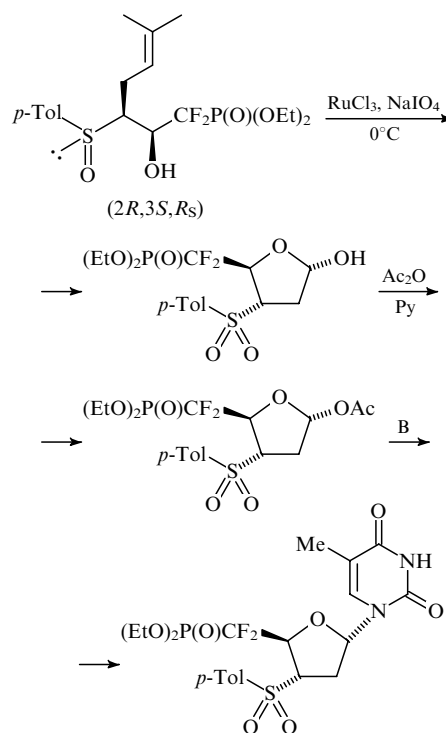
Следует отметить, что соль этого фосфоната в водном растворе в щелочной среде существует только в циклической форме.

Тиоамиды **107**, образующиеся при аминировании диэтоксифосфорилдиформетилметилацетата (**91**) энантиомерно чистыми  $\beta$ -аминоспиртами, циклизуются при обработке хлористым тионом в тиазолины **108**.<sup>113</sup>



В полученных таким путем тиазолинах сохраняется стереоконфигурация исходных  $\beta$ -аминоспиртов.

Синтез энантиомерно чистого 3'-арилсульфонил-4'-[(диэтоксифосфорил)диформетилного] аналога тимидина описан в работах<sup>114,115</sup>. В качестве исходного соединения авторы использовали диэтил-2-гидрокси-6-метил-1,1-дифторгепт-5-енилфосфонат, содержащий в положении 3 *n*-толуилсульфонильный заместитель.

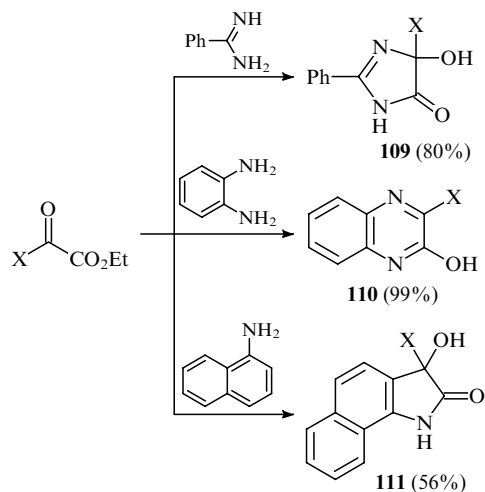


В — тимин.

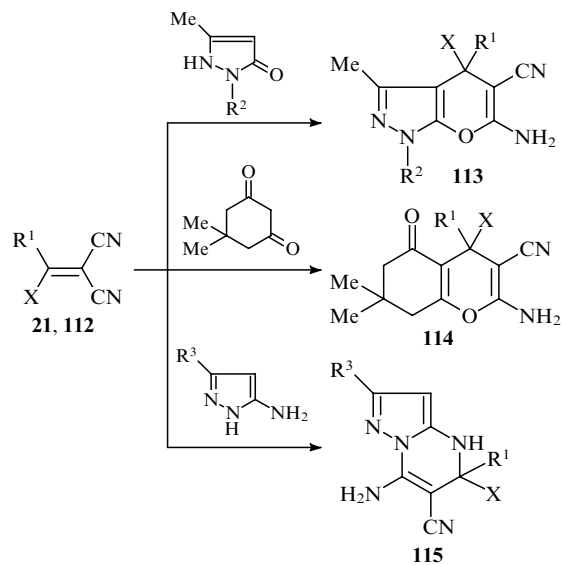
#### 5. Реакции гетероциклизации

Реакции гетероциклизации с участием органических соединений, содержащих диформетилфосфонатную группу, широко используются в синтезе гетероциклических соединений. Такие реакции протекают с сохранением  $CF_2P(O)(OR)_2$ -фрагмента.

При взаимодействии кетоэфира с бензамидином, *o*-фенилендиамином и  $\alpha$ -нафтиламином с высокими выходами были получены пирозолидон **109**, хиноксалин **110** и бензиндолон **111** соответственно.<sup>105</sup> Все реакции проводили в апротонных растворителях при 20°C.

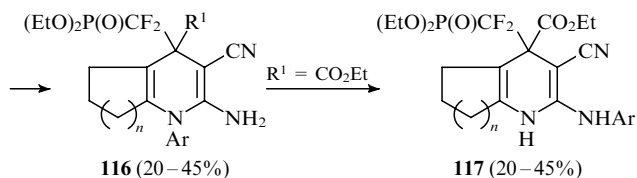
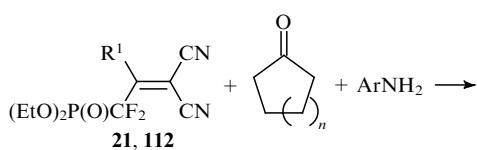


Удобными реагентами для получения гетероциклов являются 1,1-дифтор-3,3-дицианоаллилфосфонаты: соединения **21** и его этоксикарбонильный аналог **112**. С их использованием был синтезирован широкий круг гетероциклических соединений.<sup>26, 116</sup> Так, реакции соединений **21** и **112** с пиразолинонами, димедоном и аминопиразолами протекают с образованием продуктов гетероциклизации **113–115**.



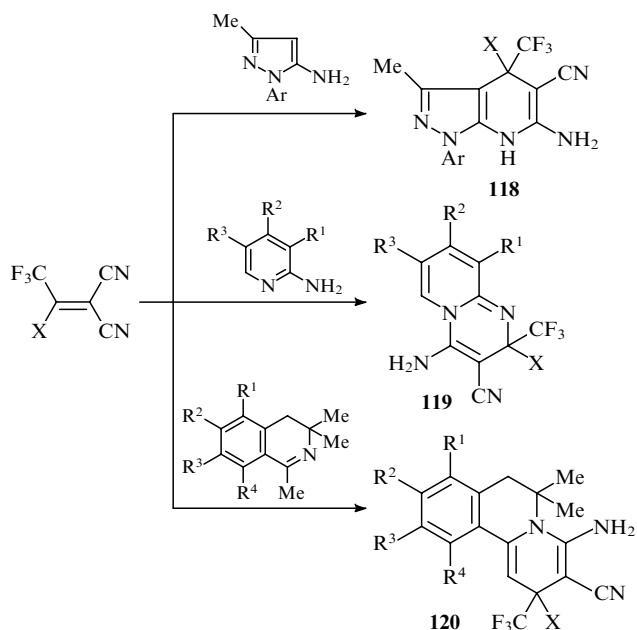
X = CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub> (**21**), CO<sub>2</sub>Et (**112**); R<sup>2</sup> = H, Alk, Ar; R<sup>3</sup> = Ar.

Реакции проводили в апротонных растворителях при 20°C. При взаимодействии в тех же условиях динитрилов **21** и **112** с енаминами, образующимися *in situ* из ариламинов и кетонов, были выделены дигидропиридины **116**. В случае соединения **112** продукт **116** перегруппировывается (перегруппировка Димрота) в производное **117**.



R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Et; n = 1, 2; Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Гетероциклизация соединения **21** с 1-арил-5-аминопиразолами, 2-аминопиридинами и 1,3,3-триметилизохинолинами приводит к пиразолопиримидинам **118**, пиридопиримидинам **119** и пиридоизохинолинам **120**.<sup>26</sup>

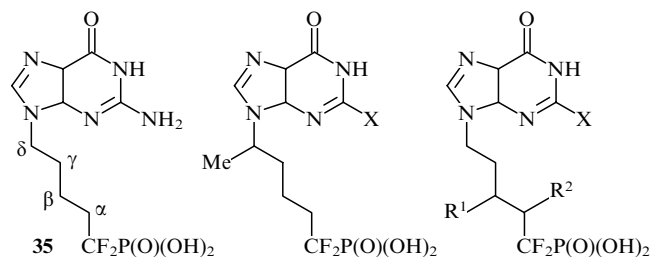


X = CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>; R<sup>1</sup>–R<sup>4</sup> = H, Alk, Hal и др.

## VI. Синтез аналогов нуклеозидов, аминокислот и сахаров, содержащих диформетиленфосфонатную группу

Соединения (RO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>R со связью F<sub>2</sub>C–C, получение которых было описано в разделе III, являются важными исходными соединениями в синтезе многочисленных аналогов природных соединений и биологически активных гетероциклических соединений.

Известны многочисленные примеры функционализации пуриновых оснований галогеналканами, -алкенами или -алкинами, содержащими CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группу, с целью получения аналогов природных фосфатов. Некоторые из этих реакций были рассмотрены нами выше (см. раздел III.3). В качестве галогеналканов часто используют

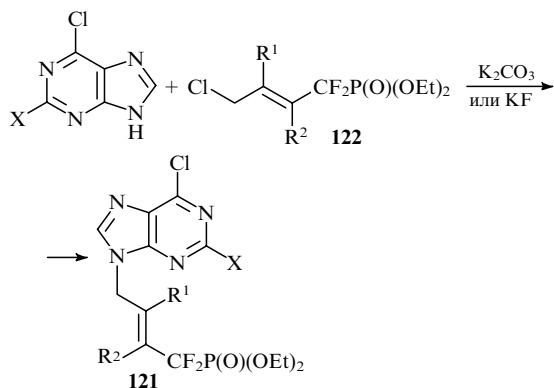


X = H, NH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H.

иодпроизводные, такие как 5-иод-1,1-дифторгексил-, 5-иод-2(3)-метил-1,1-дифторпентил- и 5-иод-1,1-дифторпентил-фосфонаты и др.<sup>37</sup> С их помощью были получены ациклические нуклеозиды — соединение **35** и его  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\delta$ -метилпроизводные.

Показано, что ингибиторная способность метильных производных по отношению к пуриннуклеозидфосфорилазе существенно зависит от положения метильной группы:  $\delta$ -метильное производное проявило наибольшую ингибиторную активность.<sup>37</sup>

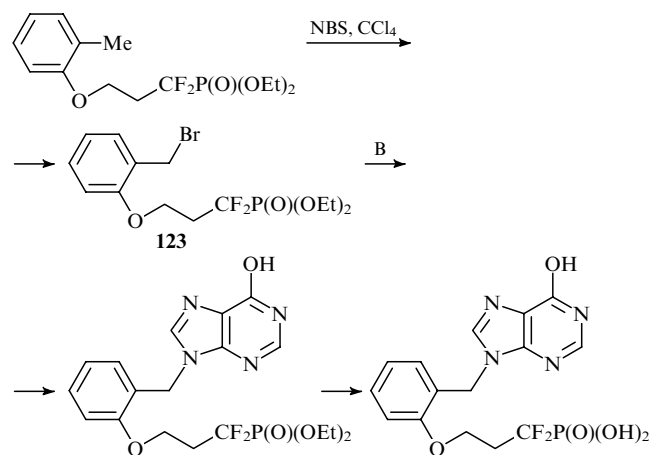
В работе<sup>23</sup> описан синтез неперделённого аналога соединения **35** — производного **121** — алкилированием пуринового основания хлоралкеном **122**.



X = H: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (42%); X = NH<sub>2</sub>: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (30%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (55%).

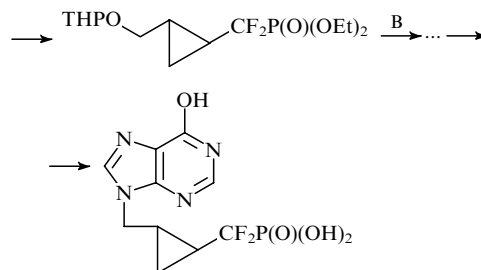
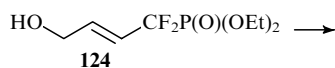
Взаимодействие  $\omega$ -алкинилдиформетилфосфонатов **47a–c** с защищенным 9-иод-9-дезазагуанином (реакция Соногаширы) приводит к 9-( $\omega$ , $\omega$ -дифтор- $\omega$ -фосфорилалкил)-9-дезазагуанинам **48a–c** (см. раздел III.3).<sup>51, 117</sup>

Для алкилирования пуриновых оснований можно использовать и бромбензильные производные, например соединения **123**.<sup>118</sup>



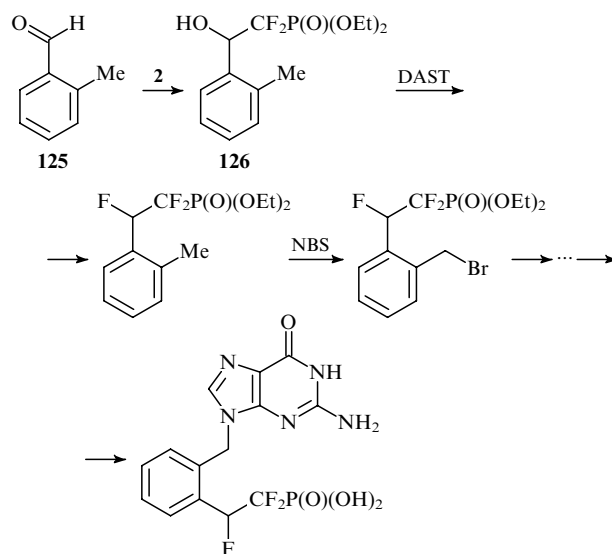
B — пурин-6-ол.

Синтезированы также циклопропановый<sup>119, 120</sup> и фурановый<sup>121</sup> аналоги соединения **35**. Первый был получен с использованием аллильного спирта **124**.<sup>119</sup>



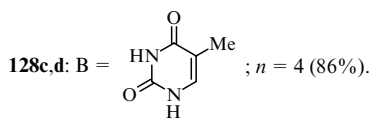
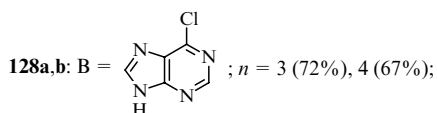
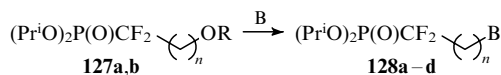
B — пурин-6-ол.

Продукт присоединения литийпроизводного **2** к альдегиду **125** — соединение **126** — также было использовано для модификации пуринового основания.<sup>118</sup>

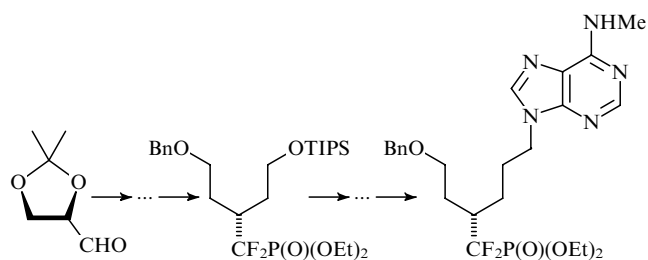


Синтез других N<sup>9</sup>-бензилгуанинов, содержащих диформетилфосфонатную группу в бензольном кольце, описан в работе<sup>122</sup>.

Спирты **127a,b** (R = H; n = 3 (a), 4 (b)) тоже были использованы для алкилирования нуклеиновых оснований, таких как тимин и 6-хлорпурин.<sup>70</sup> Для этого их сначала переводили в соответствующие тозилаты **127a,b** (R = Ts). Алкилирование 6-хлорпурина проводили в диметилформамиде в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а алкилирование тимина — в диметилсульфоксиде в присутствии 1,1,3,3-тетраметилгуанидина. Выходы соответствующих ациклических аналогов нуклеотидов **128a–d** были количественными.

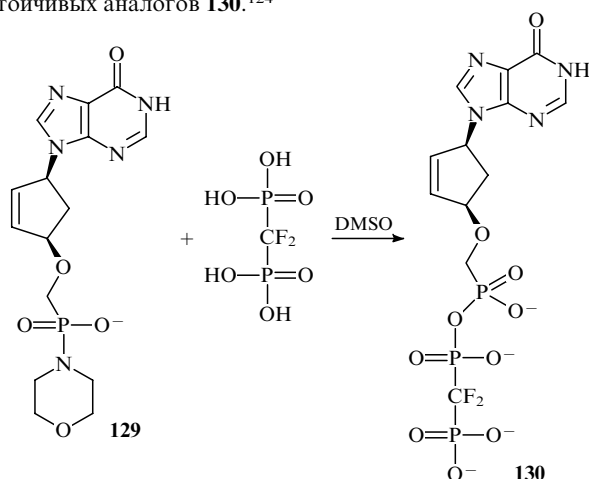


В работе<sup>123</sup> описан синтез ациклических аналогов нуклеотидов, содержащих CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группу в боковой цепи. В качестве исходного соединения был использован пентан-1,5-диол с CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>-группой в положении 3.



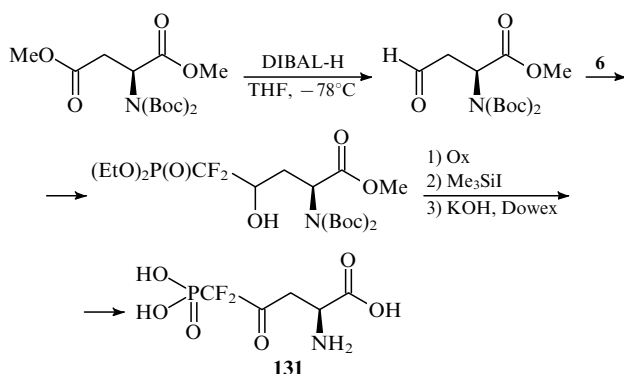
TIPS = SiPr<sub>3</sub>.

Диформетиленбисфосфонаты были использованы для модификации ингибиторов ВИЧ — соединений **129** — введением CF<sub>2</sub>-группы с целью создания гидролитически устойчивых аналогов **130**.<sup>124</sup>



Все описанные выше пуриновые производные проявляют ингибиторную активность по отношению к пуринуридинфосфорилазе.

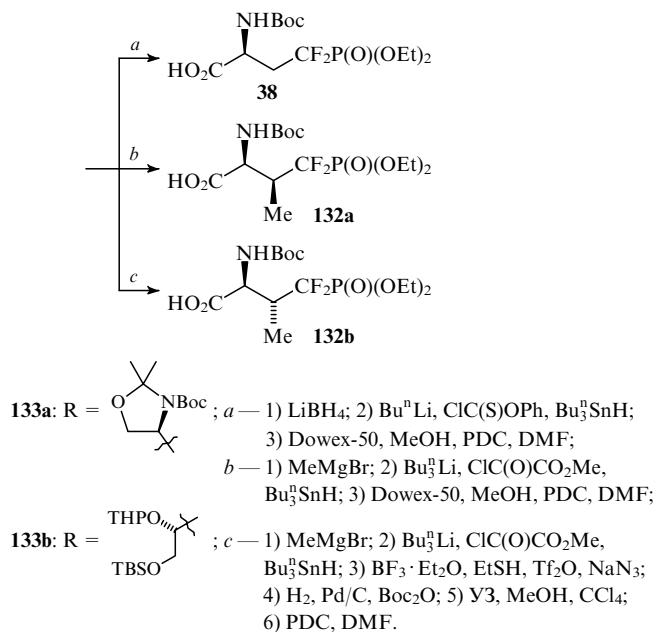
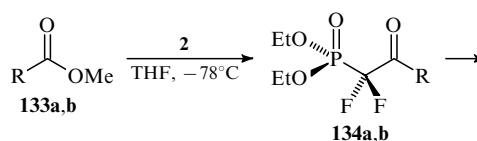
Выше уже были рассмотрены некоторые методы синтеза аминокислот, содержащих диформетиленфосфонатную группу, — потенциальных ингибиторов ряда ферментов. Здесь мы приведем еще несколько примеров синтеза таких ингибиторов. В работе<sup>125</sup> описан синтез диформетилевого аналога полуальдегида аспартата **131** — первого синтетического ингибитора дегидрогеназы полуальдегида аспарагиновой кислоты. В качестве исходного соединения был взят диметилловый эфир аспарагиновой кислоты.



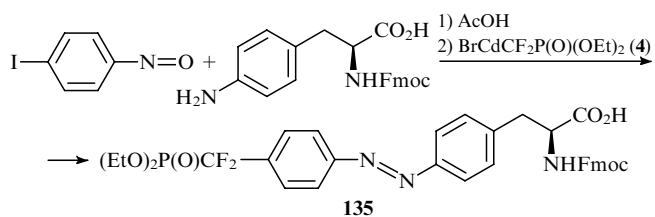
Ox — окислитель.

Берковицем и соавт.<sup>126</sup> описан синтез диформетиленфосфонатных аналогов L-фосфосерина (**38**), L-фосфоаллотреонина (**132a**) и L-фосфотреонина (**132b**). В отличие от обычно применяемых для получения таких соединений реак-

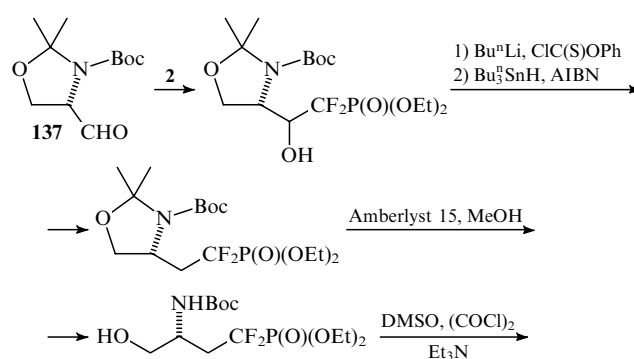
ций присоединения литийпроизводного **2** к соответствующим альдегидам или первичным трифлатам в данной работе было предложено использовать метоксикарбонильные производные **133**. Соединения **38**, **132a,b** были получены по следующей схеме:

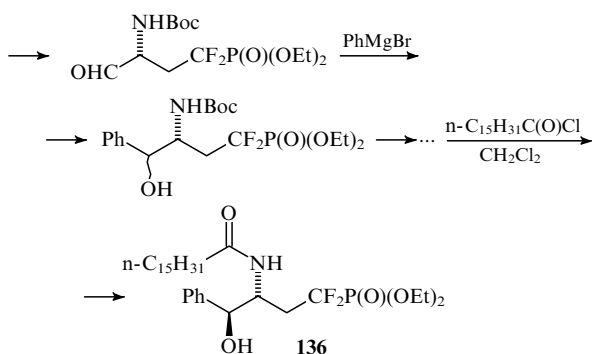


Фоторегулируемые CF<sub>2</sub>-аналоги фосфоаминокислот **135** получали действием на *n*-амино-L-фенилаланин *n*-иоднитрозобензолом с последующим замещением атома I на (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>-группу.<sup>127</sup>

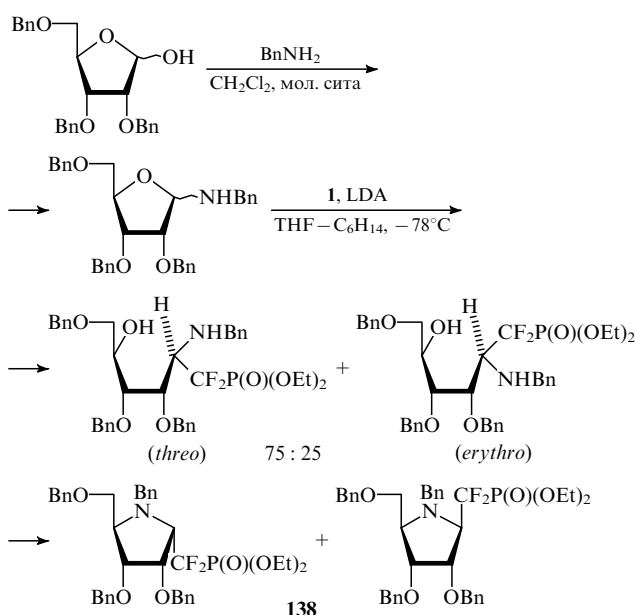


Синтез потенциального ингибитора сфингомиелиназы — соединения **136** — описан в работе<sup>128</sup>. В качестве исходного соединения авторы использовали альдегид Гарнера **137**.

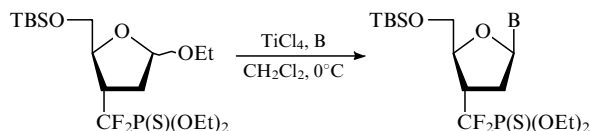




Получение  $\text{CF}_2$ -аналогов азасахаров **138** в результате нуклеофильного раскрытия фуранозного цикла в 2,3,5-три-*O*-бензиловых производных D-арабинозы, D-рибозы и L-ксилозы рассмотрено в работах<sup>129,130</sup>. Ниже приведена схема раскрытия цикла в производном D-рибозы.



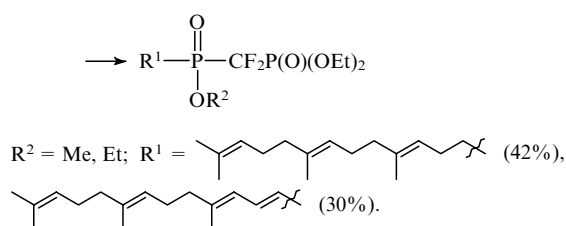
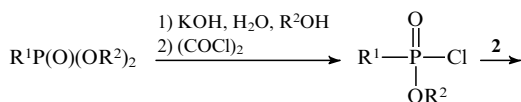
Реакции N-гликозидирования 2,3-дидезоксифуранозных производных, содержащих в положении 3 (диэтокситиофосфорил)диформетилную группу, рассмотрены в работах<sup>131,132</sup>.



B — защищенные по гидроксильной группе тимин, урацил, 5-фторурацил, аденин.

Исходные 2,3-дидезоксифуранозные производные получали исходя из изопропилиденглициринового альдегида.

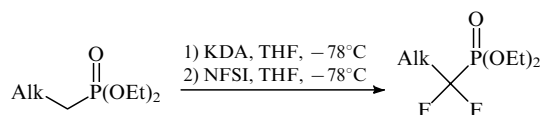
Синтезу изопреноидов, содержащих диформетиленфосфонатную группу, посвящена работа<sup>133</sup>.



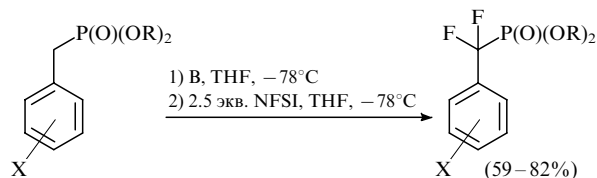
Другие примеры синтеза аналогов природных соединений, содержащих диформетиленфосфонатную группу, можно найти в недавно опубликованном обзоре Кухаря и Романенко.<sup>134</sup>

## VII. Синтез диформетиленфосфонатов с помощью реакций фторирования

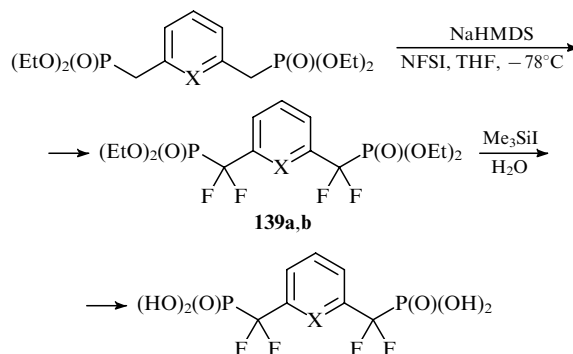
Синтез  $\alpha,\alpha$ -дифторалкилфосфонатов электрофильным фторированием фосфонатов  $\text{AlkCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$  *N*-фторбис(бензолсульфонимидом) (NFSI) описан в работе<sup>135</sup>. Для этого сначала осуществляли металлизирование с использованием калий- или литийдиамида.



Эта реакция была применена также к синтезу  $\alpha,\alpha$ -дифторбензиловых производных,<sup>136–139</sup> 2,6-бис(диэтокситиофосфорилдиформетиленовых) производных пиридина (**139a**) и 1,3-производных бензола (**139b**).<sup>140</sup>



R = Me, Et, Bn; X = H, Br, NO<sub>2</sub>, OAlk, CO<sub>2</sub>Alk, Ph; B = KDA, LDA, M<sup>1</sup>HMDs (M<sup>1</sup> = Na, K, Li).



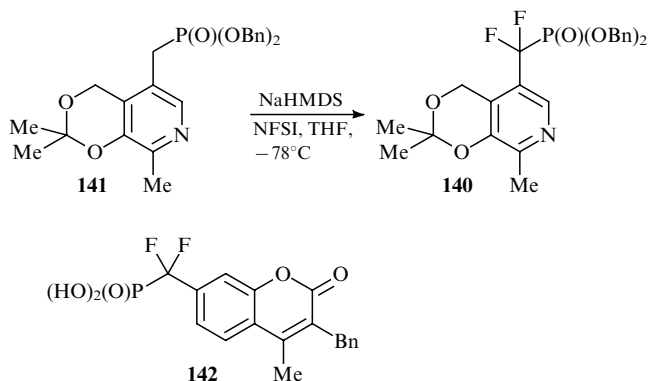
X = N (**139a**, 64%), CH (**139b**, 59%).

Авторы отмечают, что выход продуктов зависит от природы основания, в присутствии которого проводят реакцию. Лучший выход был достигнут при использовании гексаметилди-силизида натрия (NaHMDS). В качестве фторирующего агента можно использовать также диэтиламинотрифторид

серы, но в этом случае выход продуктов ниже. Фторирующий агент берут в 2.5–5-кратном избытке.

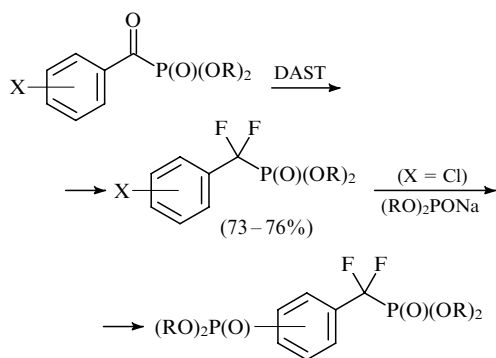
Согласно Блэкберну,<sup>140</sup> бис(диформетилфосфонаты) превосходят по активности монопроизводные. Соединение **139a** является конкурентным ингибитором фосфорилглицераткиназы (3-PGK).

Соединение **140** — диформетилфосфонатный аналог пиридоксинфосфата — также было получено электрофильным фторированием соединения **141** с использованием *N*-фторбис(бензолсульфонимида). Производное **140** было запатентовано в качестве кардиопротектора,<sup>141–145</sup> а кумарин **142**, содержащий диформетилфосфонатную группу, был предложен в качестве ингибитора фактора некроза опухоли TNF $\alpha$ .<sup>146</sup>



В работе<sup>147</sup> описан синтез метиленового и диформетилфосфонатного аналогов уридин-4-фосфата и 3-дезауридин-4-фосфата. Диформетилфосфонатные аналоги получали фторированием соответствующих метиленовых производных с использованием системы KHMDS–NFSI.

Помимо электрофильного фторирования метиленовой группы в алкилфосфонатах для синтеза диформетилфосфонатов применяют также нуклеофильное фторирование карбонильной группы в  $\alpha$ -кетофосфонатах.<sup>92, 140, 148</sup> В этом случае лучшие результаты были получены при использовании в качестве фторирующего агента диэтиламинотрифторида серы.



Для проведения реакции необходим 5-кратный избыток *N*-фторбис(бензолсульфонимида).

В качестве фторирующих агентов могут выступать и другие соединения, например FClO<sub>3</sub>, AcOF и бис(тетрафторборат) 4-фтор-1-хлорметил-1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (F-TEDA-BF<sub>4</sub>), а основаниями, помимо описанных выше, могут служить NaN, KN, Bu<sup>n</sup>Li и KOBu<sup>t</sup> (см.<sup>149, 150</sup>).

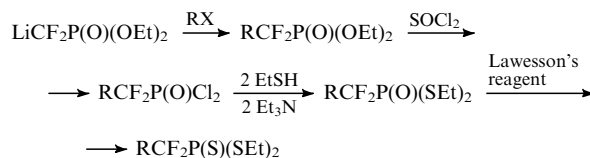
### VIII. Заключение

Выше мы перечислили основные методы синтеза и рассмотрели наиболее важные превращения соединений, содер-

жащих CF<sub>2</sub>P(O)(OR)<sub>2</sub>-группу. Мы не ставили перед собой задачу рассмотреть все существующие на данный момент публикации, посвященные таким соединениям, а сконцентрировали внимание на наиболее интересных, на наш взгляд, работах.

В заключение мы кратко рассмотрим некоторые аспекты, касающиеся синтеза тиоаналогов диформетилфосфонатов.  $\alpha, \alpha$ -Диформетилфосфонотиоаты получают действием реагента Лавессона на  $\alpha, \alpha$ -диформетилфосфонаты.<sup>151</sup> Синтез различных  $\alpha, \alpha$ -диформетилфосфонотиоатов описан в работе.<sup>152</sup> Следует отметить, что наиболее часто используемый для введения CF<sub>2</sub>P(O)(OR)<sub>2</sub>-группы в органические молекулы реагент LiCF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> стабилен при температуре ниже -78°C, в то время как LiCF<sub>2</sub>P(S)(OEt)<sub>2</sub> стабилен уже при температуре -40°C, поэтому, когда требуются более высокие температуры, можно использовать тиоаналог реагента **2**.

Синтез *S, S*-диалкилдиформетилфосфонотиоатов и -трифоатов впервые был осуществлен французскими исследователями в 2003 г.<sup>153</sup> Оказалось, что соединения LiCF<sub>2</sub>P(O)(SEt)<sub>2</sub> и LiCF<sub>2</sub>P(S)(SEt)<sub>2</sub> нестабильны даже при температуре ниже -100°C.



R = Bn, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, Br; X = Hal.

В заключение следует отметить, что химия диформетилфосфонатов продолжает бурно развиваться, что связано с высокой биологической активностью фтор-фосфорсодержащих соединений. Регулярно появляются работы по синтезу новых непептидных ингибиторов различных ферментов, среди которых важное место занимают соединения, содержащие диформетилфосфонатную функцию.

### Литература

1. R.Engel. *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977)
2. G.M.Blackburn, D.E.Kent, F.Kolkman. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1119 (1984)
3. G.M.Blackburn. *Chem. Ind. (London)*, 134 (1981)
4. D.J.Burton, Z.Yang, W.Qiu. *Chem. Rev.*, **96**, 1641 (1996)
5. D.O'Hagan, H.S.Rzepa. *Chem. Commun.*, 645 (1997)
6. V.D.Romanenko, V.P.Kukhar. *Chem. Rev.*, **106**, 3868 (2006)
7. O.I.Kolodiazhnyi. *Tetrahedron: Asymmetry*, **85**, 3295 (2005)
8. Л.З.Соборовский, Н.Ф.Баина. *Журн. общ. химии*, **29**, 1144 (1959)
9. M.Obayashi, E.Ito, K.Matsui, K.Kondo. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2323 (1982)
10. R.Pajkert, H.Koroniak. *J. Fluorine Chem.*, **128**, 1260 (2007)
11. D.J.Burton, T.Ishihara, M.Maruta. *Chem. Lett.*, 755 (1982)
12. D.J.Burton, R.Takei, S.Shin-Ya. *J. Fluorine Chem.*, **18**, 197 (1981)
13. A.A.Kolomeitsev, A.A.Kadyrov, J.Szczepkowska-Sztolcman, M.Milewska, H.Koroniak, G.Bissky, J.A.Barten, G.-V.Roesenthaler. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8273 (2003)
14. T.Lequeux, F.Lebouc, C.Lopin, H.Yang, G.Gouhier, S.R.Piettre. *Org. Lett.*, **3**, 185 (2001)
15. S.Pignard, C.Lopin, G.Gouhier, S.R.Piettre. *J. Org. Chem.*, **71**, 31 (2006)
16. T.Lequeux, A.Henry-dit-Quesnel, P.Ozouf, G.Binot, J.-C.Pommelet. In *Book of Abstracts of the 14th European Symposium on Fluorine Chemistry*. Adam Mickiewicz University, Poznan, 2004. P. 59



17. A.Henry-dit-Quesnel, L.Toupet, J.-C.Pommelet, T.Leuqex. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2486 (2003)
18. A.Konno, T.Fuchigami. *J. Org. Chem.*, **62**, 8579 (1997)
19. M.Zibinsky, P.Beier, G.K.S.Prakash. *Химия в интересах устойчивого развития*, **16** (1), 71 (2008)
20. P.Beier, A.V.Alexandrova, M.Zibinsky, G.K.S.Prakash. *Tetrahedron*, **64**, 10977 (2008)
21. A.V.Alexandrova, P.Beier. *J. Fluorine Chem.*, **130**, 493 (2009)
22. M.Obayashi, K.Kondo. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2327 (1982)
23. S.Halazy, V.Gross-Berges. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 743 (1992)
24. T.P.Lequeux, J.M.Percy. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2111 (1995)
25. K.Blades, T.P.Lequeux, J.M.Percy. *Tetrahedron*, **53**, 10623 (1997)
26. P.V.Pasternak, B.V.Averkiv, M.Yu.Antipin, A.S.Peregudov, N.D.Chkaniikov. *J. Fluorine Chem.*, **125**, 1853 (2004)
27. K.Blades, A.H.Butt, G.S.Cockerill, H.J.Easterfield, T.P.Lequeux, J.M.Percy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3609 (1999)
28. Л.А.Родиновская, К.С.Чунихин, А.М.Шестопапов. В кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 2.* (Под ред. В.Г.Карцева). IBS Press, Москва, 2003. С. 405
29. K.Blades, T.P.Lequeux, J.M.Percy. *Chem. Commun.*, 1457 (1996)
30. K.Blades, G.S.Cockerill, H.J.Easterfield, T.P.Lequex, J.M.Percy. *Chem. Commun.*, 1615 (1996)
31. R.Pajkert, M.Milewska, G.-V.Roschenthaler, H.Koroniak. *J. Fluorine Chem.*, **130**, 695 (2009)
32. G.M.Blackburn, D.Brown, S.J.Martin, M.J.Parrat. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 181 (1987)
33. Пат. 354322 Европа (1990)
34. A.E.Sorochinsky, V.A.Soloshonok. *J. Fluorine Chem.*, **131**, 127 (2010)
35. G.V.Röschenthaler, V.P.Kukhar, M.Yu.Belik, K.I.Mazurenko, A.E.Sorochinsky. *Tetrahedron*, **62**, 9902 (2006)
36. G.V.Röschenthaler, V.Kukhar, J.Barten, N.Gvozdovska, M.Belik, A.Sorochinsky. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6665 (2004)
37. S.Halazy, A.Ehrhard, C.Danzin. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 315 (1991)
38. S.Hikishima, M.Isobe, S.Koyanagi, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya, T.Yokomatsu. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 1660 (2006)
39. C.F.Bigge, J.T.Drumont, G.Johnson. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7013 (1989)
40. D.B.Berkowitz, M.Eggen, Q.Shen, D.G.Sloss. *J. Org. Chem.*, **58**, 6174 (1993)
41. D.B.Berkowitz, Q.Shen, J.-H.Maeng. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6445 (1994)
42. D.B.Berkowitz, D.Bhuniya, G.Peris. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1869 (1999)
43. D.B.Berkowitz, M.Bose, T.J.Pfannenstiel, T.Doukov. *J. Org. Chem.*, **65**, 4498 (2000)
44. T.Yokomatsu, M.Sato, S.Shibuya. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2743 (1996)
45. D.L.Jakeman, A.J.Ivory, M.P.Williamson, G.M.Blackburn. *J. Med. Chem.*, **41**, 4439 (1998)
46. R.D.Chambers, R.Jaouhari, D.O'Hagan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1169 (1988)
47. D.J.Burton, L.G.Sprague. *J. Org. Chem.*, **54**, 613 (1989)
48. T.Yokomatsu, K.Suemune, T.Murano, S.Shibuya. *J. Org. Chem.*, **61**, 7207 (1996)
49. X.Zhang, D.J.Burton. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7791 (2000)
50. Z.-Q.Xu, J.Zemlicka. *Tetrahedron*, **53**, 5389 (1997)
51. S.Hikishima, M.Hashimoto, L.Magnowska, A.Bzowska, T.Yokomatsu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 4173 (2007)
52. T.Yokomatsu, A.Ichimura, J.Kato, S.Shibuya. *Synlett*, 287 (2001)
53. W.Qui, D.J.Burton. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2745 (1996)
54. G.S.Cockerill, H.J.Easterfield, J.M.Percy. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2601 (1999)
55. M.N.Qabar, J.Urban, M.Kahn. *Tetrahedron*, **53**, 11171 (1997)
56. M.S.Smyth, T.R.Burke. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 551 (1994)
57. T.Yokomatsu, T.Murano, K.Suemune, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **53**, 815 (1997)
58. Y.Han, M.Belley, C.I.Bayly, J.Colucci, C.Dufrense, A.Giroux, C.K.Lau, Y.Leblanc, D.McKay, M.Therien, M.-C.Wilson, K.Skorey, C.-C.Chan, G.Scadin, B.P.Kennedy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 3200 (2008)
59. G.S.Cockerill, H.J.Easterfield, J.M.Percy, S.Pintat. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2591 (2000)
60. T.Yokomatsu, J.Kato, C.Sakuma, S.Shibuya. *Synlett*, 1407 (2003)
61. T.Yokomatsu, S.Katayama, S.Shibuya. *Chem. Commun.*, 1878 (2001)
62. T.Yokomatsu, Y.Hayakawa, T.Kihara, S.Koyanagi, S.Soeda, H.Shimeno, S.Shibuya. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2571 (2000)
63. Z.Y.Yang, D.J.Burton. *J. Org. Chem.*, **57**, 4676 (1992)
64. K.Blades, J.M.Percy. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9085 (1998)
65. K.Blades, D.Lapotre, J.M.Percy. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5895 (1997)
66. W.Howson, J.M.Hills, G.M.Blackburn, M.Broekman. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 501 (1991)
67. R.D.Guneratne, D.J.Burton. *J. Fluorine Chem.*, **98**, 11 (1999)
68. P.Ozouf, G.Binot, J.-C.Pommelet, T.P.Lequeux. *Org. Lett.*, **6**, 3747 (2004)
69. R.Pajkert, A.A.Kolomeitsev, M.Milewska, G.-V.Roschenthaler, H.Koroniak. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6046 (2008)
70. S.A.Diab, A.Sene, E.Pfund, T.Lequeux. *Org. Lett.*, **10**, 3895 (2008)
71. N.O.Brace. *J. Org. Chem.*, **26**, 3197 (1961)
72. С.З.Ивин, В.К.Промоненко, А.С.Баберкин, Е.В.Волкова, Н.Ф.Сарафанова, Е.А.Фокин. *Журн. прикл. химии*, **42**, 472 (1969)
73. K.Inukai, T.Ueda, H.Muramatsu. *J. Org. Chem.*, **29**, 2224 (1964)
74. S.R.Piettre. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2233 (1996)
75. M.Gaboyard, Y.Hervaud, B.Boutevin. *J. Fluorine Chem.*, **107**, 5 (2001)
76. S.Nagura, S.Murakami, T.Fuchigami. *Tetrahedron*, **63**, 10237 (2007)
77. S.Murakami, S.Kim, H.Ishii, T.Fuchigami. *Synlett*, 815 (2004)
78. X.Yang, Y.Zhu, X.Fang, X.Yang, F.Wu, Y.Shen. *J. Fluorine Chem.*, **128**, 174 (2007)
79. A.R.Li, Q.Y.Yun. *Synthesis*, 606 (1996)
80. A.Sene, S.Diab, A.Hienzsch, D.Cahard, T.Lequeux. *Synlett*, 981 (2009)
81. T.F.Herpin, J.S.Houlton, W.B.Motherwell, B.P.Roberts, J.M.Weibel. *Chem. Commun.*, 613 (1996)
82. G.Sosnovsky. In *Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry*, McMillan, New York, 1964. P. 123
83. N.Petragnani, V.G.Toscano, M.M.Campes. *Chem. Ber.*, **101**, 3070 (1968)
84. T.F.Herpin, W.B.Motherwell, B.P.Roberts, S.Roland, J.M.Weibel. *Tetrahedron*, **53**, 15085 (1997)
85. R.M.de Lederkremer, W.Coli. *Glycobiology*, 547 (1995)
86. J.Kovensky, A.F.Cirelli, P.Sinay. *Carbohydr. Lett.*, **3**, 271 (1999)
87. J.Kovensky, M.McNeil, P.Sinay. *J. Org. Chem.*, **64**, 6202 (1999)
88. R.D.Chambers, R.Jaouhari, D.O'Hagan. *Tetrahedron*, **45**, 5101 (1989)
89. W.Q.Liu, B.P.Roques, C.Garbay. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1389 (1997)
90. C.P.Holmes, X.Li, Y.Pan, C.Xu, A.Bhandari, C.M.Moody, J.A.Miguel, S.W.Ferla, M.N.De Francisco, B.T.Frederick, S.Zhou, N.Macher, L.Jang, J.D.Irvine, J.R.Grove. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4336 (2005)
91. D.Solas, R.L.Hale, D.V.Patel. *J. Org. Chem.*, **61**, 1537 (1996)
92. T.R.Burke, M.S.Smyth, M.Nomizu, A.Otaka, P.P.Roller. *J. Org. Chem.*, **58**, 1336 (1993)
93. T.Yokomatsu, T.Minowa, T.Murano, S.Shibuya. *Tetrahedron*, **54**, 9341 (1998)

94. T. Murano, H. Kobayakawa, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya. *Synthesis*, 187 (2005)
95. T. Yokomatsu, H. Abe, T. Yamagishi, K. Suemune, S. Shibuya. *J. Org. Chem.*, **64**, 8415 (1999)
96. A. H. Butt, J. M. Percy, N. S. Spencer. *Chem. Commun.*, 1691 (2000)
97. Y. Xu, G. D. Prestwich. *Org. Lett.*, **4**, 4021 (2002)
98. Y. Xu, Y. Fang, J. Chen, G. D. Prestwich. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1461 (2004)
99. Y. Xu, M. Tanaka, H. Arai, J. Aoki, G. D. Prestwich. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5323 (2004)
100. A. H. Butt, B. M. Kariuki, J. M. Percy, N. S. Spencer. *Chem. Commun.*, 682 (2002)
101. Пат. 2002080483А2 Япония (2002)
102. Пат. 2002080485А2 Япония (2002)
103. E. Pfund, T. Lequeux, M. Vazeux, S. Masson. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2033 (2002)
104. G. M. Blackburn, D. Brown, S. J. Martin. *J. Chem. Res. (S)*, 92 (1985)
105. П. В. Пастернак, А. С. Голубев, А. С. Перегулов, Н. Д. Чкаников. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1258 (2000)
106. Y. Lin, J.-T. Liu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6075 (2006)
107. Y. Lin, J.-T. Liu. *Chin. Chem. Lett.*, **18**, 33 (2007)
108. Y. Lin, J.-T. Liu. *Synlett*, 2227 (2006)
109. Y. Xu, G. Jiang, R. Tsukahara, Y. Fujiwara, G. Tigyi, G. D. Prestwich. *J. Med. Chem.*, **49**, 5309 (2006)
110. T. Yokomatsu, K. Suemune, T. Murano, S. Shibuya. *Heterocycles*, **56**, 273 (2002)
111. S. A. Diab, A. Hienzsch, K. Lebargy, S. Guillarme, E. Pfund, T. Lequeux. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 4481 (2009)
112. M. Inoue, J. Hiratake, K. Sakata. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**, 2248 (1999)
113. E. Pfund, T. Lequeux, S. Masson, M. Vazeux. *Org. Lett.*, **4**, 843 (2002)
114. A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, A. Mele, B. Vegani, F. Viani. *Eur. J. Org. Chem.*, 2149 (1999)
115. A. Arnone, P. Bravo, M. Frigerio, F. Viani, C. Zappala. *Synthesis*, 1511 (1998)
116. А. В. Фокин, В. Ю. Тютин, Н. Д. Чкаников. *Успехи химии*, **61**, 1395 (1992)
117. S. Hikishima, M. Hashimoto, L. Magnowska, A. Bzowska, T. Yokomatsu. *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 2275 (2010)
118. S. Halazy, A. Ehrhard, A. Eggenspiller, V. Berges-Gross, C. Danzin. *Tetrahedron*, **52**, 177 (1996)
119. T. Yokomatsu, M. Sato, H. Abe, K. Suemune, K. Matsumoto, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, S. Shibuya. *Tetrahedron*, **53**, 11297 (1997)
120. T. Yokomatsu, H. Abe, M. Sato, K. Suemune, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, S. Shibuya. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 2495 (1998)
121. T. Yokomatsu, Y. Hayakawa, K. Suemune, T. Kihara, S. Soeda, H. Shimeno, S. Shibuya. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2833 (1999)
122. S. Halazy, A. Eggenspiller, A. Ehrhard, C. Danzin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 407 (1992)
123. T. Murano, Y. Yuasa, H. Kobayakawa, T. Yokomatsu, S. Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 10233 (2003)
124. C. J. Hamilton, S. M. Robert. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1051 (1999)
125. R. J. Cox, A. D. Hadfield, M. B. Mayo-Martin. *Chem. Commun.*, 1710 (2001)
126. D. B. Berkowitz, M. Eggen, Q. Shen, R. K. Shoemaker. *J. Org. Chem.*, **61**, 4666 (1996)
127. S. B. Park, R. F. Standaert. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6557 (1999)
128. T. Yamagishi, S. Muronoi, S. Hikishima, H. Shimeno, S. Soeda, T. Yokomatsu. *J. Org. Chem.*, **74**, 6350 (2009)
129. J.-B. Behr, C. M. Evina, N. Phung, G. Guillermin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1597 (1997)
130. I. Gautier-Lefebvre, J.-B. Behr, G. Guillermin, N. S. Ryder. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1483 (2000)
131. T. Murano, S. Muroyama, T. Yokomatsu, S. Shibuya. *Synlett*, 1657 (2002)
132. T. Murano, Y. Yuasa, S. Muroyama, T. Yokomatsu, S. Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 9059 (2003)
133. S. A. Biller, C. Forster. *Tetrahedron*, **46**, 6645 (1990)
134. V. Kukhar, V. Romanenko. *Chem. Ind.*, **56** (6) 329 (2007)
135. E. Differding, R. O. Duthaler, A. Kreiger, G. M. Ruegg, C. Schmit. *Synlett*, 395 (1991)
136. C. C. Kotoris, M.-J. Chen, S. D. Taylor. *J. Org. Chem.*, **63**, 8052 (1998)
137. S. D. Taylor, A. N. Dinaut, A. T. Thadani, Z. Huang. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8089 (1996)
138. S. D. Taylor, C. C. Kotoris, A. N. Dinaut, M.-J. Chen. *Tetrahedron*, **54**, 1691 (1998)
139. N. A. Caplan, C. I. Pogson, D. J. Hayes, G. M. Blackburn. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 515 (1998)
140. N. A. Caplan, C. I. Pogson, D. J. Hayes, G. M. Blackburn. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 421 (2000)
141. WO 0164692 (2001)
142. WO 0172309 (2001)
143. Пат. 2004171588 США (2004)
144. WO 2004084895 (2004)
145. WO 2004084910 (2004)
146. WO 2002008217 (2002)
147. S. D. Taylor, F. Mirzaei, A. Sharifi, S. L. Bearne. *J. Org. Chem.*, **71**, 9420 (2006)
148. G. M. Blackburn, D. E. Kent. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 913 (1986)
149. C. E. McKenna, P. D. Shen. *J. Org. Chem.*, **46**, 4573 (1981)
150. G. Hum, J. Lee, S. D. Taylor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3471 (2002)
151. S. R. Piettre. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4707 (1996)
152. S. R. Piettre, P. Raboisson. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2229 (1996)
153. C. Lopin, G. Gouhier, S. R. Piettre. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8837 (2003)

## DIFLUOROMETHYLENEPHOSPHONATES: SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS

**K.S. Chunikhin, A.A. Kadyrov, P.V. Pasternak, N.D. Chkanikov**

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences  
28, Ul. Vavilova, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135-6166*

The data on the synthesis of organic compounds containing a difluoromethylenephosphonate group are analyzed and generalized. The attention is focused on the introduction of this group into various organic molecules and further transformations of the compounds thus formed. Particular sections are devoted to the synthesis of heterocyclic compounds and analogues of natural compounds containing difluoromethylenephosphonate fragments.

Bibliography — 153 references.

*Received 15th May 2009*