

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Горбин Сергей Игоревич

Синтез и исследование новых фосфонатпроизводных гликольурида

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидат химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Бакибаев Абдигали Абдиманатович

Томск 2024

Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Литературный обзор.....	7
1.1 Общие методы синтеза бициклических бисмочевин (гликольурилов).....	7
1.1.1 Конденсация мочевины с α -дикарбонильными соединениями	7
1.1.2 Взаимодействие мочевины с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами.....	8
1.1.3 Замещение протонов NH-группы гликольурилов.....	9
1.2 Методы синтеза фосфорилированных бициклических бисмочевин	19
1.2.1 Бициклические бисмочевины дифосфо[3,3,0]-3,7-дионовой структуры.....	19
1.2.2 Бициклические бисмочевины дифосфаспиро[3,4]октан-2,7-дионовой структуры .	23
1.2.3 Фосфорилированные тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дионы.....	27
Глава 2. Обсуждение результатов	31
2.1 Синтез и исследование фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурила.....	31
2.1.1 Разработка условий синтеза фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурила.....	31
2.1.2 Стереохимические особенности новых фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурила	41
2.2 Синтез и исследование фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов.....	49
2.2.1 Синтез новых фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов.....	49
2.2.2 Диастереомерный состав новых дифосфонатдиметилгликольурилов	54
2.2.3 Взаимодействие гликольурила с альдегидами и трифенилфосфитом.....	66
2.3 Экстракционная способность некоторых новых фосфонатпроизводных гликольурила	71
Экспериментальная часть.....	75
3.1 Приборы и методы исследования	75
3.2 Методики синтеза органических соединений	75
3.2.1 Синтез исходных гликольурилов	75
3.2.2 Синтез фосфонатпроизводных гликольурилов.....	77
Выводы.....	95
Список обозначений и сокращений.....	96
Список использованной литературы.....	97

Введение

Актуальность исследования. Родоначальником представителей бициклических бисмочевин является гликольурил (2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион), производные которого применяются в различных отраслях промышленности и медицины. Гликольурилы привлекают внимание исследователей своим широким спектром биологически активных свойств [1-4], находят применение в составе взрывчатых [5] и огнеупорных материалах [6-8]. Методам синтеза гликольурилов посвящен ряд обзорных работ [9-12]. Возможность использования производных гликольурила в качестве прекурсоров для получения супрамолекулярных соединений – кукурбит[n]урилов (CBn) и бамбус[n]урилов (BUn) продемонстрирована в работах [13-20]. Полученные на основе гликольурилов супрамолекулярные соединения предложены в качестве молекулярных сенсоров [15, 21-22], компонентов для органических полупроводников [23] и пролонгаторов лекарственных средств [24-25] и др.

Развитие и совершенствование известных методов синтеза и функционализации азотсодержащих гетероциклов в значительной степени стимулируется их участием в жизнедеятельности человека. Фосфоазогетероциклы, содержащие в циклическом скелете фрагмент мочевины и фосфорильную группу, привлекательны тем, что эти группы в молекулах, выступая в качестве ключевых структурных элементов данных соединений, способствуют формированию многофункциональных реакционных центров. Одновременное сочетание в молекуле фрагментов мочевины и фосфорильных групп позволяет придать целевому веществу специфические физико-химические и практически полезные свойства, обобщение которых было предметом ряда обзорных работ, в том числе автором данной работы [26]. Например, среди циклических соединений на основе фосфорилированных производных мочевины найдены препараты с высокой пестицидной, антихолинэстеразной, противовирусной и антимикробной активностью [27], а также перспективные полимерные соединения [28].

В ходе анализа литературных сведений по химии производных гликольурила было установлено, что несмотря на широкий ряд полученных соединений на основе гликольурила, описано лишь несколько способов получения фосфорсодержащих производных гликольурила. Основным методом получения фосфорсодержащих производных гликольурилов является реакция Арбузова, в которой галогенпроизводные гликольурила реагируют с алкил- и арилфосфитами. Описанные в литературе фосфорсодержащие производные гликольурила могут выступать в качестве огнеупорных добавок [6-8], катализаторов многокомпонентных реакций [29], модификаторов физико-механических свойств резин [30]. Таким образом, успешное развитие методов синтеза фосфорсодержащих производных гликольурила открывает многообещающий путь к синтезу и исследованию ценных веществ.

Целью диссертационной работы является исследование трехкомпонентной реакции конденсации N-метилзамещенных гликольурилов с альдегидами и трифенилфосфитом, и установление особенностей получения новых фосфонатпроизводных гликольурилов.

Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Исследовать условия конденсации 1,3,4-триметилгликольурила с алифатическими и ароматическими альдегидами и трифенилфосфитом, позволяющие осуществить синтез ранее неизвестных 1-[1-(дифеноксифосфорил)алкил/арил]-3,4,6-триметилгликольурилов.

2. Определить стереохимические особенности протекания реакции конденсации N-метилгликольурилов в зависимости от природы альдегида и установить диастереомерный состав целевых продуктов реакций, выделить и охарактеризовать индивидуальные диастереомеры.

3. Осуществить синтез ранее неизвестных моно- и дифосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов и установить диастереомерный состав целевых продуктов реакций.

4. Изучить препаративные возможности проведения трёхкомпонентной реакции альдегидов и трифенилфосфита с гликольурилом как многоцентровым реакционноспособным субстратом.

Научная новизна работы. Впервые осуществлено взаимодействие N-метилгликольурилов с алифатическими и ароматическими альдегидами и трифенилфосфитом, приводящее к образованию ранее неизвестных N-фосфонатпроизводных метилгликольурилов. Найдены катализаторы для преимущественного получения N-фосфонатпроизводных метилгликольурилов. Установлено, что трёхкомпонентная реакция альдегида, N-метилгликольурилов и трифенилфосфита протекает не стереоселективно и приводит к образованию смеси диастереомеров, состав которой зависит от природы альдегида, природы и положения заместителя в ароматическом кольце в случае ароматических альдегидов. Разработан способ препаративного разделения моно- и дифосфонатзамещенных N-метилгликольурилов с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии. Впервые выделены и охарактеризованы с помощью РСА и ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии индивидуальные диастереомеры фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурила и некоторые диастереомеры N-фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов.

Практическая значимость. В результате выполненных исследований разработаны доступные и эффективные способы получения новых фосфонатпроизводных N-метилгликольурилов. Разработан способ препаративного разделения диастереомеров фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурила и некоторых фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов. Для фосфонатпроизводных гликольурилов показан потенциал использования N-фосфонатпроизводных гликольурилов в качестве экстрагентов редкоземельных элементов (Ce, Dy, La, Nd, Pr, Eu) и некоторых других металлов (Th, Fe, Cu).

Положения, выносимые на защиту

1. Метод синтеза фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы трехкомпонентной реакцией 1,3,4-триметилгликольурилы, альдегида и трифенилфосфита.
2. Условия разделения и диастереомерный состав фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы.
3. Метод синтеза моно- и дифосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов трёхкомпонентной реакцией N,N'-диметилгликольурилов с альдегидами и трифенилфосфитом.
4. Результаты проведения трёхкомпонентной реакции альдегида, трифенилфосфита и с N-монометилгликольурилом, 1,3,4-триацетилгликольурилом и гликольурилом.

Степень достоверности проведенных исследований

Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и подтверждается применением современных физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Работа выполнена автором или при непосредственном участии автора. ***Личный вклад автора*** заключается в планировании и разработке дизайна экспериментов, непосредственном проведении исследований, получении и интерпретации данных, оформлении результатов исследований, подготовке публикаций и текста диссертации.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты работы представлялись на VI International conference «Theoretical and experimental chemistry» (Караганда, 2017); XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск 2019); XXVII международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2020» (Москва 2020); Казахско-Узбекском симпозиуме «Современные проблемы науки о полимерах» (Алматы 2023).

Публикации по результатам работы. По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, входящих в наукометрические базы данных Scopus и Web of Science.

По результатам работы получен патент РФ.

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Бакибаеву Абдигали Абдимановичу за всестороннюю помощь в подготовке диссертационной работы, к.х.н. Кургачёву Дмитрию Андреевичу и к.х.н. Селиховой Наталье Юрьевне за помощь в выполнении физико-химических исследований, а также к.х.н. Тугульдуровой Вере Петровне за

выполнение квантово-химических расчетов и помощь в интерпретации данных. Также автор выражает теплые слова благодарности всему коллективу лаборатории органического синтеза и коллективу лаборатории физико-химических методов анализа химического факультета НИ ТГУ за бесценные советы в проведении экспериментальных работ и плодотворные дискуссии по поводу полученных результатов.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Общие методы синтеза бициклических бисмочевин (гликольурилов)

1.1.1 Конденсация мочевины с α -дикарбонильными соединениями

Данный способ позволяет получить как незамещенный гликольурил **3a**, так и широкий ряд его производных. В литературе описаны соединения, полученные путем конденсации различных мочевины **1** с глиоксалем [31], диметилглиоксалем, гексан-3,4-дионом (диэтилглиоксаль) [32], бенzilом и его производными [33], а также с несимметрично замещенными α -дикарбонильными соединениями (Рисунок 1.1) [32, 34]. При этом, в качестве растворителя для проведения реакции используют полярные растворители: воду, метанол, этанол, изопропиловый спирт и водные растворы спиртов (рисунок 1.1) [35-37]. В качестве катализатора зачастую используют кислоты, как Брэнстада: HCl, H₂SO₄, HCOOH, CF₃COOH [35, 38-39], так и Льюиса: Bi(OCF₃SO₂)₃, Fe(OCF₃SO₂) [40-41]. Также, в качестве катализаторов описано применение гетерополиоксикислоты H₃PW₁₂O₄₀ [37], фосфорного ангидрида [32], оксиэтилендифосфоновой кислоты (ОЭДФ) [42] и наноцеолитов [43].

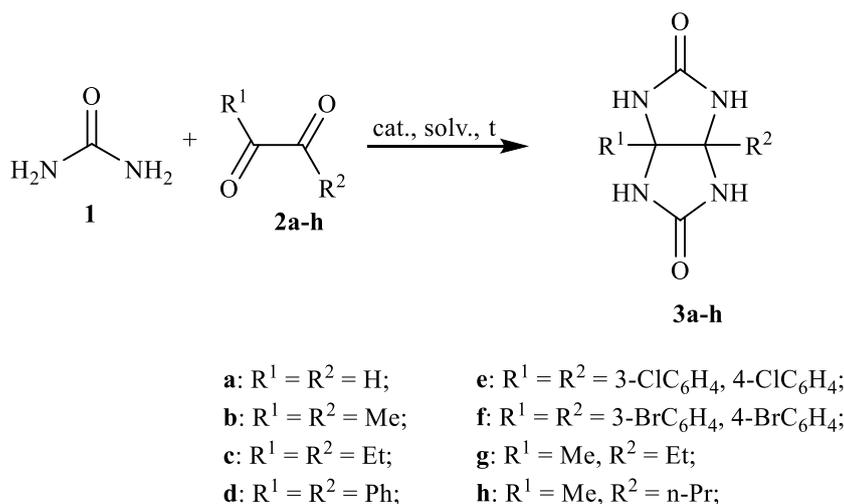


Рисунок 1.1 – Схема реакции получения гликольурилов **3a-h**

Использование монозамещенных мочевины **4** приводит к образованию смеси 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов (**5** и **6** соответственно, схема 1.2) [35-37, 44], при этом преимущественно образуются 2,6-дизамещенные гликольурилы [36], однако, в работе [37] показан способ высокорегиселективного синтеза некоторых 2,8-замещенных гликольурилов **6** – рисунок 1.2.

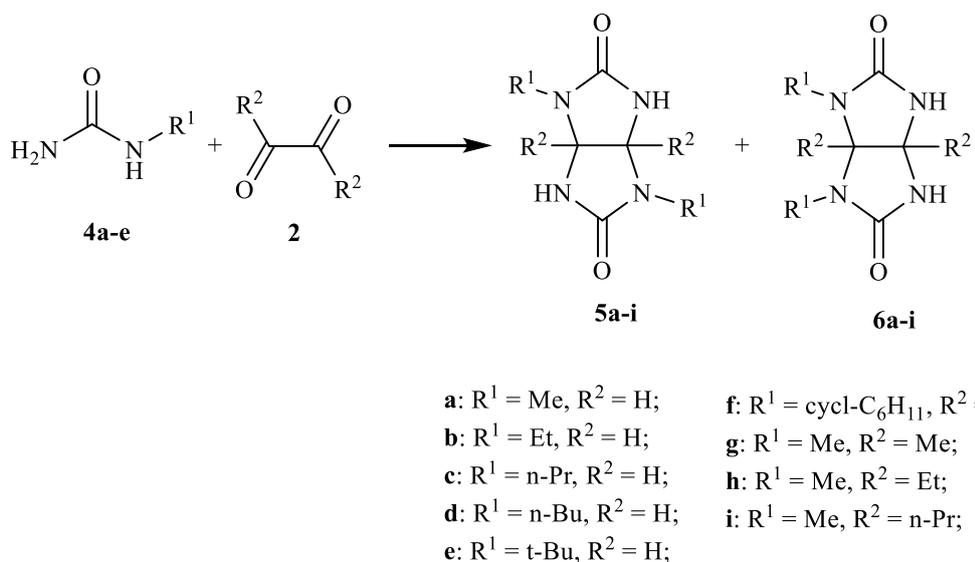


Рисунок 1.2 – Схема реакции получения 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов

Использование как симметричных, так и не симметричных N, N' - дизамещенных мочевины **7** приводит к образованию тетра- N-замещенных гликольурилов **8a-f** и **9a-f** (рисунок 1.3) и рассмотрено в работах [31, 36, 45-46].

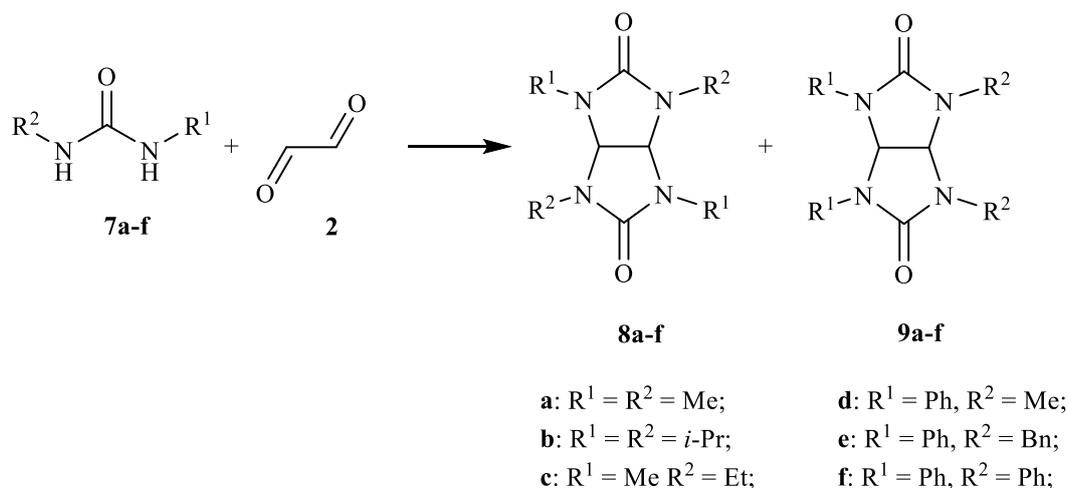
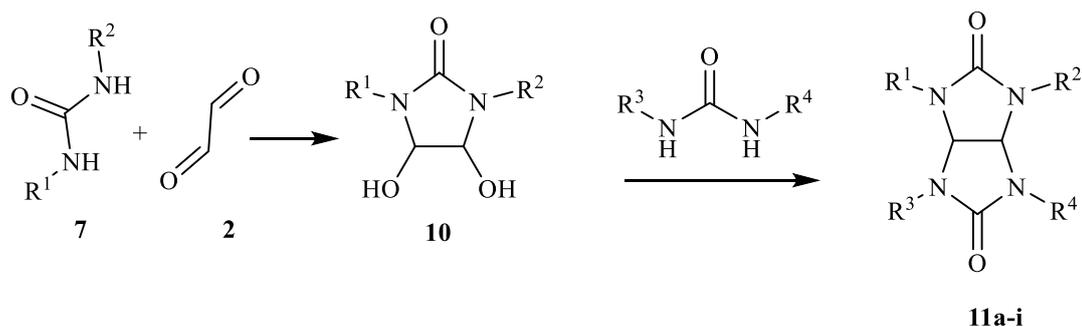


Рисунок 1.3 – Схема реакции получения тетра-N-замещенных гликольурилов

1.1.2 Взаимодействие мочевины с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами

Реакция α -уреидоалкилирования мочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами (ДГИ) широко применяется для получения различных моно- и 1,3-дизамещенных гликольурилов **11**. Данному способу получения замещенных гликольурилов посвящен ряд работ [47-49], в которых изучены особенности протекания реакций, такие как влияние наличия алкильного фрагмента при атомах азота и его длины на выход гликольурилов, а также показан диастереоселективный синтез монозамещенных гликольурилов путем взаимодействия ДГИ (**10**) с карбамоил- α -аминокислотами (рисунок 1.4)



11a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, 25%

11b: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ 59%

11c: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = t\text{-Bu}$, 65%

11d: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{COOH}$, 60%

11e: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, 58%

11f: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_3\text{COOH}$, 58%

11g: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, 52%

11h: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$, 47%

11i: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{C}(i\text{-Pr})\text{COOH}$, 7%

Рисунок 1.4 – Реакция α -уреидоалкилирования мочевины 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами

1.1.3 Замещение протонов NH-группы гликольурилов

Основными способами функционализации гликольурилов являются: галогенирование, алкилирование, ацетилирование и нитрование. Многие, из полученных данным способом гликольурилов, нашли применение в промышленности, что привлекает внимание исследователей с целью улучшения подходов к получению ценных продуктов.

Галогенирование гликольурилов

Галогенпроизводные гликольурилы нашли применение в качестве галогенирующих агентов [50], дезинфицирующих и отбеливающих средств [51-52]. Основным методом получения поли-N-хлор(бром)гликольурилов, является действие соответствующего молекулярного галогена в водной среде (рисунок 1.5). Так, синтез тетрахлоргликольурилы **12** ведут путём барботирования газообразного хлора в диапазоне pH 3-7. В работе [53] показано, что путем подбора количества хлорирующего агента возможно селективно получить дихлоргликольурил **13**. Взаимодействие гликольурилы с молекулярным бромом в щелочной среде приводит к тетрабромгликольурилу **14** (рисунок 1.5), который нашел применение в качестве бромлирующего агента и инициатора радикальных процессов [54].

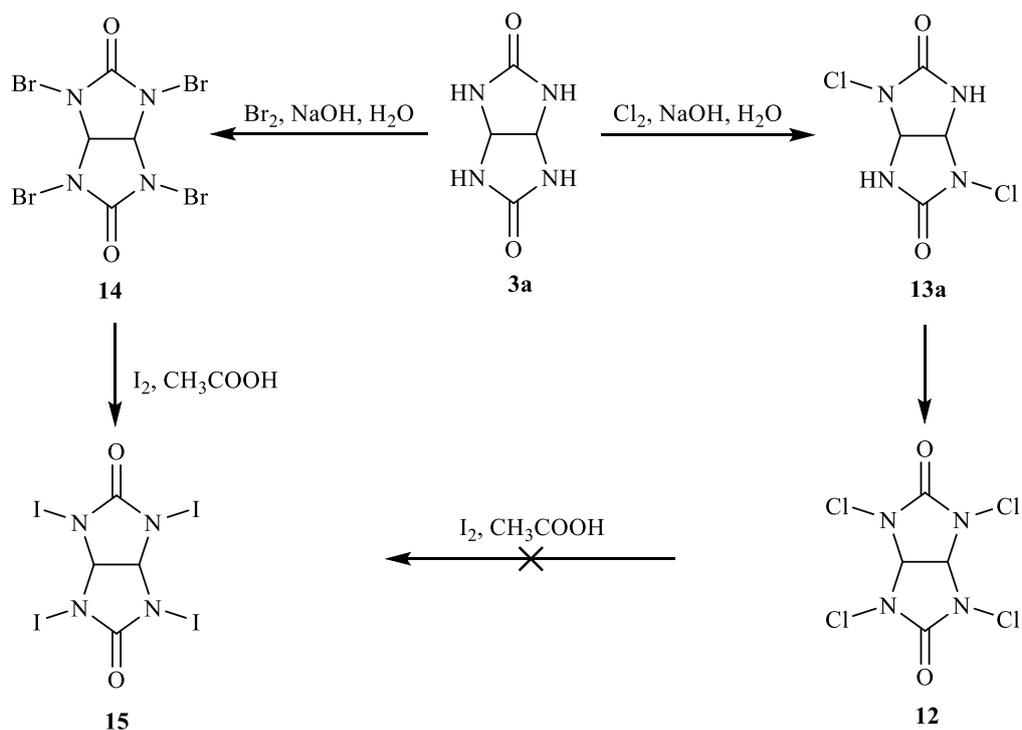


Рисунок 1.5 – Схема реакций получения галогенпроизводных гликольурилы

Более удобный способ получения хлорпроизводных гликольурилов с различными заместителями показан в работе [55], где в качестве хлорирующего агента использовалась трихлоризоциануровая кислота (рисунок 1.6) в водном растворе в присутствии основания.

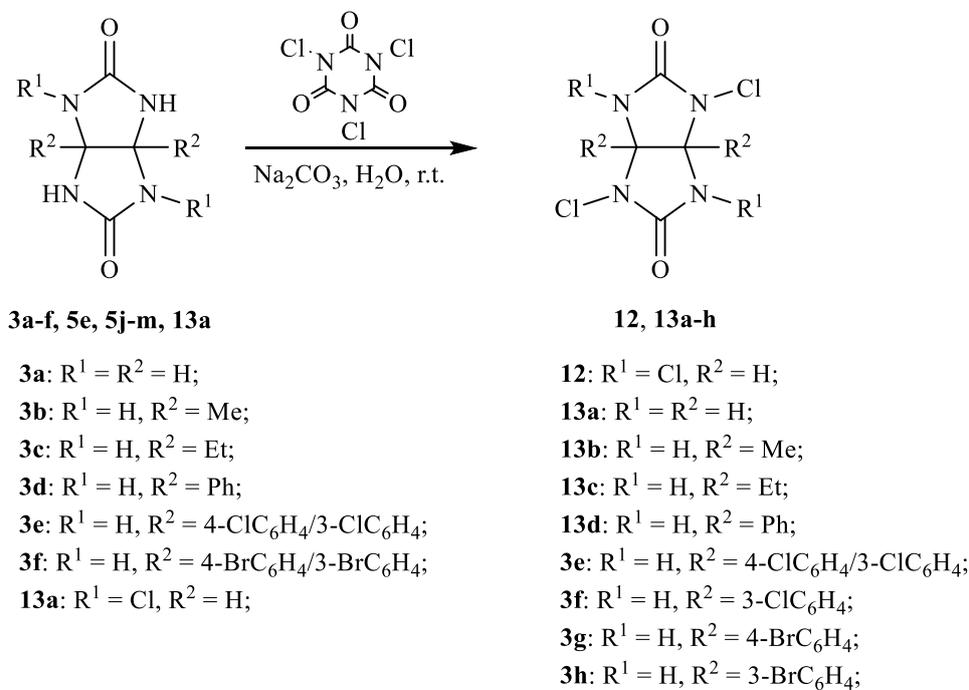


Рисунок 1.6 – Схема реакции галогенирования гликольурилы и его производных трихлоризоциануровой кислотой

В работе [56] рассмотрены взаимопревращения N-галогенгликольурилов. Так, авторы работы показывают, что взаимодействие тетрахлогликольурила с бромистым калием в щелочной среде приводит к образованию тетрабромгликольурила **14** с выходом 75%. При этом возможно обратное превращение тетрабромгликольурила **14** в тетрахлогликольурил **13** в случае использования молекулярного хлора или соляной кислоты в присутствии окислителя, выходы составляют 85% и 78% соответственно (рисунок 1.7)

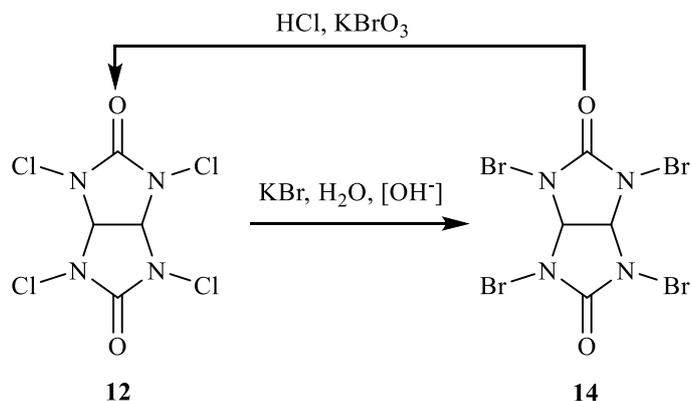


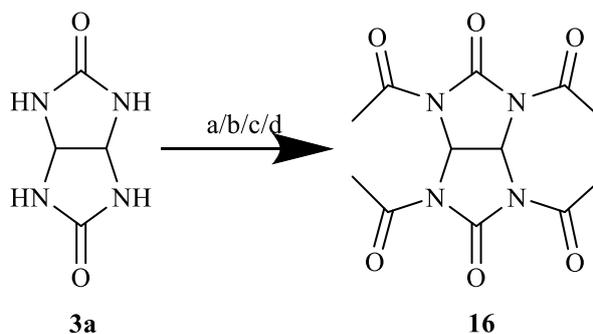
Рисунок 1.7 – Схема взаимопревращений N-галогенгликольурилов

В литературе не описан прямой способ получения тетраидогликольурила **15**, однако описан метод заместительного периодирования тетра-N-бромгликольурила с молекулярным йодом в полярных растворителях (1,4-диоксан, уксусная кислота, уксусный ангидрид) с выходом тетраидогликольурила 87% (рисунок 1.5) [57]. Авторы также отмечают, что использование тетрахлоргликольурила в аналогичных условиях не приводит к каким-либо N-йодзамещенным соединениям (рисунок 1.5).

Получение N-фторированных гликольурилов в литературе не описано.

Ацелирование гликольурилов

Одним из наиболее удобных способов получения N-ацелированных производных гликольурила является ацилирование ангидридами органических кислот. Особое внимание исследователей привлекает тетра-N-ацетилгликольурил, который нашел применение в качестве отбеливающего компонента в моющих средствах [58]. Подбору условий и катализаторов для более эффективного проведения реакции получения тетра-N-ацетилгликольурила **16** посвящен ряд работ [59-61], в том числе обзор [10] (рисунок 1.8).



a: Ac_2O , AcONa ;
 b: AcCl , BuLi , THF;
 c: Ac_2O , HClO_4 ;
 d: Ketene

Рисунок 1.8 – Способы получения N-ацетилированных производных гликольурилы

В работе Кюхлинг [62] исследованы особенности гидролиза тетраацетилгликольурилы **16** в водно-спиртовой среде, а также его N-ацетилирующие свойства по отношению к первичным алифатическим и ароматическим аминам. Авторами показано, что деацетилирование гликольурилы происходит ступенчато (рисунок 1.9) с образованием N-ацетилгликольурилов **17–21** и в конечном итоге приводит к полностью деацелированному гликольурилу **3a**.

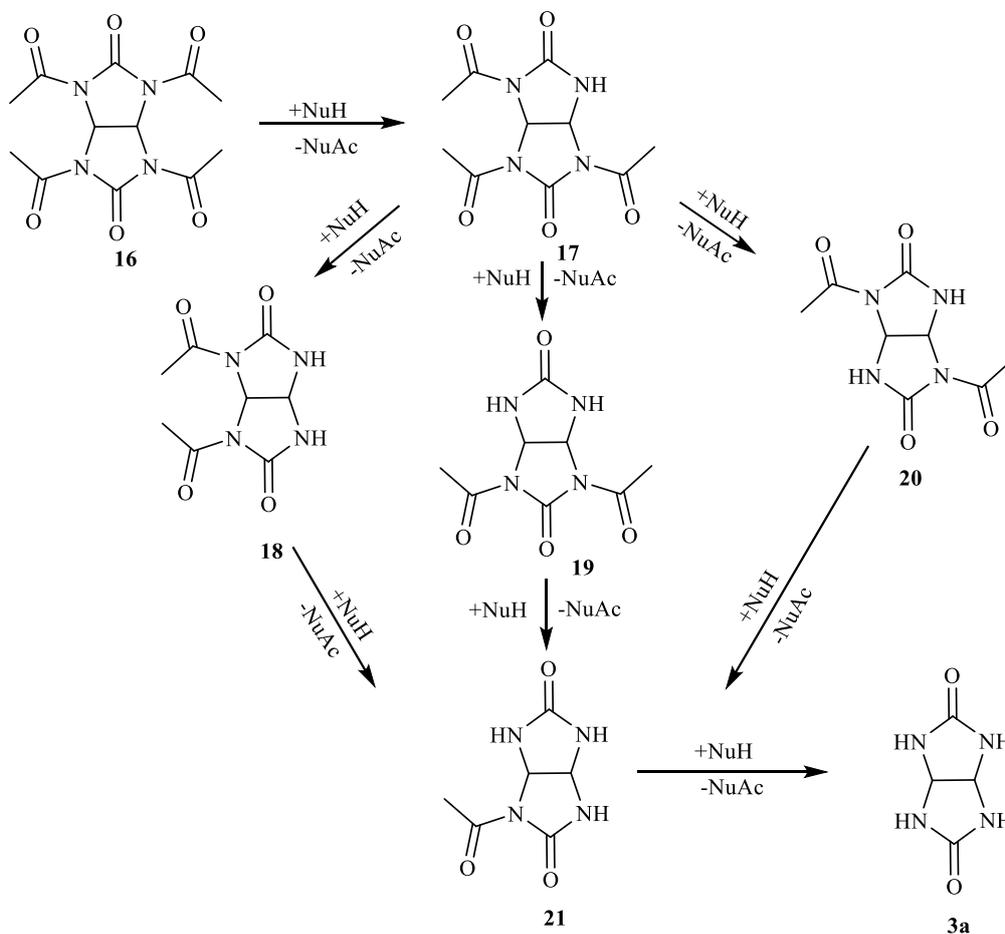


Рисунок 1.9 – ступенчатое деацетилирование гликольурилы

Склонность к гидролизу тетраацетилгликольурилы **16**, а также простота разделения образующихся изомеров в случае диацетилгликольурилов **18–20** позволяет получать стерически труднодоступные 2,8-дизамещенные гликольурилы. Так, в работе [63] диацетилгликольурил **18** был использован в качестве исходного реагента для синтеза 1,6-дибензилгликольурилы.

Особенности взаимодействия гликольурилы **3a** с галогенацилгалогенидами **22a-c** (рисунок 1.10) рассмотрены в работе [64]. Авторы установили, что несмотря на значительный избыток галогенацетилгалогенида, тетраацетилгалогениды гликольурилы в предложенных условиях проведения реакции не образуются. Основными продуктами реакции при этом являются 1,4-бис-галогенацетилгликольурилы **23a-c**.

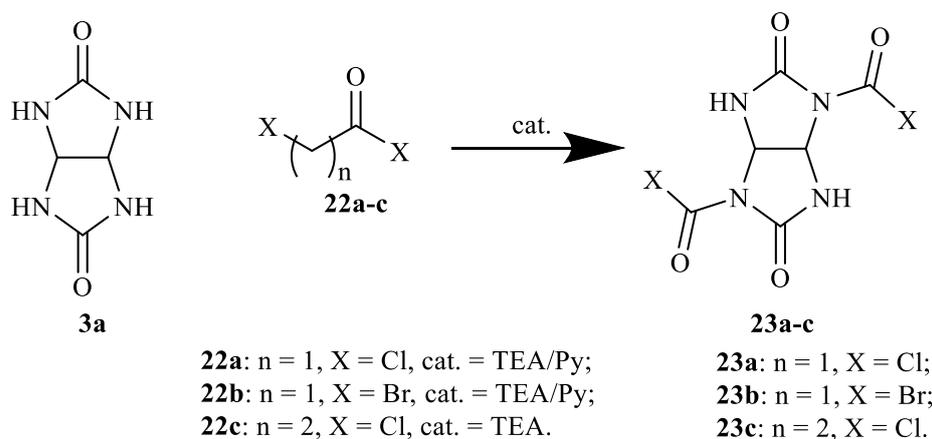
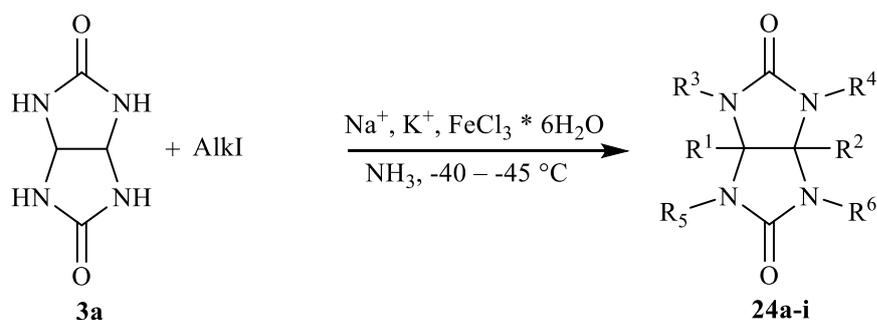


Рисунок 1.10 – Взаимодействие гликольурилы **3a** с галогенацилгалогенидами **22a-c**

Алкилирование гликольурилов

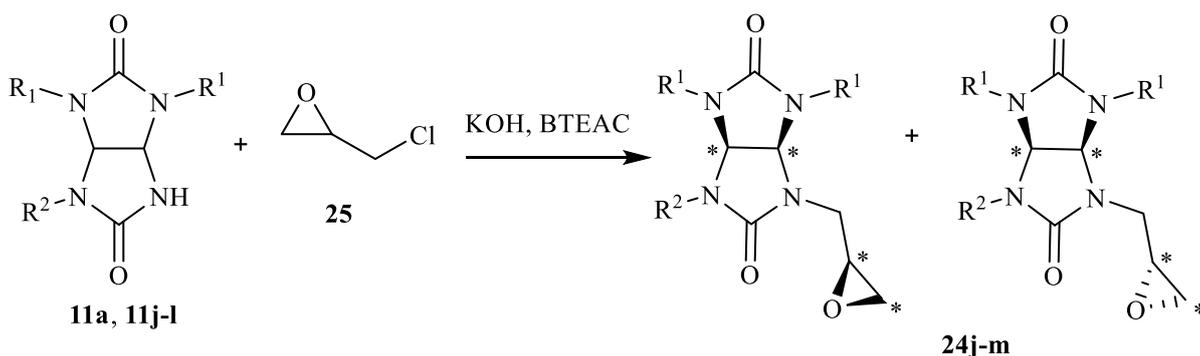
Исследование прямого алкилирования ББМ галогеналканами проводилось в работе [65]. Авторами проведен подбор растворителя и щелочного агента для проведения реакции алкилирования ББМ на модельной реакции йодистого метила с 2,4,6,8-тетраазобицикло[3.3.1]нонан-3,7-дионом. Отмечено, что алкилирование в модельной реакции завершается успешно только при использовании жидкого аммиака в качестве растворителя в присутствии амида натрия при температуре от минус 40 до минус 45 °С. Данный подход был развит на другие ББМ, в том числе гликольурил **3a** (рисунок 1.11).



- 24a:** $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Me}, 50 \%$
24b: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Et}, 49 \%$
24c: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Me}, 35 \%$
24d: $R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Et}, 48 \%$
24e: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{Et}, 20 \%$
24f: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = t\text{-Bu}, 50 \%$
24g: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{Me}, R^6 = \text{Ph}, 35\%$
24h: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^5 = \text{Et}, R^4 = R^6 = \text{Me} 31 \%$
24i: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^6 = \text{Et}, R^4 = R^5 = \text{Me}$

Рисунок 1.11 – Схема алкилирования гликольурилы **3a** в жидком аммиаке

Использование частично замещенных гликольурилов в реакциях алкилирования описано в работах [66-69]. Так в работе [68] описан способ получения эпоксипропилгликольурилов **24j-m** путем алкилирования соответствующих гликольурилов **11a, 11j-l** эпихлоргидрином **25** в присутствии гидроксида калия и бензилтриэтиламмония хлорида. Авторы отмечают, что наибольший выход целевых гликольурилов достигается при использовании эпихлоргидрина **25** в качестве растворителя. Продукты реакции представляют рацемическую смесь диастереомеров в соотношении $\sim 1 : 1$ (рисунок 1.12).



- 11j:** $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et};$
11k: $R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{Me};$
11l: $R^1 = R^2 = \text{Et};$

- 24j:** $R^1 = R^2 = \text{Me}$
24k: $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}$
24l: $R^1 = \text{Et}, R^2 = \text{Me}$
24m: $R^1 = R^2 = \text{Et}$

Рисунок 1.12 – Алкилирование гликольурилов **11a, 11j-l** эпихлоргидрином

Авторы работы [69] провели алкилирование гликольурилы **24n** йодистым метилом в ДМФА с выходом 70 % с последующим разделением полученной рацемической смеси с помощью 1,1'-би-2-нафтола (рисунок 1.13).

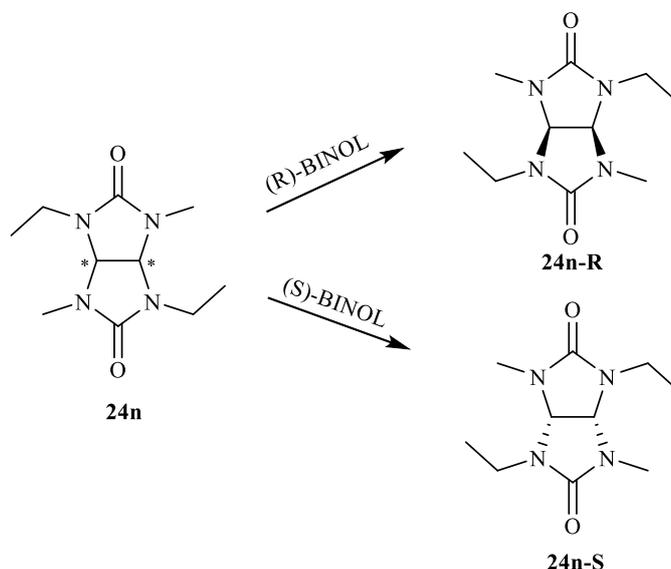
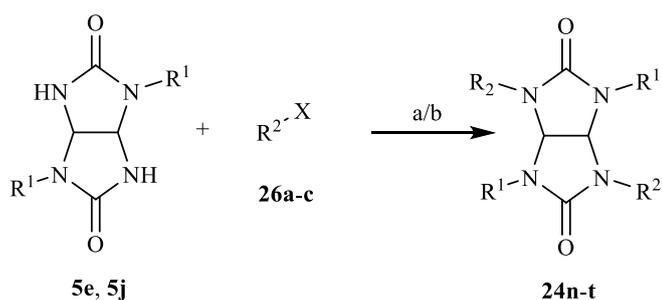


Рисунок 1.13 – Схема разделения рацемической смеси гликольурилы **24n** с помощью 1,1'-би-2-нафтола

В работах [66-67] рассмотрен подход алкилирования замещенных алкилгликольурилов **5e** и **5j** в среде ацетонитрила галогеналканами (йодистый метил, бромистый этил и хлористый бензил) в присутствии гидроксида калия в качестве катализатора. Авторы отмечают, что использование типовых растворителей (ДМСО или ДМФА) не приводит к образованию целевых продуктов **24n-t** (рисунок 1.14).



26a: R² = Me, X = I

26b: R² = Et, X = Br

16c: R² = Bn, X = Cl

a) NaH, DMF

24n: R¹ = Et, R² = Me, 70 %

b) KOH, ACN

24o: R¹ = t-Bu, R² = Me, 40 %

24p: R¹ = t-Bu, R² = Et, 59 %

24q: R¹ = t-Bu, R² = Bn, 83 %

24r: R¹ = i-Pr, R² = Me, 34 %

24s: R¹ = i-Pr, R² = Et, 51 %

24t: R¹ = i-Pr, R² = Bn, 58 %

Рисунок 1.14 – Алкилирование гликольурилов **5e**, **5j** галогеналканами

Путём взаимодействия **3a** с альдегидами возможно получение N-гидроксиалкилгликольурилов, из которых наибольший интерес, в последнее время, привлекает 2,4,6,8-тетрагидроксиметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-дион **27**. Соединение **27** нашло применение в качестве сшивающего агента в смолах для деревообрабатывающей промышленности [70-71], в качестве одного из компонентов для бактерицидных средств на водной основе [72], а также исходного синтона для получения димеров **29**, тримеров **28** супрамолекулярных соединений, таких как кукурбит[n]урил и бамбус[n]урил [73-76] (Рисунок 1.15).

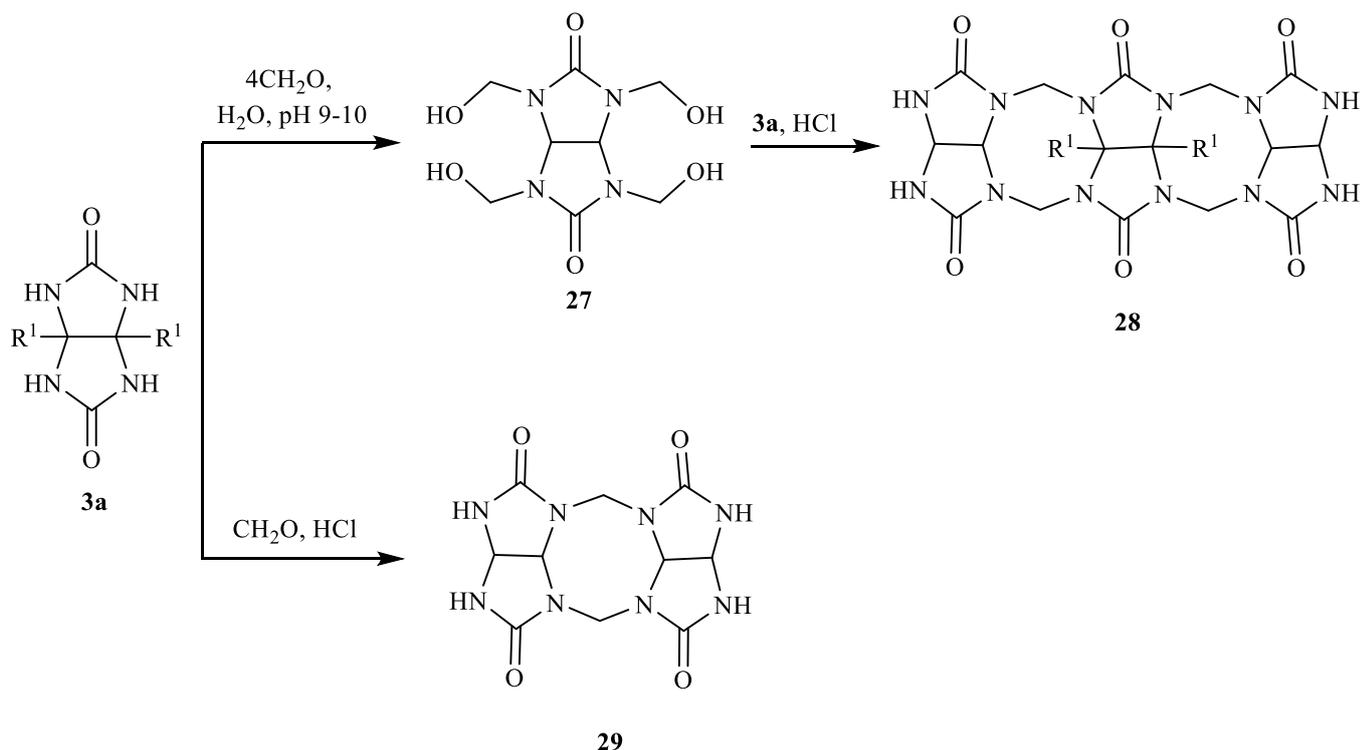
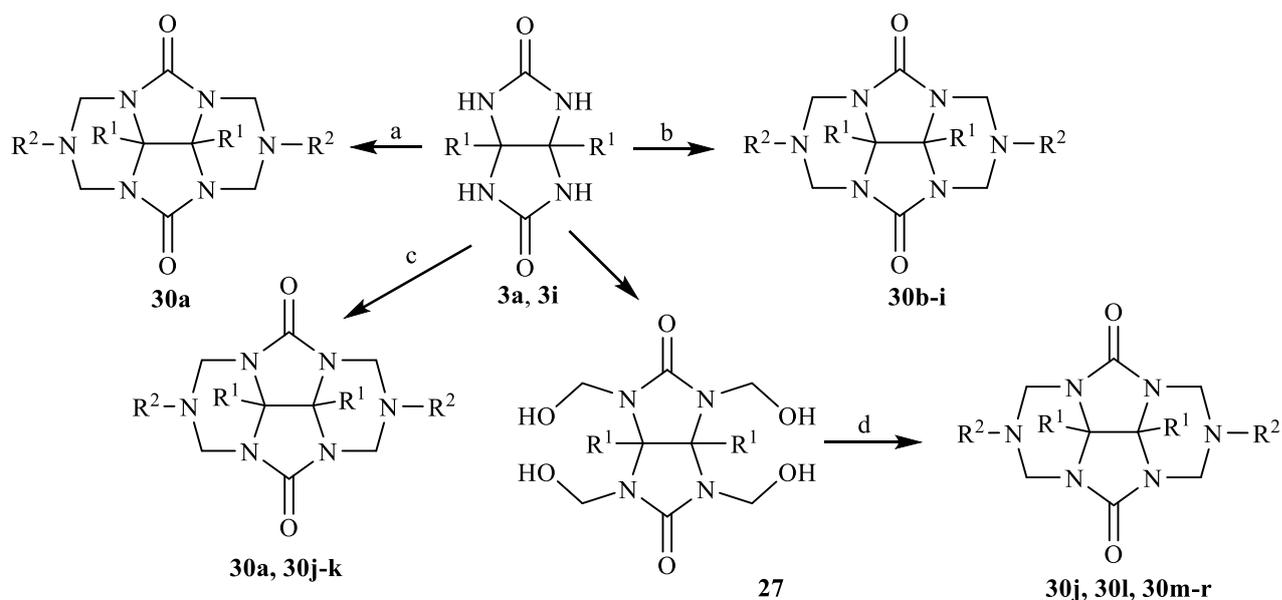


Рисунок 1.15 – Взаимодействие гликольурила **3a** с формальдегидом

В работах [77-78] описан способ получения тетрациклических производных гликольурила **30a-i** путем трехкомпонентной реакции циклоконденсации гликольурилов **3a** и **3i** с формальдегидом и первичными аминами (рисунок 1.16, условия а, б). Авторы работы [79] предложили альтернативный метод гетероциклизации гликольурила **3a** используя N,N-бис-(метоксиметил)-N-алкиламины в присутствии катализатора SmCl₃ × 6H₂O (рисунок 1.16, условиях). Для получения тетрациклических производных гликольурилов возможно использование в качестве синтона гликольурил **27**. Данный подход описан в работах [80-81] (рисунок 1.16, условия d).



a) R^2NH_2 , $(CH_2O)_n$, H_2O , NaOH, 70 °C

30a: $R^1 = H$, $R^2 = t-Bu$;

b) R^2NH , CH_2O , DMF, 120 °C

30b: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30c: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30d: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30e: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30f: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30g: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30h: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

30i: $R^1 = COOEt$, $R^2 = H_2N$ -

c) $R^2N(MeOCH_2)_2$, 5 mol % $SmCl_3 \cdot 6H_2O$, 60 °C

30j: $R^1 = H$, $R^2 = cycl-C_6H_{11}$

30k: $R^1 = H$, $R^2 = i-Pr$

30l: $R^1 = H$, $R^2 = OH(CH_2)_2$

d) R^2N , H_2O or MeOH, 2h, 90 °C

30m: $R^1 = H$, $R^2 = Et$

30n: $R^1 = H$, $R^2 = CH_2COOH$

30o: $R^1 = H$, $R^2 = (CH_2)_2COOH$

30p: $R^1 = H$, $R^2 = (CH_2)_3COOH$

30q: $R^1 = H$, $R^2 = CH_2CONHCH_2COOH$

30r: $R^1 = H$; $R^2 = H_2N$ -

Рисунок 1.16 – Гетероциклизация гликольурилы **3a** и **3i**

Нитрование гликольурилов

Детальное изучение способов получения различных N-нитрогликольурилов проводилось в работе [5]. Авторами показано, что в ходе реакции N-нитрования незамещенного гликольурилы **3a** основными продуктами реакции являются моно- и динитропроизводные гликольурилы, причем в основном образуется *анти*-N-динитрогликольурил **32a**. Дальнейшее нитрование моно-N-нитрогликольурилы **31a** азотной кислотой в сернистом ангидриде приводит к

тетранитрогликольурилу **33a**. Авторами также показана возможность получения тетранитрогликольурила **33a** путем нитрования динитрогликольурила **32a** смесью азотной кислоты и оксидом азота (V) рисунок 1.17.

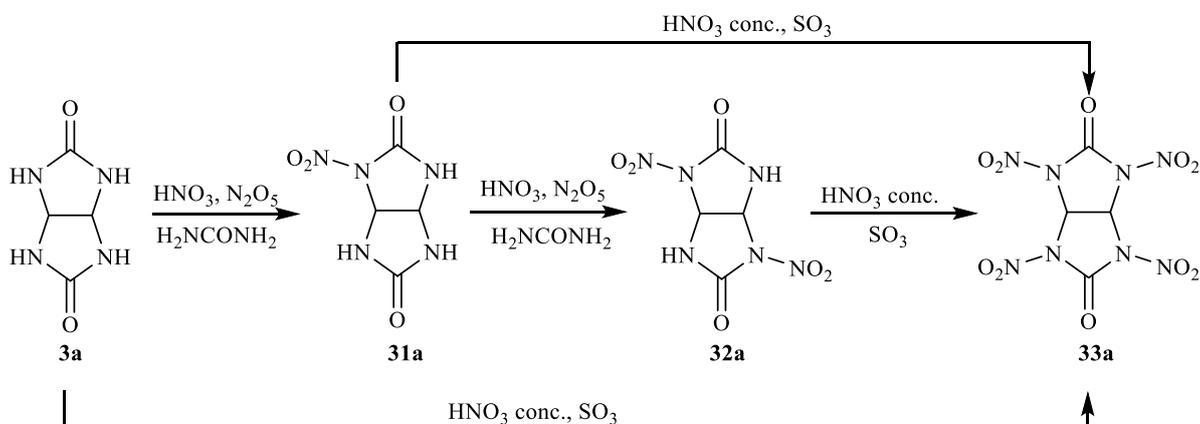


Рисунок 1.17 – Способы получения различных N-нитрогликольурилов

Прямое нитрование гликольурила **3a** до тетранитрогликольурила **33a** в избытке азотной кислоты и оксида азота (V) описано в работах [5] и [82].

В работе [10] показана возможность получения ряда нитроацетил- и нитропроизводных гликольурила с приемлемыми выходами, используя в качестве начального реагента тетраацетилгликольурил **16**, рисунок 1.18.

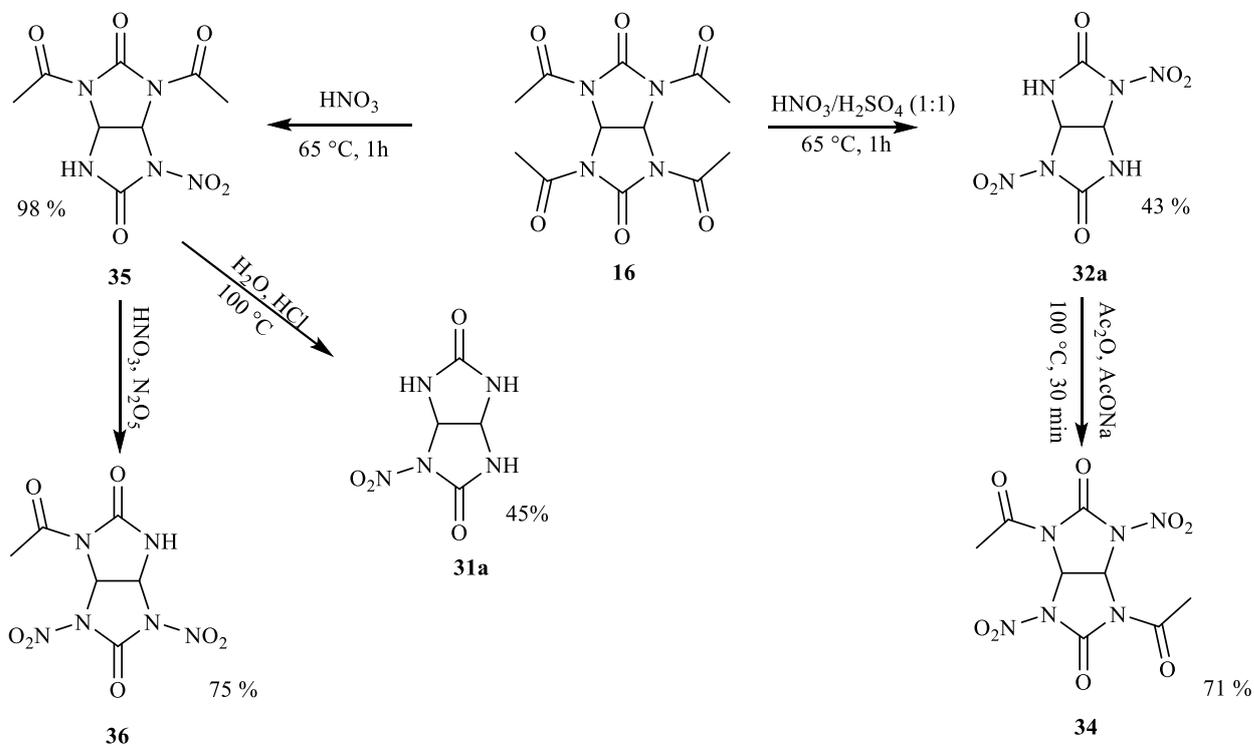


Рисунок 1.18 – Схема получения нитроацетил- и нитропроизводных гликольурила

Нитрование некоторых замещенных гликольбурилов **3a**, **3b**, **3i-k** и **11j** приводится в работе [83]. Авторы показали, что нитрование 100 % азотной кислотой приводит к образованию только соответствующих моонитропроизводных гликольбурилов **31a-d**. Использование более жестких условий – смесь 100 % азотной и 98 % серной кислот приводит к образованию гликольбурилов **32a-e**, в то время как использование смеси 100 % азотной кислоты и трифторуксусного ангидрида приводит к образованию тетразамещенных гликольбурилов **33a-d** (рисунок 1.19).

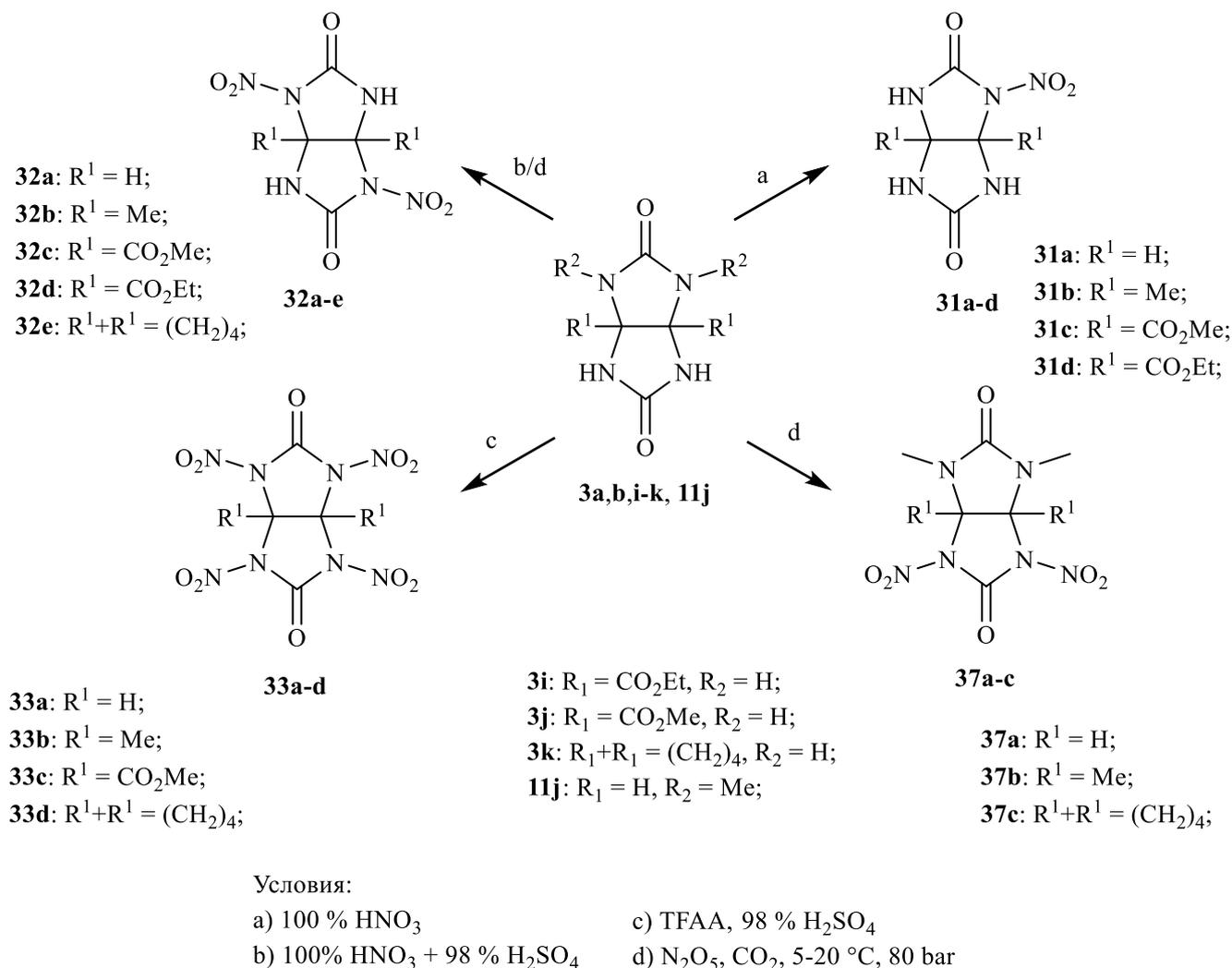


Рисунок 1.19 – Схема реакции нитрования гликольбурилов **3a**, **3b**, **3i-k** и **11j**

1.2 Методы синтеза фосфорилированных бициклических бисмочевин

1.2.1 Бициклические бисмочевины дифосфо[3,3,0]-3,7-дионовой структуры

Для построения фосфорсодержащих ББМ в качестве исходной мочевины зачастую используется 1,3-бис(триметилсилил)мочевина и ее производные **38a-d**. Так, бис(триметилсилил)мочевина **38a** использовалась авторами [84] в реакциях с PCl_3 , где продуктом

реакции являлся – цикло[3,3,1]нонан-3,7-дион **39** (41%), при этом в качестве побочного продукта реакции выделялся карбодиимид 3-CF₃C₆H₄-N=C=N-CH₃ (рисунок 1.20).

В других исследованиях авторами [85] путем варьирования условий процесса реакцией фосфорилирования мочевины **34a** с PCl₃ было установлено, что в подобной реакции **34a** с PCl₃ образуется не индивидуальное вещество **39**, а ряд бициклические бисмочевины дифосфа[3,3,0]-3,7-дионовой структуры **39 – 43** с узловой P-P связью (рисунок 1.20).

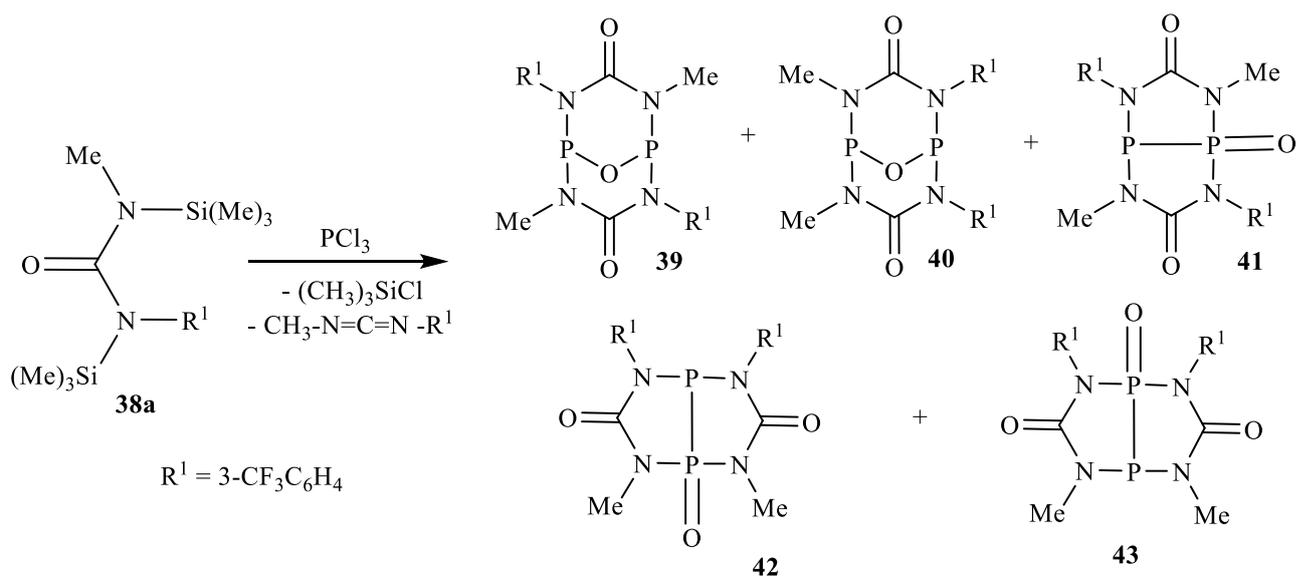


Рисунок 1.20 – Схема реакции фосфорилирования мочевины **34a** хлоридом фосфора (III)

В расширение своих исследований авторы [85] изучили реакцию 1,3-диметил-1,3-(триметилсилил) мочевины **38b** с PCl₃, где было также замечено, что помимо целевого продукта реакции **44**, параллельно получают соединения **45**, **46** (рисунок 1.21).

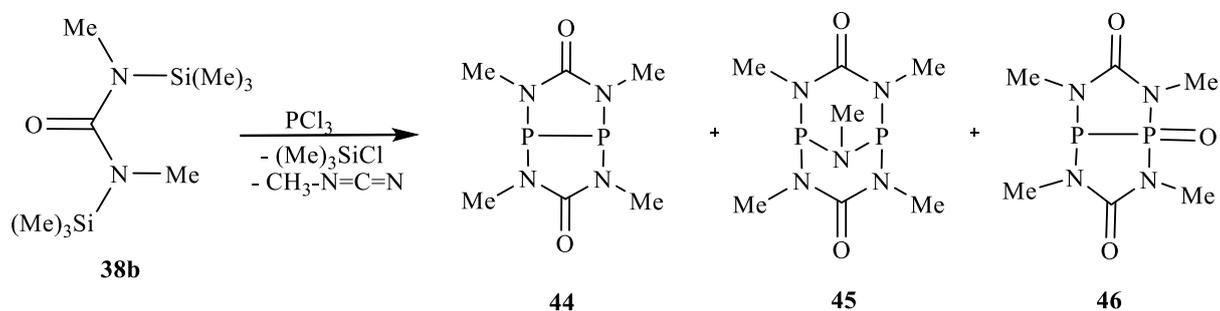


Рисунок 1.21 – Схема реакции фосфорилирования мочевины **34b** хлоридом фосфора (III)

Было найдено [86], что реакция метилсилилмочевины **38b** с метилendifосфодихлоридом **47a** в инертной атмосфере завершается бициклизацией до дифосфа[3.3.1]нонан-3,7-диононов **49a** и **49b** соответственно, в то время как реакция мочевины **34c** с дихлорметилendifосфодихлоридом

47b протекает с образованием дихлорпроизводного дифосфа[3.3.1]нонан-3,7-диона **50c** (рисунок 1.21).

В работе [87] авторы отмечают, что эти реакции протекают через промежуточные моноциклы **48a-c** и интермедиаты **49a-c**, которые перегруппируются в термодинамически более стабильные продукты **50a-c** [88] (рисунок 1.22).

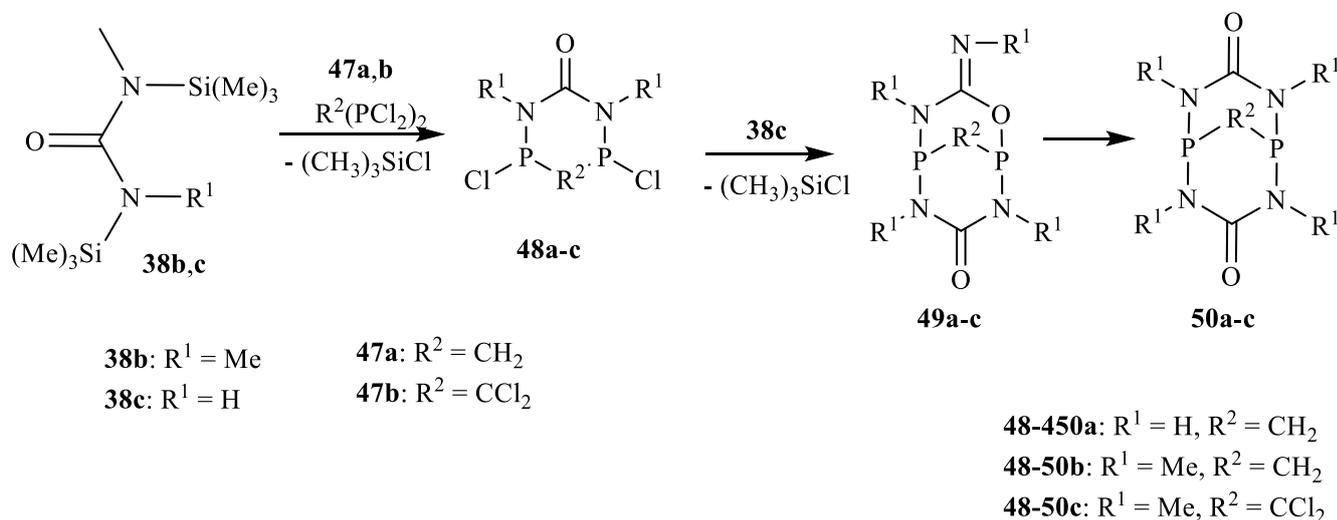


Рисунок 1.22 – Схема получения соединений **50a-c**

Дихлорпроизводное дифосфа[3.3.1]нонан-3,7-диона **50c** вступает в реакцию нуклеофильного замещения с триизопропилфосфином, что как ожидается, приводит к С-фосфино-замещенному илиду **51**, (рисунок 1.23). Бициклический илид **51** был зафиксирован при расшифровке ЯМР ^{31}P -спектров, однако из-за низкой стабильности не был выделен [87].

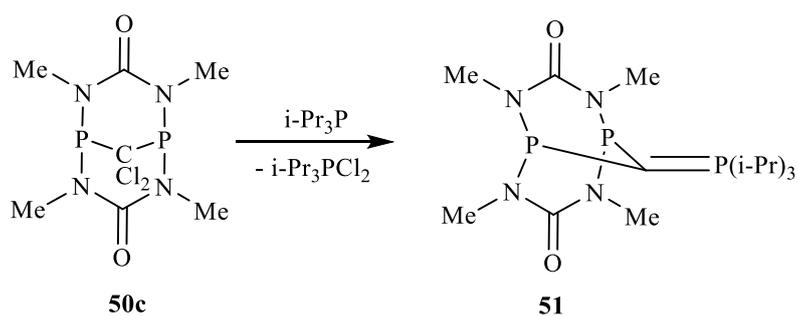


Рисунок 1.23 – Схема получения бициклического илида **51**

Свойства бициклических бисмочевин **42**, **44** и **46** были изучены в работах [85, 87-89].

Соединения **42**, **44** и **46** при взаимодействии с элементарной серой склонны к формированию связи $\text{P}=\text{S}$ в бициклах **52a**, **52b**, **58** (рисунки 1.24, 1.25) [88].

Также было установлено, что соединение **42**, в свою очередь, легко реагирует с гексахлорбензолом с формированием модифицированного цикла **53**, который представляет

собой бесцветное твердое вещество, плавится при 204 – 206 °С, чувствителен к гидролизу и легко растворим в CH_2Cl_2 и толуоле (рисунок 1.24) [89].

В ходе дальнейшего изучения свойств фосфоазабицикла **44**, были выделены и изучены комплексы **54-56** с $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ и $\text{Cr}(\text{CO})_5$. Комплексы **54**, **56** получены в молярном соотношении 1 : 1. Комплекс **55** получен в реакции с соотношением 2 : 1 фосфорпроизводное **44** к $(\text{o})\text{Cr}(\text{CO})_4\text{C}_7\text{H}_8$ соответственно.

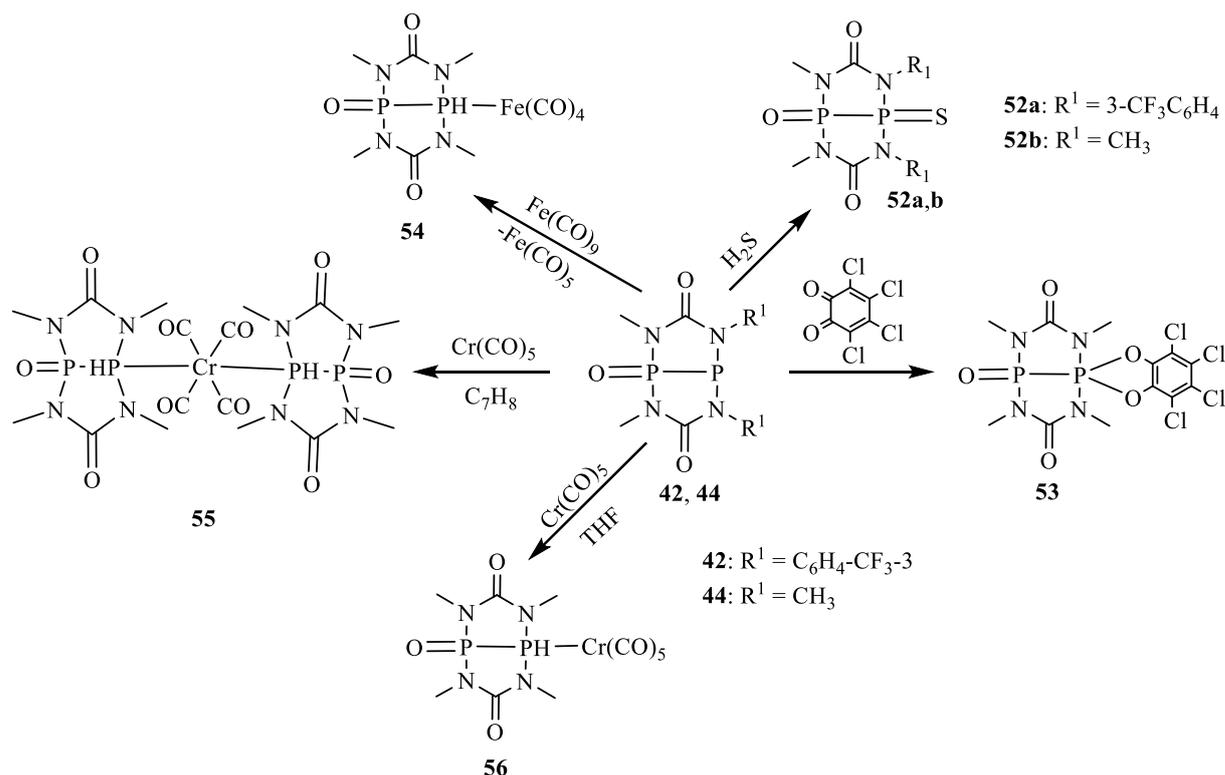
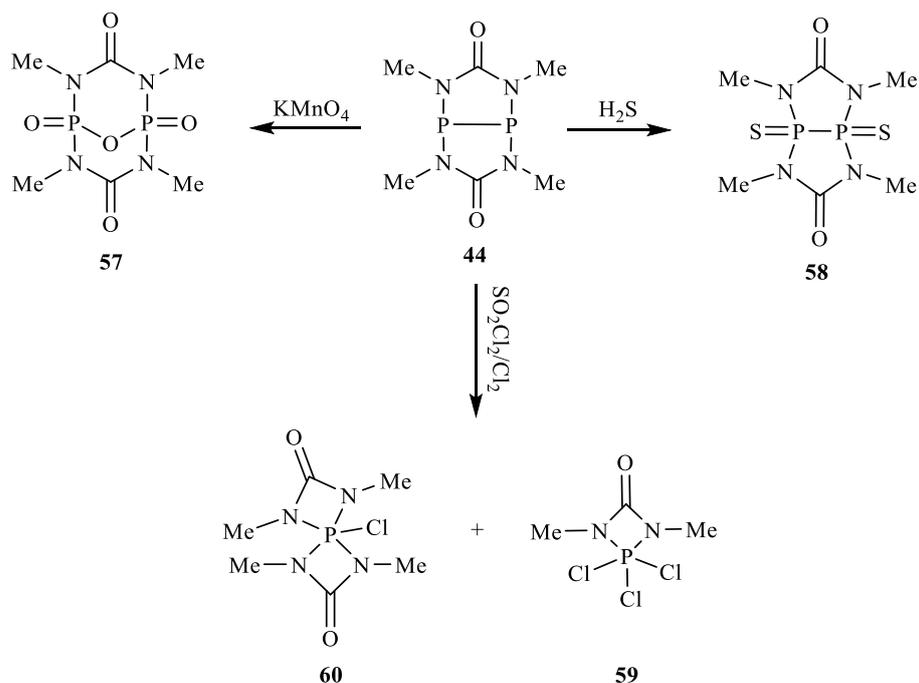


Рисунок 1.24 – Реакции фосфоазабициклических соединений **42**, **44**

При окислении фосфоазабицикла **44** перманганатом калия фосфор в узловой связи P-P бицикла окисляется до пятивалентного состояния с образованием P-O-P моста в соединении **57** (рисунок 1.25) [88].

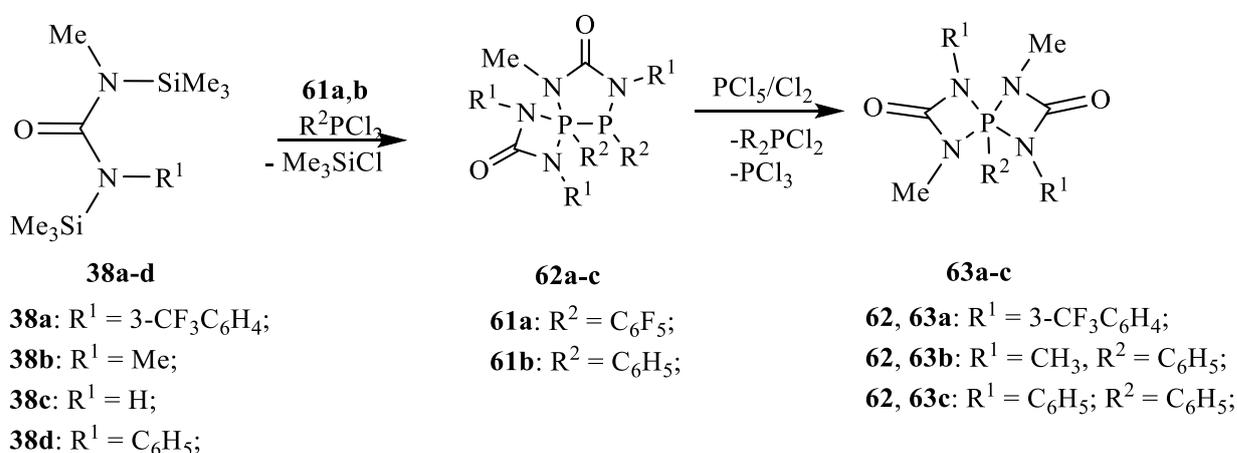
Дальнейшее изучение свойств фосфазабицикла **44** показало, что обработка последнего (**44**) молекулярным хлором или SO_2Cl_2 приводит к образованию смеси фосфетидинона **59** и спиробицикла **60** со связью P-Cl (рисунок 1.25) [85].

Рисунок 1.25 – Схема реакции фосфоазобидцикла **44**

Таким образом, в работах [85, 87-89] были получены и изучены бициклические бисмочевинны дифосфа[3,3,0]-3,7-дионовой структуры **39-46**, **49-60**, синтезированные на основе бис(триметилсилил)мочевин **38a-c**.

1.2.2 Бициклические бисмочевинны дифосфаспиро[3,4]октан-2,7-дионовой структуры

В работе [90] сообщается, что участие 2-х молекул 1,3-бис(триметилсилил)мочевин **38a-d** в реакциях с двумя молекулами дихлор(арил)фосфанов **61a, b** приводит к бициклизации до тетраазадифосфаспиро[3,4]октан-2,7-дионов **62a-c** с достаточно хорошими выходами (87%) (рисунок 1.26).

Рисунок 1.26 – Схема получения спиробидциклов **62a-c** и **63a-c**

Далее, при изучении отдельных химических свойств **62a-c** было установлено [84], что при воздействии на них молекулярным хлором или PCl_5 , [3,4]октановые циклы **62a-c** преобразуется в [3,3]гептановые циклы **63a-c** (рисунок 1.26).

В процессе изучения свойств спиробициклических соединений осуществлен пиролиз соединения **62b**, который способствовал сужению его цикла до диазафосфолидин-5-он-2-оксида **64**, через образование промежуточного моноцикла **63**, при этом происходит элиминирование соответствующего карбодиимида (рисунок 1.27) [88].

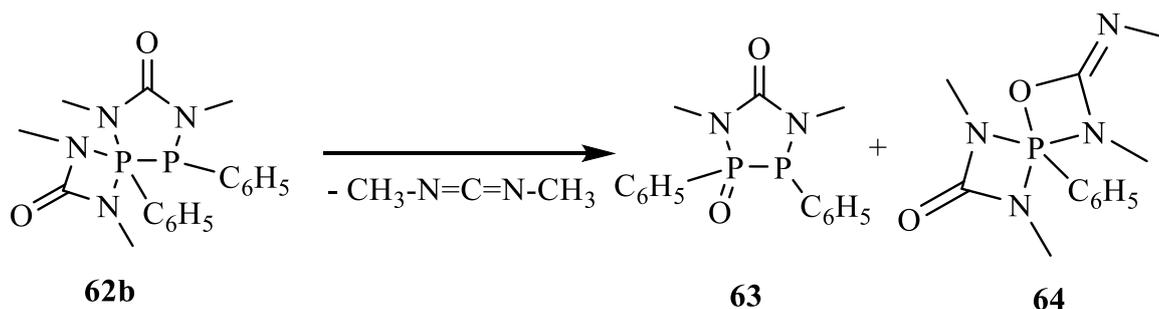


Рисунок 1.27 – продукты пиролиза соединения **62b**

1-Метилсилил-3-алкил(арил)сульфенилмочевина **38e**, предварительно полученная из триметилсилилпроизводного карбамида **38b** в реакции с арилдихлорфосфинами циклизуется до бицикла **63d** через стадию образованию хлорфосфетидинона **65** (рисунок 1.28) [91].

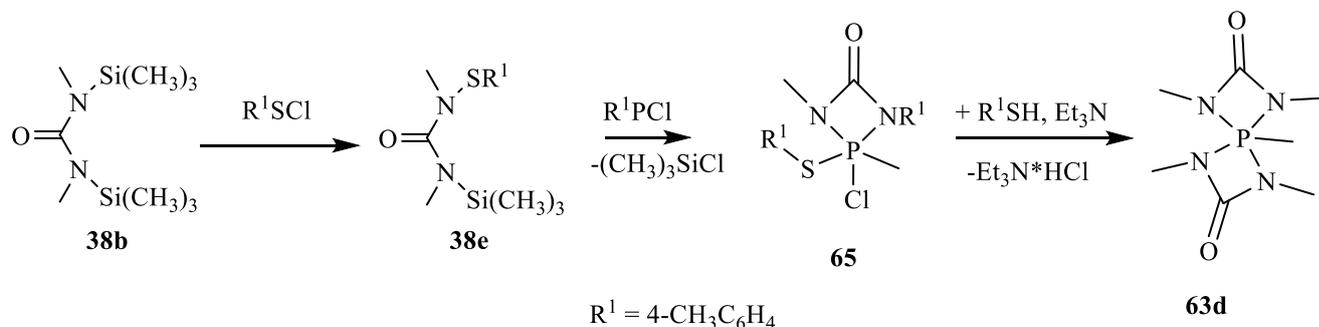
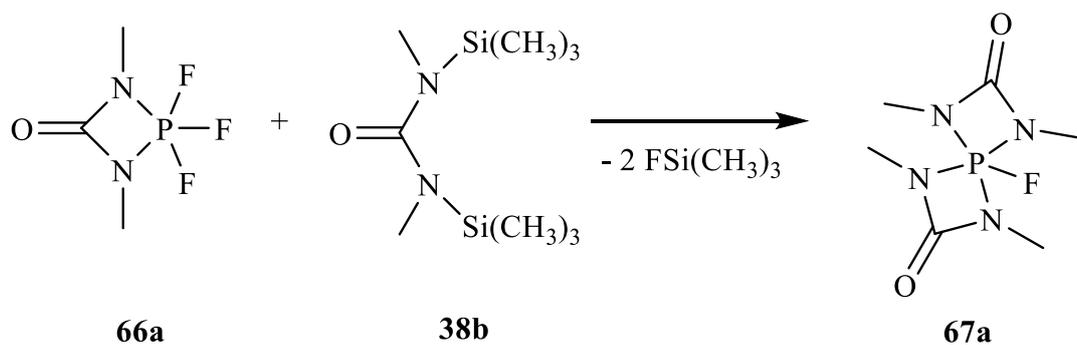
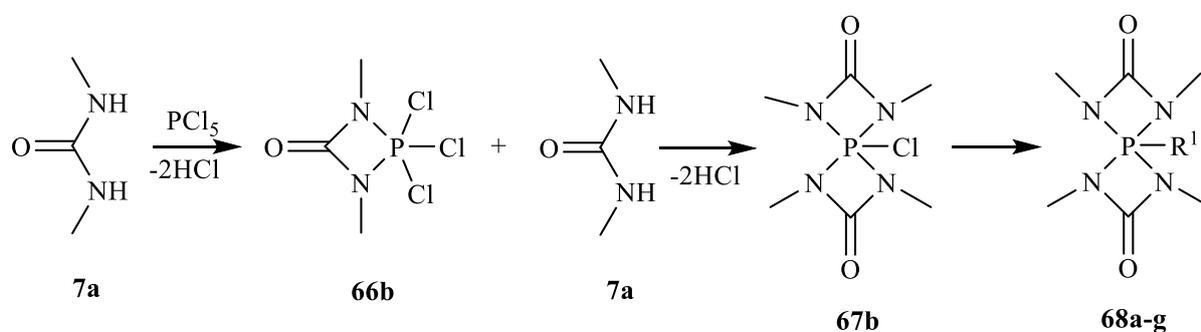


Рисунок 1.28 – Схема получения спиробицикла **63d**

Фосфаспиро[3.3]гептан-2,6-дион **67a** со связью P-F был синтезирован и изучен с выходом 59% в работе [92] по реакции **38b** с 2,2,2-трифтордиазафосфетидином **66a** (рисунок 1.29).

Рисунок 1.29 – Схема получения спиробицикла **67a**

Хлорфосфаспиро[3.3]гептан-2,6-дион **58b** со связью P-Cl, получается при взаимодействии симметричной диметилмочевины **7a** с PCl_5 через промежуточные 2,2,2-трихлордиазафосфетидинон **66b** (рисунок 1.30) [92].



68a: $\text{R}^1 = \text{OMe}$; **68b:** OPh ; **68c:** SMe ; **68d:** SPh ;
68e: NMe_2 ; **68f:** N_3 ; **68g:** $\text{N}=\text{P}(\text{Me})_3$;

Рисунок 1.30 – Схема получения спиробициклов **68a-g**

В хлорфосфаспиро[3.3]гептан-2,6-дионе **67b** атом хлора без особых затруднений подвержен функционализации различными реагентами с сохранением бициклического строения **68a-1**, [93-94] (рисунки 1.30, 1.31). Подобные реакции замещения рассмотрены в работах [94-95].

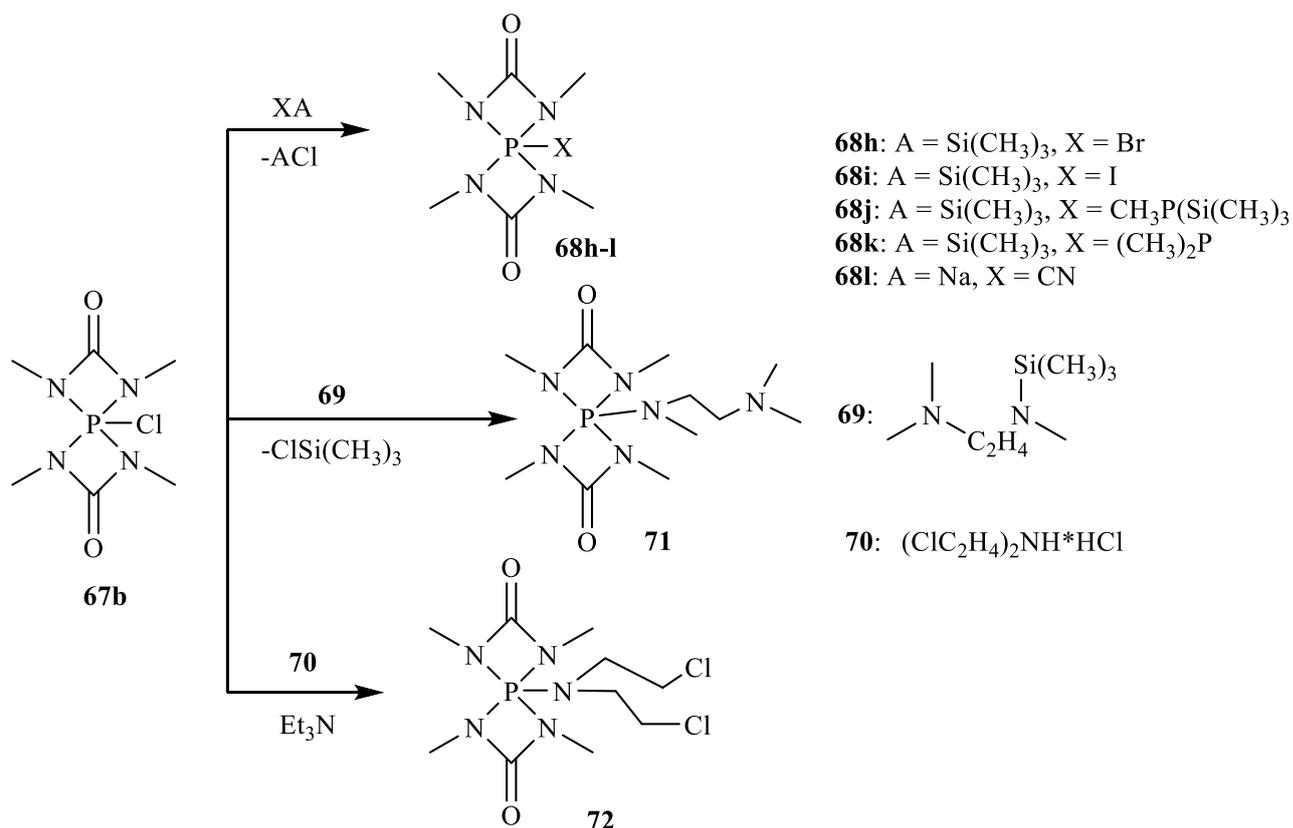


Рисунок 1.31 – Схема функционализации хлорфосфаспиро[3.3]гептан-2,6-диона **67b**

Детально изучены процессы конденсации 4-хлор-1,3,5,7-тетраметил-1,3,5,7-тетрааза-4-фосфаспиро[3.3]гептан-2,6-диона **67b** с триметил-(триметилсилил)этан-1,2-диамином **69** и бис-2-хлорэтиламино **70**, в ходе которых получены бициклические бисмочевины с P-N связью **71** и **72** соответственно [94-95].

Способность к комплексообразованию **67b** рассмотрена в работе [96], где найдено, что атом хлора в инертной среде замещается на пентакарбонилмарганец **73** (рисунок 1.32).

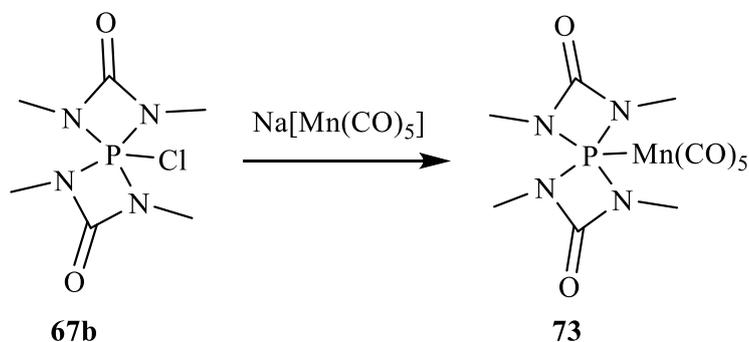


Рисунок 1.32 – Схема комплексообразования соединения **67b**

1.2.3 Фосфорилированные тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дионы

Анализ имеющихся литературных данных показал, что в последнее время расширяется круг сведений о реакциях фосфорилирования различных производных гликольурилов. Авторами [97] была исследована реакция переамидирования с использованием гликольурила **3a** и тетраэтилдиамидо-трет-бутилфосфита **75**, приводящая к образованию гликольурилзамещенного диэтиламино-трет-бутилфосфита **76** (рисунок 1.33). Реакцию проводили нагреванием в соотношении 1:2 массы гликольурила **3a** и тетраэтилдиамидотрет-бутилфосфита **75** соответственно в среде этилацетата.

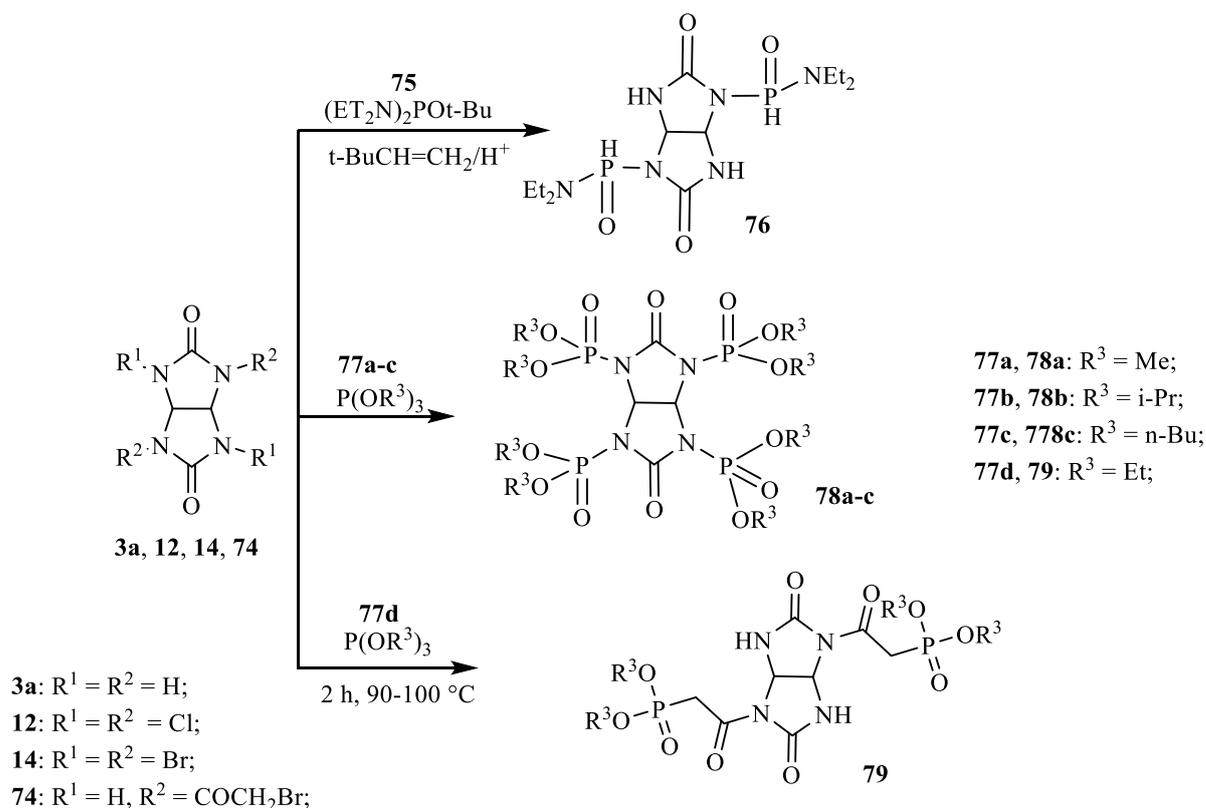


Рисунок 1.33 – Схема реакций фосфорилирования гликольурилов **3a, 12, 14, 74**

В серии китайских патентов [6-8] описаны огнезащитные вещества – N-фосфорилированные производные гликольурила **78a-c** и их способы получения на основе N-галогенпроизводных гликолурила **12, 14** (hбсеујг 1.33). Высокая нуклеофильность атома фосфора обеспечивается наличием не поделенной электронной пары атома фосфора, а также донорным эффектом алкильных групп, способствующих легкости протекания второй стадии реакции Арбузова – дезалкилирования. Данные соединения, по патентной информации, являются отличными азот-фосфор синергетичными антипиренами.

Авторами [98] был получен 2,6-ди(1-диэтилфосфоацетил)2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион **79** реакцией фосфорилирования 2,6-ди(1-бромацетил)-

2,4,6,8-тетраазобикакло-[3.3.0]октан-3,7-диона **74** с эквимольным количеством триэтилфосфита **77d**.

Фосфоновые кислоты обладают значительной биологической активностью в сравнение с их эфирами, что вызывает определенный интерес к таким структурам. Авторами [98] был проведен кислотный гидролиз дифосфоната **79** с трибромсиланом в ацетонитриле, приводящий к соответствующей дифосфоновой кислоте **80** (рисунок 1.34).

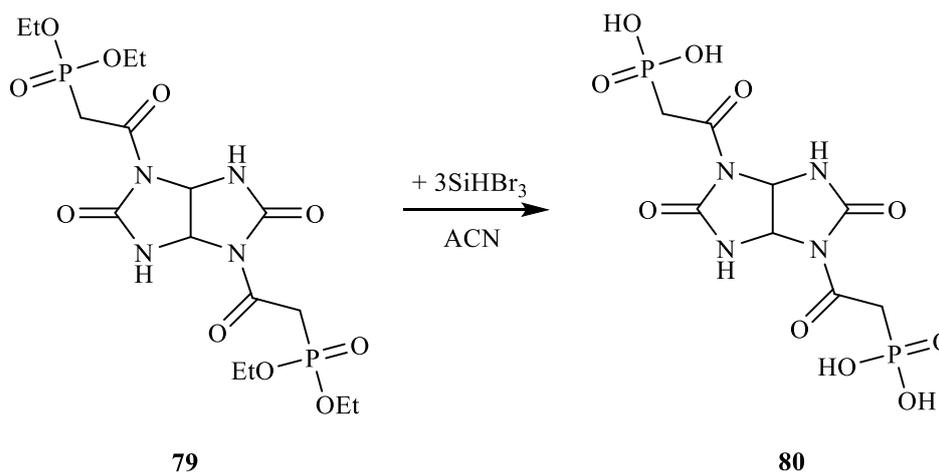


Рисунок 1.34 – Гидролиз дифосфоната **79**

Дифосфоновый комплекс тераацетилгликолурила – дигексахлорофосфат 2,6-ди-(4,8-диацетил-2,4,6,8-тетраазабикакло[3.3.0]октан-3,7-дион)-2,6-ди-(хлор-этиленитри-хлорфосфония) **82** был получен в работе [99]. Последний (**82**) представляет собой белое кристаллическое, неустойчивое на воздухе, соединение, полученное по реакции фосфорилирования 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабикакло[3,3,0]октан-3,7-диона **16** пентахлоридом фосфора (рисунок 1.35).

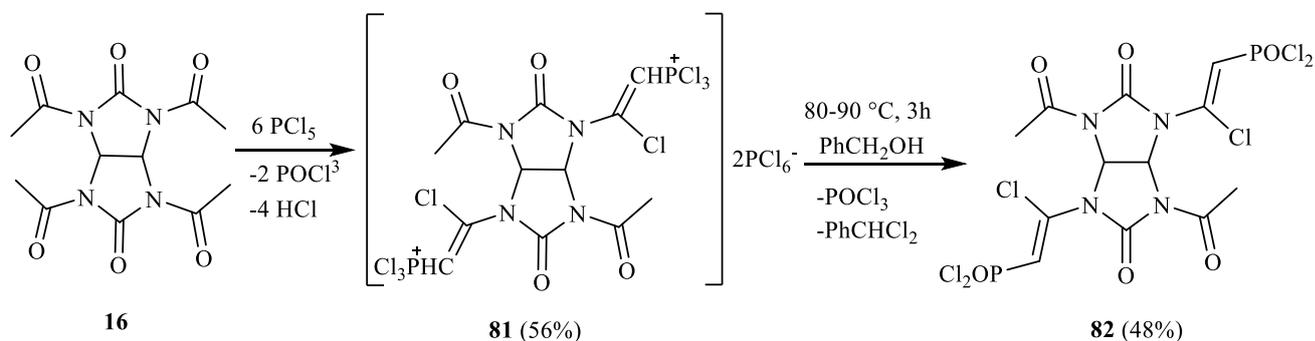


Рисунок 1.35 – Схема получения гликолурила **82**

Было замечено, что реакция протекает при нагревании в атмосфере аргона в трихлорметане, в соотношении: на 1 моль 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-

тетраазабицикло[3,3,0]октан-3,7-диона **16** - 6 моль пентахлорида фосфора. Очевидно, реакция протекает через стадию присоединения пентахлорида фосфора по атому кислорода ацетильной группы, с образованием комплекса **81**, который далее разлагается бензальдегидом до продукта **82** (рисунок 1.35).

Реакцию фосфорилирования тетра-*N*-метилолгликолурилы **27** тетраэтилдиамдо-трет-бутилфосфитом **75** авторы проводили в среде этилацетата с одновременной отгонкой диэтиламина. В результате был выделен маслянистый продукт 2,6-ди-(*N*-диэтиламидометиллолфосфато)-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0.]октан-3,7-дион **84**, через образование промежуточного соединения **83** (рисунок 1.36).

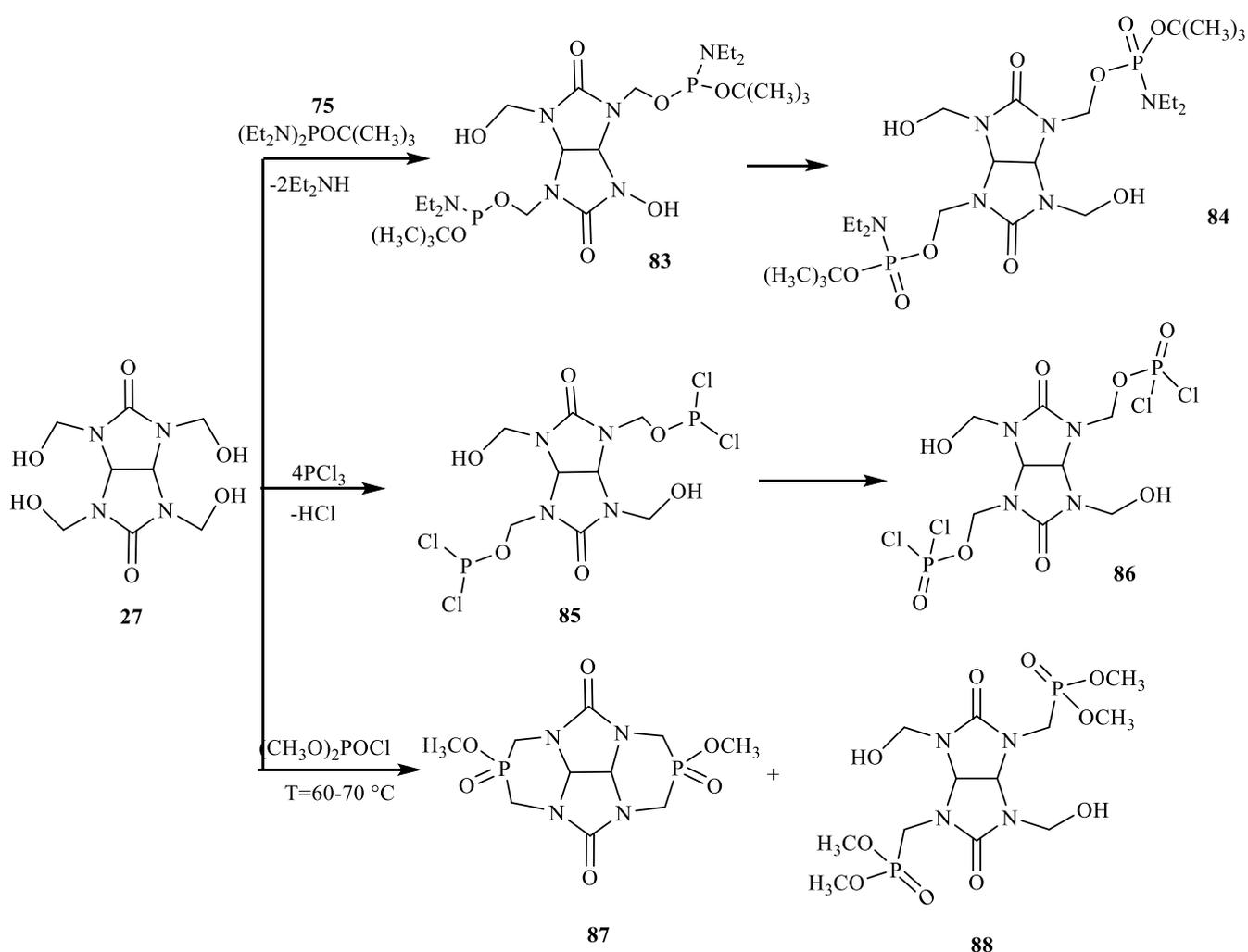


Рисунок 1.36 – Схема получения фосфорсодержащих производных гликольурилы **27**

В дальнейшем изучении реакционной способности тетра-*N*-метилолгликолурилы **27** в реакциях фосфорилирования было проведено [97] его взаимодействие с трихлоридом фосфора (рисунок 1.35). Фосфорилирование приводилось в достаточно мягких условиях в среде гексана при нагревании раствора. Выделенное кристаллическое вещество желтого цвета 2,6-ди-(*N*-

метилхлорфосфато)-4,8-хлорметил-2,4,6,8- тетраазобикакло[3.3.0.]октан-3,7-дион **86** – продукт, полученный после окисление фосфорных фрагментов в соединении **85** до пятивалентного состояния (рисунок 1.36).

Известно [100], что в ряду соединений трехвалентного фосфора эфирами фосфористых кислот достаточно легко обменивают амидогруппу под действием спиртов, аминов и фенолов. Подобный способ очень удобен для получения труднодоступных в прямом синтезе амидофосфитов. Проведение реакции со соединением **27** в среде абсолютного бензола с двумя эквивалентами диметоксихлорфосфата и пиридина в качестве акцептора хлористого водорода привело к образованию смеси продуктов **87** и **88** (рисунок 1.36). Реакция протекает с сильным разогреванием, требующем значительного охлаждения. Структуры синтезированных соединений **87** и **88** были доказаны с привлечением данных ИК-, ЯМР-спектров [97].

Сравнительно недавно, коллективом иранских исследователей опубликована работа [29], в которой авторами сообщается о синтезе гликольурила **90** путем трехкомпонентной реакции гликольурила **3a**, параформальдегида и фосфористой кислоты (**89**) в этаноле в присутствии соляной кислоты (рисунок 1.37). Данный гликольурил (**90**) был использован в дальнейшем в качестве катализатора в мультикомпонентном синтезе производных 3-метил-1,4-дифенил-1,4дигидробензо[6,7]хромено[2,3-с]пирозол-5,10-диона.

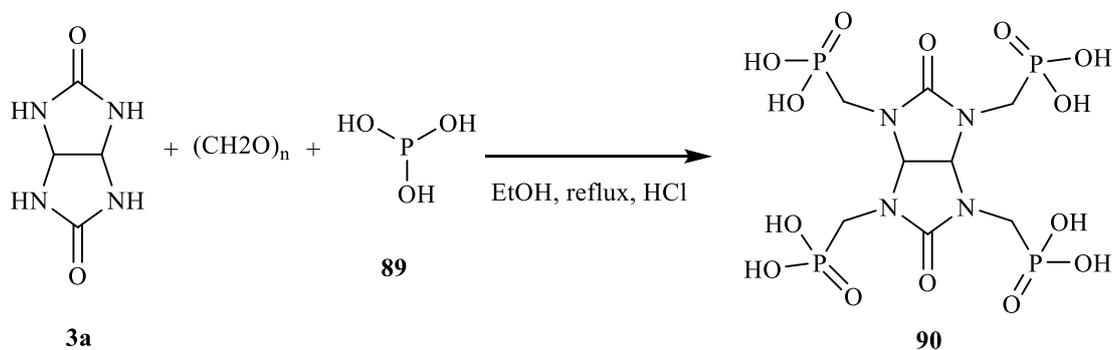


Рисунок 1.37 – Схема трёхкомпонентной реакции гликольурила, параформальдегида и фосфористой кислоты

Дальнейшие исследование авторов были направлены на получения нано-катализаторов на основе **90**. Так в работе [101] авторы описывают способ получения комплекса гликольурила **90** с Fe_3O_4 и его применение в качестве катализатора в многокомпонентной реакции с целью получения производных дифенилнитрилла.

Глава 2. Обсуждение результатов*

2.1 Синтез и исследование фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы

2.1.1 Разработка условий синтеза фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы

Одним из распространенных общих препаративных методов синтеза фосфонатпроизводных амидов является реакция Бирума-Олексизна в котором, как правило, используют карбаматы (мочевины, тиомочевины), альдегиды и арилфосфиты в присутствии различных катализаторов [102-103]. Синтетическое разнообразие в развитии реакции Бирума-Олексизна достигается охватом новых альдегидов [104-109], арилфосфитов [110-111], подбором более эффективных катализаторов [104, 111] или подбором условий проведения реакции без катализатора [112-113].

Анализ литературных сведений показал, что до сих пор в реакцию Бирума-Олексизна не вовлечены такие перспективные азотсодержащие гетероциклы как гликольурилы, которые благодаря своей бициклической структуре и многоцентровой реакционной способности обладают ценными полифункциональными свойствами. С целью восполнения такого синтетического пробела мы впервые изучили условия синтеза различных гликольурилфосфонатов, используя подход Бирума-Олексизна путём варьирования альдегидов и катализаторов (рисунок 2.1).

Для снижения варибельности протекания данной реакции в качестве исходного гликольурилы для отработки методики получения фосфонатпроизводных гликольурилы нами был выбран 1,3,4-триметилгликольурил **1**, который хорошо растворим в полярных и неполярных органических растворителях и имеет только один реакционный NH-центр (Рисунок 2.1):

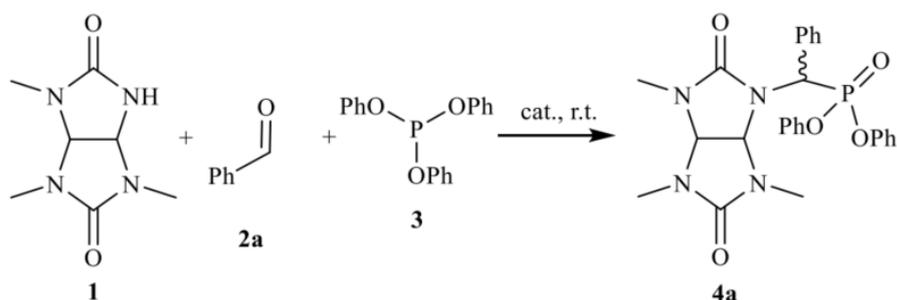


Рисунок 2.1 – Синтез Бирума-Олексизна на примере модельной реакции 1,3,4-триметилгликольурилы **1**, бензальдегида **2a** и трифенилфосфита **3**

* В этом разделе используется независимая нумерация схем и соединений

Необходимо отметить, что попытка синтеза фосфонатпроизводных триметилгликолурила **4a** в типовых условиях, применяемых для получения фосфонаткарбаматов [114], а именно используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту не увенчалась успехом. Так, по данным ЯМР-спектров ^1H и ^{31}P реакционных смесей установлено, что взаимодействие трифенилфосфита с бензальдегидом в ледяной уксусной кислоте в присутствии триметилгликолурила **1** при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течении двух часов приводит к образованию целевого соединения **4a** лишь в следовых количествах. Кроме того, в ЯМР-спектрах ^{31}P реакционной смеси так же присутствуют четкие сигналы в области $3.40 - -0.57$ м.д., свидетельствующие о частичном гидролизе эфирных групп фосфора, а также об образовании в качестве побочного продукта α -гидроксифосфоната **7a** ($\delta^{31}\text{P}$ 15,99 м.д.) (Рисунок 2.2).

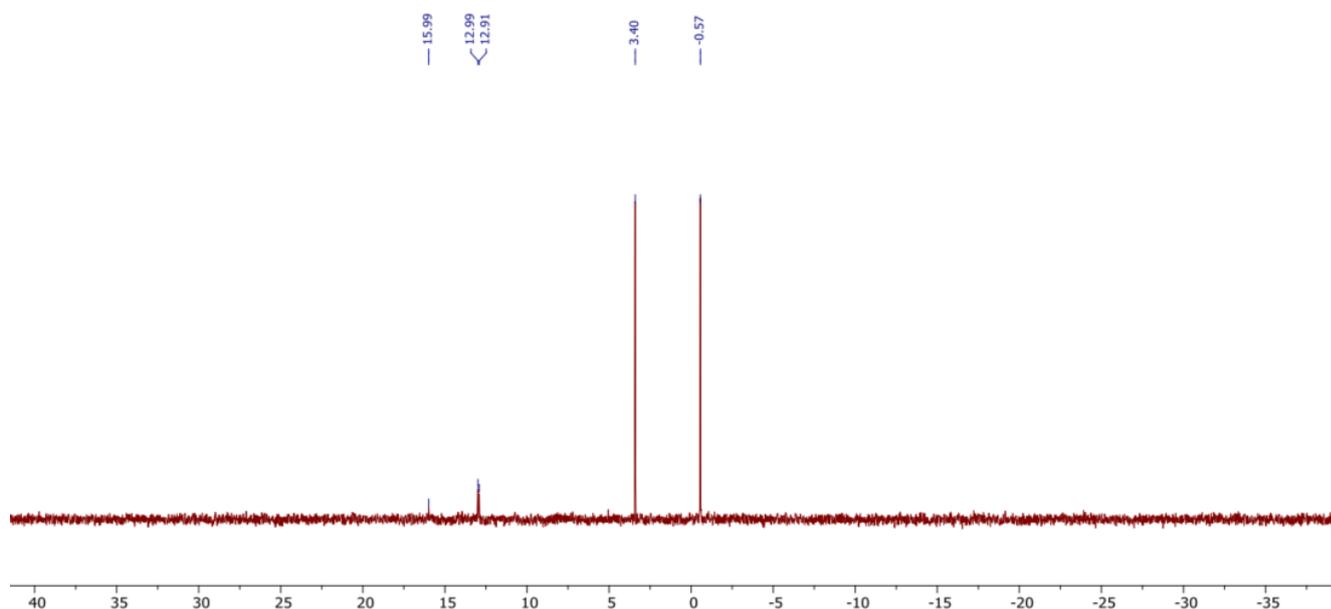


Рисунок 2.2 – ^{31}P ЯМР спектр реакционной массы **4a** при использовании уксусной кислоты в качестве растворителя при $80\text{ }^\circ\text{C}$ после двух часов синтеза.

Согласно полученным результатам в ходе попытки синтеза фосфонатпроизводных триметилгликолурила в типовых условиях (см. выше), использование ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя приводит к гидролизу эфирных связей в соединениях **4a** за счет образующейся *in situ* воды с одной стороны и преимущественному протеканию процесса получения α -гидроксифосфонатов **6a** и **7a** с другой стороны (Рисунок 2.3).

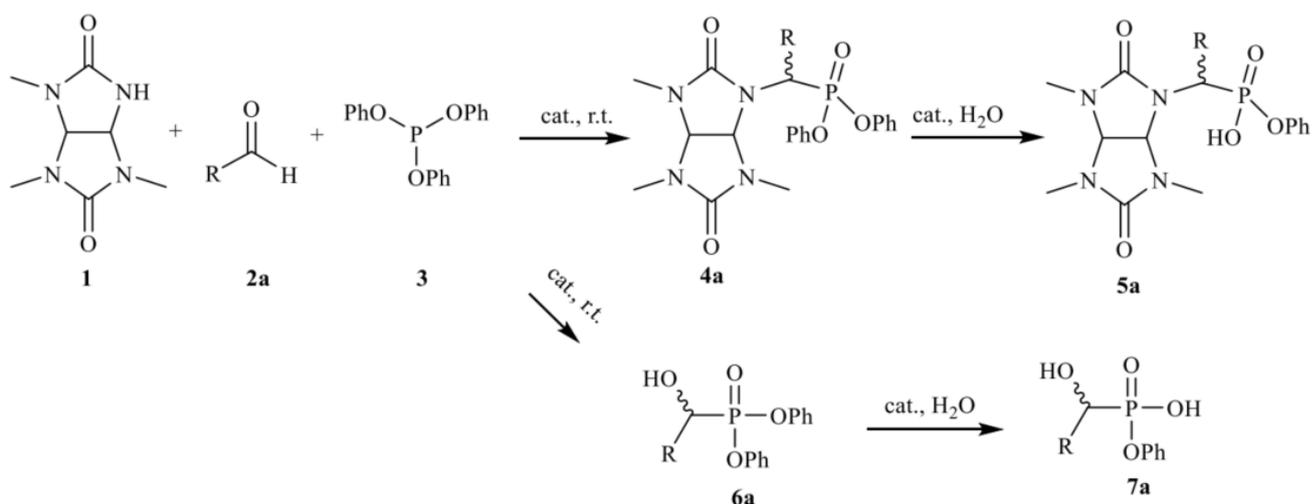


Рисунок 2.3 – Вероятные пути образования побочных продуктов **5a**, **6a** и **7a** при синтезе гликолурила **4a**

Поскольку типовые условия синтеза α -аминофосфанатов для получения фосфонатпроизводных триметилгликолурила **4** оказались малоэффективными, то с целью поиска наилучших условий синтеза целевых продуктов **4** нами был осуществлен подбор катализатора, растворителя, температурного режима и времени проведения изучаемой реакции.

Для подбора катализатора, растворителя, температурного режима и времени проведения реакции необходимо проводить контроль протекания реакций, расход исходных компонентов и продуктов синтеза. Метод хроматографии использовали с целью достижения специфичности ко всем существующим и возможным компонентам реакционной смеси: исходные компоненты и полупродукты синтеза, целевые продукты синтеза, побочные продукты, а также возможные продукты распада любых компонентов и др. Так как некоторые исходные компоненты и многие продукты реакции – имеют высокую температуру кипения, – для контроля предложен метод жидкостной хроматографии. Интересующие компоненты – как полярные, так и не полярные вещества необходимо определять одновременно и за минимальный промежуток времени. Для решения этой задачи был выбран режим обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ). Разделение достигнуто путем последовательной оптимизации разрешения за счет регулирования коэффициента удерживания целевых веществ, разделительной способности и приведенной хроматографической эффективности. С учетом спектральных свойств компонентов реакционной смеси предложен способ детектирования с применением УФ-спектрофотометрического детектора. Удерживание целевых компонентов и элюирующую силу хроматографической системы регулировали путем выбора состава стационарной и подвижной фазы. Разделение проводили при комнатной температуре. Подобрана стационарная фаза – сферический пористый октадецил-диметилсилированный эндкепированный силикагель с долей углерода – 10 – 12 %. Состав подвижной фазы подбирали путем последовательного уменьшения

доли сильного элюента до достижения оптимального удерживания наиболее липофильного компонента реакционной массы – трифенилфосфита. При значении удерживания трифенилфосфита $k' = 8-10$, удерживание фенола и метилгликолурилов составляет $k' = 0,2-0,3$, в связи с чем одновременный анализ всех интересующих компонентов реакционной массы возможен только в градиентном варианте ОФ-ВЭЖХ (Рисунок 2.4).

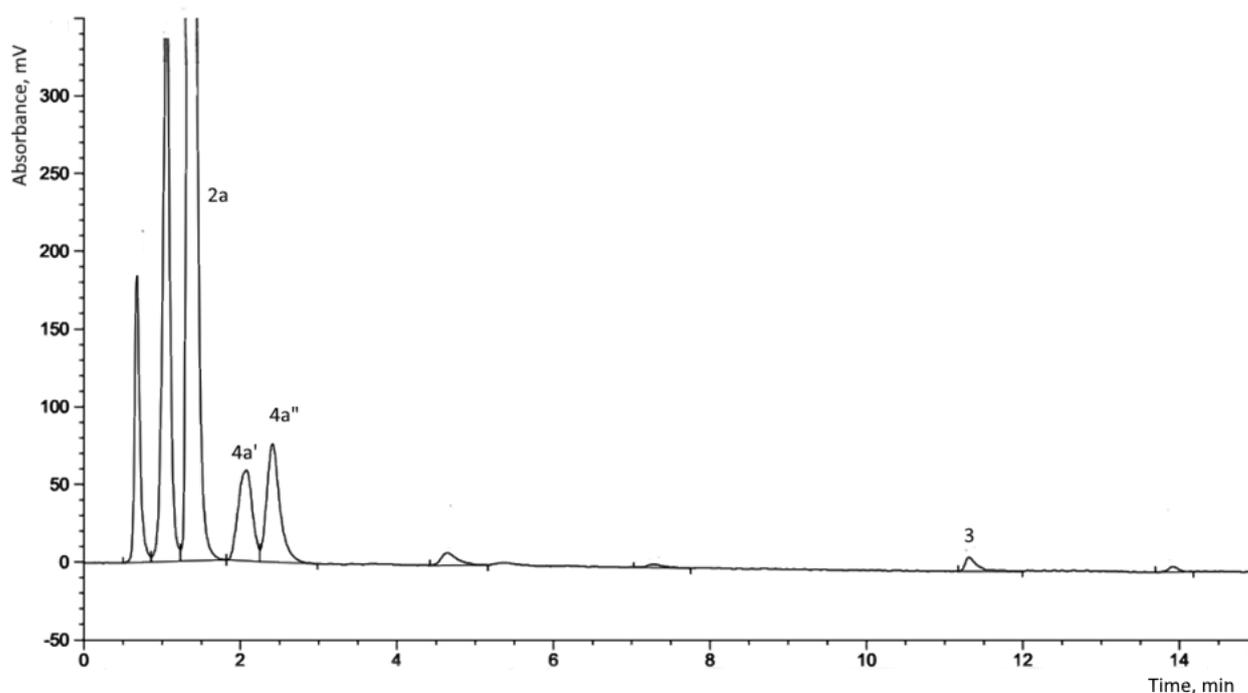


Рисунок 2.4 – Хроматограмма реакционной массы снятая в выбранных условиях хроматографирования

Учитывая то обстоятельство, что кислоты Льюиса и органические кислоты Бренстеда имеют склонность к оказанию каталитического эффекта реакции Бирума-Олексизна [104, 115-116] нами, для подбора наилучших условий проведения реакции был осуществлён ряд модельных синтезов соединения **4a**. Так, реакцию проводили в безводном ацетонитриле, в качестве кислот Льюиса были использованы $AlCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$ и $TiCl_4$, а в качестве кислот Брэнстеда, помимо ледяной уксусной использовали трифторуксусную, метансульфовую и трифторметансульфовую кислоты (таблица 2.1). Количество катализатора брали как 10 мол. % от суммы всех компонентов в реакционной смеси, а процесс проводили при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ по исчезновению трифенилфосфита.

Таблица 2.1. Влияние катализатора на аналитический выход **4a** в реакционной смеси при комнатной температуре в ацетонитриле.

№	Катализатор	<i>pKa</i>	Время реакции, мин	Выход, % (аналитический)
1	CH ₃ COOH	4.75	360	5
2			580	10
3	CF ₃ COOH	0.23	580	58
4	CH ₃ SO ₃ H	-1.90	60	91 (82) ¹
5	CF ₃ SO ₃ H	-14.70	30	38 ¹
6			30	75 ^{1,2}
7	BF ₃ Et ₂ O	-	180	25
8	TiCl ₄	-	30	24
9	AlCl ₃	-	30	15
10	CH ₃ COOH	растворитель	60	23 ³

¹ Практический выход

² С добавлением As₂O в качестве водоотнимающего агента

³ CH₃COOH в качестве растворителя

Как следует из данных таблицы 2.1, использование ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя приводит к сравнительно невысокому выходу целевого продукта **4a** (23 %), максимальная концентрация которого в реакционной смеси по данным ВЭЖХ анализа достигается за 60 минут (таблица 2.1, №10). В случае использования ледяной уксусной кислоты в каталитических количествах и использовании ацетонитрила в качестве растворителя, содержание **4a** хоть и возрастает со временем, однако, остается достаточно низким (таблица 2.1, № 1, 2).

Применение в качестве катализатора органических кислот с большей кислотностью, чем у уксусной кислоты, а именно – трифторуксусной, метансульфоновой и трифторметансульфоновой кислот, приводит к увеличению содержания целевого продукта **4a** в реакционной смеси до 9 раз (таблица 2.1, № 3, 4, 5). Так, при использовании метансульфоновой кислоты, в выбранных условиях проведения реакции за 30 минут достигается максимальный выход триметилфосфонатгликольурилы **4a** в реакционной смеси – 91 % (выделено препаративно 82 %). Увеличение времени проведения реакции при использовании метансульфоновой кислоты ведет к снижению концентрации целевого продукта **4a**, что, вероятно, свидетельствует о протекающем гидролизе последнего и образовании побочных продуктов реакции.

При использовании трифторуксусной кислоты при сравнимом времени реакции, аналитический выход **4a** почти в 6 раз больше, чем в случае использования ледяной уксусной кислоты.

Применение трифторметансульфоновой кислоты, также приводит к заметному увеличению содержания целевого вещества **4a** за сравнительно небольшое время реакции (таблица 2.1, № 5), но при этом аналитический выход соединения **4a** составляет всего 38 %. Мы полагаем, что трифторметансульфоновая кислота, ввиду высокой константы диссоциации ($pK_A = -14.70$), помимо ускорения целевой реакции также ускоряет протекание побочных реакций, в частности реакции гидролиза исходного трифенилфосфита **3**, целевого соединения **4a** и способствует образованию α -гидроксифосфоната **7a** (рисунок 2.3). Для проверки данного предположения, нами был проведен эксперимент, в котором при использовании трифторметансульфоновой кислоты в качестве катализатора был добавлен уксусный ангидрид для химического связывания образующейся в ходе реакции воды. Так, нами установлено, что за сопоставимое время проведения реакции практический выход целевого соединения **4a** резко возрастает до 75 %, что косвенно свидетельствует в пользу выдвинутого предположения (таблица 2.1, №6).

Значительно больший выход продукта **4a** при использовании сильных кислот, как и низкий выход продукта **4a** при использовании кислот Льюиса, можно объяснить особенностью протекания реакции. Полагается [117], что данная реакция протекает в две стадии (рисунок 2.5). На первой стадии взаимодействие амида с альдегидом приводит к образованию соответствующего иминия, который на второй стадии вступает в реакцию с трифенилфосфитом. Авторы работы [118] установили, что для протекания первой стадии предпочтительно использование кислоты Брэнстеда, в то время как кислоты Льюиса в большей степени катализируют вторую стадию реакции. В аргументацию последнего довода свидетельствуют наши экспериментальные данные, которые показали, что применение в качестве катализаторов кислот Льюиса ($AlCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$ и $TiCl_4$) в модельной реакции получения соединения **4a** (Таблица 1, № 7 – 9) выходы целевого соединения составили 15 – 25 %. Таким образом, принимая во внимание тот факт, что 1,3,4-триметилгликольбурил **1** менее реакционноспособен по сравнению с незамещенными карбаматами и мочевиной, протекание первой стадии в данной реакции с использованием 1,3,4-триметилгликольбурила **1** является лимитирующей.

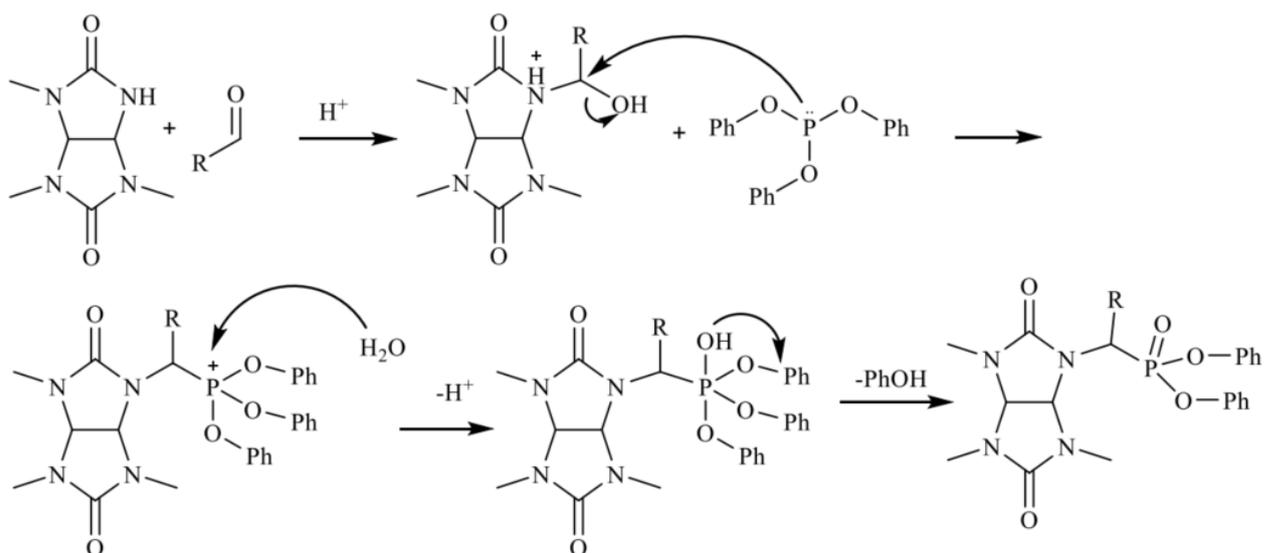


Рисунок 2.5 – Стадии протекания реакции Бирума-Олексизна

В ходе дальнейших экспериментальных исследований с целью подбора условий синтеза соединения **4a** мы изучили влияние растворителей, результаты которых представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Влияние растворителя на аналитический выход целевого продукта **4a**, с использованием метансульфоновой кислоты в качестве катализатора (10 мол. %) при комнатной температуре.

№	Растворитель	ϵ (Диэлектрическая проницаемость)	Время, мин	Выход, % (аналитический)
1	1,4-диоксан	2.21	180	55
2	Бензол	2.27	120	29
3	Хлороформ	4.81	120	59
4	Ацетонитрил	38.00	30	91
5	Метанол	32.63	60	8
6	ДМСО	45.00	180	0

Несмотря на достаточно низкую растворимость исходного 1,3,4-триметилгликольурида **1** в неполярных растворителях при комнатной температуре, аналитический выход фосфонатгликольурида **4a** в таких условиях сравнительно высок и составляет от 29 до 59 % (таблица 2.2, №1-3). При этом наибольший аналитический выход **4a** 91 % (препаративный выход 82 %) достигнут в апротонном среднеполярном растворителе – ацетонитриле. Использование

более полярного апротонного растворителя ДМСО не привело к образованию продукта **4a** в сколь-нибудь заметных количествах по данным ВЭЖХ-анализа. В случае использования метанола в качестве растворителя для проведения реакции, наибольший аналитический выход был достигнут за 60 минут и составил всего 8 %.

Экспериментально установлено, что увеличение температуры реакции в диапазоне от 40 до 70 °С при использовании ацетонитрила в качестве растворителя и метансульфоновой кислоты в качестве катализатора приводит к снижению выхода соединения **4a**. Так, при 40 °С максимальный аналитический выход **4a** составил 64 % за 20 минут. При 70 °С максимальный аналитический выход **4a** составил 50 % за 20 минут проведения реакции.

Таким образом, нами установлено, что наилучшими условиями проведения трехкомпонентной реакции Бирума-Олексизна в случае 1,3,4-триметилгликолурила **1** (рисунок 2.1) заключаются в использовании ацетонитрила в качестве растворителя при комнатной температуре и содержанием катализатора (метансульфоновой кислоты) 10 мол. % от суммы всех реагентов. Уменьшение количества катализатора до 5 мол. % или увеличение до 20 мол. % приводит к снижению выхода целевого продукта **4a** до 62 % и 54 % соответственно.

Препаративное хроматографическое выделение целевых продуктов реакции и разделение диастереомеров проводили с использованием хроматографической колонки 250 × 20 мм, заполненной сорбентом аналогичным используемому при анализе реакционной смеси – сферический пористый октадецил-диметилсилированный эндкепированный силикагель с долей углерода – 10 — 12 %. После полного выделения целевые фракции вновь анализировали по разработанным условиям анализа для подтверждения чистоты выделенных целевых фракций (Рисунок 2.6).

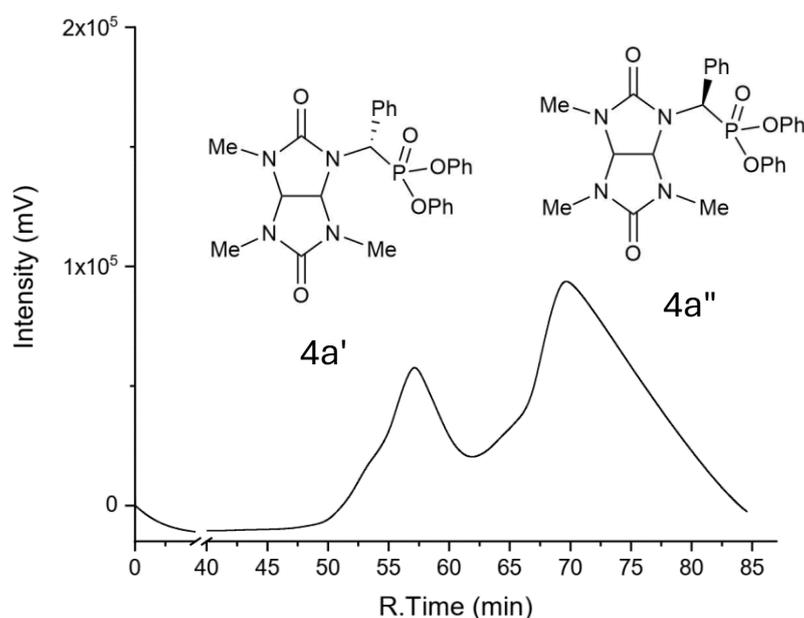


Рисунок 2.6 – Препаративный профиль элюции диастереомеров **4a'** и **4a''**

Используя данный подход нам удалось препаративно разделить и выделить индивидуальные диастереомеры **4a'** и **4a''** в виде рацемической смеси (Рисунок 2.7) и охарактеризовать каждый с помощью методов ЯМР и РСА. Очевидно, что порядок элюции диастереомеров **4a'** и **4a''**, в подобранных ВЭЖХ-условиях препаративного разделения, зависит от взаимного расположения заместителей вокруг ассиметричных центров CHPO_3 (Рисунок 2.7) – наибольшим удерживанием характеризуется изомер **4a''** с наиболее стерически доступными гидрофобными группами.

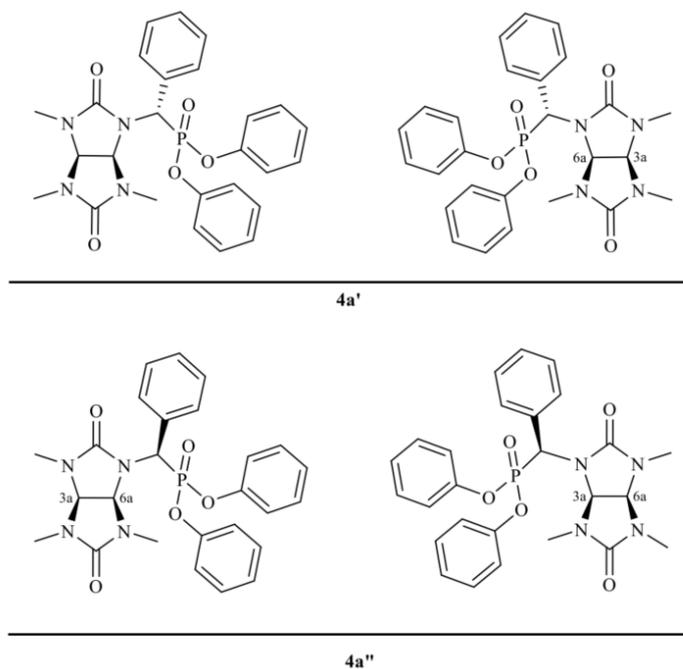


Рисунок 2.7 – Диастереомеры **4a'** и **4a''**

Соединение **4a'** кристаллизуется в моноклинной сингонии, пространственная группа $C2/c$. Ассиметричная ячейка содержит одну молекулу соединения **4a'** и $1\frac{1}{2}$ молекулу ацетонитрила в качестве сольвата (Рисунок 2.8).

Ячейка содержит 8 формульных единиц. Кристаллографическая пространственная группа – центросимметричная, поэтому обе энантиомерные формы соединения **4a'** кристаллизуются в виде истинного рацемата, с конфигурацией стереоцентров (3a, 6a, CHPO_3) R,S,R (и энантиомерного S,R,S).

Молекулы **4a'** одной энантиомерной формы объединяются в гомохиральные супрамолекулярные цепи короткими $\text{CH}\cdots\text{O}$ контактами с участием атомов кислорода фосфонатной группы и атомов водорода фенильного ($d(\text{O}3\text{--H}22) = 2.60 \text{ \AA}$) или гликольурильного фрагмента ($d(\text{O}2\text{--H}10) = 2.48 \text{ \AA}$, Рисунок 2.9a). Второй тип $\text{CH}\cdots\text{O}$ контактов включает карбонильный атом кислорода и алифатические атомы водорода с расстояниями $d(\text{O}4\text{--H}7) = 2.43 \text{ \AA}$ и $d(\text{O}4\text{--H}10) = 2.40 \text{ \AA}$. Цепи ориентированы вдоль кристаллографической оси b .

Энантиомерные цепи противоположной стереохимии соединяются в кристаллической упаковке π - π стэкинговыми взаимодействиями между фенильными эфирными группами фосфонатного заместителя с расстоянием между плоскостями колец 3.295 Å (Рисунок 2.9б)

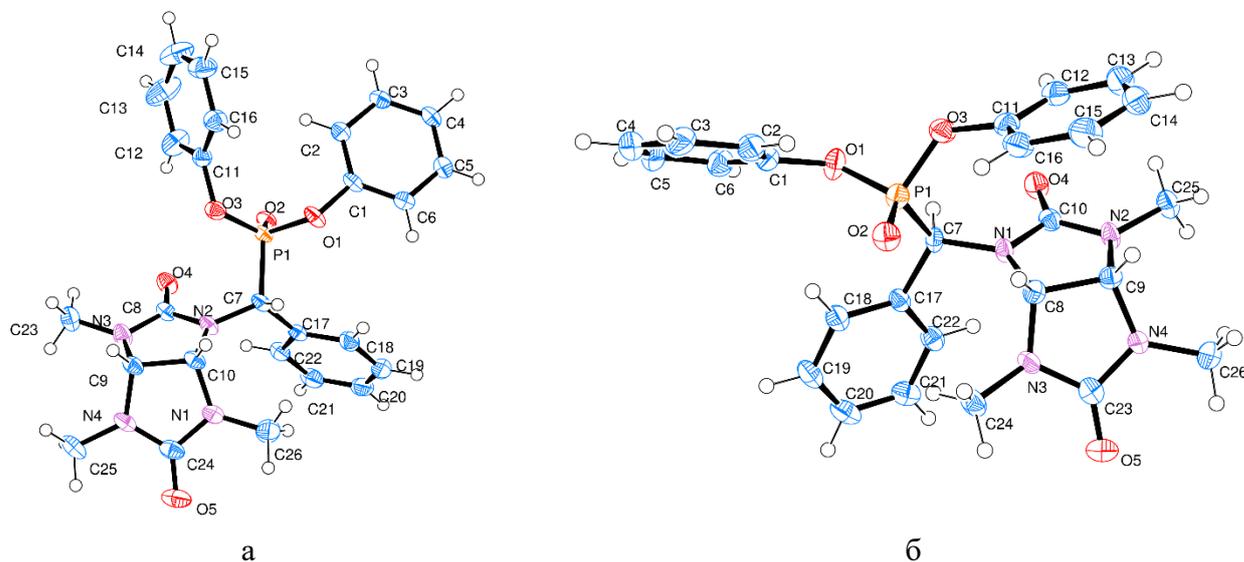


Рисунок 2.8 – Молекулярные РСА структуры соединений **4a'** (а) и **4a''** (б). Тепловые эллипсоиды построены для 50 % уровня вероятности. Молекулы сольвата ацетонитрила для соединения **4a'** опущены для наглядности

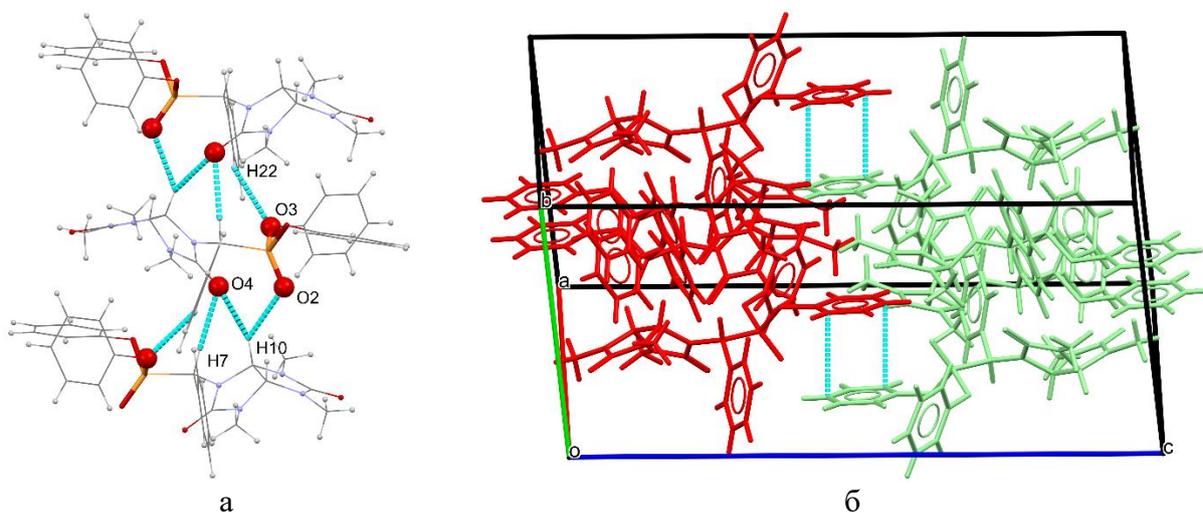


Рисунок 2.9 – (а) Гомохиральные супрамолекулярные цепочки молекулы **4a'**, вид вдоль кристаллографического направления (a - c); (б) схема упаковки **4a'**, различные энантиомеры показаны красным и зеленым цветом, синие пунктирные линии обозначают π - π стэкинг-взаимодействия

Соединение **4a''** кристаллизуется в моноклинной centrosymmetric пространственной группе $P2_1/c$. В отличие от соединения **4a'** в кристаллической структуре отсутствуют сольватные молекулы, а асимметрическая единица состоит из одной молекулы (рисунок 2.9 б).

Ячейка содержит 4 формульные единицы. Аналогично соединению **4a'**, энантиомерная пара **4a'** кристаллизуется в виде истинного рацемата. Конфигурация стереоцентров (3a, 6a, CHPO_3) *S,R,R* (и *R,S,S*). Таким образом, соединения **4a'** и **4a''** отличаются абсолютной конфигурацией атома углерода, связанного с фосфором, в соответствии с двумя возможными направлениями присоединения 1,3,4-триметилгликольурилы к карбонильной группе альдегида.

Аналогично соединению **4a'**, энантимеры **4a''** одинаковой конфигурации объединены в супрамолекулярные цепочки, ориентированные вдоль кристаллографической оси *b* (Рисунок 2.10 а), но короткие $\text{CH}\cdots\text{O}$ контакты фосфонатных групп затрагивают только атомы водорода фенильных колец ($d(\text{O2-H6}) = 2.53 \text{ \AA}$ and $d(\text{O3-H15}) = 2.65 \text{ \AA}$). Карбонильные атомы кислорода образуют только один тип коротких $\text{CH}\cdots\text{O}$ контактов с атомами водорода гликольурильного фрагмента ($d(\text{O4-H9}) = 2.65 \text{ \AA}$). В кристаллической упаковке энантимеры **4a''** соединены только $\text{C-H}\cdots\pi$ ($d(\text{C19-H25C}) = 2.76 \text{ \AA}$) контактами, других специфических супрамолекулярных взаимодействий не обнаружено.

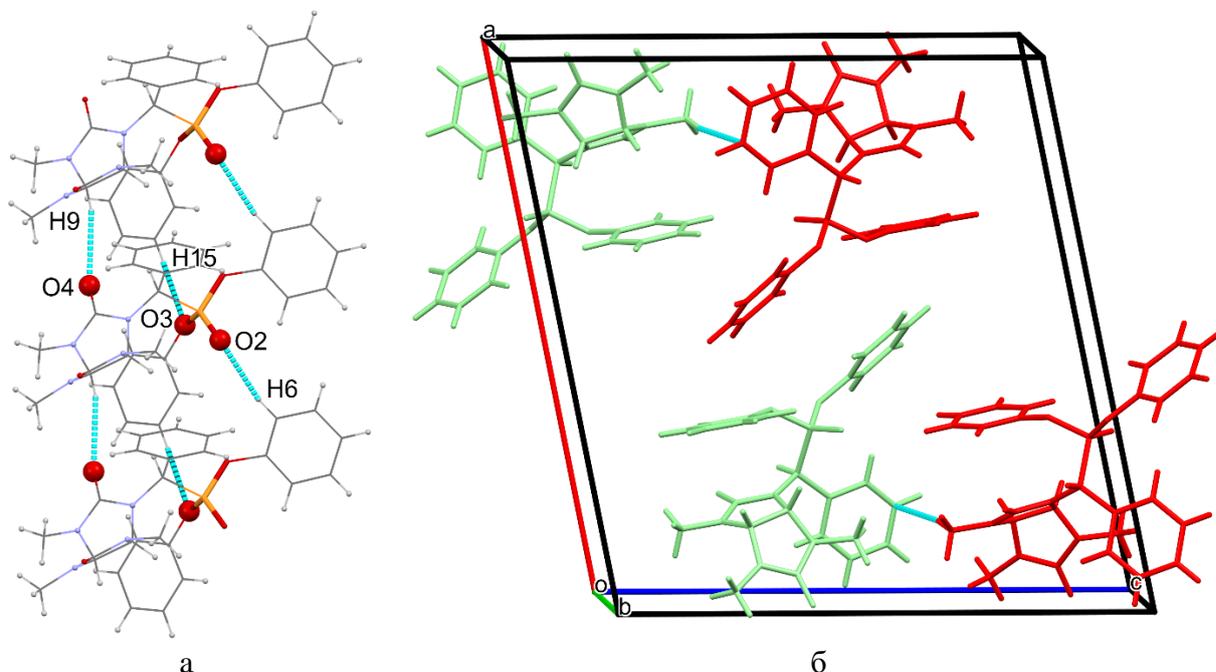


Рисунок 2.10 – (а) Гомохиральные супрамолекулярные цепочки молекул **4a''**, вид вдоль кристаллографического направления (*a-c*); (б) схема упаковки **4a''**, различные энантимеры показаны красным и зеленым цветом, голубые линии обозначают $\text{C-H}\cdots\pi$ стэкинг-взаимодействие.

Дальнейшие исследования были направлены на установление стереохимических особенностей получения фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы **4b-j** с участием некоторых нитро- и гидроксипроизводных бензальдегида, а также некоторых алифатических альдегидов (рисунок 2.11) с помощью ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопии, и квантово-химических расчетов.

Необходимо отметить, что все выделенные индивидуальные диастереомеры **4**, за исключением диастереомеров **4a'** и **4a''**, представляют собой вязкие маслянистые вещества, не кристаллизующиеся из воды, метанола, изопропанола, этилацетата, диэтилового эфира, диоксана, ацетонитрила, гексана и их смесей в разном соотношении.

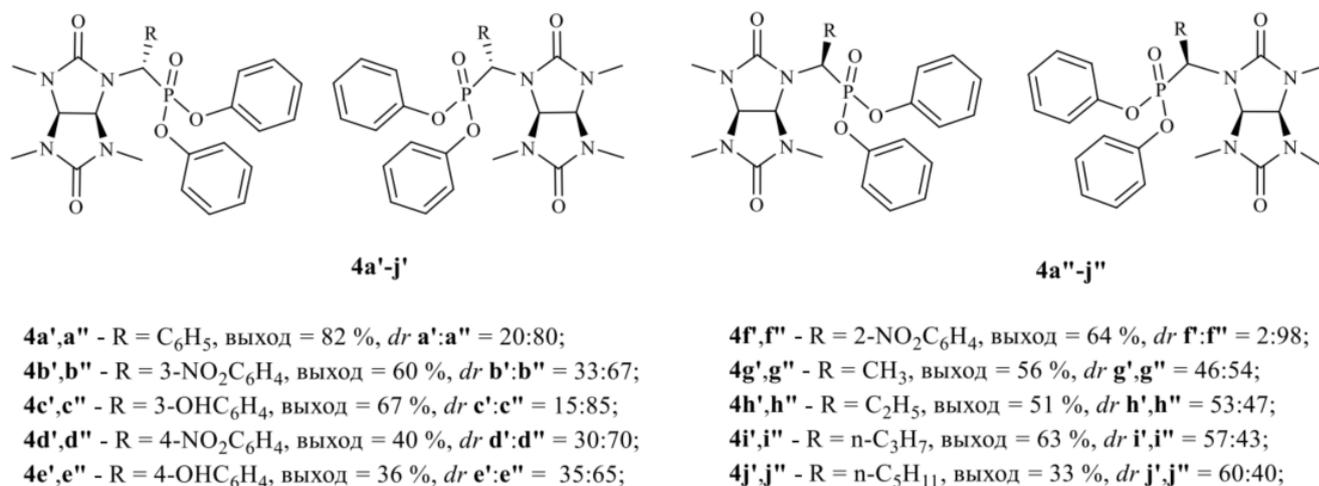


Рисунок 2.11 – Диастереомерный состав рацемических смесей соединений **4a–4j**

Химические сдвиги индивидуальных диастереомеров **4a' – f'**, **4a'' – f''** представлены в таблице 2.3.

Нами установлено, что реакции нитро- **2b**, **2d**, **2f** и гидроксibenзальдегидов **2c**, **2e** с 1,3,4-триметилгликольурилом **1** и трифенилфосфитом **3** в выбранных условиях (ацетонитрил, 10 мол. % метансульфоновой кислоты, комнатная температура, см. стр. 38) протекают с удовлетворительными выходами **4b – 4f** (36 – 67 %). По данным ВЭЖХ-анализа в ходе реакции соединения со структурами **4a''**, **4b''**, **4c''**, **4d''** и **4e''** образуются в небольшом диастереомерном избытке (рисунок 2.11). В случае соединения **4f''** диастереомерный избыток составляет 96 %.

С целью объяснения диастереомерного избытка соединений **4a'' – f''** в реакционной смеси нами были проведены квантово-химические расчёты. Все расчеты были выполнены с использованием программного пакета Gaussian`09. Геометрия всех структур оптимизирована с использованием мета-гибридного функционала M062X с использованием валентно-расщепленного базисного набора Попла 6-311+G(2d,p). Учет растворителя проводился с использованием модели поляризационного континуума (PCM), в качестве растворителя

использовали DMSO с диэлектрической проницаемостью $\epsilon = 46,826$. Оптимизация геометрии структур **4a'** и **4a''** была выполнена на основе экспериментально полученных данных рентгеноструктурного анализа без дальнейшего конформационного анализа. Расчет частот колебаний для определения энтальпий диастереомерных превращений также был проведен на M062X/6-311G(2d,p) уровне теории. Для уточнения термодинамических данных с учетом поправки слабых колебаний и поправки перехода из газовой фазы с давлением в 1 атм. в раствор с концентрацией 1 моль/л использовался скрипт GoodVibes. Сравнение положения диастереомеров соединений **4a-f** на энергетическом профиле (таблица 2.3) указывает на большую термодинамическую стабильность структур типа **4''** вне зависимости от природы и положения заместителя в ароматическом кольце, что коррелирует с экспериментальными данными по соотношению диастереомеров **4a' – f':4a'' – f''** (рисунок 2.11). Изменения электронной энергии и энтальпии изомерного перехода структур **4a' – f'** в структуры **4a'' – f''** находятся в диапазонах от 2,85 до 3,58 ккал/моль и от 2,92 до 3,93 ккал/моль, соответственно (таблица 2.4).

Таблица 2.3 – Термодинамические параметры оптимизированных молекулярных структур **4a – f**

Соединение	E, Eh	E, kcal/mol	H, Eh	H, kcal/mol
4a' (RSR/SRS)	-1943.50	-1219564.78	-1942.96	-1219226.81
4a'' (SRR/RSS)	-1943.51	-1219568.36	-1942.97	-1219230.08
4b' (RSR/SRS)	-2148.00	-1347890.67	-2147.46	-1347549.35
4b'' (SRR/RSS)	-2148.01	-1347894.07	-2147.46	-1347552.39
4c' (RSR/SRS)	-2018.73	-1266772.71	-2018.19	-1266431.35
4c'' (SRR/RSS)	-2018.74	-1266776.20	-2018.19	-1266434.29
4d' (RSR/SRS)	-2148.00	-1347890.80	-2147.46	-1347549.44
4d'' (SRR/RSS)	-2148.01	-1347894.34	-2147.46	-1347552.60
4e' (RSR/SRS)	-2018.73	-1266772.84	-2018.19	-1266431.31
4e'' (SRR/RSS)	-2018.74	-1266776.38	-2018.19	-1266434.61
4f' (RSR/SRS)	-2148.00	-1347887.53	-2147.45	-1347545.80
4f'' (SRR/RSS)	-2148.00	-1347890.38	-2147.46	-1347548.71

Таблица 2.4 – Термодинамические параметры превращения диастереомеров **4a – f**

Название	ΔE , kcal/mol	ΔH , kcal/mol
----------	--------------------------	--------------------------

4a'' → 4a' (SRR → RSR/ RSS → SRS)	3.58	3.26
4b'' → 4b' (SRR → RSR/RSS → SRS)	3.40	3.03
4c'' → 4c' (SRR → RSR/RSS → SRS)	3.49	2.94
4d'' → 4d' (SRR → RSR/RSS → SRS)	3.55	3.16
4e'' → 4e' (SRR → RSR/RSS → SRS)	3.54	3.30
4f'' → 4f' (SRR → RSR/RSS → SRS)	2.85	2.92

Полученные результаты PCA и ЯМР диастереомеров **4a'** и **4a''** были сопоставлены с данными ЯМР-спектроскопии соединений **4b** – **4f**. Так, для диастереомеров **4'** сигналы метиновых протонов ^1H CH-CH связи регистрируются двумя дублетами в узкой области 5,11–5,37 м.д, в то время как для соединений типа **4''** сигналы данных протонов регистрируются в более широком диапазоне 4,95–5,51 м.д. В спектрах ^{31}P для диастереомеров типа **4'** характерно смещение сигнала в сторону слабого поля относительно сигнала соединений типа **4''** (таблица 2.5). Природа заместителя в *мета*- и *пара*-положении не оказывает существенного влияния на конечное соотношение диастереомеров продуктов **4b** – **4e**, однако при этом заметна тенденция снижения выхода продуктов реакции с заместителем в *пара*-положении (выход **4d** – 40 %, выход **4e** – 36 %), относительно продуктов с заместителем в *мета*-положении (выход **4b** – 60 %, выход **4c** – 67 %).

Таблица 2.5. Значения ХС соединений **4a-4j**

Соединение	^1H ЯМР, δ , м.д.		^{31}P , δ , м.д.	Соотношение изомеров 4'/4'' ВЭЖХ
	CH-CH	CHPO ₃		
4a'	5.17 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H) 5.2 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H)	5.71 (d, <i>J</i> 27.3 Гц, 1H)	14.04	20/80
4a''	5.00 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.50 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H)	5.85 (d, <i>J</i> 26 Гц, 1H)	13.34	
4b'	5.36 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H) 5.25 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H)	5.98 (d, <i>J</i> 27.4 Гц, 1H)	12.77	36/67
4b''	5.51 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.10 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H)	5.98 (d, <i>J</i> 27.0 Гц, 1H)	12.32	
4c'	5.15 (s, 2H)	5.64 (d, <i>J</i> 27.2 Гц, 1H)	14.16	15/85
4c''	5.49 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 4.97 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H)	5.76 (d, <i>J</i> 25.9 Гц, 1H)	13.35	

Продолжение таблицы 2.5

Соединение	¹ H ЯМР, δ, м.д.		³¹ P, δ, м.д.	Соотношение изомеров 4'/4'' ВЭЖХ
	CH-CH	³¹ P, δ, м.д.		
4d'	4.93 (d, <i>J</i> 5.1 Гц, 2H)	5.26 (d, <i>J</i> 26.4 Гц, 1H)	11.29	30/70
4d''	5.43 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H) 4.29 (dd, <i>J</i> 8.6, 1.4 Гц, 1H)	6.18 (d, <i>J</i> 26.2 Гц, 1H),	10.48	
4e'	5.11 (s, 2H)	5.63 (d, <i>J</i> 26.5 Гц, 1H)	14.56	35/65
4e''	5.48 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H) 4.95 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H)	5.71 (d, <i>J</i> 25.2 Гц, 1H)	13.78	
4f''	5.49 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H) 5.11 (d, <i>J</i> 8.4 Гц, 1H)	6.35 (d, <i>J</i> 26.2 Гц, 1H)	11.67	2/98
4g'	5.11 (d, <i>J</i> 8.7 Гц, 1H) 5.27 (dd, <i>J</i> 8.6 Гц, 1.7 Гц, 1H)	4.46 – 4.65 (m, 1H)	18.56	46/54
4g''	5.06 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.40 (dd, <i>J</i> 8.6 Гц, 1.0 Гц, 1H)	4.56 – 4.70 (m, 1H)	18.33	
4h'	5.16 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.23 (dd, <i>J</i> 8.5, 1.9 Гц, 1H)	4.24 (s, уш., 1H)	18.05	53/47
4h''	5.06 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.41 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H)	4,55 (s, уш., 1H)	17.5	
4i'	5.15 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.23 (dd, <i>J</i> 8.6, 1.9 Гц)	4.37 (s, уш., 1H)	18.14	57/43
4i''	5.04 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H) 5.43 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H),	4.68 (s, уш., 1H)	17.74	
4j'	5.15 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H) 5.23 (dd, <i>J</i> 8.6, 1.9 Гц, 1H)	4.35 (s, уш., 1H,	18.12	60/40
4j''	5.04 (d, <i>J</i> 8.6 Гц, 1H) 5.42 (d, <i>J</i> 8.5 Гц, 1H)	4.66 (s, уш., 1H)	17.64	

С целью выявления дополнительных особенностей в ЯМР спектрах диастереомеров **4'** и **4''** нами был проведен корреляционный 2D эксперимент NOESY. Для соединений по типу **4'**, ввиду близкого расположения протона группы СНРО₃ и протона на углероде 3а наблюдается ЯЭО (Рисунок 2.12 а). В случае соединений по типу **4''** данного эффекта не обнаружено (Рисунок 2.12 б).

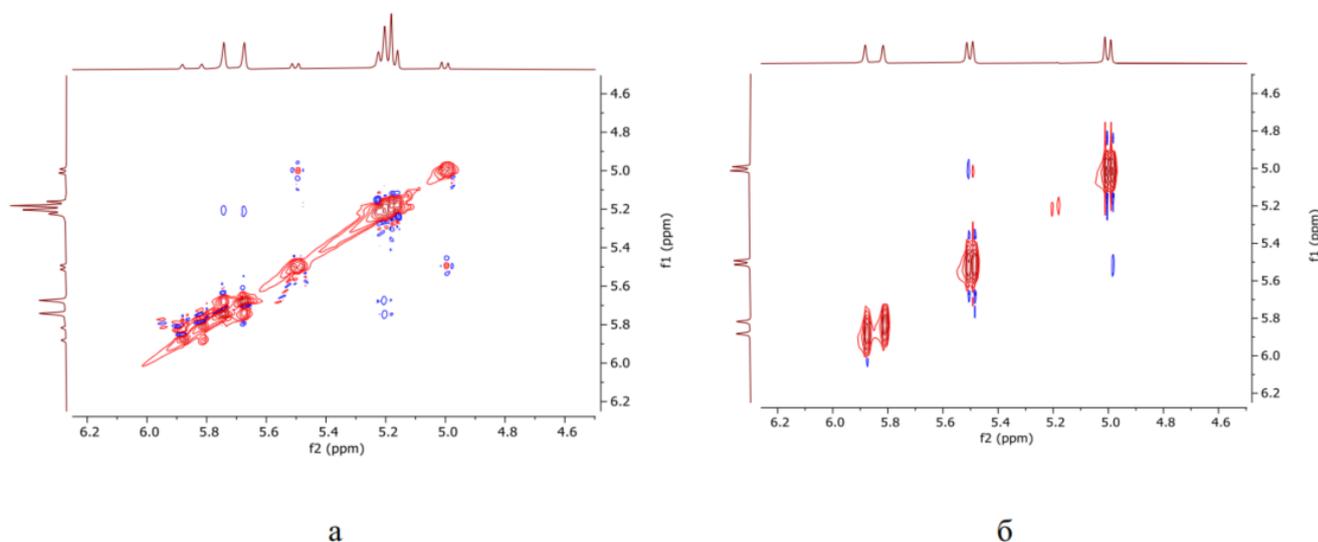


Рисунок 2.12 – NOESY спектры соединений **4a'** (а) и **4a''** (б)

В случае соединения **4f** из реакционной смеси был выделен лишь один диастереомер, который был отнесен к структуре **4f''**. По данным ВЭЖХ-МС-анализа (Рисунок 2.13) при использовании 2-гидроксибензальдегида в изученных условиях в реакционной среде не было обнаружено каких-либо ионов с массой соответствующей 1-[1-(дифенилфосфоно)-2-гидроксифенилметил]-3,4,6-триметилгликольурилу, либо продуктам его гидролиза.

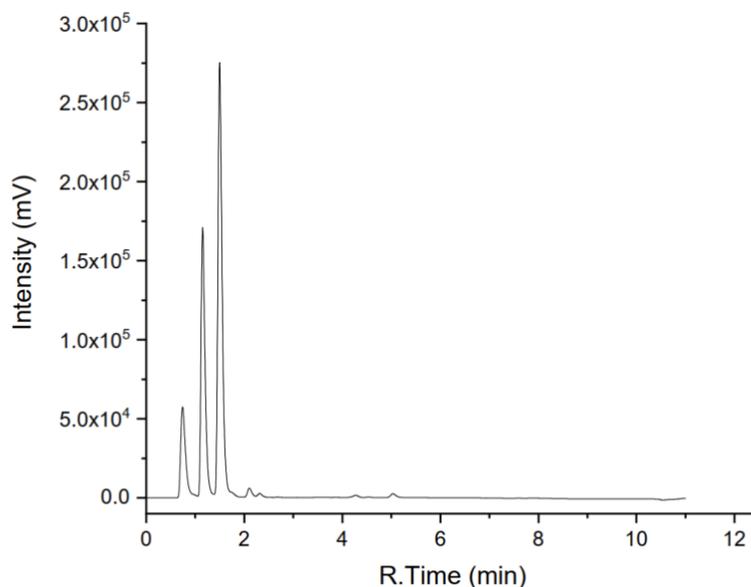


Рисунок 2.13 – Хроматограмма продуктов реакции гликольурила **1** с 2-гидроксибензальдегидом и трифенилфосфитом. Компоненты со временем удерживания (R. Time) 0,8 – 2 мин. – исходные реагенты

Аналогично фосфонатпроизводным триметилгликольурилов с ароматическими (**4a-f**) заместителями пространственное расположение алифатических заместителей (**4g-j**) также

оказывает влияние на ХС метиновых протонов ^1H СН-СН группы, так и на ХС атома фосфора (Таблица 2.5). Для соединений типа **4g'** характерные сигналы метиновых протонов СН-СН регистрируются в узкой области ХС 5.11 м.д. (d, J 8.7 Гц) и 5.27 м.д. (dd, J 8.6, J 1.7 Гц), в то время как для соединения **4g''** сигналы соответствующих протонов регистрируются в более широкой области ХС 5.06 м.д. (d, J 8.5 Гц) и 5.40 м.д. (dd, J 8.5, J 1.0 Гц). Помимо этого, для соединения **4g''** характерно смещение сигналов метиновых протонов в область слабого поля (m, δ 4.56 – 4.70 м.д.), относительно аналогичных сигналов соединения **4g'** (m, δ 4.46 – 4.65 м.д.), в то время как ХС атомов фосфора соединения **4g'** напротив смещены в более слабое поле (s, δ 18.56 м.д.) относительно ХС ^{31}P соединений **4g''** (s, δ 18.33 м.д.).

ЯМР позволяет надежно идентифицировать диастереомеры фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликолирилов **4a-f**. В таблице 2.4 представлены результаты сопоставления экспериментальных и рассчитанных значений ХС атомов водорода мостиковых метиновых групп гликолурильного фрагмента (3a и 6a) и атома водорода при хиральном атоме углерода (СНРО₃). Значения ХС для всех структур **4**, а также ортофосфорной кислоты (Н₃РО₄) были рассчитаны методом GIAO с использованием программного пакета Gaussian`09 на уровне теории PBE0/6-311+G(2d,p). Химические сдвиги фосфора ($\delta^{31}\text{P}_{\text{calc}}$) были определены как $\delta^{31}\text{P}_{\text{calc}} = \sigma_{\text{H}_3\text{PO}_4} - \sigma_{\text{calc}}$, где $\sigma_{\text{H}_3\text{PO}_4}$ и σ_{calc} – теоретически рассчитанные константы экранирования ^{31}P в ортофосфорной кислоте и соединений **4**, соответственно.

Таблица 2.6 – Сравнение экспериментальных и расчетных ХС протонов на атомах углерода 3a, 6a, СНРО₃ соединений **4a-4f**.

Соединение	$\delta^{1\text{H}}$ СНРО ₃ , м.д.	$\delta^{1\text{H}}$ 6a, м.д.	$\delta^{1\text{H}}$ 3a, м.д.	$\delta^{13\text{C}}$ СНРО ₃ , м.д.	$\delta^{13\text{C}}$ 6a, м.д.	$\delta^{13\text{C}}$ 3a, м.д.	$\delta^{31\text{P}}$, м.д.
4a' (RSR/SRS) расчёт.	5.33	5.26	5.25	56.34	70.64	70.27	10.28
4a' (RSR/SRS) эксп.	5.77	5.28	5.24	57.37	72.40	72.14	14.06
4a'' (SRR/RSS) расчёт.	6.57	5.2	2.74	48.77	67.85	68.08	8.00
4a'' (SRR/RSS) эксп.	5.85	5.5	5.0	53.84	70.38	72.32	13.35
4b' (RSR/SRS) расчёт.	5.49	5.28	5.35	56.02	70.22	70.01	6.79
4b' (RSR/SRS) эксп.	5.97	5.37	5.26	57.44	72.69	72.41	12.77
4b'' (SRR/RSS) расчёт.	6.57	5.24	3.11	48.35	67.13	68.45	3.88
4b'' (SRR/RSS) эксп.	5.97	5.49	5.08	54.02	71.00	72.46	12.32
4c' (RSR/SRS) расчёт.	5.28	5.27	5.24	56.22	70.54	70.18	10.22
4c' (RSR/SRS) эксп.	5.64	5.15	5.15	54.92	70.30	69.79	14.16
4c'' (SRR/RSS) расчёт.	6.48	5.22	2.81	48.54	67.76	68.14	7.02
4c'' (SRR/RSS) эксп.	5.76	5.49	4.97	51.47	68.62	70.16	13.35
4d' (RSR/SRS) расчёт.	5.43	5.27	5.29	55.55	70.20	70.07	8.36
4d' (RSR/SRS) эксп.	5.98	5.36	5.25	57.88	72.77	72.26	11.29
4d'' (SRR/RSS) расчёт.	6.53	5.16	3.12	48.59	67.34	68.19	3.96
4d'' (SRR/RSS) эксп.	5.98	5.51	5.1	50.53	68.62	70.31	10.48

Продолжение таблицы 2.6

Соединение	δ ^1H CHPO_3 , м.д.	δ ^1H 6a, м.д.	δ ^1H 3a, м.д.	δ ^{13}C CHPO_3 , м.д.	δ ^{13}C 6a, м.д.	δ ^{13}C 3a, м.д.	δ ^{31}P , м.д.
4e' (RSR/SRS) расчёт.	5.22	5.22	5.23	55.67	70.53	70.15	10.25
4e' (RSR/SRS) эксп.	5.64	5.11	5.11	54.34	70.40	69.61	14.56
4e'' (SRR/RSS) расчёт.	6.48	5.17	2.72	48.17	67.82	68.05	8.48
4e'' (SRR/RSS) эксп.	5.71	5.48	4.95	53.36	70.64	72.27	13.87
4f' (RSR/SRS) расчёт.	6.66	5.44	5.37	49.55	69.62	70.10	5.99
4f' (RSR/SRS) эксп.	-	-	-	-	-	-	-
4f'' (SRR/RSS) расчёт.	6.69	4.85	3.62	47.34	66.85	70.46	6.31
4f'' (SRR/RSS) эксп.	6.35	5.49	5.11	50.04	72.48	70.83	11.67

Как видно из данных таблицы 2.6, ХС атома водорода при хиральном атоме углерода (CHPO_3), а также метиновые протоны мостиковой $\text{CH}-\text{CH}$ (3a, 6a) группы могут выступать в качестве индикатора конфигурации фосфонатного заместителя в структурах **4**. Так сигналы протонов хирального атома углерода с фосфонатным заместителем типа **4'** (RRS, SSR) сдвинуты в сильное поле относительно сигналов энантиомеров типа **4''** (RSR, SRS). Например, экспериментальный и рассчитанные химические сдвиги атомов водорода при хиральном атоме углерода фосфонатной группы энантиомеров RRS и SSR соединения **4a'** равны 5.77 и 5.33 м.д. соответственно, в то время как экспериментальный и рассчитанные химические сдвиги атомов водорода энантиомеров RSR и SRS соединения **4a''** равны 5.85 и 6.57 м.д. Данная закономерность сохраняется для незамещенных и OH -замещенных синтезированных фосфонатов гликольурилы **4a**, **4c** и **4e**. Экспериментальные сигналы аналогичных атомов водорода указанных пар энантиомеров полученных нитропроизводных (**4b**, **4d**, **4f**) имеют одинаковые химические сдвиги, при этом теоретические химические сдвиги сохраняют тенденцию.

Сопоставление экспериментальных и рассчитанных значений ХС атомов водорода при хиральном атоме углерода фосфонатного заместителя (CHPO_3), а также мостиковой $\text{CH}-\text{CH}$ (3a, 6a) группы указывает на их значительное расхождение для энантиомерных пар типа RSR и SRS (**4''**) и отсутствие такого расхождения в парах RRS и SSR (**4'**). Например, экспериментальные ХС протона хирального углерода (CHPO_3) и протонов $\text{CH}-\text{CH}$ (3a, 6a) группы соединения **4a''** равны 5.85, 5.50, 5.00 м.д., а рассчитанные 6.57, 5.20, 2.74 м.д. Данное расхождение может быть связано тем, что в наиболее устойчивых рассчитанных конформациях структур **4a''** (RSR и SRS) фенильные кольца расположены относительно гликольурильного фрагмента таким образом, что создаваемые ими конусы анизотропии экранируют дальний метиновый протон мостиковой группы ($\text{CH}-\text{CH}$), а атом водорода метиновой группы фосфонатного заместителя находятся в дезэкранирующей области (Рисунок 2.14). Указанный эффект не наблюдается в экспериментальных ^1H ЯМР-спектрах, что может быть связано с невозможностью учета

сольватирующего влияния растворителя *ab initio* методами и соответствующим изменением конформаций структур в реальном растворе. Обнаруженное влияние фенильных колец в энантиомерах типа RSR и SRS сохраняется и для OH- и NO₂- производных (**4b''-4f''**).

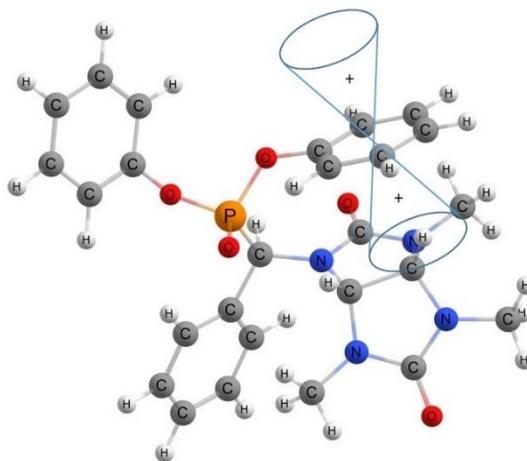


Рисунок 2.14 – Расположение конуса анизотропии фенильного кольца в RSR-структуре диастереомера **4a''**

2.2 Синтез и исследование фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов

2.2.1 Синтез новых фосфонатпроизводных N,N'-диметилгликольурилов

Дальнейшее исследование способа введения фосфонатной группы в молекулу гликольурила путем взаимодействия последнего с альдегидом и трифенилфосфитом было направлено на синтез фосфонатпроизводных N, N'-диметилгликольурилов, интерес к которым определяется тем, что последние существуют в виде трёх структурных изомеров **9**, **10** и **11**.

Гликольурилы **9** и **10** получали известным способом, путем взаимодействия N-монометилмочевины с глиоксалем (рисунок 2.15). Как известно из литературных данных [36], при взаимодействии моноалкилмочевин с глиоксалем образуется смесь 2,6- и 2,8-алкилгликольурилов (**9**, **10**) соотношение которых в реакционной среде зависит от многих факторов [37]. Выделение в виде индивидуальных изомеров соединений **9** и **10** – длительный процесс, сопровождаемый низкими выходами [31, 119].

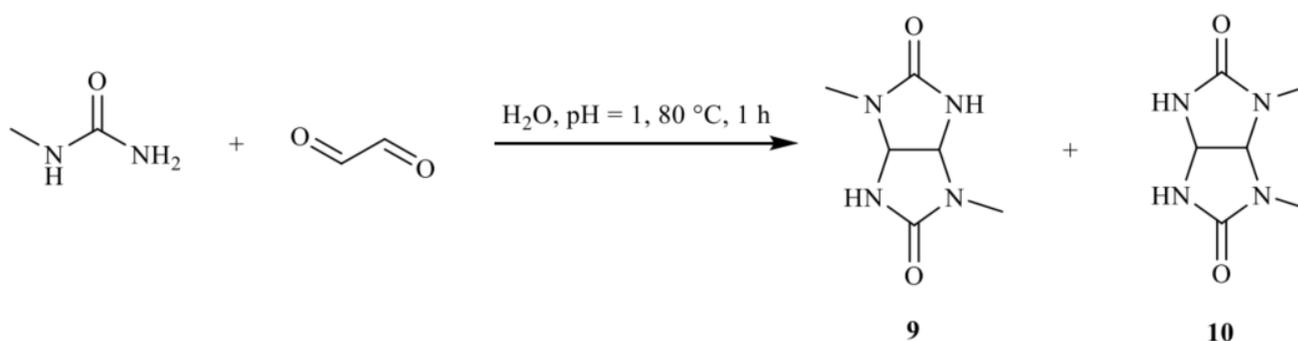


Рисунок 2.15 – Схема синтеза 2,6- и 2,8-диметилгликольурилов

Для упрощения интерпретации данных и более точного соотнесения продуктов реакции 2,6-диметилгликольурила **9** и 2,8-диметилгликольурила **10** с альдегидами и трифенилфосфитом нами был разработан способ препаративного разделения данных диметилгликольурилов (**9**, **10**) с помощью препаративной ВЭЖХ [120]. В качестве неподвижной фазы был использован эндкепированный октадецилсилильный силикагель (Kromasil C18-5-100), режим элюирования – изократический, подвижная фаза – 7% раствор ацетонитрила в воде. Хроматограмма препаративного разделения изомеров **9** и **10** представлена на рисунке 2.17. Выделенные индивидуальные вещества **9** и **10** были охарактеризованы с помощью ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии и использовались в дальнейшем для синтеза соответствующих моно- и ди-фосфонатпроизводных диметилгликольурилов **12** – **17**.

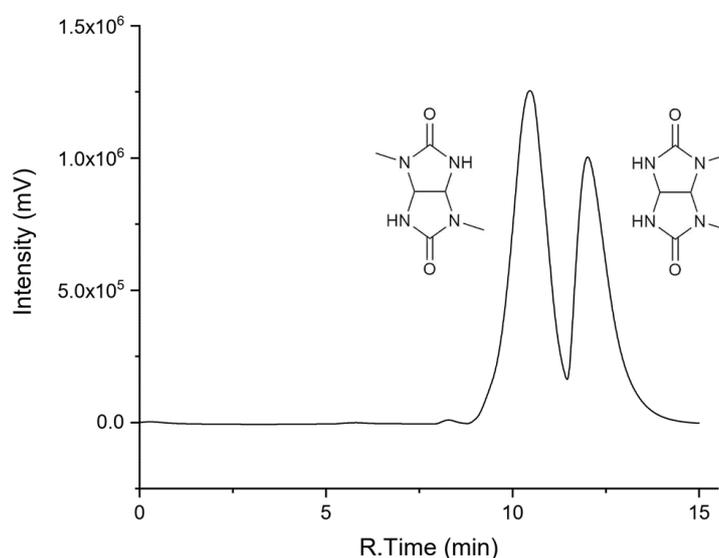


Рисунок 2.17 – Препаративная хроматограмма смеси изомеров **9** и **10**

Для получения 2,4-диметилгликольурила **11** использовали двухстадийный способ. На первой стадии проводили конденсацию мочевины с глиоксалем с целью получения 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она (ДГИ), который в дальнейшем вводили в реакцию конденсации с 1,3-диметилмочевины (рисунок 2.19).

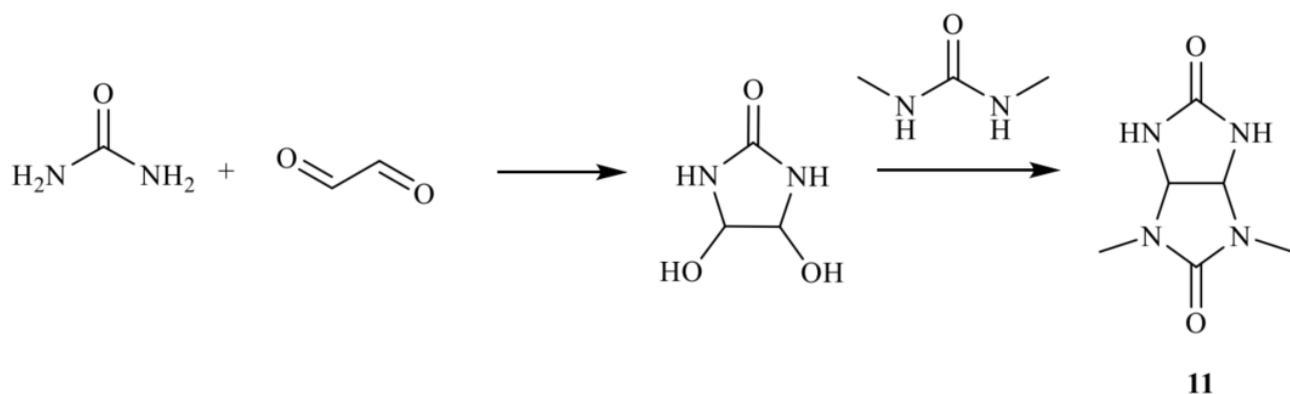


Рисунок 2.19 – Схема синтеза 2,4-диметилгликолурила

Для предварительной проверки хода реакции использовали гликолурил **11**, в качестве альдегидной компоненты использовали бензальдегид. Нами обнаружено, что при использовании эквивалентных соотношений исходных реагентов (гликолурил **11**, трифенилфосфит, бензальдегид) для получения монофосфоната **12**, в выбранных ранее условиях (метансульфовая кислота, комнатная температура, время реакции – 60 мин., ацетонитрил в качестве растворителя. См. стр. 38), реакция протекает не полностью – большая часть исходного диметилгликолурила **11** не растворяется в ацетонитриле и остается неизменной, что приводит к низким выходам целевого продукта. При этом, в качестве продуктов реакции по данным ВЭЖХ-МС (рисунок 2.20) образуется смесь моно- **12** и дизамещенного фосфоната **17** (рисунок 2.21), что согласуется с литературными данными для незамещенных мочевины и имидазолидинонов [113, 115].

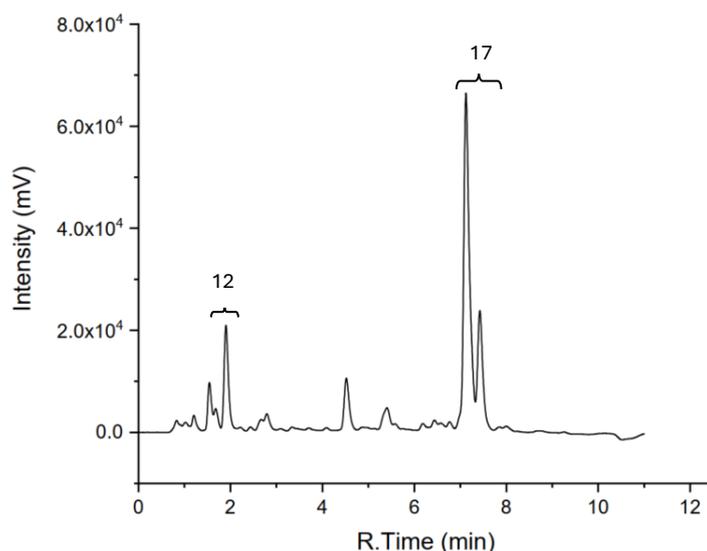


Рисунок 2.20 – ВЭЖХ хроматограмма продуктов реакции гликолурила **11** с бензальдегидом и трифенилфосфитом в мольном соотношении 1:2:2

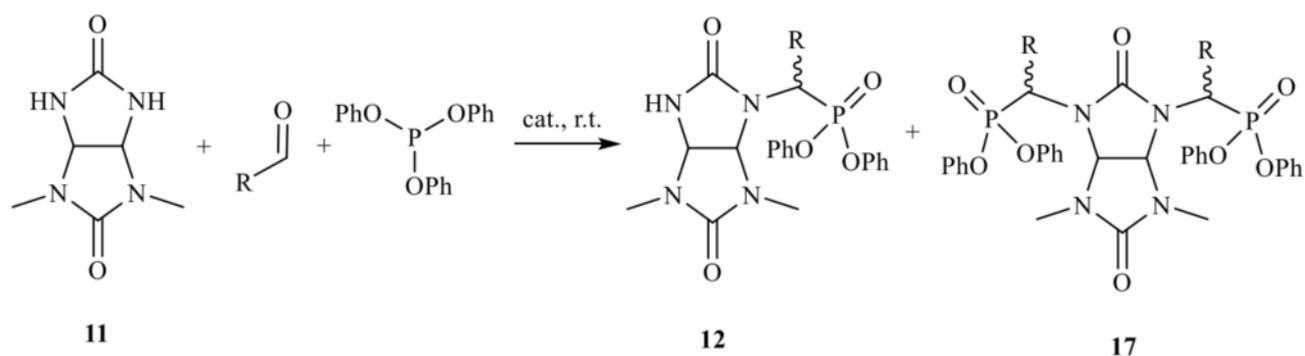
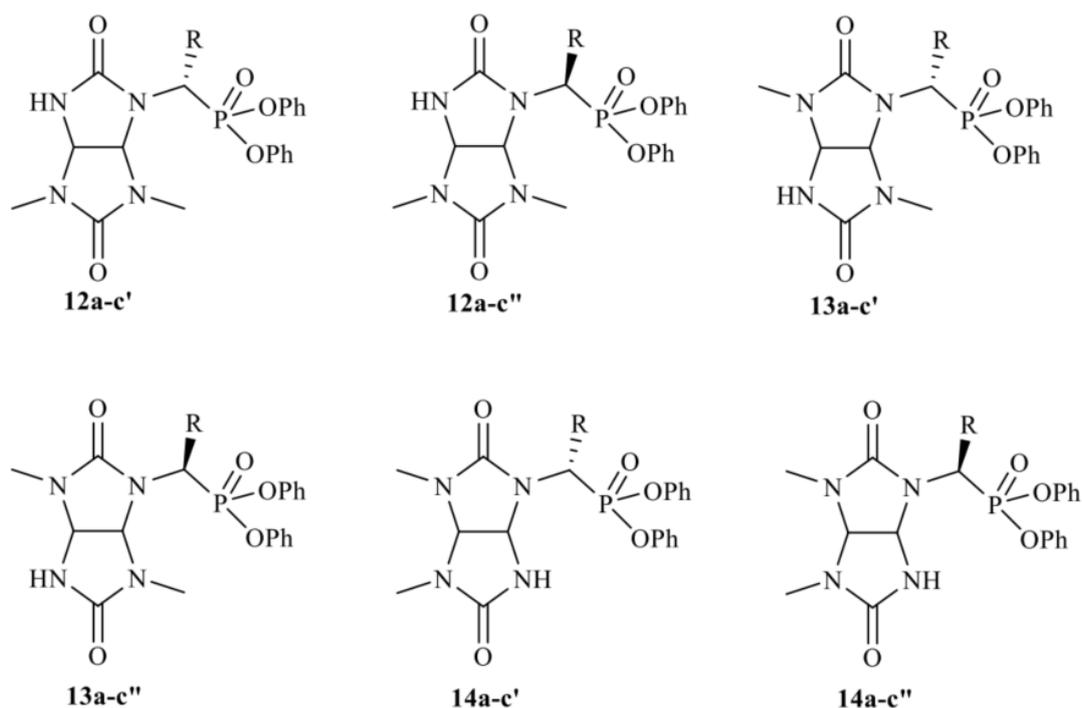


Рисунок 2.21 – Целевые продукты **12** и **17** реакции при использовании гликольурилы **11** в качестве амидного компонента в реакции Бирума-Олексизна

Увеличение соотношения исходных реагентов до 1:4:4 (диметилгликольурил (**11**): бензальдегид: трифенилфосфит) позволило увеличить выход дифосфонат диметилгликольурилы **17a**, при этом монофосфонат-замещенный диметилгликольурил **12a** образуется лишь в следовых количествах вступая в дальнейшую реакцию с альдегидом и трифенилфосфитом. Данный установленный факт протекания реакции также наблюдается и в случае диметилгликольурилов **9** и **10** – низкая растворимость исходных гликольурилов при использовании эквимольного соотношения исходных реагентов в ацетонитриле приводит к низким выходам соответствующих монофосфонатпроизводных. При этом увеличение соотношения альдегида и трифенилфосфита приводит к образованию в качестве основного продукта реакции – дифосфонатпроизводных **15-16** соответствующих гликольурилов **9** и **10**.

Соотношение диастереомеров образующихся монофосфонатдиметилгликольурилов **12 – 14** (Рисунок 2.22) в ходе реакции альдегида, трифенилфосфита и гликольурилов **9 – 11** схож с диастереомерным составом, установленным ранее для фосфонаттриметилгликольурилов **4** с аналогичными заместителями. Так, использование ацетальдегида и бутанала приводит к образованию равного соотношения диастереомеров соединений **12-14a, b**, при этом использование в данной реакции бензальдегида приводит к образованию диастереомеров **12-13a'**, **12-13a''** в соотношении 20:80.



a: R = Ph; b: R = Me; c: R = n-Pr;

Рисунок 2.22 – Монозамещенные диастереомеры **13 - 14**

Анализ ЯМР-спектров монофосфонатдиметилгликольурилов показала, что ХС монофосфонатгликольурилов **12a-c** и **13a-c** незначительно отличаются в сравнении с фосфонатгликольурилами **4a**, **4g**, **4i**, имеющими аналогичные заместители в α -положении фосфонатной группы. Так, например, для **12a** в спектрах ^{31}P сигналы фосфора **12a'** и **12a''** составляют 14.40 и 13.70 м.д., для диастереомеров **13a'** и **13a''** хим. сдвиги ^{31}P равны 14.20 и 13.52 м.д., в то время как сигналы ядер фосфора в случае соединения **4a'** и **4a''** регистрируются в области 14.04 и 13.04 м.д. соответственно. На ^1H ЯМР спектрах данных соединений (**12a**, **13a**) также нет значительных отклонений всех сигналов ранее установленных и соотнесенных для диастереомеров **4a'** и **4a''**. Метиновые протоны фосфонатных групп диастереомеров **12a'** и **13a'** регистрируются широким дублетом в области 5.70 м.д., а КССВ составляют 27 и 28 Гц соответственно. Для диастереомеров **12a''** и **13a''** сигналы фосфонатных протонов также как и для диастереомера **4a''** смещены в область слабого поля, ХС ^1H данных протонов для **12a''** составляет 5.86 м.д. (J 26 Гц), для диастереомера **13a''** 5.83 м.д. (J 26 Гц). Для метиновых протонов мостиковых СН-СН групп диастереомеров **12a'** и **13a'** также как и для диастереомера **4a'** ХС регистрируются в более узкой области 5.28 – 5.36 м.д. и 5.19 – 5.28 м.д. соответственно. Выходы и диастереомерный состав целевых продуктов реакции представлен в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Выходы и диастереомерный состав монофосфонатдиметилгликольурилов 12-14.

Номер соединения	Выход, % (препаративный)	Соотношение диастереомеров (ВЭЖХ)
12a	9	20/80
12b	0	—
12c	8	46/54
13a	11	30/70
13b	0	—
13c	7	40/60
14a	0	—
14b	0	—
14c	9	40/60

Таким образом установлено, что протекание трёхкомпонентной реакции диметилгликольурилов **11** с альдегидами (ацеталем, бутаналем, бензальдегидом) и трифенилфосфитом приводит к образованию преимущественно дизамещенных фосфонатпроизводных гликольурилов **15 – 17**. Данная особенность протекания реакции может быть связана с относительно низкой растворимостью диметилгликольурилов **9 – 11** в ацетонитриле. Диастереомерный состав полученных монофосфонатпроизводных гликольурилов **9 – 11** близок к диастереомерным составам, установленным для производных 1,3,4-триметилгликольурила **4** с аналогичными заместителями, а именно – в случае алифатических заместителей в фосфонатной группе (**12b, c– 14b,c**) соотношение диастереомеров равное. В случае фенильного заместителя в фосфонатной группе (**12a – 14a**) соотношение диастереомеров **12'–14'** к **12''–14''** составляет 20:80.

2.2.2 Диастереомерный состав новых дифосфонатдиметилгликольурилов

Условия синтеза фосфонатпроизводных 2,4-диметилгликольурила **11** были расширены на 2,6- и 2,8-диметилзамещенные гликольурилы **9, 10**. Образующийся в дизамещенных продуктах реакции дополнительный стереогенный центр увеличивает количество теоретически возможных диастереомеров для каждого N, N'- диметилгликольурила **9, 10, 11**. Для дизамещенных фосфонатов 2,6-диметилгликольурила (**9**) и для 2,8-диметилгликольурила (**10**) возможно три типа диастереомеров – *1R,1'R, 1S,1'S* (*эритро-*) и *1R,1'S* (*трео-*), в то время как для дизамещенного фосфоната 2,4-диметилгликольурила (**11**) ввиду наличия плоскости симметрии C_2 существует

четыре теоретически возможных диастереомеров – *1R,1'R,1S,1'S* (*эрипто-*) и *1R,1'S,1S,1'R* (*трео-*) (рисунок 2.23).

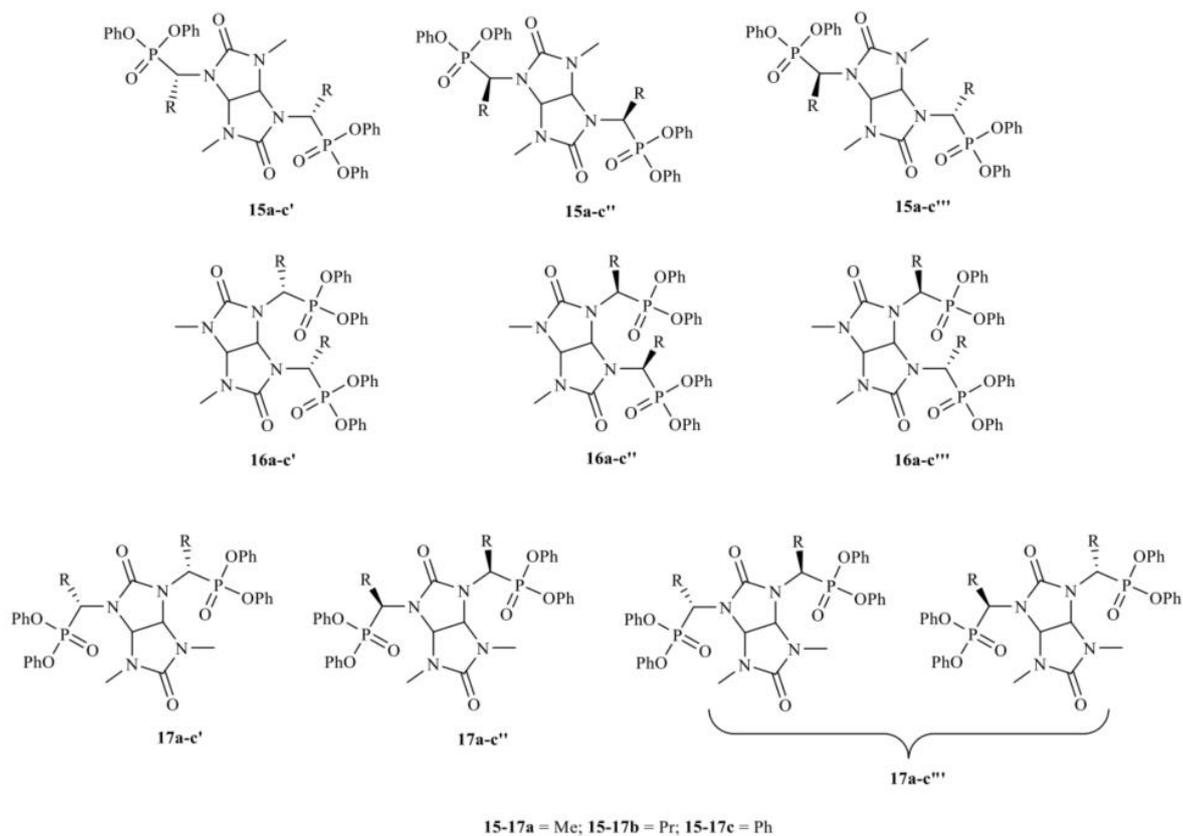


Рисунок 2.23 – Возможные диастереомеры для N, N' – диметилгликольурилов

Как было показано ранее, геометрическое расположение фосфонатного заместителя (алкильного или арильного) значительно влияет на химические сдвиги ^1H , ^{13}C , ^{31}P окружающих ядер. Данный экспериментальный факт, а также особенность удерживания полученных соединений на ахиральной стационарной фазе C18 позволяет установить относительную конфигурацию заместителей для некоторых выделенных фосфонатпроизводных N, N'-диметилгликольурилов **15-17**.

При использовании ацетальдегида в качестве третьего компонента в реакции с диметилгликольурилом **9** и трифенилфосфитом в описанных ранее условиях и последующей очисткой нам не удалось выделить образующиеся диастереомеры в виде индивидуальных веществ с помощью препаративного ВЭЖХ ввиду их близкого времени удерживания. По данным ВЭЖХ анализа соотношение диастереомеров **15a** выделенных из реакционной смеси составляет 25:50:25 (рисунок 2.24), а общий препаративный выход **15a** – 78 %.

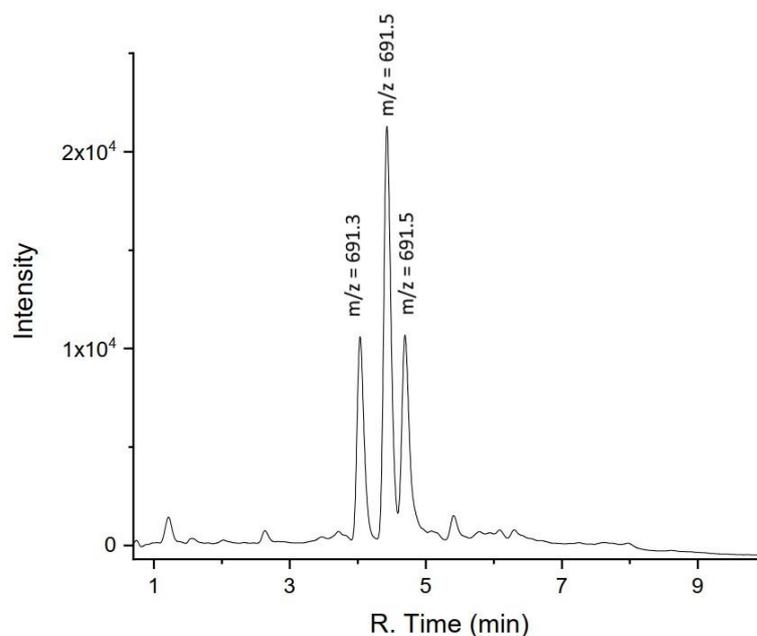


Рисунок 2.24 – Хроматограмма смеси диастереомеров **15a**

При регистрации ЯМР спектра ^{31}P данной смеси диастереомеров (**15a**) без спиновой развязки на протонах сигнал ядер фосфора представляет собой мультиплет в области 17.85 – 19.00 м.д. В случае подавления спин-спинового взаимодействия в ^{31}P спектре выделенной суммы диастереомеров регистрируются четыре эквивалентных сигнала в диапазоне 18.63 – 18.21 м.д. Данные ХС совпадают, с установленными ранее для соединений **4g'** и **4g''** (Рисунок 2.25)

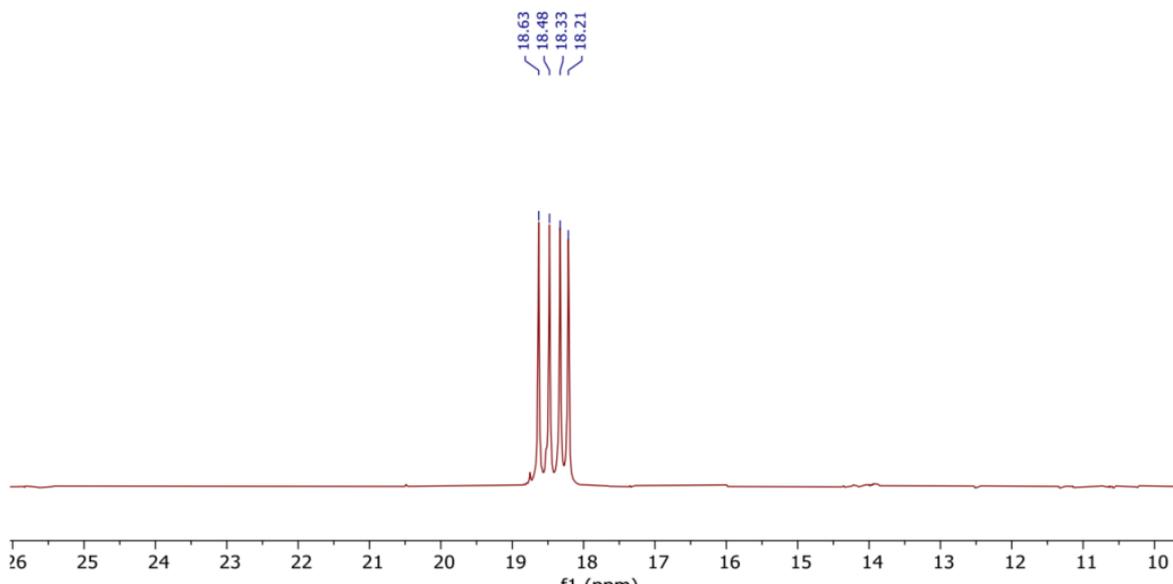


Рисунок 2.25 – ^{31}P ЯМР спектр смеси диастереомеров **15a**

В ^1H ЯМР-спектре в области сигналов СН-СН группы гликольурильного фрагмента смеси диастереомеров **15a** наблюдается 6 сигналов с ХС 5.50, 5.48, 5.46, 5.39, 5.35 и 5.33 м.д. Метиновые протоны фосфонатной группы данной смеси диастереомеров **15a** регистрируются в

спектре в виде широкого мультиплета с ХС 4.5 – 4.8 м.д. При этом протонам N-метильных групп гликольурилы соответствует три сигнала с ХС 2.87, 2.88 и 2.94 м.д.

Диастереомерный состав продуктов реакции 2,6-диметилгликольурилы (**9**) с бутаналем и трифенилфосфитом, как показали результаты ВЭЖХ-МС анализа, несколько отличается от диастереомерного состава ранее полученного для **15a**. Общий препаративный выход **15b** составил 46 %, при этом интегральные площади пиков с массами ионов соответствующими диастереомерам **15b** были соотнесены как 44:46:10. Препаративное выделение индивидуальных диастереомеров с помощью ВЭЖХ затруднено близким временем удерживания всех трёх диастереомеров (рисунок 2.26).

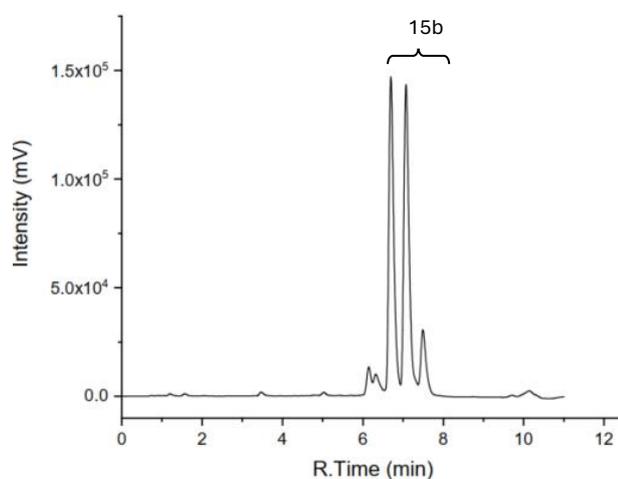


Рисунок 2.26 – Хроматограмма смеси диастереомеров **15b**

ЯМР-анализ смеси диастереомеров показал, что основными диастереомерами в смеси **15b** являются соединения с *эритро*- (**15b'**) и *трео*- (**15b''**) конфигурацией заместителей. В пользу данного заключения свидетельствуют следующие факты: в спектре ^1H в области 5.65 – 5.25 м.д. наблюдаются три сигнала с соотношением интегральных площадей близкому к 50:50 (Рисунок 2.27). При этом, для метиленовых протонов, расположенных рядом с хиральным атомом углерода (β -положение) фосфонатной группы характерны два мультиплета с ХС 2.35 и 2.0 м.д. интегральные площади которых соотносятся как 1:3 (Рисунок 2.27). На спектре ядер ^{31}P также присутствует лишь два сигнала, с ХС 17.38 и 18.14 м.д., интегральная площадь которых соотносится как 1:3. Необходимо отметить, что отдельные сигналы минорного *эритро*-диастереомера **15b''** в ЯМР спектрах обнаружено не было.

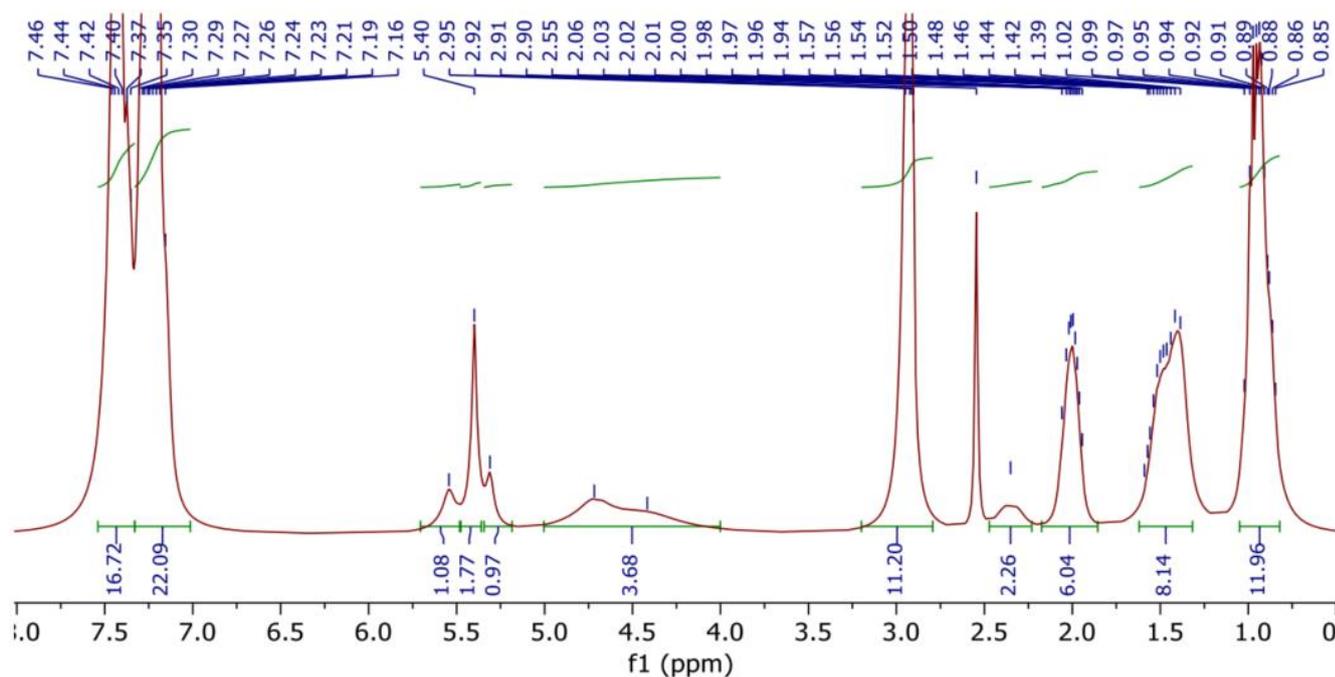


Рисунок 2.27 – ^1H ЯМР спектр смеси диастереомеров **15b**

Проведение реакции гликольурила **9** с бензальдегидом и трифенилфосфитом также приводит к образованию всех трёх диастереомеров с общим препаративным выходом 43 %. В выделенном продукте реакции методом ВЭЖХ-МС обнаружены все три диастереомера **15c** с соотношением площадей пиков 10:34:56. В виде индивидуального диастереомера удалось выделить лишь диастереомер с наибольшей концентрацией и наибольшим временем удерживания – **15c''**. На ^1H ЯМР спектре данного диастереомера в области, характерной для метиновых протонов СН-СН группы молекулы гликольурила регистрируется лишь один сигнал в виде синглета с ХС 5.30 м.д. Также на спектре присутствует сигнал в виде дублета с ХС 5.80 м.д. (J 25.6 Гц) который можно отнести к сигналам протонов хиральных атомов фосфонатных групп в молекуле диастереомера. Помимо этого, на спектре ядер ^{31}P присутствует лишь один сигнал с ХС 12.91 м.д. Данная совокупность экспериментальных результатов, а также наличие единственного сигнала N-метиловых протонов (δ 2.16 м.д.) позволяет отнести данный индивидуально выделенный к одному из диастереомеров **15c** с *эритро*- конфигурацией, а именно к диастереомеру **15c''**.

Смесь двух других диастереомеров **15c** также была охарактеризована с помощью ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P . В области, характерной для протона группы NHCP присутствует два плохо разрешимых триплета, которые, очевидно, являются сигналами трёх геометрически неэквивалентных метиновых протонов фосфонатных групп *эритро*- (**15c'**) и *трео*- (**15c'''**) диастереомеров. Сигналы метиновых групп данной смеси диастереомеров представляют собой два дублета с ХС 5.55 и 5.17 м.д., а также один синглет с ХС 5.42 м.д.

Дальнейшие исследования были направлены на синтез и анализ новых фосфонатпроизводных диметилгликольбурила **10**. Взаимодействие 2,8-диметилгликольбурила **10** с ацетальдегидом и трифенилфосфитом также приводит к образованию трудно разделяемой смеси диастереомеров **16a** с выходом 66 %. Соотношение образующихся в ходе реакции диастереомеров **16a**, по данным ВЭЖХ-МС-анализа, совпадает с диастереомерным составом установленного ранее для соединения **15a** и составляет 25:50:25. Общий выход соединения **16a** составил 66 %. Preparативное разделение смеси диастереомеров **16a** также затруднительно ввиду близкого времени удерживания компонентов смеси. Проведенный ^1H ЯМР анализ смеси показал, что сигналы метиновых протонов мостиковой СН-СН группы регистрируются в виде дублетов с ХС в диапазоне 5.70 – 5.10 м.д., в то время как сигналы метиновых протонов фосфонатных групп представляют собой хорошо разрешимые мультиплеты с ХС 4.72, 4.61 и 4.44 м.д. (рисунок 2.28) В ^{31}P ЯМР спектре данной смеси диастереомеров присутствует 4 неэквивалентных сигнала с ХС 18.0, 18.23, 19.24 и 19.59 м.д.

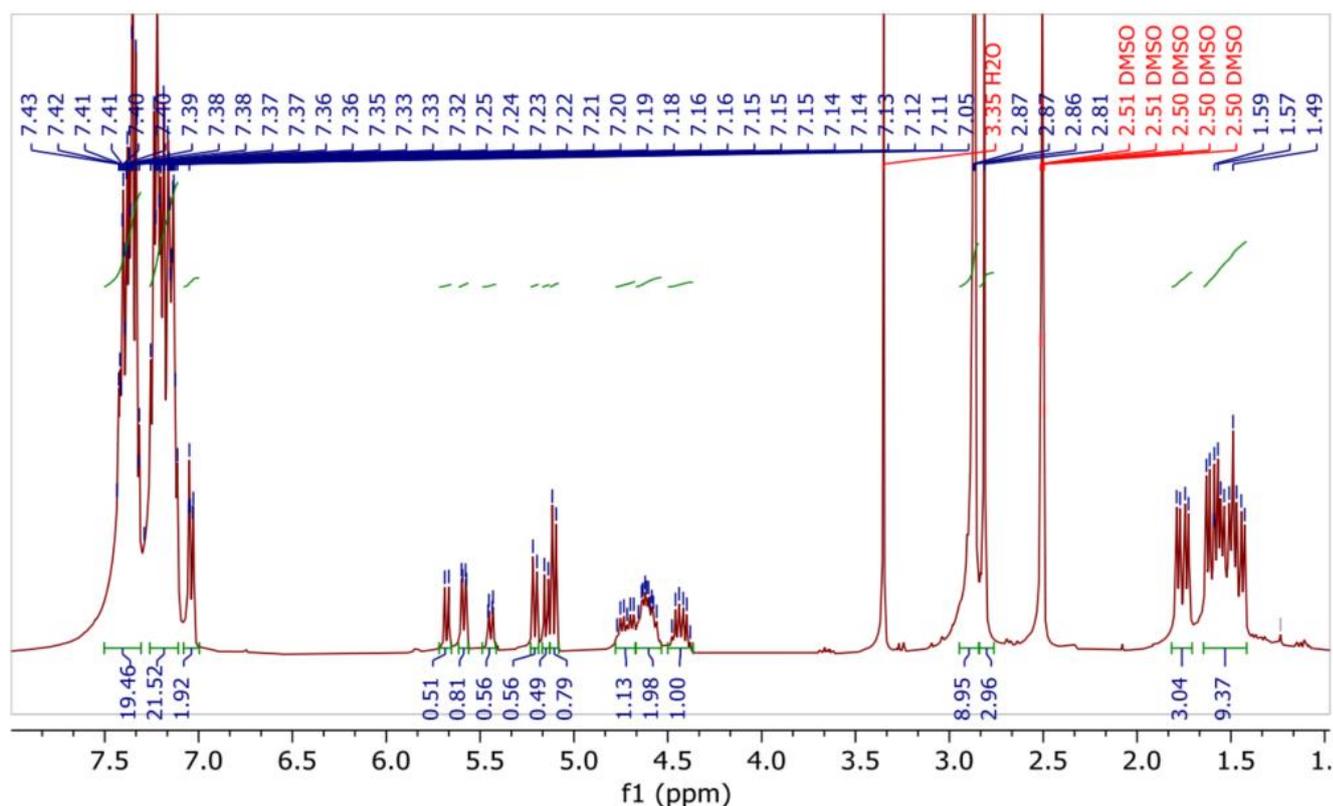


Рисунок 2.28 – ^1H ЯМР спектр смеси диастереомеров **16a**

Несмотря на хорошее разрешение сигналов в спектре ^1H смеси диастереомеров **16a**, точное соотнесение сигналов протонов ^1H с относительной конфигурацией диастереомеров **16a** затруднительно. Однако, основывая на интегральных площадях метиновых протонов (СН-СН и NСНР) и их ХС можно предположить, что в реакционной смеси из трёх диастереомеров

преобладает диастереомер с относительной конфигурацией *трео*- (**16a'''**). На ^1H ЯМР-спектре смеси диастереомеров данному диастереомеру соответствуют 5.59 м.д. (dd, J 1.9, 8.4 Гц) и 5.10 м.д. (d, J 8.4 Гц) для СН-СН группы и мультиплет в области 4.66 – 4.55 м.д.

В случае продуктов реакции гликольурида **10** с бутаналем и трифенилфосфитом диастереомерный состав **16b** совпадает с составом, установленным для диастереомеров **15b** (44:46:10). Нам удалось разделить препаративно и охарактеризовать основные диастереомеры **16b**, при этом минорный диастереомер соединения **16b** выделить препаративно не удалось.

Относительная конфигурация диастереомера с наименьшим временем удерживания – *эритро*-дифосфонатдиметилгликольурида **16b'**. В пользу данного утверждения указывает тот факт, что в ^{31}P ЯМР спектре данного диастереомера присутствует лишь один сигнал с ХС 18.17 м.д. Помимо этого, в ЯМР спектре ^1H данного диастереомера сигнал СН-СН группы представляет собой синглет с ХС 5.37 м.д., а протонам β -атома углерода в пропильном фрагменте фосфонатного заместителя соответствует два сигнала интегральная площадь которых эквивалентна (Рисунок 2.29).

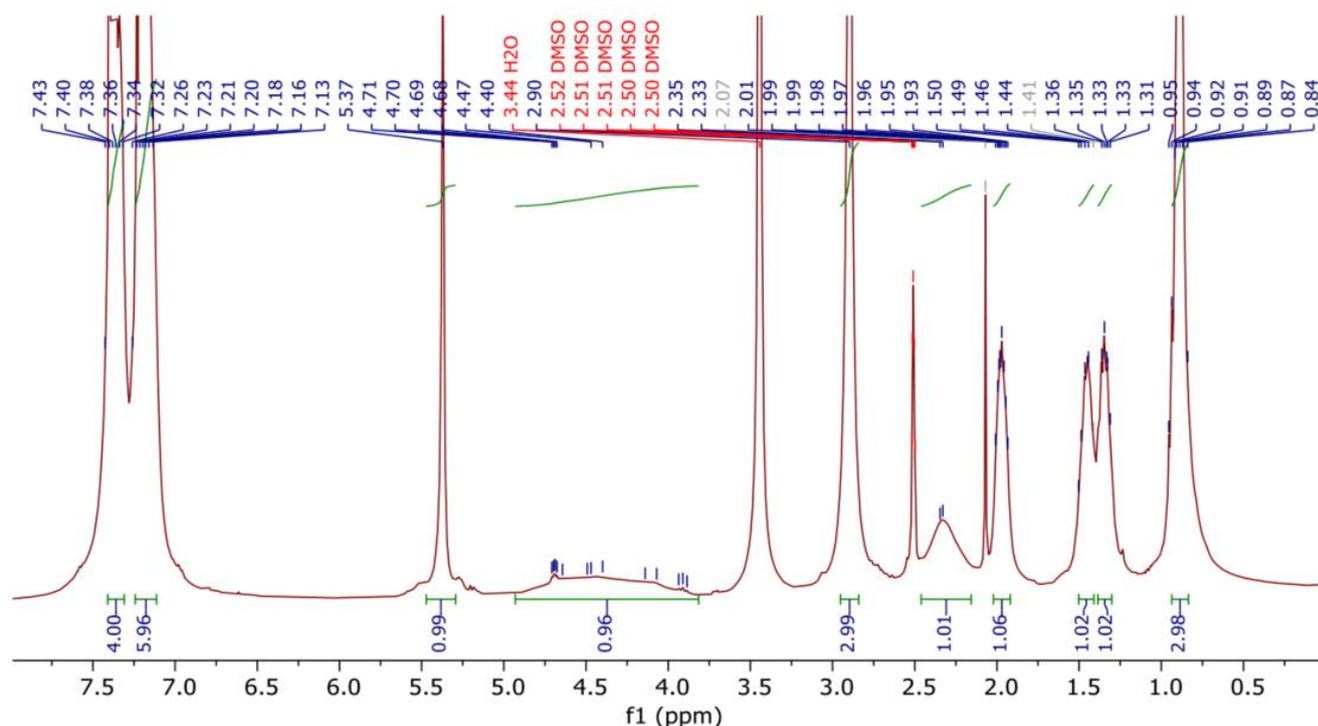
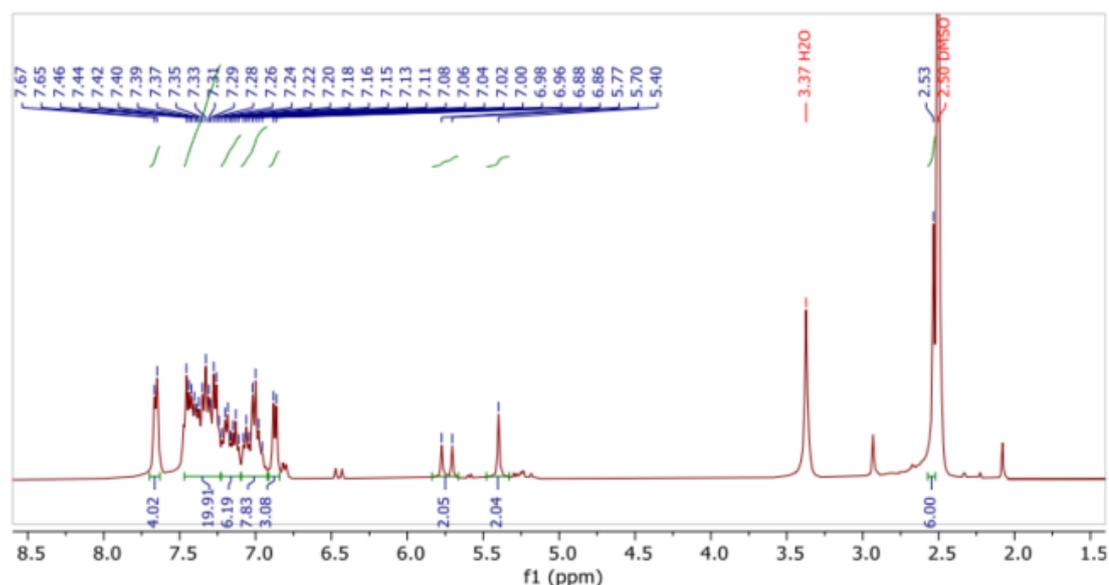


Рисунок 2.29 – ^1H ЯМР спектр диастереомера **16b'**

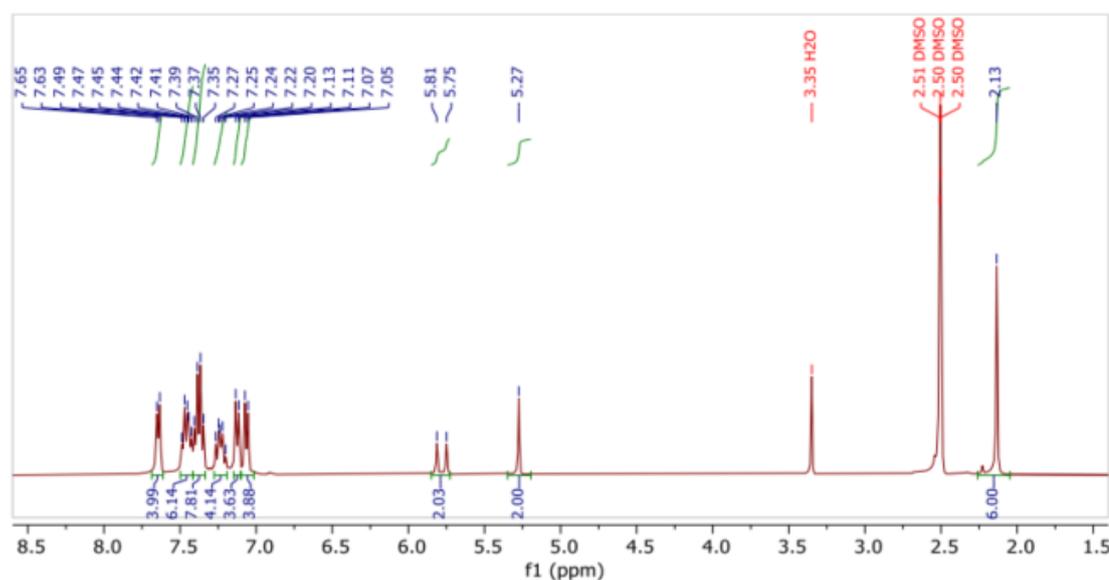
Второй индивидуально выделенный диастереомер соединения **16b**, основываясь на данных ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{31}P был отнесен к конфигурации *трео*-. Для данного диастереомера в ЯМР-спектре ядер ^{31}P присутствуют только два эквивалентных сигнала с δ 18.02 и 17.38 м.д. В протонном спектре данного диастереомера также присутствует ряд ключевых

сигналов характерных для двух геометрически отличающихся фосфонатных групп – два сигнала метиновых групп гликольурильного фрагмента (s. 5.51 м.д. и d. 5.25 м.д.), а также метиленовых протонов, расположенных рядом с хиральным атомом углерода (β -положение) фосфонатной группы, интегральное соотношение которых составляет 1:3 (ХС 2.26 м.д. и 1.96 м.д. соответственно).

В случае продуктов реакции гликольурила **11** трифенилфосфита и бензальдегида соединение **16c** образуется с выходом 27 %. Из полученной смеси данного соединения удалось препаративно разделить и выделить все три возможных диастереомера **16c**. По данным ВЭЖХ-МС диастереомеры образуются в соотношении 20:42:38. Основываясь на результатах ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{31}P относительные конфигурации диастереомеров соединения **16c** с наименьшим и наибольшим временем удерживания были отнесены к **16c'** и **16c'''** соответственно. В ^1H ЯМР-спектрах данных соединений для метиновых протонов гликольурильного фрагмента СН-СН характерны сигналы в виде синглета, однако ХС, ожидаемо, различны и составляют 5.40 и 5.27 м.д. ХС для метиленовых протонов фосфонатных групп двух *эритро*- диастереомеров (**16c'** и **16c''**) различаются незначительно (ХС 5.74 м.д. и 5.78 м.д.), при этом КССВ составляют 27.5 и 25.3 Гц соответственно (Рисунок №). Дополнительным свидетельством в пользу правильного установления относительной конфигурации диастереомеров **16c'** и **16c''** являются сигналы протонов N-метиловых групп. Как было показано ранее для соединения **4a** геометрия фосфонатного заместителя влияет на δ противоположной метильной группы, а именно для соединения с заместителем в конфигурации **4a'** характерно смещение сигнала метильной группы гликольурила в третьем положении в более слабое поле относительно аналогичной группы в соединении **4a''**. Таким образом сигналам N-метиловых групп диастереомера **16c'** соответствует ХС 2.53 м.д. (рисунок 2.30, а), а аналогичным группам диастереомера **16c''** соответствует сигнал ХС 2.13 м.д. (рисунок 2.30, б). Необходимо отметить, что порядок удерживания данных диастереомеров на стационарной фазе C18 аналогичен порядку удерживания для описанного ранее соединения **15c**.



а



б

Рисунок 2.30 – ¹H ЯМР спектры *эритро*- диастереомеров **16c'** (а) и **16c''** (б)

В ¹H ЯМР спектре *трео*- диастереомера **16c'''** (рисунок 2.31) отмечено наличие отдельного сигнала для каждого метиленового протона – каждый регистрируется в виде дублета. Как было показано ранее на примере соединений **4a-f** протоны метиновых групп NCHP регистрируются в виде широкого дублета с КССВ в диапазоне 28 – 25 Гц. Исходя из данного экспериментально установленного факта, два дублета в области 5.85 – 5.72 м.д. были отнесены к протонам фосфонатных групп *трео*- диастереомера **16c'''**, а ХС этих дублетов определены как 5.79 м.д. (J 25.7 Гц) и 5.77 м.д. (J 27.3 Гц) (Рисунок 2.22). ХС СН-СН групп данного диастереомера составляют 5.15 м.д. (d., J 8.4 Гц) и 5.52 м.д. (d., J 8.2 Гц). Помимо этого, N-метиловым группам соответствуют два эквивалентных сигнала с близкими значениями ХС (2.23 и 2.54 м.д.) к установленным ранее соответствующим ХС для **16c'** (2.53 м.д.) и **16c''** (2.13 м.д.).

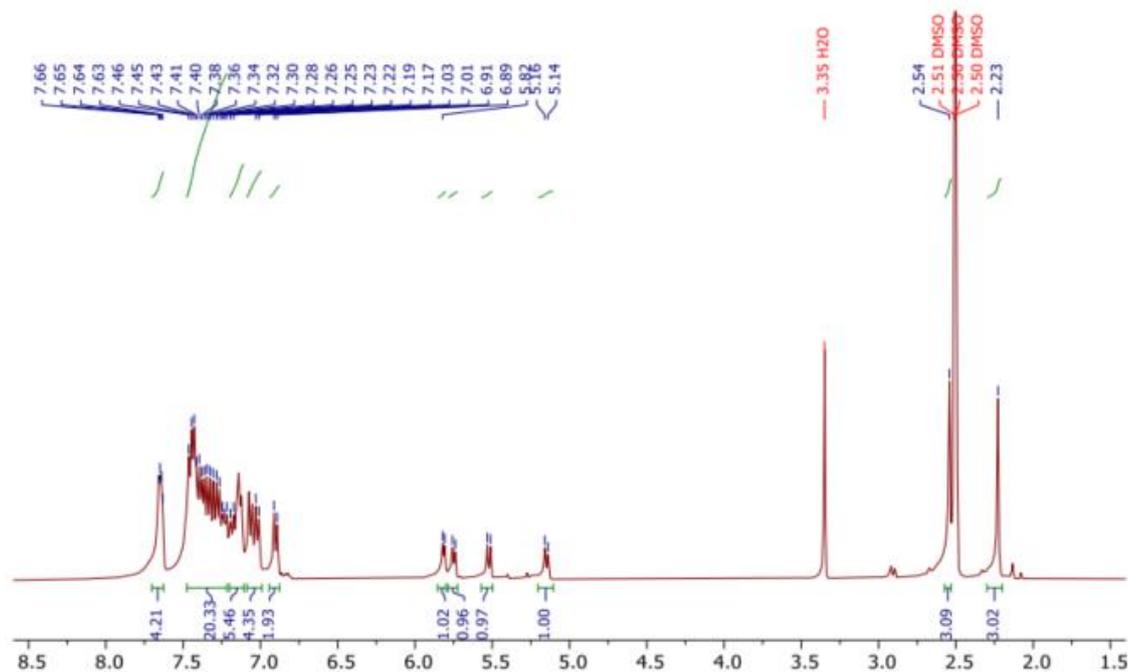


Рисунок 2.31 – ^1H ЯМР спектр *трео*-диастереомера **16c'''**

На спектре ЯМР ^{31}P *трео*- диастереомера **16c'''** присутствуют два сигнала с ХС 13.22 (d J 25.7) и 13.75 (d J 27.3) м.д. что дополнительно свидетельствует в пользу того, что относительная конфигурация данного диастереомера – **16c'''**.

В ходе реакции ацетальдегида с 2,4-диметилгликольбурилом **11** и трифенилфосфитом также, как и в вышеописанных случаях приводит к образованию смеси диастереомеров **17a**. По данным ВЭЖХ-МС анализа в выделенном продукте реакции (общий выход 51 %) присутствуют три диастереомера **17a** в соотношении 27:63:10 (Рисунок 2.32). Preparative separation of these diastereomers, as in the case of compounds **15a** and **16a** is difficult.

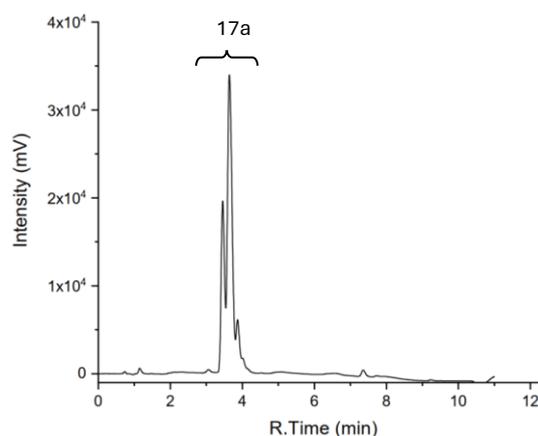


Рисунок 2.32 – Хроматограмма смеси диастереомеров соединения **17a**

На ЯМР спектре ^1H смеси диастереомеров в области характерной для метиновых протонов СН-СН группы присутствует синглет с ХС 5.34 м.д. а также два дублета дублетов с ХС 5.52 (dd

J 2.2, 8.5 Гц) и 5.37 (dd, J 1.9, 8.5 Гц) и дублет с ХС 5.59 м.д. (2.3 Гц). Сигналы метиновых протонов фосфонатных групп анализируемой смеси диастереомеров **17a** лежат в узкой области 4.75 – 4.50 м.д. относительно аналогичных протонов для соединения **16a**. Сигналы протонов N-метильных групп смеси диастереомеров представляют собой сложную трудноразрешимую картину из восьми сигналов в диапазоне 2.89 – 2.83 м.д. По данным ЯМР на ядрах ^{31}P сигналы диастереомеров соединения **17a** без подавления спин-спинового взаимодействия регистрируются в виде пентета с ХС 18.0 м.д. Совокупность данных результатов затрудняет точное соотнесение сигналов с каким-либо из диастереомеров соединения **17a**, однако принимая во внимание ранее установленный диастереомерный состав, порядок хроматографического удерживания диастереомеров **15a** и **16a** и сигналы протонов мостиковых СН-СН групп, можно предположить что диастереомером с наибольшей концентрацией (63%) является *трео*-диастереомер **17a**.

Соединение **17b** получено по описанному ранее способу путем взаимодействия гликольурила **11** с бутаналем и трифенилфосфитом в ацетонитриле в присутствии метансульфоновой кислоты с выходом 36 %. На ВЭЖХ-МС хроматограмме реакционной смеси (Рисунок 2.32) присутствует лишь один пик, ионная масса которого соответствует соединению **17b** ($m/z = 747.4$ Da).

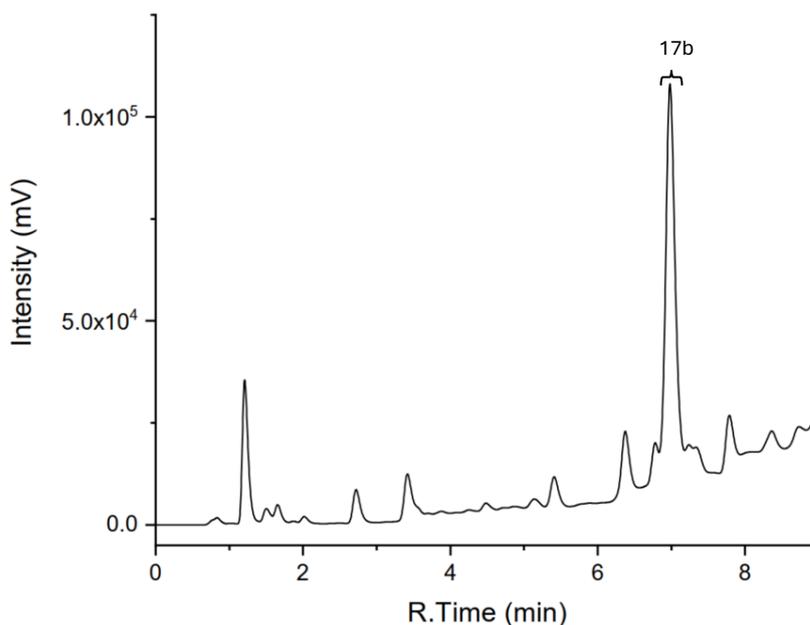


Рисунок 2.32 – ВЭЖХ-хроматограмма смеси диастереомеров **17b**

Основной компонент смеси диастереомеров соединения **17b** был препаративно выделен и охарактеризован с помощью ЯМР. На спектре ^1H выделенного соединения **17b** в области характерной для СН-СН связи присутствует несколько сигналов с ХС 5.63 м.д. (s), 5.37 м.д. (d, J

8.6 Гц) и 5.33 м.д. (s.) с интегральной площадью 1:2:1 соответственно, что свидетельствует в пользу образования нескольких диастереомеров. Помимо этого, как и в случае соединения **16b'** в ^1H ЯМР спектре присутствуют два сигнала с ХС 2.31 и 1.96 м.д. с интегральным соотношением площадей как 1:3. В ЯМР-спектре ^{31}P смеси диастереомеров **17b** регистрируются два сигнала с ХС 17.47 и 17.53 м.д. Разделение данных диастереомеров соединения **17b** в разработанных хроматографических условиях для анализа реакционной смеси не представляется возможным.

Диастереомерный состав продукта реакции диметилгликольурилы **11** с бензальдегидом и трифенилфосфитом также отличается от установленных ранее составов для соединений **15c** и **16c**. Так, на хроматограмме реакционной массы наблюдается лишь два пика с массой $m/z = 816.0$ Да, соответствующей дизамещённому фосфонату **17c**. (рисунок 2.33).

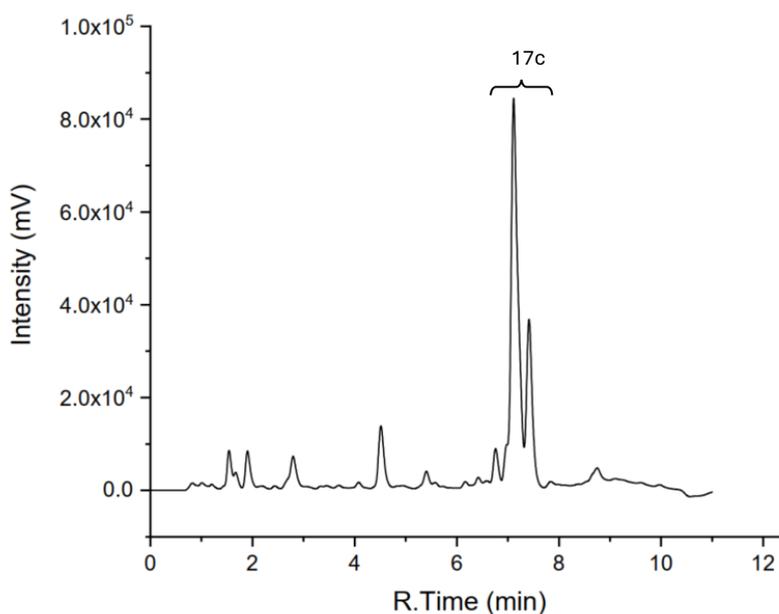


Рисунок 2.33 – Хроматограмма продуктов реакции гликольурилы **11** с бензальдегидом и трифенилфосфитом

Данные соединения были выделены препаративно с помощью препаративной ВЭЖХ, при этом в виде индивидуального диастереомера удалось выделить лишь диастереомер **17c'**. На ЯМР-спектре ^{31}P выделенный диастереомер **17c'** характеризуется сигналом в области 13.11 м.д. (d, J 27 Гц). На протонном спектре диастереомера **17c'** сигнал метиновых протонов СН-СН группы регистрируется одним синглетом с ХС 5.67 м.д., что свидетельствует об эквивалентном окружении обоих метиновых протонов, в то время как метиновые протоны фосфонатных групп соединения **17c'** регистрируются широким дублетом в области 5.89 м.д. (d, J 27.1 Гц).

На протонном спектре выделенной суммы диастереомеров **17c''** и **17c'''** в области сигнала фосфонатных протонов присутствует два дублета (ХС 5.94 м.д. и 5.84 м.д.), при этом, в области характерной для протонов СН-СН группы гликольурилов присутствует два дублета с ХС 5.33 м.д. и 5.60 м.д. (J 8.5 Гц, оба) и один синглет с ХС 5.13 м.д. Метильные группы регистрируются четырьмя сигналами с ХС 5.58, 5.56, 2.43 и 2.39 м.д., при этом в ЯМР-спектре ^{31}P выделенной суммы диастереомеров (**17c''** и **17c'''**) присутствует один триплет с ХС равным 13.20 м.д. (J 27.1 Гц).

Выходы и диастереомерный состав новых дифосфонатдиметилпроизводных гликольурилов **15-17** представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8. Выходы и диастереомерный состав дифосфонатдиметилгликольурилов **15-17**

Номер соединения	Выход, %	Соотношение диастереомеров 15'-17'/15''-17'''/15'''-17'''' (ВЭЖХ)
15a	78	25/25/50
15b	46	44/10/46
15c	43	10/56/34
16a	66	25/25/50
16b	34	44/10/46
16c	27	20/38/42
17a	51	27/10/63
17b	36	27/73*
17c	61	27/36/37

2.2.3 Взаимодействие гликольурила с альдегидами и трифенилфосфитом

Наши дальнейшие работы по изучению возможности применения реакции Бирума-Олексизна для введения фосфонатной группы в структуру гликольурила были направлены на получение фосфонатпроизводных родоначальника бициклических бисмочевин – гликольурила (**18**). Увеличение реакционных центров в гликольуриле в ходе реакции, ожидаемо приводит к образованию смеси изомеров с различной степенью замещения (Рисунок 2.34).

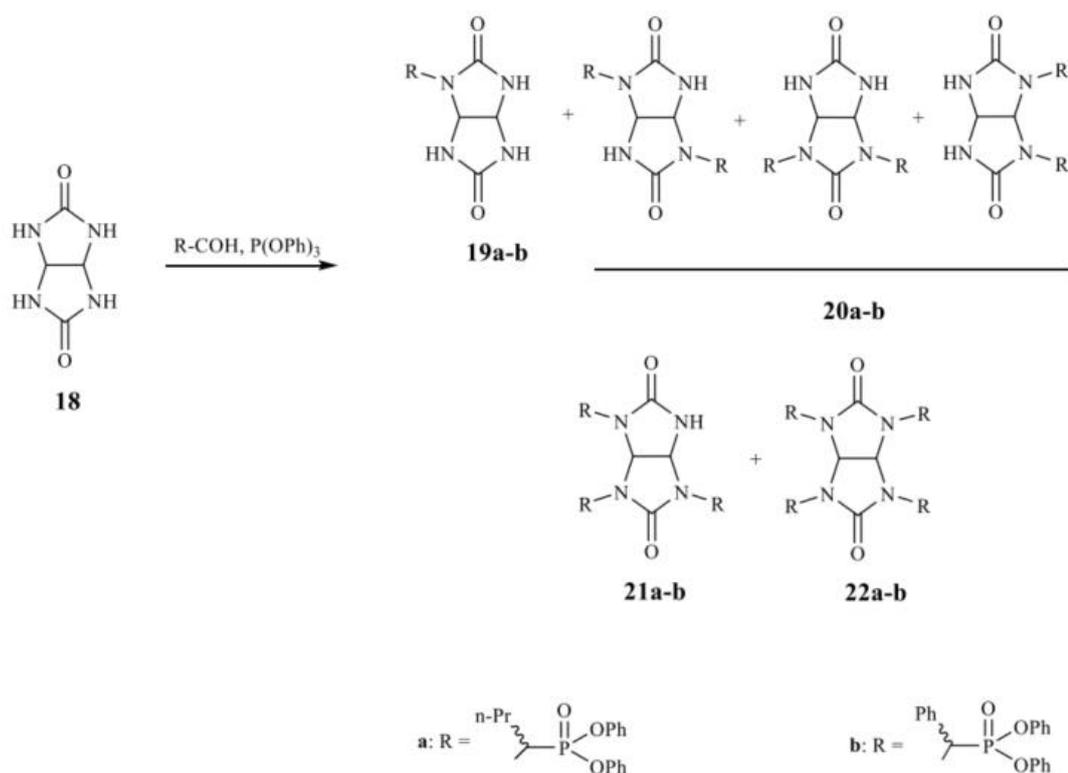


Рисунок 2.34 – Возможный изомерный состав продуктов реакции гликольурилы **18** с альдегидами (бутаналь, бензальдегид) и трифенилфосфитом

Нами был проведен модельный синтез фосфорилирования гликольурилы **18** с помощью трёхкомпонентной реакции Бирума-Олексизна. Синтез вели в среде ацетонитрила с использованием метансульфоновой кислоты в качестве катализатора. Гликольурил **18**, бензальдегид и трифенилфосфит брали в мольном соотношении 1:4:4 соответственно, реакцию вели при комнатной температуре, а ход реакции контролировали с помощью ВЭЖХ-МС. В описанных условиях за 24 часа, в качестве продуктов реакции, по данным ВЭЖХ-МС-анализа, были обнаружены лишь α -гидроксифосфонат **6a**, а также продукты гидролиза трифенилфосфита. Гликольурил **18** за 24 часа проведения реакции не растворился в реакционной среде и был отфильтрован из реакционной массы в неизменном виде практически количественно. Очевидно, как и в случае гликольурилов **9**, **10**, **11** низкая растворимость гликольурилы **18** не позволяет ему вступить в реакцию.

С целью увеличения растворимости гликольурилы **18** в реакционной среде нами был проведен синтез с аналогичными нагрузками при температуре 80 °С. В данном случае практически весь гликольурил растворился в течении часа. При этом, продуктами реакции, по данным ВЭЖХ-МС-анализа являются гликольурилы **20a** и **21a** (Рисунок 2.35). В тоже время, несмотря на использование эквивалентного количества бензальдегида и трифенилфосфита на

каждую NH-группу гликольурила **18** в смеси продуктов реакции не был обнаружен продукт полного замещения **22a**.

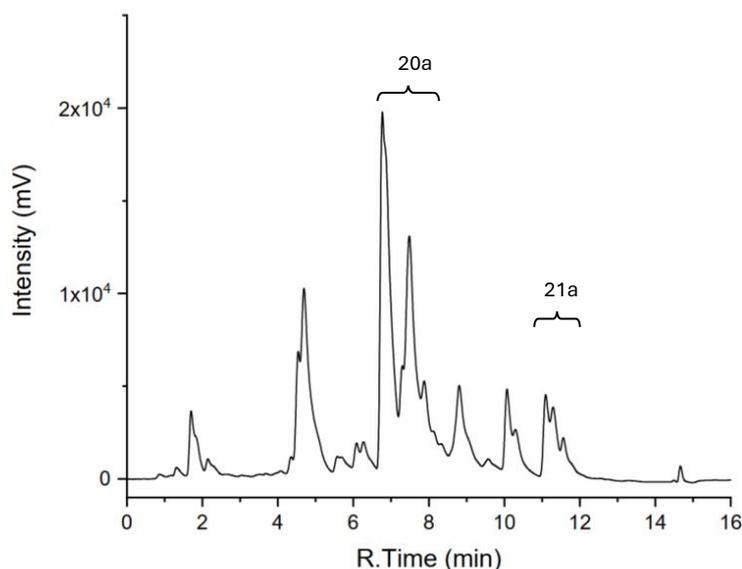


Рисунок 2.35 – Хроматограмма продуктов реакции гликольурила **18** с бензальдегидом и трифенилфосфитом (мольное соотношение 1:4:4 соответственно) за 1 час при 80 °С

Примечательно, что помимо ожидаемого побочного продукта дифенил-(гидрокси(фенил)метил)фосфоната **6a** в реакционной массе обнаружен ион с $m/z = 663.4$ Да, соответствующий простому эфиру – тетрафенил(оксис(фенилметил)-)бис(фосфонату).

Препаративное разделение продуктов реакции гликольурила с бензальдегидом и трифенилфосфитом с целью выделения индивидуальных изомеров представляет собой трудноразрешимую задачу ввиду близкого времени удерживания не только диастереомеров образующихся в ходе реакции, но и структурных изомеров. Нам удалось выделить лишь сумму дизамещенных гликольурилов **20a** в виде вязкого масла. Как следует из ³¹P ЯМР-спектра смеси **20a** (Рисунок 2.36) однозначное отнесение сигналов атомов к конкретным изомерам соединения **20a** не представляется возможным ввиду близости ХС.

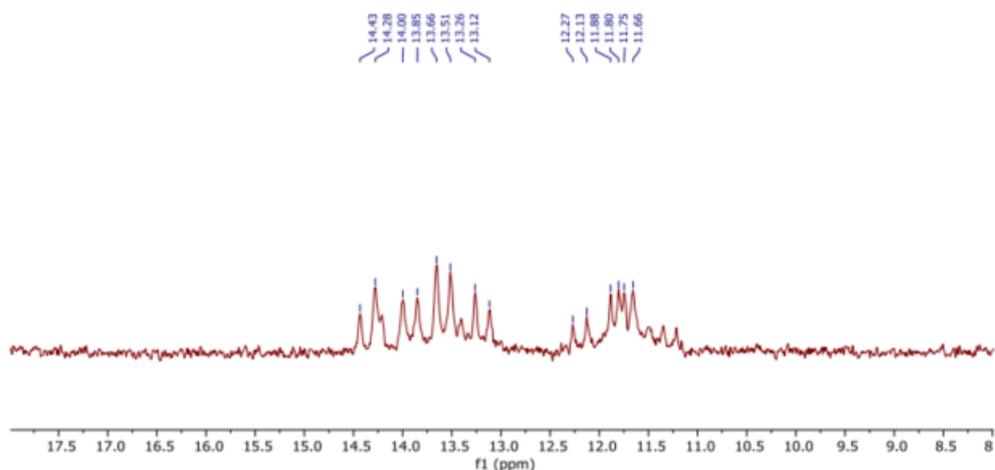


Рисунок 2.36 – ^{31}P ЯМР-спектр выделенной смеси изомеров **20a** и **21a**

Необходимо отметить, что изменение мольного соотношения бенальдегида и трифенилфосфита к гликольурилу **18** в сторону уменьшения (1:2:2, гликольурил, бенальдегид, трифенилфосфит) при проведении реакции в ацетонитриле при температуре 80 °С в течении 1 часа не позволило обнаружить в реакционной смеси методом ВЭЖХ-МС монозамещенного фосфоната **19a**, а основным продуктом реакции является смесь изомеров **20a**. Однако при этом, через час из реакционной смеси был отфильтрован не растворившийся гликольурил **18** в количестве 58 % от загруженного. Повторное проведение реакции с увеличением времени до 3 часов не привело к значительным изменениям, а исходный гликольурил **18** был выделен из реакционной смеси в неизменном виде в количестве 53 % от загруженного.

Использование бутанала в качестве карбонильного компонента трёхкомпонентной реакции в соотношении 1:4:4 (гликольурил:бутаналь:трифенилфосфит) также приводит к трудноразделимой смеси продуктов реакции (Рисунок 2.37).

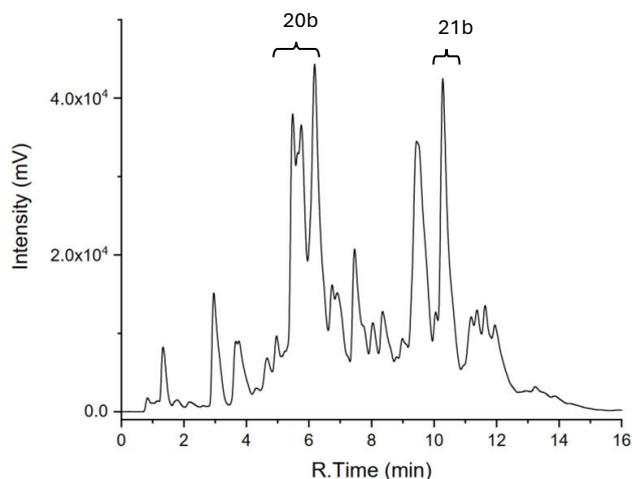


Рисунок 2.37 – Хроматограмма продуктов реакции гликольурила **18** с бутаналем и трифенилфосфитом (мольное соотношение 1:4:4 соответственно) за 1 час при 80 °С

С целью получения индивидуальных монофосфонатпроизводных гликольурила нами был проведен встречный синтез, в котором, в качестве исходного гликольурила использовали 1,3,4-триацетилгликольурил **23**. Как было показано в обзорной работе [10], дезацетилирование ацетилпроизводных гликольурила протекает достаточно легко в присутствии различных нуклеофилов. Данное свойство широко применяется для синтеза новых производных гликольурила, в которых ацетильные фрагменты молекулы выступают в качестве защитных групп, с последующим снятием защиты.

При проведении реакции в выбранных условиях (ацетонитрил, метансульфоновая кислота, комнатная температура, 60 мин.), с 1,3,4-триацетилгликольурилом и бензальдегидом приводит к образованию в качестве основного продукта 1,4-диацетилгликольурила **25**. Очевидно, образующийся в ходе реакции трифенилфосфит и бензальдегида фенолят-анион выступает в качестве нуклеофила и приводит к дезацелированию 1,3,4-триацетилгликольурила до N,N'-диацетилзамещенного гликольурила **25**. Образующийся диацетилгликольурил, ввиду его низкой растворимости в органических растворителях [59] выпадает в виде осадка, что препятствует его дальнейшему участию в реакции (рисунок 2.38). По данным ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии основным продуктом реакции, в данном случае, является 1,4-диацетилгликольурил **25**.

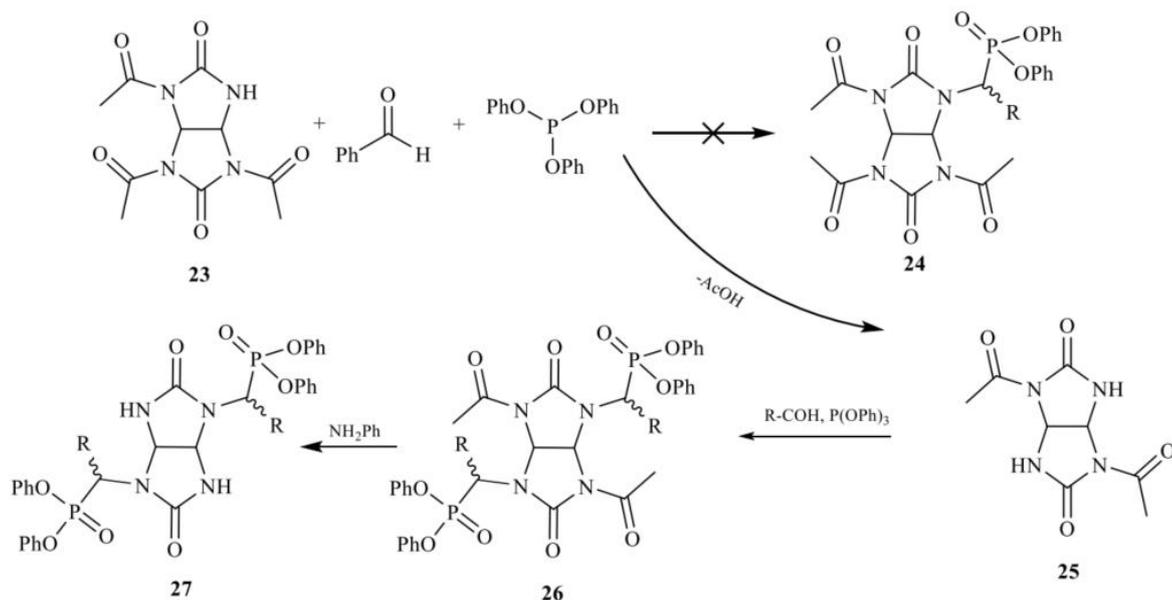


Рисунок 2.38 – Схема синтеза дифосфонатгликольурила **27**

Проведение реакции 1,3,4-триацетилгликольурил **23** с бензальдегидом и трифенилфосфитом при температуре $80\text{ }^\circ\text{C}$ в среде ацетонитрила в течении 3 часов (катализатор – метансульфоновая кислота) с последующей обработкой реакционной смеси избытком анилина позволило выделить из реакционной среды продукт **27** с выходом 3 %. В ^{31}P ЯМР-спектре данного соединения присутствуют три сигнала, характерных для фосфонатных групп с ХС 13.64

м.д. (d, J 23.4 Гц), 13.00 м.д. (d, J 23.1 Гц), 12.74 (d, J 23.4 Гц) свидетельствующих об образовании всех трёх возможных диастереомеров соединения **27** (Рисунок 2.39).

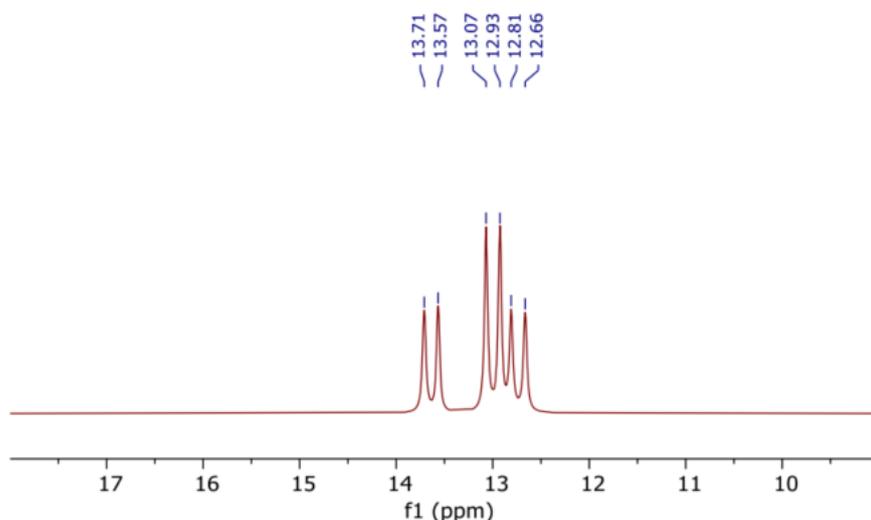


Рисунок 2.39 – ^{31}P ЯМР-спектр соединения **26**

В ^1H ЯМР-спектре соединения **26** метиновые протоны фосфонатных групп регистрируются перекрывающимися дублетами в узком диапазоне 6.0 – 5.9 м.д. Метиновым протонам мостиковых СН-СН групп соединения **26** соответствуют четыре сигнала в виде дублетов с ХС 5.50 м.д. (d, J 8.6 Гц), 5.42 м.д. (d, J 8.3 Гц), 5.20 м.д. (d, J 8.4 Гц) и 5.02 (d, J 7.3 Гц).

2.3 Экстракционная способность некоторых новых фосфонатпроизводных гликольурила

Систематические исследования, проведенные в ряде обзорных и исследовательских работ посвященных экстракции актиноидов и лантаноидов из кислых растворов, показывают, что одними из наиболее эффективных экстрагентов данных элементов являются би- и тридентатные соединения на основе азот- и фосфорсодержащих соединений [121-123].

Синтезированные в начале второй половины XX века некоторые бидентатные карбамоилметилфосфонаты показали пригодность их использования для экстракции тривалентных Am, Ce и Pm из умеренно кислых растворов [124]. В дальнейшем в ряде работ [125-129] была изучена экстракционная способность различных производных карбамоилметилфосфоната по отношению к тетра- и тривалентным актинидам. При этом до сих пор не были исследованы такие полифункциональные соединения, как бициклические бисмочевины. Для испытания экстракционной способности фосфонатпроизводных

гликольурилы нами были выбраны полученные ранее смеси соединений **20a-b** и **21a-b** (рисунок 2.40).

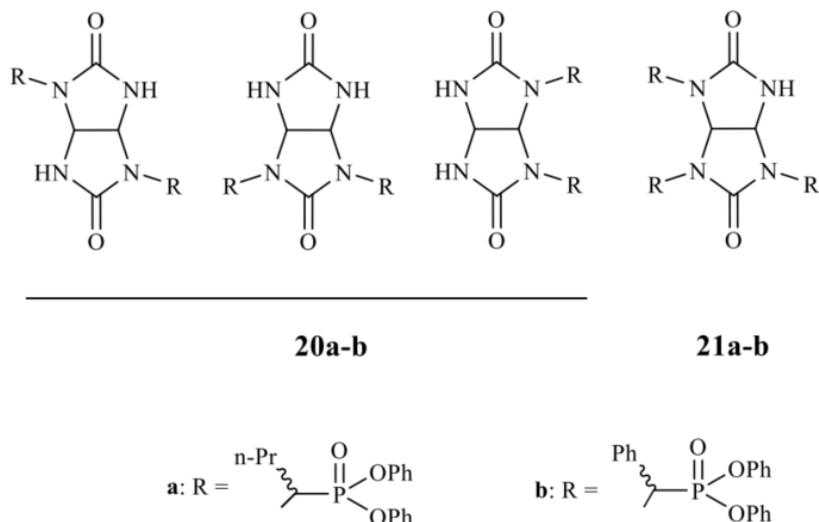


Рисунок 2.40 – Компоненты смесей фосфонатпроизводных гликольурилы использованных для экстракции РЗЭ

Экстракцию проводили из азотнокислого раствора разложения моноцитового концентрата. В качестве сравнения был выбран трибутилфосфат (ТБФ), который широко применяется в качестве экстрагента РЗЭ. Вторым образцом сравнения был выбран трифенилфосфит (ТФФ), как исходный реагент синтеза при получении исследуемых производных. Для проведения экстракции принимали соотношение органическая фаза : водная фаза как 1 : 10 см³ : см³. Эксперименты проводились без разбавителя и с разбавителем (углеводородная фракция С₁₃), разбавитель брался с расчетом получения концентрации экстрагента в органической фазе равным 30 %. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Результаты элементного анализа растворов после экстракции мг/дм³

№	Исходный	ТБФ	ТФФ	20b+21b	20a+21a	ТФФ+С ₁₃	20b+21b +С ₁₃	20a+21a +С ₁₃
	–	1.0	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
Al	404,8	403,4	374,4	369,9	365,6	363,6	330,9	357,7
Cr	3064,0	3000,0	2915,0	2833,0	2561,0	2551,0	2271,0	2540,0
Cu	1237,0	1241,0	1190,0	1159,0	1038,0	1037,0	919,0	1022,0
Fe	5930,0	5798,0	4981,0	5384,0	4828,0	4827,0	4340,0	4850,0
Zn	393,2	386,6	399,3	368,8	310,2	311,3	267,5	308,6
Zr	185,7	41,5	93,8	159,1	138,3	138,3	136,1	148,8
Ti	10,3	9,6	8,1	9,5	10,1	10,4	9,0	10,2
V	7,1	4,5	5,5	6,2	4,4	4,0	4,2	5,0

Продолжение таблицы 2.9

№	Исходный	ТБФ	ТФФ	20b+21b	20a+21a	ТФФ+C ₁₃	20b+21b +C ₁₃	20a+21a +C ₁₃
	–	1.0	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
Ce	6949,0	6884,0	6654,0	6495,0	6180,0	6177,0	5475,0	6091,0
Dy	65,1	62,5	62,3	60,7	67,8	67,5	59,7	66,6
Gd	227,1	214,8	215,2	212,9	189,7	188,8	167,9	187,1
La	3614,0	3566,0	3464,0	3376,0	3294,0	3297,0	2923,0	3262,0
Sm	423,5	408,5	406,1	398,8	361,0	361,4	318,3	355,3
Yb	2,7	2,3	2,3	2,4	2,2	2,2	2,0	2,2
Y	204,7	184,6	190,6	193,7	202,1	202,0	178,7	198,9
Th	2202,0	489,4	1099,0	1855,0	1862,0	1874,0	1840,0	2010,0

В случае с азотнокислым раствором после экстракции расслоение фаз не происходило, а сам раствор окрашивался, что косвенно свидетельствует о возможном протекании реакции гидролиза. В свою очередь, отсутствие разделение фаз не позволило рассчитать степень извлечения элементов.

Для снижения влияния гидролиза исследуемых образцов на экстракционную способность был проведен эксперимент по экстракции суммы РЗЭ, Th, U и некоторых примесей из сернокислого раствора (таблица 2.8). Для проведения экстракции принимали соотношение органическая фаза : водная фаза как 1 : 10. К навеске исследуемого образца (0,5 г) добавляли 5 г раствора для экстракции и полученную смесь встряхивали в течении 5 минут и оставляли расслаиваться в течении суток. Затем растворы отфильтровывали, объем доводили до 25 см³ и направляли на элементный анализ. Результаты анализов представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Результат элементного анализа растворов после экстракции, мг/дм³

Элемент	С, мг/дм ³				α _{извл.} *, %		
	Исходный	ТФФ	20b+21b	20a+21a	ТФФ	20b+21b	20a+21a
Fe	36,3	6,8	3,9	0,7	6,9	46,0	90,0
Cu	26,0	5,0	4,9	4,6	4,7	6,2	10,9
K	17,0	3,4	3,4	3,3	1,0	0,5	2,1
Sc	0,31	0,04	0,05	0,04	28,4	18,9	37,3
Ce	1410,0	274,7	275,5	256,1	2,6	2,3	9,2
Dy	10,4	1,8	2,0	1,8	14,0	5,7	15,3
Eu	0,7	0,1	0,1	0,1	32,9	27,0	40,6
Gd	5,8	1,0	1,1	0,9	15,7	3,3	23,4
La	625,9	121,9	122,1	114,3	2,6	2,5	8,7
Nd	505,9	71,6	80,5	64,3	29,3	20,4	36,5
Pr	124,5	23,0	23,1	21,3	7,6	7,1	14,5

Продолжение таблицы 2.10

Элемент	С, мг/дм ³				$\alpha_{\text{извл.}}^*$, %		
	Исходный	ТФФ	20b+21b	20a+21a	ТФФ	20b+21b	20a+21a
Sm	59,9	11,7	12,0	11,5	2,4	0,3	3,7
Σ РЗЭ _{Ce-Sm}	2743,0	505,7	516,3	470,2	7,8	5,9	14,3
Th	285,6	3,6	7,5	1,7	93,6	86,8	97,1
U	626,3	120,9	121,3	125,1	3,5	3,2	0,1

* – Отношение концентрации элемента в растворе после экстрагирования и до экстрагирования с учетом разбавления растворов после экстракции.

Отмечено, что исследуемые вещества так же вступают в реакцию с компонентами раствора, однако менее активно, чем в случае с азотнокислым раствором. При этом использование сернокислого раствора позволило добиться расслоения фаз.

По результатам анализа (таблица 2.8) видны колебания концентраций калия, урана и большей части РЗЭ (Ce, La, Pr, Sm). Суммарное изменение концентрации РЗЭ имеет небольшие значения, наибольшая величина (14,3 %) получена при использовании в качестве экстрагента образца **20a+21a**. Наилучшие результаты достигнуты соединением **20a+21a** для Dy, Eu, Gd, Nd, Pr ($\alpha_{\text{извл.}} = 14,5 - 40,6$ %). Для скандия наблюдаются большие показатели степеней извлечения, что может быть также связано с колебаниями его концентраций ввиду малого содержания. В проведенных экспериментах явно прослеживается увеличение степени извлечения железа в случае образца **20a+21a** до 90,0 % и уменьшение содержания тория во всех растворах после экстракции более чем на 97 %. Вероятно, большая степень извлечения установленная для смеси производных с арильными заместителями (**20a+21a**) в сравнении со степенью извлечения для смеси соединений с пропильным заместителем (**20b+21b**) обусловлена так называемым «аномальным арильным упрочнением» [130].

Таким образом показана принципиальная возможность использования фосфонатпроизводных гликольурилы в качестве экстрагентов некоторых РЗЭ (Dy, Eu, Gd, Nd, Pr) и возможность отделения данных элементов от урана.

Экспериментальная часть

3.1 Приборы и методы исследования

Регистрацию спектров ^1H , ^{13}C и ^{31}P проводили на приборе Bruker Avance III HD с рабочей частотой 400, 100 и 162 МГц соответственно. Спектры 1D и 2D регистрировали в растворах DMSO- d_6 и CDCl_3 при комнатной температуре.

Температуру плавления определяли в открытых капиллярах на приборе Buchi M560 для визуального определения точек плавления и кипения.

ВЭЖХ-анализ реакционных масс проводили на хроматографе с УФ-детектором на колонке Luna C18 (2) $5\mu\text{m}$, $100 \times 4,6$ мм (Phenomenex, США), фаза А – вода, фаза Б – ацетонитрил. Градиентный режим: 0.0 мин – 50% А, 0.5 мин – 50% А, 7.5 мин – 20% А, 9.0 мин – 20% А, 9.01 мин – 50% А, 11.0 мин – 50% А. Температура колонки + 30 °С, длина волны – 250 нм., скорость потока – 1,5 мл/мин.

Разделение изомеров диметилгликольбурила **9**, **10** проводили на колонке Kromasil C18 $5\mu\text{m}$, 250×20 мм в изократическом режиме, подвижная фаза водно-ацетонитрильный раствор (93:7), длина волны – 210 нм, скорость потока – 6 мл/мин.

Препаративное ВЭЖХ выделение диастереомеров проводили на колонке Kromasil C18 $5\mu\text{m}$, 250×20 мм в изократическом режиме. Подвижная фаза для **4a** – **4j** – вода : ацетонитрил 60 : 40, подвижная фаза для **18a-c**, **20a-c**, **22a-c** – вода : ацетонитрил 40 : 60. ВЭЖХ-МС-анализ реакционных смесей и соединений проводили на AB Sciex api 2000, режим ионизации: электроспрей (ESI).

Подбор мольных соотношений, катализаторов и растворителей проводили на реакторе параллельного синтеза Atlas Orbit (Sygris, Англия).

Для проведения реакций использовали растворители хлороформ, ДМСО, ацетонитрил, метанол, 1,4-диоксан квалификации «для изократического режима ВЭЖХ» без дополнительной очистки и осушения, бензол осушали по стандартной методике над молекулярными ситами 3Å.

3.2 Методики синтеза органических соединений

3.2.1 Синтез исходных гликольбурилов

1,3,4-триметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (1,3,4-триметилгликольбурил) **1**. К раствору метилмочевины (0,05 моль) в 40 % водном растворе глиоксаля (0,05 моль) добавляли 20 % раствор NaOH до pH 4-5. Реакционную смесь выдерживали при 50 °С в течении 2 часов. Затем pH реакционной смеси доводили до 1 с помощью 18% раствора HCl, нагревали реакционную массу до 90 °С и выдерживали при данной температуре 1

час. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и проводили десятикратную экстракцию CHCl_3 . Объединенные порции экстрактов концентрировали до маслообразной консистенции и растирали со смесью диэтиловый эфир и этилацетат (соотношение 2 : 1) выпавший продукт перекристаллизовывали из диоксана. Выход 37 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц,) 7.46 (s, 1H, NH), 5.12 (dd, J 8.3, J 1.7, 1H, CH), 4.97 (d, J 8.3, 1H, CH), 2.92 (s, 3H, CH_3), 2.88 (s, 3H, CH_3), 2.77 (s, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.,) 160.61 (C=O), 158.41 (C=O), 73.83 (CH), 65.94 (CH), 30.47 (CH_3), 29.55 (CH_3), 27.96 (CH_3). Вычислено $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+]$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.0877; найдено m/z 171.0877.

1,4-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион **9** и *1,6-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион* **10**

Концентрированную соляную кислоту добавляли к водному раствору монометилмочевины (0,04 моль) и 40 % раствору глиоксаля (0,02 моль). Реакционную смесь нагревали до 90 °С при перемешивании и выдерживали 8 часов. После охлаждения реакционную смесь выдерживали в течении 48 часов при температуре + 2 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 60 %. Образец растворяли в подвижной фазе (вода : ацетонитрил 93 : 7) в соотношении 1:5 и проводили хроматографическое разделение собирая фракции с $R_f = 10,5$ и $R_f = 13$.

1,4-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион **9** ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 7.57 (s, 2H, NH), 5.10 (s, 2H, CH), 2.60 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 159.66 (C=O), 67.39 (CH), 27.43 (CH_3). ВЭЖХ-МС: Вычислено $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+]$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.0877; найдено m/z 171.0880.

1,6-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион **10** ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., J , Гц) 7.40 (s, 2H, NH), 5.18 (d, J 8.4, 1H, CH), 5.11 (d, J 8.0, 1H, CH), 2.78 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 160.19 (C=O), 75.63 (CH), 60.63 (CH), 29.68 (CH_3). ВЭЖХ-МС: Вычислено $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+]$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.0877; найдено m/z 171.0877.

1,3-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион **11**

Смесь 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она (0,02 моль) и 1,3-диметилмочевины (0,02 моль) растворяли в 10 мл воды, доводили до pH 1 35% HCl и выдерживали при кипении 1 час. Затем раствор упаривали до кашеобразного состояния, отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход 72 %. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 7.54 (s, 2H, NH), 5.12 (s, 2H, CH), 2.64 (s, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.) 161.58 (C=O), 158.23 (C=O), 67.68 (CH), 28.22 (CH_3). ВЭЖХ-МС: Вычислено $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2^+]$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.0877; найдено m/z 171.0882.

Тетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дион **18**

Мочевину (0,05 моль) растворяли в 5 мл воды, при перемешивании добавляли 0,3 мл концентрированной H_2SO_4 и 0,025 моль 40 % водного раствора глиоксаля. Раствор нагревали до

кипения и кипятили 20 мин. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали осадок и промывали осадок на фильтре водой. Выход 85 %. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 7.17 (s, 4H, NH), 5.24 (s, 2H, CH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 161.7 (C=O), 65.0 (CH).

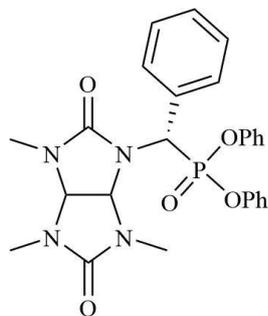
1,3,4-триацетилтетрагидроимидазо[4,5]имидазол-2,5(1H,3H)-дион 23

1,3,4,6-тетраацетилтетрагидроимидазо[4,5]имидазол-2,5(1H,3H)-дион (0,02 моль) и пропиламин (0.02 моль) растворяли в 10 мл хлороформа и выдерживали при перемешивании и комнатной температуре 24 часа. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Кубовый остаток растворяли в горячем этаноле. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 63 %. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц) 9.01 (s, 1H, NH), 6.41 (d, J 7.5, 1H, CH), 5.64 (d, J 7.6, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.) 170.67 (C=O), 169.65 (C=O), 169.55 (C=O), 154.81 (C=O), 151.40 (C=O), 63.24 (CH), 61.56 (CH), 25.26 (CH_3), 24.62 (CH_3), 24.48 (CH_3).

3.2.2 Синтез фосфонатпроизводных гликольурилов

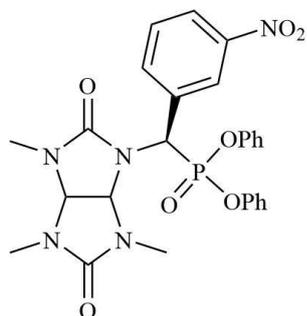
Общая методика синтеза соединений 4a-g. К суспензии 1,3,4-триметилгликольурила (0.02 моль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли соответствующий альдегид (0.02 моль), трифенилфосфит (0.02 моль) и 0.006 моль метансульфоновой кислоты. Смесь перемешивали в течении 30 – 60 минут при комнатной температуре, после чего концентрируют реакционную смесь при пониженном давлении. Маслообразный остаток растворяют в 10 мл толуола и промывают 5 % водным раствором Na_2CO_3 (3×10 мл), затем водой (3×10 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , после чего концентрируют досуха при пониженном давлении. Для разделения диастереомеров вязкий маслянистый осадок делят с помощью препаративной ВЭЖХ.

Дифенил (1-фенил(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)фосфонат 4a: Вязкое прозрачное масло. Выход 82 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа $4a':4a'' = 20:80$.



Диастереомер $4a'$: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 4H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (dt, 2H, J 8.5, 1.2 Гц), 5.77 (d, 1H, J 27.4 Гц), 5.28 (dd, 1H, J 8.5, 1.3 Гц), 5.24 (d, 1H, J 8.5 Гц), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 159.06, 158.37 (d, J 3.7 Гц), 150.59 (d, J 9.9 Гц), 134.76, 130.17 (d, J 18.7 Гц), 129.45 (d, J 6.6 Гц), 129.12, 125.55 (d, J 15.0 Гц), 120.90 (dd, J 9.1, 4.1 Гц), 72.40, 72.14 (d, J 5.0 Гц), 57.37 (d, J 155.9 Гц), 30.70, 30.27,

30.13; ^{31}P ЯМР (162 ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 14.06 (d, J 27.1 Гц). HRMS-ESI: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 507.1792, найдено: m/z 507.1823.

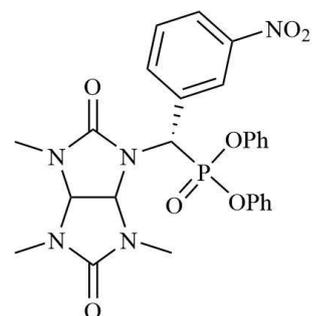


Диастереомер **4a'**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.65 (d, 2H, J 7.5 Гц), 7.50 – 7.35 (m, 8H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, 2H, J 8.1 Гц), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 5.85 (d, 1H, J 25.8 Гц), 5.50 (d, 1H, J 8.5 Гц), 5.00 (d, 1H, J 8.5 Гц), 2.88 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.) 159.41, 158.11 (d, J 2.9 Гц), 150.02 (dd, J 9.7, 3.3 Гц), 130.57 (d, J 7.9 Гц), 129.28, 129.03, 129.00, 128.95, 126.15, 120.73 (dd, J 20.8, 4.1 Гц), 72.32, 70.78, 53.84 (d, J 155.3 Гц), 30.85, 30.75, 30.26; ^{31}P

ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.35 (d, J 25.9 Гц). HRMS-ESI: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 507.179, найдено: m/z 507.1825.

Дифенил

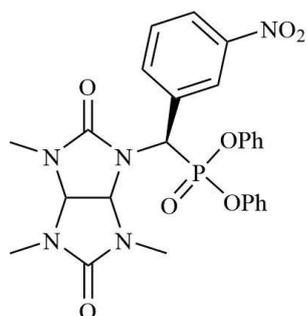
(1-(3-нитрофенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2H)-ил)метил)фосфонат **4b'**: Вязкое желтое масло. Выход 82 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4b'**:**4b''** = 33:67.



Диастереомер **4b'**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 8.57 (s, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, J 5.7 Гц), 7.77 (t, 1H, J 8.0 Гц), 7.46 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 5.98 (d, 1H, J 27.4 Гц), 5.36 (d, 1H, J 8.4 Гц), 5.25 (d, 1H, J 8.5 Гц), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.79, 158.42 (d, J 3.1 Гц), 150.59 (d, J 10.2 Гц), 150.45 (d, J 10.0 Гц),

148.22, 137.96 (d, J 2.3 Гц), 135.77 (d, J 5.9 Гц), 130.72, 130.39, 130.08, 125.79, 125.50, 124.10, 124.04, 123.72, 120.82, 120.78, 120.72, 120.68, 72.69 (d, J 4.9 Гц), 72.41, 57.44 (d, J 152.4 Гц), 30.75, 30.16, 29.86. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.77 (d, J 27.8 Гц); HRMS-ESI:

Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 552.1643, найдено: m/z 552.1641.

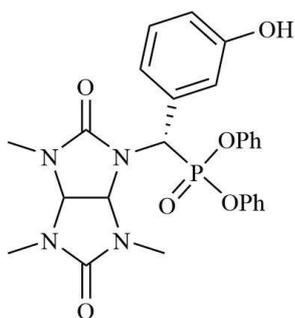


Диастереомер **4b''**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 8.57 (d, 1H, J 2.4 Гц), 8.28 (dd, 1H, J 8.1, 2.3 Гц), 8.10 (d, 1H, J 7.7 Гц), 7.79 (d, 1H, J 8.0 Гц), 7.47 – 7.35 (m, 4H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.18 (dt, 2H, J 7.4, 1.3 Гц), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.03 – 5.94 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, J 8.5 Гц), 5.10 (d, 1H, J 8.5 Гц), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.47, 157.94 (d, J 2.9 Гц), 150.00 (d, J 5.5 Гц),

149.90 (d, J 5.4 Гц), 148.17, 136.84 (d, J 6.4 Гц), 135.68 (d, J 7.9 Гц), 130.89, 130.65, 130.52, 126.24 (d, J 12.2 Гц), 123.95, 123.71, 123.63, 120.75 (dd, J 10.1, 4.2 Гц), 72.46, 71.00, 54.02 (d, J 157.3 Гц),

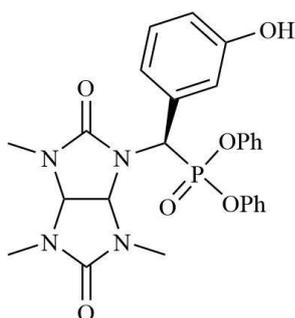
31.08, 30.86, 30.29. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 12.32 (d, *J* 26.8 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 552.1643, найдено: *m/z* 552.1646.

*Дифенил (1-(3-гидроксифенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)метил)фосфонат 4c*: вязкое прозрачное масло. Выход 67 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4c'**:**4c''** = 15:85.



4c' ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 9.63 (s, 1H), 7.45 – 7.02 (m, 16H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (d, 1H, *J* 8.2 Гц), 5.64 (d, 1H, *J* 27.2 Гц), 5.15 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 157.04, 156.22 (d, *J* 3.7 Гц), 155.82, 128.03 (d, *J* 13.3 Гц), 123.42 (d, *J* 7.3 Гц), 118.81 (dd, *J* 16.8, 4.1 Гц), 118.48, 117.94, 114.21, 113.79, 70.30, 69.79, 54.92 (d, *J* 158.1 Гц), 28.57, 28.17, 28.14. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 14.16 (d, *J* 27.1 Гц). HRMS-ESI:

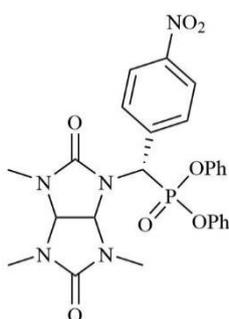
Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 523.1741, найдено: *m/z* 553.1777.



4c'' ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 9.67 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H, *J* 8.1, 2.4 Гц), 5.76 (d, 1H, *J* 25.8 Гц), 5.49 (d, 1H, *J* 8.5 Гц), 4.97 (d, 1H, *J* 8.6 Гц), 2.88 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 157.27, 155.99 (d, *J* 3.1 Гц), 155.90, 147.92 (dd, *J* 9.7, 6.4 Гц), 133.51 (d, *J* 7.3 Гц), 128.43 (d, *J* 6.5 Гц), 124.00, 118.59 (dd, *J* 25.6, 4.1 Гц), 117.32 (d, *J* 8.1 Гц), 113.86, 113.73 (d, *J* 8.8 Гц), 70.16, 68.62,

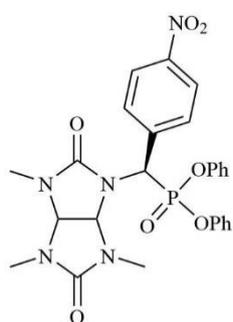
51.47 (d, *J* 155.0 Гц), 28.62, 28.12; ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.35 (d, *J* 25.7 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 523.1741, найдено: *m/z* 553.1780.

*Дифенил (1-(4-нитрофенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)метил)фосфонат 4d*: вязкое желтое масло. Выход 40 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4d'**:**4d''** = 30:70.



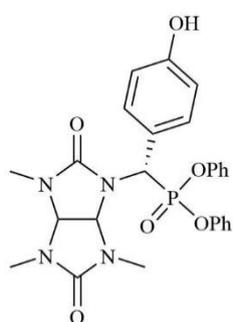
4d' ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.15 (d, 2H, *J* 8.2 Гц), 7.93 (d, 2H, *J* 7.9 Гц), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.20 – 7.10 (m, 6H), 6.18 (d, 1H, *J* 26.2 Гц), 5.43 (d, 1H, *J* 8.6 Гц), 4.29 (dd, 1H, *J* 8.6, 1.4 Гц), 2.90 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.09 (s, 2H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 157.03, 155.93 (d, *J* 4.1 Гц), 148.27 (d, *J* 9.0 Гц), 147.43 (d, *J* 10.6 Гц), 146.30, 134.72 (d, *J* 8.8 Гц), 132.98 (d, *J* 9.2 Гц), 128.22, 128.01, 124.17, 123.84, 121.68 (d, *J* 7.1 Гц), 118.46 (d, *J* 4.2 Гц), 118.06 (d, *J* 4.4 Гц), 70.31, 68.62, 50.53 (d, *J* 158.2 Гц), 29.22, 28.69, 28.57; ^{31}P (162 МГц, CDCl_3 ,

δ , м.д.): 10.48 (d, J 26.2 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $C_{26}H_{26}N_5O_7P$, $[M + H]^+$: 552.1643, найдено: m/z 552.1674.

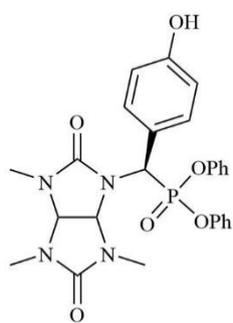


4d'' 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 8.19 (d, 2H, J 8.1 Гц), 7.84 (d, 2H, J 8.2 Гц), 7.35 – 7.20 (m, 4H), 7.21 – 7.02 (m, 6H), 5.26 (d, 1H, J 26.4 Гц), 4.93 (d, 2H, J 5.1 Гц), 2.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 158.42, 158.22 (d, J 4.2 Гц), 150.15 (d, J 9.7 Гц), 147.94 (d, J 3.1 Гц), 140.66, 130.19, 129.96 (d, J 6.0 Гц), 129.69 (d, J 8.7 Гц), 125.97 (d, J 28.7 Гц), 125.55 (d, J 24.6 Гц), 123.97 (d, J 14.4 Гц), 120.42, 120.26 (d, J 4.3 Гц), 119.99 (d, J 4.0 Гц), 72.77, 72.26, 57.88 (d, J 156.2 Гц), 30.65, 30.49, 30.04; ^{31}P (162 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 11.29 (d, J 26.4 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $C_{26}H_{26}N_5O_7P$, $[M + H]^+$: 552.1643, найдено: m/z 552.1670.

Дифенил (1-(4-гидроксифенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)фосфонат 4e белое вязкое масло. Выход 36 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4e'**:**4e''** = 35:65.



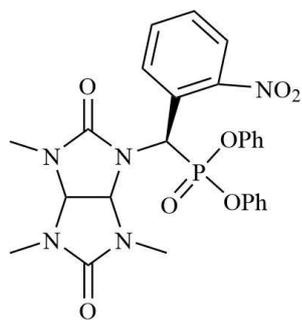
4e' 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 9.72 (s, 1H), 7.32 (dt, 5H, J 13.1, 7.8 Гц), 7.17 (dd, 3H, J 13.0, 7.0 Гц), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, J 7.6 Гц), 5.63 (d, 1H, J 26.5 Гц), 5.11 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 157.19, 156.37 (d, J 4.3 Гц), 155.69, 148.53 (t, J 10.0 Гц), 129.17 (d, J 7.3 Гц), 128.05 (d, J 11.1 Гц), 123.42 (d, J 5.5 Гц), 118.89 (d, J 4.0 Гц), 118.74 (d, J 4.0 Гц), 113.88, 70.40, 69.61, 54.34 (d, J 160.3 Гц), 29.03, 28.55, 28.20; ^{31}P ЯМР (162 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 14.56 (d, J 26.3 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $C_{26}H_{27}N_4O_6P$, $[M + H]^+$: 523.1741, найдено: m/z 553.1767.



4e'' 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 9.70 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J 7.8 Гц), 7.47 – 7.34 (m, 5H), 7.24 (dt, 3H, J 14.5, 7.4 Гц), 7.16 (d, 2H, J 8.0 Гц), 7.08 (d, 2H, J 8.0 Гц), 6.81 (d, 2H, J 8.5 Гц), 5.71 (d, 1H, J 25.2 Гц), 5.48 (d, 1H, J 8.4 Гц), 4.95 (d, 1H, J 8.4 Гц), 2.85 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 159.34, 158.13 (d, J 2.3 Гц), 158.02, 150.10 (dd, J 9.9, 4.6 Гц), 130.71 (d, J 8.6 Гц), 130.53 (d, J 8.4 Гц), 126.06, 120.86 (d, J 4.0 Гц), 120.60 (d, J 4.1 Гц), 115.99, 72.27, 70.64, 53.36 (d, J 155.0 Гц), 30.82, 30.64, 30.19; ^{31}P ЯМР (162 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 13.87 (d, J 25.4 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для $C_{26}H_{27}N_4O_6P$, $[M + H]^+$ 523.1741; найдено: m/z 553.1776.

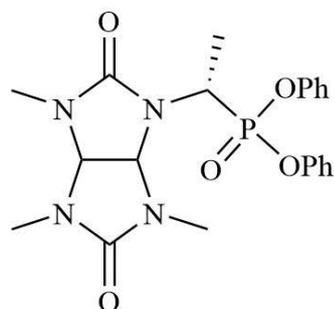
Дифенил (1-(2-нитрофенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)фосфонат 4f желтое вязкое масло. Выход 64 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4f'**:**4f''** = 2:98.

Дифенил (1-(2-нитрофенил)(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)метил)фосфонат 4f'' желтое вязкое масло. Выход 64 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4f'**:**4f''** = 2:98.

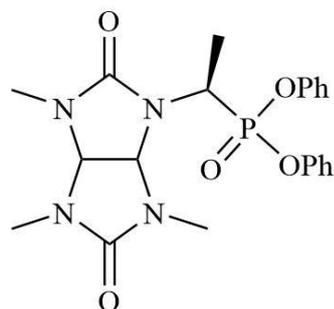


4f'' ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 8.27 – 8.20 (m, 1H), 8.05 (d, 1H, *J* 8.1 Гц), 7.86 (td, 1H, *J* 7.8, 1.4 Гц), 7.73 (t, 1H, *J* 7.7 Гц), 7.44 – 7.17 (m, 7H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, *J* 26.2 Гц), 5.49 (d, 1H, *J* 8.4 Гц), 5.11 (d, 1H, *J* 8.4 Гц), 2.84 (d, 6H, *J* 5.5 Гц), 2.39 (s, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 159.46, 157.74, 150.21 – 149.95 (m), 133.92, 132.08 (d, *J* 4.3 Гц), 131.19, 130.47 (d, *J* 17.6 Гц), 127.62 (d, *J* 7.0 Гц), 126.06 (d, *J* 9.2 Гц), 125.74, 120.56 (dd, *J* 21.0, 4.2 Гц), 72.48, 70.83 (d, *J* 3.2 Гц), 50.04 (d, *J* 158.9 Гц), 30.90, 30.76, 30.29; ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 11.67 (d, *J* 26.4 Гц); HRMS-ESI: Вычислено для C₂₆H₂₆N₅O₇P, [M + H]⁺: 552.1643, найдено: *m/z* 552.1692.

Дифенил (1-(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)этил)фосфонат **4g**. Вязкое прозрачное масло. Выход 56 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4g'**:**4g''** = 46:54.

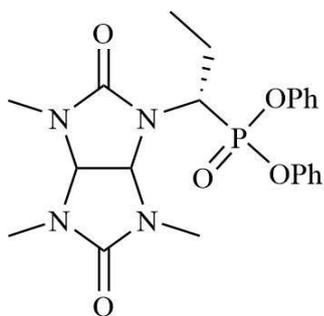


4g' белое прозрачное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.) 7.31 – 7.44 (m, 4H, Ph), 7.08 – 7.25 (m, 6H, Ph), 5.27 (dd, 1H, *J* 8.6 Гц, 1.7, CH), 5.11 (d, 1H, *J* 8.7 Гц, CH), 4.46 – 4.65 (m, 1H, NCHCH₃), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 2.83 (s, 3H, NCH₃), 2.82 (s, 3H, NCH₃), 1.68 (dd, 3H, *J* 18.3 Гц, 7.4, CHCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.) 159.56 (C=O), 158.33 (d, *J* 2.5 Гц, C=O), 150.42 (dd, *J* 13.6 Гц, 9.9, Ph), 130.30 (d, *J* 4.2 Гц, Ph), 125.71 (d, *J* 7.3 Гц, Ph), 121.05 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 120.78 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 72.61 (CH), 70.29 (CH), 47.62 (d, *J* 159.8 Гц, NCHP), 30.79 (NCH₃), 30.46 (NCH₃), 30.34 (NCH₃), 12.96 (CHCH₃). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 18.56. LC-MS: Вычислено для C₂₁H₂₅N₄O₅P, [M + H]⁺: 445.2, найдено: *m/z* 445.5

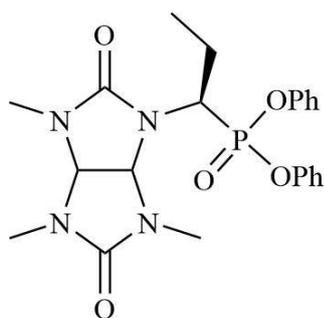


4g'' белое прозрачное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.) 7.34 – 7.51 (m, 4H, Ph), 7.12 – 7.31 (m, 6H, Ph) 5.40 (dd, 1H, *J* 8.6 Гц, 1.0, CH), 5.06 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, CH), 4.56 – 4.70 (m, 1H, NCHCH₃), 2.83 (s, 6H, NCH₃), 2.80 (s, 3H, NCH₃), 1.59 (dd, 3H, *J* 17.5, 7.5 Гц, CHCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 159.41 (C=O), 157.71 (d, *J* 2.1 Гц, C=O), 149.80 (t, *J* 9.2 Гц, Ph), 130.16 (d, *J* 7.7 Гц, Ph), 125.69 (d, *J* 9.4 Гц, Ph), 120.65 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 120.52 (d, *J* 3.9 Гц, Ph), 72.23 (CH), 70.73 (CH), 46.31 (d, *J* 153.6 Гц, NCHP), 30.95 (NMe), 30.41 (NMe), 29.84 (NMe), 15.17 (d, *J* 4.4 Гц, CHMe). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 18.33. LC-MS: Вычислено для C₂₁H₂₅N₄O₅P, [M + H]⁺ 445.2, найдено: *m/z* 445.4.

Дифенил (1-(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)пропил)фосфонат **4h**. Вязкое прозрачное масло. Выход 51 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4h'**:**4h''** = 53:47.

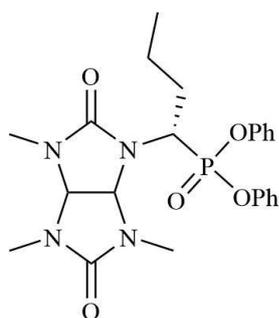


4h' вязкое прозрачное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.33 – 7.41 (m, 4H, Ph), 7.10 – 7.24 (m, 6H, Ph), 5.21 (dd, 1H, $J = 8.6, 1.8$, CH-CH), 5.15 (d, 1H, $J = 8.5$, CH-CH), 4.22 (s уш., 1H, NCHP), 2.84 (s, 6H, NMe), 2.82 (s, 3H, NMe), 2.31 (s, 1H, CHH), 2.01 – 2.13 (m, 1H, CHH), 1.00 (t, 3H, $J 7.3$, CH_2Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.72 (C=O), 158.31 (C=O), 150.38 (t, $J 9.7$ Гц, Ph), 130.33 (Ph), 125.73 (d, $J 2.3$ Гц, Ph), 121.04 (d, $J 4.0$ Гц, Ph), 120.84 (d, $J 4.1$ Гц, Ph), 72.59 (CH), 70.90 (CH), 54.07 (d, $J 159.3$, CHP), 31.34 (NMe), 30.60 (NMe), 30.19 (NMe), 20.10 (CH_2), 11.53 (d, $J 14.6$ Гц, CH_2Me). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 18.02. LC-MS: Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 459,2; найдено: m/z 459.5.



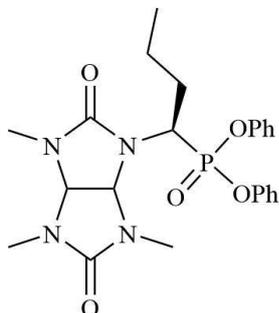
4h'' вязкое прозрачное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.36 – 7.44 (m, 4H, Ph), 7.15 – 7.27 (m, 6H, Ph), 5.39 (d, 1H, $J 8.6$ Гц, CH-CH), 5.06 (d, 1H, $J 8.5$ Гц, CH-CH), 4.51 (s уш., 1H, NCHP), 2.85 (s, 3H, NMe), 2.84 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 2.02 – 2.11 (m, 1H, CHH), 1.97 (s уш., 1H, CHH), 0.95 (t, 3H, $J 7.2$ Гц, CH_2Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.63 (C=O), 157.96 (C=O), 149.70 (d, $J 5.4$ Гц, Ph), 149.61 (d, $J 4.9$ Гц, Ph), 130.09 (d, $J 4.4$ Гц, Ph), 125.60 (d, $J 6.2$ Гц, Ph), 120.45 (dd, $J 12.5, 4.1$, Гц, Ph), 72.19 (CH), 71.31 (CH), 51.80 (d, $J 155.5$ Гц, CHP), 31.43 (NMe), 30.40 (NMe), 29.85 (NMe), 21.76 (d, $J 5.9$ Гц, CH_2), 10.49 (d, $J 14.4$ Гц, CH_2Me). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 17.52. LC-MS: Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 459.2, найдено: m/z 459.4.

Дифенил (1-(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2*H*)-ил)бутил)фосфонат **4i**. Вязкое прозрачное масло. Выход 63 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4i'**:**4i''** = 57:43.



4i' вязкое прозрачное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.30 – 7.43 (m, 4H), 7.07 – 7.25 (m, 6H), 5.21 (d, 1H, $J 8.7$ Гц, CH-CH), 5.14 (d, 1H, $J 8.3$ Гц, CH-CH), 4.34 (s уш., 1H, PCH), 2.84 (s, 6H, NMe), 2.82 (s, 3H, NMe), 2.28 (s уш. 1H, PCHCHH), 1.96 (m, 1H, PCHCHH), 1.45 (m, 1H, CHHMe), 1.35 (m, 1H, CHHMe), 0.92 (t, 3H, $J 7.5$ Гц, CH_2Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.80 (C=O), 158.28 (C=O), 150.39 (t, $J 9.9$ Гц, Ph), 130.33 (Ph), 125.72 (Ph), 120.95 (d, $J 24.1$ Гц, Ph), 72.61 (CH-CH), 70.78 (CH-CH), 51.68 (d, J Гц, 150.8, CHP), 31.48 (NMe), 30.59 (NMe), 30.21 (NMe), 28.36

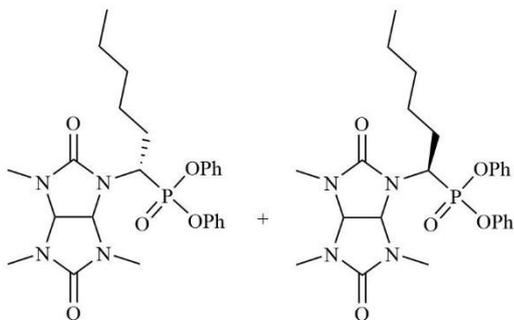
(CH₂CH₂Me), 19.58 (d, *J* 14.0 Гц, CH₂Me), 13.79 (CH₂Me). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 18.12. LC-MS: Вычислено для C₂₃H₂₉N₄O₅P, [M + H]⁺ 473.2, найдено: *m/z* 473.3.



4i'' вязкое прозрачное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.41 (m, 4H, Ph), 7.11 – 7.30 (m, 6H, Ph), 5.39 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, CH-CH), 5.04 (d, 1H, *J* 8.6 Гц, CH-CH), 4.63 (s уш., 1H, CHP), 2.85 (s, 3H, NMe), 2.83 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 3H, NMe), 1.87 – 2.09 (m, 2H, CHCH₂), 1.27 – 1.46 (m, 2H, CH₂Me), 0.90 (t, 3H, *J* 7.3 Гц, CH₂Me). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 160.13 (C=O), 158.32 (C=O), 150.08 (d, *J* 3.4 Гц, Ph), 149.99 (d, *J* 2.9

Гц, Ph), 130.52 (d, *J* 3.3 Гц, Ph), 126.04 (d, *J* 4.2 Гц, Ph), 120.90 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 120.75 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 72.64 (CH-CH), 71.66 (CH-CH), 49.64 (d, *J* 154.6 Гц, CHP), 32.05 (NMe), 30.81 (NMe), 30.44 (d, *J* 5.5 Гц, CHCH₂), 30.26 (NMe), 18.91 (d, *J* 14.0 Гц, CH₂Me), 13.59 (CH₂Me). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 17.71. LC-MS: Вычислено для C₂₃H₂₉N₄O₅P, [M + H]⁺ 473.2, найдено: *m/z* 473.4.

*Дифенил (1-(3,4,6-триметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2H)-ил)гексил)фосфонат 4j'*: Вязкое прозрачное масло. Выход 33 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **4j':4j''** = 60:40.

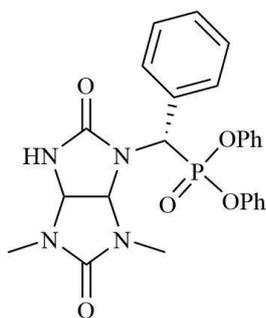


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.85 (q, *J* 6.9 Гц, 6H, CH₂Me j' + j''), 1.48 – 1.21 (m, 12H, CH₂CH₂CH₂CH₃ j' + j''), 2.06 – 1.90 (m, 3H, CHCH₂, j' + j''), 2.33 (s. br., 1H, CHCH₂, j'), 2.84 (s, 3H, NMe, **j''**), 2.85 (s, 6H, NMe, **j''**), 2.86 (s, 3H, NMe, **j'**), 2.87 (s, 3H, NMe, **j'**), 2.88 (s, 3H, NMe, **j'**), 4.35 (s, br., 1H, CHCH₂, j'), 4.66 (s, br., 1H, CHCH₂, j''), 5.04 (d, 1H, *J* 8.6 Гц, CH-CH, **j''**), 5.15 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, CH-CH, **j'**), 5.23

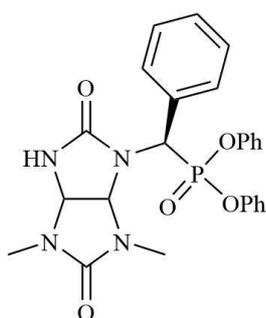
(dd, 1H, *J* 8.6, 1.9 Гц, CH-CH, **j'**), 5.42 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, CH-CH, **j''**), 7.27 – 7.13 (m, 12H, Ph **j' + j''**), 7.44 – 7.33 (m, 8H, Ph **j' + j''**). ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 12.18, 12.21 (CH₂Me j' + j''), 20.25, 20.27 (CH₂CH₂Me j' + j''), 23.17, 23.31 (CHCH₂CH₂ j' + j''), 23.79, 23.92 (CHCH₂CH₂ j' + j''), 28.10, 28.19 (NMe **j' + j''**), 28.52 (CH₂CH₂Me j' + j''), 28.73, 28.80, 28.97, 29.33 (NMe **j' + j''**), 47.53, 48.99 (d, *J* 147,6 Гц, CHP **j' + j''**), 68.78, 69.59, 70.55, 70.59 (CH-CH **j' + j''**), 118.65, 118.76, 118.83, 118.96 (Ph **j' + j''**), 123.59, 123.91, 128.20, 128.40 (Ph **j' + j''**), 147.98, 148.07, 148.40 (Ph **j' + j''**), 156.21, 157.64, 158.04 (C=O **j' + j''**). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 17.64 (**j''**), 18.12 (**j'**). LC-MS **4j'**: Вычислено для C₂₅H₃₃N₄O₅P, [M + H]⁺ 501.2, найдено: *m/z* 501.7. LC-MS **4j''** Вычислено для: C₂₅H₃₃N₄O₅P, [M + H]⁺ 501.2; найдено: *m/z* 501.6.

Общая методика синтеза соединений **12a-c**, **13a-c**, **14a-c**. К суспензии соответствующего N,N'-диметилгликольурила (0.02 моль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли соответствующий альдегид (0.02 моль), трифенилфосфит (0.02 моль) и 0.006 моль метансульфоновой кислоты. Смесь перемешивали в течении 60 минут при комнатной температуре, после чего концентрируют реакцию смесь при пониженном давлении. Маслообразный остаток растворяют в 10 мл толуола и промывают 5 % водным раствором Na₂CO₃ (3 × 10 мл), затем водой (3 × 10 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, после чего концентрируют досуха при пониженном давлении. Для разделения диастереомеров вязкий маслянистый осадок делят с помощью препаративной ВЭЖХ.

Дифенил((4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)(фенил)(метил)фосфонат **12a**. Вязкое прозрачное масло. Выход 9 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **12a'**:**12a''** = 20:80.



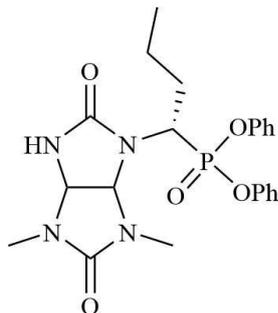
12a' вязкое бесцветное масло. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 8.33 (s, 1H, NH), 7.93 (dd, J 2.1, 9.0 Гц, 2H, Ph), 7.50 – 7.30 (m, 7H, Ph), 7.31 – 7.17 (m, 4H, Ph), 7.11 (m, 2H, Ph), 5.70 (d, J 27.2 Гц, 1H, NCHP), 5.38 (d, J 8.4 Гц, 1H, CH), 5.26 (d, J 8.4 Гц, 1H, CH), 2.53 (s, 3H, Me), 2.08 (s, 3H, Me). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 157.70 (d, J 3.9 Гц, C=O), 156.69 (C=O), 148.80 – 148.24 (m, Ph), 132.40 (d, J 7.0 Гц, Ph), 128.23 (Ph), 127.36 (d, J 6.6 Гц, Ph), 127.00 (Ph), 122.16 (d, J 7.9 Гц, Ph), 118.90 (d, J 4.2 Гц, Ph), 118.59 (d, J 4.1 Гц, Ph), 70.27 (CH), 64.64 (CH), 54.74 (d, J 157.0 Гц, NCHP), 28.63 (Me), 26.22 (Me). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 14.40. LC-MS **12a'**: Вычислено для C₂₅H₂₅N₄O₅P, [M + H]⁺ 493.2, найдено: *m/z* 493.7.



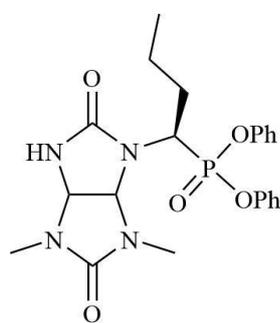
12a'' вязкое бесцветное масло. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.) 8.38 (s, 1H, NH), 7.67 (d, J 7.9 Гц, 2H, Ph), 7.50 – 7.33 (m, 8H, Ph), 7.31 – 7.04 (m, 6H, Ph), 5.86 (d, J 26.3 Гц, 1H, NCHP) 5.53 (d, J 8.2 Гц, 1H, CH), 5.12 (dd, J 1.5, 8.3 Гц, 1H, CH), 2.68 (s, 3H, Me), 2.19 (s, 3H, Me). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 157.42 (d, J 3.3 Гц, C=O), 156.62 (C=O), 147.93 (dd, J 6.0, 9.9 Гц, Ph), 128.42 (d, J 11.7 Гц, Ph), 127.12 (Ph), 126.83 (d, J 8.1 Гц, Ph), 118.73 (dd, J 4.0, 8.1 Гц, Ph), 70.05 (CH), 64.52 (CH), 51.17 (d, J 155.9 Гц, NCHP), 28.53 (Me), 26.41 (Me). ³¹P ЯМР (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.69. LC-MS **12a''** Вычислено для: C₂₅H₂₅N₄O₅P, [M + H]⁺ 493.2, найдено: *m/z* 493.6.

Дифенил(1-(4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1(2H)-ил)(бутил)фосфонат **12c**. Вязкое прозрачное масло. Выход 8 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **12c'**:**12c''** = 46:54.

12c' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 8.05 (s, 1H, NH), 7.53 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.07 (m, 6H), 5.20 (dd, J 1.8, 8.3 Гц, 2H, CH), 4.63 (s br., 1H, NCHP), 2.85 (s, 1H, Me), 2.82 (s, 1H, Me), 2.37 – 2.18 (m, 1H, CHCH \dot{H} CH $_2$), 2.03 – 1.88 (m, 1H, CHCH \dot{H} CH $_2$), 1.33 (m, 2H, CH $_2$), 0.94 (t, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.56 (d, J 2.4 Гц, C=O), 159.23 (C=O), 150.42 (dd, J 4.5, 9.9 Гц, Ph), 130.29 (Ph), 125.70 (Ph), 120.99 (Ph), 120.90 (Ph), 120.86 (Ph), 73.05 (CH), 66.82 (CH), 49.24 (d, J 148.5 Гц, CH), 30.38 (d, J 5.5 Гц, CH $_2$), 28.51 (Me), 28.35 (CH), 19.59 (d, J 14.3 Гц, CH $_2$), 13.62 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 18.37. LC-MS **12c'** Вычислено для: C $_{22}$ H $_{27}$ N $_4$ O $_5$ P, [M + H] $^+$ 459.2, найдено: *m/z* 459.1.

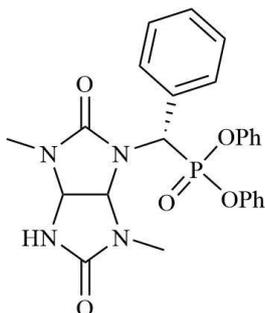


12c'' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 8.19 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.31 (m, 4H, Ph), 7.29 – 7.09 (m, 6H, Ph), 5.41 (d, J 8.3 Гц, 1H, CH), 5.13 (dd, J 1.5, 8.3 Гц, 1H, CH), 4.34 (s br, 1H, CH), 2.67 (s, 3H, Me), 2.66 (s, 3H, Me), 2.03 – 1.87 (m, 2H, CHCH $_2$ CH $_2$), 1.45 (m, J, 2H, CH $_2$ Me), 0.90 (t, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.65 (C=O), 159.49 (C=O), 150.07 (dd, J 5.4, 9.8 Гц, Ph), 130.51 (d, J 5.1 Гц, Ph), 126.04 (d, J 5.4 Гц, Ph), 121.11 (d, J 4.0 Гц, Ph), 120.95 (Ph), 120.93 (Ph), 72.29 (CH), 66.82 (CH), 51.83 (d, J 156.9 Гц, Ph), 31.48 (CH $_2$), 28.51 (Me), 28.35 (Me), 18.96 (d, J 14.1 Гц, Ph), 13.76 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 17.94. LC-MS **12c''** Вычислено для: C $_{22}$ H $_{27}$ N $_4$ O $_5$ P, [M + H] $^+$ 459.2, найдено: *m/z* 459.5.

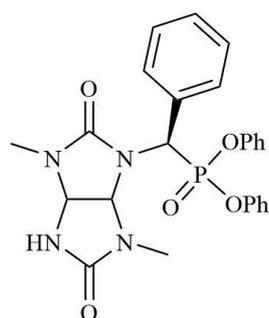


Дифенил((4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2H)-ил)(фенил)(метил)фосфонат **13a**. Вязкое прозрачное масло. Выход 11 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **13a'**:**13a''** = 30:70.

13a' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.77 (d, *J* 2.0 Гц, 1H, NH), 7.69 (d, *J* 7.0 Гц, 2H, Ph), 7.50 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.16 (m, 6H), 7.15 – 7.02 (m, 3H), 5.70 (d, *J* 27.7 Гц, 1H, NCHP), 5.28 (d, *J* 8.3 Гц, 1H, CH), 5.19 (dd, *J* 1.9, 8.2 Гц, 1H, CH), 2.72 (s, 1H, Me), 2.46 (s, 1H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.87 (C=O), 158.02 (d, *J* 4.0 Гц, C=O), 150.62 (dd, *J* 2.3, 10.1 Гц, Ph), 135.18 (d, *J* 2.8 Гц, Ph), 130.27 (Ph), 130.05 (Ph), 129.49 (d, *J* 6.2 Гц, Ph), 125.62 (Ph), 125.43 (Ph), 120.62 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 73.84 (d, *J* 5.1 Гц, CH), 66.38 (CH), 57.69 (d, *J* 155.1 Гц, NCHP), 29.18 (Me), 28.38 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 14.20. LC-MS **13a'**: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.2, найдено: *m/z* 493.6.

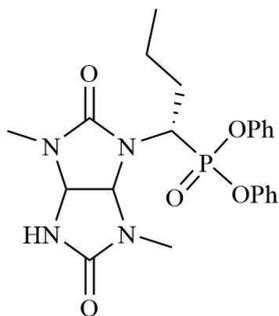


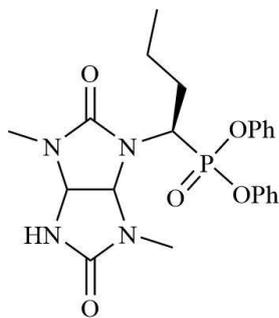
13a'' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.81 (d, *J* 2.0 Гц, 1H, NH), 7.68 (d, *J* 6.9 Гц, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 7.13 – 7.03 (m, 4H), 5.83 (d, *J* 25.5 Гц, 1H, NCHP) 5.54 (d, *J* 8.2 Гц, 1H, CH), 4.95 (dd, *J* 2.0, 8.2 Гц, 1H, CH), 2.70 (s, 3H, Me), 2.10 (s, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 160.09 (C=O), 157.73 (d, *J* 2.7 Гц, C=O), 150.10 (t, *J* 10.1 Гц, Ph), 134.65 (d, *J* 7.3 Гц, Ph), 130.53 (d, *J* 7.4 Гц, Ph), 129.29 (d, *J* 2.2 Гц, Ph), 129.06 (Ph), 126.09 (Ph), 120.90 (d, *J* 4.4 Гц, Ph), 72.11 (CH), 66.26 (CH), 53.98 (d, *J* 155.4 Гц, NCHP), 29.64 (Me), 28.32 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.52. LC-MS **13a''** Вычислено для: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.2, найдено: *m/z* 493.2.



Дифенил((4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2H)-ил)(фенил)пропил)фосфонат **13c**. Вязкое прозрачное масло. Выход 11 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **13c'**:**13c''** = 40:60.

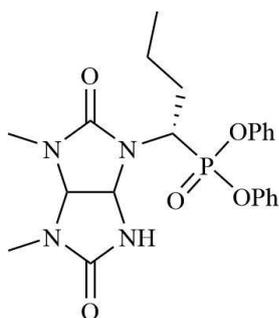
13c' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.77 (s, 1H, NH), 7.50 – 7.33 (m, 4H, Ph), 7.28 – 7.11 (m, 6H, Ph), 5.26 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, CH), 5.19 (d, 1H, *J* 10.1 Гц, Ph), 4.34 (s, 1H, NCHP), 2.80 (s, 3H, Me), 2.78 (s, 3H, Me), 2.26 – 2.11 (m, 1H CH₂), 1.85 – 1.74 (m, 1H, CH₂), 1.56 – 1.41 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 160.63 (C=O), 160.31 (C=O), 150.34 (dd, *J* 5.2, 8.0 Гц, Ph), 130.50 (d, *J* 3.2 Гц, Ph), 120.39 (d, *J* 4.8 Гц, Ph), 73.87 (CH), 63.92 (CH), 49.69 (d, *J* 149.6 Гц, NCHP), 29.96 (Me), 28.97 (Me), 28.32 (CH₂), 19.59 (d, *J* 14.2 Гц, CH₂), 13.40 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 18.42. LC-MS **13c'** Вычислено для: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$ 459.2, найдено: *m/z* 459.3.





13c'' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.83 (s, 1H, NH), 7.48 – 7.34 (m, 4H, Ph), 7.32 – 7.15 (m, 6H, Ph), 5.43 (d, 1H, J 8.4 Гц, CH), 5.02 (d, 1H J 9.0 Гц, CH), 4.66 – 4.51 (m, 1H, NCHP), 2.82 (s, 3H, Me), 2.68 (s, 3H, Me), 2.03 – 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.41 – 1.21 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, 3H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.59 (C=O), 157.99 (C=O), 150.06 (dd, J = 4.3, 9.8 Гц, Ph), 130.43 (Ph), 130.32 (Ph), 120.64 (d, J 4.1 Гц, Ph), 73.07 (Me), 66.55 (Me), 51.53 (d, J 153.2 Гц, NCHP), 30.25 (Me), 29.02 (Me), 28.39 (CH₂), 19.02 (d, J 15.0 Гц, CH₂), 13.64 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 17.83. LC-MS **13c''** Вычислено для: C₂₂H₂₇N₄O₅P, [M + H]⁺ 459.2, найдено: m/z 459.6.

*Дифенил((3,4-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1(2H)-ил)(фенил)пропил)фосфонат 14c.* Вязкое прозрачное масло. Выход 11 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа **14c'**:**14c''** = 40:60.



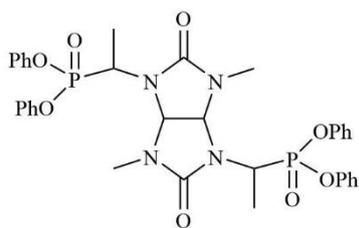
14c' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.89 (s, 1H, NH), 7.45 – 7.36 (m, 4H, Ph), 7.21 – 7.13 (m, 6H, Ph), 5.33 (dd, 1H, J 2.1, 8.3 Гц, CH), 5.22 (d, 1H, J 8.3 Гц, CH), 4.42 – 4.30 (m, 1H, NCHP), 2.87 (s, 3H, Me), 2.81 (s, 3H, Me), 2.35 – 2.21 (m, 1H CHCHNCH₂), 2.20 – 2.12 (m, 1H, CHCHNCH₂), 1.57 – 1.42 (m, 2H, CH₂Me), 0.88 (t, 3H, J 7.4 Гц). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 18.58. LC-MS **14c'** Вычислено для: C₂₂H₂₇N₄O₅P, [M + H]⁺ 459.2, найдено: m/z 459.6.

14c'' вязкое бесцветное масло. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.89 (s, 1H, NH), 7.43 – 7.38 (m, 4H, Ph), 7.20 – 7.14 (m, 6H, Ph), 5.56 (dt, 3H, J 2.4, 8.6 Гц), 5.02 (d, 3H, J 8.5 Гц), 4.42 – 4.30 (m, 1H, NCHP), 2.82 (s, 3H, Me), 2.80 (s, 3H, Me), 2.21 – 2.12 (m, 2H, CHCH₂CH₂), 1.41 – 1.22 (m, 2H, CH₂Me), 0.91 (t, 3H, J 3.7 Гц, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 160.31 (C=O), 157.96 (C=O), 150.13 (dd, J 9.6, 19.5 Гц, Ph), 130.47 (d, J 5.4 Гц, Ph), 125.93 (d, J 10.5 Гц, Ph), 120.93 (d, J 4.0 Гц, Ph), 73.87 (CH), 63.91 (CH), 49.68 (d, J 149.4 Гц, NCHP), 30.26 (Me), 29.96 (Me), 29.01 (CH₂), 19.02 (d, J 15.0 Гц, CH₂), 13.40 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 17.79. LC-MS **14c''** Вычислено для: C₂₂H₂₇N₄O₅P, [M + H]⁺ 459.2, найдено: m/z 459.3.

Общая методика синтеза соединений 15a-с, 16a-с, 17a-с. К суспензии соответствующего N,N'-диметилгликольурила (0.02 моль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли соответствующий альдегид (0.08 моль), трифенилфосфит (0.08 моль) и 0.0018 моль метансульфоновой кислоты.

Смесь перемешивают в течении 60 минут при температуре 40 °С, после чего концентрируют реакционную смесь при пониженном давлении. Маслообразный остаток растворяют в 10 мл толуола и промывают 5 % водным раствором Na₂CO₃ (3 × 10 мл), затем водой (3 × 10 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, после чего концентрируют досуха при пониженном давлении. Для разделения диастереомеров вязкий маслянистый осадок делят с помощью препаративной ВЭЖХ.

Тетрафенил ((3,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,4-диил)бис(этан-1,1-диил)бис(фосфонат) **15a**. Вязкое масло. Выход 78 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 25:25:50 (**15a'**:**15a''**:**15a'''**). ЯМР анализ для смеси диастереомеров **15a'**, **15a''** и **15a'''**.

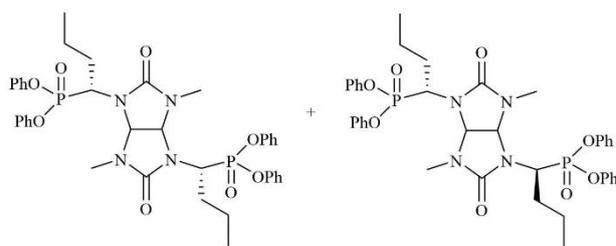


¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 7.40 – 7.52 (m, 12H, Ph), 7.14 – 7.31 (m, 18H, Ph), 5.49 (d, 1H, *J* 8.6 Гц, CH), 5.46 (s, 1H, CH), 5.39 (s, 1H, CH), 5.34 (d, 1H, *J* 8.6 Гц, CH), 4.54 – 4.77 (m, 6H, NCHP), 2.94 (s, 6H, Me) 2.88 (s, 3H, Me), 2.87 (s, 3H, Me), 1.61 – 1.80 (m, 9H, CHMe). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 158.98 (C=O), 158.90 (C=O), 158.37 (C=O), 158.25 (C=O), 150.60 (Ph), 150.49 (d, *J* 3.1 Гц, Ph), 150.39 (d, *J* 2.9 Гц), 150.29 (d, *J* 2.6 Гц, Ph), 150.18 (d, *J* 3.6 Гц, Ph), 150.07 (Ph), 130.49 (d, *J* 2.9 Гц, Ph), 130.39 (d, *J* 2.6 Гц, Ph), 130.34 (Ph), 130.29 (Ph), 126.00 (Ph), 125.88 (d, *J* 3.4 Гц, Ph), 125.73 (d, *J* 4.4 Гц), 125.65 (d, *J* 3.0 Гц, Ph), 121.11 (Ph), 121.07 (Ph), 121.03 (Ph), 120.98 (Ph), 120.90 (Ph), 120.86 (Ph), 120.76 (Ph), 120.72 (Ph), 71.58 (CH), 71.39 (CH), 71.03 (CH), 70.88 (CH), 48.07 (d, *J* 158.8 Гц, NCHP), 47.91 (d, *J* 160.7 Гц, NCHP), 47.34 (d, *J* 154.8 Гц, NCHP), 46.90 (d, *J* 153.3 Гц, NCHP), 30.99 (NMe), 30.62 (NMe), 30.51 (NMe), 30.35 (NMe), 15.31 (CHCH₃), 15.27 (CHCH₃), 13.09 (CHCH₃), 12.98 (CHCH₃). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 18.21, 18.33, 18.48, 18.63. LC-MS для **15a'**, **15a''** и **15a'''**. Вычислено для: C₃₄H₃₆N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 691.2, найдено для **15a'**: *m/z* 691.3, найдено для **15a''**: *m/z* 691.5, найдено для **15a'''**: *m/z* 691.5

Тетрафенил ((3,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,4-диил)бис(бутан-1,1-диил)бис(фосфонат) **15b**.

Вязкое масло, выход 46 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 10:44:46 (**15b'**:**15b''**:**15b'''**).

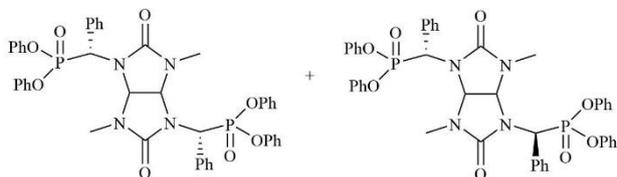
ЯМР анализ для выделенной смеси суммы диастереомеров **15b'** и **15b'''**.



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.34 – 7.60 (m, 18H, Ph **15b'** + **15b'''**), 7.10 – 7.32 (m, 22H, Ph, **15b'** + **15b'''**), 5.54 (s, 1H, **15b'''**), 5.40 (s, 2H, **15b'**), 5.30 (s, 1H, CH-CH, **15b'''**), 3.94 – 4.96 (s, 4H, NCHP, **15b'** + **15b'''**), 2.95 (s, 6H, NMe **15b'**), 2.92 (s, 3H, NMe, **15b'''**), 2.91 (s, 3H, NMe **15b'''**), 2.35 (s br., 2H, CHHCH₂, **15b'** + **15b'''**), 1.92 – 2.08 (s, 6H, CHHCH₂ **15b'** + **15b'''**), 1.31 – 1.60 (m, 8H, CH₂CH₃ **15b'** + **15b'''**), 0.80 – 1.08 (m, 12H, CH₂CH₃, **15b'** + **15b'''**). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 156.79 (C=O), 148.23 д (*J* 9.9 Гц, Ph), 147.93 (Ph), 128.38 (Ph), 128.19 (Ph), 123.91 (Ph), 123.61 (Ph), 70.12 (CH), 68.76 (CH), 51.64 д (*J* 149.7 Гц, NCHP), 48.69 д (*J* 155.3 Гц, NCHP), 29.22 (NCH₃), 28.14 (NCH₃), 27.36 (CHCH₂), 17.37 (CHCH₂), 16.81 (CH₂CH₃), 16.71 (CH₂CH₃), 11.67 (CH₂CH₃), 11.49 (CH₂CH₃). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 17.38, 18.14. Вычислено для: C₃₈H₄₄N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 747.3, найдено для **15b'**: *m/z* 747.6, найдено для **15b'''**: *m/z* 747.4.

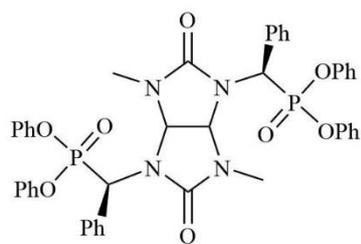
*Тетрафенил ((3,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,4-диил)бис(фенилметилеи))бис(фосфонат) 15c*. Вязкое желтое масло, выход 43 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 10:34:56 (**15c'**:**15c''**:**15c'''**).

ЯМР анализ для выделенной смеси суммы диастереомеров **15c'** и **15c'''**



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.67 (t, 8H, *J* 6.4 Гц, Ph **15c'** + **15c'''**), 7.34 – 7.49 (m, 20H, Ph, **15c'** + **15c'''**), 7.02 – 7.33 (m, 28H, Ph, **15c'** + **15c'''**), 6.93 (d, 4H, *J* 9.0 Гц, Ph **15c'** + **15c'''**), 5.75 – 5.88 (m, 4H, **15c'** + **15c'''**, NCHP), 5.54 (d, 1H, *J* 8.1 Гц, CH, **15c'''**), 5.42 (s, 1H, CH, **15c'**), 5.17 (d, 1H *J* 8.5 Гц, CH, **15c'''**), 2.57 (s, 9H, NMe, **15c'** + **15c'''**), 2.25 (s, 3H, NMe **15c'''**). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.51 (d, *J* 3.4 Гц, C=O), 158.05 (d, *J* 3.7 Гц, C=O), 150.55 (t, *J* 10.8 Гц, Ph), 150.09 (t, *J* 10.5 Гц, Ph), 134.06 – 134.38 (m, Ph), 130.56 (Ph), 130.48 (Ph), 130.27 (Ph), 130.13 (Ph), 130.06 (Ph), 128.93 – 129.48 (m, Ph), 126.11 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 125.64 (Ph), 125.54 (Ph), 120.83 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 120.70 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 120.60 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 120.38 (d, *J* 4.1 Гц, Ph), 72.73 (d, *J* 4.3 Гц, CH), 72.27 (d, *J* 2.8 Гц, CH), 71.02 (CH), 70.62 (CH), 57.44 (d, *J* 156.3 Гц, NCHP), 54.30 (d, *J* 155.9 Гц, NCHP), 30.33 (NMe), 30.13 (NMe), 30.04 (NMe), 29.85 (NMe). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.21 (d, *J* 25.5 Гц), 13.75 (d, *J* 28.7 Гц).

ЯМР анализ для диастереомера **15c''**.

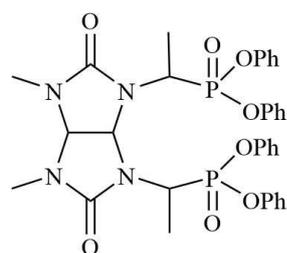


^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.67 (d, 4H, J 6.8 Гц, Ph), 7.36 – 7.50 (m, 14H, Ph), 7.22 – 7.29 (m, 4H, Ph), 7.06 – 7.18 (m, 8H, Ph), 5.80 (d, 2H, J 25.6 Гц, NCHP), 5.30 (s, 2H, CH-CH), 2.16 (s, 6H, NMe). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.03 д (J 2.7 Гц, C=O), 150.07 (dd, J 9.8, 16.5 Гц, Ph), 134.17 (d, J 6.5 Гц, Ph), 130.53 (d, J 6.9 Гц, Ph), 129.43 (Ph), 129.39 (Ph), 129.34 (Ph), 129.24 (Ph), 126.11 (Ph), 120.81 (d, J 4.2 Гц, Ph), 120.38 (d, J 4.2 Гц, Ph), 70.61 (CH-CH), 54.21 (d, J 155.7 Гц, NCHP), 30.13 (NMe). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.91 д (J 25.4 Гц). Вычислено для: $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ 832.3, найдено для **15c'**: m/z 832.7, найдено для **15c''**: m/z 832.5 найдено для **15c'''**: m/z 832.7.

Тетрафенил ((3,4-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,6-диил)бис(этан-1,1-диил)бис(фосфонат) **16a**.

Вязкое масло, выход 66 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 25:25:50 (**16a'**:**16a''**:**16a'''**).

ЯМР анализ для смеси диастереомеров **16a'**, **16a''** и **16a'''**

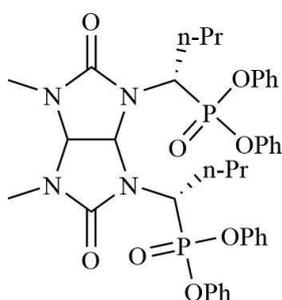


^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.32 – 7.44 (m, 24H, Ph), 7.11 – 7.26 (m, 36H, Ph), 5.68 (d, 1H, J 8.5 Гц, CH-CH), 5.59 (dd, 1H, J 1.9, 8.3 Гц, CH-CH), 5.44 (dd, 1H, J 8.8 Гц, CH-CH), 5.21 (d, 1H, J 8.7 Гц, CH-CH), 5.15 (d, 1H, J 8.5 Гц, CH-CH), 5.10 (d, 1H, J 8.3 Гц, CH-CH), 4.67 – 4.79 (m, 2H, NCHP), 4.55 – 4.66 (m, 2H, NCHP), 4.44 (m, 2H, NCHP), 2.87 (s, 6H, NMe), 2.87 (s, 3H, NMe), 2.86 (s, 3H, NMe), 2.81 (s, 6H, NMe), 1.71 – 1.82 (m, 6H, CHCH₃), 1.53 – 1.64 (m, 6H, CHCH₃), 1.42 – 1.51 (m, 6H, CHCH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 159.07 д (J 2.2 Гц, C=O), 158.90 (C=O), 158.04 д (J 2.2 Гц, C=O), 157.65 (C=O), 150.47 д (J 3.3 Гц, Ph), 150.31 д (J 10.0 Гц, Ph), 150.03 д (J 4.8 Гц, Ph), 149.94 д (J 4.9 Гц, Ph), 130.44 (Ph), 130.38 (Ph), 130.34 (Ph), 130.29 (Ph), 130.15 (Ph), 126.06 д (J 5.0 Гц, Ph), 125.91 д (J 5.1 Гц, Ph), 125.82 (Ph), 125.73 (Ph), 125.59 (Ph), 121.13 (Ph), 121.07 (Ph), 121.03 (Ph), 120.98 (Ph), 120.91 (Ph), 120.87 (Ph), 73.08 (CH-CH), 72.85 (CH-CH), 72.34 (CH-CH), 70.93 (CH-CH), 69.01 (CH-CH), 50.38 д (J 147.1 Гц, NCHP), 46.58 д (J 156.6, NCHP), 30.41 (NMe), 29.99 (NMe), 15.28(CHCH₃), 15.25 (CHCH₃), 14.76 (CHCH₃), 14.73 (CHCH₃). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): δ 18.00, 18.23, 19.24, 19.59. LC-MS для **16a'**, **16a''** и **16a'''**. Вычислено для: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$, [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 691.2, найдено для **16a'**: m/z 691.4, найдено для **16a''**: m/z 691.4, найдено для **16a'''**: m/z 691.5.

Тетрафенил ((3,4-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,6-диил)бис(бутан-1,1-диил)бис(фосфонат) **16b**.

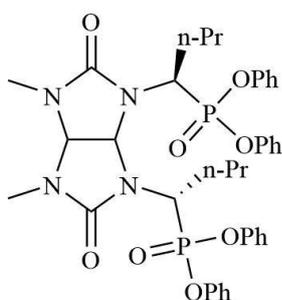
Вязкое масло, выход 34 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 10:44:46 (**16b'**:**16b''**:**16b'''**).

Диастереомер **16b'**



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 7.36 (m, 8H, Ph), 7.11 – 7.24 (m, 12H, Ph), 5.37 (s, 2H, CH-CH), 3.82 – 4.93 (m, 2H, NCHP), 2.90 (s, 6H, NCH₃), 2.16 – 2.46 (m, 2H, CHCHH), 1.97 (m, 2H, CHCHH), 1.41 – 1.50 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.30 – 1.39 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.89 (t, 6H, *J* 7.2 Гц, CH₂CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 156.83 (C=O), 148.31 (d, *J* 4.3 Гц), 148.21 (d, *J* 3.8 Гц, Ph), 128.19 (Ph), 123.61 (Ph), 118.96 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 118.83 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 69.34 (CH-CH), 50.30 (d, *J* 149.2 Гц, NCHP), 29.18 (NCH₃), 28.14 (CHCH₂), 17.54 (CH₂CH₃), 17.40 (CH₂CH₃), 11.68 (CH₂CH₃). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 18.17. LC-MS для **16b'**. Вычислено для: C₃₈H₄₄N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 747.3, найдено для **16b''**: *m/z* 747.4.

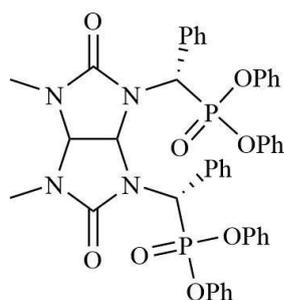
Диастереомер **16b'''**



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 7.29 – 7.49 (m, 8H, Ph), 7.20 м (12H, Ph), 5.51 с (1H, CH), 5.25 д (1H, *J* 8.0 Гц, CH), 3.97 – 4.91 м (2H, NCHP), 2.91 с (3H, NCH₃), 2.88 с (3H, NCH₃), 1.30 – 1.44 м (2H, CH₂CH₃), 1.42 – 1.55 м (2H, CH₂CH₃), 1.86 – 2.06 м (3H, CHCHH), 2.26 с (1H, CHCHH), 0.93 т (4H, *J* 7.3 Гц, CH₂CH₃), 0.76 – 0.88 м (3H, CH₂CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 156.98 (C=O) 148.30 (d, *J* 3.4 Гц, Ph), 148.20 (d, *J* 3.8 Гц, Ph), 148.00 (d, *J* 5.4 Гц, Ph), 147.91 (d, *J* 5.9 Гц, Ph), 128.39 (d, *J* 5.2 Гц, Ph), 128.19 (d, *J* 5.3 Гц, Ph), 123.91 (d, *J* 5.1 Гц, Ph), 123.62 (d, *J* 5.8, Ph), 118.93 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 118.82 (Ph), 118.78 (Ph), 118.76 (Ph), 118.72 (Ph), 70.18 (CH-CH), 47.75 (d, *J* 151.6 Гц, NCHP), 31.15 (NCH₃), 29.37 (NCH₃), 28.18 (CHCH₂), 28.13 (CHCH₂), 17.53 (CH₂CH₃), 17.40 (CH₂CH₃), 16.85 (CH₂CH₃), 16.71 (CH₂CH₃), 11.68 (CH₂CH₃), 11.50 (CH₂CH₃). 17.38, 18.02. LC-MS для **16b'''**. Вычислено для: C₃₈H₄₄N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 747.3, найдено для **16b'''**: *m/z* 747.5.

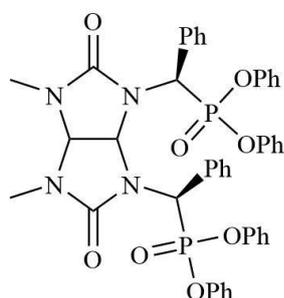
Тетрафенил ((3,4-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,6-диил)бис(фенилметиле))бис(фосфонат) **16c**. Вязкое масло, выход 27 %, соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 20:42:38 (**16c'**:**16c''**:**16c'''**).

Диастереомер **16c'**



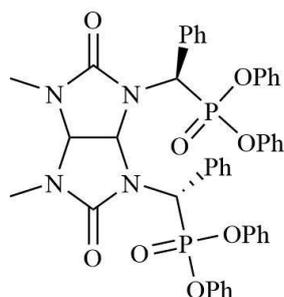
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.66 (d, 4H, J 7.5 Гц, Ph), 7.47 – 7.23 (m, 10H, Ph), 7.23 – 7.10 (m, 8H, Ph), 7.10 – 6.92 (m, 8H, Ph), 5.74 (d, 2H, J 27.5 Гц, NCHP), 5.40 (s, 2H, CH-CH), 2.53 (s, 6H, Me). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.65 (C=O), 158.32 (d, J 3.5 Гц, C=O), 150.53 (dd, J 3.7, 12.6 Гц, Ph), 133.68 (Ph), 130.35 (d, J 13.1 Гц, Ph), 130.07 (Ph), 129.37 (d, J 6.7 Гц, Ph), 129.08 (d, J 10.9 Гц, Ph), 128.63 (d, J 5.7 Гц, Ph), 125.91 (Ph), 125.66 (Ph), 125.46 (Ph), 120.86 (Ph), 74.12 (CH), 72.73 (d, J 5.5 Гц, CH), 57.03 (d, J 154.0 Гц, NCHP), 30.54 (NMe), 29.85 (NMe). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.95 (d, J 27.4 Гц). LC-MS для **16c'**. Вычислено для: $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 815.2, найдено для **16c'**: m/z 815.7.

Диастереомер **16c''**



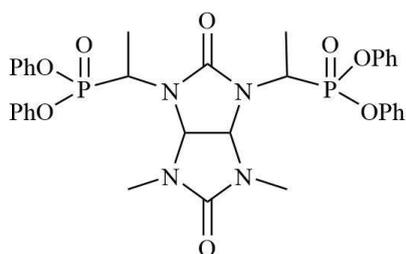
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.64 (d, 4H, J 7.4 Гц, Ph), 7.42 – 7.50 (m, 6H, Ph), 7.38 (m, 8H, Ph), 7.19 – 7.28 (m, 4H, Ph), 7.12 (d, 4H, J 8.1 Гц, Ph), 7.06 (d, 4H, J 8.1 Гц, Ph), 5.78 (d, 2H, J 25.3 Гц, NCHP), 5.27 (s, 2H, CH-CH), 2.13 (s, 6H, NMe). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.04 (C=O), 150.06 (dd, J 9.7, 15.9 Ph), 134.16 (d, J 6.9 Гц, Ph), 130.53 (d, J 6.6 Гц, Ph), 129.40 (d, J 3.2 Гц, Ph), 120.80 (d, J 4.2 Гц, Ph), 120.38 (d, J 4.1 Гц, Ph), 70.60 (CH-CH), 54.20 (d, J 155.8 Гц, NCHP), 30.12 (NMe). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 12.91 (d, J 25.4 Гц). LC-MS для **16c''**. Вычислено для: $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 815.2, найдено для **16c''**: m/z 815.6.

Диастереомер **16c'''**



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 7.64 (dd, 6H, J 3.7, 7.4 Гц), 7.50 – 6.97 (m, 22H), 6.90 (d, 2H, J 8.2 Гц), 5.79 (d, 1H, J 25.8 Гц), 5.77 (d, 1H, J 27.2 Гц), 5.52 (d, 1H, J 8.2 Гц), 5.15 (d, 1H, J 8.4 Гц), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 158.52 (C=O), 158.08 (C=O), 151.02 – 149.87 (m, Ph), 130.52 (d, J 8.4 Гц, Ph), 130.20 (d, J 14.9 Гц, Ph), 129.26 (d, J 10.3 Гц, Ph), 126.13 (Ph), 125.59 (d, J 10.8 Гц, Ph), 121.30 – 120.35 (m, Ph), 57.44 (d, J 156.6 Гц, NCHP), 54.31 (d, J 155.5 Гц, NCHP), 30.32 (Me), 30.03 (Me). ^{31}P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ , м.д.): 13.75 (d, J 27.3 Гц), 13.22 (d, J 25.7 Гц). LC-MS для **16c'''**. Вычислено для: $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 815.2, найдено для **16c'''**: m/z 815.7.

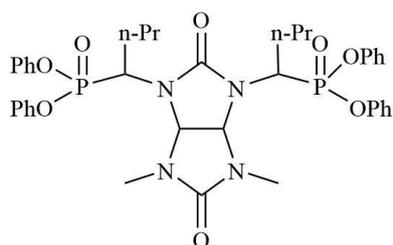
Тетрафенил ((4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,3(2H,3aH)-диил)бис(этан-1,1-диил)бис(фосфонат) **17a**. Вязкое масло, выход 51 %. Соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 27:10:63 (**17a'**:**17a''**:**17a'''**). ЯМР анализ для смеси диастереомеров **17a'**:**17a''**:**17a'''**:



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 7.29 – 7.39 (m, 16H, Ph), 7.09 – 7.24 (m, 24H, Ph), 5.59 (d, 1H, *J* 2.3 Гц, CH-CH), 5.52 (dd, 1H *J* 2.2, 8.5 Гц, CH-CH), 5.37 (dd, 1H, *J* 1.9, 8.5 Гц, CH-CH), 5.34 (s, 1H, CH-CH), 4.51 – 4.72 (m, 4H, NCHP), 2.89 (d, 3H, *J* 2.2 Гц, NMe), 2.87 (d, 3H, *J* 2.1 Гц, NMe **2**), 2.85 (d, 3H, *J* 2.2 Гц, NMe), 2.83 (d, 3H *J* 2.1 Гц, NMe), 1.55 – 1.72 (m, 12H, CHCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 159.60 (C=O), 157.39 (C=O), 157.39 (C=O), 157.15 (C=O), 149.88 (dd, *J* 10.4, 24.8 Гц, Ph), 129.98 (Ph), 129.87 (d, *J* 2.7 Гц, Ph), 129.78 (Ph), 125.53 (d, *J* 3.6 Гц), 125.41 (Ph), 125.30 (Ph), 125.21 (Ph), 125.15 (Ph), 120.59 (Гц, Ph), 120.50 (Ph), 120.43 (Ph), 120.34 (Ph), 71.62 (CH), 71.37 (CH), 71.04 (CH), 70.63 (CH), 47.41 (d, *J* = 158.1 Гц, NCHP), 46.52 (d, *J* = 154.4 Гц, NCHP), 30.98 (NMe), 30.67 (NMe), 30.62 (NMe), 30.46 (NMe), 14.70 (CHCH₃), 12.61 (CHCH₃), 12.34 (CHCH₃). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 18.00, 18.02. LC-MS для **17a'**, **17a''** и **17a'''**. Вычислено для: C₃₄H₃₆N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 691.2, найдено для **15a'**: *m/z* 691.4, найдено для **15a''**: *m/z* 691.4, найдено для **15a'''**: *m/z* 691.3.

Тетрафенил ((4,6-диметил-2,5-диоксогексагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-1,3(2H,3aH)-диил)бис(бутан-1,1-диил)бис(фосфонат) **17b**.

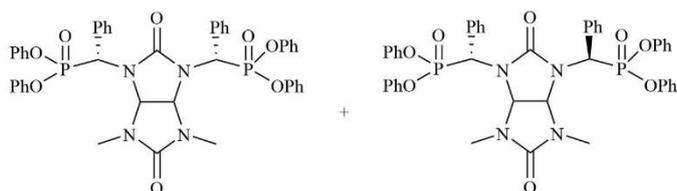
Вязкое масло, выход 55 %. ЯМР анализ для смеси диастереомеров.



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 7.26 – 7.48 (m, 9H, Ph), 7.02 – 7.24 (m, 11H, Ph), 5.63 (s, 1H, CH-CH), 5.33 (s, 1H, CH-CH), 3.98 – 4.98 (m, 2H), 2.91 c (3H, NCH₃), 2.88 (s br, 3H, NCH₃), 2.31 (s br, 1H, CHCHH), 1.73 – 2.03 (m, 3H CHCH₂ + CHCHH), 1.15 – 1.54 (m, 5H, CH₂CH₃), 0.69 – 0.97 (m, 6H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 159.97 (C=O), 157.74 (C=O), 150.05 (dd, *J* 2.7, 9.6 Гц, Ph), 149.85 д (*J* 10.1 Гц, Ph), 129.90 (Ph), 129.84 (Ph), 129.78 (Ph), 129.71 д (*J* 2.9, Ph), 125.45 д (*J* 7.8 Гц), 125.21 д (*J* 9.7 Гц, Ph), 120.64 (Ph), 120.59 (Ph), 120.55 (Ph), 120.50 (Ph), 120.33 (Ph), 72.40 (CH-CH), 71.35 (CH-CH), 51.17 (d, *J* 136.6 Гц, NCHP), 31.61 (NMe), 30.99 (NMe), 29.82 (CHCH₂), 19.00 д (*J* 14.0 Гц, CH₂CH₃), 18.53 (d, *J* 13.5 Гц, CH₂CH₃), 13.18 (CH₂CH₃). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*6, δ, м.д.): 17.42, 17.56. LC-MS для **17b**. Вычислено для: C₃₈H₄₄N₄O₈P₂, [M + H]⁺ 747.3, найдено для **17b**: *m/z* 747.5.

1,3-бис[(1-фенил-1-дифенилфосфо)метил]-4,6-диметилгликольбурил **17c**. Вязкое масло, выход 61 Соотношение диастереомеров по данным ВЭЖХ анализа 27:36:37 (**17c'**:**17c''**:**17c'''**).

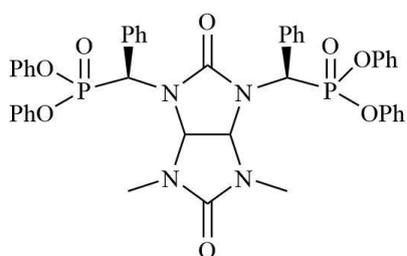
Диастереомер **17c'** и **17c'''**:



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.69 (dd, 6H, *J* 5.2, 11.1 Гц, Ph), 7.56 – 7.64 (m, 2H, Ph), 7.56 – 7.64 (m, 2H, Ph), 7.29 – 7.42 (m, 26H, Ph), 6.98 – 7.28 (m, 26H, Ph), 5.77 – 6.04 (m, 4H, NCHP, **17c'** + **17c'''**), 5.60 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, **17c'''**), 5.33 (d, 1H, *J* 8.5 Гц, **17c'''**), 5.13 (s, 2H, CH-CH, **17c'**), 2.58 (s, 3H, NMe, **17c'''**), 2.56 (s, 3H, NMe, **17c'**), 2.43 (s, 3H, NMe **17c'**), 2.39 (s, 3H, NMe, **17c'''**). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 159.67 (C=O), 159.55 (C=O), 158.70 (C=O), 158.29 (C=O), 150.75 (Ph), 150.64 (Ph), 150.55 (Ph), 150.43 (d, *J* 5.5 Гц, Ph), 150.30 (Ph), 150.18 (d, *J* 2.4 Гц, Ph), 150.08 (Ph), 149.96 (d, *J* 2.6 Гц, Ph), 149.85 (Ph), 133.83 (dd, *J* 5.2, 9.6 Гц, Ph), 130.47 (Ph), 130.34 (Ph), 130.22 (d, *J* 2.7 Гц, Ph), 130.04 (Ph), 129.46 (Ph), 129.38 (Ph), 129.32 (Ph), 129.24 (Ph), 129.16 (Ph), 129.06 (Ph), 129.02 (Ph), 128.99 (Ph), 128.95 (Ph), 128.91 (Ph), 126.12 (d, *J* 4.8 Гц, Ph), 125.98 (Ph), 125.75 (Ph), 125.63 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 125.55 (Ph), 121.08 (Ph), 121.05 (Ph), 121.02 (Ph), 121.00 (Ph), 120.89 (d, *J* 4.0 Гц, Ph), 120.67 (d, *J* 3.9 Гц, Ph), 72.74 (CH), 72.49 (CH), 71.82 (CH), 71.70 (CH), 56.98 (d, *J* 158.9 Гц, NCHP), 54.95 (d, *J* 157.3 Гц, NCHP), 31.12 (NCH₃), 31.04 (NCH₃), 30.80 (NCH₃), 30.60 (NCH₃). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.20 (t, *J* 27.1 Гц).

Вычислено для: C₄₄H₄₀N₄O₈P₂ [M + H]⁺815.2, найдено для **17c'**: *m/z* 815.0, найдено для **17c'''**: *m/z* 816.1.

Диастереомер **17c''**:



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.68 (d, 2H, *J* 7.3 Гц, Ph), 7.57 – 7.64 (m, 14H, Ph), 7.30 – 7.44 (m, 14H, Ph), 5.84 – 5.94 (d, 2H, NCHP, *J* 27 Гц), 5.67 (s, 2H, CH-CH), 2.42 (s, 6H, NMe). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 159.79 (C=O), 158.16 (C=O), 150.00 (dd, *J* 10.2, 22.3 Гц, Ph), 133.77 (Ph), 130.47 (Ph), 130.35 (Ph), 130.22 (d, *J* 2.6 Гц, Ph), 130.05 (d, *J* 2.5 Гц, Ph), 129.16 (Ph), 128.96 (dd, *J* 3.7, 7.6, Ph), 126.14 (Ph), 125.98 (Ph), 121.00 (dd, *J* 3.9, 7.4 Гц, Ph), 71.81 (CH-CH), 54.94 (d, *J* 157 Гц, PCHN), 31.17 (NMe), 31.11 (NMe). ³¹P (162 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.11 (d, *J* 27 Гц). Вычислено для: C₄₄H₄₀N₄O₈P₂ [M + H]⁺815.2, найдено для **17c''**: *m/z* 815.3.

Выводы

1. Разработан метод получения N-фосфонатзамещенных производных 1,3,4-триметилгликольурилы (с выходами 33 – 82 %) трёхкомпонентной реакцией 1,3,4-триметилгликольурилы с альдегидами и трифенилфосфитом в ацетонитриле с применением различных катализаторов.

2. Разработана ОФ-ВЭЖХ-методика контроля хода реакции N-метилгликольурилов и гликольурилы с альдегидами и трифенилфосфитом, позволяющая определять соотношение диастереомеров целевых продуктов реакции.

3. Установлены стереохимические особенности протекания реакции 1,3,4-триметилгликольурилы с альдегидами и трифенилфосфитом, которые состоят в том, что в случае использования ароматических альдегидов в ходе реакции преимущественно образуются диастереомеры с конфигурацией *R,S,R* и *S,R,S*, тогда как при использовании алифатических альдегидов диастереомерный состав целевых продуктов реакции близок к 50:50.

4. Разработана методика препаративного ОФ-ВЭЖХ разделения полученных диастереомеров фосфонатпроизводных 1,3,4-триметилгликольурилы и некоторых фосфонатпроизводных N, N'-диметилгликольурилов.

5. Индивидуальные диастереомеры фосфонаттриметилгликольурилов выделены препаративно с помощью ОФ-ВЭЖХ в виде рацематов и охарактеризованы с использованием РСА и ЯМР. Интерпретация ХС в ЯМР-спектрах (^1H и ^{31}P) выделенных фосфонаттриметилгликольурилов позволяет установить конфигурацию фосфонатного заместителя.

6. Показано, что при синтезе моно- и дифосфонатпроизводных N, N'-диметилгликольурилов преимущественно образуются дифосфонатпроизводные N, N'-диметилгликольурилов в виде смеси диастереомеров.

7. Изучены препаративные возможности трёхкомпонентной реакции гликольурилы альдегидов и трифенилфосфита, приводящие к преимущественному образованию ди- и тризамещенных производных фосфонатгликольурилы.

8. Показано, что использование фосфонатпроизводных гликольурилов в виде смеси в качестве экстрагентов РЗЭ позволяет экстрагировать из сернокислых растворов преимущественно Dy, Eu, Gd, Nd, Pr. Кроме того, фосфонатпроизводные гликольурилов эффективно экстрагируют из сернокислых растворов Fe, и особенно – Th.

Список обозначений и сокращений

ББМ	Бициклические бисмочевины
ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
РСА	Рентгено-структурный анализ
ИК	Инфракрасный
ВТЕАС	Бензилтриэтиламмония хлорида
ДГИ	4,5-дигидроксиимидазолидин-2-он
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ОФ-ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография на обращенной стационарной фазе
ВЭЖХ-МС	Высокоэффективная жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия
УФ	Ультрафиолетовый
ЯЭО	Ядерный эффект Оверхаузера
ХС	Химический сдвиг
РЗЭ	Редкоземельные элементы
Гц	Герц
м.д.	Миллионные доли
s	Синглет
d	Дублет
dd	Дублет дублетов
t	Триплет
m	Мультиплет
J	Константа спин-спинового взаимодействия

Список использованной литературы

1. Val'dman, A.V. A study of the spectrum of psychotropic action of mebicar / Val'dman, A.V., Zaikonnikova, I.V., Kozlovskay, M.M., Zimakova, I.E. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1980. – V. 89, № 5. – P. 621-624. DOI: 10.1007/BF00835799.
2. Anikina, L.V. Nootropic activity of N-(2-acetylaminoethyl)glycolurils / Gazieva G.A., Kravchenko A.N. // Russ. Chem. Bull. – 2020. – V. 69, – P. 563-566. DOI: 10.1007/s11172-020-2799-2.
3. Пат. DE102004059041, МПК A01N31/02. Verwendung von Formaldehyd und Formaldehyd freisetzenden Verbindungen in einer Zusammensetzung zur Bekämpfung von Mykobakterien, заявитель: Schuelke & Mayr GmbH, патентообладатель: Steinhauer K., Beilfuss W., Krull I., Gradtke R. – N 102004059041A1; заявл. 07.12.2004; опубл. 08.06.20006. – 7с.
4. Пат. GB2354771A, Великобритания, МПК C11D3/386. Bactericide combinations in detergents/ Elsmore R., Houghton M.P. заявитель и патентообладатель: McBride Robert LTD, 04.04.2001. № GB9923253A – 53 с.
5. Boileau, J. Methodes de Preparation de Derives Nitres et Nitroacetyles du glycolurile (I) / Boileau, J., Wimmer, E., Carail, M., Gallo, R. // Bull. Soc. Chim. France. – 1986. – P. 465-469.
6. Пат. CN103387590A Китай, МПК C07F 9/6561. Fire retardant 4-(0,0-dimethyl phosphoryl) glycoluril compound and preparation method thereof. W. Wanlin, Y. Sheng, заявитель и патентообладатель Xiangcheng Research Institute, Suzhou Institute of Science and technology, Suzhou; 13.11.2013. Appl. №.: CN201310330560.9A - 8 с.
7. Пат. CN103396450A Китай, МПК C07F 9/6561. Fire retardant tetra(O,O-dibutylphosphoryl)glycoluril compound and preparation method thereof. Y. Wang, Y. Sheng, заявитель и патентообладатель Xiangcheng Research Institute, Suzhou Institute of Science and technology, Suzhou; 20.11.2013. Appl. №.: CN201310330596.7A – 7с.
8. Пат. CN103396444A Китай, МПК C07F 9/6561. Flame retardant tetra(O,O-diisopropylphosphoryl)glycoluril compound and preparation method thereof, Y. Wang, Y. Sheng, CN103387590A, заявитель и патентообладатель Xiangcheng Research Institute, Suzhou Institute of Science and technology, Suzhou; 13.11.2013. Appl. №.: CN201310330556.2A - 7 с.
9. Kravchenko, A.N. Synthesis of glycolurils and their analogues / Kravchenko, A.N. Baranov, V.V., Gazieva, G.A. // Russian Chem. Reviews. – 2018. – V. 87, № 1. P. 89-108. DOI: 10.1070/RCR4763.

10. Бакибаев, А.А. Тетраацетилгликольурил и некоторые его производные: синтез, свойства и применение / Бакибаев, А.А., Фьюк, Н.Ф., Мальков, В.С., Горбин, С.И., Паньшина, С.Ю. // Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология. –2019. – № 9. – P. 4-19. DOI: 10.6060/ivkkt.20196209.5924.
11. Rui, W. Progress in Synthesis and Performance of Nitrourea Energetic Materials / Rui, W., Xu, Z.B., Meng, X.H., Cui, K.J., Liu, W.J. // Chinese journal of energetic materials. – 2015. – V. 23, – № 4. – P. 386-400. DOI: 10.11943/j.issn.1006-9941.2015.04.014.
12. Petersen H. Syntheses of Cyclic Ureas by α -Ureidoalkylation // Synthesis. – 1973. – V. 5, –P. 243-292. DOI: 10.1055/s-1973-22190.
13. Lagona, J. The Cucurbit[n]uril Family / Lagona, J. Mukhopadkhyay, P., Chakrabarti, S., Isaacs, L. // Angew. Chem. Int. Edit. – 2005. – V. 44, – P. 4844-4870. DOI: 10.1002/anie.200460675
14. Cong H. Synthesis and separation of cucurbit[n]urils and their derivatives / Cong, H., Ni, X.L., Xiao, X., Hyang, Y., Zhu, Q.J., Xue, S.F., Tao, S., Lindoy, L.F. // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14, – P. 4335-4364. DOI: 10.1039/C6OB00268D.
15. Assaf, K.I. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis / Assaf, K.I., Nau, W.M. // Chem. Soc. Rev. – 2015. – V. 44, – P. 394-418. DOI: 10.1039/C4CS00273C.
16. Bardelang, D. Cucurbit[n]urils (n= 5–8): A Comprehensive Solid State Study / Bardelang, D., Udachin, K.A., Leek, D.M., Margeson, J.C., Chan, G., Ratcliffe, C.I., Ripmeester, J.A. // Cryst. Growth Des. – 2011. – V. 11, – P. 5598-5614. DOI: 10.1021/cg201173j.
17. Day, A. Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues / Day, A., Arnold, A.P., Blanch, R.J., Snushall, B. // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66, – P. 8094-8100. DOI: 10.1021/jo015897c.
18. Khan R. Cucurbituril Containing Supramolecular Nanomaterials. 1st ed. / Khan, R., Tuncel, D. // In: Cucurbituril-based Functional Materials / Ed. by Tuncel D. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2019. P. 149-174.
19. Barrow, S.J. Cucurbituril-Based Molecular Recognition / Barrow, S.J. Kasera, S., Rowland, M.J., del Barrio, J., Scherman, O.A. // Chem. Rev. – 2015. – V 115, – P. 12320-12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341
20. Svec, J. Bambus[6]uril / Svec, J., Necas, M., Sindelar, V. // Angew. Chem. Int. Edit. – 2010. – V 49, – P. 2378-2381. DOI: 10.1002/anie.201000420
21. Glass, M. A Multi-Component Sensor System for Detection of Amphiphilic Compounds / Glass, M. Xu, S., Kelly, T.E. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2018. – V. 57, –P. 12741-12744. DOI: 10.1002/anie.201807221.

22. Park, K.M. Dye-Cucurbit[n]uril Complexes as Sensor Elements for Reliable Pattern Recognition of Biogenic Polyamines / Park, K.M., Kim, J., Ko, Y.H., Ahn, Y., Murray, J., Li, M., Shrinidhi, A., Kim, K. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2018. – V. 91, – P. 95-99. DOI: 10.1246/bcsj.20170302
23. Пат. US6376157B1, МПК G03F7/40. Method of manufacturing a semiconductor device, chemical solution to form fine pattern, and semiconductor device, заявитель: Mikihiro T., Ishibashi T., патентообладатель: MITSUBISHI ELECTRIC CORP. – N US53986200A; заявл. 31.03.2000; опубли. 23.04.2002. – 9 с.
24. Ma, D. Acyclic cucurbit[n]uril molecular containers enhance the solubility and bioactivity of poorly soluble pharmaceuticals / Ma, D., Hettiarachchi, G., Nguyen, D., Zhang, B., Wittenberg, J.B., Zavalij, P.Y., Briken, V., Isaacs, L. // *Nature Chemistry*. – 2012. – V. 4, –P. 503-510. DOI: 10.1038/nchem.1326.
25. Liu, W. Hybrid Molecular Container Based on Glycoluril and Triptycene: Synthesis, Binding Properties, and Triggered Release / Liu, W., Lu, X., Xue, W., Samanta, S.K., Zavalij, P.Y., Meng, Z., Isaacs, L. // *Chemistry – A European Journal*. – 2018. – V. 24, – № 53, –P. 14101-14110. DOI: 10.1002/chem.201802981.
26. Bakibaev, A.A. Synthesis methods of phosphorylated carbamide containing acyclic and heterocyclic compounds / Bakibaev, A.A., Zhumanov, K.B., Panshina, S.Y., Gorbin, S.I., Malkov, V.S., Tsoy, I.G., Massalimova, B.K., Matniyazova, G.K., Baybazarova, E.A. // *Bulletin Of The Karaganda University*. – 2019. – V. 95, – № 3. – P. 115-157. DOI: 10.31489/2019Ch3/115-157
27. Naydenova, E.D. Synthesis and Characterization of Novel Cycloalkanespiro-5-Hydantoin Phosphonic Acids / Naydenova, E.D., Todorov, P.T., Troev, K.D. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2010. – V. 185, – № 7, –P. 1315-1320. DOI: 10.1080/10426501003751254.
28. Guven, M.N. Urea dimethacrylates functionalized with bisphosphonate/bisphosphonic acid for improved dental materials / Guven, M.N., Akyol, E., Duman, F.D., Acar, H.Y., Karahan, O., Avci, D. // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2017. – V. 55, – № 19, – P. 3195-3204. DOI: 10.1002/pola.28684.
29. Moradi, S. Synthesis of a Biological-Based Glycoluril with Phosphorous Acid Tags as a New Nanostructured Catalyst: Application for the Synthesis of Novel Natural Henna-Based Compounds / Moradi, S. Zolfigol, M.A., Zarei, M., Alonso, D.A., Khoshnood, A. // *Chemistry select*. – 2018. – V. 3, – P. 3042-3047. DOI: 10.1002/slct.201702544.

30. Sal'keeva, L.K. Effect of glycoluril and its derivatives on the flame resistance and physico-mechanical properties of rubber / Sal'keeva, L.K., Bakibaev, A.A., Khasenova, G.T., Taishibekova, E.K., Sugralina, L.M., Minaeva, Y.V., Sal'keeva, A.K. // *Russ. J. Appl. Chem.*, – 2016. – V. 89, – P. 132-139. DOI: 10.1134/S1070427216010213.
31. Nematollahi, J. Imidazoimidazoles. I. The reaction of ureas with glyoxal. Tetrahydroimidazo[4,5-d]imidazole-2,5-diones / Nematollahi, J., Ketcham, R. // *The Journal of Organic Chemistry*, – 1963. – V. 28, – P. 2378-2380. DOI: 10.1021/jo01044a055.
32. Micheletti, G. A green synthesis of glycoluril derivatives in aqueous solution with recycle of the waste / Micheletti, G., Delpivo, C., Baccolini, G. // *Green Chemistry Letters and Reviews*, – 2012. – V. 6, – P. 135-139. DOI: 10.1080/17518253.2012.718803.
33. Khoramabadi-zad, A. Preparation of several Active N-Chloro Compounds from Trichloroisocyanuric Acid / Khoramabadi-zad, A., Shiri, A. // *Synthesis*, – 2009. – V. 16, – P. 2797-2801. DOI: 10.1055/s-0029-1216889.
34. Butler, A.R. Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 5. Reaction of urea, 1-methylurea, and 1,3-dimethylurea with 1-phenylpropane-1,2-dione in acid solution / Butler, A.R., Hussain, I., Leitch, E. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, – 1980. – V. 2, – P. 106-109. DOI: 10.1039/P29800000106.
35. Bakibaev, A.A. Amide- and urea-based synthetic anticonvulsants, antihypoxics, and inducer of hepatic monooxygenase system. IX. Synthesis and search for inducers of the liver cytochrome P-450-dependent monooxygenase system among carbamide-containing heterocyclic compound / Bakibaev, A.A., Akhmedzhanov, R.R., Yagovkin, A.Y., Novozheeva, T.P., Filimonov, V.D., Saratikov, A.S // *Pharmaceutical chemistry journal*, – 1993. – V. 27, – P. 401-406.
36. Kravchenko, A.N. Synthesis of new chiral mono-, di-, tri-, and tetraalkylglycolurils / Kravchenko, A.N., Sigachev, E.Y., Maksareva, E.Y., Gazieva, G.A., Davankov, V.A., Lebedev, O.V., Makhova, N.N., Tartakovsky, V.A. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, – 2005. – V. 54, – P. 691-704. DOI: 10.1007/s11172-005-0307-3.
37. Tayebee, R. A New and Efficient Method for the Preparation of 2,4,6,8-Tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones (Glycolurils) Catalyzed by Keggin, Wells-Dawson, and Preyssler Heteropolyoxometalates, Effect of Structure on the Reactivity / Tayebee, R., Esmail, R., Behrooz, M. A // *Letters in organic chemistry*, – 2012. – V. 9, – P. 183-191. DOI: 10.2174/157017812800167475.

38. Azam, A. A novel dansyl-appended glycoluril-based fluorescence sensor for silver ions / Azam, A., Chawla, H.M., Pandey, S. // *Tetrahedron Letters*, – 2010. – V. 51, – P. 4710-4711. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.07.005.
39. Rezaei-Seresht, E. First immobilization of a glycoluril-derived molecular clip on Merrifield resin: facile separation of dihydroxybenzenes by affinity chromatography / Rezaei-Seresht, E., Hokmabadi, F. // *Tetrahedron Letters*, – 2010. – V. 51, – P. 2473-2476. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.154.
40. Mandadapu, V. Fe(OTf)₃ versus Bi(OTf)₃ as Mild Catalysts in Epoxide Oxidative Ring-Opening, Urea α -Diketone Condensation, and Glycoluril Diether Synthesis / Mandadapu, V. Wu, F., Day, A.I. // *Organic Letters*, – 2014. – V. 16, – № 5, – P. 1275-1277. DOI: 10.1021/ol5000428.
41. Wu, F. Bi(OTf)₃—a mild catalyst for the synthesis of difficult to obtain C-alkyl substituted glycolurils / Wu, F., Mandadapu, V., Day, A.I. // *Tetrahedron*, – 2013. – V. 69, – № 47, – P. 9957-9965. DOI: 10.1016/j.tet.2013.09.071.
42. Bakibaev, A.A. Synthesis of Glycolurils and Hydantoin by Reaction of Urea and 1, 2-Dicarbonyl compounds using Etidronic acid as a “Green catalyst” / Bakibaev, A.A., Uhov, A., Malkov, V.S., Panshina, S.Y. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, – 2020. – V. 57, – № 12. – P. 4262-4270. DOI: 10.1002/jhet.4132.
43. Vessally, E. Synthesis of the glycoluril derivatives by the HZSM-5 nanozeolite as a catalyst / Vessally, E., Esrafil, M.D., Alimadadi, Z., Rouhani, M. // *Green Chemistry Letters and Reviews*, – 2014. – V. 7, – № 2. – P. 119-125. DOI: 10.1080/17518253.2014.895865.
44. Kostyanovsky, G. Crystal properties of N-alkyl-substituted glycolurils as the precursor of chiral drugs / Kostyanovsky, G., Lyssenko, K.A., Kravchenko, A.N., Kebedev, O.V., Kadorkina, G.K., Kostyanovsky, V.R. // *Mendeleev Commun.* – 2001. – V. 11. – P. 134-136. DOI: 10.1070/MC2001v011n04ABEH001469.
45. Wu, A. Glycoluril derivatives form hydrogen bonded tapes rather than cucurbit[n]uril congeners / Wu, A., Fettinger, J.C., Isaacs, L. // *Tetrahedron*, – 2002. – V. 58, – № 49. – P. 9769-9777. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)01307-8.
46. Koppes, W.M. Synthesis and structure of some peri-substituted 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanes / Koppes, W.M., Chaykovsky, M., Adolph, H.G. // *The Journal of Organic Chemistry*, – 1987. – V. 52, – № 6. – P. 1113-1119. DOI: 10.1021/jo00382a025
47. Kravchenko, A.N. Synthesis of 2-monofunctionalized 2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octane-3,7-diones / Kravchenko, A.N., Maksareva, E.Y., Belyakov, P.A., Sigachev, A.S., Chegaev, K.Y.,

- Lyssenko, K.A., Lebedev, O.V., Makhova, N.N. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, – 2003. – V. 52, – № 1. – P. 192-197. DOI: 10.1023/A:1022473004714.
48. Baranov, V.V. Synthesis and crystal structures of novel glycoluril carboxylic acids conglomerates / Baranov, V.V., Volkhina, T.N., Kolotyrkina, N.G., Kravchenko, A.N. // *Mendeleev Communications*, – 2022. – V. 32, – P. 537-539. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.07.034
49. Баранов, В.В. 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксииалкил)-, N-(гидроксиалкил)- и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 6. Тандемные реакции α -уреидоалкилирования и этерификации при взаимодействии N-(карбоксииалкил)мочевин с 4,5-дигидрокси-1,3-диметил-4,5-дифенилимидазолидин-2-оном в спиртах / Баранов, В.В., Нелюбина, Ю.В., Кравченко, А.Н., Махова, Н.Н. // *Известия академии наук. Серия химическая*. – 2010. – №. 7. – P. 1395-1400.
50. П. Ч.В. Дизайн, синтез и фармакологические исследование производных дикарбоновых кислот // *Труды II Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов"*, – 2003. – V. 1. – P. 451.
51. Бакибаев, А.А. Синтетические антиконвульсанты, антигипоксанты и индукторы системы печени на основе амидов и мочевины. IX. Синтез и поиск индукторов монооксигеназной системы печени среди карбомидсодержащих гетероциклов / Бакибаев, А.А., Акмеджанов, Р.Р., Яговкин, А.Ю., Новожеева, Т.П., Филимонов, В.Д., Саратовиков, А.С. // *Хим. фарм. журнал*. – 1993. – V. 27. – №. 6. – P. 29-33.
52. Пат. US3187004, МПК C07D487/04. Halogenated Alkyl and Aryl substituted glycolurils, заявитель: Slezak F.B., Bluestone H., патентообладатель: Diamond Alkali Co. – N US10650561A, заявл.: 01.05.1961; опубл. 01.06.1965. – 8 с.
53. Яговкин, А.Ю. Взаимные превращения N-производных гликольурилы / Яговкин, А.Ю., Быстрицкий, Е.Л., Бакибаев, А.А. // *Известия Томского политехнического университета*. – 2003. – V. 306. – P. 48-50.
54. Slezak, F.B. Notes-Halogenation of Glycoluril and Diureidopentane / Slezak, F.B., Hirsch, A., Rosen, I. // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – №. 4. – P. 660-661. DOI: 10.1021/jo01074a619.
55. Shiri, A. Preparation of several active N-chloro compounds from trichloroisocyanuric acid / Shiri, A., Khoramabadi-zad, A. // *Synthesis*. – 2009. – №. 16. – P. 2797-2801. DOI: 10.1021/jo01074a619.
56. Яговкин, А.Ю. Синтез бициклических бисмочевин октанового ряда и производных имидазола с использованием мочевины и исследование их химических свойств., Томск, дис. канд. хим. наук:02.00.3 1994. 139 P.

57. Яговкин, А.Ю. Успешный синтез 2,4,6,8-тетрайод-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона / Яговкин, А.Ю., Бакибаев, А.А., Быстрицкий, Е.Л. // *Химия Гетероциклических Соединений*. – 1995. – V. 342. – №. 12. – P. 1695-1696.
58. Завельская, В.Д., Основные достижения в области синтеза перспективных отбеливателей. Москва: НИИТЭхим. – 1988. 42 с.
59. Kuhling, D. Uber die acylierung von glykolurilen / Kuhling, D. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1973. – P. 263-277.
60. Пат. US3825543, C07D487/08. N-acylated tetraazabicyclo-nonandiones and compositions for activating oxygen / D. Kuhling, H. Bloching, заявитель и патентообладатель Henkel AG and Co KGaA. 23.07.1974. Appl. №.: US00235032A. – 14 с.
61. Пат. 2050358 РФ, C07D 487/04. Способ получения 2,4,6,8-тетраацетил-2,4,6,8-тетраазабицикло-[3.3.0]октан-3,7-диона / А.Ю. Яговкин, А.А. Бакибаев, В.Д. Филимонов, заявитель и патентообладатель Индивидуально-частное предприятие "Ост-Вест", Томск, 20.12.1995. Заяв. №: 4931805/04. – 4 с.
62. Hase, C. Umsetzung von tetraacetylglykoluril mit nucleophilen / Hase, C., Kuhling, D. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1975. – P. 95 – 102. DOI: 10.1002/JLAC.197519750111.
63. Stancl, M. 1,6-Dibenzylglycoluril for synthesis of deprotected glycoluril dimer / Stancl, M., Khan, M.S.A., Sindelar, V. // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – №. 46. – P. 8937-8941. DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.097.
64. Паньшина, С.Ю. Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» / Паньшина, С.Ю., Тайшибекова, Е.К., Салькеева, Л.К., Бакибаев, А.А., Мамаева, Е.А. // *Синтез и изучение некоторых бисгалогенацильных производных гликольурилы*. Новосибирск. – 2017. – P. 106.
65. Suvorova, L.I., The chemistry of bicyclic bisureas 2. N-alkylation of bicyclic bisureas / Suvorova, L.I., Eres'ko, V.A., Epishina, L.V., Lebedev, O.V., Khmel'nitskii, L.I., Novikov, S.S., Povstyanoi, M.B., Krylov, V.D., Korotkova, G.V., Lapshina, L.V., Fulik, A.F. // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1979. – V. 28. – P. 1222-1227.
66. Sinitsyna, A.A. N-alkylation reaction in the synthesis of tetrasubstituted glycolurils / Sinitsyna, A.A., Il'yasov, S.G. // *J. Sib. Fed. Univ. Chem.* – 2020. – V. 13, –№. 1. –P. 40-45. DOI: 10.17516/1998-2836-0164.
67. Sinitsyna, A.A. A search for synthetic routes to tetrabenzylglycoluril / Sinitsyna, A.A., Il'yasov, S.G., Chikina, M.V., Eltsov, I.V., Nefedov, A.A. // *Chemical Papers*. – 2020. – V. 74. –P. 1019-1025. DOI: 10.1007/s11696-019-00941-4.

68. Kravchenko, A.N. Synthesis of 2,4,6-trialkyl-8-(2,3-epoxypropyl)glycolurils / Kravchenko, A.N., Strelenko, Y.A. // *Mendeleev Communications*. – 2013. – V. 23. – P. 104-105. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.03.018.
69. Lenev, D.A. The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL / Lenev, D.A., Lyssenko, K.A., Kostyanovsky, R.G. // *New Journal of Chemistry*. – 2010. – V. 34. –P. 403-404. DOI: 10.1039/B9NJ00701F.
70. Sohtome, Y. Development of Novel Chiral Urea Catalysts for the Hetero-Michael Reaction / Sohtome, Y., Tanatani, A., Hashimoto, Y., Nagasawa, K. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – V. 52. – P. 477-480. DOI: 10.1002/chin.200437109.
71. Пат. US5182328A, C09J151/00, RF curable Type I wood adhesive composition comprising vinyl acetate/NMA copolymer emulsions containing tetramethylol glycoluril / J. G. Iacoveillo, D. W. Horwat, заявитель и патентообладатель: Air Products and Chemicals Inc, 26.01.1993. N 846,307. – 5 с.
72. Пат. RU2444193C1, МПК A01N 35/02. Композиция для водных составов, проявляющая биоцидную активность / Н. Ди Маиута, П. Шварцентрубер, П. А. Ч. Гейн, заявитель и патентообладатель ОМИА Девелопмент АГ, 10.03.2012. N 2010145937/13. – 28 с.
73. Stancl, M. Glycoluril Trimers: Selective Synthesis and Supramolecular Properties / Stancl, M., Hodan, M. // *Organic Letters*. – 2009. – V. 11. – №. 18. – P. 4184-5187. DOI: 10.1021/ol9017886.
74. Barsegyan, Y.A. Glycolurils in the synthesis of fused polyheterocyclic compounds / Barsegyan, Y.A., Baranov, V.V., Kravchenko, A.N. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 52. – №. 2. – P. 116-122. DOI: 10.1007/s10593-017-2029-5.
75. Пат. WO2016061571A1, Франция, A61K31/551. Acyclic cucurbit(n)uril type molecular containers to treat intoxication and decrease relapse rate in substance abuse disorders / I. D. Lyle, E. C. Matthias; C. J. Cristina, заявитель и патентообладатель University of Maryland, College Park; The General Hospital Corporation, 21.04.2016. N.: PCT/US2015/056192. – 128 с.
76. Пат. WO2000068232A1, C07D487/04, Cucurbiturils and method for synthesis / A. I. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch, заявитель и патентообладатель: Unisearch Limited., 16.11.2000. N PCT/AU2000/000412. – 112 с.
77. Wingard, L.A. Efficient method for the cycloaminomethylation of glycoluril / Wingard, L.A., Johnson, E.C., Sabatini, J.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – P. 1681-1682. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.013.

78. Yin, G. Synthesis of Novel Molecular Clips Based on Diethoxycarbonyl Glycoluril / Yin, G., Wang, Z., Chen, Y., Wu, A., Pan, Y. // *Synlett.* – 2006. – V. 1. – P. 49-52. DOI: 10.1055/s-2005-922761.
79. Khairullina, R.R. Catalytic cycloaminomethylation of ureas and thioureas with N,N-bis(methoxymethyl)alkanamines / Khairullina, R.R., Geniyatova, A.R., Meshcheryakova, E.S., Khalilov, L.M., Ibragimov, A.G., Dzhemilev, U.M. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 51. – P. 116-120. DOI: 10.1134/S1070428015010200.
80. Salkeeva, L.K. New Heterocycles Based on TetramethylolGlycoluril / Salkeeva, L.K., Shibaeva, A.K., Bakibaev, A.A., Taishibekova, E.K., Minaeva, E.V., Zhortarova, A.A., Salkeeva, A.K. // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2014. – V. 84. – P. 338-339. DOI: 10.1134/S1070363214020339.
81. Kravchenko, A.N. Glycolurils in α -ureido- and α -aminoalkylation Reactions. N-(hydroxymethyl)glycolurils in Reactions with Aliphatic Amines and Amino Acids / Kravchenko, A.N., Chikunov, I.E., Lyssenko, K.A., Baranov, V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – V. 50. – P. 1322-1331. DOI: 10.1007/s10593-014-1595-z.
82. Пат. US9512127B2, США, C06B25/34, Process for the production of speherical tetranitroglycouril / Sherrill W.M., Banning J.E. заявитель и патентообладатель: US Army Res Laboratory ATTN, 06.12.2016. N US201414499280A. – 7с.
83. Sherrill, W.M. Synthesis and Characterization of Mono-, Di, and Tetranitrated 7,8-Disubstituted Glycolurils / Sherrill, W.M., Johnson, E.C., Paraskos, A.J. // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics.* – 2013. – V. 35. – P. 1-5. DOI: 10.1002/prop.201300048.
84. Roesky, H.W. Darstellung Reaktionen und Strukturen spirobicyclischer Phosphorane / Roesky, H.W., Ambrosius, K., Banek, M., Sheldrick, W.S. // *Chemische Berichte.* – 1980. – V. 113. – №. 5. – P. 1847-1854. DOI: 10.1002/cber.19801130520.
85. Roesky, H.W. Structural chemistry of 1-oxo-2,8-dimethyl-4,6-bis[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4,6,8-tetraaza-1. λ .5-5. λ .3-diphosphabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione and the synthesis, structure, and reactions of 2,4,6,8-tetramethyl-2,4,6,8-tetraaza-1. λ .3-5. λ .3-diphosphabicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione. Bicyclic compounds with phosphorus-phosphorus bonds / Roesky, H.W., ZamanKhan, H., Sheldrick, W.S., Cowley, A.H., Mehrotra, S.K. // *Inorganic Chemistry.* – 1981. – V. 20. – №. 9. – P. 2910-2915.
86. Neidlein R., Degener H.J. Synthesen und spektroskopische Eigenschaften methano-überbrückter Phosphaheterocyclen. Syntheses and Spectroscopic Properties of Methano-Bridged Phosphaheterocycles // *Archiv Der Pharmazie.* – 1984. – V. 317. – №. 12. – P. 1053-1055. DOI: 10.1002/ardp.19843171214.

87. Shevchenko, I. Urea-bridged bicyclic bisphosphines containing the grouping P-CCl₂-P / Shevchenko, I., Fiacher, A.K., Jones, P.G., Schmutzler, R. // *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie.* – 2002. – V. 628. – №. 8. – P. 1903-1907. DOI: 10.1002/1521-3749(200208)628:8<1903::AID-ZAAC1903>3.0.CO;2-Q
88. Sheldrick, W.S. Uber Reaktionen an Heterocyclen, die eine P–P-Bindung enthalten / Sheldrick, W.S., Pohl, S., Zamankhan, H., Banek, M., Amirzadeh-Asl, D., Roesky, H.W. // *Chemische Berichte.* – 1981. – V. 114. №. 6. –P. 2132-2137. DOI: 10.1002/cber.19811140613.
89. Roesky, H.W. Darstellung und Reaktionen von bicyclischen Verbindungen mit einer Phosphor-Phosphor-Bindung / Roesky, H.W., Amirzadeh-Asl, D. // *Zeitschrift für Naturforschung.* – 1983. – V. 38. –P. 460-464. DOI: 10.1515/znb-1983-0412.
90. Roesky, H.W. Darstellung und Struktur eines neuartigen spirobicyclischen Phosphorans mit einer $\lambda^3\text{P}-\lambda^5\text{P}$ -Bindung / Roesky, H.W., Ambrosius, K., Sheldrick, W.S. // *Chemische Berichte.* – 1979. – V. 112. – №. 4. – P. 1365-1371. DOI: 10.1002/cber.19791120430.
91. Шабан М.Р., Исмаилов В.М., Усубов Н.Н., Гумилев А.Н., Насибов Ш.С. Фосфорпроизводные барбитуровой кислоты Баку. – 1988. – P. 169.
92. Breker, J. CHEMIE DES 4-CHLOR-1,3,5,7-TETRAMETHYL- 1,3,5, 7-TETRAAZA-4 Δ -PHOSPHASPIRO[3. 3]HEPTAN- 2,6-DIONS; KRISTALL- UND MOLEKÜLSTRUKTUR VON HALOGEN(F, Br)- UND PSEUDOHALOGEN(CN)- PHOSPHORANEN / Breker, J., Jones, P.G., Schmutzler, R., Schomburg, D. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1991. – V. 62. – №. 1-4. – P. 139-153. DOI: 10.1080/10426509108034469
93. Schomburg, D. Chemie des 4-Chlor-1,3,5,7-tetramethyl-1,3,5,7-tetraaza-4 λ^5 -phosphaspiro[3.3]heptan-2,6-dions; Kristall- und Molekül struktur eines Chlortetraaza- und zweier Pentaazaphosphorane / Schomburg, D., Wermuth, U., Schmutzler, R. // *Chemische Berichte.* – 1987. – V. 120. – №. 10. – P. 1713-1718. DOI: 10.1002/cber.19871201017
94. Neda, I. Verbindungen mit dem 1,3,2-benzodiazaphosphorinan-4-on grundgerüst: synthese von neuartigen, N,N-dimethylamino- und bis-2-chlorethylamino-substituierten derivaten mit drei-, vier- und funffach koordiniertem phosphor / Neda, I., Fischer, A., Jones, P.G., Schmutzler, R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1993. – V. 78. – №. 1-4. – P. 271-278. DOI: 10.1080/10426509308032443.
95. Neda, I. Umsetzungen von 4-chlor-1,3,5,7-tetramethyl-1,3,5,7-tetraaza-4 λ^5 -phosphaspiro[3,3]heptan-2,6-dion, bis(trimethylsilyl)-trimethylbiuret und bis(2-chlorethyl)-aminophosphorsäuredichlorid mit Me₂NCH₂CH₂N(Me)SiMe₃; studium intramolekularer P-N-wechselwirkungen/ Neda, I., Kaukorat, T., Schmutzler, R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and*

- the Related Elements. – 1993. – V. 80. – №. 1-4. – P. 173-179. DOI: 10.1080/10426509308036891.
96. Anand B.N. Synthesis and characterization of four-membered, spirobicyclic, transition-metal-substituted phosphoranes / Anand, B.N., Bains, R., Usha, K. // *J. Chem. Soc. Dalton, Trans.* – 1990. – V. 7. – P. 2315-2317. DOI:
97. Салькеева, Л.К. Синтез и исследование полифункциональных производных гликолурила / Салькеева, Л.К., Тайшибекова, Е.К., Минаева, Е.В., Сугралина, Л.М., Макин, Б.К., Абайдильдин, Т.С., Омашева, А.В., Кумаков, Ф.Е. // *Вестн. Караганд. ун-та. Сер. Химия.* – 2016. – V. 84. – №. 4. – P. 14-20.
98. Салькеева, Л.К. Новые фосфорилированные производные гликолурила / Салькеева, Л.К., Тайшибекова, Е.К., Бакибаев, А.А., Минаева, Е.В., Макин, Б.К., Сугралина, Л.М., Салькеева, А.К. // *Журн. общ. хим.* – 2017. – V. 87. – №. 3. – P. 435-440.
99. Тайшибекова. Фосфорорганические производные на основе аминотиазолов и гликолурила: дис. д-ра филос., Карагандинский гос. универ., Караганда, PhD-диссертация 6D060600 — Химия. – 2015.
100. Корбридж Д. Фосфор: Основы химии, биохимии, технологии. М.: Мир, – 1982. – 680 с.
101. Danishyar, B. Synthesis and Application of Novel Magnetic Glycoluril Tetrakis(Methylene Phosphorous Acid) as a Nano Biological Catalyst for the Preparation of Nicotinonitriles via a Cooperative Vinylogous Anomeric-Based Oxidation / Danishyar, B., Sepehrmansourie, H., Zarei, M., Zolfigol, M.A., As'Habi, M.A., Gu, Y. // *Polycyclic Aromatic Compounds.* –2022. – V. 43. – P. 6837-6857. DOI: 10.1080/10406638.2022.2126506.
102. Kudzin, Z. Aminophosphonic Acids - Phosphorus Analogues of Natural Amino Acids. Part 1: Syntheses of α -Aminophonic Acids / Kudzin, Z., Kudzin, M., Drabowich, J., Stevens, C. // *Current Organic Chemistry*, – 2011. – V. 15. – P. 2015-2071. DOI: 10.2174/138527211795703612
103. Kudzin, M.Y. Thioureidoalkylphosphonates in the synthesis of 1-aminoalkylphosphonic acids. The Ptc-aminophosphonate method / Kudzin, M.Y., Kudzin, Z.H., Drabowicz, J. // *ARKIVOC* – 2011. – V. 6. – P. 227-269.
104. Haemers, A. Lewis Acid Catalyzed Synthesis of N-Protected Diphenyl 1-Aminoalkylphosphonates / Haemers, A., Van der Veken, P., El Sayed, I., Joossens, J., Stevens, C., Augustyns, K. // *Synthesis.* – 2005. – V. 4. – P. 634–638. DOI: 10.1055/s-2004-837307.
105. Zhu, Y. A new synthetic chelating collector for the flotation of oxidized-lead mineral / Zhu, Y., Sun, C., Wu, W. // *Journal of University of Science and Technology Beijing.* – 2007. – V. 14, – №. 1. – P. 9-13. DOI: 10.1016/S1005-8850(07)60003-6.

106. Zhang, Z. The Synthesis of novel organogermanium compounds containing phosphonic esters by Mannich-type reaction / Zhang, Z., He, D., Chen, R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1997. V. 126. №. 1. – P. 273-281. DOI: 10.1080/10426509708043566.
107. Skorenski, M. Phosphonate inhibitors of West Nile virus NS2B/NS3 protease. / Skorenski, M., Milewska, A., Pyrc, K., Sienszyk, M., Oleksyszyn, J. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 34. – №. 1. – P. 8-14. DOI: 10.1080/14756366.2018.1506772.
108. Ramos-Llorca, A. Chemically diverse activity-based probes with unexpected inhibitory mechanisms targeting trypsin-like serine proteases / Ramos-Llorca, A., Decraecker L., Cacheux V.M.Y., Zeiburlina I., de Bruyn M., Battut L., Moreno-Cinos C., Ceradini D., Espinosa E., Dietrich G., Berg, M., De Meester, I., Van Der Veken. P., Boeckxstaens, G., Lambeir A., Denadai-Souza, A., Augustyns, K. // *Front. Chem.*, – 2023. – V. 10. – P. 1089959. DOI: 10.3389/fchem.2022.1089959.
109. Moreno-Cinos C. α -Amino Diphenyl Phosphonates as Novel Inhibitors of Escherichia coli ClpP Protease / Moreno-Cinos, C., Sasseti, E., Salado, I.G., Witt, G., Benramdane, S., Reinhardt, L., Cruz, C.D., Joossens, J., Van der Veken, P., Brötz-Oesterhelt, H., Tammela, P., Winterhalter, M., Gribbon. P., Windshugel, B., Augustyns, K. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 62. – №. 2. 2019. – P. 774-797. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01466.
110. Górnjak, M. Synthesis of fluorescent (benzyloxycarbonylamino)(aryl)methylphosphonates / Górnjak, M., Czernicka, A., Młynarz, P., Balcerzak, W., Kafarski, P. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 10. – P. 741-245. DOI: 10.3762/bjoc.10.68.
111. Ceradini, D. One-pot synthesis of α -aminophosphonates by yttrium-catalyzed Birum-Oleksyszyn reaction / Ceradini, D., Shubin, K. // *RSC Advances*. – 2021. – V. 11. – P. 39147-39152. DOI: 10.1039/D1RA07718J.
112. Bouzina, A. A greener procedure for the synthesis of α -ureidophosphonates under ultrasound irradiation. An X-ray crystallographic study / Bouzina, A., Berredjem, M., Bouacida, S., Merazig, H., Aouf, N. // *RSC Advances*. – 2015. – V. 5. – P. 99775-99780. DOI: 10.1039/C5RA19886K.
113. Kaboudin B. A convenient and general procedure for the synthesis of α -ureidophosphonates under catalyst-free conditions / Kaboudin, B., Afsharinezhad, M.B., Yokomatsu, T. // *ARKIVOC*. – 2012. – V. №. 4. –P. 44-53. DOI: 10.3998/ark.5550190.0013.405.
114. Oleksyszyn J. Diphenyl 1-Aminoalkanephosphonates / Oleksyszyn, J., Subotkowska, L., Mastalerz, P. // *Synthesis*. – 1979. – №. 12. – P 985-986. DOI: 10.1055/s-1979-28903.

115. Mikroyannidis J.A. Synthesis of substituted N-[(Phosphonyl)Methyl]-2-imidazolidinones and N-[(Phosphonyl)Methyl]-2-Pyrrolidinone / Mikroyannidis J.A. // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 1982. – V. 12. – №. 2. – P. 249-258. DOI: 10.1080/03086648208077453.
116. Ceradini, D. Improved Synthesis of the Selected Serine Protease uPA Inhibitor UAMC-00050, a Lead Compound for the Treatment of Dry Eye Disease / Ceradini, D., Cacivkins, P., Ramos-Llorca, A., Shubin, K. // *Org. Process Res. Dev.* – 2022. – V. 26. №. 10. – P. 2937-2946. DOI: 10.1080/03086648208077453
117. Birum, G.H. Urylenediphosphonates. A General Method for the Synthesis of α -Ureidophosphonates and Related Structures / Birum G.H. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – V. 39. – №. 2, – P. 209-213. DOI: 10.1021/jm2001376.
118. Hudson, H.R. The Formation of α -amino- and α -hydroxy-alkanephosphonic acids in the reactions of phosphote esters with aldehydes and alkyl carbamates / Hudson, H.R., Ismail, F., Pianka, M., Wan, C. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, – 2000. – V. 164. – №. 1. – P. 245-257. DOI: 10.1080/10426500008045250.
119. Stancl, M. Novel Supramolecular Hosts Based on Linear and Cyclic Oligomers of Glycoluril / Stancl, M., Svec, J., Sindelar, V. // *Israel Journal of Chemistry*. – 2011. – V. 51. – №. 5-6. 2011. –P. 592-599. DOI: 10.1002/ijch.201100028.
120. Kurgachev, D.A. Isolation, Identification, and Chromatographic Separation of N-Methyl Derivatives of Glycoluril / Kurgachev, D.A., Kotelnikov, O.A., Novikov, D.V., Kuserbaeva, V.R., Gorbin, S.I., Tomilova, E.V., Zhaksynbaeva, A., Dementeva, N.B., Malkov, V.S., Bakibaev, A.A. // *Chromatographia*. – 2018. – V. 81. –P. 1434-1438. DOI: 10.1007/s10337-018-3599-9.
121. Mathur, J.N. Actinide partitioning – a review / Mathur, J.N., Murali, M.S., Nash, K.L.// *Solvent Extraction and Ion Exchange*. – 2001. – V. 19. – №. 3. – P. 357-390. DOI: 10.1081/SEI-100103276.
122. Ansari, S.A. A review on solid phase extraction of actinides and lanthanides with amide based extractants / Ansari, S.A., Mohapatra, P.S. // *Journal of Chromatography A*. – 2017. – V. 1499. – P. 1-20. DOI: 10.1016/j.chroma.2017.03.035.
123. Mowafy, E.A. Extraction behavior of trivalent lanthanides from nitric acid medium by selected structurally related diglycolamides as novel extractants / Mowafy, E.A., Mohamed, D. // *Separation and Purification Technology*. – 2014. – V. 128. –P. 18-24. DOI: 10.1016/j.seppur.2014.03.005.

124. Zarzana, E.P. A comparison of the γ -radiolysis of TODGA and T(EH)DGA using UHPLC-ESI-MS analysis / Zarzana, E.P., Groenewold, G.S., Mincher, B.J.A.E.A. // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. – 2015. – V. 33. – №. 5. – P. 431-447. DOI: 10.1080/07366299.2015.1012885.
125. Hortwitz, E.P. The Extraction of Th(IV) and U(VI) by Dihexyl-N, N-diethylcarbamoylmethylphosphonate from Aqueous Nitrate Media / Hortwitz, E.P., Kalina, D.G., Muscatello, A.C. // *Separation Science and Technology*. – 1981. – V. 16. – №. 3. – P. 403-416. DOI: 10.1080/01496398108068529.
126. Hortwitz, E.P. Selected Alkyl(phenyl)-N,N-dialkylcarbamoylmethylphosphine Oxides as Extractants for Am(III) from Nitric Acid Media / Hortwitz, E.P., Kalina, D.G., Laplan, L.A. Mason, G.W., Diamond, H. // *Separation Science and Technology*. – 1982. – V. 17. – №. 10. – P. 1261-1279. DOI: 10.1080/01496398208060649.
127. McIsaac, L.D. The Extraction of TcO₄ and Pd(II) by Dihexyl-N,N-diethylcarbamoylmethylphosphonate from Nitric Acid / McIsaac, L.D. // *Separation Science and Technology*. – 1982. – V. 17. – №. 2. – P. 387-405. DOI: 10.1080/01496398208068548.
128. McIsaac L.D. The extraction of zirconium from nitric acid by Dihexyl N,N-diethylcarbamoylmethylphosphonate / McIsaac, L.D., Baker, J.D. // *Solvent Extraction and Ion Exchange*. – 1983. – V. 1. – № 1. – P. 27-41.
129. Mathur, J.N. Extraction of Pm(III) from acidic solution using Dihexyl N,N-Diethylcarbamoylmethyl phosphonate / Mathur, J.N., Murali, M.S., Natarajan, P.R. // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. – 1991. – V. 155. – №. 3. – P. 195-200. DOI: 10.1007/BF02166644.
130. Розен, А.М. Зависимость экстракционной способности органических соединений от их строения / Розен, А.М., Крупнов, Б.В. // *Успехи химии*. – 1996. – V. 65. – P. 1052 – 1079. DOI: 10.1070/RC1996v065n11ABEH000241.