

Российский химико–технологический университет им. Д.И. Менделеева
Высший химический колледж РАН
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН
Лаборатория молекулярных основ действия физиологически активных соединений

Дизайн и синтез новых бисфосфонатных ингибиторов ферментов репликации ВИЧ

Выполнила: студентка IV курса ВХК РАН
Хомич Ольга Александровна

Научный руководитель от ИМБ РАН:
к.х.н. Январёв Дмитрий Васильевич

Москва
2015

Оглавление

Введение	3
Обзор литературы	4
1. Бисфосфонатные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ОТ ВИЧ)	4
1.1 <i>Строение и функции ОТ ВИЧ</i>	4
1.2 <i>Метиленбисфосфонаты в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ</i>	4
2. Бисфосфонатные ингибиторы ИН ВИЧ	6
3. Методы синтеза 1-алкил-1-алкокси-метиленбисфосфонатов	7
Обсуждение результатов	10
1. Разработка бинарных ингибиторов ОТ и ИН ВИЧ	10
2. Синтез целевых ингибиторов	10
3. Биохимические исследования полученных соединений	14
Выводы	15
Экспериментальная часть	16
1. Экспериментальные методы	16
2. Физико-химические методы анализа	16
3. Синтез соединений	16
3.1а <i>Диэтилйодметилфосфонат</i>	16
3.1б <i>Тетраэтилметиленбисфосфонат</i>	17
3.2 <i>Тетраэтилдiazометиленбисфосфонат</i>	17
3.3 <i>Общая методика получения 1-алкокси-МБФ</i>	18
3.4 <i>Общая методика дегтерификации МБФ</i>	19
Список литературы	21

Введение

С момента открытия вируса иммунодефицита человека в 1983 году множество научно-исследовательских групп занимаются изучением его патогенного влияния на организм и разработкой анти-ВИЧ препаратов. На данный момент существует пожизненная антиретровирусная терапия, позволяющая при правильном подборе препаратов продлить жизнь пациентов до 40 лет. Однако все препараты оказывают токсическое воздействие на организм, имеют индивидуальную непереносимость и подвержены лекарственной устойчивости при накоплении мутаций вирусных ферментов. Следовательно, поиск новых классов препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами остаётся актуальной задачей.

Основными вирусными мишенями в терапии ВИЧ являются два фермента – обратная транскриптаза (ОТ), осуществляющая синтез вирусной ДНК, и интегразы (ИН), которая включает эту ДНК в геном клетки-хозяина. Сегодня в клинической практике применяются три класса ингибиторов ОТ ВИЧ, подавляющих её полимеразную активность и два класса ингибиторов ИН ВИЧ. Однако не существует препаратов, способных одновременно воздействовать на оба фермента вирусной репликации. В перспективе таким классом ингибиторов могут стать негидролизуемые аналоги неорганического пирофосфата **1** – производные метилendifосфоновой кислоты **2**. В нашей лаборатории было показано, что дважды алкилированные метилendifосфонаты (МБФ) **3** проявляют свойства бинарных ингибиторов, подавляя оба вирусных фермента.

Известно, что в полимеразном домене ОТ ВИЧ есть два катиона магния, поэтому на активность бисфосфонатных ингибиторов влияет строение хелаторной группы, особенно заместитель при центральном атоме углерода. В классических МБФ одним из заместителей является ОН-группа (такие соединения наиболее изучены и используются для лечения остеопороза), однако наличие ОН-группы не позволяет осуществить бисалкилирование, поэтому целью данной работы стало создание бинарных ингибиторов на основе алкокси-бисфосфонатов, сохраняющих в своей структуре атом кислорода, необходимый для правильного связывания с ферментом.

Обзор литературы

«Бисфосфонаты в качестве ингибиторов ферментов репликации вируса иммунодефицита человека»

Данный обзор посвящён механизмам взаимодействия метиленбисфосфонатных (МБФ) ингибиторов с белками репликации ВИЧ, их структурно-функциональному анализу и методам синтеза алкоксибисфосфонатов, являющимися объектом исследования этой работы.

1. Бисфосфонатные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ОТ ВИЧ)

1.1 Строение и функции ОТ ВИЧ

Обратная транскриптаза ВИЧ представляет собой двухсубъединичный белок. Фермент содержит два каталитических домена: полимеразный отвечает за синтез дидеоксирибонуклеиновых кислот (Mg^{2+} -зависимый домен), РНКазный отвечает за гидролитическое расщепление рибонуклеиновых кислот (Zn^{2+} -зависимый домен).

На первой стадии вирусной репликации ОТ ВИЧ синтезирует ДНК, используя в качестве матрицы молекулу вирусной РНК. Образующийся дуплекс ДНК/РНК является субстратом для РНКазного домена фермента, гидролитически расщепляющего фосфоэфирные связи РНК. Одновременно с расщеплением РНК в полимеразном домене начинается синтез второй цепи ДНК по ДНК-матрице. В результате образуется двуцепочечная ДНК, являющаяся субстратом для интегразы ВИЧ (ИН).

1.2. Метиленбисфосфонаты в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ

В терапии ВИЧ используются три класса ингибиторов ОТ ВИЧ: нуклеозидные, нуклеотидные и ненуклеозидные.

МБФ являются негидролизуемыми аналогами НП, являющегося продуктом полимеразной реакции - это определяет сродство МБФ к полимеразному домену ОТ ВИЧ. В 2006 году впервые опубликованы МБФ подавляющие пирофосфоролиз¹. Пирофосфоролиз – это отщепление дезоксинуклеозидмонофосфата (дНМФ) с 3'-конца цепи ДНК при участии НП или АТФ. Этот процесс является причиной лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам на основе нуклеозидов, так как при накоплении мутаций в ОТ ускоряется выщепление препарата из ДНК. На Схеме. 1 представлена схема пирофосфоролиза.

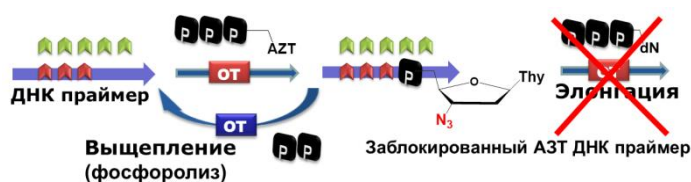


Схема 1. Механизм резистентности к нуклеозидным ингибиторам

Для нуклеозидных ингибиторов (например, азидотимидин - АЗТ) характерно отсутствие 3'-ОН группы в рибозном фрагменте, поэтому, встраиваясь в цепь растущей вирусной ДНК, они терминируют ее биосинтез и, как следствие, подавляют репликацию вируса. Очевидно, что в результате пирофосфоролиза молекула ингибитора отщепляется и синтез вирусной ДНК продолжается. Простейшие аналоги НП - фосфономуравьиная кислота (фоскарнет) и фосфоацетат (Рис. 2) являются субстратами для этой реакции и не могут выступать в качестве эффективных ингибиторов. Памидронат, коммерчески доступный анти-остеопорозный препарат, был первым аналогом НП полностью подавляющим пирофосфоролиз (Рис. 2).

Рис. 2

Позднее была опубликована работа, посвящённая изучению 42 бисфосфонатов в качестве ингибиторов пирофосфоролизной и полимеразной активности ОТ ВИЧ². По механизму подавления элонгации ДНК МБФ относятся, вероятно, к недавно предложенному классу нуклеотид-конкурентных ингибиторов³, представители которых связываются в том же участке ОТ, что и нуклеозидтрифосфаты. По литературным данным и нашим результатам эффективные ингибиторы пирофосфоролиза также эффективно подавляют и полимеразную активность ОТ.

Общая структура бисфосфонатных ингибиторов представлена на Рис. 3.

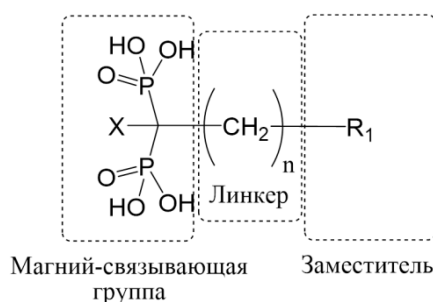


Рис. 3

В таблице 1 представлены данные анализа относительной активности ингибитора в зависимости от магний-связывающей группы X.

Таблица 1

X	Ингибирование ОТ ВИЧ ⁴	Ингибирование ИН ВИЧ ⁵
H	+	+
OH	+++	++

NH ₂	++	+++
	+++	+++

Для сравнения использовались соединения, отличающиеся только X-группой

В нашей лаборатории было показано, что дибензильные производные метилендифосфоновой кислоты эффективно подавляют активность как ОТ так и ИН.

Также было проведено исследование оптимальных длины и строения линкера (Таблица 2). Длина линкера определяет силу взаимодействия функциональной группы на его конце с каталитическим сайтом фермента, а функционализация линкера может вносить свой вклад в активность ингибитора.

Таблица 2

Линкер	Ингибирование ОТ ВИЧ ⁴	Ингибирование ИН ВИЧ ⁵
R(CH ₂) _n	при n=3-4 +++	Нет данных
R(CH ₂) ₀₋₂ NH(CH ₂)	+	Не активен
	+++	Не активен
	+++ ⁶	Нет данных

Не активен – IC₅₀ > 250 μM. Влияние на активность показано относительно отсутствия линкера и R = Ph.

Было показано, что пиридиновые и пиридо-пиримидиновые группы без заместителей не оказывают влияния на активность ингибитора и, следовательно, выполняют функцию линкера.

Song и др.² показали многократное усиление ингибиторного потенциала МБФ, содержащих ароматический заместитель. Было проведено QSAR (количественные соотношения структура-активность) исследование, показавшее, что перспективными ингибиторами ОТ являются МБФ, содержащие электрон-дефицитный ароматический заместитель. Оптимальными заместителями в ароматическом кольце являются атомы хлора в 3 и 4 положениях. В нашей лаборатории была показана перспективность этих заместителей и для ИН ВИЧ.

2. Бисфосфонатные ингибиторы ИН ВИЧ

Интеграза ВИЧ выполняет две функции в репликации ВИЧ – после связывания с вирусной ДНК, синтезированной ОТ ВИЧ, интеграза катализирует удаление ГТ нуклеотидов с обоих 3'-концов дуплекса (3'-процессинг); далее фермент переносит провирусную ДНК в

ядро клетки и интегрирует вирусный генетический материал в геном клетки-хозяина. ИН ВИЧ является Mg^{2+} зависимым ферментом.

Существуют несколько типов ингибиторов ИН, различных по механизму действия. Однако только ралтегравир и элвитегравир используются терапии ВИЧ. Данные препараты воздействуют на стадию переноса цепи по единому механизму, поэтому лекарственная устойчивость к одному из них также снижает эффективность второго⁷.

Так как ИН является Mg-зависимым ферментом, в нашей лаборатории предположили возможность использования бисфосфонатов в качестве ингибиторов ИН по аналогии с ОТ ВИЧ. Первые исследования в 2012 году показали, что ароматические бисфосфонаты (Таблица 1) являются ингибиторами 3'-процессинга ДНК⁸. Позднее мы показали способность МБФ ингибировать стадию переноса цепи⁵. Поскольку ингибиторная активность МБФ значительно зависит от металла кофактора (Mg^{2+} , Mn^{2+})⁵ это свидетельствует о том, что они связываются в каталитическом домене фермента. Тем не менее нельзя исключать и аллостерическое влияния МБФ на каталитическую активность ИН, поскольку ряд МБФ, полученных в нашей лаборатории сохраняет свою активность в присутствии клеточного фактора LDGF (lens epithelium-derived growth factor), блокирующего доступ к каталитическому домену ИН⁵.

Ингибиторы, воздействующие как на ОТ, так и на ИН ВИЧ в литературе не описаны.

3. Методы синтеза 1-алкил-1-алкокси-метиленбисфосфонатов

Одним из наименее изученных типов МБФ являются алкокси-бисфосфонаты. Данные структурно-функционального анализа ингибиторов ОТ и ИН позволяют предположить, что структура, сочетающая в себе атом кислорода в составе магний-связывающей группы и одну или две функциональные группы на линкере, может представлять интерес для биологических исследований. На Схеме 2 представлены стадии синтеза алкокси-МБФ и их алкилированных производных.

Схема 2

3.1. Синтез тетраалкилметиленбисфосфоната

Основными методами синтеза МБФ являются три реакции, рассмотренные ниже.

Метод	Схема реакции	Достоинства	Недостатки
Михаэлиса-Арбузова ⁹		Воспроизводимость, масштабируемость, Выход	Загрузка от 8-10 г, побочные реакции ¹⁰
Михаэлиса-Беккера ¹¹		Простая методика	Выход, побочные р-ии ¹²
Карбанионный ¹³		Получение несимм. эфиров	Абсолютные условия, сложность масштабирования, выход

3.2. Синтез тетраалкилдиазо-МБФ

Диазо-соединения широко используются в органическом синтезе, так как они способны отщеплять молекулу азота с образованием карбена – очень реакционноспособной частицы. Однако в отличие от диазомалонового эфира его фосфонатный аналог, диазо-МБФ, изучен намного меньше.

Для синтеза диазо-соединений чаще всего используется реакция диазо-переноса (реакция Регитца¹⁴) с органического азида (p-TsN₃ и др.) на СН-кислоту в присутствии основания.

Диазо-МБФ впервые был получен в 1968 году из тетраэтилового эфира МБФ и тозилатида в присутствии *m*-бутилата калия с выходом 35% после хроматографической очистки (Схема 3)¹⁵.

Схема 3

Наиболее оптимальную модификацию реакции Регитца для синтеза диазо-МБФ описал в своей диссертации Лесеркле¹⁶. Он в качестве основания использовал диазабициклоундецен (DBU), что повысило выход до 88%.

3.3. Синтез 1-алкокси-МБФ

Классическим методом синтеза 1-алкоксиметиленбисфосфонатов (алкокси-МБФ) является реакция диалкил гидроксиметилфосфоната с различными галогенидами в присутствии оснований с последующим фосфорилированием (Схема 4).

Схема 4

Первая стадия этого синтеза обычно протекает со средним выходом около 70%, но на второй выход редко превышает 50%, так как для отрыва протона от фосфоната требуется сильное основание (LDA, BuLi и т.д.), что приводит к побочным реакциям (образование трифосфоната).

Альтернативным одностадийным методом является внедрение металлостабилизированных карбенов по связи O-H или N-H¹⁷.

Для диазо-МБФ эта реакция была открыта лишь в 2007 году и изучена ещё недостаточно, но уже известны некоторые особенности¹⁸.

В реакциях с различными спиртами и фенолами наибольшую активность проявил катализатор Cu(OTf)₂. Диазо-соединения восстанавливают Cu(II) до Cu(I), и именно в этой форме медь катализирует данную реакцию. Возможность использовать Cu(OTf)₂ вместо CuOTf сильно облегчает экспериментальную методику, так как соединения Cu(I) сложнее получать, а работа с ними требует сухой инертной атмосферы.

3.4. Синтез 1-алкокси-1-алкил-МБФ

Метиленбисфосфонаты являются СН-кислотами, и их производные алкокси-МБФ сохраняют это свойство, что позволяет их алкилировать с помощью аллильных галогенопроизводных (Схема 5). Использование в качестве электрофила других галогенопроизводных или акцепторов Михаэля не дало положительных результатов. По мнению авторов причиной являются стерические затруднения или недостаточная электрофильность углерода.

Схема 5

В качестве основания используют NaNH, выход реакции составляет 60-70%¹⁹. При алкировании изопреноидных производных бисфосфонатов используют 15-crown-5 в каталитических количествах, что повышает выход целевого продукта²⁰.

Обсуждение результатов

На основе данных структурно-функционального анализа был разработан новый тип бисфосфонатных ингибиторов – бинарные ингибиторы ОТ и ИН ВИЧ. Также был проведён синтез ряда целевых соединений и изучена их биологическая активность.

1. Разработка бинарных ингибиторов ОТ и ИН ВИЧ

При сравнительном анализе структур наиболее эффективных бисфосфонатных ингибиторов ОТ и ИН можно выявить некоторые закономерности (Таблицы 1 и 2). Известные МБФ, проявляющие свойства бинарных ингибиторов представлены на Рис. 4. На основе этих соединений были разработаны структурные улучшения фармакофорных групп. Известно, что наличие ОН-группы в хелаторной части положительно влияет на ингибирование ОТ ВИЧ, поэтому перспективно введение кислорода в линкер бензильного заместителя. В литературе нет данных о влиянии длины линкера на ингибирование ИН, однако для ОТ этот фактор имеет огромное значение. Следовательно, увеличение длины линкера повысит сродство ингибитора к ОТ и расширит базу данных о структурно-функциональных закономерностях ингибиторов ИН. Сочетание требуемых функциональных групп есть в малоизученном классе бисфосфонатов – алкокси-МБФ и их алкилированных производных (Рис. 4).

Рис. 4

2. Синтез целевых ингибиторов

2.1. Синтез тетраалкилметиленисфосфоната

В качестве метода синтеза исходного МБФ **1** была выбрана реакция Михаэлиса-Арбузова (Схема 6). Выбор основан на хорошей воспроизводимости и большом количестве

литературных данных, анализ которых позволил включить в методику наиболее удачные модификации эксперимента.

Схема 6

В ходе реакции образуется этилйодид, который интенсивнее дийодметана вступает в реакцию с триэтилфосфитом с образованием этилфосфоната. Для подавления образования этилфосфоната использовали 10-кратный избыток дийодметана, а раствор триэтилфосфита в толуоле добавляли порциями. Через реакционную смесь постоянно пропускали аргон, который способствовал удалению этилйодида (использование тока воздуха, упомянутое в одной из литературных методик, нежелательно из-за окисления триэтилфосфита в триэтилфосфат). Для этой же цели в обратном холодильнике поддерживали температуру воды около 60-70°C, в нисходящем – 0°C. Таким образом концентрация дийодметана многократно превышала содержание этилйодида. На второй стадии использовали аналогичные условия, продукт был выделен вакуумной перегонкой. Выход составил 82%.

2.2 Синтез диазо-МДФ

Единственным методом получения диазо-МДФ **2**, описанным в литературе, является реакция диазо-переноса. Механизм этой реакции представлен на Схеме 7.

Схема 7

Сначала был использован стандартный способ с *m*-бутилатом калия в качестве основания, выход составил 30%. После замены основания на DBU по методу Лесеркле выход составил 64% после выделения хроматографией на силикагеле (Схема 8).

Схема 8

2.3 Синтез алкокси-МДФ

На третьей стадии были проведены реакции диазо-МДФ с различными спиртами при катализе $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Механизм этого процесса представлен на Схеме 9.

Схема 9

На первой стадии каталитического цикла комплекс металла взаимодействует с нуклеофильным углеродом диазо-фрагмента с последующим отщеплением нейтральной молекулы азота и образованием электрофильного комплекса карбена с металлом. Внедрение по связи водород-нуклеофил и возвращение катализатора в цикл завершает процесс. На Схеме 10 представлены условия проведённых реакций и структуры использованных спиртов.

Схема 10

По литературной методике реакция проводится в течение 8 часов при температуре кипения толуола, выход реакции составляет 77%. Авторы использовали 1.1 эквивалента спирта. Однако при воспроизведении методики через 8 часов после начала реакции конверсия в продукт в пересчете на 1 экв. бензилового спирта составила около 27% по данным $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР. Ещё через 18 часов в тех же условиях конверсия составила 65%.

Увеличение количества катализатора до 5 мольных % положительных результатов не дало, а после нагревания смеси в запаянной ампуле при 150°C в течение трёх часов сигналы продукта в спектре обнаружены не были, но зафиксированы сигналы этанола, что свидетельствует о переэтерификации фосфонатных групп. Переэтерификация наблюдается при увеличении как температуры, так и времени проведения реакции. Другими побочными реакциями является димеризация МДФ на стадии образования карбена, а также восстановление в метилendifосфонат (механизм этого процесса в литературе не обсуждается).

Оптимальными оказались следующие условия: 3 эквивалента спирта (в пересчёте на диазо-МДФ), 1 мольный % катализатора, 12 часов при температуре кипения толуола. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выход составил 35-62%.

2.5 Удаление эфиров фосфонатных групп

В литературе используются два стандартных способа гидролиза эфирных групп метиленибисфосфонатов: кипячение в соляной кислоте и обработка TMSBr. Для этиловых эфиров кипячение к кислоте проводят в течение 4-5 часов, а реакция с TMSBr протекает быстрее и в более мягких условиях – за 1-2 часа при комнатной температуре²¹. Так как алкокси-группа достаточно лабильна, в данной работе был использован второй метод, однако реакция приводила к продуктам распада. Проведение реакции на льду также не дало результатов. В качестве более мягкого гидролизующего агента было решено использовать TMSCl, для которого ранее было показано, что реакция протекает только при кипячении в течение длительного времени²¹. Чтобы ускорить реакцию использовали избыток силилирующего агента без растворителя в запаянной ампуле при 120°C (т.кип. триметилхлорсилана 57°C) в течение 8 часов. Далее из реакционной смеси в вакууме удаляют избыток TMSCl и хлорэтан. Силильные эфиры гидролизуют смесью MeOH/10% H₂O (Схема 11). Продукт получают с количественным выходом.

Схема 11

3. Биохимические исследования алкокси-бисфосфонатов

Чтобы выявить перспективные для дальнейшей модификации алкокси-МБФ была проведена предварительная оценка ингибиторного потенциала серии **4** (a-f) в отношении пирофосфоролитической и полимеразной активности ОТ и 3'-процессинга, катализируемого ИН. Для этого были получены данные об остаточной каталитической активности исследуемых ферментов в присутствии 100 μ M ингибиторов. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Подавление каталитической активности вирусного фермента

Ингибитор	обратная транскриптаза		интеграза
	пирофосфоролиз, 300 μ M PP _i	ДНК- элонгация	3'-процессинг
4a	10%	16%	17%
4b	20%	7%	77%
4c	40%	54%	99%
4d	52%	7%	64%
4e	71%	15%	99%
4f	99%	65%	99%
ВРН-26*	99%	98%	----
ВРН-39*	----	92%	99%

*-наиболее активные ингибиторы по опубликованным данным^{2,5}

Из предварительного анализа следует, что основными фармакофорами бинарного ингибитора являются галогенированный ароматический заместитель и $-(CH_2)_n$ - линкер, соединяющий его с РСР-остовом.

Соединения **4a** и **4b**, не содержат заместителей в ароматическом кольце и имеют низкую эффективность. В то время как все галоген-замещенные производные серии **4** являются эффективными ингибиторами как ОТ, так ИН. Атом фтора, не смотря на значительные отличия в квантово-механических свойствах, является перспективным заместителем ароматического кольца, но требует оптимизации длины алифатического линкера. Изменение длины линкера меньше влияет на ингибиторную активность, чем введение галогена в ароматическое кольцо, но является неотъемлемым компонентом эффективного бинарного агента.

Очевидно, что бисфосфонаты с удлиненным линкером между РСР остовом и дихлорфенильным заместителем (**4e,f**) наиболее перспективны для модификации, так как сами являются эффективными бинарными агентами, не уступающими по активности лучшим опубликованным ингибиторам индивидуальных ферментов.

Выводы

В данной работе был проведён структурно-функциональный анализ известных ингибиторов ферментов репликации ВИЧ. По данным анализа был разработан новый тип аналогов НП со структурными особенностями, позволяющими им выполнять функции бинарных ингибиторов, аналогии которым в литературе нет. Был проведён 5-стадийный синтез шести целевых соединений с различными заместителями (Схема 12).

Схема 12

Были получены структурно-функциональные зависимости для всех синтезированных соединений. Продемонстрирована их способность эффективно подавлять две каталитические активности ОТ ВИЧ (пирофосфоролиз и элонгация ДНК) одновременно с ингибированием 3'-процессинга, за который отвечает ИН ВИЧ.

Полученные данные подтверждают перспективность алкокси-бисфосфонатов в качестве бинарных ингибиторов и определяют дальнейшее направление нашего исследования – алкилирование представленных в работе бисфосфонатов **4e** и **4f** и изучение их свойств.

Экспериментальная часть

1. Экспериментальные методы

Аргоновую линию подключали через колонку с гранулированным КОН для удаления следов воды. Ацетон, дихлорметан, этилацетат и бензол (степень чистоты «хч») использовались без предварительной очистки. Толуол был перегнан над P_2O_5 . Все реактивы получены из коммерческого источника (Acros, Бельгия), использовались без дополнительной очистки. Тозилазид был получен реакцией тозилхлорида с азидом натрия по литературной методике²². Колоночная хроматография проводилась на Kieselgel-60 (40-63 мкм, Merck), ТСХ на Kieselgel-60-F₂₅₄ (Merck) в системе растворителей 5% MeOH в DCM. Визуализацию ТСХ проводили обработкой парами йода или УФ при 254 нм.

2. Физико-химические методы анализа

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AMX400; в качестве внутренних стандартов для спектров на ядрах 1H и ^{13}C были использованы остаточные сигналы растворителей; на ядрах ^{31}P использовали капилляр с $P(OMe)_3$ в $CDCl_3$ (139.8 м.д.²³); на ядрах ^{15}N и ^{14}N CD_3NO_2 . Все измерения были проведены при 300К. Форма сигналов описана как: с – синглет, д – дублет, т – триплет, тд – триплет дублетов, м – мультиплет, уш. – уширенный. Химические сдвиги приведены в м.д.

Масс-спектры высокого разрешения регистрировались на приборе Bruker maXis методом электрораспылительной ионизации (ESI). Для положительных ионов на капилляре напряжение 4500 В. Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле или метаноле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C.

УФ-спектры регистрировались на спектрофотометре Shimadzu UV-2401PC.

3. Синтез соединений

3.1а Диэтилийодметилфосфонат

Установка: круглодонная трёхгорлая колба объёмом 250 мл. 1 горло – капельная воронка с противодавлением; 2 горло – обратный спиральный холодильник Фридерикса (циркулирует вода, нагретая в термостате до 60°C), насадка Вюрца с термометром и переходником 45° на нисходящий холодильник Аллина (циркулирует вода, охлаждаемая в термостате до 0-5°C), насадка Вюрца, приёмник в бане со льдом; 3 горло – капилляр, аргоновая линия.

Проведение реакции: в колбу поместили 67 мл дийодметана (0.84 моль) и 20 мл толуола. В капельную воронку поместили 14.4 мл триэтилфосфита (0.084 моль) в 13 мл

толуола. Раствор триэтилфосфита прибавляли по каплям в течение трёх часов при постоянном пропускании аргона и температуре кипения толуола. Смесь постепенно приобретает желтоватый оттенок, в приёмнике около 10 мл бесцветной жидкости (йодэтан), на термометре 45-55°C. Через 30 минут после прекращения конденсации йодэтана в приёмнике реакцию остановили.

Отгонка избытка дийодметана: в реакционной установке заменили обратный холодильник на дефлегматор, капельную воронку на термометр, заменили капилляр на вакуумный и отключили аргоновую линию. Отгонка дийодметана проводилась при температуре 83-84°C (6 мм.рт.ст), остаток без выделения был введён в следующую реакцию.

3.16 Тетраэтилметиленбисфосфонат

Установка идентична использованной на первой стадии.

Проведение реакции: в колбу поместили 23.4 г диэтил йодметилфосфоната (0.084 моль) и 10 мл толуола. Раствор 57.6 мл триэтилфосфита (0.336 моль) в 50 мл толуола прибавляли по каплям в течение шести часов при постоянном пропускании аргона и температуре кипения толуола. После прекращения конденсации йодэтана в приёмнике реакцию остановили. Продукт был выделен вакуумной перегонкой в виде бесцветного масла. Выход 19.9 г (82%), т. кип 105-110°C (0,4 мм.рт.ст). ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): $\delta = 1.28$ (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.37 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 21.3$ Гц, 2H, P- CH_2 -P), 4.11 (м, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3): $\delta = 16$ (т, $^3J_{\text{C-P}} = 2.8$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 25 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 137.4$ Гц, P-CN₂-P), 62 (т, $^2J_{\text{C-P}} = 2.7$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; CDCl_3): $\delta = 18$ (с).

3.2 Тетраэтилдiazометиленбисфосфонат

В круглодонную колбу объёмом 100 мл поместили 2.00 г тетраэтилметиленбисфосфоната (0.007 моль) и 20 мл MeCN. К полученному раствору, охлаждённому до 0°C добавили 1.45 мл DBU (0.010 моль). Смесь перемешивали в течение 15 минут при охлаждении, далее по каплям добавили раствор 1.91 г тозилазида (0.010 моль) в 20 мл MeCN, поддерживая температуру не выше 5°C. Полученный ярко-жёлтый раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Далее растворитель удалили в вакууме, остаток экстрагировали в системе $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (3*15 мл DCM). Объединённые органические вытяжки сушили Na_2SO_4 . Продукт выделили колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя системой дихлорметан:ацетон (2:1, затем 1:1), в виде светло-жёлтого масла. Выход 1.4 г (64%). ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): $\delta = 1.34$ (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.16 (м, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3): $\delta = 16.2$ (т, $^3J_{\text{C-P}} = 3.4$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 38.8 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 204.1$ Гц, P-CN₂-P), 63.4 (т, $^2J_{\text{C-P}} = 2.7$ Гц, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; CDCl_3): $\delta = 11.9$ (с). ^{14}N ЯМР (28.9 МГц; CDCl_3): $\delta = -127.6$ (уш. с., C=N⁺=N⁻), -28.0

(уш. с., $C=N^+=N^-$). $^{15}N\{^1H\}$ inverse gated ЯМР (40.6 МГц; $CDCl_3$): $\delta = -127.6$ (т, $^3J_{N-P} = 3.6$ Гц, $C=N^+=N^-$), -28.0 (с, $C=N^+=N^-$). HRMS: рассчитано для $C_9H_{20}N_2O_6P_2$ ($M+H$)⁺ 315.0869; найдено: 315.0873. УФ (в CH_2Cl_2): $\lambda_1 = 240$ нм, $\lambda_2 = 346$ нм.

3.3 Общая методика получения 1-алкокси-МБФ

В круглодонную колбу объёмом 50 мл поместили 0,5 г тетраэтил diaзометиленбисфосфоната (1,6 ммоль), 4,8 ммоль спирта и 10 мл толуола. К смеси добавили 5,8 мг $Cu(OTf)_2$ (0,016 ммоль). Реакцию проводили в течение 16 часов при температуре 110°C. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя системой метанол:дихлорметан (метанол от 0 до 5%), в виде бесцветного масла.

Бензилокси-МБФ 3a:

Выход 40%. 1H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 1.22$ (тд, $^3J_{H-H} = 7.1$ Гц, $^4J_{H-P} = 4.7$ Гц, 12H, CH_3CH_2O), 3.96 (т, $^2J_{H-P} = 17.2$ Гц, 1H, P-CH(OBn)-P), 4.11 (м, 8H, CH_3CH_2O), 4.73 (с, 1H, OCH_2Ph), 7.23 (м, 5H, Ph). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 16.2$ (д, $^3J_{C-P} = 2.2$ Гц, CH_3CH_2O), 63.1 (д, $^2J_{C-P} = 14.7$ Гц, CH_3CH_2O), 71.6 (т, $^1J_{C-P} = 156.5$ Гц, P-CH(OBn)-P), 75.5 (т, $^3J_{C-P} = 5.0$ Гц, OCH_2Ph), 128.0, 128.1, 128.5, 136.3. $^{31}P\{^1H\}$ ЯМР (162 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 14.6$ (с). HRMS: рассчитано для $C_{16}H_{28}O_7P_2$ ($M+Na$)⁺ 417.1202; найдено: 417.1191.

3-фенилпропилокси-МБФ 3b:

Выход 38%. 1H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 1.35$ (тд, $^3J_{H-H} = 7.0$ Гц, $^4J_{H-P} = 2.1$ Гц, 12H, CH_3CH_2O), 1.94 (м, 2H, $PhCH_2CH_2CH_2O$), 2.72 (т, $^3J_{H-H} = 7.7$ Гц, 2H, $PhCH_2CH_2CH_2O$), 3.79 (т, $^3J_{H-H} = 6.4$ Гц, 2H, $PhCH_2CH_2CH_2O$), 3.92 (т, $^2J_{H-P} = 17.6$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 4.24 (м, 8H, CH_3CH_2O), 7.16 – 7.29 (м, 5H, Ph). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 16.6$ (CH_3CH_2O), 31.5 ($PhCH_2CH_2CH_2O$), 32.2 ($PhCH_2CH_2CH_2O$), 63.4 (д, $^2J_{C-P} = 9.9$ Гц, CH_3CH_2O), 73.7 (т, $^1J_{C-P} = 157.4$ Гц, P-CH(OR)-P), 74.5 (т, $^3J_{C-P} = 4.5$ Гц, $PhCH_2CH_2CH_2O$), 126.0, 128.4, 128.5, 141.8. $^{31}P\{^1H\}$ ЯМР (162 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 14.7$ (с).

4-фторфенетокси-МБФ 3c:

Выход 52%. 1H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 1.32$ (тд, $^3J_{H-H} = 6.8$ Гц, $^4J_{H-P} = 2.1$ Гц, 12H, CH_3CH_2O), 2.91 (т, $^3J_{H-H} = 6.7$ Гц, 2H, $ArCH_2CH_2$), 3.92 (т, $^2J_{H-P} = 17.6$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 3.97 (т, $^3J_{H-H} = 6.7$ Гц, 2H, $ArCH_2CH_2$), 4.15 (м, 8H, CH_3CH_2O), 6.96 (дд, $^3J_{H-H} = 8.6$ Гц, $^3J_{H-F} = 8.6$ Гц, *m*-Ar), 7.20 (дд, $^3J_{H-H} = 8.6$ Гц, $^3J_{H-F} = 5.6$ Гц, *o*-Ar). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (101 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 16.5$ (д, $^3J_{C-P} = 2.6$ Гц, CH_3CH_2O), 35.6 ($ArCH_2CH_2$), 63.4 (д, $^2J_{C-P} = 4.4$ Гц, CH_3CH_2O), 73.7 (т, $^1J_{C-P} = 157.2$ Гц, P-CH(OR)-P), 75.4 (т, $^3J_{C-P} = 4.1$ Гц, $ArCH_2CH_2$), 115.1 (д, $^2J_{C-F} = 21.2$ Гц, *m*-Ar), 130.5 (д, $^3J_{C-F} = 7.8$ Гц, *o*-Ar), 134.1 (д, $^4J_{C-F} = 2.9$ Гц, *i*-Ar), 161.7 (д, $^1J_{C-F} = 244.0$ Гц, *p*-Ar). $^{31}P\{^1H\}$ ЯМР (162 МГц; $CDCl_3$): $\delta = 14.3$ (с).

3,4-дихлорбензилокси-МБФ 3d:

Выход 35%. ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): $\delta = 1.33$ (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 2.8$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.00 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 17.2$ Гц, 1H, P-CH(OAr)-P), 4.21 (м, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.78 (с, 1H, OCH_2Ar), 7.21 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.49 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3): $\delta = 16.6$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 63.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 72.5 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 157.0$ Гц, P-CH(OAr)-P), 74.5 (т, $^3J_{\text{C-P}} = 5.2$ Гц, OCH_2Ar), 127.7, 130.4, 130.5, 132.3, 132.7, 137.1. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМО (162 МГц; CDCl_3): $\delta = 14.3$ (с).

3,4-дихлорфенетокси-МБФ 3e:

Выход 53%. ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): $\delta = 1.29$ (дт, $^4J_{\text{H-P}} = 8.6$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.86 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 3.88 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 17.5$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 3.96 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 4.12 (м, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.07 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 2.1$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.31 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.35 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 2.1$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3): $\delta = 16.5$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 35.5 (ArCH_2CH_2), 63.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 73.7 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 157.2$ Гц, P-CH(OR)-P), 74.6 (т, $^3J_{\text{C-P}} = 4.7$ Гц, ArCH_2CH_2), 128.6, 130.2, 130.4, 131.1, 132.2, 139.0. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; CDCl_3): $\delta = 14.1$ (с).

3-(3,4-дихлорфенил)пропилокси-МБФ 3f:

Выход 62%. ^1H ЯМР (400 МГц; CDCl_3): $\delta = 1.36$ (тд, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Гц, $^4J_{\text{H-P}} = 2.4$ Гц, 12H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.91 (м, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.69 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.78 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.90 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 17.6$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 4.24 (м, 8H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.04 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.7$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.29 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 1.7$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.34 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 8.1$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; CDCl_3): $\delta = 16.6$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 31.2 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 31.4 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 73.7 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 157.6$ Гц, P-CH(OR)-P), 73.9 (т, $^3J_{\text{C-P}} = 4.5$ Гц, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 128.1, 130.4, 130.6, 142.1. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; CDCl_3): $\delta = 14.6$ (с).

3.4 Общая методика деэтерификации МБФ

Смесь МБФ (20 мг) и TMSCl (0.2 мл) запаяли в ампулу и нагревали в течение 8 часов при 120°C . Далее избыток хлорсилана удалили в вакууме, остаток гидролизовали водным метанолом. После удаления растворителей продукт был получен с количественным выходом.

Бензилосиметилендифосфоновая кислота 4a:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 3.88$ (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.6$ Гц, 1H, P-CH(OBn)-P), 4.87 (с, 1H, OCH_2Ph), 7.55 (м, 5H, Ph). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 75.4$ (т, $^3J_{\text{C-P}} = 2.0$ Гц, OCH_2Ph), 76.0 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 134.7$ Гц, P-CH(OBn)-P), 128.5, 128.9, 129.1, 138.3. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 12.3$ (с).

3-фенилпропилоксиметилендифосфовая кислота 4b:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 2.02$ (м, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.80 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.69 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.0$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 3.86 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Гц, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.35 – 7.44 (м, 5H, Ph). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 31.3$ ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 31.7 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73.6 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 76.6 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 130.6$ Гц, P-CH(OR)-P), 126.1, 128.8, 143.1, 160.4. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 12.9$ (с).

4-фторфенетоксиметилендифосфовая кислота 4c:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 3.05$ (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 3.75 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.0$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 4.03 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 7.19 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц, $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$ Гц, *m*-Ar), 7.45 (м, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 34.9$ (ArCH_2CH_2), 74.5 (ArCH_2CH_2), 76.7 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 133.4$ Гц, P-CH(OR)-P), 115.3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Гц, *m*-Ar), 130.8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$ Гц, *o*-Ar), 134.9 (*i*-Ar), 161.5 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 241.1$ Гц, *p*-Ar). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 12.7$ (с).

3,4-дихлорбензилоксиметилендифосфовая кислота 4d:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 3.72$ (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.8$ Гц, 1H, P-CH(OAr)-P), 4.71 (с, 1H, OCH_2Ar), 7.32 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.45 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.60 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 74.1$ (т, $^3J_{\text{C-P}} = 4.8$ Гц, OCH_2Ar), 75.7 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 138.7$ Гц, P-CH(OAr)-P), 128.5, 130.6, 130.7, 132.4, 132.8, 138.6. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 11.9$ (с).

3,4-дихлорфенетоксиметилендифосфовая кислота 4e:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 3.00$ (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 3.67 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.0$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 3.98 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.6$ Гц, 2H, ArCH_2CH_2), 7.33 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.8$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.51 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.58 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 1.8$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 35.1$ (ArCH_2CH_2), 73.9 (т, $^3J_{\text{C-P}} = 4.3$ Гц, ArCH_2CH_2), 77.5 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 130.6$ Гц, P-CH(OR)-P), 129.3, 129.6, 130.6, 131.2, 131.7, 139.9. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 12.7$ (с).

3-(3,4-дихлорфенил)пропилоксиметилендифосфовая кислота 4f:

^1H ЯМР (400 МГц; D_2O): $\delta = 2.01$ (м, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.78 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.68 (т, $^2J_{\text{H-P}} = 15.2$ Гц, 1H, P-CH(OR)-P), 3.84 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.31 (дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar), 7.54 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.2$ Гц, 1H, *m*-Ar), 7.57 (д, $^4J_{\text{H-H}} = 1.9$ Гц, 1H, *o*-Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (101 МГц; D_2O): $\delta = 33.0$ ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 33.2 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 75.7 (т, $^3J_{\text{C-P}} = 4.7$ Гц, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 79.4 (т, $^1J_{\text{C-P}} = 129.9$ Гц, P-CH(OR)-P), 131.3, 131.4, 132.9, 133.1, 134.0, 146.2. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (162 МГц; D_2O): $\delta = 12.6$ (с).

Список литературы

- ¹ Cruchaga, C., Anso, E., Rouzaut, A., Martinez-Irujo, J., *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 27744.
- ² Song, Y., Chan, J. M. W., Tovian, Z., Secrest, A., Nagy, E., Krysiak, K., Bergan, K., Parniak, M. A., Oldfield, E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8959.
- ³ D. Jochmans, J. Deval, B. Kesteleyn, H. Van Marck, E. Bettens, I. De Baere, P. Dehertogh, T. Ivens, M. Van Ginderen, B. Van Schoubroeck, M. Ehteshami, P. Wigerinck, M. Gotte, K. Hertogs, *J. Virol*, **2006**, *80*, 12283.
- ⁴ D.V. Yanvarev, A.N. Korovina, N.N. Usanov, O.A. Khomich, J. Vepsäläinen, Y. Weisell, O.A. Khomich, M. K. Kukhanova, and S.N. Kochetkov. *Biochimie*, **2016**, *in press*
- ⁵ Agapkina J., Yanvarev D., Anisenko A., Korolev S., Vepsäläinen J., Kochetkov S., Gottikh M., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *73*, 73.
- ⁶ Lacbay C.M., Mancuso J., Lin Y.-S., Bennett N., Götte M., Tsantrizos Y.S., *Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *57*, 7435.
- ⁷ Metifiot M., Marchand C., Maddali K., Pommier Y., *Viruses*, **2010**, *2*, 1347.
- ⁸ Anisenko A., Agapkina J., Zatsepin T., Yanvarev D., Gottikh M., *Biochimie*, **2012**, *94*, 2382.
- ⁹ Michaelis A., Kaehne R., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, *31*, 1048;
Арбузов А. Е., *ЖРФХО*, **1906**, *38*, 687.
- ¹⁰ Ford-Moore A. H., Williams J. H., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1465.
- ¹¹ Michaelis A., *Ann. Chem.*, **1914**, *407*, 290.
- ¹² Troev K., “Chemistry and application of H-phosphonates”, *Elsevier*, **2006**.
- ¹³ Teulade M-P., Savignac P., Aboujaoude E. E., Lietge S., Collignon N., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 283.
- ¹⁴ Regits M., *Angew. Chem.*, **1967**, *79*, 786; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 733.
- ¹⁵ Regits M., Anschutz W., Liedhegener A., *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 3734.
- ¹⁶ Delphine Lecerle. “Synthese et application de composés gem-bisphosphonates, de puissants complexants de métaux”.
- ¹⁷ Dennis Gillingham, Na Fei, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 4918.
- ¹⁸ Lecerle D., Taran F., *Synlett.*, **2007**, *12*, 1863.
- ¹⁹ Haelters J-P., Couthon-Gourves H., Le Goff A., Simon G., Corbel B., Jaffres P-A., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6537.
- ²⁰ Zhou X., Reilly J. E., Loerch K. A., Hohl R. J., Wiemer D. F., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 1645.
- ²¹ Charles E. McKenna C. E., Melvin T. Higa M. T., Neil H. Cheung N. H., Marie-Claire McKenna M-C., *Tetrahedron Letters*, **1977**, *2*, 155.
- ²² Regits M., Hocker J., Liedhegener A., *Org. Synth.*, **1968**, *48*, 36.
- ²³ Iliu G., Iliescu S., Macarie L., Popa A., *Heteroatom Chemistry*, **2008**, *19*, 360.