

ХИРАЛЬНЫЕ 2-ОКСО-1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР)

© 2023 г. К. Е. Метлущка^{1,*}, Р. Г. Зиннатуллин¹, К. А. Никитина¹, Е. К. Бадеева¹

¹ Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

*e-mail: metlushka@mail.ru

Поступило в редакцию 1 августа 2023 г.

После доработки 1 августа 2023 г.

Принято к печати 2 августа 2023 г.

В обзоре обобщены литературные данные о методах получения как рацемических, так и энантиочистых 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов – фосфорсодержащих гетероциклических соединений, представляющих собой N-замещенные производные α -аминофосфоновых/фосфиновых кислот. Приведены также сведения о перспективности их применения в синтезе биологически активных веществ.

Ключевые слова: 1,4,2-оксазафосфоринаны, фосфонилирование, фосфорилирование, α -аминофосфоновые/фосфиновые производные

DOI: 10.31857/S0044460X2309007X, **EDN:** WYEOUR

1. Введение	1365
2. Методы синтеза рацемических 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов	1366
3. Методы синтеза энантиочистых 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов	1375
4. Применение хиральных 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов	1386
5. Заключение	1388

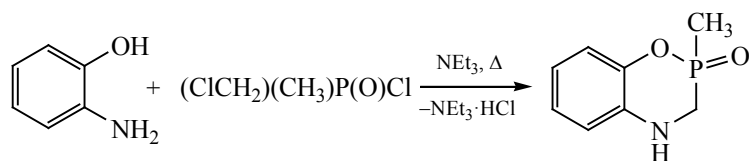
1. ВВЕДЕНИЕ

Химия фосфорсодержащих гетероциклов активно развивается уже более 100 лет. К настоящему времени синтезировано большое количество представителей этого класса соединений, некоторые из которых нашли свое применение в качестве антипиренов [1, 2], в асимметрическом катализе [3–7], как регуляторы роста растений [8], а также в медицинской химии [9, 10].

Одним из подклассов описываемых фосфорорганических соединений являются оксазафосфоринаны – насыщенные шестичленные гетероциклы, несущие атомы азота, кислорода и фосфора. Среди

изомерных оксазафосфоринанов существенное внимание в литературе уделено синтезу и изучению биологической активности 2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринанов [11]. Это не удивительно, поскольку именно в этом ряду найдены перспективные соединения, проявляющие противоопухолевую активность, некоторые из которых, к настоящему времени, внедрены в медицинскую практику (циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид) [12, 13]. Изучению же методов получения и исследованию возможного применения 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов уделено сравнительно меньше внимания.

Схема 1.



Так как наиболее изученными 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанами являются хиральные представители этого ряда соединений (полученные как в рацемическом, так и в энантиоцистном виде), то в рамках настоящего обзора мы сосредоточились на обобщении сведений, касающихся их синтеза и применения.

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА РАЦЕМИЧЕСКИХ 2-ОКСО-1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНОВ

Впервые получение рацемического 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана, имеющего в своей структуре один хиральный центр, было описано в 1968 году. Оно заключалось во взаимодействии *o*-аминофенола с хлорангидридом метил(хлорметил)фосфиновой кислоты в присутствии триэтиламина (схема 1) [14].

Синтез же рацемических 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов, имеющих более одного хирального атома, впервые был осуществлен Пудовиком А.Н. с сотр. в 1973 году [15]. Авторы этой работы предположили, что одним из вариантов протекания реакции 2-алкокси-N-метил-1,3,2-оксазафосфоринанов с бензальдегидом является расширение оксазафосфоринанового цикла до оксазафосфоринанового за счет первоначальной атаки на атом углерода карбонильной группы одного из нуклеофильных центров, входящих в состав исходных фосфорорганических соединений (схема 2, *a*).

Физико-химические исследования продуктов этого взаимодействия подтвердили высказанное предположение и показали, что они представляют собой смесь диастереомеров в соотношении, близком к 1:1. В своей следующей работе, посвященной синтезу оксазафосфоринанов, Пудовик А.Н. с сотр. установили, что увеличение оксазафосфоринанового цикла может быть осуществлено и с использованием алифатических альдегидов (масляного или изовалерианового) (схема 2, *б*). В этом

случае, как и в предыдущем, продукты реакции выделены в виде эквимольной смеси диастереомеров [16]. В дальнейшем ряд 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов был существенно расширен [17] как за счет использования в описываемом взаимодействии 2-алкил-N-метил-1,3,2-оксазафосфоринанов, так и за счет применения других ароматических альдегидов, а также некоторых кетонов (ацетона, ацетофенона, циклопентанона и циклогексанона) (схема 3). Был предложен и механизм реакции расширения цикла, заключающийся в первоначальной атаке атома азота оксазафосфоринана на углерод карбонильной группы с последующей нуклеофильной атакой алкоксил-аниона на атом фосфора с образованием интермедиата **1**, который перегруппировывается в более устойчивый оксазафосфоринан **2** с одновременным увеличением координации фосфора (схема 4).

Изучение пространственного строения полученных оксазафосфоринанов методом спектроскопии ЯМР [17, 18] показало, что молекулы данного класса соединений имеют преимуще-

Схема 2.

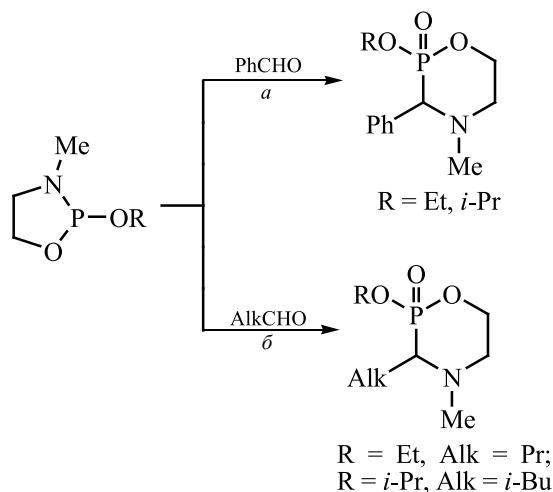
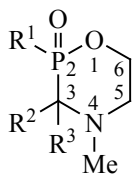


Схема 3.



$R^1 = O\text{-}i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^1 =$
 $O\text{-}i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$; $R^1 = \text{Me}$,
 $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Ph}$; $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 =$
 Ph ; $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$; $R^1 = \text{OEt}$,
 $R^2 = R^3 = \text{Me}$; $R^1 = O\text{-}i\text{-Pr}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$;
 $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$; $R^1 = \text{OEt}$,
 $R^2 = R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^1 = O\text{-}i\text{-Pr}$, $R^2 = R^3 =$
 $(\text{CH}_2)_5$; $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = R^3 = (\text{CH}_2)_5$.

ственную конформацию кресла, на что указывают отсутствие усреднения геминальной константы $^2J_{\text{HH}}$ между атомами водорода у атома C^5 цикла (схема 3), а также ряд вицинальных констант.

Показана также и стереоспецифичность КССВ $^2J_{\text{PH}}$ относительно ориентации связи $\text{P}=\text{O}$ и неподеленной пары электронов соседнего гетероатома.

Позднее были описаны первые представители рацемических 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов, несущих эндоциклическую карбонильную группу. Их синтез осуществлялся в две стадии: (1) взаимодействие 1-(N-алкиламино)алкилфосфонатов **3** с галогенангидридами α -галогенкарбоновых кислот **4** и (2) последующая термическая циклизация образующихся N-ацильных производных **5** (схема 5) [19, 20]. Диастереомерный состав реакционных смесей авторами указан не был.

Механизм циклизации, заключающийся в раскрытии фосфорильной группы, происходящей через 6-центровое переходное состояние, был изучен методом ИК-спектроскопии с использованием изотопной метки (схема 6).

Доан и Редмор описали взаимодействие серии хиральных рацемических β -аминоспиртов с

Схема 4.

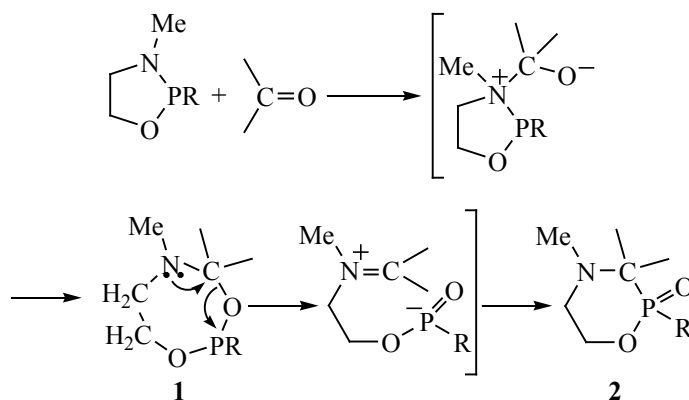
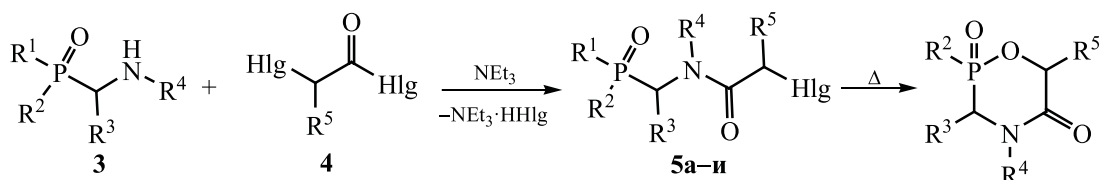
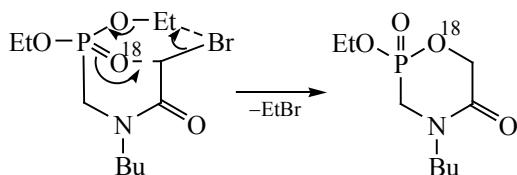


Схема 5.



$R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Me}$: $R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = t\text{-Bu}$ (**a**); $R^3 = \text{H}$, $R^4 = t\text{-Bu}$, $R^5 = \text{Me}$ (**b**); $R^3 = \text{Ph}$, $R^4 = \text{Me}$,
 $R^5 = \text{H}$ (**b**); $R^1 = R^2 = \text{OMe}$: $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = n\text{-Bu}$, $R^5 = \text{H}$ (**r**); $R^1 = R^2 = \text{OEt}$: $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = n\text{-Bu}$,
 $R^5 = \text{H}$ (**d**); $R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = n\text{-Bu}$ (**e**); $R^3 = R^5 = \text{Me}$, $R^4 = n\text{-Bu}$ (**ж**); $R^1 = R^2 = \text{On-Pr}$: $R^3 = R^4 = \text{Me}$,
 $R^5 = \text{H}$ (**з**); $R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = n\text{-Bu}$ (**и**).

Схема 6.



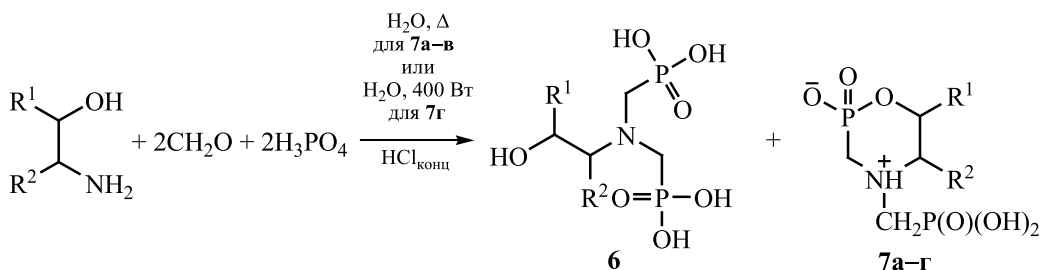
формальдегидом и фосфористой кислотой при нагревании в присутствии концентрированной соляной кислоты, приводящее к образованию смеси [(2-гидроксиалкил)имино]диметилендифосфовых кислот **6** и N-замещенных 2-гидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазифосфоринанов **7а–в** (схема 7) [21, 22]. Последние могут быть выделены в чистом виде перекристаллизацией с выходом 28–49%. Позднее было показано, что подобная реакция может быть проведена и под воздействием микроволнового излучения, что позволило получить соединение **7г** с выходом 60% (схема 7). При изучении молекулярной структуры этого оксазифосфоринана установлено, что в кристалле он представляет

собой цвиттер-ион с локализацией отрицательного заряда на эндоциклической фосфорильной группе [23].

Использование 1,3-диаминопропан-2-ола вместо хиральных рацемических β-аминоспиртов в этой же реакции приводит к образованию смеси 1,3-диамино-2-гидроксипропан-N,N,N',N'-тетракис(метилфосфоновой кислоты) **8** и оксазифосфоринана **9** в молярном соотношении 56:44. При нагревании полученной смеси до 130°C в вакууме в течение 5 ч происходит полная дегидратация метилфосфоновой кислоты **8** и накопление соединения **9** (схема 8) [24, 25].

Фосфористая кислота в качестве исходного соединения использовалась также и в двухстадийном синтезе оксазифосфоринана **10а**, включающем первоначальную обработку соответствующего имина в присутствии эфира трехфтористого бора с последующей циклизацией образовавшейся α-аминофосфоновой кислоты 1,2-дибромэтаном (схема 9) [26]. Замена исходного фосфорсодержа-

Схема 7.



$R^1 = H, R^1 = Et$ (**a**); $R^1 = Me, R^2 = H$ (**б**); $R^1 = Ph, R^2 = H$ (**в**); $R^1 = Ph, R^2 = Me$ (**г**).

Схема 8.

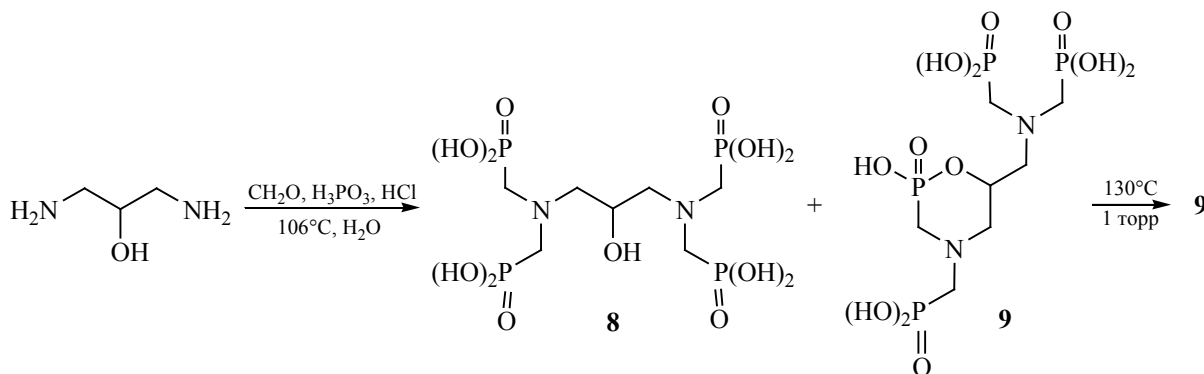
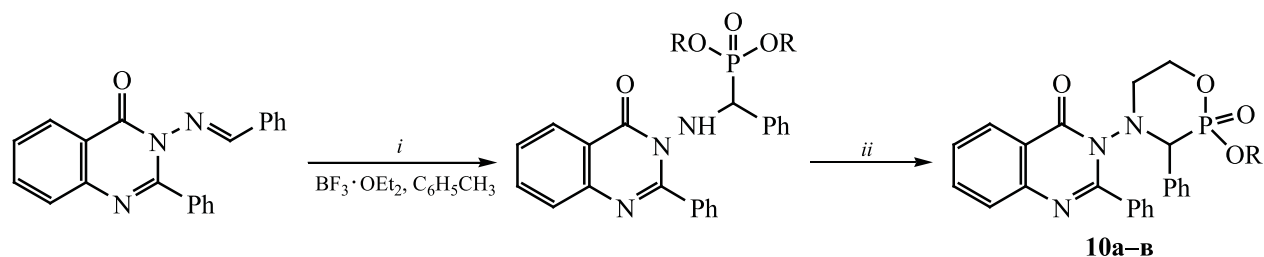
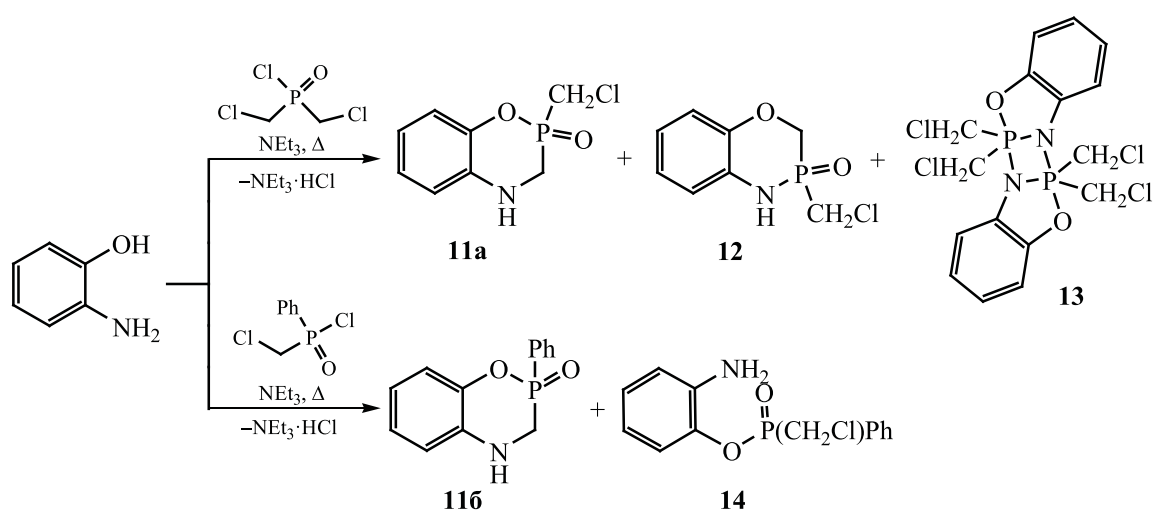


Схема 9.



Условия реакции: *i*, H_3PO_3 (**a**), $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ (**b**), $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$, а затем H_2O (**b**); *ii*, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, EtOH , K_2CO_3 , Δ (**a**); $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, EtOH-EtONa , Δ (**b**); $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$, NEt_3 , Δ (**b**). $\text{R} = \text{H}$ (**10a**), Et (**10b**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (**10b**).

Схема 10.



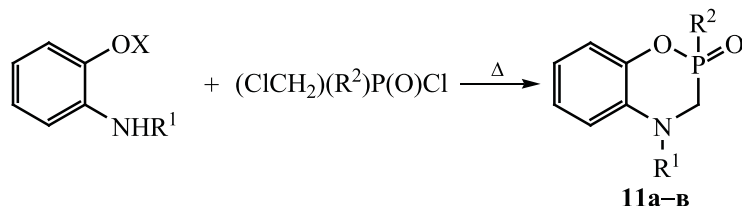
щего реагента на диэтилфосфит (с применением 2-бромэтанола на следующей стадии) или трис-(2-хлорэтил)фосфит (с циклизацией при нагревании) позволило получить оксазафосфоринаны **10b** и **10b** (схема 9) в диастереомерно чистом виде после перекристаллизации (авторы не обсуждают ни стереоселективность этих двух реакций, ни относительную конфигурацию хиральных центров в выделенных соединениях).

В 1992 году Цветковым Е.Н. с сотр. продолжено изучение взаимодействия *o*-аминофенола с хлорангидридами хлорметилфосфиновых кислот, начатое в 1968 году другой группой ученых [14], и показано, что использование в этих реакциях хлорангидридов бис(хлорметил)фосфиновой или

фенил(хлорметил)фосфиновой кислот приводит к получению смеси продуктов: 2-оксо-1,4,2- и 3-оксо-1,4,3-оксазафосфоринанов **11a** и **12** вместе с димером 2,2-бис(хлорметил)-1,3,2-бензоксазафосфола **13** в первом случае и 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана **11b** вместе с *o*-аминофениловым эфиром фенил(хлорметил)фосфиновой кислоты **14** во втором (схема 10) [27].

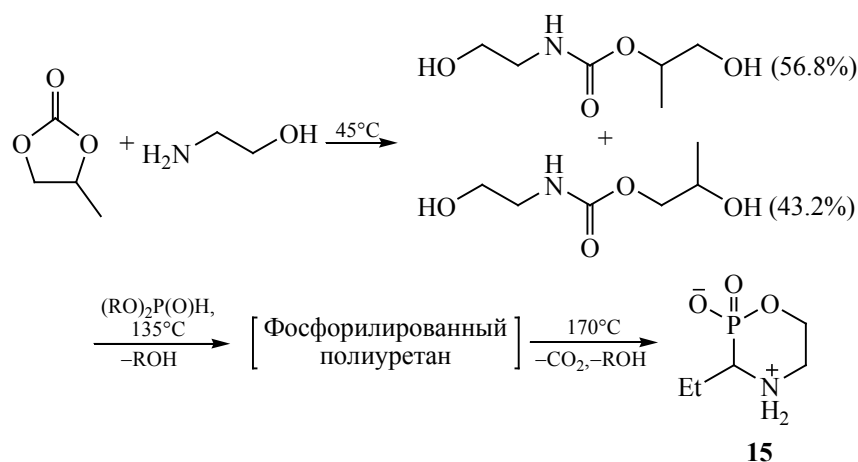
Установлено также, что замена *o*-аминофенола на его *N,O*-бис(триметилсилильное) производное позволяет избежать образования побочных продуктов и увеличить выход оксазафосфоринанов **11a** (с 21 до 51%) и **11b** (с 44 до 54%) (схема 11). При использовании же *N*-метил-*o*-аминофенола в качестве исходного соединения единственным

Схема 11.



X = R¹ = SiMe₃; X = H, R¹ = Me; R¹ = H, R² = CH₂Cl (**11a**); R¹ = H, R² = Ph (**11b**); R¹ = Me, R² = CH₂Cl (**11b**).

Схема 12.



продуктом, выделенным с выходом 71%, является N-метильное производное **11b** (схема 11) [27]. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **11a** изучена методом РСА [28]. Оказалось, что для этого оксазафосфоринана наблюдается уплотнение бициклической структуры, шестичленный гетероцикл имеет конформацию P², C³-полукресло с экваториально расположенной P=O-группой.

Метод синтеза 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана **15**, заключающийся в переэтерификации фосфитов гидроксиалкилкарбаматами, полученными на основе пропиленкарбоната и 2-аминоэтанола, с последующим термическим разложением образовавшихся на этой стадии продуктов, был предложен Троевым с сотр. (схема 12) [29–32]. Показано, что целевой продукт может быть выделен из реакционной смеси в чистом виде с небольшим выходом, зависящим от используемого фосфита [диметил-, диэтил- и диизопропил- 10–13%, ди(*n*-бутил)- 6.5% и дифенил- 2.1%].

В дальнейшем совокупностью методов масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР был изучен механизм этого взаимодействия и показано, что гидроксиалкилкарбаматы сначала циклизуются в 3-(2-гидроксиэтил)-2-оксазолидиноны, которые затем декарбоксилируются с образованием имина, вступающего в реакцию с фосфитами с последующей циклизацией и гидролизом (схема 13) [33, 34].

2-Оксо-1,4,2-оксазафосфоринан **16** был зафиксирован в качестве продукта взаимодействия циклического фосфита с имином, несущим тиен-3-ильный фрагмент (схема 14) [35]. Авторы этой работы отмечают, что данный процесс протекает через первоначальное образование фосфоната, претерпевающего процесс расширения цикла за счет внутримолекулярного аминолита, полностью заканчивающегося в течение двух суток.

Группа китайских исследователей предложила использовать для синтеза 2-оксо-1,4,2-оксазафос-

Схема 13.

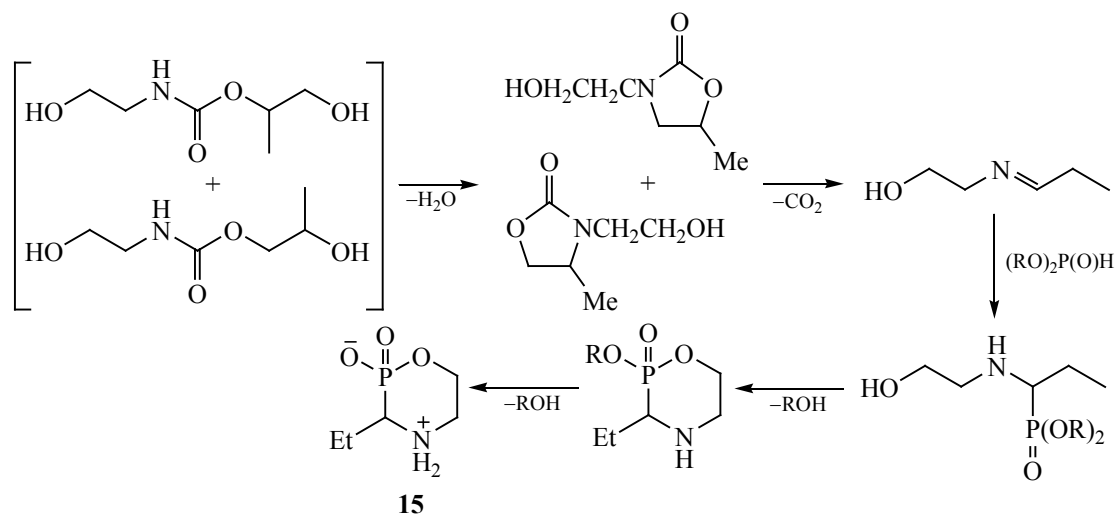


Схема 14.

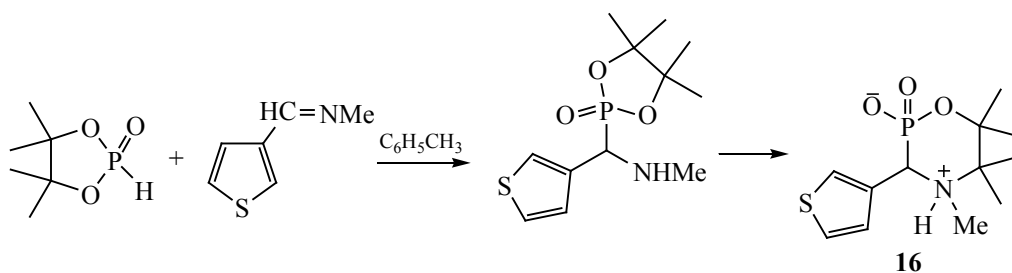
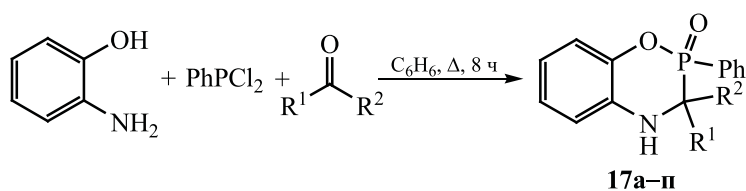


Схема 15.

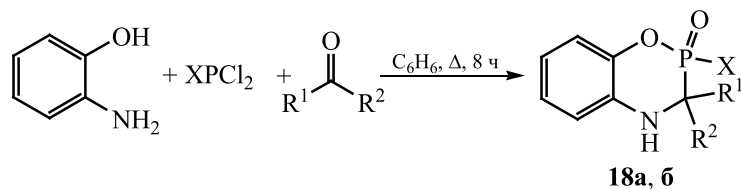


$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Et}$ (**a**), *i*-Pr (**б**), *n*-Hex (**в**), Ph (**г**), 4-MeC₆H₄ (**д**), 4-PhOC₆H₄ (**е**), 3,4-OCH₂OC₆H₄ (**ж**); $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Me}$ (**з**), Et (**и**), *i*-Pr (**к**), *t*-Bu (**л**); $R^1 = R^2 = \text{Et}$ (**м**); $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_4$ (**н**); $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (**о**); $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_6$ (**п**).

форинанов трехкомпонентную реакцию *o*-аминофенола с фенилдихлорфосфином и различными альдегидами или кетонами (схема 15) [36]. Авторами показано, что только в трех случаях (соединения **17a**, **17и** и **17к**) продукты реакции получаются в виде смеси диастереомеров (в соотношении от 50:50 до 80:20), остальные же взаимодействия, ко-

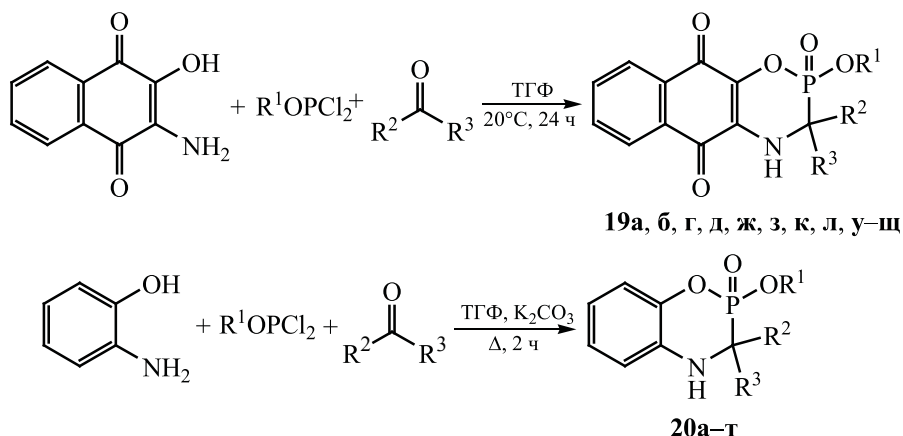
торые могут привести к образованию таких смесей, протекают диастереоспецифично, приводя к выделению *цис*-изомеров. Отмечено также, что при использовании кетонов наблюдается больший выход продуктов (51–98%), чем при использовании альдегидов (25–73%).

Схема 16.



$\text{X} = n\text{-Pr}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**a**); $\text{X} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**б**).

Схема 17.



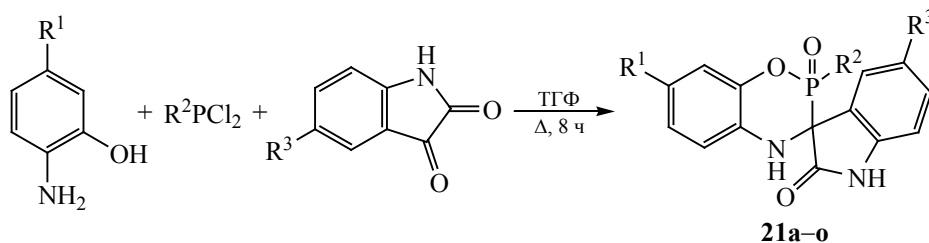
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**б**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**в**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**г**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**д**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**е**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**ж**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**з**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**и**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6$ (**к**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6$ (**л**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6$ (**м**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (**н**); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**о**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$ (**п**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$ (**р**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$ (**с**); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$ (**т**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$ (**у**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$ (**ф**); $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**х**); $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$ (**и**); $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**ч**); $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**ш**); $\text{R}^1 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_6$ (**щ**).

Позднее этот метод был применен для синтеза 2-оксо-2-*n*-пропил-3-метил-3-этил-1,4,2-оксазафосфоринана **18a** и 2-оксо-2-*n*-толил-3,3-диметил-1,4,2-оксазафосфоринана **18б** (схема 16) [37, 38], а также ряда 2-алкокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов **19** и **20** (схема 17) [39, 40]. Авторами последней работы было отмечено, что соотношение диастереомеров для соединений **20и-г** колеблется в интервале от 52:48 до 67:33. Таким образом, наблюдается снижение стереоселективности при замене фенилдихлорфосфина на дихлорфосфиты при проведении трехкомпонентной реакции *o*-аминофенола с метилэтилкетон или бензальдегидом и указанными фосфорорганическими соединениями.

Этот же подход нашел свое применение и в синтезе полициклических производных **21**, в которых оксоиндолный фрагмент выступает в качестве спироциклического заместителя в третьем положении оксазафосфоринанового цикла (схема 18) [41]. Однако диастереоселективность взаимодействия в трехкомпонентных системах *o*-аминофенол-арилдихлорфосфин-изатин отсутствует или является невысокой (соотношение диастереомеров колеблется в интервале от 50:50 до 60:40).

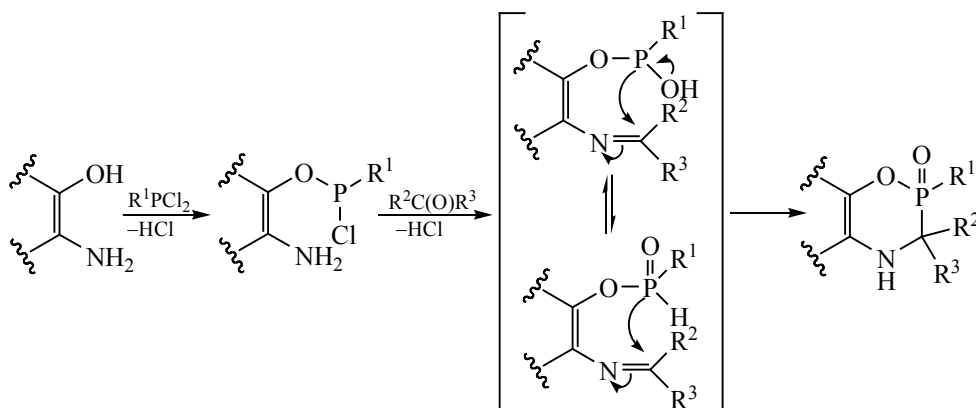
Возможный механизм описанных реакций, который был предложен в работах [39] и [41], включает в себе замещение атома водорода гидроксигруппы фосфорсодержащим фрагментом с

Схема 18.



$R^1 = H$: $R^2 = Ph$, $R^3 = H$ (**a**); $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $R^3 = H$ (**б**); $R^2 = Ph$, $R^3 = Cl$ (**в**); $R^2 = Ph$, $R^3 = F$ (**г**); $R^2 = Ph$, $R^3 = Me$ (**д**); $R^1 = Me$: $R^2 = Ph$, $R^3 = H$ (**е**); $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $R^3 = H$ (**ж**); $R^2 = Ph$, $R^3 = F$ (**з**); $R^2 = Ph$, $R^3 = Me$ (**и**); $R^1 = Cl$: $R^2 = Ph$, $R^3 = H$ (**к**); $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $R^3 = H$ (**л**); $R^2 = Ph$, $R^3 = Cl$ (**м**); $R^2 = Ph$, $R^3 = F$ (**н**); $R^2 = Ph$, $R^3 = Me$ (**о**).

Схема 19.



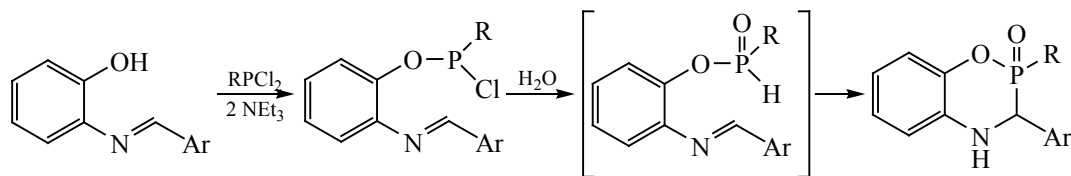
последующим образованием имида и замещением атома хлора у фосфора на гидроксильную группу. Получившиеся при этом интермедиаты претерпевают процесс замыкания цикла с образованием 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов (схема 19). Интересным фактом является то, что пошаговое проведение подобной реакции с использованием в качестве исходных соединений 2-N-бензилиденаминофенола [2-N-(*n*-метоксибензилиден)аминофенола] и фенилдихлорфосфина с дальнейшей обработкой промежуточно образующихся фенилхлорфосфонитов (в спектрах ЯМР ^{31}P реакционных смесей наблюдаются сигналы с $\delta_p \approx 165$ м. д.) эквимолярным количеством воды приводит к получению оксазафосфоринанов **17г** (**17п**) в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:1 (2:1) (схема 20) [42].

Помимо фенилдихлорфосфина во взаимодействие с 2-N-бензилиденаминофенолом были

введены этилдихлорфосфин, N,N-диэтиламидодихлорфосфит и этилдихлорфосфит. После обработки промежуточно образующихся продуктов водой, были получены оксазафосфоринаны **22а**, **б** и **20с** соответственно, причем соотношение диастереомеров каждый раз фиксировалось равным 2:1 (схема 20) [43].

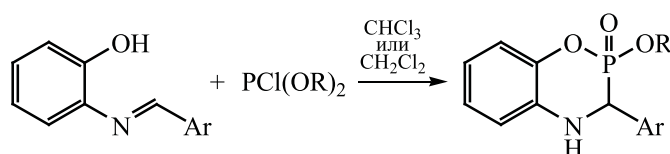
Необходимо отметить, что оба диастереомера соединения **17г** были выделены в чистом виде, а их молекулярная структура установлена методом РСА. Оказалось, что шестичленный гетероцикл преобладающего диастереомера обладает конформацией искаженного *полукресла*, что характерно для 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов [23, 28], а атомы P^2 и C^3 имеют конфигурацию *R/S* (*S/R*). Конформация же гетероциклического фрагмента минорного диастереомера описывается как искаженная *ванна*, содержащая четырехатомный плоский [в пределах 0.013(5) Å] фрагмент $O^1C^6C^5N^4$ [42].

Схема 20.

**17, 20, 22**

R = Ar = Ph (**17r**); R = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**17p**); R = OEt, Ar = Ph (**20c**); R = Et, Ar = Ph (**22a**); R = NEt₂, Ar = Ph (**22b**).

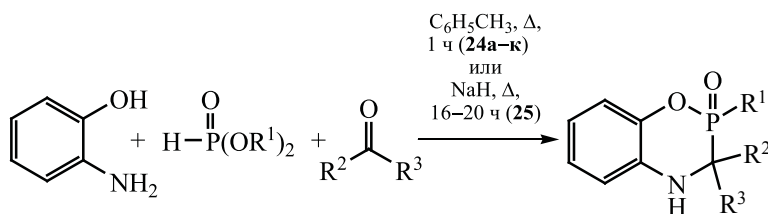
Схема 21.

**20c, 23a, 6**

RO = OCH₂CH₂O, EtO; R = Et, Ar = Ph (**20c**); R = CH₂CH₂Cl, Ar = Ph (**23a**);

R = CH₂CH₂Cl, Ar = (**23b**).

Схема 22.

**24a-к, 25**

R¹ = Ph: R² = R³ = Me (**a**); R² = Me, R³ = Et (**б**); R² = R³ = (CH₂)₄ (**в**); R² = R³ = (CH₂)₅ (**г**); R² = Me, R³ = Ph (**д**); R² = Me, R³ = 4-MeOC₆H₄ (**е**); R² = H, R³ = *i*-Bu (**ж**); R² = H, R³ = Ph (**з**); R² = H, R³ = 4-FC₆H₄ (**и**); R² = H, R³ = 4-

BrC₆H₄ (**к**); R¹ = Et, R² = H, R³ = (**25**).

Описаны также реакции диэтилхлорфосфита с 2-N-бензилиденаминофенолом [44] и этиленхлорфосфита с ним же и его производным [44, 45], приводящие к получению оксазафосфоринанов **20c** и **23a, б** (схема 21) в виде смеси диастереомеров с соотношением от 1.3:1 до 2:1.

Помимо применения дихлорфосфинов или дихлорфосфитов во взаимодействии с *o*-аминофенолами и альдегидами (кетонами) для синтеза оксазафосфоринанов в качестве исходных фосфорорганических соединений использовались также диэтил- и дифенилфосфиты (схема 22) [46, 47].

Схема 23.

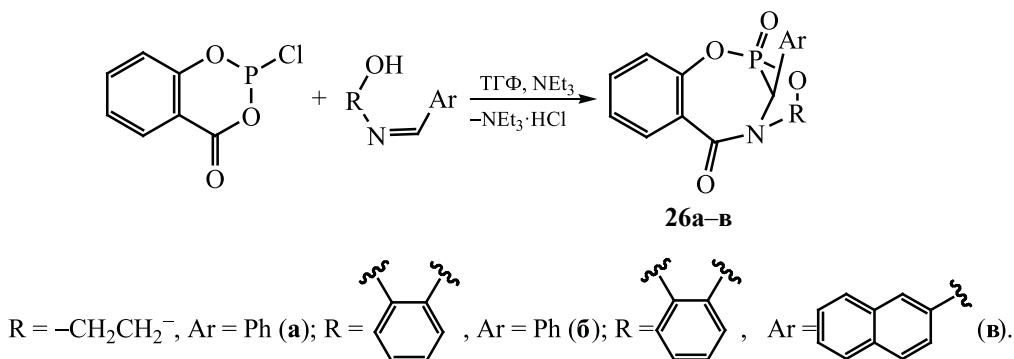
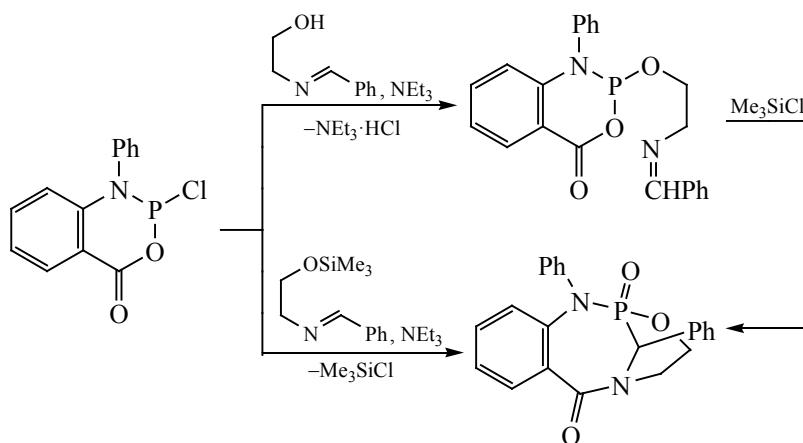


Схема 24.



Однако авторы процитированных работ не приводят данных о стереоселективности изученных процессов.

Отдельно необходимо отметить и серию работ, посвященных синтезу мостиковых соединений, содержащих 1,4,2-оксазафосфоринановый гетероцикл в качестве фрагмента полициклической системы [48–51]. Так, взаимодействие 2-хлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфорин-4-она с 2-бензилиденаминоэтанолом, 2-*N*-бензилиденаминофенолом или 2-*N*-(2-нафтилиден)аминофенолом в присутствии триэтиламина приводит к получению 3,4-бензобисцикло[4.3.1]декан-2,6-дионов **26a-в** (схема 23), причем в каждом случае наблюдается образование только одного диастереомера, т. е. реакции протекают диастереоспецифично.

При использовании 1-фенил-2-хлорбензо[*d*]-1,3,2-азаоксафосфорин-4-она вместе с 2-бен-

зилиденаминоэтанолом в качестве исходных соединений реакция останавливалась на стадии образования амидофосфита, стадия же циклизации была инициирована добавлением триметилхлорсилана (схема 24).

Этот же процесс может быть осуществлен в одну стадию, если 2-бензилиденаминоэтанол заменить на (2-бензилиденаминоэтокси)триметилсилан (схема 24). Однако в обоих случаях реакции протекают неселективно и приводят к образованию смеси диастереомеров в соотношении 1:1.

3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЭНАНТИОЧИСТЫХ 2-ОКСО-1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНОВ

Впервые синтез энантиоцистных 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов был описан в 1996 году Ройером с сотр. [52]. Авторы процитированной работы рассматривали оксазафосфоринаны в качестве

Таблица 1. Выход и соотношение диастереомеров оксазафосфоринанов **27а–д** и **28а–д**

R	Оксазафосфоринаны 27		Оксазафосфоринаны 28	
	выход, %	соотношение диастереомеров	выход, %	соотношение диастереомеров
Me (а)	64	64:21:8:7	91	85:15
Et (б)	92	80:20	93	Только один изомер
<i>n</i> -Pr (в)	72	79:21	92	Только один изомер
Bn (г)	56	60:40	89	Только один изомер
(CH ₂) ₃ CO ₂ Me (д)	77	60:33:6:1	91	93:7

жестких каркасных структур, получение которых, с использованием оксазолидинов в качестве исходных соединений, может протекать с высокой степенью стереоселективности, что в дальнейшем, посредством гидрирования и гидролиза, могло бы позволить выделить α -аминофосфоновые кислоты, являющихся основной целью этих исследований, в энантиоцистом виде. Действительно, введение диастереомерных смесей оксазолидинов, синтезированных на основе (*R*)-*N*-безил-2-фенилглицинола, во взаимодействие с триметилфосфитом в присутствии тетрахлорида олова, за счет которого осуществляется процесс раскрытия оксазолидинового цикла, приводит к получению оксазафосфоринанов **27а–д** в виде смеси двух или четырех энантиоцистых диастереомеров с хорошим выходом (схема 25, табл. 1).

Обработка соединений **27а–д** триметилбромсиланом и метанолом, при которой происходит превращение хирального атома фосфора в аксиальный, позволило установить посредством сравнения состава диастереомерных смесей исходных и вновь полученных оксазафосфоринанов **27а–д** и **28а–д** соответственно, что процесс формирования атома C³ в изучаемых гетероциклах происходит с высокой степенью стереоселективности (схема 25, табл. 1).

Гидрирование соединений **27а–д** с последующим гидролизом и обработкой пропиленоксидом приводит к получению свободных α -аминофосфоновых кислот **29а–д** (схема 26) [52]. Сравнение их физических характеристик с литературными данными позволило точно установить, что хиральный центр в энантиоцистых **29б–г** и преобладающих энантиомерах скалемических кислот **29а** и **29д** обладает (*S*)-конфигурацией, таким образом, конфигурация хиральных углеродных атомов (C³ и C⁵) в преобладающих диастереомерах оксазафосфоринанов **27а–д** и **28а–д** была установлена как (*S*_C,*R*_C).

Для объяснения высокой стереоселективности реакции получения оксазафосфоринанов **27а–д** авторы работы [52] предполагают реализацию двух интермедиатов (схема 27), один из которых (**Б**) значительно менее предпочтителен из-за эффекта расталкивания объемных заместителей в аксиальных позициях.

Описанный подход к синтезу α -аминофосфоновых кислот через промежуточное выделение 1,4,2-оксазафосфоринанов был использован для получения пиперидин-2-илфосфоновой (схема 28) [53] и 1-амино-2-метилциклопропанфосфоновой кислот (схема 29) [54]. В качестве исходного соединения, в первом случае, использовался 2-циано-6-оксазопиперидин, легко получаемый в диасте-

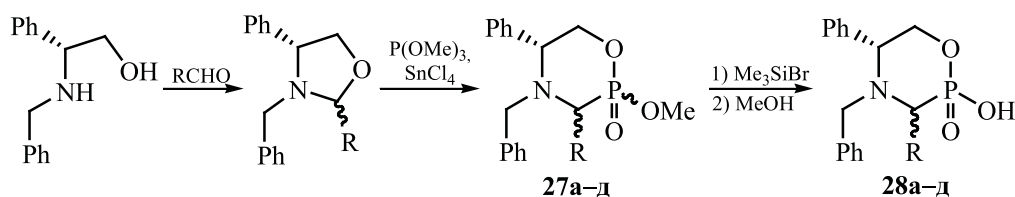
Схема 25.

Схема 26.

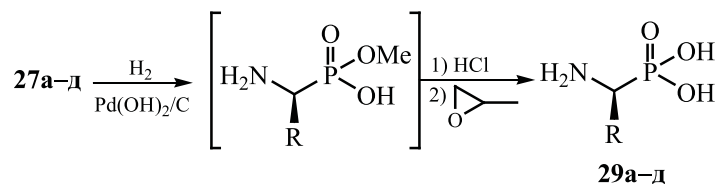


Схема 27.

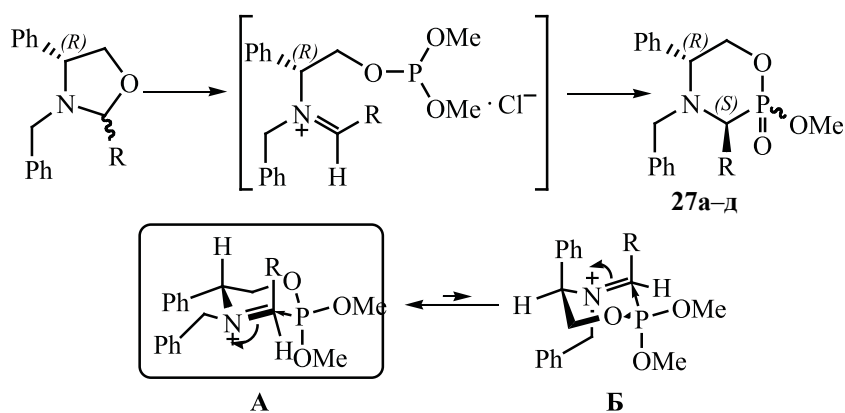
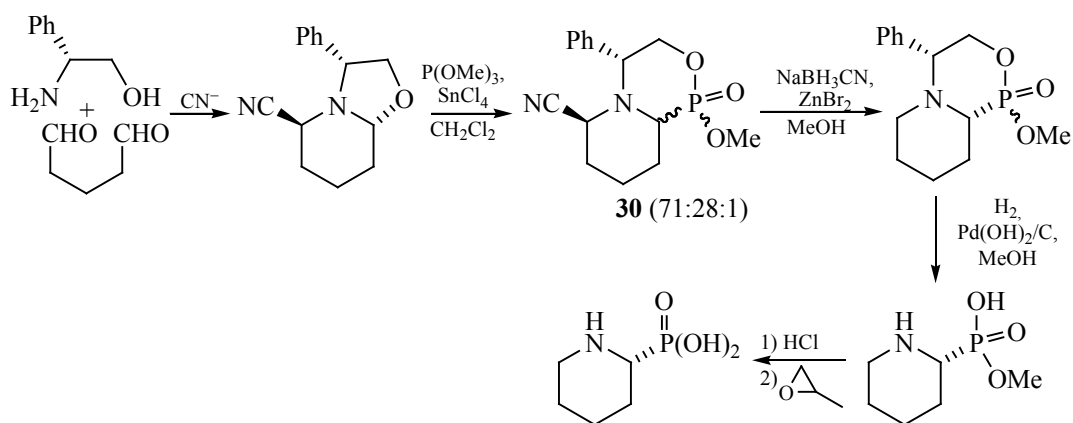


Схема 28.



реомерно- и энантиочистом виде взаимодействием (*R*)-2-фенилглицинола, глutarового альдегида и цианида калия, который вводился в реакцию с триметилфосфитом в присутствии тетрахлорида олова с образованием оксазафосфоринана **30** с выходом 81% в виде смеси трех диастереомеров (71:28:1). Последующее восстановление, очистка от минорного диастереомера, гидрирование и ги-

дроллиз позволяют получить (*R*)-пиперидин-2-ил-фосфоновую кислоту в энантиочистом виде (схема 28). Во втором случае в качестве исходного соединения использовался (2*S*)-циклопропанонацеталь в виде смеси диастереомеров, который вводился во взаимодействие с (*R*)-2-фенилглицинолом или с *L*-норэфдрином в условиях кислотного катализа с получением гидроксэтиламинопроизводных

Схема 29.

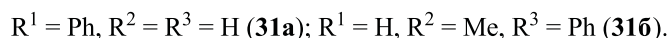
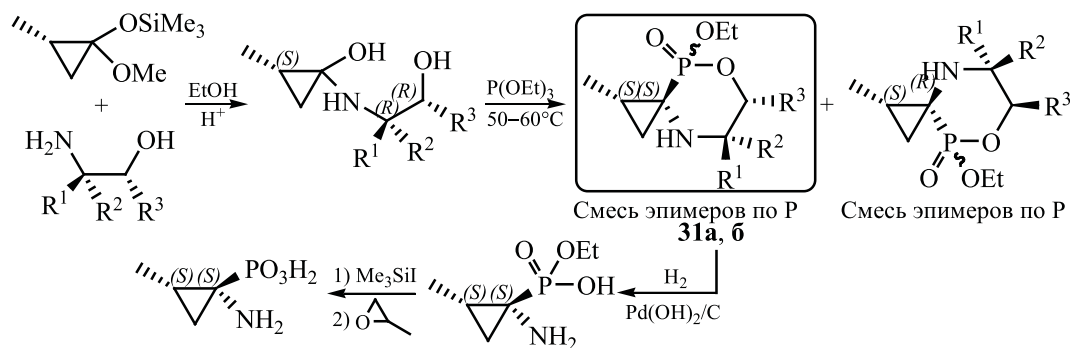
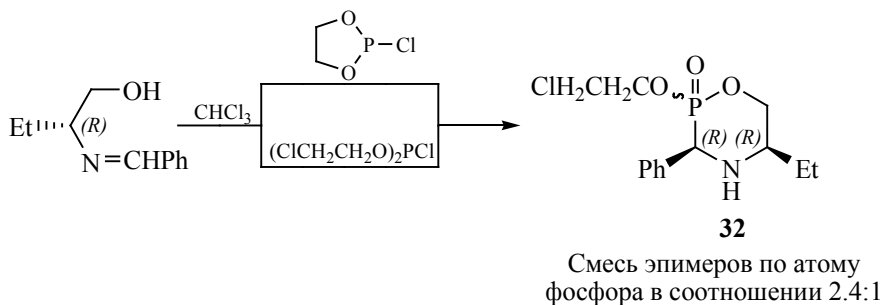


Схема 30.



метилциклопропанола, после обработки которых триэтилфосфитом при нагревании наблюдалось образование 1,4,2-оксазафосфоринанов **31a, 6** в виде смеси четырех диастереомеров в соотношениях 71:18:9:2 и 62.5:17.5:15.5:4.5 (схема 29).

Преобладающие диастереомеры, представляющие собой смесь эпимеров по атому фосфора, выделялись, затем подвергались гидрированию и обработке сначала триметилхлорсиланом (генерируемым *in situ*), а затем пропиленоксидом с получением (1*S*,2*S*)-1-амино-2-метилциклопропанфосфоновой кислоты (схема 29).

Интересно отметить, что при использовании (*R*)-2-фенилглицинола в качестве источника хиральности на стадии синтеза оксазафосфоринанов происходит индуцирование образования хирального центра C^3 (*S*)-конфигурации при наличии *N*-бензильного заместителя или в спироциклической системе и инверсия конфигурации этого хирального атома в конденсированных бициклах.

Как отмечалось в предыдущей части обзора, одним из подходов к синтезу рацемических 1,4,2-оксазафосфоринанов является взаимодействие иминов, содержащих свободную гидроксильную группу в β -положении относительно атома азота, с диалкилхлорфосфитами. Оказалось, что данный метод является эффективным и для получения энантиочистых оксазафосфоринанов при использовании энантиочистых иминоспиртов в качестве исходных соединений [55–57]. Так, взаимодействие (*R*)-*N*-бензилиден-2-аминобутан-1-ола с этиленхлорфосфитом или с бис(β -хлорэтил)хлорфосфитом приводит к образованию оксазафосфоринана **32** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2.4:1 (схема 30).

Причем последние являются эписомерами по атому фосфора, а образование C^3 хирального центра происходит стереоспецифично, что позволяет выделять диастереомеры в энантиочистом виде с помощью колоночной хроматографии. Авторы от-

Схема 31.

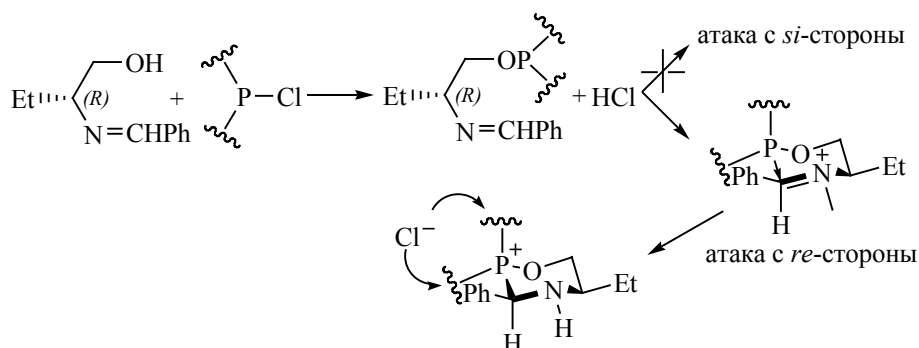
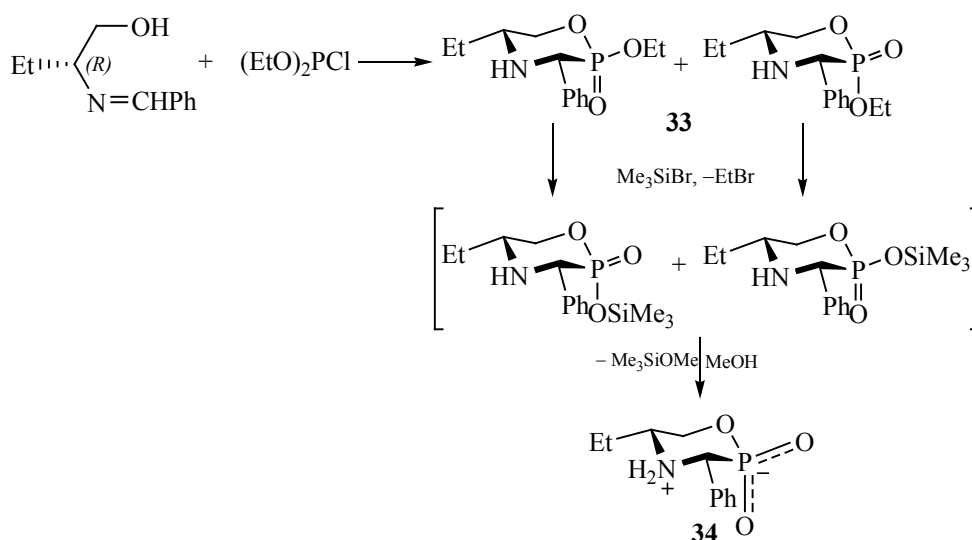


Схема 32.



мечают, что (*R*)-конфигурация хирального атома в исходном иминоспирте индуцирует образование нового хирального центра такой же конфигурации, что отличается от результатов, полученных Ройером с сотрудниками при синтезе 1,4,2-оксазафосфоринанов на основе оксазолидинов [52]. Объясняется этот факт тем, что отсутствие заместителя у атома азота, в промежуточно образующейся иминиевой соли, позволяет занимать преэкваториальную позицию заместителю у прохирального углерода, что направляет нуклеофильную атаку фосфора только с *re*-стороны прохирального атома (схема 31).

Также было показано, что при использовании в реакции с (*R*)-*N*-бензилиден-2-аминобутан-1-

олом диэтилхлорфосфита наблюдалось некоторое снижение селективности образования эпимеров (2:1 против 2.4:1 в предыдущих случаях), однако стереоспецифичность образования хирального центра C^3 оставалась неизменной [58–60]. Энантиочистые диастереомеры оксазафосфоринана **33** были выделены в чистом виде колоночной хроматографией. Кроме того, был получен соответствующий 2-гидрокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринан **34** обработкой смеси эпимеров **33** сначала триметилбромсиланом, а затем метанолом (схема 32). Было отмечено также, что атака триметилсилильной группой происходит по атому кислорода фосфорильного фрагмента, о чем свидетельствует обращение конфигурации у атома фосфора,

Схема 33.

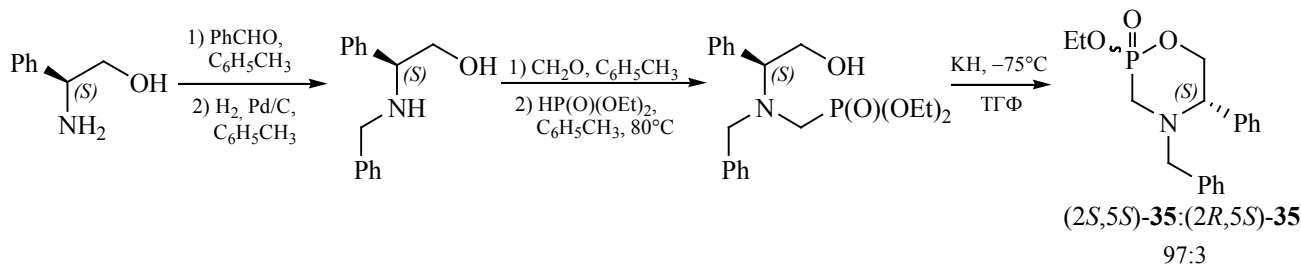
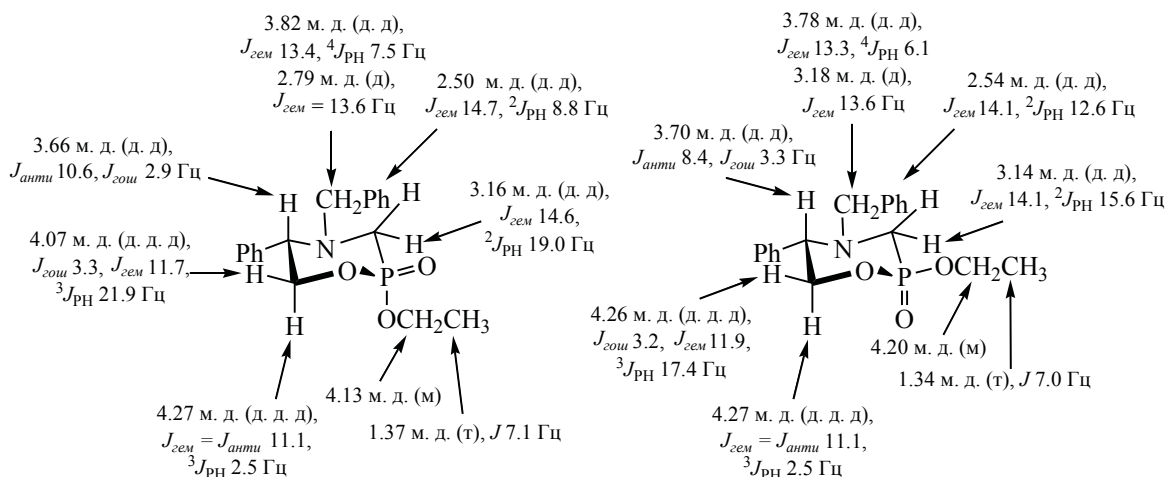


Схема 34.



что фиксировалось методом спектроскопии ЯМР (схема 32).

Еще один подход к синтезу энантиочистых оксазафосфоринанов заключается в инициированной гидридом калия при низких температурах циклизации δ -гидроксифосфоната, полученного на основе (*S*)-2-фенилглицинола через стадии образования имина, его восстановления, конденсации с формальдегидом и фосфонирования (схема 33) [61].

Соотношение диастереомеров оксазафосфоринана **35**, синтезированного по этому методу, составляет 97:3. Авторы объясняют причину высокой диастереоселективности описанного процесса кинетическим контролем реакции, что подтверждается отсутствием эпимеризации выделенных в чистом виде преобладающего и минорного диастереомеров при их обработке гидридом калия в ТГФ.

Кроме того, им удалось четко приписать сигналы всех протонов (в спектрах ЯМР ^1H) для обоих диастереомеров, а также определить КССВ (схема 34). Видно, что при изменении конфигурации одного хирального центра в цикле происходит серьезное изменение (более чем на 2 Гц) как P-H- , так и vicинальных (*анти*-протоны) КССВ.

В литературе также описана циклизация на гидроксиде палладия(II) диастереомерной смеси метилового эфира 2-[(1-бензиламино-2-метилпропил)фенилфосфинолокси]пропионовой кислоты, полученной на основе метил-(*S*)-лактата (схема 35) [62]. В результате оксазафосфоринан **36a** был выделен в диастереомерно- и энантиочистом виде, а соединения **36b** и **36в** кристаллизовались как смесь диастереомеров [(2*R*,3*S*,6*S*)- и (2*S*,3*R*,6*S*)-] в соотношении 3:1. Молекулярная и кристаллическая структура **35a** и сокристалли-

Схема 35.

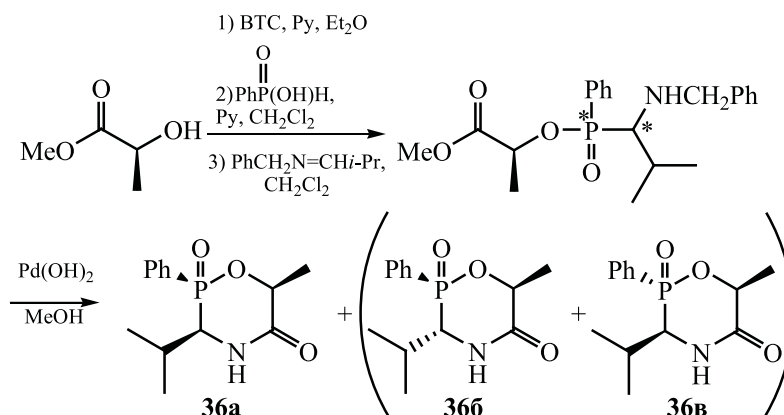
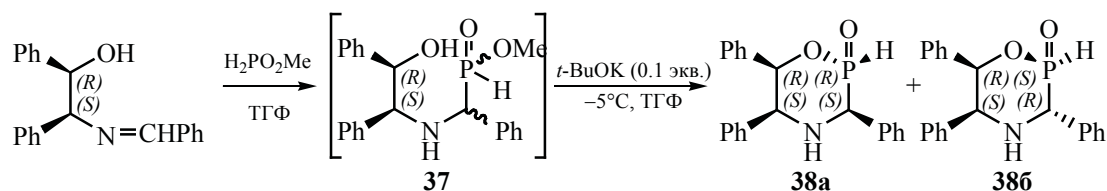


Схема 36.

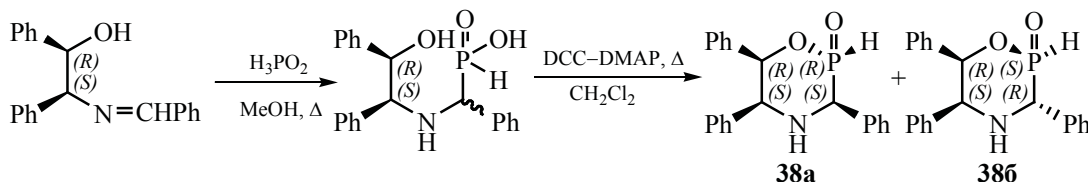


зованных диастереомеров **36b** и **36v** были установлены методом PCA. Первое соединение кристаллизуется в пространственной группе $P2_12_12_1$, Z' 1, а другие – $P2_1$, Z' 4. На примере последних авторами было показано, что структуры с высоким значением Z' могут быть сконструированы при использовании молекул с несколькими хиральными центрами, если в их состав входят супрамолекулярные синтоны, способствующие образованию димерных мотивов. В отсутствии возможности реализации таких centrosymmetric супрамолекулярных мотивов одна или несколько молекул при кристаллизации могут входить в независимую часть элементарной ячейки с образованием псевдо-центросимметричных структур.

Целая серия работ была посвящена синтезу и изучению структуры рацемических и энантиочистых 2-гидро-, 2-алкил- и 2-арил-1,4,2-оксазафосфоринанов. Так, было показано, что взаимодействие имина, полученного на основе рацемического [(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-] или энантиочистого [(1*R*,2*S*)-] 2-амино-1,2-дифенилэтанола и бензаль-

дегида, с генерируемым *in situ* метиловым эфиром гипохлоритовой кислоты приводит к образованию фосфинатов **37** в виде смеси диастереомеров в соотношении 40:33:12:15. Обработка этой смеси *трет*-бутилатом калия при -5°C позволяет получить диастереомерные 2-гидро-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны **38a** и **38b** в соотношении 3:1 в рацемическом или энантиочистом виде (схема 36) [63, 64]. Авторы процитированных работ объясняют такой стереохимический результат (при циклизации смеси четырех диастереомеров остаются только два) быстрым псевдовращением промежуточно образующихся пентакоординированных фосфорсодержащих продуктов, проявляющихся в спектрах ЯМР ^{31}P реакционных смесей в районе $\delta_{\text{P}} -32$ м. д. [65]. Кроме того, они отмечают, что соотношение изомеров **38a** и **38b** очень близко к соотношению пар диастереомеров открытоцепных фосфинатов **37** [(40+33)/(12+15)], из чего делается вывод о том, что преимущественная (*S*)-конфигурация атома C^3 определяется на стадии присоединения метилового эфира гипохлоритовой кислоты к имину.

Схема 37.



Использование же в реакции с N-бензильден-2-амино-1,2-дифенилэтанолом гипохлоритовой кислоты вместо ее метилового эфира с последующей циклизацией образующихся интермедиатов взаимодействием с DCC–DMAP приводит к получению соединений **38a** и **38b** в соотношении 3:2 (т. е. при такой замене исходного фосфорсодержащего реагента происходит уменьшение стереоселективности) (схема 37) [63].

Диастереомеры **38a** и **38b** были выделены в чистом виде, молекулярная структура соединения **38a** была установлена методом PCA [63, 64]. Интересным фактом является то, что добавление 0.1 экв. *трет*-бутилата калия к изомеру **38a** или **38b** не приводит к их эпимеризации, тогда как в присутствии 0.5 экв. *трет*-бутилата калия с течением времени диастеремерно чистые соединения превращаются в смесь изомеров **38a** и **38b** в соотношении 4:96 (схема 38) [65].

Отмечается также, что использование более слабого основания (триэтиламина) не приводит к эпимеризации. На основе этих данных, делается вывод о том, что оксазафосфоринан **38b** является термодинамически более стабильным соединением, преимущественное же образование изомера **38a** в ходе реакции получения оксазафосфоринанов, по-видимому, результат кинетического контроля.

Изучение селективности взаимодействия 2-гидро-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана **38a**, выбран-

ного в качестве реагента по причине нахождения фенильного заместителя и атома водорода (PH) по одну сторону связи C–P цикла, что, безусловно, увеличивает стерическую загруженность реакционного центра, с альдегидами в присутствии триэтиламина или *трет*-бутилата калия в качестве оснований показало, что соответствующие 2-алкил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны **39a–д** могут быть синтезированы со средней (в случае алифатических альдегидов) или высокой (в случае ароматических альдегидов) диастереоселективностью (схема 39) [64, 65]. Образующийся в этом процессе новый хиральный центр в преобладающем диастереомере обладает (S)-конфигурацией.

Взаимодействие 2-гидро-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана **38a** с иминами в присутствии эфира та трехфтористого бора приводило к образованию 2-алкил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов **40a–д** с меньшей диастереоселективностью ($de = 6–50\%$), чем это было отмечено для реакций с альдегидами. Увеличить ее (до $de = 33–90\%$) удалось при замене используемой кислоты Льюиса на хлорид цинка (схема 40) [64, 65]. Авторы объясняют этот факт бидентатными комплексообразующими свойствами последнего и сродством между фосфорильной группой и катионом цинка.

Изучена также реакция присоединения фосфоринана **38a** к олефинам, активированным электроноакцепторными группами, и показано, что такие процессы протекают с высокими выходами (82 и 98%) и низкой селективностью при использовании α -замещенных олефинов. Однако диастереоселективность резко увеличивается с сохранением высокого выхода (90–99%) при вовлечении в это взаимодействие β -замещенных олефинов (схема 41) [66].

Интересно, что как при синтезе серии 2-алкил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов **41a–ж**, так

Схема 38.

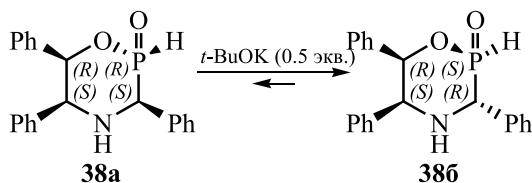
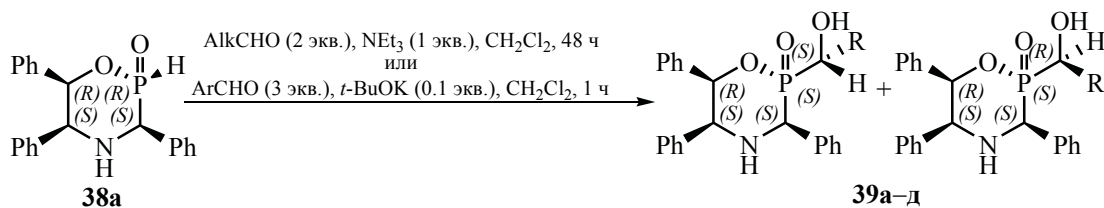
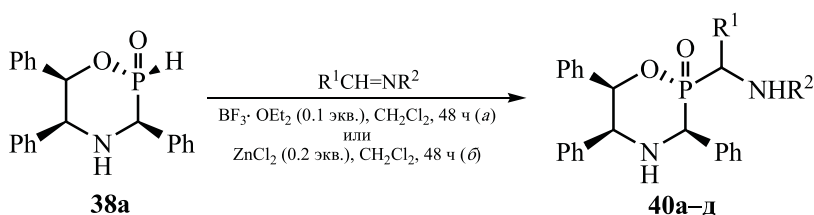


Схема 39.



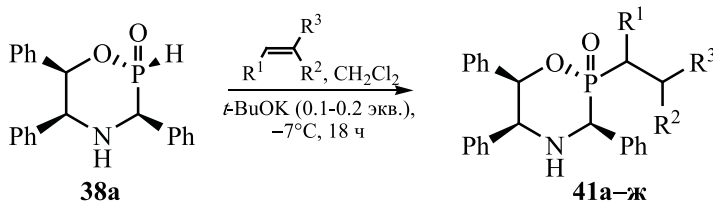
R = Et, *de* = 24% (**a**); R = *i*-Pr, *de* = 40% (**б**); R = Ph, *de* = 84% (**в**); R = 4-CF₃C₆H₄, *de* = 80% (**г**); R = 2-фурил, *de* = 82% (**д**).

Схема 40.



R¹ = Ph, R² = Bn, *de* = 42% (*a*) или 90% (*b*) (**a**); R¹ = Ph, R² = *t*-Bu, *de* = 38% (*a*) или 84% (*б*) (**б**); R¹ = 2-фурил, R² = Bn, *de* = 36% (*a*) или 59% (*б*) (**в**); R¹ = *i*-Pr, R² = Bn, *de* = 50% (*a*) (**г**); R¹ = Ph, R² = CH₂CO₂Et, *de* = 6% (*a*) или 33% (*б*) (**д**).

Схема 41.



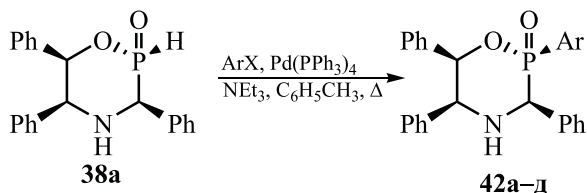
R¹ = H, R² = Me, R³ = CO₂Me, *de* = 26% (**a**); R¹ = H, R² = Bn, R³ = CO₂Me, *de* = 32% (**б**); R¹ = Me, R² = H, R³ = CO₂Me, *de* = 54% (**в**); R¹ = *i*-Pr, R² = H, R³ = CO₂Me, *de* = 50% (**г**); R¹ = Ph, R² = H, R³ = CO₂Me, *de* = 70% (**д**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = H, R³ = CO₂Me, *de* = 64% (**е**); R¹ = Ph, R² = H, R³ = CN, *de* = 70% (**ж**).

и при получении соединений **39a–д**, **40a–д** во всех случаях образуются только два диастереомера, что позволяет сделать вывод об отсутствии эпимеризации атома фосфора при прохождении этих процессов.

2-Арил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны **42a–д** с хорошим выходом (69–75%) могут быть синтезированы арилированием 2-гидро-2-оксо-производного **38a** с использованием тетраakis(трифенилфосфин)палладия в качестве катализатора (схема 42)

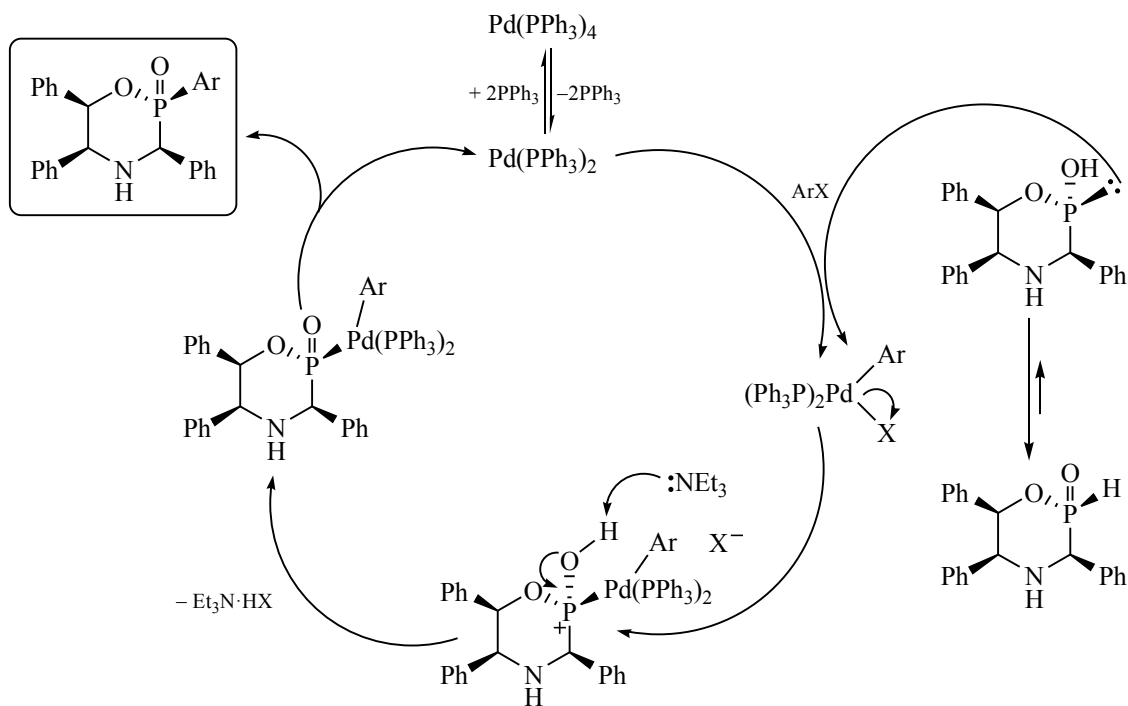
[64, 67]. При этом наблюдается сохранение конфигурации атома фосфора, что полностью согласуется с механизмом каталитического арилирования (схема 43), предполагающим нуклеофильное замещение галогена в палладиевом интермедиате трехкоординированной формой 2-гидро-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринана, при котором атом палладия координируется по неподеленной электронной паре с последующим депротонированием и восстановительным элиминированием.

Схема 42.



$\text{ArX} = \text{PhI}$ (**a**), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{I}$ (**б**), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (**в**), 2- Br -тиофен (**г**), 2- Br -пиридин (**д**).

Схема 43.



Другая серия 2-арил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов была получена с использованием в качестве исходных соединений 2-гидро-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов (–)- или (+)-**43**, синтезированных в энантиоцистном виде обработкой (*R*)- или (*S*)-2-(бензилиденамино)-2-фенилэтано-лов метиловым эфиром гипофосфористой кислоты и последующей циклизацией с использованием *трет*-бутилата калия (схема 44) [68]. Соединения (+)- и (–)-**44a–д** были выделены с выходом 64–75%. На примере оксазафосфоринанов (+)- и (–)-**43a** была показана возможность селективной эпимеризации атома фосфора под воздействием

концентрированной соляной кислоты, приводящей к получению диастереомеров (–)- и (+)-**45** в чистом виде после обработки промежуточно образующихся солей пропиленоксидом (схема 45).

Молекулярная структура, а значит и абсолютная конфигурация хиральных центров энантиоцистных соединений (+)-**43**, (–)-**44a**, (+)-**44б** и (+)-**45** была установлена методом PCA [68, 69].

Метод, в основу которого заложено первоначальное присоединение фосфорсодержащего реагента к атому углерода $\text{C}=\text{N}$ -группы иминоспиртов, использован и в работе [70] (схема 46). Авторы предполагали, что при использовании иминов, про-

Схема 44.

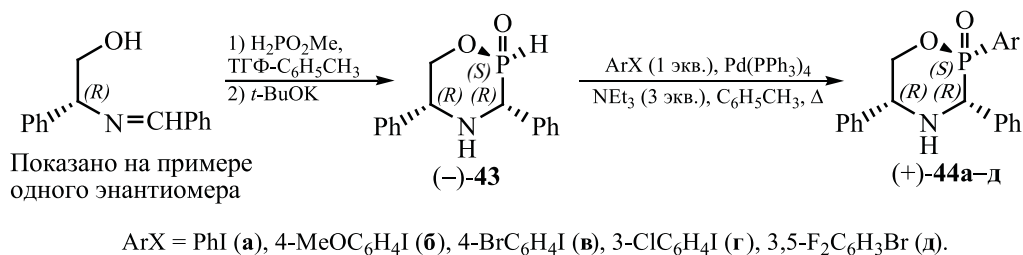


Схема 45.

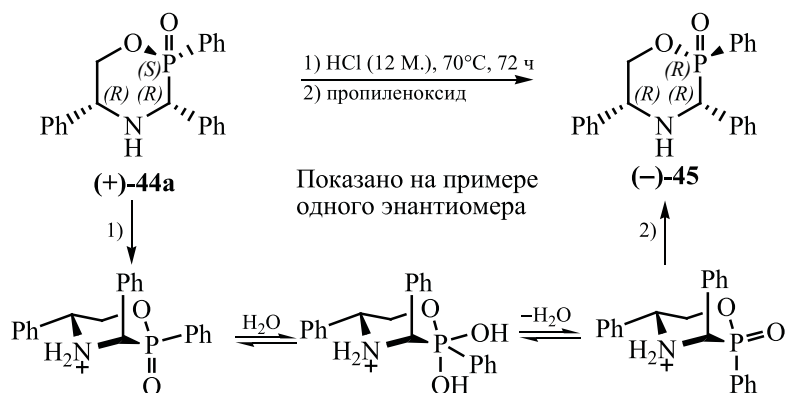
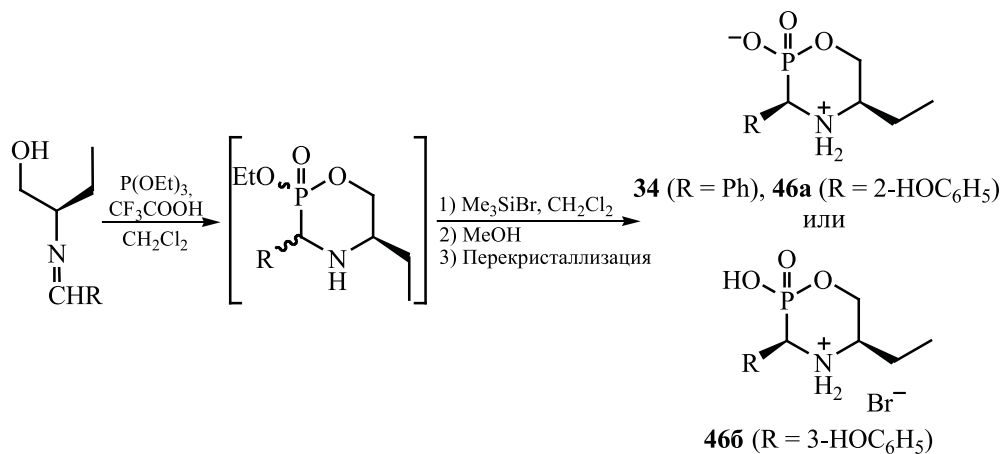


Схема 46.

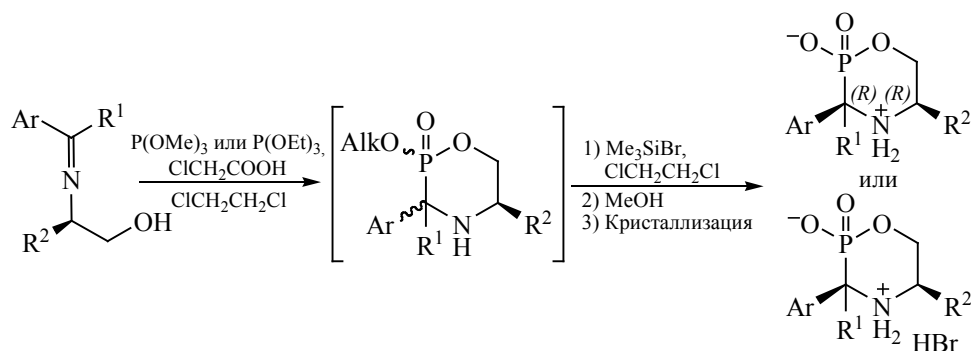


изводных хиральных β-аминоспиртов, в реакции с триалкилфосфитами и трифторуксусной кислотой параллельно или последовательно могут осуществляться процессы присоединения и циклизации, что в результате приведет к образованию оксазафосфоринанов. Действительно, предложенный метод позволил в мягких условиях, дающих возможность ввести в структуру целевых соединений

реакционноспособный гидроксильный фрагмент, осуществить синтез 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов **34** и **46a**, **б**.

Позже было показано, что замена со-электрофила (трифторуксусной кислоты на моноклоруксусную) во взаимодействии хиральных иминов с триалкилфосфитами позволяет не только зна-

Схема 47.



$R^1 = H, R^2 = Et, Ph; Ar = 2-HOC_6H_4, 2-HO-3-MeOC_6H_3, 2-HO-5-NO_2C_6H_3, 2-HO-3,5-Br_2C_6H_2$ или
 $R^1 = H, R^2 = Et, Ph; Ar = 2\text{-пиридил}; R^1 = Me, R^2 = Et, Ph; Ar = 3\text{-пиридил}.$

чительно расширить ряд оксазафосфоринанов, несущих свободную гидроксильную группу, но и ввести в третье положения их цикла пиридинные заместители [71, 72]. При этом функционализированные 1,4,2-оксазафосфоринаны могут быть выделены в диастереомерно- и энантиоцистом виде с хорошим выходом (40–69%) (схема 47).

4. ПРИМЕНЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ 2-ОКСО-1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНОВ

Как было показано в предыдущей части обзора 2-алкокси-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны являются прекурсорами в синтезе α -аминофосфиновых кислот – соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [73–77], позволяющие получать их с высокой селективностью за счет реализации конформационно-жесткого переходного состояния на стадии образования самих оксазафосфоринанов, являющейся стереопределяющей стадией формирования С-Р-связи, а значит и хирального центра будущей кислоты (схемы 25–29) [52–54]. Синтез же другого интересного в плане биоактивности класса соединений – α -аминофосфиновых кислот [75, 77] – может быть осуществлен с использованием 2-алкил- или 2-арил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов. Так, в работе [64] показано, что обработка диастереомерно-чистых **41д** и **42а** муравьиной кислотой в метаноле в присутствии палладия на угле приводит к получению соответствующих энантиоцистных кислот **47** и **48** с хорошим выходом (схема 48).

Отдельно необходимо отметить факты проявления биологической активности самими оксазафосфоринанами. Так, в работах [37, 38] изучено влияние соединений **18а, б** (схема 16) на параметры роста пшеницы и показано, что эти вещества являются регуляторами ее роста, стимулирующими ускорение метаболизма и увеличение содержания в ней белковых веществ вплоть до 13% за счет увеличения концентрации как хлорофилла *a*, так и хлорофилла *b*.

Оксазафосфоринан **15** (схема 12) обладает двумя основными биологическими свойствами: с одной стороны он вызывает незначительное повреждение структуры хромосом нормальных клеток костного мозга, а с другой стороны значительно подавляет их пролиферацию, что делает это соединение перспективным кандидатом для изучения цитостатического действия по отношению к опухолевым клеткам костного мозга [32]. Антипролиферативное действие оксазафосфоринанов **19** (схема 17) изучено по отношению к культуре клеток альвеолярной аденокарциномы (A549), эпителиоидной карциноме шейки матки (Hela), эпидермоидной карциноме гортани (HEp2) и клеточной линии аденокарциномы толстой кишки (LoVo) [39]. Высокая противоопухолевая активность соединений **19а, б, у** выявлена на всех моделях опухолевых клеток. В частности, цитотоксичность соединения **19а** в отношении карциномы шейки матки в 4–5 раз выше, чем у доксорубина, являющимся препаратом сравнения.

Схема 48.

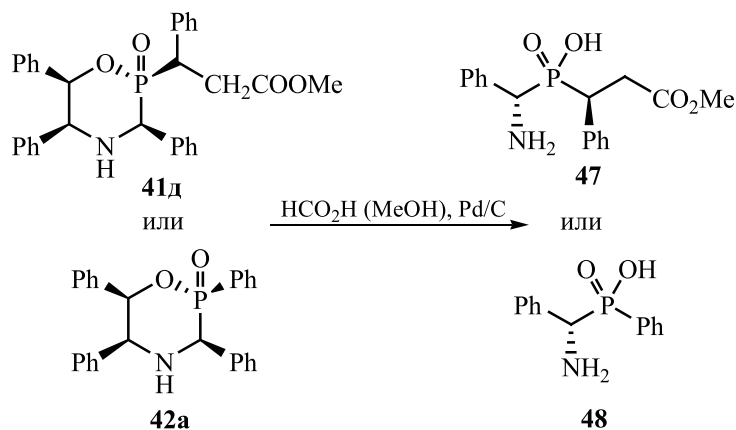
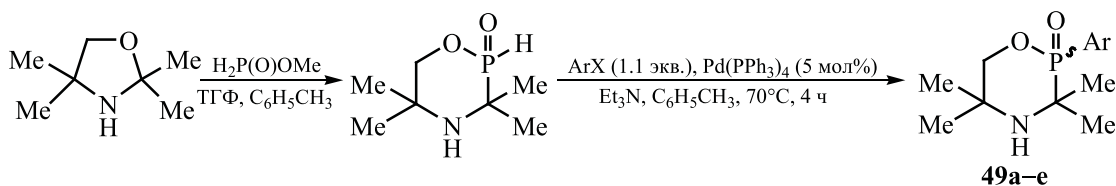
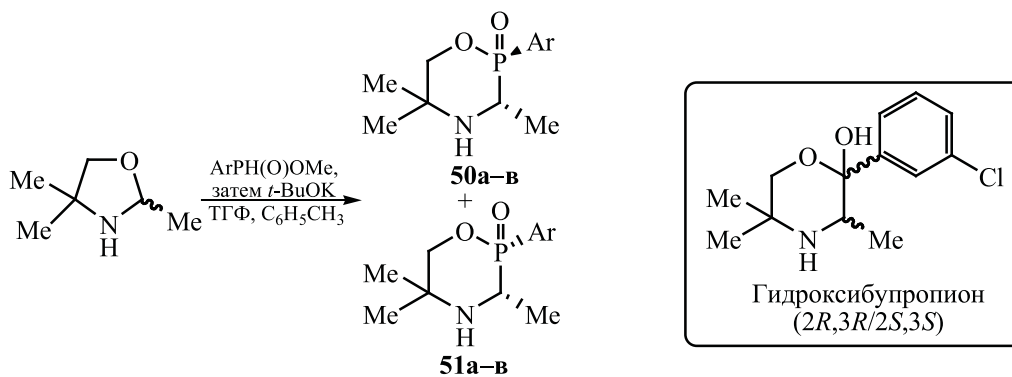


Схема 49.



$\text{ArX} = \text{PhI}$ (**a**), 3,5- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$ (**б**), 3- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{Br}$ (**в**), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{I}$ (**г**), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{I}$ (**д**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ (**е**).



Показано на примере одного из энантиомеров

$\text{Ar} = \text{Ph}$ (**a**), 3- ClC_6H_4 (**б**), 3,5- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**в**).

Другой тип биологической активности проявляют оксазафосфоринаны **10a–в** (схема 9). Так, соединения **10a** и **10б** обладают средней бактериостатической активностью по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6635) и грамотрицательным (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 – только **10б**) бактериям, а также средней фунгистатической активностью

по отношению к *Candida albicans* ATCC10231 и *Aspergillus fumigatus* в диапазоне концентраций 250–1000 мкг/мл. Оксазафосфоринан **10в** оказался эффективным в более низких концентрациях (62.5–250 мкг/мл) и проявил высокую антибактериальную активность по отношению ко всем культурам бактерий, а противогрибковая активность по отношению к *Candida albicans* была зафиксирована на уровне препарата сравнения – циклогексими-

да [26]. Также соединение **10в** показало высокую антиоксидантную активность [26], лишь немного уступающую *трет*-бутилгидрохинону – широко используемому в пищевой промышленности для предотвращения окисления ненасыщенных растительных масел и многих животных жиров.

Принимая во внимание структурную аналогию лактолов и фосфинолактонов, их схожие параметры проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также близость лактольной и фосфинолактоновых функциональных групп по полярности и объему, авторы работ [78, 79] предположили, что для ряда рацемических 2-арил-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов **49а–е**, а также диастереомерно чистых **50а–в** и **51а–в** можно ожидать биологическую активность схожую с гидроксипропионом (схема 49), являющимся антидепрессантом и препаратом, используемым в лекарственной терапии против табакокурения.

Антидепрессивная активность перечисленных соединений была оценена проведением теста «вынужденного плавания». Оксазафосфоринаны **49в** и **50в** продемонстрировали при этом наибольшую эффективность *in vivo*, в частности, при применении соединения **49в** в дозе 10 мг/кг время неподвижности животного примерно в 2 раза меньше, чем это зафиксировано для гидроксипропиона в такой же дозе или сопоставимо с временем неподвижности при использовании гидроксипропиона в дозе 20 мг/кг. Необходимо отметить, что соединение **49в** оказалось перспективным средством для улучшения памяти, а также веществом, проявляющим нейропротекторные свойства против болезни Альцгеймера [80].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем обзоре обобщены имеющиеся на текущий момент данные, касающиеся методов синтеза, изучения структуры и возможности практического применения хиральных 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов. Важно отметить, что в отличие от изомерных им 2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринанов, являющихся пролекарственными средствами, гетероциклический каркас которых, легко претерпевающий биотрансформацию в человеческом организме (преимущественно в печени), выполняет транспортную функцию, 1,4,2-оксазафосфоринаны содержат эн-

доциклическую связь Р–С, зачастую устойчивую к метаболизму даже в условиях ферментативного расщепления. Принимая во внимание этот факт, можно предположить, что сочетание 1,4,2-оксазафосфоринанового цикла с различными фармакофорными группами, для введения которых в его структуру, как видно из обзора, в литературе уже существует достаточно мощный синтетический потенциал, может позволить значительно расширить область применения этих соединений в медицинской химии. Кроме того, присутствие в молекулах 1,4,2-оксазафосфоринанов как доноров, так и акцепторов водородных связей в сочетании с их структурной жесткостью и стабильностью, делает их перспективными объектами для решения таких задач как инжинерия кристаллов, получение хиральных индукторов или асимметрический органокатализ. Однако из обзора видно, что данные соединения хоть и привлекали внимание исследователей в этих качествах, но лишь ограниченное число раз. Поэтому, при написании этой статьи мы хотели не только рассказать о методах синтеза и области применения 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов, но и постараться вызвать у читателей интерес к этому, по нашему мнению, все еще недостаточно изученному классу соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Метлушка Кирилл Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3438-5522>

Зиннатуллин Рузаль Габделхабинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6516-9232>

Никитина Кристина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5890-1715>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sag J., Goedderz D., Kukla P., Greiner L., Schönberger F., Döring M. // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 20. P. 3746. doi 10.3390/molecules24203746
2. Zhang C., Jiang Y., Li S., Huang Z., Zhan X.-Q., Ma N., Tsai F.-C. // *Heliyon*. 2022. Vol. 8. N 11. P. e11225. doi 10.1016/j.heliyon.2022.e11225

3. *Kampen D., Reisinger C.M., List B.* // *Top. Curr. Chem.* 2010. Vol. 291. P. 395. doi 10.1007/978-3-642-02815-1_1
4. *Xiao Y., Sun Z., Guo H., Kwon O.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 2089. doi 10.3762/bjoc.10.218
5. *Chen X.-S., Hou C.-J., Hu X.-P.* // *Synth. Commun.* 2016. Vol. 46. N 11. P. 917. doi 10.1080/00397911.2016.1171362
6. *Imamoto T.* // *TCIMAIL.* 2017. N 174. P. 2.
7. *Peng B., Ma J., Guo J., Gong Y., Wang R., Zhang Y., Zeng J., Chen W.-W., Ding K., Zhao B.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2022. Vol. 144. N 7. P. 2853. doi 10.1021/jacs.1c12723
8. *Shi D.-Q., Sheng Z.-L., Liu X.-P., Wu H.* // *Heteroatom Chem.* 2003. Vol. 14. N 3. P. 266. doi 10.1002/hc.10139
9. *Elliott T.S., Slowey A., Ye Y., Conway S.J.* // *MedChemComm.* 2012. Vol. 3. N 7. P. 735. doi 10.1039/C2MD20079A
10. *Smith B.R., Eastman C.M., Njardarson J.T.* // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. N 23. P. 9764. doi 10.1021/jm501105n
11. *Krasowska D., Chrzanowski J., Drabowicz J.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 117. P. 179. doi 10.1016/bs.aihch.2015.08.002
12. *Wang D., Wang H.* // *Acta Pharm. Sin. (B).* 2012. Vol. 2. N 2. P. 107. doi 10.1016/j.apsb.2012.02.004.
13. *Dixit P., Jeyaseelan C., Gupta D.* // *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2023. Vol. 13. N 2. P. 161. doi 10.33263/BRIAC132.161
14. *Wieber M., Eichhorn B.* // *Monatsh. Chem.* 1968. Vol. 99. N 1. P. 261. doi 10.1007/BF00908928
15. *Пудовик М.А., Самитов Ю.Ю., Кибардина Л.К., Пудовик А.Н.* // *Докл. АН СССР.* 1973. Т. 211. № 5. С. 1128.
16. *Пудовик М.А., Кибардина Л.К., Пудовик А.Н.* // *ЖОХ.* 1975. Т. 45. № 2. С. 470.
17. *Самитов Ю.Ю., Пудовик М.А., Кибардина Л.К., Пудовик А.Н.* // *ЖОХ.* 1975. Т. 45. № 10. С. 2134.
18. *Сигалов М.В., Пестунович В.А., Никитин В.М., Атавин А.С., Кухарев Б.Ф.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1978. № 7. С. 1544; *Sigalov M.V., Pestunovich V.A., Nikitin V.M., Atavin A.S., Kukharev B.F.* // *Russ. Chem. Bull.* 1978. Vol. 27. N 7. P. 1349. doi 10.1007/BF00946868
19. *Иванова Ж.М., Сувалова Е.А., Болдескул И.Е., Калягин Г.А., Струков О.Г., Гололобов Ю.Г.* // *ЖОХ.* 1976. Т. 46. № 8. С. 1693.
20. *Самитов Ю.Ю., Сувалова Е.А., Болдескул И.Е., Иванова Ж.М., Гололобов Ю.Г.* // *ЖОХ.* 1977. Т. 47. № 5. С. 1022.
21. *Dhawan B., Redmore D.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1990. Vol. 48. N 1–4. P. 41. doi 10.1080/10426509008045880
22. *Dhawan B., Redmore D., Boyd W.A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1993. Vol. 30. N 6. P. 1683. doi 10.1002/jhet.5570300638.
23. *Saint-Clair J.-F., Siméon F., Villemain D., Averbuch-Pouchot M.-T.* // *Acta Crystallogr. (C). Struct. Chem.* 1999. Vol. 55. N 4. P. 588. doi 10.1107/S0108270198016643
24. *Цирульникова Н.В., Болт Я.В., Белусь С.К.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 5. С. 1200; *Tsirul'nikova N.V., Bolt Ya.V., Belus S.K.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. N 5. P. 1200. doi 10.1007/s11172-015-1001-8
25. *Болт Я.В., Белусь С.К., Цирульникова Н.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2016. № 1. С. 291; *Bolt Ya.V., Belus S.K., Tsirul'nikova N.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 65. N 1. P. 291. doi 10.1007/s11172-016-1300-8
26. *Ali T.E., El-Edfawy S.M.* // *Res. Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42. N 2. P. 1329. doi 10.1007/s11164-015-2088-0
27. *Бовин А.Н., Чехлов А.Н., Цветков Е.Н.* // *ЖОХ.* 1992. Т. 62. № 1. С. 51.
28. *Чехлов А.Н., Бовин А.Н., Цветков Е.Н.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. № 10. С. 2355; *Chekhlov A.N., Bovin A.N., Tsvetkov E.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 1989. Vol. 38. N 10. P. 2167. doi 10.1007/BF00962136
29. *Troev K.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1997. Vol. 127. N 1. P. 167. doi 10.1080/10426509708040506
30. *Troev K., Cremer S., Hägele G.* // *Heteroatom Chem.* 1999. Vol. 10. N 7. P. 627. doi 10.1002/(SICI)1098-1071(1999)10:7<627::AID-HC17>3.0.CO;2-C
31. *Troev K., Hägele G., Kreidler K., Olschner R., Verwey C., Roundhill D.M.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1999. Vol. 148. N 1. P. 161. doi 10.1080/10426509908037008
32. *Naydenova E., Troev K., Topashka-Ancheva M., Hägele G., Ivanov I., Kril A.* // *Amino Acids.* 2007. Vol. 33. N 4. P. 695. doi 10.1007/s00726-006-0459-y
33. *Troev K., Koseva N., Hägele G.* // *Heteroatom Chem.* 2008. Vol. 19. N 2. P. 119. doi 10.1002/hc.20404
34. *Mitova V.A., Cherkezova R.T., Troev K.* // *Bulg. Chem. Commun.* 2012. Vol. 45. N 1. P. 114.
35. *Hubert C., Garrigues B., Munoz A.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1999. Vol. 152. N 1. P. 229. doi 10.1080/10426509908031632
36. *Zhou J., Qiu Y., Feng K., Chen R.* // *Synthesis.* 1999. N 1. P. 40. doi 10.1055/s-1999-3676
37. *Fagadar-Cosma E., Ilia G., Fagadar-Cosma G., Vlascici D., Bizerea O., Istratuca G.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2004. Vol. 179. N 9. P. 1673. doi 10.1080/10426500490466256
38. *Fagadar-Cosma E., Laichici M., Fagadar-Cosma G., Vlascici D.* // *J. Serb. Chem. Soc.* 2006. Vol. 71. N 10. P. 1031. doi 10.2298/JSC0610031F

39. Wang B., Miao Z.W., Wang J., Chen R.Y., Zhang X.D. // *Amino Acids*. 2008. Vol. 35. N 2. P. 463. doi 10.1007/s00726-007-0570-8
40. Wang B., Miao Z., Huang Y., Chen R. // *Heteroatom Chem.* 2007. Vol. 18. N 1. P. 65. doi 10.1002/hc.20258
41. Liu R., Wu M., Li G. // *Heteroatom Chem.* 2014. Vol. 25. N 3. P. 140. doi 10.1002/hc.21146
42. Димухаметов М.Н., Миронов В.Ф., Миронова Е.В., Криволапов Д.Б., Добрынин А.Б., Литвинов И.А., Мусин Р.З. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 8. С. 1882; Dimukhametov M.N., Mironov V.F., Mironova E.V., Krivolapov D.B., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Musin R.Z. // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 8. P. 1882. doi 10.1007/s11172-013-0271-2
43. Dimukhametov M., Belova N., Mironov V., Mironova E., Krivolapov D., Onys'ko P., Rassukanaya Yu. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2015. Vol. 190. N 5–6. P. 943. doi 10.1080/10426507.2014.993756
44. Dimukhametov M.N., Bajandina E.V., Davydova E.Yu., Dobrynin A.B., Gubaidullin A.T., Litvinov I.A., Alfonsov V.A. // *Mendeleev Commun.* 2001. Vol. 11. N 5. P. 196. doi 10.1070/MC2001v011n05ABEH001478
45. Багаутдинова Р.Х., Пудовик М.А., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. № 2. С. 338; Bagautdinova R.Kh., Pudovik M.A., Pudovik E.M., Burilov A.R. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 2. P. 507. doi 10.1134/S1070363215020279
46. Ali T.E. // *Heteroatom Chem.* 2013. Vol. 24. N 5. P. 426. doi 10.1002/hc.21110
47. Zhang W., Ding X., Li Z., Bi W., Chen X., Zhao Y. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2020. Vol. 195. N 5. P. 359. doi 10.1080/10426507.2019.1700417
48. Димухаметов М.Н., Абдрахманова Л.М., Миронов В.Ф., Мусин Р.З. // *ЖОХ.* 2010. Т. 80. № 10. С. 1752; Dimukhametov M.N., Abdrakhmanova L.M., Mironov V.F., Musin R.Z. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. Vol. 80. N 10. P. 2073. doi 10.1134/S107036321010035X
49. Димухаметов М.Н., Ивкова Г.А., Миронов В.Ф., Онысько П.П., Рассуканая Ю.В., Мусин Р.З. // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. № 4. С. 616; Dimukhametov M.N., Ivkova G.A., Mironov V.F., Onys'ko P.P., Rassukanaya Yu.V., Musin R.Z. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 4. P. 605. doi 10.1134/S1070428014040290
50. Димухаметов М.Н., Ивкова Г.А., Хаяров Х.Р., Мусин Р.З., Миронов В.Ф. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 9. С. 1570; Dimukhametov M.N., Ivkova G.A., Khayarov Kh.R., Musin R.Z., Mironov V.F. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 9. P. 1938. doi 10.1134/S1070363218090311
51. Dimukhametov M.N., Ivkova G.A., Litvinov I.A., Fayzullin R.R., Mironov V.F. // *Mendeleev Commun.* 2019. Vol. 29. N 2. P. 150. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.010
52. Maury C., Gharbaoui T., Royer J., Husson H.-P. // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61. N 11. P. 3687. doi 10.1021/jo960020c
53. Maury C., Wang Q., Gharbaoui T., Chiadmi M., Tomas A., Royer J., Husson H.-P. // *Tetrahedron.* 1997. Vol. 53. N 10. P. 3627. doi 10.1016/S0040-4020(97)00086-0
54. Fadel A., Tesson N. // *Tetrahedron Asym.* 2000. Vol. 11. N 9. P. 2023. doi 10.1016/S0957-4166(00)00134-8
55. Димухаметов М.Н., Баяндина Е.В., Давыдова Е.Ю., Альфонсов В.А. // *ЖОХ.* 2001. Т. 71. № 8. С. 1397; Dimukhametov M.N., Bayandina E.V., Davydova E.Yu., Al'fonsov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2001. Vol. 71. N 8. P. 1319. doi 10.1023/A:1013206003000
56. Димухаметов М.Н., Баяндина Е.В., Давыдова Е.Ю., Зябликова Т.А., Добрынин А.Б., Литвинов И.А., Альфонсов В.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. № 12. С. 2357; Dimukhametov M.N., Bayandina E.V., Davydova E.Yu., Zyablikova T.A., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Al'fonsov V.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2001. Vol. 50. N 12. P. 2468. doi 10.1023/A:1015072621603
57. Dimukhametov M.N., Bajandina E.V., Davydova E.Yu., Litvinov I.A., Gubaidullin A.T., Dobrynin A.B., Zyablikova T.A., Alfonsov V.A. // *Heteroatom Chem.* 2003. Vol. 14. N 1. P. 56. doi 10.1002/hc.10054
58. Dimukhametov M.N., Davydova E.Yu., Bayandina E.V., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Alfonsov V.A. // *Mendeleev Commun.* 2001. Vol. 11. N 6. P. 222. doi 10.1070/MC2001v011n06ABEH001506
59. Alfonsov V.A., McKenna C.E., Bayandina E.V., Kashemirov B.A., Yarmieva L.N., Punegova L.N., Kataeva O.N. // *Heteroatom Chem.* 2008. Vol. 19. N 6. P. 575. doi 10.1002/hc.20480
60. Alfonsov V.A., McKenna C.E., Bayandina E.V., Kashemirov B., Yarmieva L.N., Kataeva O.N., Punegova L.N. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2008. Vol. 183. N 11. P. 2647. doi 10.1080/10426500802344568
61. Linzaga I., Escalante J., Muñoz M., Juaristi E. // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. N 44. P. 8973. doi 10.1016/S0040-4020(02)01152-3
62. Anderson K.M., Afarinkia K., Yu H.-W., Goeta A.E., Steed J.W. // *Cryst. Growth Des.* 2006. Vol. 6. N 9. P. 2109. doi 10.1021/cg0603265
63. Cristau H.-J., Monbrun J., Tillard M., Pirat J.-L. // *Tetrahedron Let.* 2003. Vol. 44. N 15. P. 3183. doi 10.1016/S0040-4039(03)00446-5
64. Cristau H.-J., Pirat J.-L., Virieux D., Monbrun J., Ciptadi C., Bekro Y.-A. // *J. Organomet. Chem.* 2005. Vol. 690. N 10. P. 2472. doi 10.1016/j.jorganchem.2004.11.035

65. Pirat J.-L., Monbrun J., Virieux D., Volle J.-N., Tillard M., Cristau H.-J. // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. N 18. P.7035. doi 10.1021/jo050201r
66. Monbrun J., Dayde B., Cristau H.-J., Volle J.-N., Virieux D., Pirat J.-L. // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. N 2. P. 540. doi 10.1016/j.tet.2010.10.078
67. Pirat J.-L., Monbrun J., Virieux D., Cristau H.-J. // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. N 29. P. 7029. doi 10.1016/j.tet.2005.05.007
68. Volle J.-N., Virieux D., Starck M., Monbrun J., Clarion L., Pirat J.-L. // *Tetrahedron Asymmetry*. 2006. Vol. 17. N 9. P. 1402. doi 10.1016/j.tetasy.2006.05.003
69. van der Lee A., Rolland M., Marat X., Virieux D., Volle J.-N., Pirat J.-L. // *Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* 2008. Vol. 64. N 2. P. 196. doi 10.1107/S0108768107061770
70. Metlushka K.E., Sadkova D.N., Nikitina K.A., Yamaleeva Z.R., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Alfonsov V.A. // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 28. N 6. P. 579. doi 10.1016/j.mencom.2018.11.004
71. Зиннатуллин Р.Г., Никитина К.А., Бадеева Е.К., Метлушка К.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. № 7. С. 1383; Zinnatullin R.G., Nikitina K.A., Badeeva E.K., Metlushka K.E. // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 7. P. 1383. doi 10.1007/s11172-021-3227-y
72. Зиннатуллин Р.Г., Бадеева Е.К., Никитина К.А., Ившин К.А., Катаева О.Н., Метлушка К.Е. // *ЖОХ*. 2022. Т. 92. № 12. С. 1906; Zinnatullin R.G., Badeeva E.K., Nikitina K.A., Ivshin K.A., Kataeva O.N., Metlushka K.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 12. P. 2631. doi 10.1134/S1070363222120118
73. Kafarski P., Lejczak B. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 1991. Vol. 63. N 1–2. P. 193. doi 10.1080/10426509108029443
74. Hiratake J., Oda J. // *Biosci. Biotech. Biochem.* 1997. Vol. 61. N 2. P. 211. doi 10.1271/bbb.61.211
75. Kukhar V.P., Hudson H.R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2000, P. 634.
76. Orsini F., Sello G., Sisti M. // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. N 3. P. 264. doi 10.2174/092986710790149729
77. Mucha A., Kafarski P., Berlicki L. // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 17. P. 5955. doi 10.1021/jm200587f
78. Volle J.-N., Filippini D., Krawczyk B., Kaloyanov N., Van der Lee A., Maurice T., Pirat J.-L., Virieux D. // *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. N 6. P. 1438. doi 10.1039/B919345F
79. Volle J.-N., Kaloyanov N., Saada M.C., Virieux D., Pirat J.-L. // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. N 27. P. 4695. doi 10.1016/j.tetlet.2007.05.014
80. Maurice T., Volle J.-N., Strehaiano M., Crouzier L., Pereira C., Kaloyanov N., Virieux D., Pirat J.-L. // *Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 144. P. 315. doi 10.1016/j.phrs.2019.04.026

Chiral 2-Oxo-1,4,2-oxazaphosphorinanes: Synthesis, Structure and Applications (A Review)

K. E. Metlushka^{a,*}, R. G. Zinnatullin^a, K. A. Nikitina^a, and E. K. Badeeva^a

^a A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: metlushka@mail.ru

Received August 1, 2023; revised August 1, 2023; accepted August 2, 2023

The review summarizes the literature data on methods for the preparation of both racemic and enantiopure 2-oxo-1,4,2-oxazaphosphorinanes – phosphorus-containing heterocyclic compounds, which are *N*-substituted derivatives of α -aminophosphonic/phosphinic acids. Information about the potential of their use in the synthesis of biologically active substances is also provided.

Keywords: 1,4,2-oxazaphosphorinanes, phosphonylation, phosphorylation, α -aminophosphonic/phosphinic derivatives