

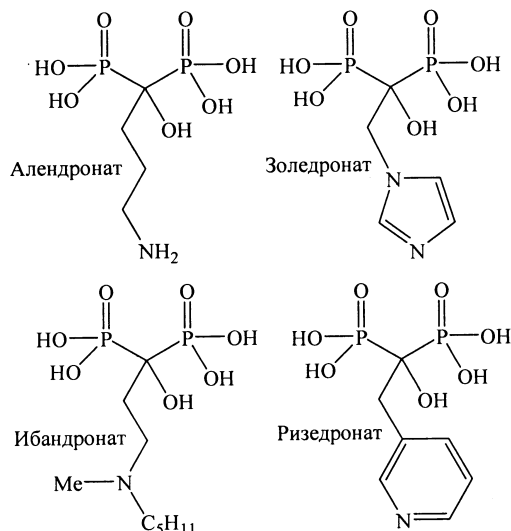
УДК 661.718.1 + 661.634

С.В.Засуха, А.И.Гузырь, Ю.Г.Шермолович

## АРИЛ $\alpha$ -ФТОР- И $\alpha$ -ХЛОРМЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ХЛОРАНГИДРИДЫ

В результате гидролиза тетраметиловых эфиров арил( $\alpha$ -фтор)метилденбисфосфоновых кислот соляной кислотой получены неизвестные ранее арил( $\alpha$ -фтор)- и арил( $\alpha$ -хлор)метилденбисфосфоновые кислоты, относительные количества которых определяются природой пара-заместителя в бензольном кольце. Тетрахлорангидриды арил( $\alpha$ -фтор)метилденбисфосфоновых кислот образуются из соответствующих тетраметиловых эфиров при действии пятихлористого фосфора.

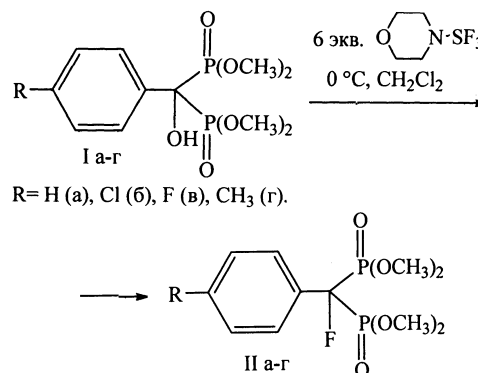
**ВВЕДЕНИЕ.** Производные метилденбисфосфоновой кислоты нашли широкое применение в медицине. Так, некоторые бисфосфонаты — как алендронат, золендронат, ибандронат и ризедронат — широко используются в клинической практике для лечения и профилактики различных костных заболеваний [1—3].



Введение атома(ов) фтора в метилденную группу способствует изменению липофильности молекулы метилденбисфосфоновой кислоты и тем самым существенно влияет на изменение фармакологических свойств [4]. Поэтому фторсодержащие производные метилденбисфосфоновой кислоты являются перспективными объектами для изучения в современной медицинской химии [5—11].

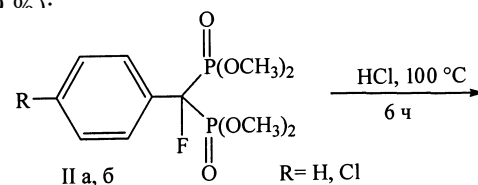
Недавно мы сообщили о синтезе первых представителей эфиров метилденбисфосфоновых кислот нового типа (I а-г), содержащих у мети-

ленового атома углерода фтор и арильный заместитель, путем нуклеофильного фторирования тетраметиловых эфиров арил( $\alpha$ -гидрокси)метилденбисфосфоновых кислот [12]:

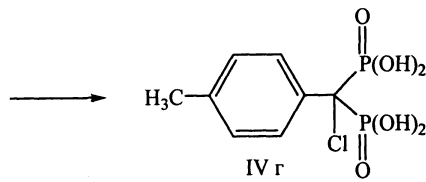
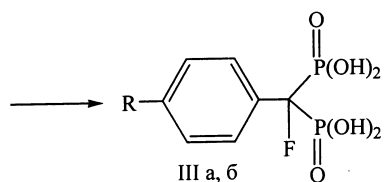


Цель настоящей работы — разработка методов синтеза свободных арил( $\alpha$ -фтор)метилденбисфосфоновых кислот и их хлорангидридов. Наиболее распространенным методом получения фосфоновых кислот из эфиров является кислый гидролиз последних.

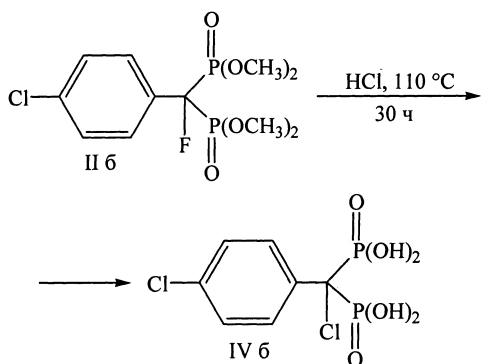
**ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Мы нашли, что строение продуктов солянокислого гидролиза эфиров (II а-г) определяется природой заместителя в *para*-положении бензольного кольца. Так, при кипячении в течение 6 ч с избытком концентрированной соляной кислоты эфиры II а,б превращаются в соответствующие кислоты с хорошими выходами (73 — 90 %).



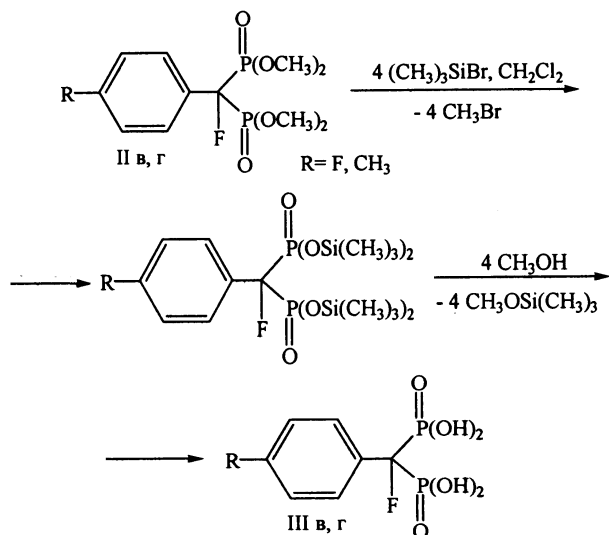
© С.В.Засуха, А.И.Гузырь, Ю.Г.Шермолович, 2014



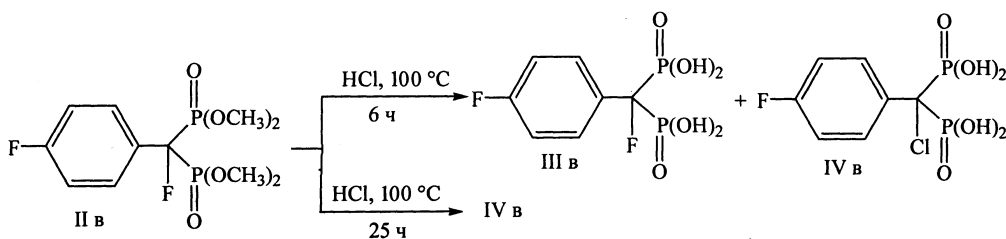
Проведение гидролиза эфира II б в более жестких условиях (нагревание в течение 30 ч с избытком соляной кислоты в герметичной ампуле при 110 °С) приводит к образованию *n*-хлорфенил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфоновой кислоты (IV б) с выходом 95 %:



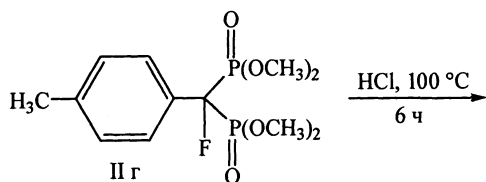
Поэтому *n*-фторфенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновая (III в) и *n*-толил( $\alpha$ -фтор) метиленисфосфоновая (III г) кислоты были получены нами в индивидуальном состоянии при последовательном действии на соответствующие тетраметилловые эфиры (II в, г) триметилбромсилана и метанола:



В случае эфира II в 6-часовое кипячение с избытком соляной кислоты приводит к смеси  $\alpha$ -фтор- и  $\alpha$ -хлор-*n*-фторфенилметиленисфосфоновых кислот (III в, IV в) в соотношении 1:1 по данным ЯМР <sup>31</sup>P, а кипячение в течение 25 ч — к преимущественному образованию *n*-фторфенил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфоновой кислоты (IV в) с выходом 97 %:

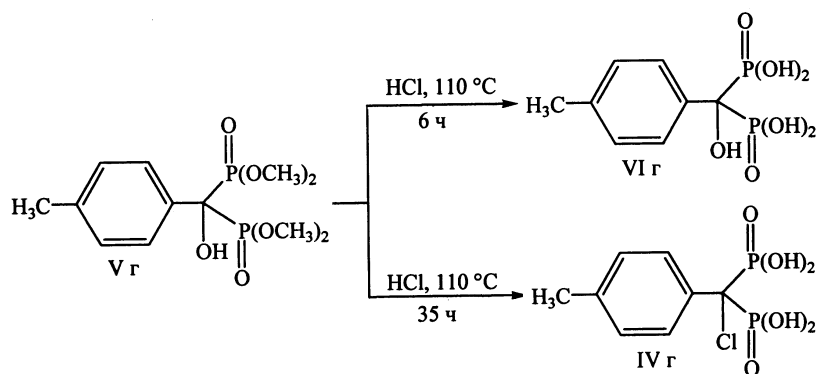


Кипячение же эфира (II г) на протяжении 6 ч приводит к образованию только *n*-толил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфоновой кислоты (IV г) с выходом 77 %:

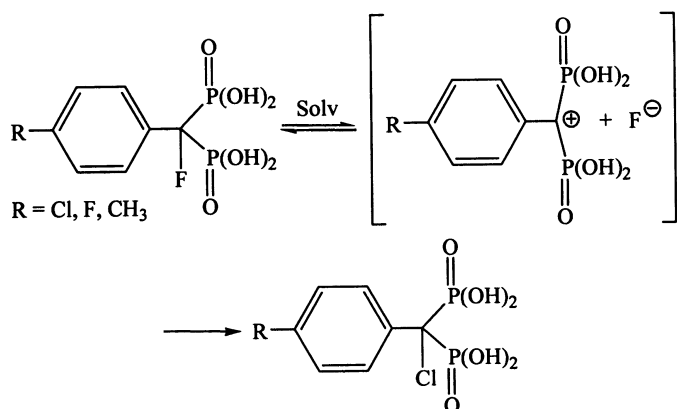


Можно было предположить, что причина образования неизвестных ранее  $\alpha$ -хлорзамещенных кислот (IV б–г) заключается в более легком гидролизе соединений (II б–г) до соответствующих  $\alpha$ -гидроксипроизводных с их последующим хлорированием. Однако проведение контрольного эксперимента — кипячение тетраметилового эфира *n*-толил( $\alpha$ -гидрокси)метиленисфосфоновой кислоты (V г) с избытком концентрированной соляной кислоты в течение 6 ч показало, что соответствующее  $\alpha$ -хлорпроизводное (IV г) не образуется, а основным продуктом реакции является *n*-толил( $\alpha$ -гидрокси) метиленисфосфоновая кислота (VI г). Только нагревание реагентов при 110 °С в герметичной ампуле с избытком соляной кислоты в те-

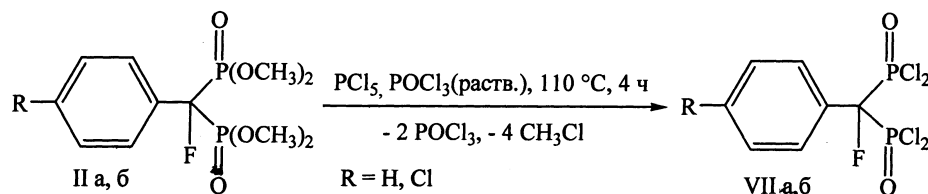
чение 35 ч приводит к образованию *n*-толил-( $\alpha$ -хлор)метиленбисфосфоновой кислоты (IV г) с выходом 94 %:



Поэтому вероятной причиной образования  $\alpha$ -хлорпроизводных (IV б–г) представляется более легкий сольволиз связи C–F из-за влияния электронодонорных заместителей в *para*-положении бензольного кольца, с последующей атакой карбкатиона анионом хлора:



Тетрахлорангидриды арил( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновых кислот (VII а,б) были получены при реакции кислот II а,б с избытком пятихлористого фосфора:



Хлорангидрид VII а — маслообразная жидкость, а VII б — кристаллическое вещество,

которые хорошо растворимы в большинстве органических растворителей и не изменяются при хранении без доступа влаги воздуха длительное время.

Эксперименты, которые включали в себя работу с влагочувствительными веществами, проводили в инертной атмосфере (сухой аргон), с использованием стандартной техники Шленка. Для экспериментов, требующих длительного кипячения, использовали толстостенные ампулы для работы под давлением. Хлористый метилен предварительно был перегнан над  $\text{CaH}_2$ .  $^1\text{H}$  (299.94 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100.62 МГц),  $^{19}\text{F}$  (188.14 МГц) и  $^{31}\text{P}$  (80.95 МГц) ЯМР-спектры записывали на спектрометрах Varian VXR-300, Bruker Avance 400 и Varian Gemini-200 при комнатной температуре, используя TMS как внутренний и  $\text{H}_3\text{PO}_4$  как внешний стандарты. В качестве внутреннего стандарта на ядрах  $^{19}\text{F}$  применяли  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta_{\text{F}} = -162.9$  м.д. относительно сигнала в  $\text{CCl}_3\text{F}$ ), значения химических сдвигов представлены в шкале  $\delta$  относительно  $\text{CCl}_3\text{F}$ . Масс-спектры снимали с помощью прибора Agilent 1100 Series HPLC, который оснащен диодной матрицей, и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL (ионизационный метод APIES). Инфракрасные спектры записывали на спектрометре Bruker Vertex 70. Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Получение арил( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновых кислот (III а–г). Метод А. В реакционную колбу помещали тетраметилловый эфир арил( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты (II а,б), добавляли избыток концентрированной соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель отгоняли в вакууме (0.01 мм. рт.ст.) при 60 °C, остаток арил( $\alpha$ -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты (III а,б) сушили в вакууме (0.01 мм. рт.ст.) при 60 °C.

*Фенил(α-фтор)метиленбисфосфоновая кислота (III а)*. Получена из соединения II а (1.54 г, 4.72 ммоль), 12 мл 36 % HCl. Выход 0.93 г (73 %), т.пл. 195 °С. ИК-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1220 (P=O), 3426 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 7.3–7.6 м (5H, H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 10.9 д (<sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 73 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): -189.4 т (<sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 73 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 97.0 тд (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 148.7 Гц, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 185.2 Гц, CF), 125.2 д (<sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 10.9 Гц, C<sub>аром</sub>), 128.8 с (C<sub>аром</sub>), 129.0 с (C<sub>аром</sub>), 134.7 дм (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.2 Гц, C<sub>аром</sub>). MS: m/z (%): 270 (100) [M<sup>+</sup>].

*n-Хлорфенил(α-фтор)метиленбисфосфоновая кислота (III б)*. Получена из соединения II б (0.30 г, 0.83 ммоль), 4 мл 36 % HCl. Выход 0.25 г (99 %), т.пл. 190 °С. ИК-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1217 (P=O), 3388 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.4–7.6 м (4H, H<sub>аром</sub>), 9.0 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 9.5 д (<sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 70 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): -188.6 т (<sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 70 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 95.3 тд (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 149 Гц, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 190.2 Гц, CF), 127.2 с (C<sub>аром</sub>), 127.3 с (C<sub>аром</sub>), 132.0 с (C<sub>аром</sub>), 134.4 дм (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.2 Гц, C<sub>аром</sub>). MS: m/z (%): 303 (100) [M<sup>+</sup>].

Найдено, %: С 27.61, Н 2.65, Р 20.34. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClFO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 27.46, Н 2.51, Р 19.98.

*Метод Б*. В реакционную колбу, заполненную сухим аргоном, добавляли молярный эквивалент тетраметилового эфира арил(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты (II в,г) в растворе сухого хлористого метилена. С помощью шприца прикапывали 7 молярных эквивалентов триметилбромсилана в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали 22 ч при комнатной температуре и прибавляли избыток метанола. Растворитель отгоняли в вакууме (10–20 мм. рт. ст.), полученный остаток арил(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты (III в,г) промывали хлористым метиленом (3×15 мл) и сушили в вакууме (0.01 мм. рт. ст.) при 30 °С.

*n-Фторфенил(α-фтор)метиленбисфосфоновая кислота (III в)*. Получена из соединения II в (1.00 г, 2.90 ммоль), (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiBr (3.11 г, 20.30 ммоль), 50 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 мл CH<sub>3</sub>OH. Выход 0.75 г (89 %), т.пл. 194 °С. ИК-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1246 (P=O), 3395 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.2–7.6 м (4H, H<sub>аром</sub>), 9.0 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 9.8 д (<sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 68 Гц).

Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): -187.6 т (<sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 68 Гц, FC<sub>алиф</sub>), -116.3 с (FC<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 95.4 тд (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 148.8 Гц, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 188.3 Гц, CF), 114.2 дм (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.7 Гц, C<sub>аром</sub>), 127.6 м (C<sub>аром</sub>), 131.5 дм (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.6 Гц, C<sub>аром</sub>), 161.7 дм (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 243.6 Гц, FC<sub>аром</sub>). MS: m/z (%): 288 (100) [M<sup>+</sup>].

Найдено, %: С 29.18, Н 2.80, Р 21.50. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 29.77, Н 3.12, Р 21.03.

*n-Толил(α-фтор)метиленбисфосфоновая кислота (III г)*. Получена из соединения II г (0.30 г, 0.88 ммоль), (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiBr (0.95 г, 6.20 ммоль), 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 мл CH<sub>3</sub>OH. Выход 0.22 г (92 %), т.пл. >260 °С. ИК-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1217 (P=O), 3388 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2.3 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.2–7.5 м (4H, H<sub>аром</sub>), 9.9 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 10.1 д (<sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 68 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): -189.2 т (<sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 68 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 20.6 с (CH<sub>3</sub>), 95.5 тд (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 148.8 Гц, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 187.1 Гц, CF), 125.3 тд (<sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 3.8 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 10.5 Гц, C<sub>аром</sub>), 127.7 м (C<sub>аром</sub>), 132.0 дм (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.2 Гц, C<sub>аром</sub>), 136.2 м (C<sub>аром</sub>). MS: m/z (%): 282.9 (100) [M<sup>+</sup>].

Найдено, %: С 33.82, Н 3.90, Р 21.80. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 33.69, Н 4.28, Р 21.93.

*Получение арил(α-хлор)метиленбисфосфоновых кислот (IV б–г)*. *Метод А*. Тетраметиловый эфир арил(α-фтор)метиленбисфосфоновой кислоты (II б–г) кипятили с избытком концентрированной соляной кислоты (для IV б 30 ч, IV в 35 ч и IV г 6 ч) при 110 °С. Растворитель отгоняли в вакууме (0.01 мм. рт. ст.) при 60 °С, остаток арил(α-хлор)метиленбисфосфоновой кислоты (IV б–г) сушили в вакууме (0.01 мм. рт. ст.) при 60 °С.

*n-Хлорфенил(α-хлор)метиленбисфосфоновая кислота (IV б)*. Получена из соединения II б (0.10 г, 0.38 ммоль), 15 мл 36 % HCl. Выход 0.10 г (95 %), т.пл. 241 °С. ИК-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1225 (P=O), 3385 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.4–8.0 м (4H, H<sub>аром</sub>), 9.3 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 11.7 с. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 65.8 т (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 137.9 Гц, CCl), 127.4 с (C<sub>аром</sub>), 130.7 т (<sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 4 Гц, C<sub>аром</sub>), 132.3 с (C<sub>аром</sub>), 133.9 с (C<sub>аром</sub>). MS: m/z (%): 320.9 (100) [M<sup>+</sup>].

*n-Фторфенил(α-хлор)метиленбисфосфоновая кислота (IV в)*. Получена из соединения II в (0.50 г, 1.45 ммоль), 22 мл 36 % HCl. Выход 0.43 г (97 %). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 7.1–8.0

м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ), 8.6 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.0 с. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): -116.2 с ( $FC_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 303 (100) [ $\text{M}^+$ ].

*Метод Б.* В ампулу помещали 0.30 г (0.89 ммоль) тетраметилового эфира *n*-толил( $\alpha$ -гидрокси)метиленисфосфоновой кислоты (V г) и 20 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь нагревали в герметичной ампуле в течение 35 ч при 110 °С. Растворитель отгоняли в вакууме (0.01 мм. рт.ст.) при 60 °С, остаток *n*-толил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфоновой кислоты (III г) сушили в вакууме 0.01 мм. рт.ст. при 60 °С. Выход 0.25 г (94 %).

*n*-Толлил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфоно́вая кислота (IV з). *Метод А и Б.* Получена из соединения II г (0.40 г, 1.18 ммоль), 5 мл 36 % HCl. Выход 0.26 г (77 %), т.пл. >260 °С. ИК-спектр, KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1231 (P=O), 3377 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.3 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.1–7.9 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ), 9.7 уш. (4H, OH). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 12.1 с. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.4 с ( $\text{CH}_3$ ), 65.8 т ( $^1J_{\text{CP}} = 137.6$  Гц, CCl), 127.7 с ( $C_{\text{аром}}$ ), 128.5 т ( $^3J_{\text{CP}} = 4.9$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 131.4 т ( $^3J_{\text{CP}} = 3.8$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 136.4 м ( $C_{\text{аром}}$ ). MS:  $m/z$  (%): 299 (100) [ $\text{M}^+$ ].

Найдено, %: С 31.97, Н 3.69, Cl 11.80, P 20.61.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}_6\text{P}_2$ . Вычислено, %: С 31.58, Н 3.61, Cl 10.93, P 20.68.

*Получение тетрахлорангидридов арил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновых кислот (VII а, б).* В реакционную колбу, заполненную сухим аргонном, прибавляли 1 молярный эквивалент тетраметилового эфира арил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (II а,б) и  $\text{POCl}_3$  в качестве растворителя. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и небольшими порциями присыпали 4.2 молярных эквивалента свежеисублимированного пентахлорида фосфора. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником на протяжении 4 ч при 110 °С. Растворитель отгоняли в вакууме (0.01 мм. рт.ст.) при 30 °С, остаток тетрахлорангидрида арил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (VII а,б) сушили в вакууме (0.01 мм. рт.ст.) при 30 °С.

*Тетрахлорангидрид фенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (VII а).* Получен из соединения II а (3.95 г, 12.11 ммоль),  $\text{PCl}_5$  (10.62 г, 50.98 ммоль), 8 мл  $\text{POCl}_3$ . Выход 3.72 г (89 %). ИК-спектр,

KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1288 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.5–7.9 м (5H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.3 д ( $^2J_{\text{PF}} = 95$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): -166.9 т ( $^2J_{\text{FP}} = 95$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 102.2 тд ( $^1J_{\text{CP}} = 116.4$  Гц,  $^1J_{\text{CF}} = 235.1$  Гц, CF), 126.4 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 126.8 дм ( $^2J_{\text{CF}} = 18.4$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 129.3 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 131.6 м ( $C_{\text{аром}}$ ).

Найдено, %: С 24.45, Н 1.47, P 18.01, Cl 41.24.  $\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_4\text{FO}_2\text{P}_2$ . Вычислено, %: С 24.59, Н 1.67, P 17.59 Cl 41.20.

*Тетрахлорангидрид *n*-хлорфенил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (VII б).* Получен из соединения II б (0.30 г, 0.83 ммоль),  $\text{PCl}_5$  (0.77 г, 3.70 ммоль), 1.5 мл  $\text{POCl}_3$ . Выход 0.30 г (95 %). т.пл. 80 °С. ИК-спектр, KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1286 (P=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.5–7.8 м (4H,  $H_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.7 д ( $^2J_{\text{PF}} = 95$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): -166.4 т ( $^2J_{\text{FP}} = 95$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 101.9 тд ( $^1J_{\text{CP}} = 117.1$  Гц,  $^1J_{\text{CF}} = 236.2$  Гц, CF), 125.4 д ( $^2J_{\text{CF}} = 18.3$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 128.0 м ( $C_{\text{аром}}$ ), 129.8 м ( $^3J_{\text{CF}} = 2.4$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ), 138.3 м ( $^3J_{\text{CF}} = 4.9$  Гц,  $C_{\text{аром}}$ ).

Авторы выражают благодарность В.В.Трачевскому (Центр коллективного пользования "ЯМР спектроскопия" Института металлофизики им. Г.В.Курдюмова НАНУ) за помощь в снятии ЯМР-спектров.

**РЕЗЮМЕ.** В результаті гідролізу тетраметилових естерів арил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфонової кислоти соляною кислотою отримано раніше невідомі арил( $\alpha$ -фтор)- та арил( $\alpha$ -хлор)метиленисфосфонової кислоти, відносні кількості яких визначаються природою *para*-замісника у бензольному кільці. Тетрахлорангидриди арил( $\alpha$ -фтор)метиленисфосфонової кислоти утворюються із відповідних тетраметілових естерів при дії п'ятихлористого фосфору.

**SUMMARY.** Hydrolyses of tetramethyl aryl( $\alpha$ -fluoro)methylene bisphosphonates with hydrochloric acid depends on the nature of the substituent in benzene ring and leads to previously unknown aryl( $\alpha$ -fluoro) and aryl( $\alpha$ -chloro)methylenebisphosphonic acids. Treatment of aryl( $\alpha$ -fluoro)methylenebisphosphonic acids with phosphorus pentachloride gave corresponding tetrachlorides in high yields.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Reszka A.A., Rodan G.A. // Mini-Rev. Med. Chem. -2004. -4, № 7. -P. 711—717.

- 
2. *Russell R.G.G., Rogers M.J.* // *Bone*. -1999. -**25**, № 1. -P. 97—106.
  3. *Reszka A.A., Rodan G.A.* // *Curr. Osteoporosis Rep.* -2003. -**1**, № 2. -P. 45—52.
  4. *Hagmann W.K.* // *J. Med. Chem.* -2008. -**51**, № 15. -P. 4359—4369 (and references therein).
  5. *Coxon F.P., Thompson K., Rogers M.J.* // *Curr. Opin. Pharm.* -2006. -**6**, № 3. -P. 307—312.
  6. *Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* -2001. -**296**, № 2. -P. 235—242.
  7. *Ebetino F.H., Francis M.D., Rogers M.J., Russell R.G.G.* // *Rev. Contemp. Pharmacother.* -1998. -**9**, № 4. -P. 233—243.
  8. *Gittens S.A., Bansal G., Zernicke R.F., Uludag H.* // *Adv. Drug Delivery Rev.* -2005. -**57**, № 7. -P. 1011—1036.
  9. *Fleisch H.A.* // *Breast Cancer Res.* -2002. -**4**, № 1. -P. 30—34.
  10. *Fleisch H.A.* // *Endocr. Rev.* -1998. -**19**, № 1. -P. 80—100.
  11. *Francis R.M.* // *Curr. Ther. Res.* -1995. -**56**, № 9. -P. 831—851.
  12. *Guzyr O.I., Zasukha S.V., Vlasenko Yu.G. et al.* // *Eur. J. Inorg. Chem.* -2013. -**24**. -P. 4154—4158.

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев

Поступила 12.07.2013