



# Особенности получения и кинетика синтеза бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот в качестве образцов сравнения дериватизированных производных токсичных химикатов

В.И. Тонких, В.А. Яшкир✉, И.И. Крылов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации  
111024, Российская Федерация, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19  
✉ e-mail: 27 nc\_1@mil.ru

## Основные моменты

- Анализ токсичных химикатов и их производных, проводимый в рамках Конвенции о запрещении химического оружия, а также различных экспертиз в войсках радиационной, химической и биологической защиты, показал необходимость использования модифицирующих реагентов для однозначного определения и идентификации внесенных веществ различных классов.

- Синтезированы 42 бензиловых эфира О-алкилметилфосфоновых кислот, включая 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензиловые, пентафторбензиловые и 4-бромбензиловые производные.

- При исследовании кинетики реакций бензилирования было установлено, что 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид обладает наибольшей реакционной способностью в реакциях бензилирования.

**Актуальность.** В современных условиях увеличилась опасность применения известных и доступных для производства токсичных химикатов (далее – ТХ) в диверсионных целях и в зонах военных конфликтов, что заставляет обеспечивать оперативность и тщательность проведения химико-аналитического контроля (ХАК).

**Цель работы** – изучить особенности получения замещенных бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот, кинетики реакций бензилбромидов с метиловым, этиловым, изопропиловым, бутиловым, изобутиловым, циклогексиловым, пинаколиновым эфирами метилфосфоновой кислоты.

## Задачи работы:

- синтез бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот;
- оценка алкилирующей активности бензилбромидов в реакциях с метиловым, этиловым, изопропиловым, бутиловым, изобутиловым, циклогексиловым, пинаколиновым эфирами метилфосфоновой кислоты;
- определение наиболее эффективных алкилирующих реагентов для дериватизации.

**Материалы и методы.** Препаративные методы синтеза; методы ЯМР-спектроскопии.

**Результаты.** Синтезировано 42 О-бензилалкилметилфосфоновые кислоты; определены наиболее предпочтительный бензилбромид как алкилирующий агент для О-алкилметилфосфоновых кислот – 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, а также эфир, который проявляет наибольшую реакционную способность с бензилирующими агентами – изобутиловый эфир метилфосфоновой кислоты.

**Выводы.** Синтезированы полифторбензиловые эфиры О-алкилметилфосфоновых кислот; исследована алкилирующая активность бензилбромидов в реакциях с метиловым, этиловым, изопропиловым, бутиловым, изобутиловым, циклогексиловым, пинаколиновым эфирами метилфосфоновой кислоты; определены наиболее эффективные алкилирующие реагенты для дериватизации.

**Практическая значимость исследования.** Полученные соединения могут быть предложены в качестве образцов сравнения производных метилфосфоновой кислоты при проведении химико-аналитического контроля, а их синтез позволит создать базу ЯМР-спектров и масс-спектров для газовой и жидкостной хроматографии, что обеспечит высокую достоверность и оперативность выполняемых аналитических задач.

**Ключевые слова:** бензиловые эфиры О-алкилметилфосфоновых кислот; кинетика реакции; метилфосфоновая кислота; синтез; фосфорорганические отравляющие вещества; химико-аналитический контроль; ЯМР-спектроскопия

Тонких В.И., Яшкир В.А., Крылов И.И.  
Tonkikh V.I., Yashkir V.A., Krylov I.I.

**Для цитирования:** Тонких В.И., Яшкир В.А., Крылов И.И. Особенности получения и кинетика синтеза бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот в качестве образцов сравнения дериватизированных производных токсичных химикатов. Вестник войск РХБ защиты. 2026;10(2):121–134. EDN:sijuii. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2026-10-2-121-134>

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют, что исследования при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

**Использование искусственного интеллекта:** авторы не использовали искусственный интеллект при подготовке рукописи.

**Финансирование:** федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д.Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ).

Поступила 07.05.2026 г. После доработки 13.05.2026 г. Принята к публикации 27.06.2026 г.

## Features of preparation and synthesis kinetics of benzyl esters of O-alkylmethylphosphonic acids as reference standards for derivatized toxic chemical derivatives

Valeriya I. Tonkikh, Vadim A. Yashkir✉, Igor I. Krylov

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky  
of the Ministry of Defence of the Russian Federation  
Entuziastov Passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation  
✉ e-mail: 27nc\_1@mil.ru

### Highlights

- Analysis of toxic chemicals and their derivatives, conducted under the Convention on the Prohibition of Chemical Weapons and various expert assessments in radiation, chemical and biological defence (RCB defence) units, has revealed the need for modifying reagents to unambiguously determine and identify introduced substances of various classes.

- Forty-two O-benzylalkyl methylphosphonic acids were synthesized, including 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl, pentafluorobenzyl, and 4-bromobenzyl derivatives.

- In the study of the benzylation reaction kinetics, it was found that the 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl bromide exhibits the highest reactivity in benzylation reactions.

**Relevance.** The danger associated with the use of these toxic chemicals has increased under current conditions. This underscores the necessity of maintaining high operational speed and comprehensive accuracy in the implementation of chemical analytical control protocols.

**Purpose of the study** is to study of the features of obtaining substituted benzyl esters of O-alkylmethylphosphonic acids and the kinetics of reactions of benzyl bromides with certain esters of methylphosphonic acid.

### Objectives of the study:

- Synthesis of benzyl esters of O-alkyl methylphosphonic acids.

- Evaluation of the alkylating activity of benzyl bromides in reactions with methyl, ethyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclohexyl, pinacolyl esters of methylphosphonic acid.

- Identification of the most effective alkylating reagents for derivatization.

**Materials and Methods.** Preparative synthesis methods, NMR spectroscopy methods.

**Results.** Forty-two O-benzylalkyl methylphosphonic acids were synthesized. The most preferred alkylating agent for O-alkyl methylphosphonic acids, 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl bromide, was identified, as well as the ester exhibiting the highest reactivity with benzylating agents – isobutyl methylphosphonic acid ester.

**Conclusions.** Polyfluorobenzyl esters of O-alkyl methylphosphonic acids were synthesized. The alkylating activity of benzyl bromides in reactions with methyl, ethyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclohexyl, pinacolyl esters of methylphosphonic acid esters was studied. The most effective alkylating reagents for derivatization were identified.

**Practical significance of the work.** The synthesized compounds can be proposed as reference samples for comparing methylphosphonic acid derivatives during chemical-analytical control; their synthesis will enable the creation of a database of NMR spectra and mass spectra for gas and liquid chromatography, ensuring high reliability and efficiency in analytical tasks.

**Keywords:** benzyl esters of O-alkylmethylphosphonic acids; chemical-analytical control; methylphosphonic acid; Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy; organophosphorus warfare agents; reaction kinetics; synthesis

**For citation:** Tonkikh V.I., Yashkir V.A., Krylov I.I. Features of preparation and synthesis kinetics of benzyl esters of O-alkylmethylphosphonic acids as reference standards for derivatized toxic chemical derivatives. *Journal of NBC Protection Corps.* 2026;10(2):121–134. EDN:sjyuu.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2026-10-2-121-134>

**Financial disclosure:** The authors have no financial interests in the submitted materials or methods presented.

**Conflict of interest statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**AI use:** The authors did not use artificial intelligence in the preparation of the manuscript.

**Funding:** 27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of the Russian Federation (27 SC MD RF).

Received May 7, 2026. Revised May 13, 2026. Accepted June 27, 2026.

## ВВЕДЕНИЕ

Анализ свойств боевых отравляющих веществ (ОВ), их прекурсоров и продуктов деградации является важным компонентом системы верификации в поддержку Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КЗХО). Фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) относятся к Списку 1 Приложения к КЗХО и представляют наибольшую опасность с точки зрения химико-аналитического контроля, поскольку их высокая токсичность, способность к быстрой трансформации в окружающей среде и необходимость обнаружения как самих агентов, так и их метаболитов (алкилметилфосфоновых кислот) требуют использования высокочувствительных методов и эталонных образцов для идентификации в пробах из зон вооруженных конфликтов и при диверсионных актах. Основное требование к анализу заключается в однозначной

идентификации боевых ОВ, их прекурсоров и продуктов деградации в различных средах [1].

В современных условиях в мире увеличилась опасность применения известных и доступных для производства токсичных химикатов (далее – ТХ) в диверсионных целях и в зонах военных конфликтов, что заставляет обеспечивать оперативность и тщательность проведения химико-аналитического контроля (ХАК).

Синтез модифицированных образцов сравнения ТХ позволит создать их физическую базу, базу ЯМР-спектров и масс-спектров для газовой и жидкостной хроматографии, что обеспечит высокую достоверность и оперативность выполняемых аналитических задач.

*Цель работы* – изучение особенностей получения замещенных бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот, кинетики реакций бензилбромидов с эфирами метилфосфоновой кислоты<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> **От редакции.** Для читателей, не знакомых с проблематикой КЗХО, поясним, какое значение имеет выявление метилфосфоновой кислоты в контексте конвенционного контроля. Метилфосфоновая кислота (МФК) – это конечный продукт распада (гидролиза) фосфорорганических нервнопаралитических отравляющих веществ, таких как зарин, зоман и VX. Эти вещества относятся к наиболее опасным представителям химического оружия: они быстро ингибируют жизненно важный фермент ацетилхолинэстеразу в организме человека и животных, что приводит к параличу и смерти. Сами ОВ относительно нестойки и быстро разлагаются в окружающей среде и в организме. Однако продукты их разложения, в частности МФК,

Задачи работы: выбор оптимальных алкилирующих реагентов в ряду бензилгалогенидов, использующихся для получения бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот, синтез замещенных бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот, оценка алкилирующей способности бензилбромидов в реакциях с некоторыми эфирами метилфосфоновой кислоты.

### ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

На основании анализа литературных данных по алкилирующей способности бензилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения [2–5] было установлено, что наиболее подходящими являются бензилбромиды и бензилиодиды ввиду наименьшего

показателя энергии диссоциации (BDE) связи  $\text{PhCH}_2\text{-Br}$  ( $\text{BDE} = 56\text{--}59$  ккал/моль) и  $\text{PhCH}_2\text{-I}$  ( $\text{BDE} = 43\text{--}46$  ккал/моль) по сравнению с бензилхлоридами ( $\text{BDE} = 68\text{--}70$  ккал/моль) и бензилфторидами ( $\text{BDE} = 88\text{--}90$  ккал/моль) [4–6]. Помимо этого, полифторбензилбромиды были выбраны с учетом свойств атома фтора: высокой электроотрицательности и малого атомного радиуса.

Наряду с измерением прочности связи уходящих групп (анионов галогенов), была составлена таблица бензилирующих агентов по уменьшению их реакционной способности. Данные по прочности связи  $\text{CH}_2\text{-X}$  (уходящей группы – галоген) и реакционной способности алкилирующих реагентов [4, 7] приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристики прочности связи  $\text{CH}_2\text{-X}$  (уходящей группы аниона галогена) и реакционной способности алкилирующих реагентов**

**Table 1. Characteristics of bond strength  $\text{CH}_2\text{-X}$  (leaving group - halogen) and reactivity of alkylating agents**

| №<br>п/п /<br>No | Соединение /<br>Compound                                                                               | Уходящая группа /<br>Leaving group | BDE C-X*, ккал/моль /<br>Energy, kcal/mol | Тип замещения /<br>Subs. type | Алкилирующая<br>способность /<br>Alk. ability |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1                | Бензилиодид /<br>Benzyl iodide                                                                         | $\text{I}^-$                       | ~43–46                                    | $\text{SN}_2 \gg \text{SN}_1$ | ★★★★★                                         |
| 2                | 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил-бромид /<br>4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl bromide | $\text{Br}^-$                      | ~55–57                                    | $\text{SN}_2 \gg \text{SN}_1$ | ★★★★★                                         |
| 3                | Пентафторбензил-бромид /<br>Pentafluorobenzyl bromide                                                  | $\text{Br}^-$                      | ~56–57                                    | $\text{SN}_2 \gg \text{SN}_1$ | ★★★★★                                         |
| 4                | 2,3,5,6-тетрафторбензил-бромид /<br>2,3,5,6-tetrafluorobenzyl-bromide                                  | $\text{Br}^-$                      | ~57                                       | $\text{SN}_2 \gg \text{SN}_1$ | ★★★★☆                                         |
| 5                | 2,3,4,5-тетрафторбензил-бромид /<br>2,3,4,5-tetrafluorobenzyl                                          | $\text{Br}^-$                      | ~57                                       | $\text{SN}_2 \gg \text{SN}_1$ | ★★★★☆                                         |

отличаются высокой стабильностью – они не подвергаются дальнейшему гидролизу и фотолизу. Именно это свойство делает МФК универсальным маркером («следом»), по которому можно достоверно установить сам факт применения или хранения химического оружия, даже спустя длительное время после инцидента. В рамках КЗХО верификационные процедуры (инспекции, расследования предполагаемого применения) строятся на обнаружении именно таких устойчивых маркерных соединений. В соответствии с Приложением по химикатам КЗХО, алкилметилфосфоновые кислоты (включая МФК и ее эфиры) относятся к контролируемым веществам Списков 1 и 2. Их идентификация в пробах из окружающей среды или биологических образцах служит юридически значимым доказательством нарушения КЗХО.

Главная сложность химико-аналитического контроля заключается в том, что МФК и ее алкильные эфиры (например, изобутиловый, циклогексиловый, пинаколиновый эфиры метилфосфоновой кислоты) являются полярными, нелетучими соединениями. В чистом виде они плохо поддаются прямому анализу методом газовой хроматографии – для их надежного обнаружения требуется *derivatization* (химическая модификация). Именно этой задаче и посвящена статья: авторы синтезируют бензиловые эфиры О-алкилметилфосфоновых кислот – то есть создают *эталонные образцы* дериватизированных продуктов. Эти эталоны необходимы для: однозначной идентификации маркерных соединений в пробах; создания спектральных библиотек (ЯМР, масс-спектров) для газовой и жидкостной хроматографии; обеспечения достоверности и оперативности анализов при расследованиях предполагаемого применения химического оружия. Таким образом, работа напрямую направлена на совершенствование инструментов верификации КЗХО – а значит, на укрепление режима нераспространения и международной безопасности (зам. главного редактора М.В. Спутницкий).

Продолжение таблицы 1

| №<br>п/п /<br>No                                                                                                                                                                                                                                                     | Соединение /<br>Compound                                         | Уходящая группа /<br>Leaving group | BDE C-X*, ккал/моль /<br>Energy, kcal/mol | Тип замещения /<br>Subs. type | Алкилирующая<br>способность /<br>Alk. ability |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                    | Бензилбромид (эталон) /<br>Benzyl bromide                        | Br <sup>-</sup>                    | ~56-59                                    | SN1 + SN2                     | ★★★★☆                                         |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-бромбензил-Бромид /<br>4-bromobenzyl bromide                   | Br <sup>-</sup>                    | ~57-59                                    | SN1 + SN2                     | ★★★★☆                                         |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2-хлор-4-фторбензил-хлорид /<br>2-chloro-4-fluorobenzyl chloride | Cl <sup>-</sup>                    | ~68-70                                    | SN1 + SN2                     | ★★★★☆                                         |
| Примечание.<br>*BDE C-X – энергия диссоциации связи CH <sub>2</sub> -X, где X – анион галогена.<br>Таблица составлена авторами.<br>Note.<br>*BDE C-X – bond dissociation energy CH <sub>2</sub> -X, where X denotes a halogen.<br>The table compiled by the authors. |                                                                  |                                    |                                           |                               |                                               |

Данные, приведенные в таблице 1, показывают, что бензилиодиды демонстрируют наибольшую эффективность в роли бензилирующего агента (меньшая энергия диссоциации по сравнению с другими бензилгалогенидами), однако из-за их малой препаративной доступности, протекания побочных процессов и затрудненности контроля реакции нами были выбраны бензилбромиды.

Наиболее реакционноспособным замещенным бензилбромидом является 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, скорость реакции с которым, предположительно, в синтезе будет наиболее высокая по сравнению с другими бензилирующими агентами. Высокая алкилирующая способность этого бензилбромида обусловлена наличием четырех атомов фтора и одной трифторметильной группы в ароматическом кольце, у которых высокий суммарный электроноакцепторный эффект. Кроме того, трифторметильная группа является сильным индуктивным и мезомерным акцептором (-I и -M), что дополнительно увеличивает электрофильность бензильного углерода [8–9].

#### Обсуждение

КЗХО относит ФОВ к Списку 1 токсичных химикатов, что обуславливает усиленный режим инспекций и мониторинга прекурсоров. Ключевым условием надежного контроля является возможность достоверной и оперативной идентификации ФОВ в различных пробах. Однако прямое определение проб ФОВ осложняется их низкой концентрацией в пробах, наличием матричных помех, искажающих результаты анализа. Синтез дериватизированных образцов срав-

нения токсичных химикатов позволяет модифицировать соединения путем введения в их структуру фрагментов, повышающих чувствительность и селективность детектирования. Кроме того, дериватизированные образцы сравнения служат эталонами для подтверждения идентичности исходного токсичного химиката, что повышает точность идентификации ФОВ и гарантирует соответствие аналитических процедур требованиям Организации по запрещению химического оружия (ОЗХО) к достоверности данных.

Задача химико-аналитического контроля включает установление фактов применения противником химического оружия, основными компонентами которого являются ОВ нервно-паралитического (в первую очередь ФОВ) и кожно-нарывного действий. Химико-аналитический контроль проводится как в полевых условиях, так и в мобильных и стационарных лабораториях войск РХБ защиты Вооруженных Сил Российской Федерации с целью установления типа ОВ и степени опасности окружающей среды в результате ее заражения. Он включает обследование, отбор и анализ проб объектов окружающей среды и определение в них ОВ и продуктов их трансформации (маркеров ОВ), который невозможен без тщательной прободготовки и использования образцов сравнения.

Дериватизированные (бензилированные) производные метилфосфоновой кислоты получают в ходе проведения химико-аналитического контроля образцов, в которых содержатся токсичные химикаты. На этапе прободготовки и в последующем анализе ключевую роль играют образцы сравнения дериватизированных производных ТХ: они

служат эталоном для выявления соответствия (или отличия) исследуемого вещества токсичному химикату. Методика синтеза образцов сравнения производных метилфосфоновой кислоты представлена в нашей дальнейшей работе.

Метилфосфоновую кислоту (9)<sup>2</sup> получали гидролизом диметилового эфира метилфосфоновой кислоты при кипячении в концентрированной соляной кислоте. Дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты (10) получали обработкой метилфосфоновой кислоты хлористым тионом (рисунок 1).

Синтез диэфиров метилфосфоновых кислот (11–15) был осуществлен добавлением двукратного количества соответствующего спирта к дихлорангидриду метилфосфоновой кислоты (10) в присутствии триэтиламина в диэтиловом эфире. Полученные продукты очищали перегонкой в вакууме.

Хлорангидриды О-алкилметилфосфоновых кислот (16–20) получены обработкой диэфиров (11–15) оксалилхлоридом в диэтиловом эфире. Выделение и очистка хлорангидридов осуществлялись перегонкой в вакууме [10–11].

Хлорангидриды пинаколилового и циклогексилового эфиров метилфосфоновых кислот (26–27) получали взаимодействием дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты с эквимольным количеством соответ-

ствующих спиртов в присутствии триэтиламина [10].

О-алкилметилфосфоновые кислоты (21–25; 28–29) были получены гидролизом хлорангидридов (16–20; 26–27) в избытке охлажденной воды с количественным выходом.

Константы всех полученных соединений соответствуют литературным данным [12].

При получении О-бензилалкилметилфосфонатов к О-алкилметилфосфоновой кислоте добавляли соответствующий бензилбромид, растворяли в ацетонитриле, а к полученному раствору добавляли поташ в качестве акцептора [13]. Реакцию проводили при температуре 80 °С в течение от 20 мин до 5 ч [14]. Температурные условия и растворитель были выбраны, исходя из опыта проведения пробоподготовки. Контроль кинетики и полноты прохождения реакции осуществляли путем отбора 20 мкл реакционной массы и анализа ее методом ЯМР <sup>1</sup>H. По окончании реакции (исчезновение сигнала CH<sub>2</sub>Br-группы в области 4,5 м.д.) осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали и выделяли О-бензилалкилметилфосфонаты с чистотой 95–99% (рисунок 2):

Для оценки кинетических параметров реакций О-алкилметилфосфонатов с различными бензилбромидами текущие значения полноты реакции фиксировались методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Показания снимались на 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 150, 250, 350 минут от начала эксперимента. Для удобства измерений кинетику реакций исследовали путем отслеживания убывания концентрации реагента.

На рисунке 3 отображена скорость реакции бензилбромидами (2–7) с циклогексильным эфиром метилфосфоновой кислоты.

Как видно из графика, наименее реакционноспособным алкилирующим агентом является бензилбромид, реакция с которым в течение 350 минут прошла не полностью в отличие от замещенных бромидов. Наиболее выраженной алкилирующей активностью из выбранных соединений обладает 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид. Кривые убыли концентраций 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромида и пентафторбензилбромида практически идентичны; тем не менее, пентафторбензилбромид с циклогексильным эфиром реагирует на несколько минут медленнее [15].

Также в ходе исследования кинетики реакции бензилирования была установлена О-алкилметилфосфоновая кислота, которая с наибольшей скоростью вступает во взаи-

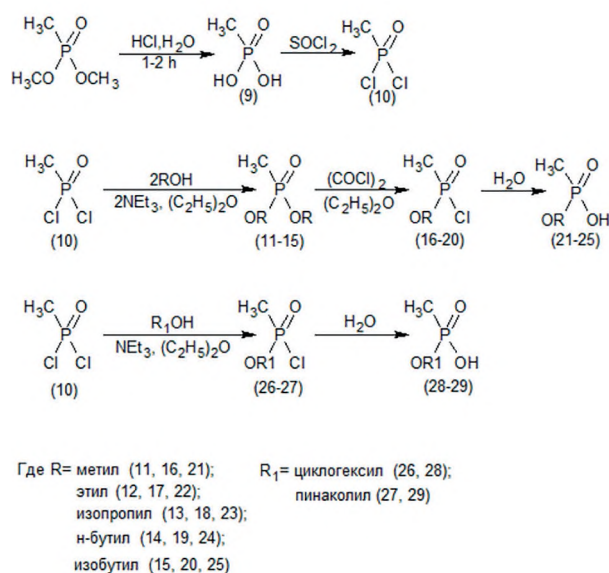


Рисунок 1. Схема поэтапного синтеза О-алкилметилфосфонатов (данные авторов)

Figure 1. Scheme for the step-by-step synthesis of O-alkylmethylphosphonates (authors' data)

<sup>2</sup> Цифры в скобках обозначают химические соединения на схемах.

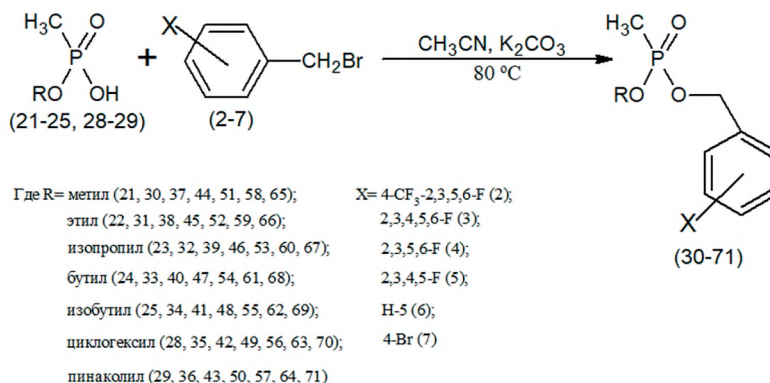


Рисунок 2. Схема получения бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот (данные авторов)  
Figure 2. Scheme for the preparation of O-alkylmethylphosphonic acid benzyl esters (authors' data)

модействие с бензилбромидом. В качестве бензилирующего агента был выбран 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, который вовлекался в реакцию с метиловым, этиловым, изопропиловым, бутиловым, изобутиловым, циклогексиловым и пинаколиновым эфирами метилфосфоновой кислоты. Текущие значения полноты протекания реакции фиксировались методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Показания снимались на 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60 минут от начала эксперимента.

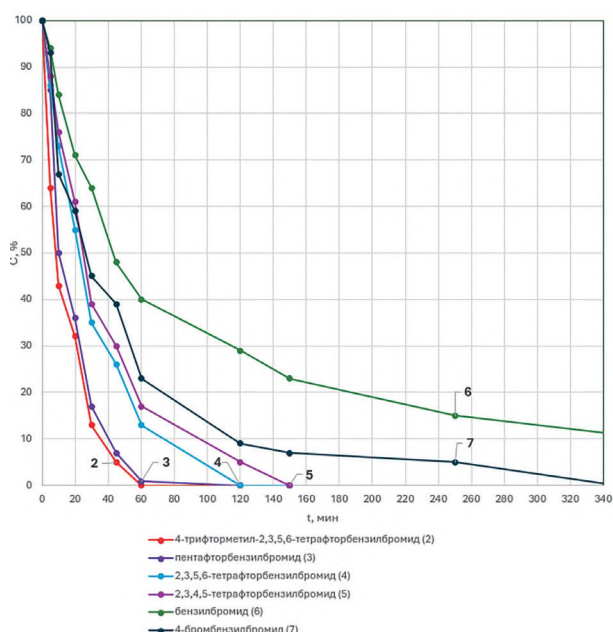


Рисунок 3. График изменения концентраций бензилбромидов (2-7) от времени взаимодействия с циклогексиловым эфиром метилфосфоновой кислоты (80 °C, ацетонитрил) (данные авторов)  
Figure 3. Graph of changes in benzyl bromide concentrations (2-7) over time of interaction with cyclohexyl methylphosphonic acid esters (80 °C, acetonitrile) (authors' data)

Результаты эксперимента представлены на рисунке 4.

Из графика следует, что изобутиловый эфир метилфосфоновой кислоты демонстрирует максимальную скорость реакции с 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромидом, что подтверждается наиболее быстрым снижением концентрации реагента. Наименьшую реакционную способность проявляют метиловый эфир метилфосфоновой кислоты, который образует калиевую соль метилфосфоновой кислоты, не растворимую в ацетонитриле, и циклогексиловый эфир

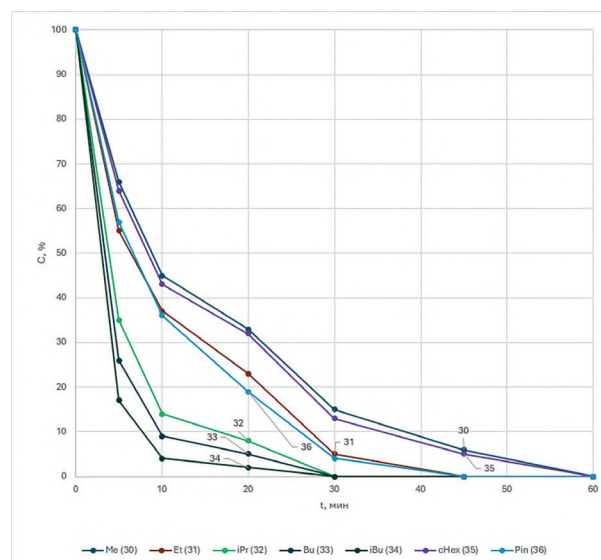


Рисунок 4. График изменения концентрации 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид от времени взаимодействия с О-алкилметилфосфоновыми кислотами (21-25; 28-29) (данные авторов)  
Figure 4. Graph of the concentration change of 4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl bromide over time of interaction with O-alkylmethylphosphonic acid esters (21-25; 28-29) (authors' data)

метилфосфоновой кислоты, предположительно, из-за наличия стерических эффектов.

При исследовании кинетики реакции было установлено, что наиболее предпочтительным алкилирующим агентом в ряду бензилбромидов для О-алкилметилфосфоновых кислот является 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, а эфир, который проявляет наибольшую реакционную способность с бензилирующими агентами – изобутиловый эфир метилфосфоновой кислоты, что обуславливается двумя факторами: хорошей растворимостью образующейся соли в органическом растворителе и отсутствием стерических эффектов алкокси-заместителя.

Бензилирование О-пинаколилметилфосфоновой кислоты бензилтрихлорацетимидом в проверочном тесте ОЗХО описали Nok, Vu, Cho, Valdez [16]. Дериватизацию пинаколинового эфира метилфосфоновой кислоты проводили при температуре 60 °С в ацетонитриле в течение 4 ч. В работе Subramanian, Rosales, Leif, Valdez [17] для бензилирования этил-, циклогексил- и пинаколилметилфосфоновых кислот также применяли бензилтрихлорацетимидаты и дериватизировали при температуре 60 °С в ацетонитриле в течение 4 ч в кислой и нейтральной средах. В предложенном нами подходе применение 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромида время реакции составило 60 мин с циклогексильным эфиром и 45 мин с этиловым и пинаколиновым эфирами метилфосфоновых кислот. Кроме того, одной из основных задач исследования было получение чистых образцов сравнения – метод позволил выделить чистые вещества без дополнительной перегонки.

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  спектроскопии.

В общем виде спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  представляют синглет в области 31-33 м.д. (в случае пинаколиновых производных – в виде двух синглетов).

Сигналы и мультиплетность алкокси-групп характерны для других производных метилфосфоновой кислоты [10]. Сигнал метильной группы при атоме фосфора находится в области 1,55 м.д. в виде дублета с константой 17,6 Гц. Сигнал  $\text{CH}_2$ -группы различных бензильных производных находится в области 5,1–5,2 м.д. в виде дублета с константой 6,8 Гц.

Спектры  $^{19}\text{F}$  соответствуют структуре каждого фторсодержащего бензила.

Изучение стабильности полученных соединений методами ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  и хрома-

то-масс-спектрометрии показало, что синтезированные кислые эфиры метилфосфоновой кислоты и их бензилированные производные являются стабильными в течение 5 месяцев, что делает возможным их использование в качестве образцов сравнения при проведении химико-аналитического контроля.

В отличие от ранее опубликованных методик, в которых использование избытка бензилбромидов приводило к образованию смесей продуктов, предложенный подход позволяет синтезировать соединения в чистом виде без перегонки и получаемые вещества могут быть непосредственно использованы в качестве образцов сравнения.

В последующей работе планируется более глубокое исследование синтезированных соединений методами газовой и жидкостной хроматографии, что позволит расширить набор спектральных данных и повысить надежность их использования в качестве образцов сравнения.

#### Экспериментальная часть

Регистрацию  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  ЯМР-спектров проводили на спектрометре Q.One Instruments Quantum - I AS400 при температуре 298 К. Частота регистрации спектров  $^1\text{H}$  – 399,834 МГц и  $^{31}\text{P}$  – 161,856 МГц,  $^{19}\text{F}$  – 376,18 МГц. Шкалу для протонных экспериментов градуировали по отношению к сигналу соответствующего дейтерорастворителя, для экспериментов  $^{31}\text{P}$  – по отношению к внутреннему стандарту (фосфорная кислота), для  $^{19}\text{F}$  – по отношению к внутреннему стандарту ( $\text{CFCl}_3$ ). Текущий контроль полноты реакции осуществляли методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Показатели преломления были получены на рефрактометре ИРФ-22. Для синтеза бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот были использованы: 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, пентафторбензилбромид, 2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, 2,3,4,5-тетрафторбензилбромид производства «ПИМ-Инвест», Россия; 4-бромбензилбромид, бензилбромид и диметилловый эфир метилфосфоновой кислоты фирмы «Sigma-Aldrich».

#### Метилфосфоновая кислота (9)

В круглодонную колбу помещали 65 г (0,5 моль) диметилметилфосфоната и добавляли 50 мл соляной кислоты. Кипятили в колбе с нисходящим холодильником, осуществляя контроль полноты реакции методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии, отгоняли воду и избыток соляной кислоты, добавляли бензол и отгоняли азеотропную смесь бензол/вода [18]. Высушивали получившуюся метил-

фосфоновую кислоту в вакууме. В результате получили 45 г (94 % от теоретического) метилфосфоновой кислоты (9).

*Дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты* (10)

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 45 г (0,47 моль) метилфосфоновой кислоты и добавили 120 мл хлористого тионила. По окончании реакции отгоняли избыток хлористого тионила и перегоняли дихлорангидрид метилфосфоновой кислоты в вакууме [19]. В результате получили 50 г (80 % от теоретического) дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты (10).

*Диалкилметилфосфоновые кислоты* (11-15)

В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 6,65 г (0,05 моль) дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты (10) и добавили 80 мл диэтилового эфира. В капельную воронку добавили 0,12 моль соответствующего спирта и 12,12 г (0,12 моль) триэтиламина в 50 мл диэтилового эфира. Прикапывание проводили на холоду (0–5 °С). По окончании прикапывания смесь довели до комнатной температуры и оставили на ночь. Хлоргидрат триэтиламина отфильтровывали, диэтиловый эфир отгоняли на роторном испарителе, остаток перегоняли под вакуумом. Получили диэфиры метилфосфоновых кислот: 4,3 г (57 % от теоретического) (12); 8,55 г (95 % от теоретического) (13); 6,11 г (59 % от теоретического) (14); 6,3 г (61 % от теоретического) (15) [18–20].

*Хлорангидриды О-алкилметилфосфоновых кислот* (16–20)

К 0,03 моль диалкилметилфосфоновой кислоты в 60 мл диэтилового эфира при  $T = 0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  прикапывали 4,6 г (0,04 моль) оксалилхлорида в 10 мл диэтилового эфира, смесь оставляли на ночь. Степень протекания химической реакции осуществляли методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии. По окончании реакции отгоняли диэтиловый эфир, под вакуумом отгоняли оксалилхлорид и перегоняли хлорангидрид О-алкилметилфосфоната [9, 10]. Получили 3,5 г (91 % от теоретического) (16); 3,7 г (87 % от теоретического) (17); 6,4 г (82 % от теоретического) (18); 4,66 г (93 % от теоретического) (19); 4,16 г (81 % от теоретического) (20) [12, 20, 21].

*Циклогексил и пинаколилметилхлорфосфонаты* (26–27)

В трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную мешалкой, термометром, капельной воронкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, поместили 6,65 г (0,05 моль) дихлорангидрида метилфосфоновой кислоты (10) и добавили 80 мл диэтилового эфира. В капельную воронку добавили 0,05 моль соответствующего спирта и 5,05 г (0,05 моль) триэтиламина в 50 мл диэтилового эфира. Прикапывание проводили на холоду (0–5 °С). По окончании прикапывания смесь довели до комнатной температуры и оставили на ночь. Осадок отфильтровывали, диэтиловый эфир отгоняли на роторном испарителе, затем перегоняли под вакуумом хлорангидрид О-алкилметилфосфоната (26–27) [10]. Получили 4,6 г (46 % от теоретического) (26); 5,2 г (52 % от теоретического) (27).

*Общая методика получения О-алкилметилфосфонатов* (21–25, 28–29)

В колбу на 100 мл поместили 20 г мелко-раздробленного льда и при перемешивании добавили по каплям полученный хлорангидрид. Перемешивали при комнатной температуре 1 час, упаривали реакционную массу в вакууме до постоянной массы. В результате получили: 4,3 г (21); 2,6 г (22); 5,06 г (23); 3,8 (24); 3,2 г (25); 3 г (28); 4,3 г (29). Выходы реакций количественные.

*Общая методика получения полифторбензиловых и некоторых замещенных бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот* (30–71) [15, 22]

Смесь (0,002 моль) эфира метилфосфоновой кислоты, (0,002 моль) соответствующего бензилбромид, 10 мл ацетонитрила и 0,4 г (0,003 моль) карбоната калия кипятили в круглодонной колбе при перемешивании. Для контроля полноты протекания реакции методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии отбирали 20 мкл реакционной смеси и регистрировали спектры через определенный временной интервал до окончания реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. В случае образования небольшого количества кристаллов на стенках колбы реакционную смесь разбавляли 2 мл сухого диэтилового эфира, осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали<sup>3</sup>. Синтезированные соединения получили в виде вязких жидкостей. Выходы

<sup>3</sup> OPCW Technical Secretariat. Evaluation of the Results of the Tenth Official OPCW Biomedical Proficiency Test. S/2435/2025. The Hague: OPCW; 2025. P. 32–33.

и показатели преломления полученных продуктов представлены в таблице 2.

Названия синтезированных соединений приведены в соответствии с правилами систематической химической номенклатуры, раз-

работанными Международным союзом теоретической и прикладной химии (ИЮПАК).

В рамках данного исследования статистическая обработка результатов не выполнялась.

Таблица 2. Синтезированные соединения  
Table 2. Synthesized compounds

| № п/п<br>Соединения /<br>No. | Название вещества /<br>Compound name                                                                                                                  | Выход, % от<br>теоретического /<br>Yield, % | Масса<br>соединения, г /<br>Mass of the<br>compound, g | Показатель<br>преломления /<br>Refractive index |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 30                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-метилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) methyl methylphosphonate           | 64                                          | 0,65                                                   | 1,4086                                          |
| 31                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-этилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) ethyl methylphosphonate             | 78                                          | 0,83                                                   | 1,4110                                          |
| 32                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-изопропилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) isopropyl methylphosphonate    | 37                                          | 0,27                                                   | 1,4180                                          |
| 33                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-бутилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) butyl methylphosphonate            | 51                                          | 0,39                                                   | 1,4244                                          |
| 34                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-изобутилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) isobutyl methylphosphonate      | 39                                          | 0,30                                                   | 1,4255                                          |
| 35                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-циклогексилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) cyclohexyl methylphosphonate | 34                                          | 0,28                                                   | 1,4450                                          |
| 36                           | О-(4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензил)-пинаколилметилфосфонат /<br>O-(4-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) pinacolyl methylphosphonate    | 43                                          | 0,35                                                   | 1,4315                                          |
| 37                           | О-пентафторбензил-метилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl methyl methylphosphonate                                                                | 76                                          | 0,66                                                   | 1,4331                                          |
| 38                           | О-пентафторбензил-этилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl ethyl methylphosphonate                                                                  | 95                                          | 0,58                                                   | 1,4345                                          |
| 39                           | О-пентафторбензил-изопропилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl isopropyl methylphosphonate                                                         | 77                                          | 0,49                                                   | 1,4416                                          |
| 40                           | О-пентафторбензил-бутилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl butyl methylphosphonate                                                                 | 69                                          | 0,46                                                   | 1,4402                                          |
| 41                           | О-пентафторбензил-изобутилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl isobutyl methylphosphonate                                                           | 88                                          | 0,59                                                   | 1,4415                                          |
| 42                           | О-пентафторбензил-циклогексилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl cyclohexyl methylphosphonate                                                      | 72                                          | 0,52                                                   | 1,4596                                          |
| 43                           | О-пентафторбензил-пинаколилметилфосфонат /<br>O-pentafluorobenzyl pinacolyl methylphosphonate                                                         | 83                                          | 0,60                                                   | 1,4489                                          |
| 44                           | О-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-метилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) methyl methylphosphonate                                            | 66                                          | 0,36                                                   | 1,4354                                          |
| 45                           | О-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-этилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) ethyl methylphosphonate                                              | 79                                          | 0,45                                                   | 1,4379                                          |
| 46                           | О-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-изопропилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) isopropyl methylphosphonate                                     | 48                                          | 0,29                                                   | 1,4510                                          |

Продолжение таблицы 2

| № п/п<br>Соединения /<br>No. | Название вещества /<br>Compound name                                                                                 | Выход, % от<br>теоретического /<br>Yield, % | Масса<br>соединения, г /<br>Mass of the<br>compound, g | Показатель<br>преломления /<br>Refractive index |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 47                           | O-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-бутилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) butyl methylphosphonate            | 62                                          | 0,39                                                   | 1,4482                                          |
| 48                           | O-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-изобутилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) isobutyl methylphosphonate      | 48                                          | 0,30                                                   | 1,4475                                          |
| 49                           | O-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-циклогексилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) cyclohexyl methylphosphonate | 48                                          | 0,33                                                   | 1,4619                                          |
| 50                           | O-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-пинаколилметилфосфонат /<br>O-(2,3,5,6-tetrafluorobenzyl) pinacolyl methylphosphonate    | 41                                          | 0,28                                                   | 1,4548                                          |
| 51                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-метилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) methyl methylphosphonate           | 72                                          | 0,39                                                   | 1,4359                                          |
| 52                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-этилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) ethyl methylphosphonate             | 68                                          | 0,39                                                   | 1,4369                                          |
| 53                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-изопропилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) isopropyl methylphosphonate    | 47                                          | 0,28                                                   | 1,4458                                          |
| 54                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-бутилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) butyl methylphosphonate            | 48                                          | 0,30                                                   | 1,4482                                          |
| 55                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-изобутилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) isobutyl methylphosphonate      | 76                                          | 0,48                                                   | 1,4445                                          |
| 56                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-циклогексилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) cyclohexyl methylphosphonate | 34                                          | 0,23                                                   | 1,4672                                          |
| 57                           | O-(2,3,4,5-тетрафторбензил)-пинаколилметилфосфонат /<br>O-(2,3,4,5-tetrafluorobenzyl) pinacolyl methylphosphonate    | 38                                          | 0,26                                                   | 1,4510                                          |
| 58                           | O-бензилметилметилфосфонат /<br>O-benzyl methyl methylphosphonate                                                    | 65                                          | 0,26                                                   | 1,5075                                          |
| 59                           | O-бензилэтилметилфосфонат /<br>O-benzyl ethyl methylphosphonate                                                      | 47                                          | 0,20                                                   | 1,4969                                          |
| 60                           | O-бензилизопропилметилфосфонат /<br>O-benzyl isopropyl methylphosphonate                                             | 66                                          | 0,30                                                   | 1,4976                                          |
| 61                           | O-бензилбутилметилфосфонат /<br>O-benzyl butyl methylphosphonate                                                     | 50                                          | 0,24                                                   | 1,4979                                          |
| 62                           | O-бензилизобутилметилфосфонат /<br>O-benzyl isobutyl methylphosphonate                                               | 27                                          | 0,13                                                   | 1,5031                                          |
| 63                           | O-бензилциклогексилметилфосфонат /<br>O-benzyl cyclohexyl methylphosphonate                                          | 56                                          | 0,30                                                   | 1,5084                                          |
| 64                           | O-бензилпинаколилметилфосфонат /<br>O-benzyl pinacolyl methylphosphonate                                             | 30                                          | 0,16                                                   | 1,5051                                          |
| 65                           | O-(4-бромбензил)-метилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) methyl methylphosphonate                                  | 77                                          | 0,43                                                   | 1,4998                                          |
| 66                           | O-(4-бромбензил)-этилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) ethyl methylphosphonate                                    | 77                                          | 0,45                                                   | 1,5006                                          |
| 67                           | O-(4-бромбензил)-изопропилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) isopropyl methylphosphonate                           | 34                                          | 0,21                                                   | 1,5182                                          |
| 68                           | O-(4-бромбензил)-бутилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) butyl methylphosphonate                                   | 37                                          | 0,24                                                   | 1,5183                                          |
| 69                           | O-(4-бромбензил)-изобутилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) isobutyl methylphosphonate                             | 50                                          | 0,32                                                   | 1,5148                                          |
| 70                           | O-(4-бромбензил)-циклогексилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) cyclohexyl methylphosphonate                        | 60                                          | 0,42                                                   | 1,5322                                          |

| № п/п<br>Соединения /<br>No.                                                               | Название вещества /<br>Compound name                                                       | Выход, % от<br>теоретического /<br>Yield, % | Масса<br>соединения, г /<br>Mass of the<br>compound, g | Показатель<br>преломления /<br>Refractive index |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 71                                                                                         | O-(4-бромбензил)-пинаколилметилфосфонат /<br>O-(4-bromobenzyl) pinacolyl methylphosphonate | 56                                          | 0,39                                                   | 1,5105                                          |
| Примечание.<br>Таблица составлена авторами.<br>Note.<br>The table compiled by the authors. |                                                                                            |                                             |                                                        |                                                 |

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных исследований синтезирована серия из 42 полифторбензиловых и некоторых замещенных бензиловых эфиров О-алкилметилфосфоновых кислот.

2. Исследована кинетика реакции бензилбромидов с О-алкилметилфосфоновыми кислотами и определены наиболее предпочтительный бензилбромид как алкилирующий агент для О-алкилметилфосфоновых кислот – 4-трифторметил-2,3,5,6-тетрафторбензилбромид, а также эфир, который проявляет

наибольшую реакционную способность с бензилирующими агентами – изобутиловый эфир метилфосфоновой кислоты.

## Практическая значимость работы

Полученные соединения могут быть предложены в качестве образцов сравнения производных метилфосфоновой кислоты при проведении химико-аналитического контроля, а их синтез позволит создать базу ЯМР-спектров и масс-спектров для газовой и жидкостной хроматографии, что обеспечит высокую достоверность и оперативность выполняемых аналитических задач.

## Ограничения исследования / Limitations of the study

Настоящее исследование имеет несколько ограничений, которые следует учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, кинетические эксперименты проведены только с использованием ЯМР-спектроскопии в одной температурной точке (80 °C) и в одном растворителе (ацетонитрил). Во-вторых, набор исследованных бензилбромидов ограничен шестью соединениями, и не изучены другие потенциально эффективные алкилирующие агенты, что может сузить область применения выводов. Для преодоления этих ограничений в будущих исследованиях целесообразно расширить спектр исследованных реагентов и варьировать условия реакций. / This study has several limitations that should be considered when interpreting its results. First, kinetic experiments were conducted solely by NMR spectroscopy at a single temperature (80 °C) and in one solvent (acetonitrile). Second, the set of benzyl bromides studied was limited to six compounds, and other potentially effective alkylating agents were not investigated, which may narrow the applicability of the conclusions. To overcome these limitations, future research should expand the range of reagents studied and vary reaction conditions.

## Соблюдение этических норм / Ethical approval

Настоящее исследование не включает работы с участием людей или животных, не содержит экспериментов на биологических объектах и не требует одобрения этического комитета. Все эксперименты проведены с использованием стандартных химических реактивов и лабораторного оборудования. / This study does not involve human or animal subjects, does not contain experiments on biological objects, and does not require ethics committee approval. All experiments were carried out using standard chemical reagents and laboratory equipment.

## Список источников / References

1. Mesilaakso M, Rautio M. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. Chichester: Wiley; 2000. P. 899.
2. Verevkin SP, Krasnykh EL, Wright JS. Thermodynamic properties of benzyl halides: enthalpies of formation, strain enthalpies, and carbon–halogen bond dissociation enthalpies. *Phys Chem Chem Phys*. 2003;5(12):2605–11. <https://doi.org/10.1039/B301771K>
3. Marchi-Salvador DP, Fernandes CAH, Silveira LB, Soares AM, Fontes MRM. Crystal structure of a phospholipase A2 homolog complexed with p-bromophenacyl bromide reveals important structural changes associated with the inhibition of myotoxic activity. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1794(11):1583–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.07.005>

4. Hammett LP. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *J Am Chem Soc.* 1937;59 (1):96–103.  
<https://doi.org/10.1021/ja01280a022>.
5. Luo YR. *Comprehensive handbook of chemical bond energies*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.  
<https://doi.org/10.1201/9781420007282>
6. Pratt DA, Wright JS, Ingold KU. Oxygen–carbon bond dissociation enthalpies of benzyl phenyl ethers and anisoles: an example of temperature-dependent substituent effects. *J Am Chem Soc.* 2001;123(23):5518–26.  
<https://doi.org/10.1021/ja004081a>
7. Tsikas D. Pentafluorobenzyl bromide — a versatile derivatization agent in chromatography and mass spectrometry: I. Analysis of inorganic anions and organophosphates. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2016;1043:187–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.08.015>
8. March J. *Advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. 4th Ed. New York: Wiley-Interscience; 1992.
9. Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic chemistry*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. 1264 p.
10. Крылов ВИ, Крылов ИИ, Яшкир ВА, Рыбальченко ИВ. Синтез О-тирозинфосфорилированных аддуктов различных производных метилфосфоновой и фосфорной кислот в качестве соединений сравнения для анализа биомедицинских проб. *Вестник войск РХБ защиты*. 2019; 3(2):103–10.  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-2-103-110>
- Krylov VI, Krylov II, Yashkir VA, Rybalchenko IV. Synthesis of o-tyrosine phosphorylated adducts of methylphosphonic and phosphoric acid derivatives as reference compounds for the analysis of biomedical samples. *Journal of NBC Protection Corps*. 2019; 3(2):103–10 (In Rus.).  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-2-103-110>
11. Bennet AJ; Kovach IM; Bibbs JA. Catalytic Recruitment by Phosphonyl derivatives as inactivators of acetylcholinesterase and substrates for imidazole-catalyzed hydrolysis:  $\beta$ -deuterium isotope effects. *J Am Chem Soc.* 1989;111(16):6424–27.  
<https://doi.org/10.1021/ja00203a015>
12. Gryszkewicz-Trochimowski E, Bousquet M, Quinchon J. Sur la preparation et les proprietes des esters de l'acide methanephosphonique et de l'acide methanethionophosphonique. *Bull Soc Chim Fr.* 1961; 191:1223–25.
13. Enqvist J, Rautio M, Kenttämä H. Trace analysis of chemical warfare agents: 1. An approach to the environmental monitoring of nerve agents. Helsinki: *The Ministry for Foreign Affairs of Finland*; 1981.
14. Shin ML, Smith JR, McMonagle JD, Dolzine TW, Gresham VC. Detection of metabolites of toxic alkylmethylphosphonates in biological samples. *Biol Mass Spectrom.* 1991;20(11):717–23.  
<https://doi.org/10.1002/bms.1200201111>
15. Black RM, Muir B. Derivatisation reactions in the chromatographic analysis of chemical warfare agents and their degradation products. *J Chromatogr A.* 2003;1000(1-2):253–81.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(03\)00183-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(03)00183-3)
16. Subramanian A, Rosales JA, Leif RN, Valdez CA. Benzyl trichloroacetimidates as derivatizing agents for phosphonic acids related to nerve agents by EI-GC-MS during OPCW proficiency test scenarios. *Scientific Reports.* 2022;12:21299.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-25710-4>
17. Hok S, Vu AK, Cho DS, Valdez CA. Application of trichloroacetimidate-mediated benzylation to the detection of pinacolyl methylphosphonic acid in standardised proficiency test matrices. *Int. J. Mass Spectrom.* 2026;524:117622.
18. Timperley CM. Best synthetic methods: organophosphorus (V) chemistry. *Chapter 2: Phosphonyl Compounds*. Academic Press; 2014. P. 91–326.
19. Яшкир ВА, Крылов ВИ, Крылов ИИ, Браун АВ, Орешкин ДВ, Рыбальченко ИВ, Фатеенков ВН. Синтез дейтерированных производных метилфосфоновой кислоты для использования в качестве стандартных соединений в анализе токсичных химикатов. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(3):204–15.  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-1-3-204-216>
- Yashkir VA, Krylov VI, Krylov II, Brown AV, Oreshkin DV, Rybalchenko IV, Fateenkov VN. Synthesis of deuterated methylphosphonic acid derivatives for use as standard compounds in the analysis of toxic chemicals. *Journal of NBC Protection Corps*. 2021;5(3):204–15 (In Rus.).  
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-1-3-204-216>
20. Timperley CM. Best synthetic methods. *Organophosphorus (V) chemistry. Chapter 4: Phosphoryl compounds*. Academic Press; 2014. P. 365–562.
21. Родин ИА, Байгильдиев ТМ, Крылов ВИ. Фосфорилирование тирозина и трипептида (Тур-Thr-Lys) циклогексил метил- и (дейтерометил) хлорфосфонатами. *Журнал общей химии*. 2020;90(4):557–62.  
<https://doi.org/10.31857/s00444460x20040101>

Rodin IA, Baigildiev TM, Krylov VI. Phosphorylation of tyrosine and tyr-thr-lys tripeptide with cyclohexil methyl- and (deuteromethyl) phosphonchloridates. *Russ J Gen Chem.* 2020;90(4):557-62 (In Rus.).  
<https://doi.org/10.31857/s0044460x20040101>

22. Noort D, Benschop HP, Black RM. Biomonitoring of exposure to chemical warfare agents: a review. *Arch Toxicol.* 2002;76(2):116-126.  
<https://doi.org/10.1007/s00204-002-0348-9>

#### **Вклад авторов / Authors' contributions**

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **В.И. Тонких** – препаративные методы синтеза, написание текста рукописи, сбор и научный анализ данных литературы по проблематике статьи, работа с табличным материалом; **В.А. Яшкир** – методы ЯМР-спектроскопии, формирование концепции статьи, редактирование текста рукописи; **И.И. Крылов** – окончательное утверждение концепции статьи и текста рукописи. / All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contribution were as follows: **V.I. Tonkikh** – preparative synthesis methods, writing of the article, collection and scientific analysis of literature data on the subject of the article, tabular work; **V.A. Yashkir** – NMR spectroscopy methods, elaboration of the concept of the paper, revision of the text; **I.I. Krylov** – final approval of the article for publication.

#### **Благодарность / Acknowledgement**

Авторы выражают благодарность Евгению Федоровичу Егорову, заместителю начальника отдела 27 Научного центра МО РФ, кандидату химических наук, за содержательную информацию, использованную при подготовке статьи, а также компании «ПИМ-Инвест» за предоставленные образцы полифторбензилбромидов. / The authors are grateful to Evgeny Fedorovich Egorov, Deputy Head of Department of Scientific Center 27 of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Candidate of Chemical Sciences, for the substantive information that informed this work, and thank the company «PIM-Invest» for supplying the polyfluorobenzyl bromide samples used in the study.

#### **Сведения о рецензировании / Peer review information**

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе. / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

#### **Об авторах/ Authors**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр имени академика Н.Д. Зелинского» Министерства обороны Российской Федерации, 111024, г. Москва, проезд Энтузиастов, д. 19.

Тонких Валерия Ивановна. Инженер-испытатель.

ORCID: 0009-0005-4118-9879.

Яшкир Вадим Анатольевич. Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, доцент.

ORCID: 0009-0004-8644-8144.

Крылов Игорь Иванович. Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, профессор.

ORCID: 0009-0005-9519-5027.

**Контактная информация для всех авторов:** 27nc\_1@mil.ru

**Контактное лицо:** Яшкир Вадим Анатольевич; 27nc\_1@mil.ru

27 Scientific Centre Named after Academician N.D. Zelinsky of the Ministry of Defence of Russian Federation, Entuziastov Proezd, 19, Moscow 111024, Russian Federation.

Valeriya I. Tonkikh. Test Engineer.

ORCID: 0009-0005-4118-9879.

Vadim A. Yashkir. Senior Researcher. Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor.

ORCID: 0009-0004-8644-8144.

Igor I. Krylov. Senior Researcher. Cand. Sci. (Chem.), Professor.

ORCID: 0009-0005-9519-5027.

**Contact information for all authors:** 27nc\_1@mil.ru

**Contact person:** Vadim A. Yashkir; 27nc\_1@mil.ru