

УДК 547.563

НОВЫЕ [2,2-ДИАРИЛ(ГЕТЕРОАРИЛ)ЭТИЛ]ФОСФОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Ю. М. Садыкова^а, А. В. Залалтдинова^б, А. К. Смаилов^б,
А. Р. Бурилов^{а,*}, М. А. Пудовик^а

^а Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^б Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия
*e-mail: burilov@iopc.ru

Поступило в Редакцию 13 мая 2021 г.

После доработки 13 мая 2021 г.

Принято к печати 22 мая 2021 г.

Разработан оригинальный метод синтеза [2,2-диарил(гетероарил)этил]фосфоновых кислот с использованием кислотно катализируемых реакций (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида с 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оном, 4-гидроксикумарином, а также с тимолом и карвакролом. Структура и состав полученных соединений установлена на основании ЯМР ³¹P, ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

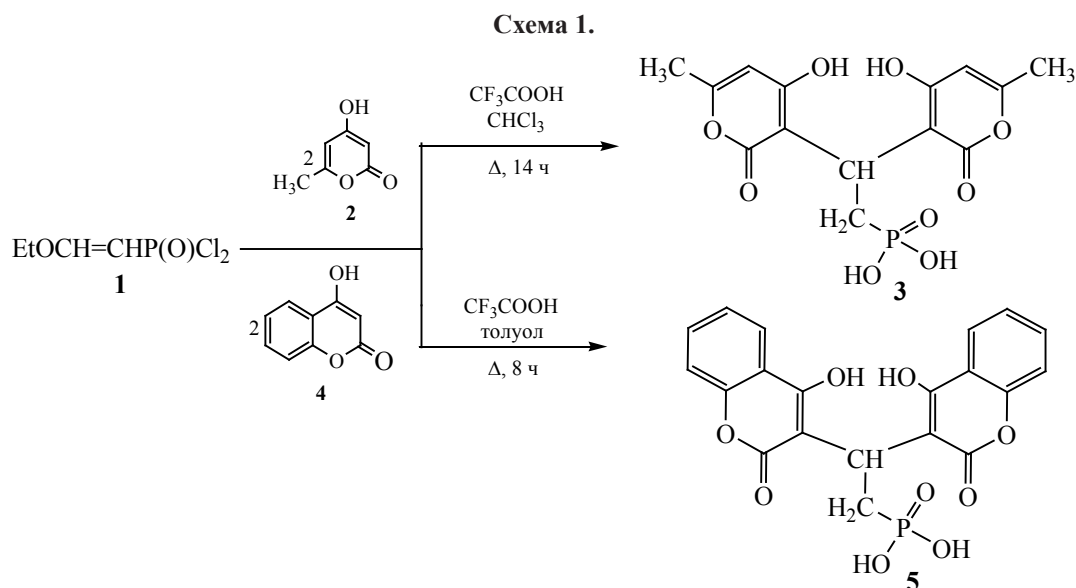
Ключевые слова: [2,2-диарил(гетероарил)этил]фосфоновые кислоты, (2-этоксивинил)фосфонилдихлорид, 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он, 4-гидроксикумарин, тимол, карвакрол

DOI: 10.31857/S0044460X21070180

Химия диарилметанов [1, 2] и их фосфорпроизводных получила новое развитие в связи с большим значением этих соединений для жизнедеятельности человека. Диарилметаны с непредельными фрагментами в структуре могут быть использованы при производстве органических светодиодов [3, 4], флуоресцентных материалов для оптических преобразователей [5], их фосфорпроизводные находят применение для получения хемилюминесцентных материалов [6]. (Диарилметил)фосфонаты находят широкое применение в медицинской химии [7], обладая эффективными противоопухолевыми свойствами [8, 9]. Особое место среди этих систем занимают органические производные фосфоновых кислот. Высокая устойчивость связи P–C к гидролизу способствует их

вовлечению в синтез новых биологически активных соединений [10]. В последние годы получили развитие традиционные методы синтеза диарилфосфонатов и диарилфосфоновых кислот, основанные на реакциях Михаэлиса–Арбузова [11, 12], фосфа-Михаэля [13], Фриделя–Крафтса [14], диазосоединений [15] и т. д. Применение современных катализаторов (палладиевых, кислот Льюиса и т. д.) в реакциях производных P(III), P(IV) с ароматическими или гетероциклическими соединениями позволяет с высоким выходом проводить энантиоселективный синтез диарилфосфонатов.

Развитие новых методов получения (диарилметан)фосфоновых кислот – важная и актуальная задача. Ранее в результате реакции (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида с резорцином и его про-



изводными были получены каликс[4]резорцины с фрагментами этилфосфоновой кислоты [16], а также новый класс каркасных фосфонатов, включающих диарилметановый фрагмент [17, 18]. В развитие этих исследований с целью получения новых [диарил(гетероарил)этил]фосфоновых кислот с фармакофорными фрагментами нами проведена реакция (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида с гетероциклическими соединениями – 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пирон-2-оном, 4-гидроксикумарином, а также с тимолом и карвакролом. Реакции проводили в различных растворителях – в хлороформе, этиловом спирте, толуоле – в зависимости от растворимости исходных соединений.

В результате реакции (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пирон-2-оном **2** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты с выходом 63% был получен первый представитель (2,2-дигетероарилэтил)фосфоновых кислот – соединение **3**. Реакцию (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** и 4-гидроксикумарина **4** проводили при кипячении в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты. В качестве основного продукта с выходом 70% выделили соединение **5** (схема 1).

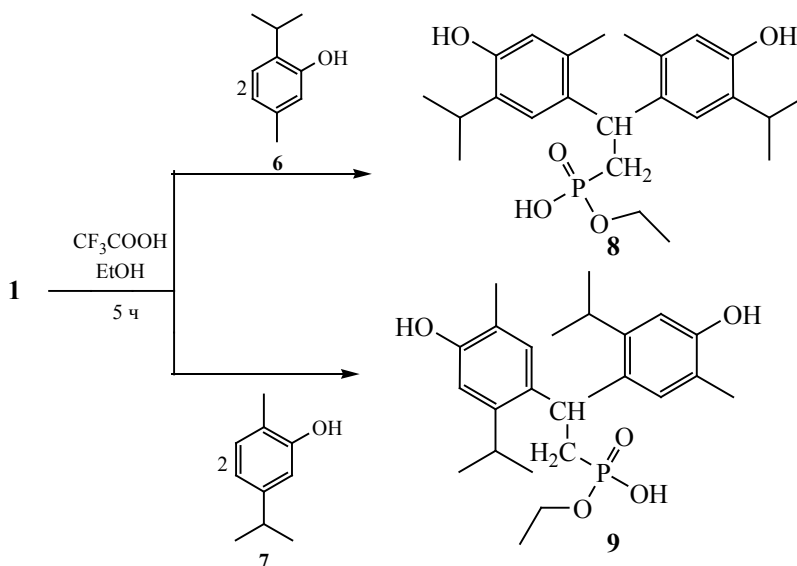
Таким образом, реакция (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** с ароматическими гидроксилактонами **2**, **4** неожиданно привела к образованию (2,2-дигетероарилэтил)фосфоновых кислот.

Полученный результат мы распространили на биологически активные региоизомерные фенолы: тимол, карвакрол. Реакции (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** с тимолом **6** и карвакролом **7** проводили в безводном этаноле в присутствии трифторуксусной кислоты и с выходом 71 и 69% соответственно получили этиловые эфиры (2,2-диарилэтил)фосфоновых кислот **8** и **9** (схема 2). Структура и состав полученных соединений установлены на основании данных ЯМР ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Таким образом, нами разработан оригинальный метод синтеза ранее неизвестных [2,2-диарил(гетероарил)этил]фосфоновых кислот, основанный на реакции (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида с 4-гидрокси-6-метил-2-пирон-2-оном, 4-гидроксикумарином тимолом, карвакролом. Присутствие в молекуле фосфоновой кислоты фармакофорных фрагментов предполагает появление высокой биологической активности полученных соединений, которая находится в стадии изучения.

[2,2-Бис(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пирон-3-ил)этил]фосфоночная кислота (3) К кипящему раствору 1.34 г (10.6 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пирон-2-она и 0.6 г (5.3 ммоль) CF_3COOH в 25 мл CHCl_3 прибавляли по каплям раствор 1 г (5.3 ммоль) (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** в 5 мл CHCl_3 . Реакционную смесь

Схема 2.



кипятили 14 ч, растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, образовавшийся белый осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта, отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 1.2 г (63%), белый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3044 (OH), 2720 (CH_3), 2576, 1821 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1563, 1242 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.15 с ($6\text{H}, \text{CH}_3$), 2.31 д. д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}} 17.8$, $^3J_{\text{HH}} 7.7$), 4.85–4.92 м (1H, PCH_2CH), 5.99 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 19.4, 25.5, 28.7 д ($^1J_{\text{CP}} 135$), 101.9, 103.6 д ($^3J_{\text{CP}} 9.3$), 160.7, 166.3, 167.6. Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ_{P} 24.8 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 359.1 [$M + \text{H}$] $^+$, 381.1 [$M + \text{Na}$] $^+$, 397.1 [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 47.02; Н 4.19; Р 8.55. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 46.94; Н 4.22; Р 8.65.

[2,2-Бис(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-этил]фосфоновая кислота (5) К кипящему раствору 0.86 г (5.3 ммоль) 4-гидроксикумарина и 0.3 г (2.6 ммоль) CF_3COOH в 25 мл толуола прибавляли по каплям раствор 0.5 г (2.6 ммоль) (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** в 5 мл толуола. Реакционную смесь кипятили 8 ч, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 0.8 г (70%), белый порошок, т. пл. $>300^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3499 (OH),

1724 ($\text{C}=\text{O}$), 1612 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1220 ($\text{P}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.35 д. д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}} 16.9$, $^3J_{\text{HH}} 4.4$), 4.10 д. т (1H, PCH_2CH , $^3J_{\text{PH}} 34.2$, $^3J_{\text{HH}} 4.2$), 7.50 т (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} 7.8$), 7.53 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} 7.8$), 7.75 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} 7.8$, $J_{\text{HH}} 1.4$), 8.28 д. д (2H, H_{Ar} , $^3J_{\text{HH}} 7.8$, $J_{\text{HH}} 1.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 25.3 д ($^2J_{\text{CP}} 6.4$), 27.4 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}} 136.0$), 104.0 д ($^3J_{\text{CP}} 2.5$), 113.1, 116.4, 123.0, 124.7, 132.8, 152.0, 154.2, 160.3. Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ_{P} 22.1 м. д. Найдено, %: С 55.91; Н 3.59; Р 7.25. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 55.83; Н 3.51; Р 7.20.

Этилгидро[2,2-бис(4-гидрокси-5-изопропил-2-метилфенил)этил]фосфонат (8) К раствору 0.78 г (5.2 ммоль) тимола и 0.3 г (2.6 ммоль) трифторуксусной кислоты в 20 мл этанола добавляли по каплям раствор 0.5 г (2.6 ммоль) (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** в 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, в остатке – масло, которое растворяли в хлороформе. Выпавший осадок, отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 0.8 г (71%), белый порошок, т. пл. 187°C . ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3479 (OH), 2870–2960 (CH_3), 1617 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1284 ($\text{P}=\text{O}$), 1145 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.94 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} 7.0$), 1.06

д (6H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 1.12 д (6H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 2.15 с (6H, CH_3), 2.21 д. д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 17.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 3.11 м (2H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 3.57 м (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 4.49 м (1H, PCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 6.48 с (2H, CH_{Ar}), 7.00 с (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц), 19.4, 23.1, 26.5, 33.9 д ($^1J_{\text{CP}}$ 132.8), 36.0 д ($^2J_{\text{PC}}$ 2.3), 60.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9), 117.0, 125.4, 131.5, 133.1, 135.5 д ($^3J_{\text{CP}}$ 9.4), 152.3. Спектр ЯМР ^{31}P (202.5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ_{P} 26.4 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 434 $[M]^+$, 457 $[M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: С 66.41; Н 8.18; Р 7.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 66.34; Н 8.12; Р 7.13.

Этилгидро[2,2-бис(4-гидрокси-2-изопропил-5-метилфенил)этил]фосфонат (9). К раствору 0.78 г (5.2 ммоль) карвакрола и 0.3 г (2.6 ммоль) трифторуксусной кислоты в 20 мл этанола добавляли по каплям раствор 0.5 г (2.6 ммоль) (2-этоксивинил)фосфонилдихлорида **1** в 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, в остатке – масло, которое растворяли в хлороформе. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме до постоянной массы. Выход 0.76 г (69%), белый порошок, т. пл. 196°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3404 (ОН), 2869–2962 (CH_3), 1619 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1283 ($\text{P}=\text{O}$), 1144 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 0.96 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.00 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 1.14 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 1.17 д (3H, CHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7), 2.01 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3), 2.13 м (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 16.5, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8), 3.14 м (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 3.66 м (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.78 д. т (1H, PCH_2CH_2 , $^3J_{\text{PH}}$ 12.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1), 6.63 с (1H, CH_{Ar}), 6.64 с (1H, CH_{Ar}), 6.77 с (1H, CH_{Ar}), 6.81 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.4 с, 16.6 д ($^3J_{\text{CP}}$ 6.4), 24.0, 24.8, 27.7, 34.3 д ($^1J_{\text{CP}}$ 132.8), 34.8, 60.3 д ($^2J_{\text{CP}}$ 5.9), 62.5, 120.7, 130.2, 131.9 д, ($^3J_{\text{CP}}$ 9.3), 144.2, 154.0. ЯМР ^{31}P (162 МГц, $\text{DMCO-}d_6$): δ_{P} 25.3 м. д. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 457 $[M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: С 66.42; Н 8.09; Р 7.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_9\text{P}$. Вычислено, %: С 66.34; Н 8.12; Р 7.13.

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Tensor-27 в интервале 400–3600 cm^{-1} в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P зарегистрирова-

ны на спектрометрах Bruker Avance-400 и Bruker Avance-500, рабочие частоты: 400 и 500 (^1H), 126 (^{13}C), 162 и 202.5 МГц (^{31}P). Внутренний стандарт – сигналы атомов растворителя. Масс-спектры (MALDI-TOF) записаны на масс-спектрометре Bruker Ultraflex III. Для записи использовали пластиковые и металлическую пластины. В качестве матриц применяли 2,5-дигидроксibenзойную кислоту и *n*-нитроанилин. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Садыкова Юлия Масхутовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2093-2860>

Залалтдинова Алена Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4822-7330>

Смаилов Атабек Кадырбаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3768-195X>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-03-00118, синтетические исследования) в рамках государственного задания [физико-химические исследования (съемка спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , ИК спектров, MALDI-TOF, элементный анализ)] с использованием оборудования Коллективного спектро-аналитического центра физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. // Усп. хим. 2017. Т.86. С.75; Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G. // Russ. Chem. Rev. 2017. Vol. 86. P. 75. doi 10.1070/RCR4622
2. Смолочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 11. С. 1104.; Smolobochkin A.V., Gazizov A.S.,

- Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. P. 1104. doi 10.1070/RCR4891
3. *Kim C., Jeong S., Lee H.W., Kim Y.K., Yoon S.S.* // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2017. Vol. 651. P. 9. doi 10.1080/15421406.2017.1338486
 4. *Mao G., Orita A., Fenenko L., Yahiro M., Adachi C., Otera J.* // Mater. Chem. Phys. 2009. Vol. 115. P. 378. doi 10.1016/j.matchemphys.2008.12.015
 5. *Chiang C.-L., Shu C.-F., Chen C.-T.* // Org. Lett. 2005. Vol. 7. P. 3717. doi 10.1021/ol0513591
 6. *Motoyoshiya J., Ikeda T., Tsuboi S., Kusaura T., Takeuchi Y., Hayashi S., Yoshioka S., Takaguchi Y., Aoyama H.* // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68. P. 5950. doi 10.1021/jo030046l.
 7. *Mucha A., Kafarski P., Berlicki L.* // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. P. 5955. doi 10.1021/jm200587f
 8. *Baig M.Z.K., Pallikonda G., Trivedi P., Tulichala R.N.P., Ghosh B., Chakravarty M.* // Chem. Select. 2016. Vol. 1. P. 4332. doi 10.1002/slct.201600978
 9. *Palchoudhuri R., Nesterenko V., Hergenrother P.* // J. Am. Chem. Soc. 2008. Vol. 130. P. 10274. doi 10.1021/ja8020999
 10. *Horsman G.P., Zechel D.L.* // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. P. 5704. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00536
 11. *Demmer C. S., Krogsgaard-Larsen N., Bunch L.* // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. P.7981. doi 10.1021/cr2002646
 12. *Rajeshwaran G.G., Nandakumar M., Sureshbabu R., Mohanakrishnan A.K.* // Org. Lett. 2011. Vol. 13. P. 1270. doi 10.1021/ol1029436
 13. *Huang H., Kang J.Y.* // Org. Lett. 2017. Vol. 19. P. 5988. doi 10.1021/acs.orglett.7b03019
 14. *Prasad S.S., Singh D.K., Kim I.* // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 6323. doi 10.1021/acs.joc.9b00668
 15. *Golitsin S.M., Beletskaya I.P., Titanyuk I.D.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. P. 775. doi 10.1055/s-0039-1690758
 16. *Князева И.Р., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Хабихер В.Д.* // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 2. P. 150; *Князева И.Р., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Хабихер В.Д.* // Russ. chem. rev. 2013. Vol. 82. P. 150. doi 10.1070/RC2013v082n02ABEH004296
 17. *Sadykova Yu.M., Knyazeva I.R., Burilov A.R., Pudovik M.A., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Sinyashin O.G.* // Heteroatom Chem. 2011. Vol. 22. N 1. P. 1. doi 10.1002/hc20646
 18. *Sadykova Yu.M., Dalmatova N.V., Voronina Yu.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Heteroatom Chem. 2014. Vol. 25. N 1. P. 55. doi 10.1002/hc21135

New Diaryl(Heteroaryl)ethylphosphonic Acids

Yu. M. Sadykova^a, A. V. Zalaltdinova^b, A. K. Smailov^b, A. R. Burilov^{a,*}, and M. A. Pudovik^a

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

^b *Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia*

*e-mail: burilov@iopc.ru

Received May 13, 2021; revised May 13, 2021; accepted May 22, 2021

An original, new method for the synthesis of previously unknown diaryl(heteroaryl)ethylphosphonic acids containing pharmacophoric fragments was developed as a result of the acid-catalyzed reaction of (2-ethoxyvinyl)phosphonic dichloride with heterocyclic compounds such as 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone, 4-hydroxycoumarin, and also thymol and carvacrol containing a hydroxyl group. Composition and structure of all diaryl(heteroaryl)ethylphosphonic acids were confirmed according to ¹H, ¹³C and ³¹P NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis.

Keywords: diaryl(heteroaryl)ethylphosphonic acids, (2-ethoxyvinyl)phosphonic dichloride, 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone, 4-hydroxycoumarin, thymol, carvacrol