

ХИМИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА
И КАТАЛИЗ

УДК 544.478.41,542.973

КАТАЛИЗ РЕАКЦИИ АБРАМОВА В УСЛОВИЯХ
МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ

© 2023 г. Р. Р. Давлетшин^{a,*}, А. Н. Седов^a, Н. В. Давлетшина^a,
К. А. Ившин^a, А. П. Федонин^a, А. Р. Осогосток^a, **Р. А. Черкасов^a**

^aКазанский федеральный университет, 420008, Казань, Россия

*e-mail: alchemy-rus@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 02.11.2022 г.

Принята к публикации 23.01.2023 г.

По реакции Абрамова проведены две серии синтезов α -гидроксифосфонатов в условиях микроволновой активации в присутствии кислого и основного катализаторов с участием 4-бромбензальдегида и 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида. В качестве фосфорилирующего агента был использован О,О-диэтилфосфит. Степень превращения продуктов реакции контролировалась методом ЯМР-спектроскопии. Подобраны оптимальные условия синтеза α -гидроксифосфонатов. Впервые описывается кристаллическая структура одного из продуктов реакции О,О-диэтил((4-бромфенил(гидроксид)метил)фосфоната **2**, который кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/n$ и стабилизируется за счет множественных С–Н \cdots О и С–Н \cdots л-взаимодействий.

Ключевые слова: катализ, реакция Абрамова, микроволновая активация, рентгеноструктурный анализ, α -гидроксифосфонаты

DOI: 10.31857/S0044453723070063, **EDN:** SKJDND

Широкое применение антисептиков и дезинфектантов, не только в рамках медицинского контроля, но и для обеззараживания продуктов питания, потребительских товаров и для бытовых нужд, привели к развитию микробной резистентности, которая в настоящее время рассматривается как проблема глобального масштаба [1–3]. Только за последнее десятилетие появились новые штаммы стремительно распространяющихся инфекционных патогенов, такие как острый респираторный синдром, антибиотикорезистентный туберкулез, птичий грипп (например, H5N1, H7N9), вирусы Эбола и Зика, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и др. В связи с этим становится чрезвычайно важным поиск таких соединений, которые обладали бы одновременно эффективным антимикробным и/или противовирусным действием и высокой избирательностью.

С целью изыскания антимикробных соединений мы синтезировали ряд аминоксифосфонатов и их производных – фосфатаинов, содержащих длинноцепочечные алкильные заместители у атома азота, и показали их высокую биологическую активность и избирательное действие против некоторых грамположительных бактерий, таких как кишечная палочка, золотистый стафилококк и др. [4–6].

Еще одним перспективным классом веществ в ряду производных органилфосфоновых кислот, обладающих гербицидными, антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными, а также противовирусными свойствами [7–13] являются α -гидроксифосфонаты, которые также были использованы в качестве прекурсоров других типов биоактивных соединений – α -амино-, α -кето-, и α -ацетогидроксифосфонатов [14–16], α -гидроксиалкилфосфоновых кислот [17]. Наименее удобным и распространенным методом синтеза α -гидроксиалкилфосфонатов считается реакция Абрамова – гидрофосфорилирование карбонильных субстратов, осуществляющееся в мягких условиях и приводящее к получению целевых продуктов с высоким выходом [11–13]. В последнее время нашел широкое распространение метод микроволновой активации реакций, обеспечивающий высокую скорость конверсии реагентов при высоком выходе продуктов [18–28].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали растворители марок “ч.д.а.” и “х.ч.”, которые при необходимости подвергали очистке по стандартным методикам и *n*-толуолсульфо-кислота чистотой 97.5%.

Методика синтеза *O,O*-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил) фосфоната **2** без микроволнового воздействия:

Смесь 40 ммоль диэтилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида, 4 ммоль (10 мол. %) триэтиламина и 20 мл пропанола-2 перемешивали в течение 2 часов при температуре 80°C.

Общая методика синтеза соединений серии I и II в условиях микроволновой активации

Смесь 40 ммоль диэтилфосфита, 40 ммоль 4-бромбензальдегида\4-гидрокси-3-метоксибензальдегида и 4 ммоль триэтиламина*p*-толуолсульфокислоты (10 мол. %) и 20 мл бензола\ацетонитрила\2-пропанола перемешивали в течение 5–10 мин при микроволновом излучении 2.45 ГГц (при установке температуры 110°C/120°C). *O,O*-диэтил((4-гидрокси-3-метокси(гидрокси)метил)фосфонат **1** не выделялся из реакционной смеси. Спектральные характеристики *O,O*-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната **2** описаны в работе [29]. Соединение **2** было выделено из реакционной смеси в виде смеси мелких монокристаллов и порошка.

Рентгеноструктурное исследование выбранных кристаллов проведено на дифрактометре Bruker D8 Quest с рентгеновским излучением MoK_α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) при температуре 100(2) К. Использованные программы: сбор и процессирование данных APEX3 v2019.1-0, SAINT v8.40A, учет поглощения SADABS [30] расшифровка структуры SHELXT [31], уточнение структуры методом наименьших квадратов SHELXL [31]. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны геометрически и включены в уточнение в модели “наездника”. Атом водорода при атоме кислорода выявлен из разностной карты Фурье.

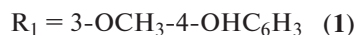
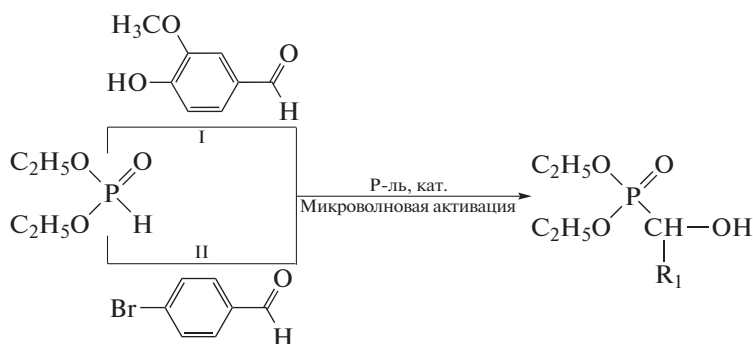
Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2163659).

Кристаллы соединения $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{O}_8\text{P}_2$, моноклинные, размер кристалла $0.494 \times 0.438 \times 0.297 \text{ мм}^3$, $M = 646.23 \text{ г моль}^{-1}$, пространственная группа $P2_1/n$, $Z = 2$, $a = 10.3584(8) \text{ \AA}$, $b = 7.8262(6) \text{ \AA}$, $c = 17.0930(13) \text{ \AA}$, $\beta = 100.439(3)^\circ$, $V = 1362.74(18) \text{ \AA}^3$, $d_{\text{ввч}} = 1.575 \text{ г см}^{-3}$, $\mu = 3.134 \text{ мм}^{-1}$, собрано всего 32482 отражения, пределы индексов интервалов $-14 \leq h \leq 14$, $-11 \leq k \leq 11$, $-24 \leq l \leq 24$, пределы угла θ : от 2.142 до 30.053°, независимых отражений 3976 ($R_{\text{int}} = 0.0784$) и 2838 наблюдаемых отражений [$I \geq 2\sigma(I)$], 160 параметр уточнения, $R_1 = 0.0378$, $wR^2 = 0.0769$, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.578 (–0.817) e \AA^{-3} , $GoF = 1.034$.

В работе использовались ИК-Фурье-спектрометр Perkin Elmer UATR Two FT-IR Spectrometer (Spectrum Two) в диапазоне от 4000 до 450 см^{-1} , с разрешением 4 см^{-1} и ЯМР-спектрометр Bruker Avance III с рабочей частотой 162 МГц для спектров ^{31}P (внутренний стандарт 85% H_3PO_4). Микроволновую активацию проводили в реакторе Viotage AB Releases Initiator 2.5.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе мы приводим первые результаты исследований, посвященных синтезу α -гидроксифосфонатов, установлению рентгеновской структуры одного из них и изучению влияния растворителей на конверсию реагентов. Мы осуществили две серии синтезов целевых продуктов по реакции Абрамова в растворителях различной природы – бензоле, пропаноле-2 и ацетонитриле в условиях микроволновой активации реакций с участием 3-метокси-4-гидроксибензальдегида (серия I) и 4-бромбензальдегида (серия II); фосфорилирующим агентом в обоих случаях выступал *O,O*-диэтилфосфит. В качестве катализаторов использовали триэтиламин и *n*-толуолсульфокислоту (*p*-TolSO₃H):



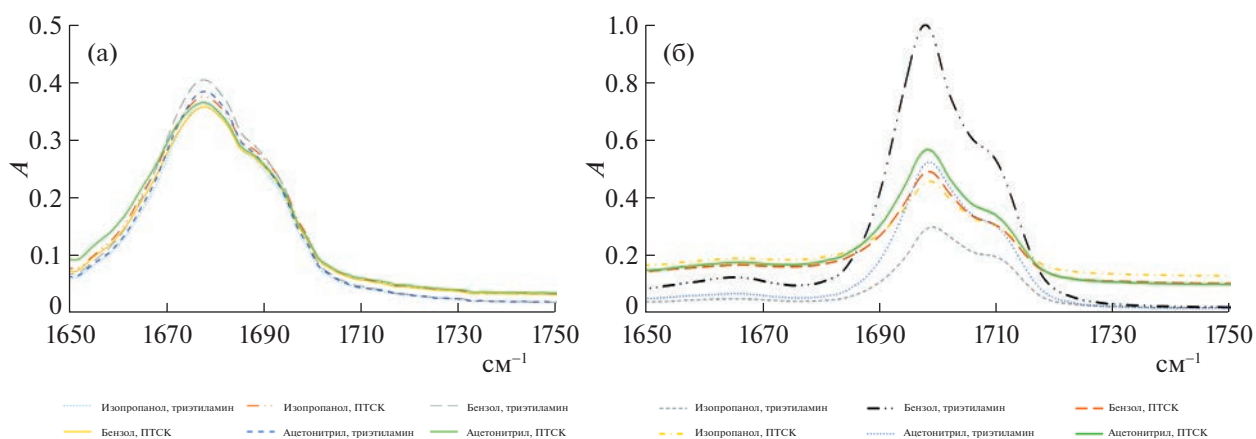


Рис. 1. ИК-спектры реакционных смесей серии I (а) и II (б).

Нами также был проведен классический органический синтез соединения **2** при использовании в качестве катализатора триэтиламина и пропанола-2 как растворителя. Установлено, что реакция полностью протекает в течение 2 ч без образования побочных продуктов при температуре 80°C. Полученные данные были использованы для подбора оптимальных условий микроволновой активации. Время и температура реакции были подобраны таким образом, чтобы можно было оценить влияние катализатора на степень превращения.

Реакции серии I проводили в течение 10 мин при 120°C, с 10 мол. % катализатора, для серии II время проведения синтеза составило 5 мин, температура 110°C, с тем же содержанием катализатора. Степень превращения продуктов определяли методом ЯМР ³¹P по возрастанию интенсивности сигнала; ИК-спектрометрический метод использовали для дополнительного мониторинга. В качестве примера на рис. 1 представлены фрагменты ИК-спектров реакционных смесей серий I и II в области поглощения карбоксильной группы. Можно отметить, что в ходе реакций наблюдается снижение ее интенсивности, свидетельствующее о последовательном снижении содержания альдегида в реакционной смеси.

Степень превращения α-гидроксифосфонатов в указанных условиях реакций приведена в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 данным, для серии I наибольшая степень превращения фосфита наблюдалась при использовании кислотного катализа в пропаноле-2, в то время как для серии II более благоприятен основной катализ триэтиламино в пропаноле-2.

О,О-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)-фосфонат **2** нами был выделен в виде кристалла с пространственной группой *P*₂₁/*n*. Независимая часть его элементарной ячейки состоит из одной молекулы О,О-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната (рис. 2).

На основе анализа межмолекулярных расстояний можно заключить, что супрамолекулярная организация молекул в кристалле определяется водородной О—Н...О связью между гидроксигруппой и атомом кислорода фосфонатной и С—Н...О взаимодействиями между метилом бензильного фрагмента с кислородом гидроксигруппы, благодаря которым в кристалле организуются водородно связанные цепочки, распространяющиеся вдоль направления *0b* (параметры межмолекулярных связей представлены в табл. 2).

Соседние цепочки взаимодействуют посредством С—Н...π и С—Н...О контактов (рис. 3). При увеличении температуры значительных изменений в конформации молекулы или межмолекулярных расстояниях не наблюдается.

Таблица 1. Степень превращения продуктов реакции серии I и II

Катализатор	Растворитель					
	C ₆ H ₆		<i>i</i> -PrOH		CH ₃ CN	
	I	II	I	II	I	II
Et ₃ N	2.0	23.7	4.8	63.6	3.8	19.3
<i>p</i> -TolSO ₃ H	13.8	17.4	18.0	24.5	9.1	18.7

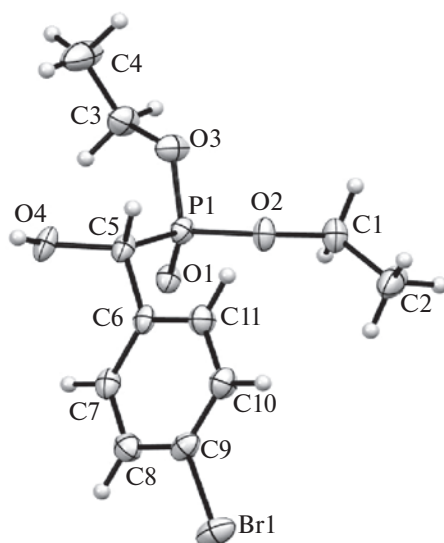


Рис. 2. Геометрия молекулы *O,O*-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната **II**. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

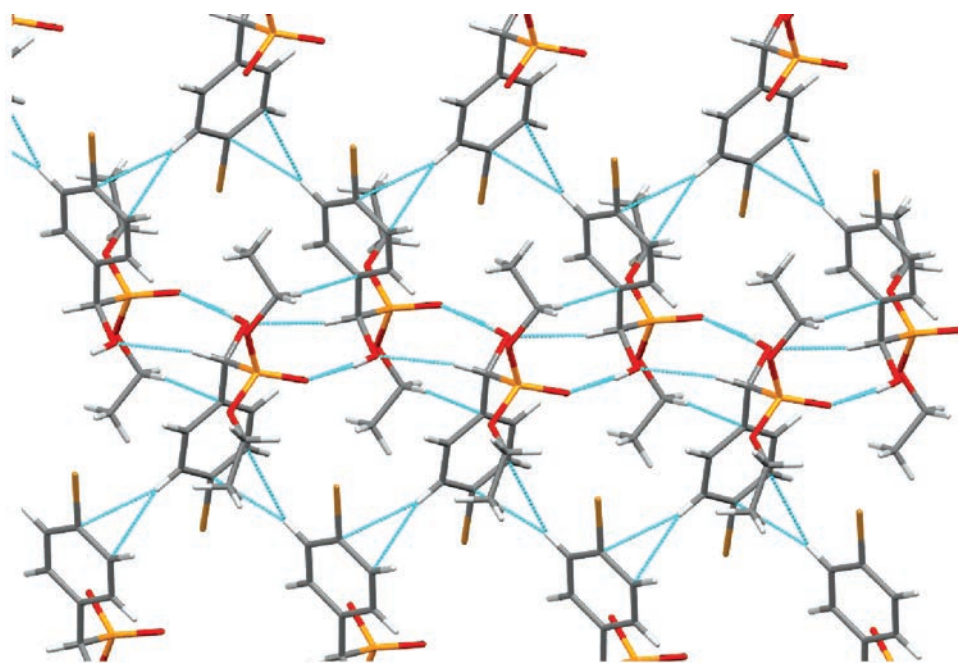


Рис. 3. Кристаллическая упаковка соединения **II**. Взаимодействия показаны голубыми линиями. Некоторые этильные фрагменты молекулы скрыты для ясности.

Таким образом, разработанный нами метод синтеза α -гидроксифосфонатов с использованием микроволновой активации реакции перспективен для получения новых соединений этого класса с потенциальными биоактивными свойствами; результаты изучения влияния растворителей и катализаторов позволяют оптимизировать условия синтеза целевых продуктов. Уста-

новлено, что в пропаноле-2 для серии α -гидроксифосфонатов на основе 3-метокси-4-гидроксибензальдегида (серия **I**) наибольшая степень превращения фосфита наблюдалась при использовании кислотного катализа, в то время как для серии на основе 4-бромбензальдегида (серия **II**) более благоприятен основной катализ триэтиламиноном.

Таблица 2. Параметры межмолекулярных связей

D—H...A	Операция симметрии	D—H, Å	D...A, Å	H...A, Å	∠DHA, град
O4—H4...O1	1/2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z	0.88(2)	2.730(2)	1.86(2)	172(3)
C5—H5...O4	1/2 - x, 1/2 + y, 1/2 - z	1.00(2)	3.372(3)	2.47	150(2)

“Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030)”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tezel U., Pavlostathis S.G. // *Curr Opin Biotechnol.* 2015. V. 33. P. 296.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.03.018>
2. Buffet-Bataillon S., Tattvinc P., Bonnaure-Mallet M., et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012. V. 39. № 5. P. 381.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.011>
3. Pateiro-Moure M., Arias-Estevez M., Simal-Gandara J. // *Environ. Sci. Technol.* 2013. V. 47. № 10. P. 4984.
<https://doi.org/10.1021/es400755h>
4. Galkina I.V., Khayarov K.R., Davletshin R.R. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2019. V. 194. № 4–6. P. 463.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1539848>
5. Gayneev A., Davletshin R., Davletshina N. et al. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2022. V. 197. № 5–6. online <https://doi.org/>
<https://doi.org/10.1080/10426507.2021.2021527>
6. Davletshin R.R., Gayneev A.M., Ermakova E.A. et al. // *Mendeleev Commun.* 2022. V. 32. P. 180.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.03.009>
7. Lima Y.R., Da Costa G.P., Xavier M.C.D.F. et al. // *ChemistrySelect.* 2020. V. 5. P. 12487.
<https://doi.org/10.1002/slct.202003761>
8. Kiss N.Z., Radai Z., Keglevich G. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2019. V. 194. № 10. P. 1003.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1630407>
9. Sampath S., Raju C.N., Rao C.V. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2016. V. 191. № 1. P. 95.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2015.1032412>
10. Kalla R.M.N., Lee H.R., Cao J. et al. // *New J. Chem.* 2015. V. 39. P. 3916.
<https://doi.org/10.1039/C4NJ01695E>
11. Колодяжный О.И. // *Успехи химии.* 2006. Т. 75. № 3. С. 254. *Kolodiazhnyi O.I.* // *Russ. Chem. Rev.* 2006. V. 75. P. 227.
<https://doi.org/10.1070/RC2006v075n03ABEH001193>
12. Prechelmacher S., Mereiter K., Hammerschmidt F. // *Org. Biomol. Chem.* 2018. V. 16. P. 3672.
<https://doi.org/10.1039/C8OB00419F>
13. Vincze D.A., Abranyi-Balogh P., Bagi P. et al. // *Molecules.* 2019. V. 24. № 21. P. 3859.
<https://doi.org/10.3390/molecules24213859>
14. Cytlak T., Skibinska M., Kaczmarek P. et al. // *New J. Chem.* 2018. V. 8. P. 11957.
<https://doi.org/10.1039/C8RA01656A>
15. Jorga B., Eymery F., Savignac P. // *Tetrahedron.* 1999. V. 55. P. 2671.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00822-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00822-4)
16. Baccari Z., Sanhoury M.A.K., Crousse B. et al. // *Synth. Commun.* 2018. V. 48. № 10. P. 1199.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1439175>
17. Desai J., Wang Y., Wang K. et al. // *ChemMedChem.* 2016. V. 11. P. 2205.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600343>
18. Mahato A.K., Sahoo B.M., Banik B.K. // *J. Indian Chem. Soc.* 2018. V. 95. P. 1.
19. Sanseverino A.M. // *Quim. Nova.* 2002. V. 25. № 4. P. 660.
<https://doi.org/10.1590/s0100-40422002000400022>
20. Sobhani S., Tashrfi Z. // *Tetrahedron.* 2010. V. 7. № 66. P. 1429.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.081>
21. Iranpoor N., Firouzabadi H., Khalili D. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2011. V. 186. № 11. P. 2166.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2011.582594>
22. Kalla R.M.N., Zhang Y., Kim I. // *New J. Chem.* 2017. V. 41. № 13. P. 5373.
<https://doi.org/10.1039/C6NJ03948K>
23. Yeswanth S., Sekhar K.C., Chaudhary A., Sarma P.V.G.K. // *Med Chem Res.* 2018. V. 27. № 3. P. 785.
<https://doi.org/10.1007/s00044-017-2102-8>
24. Radai Z., Szeles P., Kiss N.Z. et al. // *Heteroat. Chem.* 2018. V. 29. № 4. P. e21436.
<https://doi.org/10.1002/hc.21436>
25. Radai Z., Keglevich G. // *Molecules.* 2018. V. 23. № 1493.
<https://doi.org/10.3390/molecules23061493>
26. Radai Z., Hodula V., Kiss N.Z. et al. // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. № 2. P. 153.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.03.011>
27. Radai Z., Kiss N.Z., Czugler M. et al. // *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* 2019. V. 75. № 3. P. 283.
<https://doi.org/10.1107/S2053229619001839>
28. Radai Z. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2019. V. 194. № 4. P. 425.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1544132>
29. Gundluru M., Mallu K.K.R., Sarva S. et al. // *J. Mol. Struct.* 2022. T. 1256. P. 132554.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132554>
30. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M. et al. // *J. Appl. Crystallogr.* 2015. № 48 P. 3.
<https://doi.org/10.1107/S1600576714022985>
31. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* 2015. № 71. P. 3.
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>