*ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 7, с. 960–964*

## 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]**

[a] *Казанский 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-гидроксибензальдегида. В качестве фосфорилирующего агента был использован O,O-диэтилфосфит. Степень превращения продуктов реакции контролировалась методом ЯМР-спектроскопии. Подобраны оптимальные условия синтеза α-гидроксифосфонатов. Впервые описывается кристаллическая структура одного из продуктов реакции O,O-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната **2**, который кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/n$ и стабилизируется за счет множественных C–H···O и C–H···π-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 аминофосфонатов и их производных – фосфабетаинов, содержащих длинноцепочечные алкильные заместители у атома азота, и показали их высокую биологическую активность и избирательное действие против некоторых граммположительных 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]. Наиболее удобным и распространенным методом синтеза α-гидроксиалкилфосфонатов считается реакция Абрамова – гидорофосфорилирование 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 *п*-толуолсульфокислота чистотой 97.5%.

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

Смесь 40 ммоль диэфилфосфита, 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\п-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 Mo$K_\alpha$ ($\lambda$ = 0.71073 Å) при температуре 100(2) K. 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.

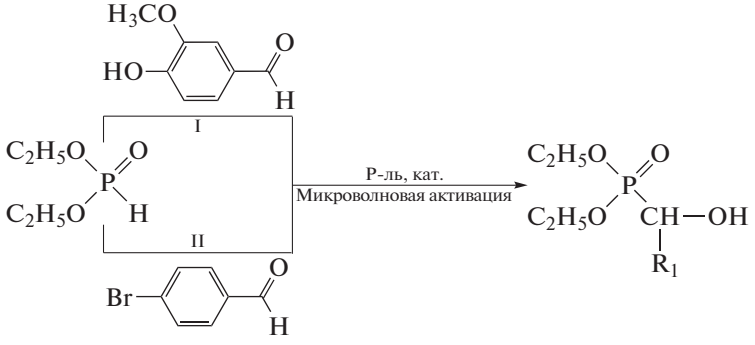
Кристаллографические данные депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 2163659).

Кристаллы соединения $C_{22}H_{32}Br_2O_8P_2$, моноклинные, размер кристалла 0.494 × 0.438 × × 0.297 мм$^3$, $M$ = 646.23 г моль$^{-1}$, пространственная группа $P2_1/n$, $Z$ = 2, $a$ = 10.3584(8) Å, $b$ = = 7.8262(6) Å, $c$ = 17.0930(13) Å, $\beta$ = 100.439(3)°, $V$ = 1362.74(18) Å$^3$, $d_{выч}$ = 1.575 г см$^{-3}$, $\mu$ = 3.134 мм$^{-1}$, собрано всего 32482 отражения, пределы индексов интервалов $-14 \le h \le 14$, $-11 \le k \le 11$, $-24 \le l \le$ $\le 24$, пределы угла $\theta$: от 2.142 до 30.053°, независимых отражений 3976 ($R_{int}$ = 0.0784) и 2838 наблюдаемых отражений [$I \ge 2\sigma(I)$], 160 параметр уточнения, $R_1$ = 0.0378, $wR^2$ = 0.0769, максимальная (минимальная) остаточная электронная плотность 0.578 (–0.817) eÅ$^{-3}$, $GoF$ = 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 Biotage AB Releases Initiator 2.5.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе мы приводим первые результаты исследований, посвященных синтезу $\alpha$-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 *п*-толуолсульфокислоту (*p*-TolSO$_3$H):




$R_1$ = 3-OCH$_3$-4-OHC$_6$H$_3$ (**1**)

$R_1$ = 4-BrC$_6$H$_4$ (**2**)

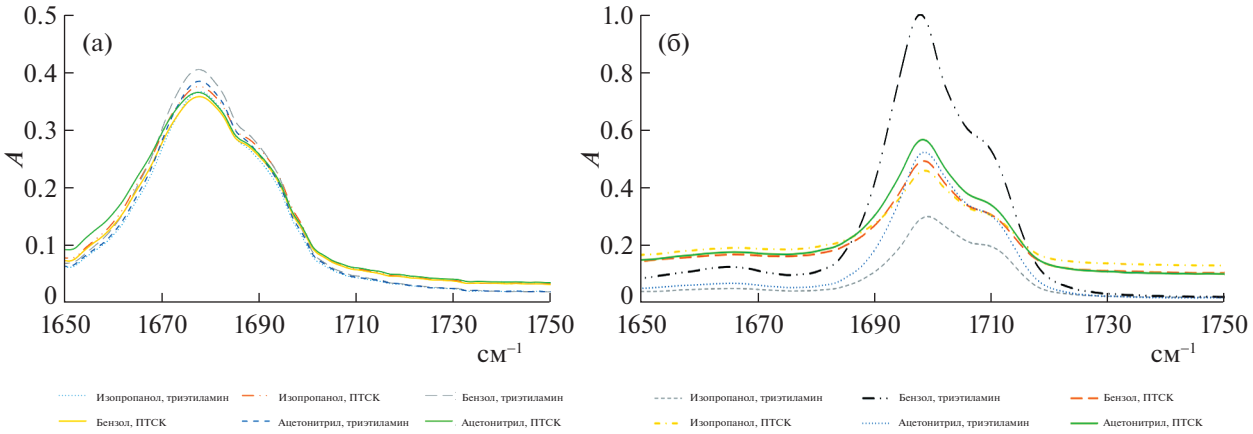



**Рис. 1.** ИК-спектры реакционных смесей серии **I** (а) и **II** (б).

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 $^{31}$P 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 основный катализ триэтиламином в пропаноле-2.

O,O-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)-фосфонат **2** нами был выделен в виде кристалла с пространственной группой $P2_1/n$. Независимая часть его элементарной ячейки состоит из одной молекулы O,O-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната (рис. 2).

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

Соседние цепочки взаимодействуют посредством C–H···π и C–H···O 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 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_6H_6$ | | *i*-PrOH | | $CH_3CN$ | |
| | I | II | I | II | I | II |
| $Et_3N$ | 2.0 | 23.7 | 4.8 | 63.6 | 3.8 | 19.3 |
| *p*-$TolSO_3H$ | 13.8 | 17.4 | 18.0 | 24.5 | 9.1 | 18.7 |

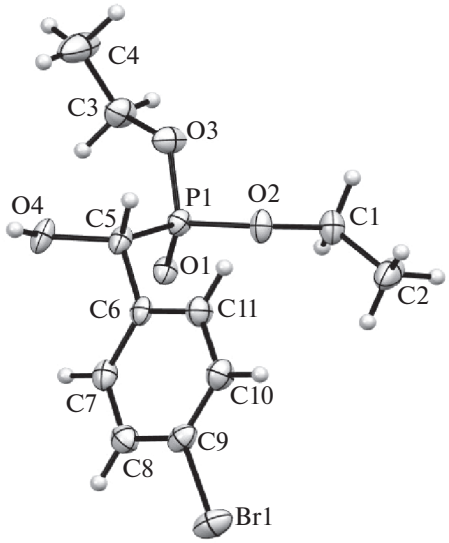



**Рис. 2.** Геометрия молекулы O,O-диэтил((4-бромфенил(гидрокси)метил)фосфоната **II**. Эллипсоиды анизотропных смещений показаны с вероятностью 50%.

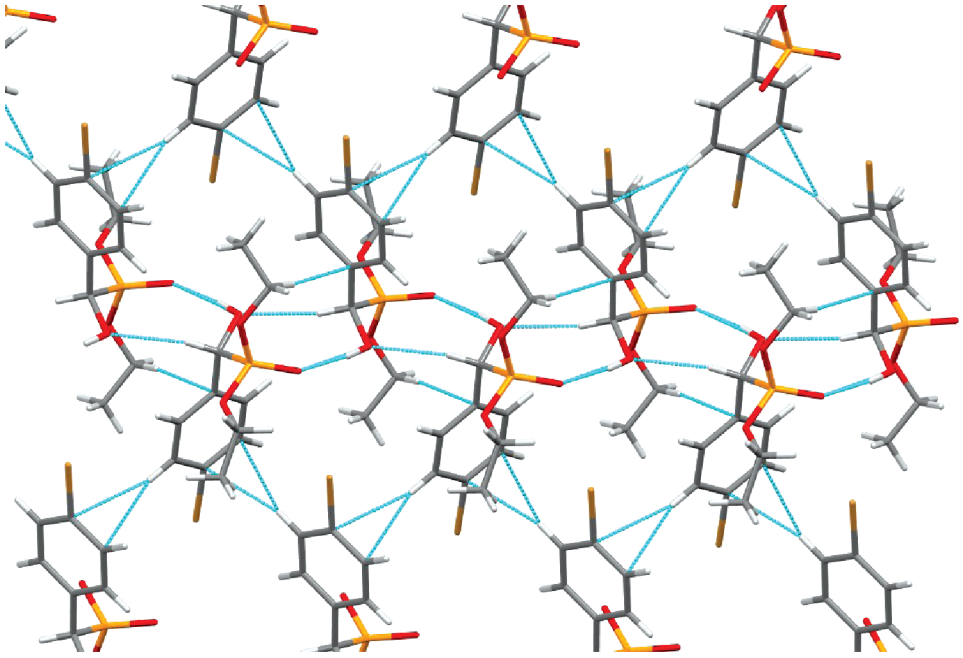


**Рис. 3.** Кристаллическая упаковка соединения **II**. Взаимодействия показаны голубыми линиями. Некоторые этильные фрагменты молекулы скрыты для ясности.

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. Установлено, 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 основный катализ триэтиламином.

**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-Bataillona S., Tattevinc 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. *Iorga B., Eymery F., Savignac P.* // Tetrahedron. 1999. V. 55. P. 2671. 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., Tashrifi 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