

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 2-ФОСФОРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ

© 2019 г. Ю. И. Рогачёва^a, Д. В. Баулин^{b, *}, В. Е. Баулин^{a, b}, А. Ю. Цивадзе^b

^a Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, Россия

^b Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук,
Ленинский пр. 31, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ximik1988200811@rambler.ru

Поступило в Редакцию 12 марта 2019 г.

После доработки 12 марта 2019 г.

Принято к печати 14 марта 2019 г.

Впервые исследованы реакции нитрования, бромирования, азосочетания, сульфирования и алкилирования фенольного кольца ряда 2-фосфорилфенолов. С использованием 1,3-фосфат-фосфонатной перегруппировки впервые получены 2,6-дифосфорилфенолы. Изучены особенности алкилирования оксигруппы 2-дифенилфосфорилфенола этиленбром- и этиленхлоргидрином в условиях термического и микроволнового нагрева.

Ключевые слова: 2-фосфорилзамещенные фенолы, электрофильное замещение, 1,3-фосфат-фосфонатная перегруппировка, 2,6-дифосфорилфенолы

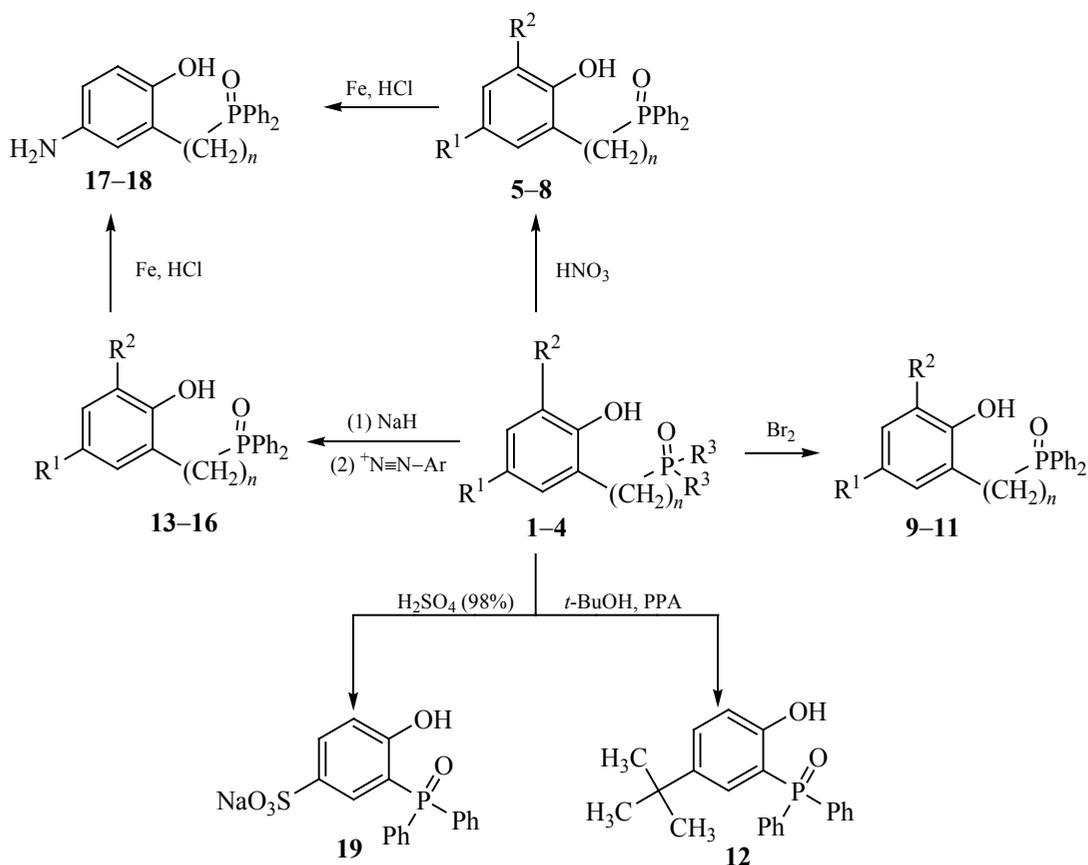
DOI: 10.1134/S0044460X19080092

2-Фосфорилзамещенные фенолы и их комплексы с металлами представляют интерес для проведения исследований в области органической, координационной, физической и медицинской химии. В частности, описаны комплексы 2-фосфорилфенолов с лантанидами (Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Lu^{3+}), которые являются потенциальными компонентами люминесцентных материалов [1, 2]. Установлено, что 2-фосфорилфенолы являются избирательными ионофорами по отношению к катиону цезия в присутствии щелочных и щелочноземельных металлов [3] и обладают достаточно высокой анальгетической и противовоспалительной активностью [4]. 2-Фосфорилфенолы используются для получения фосфорилсодержащих фталоцианинов – перспективных соединений для создания новых функциональных материалов и для применения в фотодинамической терапии онкологических заболеваний [5]. Особый интерес 2-фосфорилфенолы представляют в качестве исходных соединений для получения фосфорилсодержащих подандов – перспективных органических комплексообразующих соединений [6]. Варьирование заместителей

при фосфорильной группе является весьма эффективным подходом к изменению координирующих свойств 2-фосфорилфенолов, что вместе с введением алкильных и хромофорных заместителей в фенольное кольцо открывает широкие возможности для направленной модификации физико-химических свойств и физиологической активности. Если методы получения 2-фосфорилзамещенных фенолов с различными заместителями при фосфорильной группе достаточно хорошо исследованы [7–11], то возможности их функционализации путем введения заместителей в фенольное кольцо практически не изучены.

В настоящей работе впервые исследованы реакции нитрования, бромирования, сульфирования, азосочетания и алкилирования фенольного кольца 2-фосфорилфенолов **1–4** (схема 1). Восстановлением соответствующих нитро- и diazoproizvodnykh впервые синтезирован аминозамещенный 2-фосфорилфенол **17**. С использованием 1,3-фосфат-фосфонатной перегруппировки впервые получены 2,6-дифосфорилфенолы **22** и **23**.

Схема 1.



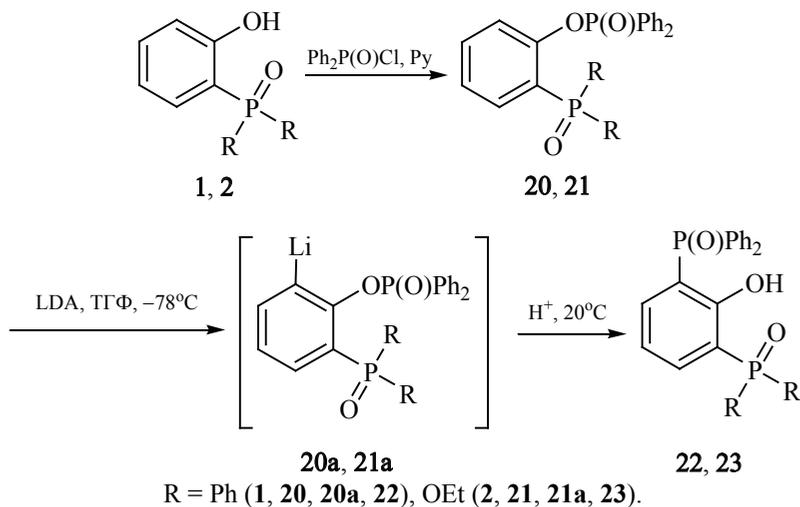
R¹ = R² = H, R³ = Ph, n = 0 (1); R¹ = R² = H, R³ = OEt, n = 0 (2); R¹ = R² = H, R³ = Ph, n = 1 (3); R¹ = Et, R² = H, R³ = Ph, n = 0 (4); R¹ = NO₂, R² = H, n = 0 (5); R¹ = R² = NO₂, n = 0 (6); R¹ = NO₂, R² = H, n = 1 (7); R¹ = Et, R² = NO₂, n = 0 (8); R¹ = Br, R² = H, n = 0 (9); R¹ = R² = Br, n = 1 (10); R¹ = Br, R² = H, n = 1 (11); R¹ = N=NPh, R² = H, n = 0 (13); R¹ = N=NC₆H₄-4-OMe, R² = H, n = 0 (14); R¹ = N=NPh, R² = H, n = 1 (15); R¹ = Et, R² = N=NPh, n = 0 (16); n = 0 (17), 1 (18).

Исследованы особенности взаимодействия фосфорилфенола **1** с этиленбромгидрином в условиях термического и микроволнового нагрева.

Электроноакцепторная фосфорильная группа в 2-фосфорилфенолах **1**, **2** и **4** существенно снижает способность к электрофильному замещению фенольного кольца. В частности, 2-дифенилфосфорилфенол **1** не нитруется разбавленной (30%-ной) азотной кислотой в интервале температур 20–60°C. При нитровании фенола **3** в аналогичных условиях получено нитросоединение **7** с выходом 30% (схема 1). Это позволяет полагать, что разделение метиленовым фрагментом фенольного кольца и фосфорильной группы частично нивелирует ее электронноакцепторной эффект. При использо-

вании нитрующей смеси (60%-ной HNO₃ и 98%-ной H₂SO₄) при комнатной температуре основным продуктом нитрования фенола **1** является 4,6-динитро-2-дифенилфосфорилфенол **6**. Нитрование соединений **1** и **3** раствором азотной кислоты в ацетонитриле при 60°C дает в качестве основных продуктов мононитросоединения **5** и **7** соответственно, которые легко отделяются от примесей колоночной хроматографией. На основании спектров ЯМР ³¹P установлено, что избыток азотной кислоты приводит лишь к незначительному количеству динитропроизводного **6**. При наличии в исходном 2-фосфорилфеноле заместителя в положении 4 фенольного кольца (соединение **4**) нитрование раствором азотной кислоты в ацетонитриле происходит в положение 6 (соединение **8**).

Схема 2.



Взаимодействием 2-фосфорилированных фенолов **1** и **3** с раствором брома в четыреххлористом углероде в присутствии железа в качестве катализатора синтезированы соответствующие 4-бромпроизводные **9** и **11** (схема 1). Избыток брома приводит к образованию дибромпроизводного **10**.

Реакция фенола **1** с избытком *трет*-бутилового спирта в присутствии полифосфорной кислоты (PPA) дает в качестве основного продукта *трет*-бутильное производное **12**. Остальными продуктами реакции, по-видимому, являются *орто*-изомер и/или продукт дизамещения.

При взаимодействии щелочных суспензий или растворов 2-фосфорилфенолов **1**, **3** и **4** с рядом солей арилдиазония впервые получены соединения **13–16** с хромофорными диазофенильными фрагментами (схема 1).

Сульфопроизводное **19** получено взаимодействием 2-фосфорилфенола **1** с избытком серной кислоты при 80°C и выделено в виде натриевой соли соответствующей сульфокислоты (схема 1).

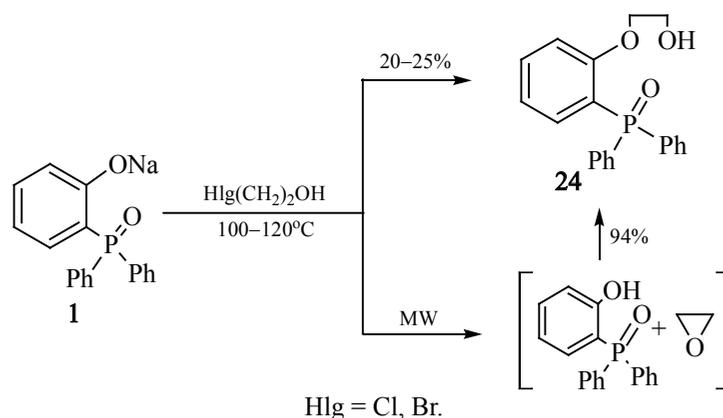
Известно, что электрофильную 1,3-фосфат-фосфонатную перегруппировку, включающую разрыв O–P связи и образование новой связи Ar–P, широко применяют для получения 2-оксиарилфосфонатов и бис-2-оксиарилфосфинатов [12–19]. В настоящей работе эта перегруппировка использовалась для получения новых 2,6-дифосфорилфенолов **22** и **23** (схема 2). В качестве исходных соединений

использовали эфиры дифенилфосфиновой кислоты – 2-(дифенилфосфорил)фенилдифенилфосфинат **20** и 2-(диэтоксифосфорил)фенилдифенилфосфинат **21**, которые получены взаимодействием фенолов **1** и **2** с хлорангидридом дифенилфосфиновой кислоты в присутствии пиридина в качестве основания (схема 2).

По-видимому, по аналогии с фениловым эфиром дифенилфосфиновой кислоты [9] при взаимодействии эфиров **20** и **21** с диизопропиламидом лития в ТГФ при –78°C на первой стадии образуется литийорганические соединения **20a** и **21a**, которые при повышении температуры перегруппировываются в соответствующие фенолы **22** и **23** (схема 2). Следует отметить, что в аналогичных условиях перегруппировка сложного эфира дифенилфосфиновой кислоты и 2-(дифенилфосфорилметил)фенилфенола не приводит к получению соответствующего 2,6-дифосфорилфенола – из реакционной смеси выделена и идентифицирована лишь дифенилфосфиновая кислота.

Исследованы особенности взаимодействия фосфорилфенола **1** с этиленгалогенгидринами (схема 3). Так, при взаимодействии натриевого фенолята **1** с этиленбромгидрином в кипящем диоксане при 100°C быстро устанавливается нейтральная среда, и выход соединения **24** составляет 20–25%. Замена этиленбромгидрина на этиленхлоргидрин существенно не сказывается на выходе соединения **24**.

Схема 3.



Для увеличения выхода 2-дифенилфосфорилфеноксигэтанола **24** в реакционную среду необходимо несколько раз последовательно вводить дополнительные количества гидроксида натрия и этиленбромгидрина, что существенным образом увеличивает расход реагентов. По-видимому, в данных условиях идет циклизация этиленгалогенгидринов в низкокипящую окись этилена, которая удаляется из реакционной смеси. Проведение синтеза в закрытом сосуде (запаянной ампуле) при соотношении реагентов 1:1 и температуре 100–120°C в течение 12 ч повышает выход целевого соединения **24** до 94%. В данном случае образующаяся окись этилена остается в реакционной среде и практически количественно взаимодействует со свободным фенолом. Проведение данной реакции в герметично закрытой лабораторной системе с фокусированным микроволновым нагревом сокращает время процесса до 10 мин. При мощности 30 Вт и максимальном значении температуры 120°C выход соединения **24** составил 91%. При этом использование избытка этиленбромгидрина приводит к образованию смолообразных неидентифицированных соединений.

Строение и состав всех полученных соединений установлены методами спектроскопии ЯМР и элементного анализа (см. таблицу).

Изучение ряда реакций электрофильного замещения дифенилфосфорил-, дифенилфосфорилметил- и диэтоксифосфорилфенолов показало, что электроноакцепторная фосфорильная группа существенно снижает способность к электрофиль-

ному замещению фенольного кольца. Наличие метиленового фрагмента между фосфорильной группой и фенольным кольцом уменьшает дезактивирующий эффект фосфорильной группы. Установлено, что электрофильное замещение происходит преимущественно в положение 4 фенольного кольца, а при наличии заместителя в этом положении – в положение 6.

Исследовано взаимодействие 2-(дифенилфосфорил)фенилдифенилфосфината и 2-(диэтоксифосфорилфенил)дифенилфосфината с ди(изопропил)амидом лития как вариант внутримолекулярного электрофильного замещения, в результате получены новые 2,6-дифосфорилфенолы с препаративными выходами. Установлено, что О-алкилирование в 2-фосфорилфенолах этиленгалогенгидринами протекает как прямое замещение галогена фенолят-ионом, так и через образование циклической окиси этилена, с последующим раскрытием цикла путем взаимодействия с фенольной ОН-группой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P записаны на спектрометре Bruker CXP-200. Температуры плавления измерены на приборе Voetius PHMK 05. Для проведения синтезов с применением микроволнового нагрева использовали установку с фокусированным микроволновым нагревом (Focused MicrowaveTM Synthesis) типа DISCOVER (CEM Corp., США, максимальная мощность – 300 Вт, частота – 2450 МГц), снабженную датчиками давления и температуры.

Данные элементного анализа 2-фосфорилфенолов 4–24

№	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	С	Н	Р		С	Н	Р
4	74.32, 74.65	5.56, 6.03	9.43, 9.68	C ₂₀ H ₁₉ O ₂ P	74.52	5.94	9.61
5	63.58, 63.94	4.10, 4.21	9.06, 9.14	C ₁₈ H ₁₄ NO ₄ P	63.72	4.16	9.13
6	56.17, 56.31	3.27, 3.45	8.01, 8.11	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₆ P	56.26	3.41	8.06
7	64.51, 65.62	4.52, 4.61	8.58, 8.82	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ P	64.59	4.56	8.77
8	65.27, 65.43	4.89, 4.97	8.39, 8.47	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ P	65.39	4.94	8.43
9	57.88, 57.94	3.74, 3.86	7.91, 8.31	C ₁₈ H ₁₄ BrO ₂ P	57.93	3.78	8.30
10	48.86, 48.98	3.14, 3.33	6.63, 6.68	C ₁₉ H ₁₅ Br ₂ O ₂ P	48.96	3.24	6.65
11	58.89, 58.95	4.13, 4.18	7.98, 8.02	C ₁₉ H ₁₆ BrO ₂ P	58.94	4.16	8.00
12	75.37, 75.43	6.57, 6.63	8.78, 8.86	C ₂₂ H ₂₃ O ₂ P	75.41	6.62	8.84
13	72.28, 71.41	4.79, 4.86	7.66, 7.89	C ₂₄ H ₁₉ N ₂ O ₂ P	72.35	4.81	7.77
14	70.06, 70.10	4.88, 4.96	7.21, 7.25	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₃ P	70.09	4.94	7.23
15	72.77, 72.84	5.10, 5.16	7.49, 7.53	C ₂₅ H ₂₁ N ₂ O ₂ P	72.81	5.13	7.51
16	73.19, 73.25	5.39, 5.46	7.23, 7.28	C ₂₆ H ₂₃ N ₂ O ₂ P	73.23	5.44	7.26
17	69.88, 69.93	5.18, 5.23	9.99, 10.04	C ₁₈ H ₁₆ NO ₂ P	69.90	5.21	10.01
18	70.53, 70.61	5.59, 5.63	9.53, 9.59	C ₁₉ H ₁₈ NO ₂ P	70.58	5.61	9.58
19	54.51, 54.57	3.53, 3.59	7.79, 7.85	C ₁₈ H ₁₄ NaO ₅ PS	54.55	3.56	7.82
20	72.86, 72.93	4.83, 4.90	12.50, 12.56	C ₃₀ H ₂₄ O ₃ P ₂	72.87	4.89	12.53
21	61.20, 61.70	5.58, 5.66	14.37, 14.41	C ₂₂ H ₂₄ O ₃ P ₂	61.40	5.62	14.39
22	72.86, 72.90	4.87, 4.93	12.49, 12.55	C ₃₀ H ₂₄ O ₃ P ₂	72.87	4.89	12.53
23	61.00, 60.90	5.51, 5.67	14.00, 14.49	C ₂₂ H ₂₄ O ₃ P ₂	61.40	5.60	14.40
24	70.07, 70.09	5.55, 5.78	8.92, 8.99	C ₂₀ H ₁₉ O ₃ P	70.08	5.70	9.20

Контроль за протеканием реакций и степенью чистоты синтезируемых соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol. Проявление хроматограмм осуществляли парами иода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L (100–160 мкм).

Эксперименты с использованием литийорганических соединений проводили в атмосфере сухого аргона.

Синтез соединений 1–3 описан нами ранее в работах [4, 7, 20] соответственно.

2-Дифенилфосфорил-4-этилфенол (4) получен аналогично соединению 1 [4] из 28.0 мл 1.96 н. раствора *n*-BuLi в гексане, 9.3 г (56.0 ммоль) метоксиметилового эфира 4-этилфенола в 90 мл ТГФ и 11.8 г (50.0 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфиновой кислоты. Выход 12.60 г (78%), т. пл. 198–200°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.15 т (3H, Ar-CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 2.45 к (2H, Ar-CH₂CH₃, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 6.77 д (1H, Ar-H, ³J_{HP} = 8.3 Гц), 6.95 д. д (⁴J_{HH} = 8.3 Гц, 1H, Ar-H), 7.30 д (1H, Ar-H, ³J_{HH} = 10.0 Гц), 7.60 м (6H, Ph-H), 7.75 м (4H, Ph-H), 11.00 с (1H, ArOH). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.40 (CH_2CH_2), 28.28 (CH_2CH_2), 118.90 д (Ar, $J_{\text{CP}} = 8.2$ Гц), 129.00 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 12.5$ Гц), 130.80 д (Ar, $J_{\text{CP}} = 10.0$ Гц), 132.35 д. д (Ar, $J_{\text{CP}} = 52.8$ Гц), 132.50 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 10.8$ Гц), 132.80 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Гц), 136.00 (Ar), 164.00 (Ar). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 40.7 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-нитрофенол (5). К раствору 1.00 г (3.40 ммоль) фенола **1** в 10 мл ацетонитрила добавляли 0.23 мл HNO_3 ($d = 1.5$ г/мл). Смесь перешивали 0.5 ч при 60°C , затем выливали в стакан со льдом. Осадок отфильтровали и очищали колоночной хроматографией, элюент – CHCl_3 . Выход 0.58 г (50%), т. пл. $243\text{--}245^\circ\text{C}$ (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6\text{-CCl}_4$), δ , м. д.: 7.05 м (1H, Ar-H), 7.56 м (4H, Ph-H), 7.67 м (6H, Ph-H), 8.30 д (1H, Ar-H, $^2J_{\text{HH}} = 4.0$ Гц), 8.70 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HP}} = 6.0$ Гц), 11.80 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 119.90 д (Ar, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Гц), 128.80 д (Ar, $J_{\text{CP}} = 11.6$ Гц), 129.60 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 13.8$ Гц), 130.16 (Ar), 132.40 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 11.6$ Гц), 133.80 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 2.2$), 164.00 (Ar). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 40.96 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4,6-динитрофенол (6). Смесь 1.00 г (3.40 ммоль) соединения **1**, 0.35 г (3.4 ммоль) 60%-ной HNO_3 ($d = 1.37$ г/мл) и 10 мл 98%-ной H_2SO_4 перемешивали 4 ч при 25°C , затем выливали в 100 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и сушили в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Выход 0.90 г (69%), т. пл. $158\text{--}160^\circ\text{C}$ (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.74 м (10H, Ph-H), 8.70 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HP}} = 9.3$ Гц), 9.10 с (1H, Ar-H), 12.60 с (1H, Ar-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 125.92 (Ar), 127.55 д (Ar, $J_{\text{CP}} = 109.5$ Гц), 129.52 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 12.1$ Гц), 132.40 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 11.2$ Гц), 133.90 д (Ph, $J_{\text{CP}} = 2.6$), 134.60 д ($J_{\text{CP}} = 10.77$, Ar), 161.30 (Ar). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 33.45 м. д.

2-Дифенилфосфорилметил-4-нитрофенол (7) получали аналогично соединению **5** из 1.05 г (3.40 ммоль) 2-дифенилфосфорилметилфенола **3** и 0.23 мл HNO_3 ($d = 1.5$ г/мл) в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.67 г (58%), т. пл. $179\text{--}181^\circ\text{C}$ (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 3.87 д (2H, Ar-H, $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ Гц), 6.80 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 7.50 м (6H, Ph-H), 7.80 м (4H, Ph-H + 1H, Ar-H), 8.10 м (1H, Ar-H), 10.94 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO-}d_6$): δ_{P} 33.24 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-этил-6-нитрофенол (8) получали аналогично соединению **5** из 1.10 г (3.40 ммоль) 2-дифенилфосфорил-4-этилфенола **4** и 0.23 мл HNO_3 ($d = 1.5$ г/мл) в 10 мл ацетонитрила. Выход 0.76 г (64%), т. пл. $229\text{--}231^\circ\text{C}$ (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 2.67 к (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.50 м (6H, Ph-H), 7.77 м (4H, Ph-H), 8.11 с (1H, Ar-H), 8.17 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HP}} = 13.1$ Гц), 11.20 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 28.36 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-бромфенол (9). К суспензии 2.00 г (6.80 ммоль) 2-дифенилфосфорилфенола **1** и 0.10 г (0.18 ммоль) железного порошка в 15 мл безводного CCl_4 добавляли 1.20 г (6.80 ммоль) брома. Смесь перемешивали 3 ч при 50°C и еще 2 ч при 25°C , затем выливали в 100 мл воды и экстрагировали CHCl_3 (3×30 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 , затем удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли 25 мл эфира, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.06 г (42%), т. пл. $218\text{--}220^\circ\text{C}$ (бензол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.08 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HP}} = 8.4$ Гц), 7.56 м (12H, Ar-H + Ph-H), 10.40 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 38.85 м. д.

2-Дифенилфосфорилметил-4,6-дибромфенол (10) получали аналогично из 2.00 г (6.80 ммоль) соединения **1**, 0.02 г (0.36 ммоль) железного порошка и 2.40 г (13.60 ммоль) брома в 25 мл CCl_4 . Выход 3.13 г (51%), т. пл. $178\text{--}180^\circ\text{C}$ (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.74 д [2H, $\text{CH}_2\text{P(O)}$, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Гц], 6.90 с (1H, Ar-H), 7.60 м (10H, 1H, Ar-H + Ph-H), 9.00 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 39.92 м. д.

2-Дифенилфосфорилметил-4-бромфенол (11) получали аналогично из 2.10 г (6.80 ммоль) 2-дифенилметилфосфорилфенола **3**, 0.02 г (0.36 ммоль) железного порошка и 1.20 г (6.80 ммоль) брома в 15 мл CCl_4 . Выход 1.16 г (44%), т. пл. $194\text{--}195^\circ\text{C}$ (изопропанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.64 д [2H, $\text{CH}_2\text{P(O)}$, $^2J_{\text{HP}} = 12.2$ Гц], 6.65 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 7.02 д (1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 7.27 с (1H, Ar-H), 7.47 м (6H, Ph-H), 7.75 м (4H, Ph-H), 9.74 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 33.64 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-трет-бутилфенол (12). Смесь 5.00 г (17.00 ммоль) фосфорилфенола

1, 6.00 г полифосфорной кислоты и 10 мл *t*-BuOH перемешивали 8 ч при 80°C, затем разбавляли 100 мл холодной воды и экстрагировали CHCl₃ (3×30 мл). Экстракт промывали водой (3×30 мл), затем 10%-ным раствором NaHCO₃ (5×30 мл) и снова водой (3×30 мл). После удаления растворителя остаток хроматографировали, элюент – CHCl₃. Выход 4.40 г (70%), т. пл. 213–215°C (этанол) (т. пл. 213–215°C [19]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.15 с [9H, Ar-C(CH₃)₃], 6.85–7.80 м (13H, Ar-H + Ph-H), 10.50 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 40.10 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-фенилдиазенил-фенол (13). К суспензии 3.60 г (12.4 ммоль) фенола **1** в 30 мл безводного диоксана добавляли 0.54 г (12.40 ммоль) 55%-ной суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле. Смесь кипятили 0.5 ч, затем охлаждали до 0°C и по каплям при температуре 2–5°C добавляли к раствору фенилдиазония, полученного из 4.70 г (50.00 ммоль) анилина, 3.50 г (50.00 ммоль) NaNO₂ и 20 мл 35%-ной HCl. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем отфильтровывали осадок, промыли разбавленной HCl (1:3, 3×30 мл) и сушили. Выход 2.27 г (46%), т. пл. 193–195°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.08 м (1H, Ar-H), 7.55 м (7H, Ph-H), 7.76 м (6H, Ph-H), 7.82 м (2H, Ph-H), 8.05 д (1H, Ar-H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.25 м (1H, Ar-H, ³J_{HP} = 11.0 Гц), 11.25 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 41.10 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-(4-метоксифенилдиазенил)фенол (14) получали аналогично из 3.60 г (12.40 ммоль) соединения **3**, 0.54 г (12.40 ммоль) 55%-ной суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле и 6.75 г (50.00 ммоль) 4-метоксифенилдиазония. Выход 2.39 г (45%), т. пл. 259–260°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄), δ, м. д.: 2.40 с (3H, CH₃OPh), 7.00 м (1H, Ar-H), 7.10 д (2H, CH₃OAr, ²J_{HH} = 6.9 Гц), 7.55 м (6H, Ph-H), 7.73 м (4H, Ph-H), 7.81 д (2H, CH₃OAr, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 7.95 д (1H, Ar-H, ³J_{HH} = 5.8 Гц), 8.20 д (1H, Ar-H, ³J_{HH} = 5.8 Гц), 12.50 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (DMCO-*d*₆-CCl₄): δ_p 40.87 м. д.

2-Дифенилфосфорилметил-4-(фенилдиазенил)фенол (15) получали аналогично из 3.82 г (12.40 ммоль) фенола **3**, 0.54 г (12.40 ммоль) 55%-

ной суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле и 5.30 г (50.00 ммоль) фенилдиазония. Выход 2.49 г (48%), т. пл. 213–215°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.85 д [2H, CH₂P(O), ²J_{HH} = 11.8 Гц], 7.09 д (1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Гц), 7.40–7.65 м (10H, Ph-H), 7.73–7.84 м (7H, Ar), 11.70 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 39.70 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-этил-6-(фенилдиазенил)фенол (16) получали аналогично из 4.00 г (12.40 ммоль) фенола **4**, 0.54 г (12.40 ммоль) 55%-ной суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле и 5.30 г (50.00 ммоль) фенилдиазония. Выход 1.19 г (48%), т. пл. 141–143°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.30 т (3H, CH₃CH₂Ar, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 2.76 м (2H, CH₂CH₂Ar), 7.42–7.98 м (17H, Ph-H + Ar-H), 13.53 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 28.34 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-аминофенол (17). *а*. К 1.00 г (2.94 ммоль) 2-дифенилфосфорил-4-нитрофенола **5** добавляли 0.50 г (8.92 ммоль) железных стружек в 10 мл HCl. Смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой. Остаток растворяли в 20 мл CHCl₃. Полученный раствор промывали разбавленным (1:1) раствором HCl (2×15 мл), затем водой (2×15 мл) и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – CHCl₃. Выход 0.64 г (64%), т. пл. 196–197°C (изопропанол). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 4.76 с (2H, Ar-NH₂), 6.70 м (3H, Ar-H), 7.58 м (10H, Ph-H), 9.59 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ³¹P (DMCO-*d*₆): 30.41 м. д.

б. Суспензию 1.00 г (2.51 ммоль) 2-дифенилфосфорил-4-фенилдиазенилфенола **13** и 0.50 г (8.92 ммоль) железных стружек в 10 мл HCl кипятили 2 ч, затем выливали в 50 мл холодной воды. Смесь экстрагировали CHCl₃ (3×25 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×25 мл), водой (2×25 мл), затем упаривали в вакууме. Остаток сушили в вакуумном эксикаторе над P₂O₅. Выход 0.73 г (73%), т. пл. 196–198°C (изопропанол). Спектр ЯМР полученного соединения идентичен спектру ЯМР соединения **17**, полученному по методу *а*.

2-Дифенилфосфорилметил-4-аминофенол (18) Получили аналогично из 1.00 г (3.53 ммоль)

2-дифенилфосфорилметил-4-нитрофенола **7** и 0.50 г (8.92 ммоль) железных стружек в 10 мл HCl. Выход 0.71 г (70%), т. пл. 170–172°C (изопропанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.80 д [2H, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})$, $^4J_{\text{HP}} = 12.4$ Гц], 6.11 д (1H, Ar-H, $^2J_{\text{HH}} = 18.0$ Гц), 6.46 м (1H, Ar-H), 6.86 м (1H, Ar-H), 7.72 м (10H, Ph-H), 10.70 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 38.96 м. д.

2-Дифенилфосфорил-4-оксибензолсульфонат натрия (19). Смесь 1.00 г (3.40 ммоль) 2-дифенилфосфорилфенола **1** и 15 мл 98%-ной H_2SO_4 перемешивали 4 ч при 80°C, затем выливали в 300 мл насыщенного раствора NaCl. Через 24 ч отфильтровывали осадок, который затем кристаллизовали из насыщенного раствора NaCl. Выход 0.85 г (63%), т. разл. $\geq 230^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 6.84–7.44 м (11H), 7.76 м (2H), 11.20 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): 35.08.

2-(Дифенилфосфорил)фенилдифенилфосфинат (20). К раствору 6.40 г (21.74 ммоль) 2-дифенилфосфорилфенола **1** и 1.69 г (21.74 ммоль) безводного пиридина в 50 мл безводного бензола при перемешивании при комнатной температуре добавляли 5.12 г (21.74 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфиновой кислоты. Реакционную массу кипятили 2 ч, затем вылили в стакан с 100 мл воды. Смесь экстрагировали бензолом (3×30 мл), промывали разбавленной HCl (1:3), затем водой (3×30 мл), сушили Na_2SO_4 , затем упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси бензол–гексан. Выход 7.23 г (69%), т. пл. 175–177°C (бензол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.01 м (1H, Ar-H), 7.23–7.56 м (13H, Ar-H + Ph-H), 7.63–7.90 м (10H, Ar-H + Ph-H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 28.72, 32.25.

2-(Диэтоксифосфорил)фенилдифенилфосфинат (21) получали аналогично из 5.00 г (21.74 ммоль) 2-диэтоксифосфорилфенола **4**, 1.71 г (21.73 ммоль) безводного пиридина и 5.12 г (21.73 ммоль) хлорангидрида дифенилфосфиновой кислоты в 50 мл абсолютного бензола. Выход 5.70 г (63%), т. пл. 65–67°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 4.16 м (4H, CH_3CH_2), 7.20 м (1H, Ar-H), 7.10–8.32 м (13H, Ar-H + Ph-H). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 20.33, 33.03.

2,6-Бис(дифенилфосфорил)фенол (22). К раствору 1.02 г (10.00 ммоль) диизопропиламина в 35 мл безводного ТГФ при температуре $-75\pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании по каплям добавляли 10.00 мл 1.0 н. раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивали 0.5 ч. К полученному раствору ди(изопропил)амида лития при температуре $-75\pm 5^\circ\text{C}$ и перемешивании по каплям добавляли раствор 4.94 г (10.00 ммоль) соединения **20** в 35 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 45 мин при температуре $-75\pm 5^\circ\text{C}$, затем поднимали температуру до комнатной и перемешивали еще 2 ч. После удаления растворителя к остатку добавляли 15 мл разбавленной HCl (1:3), смесь экстрагировали CHCl_3 (3×15 мл). Органический слой промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали, элюент – CHCl_3 –этанол (1:0.35). Выход 3.29 г (66%), т. пл. 202–205°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.24 м (3H, Ar-H), 7.38–7.50 м (12H, Ph-H), 7.76–7.80 м (9H, Ph-H), 12.20 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 32.11, 34.37.

2-Диэтоксифосфорил-6-дифенилфосфорилфенол (23) получали аналогично из 1.09 г (10.00 ммоль) диизопропиламина, 11.67 мл 1.0 н. раствора *n*-BuLi в гексане и 5.30 г (10.00 ммоль) соединения **21**. Выход 4.35 г (88%), т. пл. 80–82°C (гептан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 3.95 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 7.25 м (1H, Ar-H), 7.00–7.95 м (13H, Ph-H + ArH-H), 10.00 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 19.56, 32.55.

2-Дифенилфосфорилфеноксиэтанол (24). *a*. К раствору 8.40 г (30.00 ммоль) 2-дифенилфосфорилфенола **1** в 50 мл абсолютного спирта прибавляли 1.30 г (30.00 ммоль) NaN в виде 55%-ной суспензии в вазелиновом масле. Реакционную смесь кипятили 20 мин, затем упаривали в вакууме. К остатку добавляли 50 мл абсолютного эфира. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм рт. ст., 80°C, 6 ч). К полученному феноляту добавляли 4.30 г (35.00 ммоль) свежеперегнанного этиленбромгидрина в 50 мл безводного диоксана и кипятили 1 ч. При этом pH среды составлял 7. По данным ЯМР ^{31}P и ТСХ, конверсия исходного фенола не превышала 20%. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, добавля-

ли 1.30 г (15.00 ммоль) 55%-ой суспензии NaH в вазелиновом масле. Смесь нагревали до кипения и перемешивали 20 мин, затем добавляли 4.30 г (35.00 ммоль) этиленбромгидрина и кипятили 1 ч. В реакционной среде pH = 7 и конверсия исходного фенола не превышала 40%. Процедуру добавления NaH и этиленбромгидрина повторяли еще 2 раза, затем удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли 15 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин, затем отфильтровывали осадок исходного соединения **1**, который промыли горячим ацетоном (2×15 мл) и сушили 5 ч при 100°C ($m = 2.01$ г, т. пл. 232–233°C). Фильтрат упаривали до объема 10 мл, охлаждали до 0°C и отфильтровывали осадок. Выход 7.71 г (76%), т. пл. 154–155°C (ацетон). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.56 т (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 4.02 т (2H, CH_2OAr , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 6.92 м (2H, Ar-H), 7.40–7.61 м (6H, Ph-H), 7.68–7.80 м (6H, Ar-H + Ph-H), 5.04 с (1H, ArOH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{p} 26.43 м. д.

б. Смесь 3.20 г (10.00 ммоль) предварительно полученного из соединения **1** фенолята натрия, 1.50 г (12.00 ммоль) свежеперегнанного этиленбромгидрина и 5 мл безводного диоксана выдерживали 12 ч в запаянной стеклянной ампуле при 100°C. После охлаждения реакционную смесь растворяли в 30 мл CHCl_3 , добавляли 50 мл воды и подкисляли конц. HCl до pH = 1. Отделяли органический слой, промывали водой (2×20 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 7 мл ацетона, охлаждали до 0°C и отфильтровывали осадок. Выход 3.20 г (94%).

в. Смесь 3.20 г (10.00 ммоль) предварительно полученного из соединения **1** фенолята натрия, 1.50 г (12.00 ммоль) этиленбромгидрина и 5 мл безводного диоксана в специальном закрытом сосуде помещали в лабораторную систему с фокусированным микроволновым нагревом, который осуществляли 0.6 ч при мощности 30 Вт. При этом максимальное значение температуры достигало 120°C. После охлаждения смесь растворяли в 25 мл CHCl_3 , добавляли 50 мл воды и подкисляли конц. HCl до pH = 1. Органический слой отделяли, промывали водой (2×25 мл), сушили Na_2SO_4 и упарили в вакууме. Остаток растворяли в 7 мл ацетона, охлаждали до 0°C и отфильтровывали осадок. Выход 2.95 г (91%).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00262) в рамках государственного задания. Института физиологически активных веществ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shuvaev S., Kotova O., Utochnikova V., Vaschenko A., Puntus L., Baulin V., Kuzmina N., Tzivadze A.* // Inorg. Chem. Commun. 2012. Vol. 20. P. 73. doi 10.1016/j.inoche.2012.02.020
2. *Shuvaev S., Bushmarinov I.S., Sinev I., Dmitrienko A.O., Lyssenko K.A., Baulin V., Grünert W., Tzivadze A.Yu., Kuzmina N.* // E. J. Inorg. Chem. 2013. Vol. 2013. N 27. P. 4823. doi 10.1002/ejic.201300540
3. *Иванова И.С., Баулин В.Е., Пятаева Е.Н., Илюхин А.Б., Галкина Е.Н., Якушева И.А., Дороватовский П.В., Цивадзе А.Ю.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 9. С. 1524. doi 10.1134/S0044460X18090172
4. *Цветков Е.Н., Сюндюкова В.Х., Баулин В.Е.* // ЖОХ. 1987. Т. 57. Вып. 11. С. 2456.
5. *Калашиникова И.П., Баулин Д.В., Баулин В.Е., Цивадзе А.Ю.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 9. С. 1510. doi 10.1134/S0044460X18090159; *Kalashnikova I.P., Baulin D.V., Baulin V.E., Tzivadze A. Yu.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 9. P.1853. doi 10.1134/S1070363218090153
6. *Баулин В.Е.* Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Черноголовка, 2012. 40 с.
7. *Баулин В.Е., Калашиникова И.П., Выхарев Ю.Б., Выхарева Е.А., Баулин Д.В., Цивадзе А.Ю.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 9. С. 1438. doi 10.1134/S0044460X18090044; *Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Vikharev Yu.B., Vikhareva E.A., Baulin D.V., Tzivadze A.Yu.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 9. P. 1786. doi 10.1134/S1070363218090049
8. *Rauchfuss T.B.* // Inorg. Chem. 1977. Vol. 16. N 11. P. 2966. doi 10.1021/ic50177a062
9. *Melvin L.S.* // Tetrahedron Lett. 1981. Vol. 22. N 35. P. 3375. doi 10.1016/S0040-4039(01)81909-2
10. *Dashan L., Trippett S.* // Tetrahedron Lett. 1983. Vol. 24. P. 2033. doi 10.1016/S0040-4039(00)81838-9
11. *Dhawan B., Redmore D.* // Synth. Commun. 1985. Vol. 15.

- N 5. P. 411. doi 10.1080/00397918508063819
12. Onys'ko P., Suvalova E., Chudakova T., Sinita A. // *Heteroatom Chem.* 1993. Vol. 4. N 4. P. 361. doi 10.1002/hc.520040408
13. Consiglio G., Failla S., Finocchiaro P., Siracusa V. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2002. Vol. 177. N 11. P. 2561. doi 10.1080/10426500214564
14. Consiglio G., Failla S., Finocchiaro P., Siracusa V. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2008. Vol. 134. N 1. P. 413. doi 10.1080/10426509808545482
15. Minaeva L., Patrikeeva L., Kabachnik M., Beletskaya I., Orlinson B., Novakov I. // *Heteroatom Chem.* 2011. Vol. 22. N 1. P. 55. doi 10.1002/hc.20656
16. Häbich D., Effenberger F. // *Synthesis.* 1978. Vol. 10. P. 755. doi 10.1055/s-1978-24879
17. Miller J. // *J. Org. Chem.* 1987. Vol. 52. N 2. P. 322. doi 10.1021/jo00378a044
18. Mills R.J., Horvath R.F., Sibi M.P., Snieckus V. // *Tetrahedron Lett.* 1985. Vol. 26. N 9. P. 1145. doi 10.1016/S0040-4039(00)98418-1
19. Евреинов В.И., Баулин В.Е., Вострокнутова З.Н., Сафронова З.В., Крашакова И.Б., Сяндюкова В.Х., Цветков Е.Н. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1991. № 9. С. 1992.
20. Евреинов В.И., Баулин В.Е., Вострокнутова З.Н., Бондаренко Н.А., Сяндюкова В.Х., Цветков Е.Н. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1989. № 9. С. 1990; *Evreinonov V.I., Baulin V.E., Vostroknutova Z.N., Bondarenko N.A., Syundyukova V.Kh., Tsvetkov E.N.* // *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chim. Sci.* 1989. Vol. 38. P. 1828.

Functionalization of 2-Phosphoryl-Substituted Phenols

Yu. I. Rogacheva^a, D. V. Baulin^{b, *}, V. E. Baulin^{a, b}, and A. Yu. Tsivadze^b

^a Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

^b A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 31, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: ximik1988200811@rambler.ru

Received March 12, 2019; revised March 12, 2019; accepted March 14, 2019

The nitration, bromination, azocoupling, sulfonation and alkylation reactions of the phenolic ring of some of 2-phosphorylphenols were investigated for the first time. 2,6-Diphosphorylphenols were synthesized by 1,3-phosphate-phosphonate rearrangement. The some aspects of the alkylation reaction of hydroxyl group of 2-diphenylphosphorylphenol with 2-bromoethanol and 2-chloroethanol under microwave heating were investigated.

Keywords: 2-phosphoryl-substituted phenols, electrophilic substitution, 1,3-phosphate-phosphonate rearrangement, 2,6-diphosphorylphenols