

Л. И. Вагапова, Е. Ю. Павлова, А. Р. Бурилов

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФОСФОРИЛИРОВАННОГО АМИНОАЦЕТАЛЯ  
С 2-МЕТИЛРЕЗОРЦИНОМ

Ключевые слова: аминокетали, производные диарилметанового ряда, конденсация.

Впервые реакцией Кабачника-Филдса в трехкомпонентной системе (аминоацеталь-параформ-диизопропилфосфит) синтезирован диизопропил(2,2-диметоксиметиламино)метилфосфонат. Показано, что он взаимодействует с 2-метилрезорцином в протонном растворителе (этанол) в присутствии соляной кислоты с образованием 2,2-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N-((диизопропилфосфорил)метил)этан аммоний гидрохлорида.

Keywords: aminoacetals, diarylmethanes, condensation.

Diisopropyl(2,2-dimethoxymethylamino)methylphosphonate was synthesized for the first time by a three-component Kabachnik – Fields reaction. It was shown that it easily reacts with 2-methylresorcinol in ethanol in the presence of hydrochloric acid with formation of 2,2-bis(2,4-dihydroxy-3-methylphenyl)-N-((diisopropylphosphoryl)methyl)ethane ammonium hydrochloride.

## Введение

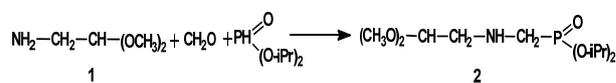
Аминофосфорильные соединения – фосфорные аналоги природных протеиногенных аминокислот, привлекают в последние десятилетия пристальное внимание исследователей, работающих в области синтеза, изучения структуры и свойств веществ с биоактивными, комплексообразующими и другими практически полезными свойствами. Аминофосфонаты ингибируют ферменты, вовлеченные в аминокислотный метаболизм, и таким образом воздействуют на физиологическую активность клетки, проявляя антибактериальные, нейромодулирующие и другие эффекты. Поэтому до сих пор остается актуальной разработка методов синтеза новых производных АФ [1-2].

Целью настоящей работы является разработка синтеза фосфорилированного аминокетала и исследование его конденсации с 2-метилрезорцином, направленная на получение новых производных полифенолов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Известно, что проведение конденсации 2-метилрезорцина с (P, N)-ацеталами в (апротонных) растворителях в присутствии сильных органических кислот ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ), как правило, приводит к образованию каликс[4]резорцинов или продуктов бициклического строения [3]. Исследования, проведенные нами ранее показали, что 2-метилрезорцин не вступает в реакцию конденсации с фосфорилированным  $\alpha$ -аминоацеталем с этильными заместителями при атоме фосфора в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты; в этих условиях образуется лишь соответствующая аммонийная соль аминокетала [4].

## Обсуждение

В настоящей работе нами получен новый фосфорилированный аминокеталь и исследовано его взаимодействие с 2-метилрезорцином в протонном растворителе (этанол) в присутствии соляной кислоты.

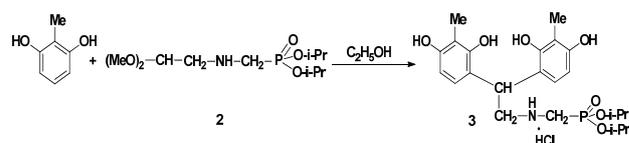


Фосфорилированный  $\alpha$ -аминоацеталь **2** получали взаимодействием диизопропилфосфита с параформом и аминокеталем **1** (реакция Кабачника-Филдса). Реакция протекает в течение 5 ч с количественным выходом.

Строение соединения **2** подтверждено методами спектроскопии ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), состав подтвержден данными элементного анализа.

Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **2** содержит один сигнал в области 24 м.д., указывающий на индивидуальность полученного соединения. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2** присутствуют сигналы протонов: метильных групп изопропилового радикала при атоме фосфора в виде дублета (1.31 м.д.), метиленовой группы, связанной с атомом азота в виде дублета (2.80 м.д.), метиленовой группы, свидетельствующей об образовании P-CH<sub>2</sub>-N связи, в виде дублета (2.94 м.д.), метильных протонов метоксильного радикала в виде синглета (3.36 м.д.), метиновой группы, связанной с метоксильным радикалом в виде триплета (4.43 м.д.), метиновой группы изопропилового радикала при атоме фосфора в виде двух кваттетов (4.70 и 4.73 м.д.).

Исследована конденсация фосфорилированного аминокетала **2** с 2-метилрезорцином в присутствии соляной кислоты в этаноле. Обнаружено, что в результате реакции образуется производное диарилметанового ряда **3**.



В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **3** присутствует один сигнал в области 15 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3** присутствуют сигналы протонов: метильной группы, связанной с ароматическим

кольцом в виде синглета (2.05 м.д.), метиленовой группы, свидетельствующие об образовании P-CH<sub>2</sub>-N связи, в виде дублета (3.50 м.д.), метиленовой группы, связанной с атомом азота, в виде дублета (3.76 м.д.), метиновой группы, связанной с ароматическими кольцами, в виде мультиплета (4.94 м.д.), метинового протона в изопропильном радикале в виде триплета (4.73 м.д.), протоны метильных групп изопропильного радикала при атоме фосфора неэквивалентны и проявляются в виде двух дублетов (1.25 и 1.28 м.д.).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker AVANCE-400 с рабочей частотой 400 МГц относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O). Спектры ЯМР <sup>31</sup>P регистрировали на ЯМР-Фурье спектрометре Bruker MSL-400 с рабочей частотой 162 МГц относительно внешнего стандарта 85%-ной H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. ИК-спектры снимали на спектрометре Vector-22 (Bruker) в диапазоне 4000-400 см<sup>-1</sup>, в виде суспензий с KBr (в таблетках).

**Диизопропил(2,2-диметоксиметиламино)метил-фосфонат (2).** Смесь 7.1 г (62.67 ммоль) фосфорилированного ацеталя (1), 11.4 г диизопропилфосфита, 2.03 г параформа и 128 мг *para*-толуолсульфокислоты кипятили в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 5 ч. За ходом реакции следили по спектрам <sup>31</sup>P реакционной смеси. По завершению реакции к реакционной смеси добавляли 620 мг карбоната калия и смесь кипятили при перемешивании в течение 10 минут для удаления катализатора, осадок отфильтровывали. Бензольный слой промывали 5 мл дистиллированной воды, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали, бензол отгоняли, остаток перегоняли в вакууме масляного насоса. Получено 12.293 г (63.7%) соединения 2, T<sub>кип</sub>=109 °C/6\*10<sup>-2</sup> мм.рт.ст., n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.4370. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, δ<sub>P</sub>, м.д.: 23.84. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 20 °C, δ, м.д., (J, Гц): 1.31 д (12H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.19), 2.80 д (2H, CHC(H)<sub>2</sub>NH <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.48), 2.94 д (2H,

NHC(H)<sub>2</sub>P, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> 12.06), 3.36 с (6H, OMe), 4.43 т (1H, CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.48), 4.70 к (1H, OCH(Me)<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.19), 4.73 к (1H, CH-C<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.27). Найдено, (%): C 46.63; H 9.25; N 4.94; P 10.93; C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>P. Вычислено, (%): C 46.64; H 9.18; N 4.94; P 11.13.

**2,2-бис(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)-N-((ди-изопропилфосфорил)метил)этан аммоний гидроклорид (3).** К смеси 0.107 г (7.06 ммоль) 2-метилрезорцина и 0.5 г (1.76 ммоль) аминофосфоната в 3 мл этанола, остуженной до 10 °C, при постоянном перемешивании добавляли по каплям 1 мл соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и 3 ч при температуре 55-60 °C, отгоняли растворитель на роторном испарителе, остаток перетирали в диэтиловом эфире, отфильтровывали и сушили до постоянной массы над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакуумном эксикаторе. Получено 0.55 г (66%) соединения 3, т.пл. 76-78 °C. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, δ<sub>P</sub>, м.д.: 14.91. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 20 °C, δ, м.д., (J, Гц): 1.25 д (6H, OCHMe, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.19), 1.28 д (6H, OCHMe, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.19), 2.05 с (6H, C<sub>ар</sub>Me), 3.50 д (2H, NHC(H)<sub>2</sub>P, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> 13.88), 3.76 д (2H, CHC(H)<sub>2</sub>NH <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.86), 4.73 м (1H, OCHMe, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.19), 4.94 т (2H, CHC<sub>ар</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.86). Найдено, (%): C 53.22; H 6.12; N 2.95; P 6.54; Cl 7.49. C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>PCl. Вычислено, (%): C 53.15; H 6.12; N 2.87; P 11.13; Cl 7.38.

### Литература

1. P. Kafarski, B. Lejczak, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Relat. Elem., 63, 193 – 231(1991).
2. Р.А.Черкасов, В.И. Галкин, Усп. хим., 67, 940 – 968 (1998).
3. Ю.М. Садыкова, Н.В. Далматова, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров, Вестник Казан. Технол. Ун-та, 14, 18, 325-327 (2011).
4. Л.И.Вагапова, Е.Ю. Павлова, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров, Вестник Казан. Технол. Ун-та, 15,8, 11-14 (2012).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-03-31138\_мол\_а).

© Л. И. Вагапова – к.х.н., ст. препод. каф. общей химической технологии КНИТУ; науч. сотр. ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, vagaroval@iorg.ru; Е. Ю. Павлова – студ. КНИТУ; А. Р. Бурилов – д-р хим. наук, проф., гл. науч. сотр. каф. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, burilov@iorg.ru.