

УДК 547.241+547.513

**ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ЦИКЛОБУТАНЫ. III.
РЕАКЦИИ ЦИКЛОБУТАНКАРБОНИЛХЛОРИДА
С ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМИ О-НУКЛЕОФИЛАМИ**

**PHOSPHORYLATED CYCLOBUTANES. III.
REACTIONS OF CYCLOBUTANECARBONYLCHLORIDE
WITH PHOSPHORUS-CONTAINING O-NUCLEOPHILES**

**Ю. Н. Митрасов, О. В. Кондратьева, А. А. Авруйская,
О. Е. Кириллова, М. А. Фролова**

Y. N. Mitrasov, O. V. Kondratyeva, A. A. Avruyskaya, O. E. Kirillova, M. A. Frolova

*ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический
университет им. И. Я. Яковлева», г. Чебоксары*

Аннотация. Установлено, что α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонаты реагируют с циклобутанкарбонилхлоридом по схеме нуклеофильного замещения.

Abstract. It has been established that α -hydroxy- α -gem-dichlorocyclopropylbenzylphosphonates react with the cyclobutanecarbonylchloride according to the scheme of nucleophilic substitution.

Ключевые слова: α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонаты, арил-2,2-дихлорциклопропилкетоны, диалкилфосфиты, α -[(диалкоксифосфорил)- α -(2,2-дихлорциклопропил)бензил]циклобутанкарбоксилаты, циклобутанкарбонилхлорид.

Keywords: α -hydroxy- α -gem-dichlorocyclopropylbenzylphosphonates, aryl-2,2-dichlorocyclopropylketones, dialkylphosphites, α -[(dialkylphosphoryl)- α -(2,2-dichlorocyclopropyl)benzyl]cyclobutanecarboxilates, cyclobutanecarbonylchloride.

Актуальность исследуемой проблемы. Фосфорсодержащие циклобутаны (ФЦБ) являются перспективным объектом для биологических исследований, что обусловлено значительной активностью обоих структурных компонентов. Ранее для синтеза ФЦБ нами было предложено использовать реакции легкодоступных N- и P-нуклеофилов с хлорангидридами циклобутанкарбоновых кислот [2], [6], [7], [8]. В продолжение этих работ представляет определенный интерес вовлечение в этот процесс фосфорсодержащих O-нуклеофилов.

Поэтому с целью расширения методов синтеза полициклических ФЦБ нами было изучено взаимодействие циклобутанкарбонилхлорида с α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонатами.

Для решения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- синтезировать бензил-гем-дихлорциклопропаны;
- синтезировать арил(гем-дихлорциклопропил)кетоны;
- изучить реакции диалкилфосфитов с арил(гем-дихлорциклопропил)кетонами;
- изучить реакции α -гидрокси- α -гем-дихлорциклопропилбензилфосфонатов с циклобутанкарбонилхлоридом.

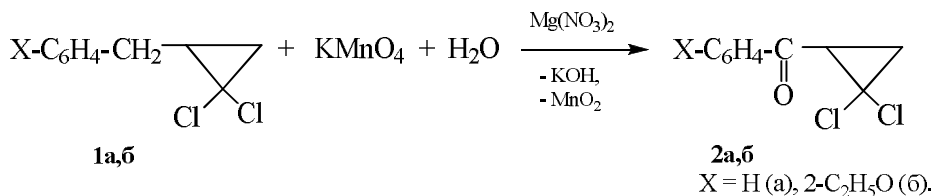
Материал и методика исследований. Синтез арил-*гем*-дихлорциклопропанов осуществляли дихлорциклопропанированием по методу Макоша [5] бензилэтиленов, в качестве которых использовали легкодоступные товарный аллилбензол, а также 2-этоксиаллилбензол. Последний был получен алкилированием *о*-аллилфенола этилиодидом по методу [3] в присутствии свежепрокаленного карбоната калия в среде ацетона или *о*-аллилфенолята натрия по Вильямсону. Циклобутанкарбонилхлорид синтезирован по методике, описанной ранее в работе [7].

Выбор исходных соединений был обусловлен перспективностью дальнейшей модификации ФЦБ за счет реакций по ароматическому кольцу и малому циклу.

Строение синтезированных соединений подтверждали методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, элементного и функционального анализов.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластине «Silufol», подвижная фаза – этанол-хлороформ, 1:8; проявитель – пары иода. ИК-спектры снимали на инфракрасном Фурье-спектрометре ФСМ 1202, призма КВг в диапазоне 500–4000 см⁻¹, твердые вещества исследовались в виде суспензии в вазелиновом масле, а ЯМР ¹H-спектры – на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт – диметилсульфоксид, растворитель – (CD₃)₂SO. ЯМР ³¹P-спектры были записаны на приборе Bruker WP-80 (32,44 МГц), внешний стандарт – 85 %-я фосфорная кислота.

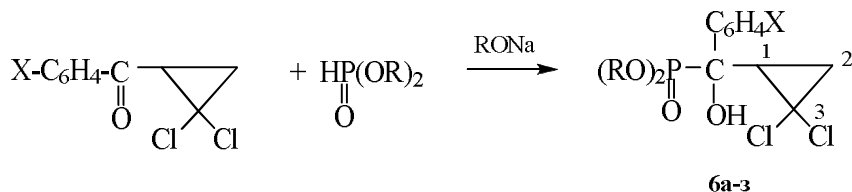
Результаты исследований и их обсуждение. В качестве *О*-нуклеофилов были использованы α -гидрокси- α -*гем*-дихлорциклопропилбензилфосфонаты, которые были синтезированы нами по реакции Абрамова присоединением диалкилфосфитов к арил(*гем*-дихлорциклопропил)кетонам. Необходимые для этого кетоны были получены двумя методами. Первый из них заключался в прямом окислении бензил-*гем*-дихлорциклопропанов (**1а,б**). В качестве окислителя был использован перманганат калия. Процесс проводили при температуре 65–90 °С в водном растворе нитрата магния, что позволяло поддерживать нейтральную среду. О протекании реакции косвенно свидетельствовали исчезновение фиолетовой окраски перманганата калия и выпадение бурого осадка оксида марганца (IV). Изучение строения полученного соединения методами рефрактометрии, ИК спектроскопии и тонкослойной хроматографии показало, что им соответствует структура фенол(или 2-этоксифенил)-2,2-дихлорциклопропилкетонов (**2а,б**).



В ИК-спектрах кетонов (**2а,б**) колебания карбонильной группы проявляются с максимумом в области 1685 см⁻¹, а *гем*-дихлорциклопропановое кольцо характеризуется полосами поглощения 3090 и 750 см⁻¹, соответствующими валентным колебаниям С–Н и С–Cl связей. Ароматическое кольцо идентифицируется сигналами в области 3070, 3030, 1600, 1585, 1440, 705 см⁻¹. Кетоны (**2а,б**) представляют собой бесцветные жидкости со слабым цветочным запахом, растворимые в обычных органических растворителях.

Однако выходы кетонов (**2а,б**) оказались недостаточно высокими. Поэтому для их синтеза нами было предложено использовать окисление α -*гем*-дихлорциклопропилбензилового спирта, полученного путем проведения последовательных реакций галогенирования соединений (**1а,б**) и гидролиза образующихся моногалогенидов (**3, 4**).

Полученные таким образом кетоны (**2а,б**) подвергались взаимодействию с диалкилфосфитами в присутствии алкоголятов натрия по Абрамову [1].



X = H, R = Me (а), Et (б), Pr (в), Bu (г); X = 2-OC₂H₅, R = Me (д), Et (е), Pr (ж), Bu (з).

Строение образовавшихся фосфонатов (**6а-з**) подтверждали методами ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии, а состав – элементным анализом (табл. 2).

Таблица 2

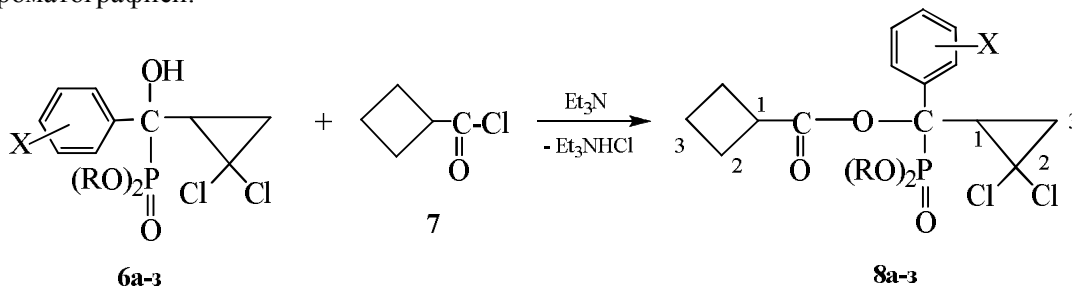
**Выходы, константы^а и данные элементного анализа
диалкил[α-(гем-дихлорциклопропил)-α-арил-α-гидрокси]фосфонатов (6а-з)**

№ соединения	Выход, %	d_4^{20}	n_D^{20}	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
				Cl	P		Cl	P
6а	66	1,4112	1,5553	21,81	9,53	C ₁₂ H ₁₅ Cl ₂ O ₄ P	21,91	9,67
6б	75	1,3431	1,5462	20,08	8,77	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ O ₄ P	20,22	8,94
6в	77	1,2914	1,5394	18,60	8,12	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ O ₄ P	18,71	8,25
6г	73	1,2451	1,5332	17,32	7,57	C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ O ₄ P	17,54	7,65
6д	74	1,3712	1,5453	19,21	8,39	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ O ₅ P	19,34	8,57
6е	72	1,3201	1,5385	17,85	7,80	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ O ₅ P	17,93	7,95
6ж	78	1,2714	1,5334	16,67	7,28	C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ O ₅ P	16,79	7,41
6з	69	1,2451	1,5293	15,64	6,83	C ₂₀ H ₃₁ Cl ₂ O ₅ P	15,71	6,92

Примечание: а) маслообразные вещества.

В ИК-спектре широкая полоса поглощения валентных колебаний O–H связи в области 3285–3345 см⁻¹ указывает на возможное образование межмолекулярных водородных связей. В этом процессе, по-видимому, принимает участие и фосфорильная группа, о чем свидетельствует уменьшение частоты ее колебаний (1245–1250 см⁻¹) в среднем на 10–20 см⁻¹ по сравнению со стандартным значением [4]. Наряду с этим в спектре имеются полосы поглощения в области 3090–3095 и 760–765 см⁻¹, подтверждающие наличие гем-дихлорциклопропильной группы, 975, 1030–1070 см⁻¹ связи P–O–C, сохраняются полосы поглощения валентных колебаний, характерные для ароматического кольца в области 3040–3060, 1585–1590, 1540, 1490 см⁻¹. Важно отметить, что не проявляются колебания в области 1685 см⁻¹, которые указывали бы на наличие карбонильной группы. В спектрах ЯМР ¹H фосфонатов (**7а-з**) протоны трехчленного цикла проявляются в виде триплетов с δ 2,44 (C¹H, ³J_{HH} 7,39 Гц) и дублетов с δ 1,38 (C²H, ³J_{HH} 7,4 Гц) м. д., а O–H группы – в виде синглета с δ 4,64 м. д. Протоны ароматических и алкоксигрупп проявляются в обычных областях. В спектрах ЯМР ³¹P фосфонаты (**6а-з**) характеризуются химическими сдвигами в области 21–22 м. д.

Взаимодействие фосфорилированных *гем*-дихлорциклопропилбензиловых спиртов (**6a-з**) с хлорангидридом циклобутанкарбоновой кислоты (**7**) проводили в среде инертного растворителя (абсолютный бензол или толуол) в присутствии триэтиламина, использованного для связывания выделяющегося хлористого водорода. Смешение компонентов проводили при охлаждении, а для завершения реакции смесь нагревали при температуре 60 °С в течение 1 ч. По мере протекания реакции образуется осадок солянокислого триэтиламина, который отделяли фильтрованием, а продукты реакции очищали колоночной хроматографией.



X = H, R = Me (a), Et (б), Pr (в), Bu (г); X = 2-OC₂H₅, R = Me (д), Et (е), Pr (ж), Bu (з).

Структуру α -[(диалкоксифосфорил)- α -(2,2-дихлорциклопропил)бензил]циклобутанкарбоксилатов (**8a-з**) подтверждали данными ИК-, ЯМР ¹H- и ³¹P-спектров, а состав – элементным анализом (табл. 3).

Таблица 3

Выходы, константы^а и данные элементного анализа α -[(диалкоксифосфорил)- α -(2,2-дихлорциклопропил)- α -арил]циклобутанкарбоксилатов (8a-з**)**

№ соединения	Выход, %	d_4^{20}	n_D^{20}	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
				Cl	P		Cl	P
8a	79	1,3614	1,5513	17,41	7,61	C ₁₇ H ₂₁ Cl ₂ O ₅ P	17,58	7,75
8б	77	1,3142	1,5445	16,29	7,12	C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ O ₅ P	16,34	7,18
8в	68	1,2714	1,5394	15,30	6,68	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ O ₅ P	15,47	6,74
8г	74	1,2421	1,5342	14,43	6,30	C ₂₃ H ₃₃ Cl ₂ O ₅ P	14,63	6,45
8д	81	1,3401	1,5443	15,71	6,86	C ₁₉ H ₂₅ Cl ₂ O ₆ P	15,86	6,94
8е	65	1,2932	1,5391	14,79	6,46	C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ O ₆ P	14,94	6,61
8ж	73	1,2614	1,5343	13,97	6,10	C ₂₃ H ₃₃ Cl ₂ O ₆ P	14,13	6,27
8з	71	1,2325	1,5313	13,24	5,78	C ₂₅ H ₃₇ Cl ₂ O ₆ P	13,37	5,92

Примечание: а) маслообразные вещества.

В ИК-спектрах сложноэфирная группа характеризуется сильным характеристическим сигналом карбонильной группы в области 1725–1730 см⁻¹ и С–О связи – 1160, 1225 см⁻¹. В спектре имеются полосы поглощения в области 3095–3100 и 765–770 см⁻¹, подтверждающие наличие *гем*-дихлорциклопропильной группы. Сохраняются полосы поглощения валентных колебаний, характерные для ароматического кольца в области 3040–3060, 1585–1590, 1540, 1490 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений (**8a-з**) протоны трех-

членного цикла проявляются в виде триплетов с δ 2,43–2,53 (C^1H , $^3J_{HH}$ 7,39 Гц) и дублетов с δ 1,33–1,35 (C^2H) м. д., а протоны четырехчленного цикла – в виде мультиплетов с δ 2,95 (C^1H), дублета с δ 2,31 (C^2H , $^3J_{HH}$ 7,88 Гц) и триплетов с δ 1,87 (C^3H , $^3J_{HH}$ 7,75 Гц) м. д. Протоны ароматических и алкоксигрупп проявляются в виде мультиплетов с δ 7,35–7,71, дублетов с δ 3,77–3,93 (OCH_3 , $^3J_{HH}$ 10,35 Гц), мультиплетов с δ 1,59 (CH_2), триплетов с δ 0,94 (CH_3 , $^3J_{HH}$ 7,3 Гц) м. д. соответственно. В спектре ЯМР ^{31}P циклобутанкарбоксилаты (**8a-з**) характеризуются химическими сдвигами в области 17–18 м. д.

Резюме. В результате проведенных исследований предложен метод синтеза фосфорилированных полициклических эфиров циклобутанкарбоновой кислоты, заключающийся во взаимодействии ее галогенангидрида с соответствующими фосфорилированными спиртами в присутствии третичных оснований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов, В. С.* О взаимодействии диалкилфосфористых кислот с альдегидами и кетонами. Новый метод получения эфиров α -оксифосфоновых кислот / В. С. Абрамов // Докл. АН СССР. – 1950. – Т. 73. – № 4. – С. 487–489.
2. *Анисимова, Е. А.* Фосфорсодержащие производные циклобутана / Е. А. Анисимова, Ю. Н. Митрасов, В. В. Кормачев // Журн. общ. химии. – 1992. – Т. 62. – Вып. 12. – С. 2784–2785.
3. *Вейганд-Хильгетаг.* Методы эксперимента в органической химии / пер. с нем. Л. В. Коваленко, А. А. Заликина; под ред. Н. Н. Суворова. – М.: Химия, 1969. – 944 с.
4. *Казицына, Л. А.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектрологии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 240 с.
5. *Makosza, M.* Reactions of organic anions. XXIV. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium / M. Makosza, M. Wawrzyniewicz // Tetrahedron Let. – 1969. – № 53. – P. 4659–4662.
6. *Митрасов, Ю. Н.* Синтез и биологическая активность фосфорилированных амидов циклопропан- и циклобутанкарбоновых кислот / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова // Вестник Казанского государственного технологического университета. – 2009. – № 6. – С. 29–33.
7. *Митрасов, Ю. Н.* Фосфорилированные циклобутаны. I. Реакции эфиров кислот трехкоординированного фосфора с циклобутанкарбонилхлоридом / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова, И. Н. Смолина // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. – 2010. – № 1 (65). – С. 60–63.
8. *Митрасов, Ю. Н.* Фосфорилированные циклобутаны. II. Реакции эфиров кислот трикоординированного фосфора с циклобутан-1,3-дикарбонилхлоридом / Ю. Н. Митрасов, М. А. Фролова, О. В. Кондратьева // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева. – 2011. – № 4 (72). – Ч. 1. – С. 61–64.