

І. В. Кулай, С. Маллет-Ладейра, В. О. Ковтуненко, З. В. Войтенко

Синтез та рентгеноструктурний аналіз 7-(діетиламіно)-2-етокси-3-(4-нітрофеніл)-2*H*-бензо[*e*][1,2]оксафосфінін 2-оксиду

(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. П. Хилею)

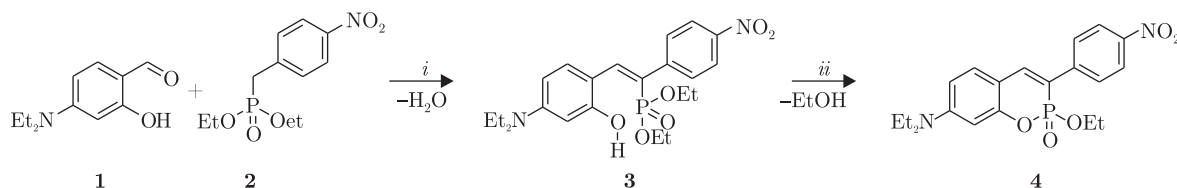
Синтезовано новий представник сімейства 3-арилфосфакумаринів, шляхом конденсації Кновенагеля 4-(діетиламіно)саліцилового альдегіду з діетил 4-нітробензилфосфонатом з подальшою циклізацією. Будова отриманої сполуки доведена методами ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії високої роздільної здатності, а також рентгеноструктурного аналізу. На основі отриманих даних порівняно молекулярні структури фосфакумарину та його класичного аналогу. Проаналізовано основні структурні особливості бензо[*e*] [1,2]оксафосфінінового фрагменту та ефект введення атома фосфору.

Ключові слова: фосфакумарин, оксафосфінін, фосфор органічний, кристалічна структура.

Кумарини — кисневмісні гетероцикли з класу бензопіронів [1], які викликають значний інтерес з точки зору синтетичної та фармацевтичної хімії завдяки протипухлинній, анти-ВІЛ, антиоксидантній, вазорелаксантий, антираковій, антимікробній та іншим видам біологічної активності [2]. Водночас, завдяки своїм флуоресцентним та сольватохромним властивостям, вони широко використовуються в якості флуоресцентних зондів [3].

Протягом останніх років фосфорорганічні сполуки набувають все більшого поширення в органічній хімії, в зв'язку з їх наявністю в усіх біологічних системах [4–6]. Було показано, що фосфонові кислоти в більшості випадків проявляють таку ж біологічну активність, як і аналогічні за будовою карбонові кислоти. На основі перелічених фактів можна припустити, що заміна карбонільної групи в кумаринах на фосфонову може привести до утворення фосфакумаринів зі схожими біологічними та флуоресцентними властивостями. В літературі наведено кілька прикладів синтезу сполук даного класу [7–9], проте відсутні відомості про 3-арил-фосфакумарини з вільним четвертим положенням піронового циклу.

Для синтезу цільової сполуки нами було адаптовано літературний метод, а саме конденсація Кновенагеля саліцилового альдегіду з метиленактивним прекурсором і подальша циклізація кумаринового циклу [7]. Зокрема, було використано 4-(діетиламіно)саліциловий альдегід **1** та діетил 4-нітробензилфосфонат **2**, який в свою чергу було синтезовано за допомогою реакції Арбузова [10]. Наведемо загальну схему синтезу фосфакумарину **4** (*i*: толуен, 0,02 екв. піперидину, 25 °C, 14 год.; *ii*: толуен, 0,02 екв. піперидину, 110 °C, 6 год.):



© І. В. Кулай, С. Маллет-Ладейра, В. О. Ковтуненко, З. В. Войтенко, 2015

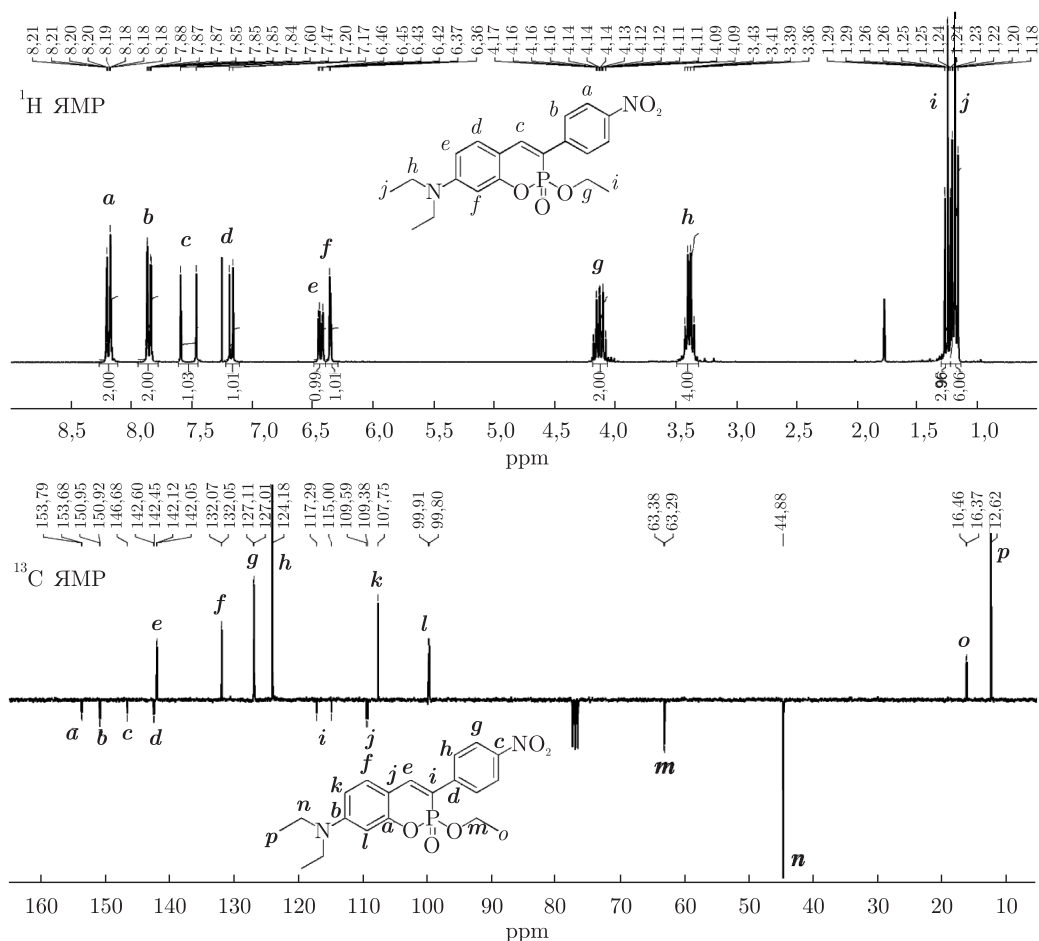


Рис. 1. ¹H (вгорі) та ¹³C ¹H (внизу) ЯМР спектри сполуки 4

На першій стадії відбувається утворенням діетил (2-(4-(діетиламіно)-2-гідроксифеніл)-1-(4-нітрофеніл)вініл)фосфонату **3** з подальшою нуклеофільною атакою гідроксиду за діетилфосфонатною групою з утворенням цільового фосфакумарину **4**. Основна перевага використання бензилфосфонату і нашого підходу в цілому — наявність в молекулі метиленактивного компонента лише однієї реакційноздатної групи і, як наслідок, однозначність перебігу процесу циклізації. Будова отриманої сполуки була підтверджена за допомогою ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії високої роздільної здатності та рентгеноструктурних досліджень. ¹H та ¹³C ЯМР спектри сполуки **4** з віднесенням сигналів наведені на рис. 1.

В цілому ¹H ЯМР спектр фосфакумарину **4** нагадує спектр класичного аналогу [3], проте слід відзначити певні особливості, які пов'язані з введенням атома фосфору. В першу чергу, завдяки індуктивному ефекту фосфору, хімічні зсуви протонів в 4, 5 і 7 положеннях бензо[*e*] [1,2]оксафосфінінового фрагменту зсуваються в сильне поле на 0,15–0,3 м.ч. в порівнянні з бензопіроновим циклом. Сигнал гідрогену в четвертому положенні зсунутий на 0,8 м.ч. і додатково розщеплюється в дублет з константою спин-спінової взаємодії зі значенням ³*J*_{P,H} = 38,9 Гц, характерним для оксафосфінінового циклу [11]. ¹³C ¹H ЯМР в цілому демонструє аналогічні тенденції, але в даному випадку основний інтерес представляє спин-спінова взаємодія карбон-фосфор, причому значення констант розщеплення

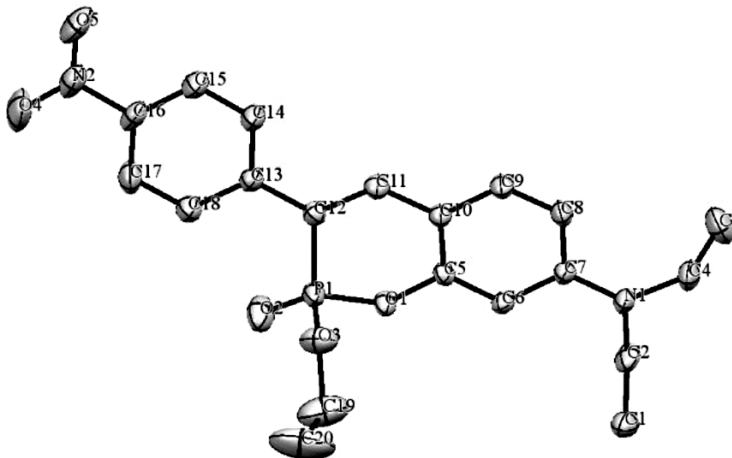


Рис. 2. Кристалічна структура сполуки **4** за даними рентгеноструктурного аналізу. Атоми гідрогену приховані задля спрощення вигляду

послужили важливим джерелом для співвіднесення сигналів. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр представляє синглет з хімічним зсувом в області характеристичній для фосфонових кислот, а саме 9,5 м.ч. Мас-спектр високої роздільної здатності містить інтенсивний пік молекулярного іона з масою 403,1423, яка чітко збігається з теоретично розрахованою.

Структура сполуки **4**, отримана за допомогою рентгеноструктурного аналізу наведена на рис. 2. В першу чергу привертає увагу пірамідальна конфігурація sp^3 -гібридизованого фосфору, на відміну від планарного sp^2 -гібридизованого карбону в кумаринах. В зв'язку з цим планарність оксафосфінінового циклу дещо порушена з виходом атома фосфору за межі площини циклу. В цілому конформація наближається до конформації “конверт” для циклопентану зі значенням двогранного кута $22,34^\circ$.

Детальне порівняння значень довжин зв'язків та валентних кутів для фосфакумарину **4** та аналогічних параметрів для 3-(4-бромовеніл)-7-(диетиламіно)-кумарину **5**, в якості системи порівняння [12] наведене в табл. 1. В основному геометрія обох молекул близька, але в зв'язку з різницею в гібридизації та ковалентних радіусах фосфору і карбону в друго-

Таблиця 1. Вибрані довжини зв'язків (Å) та кути ($^\circ$) для сполук **3** та **4**

Зв'язки	4	5	Кути	4	5
P(1)-O(3)	1,621(4)		O(1)-P(1)-O(3)	104,00(18)	
P(1)-O(1) ^[a]	1,598(3)	1,383(3)	O(2)-P(1)-O(3)	114,1(2)	
P(1)-O(2) ^[a]	1,440(3)	1,205(3)	O(3)-P(1)-C(12)	101,13(18)	
P(1)-C(12) ^[a]	1,768(4)	1,466(3)	O(1)-P(1)-O(2) ^[a]	110,27(19)	115,01(19)
C(12)-C(11)	1,366(5)	1,363(3)	O(2)-P(1)-C(12) ^[a]	120,0(2)	127,2(2)
O(1)-C(5)	1,395(4)	1,378(3)	O(1)-P(1)-C(12) ^[a]	105,76(17)	117,80(19)
C(10)-C(11)	1,438(5)	1,416(3)	P(1)-C(12)-C(11)	115,1(3)	117,8(2)
C(5)-C(10)	1,399(5)	1,390(3)	C(12)-C(11)-C(10)	127,0(4)	122,9(2)
C(12)-C(13)	1,480(5)	1,474(3)	P(1)-O(1)-C(5) ^[a]	123,9(2)	122,98(17)
C(11)-H(11)	0,9500	0,9300	P(1)-C(12)-C(13) ^[a]	121,3(3)	119,7(2)
			C(11)-C(12)-C(13)	123,5(4)	122,4(2)

^[a]Задля зручності використано нумерацію наведену на рис. 2 для сполуки **4**. Для сполуки **5**, під позначенням P(1) слід розуміти атом карбону карбонільної групи.

му положенні циклу, всі відмінності стосуються саме цієї частини молекули. Таким чином, зв'язки P(1)-O(1), P(1)-O(2) та P(1)-C(12) істотно видовжуються в порівнянні з аналогічними зв'язками в молекулі кумарину. Як наслідок, значення валентних кутів в циклі значною мірою відрізняються від 120° , характерних для шестикутника, а саме: кут O(1)-P(1)-C(12) виявляється зменшеним, а C(12)-C(11)-C(10) навпаки — збільшеним. В кінцевому результаті це все зумовлює згадану вище деформацію оксафосфінового циклу.

Таким чином, нами було запропоновано синтетичний підхід до першого представника нового класу фосфакумаринів. Дана сполука була отримана з високим виходом та охарактеризована за допомогою ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурних досліджень. Було показано, що отриманий фосфакумарин за багатьма характеристиками нагадує аналогічний кумарин, проте в зв'язку з різницею в об'ємі і гібридизації фосфору та карбону, даний клас сполук повинен проявляти відмінні хімічні властивості та біологічну активність.

Експериментальна частина. *Матеріали:* толуен був очищений пропусканням через колонку з молекулярними ситами 4 Å. 4-(Діетиламіно)саліциловий альдегід (Alfa Aesar, 99%), 4-Нітробензил бромід (Sigma Aldrich, 99%), триетил фосфіт (Sigma Aldrich, 98%) та піперидин (Alfa Aesar, 99%) використовувались без додаткової очистки. Діетил 4-нітробензилфосфонат був синтезований за методикою [10] з триетилфосфіту та 4-нітробензилброміду.

Методи дослідження: ЯМР спектри зареєстровані за допомогою приладу Bruker Avance AMX 300 в розчині CDCl_3 . Хімічний зсув виражено в мільйонних частках відносно сигналу розчинника для ^1H та ^{13}C ЯМР. Для ^{31}P ЯМР спектрів використано зовнішній стандарт — 40% розчин H_3PO_4 . Мас-спектр високого розділення (HRMS) зареєстровано за допомогою часо-пролітного детектора Waters GCT Premier CAB109 з хімічною іонізацією (CH_4). Рентгеноструктурний аналіз монокристала здійснено при температурі 193 K за допомогою дифрактометра Bruker AXS APEX II QUAZAR оснащеного 30 Вт джерелом $\text{MoK}\alpha$ випромінювання ($\lambda = 0,71073 \text{ Å}$) з повітряним охолодженням, з використанням ϕ - та ω -скасування. Дані були інтегровані за допомогою програми SAINT, емпірична корекція абсорбційних даних здійснена за допомогою SADABS [13]. Структура була розшифрована прямим методом за допомогою програми SHELXS-97 і оптимізована в анізотропному наближенні [14].

Синтез 7-(діетиламіно)-2-етокси-3-(4-нітрофеніл)-2H-бензо[e] [1,2]оксафосфінін 2-оксиду (4). Розчин 4-(діетиламіно) саліцилового альдегіду (0,97 г; 5 ммоль), діетил 4-нітробензилфосфонату (1,37 г; 5 ммоль) та піперидину (0,01 мл; 0,1 ммоль) в 25 мл толуену перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім нагрівали при температурі кипіння розчинника з одночасним відділенням води та етанолу з насадкою Діна-Старка протягом 6 год. Після упарювання розчинника при пониженому тиску сухий залишок було очищено хроматографією на силікагелі, рухома фаза — пентан-етилацетат (7 : 3). Після перекристалізації з етилацетату продукт було отримано у вигляді фіолетових кристалів. Вихід: 1,4 г (70%).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., J/Гц): 8,22–8,16 (2H, м, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, H-3), 7,89–7,83 (2H, м, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, H-2), 7,53 (1H, д, $^3J_{\text{P,H}} = 38,9$, H-4), 7,18 (1H, д, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$, H-5), 6,44 (1H, дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8,8$, $^4J_{\text{H,H}} = 2,5$, H-6), 6,36 (1H, д, $^4J_{\text{H,H}} = 2,5$, H-8), 4,15 (1H, кд, $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$, $^3J_{\text{P,H}} = 1,3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,12 (1H, кд, $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$, $^3J_{\text{P,H}} = 0,7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,40 (4H, к, $^3J_{\text{H,H}} = 7,5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1,26 (3H, тд, $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$, $^4J_{\text{P,H}} = 0,4$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,20 (6H, т, $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). Спектр $^{13}\text{C}[^1\text{H}]$ ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., J/Гц):

153,74 (д, $^2J_{P,C} = 8,6$), 150,94 (д, $^4J_{P,C} = 1,9$), 146,68 (с), 142,53 (д, $^2J_{P,C} = 11,4$), 142,08 (д, $^2J_{P,C} = 5,5$), 132,06 (д, $^3J_{P,C} = 1,4$), 127,06 (д, $^4J_{P,C} = 7,3$), 124,18 (с), 116,14 (д, $^1J_{P,C} = 172,9$), 109,48 (д, $^3J_{P,C} = 16,3$), 107,75 (с), 99,85 (д, $^3J_{P,C} = 7,7$), 63,34 (д, $^2J_{P,C} = 6,9$), 44,88 (с), 16,42 (д, $^3J_{P,C} = 6,3$), 12,62 (с). Спектр $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 9,5. HRMS: отримано для MH^+ – 403,1423; розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$ – 403,1423.

Деталі рентгеноструктурного експерименту та результати уточнення структури: емпірична формула – $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$; $M_r = 402,37$; розміри кристалу – $0,18 \times 0,08 \times 0,06 \text{ мм}^3$; кристалічна система – триклинна; просторова група – P-1; $a = 7,4475(15) \text{ Å}$, $b = 16,234(3) \text{ Å}$, $c = 17,021(4) \text{ Å}$, $\alpha = 103,808(7)^\circ$, $\beta = 101,286(8)^\circ$, $\gamma = 95,511(8)^\circ$; об'єм $V = 1937,6(7) \text{ Å}^3$; $Z = 4$; розрахована густина $D_{\text{розр}} = 1,379 \text{ г/см}^3$; коефіцієнт поглинання $\mu = 0,177 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 848$; межі Θ – $1,26 \dots 27,10^\circ$; загальна кількість відбиттів – 29845; незалежні відбиття – 8453 ($R_{\text{int}} = 0,0702$); фактор добротності $S = 1,084$; R фактори [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0,0824$, $wR_2 = 0,2371$; найбільша/найменша залишкова електронна густина $0,890$ та $-0,856 \text{ eÅ}^{-3}$.

Автори вдячні першому франко-українському Міжнародному науково-дослідному об'єднанню з молекулярної хімії ("Groupement Franco-Ukrainien en Chimie Moléculaire" (GDRI)) та Посольству Франції в Україні за фінансову підтримку, лабораторії IMRCP та групі P3R – за матеріально-технічне забезпечення, А. Карпусеві, С. Мазьєру та М. Дестараку – за плідні дискусії.

Цитована література

1. Sethna S. M., Shah N. M. The chemistry of coumarins // Chem. Rev. – 1945. – **36**. – P. 1–62.
2. Peng X.-M., Damu G. L. V., Zhou C.-H. Current Developments of Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry // Curr. Pharm. Des. – 2013. – 19. – P. 3884–3930.
3. Zhang B., Ge C., Yao J., Liu Y., Xie H., Fang J. Selective Selenol Fluorescent Probes: Design, Synthesis, Structural Determinants, and Biological Applications // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – **137**. – P. 757–769.
4. Engel R. The use of carbon-phosphorus analogue compounds in the regulation of biological processes // Handbook of Organophosphorus Chemistry. – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 559–600.
5. The Chemistry of Organophosphorus Compounds / Ed.: Hartley F. R. – New York: Wiley. – Vol. 4. – 1996.
6. A Guide to Organophosphorus Chemistry / Ed. Quin L. D. – New York: Wiley. – 2000.
7. Chen C. H., Fox J. L., Lippert J. L. Synthesis of phosphacoumarins and phosphonocoumarins. Two new classes of fluorescent dyes // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – **24**. – P. 931–932.
8. Božilova A., Nikolova R., Ivanov C., Rodios N. A., Terzis A., Raptopoulou C. P. A comparative study of the interaction of salicylaldehydes with phosphonoacetates under Knoevenagel reaction conditions. Synthesis of 1, 2-benzoxaphosphorines and their dimers // Tetrahedron – 1996. – **52**. – P. 12597–12612.
9. Li X., Zhang D., Pang H., Shen F., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. Synthesis of a Diverse Series of Phosphacoumarins with Biological Activity // Org. Lett. – 2005. – **7**. – P. 4919–4922.
10. Barton J. W., Buhaenko M., Moyle B., Ratcliffe N. M. A promising material for non-linear optics: observation of second harmonic generation from 4-[N-(4-carboxypentyl)-N-methylamino]-4'-nitrostilbene-coated substrates // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1988. – Iss. 7. – P. 488–489.
11. Knochel P., Normant J. F. Synthèse de diènes – 1, 4 fonctionnalisés par addition de zinciques allyliques fonctionnalisés sur des alcynes vrais et leur cyclisation en hétérocycles ou carbocycles // J. Organomet. Chem. – 1986. – **309**. – P. 1–23.
12. Yu T., Meng J., Zhang P., Zhao Y., Zhang H., Fan D., Chen L., Qiu Y. Synthesis, crystal structures and photoluminescence of 7 – (N,N'-diethylamino)-3-phenylcoumarin derivatives // Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc. – 2010. – **75**. – P. 1036–1042.
13. SADABS. Програма для збору даних, Bruker. – AXS.
14. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // Acta Cryst. – 2008. – **A64**. – P. 112–122.

References

1. Sethna S. M., Shah N. M. Chem. Rev., 1945, **36**: 1–62.
2. Peng X.-M., Damu G. L. V., Zhou C.-H. Curr. Pharm. Des., 2013, **19**: 3884–3930.
3. Zhang B., Ge C., Yao J., Liu Y., Xie H., Fang J. J. Am. Chem. Soc., 2015, **137**: 757–769.
4. Engel R. The use of carbon-phosphorus analogue compounds in the regulation of biological processes. Handbook of Organophosphorus Chemistry. New York: Marcel Dekker, 1992: 559–600.
5. The Chemistry of Organophosphorus Compounds, Ed. Hartley F.R., New York: Wiley, Vol. 4, 1996.
6. A Guide to Organophosphorus Chemistry. Ed. Quin L.D., Wiley: New York, 2000.
7. Chen C. H., Fox J. L., Lippert J. L. J. Heterocycl. Chem., 1987, **24**: 931–932.
8. Bojilova A., Nikolova R., Ivanov C., Rodios N. A., Terzis A., Raptopoulou C. P. Tetrahedron, 1996, **52**: 12597–12612.
9. Li X., Zhang D., Pang H., Shen F., Fu H., Jiang Y., Zhao Y. Org. Lett., 2005, **7**: 4919–4922.
10. Barton J. W., Buhaenko M., Moyle B., Ratcliffe N. M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, Iss. 7: 488–489.
11. Knochel P., Normant J. F. J. Organomet. Chem., 1986, **309**: 1–23.
12. Yu T., Meng J., Zhang P., Zhao Y., Zhang H., Fan D., Chen L., Qiu Y. Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc., 2010, **75**: 1036–1042.
13. SADABS, Program for data collections, Bruker, AXS.
14. Sheldrick G. M. Acta Cryst., 2008, **A64**: 112–122.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка
Тулузький університет, Франція

Надійшло до редакції 02.07.2015

И. В. Кулай, С. Маллет-Ладейра, В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко

Синтез и рентгеноструктурный анализ 7-(диетиламино)- 2-этокси-3-(4-нитрофенил)-2*H*-бензо[*e*] [1,2]оксафосфинин 2-оксида

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
Тулузский университет, Франция

Синтезирован новый представитель семейства 3-арилфосфакумаринов, путем конденсации Кновенагеля 4-(диетиламино)салицилового альдегида с диэтил 4-нитробензилфосфонатом с дальнейшей циклизацией. Молекулярное и кристаллическое строение полученного вещества доказано методами ЯМР спектроскопии, мас-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурного анализа. На основании полученных данных проведено сравнение молекулярных структур фосфакумарина и аналогичного кумарина. Проанализированы основные структурные особенности бензо[*e*] [1,2]оксафосфининового фрагмента и их связь с введением фосфора.

Ключевые слова: фосфакумарин, оксафосфинин, фосфор органический, кристаллическая структура.

I. V. Kulai, S. Mallet-Ladeira, V. A. Kovtunenکو, Z. V. Voitenko

Synthesis and crystal structure of 7-(diethylamino)-2-ethoxy-3-(4-nitrophenyl)-2*H*-benzo[e] [1,2]oxaphosphinin 2-oxide

Taras Shevchenko National University of Kiev
University of Toulouse, France

A new member of 3-aryl phosphacoumarins has been synthesized by the Knoevenagel condensation of 4-(diethylamino)salicylaldehyde and diethyl 4-nitrobenzylphosphonate and the further cyclization. The title compound was fully characterized by NMR spectroscopy, high-resolution mass-spectrometry, and single crystal X-ray diffraction. Comparison of the molecular structures of synthesized phosphacoumarin and analogous coumarin is made by basing on the obtained data. Main structure features of the benzo[e] [1,2]oxaphosphinin fragment were analyzed in terms of the phosphorus influence.

Keywords: phosphacoumarin, oxaphosphinin, organophosphorus, X-ray structure.