

УДК 547.82, 547.778

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПЕРФТОРАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФОСФОНАТОВ

© 2022 г. А. Ю. Митрофанов*, В. А. Бычкова, И. П. Белецкая**

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

*e-mail: mitrofanov@org.chem.msu.ru

**e-mail: beletska@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 09.04.2022 г.

После доработки 14.04.2022 г.

Принята к публикации 16.04.2022 г.

В обзоре рассмотрены методы синтеза перфторалкилированных, главным образом трифторметилированных, гетероциклических фосфонатов.

Ключевые слова: фторированные фосфонаты, гетероциклы, гетероциклизация, катализ

DOI: 10.31857/S0514749222070011, **EDN:** СУКWFP

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛПЕРФТОРАЛКИНИЛФОСФОНАТОВ

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛАЛКИНИЛФОСФОНАТОВ

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛАЛКЕНИЛФОСФОНАТОВ

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

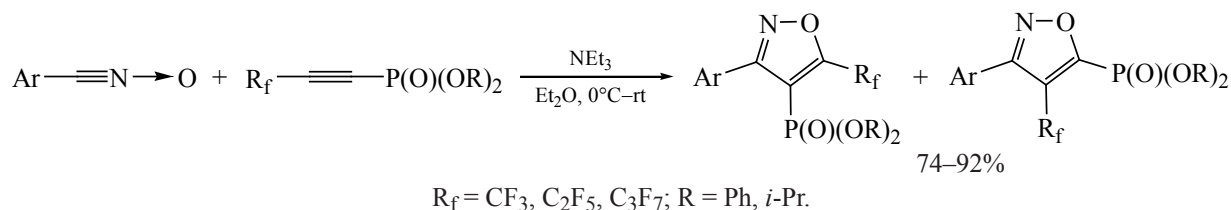
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Фосфоновые кислоты и их производные находят широкое применение в химии материалов, катализе, агрохимии, медицинской химии [1–7]. Фосфонаты выступают в различных биологических процессах как аналоги природных фосфатов, карбоксилатов, а также интермедиатов некоторых ферментативных процессов [8]. Введение атомов фтора в молекулы фосфоновых кислот и их произ-

водных – хорошо известный подход к получению новых биологически активных фосфорорганических соединений, известный уже на протяжении 40 лет. Внедрение атомов фтора или перфторалкильных фрагментов зачастую приводит к увеличению биологической активности молекул вследствие изменения их липофильности, способности образовывать водородные связи, метаболической деградации [9].

Схема 1



Синтезу различных алифатических фосфонатов посвящено несколько ранее опубликованных обзоров, в которых рассмотрены подходы к синтезу фторированных фосфонатов [10], фторсодержащих аминотилфосфонатов [11] и замещенных дифторметилфосфонатов [12]. В тоже время за последнее десятилетие появилось много работ по синтезу гетероциклических соединений, содержащих как фосфорильную группу, так и перфторалкильный заместитель. Однако обзора, посвященного данным соединениям, к настоящему времени опубликовано не было.

В обзоре рассмотрены подходы, позволяющие синтезировать различные перфторалкилзамещенные, главным образом трифторметилзамещенные, гетероциклические фосфонаты.

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛПЕРФТОРАЛКИНИЛФОСФОНАТОВ

Известные методы синтеза перфторалкилзамещенных гетероциклических фосфонатов основаны главным образом не на функционализации гетероциклических соединений, а на основе реакций гетероциклизации соединений, содержащих перфторалкильную и фосфорильную группы. Так,

довольно активно для этих целей используются диалкилперфторалкинилфосфонаты.

Например, диалкилперфторалкинилфосфонаты используются в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения изоксазолов, пиразолов, триазолов и др.

Перфторалкинилфосфонаты – хорошие диполярофилы и при реакции с оксидами арилнитрилов дают перфторалкилзамещенные изоксазолфосфонаты с хорошими и отличными выходами двух региоизомеров с существенным преобладанием первого – не менее 87% по отношению к суммарному выходу (схема 1).

В случае реакции диалкил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфонатов с этилдиазоацетатом с высоким выходом получается смесь региоизомерных пиразолов с преобладанием первого (схема 2).

При реакции диизопропил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфоната с *трет*-бутилазидоацетатом была получена смесь двух (трифторметил)триазолилфосфонатов с общим выходом 90% и соотношением первого ко второму 75:25 [13] (схема 3).

Для получения би- и трициклических азотсодержащих структур используют 1,3-диполярные

Схема 2

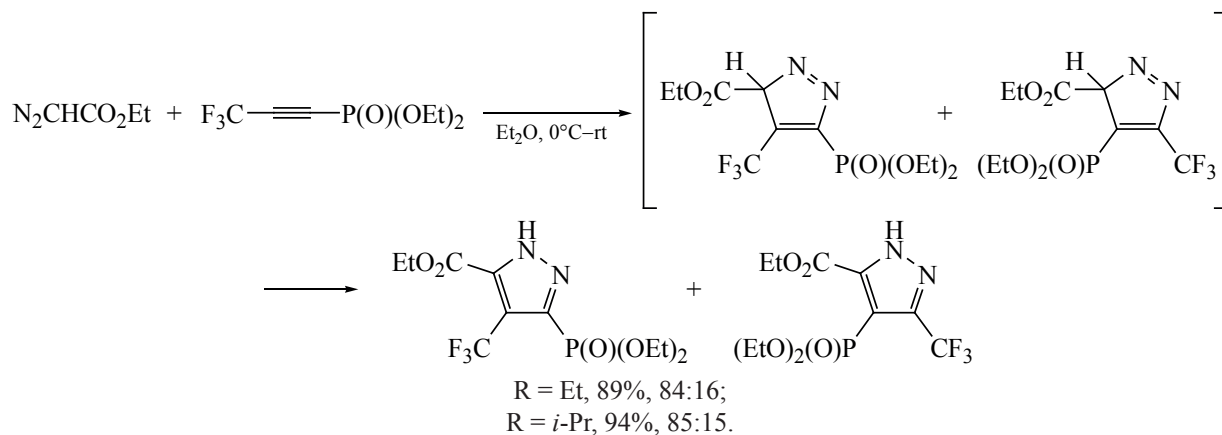
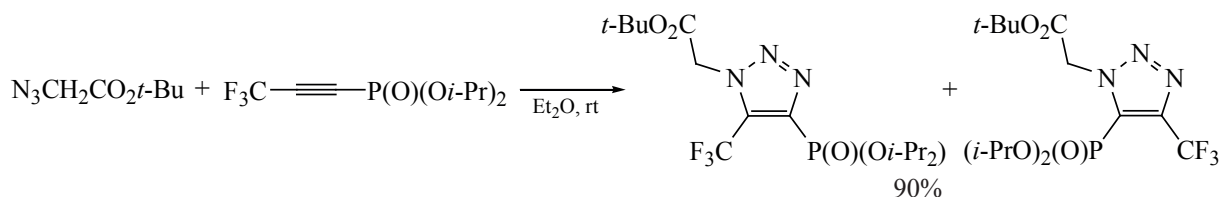


Схема 3



соединения, генерированные *in situ* из различных солей пиридиния, хинолиния, изохинолиния или же пиридина.

Jiang с соотр. предложили способ получения перфторалкилзамещенных индолизинилфосфонатов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диалкилперфторалкинилфосфонатов к *N*-илидам пиридиния, полученных из соответствующих солей пиридиния и гидрида натрия. У реакции есть две особенности: во-первых, она региоспецифична – образуется только один из двух возможных региоизомеров; во-вторых, первичный продукт циклизации ароматизуется, отщепляя два атома водорода, хотя окислителя в реакционную смесь не добавляли. Авторы предполагают, что окислителем выступает кислород воздуха (схема 4) [14].

Позже вышла работа, где предлагается усовершенствование вышеизложенной методики. В этой работе представлен трехкомпонентный тандемный подход, включающий образование ильда

пиридиния, [3+2]-циклоприсоединение, а затем ароматизацию.

Для оптимизации условий была проведена модельная реакция между пиридином, ω -бромацетофеноном и диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)-фосфонатом в разных условиях – варьировались растворитель и основание. В условиях без основания реакция не проходила. В остальных случаях образовывалась смесь двух продуктов: целевой продукт и его дебензоилированное производное (схема 5). Наибольший выход – 85% – получился, когда реакция проводилась в THF в присутствии одного эквивалента DIPEA, с соотношением продуктов 6:1. Интересно, что природа растворителя драматически влияет на соотношение продуктов – в этиленгликоле преобладал второй продукт с соотношением 1:2. Варьируя заместители в положениях 3 и 4 пиридина и в положениях 2, 3, 4 ароматического кольца ω -бромацетофенона, авторы получили серию различных производных с выходами 60–80% (схема 5). Метильная группа в

Схема 4

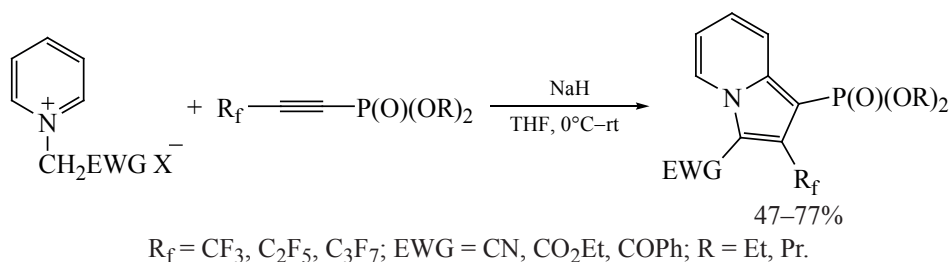


Схема 5

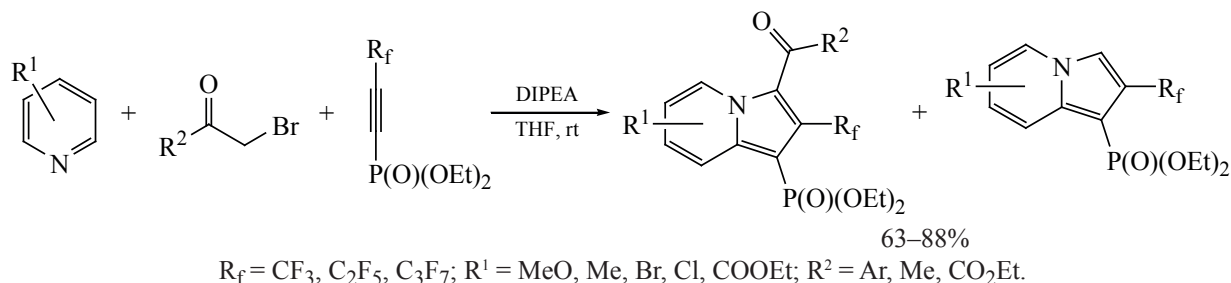
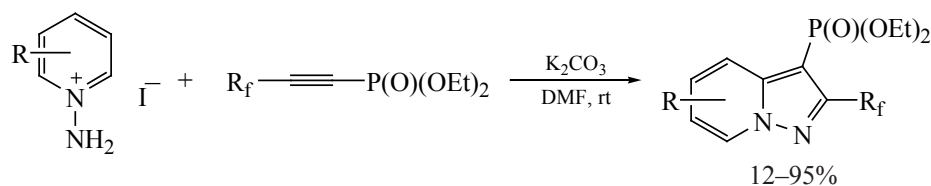


Схема 6



положении 2 пиридина оказалась непреодолимым стерическим препятствием, реакция в этом случае не протекала. Кроме того, природа заместителей влияла и на соотношение продуктов. Целевого продукта было больше, когда у пиридина или у ω-бромацетофенона в кольце были донорные заместители [15].

Предложен подход к синтезу перфторалкилзамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинилфосфонатов [16]. Он предполагает депротонирование соли аминопиридиния и диполярное [3+2]-циклоприсоединение перфторалкинилфосфонатов к образовавшемуся цвиттер-иону. Подбор условий реакции показал, что лучше всего реакция протекает на воздухе в DMF с использованием K₂CO₃ в качестве основания. Проведение синтеза в инертной атмосфере азота привело к существенному снижению выхода.

После оптимизации условий реакцию провели с участием ряда других солей пиридиния с различными донорными и акцепторными заместителями в кольце (схема 6). Интересно отметить, что наибольшие выходы получались в реакциях с субстратами с алкильными заместителями. Выход продукта в синтезе с 4-МеО-группой в кольце – 60%, а с 4-CO₂Me-группой 15%. В реакциях с Br, Cl, CN-замещенными солями пиридиния выход составил менее 20%.

Синтезы с участием солей аминохинолиния и аминозохинолиния позволили получить трици-

клические продукты с выходами 34 и 43% соответственно (схема 7).

Также существует метод региоспецифичного синтеза перфторалкилзамещенных пиразоло[2,1-*a*]изохинолинилфосфонатов, который предполагает двухстадийный синтез, проводимый «one-pot» [17]. Под действием гидрида натрия проходит депротонирование исходной соли изохинолиния в сухом THF, при добавлении к которой диалкилперфторалкинилфосфоната осуществляется диполярное [3+2]-циклоприсоединение. На второй стадии образовавшийся аддукт окисляется DDQ (схема 8).

Диэтилперфторалкинилфосфонаты могут выступать не только как диполярофилы, но и как диенофилы в реакции Дильса–Альдера [18]. Было показано, что диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфонат и диэтил-(3,3,4,4,4-пентафторбут-1-ин-1-ил)фосфонат гладко реагируют с фураном или с 2-метилфураном, образуя соответствующие гетеробикалические перфторалкилзамещенные фосфонаты с выходами 73–90%. Реакцию проводили в запаянной ампуле в бензоле или фуране в качестве растворителя с добавлением ингибитора полимеризации – 1,4-гидрохинона (схема 9). Нужно отметить, что реакционная способность 2-метилфурана практически не отличается от реакционной способности фурана. Видимо, в случае фиксированной конформации роль метильной

Схема 7

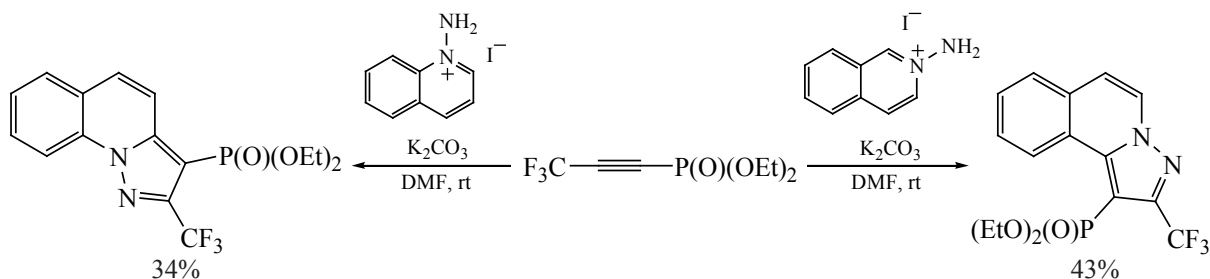
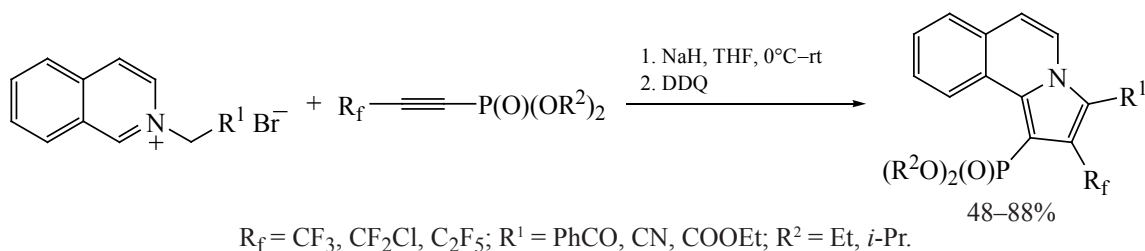


Схема 8



группы сводится к небольшому электронодонорному эффекту.

Стабильность полученных соединений, как выяснилось, зависит от наличия заместителей в положениях 3 и 6 цикла. Например, продукты реакции диэтилперфторалкинилфосфонатов с 2-метилфураном претерпевают обратное превращение уже при 85–90°C. Что касается региоселективности, то оказалось, что при реакции с 2-метилфураном преобладает 6-метилзамещенный изомер.

Alonso с сотр. был предложен метод четырехстадийного синтеза перфторалкилзамещенных γ -лактамов [19]. В качестве исходных веществ используются фосфазены и диэтилперфторалкинилфосфонаты, вступающие друг с другом в реакцию с образованием (трифторметил)диэтоксифосфинилфосфоранов; реакция, вероятно, идет через [2+2]-циклоприсоединение с последующим раскрытием цикла. Полученные соединения, как правило, нестабильны в присутствии влаги, поэтому их вводили в дальнейшие превращения без очистки. После добавления этилглиоксала к раствору иллада фосфора в хлороформе региоселективно образовывались продукты реакции Виттига – *E*-изомеры 1-азадиенов (схема 10).

Их восстановлением $NaBH_4$ в этаноле получили смесь диастереомерных *син*- и *анти*- β -аминофосфонатов. Преобладание *син*-диастереомера авторы объясняют следующим образом: после восстановления двойной связи углерод-углерод образуется интермедиат, который может существовать в трех таутомерных формах: иминной и двух енаминных формах с разной конфигурацией двойной связи (схема 11).

Обработка смеси диастереомеров NaH в THF привела к региоселективному замыканию пятичленного цикла с образованием *транс*- γ -лактама из обоих прекурсоров. Предположительно, на первом этапе происходит депротонирование обоих β -аминофосфонатов и внутримолекулярное замыкание лактама с отщеплением этанола, но в основных условиях происходит изомеризация менее стабильного *цис*-изомера в более стабильный *транс*-изомер (схема 12).

В результате было получено пять перфторалкилзамещенных *транс*- γ -лактамов с различными заместителями у атома азота с хорошими выходами.

Использование диалкилперфторалкинилфосфонатов как акцепторов Михаэля позволяет про-

Схема 9

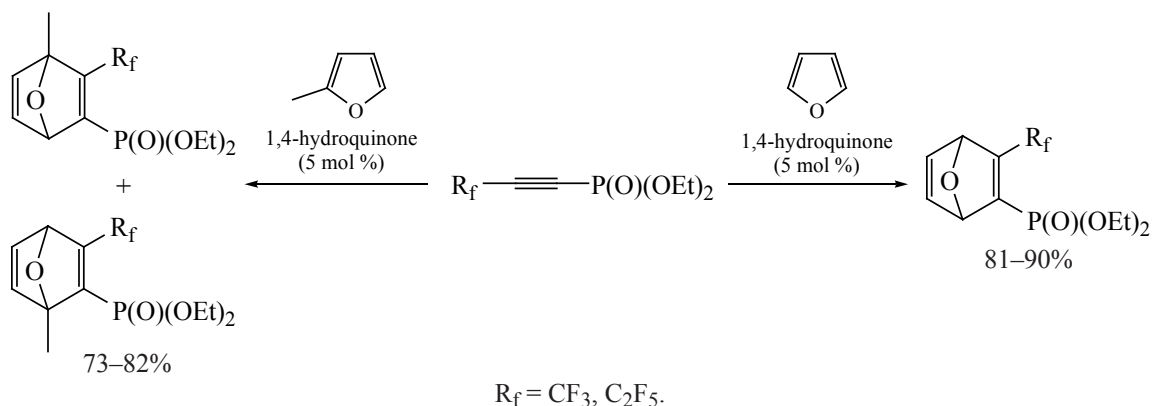
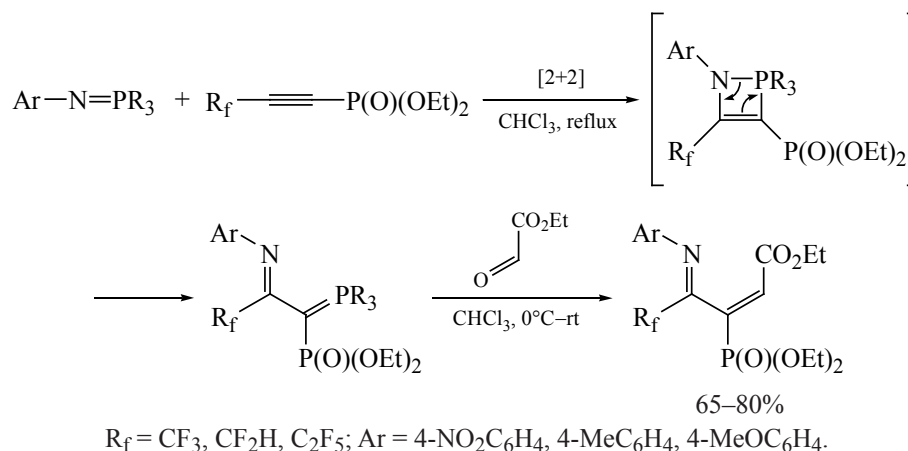


Схема 10



водить синтезы различных шестичленных гетероциклов.

В работе, посвященной региоселективному синтезу перфторалкилзамещенных хинолинилфосфонатов, вместо 2-аминобенальдегида, склонного к самоконденсации, были использованы аналогичный имин и диэтилперфторалкинилфосфонаты [20]. Оптимизация условий показала, что лучше всего проводить реакцию в безводном кипящем толуоле в присутствии K_2CO_3 . После варьирования заместителя у иминогруппы выяснилось, что в случае толильного и циклогексильного заместителей реакция проходит почти количественно, тогда как присутствие *трет*-бутильной группы заметно снижает выход (схема 13).

Для того, чтобы получить серию различных перфторалкилзамещенных хинолинилфосфонатов, использовали имины 2-аминобенальдегидов с различными заместителями в кольце. Введение электроноакцепторного трифторметильного заместителя приводило к количественному выходу продукта, а введение двух электронодонорных ожидаемо снижало его до 80%.

Далее был предложен аналогичный метод получения ряда диэтил-2-перфторалкилхинолин-3-илфосфонатов с метильным или арильным заместителем в положении 4 [21]. Сначала на примере реакции 2'-аминоацетофенона и диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфоната была проведена оптимизация условий: выбор медиатора, растворителя и температуры. Использование эквимольяр-

Схема 11

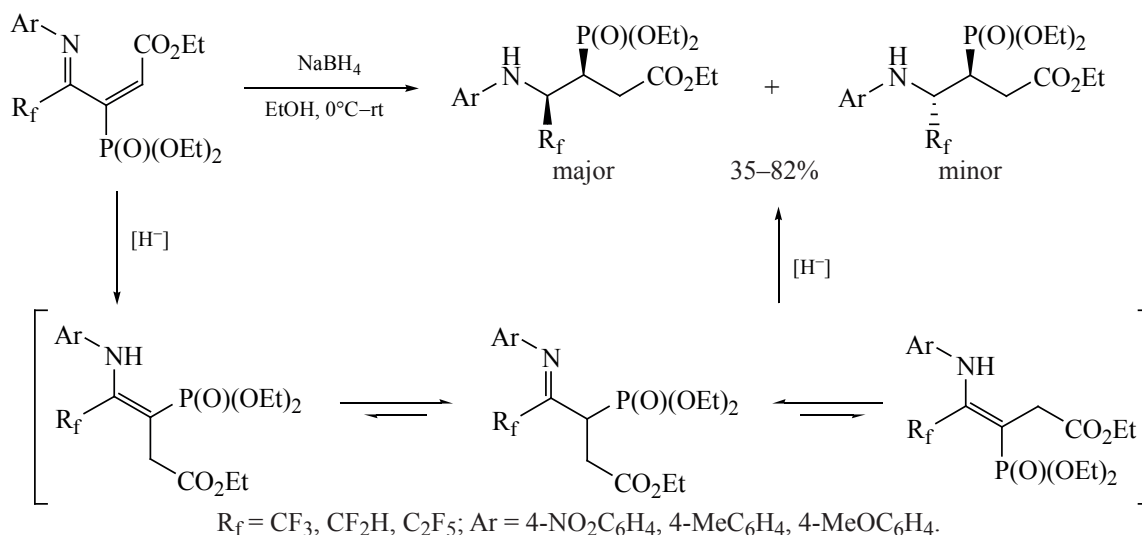
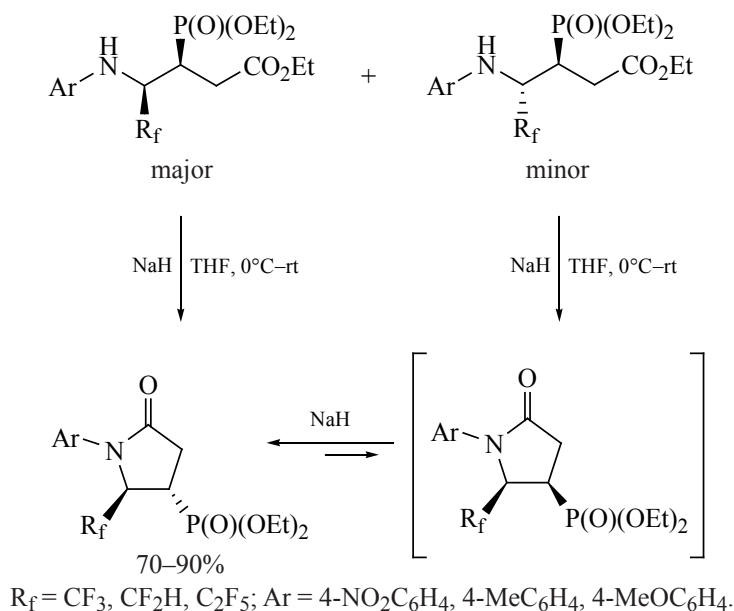


Схема 12



ных количеств K_2CO_3 в кипящем толуоле позволили провести синтез количественно. Введение в реакцию 2'-аминоацетофенонов и 2'-аминобензофенонов с различными заместителями привело к получению серии хинолинов с выходами от умеренных до высоких (схема 14).

Были также предприняты попытки синтезировать диэтил-[6-метокси-2-(перфторалкил)-4-(трифторметил)хинолин-3-ил]фосфонаты, однако, уже оптимизированные для предыдущих субстратов условия оказались непригодны в этом случае: в

реакции 2'-амино-4'-метокси-2,2,2-трифторацетофенона с диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)-фосфонатом выход составил 10% после кипячения в течение 16 ч. Дальнейший подбор условий показал, что оптимально проводить реакцию в безводном DMF при $60^\circ C$ в присутствии стехиометрических количеств Li_2CO_3 :TMEDA (1:1). Выход хинолинов составил 32–55%.

Еще один сходный синтетический подход был разработан этой же научной группой для синтеза перфторалкилзамещенных 4-аминохинолинил-

Схема 13

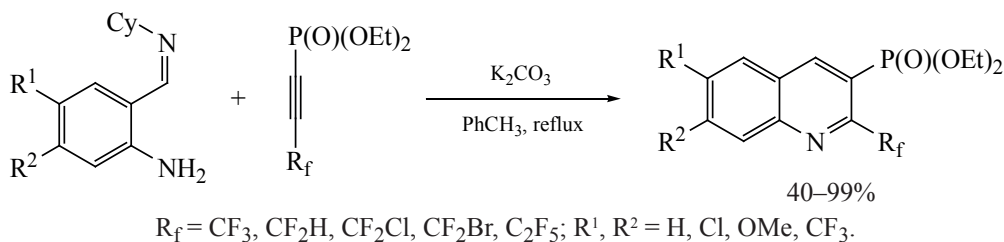


Схема 14

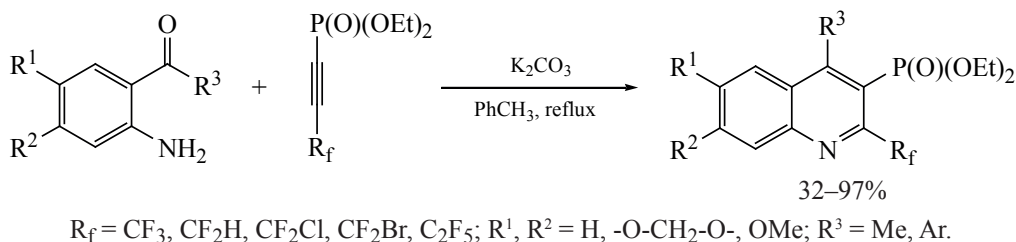
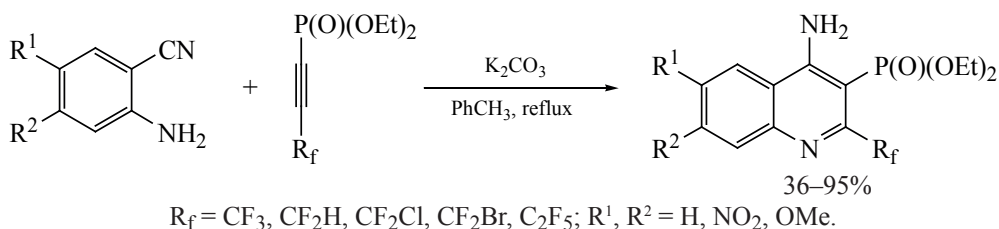


Схема 15



фосфонатов (схема 15) [22]. Этот подход включает взаимодействие различных 2-аминобензонитрилов и диэтилперфторалкилфосфонатами в присутствии основания. Оптимальные условия совпали с условиями для реакций, представленных на схемах 13 и 14, – кипячение в толуоле в присутствии K_2CO_3 . Варьирование заместителей в кольце привело к снижению выходов. В случае $R^1, R^2 = OMe$ выход составил 70%, при $R^1 = NO_2$ еще меньше. Как оказалось, здесь протекает побочный процесс присоединения целевого продукта к диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфонату с образованием 15% енамина.

Предложена методика получения [2-(перфторалкил)-азаксант-3-ил]фосфонатов (схема 16) [23]. Подбор условий на модельной реакции между 2-амино-3-формилхромоном и диэтилперфторалкилфосфонатами показал, что реакция проходит количественно в сухом DMSO в присутствии DIPEA. В случае более сильных оснований, таких как K_2CO_3 , DBU, DABCO, полная конверсия наблюдалась за несколько часов, однако в реакционной смеси наблюдалось множество побочных про-

дуктов, а в случае триэтиламина за 24 ч конверсия составила всего 50%. Выходы азаксант-3-илфосфонатов с различными заместителями при проведении реакций в оптимальных условиях составили 49–94%.

Сао с сотр. предложили подход к синтезу диэтил-[4-оксо-2-(трифторметил)-1,4-дигидрохиолин-3-ил]фосфоната из изатина и диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфоната (схема 17) [24]. Условия были оптимизированы для реакции изатина и 4,4,4-трифторбут-2-иноата. При тщательном варьировании всех параметров определены оптимальные условия, обеспечивающие максимальный выход продукта: окисление с помощью ТВНР в DMF в присутствии Na_2CO_3 при комнатной температуре.

Был предложен способ получения диэтил-[2-(перфторалкил)-4H-хромен-3-ил]фосфонатов и диэтил-[2-(перфторалкил)-2H-хромен-3-ил]фосфонатов с участием замещенных 2-гидроксибензальдегидов в различных условиях [25]. Реакция с диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфона-

Схема 16

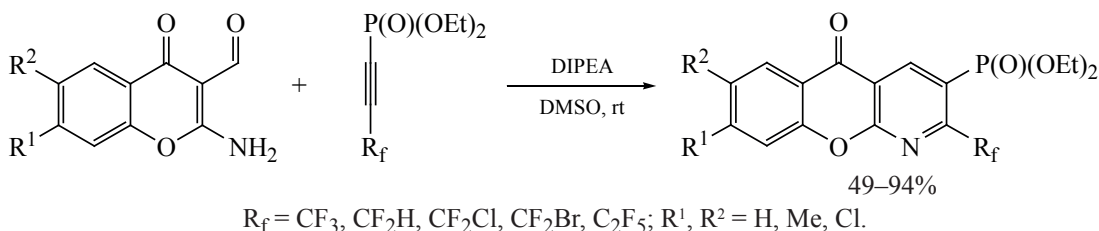


Схема 17

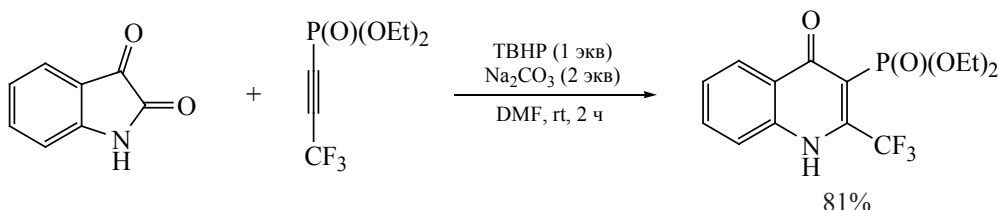
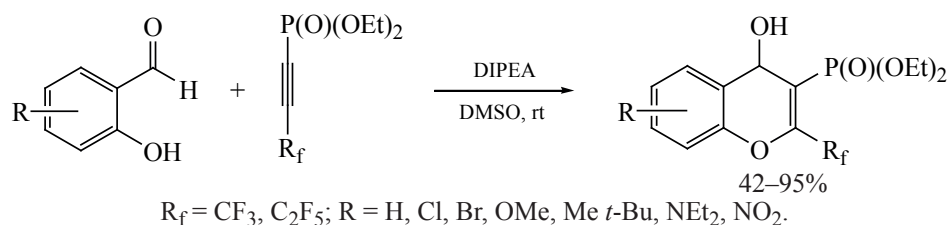


Схема 18



том в DMSO в присутствии основания DIPEA позволила получить диэтил-[4-гидрокси-2-(трифторметил)-4*H*-хромен-3-ил]фосфонаты с выходами от 42 до 98%. Аналогичным образом были синтезированы замещенные диэтил-[4-гидрокси-2-(пентафторэтил)-4*H*-хромен-3-ил]фосфонаты с выходами от 42 до 93% (схема 18). Исследовано электронное влияние заместителей в положении 5 и стерическое влияние заместителей в положении 3 в 2-гидроксibenзальдегидах на выход хроменилфосфонатов. Электронодонорные заместители в положении 5 и любые заместители в положении 3, видимо, за счет возникающих стерических препятствий, снижали выход, тогда как введение в реакцию 2-гидрокси-5-нитробензальдегида обеспечило почти количественный выход. Это объясняется тем, что донорные заместители снижают нуклеофильность атома кислорода гидроксильной группы 2-гидроксibenзальдегидов и плохо стабилизируют анион, смещая кислотно-основное равновесие в сторону нейтральной формы. Стоит отметить, что введение сильного электронодонорного заместителя NEt₂ в положение 4 существенным образом не повлияло на выход по сравнению с салицилальдегидом.

При использовании в качестве медиатора PPh₃ в DMSO из тех же реагентов образовывались изомерные диэтил-[2-гидрокси-2-(трифторметил)-2*H*-хромен-3-ил]фосфонаты (схема 19) с аналогичными выходами, что и в случае диэтил-[4-гидрокси-2-(трифторметил)-4*H*-хромен-3-ил]фосфонатов.

Предложен метод синтеза семичленных перфторалкилзамещенных гетероциклических фосфонатов – производных 1,5-бензодиазепина – с использованием диэтилперфторалкинилфосфонатов, которая включает присоединение к ним по Михаэлю различных *o*-фенилендиаминов, таутомеризацию в кетимин и конденсацию с альдегидом [26]. Продукт присоединения *o*-фенилендиамина и диэтил-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)фосфоната был выделен с выходом 92% в виде кетимина с *E*-конфигурацией. Дальнейшая реакция с *n*-метилбензальдегидом в том же растворителе в течение 24 ч привела к получению *транс*-диэтил-2-*{n*-толил-4-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепин-3-ил}фосфоната с выходом 90%. Реакция может быть проведена «one-pot», при этом выход конечного продукта составил 89%.

С целью получения серии соединений и исследования влияния природы альдегида на ход реакции были проведены синтезы с различными ароматическими и алифатическими альдегидами. Как и следовало ожидать, реакции с ароматическими альдегидами с донорными заместителями проходили с большими выходами, чем с альдегидами с акцепторными заместителями. Для алифатических альдегидов, выходы оказались ниже – 70–76% (схема 20).

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ДИАЛКИЛАЛКИНИЛФОСФОНАТОВ

Самый простой представитель класса этинилфосфонатов диэтилэтинилфосфонат был исполь-

Схема 19

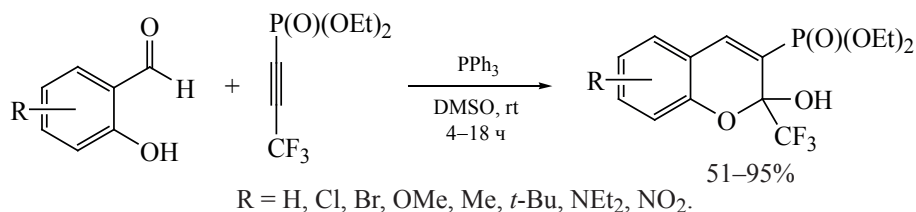
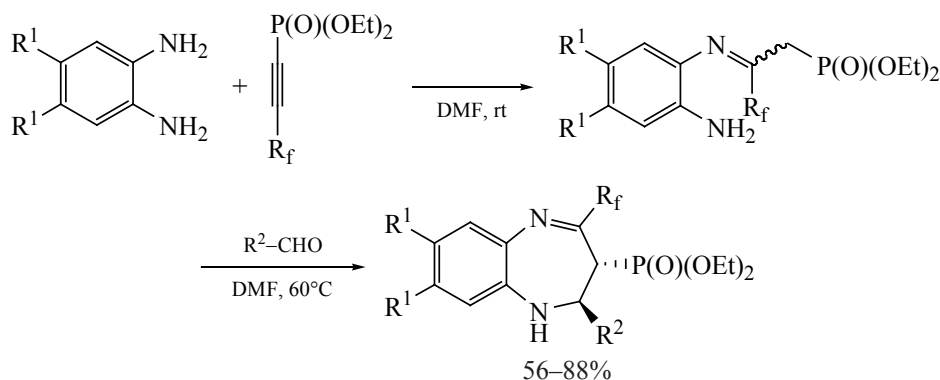


Схема 20



зован в региодивергентном синтезе трифторметилированных (индолин-2-илиден)метилфосфонатов и хинолин-3-илфосфонатов в реакции с различными 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами [27]. Показано, что использование каталитической системы CuI/PPH_3 в присутствии основания карбоната калия приводило к получению производных индолина, а катализ $AgSbF_6$ позволил селективно получать хинолин-3-илфосфонаты с высокими выходами (схема 21).

Реакция интернальных этинилфосфонатов с 2'-амино-2,2,2-трифторацетофенонами протекала сложнее и использование соли серебра оказалось неэффективным. Превращение удалось осуществить с помощью катализа комплексами золота. Среди протестированных комплексов золота наиболее активным оказался комплекс с перфторированным трифенилфосфином. В оптимальных условиях была получена серия 2-замещенных

хинолин-3-илфосфонатов с хорошими выходами (схема 22).

Интересно отметить, что в случае несодержащих амино-группу 2,2,2-трифторацетофенонов реакция с диэтил этинилфосфонатом легко протекает в присутствии такого основания как $KO-t-Bu$ и приводит к производным 1,3-диоксолана, содержащим две CF_3 -группы с высокими выходами [28]. При этом наблюдается образование смеси диастереомеров примерно в равном соотношении (схема 23).

Интернальные (3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-фосфонаты также могут быть введены в реакцию с 2,2,2-трифторацетофенонами, однако при этом требуется повышенная температура и большее количество основания. В реакцию вступают различные замещенные 2,2,2-трифторацетофеноны, приводя к образованию соответствующих (1,3-ди-

Схема 21

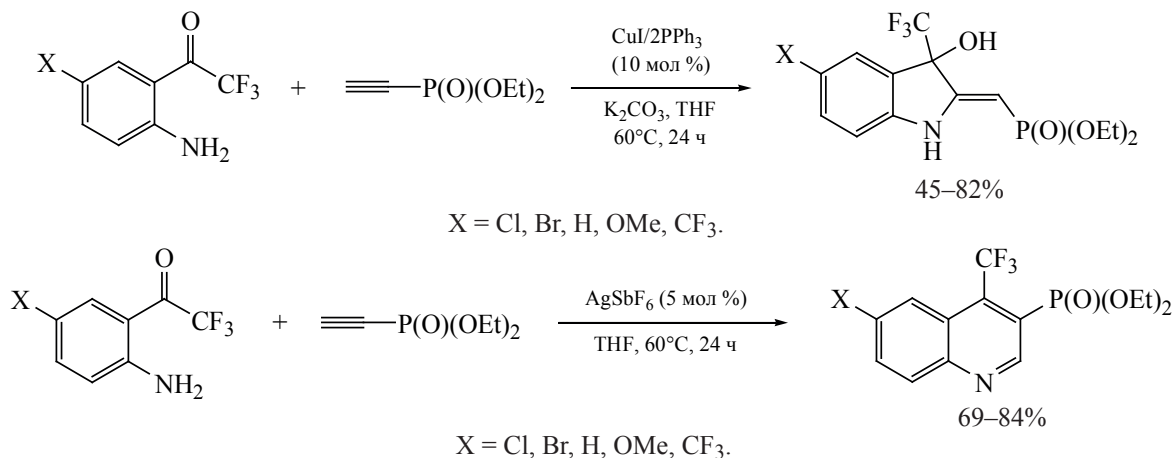
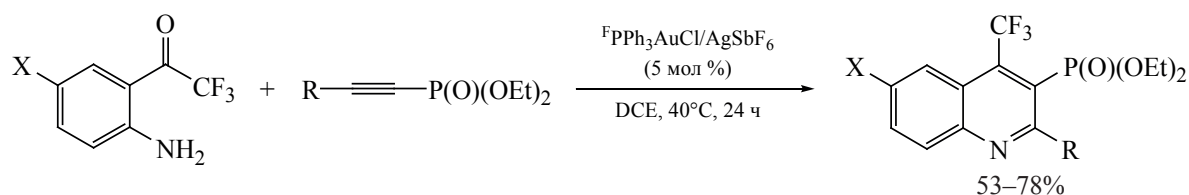
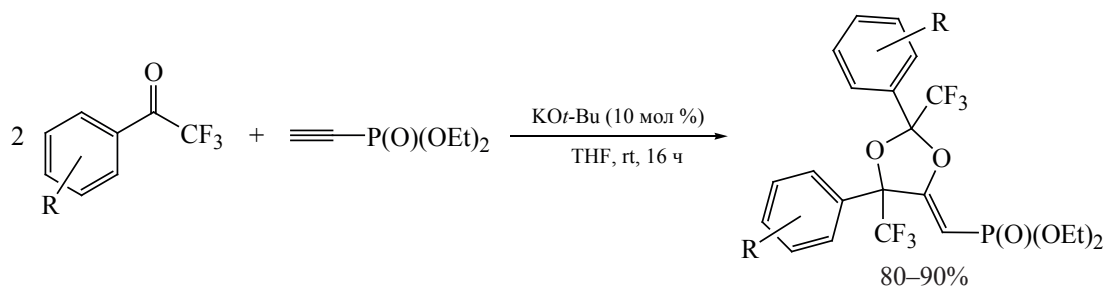


Схема 22



X = Cl, Br, OMe; R = Ph, 4-ClPh, 3,5-(CF₃)₂Ph, *n*-пентил, Су.

Схема 23



R = H, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 3-Br, 3-CF₃, 4-MeO.

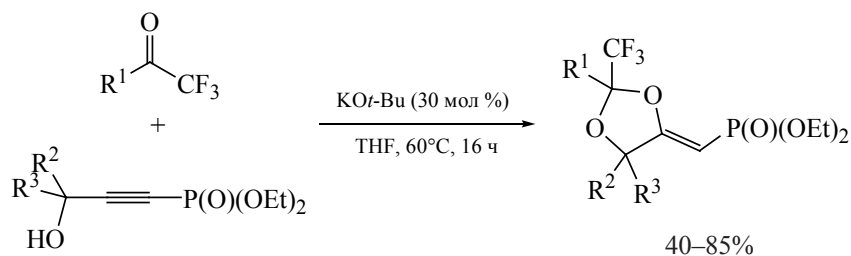
оксолан-4-илиден)метилфосфонатов с высокими выходами (схема 24).

Нами был предложен новый реагент для синтеза различных трифторметилзамещенных гетероциклических фосфонатов – диэтил-(4,4,4-трифтор-3-оксобут-1-ин-1-ил)фосфонат [29]. Данное соединение было использовано в региодивергентном синтезе производных пиразол-3-ил- и пиразол-5-илфосфонатов. Результат реакции данного сопряженного инона с монозамещенными гидразинами контролируется как выбором растворителя, так и выбором катализатора. При использовании в качестве катализатора солей меди и серебра, а также комплексов золота была получена серия трифторметилированных пиразол-5-илфосфонатов с высокими выходами. С другой стороны, при проведении реакции без катализатора в MeCN образовывались производные пиразолинов, которые

in situ превращались в пиразол-3-илфосфонаты под действием SOCl₂/Py (схема 25).

Осиповым с сотр. был предложен подход к синтезу диэтил-[2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-ил]фосфонатов [30]. При работе с α -арилалкинил- α -аминокарбоксилатами с Восзащищенными аминогруппами было замечено, что во время снятия защитной группы с помощью обработки кислотами Льюиса помимо ожидаемого продукта образовывался еще и продукт циклизации, причем он преобладал. Добиться полной конверсии ациклического продукта и снятия защиты в циклический удалось только с использованием 5 мол % AgOTf. При расширении круга субстратов были использованы α -арилалкинил- α -аминофосфонаты с Cbz-защитой на аминогруппе; при их обработке смесью трифторуксусной и *n*-толилсульфоислотой в CH₂Cl₂ была получена серия

Схема 24



R¹ = Ar, PhCC, Bn; R² = R³ = Me, H; R² = CF₃, Ph, R³ = H.

Схема 28

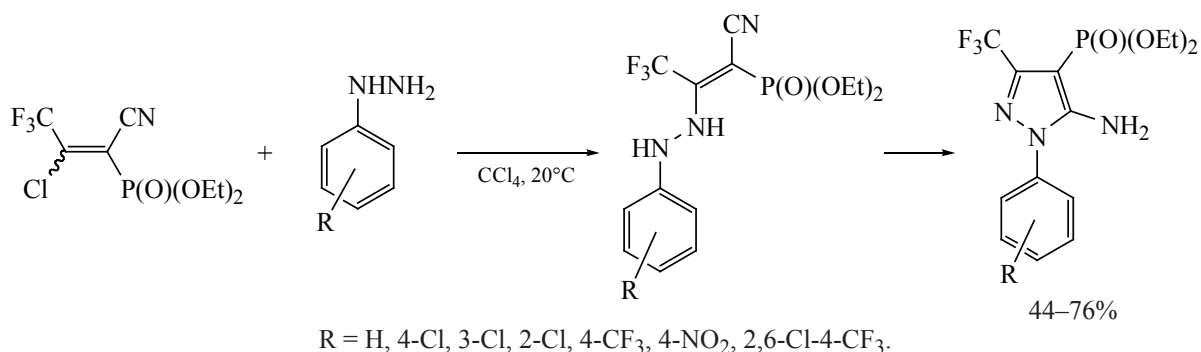
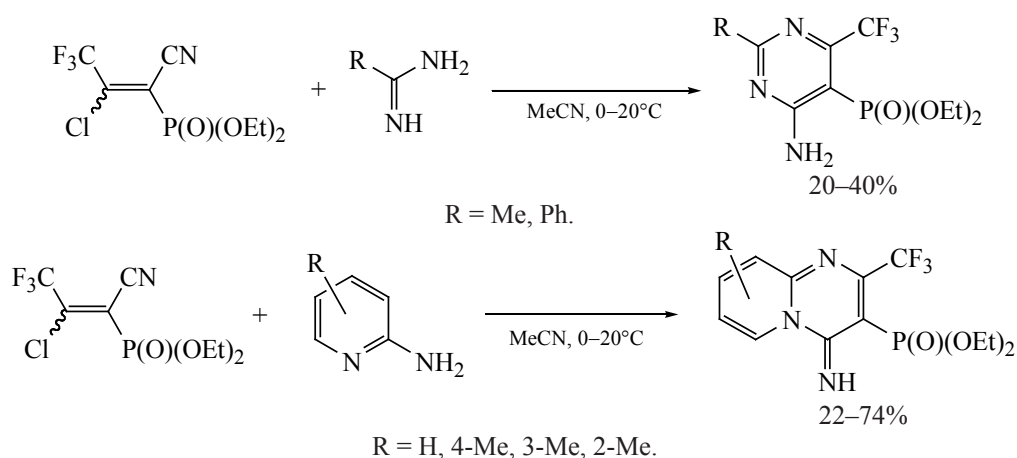


Схема 29



1,3-дикарбонильная компонента, содержащая CF₃-группу, и акцептор Михаэля, содержащий фосфорильную группу.

В первой работе предложено подход к синтезу функционализированных пиридинов в результате трехкомпонентной реакции между 1,3-дикарбонильным соединением, ацетатом аммония и α,β-ненасыщенным кетоном, содержащим фосфорильную группу [32]. Оптимизацию проводили на

примере метакриллальдегида и пентан-2,4-диона. Варьирование промотора и источника аммиака, а также их количества, показали, что наибольший выход в 58% получается при использовании молекулярных сит (4Å) и двух эквивалентов ацетата аммония. Однако попытка использовать эти условия для аналогичной реакции между (*E*)-метил 2-оксо-4-фенилбут-3-еноатом и метилацетоацетатом привела к неожиданным результатам. В ре-

Схема 30

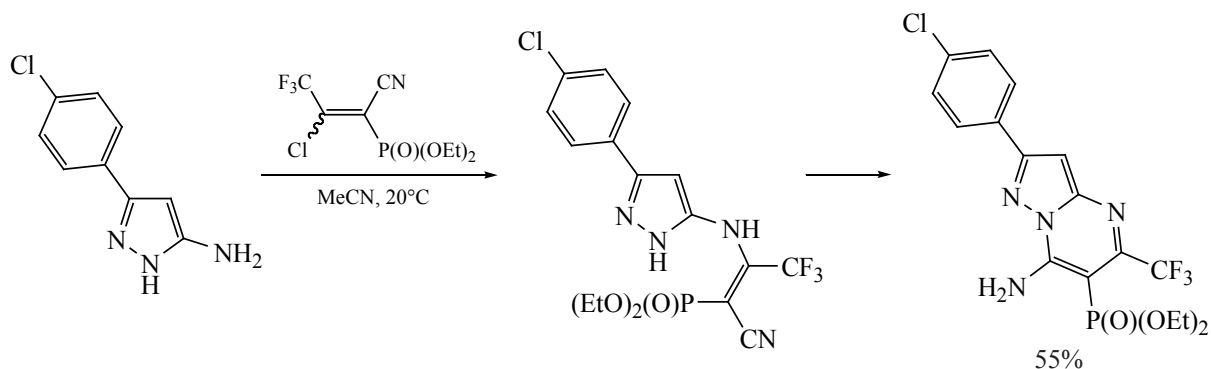
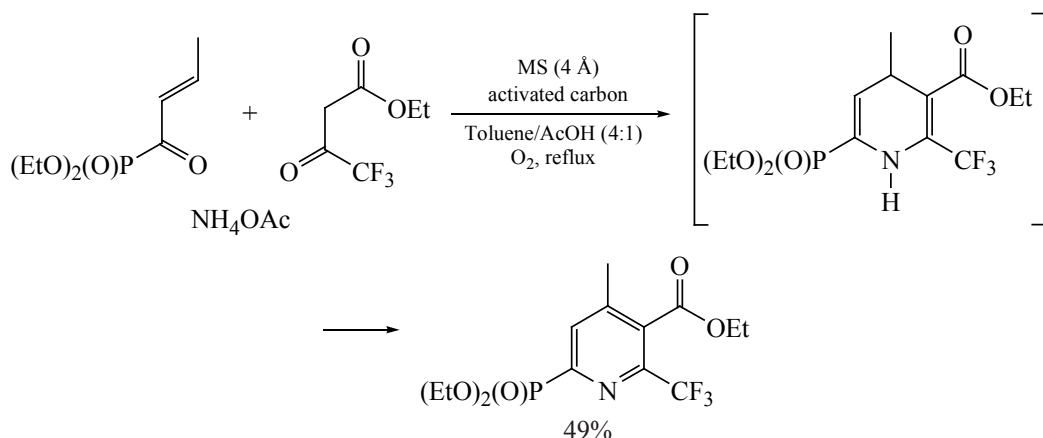


Схема 31



акционной смеси оказалось всего 30% продукта и еще 55% соответствующего дигидропиридина, стабильность которого, по-видимому, обусловлена наличием двух сложноэфирных групп. Дальнейший подбор условий показал, что в случае β,γ -непредельных α -оксоэфиров реакцию оптимально проводить в смеси толуола с уксусной кислотой в присутствии одновременно и молекулярных сит, и активированного угля в атмосфере чистого кислорода. Расширив набор субстратов, авторы получили, в частности, этил-6-(диэтоксифосфорил)-4-метил-2-(трифторметил)никотинат с выходом 49% (схема 31).

Во второй работе предложена методика получения трех замещенных 2-аминопиранов, основанная на взаимодействии (*E*)-этил-2-циано-3-(диэтоксифосфорил)акрилата с β -дикетонами с добавлением каталитических количеств триэтиламина в кипящем этаноле в течение 24 ч [33]. Выходы полученных пиранов составили 62–65% (схема 32).

Предложен простой способ синтеза диалкил-[6-метил-2-(трифторметил)-4-фосфорил]хи-

нолинов [34]. Синтез включает две стадии: реакцию Хека между трифторметилацетимидоил йодидом, легко получаемым из трифторметилацетимидоил хлорида, и диалкил винилфосфонатом. При подборе подходящего палладиевого катализатора наилучший результат показал $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Выходы в случае всех диалкил винилфосфонатов составили более 80%. Затем была проведена циклизация получившегося α,β -ненасыщенного имина в условиях катализа палладием на угле в нитробензоле. Здесь выходы оказались ниже – от 37 до 71% (схема 33).

Диэтил винилфосфонат также был использован в синтезе диэтил(изоксалин-5-ил)фосфонатов по реакции с различными хлороксимами в присутствии гидрокарбоната натрия в этилацетате. В качестве одного из примеров был получен диэтил-[3-(трифторметил)изоксалин-5-ил]фосфонат с выходом 77% (схема 34) [35].

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Единственный метод синтеза азиридинов предложен Alonso с сотр. [36]. Для этой цели были

Схема 32

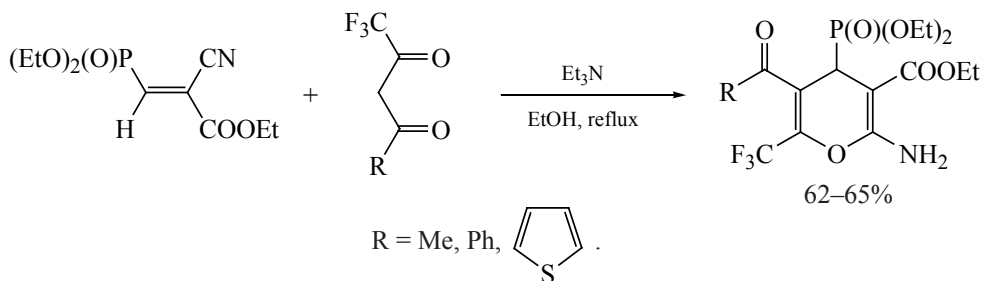


Схема 33

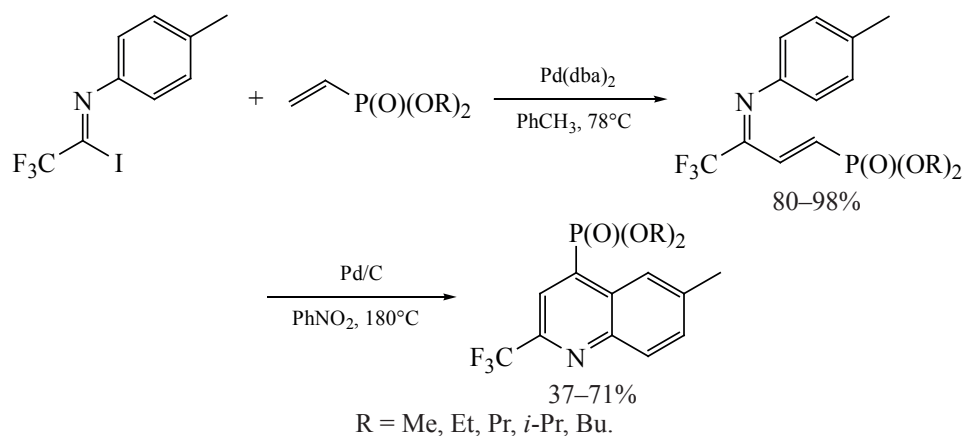
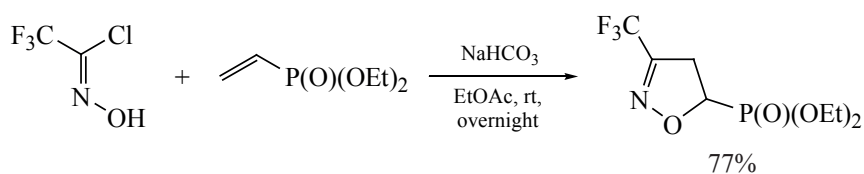


Схема 34



синтезированы с хорошими выходами β-кетофосфонаты по реакции диэтилалкилфосфонатов с этилфторацетатом. Далее их использовали для получения оксимов и тозилосимов (схема 35). Примечательно, что в случае β-кетофосфоната с R¹ = H образуются оксим и тозилосим только с *Z*-конфигурацией двойной связи у атома азота. Для β-кетофосфоната с R¹ = CH₃ – только с *E*-конфигурацией.

Полученные тозилосимы претерпевают перегруппировку Небера под действием различных оснований. Например, с использованием метилата

натрия в метаноле, был успешно синтезирован диэтил-[(2*S*,3*S*)-3-метокси-3-(трифторметил)азириндин-2-ил]фосфонат с выходом 47% (схема 36).

Далее было проведено исследование реакции с различными реактивами Гриньяра. В реакции (*Z*)-диэтил-[3,3,3-трифтор-2-(тозилоксиимино)пропил]фосфоната с тремя эквивалентами фенилмагнибромидом в THF образовался исключительно диэтил-[(2*S*,3*R*)-3-фенил-3-(трифторметил)азириндин-2-ил]фосфонат с выходом 60%. В то же время с бензилмагнибромидом и этилмагнибромидом образовывалась смесь изомерных *цис*- и *транс*-

Схема 35

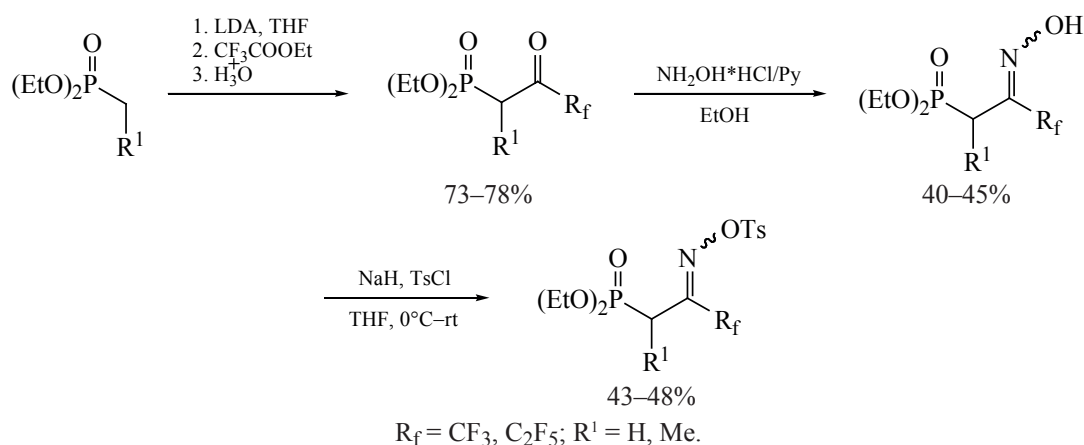


Схема 36

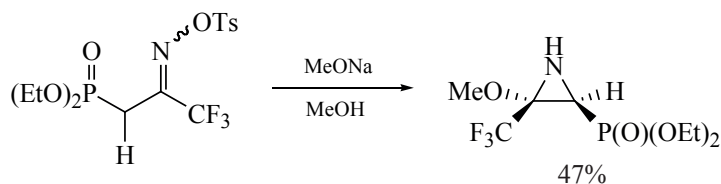
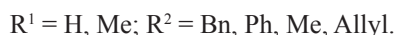
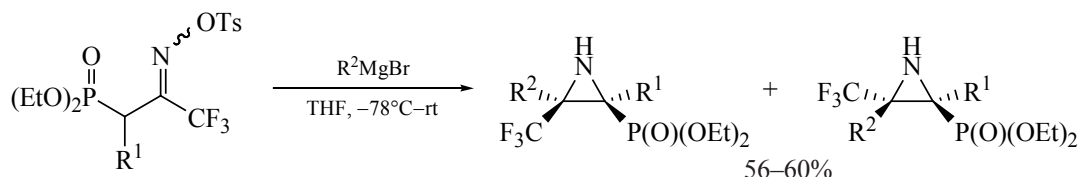


Схема 37



азиридинов в соотношениях 55:45 с общим выходом 56% и 71:29 с общим выходом 57% соответственно. В синтезе с (*Z*)-диэтил-[4,4,4-трифтор-3-(тозилоксиимино)бутан-2-ил]фосфонатом аллилмагнибромидом соотношение *цис*- и *транс*-азиридинов составило 60:40 при общем выходе 59% (схема 37) [36].

Введение фосфорильной группы, несвязанной непосредственно с гетероциклом, можно провести с помощью классической реакции Арбузова или реакции Михаэлиса–Беккера. Например, предложена методика синтеза двух (трифторметилфурил)-метилфосфонатов со сложноэфирной и нитрильной группами в положении 3 фуранового цикла. В качестве исходного соединения использовали этил-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил]карбоксилат, который радикально бромировали, затем вводили в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом. Выход продукта составил 63% (схема 38) [37].

Схема 38

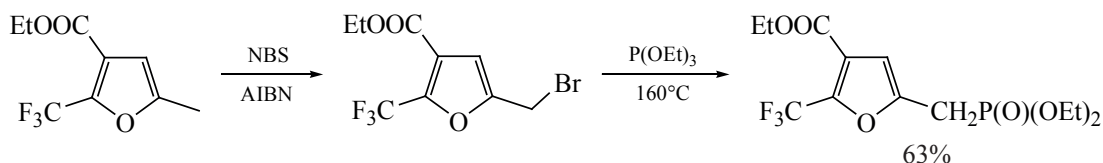
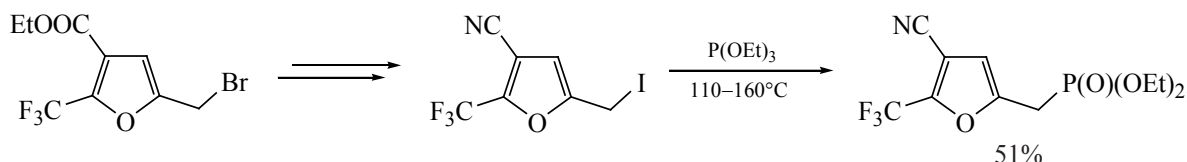


Схема 39



Получить диэтил-[4-циано-5-(трифторметил)фуран-2-ил]метилфосфонат аналогичным способом не удалось. Поэтому для этого была использована альтернативная более длинная последовательность реакций, включающая в себя 6 стадий (схема 39). В конечном итоге получили производное 2-йодметилфурана, которое вводили в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом с образованием соответствующего фосфоната с выходом 51%.

Кроме того, был разработан метод синтеза диэтил-[5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил]метилфосфоната (схема 40). На последнем этапе проводили реакцию Михаэлиса–Беккера с натриевой солью диэтилфосфита в кипящем бензоле и получили продукт с выходом 69% [37].

Huang и Yuan предложили синтезировать ряд 1-замещенных диэтил-[5-(трифторметил)-имидазол-4-ил]фосфонатов [38, 39]. Метод основан на циклоприсоединении диэтилизоцианометилфос-

Схема 40

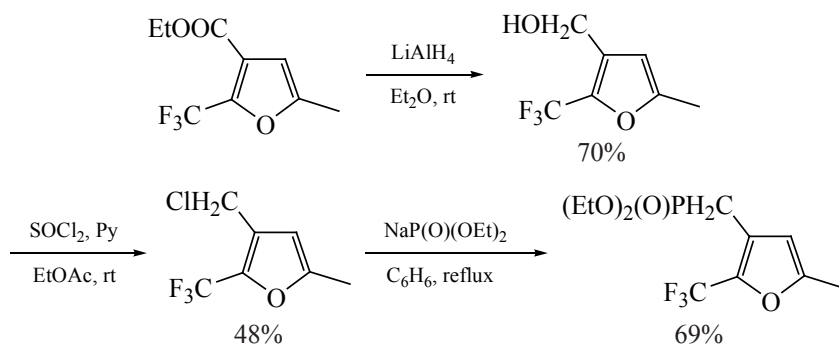
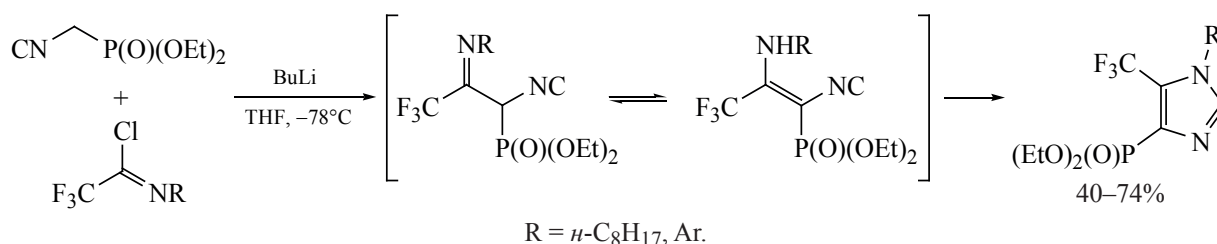


Схема 41



фоната к *N*-замещенным трифторацетимидоил хлоридам, индуцированном основанием. При -70°C в присутствии *n*-BuLi в THF из диэтил-изоцианометилфосфоната генерируется карбанион, который гладко замещает атом хлора в *N*-замещенном трифторацетимидоил хлориде. Образовавшийся имин изомеризуется в енамин, затем происходит гидроаминирование изоцианатной группы с образованием целевого продукта. Варьируя R, удалось получить серию соединений с выходами от 40 до 74% (схема 41).

Sal осуществил синтез диэтил-[4-фенил-3-(трифторметил)тиофен-2-ил]фосфоната [40]. Реакция протекает в THF с использованием NaH в

качестве основания. При этом атом хлора замещается тиольной группой, а затем, по-видимому, происходит 3-*exo-trig*-циклизация с образованием аддукта, который превращается в диэтил-[4-фенил-3-(трифторметил)тиофен-2-ил]фосфонат с выходом 78% (схема 42).

Подобным образом, но с использованием диэтил-*N*-бензиламинометилфосфоната, были синтезированы фосфорилированные производные пиррола (схема 43). Однако выходы продуктов оказались значительно ниже, чем в случае производного тиофена (18 и 5% соответственно) [41].

Кухарь с коллегами разработали подход к синтезу перфторалкилированных енаминонов, содер-

Схема 42

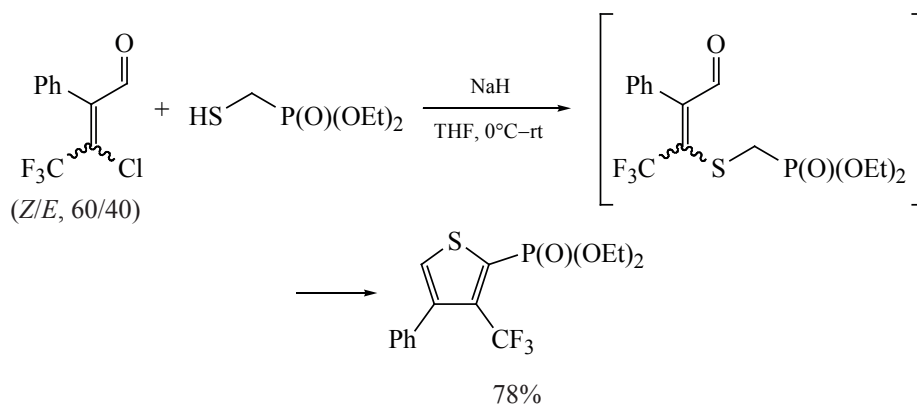
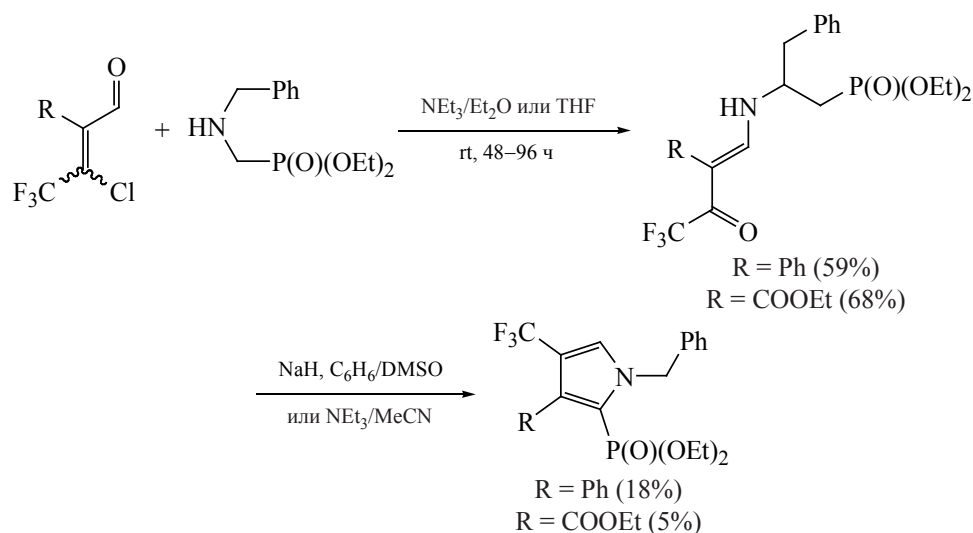


Схема 43



жащих диэтоксифосфорильный заместитель в три стадии из соответствующих перфторалкилированных енонов. На примере трифторметилзамещенного производного продемонстрирована их применимость для синтеза различных гетероциклических соединений, таких как пиразол, изоксазолин и пиримидины (схема 44) [42].

Аксиненко с коллегами предложили метод синтеза 3-(трифторметил)-2-(диалкоксифосфорил)-имидазо[1,2-*a*]пиридинов [43]. Исходные для их синтеза амиды были получены с высокими выходами путем взаимодействия 2-аминопиридинов с гексафторпропиленоксидом в присутствии триэтиламина в DMF. Обычно подобные пиридила-

миды получают с участием ангидридов кислот. В данном случае фторангидрид пентафторпропиононовой кислоты образуется *in situ*. Имидоил хлориды были получены с хорошими выходами в результате кипячения с PCl_5 в SOCl_2 , после чего кипячение с двумя эквивалентами триэтилфосфита приводило, хотя и с небольшими выходами в 28–46%, к целевым 3-(трифторметил)-2-(диалкоксифосфорил)-имидазо[1,2-*a*]пиридинам (схема 45).

Zhang с сотр. осуществили синтез диалкил-(4-гидрокси-2-гидроксихинолин-3-ил)фосфонатов [44]. Исходные реагенты – *N*-замещенный трифторметилимидоилхлорид и диалкил 1-метоксикарбонилметилфосфонат – были получе-

Схема 44

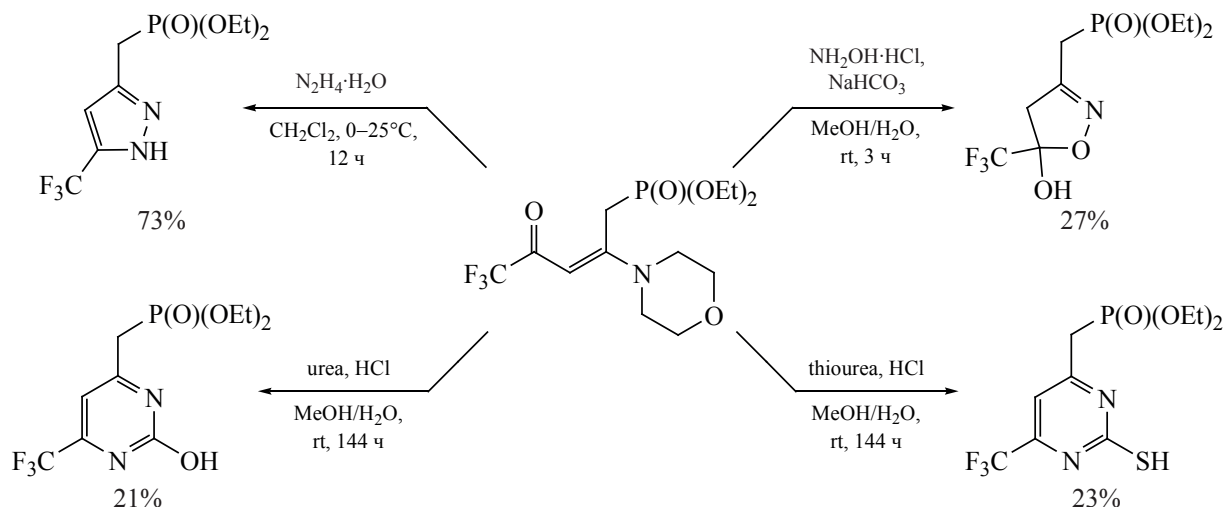
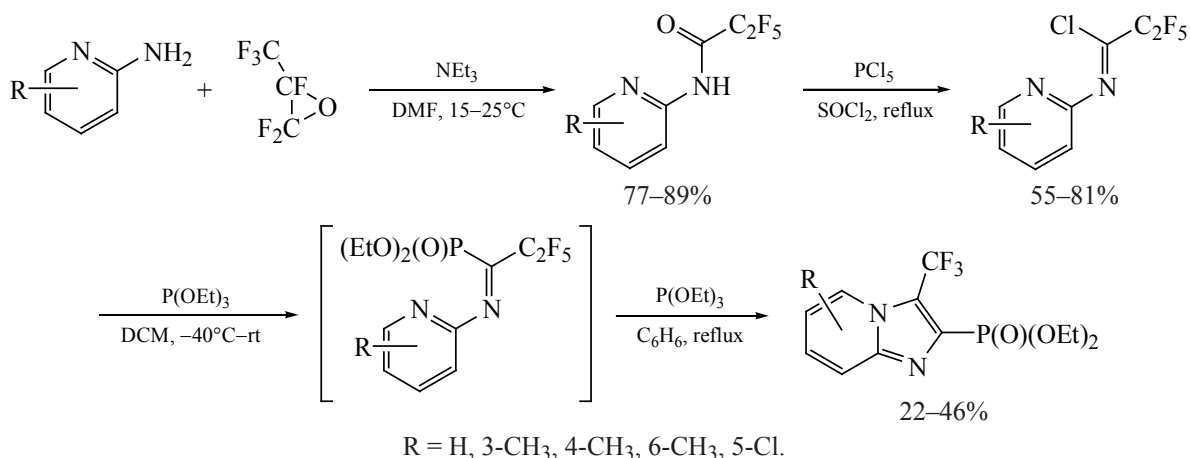


Схема 45



ны согласно известным литературным методам, а затем введены в реакцию с NaH в сухом THF. Полученную таким образом смесь имина и енамина кипятили в толуоле, и оба таутомера циклизовались с образованием целевого вещества. Несмотря на то, что природа R¹ существенно влияла на соотношение имин-енамин, все хинолины были получены с выходами более 90% (схема 46).

Cossy с сотр. использовали Pd-катализируемое фосфонилирование бромпиразолов, содержащих различные акцепторные заместители, для синтеза

соответствующих пиразолилфосфонатов [45]. В качестве примера пиразолилфосфоната с трифторметильной группой в оптимальных условиях в присутствии 10 мол % Pd(OAc)₂ и 20 мол % Xantphos в THF при 70°C был получен диэтил-{3-(трифторметил)-1-[(2-триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразол-5-ил}фосфонат с выходом 83% (схема 47).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие синтез перфторалкилированных гетероциклических фосфонатов

Схема 46

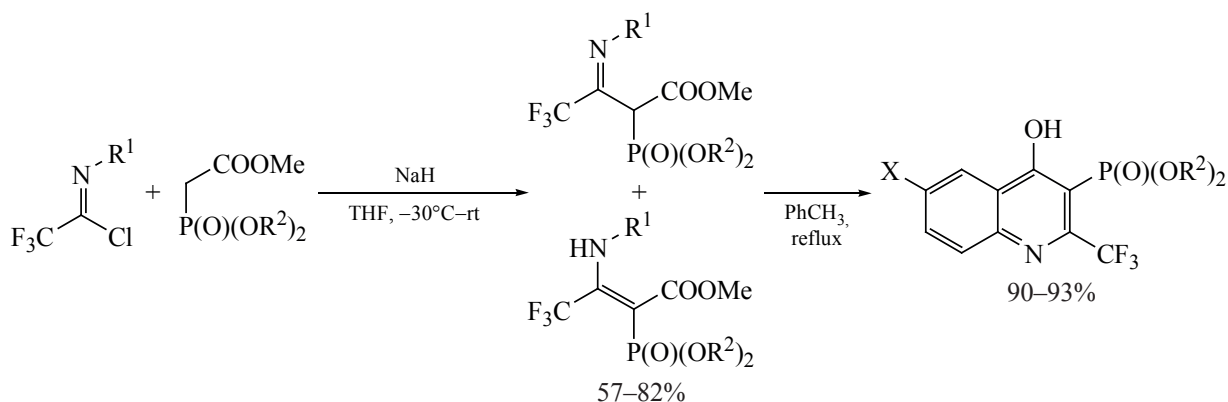
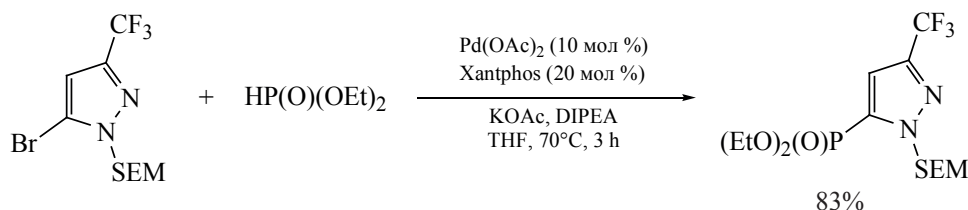


Схема 47



получил довольно широкое развитие. Сейчас существуют методы получения различных как ароматических, так и алициклических соединений. Однако, стоит отметить, что большая часть приведенных подходов основана на классических органических реакциях, и выходы продуктов зачастую оказываются невысокими. Использование же современных методов, таких как металлокомплексный катализ и особенно фото-редокс катализ, изучено недостаточно, хотя потенциально может существенно расширить данную область не только в плане новых классов соединений, но также улучшить экономические и экологические показатели реакций.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 21-73-00147, написание обзора, № 19-13-00223П, поиск и сбор литературы по теме обзора).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Митрофанов Александр Юрьевич, <https://orcid.org/0000-0003-3141-3599>

Бычкова Валентина Андреевна, <https://orcid.org/0000-0001-7603-5240>

Белецкая Ирина Петровна, <https://orcid.org/0000-0001-9705-1434>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Quin L. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*. New York: Wiley-Interscience, **2000**.
- Timperley C. *Best Synthetic Methods: Organophosphorus (V) Chemistry*. London: Academic Press, **2015**.
- Pradere U., Garnier-Amblard E.C., Coats S.J., Amblard F., Schinazi R.F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9154–9218. doi 10.1021/cr5002035
- Queffelec C., Petit M., Janvier P., Knight D.A., Bujoli B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777–3807. doi 10.1021/cr2004212
- Dutartre M., Bayardon J., Jugй S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771–5794. doi 10.1039/C6CS00031B
- George A., Veis A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4670–4693. doi 10.1021/cr0782729
- Iaroshenko V. *Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications*. Weinheim: Wiley, **2019**.
- Horsman G.P., Zechel D.L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5704–5783. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00536
- Nie J., Guo H.-C., Cahard D., Ma J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455–529. doi 10.1021/cr100166a
- Romanenko V.D., Kukhar V.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3868–3935. doi 10.1021/cr051000q
- Turcheniuk K.V., Kukhar V.P., Rцschenthaler G.-V., Aceca J.L., Soloshonok V.A., Sorochinsky A.E. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6693–6716. doi 10.1039/C3RA22891F
- Shevchuk M., Wang Q., Pajkert R., Xu J., Mei H., Rцschenthaler G.V., Han J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2912–2968. doi 10.1002/adsc.202001464
- Shen Y., Zheng J., Xin Y., Lin Y., Qi M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1995**, 997–999. doi 10.1039/P19950000997
- Shen Y., Zhang Y., Jiang G.F. *Synthesis.* **2002**, *6*, 714–716. doi 10.1055/s-2002-25763
- Liu H., He D., Sun Z., He W., Han J., Chen J., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 135–141. doi 10.1016/j.tet.2017.11.050
- Huang Q., He D., Han J., Chen J., He W., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. *Synthesis.* **2018**, *50*, 3731–3737. doi 10.1055/s-0037-1610443
- Shen Y., Zhang Y., Sun J. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *116*, 157–161. doi 10.1016/S0022-1139(02)00124-0
- Tverdome S.N., Rцschenthaler G.V., Kalinovich N., Lork E., Dogalina A.V., Ionin B.I. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 478–485. doi 10.1016/j.jfluchem.2008.02.009
- Alonso C., Gonzalez M., Fuertes M., Rubiales G., Ezpeleta J.M., Palacios F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3858–3866. doi 10.1021/jo400281e
- Duda B., Tverdome S.N., Rцschenthaler G.V. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9135–9141. doi 10.1039/c2ra21212a
- Duda B., Tverdome S.N., Bassil B.S., Rцschenthaler G.V. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 8084–8096. doi 10.1016/j.tet.2014.08.027
- Duda B., Tverdome S.N., Ionin B.I., Rцschenthaler G.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3684–3690. doi 10.1002/ejoc.201200379
- Duda B., Tverdome S.N., Rцschenthaler G.V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8228–8232. doi 10.1039/c1ob06379k
- Wu J., Zhang H., Ding X., Tan X., Shen H.C., Chen J., He W., Deng H., Song L., Cao W. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *202*, 54–60. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.002
- Duda B., Tverdome S.N., Rцschenthaler G.V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 71–79. doi 10.1021/jo101913u

26. Shen Y., Han J., Sun X., Wang X., Chen J., Deng H., Shao M., Shi H., Zhang H., Cao W. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 4053–4060. doi 10.1016/j.tet.2015.04.067
27. Mitrofanov A.Y., Bychkova V.A., Nefedov S.E., Beletskaya I.P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14507–14515. doi 10.1021/acs.joc.0c00913
28. Mitrofanov A.Y., Nefedov S.E., Beletskaya I.P. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2611–2617. doi 10.1002/ajoc.202100428
29. Mitrofanov A.Y., Bychkova V.A., Kalugin D.A., Beletskaya I.P. *Synthesis*. **2022**, *54*, 1652–1660. doi 10.1055/a-1690-4840
30. Zotova M.A., Vasil'eva T.P., Osipov S.N. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 792–796. doi 10.1007/s11172-013-0107-0
31. Shidlovskii A.F., Peregodov A.S., Averkiev B.B., Antipin M.Yu., Chkanikov N.D. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 2060–2070. doi 10.1007/s11172-005-0073-2
32. Allais C., Lieby-Muller F., Rodriguez J., Constantieux T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *19*, 4131–4145. doi 10.1002/ejoc.201300246
33. Gaied L.B., Zantour H. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, *165*, 17–32. doi 10.1080/10426500008076322
34. Gong D.-H., Li J.-F., Yuan C.-Y. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 1263–1267. doi 10.1002/cjoc.20010191217
35. Chalyk B.A., Sosedko A.S., Volochnyuk D.M., Tolmachev A.A., Gavrilenko K.S., Liashuk O.S., Grygorenko O.O. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9152–9164. doi 10.1039/c8ob02257g
36. Palacios F., Ochoa De Retana A.M., Alonso J.M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6141–6148. doi 10.1021/jo060865g
37. Doronina E.P., Pevzner L.M., Polukeev V.A., Petrov M.L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 241–250. doi 10.1134/S1070363218020093
38. Yuan C., Huang W. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1996**, *109*, 481–484. doi 10.1080/10426509608545195
39. Huang W., Yuan C. *Synthesis*. **1996**, *4*, 511–513. doi 10.1055/s-1996-4243
40. Cal D., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1332–1335. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.018
41. Cal D., Zagyrski P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 2295–2302. doi 10.1080/10426507.2011.590168
42. Tarasenko K.V., Manoylenko O.V., Kukhar V.P., Rösenthaller G.V., Gerus I.I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4623–4626. doi 10.1016/j.tetlet.2010.06.123
43. Aksinenko A.Y., Goreva T.V., Epishina T.A., Martynov I.V., Sokolov V.B. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *178*, 291–295. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.08.013
44. Yuan C., Xiao J., Zhang X. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 240–243. doi 10.1002/(SICI)1098-1071(2000)11:3<240::AID-HC13>3.0.CO;2-W
45. Huang Q., Tran G., Gomez Pardo D., Tsuchiya T., Hillebrand S., Vors J.-P., Cossy J. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 7250–7259. doi 10.1016/j.tet.2015.03.099

Routes to the Synthesis of Perfluoroalkylated Heterocyclic Phosphonates

A. Yu. Mitrofanov*, V. A. Bychkova, and I. P. Beletskaya**

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: mitrofanov@org.chem.msu.ru

**e-mail: beletska@org.chem.msu.ru

Received April 9, 2022; revised April 14, 2022; accepted April 16, 2022

The review addresses methods for the synthesis of perfluoroalkylated, mainly trifluoromethylated, heterocyclic phosphonates.

Keywords: fluorinated phosphonates, heterocycles, heterocyclization, catalysis