

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА [4-(ДИЭТИЛАМИНО)ФЕНИЛ]ДИХЛОРОСФФИНА

© 2019 г. М. Б. Газизов*, Ш. Н. Ибрагимов, О. Д. Хайруллина, С. Ю. Иванова,
К. С. Газизова, Р. А. Хайруллин, Ю. С. Кириллина, А. Л. Писцова

*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
ул. К. Маркса 68, Казань, 420015 Россия
e-mail: mukattisg@mail.ru

Поступило в Редакцию 24 мая 2018 г.

После доработки 24 мая 2018 г.

Принято к печати 31 мая 2018 г.

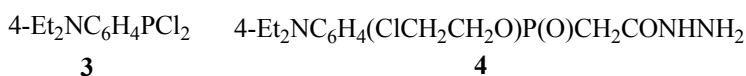
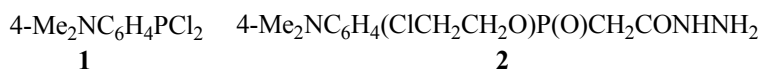
Впервые синтезированный нами [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфин взаимодействует с триалкилортоформиатами и оксидом этилена в присутствии этилхлорацетата с образованием фосфорилированных формалей и этил[4-(диэтиламино)фенил](2-хлорэтоксифосфонилацетата – прекурсора нового аналога ноотропного препарата КАПАХ.

Ключевые слова: [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфин, триалкилортоформиаты, фосфорилированные формали, этил[4-(диэтиламино)фенил](2-хлорэтоксифосфонилацетат

DOI: 10.1134/S0044460X19010116

В литературе описан [4-(диметиламино)фенил]-дихлорфосфин **1** [1–3], который был использован в синтезе гидразида [4-(диметиламино)фенил](2-хлорэтоксифосфонилацетатной кислоты – препарата КАПАХ **2**, обладающего ноотропным действием

[4–5]. Особый интерес представляет синтез [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфина **3**, из которого можно получить новый аналог препарата КАПАХ – [4-(диэтиламино)фенил](2-хлорэтоксифосфонилэтангидразид **4**.



Синтез дихлорфосфина **3** осуществлялся взаимодействием трихлорида фосфора **5** с *N,N*-диэтиланилином **6**. С целью минимизации дизамещения в PCl_3 , последний вводили в реакцию в 0.2 экв. избытке (схема 1).

Течение реакции контролировали методом динамической спектроскопии ЯМР ^{31}P . Спектры снимали через каждые 4 ч нагрева реакционной смеси. Только через 12 ч нагрева соотношение

интегральных интенсивностей сигналов при 218.8 и 165.9 м. д., относящихся к атомам фосфора в соединениях **3** и **4**, перестало меняться. В спектре обнаруживается также слабый резонансный сигнал при 155.9 м. д., относящийся, вероятно, к атому фосфора изомерного дихлорфосфина $2\text{-Et}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{PCl}_2$ **8**. После удаления соли **7** фильтрованием, растворителя и летучих продуктов в глубоком вакууме получали практически чистый дихлорфосфин **3**. По данным ЯМР ^{31}P , содержание соединений **3** и **8**

Схема 1.

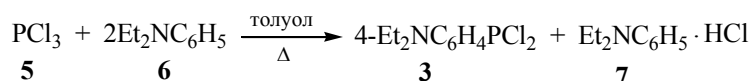
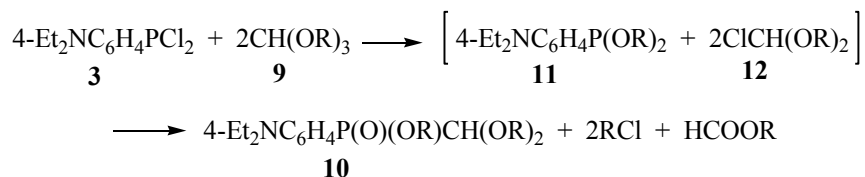


Схема 2.



R = Me (а), Et (б).

составляло 99.5 и 0.5% соответственно. Продукт **3** перегоняется в вакууме без разложения [т. кип. 155°C (0.3 мм рт. ст.)] и сразу кристаллизуется (т. пл. 80°C). Состав и строение дихлорфосфина **3** подтверждалось данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{31}P и химическим превращением полученных соединений в фосфорилированные формали и сложные эфиры.

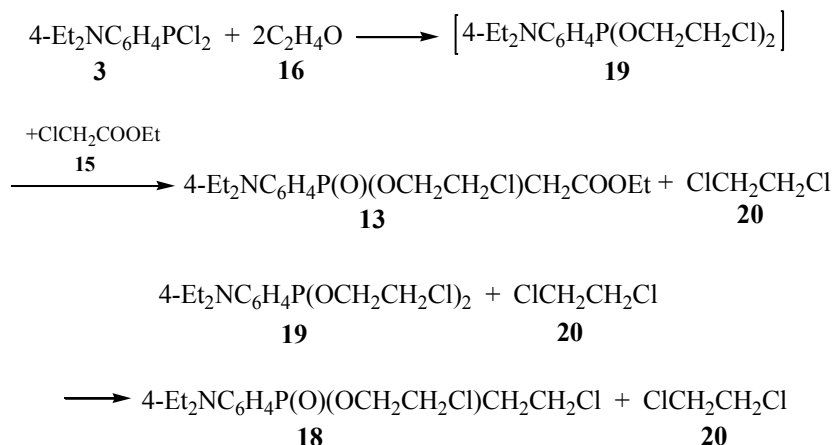
Установлено, что впервые синтезированный нами [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфин **3** реагирует с триалкилортоформиатами **9** с образованием фосфорилированных формалей **10** (схема 2).

Один эквивалент хлорацетата **12**, взаимодействуя с промежуточным эфиром кислоты Р(III) **11**, образует искомый формаль **10**, а его другой эквивалент распадается на алкилхлорид и алкилформиат. Соединение **10а** было выделено в индивидуальном виде перекристаллизацией из гексана. Продукт **10б** был получен в виде густого масла после удаления летучих продуктов из реакционной массы в глубоком вакууме и идентифицирован по данным элементного анализа и ЯМР ^1H и ^{31}P .

Дихлорфосфин **3** был переведен также в этиловый эфир [4-(диэтиламино)фенил](2-хлор-

этокси)фосфонилуксусной кислоты **13**, который является прекурсором гидразидов **4**. При этом была использована методика синтеза эфиров [4-(диэтиламино)фенил](2-хлорэтокси)фосфонилуксусных кислот **14**, описанная в патенте [6], являющихся прекурсорами препарата КАПАХ **2**. Взаимодействием дихлорфосфина **1** в этилхлорацетате **15** при соотношении 1:2 с 3.0 экв. газообразного оксида этилена авторами были получены целевой эфир **14** и продукт конкурирующей реакции – **17**. Таким образом, по этой методике лишь 2/3 дихлорфосфина **1** расходуется на образование искомого эфира **14**. При синтезе эфира **13** нами были внесены существенные изменения в методику [6]. Прежде всего следует подчеркнуть, что работа с газообразным оксидом этилена **16** представляет опасность в связи с его высокой летучестью (т. кип. 10.7°C), взрыво-, пожароопасностью (пределы взрываемости в смеси с воздухом 3–80%) и сильной токсичностью [7]. Поэтому с целью уменьшения опасного воздействия оксида этилена **16** и снижения содержания побочного продукта **18** мы решили изменить агрегатное состояние оксида этилена, порядок смешения и соотношение реагентов. Реакцию проводили при добавлении по каплям раствора [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфина **3** в этилхлорацетате **15** (соотношение 3:1)

Схема 3.



в смесь жидкого оксида этилена с соединением **15** (схема 3).

В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси, снятом после ее выдержки при комнатной температуре в течение 1 ч, обнаруживали лишь два интенсивных резонансных сигнала при 163.4 и 36.7 м. д. (соотношение 1:2), соответствующие атомам фосфора промежуточного [4-(диэтиламино)фенил]ди(2-хлорэтоксифосфонита **19** и искомого эфира **13**. Это свидетельствует о том, что уже при комнатной температуре 2/3 фосфонита **19** превращается в соединение **13**. Эксперименты показали, что уже через 0.5 ч нагрева (4 ч по методике [6]) фосфонит **19** полностью превращается в эфир **13**. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси обнаруживаются интенсивный резонансный сигнал при 36.7 м. д. и очень слабый сигнал при 27.3 м. д., что свидетельствует об образовании лишь следовых количеств продукта конкурирующей реакции **18**. Следует особо подчеркнуть, что внесенные в методику [6] изменения (использование метода ЯМР ^{31}P на разных стадиях исследования реакции, применение 4-кратного избытка этилхлорацетата вместо 2-кратного, замена газообразного оксида этилена на жидкий) дали возможность синтезировать эфир **13** с почти количественным выходом и практически без примеси побочного продукта **18**, в 3 раза сократить время синтеза и значительно обезопасить от воздействия оксида этилена.

Нами был также поставлен модельный опыт по доказательству образования промежуточного [4-(диэтиламино)фенил]ди(2-хлорэтоксифосфонита. Для этого реакцию дихлорфосфина **3** с оксидом этилена проводили в отсутствие этилхлорацетата **15**. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси обнаруживаются интенсивный сигнал при 162.5 м. д. и очень слабый сигнал при 152.9 м. д., относящиеся к атомам фосфора соединения **19** и его изомера $2\text{-Et}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$.

Таким образом, нами впервые синтезирован [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфин с почти количественным выходом. Изучены его реакции с триалкилортоформиатами и оксидом этилена в присутствии этилхлорацетата. Модифицирована методика синтеза алкил-4-(диалкиламино)фенил(2-хлорэтоксифосфонил)ацетатов – прекурсоров ноотропных препаратов [6].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборах Tesla BS-567A, СХР-100 (Bruker) и AVANCE-600 (Bruker) с рабочими частотами 100 и 600 МГц соответственно. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе AVANCE-600 (Bruker) с рабочей частотой 242.88 МГц.

[4-(Диэтиламино)фенил]дихлорфосфин (3). Смесь 28 г (203.86 ммоль) треххлористого фосфора и 50.7 г (339.81 ммоль) *N,N*-диэтиланилина в 70 мл безводного толуола нагревали при перемешивании в токе азота при 120–130°C в течение 12 ч. Смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре для полного осаждения соли амина, которую удаляли фильтрованием. Тoluол отгоняли, остаток перегоняли. Выход 40.2 г (56%), т. кип. 155°C (0.3 мм рт. ст.), т. пл. 80°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.92–7.62 м (4H, C_6H_4), 3.42 к (4H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.18 т (6H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 166.8 м. д. Найдено, %: С 47.93; Н 5.69; N 5.52; P 12.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NPCl}_2$. Вычислено, %: С 47.99; Н 5.65; N 5.59; P 12.39.

Аналогично из 31.13 г (226.65 ммоль) PCl_3 , 56.37 г (377.82 ммоль) свежеперегнанного *N,N*-диэтиланилина и 70 мл толуола получали 46.5 г (98%) кристаллического продукта с т. пл. 80°C.

О-Метил(диметоксиметил)[(4-диэтиламино)фенил]фосфинат (10a). К 6.97 г (65.69 ммоль) триметилортоформиата добавляли по каплям раствор 5.5 г (21.98 ммоль) дихлорфосфина **3** в 14 мл толуола в течение 40 мин при температуре 20–25°C. Раствор нагревали при 50–60°C в течение 2 ч, затем удаляли в вакууме легколетучие вещества и избыток триметилортоформиата. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 4.9 г (74%), т. пл. 75.5–77°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 6.78–6.53 м и 6.76–7.45 м (4H, C_6H_4), 4.59 д (1H, CH, $^2J_{\text{PH}} = 7.8$ Гц), 3.69 д (3H, POMe , $^3J_{\text{PH}} = 10.6$ Гц), 3.47 с [6H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$], 3.35 к (4H, NCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.14 т (6H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 32.9 м. д. Найдено, %: С 55.76; Н 8.12; N 5.10; P 10.20. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 55.80; Н 8.04; N 4.60; P 10.30.

О-Этил(диэтоксиметил)[(4-диэтиламино)фенил]фосфинат (10б) получали аналогично из 12.4 г (83.67 ммоль) триэтилортоформиата и 7 г (27.97 ммоль) дихлорфосфина **3**. Выход 8.65 г (90%), вязкая жидкость желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.53–7.72 м и 6.70–6.81 м

(4H, C₆H₄), 4.68 д (1H, CH, ²J_{PH} = 6.0 Гц), 4.12 квинтет (2H, POCH₂, ³J_{HH} = ³J_{PH} = 7.0 Гц), 3.83 к и 3.70 к (4H, CHOCH₂, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 3.49 к (4H, NCH₂, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.26–1.45 м (15 H, NCH₂Me, OCH₂Me, CHOCH₂Me). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 31.4 м. д. Найдено, %: С 59.60; Н 8.91; N 4.15; P 9.15. С₁₇H₃₀NO₄P. Вычислено, %: С 59.45; Н 8.82; N 4.08; P 9.03.

Этиловый эфир [(4-(диэтиламино)фенил)(2-хлорэтокси)фосфорилуксусной кислоты (13)]. К смеси 21.2 г (481.16 ммоль) жидкого оксида этилена в 19.78 г (161.34 ммоль) этилхлорацетата в токе сухого азота при перемешивании добавляли по каплям раствор 40.2 г (160.64 ммоль) [(4-диэтиламино)фенил]дихлорфосфина в 58.98 г (481.12 ммоль) этилхлорацетата в течение 1 ч, поддерживая температуру –5–0°C. Температуру реакционной массы доводили до комнатной в течение 1 ч, затем температуру медленно поднимали до 90–110°C и в течение 0.5 ч отгоняли дихлорэтан. Остаточные этилхлорацетат и дихлорэтан удаляли в вакууме (10 мм рт. ст.) при 50°C. Выход 57.71 г (99.3%), вязкая жидкость светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 6.21–7.50 м (4H, C₆H₄), 3.60–4.11 м (4H, OCH₂Me, OCH₂CH₂Cl), 3.43 т (2H, OCH₂CH₂Cl, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 3.12 к (4H, NCH₂, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 2.75 д (2H, PCH₂, ³J_{PH} = 13.0 Гц), 0.85 т (9H, 2NCH₂Me, OCH₂Me, ³J_{HH} = 7.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (C₆H₅Me): δ_p 36.7 м. д. Найдено, %: С 53.15; Н 7.03; N 3.76; P 8.63. С₁₆H₂₅NO₄PCl. Вычислено, %: С 53.10; Н 6.98; N 3.87; P 8.57.

[4-(Диэтиламино)фенил]ди(2-хлорэтокси)-фосфонит (19). К раствору 7.8 г (177.03 ммоль) оксида этилена в 6 мл толуола в токе сухого азота при перемешивании медленно добавляли по каплям раствор 14.8 г (59.14 ммоль) [4-(диэтиламино)фенил]дихлорфосфина в 28 мл толуола, поддерживая температуру –5–0°C, затем ее доводили до комнатной и снимали спектры ЯМР. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.05–6.65 м и 7.83–

7.40 м (4H, C₆H₄), 4.31–3.96 м (4H, POCH₂), 3.83–3.62 м (4H, CH₂Cl), 3.41 к (4H, NCH₂, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.15 т (6H, NCH₂Me, ³J_{HH} = 7.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (C₆H₅Me): δ_p 162.5 м. д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части госзадания в сфере научной деятельности (проект № 4.5348.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bourneuf M. // Bull. Soc. Chim. France. 1923. Vol. 33. P. 1808.
2. Raundnitz H. // Ber. 1927. Bd 60. S. 743.
3. Пурдела Д., Вылчану. Химия органических соединений фосфора. М.: Химия, 1972. 742 с.
4. Семина И.Г., Семина И.И., Файзуллин Д.А., Байчурина Н.А., Ступишина Е.А., Вылегжанина Н.Н., Тарасова Р.И., Федотов В.Д., Гараев Р.С., Павлов В.А. // Бюл. экспер. биол. и мед. 1998. Т. 126. № 8. С.175; Semina I.G., Semina I.I., Faizyllin D.A., Baichurina N.A., Stupishina E.A., Vylegzhanina N.N., Tarasova R.I., Fedotov V.D., Garaev R.S., Pavlov V.A. // Bull. Exp. Biol. Med. 1998. Vol. 126. N 8. P. 175. doi 10.1007/BF02446913
5. Семина И.И., Тихонова Н.А., Байчурина А.З., Тарасова Р.И., Павлов В.А., Гараев Р.С., Шиловская Е.В. // Вестн. РАМН. 1999. № 3. С. 32.
6. Тарасова Р.И., Семина И.И., Павлов В.А., Москва В.В. Пат. РФ 214961 (1999); Б. И. 2000. № 33.
7. Зимаков П.В., Дымент О.Н., Богословский Н.А., Вайсберг Ф.И., Степанов Ю.Н., Колчина Н.А., Казарновская Р.Ш., Соколова В.А., Козлова Ю.А., Вол Ю.Ц., Шишаков Н.А. Окись этилена. М.: Химия, 1967. 320 с.

Synthesis and Some Transformations of [4-(Diethylamino)phenyl]dichlorophosphine

M. B. Gazizov*, **Sh. N. Ibragimov**, **O. D. Khairullina**, **S. Yu. Ivanova**,
K. S. Gazizova, **R. A. Khairullin**, **Yu. S. Kirillina**, and **A. L. Pistsova**

Kazan National Research Technological University, ul. K. Marksa 68, Kazan, Tatarstan, 420015 Russia

**e-mail: mukattisg@mail.ru*

Received May 24, 2018

Revised May 24, 2018

Accepted May 31, 2018

[4-(Diethylamino)phenyl]dichlorophosphine synthesized for the first time reacted with trialkyl orthoformate and ethylene oxide in the presence of ethyl chloroacetate to form phosphorylated formals and ethyl [4-(diethylamino)phenyl](2-chloroethoxy)phosphonylacetate, a precursor of the new analogue of the nootropic drug Kapakh.

Keywords: [4-(diethylamino)phenyl]dichlorophosphine, trialkyl orthoformates, phosphorylated formal, ethyl [4-(diethylamino)phenyl](2-chloroethoxy)phosphonyl acetate