

УДК 547.241.298.2.057

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МОНО- И ДИИМИДАТОВ

© 2020 г. В. Е. Шишкин, Ю. В. Попов, О. В. Анищенко*, М. А. Шевченко,
С. М. Леденев, Н. А. Соколов

Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина 28, Волгоград, 400131 Россия
*e-mail: anishchenko@vstu.ru

Поступило в Редакцию 23 марта 2020 г.
После доработки 23 марта 2020 г.
Принято к печати 1 апреля 2020 г.

Разработан эффективный одnoreакторный метод получения фосфорорганических производных иминовых кислот, основанный на взаимодействии гидрохлоридов моно- и диимидатов с диалкилхлорфосфатами в присутствии триэтиламина без выделения свободных имидатов.

Ключевые слова: гидрохлориды имидатов, N-фосфорилированные ацетимидаты, N-фосфорилированные малонодиимидаты, фосфорилирование, диалкилхлорфосфаты

DOI: 10.31857/S0044460X2009022X

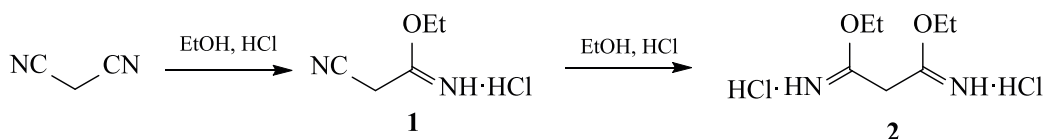
В химии важное место занимают фосфорорганические соединения, среди которых особый интерес представляют фосфорсодержащие производные иминовых кислот, амины и амиды [1, 2]. Известны имидаты с фосфорсодержащей группой в углеводородной части – С-фосфорилированные имидаты [3–5], которые являются биологически активными веществами. Среди них найдены вещества с высокой инсектицидной, акарицидной, фунгицидной, гербицидной и росторегулирующей активностью [6]. Кроме того, в связи с высокой реакционной способностью, соединения этих классов можно использовать для получения новых типов фосфорорганических соединений [7, 8].

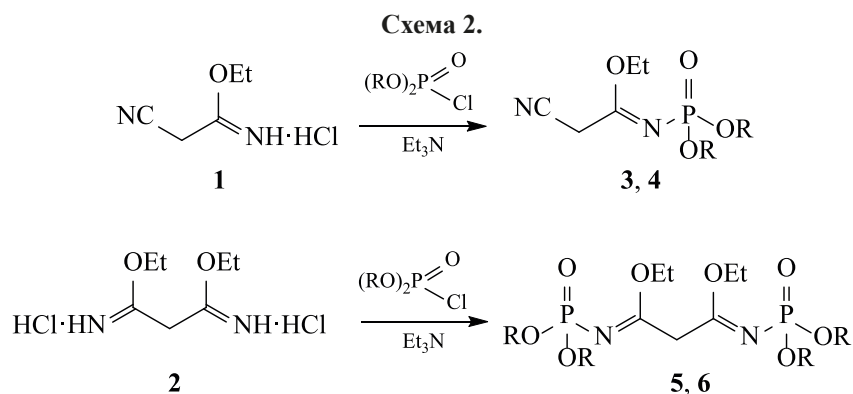
С целью получения новых производных иминовых кислот нами осуществлена реакция фосфорилирования гидрохлоридов этил-(2-циано)ацетимидатов и диэтилмалонодиимидатов по атому азота.

Реакцией Пиннера из малондинитрила, этилового спирта и хлористого водорода в зависимости от мольного соотношения реагентов можно получить гидрохлориды моно- и диимидатов (схема 1).

Установлено, что превращение нитрильных групп в имидные происходит ступенчато, и при соотношении реагентов малондинитрил:спирт:хлористый водород = 1:1:2 селективно удается получить гидрохлорид этил-(2-циано)ацетимидата **1** с выходом 97%, а при соотношении малондинитрил:спирт:хлористый водород = 1:2:4 с выходом 97% образуется гидрохлорид диэтилмалонодиимидата **2** (схема 1). Реакцию Пиннера проводили в среде безводного диоксана при барботировании хлористого водорода через смесь динитрила и спирта при температуре $0\pm 5^\circ\text{C}$. После насыщения хлористым водородом как в первом, так и во втором случае реакционную массу выдерживали в

Схема 1.





течение 15–24 ч. Полученные гидрохлориды представляют собой кристаллические вещества, которые могут храниться длительное время без изменений на холоду и без доступа влаги.

Широко используемым способом получения N-замещенных имидатов является двухстадийный процесс, когда сначала выделяют свободный имидат, а затем проводят замещение по иминогруппе. По этому способу свободные имидаты количественно выделяются из гидрохлоридов триэтиламин в среде диоксана по методике [9]. Взаимодействие свободных имидатов с фосфорилирующими агентами осуществляли в среде диоксана в присутствии акцептора хлористого водорода триэтиламина. Реакции протекают энергично уже при комнатной температуре, сопровождаются экзотермическим эффектом. Для завершения процесса требуется нагревание до 40°C в течение 2–3 ч. N-Фосфорилированные моно- и диимидаты получены с высокими выходами (более 89%).

С целью оптимизации вышеописанного процесса предложено проводить получение N-фосфорилированных производных напрямую из гидрохлоридов имидатов, совмещая синтез свободных имидатов и реакцию фосфорилирования в одном реакторе (схема 2).

Полученные гидрохлориды **1** и **2** без выделения свободных имидатов вводили в реакцию фосфорилирования диалкилхлорфосфатами (схема 2). При добавлении триэтиламина сразу же наблюдалось образование осадка соли триэтиламина. Реакция сопровождалась выделением тепла, поэтому реакционную смесь охлаждали до 10–15°C, затем при перемешивании и охлаждении прибавляли диалкилхлорфосфат. Взаимодействие с фосфори-

лирующими агентами проходило полностью при температуре 30–40°C в течение 2.5–3 ч. Мольное соотношение гидрохлорид–диалкилхлорфосфат–триэтиламин составляет 1:1:2.25 в случае получения моноимидатов и 1:2:4.2 в случае синтеза диимидатов. Для выделения целевого вещества соль триэтиламина отделяли фильтрованием, растворитель и избыток триэтиламина удаляли в вакууме. Выход N-фосфорилированных моно- и диимидатов составил свыше 90%.

Полученные продукты очищали колоночной хроматографией. Индивидуальность соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии. Структуру и состав синтезированных соединений устанавливали ИК и ЯМР ¹H спектроскопией, и по данным элементного анализа.

Полученные N-фосфорилированные моно- и диимидаты **3–6** представляют собой вязкие жидкости желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и плохо растворимые в воде.

В присутствии триэтиламина в качестве акцептора хлористого водорода процесс получения N-фосфорилированных моно- и диимидатов не осложняется побочными реакциями. Установлено, что процесс можно проводить в одном реакторе с образованием продуктов фосфорилирования по иминогруппам. Предложенный способ является удобным, так как позволяет увеличить выход целевых продуктов из-за отсутствия потерь свободных имидатов на стадии их выделения, уменьшить расход растворителя, затраты на его регенерацию и сократить время процесса.

На основании компьютерного скрининга [10] для синтезированных имидатов прогнозируются разнообразные виды биологической активности:

антипсориазная, противоопухолевая, ингибирование гидролазы, глюконат-2-дегидрогеназы, кутиназы, ацетилэстеразы. Это свидетельствует о целесообразности поиска среди *N*-фосфорилированных производных имидатов фармакологически активных веществ.

Гидрохлорид этил-(2-циано)ацетимидата (1). Через смесь 3 г (0.045 моль) малондинитрила, 2.1 г (0.045 моль) безводного этилового спирта и 10 мл безводного диоксана пропускали газообразный хлористый водород (3.3 г, 0.090 моль) при 0°C. Контроль поглощенного реакционной смесью хлористого водорода проводили взвешиванием. Мольное соотношение малондинитрил:этиловый спирт:хлористый водород = 1:1:2. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при -5°C, затем удаляли избыток хлористого водорода и диоксан в вакууме. Остаток промывали безводным диэтиловым эфиром и вакуумировали. Выход 6.5 г (97%).

Гидрохлорид диэтилмалондиимидата (2) получали аналогично из 3 г (0.045 моль) малондинитрила, 4.2 г (0.090 моль) безводного этилового спирта, 10 мл безводного диоксана и 6.6 г (0.180 моль) хлористого водорода. После насыщения хлористым водородом реакционную массу выдерживали 24 ч при -5°C. Мольное соотношение малондинитрил:этиловый спирт:хлористый водород = 1:2:4. Выход 10.1 г (97%).

Этил-*N*-диэтилфосфорил-(2-циано)ацетимидат (3). К смеси 6.0 г (0.040 моль) гидрохлорида этил-(2-циано)ацетимидата **1** и 15 мл безводного диоксана при температуре 10–15°C при перемешивании по каплям добавляли 9.2 г (0.090 моль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, затем по каплям добавляли раствор 6.9 г (0.040 моль) диэтилхлорфосфата в 5 мл диоксана. Постепенно повышали температуру до 30–40°C и продолжили перемешивание в течение 2.5–3 ч. Образовавшуюся соль гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, отгоняли растворитель и избыток триэтиламина в вакууме (10–15 мм рт. ст.). Остаток хроматографировали на силикагеле марки μ LC 5/40, элюент – диэтиловый эфир–хлороформ, 2:1. Индивидуальность контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol (диэтиловый эфир–хлороформ, 2:1, R_f 0.67). Выход 9.3 г (94%), n_D^{20} 1.4386, d_4^{20} 1.194. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 970–1030 (POC), 1160 (P=O), 1216 (C–O–C), 1598 (C=N), 2278 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д.: 1.05 т (9H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 2.52 с (2H, CH_2), 3.78 к (2H, CH_2O , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 3.95 д. к (4H, CH_2OP , $J_{\text{HP}} = 9.0$, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц). Найдено, %: N 11.12; P 12.66. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: N 11.28; P 12.49.

Этил-*N*-диизопропилфосфорил-(2-циано)ацетимидат (4) получали аналогично из 6 г (0.040 моль) гидрохлорида этил-(2-циано)ацетимидата **1**, 8.0 г (0.040 моль) диизопропилхлорфосфата и 9.1 г (0.090 моль) триэтиламина. Выход 9.9 г (90%), n_D^{20} 1.4403, d_4^{20} 1.2040. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 950–1000 (POC), 1026 (P=O), 1181 (C–O–C), 1634 (C=N), 2350 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д.: 1.07 т (3H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 1.25 д (12H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 2.55 с (2H, CH_2), 3.75 к (2H, CH_2O , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 4.10 д. септетов (2H, CHOP , $J_{\text{HP}} = 9.0$, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц). Найдено, %: N 10.11; P 10.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: N 10.13; P 11.22.

Диэтил-*N*-диэтилфосфорилмалондиимидат (5) получали аналогично из 6 г (0.026 моль) гидрохлорида диэтилмалондиимидата **2**, 9.0 г (0.052 моль) диэтилхлорфосфата и 10.5 г (0.105 моль) триэтиламина. Выход 10.3 г (92%), n_D^{20} 1.4432, d_4^{20} 1.2120. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 957–1012 (POC), 1278 (P=O), 1216 (C–O–C), 1621 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д.: 1.14 т (18H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 2.55 с (2H, CH_2), 3.70 к (4H, CH_2O , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 3.82 д. к (8H, CH_2OP , $J_{\text{HP}} = 9.0$, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц). Найдено, %: N 6.41; P 7.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$. Вычислено, %: N 6.51; P 7.20.

Диэтил-*N*-диизопропилфосфорилмалондиимидат (6) получали аналогично из 6 г (0.026 моль) гидрохлорида диэтилмалондиимидата **2**, 10.4 г (0.052 моль) диизопропилхлорфосфата и 10.5 г (0.105 моль) триэтиламина. Выход 11.5 г (91%), n_D^{20} 1.4436, d_4^{20} 1.216. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 945–1006 (POC), 1227 (P=O), 1181 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м. д.: 1.12 т (6H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 1.24 д (24H, CH_3 , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 2.55 с (2H, CH_2), 3.68 к (4H, CH_2O , $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 4.13 д. септетов (4H, CHOP , $J_{\text{HP}} = 9.0$, $J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц). 1596 (C=N). Найдено, %: N 6.00; P 6.45. $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$. Вычислено, %: N 5.75; P 6.37.

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300 ВВ, рабочая частота –

300 МГц, растворитель – четыреххлористый углерод. ИК спектры снимали на приборе PerkinElmer в тонком слое.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Федотов А.Ю., Баландина А.В., Дмитриев М.В. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. № 11. С. 1794; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Fedotov A.Y., Balandina A.V., Dmitriev M.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 11. P. 1794. doi 10.1134/S1070363216110062
2. Яркевич А.Н., Брель В.К., Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Болтнева Н.П., Ковалева Н.В. // *ЖОХ*. 2015. Т. 85. № 7. С. 1120; Yarkevich A.N., Brel V.K., Makhaeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Kovaleva N.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 7. P. 1644. doi 10.1134/S1070363215070129
3. Шишкин В.Е., Медников Е.В., Попов Ю.В., Шевченко М.А., Анищенко О.В. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. № 3. С. 378; Shishkin V.E., Mednikov, E.V., Popov Y.V., Shevchenko M.A., Anishchenko O.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N. 3 P. 522. doi 10.1134/S1070363216030051
4. Шишкин В.Е., Попов Ю.В., Анищенко О.В., Шевченко М.А., Леденев С.М., Мороз А.А., Кошелева И.А. // *ЖОХ*. 2017. Т. 87. № 9. С. 1578; Shishkin V.E., Popov Y.V., Anishchenko O.V., Shevchenko M.A., Ledenev S.M., Moroz A.A., Kosheleva I.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N. 9 P. 2133. doi 10.1134/S1070363217090390
5. Шишкин В.Е., Попов Ю.В., Анищенко О.В., Шевченко М.А., Кошелева И.А., Соколов Н.А. // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. № 10. С. 1714; Shishkin V.E., Popov Y.V., Anishchenko O.V., Shevchenko M.A., Kosheleva I.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 10 P. 2200. doi 10.1134/S0044460X18100219
6. Шишкин В.Е., Медников Е.В., Южно Ю.М. // *Изв. ВолгГТУ*. 2007. Вып. 4. № 5. С. 62.
7. Егорова А.В., Викторов Н.Б., Ляменкова Д.В., Свинцицкая Н.И., Гарабаджиу А.В., Догадина А.В. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. № 11. С. 1803; Egorova A.V., Viktorov N.B., Lyamenkova D.V., Svintsitskaya N.I., Garabadiu A.V., Dogadina A.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 11. P. 2446. doi 10.1134/S1070363216110086
8. Багаутдинова Р.Х., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Пудовик Е.М. // *ЖОХ*. 2015. Т. 85. № 5. С. 875; Bagautdinova R.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Pudovik E.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 5. P. 1204. doi 10.1134/S1070363215050370
9. Шишкин В.Е., Попов Ю.В., Уфимцев С.В., Анищенко О.В., Шевченко М.А., Кошелева И.А., Соколов Н.А. // *Изв. ВолгГТУ*. 2017. № 11 (206). С. 41.
10. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>

One-Pot Method for Synthesis of *N*-Phosphorylated Mono- and Diimidates

V. E. Shishkin, Y. V. Popov, O. V. Anishchenko*, M. A. Shevchenko, S. M. Ledenev, and N. A. Sokolov

Volgograd State Technical University, Volgograd, 400131 Russia
*e-mail: anishchenko@vstu.ru

Received March 23, 2020; revised March 23, 2020; accepted April 1, 2020

An effective one-pot method was developed for the preparation of organophosphorus derivatives of imidic acids based on the reaction of mono- and diimidates hydrochlorides with dialkyl chlorophosphates in the presence of triethylamine without isolation of free imidates.

Keywords: imidate hydrochloride, *N*-phosphorylated acetimidates, *N*-phosphorylated malonodiimidates, phosphorylation, dialkyl chlorophosphates