ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 979–983

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.743.1

К 80-летию со дня рождения М.А. Пудовика

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *N*-(4,4-ДИЭТОКСИБУТИЛ)ФОСФАМИДОВ С ДИФЕНИЛХЛОРФОСФИНОМ. СИНТЕЗ 2-(ДИФЕНИЛФОСФОРИЛ)ПИРРОЛИДИНОВ

© 2020 г. А. В. Смолобочкин[a, *], Р. А. Турманов[b], А. С. Газизов[a], Е. А. Кузнецова[c], А. Р. Бурилов[a], М. А. Пудовик[a]

[a] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», 420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова 8*
**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*
[b] *ФГБОУ ВО «Казанский Национальный Исследовательский Технологический Университет», 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса 68*
[c] *ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская 29/1*

Поступила в редакцию 30 января 2020 г.
После доработки 03 марта 2020 г.
Принята к публикации 10 марта 2020 г.

Реакцией *N*-(4,4-диэтоксибутил)фосфамидов с дифенилхлорфосфином в хлороформе в присутствии уксусной кислоты синтезированы новые 2-(дифенилфосфорил)пирролидины. Гидролизом синтезированных соединений получен 2-(дифенилфосфорил)пирролидин.

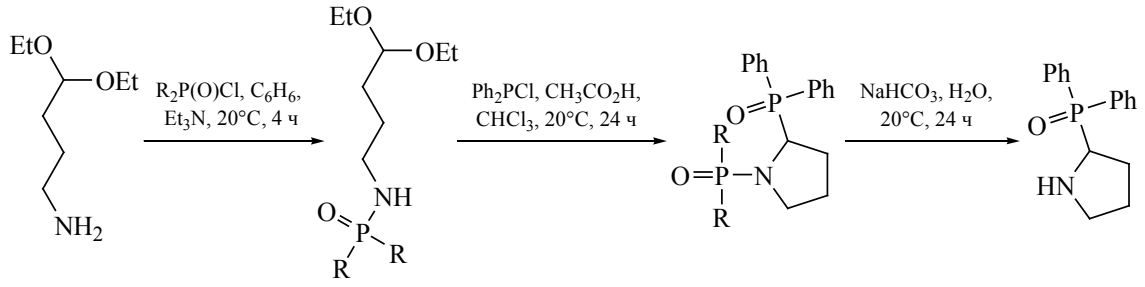
Ключевые слова: ацетали, дифенилхлорфосфин, *N*-(4,4-диэтоксибутил)фосфамиды, 2-(дифенилфосфорил)пирролидины.

DOI: 10.31857/S051474922006018X

Пирролидиновый цикл входит в состав многих известных биологически активных соединений [1–4]. Особый интерес вызывают производные пролина. Пролин является протеиногенной аминокислотой, которая используется в биосинтезе белков и выполняет важную роль в различных биологических процессах [5]. В последние годы большой интерес вызывают фосфорсодержащие аналоги пролина, поскольку они обладают разнообразной биологической активностью. В частности, представители этого класса соединений являются ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [6, 7], сепаразы [8], могут быть использованы для контроля активности постпролиновых протеаз [9].

Имеющиеся методы синтеза производных фосфопролина могут быть разделены на два основных подхода. Первый базируется на фосфорилировании готовых циклических предшественников – производных пирролидина и 1-пирролина [10–12].

Схема 1.



1 **2a–c** **3a–c** **4**

R = OPh (**a**), Ph (**b**), CH_2Cl (**c**).

Необходимость предварительного синтеза исходного гетероциклического ядра усложняет синтетическую схему и приводит к снижению общего выхода целевых соединений. Второй подход заключается в циклизации линейных предшественников с образованием гетероцикла [13–15]. Следует отметить, что этот метод зачастую требует использования дорогостоящих металлосодержащих катализаторов. К преимуществам этого подхода можно отнести отсутствие необходимости в трудоемком синтезе исходных циклических соединений.

Ранее нами был предложен метод синтеза 2-(дифенилфосфорил)пирролидинов, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с дифенилхлорфосфином [16]. Для установления границ применимости предлагаемого подхода представлялось важным выявить влияние природы электроноакцепторного фрагмента у атома азота в молекуле аминоацеталя на синтетический результат реакции. С этой целью взаимодействием 4,4-диэтоксибутан-1-амина **1** с хлорангидридами кислот P(IV) в бензоле в присутствии триэтиламина, были получены *N*-(4,4-диэтоксибутил)фосфамиды **2a–c** (схема 1).

Взаимодействие синтезированных ацеталей **2a–c** с дифенилхлорфосфином осуществлялось при эквимольном соотношении реагентов в безводном хлороформе в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре. Продуктами реакции оказались соответствующие неизвестные ранее дифосфорилированные пирролидины **3a–c** (схема 1). Последующая обработка синтезированных пирролидинов водным раствором гидрокарбоната натрия позволила получить 2-(дифенилфосфорил)пирролидин **4**.

Таким образом, кислотно-катализируемая реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)фосфамидов с дифенилхлорфосфином позволяет в мягких условиях получать новые дифосфорилированные производные пирролидина. Несомненным преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции и использование коммерчески доступной уксусной кислоты в качестве катализатора.

Общая методика синтеза *N*-(4,4-диэтоксибутил)фосфамидов 2a–c. Смесь 1.9 г 4,4-диэтоксибутан-1-амина **1**, 2.4 г триэтиламина, хлорангидрида фосфорной кислоты (11.8 ммоль) и 20 мл абсолютного бензола, перемешивали 4 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, продукт получен в виде желтого масла.

***N*-(4,4-Диэтоксибутил)амид-*O*,*O*-дифенилфосфорной кислоты (2a).** Выход 90%. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.17 т (6H, CH_3, *J* 7.1 Гц), 1.49–1.63 м (4H, CH_2), 3.02–3.12 м (2H, CH_2), 3.38–3.37 м (2H, CH_2), 3.52–3.62 м (2H, CH_2), 4.41 т (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 7.15 т ($2H_{аром}$, *J* 6.9 Гц), 7.23–7.28 м ($4H_{аром}$), 7.29–7.36 м ($4H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.47.

***N*-(4,4-Диэтоксибутил)амиддифенилфосфинистой кислоты (2b).** Выход 89%. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.11 т (6H, CH_3, *J* 7.0 Гц), 1.57–1.65 м (4H, CH_2), 2.88–2.99 м (2H, CH_2), 3.32–3.45 м (2H, CH_2), 3.48–3.62 м (2H, CH_2), 4.36–4.42 м (1H, CH), 7.32–7.46 м ($6H_{аром}$), 7.78–7.89 м ($4H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.д.: 23.40.

***N*-(4,4-Диэтоксибутил)амидбис(хлорметил)фосфинистой кислоты (2c).** Выход 84%. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.17 т (6H, CH_3, *J* 7.1 Гц),

1.56–1.69 м (4H, CH_2), 3.02–3.11 м (2H, CH_2), 3.42–3.54 м (4H, CH_2), 3.57–3.67 м (4H, CH_2), 3.69–3.76 м (2H, CH_2), 4.46 т (1H, CH, *J* 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.30, 24.23 д (*J* 5.0 Гц), 30.69, 34.41 д (*J* 95.8 Гц), 39.82, 61.47, 102.60. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ, м.д.: 31.87.

Общая методика синтеза 2-(дифенилфосфорил)пирролидинов 3a–c. Смесь *N*-(4,4-ди-этоксибутил)фосфамида **2** (1.52 ммоль), 0.39 г дифенилхлорфосфина, 10 мл абсолютного хлороформа, 0.1 мл уксусной кислоты перемешивали 24 ч при 20°C, затем упаривали и промывали 5 мл абсолютного диэтилового эфира. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме (10 мм рт.ст.). Соединения представляют собой белые порошкообразные вещества.

1-(Дифеноксифосфорил)-2-дифенилфосфорилпирролидин (3a). Выход 82%, т.пл. 103–105°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2863, 2758, 1598, 1441, 1348. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.62–1.76 м (1H, CH_2), 1.84–1.99 м (3H, CH_2), 3.13–3.21 м (1H, CH_2), 3.23–3.37 м (1H, CH_2), 4.74–4.88 м (1H, CH), 7.06–7.42 м ($2H_{аром}$), 7.48–7.69 м ($10H_{аром}$), 7.79–7.92 м ($4H_{аром}$), 7.97–8.12 м ($4H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.д.: –1.37 д (*J* 17.2 Гц), 30.81 д (*J* 17.1 Гц). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 504 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 66.99; H 5.49; N 2.91; P 12.46. $C_{28}H_{27}NO_4P_2$. Вычислено, %: C 66.80; H 5.41; N 2.78; P 12.30.

1,2-Бис(дифенилфосфорил)пирролидин (3b). Выход 75%, т.пл. 135–137°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2869, 2786, 1597, 1441, 1348. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.48–1.60 м (1H, CH_2), 1.81–1.94 м (1H, CH_2), 1.97–2.03 м (2H, CH_2), 3.02–3.12 м (1H, CH_2), 3.24–3.31 м (1H, CH_2), 4.79–4.86 м (1H, CH), 7.23–7.38 м ($4H_{аром}$), 7.44–7.60 м ($10H_{аром}$), 7.63–7.68 м ($2H_{аром}$), 7.70–7.76 м ($4H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 31.98 д (*J* 24.0 Гц), 32.94 д (*J* 24.1 Гц). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 472 $[M + H]^+$, 495 $[M + Na]^+$. Найдено, %: C 71.04; H 6.01; N 3.12; P 13.00. $C_{28}H_{27}NO_2P_2$. Вычислено, %: C 71.33; H 5.77; N 2.97; P 13.14.

1-[Бис(хлорметил)фосфорил]-2-дифенилфосфорилпирролидин (3c). Выход 48%, т.пл. 115–116°C. ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2884, 2746, 1597, 1430, 1346. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.85–2.03 м (4H, CH_2), 3.14–3.23 м (1H, CH_2), 3.27–3.32 м (1H, CH_2), 3.62–3.74 м (4H, CH_2), 4.77–4.86 м (1H, CH), 7.56–7.72 м ($6H_{аром}$), 7.82–7.90 м ($2H_{аром}$), 7.94–8.03 м ($2H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 28.66 д (*J* 22.1 Гц), 38.64 д (*J* 22.2 Гц). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 416 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 52.16; H 5.20; Cl 16.89; N 3.45; P 14.98. $C_{18}H_{21}Cl_2NO_2P_2$. Вычислено, %: C 51.94; H 5.09; Cl 17.03; N 3.37; P 14.88.

2-(Дифенилфосфорил)пирролидин (4). Дефосфорилирование соединений **3a–c** (0.99 ммоль), осуществляли под действием 0.8 г гидрокарбоната натрия в 20 мл воды, перемешиванием реакционной массы при комнатной температуре в течении 24 ч. Реакционную смесь промывали хлороформом (3×10 мл), отделяли органический слой, хлороформ удаляли в вакууме. Спектральные характеристики пирролидина **4** совпадают с литературными данными [17].

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance 600 (600 и 150 МГц соответственно) относительно сигналов остаточных протонов ДМСО-d_6, $CDCl_3$. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе Bruker Avance II-400 (161.9 МГц), в качестве внешнего стандарта использовали 85-ную H_3PO_4. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в интервале 400–3600 $см^{-1}$. Кристаллические образцы исследовали в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Масс-спектры ионизации электрораспылением получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия). Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне m/z от 100 до 2800 Да. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (№ МД-585.2019.3)

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Debnath B., Singh W.S., Das M., Goswami S., Singh M.K., Maiti D., Manna K. *Mater. Today Chem*. **2018**, *9*, 56–72. doi 10.1016/j.mtchem.2018.05.001
2. Singh P., Manda S.L.K., Samanta K., Panda G. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 1911–2008. doi 10.1016/j.tet.2017.02.029
3. Gouliaev A.H., Senning A. *Brain Res. Rev*. **1994**, *19*, 180–222. doi 10.1016/0165-0173(94)90011-6
4. Hollstein U. *Chem. Rev*. **1974**, *74*, 625–652. doi 10.1021/cr60292a002
5. Szabados L., Savouré A. *Trends Plant Sci*. **2010**, *15*, 89–97. doi 10.1016/j.tplants.2009.11.009
6. Mores A., Matziari M., Beau F., Cuniasse P., Yiotakis A., Dive V. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 2216–2226. doi 10.1021/jm701275z
7. Almquist R.G., Chao W.R., Jennings-White C. *J. Med. Chem*. **1985**, *28*, 1067–1071. doi 10.1021/jm00146a015
8. Gilmore B.F., Lynas J.F., Scott C.J., McGoohan C., Martin L., Walker B. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2006**, *346*, 436–446. doi 10.1016/j.bbrc.2006.05.175
9. Sabidó E., Tarragó T., Niessen S., Cravatt B.F., Giralt E. *ChemBioChem*. **2009**, *10*, 2361–2366. doi 10.1002/cbic.200900244
10. Miguélez-Ramos J., Batchu V.R., Boto A. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, *2013*, 846–852. doi 10.1002/ejoc.201201443
11. Argyropoulos D.S., Li H., Gaspar A.R., Smith K., Lucia L.A., Rojas O.J. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 4017–4028. doi 10.1016/j.bmc.2006.02.009
12. Gosset G., Clément J.-L., Culcasi M., Rockenbauer A., Pietri S. *Bioorg. Med. Chem*. **2011**, *19*, 2218–2230. doi 10.1016/j.bmc.2011.02.040
13. Roubaud V., Moigne F. Le, Mercier A., Tordo P. *Synth. Commun*. **1996**, *26*, 1507–1516. doi 10.1080/00397919608003517
14. Yamashita Y., Nam L.C., Dutton M.J., Yoshimoto S., Kobayashi S. *Chem. Commun*. **2015**, *51*, 17064–17067. doi 10.1039/C5CC07066J
15. Chen Q., Yuan C. *Synthesis*. **2008**, 1085–1093. doi 10.1055/s-2008-1032127
16. Смолобочкин А.В., Турманов Р.А., Газизов А.С., Аппазов Н.О., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 1606–1610. [Smolobochkin A. V., Turmanov R.A., Gazizov A.S., Appazov N.O., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2019**, *89*, 2143–2146.] doi 10.1134/S1070363219100244
17. Liu X.-W., Le T.N., Lu Y., Xiao Y., Ma J., Li X. *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*, 3997–4003. doi 10.1039/b811581h

Reaction of *N*-(4,4-Diethoxybutyl)phosphamides with Diphenylchlorophosphine. Synthesis of 2-(Diphenylphosphoryl)pyrrolidines

A. V. Smolobochkin[a], *, R. A. Turmanov[b], A. S. Gazizov[a], E. A. Kuznetsova[c], A. R. Burilov[a], and M. A. Pudovik[a]

[a] *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8*
**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*
[b] *Kazan National Research Technological University, 420015, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. K. Marksa 68*
[c] *Alexander Butlerov Institute of Chemistry, KSU, 420008, Russia, Kazan, ul. Kremlevskaya, 29/1*

Received January 30, 2020; revised March 3, 2020; accepted March 10, 2020

Novel *N*-substituted 2-(diphenylphosphoryl)pyrrolidines were obtained via the reaction of *N*-(4,4-diethoxybutyl)-phosphamides with diphenylchlorophosphine in the presence of acetic acid. Hydrolysis of the obtained compounds allowed to obtain unsubstituted 2-(diphenylphosphoryl)pyrrolidine.

Keywords: acetal, diphenylchlorophosphine, *N*-(4,4-diethoxybutyl)phosphamides, 2-phosphorylpyrrolidines