



На правах рукописи

Н.С.Савицкая

СВИНЦИЦКАЯ НАТАЛЬЯ ИОСИФОВНА

**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ
АМИНОАЦЕТИЛЕНФОСФОНАТОВ**

02.00.03-Органическая химия
02.00.08-Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

14 МАЙ 2009

Санкт-Петербург
2009 г.

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор

Ионин
Борис Иосифович

Научный консультант:
доктор химических наук,
профессор

Аймаков
Оразхан Аймакович

Официальные оппоненты:

чл.-корр. НАН Украины,
доктор химических наук,
профессор

Гололобов
Юрий Григорьевич

доктор химических наук,
профессор

Костиков
Рафаил Равильевич

Ведущая организация: Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Защита состоится «2» ИЮНЯ 2009 г. в 15 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.230.02 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Отзывы на автореферат в одном экземпляре, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д.26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, тел. (812)494-93-75, факс: (812)712-77-91, e-mail: dissovet@lti-gti.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке института.

Автореферат разослан 29 августа 2009 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
канд. хим. наук, доцент



Н.Б. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Интерес к синтезу полифункциональных фосфорорганических соединений связан с широкими перспективами их практического использования в качестве реагентов и интермедиатов в тонком органическом синтезе, биологически активных соединений с широким спектром действия (от пестицидов до противовирусных препаратов), комплексообразователей для широкого круга металлов, ингибиторов коррозии и т.д.

Перспективным путем синтеза функционально замещенных производных фосфоновой кислоты является присоединение СН-кислот по кратной связи аминокетимин- и кетениминофосфонатов в условиях реакции Михаэля. Эти исходные соединения, получаемые реакцией вторичных и пространственно затрудненных первичных аминов с хлорацетиленфосфонатами, стали доступными в результате предшествующих исследований, проводившихся на кафедре органической химии Технологического института. Высокая реакционная способность кратной связи, активированной донорной аминной и акцепторной фосфонатной группами, делает инамино- и кетениминофосфонаты удобными объектами для введения в углеводородную часть молекулы различных функциональных групп, что может привести к проявлению новых интересных биологических и синтетических свойств. Изучение этих реакций представляет интерес для теоретической и прикладной химии органических соединений фосфора, так как открывает широкие возможности для создания простых и удобных путей направленного синтеза новых типов функционализированных ациклических и гетероциклических молекул – уникальных прекурсоров разнообразных полифункциональных соединений, в том числе и для поиска веществ, обладающих биологической активностью. В связи с этим систематическое изучение общих закономерностей взаимодействия аминокетимин- и кетениминофосфонатов с классическими СН-кислотами с целью создания практически важных фосфорорганических соединений актуально как с фундаментальной, так и с практической точки зрения.

Связь с планами и программами.

Диссертационная работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете) в рамках программы «Разработка научных основ реакций образования гетероциклических структур на основе функционализации непредельных элементоорганических и ароматических соединений и металлокомплексных систем» (номер государственной регистрации 1.3.04).

Цель работы.

Основная задача исследования связана с систематическим изучением реакций аминокетимин- и кетениминофосфонатов с классическими СН-кислотами с целью направленного синтеза новых фосфорорганических соединений, а именно, функционально замещенных β -аминокетиминфосфонатов, которые могут найти применение в качестве устойчивых и многогранных прекурсоров

для создания различных полифункциональных ациклических и гетероциклических молекул.

Научная новизна

С целью получения новых полифункциональных фосфорорганических соединений впервые проведено систематическое исследование взаимодействия аминокэтин- и альдокетениминофосфонатов с различными типами СН-кислот в присутствии K_2CO_3 .

Показано, что взаимодействие фосфорилированных инаминов и кетениминов с СН-кислотами в присутствии каталитического количества K_2CO_3 протекает как регионаправленное нуклеофильное присоединение по кратной связи с количественным образованием соответствующих функционализированных β -аминоалкенфосфонатов.

Установлено, что на взаимодействие аминокэтилен- и альдокетениминофосфонатов с СН-кислотами существенное влияние оказывает сила и природа кислоты. В реакцию с образованием углерод-углеродной связи преимущественно вступают СН-кислоты, показатель кислотности pK_a которых лежит в пределах 10–14.

Показано, что реакция аминокэтиленфосфонатов с малондинитрилом, циануксусным эфиром и бензолсульфонилоацетонитрилом протекает через присоединение СН-кислоты по тройной связи с последующей прототропной изомеризацией первоначально образующихся аддуктов Михаэля с количественным образованием соответствующих β -диалкиламино- β -фосфонометил- α -замещенных акрилонитрилов.

Взаимодействие альдокетениминофосфонатов с СН-кислотами, катализируемое K_2CO_3 , проходит в мягких условиях и приводит к образованию с количественным выходом γ -замещенных функциональных β -алкиламиноэтенфосфонатов. Реакция протекает как нуклеофильное присоединение по кратной углерод-углеродной связи с первоначальной атакой карбаниона по диагональному атому углерода альдокетенимина и последующей прототропной имино-енаминовой изомеризацией.

Установлено, что в реакции с малоновой кислотой аминокэтин- и альдокетениминофосфонаты выступают в роли сильного дегидратирующего агента и мажорным направлением реакции является гидратация с образованием соответствующих алкиламидов фосфонуксусной кислоты. Малоновая кислота в данном случае вступает в реакцию в качестве ОН-кислоты и продукты ее присоединения как СН-кислоты отсутствуют.

С целью создания новых фосфорсодержащих производных анабазина – алкалоида, обладающего ярко выраженной биологической активностью, впервые осуществлен синтез анабазилэтинфосфоната и изучены некоторые его превращения. Установлено, что анабазилэтинфосфонат реагирует с первичными ароматическими аминами, такими как *m*-хлоранилин, *m*-анилидин и *m*-ацетофенон, в достаточно мягких условиях с количественным образованием новых несимметричных фосфорилированных ацетамидинов. В реакции анабазилэтинфосфоната с СН-кислотами продукты присоединения по тройной связи выделить и идентифицировать не удается.

Осуществлен квантовохимический анализ (B3LYP/6-31++G**) реакций аминоэтинфосфонатов с производными малоновой кислоты по компьютерной программе GAUSSIAN. На основании полученных экспериментальных результатов, литературных данных и расчетов проведен анализ механизма реакции аминоацетиленфосфонатов с СН-кислотами.

Практическая значимость.

Предложена общая стратегия синтеза полифункциональных фосфорорганических соединений на основе реакций присоединения СН-кислот к аминоэтин- и альдокетениминофосфонатам. Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтезе органических соединений.

Получен ряд новых функционализированных β-аминоэтенфосфонатов. Результаты их структурных исследований, проведенных с применением методов ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P и в отдельных случаях ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа могут быть полезны при идентификации родственных структур.

Проведен компьютерный прогноз спектра биологической активности синтезированных соединений. Полученные данные позволяют ожидать среди новых функционализированных β-аминоэтенфосфонатов соединений с широким спектром потенциально высокой биологической активности.

Апробация работы.

Материалы диссертации были представлены на XVII Международной конференции по химии фосфора ICPC-17 (Китай, г. Сямынь, 2007), XV Международной конференции по химии фосфорорганических соединений ICPC-15 (Санкт-Петербург, 2008), Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», посвященной 140-летию РХО им. Д.И.Менделеева (Санкт-Петербург, 2008).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в Журнале Общей Химии и тезисы 6 докладов на научных конференциях.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из следующих разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 14 рисунков, 11 таблиц. Список цитируемой литературы имеет 123 наименования.

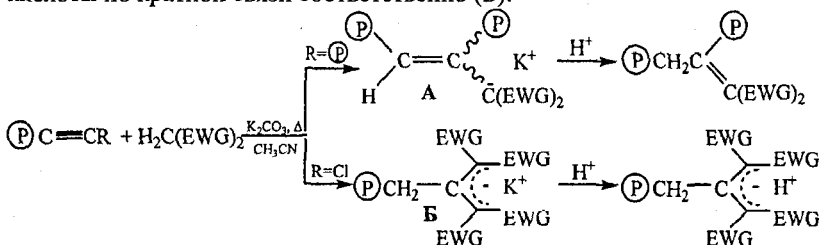
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из удобных методов функционализации органических соединений является реакция Михаэля – нуклеофильное присоединение СН-кислот по кратным связям, позволяющая в одну стадию удлинять углеродную цепь и вводить в молекулу различные заместители. В настоящей работе систематически изучено взаимодействие аминоэтин- и кетениминофосфонатов с СН-кислотами различной природы с целью направленного синтеза функциональ-

но замещенных β-аминоэтенфосфонатов. Для исследования реакций и установления структуры полученных соединений использовались методы ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P , ИК-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

1. Взаимодействие аминоктинфосфонатов с СН-кислотами

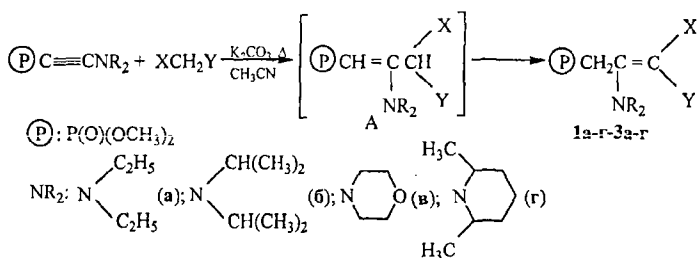
В ранее выполненных работах было показано, что при взаимодействии ацетилендифосфонатов и хлорацетиленфосфонатов с некоторыми производными малоновой кислоты и 1,3-дикетонами в присутствии эквивалентного количества или избытка карбоната калия образуются калиевые производные продуктов присоединения по тройной связи (А) и замещения атома хлора остатком СН-кислоты с последующим присоединением второй молекулы СН-кислоты по кратной связи соответственно (Б):



(P): P(O)(OMe)₂; P(O)(OEt)₂; EWG: COOMe, COOEt, CN, COCH₃; R=(P); Cl

В развитие этих исследований нами впервые изучены реакции аминоктин- и кетениминофосфонатов с СН-кислотами различной природы. Исходные неопределенные аминоктинфосфонаты стали доступными в результате предыдущих исследований, проводившихся на кафедре органической химии Технологического института.

Нами установлено, что взаимодействие фосфорилированных инаминов с производными малоновой кислоты, в отличие от ранее исследованных в этих реакциях ацетилендифосфонатов и хлорацетиленфосфонатов, не требует применения эквивалентного количества карбоната калия. Реакции протекают практически количественно при нагревании эквимольных количеств аминоктинфосфоната и СН-кислоты в среде абсолютного ацетонитрила в присутствии каталитических количеств карбоната калия в течение 1–5 ч. Конечными продуктами реакции являются соединения, соответствующие региоселективному присоединению СН-кислоты по тройной связи с последующей прототропной изомеризацией первоначально образующегося 1-алкенфосфоната (А) и образованием соответствующего 2-алкенфосфоната (1–3):



1, X=Y=CN; 2, X=CN, Y=COOEt; 3, X=CN, Y=SO₂Ph

Выделение и очистку индивидуальных соединений проводили методом жидкостной хроматографии на силикагеле марки MN Kieselgel (60/0.025-0.004 мм) (2а-г-3а-г) и перекристаллизацией из бензола (1а-г). Соединения 1а-г представляют собой кристаллические вещества, 2а-г и 3а-г – окрашенные, очень вязкие жидкости, которые со временем кристаллизуются. Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P.

В спектрах ПМР синтезированных 2-амино-3,3-дициано-2-пропенфосфонатов (1а-г) наблюдается характерный дублетный сигнал протонов группы CH₂P в области 3.10–3.20 м.д. с константой взаимодействия с фосфорным ядром ²J_{HP} 21–22 Гц. (рис. 1). Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H соединений 2а-г и 3а-г не удается обнаружить сигнал метиленовых протонов группы CH₂P, хотя наличие этой группы подтверждается данными спектров ЯМР ¹³C. Вероятно, это связано с высокой подвижностью метиленовых протонов в данных соединениях.

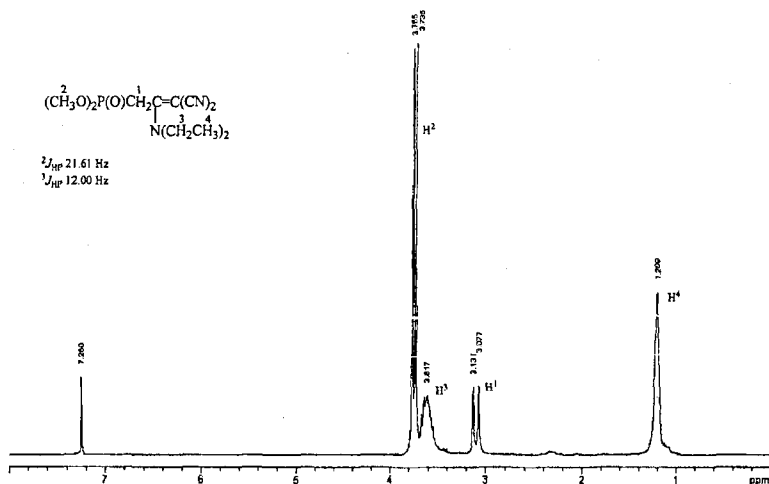


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H (400.133 МГц, CDCl₃) диметилового эфира 2-диэтиламино-3,3-дициано-2-пропенфосфоновой кислоты (1а)

В спектрах ЯМР ¹³C соединений (1–3) характерный дублетный сигнал резонанса углеродного атома (C¹), непосредственно связанного с фосфором, ре-

гистрируется в области δ_C 30–32 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия с фосфорным ядром $^1J_{CP}$ 136.4 Гц. В очень слабом поле резонирует атом углерода при двойной связи (C^2) с химическим сдвигом δ_C 160–165 м.д. и константой расщепления от фосфора $^2J_{CP}$ 5.9 Гц, в то время как второй атом углерода двойной связи (C^3) дает сигнал в более сильном поле, благодаря мезомерному эффекту соседней аминогруппы (рис. 2). В ИК спектрах синтезированных β -диалкиламино- β -фосфометил- α -замещенных акрилонитрилов присутствуют интенсивные полосы поглощения в области 1540–1560 cm^{-1} , соответствующие двойной углерод-углеродной связи.

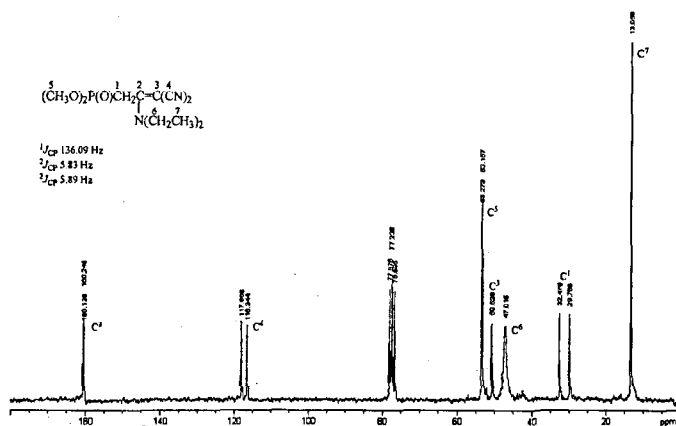


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C (50.328 МГц, $CDCl_3$) диметилового эфира 2-диэтиламино-3,3-дициано-2-пропенфосфоновой кислоты (1а)

Химический сдвиг фосфора синтезированных функционально замещенных β -аминоэтенфосфонатов (1-3) находится в пределах $+20 \div +22$ м.д., что характерно для четырехкоординированного атома фосфора, связанного с углеродным атомом в sp^3 -гибризованном состоянии.

Характерные параметры спектров ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P полученных соединений приведены в таблице 1.

Структура полученных соединений также подтверждается данными рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

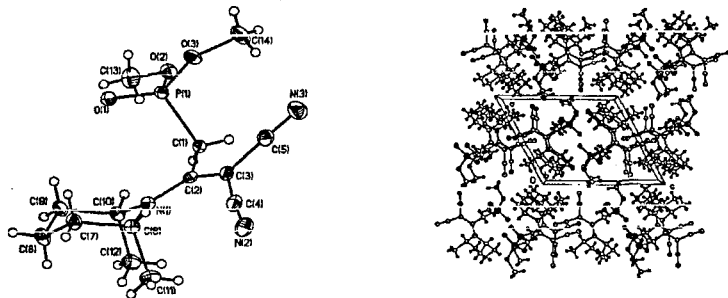
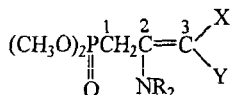


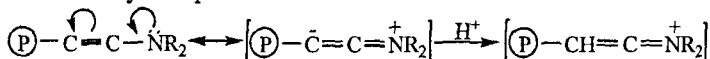
Рис. 3. Общий вид и фрагмент кристаллической упаковки молекулы диметилового эфира 2-(α, α' -диметилпиперидил)-3,3-дициано-2-пропенфосфоновой кислоты (1г)

Таблица 1. Параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P 3-замещенных 2-амино-2-пропенфосфонатов (1-3)



Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ_{H} (СИР), м.д., ($^2J_{\text{HP}}$, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C			Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м.д.
		δ_{C}^1 , м.д., ($^1J_{\text{CP}}$, Гц)	δ_{C}^2 , м.д., ($^2J_{\text{CP}}$, Гц)	δ_{C}^3 , м.д., ($^3J_{\text{CP}}$, Гц)	
1a	3.10 (21.6)	31.12 (136.4)	160.19 (5.9)	50.53	+20.52
1б	3.26 (22.0)	33.19 (132.8)	163.76 (7.1)	56.03	+21.94
1в	3.16 (21.0)	31.25 (137.2)	162.70 (5.8)	57.60	+21.16
1г	3.31 (21.8)	31.40 (137.0)	160.45 (6.0)	52.72	+20.82
2a	-	27.88 (133.2)	166.77 (6.9)	72.05	+23.20
2б	-	30.82 (135.2)	167.30 (7.7)	77.53	+23.49
2в	-	28.46 (135.6)	165.54 (7.6)	74.53	+22.83
2г	-	28.81 (135.7)	166.15 (6.5)	72.57	+23.28
3a	-	32.37 (135.6)	160.45 (7.4)	84.63 (5.8)	+23.20
3б	-	31.72 (137.0)	164.54 (8.0)	88.13 (5.3)	+22.48
3в	-	32.10 (133.7)	163.11 (6.5)	86.35 (5.3)	+22.87
3г	-	29.75 (137.0)	161.95 (9.1)	83.96	+22.01

Согласно литературным данным, для присоединения нуклеофильных реагентов к инаминам постулируется механизм с участием протонированной кетениминиевой структуры в условиях кислотного катализа. Образование этого электрофильного кетениминиевого катиона обуславливает легкость последующей атаки его нуклеофилом.



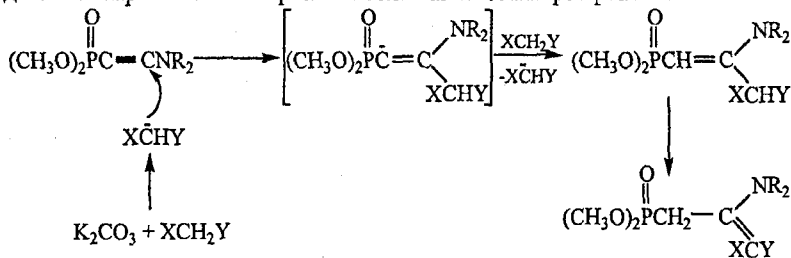
Результаты квантово-химических расчетов указывают на возможность аналогичного протекания реакции и в случае аминоэтинфосфонатов. Расчет указывает на низкую электрофильность исходной молекулы аминоэтинфосфоната. Ее «вертикальное сродство» к электрону отрицательно (-19 ккал/моль), а индексы электрофильной валентности этиновых атомов углерода пренебрежимо малы (F^- 0.01 и 0.02).

В то же время индексы нуклеофильной валентности и атомные заряды Q (NPA) указывают на возможность протонирования молекулы аминоэтинфосфоната по атому азота (F^+ 0.370, Q -0.51), по атому углерода C^1 (F^+ 0.363, Q -0.59) и фосфорильному атому кислорода (F^+ 0.102, Q -1.08). Расчет энергетического эффекта протонирования по различным атомам позволяет сделать вывод о предпочтительном образовании катиона с кетениминиевой структурой $[\text{O}=\text{P}(\text{OMe})_2\text{CH}=\text{C}=\text{NMe}_2]^+$. Экзотермический эффект протонирования фосфорильного кислорода меньше на 4 ккал/моль, атома азота - на 30 ккал/моль.

В случае протонирования атома C^1 «вертикальное» сродство катиона к электрону и индекс электрофильной валентности у атома C^2 максимальны (A^v

5 ккал/моль, F^- 0.576). Взаимодействие такого кетениминиевого катиона с нуклеофильным анионом малонитридила должно привести к образованию аддукта-интермедиата $O=P(OMe)_2CH=C(NMe_2)CH(CN)_2$, изомеризация которого даст конечный продукт реакции $O=P(OMe)_2CH_2-C(NMe_2)=C(CN)_2$. Устойчивость последнего соединения объясняется значительной энергией протропной изомеризации (18.3–18.8 ккал/моль), относительно низким «вертикальным» сродством к электрону (A^+ 5 ккал/моль) и стабилизацией в поляризуемой среде, обусловленной высоким дипольным моментом молекулы (9.3 Д в вакууме, 13.94 Д в ацетонитриле).

Полученные расчетные данные, однако, не учитывают кинетических особенностей процесса и не исключают возможности протекания реакции по карбанионному механизму, обычному для непредельных соединений с электроно-акцепторными группами. Мы полагаем, что такие механизмы присоединения в случае аминоэтинфосфонатов в отсутствие кислотного катализа более вероятны, чем протекание реакции через стадию протонирования, характерное для инаминов, не содержащих акцепторных группировок. Проведение реакции в выбранных нами условиях – с карбонатом калия в ацетонитриле – позволяет рассмотреть механизм классического нуклеофильного присоединения карбаниона по тройной связи аминоэтинфосфоната.



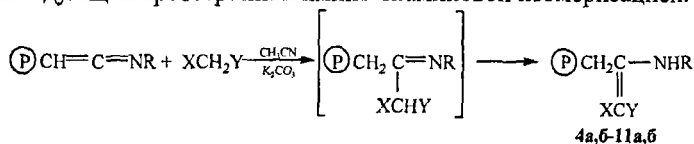
После первоначальной атаки карбаниона по электрофильному центру (C^2) происходит протонизация по углеродному атому C^1 за счет молекулы CH -кислоты. Затем в полученных аддуктах Михаэля происходит быстрая протропная изомеризация с перемещением кратной связи, что приводит к образованию конечных продуктов. В соответствии с общими закономерностями кислотно-основных равновесий такая изомеризация ведет к образованию менее кислых H -форм.

2. Взаимодействие альдокетениминофосфонатов с CH -кислотами

Стабильные альдокетениминофосфонаты, образующиеся при взаимодействии хлорацетиленфосфонатов с пространственно затрудненными первичными аминами (*трет*-бутиламин, 1-адамантиламин), являются высокореакционными соединениями, в структуре которых содержится несколько реакционных центров, что делает их привлекательными для изучения химических свойств. Известны реакции присоединения к ним различных электрофильных и нуклеофильных реагентов. Однако в реакции с CH -кислотами альдокетенимины не были введены, хотя предполагаемые аддукты могут служить пре-



курсорами для синтеза открытых и гетероциклических структур, обладающих биологической активностью.

Нами установлено, что альдокетениминофосфонаты достаточно легко взаимодействуют с СН-кислотами в присутствии каталитического количества K_2CO_3 с количественным образованием соответствующих фосфонатов енаминовой структуры. Вероятно, реакция проходит как региоселективное нуклеофильное присоединение по кратной углерод-углеродной связи с первоначальной атакой карбаниона по диагональному атому углерода альдокетенимина и последующей прототропной имино-енаминовой изомеризацией.



\textcircled{P} : P(O)(OCH₃)₂, R= *t*-Bu (а), 1-Ad (б)

4 X=Y=CN; 5 X=Y=COOEt; 6 X=CN, Y=COOEt; 7 X=CN, Y=SO₂Ph; 8 X=CN, Y=(CH₃O)₂P(O)

9 XCH₂Y=CH₂C(O)NHCH(COOEt)₂; 10 X=CN, Y=C ; 11 XCH₂Y= 

Синтезированные соединения очищались методом жидкостной колоночной хроматографии (силикагель марки MN Kieselgel, 60/0.025–0.004 мм) для удаления смолистых примесей. Соединения 4, 7 и 11 представляют собой кристаллические вещества, остальные – окрашенные, очень вязкие жидкости, которые со временем кристаллизуются. Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P.

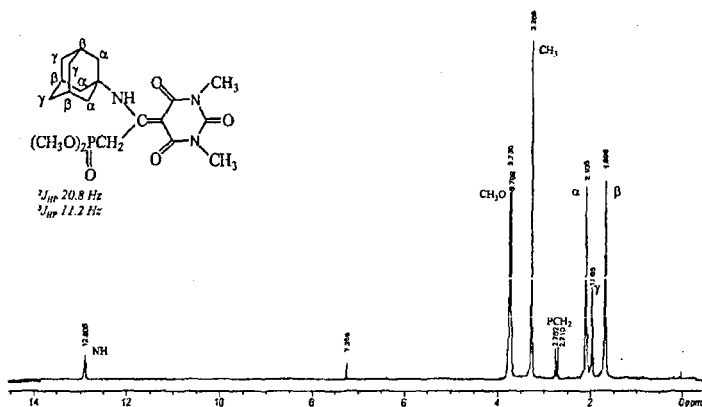


Рис. 4. Спектр ЯМР ¹H (400.133 МГц, CDCl₃) диметилового эфира 2-(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидро-5-пиримидинилиден)-2-трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-иламиностап-фосфоновой кислоты (11б).

В ПМР спектрах соединений 4–11 наблюдается характерный дублетный сигнал резонанса метиленовых протонов в области 2.8–3.2 м.д. с константой

спин-спинового взаимодействия с фосфорным ядром $^2J_{\text{HP}}$ 21–22 Гц. Кроме того, в спектре присутствует сигнал NH-группы в слабом поле δ_{H} 6–12 м.д. (рис. 4).

В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных γ -функционально замещенных β -аминоалкенфосфонатов наблюдаются три характерных дублетных сигнала: интенсивный в области δ_{C}^1 28–32 м.д. с большой константой расщепления от фосфора $^1J_{\text{CP}}$ 130–137 Гц, относящийся к резонансу углеродных атомов, непосредственно связанных с фосфором, и менее интенсивные сигналы атомов углерода при двойной связи в слабом поле: δ_{C}^2 160–168 и δ_{C}^3 50–90 м.д. с константами взаимодействия с фосфорным ядром $^{2,3}J_{\text{CP}}$ 6–8 Гц (рис. 5). Значение химического сдвига фосфора исследованных соединений находится в пределах +20–+24 м.д. В ИК спектрах синтезированных β -аминофосфонатов (4–11) присутствуют интенсивные полосы поглощения в области 1550–1600 cm^{-1} , соответствующие двойной углерод-углеродной связи.

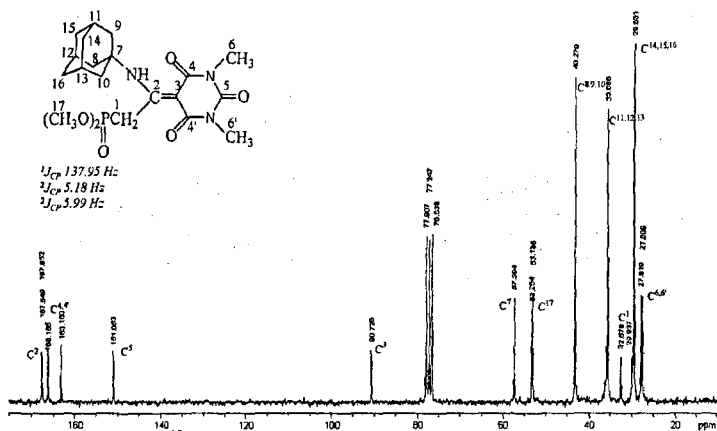


Рис. 5. Спектр ЯМР ^{13}C (50.328 МГц, CDCl_3) диметилового эфира 2(1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидро-5-пиримидинилиден)-2-трицикло[3.3.1.1 3,7]дец-1-иламиноэтанфосфоновой кислоты (116)

Характерные параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P полученных соединений приведены в таблице 2.

Структура полученных замещенных β -аминоалкенфосфонатов также подтверждается данными рентгеноструктурного анализа (рис. 6).

Следует отметить, что в отличие от аминокетенилфосфонатов в случае альдокетениминофосфонатов нам удалось расширить ряд вводимых в реакцию СН-кислот, что подтверждает большую по сравнению с инаминами реакционную способность кетениминов в реакциях с нуклеофилами.

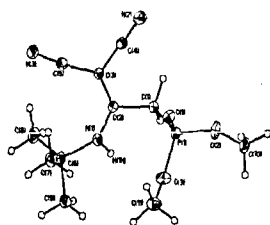
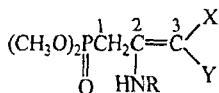


Рис. 6. Общий вид молекулы диметилового эфира 2-*трет*-бутиламино-3,3-дигианопрот-2-енфосфоновой кислоты (4а)

Таблица 2. Параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P 3-замещенных 2-амино-2-пропенфосфонатов (4–11)



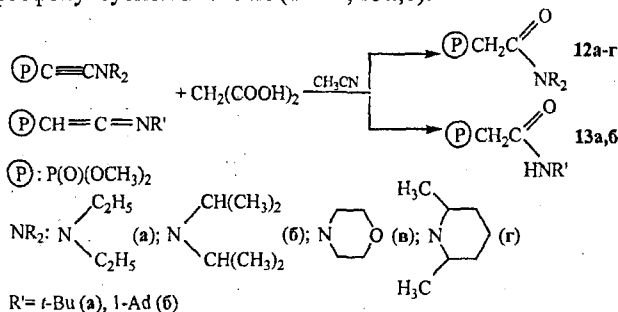
Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ_{H} (CH_2P), м.д., ($^2J_{\text{HP}}$, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C			Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м.д.
		δ_{C}^1 , м.д., ($^1J_{\text{CP}}$, Гц)	δ_{C}^2 , м.д., ($^2J_{\text{CP}}$, Гц)	δ_{C}^3 , м.д., ($^3J_{\text{CP}}$, Гц)	
4а	3.20 (22.4)	31.51 (135.3)	162.25 (5.7)	50.63	+21.34
4б	3.19 (22.0)	31.59 (137.4)	162.65 (8.9)	52.34	+21.78
5а	-	27.47 (134.7)	158.84 (6.7)	93.87 (5.6)	+23.56
5б	-	28.01 (139.1)	158.44 (7.1)	93.61 (3.9)	+24.59
6а	3.33 (22.8)	30.42 (135.1)	163.82 (6.1)	73.12	+20.81
6б	3.34 (22.8)	30.91 (136.1)	163.39 (6.7)	73.00 (4.6)	+20.87
7а	3.27 (22.8)	31.11 (133.4)	160.37 (5.5)	83.36 (6.9)	+20.08
7б	2.76 (20.0)	35.28 (130.6)	162.64 (4.2)	80.72 (2.7)	+20.37
8а	3.29 (22.8; $^4J_{\text{HP}}$ 1.8)	31.14 (134.3; $^3J_{\text{CP}}$ 12.5)	166.89 (6.2; 7.5)	60.22 (5.6; $^1J_{\text{CP}}$ 199.8)	+21.16 (7.4) +22.32 (7.4)
8б	3.37 (23.2; $^4J_{\text{HP}}$ 1.9)	31.80 (134.9; $^3J_{\text{CP}}$ 11.7)	166.456 (6.8; 5.8)	60.24 (7.5; $^1J_{\text{CP}}$ 204.9)	+23.28 (5.3) +22.12 (4.8)
9а	2.74 (22.4) 2.78 (22.6)	31.65 (137.0)	125.11 (12.2) 131.32 (10.92)	60.85	+29.09
9б	2.73 (20.41) 2.77 (22.0)	32.56 (137.0)	123.77 (12.43) 132.46 (8.9)	61.64	+28.17
10а	3.45 (22.8)	30.84 (139.8)	165.96 (7.2)	80.80	+21.35
10б	3.48 (24.0)	31.33 (134.9)	165.33 (6.7)	80.74 (2.7)	+20.55
11а	2.79 (22.4)	30.34 (135.3)	168.06 (4.7)	90.13	+22.88
11б	2.74 (20.8)	31.21 (138.0)	167.56 (5.2)	90.73	+22.93

Проведенные исследования показали, что на взаимодействие аминокетилилен- и альдокетениминофосфонатов с СН-кислотами оказывает влияние ряд факторов, зависящих от природы СН-кислоты. Установлено, что в реакцию вступают преимущественно СН-кислоты, показатель кислотности pK_a которых находится в пределах 10–14. Так, попытка ввести в реакцию бензилцианид не приводит к каким-либо результатам, что можно связать с его низкой термодинамической СН-кислотностью (pK_a 21.3), которая на несколько порядков ниже, чем кислотность малонатов (pK_a 11–13). По этой же причине не вступает в реакцию и метилмалоновый эфир, имеющий к тому же низкую

скорость ионизации. Однако, к подобному результату приводят и реакции аминокетин- и альдокетениминофосфонатов с нитро-замещенными СН-кислотами (нитромалоновый эфир, этиловый эфир нитроуксусной кислоты и *n*-нитробензилцианидметан), значения термодинамической СН-кислотности которых очень высоки. По всей вероятности, инертность нитросоединений в этих реакциях связана с известным фактом аномально низкой скорости их ионизации, в свою очередь зависящей от механизма резонансной стабилизации карбаниона нитрогруппой.

3. Взаимодействие инамино- и альдокетениминофосфонатов с малоновой кислотой

Другое направление реакции наблюдается при взаимодействии аминокетин- и альдокетениминофосфонатов с малоновой кислотой. В данном случае малоновая кислота вступает в реакцию в качестве ОН-кислоты, а инамино- и альдокетениминофосфонаты выступают в роли сильного дегидратирующего агента и мажорным направлением реакции является гидратация исходных ацетиленовых субстратов. Реакция проходит при комнатной температуре с заметным экзотермическим эффектом с образованием соответствующих алкиламидов фосфонуксусной кислоты (12а-г, 13а,б):



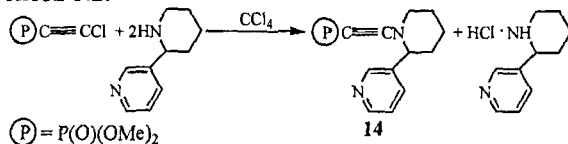
Аналогичное протекание реакции наблюдается и в случае взаимодействия аминокетин- и альдокетениминофосфонатов с эфирами нитромалоновой и нитроуксусной кислот. С самого начала протекания реакции в спектрах ЯМР $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ реакционных масс регистрируется появление и нарастание сигналов продуктов амидного строения, выход которых после выделения и очистки составил 80-90%. В случае *N*-трет-бутил(диметилфосфо)кетенимина основным продуктом реакции является нитрил фосфонуксусной кислоты – характерный продукт взаимодействия кетениминов, содержащих трет-бутильную группу, с минеральными кислотами.

4. Синтез и некоторые превращения анабазилэтиндиметилфосфоната

Благодаря наличию в структуре анабазина пиридинового и пиперидинового фрагментов он является уникальным прекурсором для синтеза практически важных биологически активных соединений, имеющих в составе молекул различные функциональные группы, модифицирующие биологическую активность. С целью создания новых фосфорсодержащих производных ана-

базина нами осуществлен синтез анабазилэтинфосфоната и изучены некоторые его превращения.

Синтез анабазилэтиндиметилфосфоната проведен по модифицированной нами методике из хлорацетиленфосфоната и анабазина. Реакция протекает в среде абсолютного четыреххлористого углерода при мольном соотношении исходных реагентов 1:2.



Структура полученного анабазилэтиндиметилфосфоната подтверждается данными ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР на ядрах ^{13}C наблюдается появление двух характерных дублетных сигналов резонанса углеродных атомов тройной связи: в области δ_{C} 55.33 м.д. с большой константой взаимодействия с фосфорным ядром $^1J_{\text{CP}}$ 328.4 Гц фиксируются углеродные атомы, непосредственно связанные с атомом фосфора, а в более слабом поле с химическим сдвигом δ_{C} 103.51 м.д. и константой расщепления от фосфора $^2J_{\text{CP}}$ 62.21 Гц резонируют углеродные атомы тройной связи, связанные с анабазиновым фрагментом (рис.7). Химический сдвиг фосфора анабазилэтинфосфоната равен δ_{P} +0.07 м.д. Эти данные хорошо сопоставляются со спектральными характеристиками уже известных фосфорилированных инаминов.

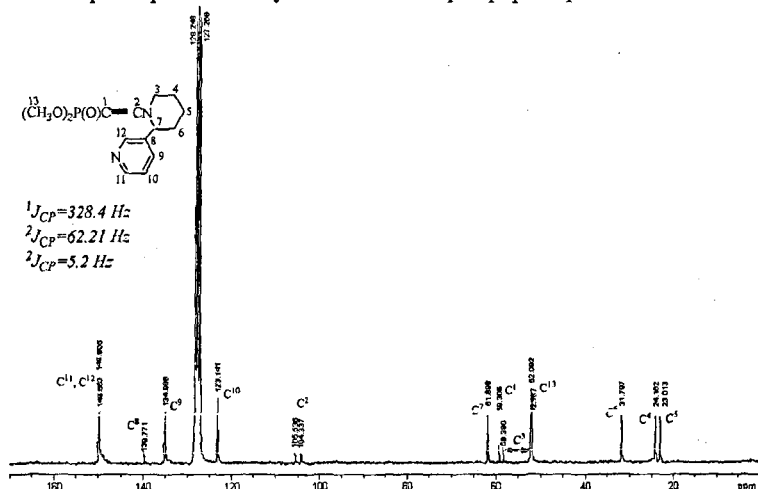
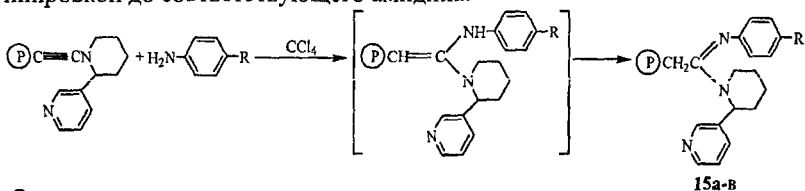


Рис. 7. Спектр ЯМР ^{13}C (50.328 МГц, CDCl_3) анабазилэтиндиметилфосфоната (14)

Нами показано, что взаимодействие анабазилэтиндиметилфосфоната с ароматическими аминами, показатель основности $\text{p}K_{\text{b}}$ которых находится в интервале от 9 до 13, проходит очень легко, хемо- и региоселективно, с количественным образованием несимметричных фосфорилированных ацетамидинов (15а-в). Реакция проходит при нагреве исходных реагентов до 60–70°C в течение 0.5–1 ч без применения кислотного катализа. Вероятно, реакция про-

ходит через стадию образования ендиамина с последующей быстрой перегруппировкой до соответствующего амидина.



Синтезированные фосфорилированные ацетамидины **15a-в** являются окрашенными вязкими жидкостями со слабым запахом. Доказательством образования фосфорилированных ацетамидинов при взаимодействии анабазилд-тиндиметилфосфоната с ароматическими аминами являются данные спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Так, в ПМР спектрах полученных ацетамидинов магнитно неэквивалентные метиленовые протоны фрагмента CH_2P проявляются в виде двух характерных дублетных сигналов в области 3.0–3.2 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия с фосфорным ядром $^2J_{\text{HP}}$ 21–22 Гц. В слабopольной области ПМР спектра регистрируются два дублетных сигнала в виде АВ-системы протонов *o*- и *m*-положений ароматического кольца.

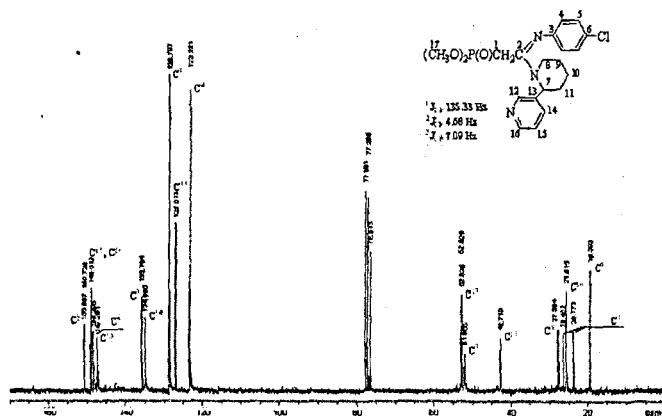
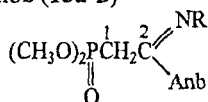


Рис. 8. Спектр ЯМР ^{13}C (50,328 МГц, CDCl_3) анабазил-N-(4-хлорфенил)-диметоксифосфилацетамидина (**15a**)

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют два дублетных сигнала: интенсивный в области δ_{C} 24–26 м.д. с большой константой расщепления от фосфора $^1J_{\text{CP}}$ 135 Гц, относящийся к резонансу углеродных атомов, непосредственно связанных с фосфором, и малоинтенсивный сигнал в слабом поле δ_{C} 149–151 м.д. с константой взаимодействия с фосфорным ядром $^2J_{\text{CP}}$ 6–7 Гц, относимый к резонансу углеродного атома, связанного с двумя азотсодержащими группами (рис. 8). Химический сдвиг фосфора анабазинсодержащих ацета-

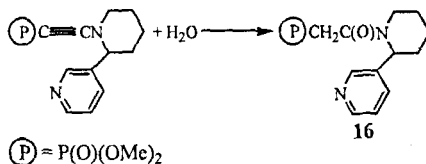
мидинов равен +22÷+23 м.д. Основные спектральные характеристики ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P полученных соединений приведены в таблице 3.

Таблица 3. Параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P анабазилсодержащих диметоксифосфирацетамидинов (15а-в)



Соединение	Спектр ЯМР ^1H $\delta_{\text{H}}(\text{CH}_2\text{P})$, м.д., ($^2J_{\text{HP}}$, Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C		Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м.д.
		δ_{C}^1 , м.д., ($^1J_{\text{CP}}$, Гц)	δ_{C}^2 , м.д., ($^2J_{\text{CP}}$, Гц)	
15а	3.11 (22.2); 3.15 (22.2)	25.12 (135.3)	150.95 (7.1)	+23.27
15б	3.16 (22.2); 3.20 (22.2)	24.94 (135.4)	151.00 (6.8)	+22.88
15в	3.08 (22.2); 3.12 (22.2)	25.42 (135.1)	149.98 (6.7)	+23.02

Следует отметить, что исходный анабазилэтиндиметилфосфонат, как и другие аминоэтинфосфонаты, очень легко вступает в реакцию даже со следовыми количествами воды и влаги воздуха, превращаясь в соответствующий амид фосфонукусной кислоты (16).



Нами была предпринята попытка ввести анабазилэтинфосфонат в реакцию с CN -кислотами. После кипячения раствора анабазилэтинфосфоната и малонодинитрила в ацетонитриле в присутствии каталитического количества карбоната калия в течение нескольких часов наблюдается интенсивное осмоление реакционной массы. В спектре ЯМР ^{31}P присутствует сигнал в области $\delta_{\text{P}} +21$ м. д., свидетельствующий об образовании продукта присоединения, но выделить и идентифицировать его нам не удалось.

5. Прогноз биологической активности синтезированных соединений

Нами проведено вычислительное прогнозирование биологической активности синтезированных полифункциональных фосфорорганических соединений с помощью программного комплекса PASS Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН.

Проведенный анализ показал, что для всех полученных β -аминоэтинфосфонатов с высокой вероятностью прогнозируется ингибирование различных ферментов, таких как фосфоенолпируват-протеинфосфотрансфераза, карбоксилэстераза, арилдиалкилфосфатаза, (-)-(4S)-лимоненсинтаза, этаноламинфосфат-цитидилтрансфераза. Кроме того, они характери-

зуются достаточно высокой ($P_a > 0.7$) нейропротекторной, ноотропной, миотической активностью.

Для γ -замещенных β -*трет*-бутиламино- и β -адамантиламинофосфонатов прогнозируется достаточно высокая антивирусная (*Herpes, Influenza, HIV, Hepatitis B*), иммуномодулирующая, антибактеральная, противоопухолевая, антидиабетическая (10а,б), противоязвенная (8а,б) аритмогенная (4б, 11б), антиальцгеймеровская (11б), антипаркинсоновская (12а,б), антиишемическая (4б, 5б) активность. Для ряда синтезированных амидов прогнозируется миотическое, антидепрессивное, антиишемическое, антиальцгеймеровское и антипаркинсоновское действие.

Анализ анабазинсодержащих фосфорилированных ацетамидинов (15а-в) показал, что они должны обладать умеренным антигипертензивным, ноотропным, антиневротическим, миотическим, антигипоксическим, инсектицидным и противоопухолевым действием.

Результаты выполненного анализа свидетельствуют о целесообразности и перспективности поиска высокоэффективных биологически активных веществ среди новых полифункциональных фосфорорганических соединений.

Выводы

1. На основе систематического исследования реакций аминокетениминофосфонатов с различными типами СН-кислот разработан простой и удобный метод синтеза новых полифункциональных фосфорорганических соединений – γ -функционально замещенных β -аминоалкенфосфонатов. Предлагаемый метод функционализации фосфорилированных инаминов и кетениминов расширил синтетические возможности этого раздела фосфорорганической химии, позволяя получать новые типы полифункциональных соединений с заданной комбинацией заместителей и потенциально полезными свойствами.

2. Установлено, что на взаимодействие аминокетениминофосфонатов с СН-кислотами существенное влияние оказывает сила и природа кислоты. В исследуемую реакцию при катализе карбонатом калия вступают преимущественно СН-кислоты, показатель кислотности pK_a которых лежит в пределах 10-14.

3. Показано, что реакции аминокетениминофосфонатов с малондинитрилом, циануксусным эфиром и бензолсульфонилacetонитрилом, катализируемые K_2CO_3 , приводят к количественному образованию соответствующих β -диалкиламино- β -фосфонометил- α -замещенных акрилонитрилов через присоединение СН-кислоты по тройной связи с последующей прототропной изомеризацией первоначально образующихся аддуктов Михаэля.

4. Взаимодействие альдокетениминофосфонатов с СН-кислотами в присутствии каталитического количества K_2CO_3 проходит как региоселективное нуклеофильное присоединение по кратной углерод-углеродной связи с первоначальной атакой карбаниона по диагональному атому углерода альдокетенимина и последующей прототропной имино-енаминовой изомеризацией,

что приводит к образованию функционально замещенных β -алкиламиноэтиленфосфонатов.

5. Установлено, что в реакции с малоновой кислотой аминокэтин- и альдокетениминофосфонаты выступают в роли сильных дегидратирующих агентов и мажорным направлением реакции является их гидратация с образованием соответствующих алкиламидов фосфонуксусной кислоты.

6. Впервые осуществлен синтез анабазилэтинфосфоната и изучены некоторые его превращения. Установлено, что анабазилэтинфосфонат реагирует с первичными ароматическими аминами с количественным образованием новых несимметричных фосфорилированных ацетамидинов.

7. На основании анализа литературных и экспериментальных данных, а также с учетом проведенного квантовохимического расчета реакций аминокэтинфосфонатов с производными малоновой кислоты в приближении V3LYP/6-31++G** рассмотрены возможные механизмы протекания реакции аминокэтинфосфонатов с $\text{C}\equiv\text{N}$ -кислотами. Предпочтение отдается механизму, включающему атаку карбанионным нуклеофилом нейтральной, а не протонированной молекулы непредельного аминокэтинфосфоната.

8. Проведен внеэкспериментальный скрининг биологической активности синтезированных соединений использованием компьютерной программы PASS. Полученные данные свидетельствуют о том, что данные соединения могут обладать широким спектром высокой биологической активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Didkovskii N.G., Petryanina A.I., Dogadina A.V., Svintsitskaya N.I., and Ionin B.I. Study of reactions of acetylenic phosphonates with carbanionic nucleofiles // Books of Abstracts XVII International Conference on Phosphorus Chemistry. – Xiamen-2007, P73.

2. Свиницкая Н.И., Александрова А.В., Догадина А.В., Ионин Б.И. Взаимодействие аминокэтинфосфонатов с динитрилом малоновой кислоты // Журн. Общ. Хим. – 2007. – Т. 77, Вып. 5. – С. 869–870.

3. Свиницкая Н.И., Александрова А.В., Догадина А.В., Ионин Б.И. Новый способ синтеза фосфорилированных инаминов // Журн. Общ. Хим. – 2008. – Т. 78, Вып. 1. – С. 165–167.

4. Свиницкая Н.И., Догадина А.В., Ионин Б.И. Функционализация непредельных фосфорорганических соединений. Изучение взаимодействия диалкиламиноэтинфосфонатов с производными малоновой кислоты и бензолсульфонилэтиленфосфонатом // Журн. Общ. Хим. – 2008. – Т. 78, Вып. 11. – С. 1795–1807.

5. Свиницкая Н.И., Догадина А.В., Ионин Б.И. Синтез и некоторые превращения анабазилэтилендиметилфосфоната // Журн. Общ. Хим. – 2009 (в печати).

6. Svintsitskaya N.I., Alexandrova A.V., Dogadina A.V., and Ionin B.I. Reactions of Aminoacetylenephosphonates with Malonic Acid and Its Derivatives // Book of Abstracts XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. – St. Petersburg-2008, P-144.

7. Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V., and Aimakov O.A. Synthesis and some transformations of dimethyl anabasyethynephosphonate // Book of Abstracts XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. – St. Petersburg-2008, P-145.

8. Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V., and Ionin B.I. Aldoketeniminephosphonates in Reaction with Malonic Acid and Its Derivatives // Book of Abstracts XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds. – St. Petersburg-2008, P-146.

9. Свиницкая Н.И., Догадина А.В., Ионин Б.И. Инаминофосфонаты в реакциях с СН-кислотами // Тезисы докладов Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», посвященной 140-летию РХО им. Д.И. Менделеева. СПб-2008, P-3-20.

10. Свиницкая Н.И., Догадина А.В., Ионин Б.И. Реакции альдокетениминофосфонатов с малоновой кислотой и ее производными // Тезисы докладов Международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», посвященной 140-летию РХО им. Д.И. Менделеева. СПб-2008, P-3-21.

28.04.09 г. Зак. 115-70 РТТ ИК «Синтез» Московский пр., 26