

УДК 547.241.298.2.057

DOI: 10.35211/1990-5297-2023-12-283-51-53

*Е. В. Шишкин, О. В. Анищенко, М. А. Шевченко, А. В. Чериков***АЦИЛИРОВАНИЕ N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ЦИАНОАЦЕТИМИДАТОВ****Волгоградский государственный технический университет**

E-mail: anishchenko@vstu.ru

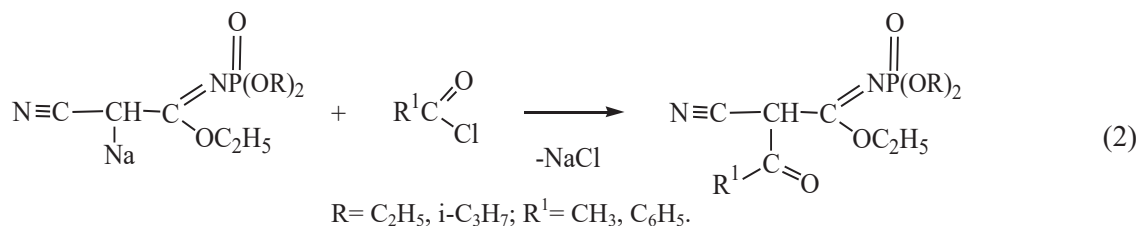
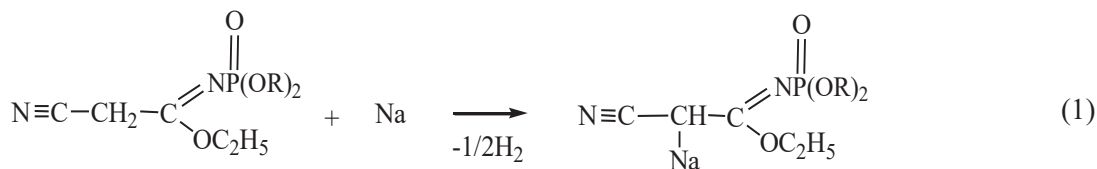
Разработан способ получения фосфорорганических производных имидовых кислот, основанный на ацилировании N-фосфорилированных цианоацетимидатов по углероду активной метиленовой группы. Взаимодействие натриевых производных цианоацетимидатов с хлорангидридами кислот приводит к образованию соответствующих моноацилированных производных, для которых с высокой вероятностью прогнозируется ингибирование ацетилэстеразы, гидролазы эстеразы, кутиназы и др. ферментов.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, N-фосфорилированные имидаты, СН-кислотные свойства, ацилирование, биологически активные соединения.

Список фосфорорганических соединений достаточно широк и продолжает пополняться новыми веществами, которые находят применение в качестве пестицидов, замедлителей горения, лекарственных средств, стабилизаторов пластмасс, катализаторов и лигандов для металлокомплексного катализа [1–4]. Актуальность исследований, направленных на разработку оптимальных способов получения фосфорсодержащих производных имидовых кислот, обусловлена широким спектром пестицидной и фунгицидной активности, проявленной по отношению к различным биологическим объектам [5; 6].

При изучении свойств N-фосфорилированных цианоацетимидатов, синтезированных авторами ранее [7], они предположили, а затем и подтвердили экспериментально, значительную подвижность водородов метиленовой группы, расположенной между сильной электроноакцепторной цианогруппой и электроноакцепторной иминогруппой. Иминогруппа, по сравнению с карбонильной, обладает менее сильными

электроноакцепторными свойствами из-за меньшей электроотрицательности азота. Усиление электроноакцепторных свойств иминогруппы можно добиться, заместив атом водорода в ней на фосфорильную группу, кроме того, это позволит убрать конкурирующий реакционный центр в реакциях с натрием. Таким образом, авторами впервые изучены СН-кислотные свойства метиленовой группы в молекулах N-фосфорилированных цианоацетимидатов и установлено, что водородные атомы метиленовой группы в этих соединениях обладают значительной подвижностью, что позволяет замещать их на щелочные металлы с образованием соответствующих натриевых производных (схема 1). Для натриевых производных N-фосфорилированных цианоацетимидатов была установлена высокая селективность в реакциях с хлорацетидами с образованием моноацилированных продуктов замещения (схема 2). Это возможно объяснить экранированием второго водородного атома метиленовой группы фосфорилированной иминогруппой.



Таким образом, нами разработан способ получения С-ацилированных цианоацетимидатов, отличающийся высокой селективностью. Лимитирующей стадией процесса является получение натриевого производного N-фосфорилированных цианоацетимидатов. Реакцию цианоацетимидатов с натрием проводили при нагревании до 50–60 °С и интенсивном перемешивании до полного превращения натрия. Последующее взаимодействие с хлорацетилем проходит достаточно быстро с образованием соли хлорида натрия. Молярное соотношение N-фосфорилированный цианоацетимидат : натрий : хлорангидрид равно 1:1:(1–1.1). После добавления хлорангидрида для завершения процесса температуру повышали до 40 °С и вели перемешивание 2–3 часа. Процесс сопровождался небольшим тепловым эффектом, наблюдалось образование хлорида натрия, выход соли близок к количественному. Для выделения целевого вещества реакционную массу охлаждали до температуры 20–30 °С, хлорид натрия отделяли фильтрованием, растворитель удаляли отгонкой в вакууме. Состав и структуру синтезированных соединений устанавливали по данным элементного анализа ИК- и ЯМР¹H-спектроскопии. Выход продуктов реакции составил 85–91 %.

Синтезированные соединения представляют собой вязкие жидкости желто-оранжевого цвета, не растворимые в воде, хорошо растворимые в органических веществах: диоксане, эфире, четыреххлористом углероде, хлороформе, ацетоне.

Для С-ацилированных цианоацетимидатов провели компьютерный скрининг биологической активности в программном комплексе «PASS» института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАН [8]. У полученных соединений с высокой вероятностью прогнозируется ингибирование ацетилэстеразы, гидролазы эстеразы, кутиназы, глюконат 2-дегидрогеназы, 3-метил-2-оксобутаноата и других ферментов, что говорит о перспективе их использования в качестве биологически активных соединений, а также в качестве промежуточных продуктов в органическом синтезе.

Экспериментальная часть

Этил-N-диэтоксифосфорил(ацетициано)ацетимидат (1) В реактор с 2,00 г (0,0080 моль) этил-N-диэтоксифосфорил(циано)ацетимидата в 7 мл безводного диоксана при температуре 20–30 °С и интенсивном перемешивании добавляли небольшими порциями 0,18 г (0,0080 моль)

металлического натрия. Перемешивание вели до полного превращения натрия при температуре 50–60 °С. К охлажденному раствору натриевого производного при перемешивании и температуре 20–30 °С добавляли по каплям 0,70 г (0,0089 моль) хлористого ацетила в 3 мл диоксана. Температуру реакционной массы повышали до 40 °С и перемешивали в течение 2 ч. Соль хлорида натрия отделяли фильтрованием, растворитель удаляли отгонкой в вакууме (15–20 гПа), остаток вакуумировали в течение 1 ч при 40 °С и 2–4 гПа. Выход 2,14 г (91 %). n_D^{20} 1,4463, d_4^{20} 1,258. Найдено, %: N 9,35; P 10,60. $C_{11}H_{19}N_2O_5P$. Вычислено, %: N 9,65, P 10,69. Очистку осуществляли методом колоночной адсорбционной хроматографии на силикагеле марки μ LC 5/40, элюент диэтиловый эфир : ацетон, 2:1 (по объему). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 962–1026 (P–O–C), 1192 (C–O–C), 1258 (P=O), 1621 (C=N), 1795 (C=O), 2296 (C $\equiv$ N); Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), м.д.: 1,15 т (9H, CH₃, J_{H-H} 6); 1,89 с (3H, CH₃C(O)); 2,90 с (1H, CH); 3,80 к (2H, CH₂O, J_{H-H} 6); 3,99 м (4H, CH₂OP, J_{H-P} 9, J_{H-H} 6).

Этил-N-диизопропоксифосфорил(ацетициано)ацетимидат (2) синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0072 моль) этил-N-диизопропоксифосфорил(циано)ацетимидата, 0,16 г (0,0072 моль) металлического натрия и 0,62 г (0,0079 моль) хлористого ацетила. Выход 2,01 г (88 %). n_D^{20} 1,4503, d_4^{20} 1,272. Найдено, %: N 8,57, P 10,01. $C_{13}H_{23}N_2O_5P$. Вычислено, %: N 8,80, P 9,75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 944–1012 (P–O–C), 1164 (C–O–C), 1245 (P=O), 1596 (C=N), 1740 (C=O), 2274 (C $\equiv$ N); Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), м.д.: 1,10 т (3H, CH₃, J_{H-H} 6); 1,29 д (12H, CH₃, J_{H-H} 6); 1,92 с (3H, CH₃C(O)); 2,65 с (1H, CH); 3,75 к (2H, CH₂O, J_{H-H} 6); 4,15 м (2H, CHOP, J_{H-P} 9, J_{H-H} 6).

Этил-N-диэтоксифосфорил(бензоилциано)ацетимидат (3) синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0080 моль) этил-N-диэтоксифосфорил(циано)ацетимидата, 0,18 г (0,008 моль) металлического натрия и 1,12 г (0,008 моль) хлористого бензоила, продолжительность ацилирования 3 часа. Выход 2,42 г (86%). n_D^{20} 1,4514, d_4^{20} 1,284. Найдено, %: N 7,99, P 10,01. $C_{16}H_{21}N_2O_5P$. Вычислено, %: N 7,95, P 8,81. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 924–998 (P–O–C), 1186 (C–O–C), 1273 (P=O), 1610 (C $\equiv$ C), 1644 (C=N), 1768 (C=O), 2358 (C $\equiv$ N); Спектр ЯМР ¹H (CCl₄), м.д.: 1,18 т (9H, CH₃, J_{H-H} 6); 1,90 с (3H, CH₃C(O)); 2,92 с (1H, CH); 3,81 к (2H, CH₂O, J_{H-H} 6); 3,98 м (4H, CH₂OP, J_{H-P} 9, J_{H-H} 6); 7,46 м (5H, C₆H₅, J_{H-H} 6).

Этил-N-диизопропоксифосфорил(бензоил-циано)ацетимидат (4) синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0072 моль) этил-N-диизопропоксифосфорил(циано)ацетимидата, 0,16 г (0,0072 моль) и 1,01 г (0,0072 моль) хлористого бензоила, продолжительность ацилирования 3 часа. Выход 2,32 г (85 %). n_D^{20} 1,4562, d_4^{20} 1,291. Найдено, %: N 7,57, P 8,12. $C_{18}H_{25}N_2O_5P$. Вычислено, %: N 7,37, P 8,16. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 936-1002 (P-O-C), 1138 (C-O-C), 1240 (P=O), 1774 (C=O), 1620 (C $\equiv$ C), 1630 (C=N), 2380 (C $\equiv$ N); Спектр ЯМР 1H (CCl_4), м.д.: 1,08 т (3H, CH_3 , J_{H-H} 6); 1,23 д (12H, CH_3 , J_{H-H} 6); 2,66 с (1H, CH); 3,70 к (2H, CH_2O , J_{H-H} 6); 4,11 м (2H, CHOP, J_{H-P} 9, J_{H-H} 6); 7,48 м (5H, C_6H_5 , J_{H-H} 6).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. Пурдела, Д. Химия органических соединений фосфора / Д. Пурдела, Р. Вилчану. – М.: Химия, 1972. – 752 с.
3. Мукменева, Н. А. Фосфорорганические антиоксиданты и цветостабилизаторы полимеров / Н. А. Мукменева, С. В. Бухаров, Е. Н. Черезова, Г. Н. Нугуманова. – Казань: КНИТУ, 2010. – 296 с.
4. Коробейничев, О. П. Химия горения фосфорорганических соединений / О. П. Коробейничев, В. М. Шварцберг, А. Г. Шмаков // Успехи химии. – 2007. Т. 76, № 11. – С. 1094–1121.
5. Шишкин, В. Е. Фунгицидная активность фосфорилированных имидатов / В. Е. Шишкин, Е. В. Медников, Ю. М. Юхно // Известия ВолгГТУ : межвуз. сб. науч. ст. № 5 (31) / ВолгГТУ. – Волгоград, 2007. – (Серия «Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов»; вып. 4). – С. 62–65.

6. Медников, Е. В. Синтез N-замещенных фосфорсодержащих иминоэфиров и их свойства. – Дис.... канд. хим. наук. – Волгоград, 1982. – 211 с.

7. Шишкин, В. Е. Однореакторный способ получения N-фосфорилированных моно- и диимидатов / В. Е. Шишкин, Ю. В. Попов, О. В. Анищенко, М. А. Шевченко, С. М. Леденев, Н. А. Соколов // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, № 9. – С. 1473–1476.

8. <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.

REFERENCES

1. Mashkovskij, M. D. Lekarstvennye sredstva / M. D. Mashkovskij. – 16-e izd., pererab. i dop. – M.: Novaya volna, 2012. – 1216 s.
2. Purdela, D. Khimiya organicheskikh soedinenij fosfora / D. Purdela, R. Vylchanu. – M.: Khimiya, 1972. – 752 s.
3. Fosfororganicheskie antioksidanty i tsvetostabilizatory polimerov / N. A. Mukmeneva, S. V. Bukharov, E. N. Cherezova, G. N. Nugumanova. – Kazan': KNITU, 2010. – 296 s.
4. Korobeinichev, O. P. The chemistry of combustion of organophosphorus compounds/ O. P. Korobeinichev, V. M. Shvartsberg, A. G. Shmakov// Russian Chemical Reviews. – 2007. – Vol. 76, № 11. – P. 1023–1049.
5. SHishkin, V. E. Fungitsidnaya aktivnost' fosforilirovannykh imidatov / V. E. SHishkin, E. V. Mednikov, YU. M. YUkhno // Izvestiya VolgGTU: mezhvuz. sb. nauch. st. № 5 (31) / VolgGTU. – Volgograd, 2007. – С. 62–65. – (Ser. «Khimiya i tekhnologiya ehlementoorganicheskikh monomerov i polimernykh materialov»; vyp. 4).
6. Mednikov, E. V. Sintez N-zameshennykh fosforosoderzhashchikh iminoehfirov i ikh svoystva. – Dis.... kand. khim. nauk. – Volgograd, 1982. – 211 s.
7. SHishkin, V. E. One-Pot Method for Synthesis of N-Phosphorylated Mono- and Diimides / V. E. SHishkin [i dr.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2020. – Vol. 90, No. 9. – P. 1763–1765.
8. <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>

E. V. Shishkin, O. V. Anishchenko, M. A. Shevchenko, A. V. Cherikov

ACYLATION OF N-PHOSPHORYLATED MONOIMIDES

Volgograd State Technical University

Abstract. A method has been developed for the preparation of organophosphorus derivatives of imidic acids, based on the acylation of N-phosphorylated mono-carbon active methylene group. The interaction of sodium derivatives of monoimides with acid chlorides leads to the formation of the corresponding monoacylated derivatives, for which inhibition of acetyl esterase, esterase hydrolase, cutinase and other enzymes is highly predicted.

Keywords: organophosphorus compounds, N-phosphorylated imides, CH-acid properties, acylation, biologically active compounds.