

УДК 547.241.298.2.057

DOI: 10.35211/1990-5297-2024-5-288-45-48

*Е. В. Шишкин, О. В. Анищенко, М. А. Шевченко, А. В. Чериков*

**СТУПЕНЧАТЫЙ СИНТЕЗ АЦИЛИРОВАННЫХ  
N-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МАЛОНОДИИМИДАТОВ**

**Волгоградский государственный технический университет**

E-mail: anishchenko@vstu.ru

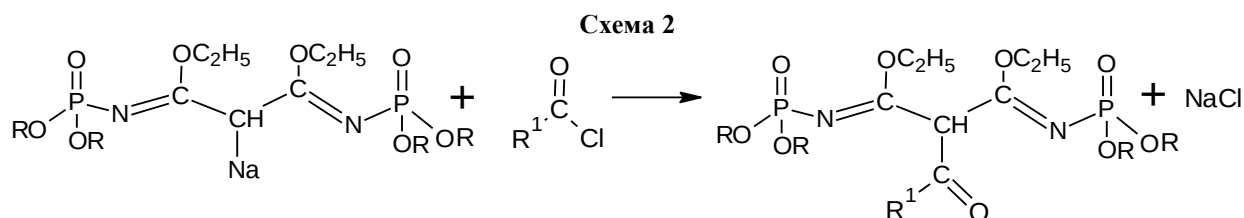
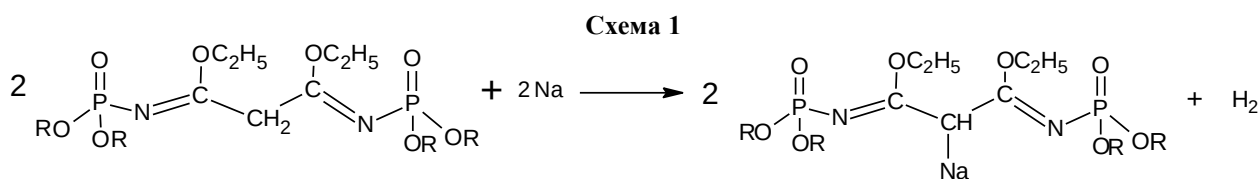
Предложен ступенчатый синтез ацилированных N-фосфорилированных малонодиимидатов. В качестве исходных соединений использованы N-фосфорилированные димидаты малоновой кислоты. На первой ступени синтеза получены натриевые производные N-фосфорилированных диимидатов, на второй ступени взаимодействием натриевых производных с хлористыми ацилами получены соответствующие ацилированные соединения. Для ацилированных производных N-фосфорилированных диимидатов малоновой кислоты прогнозируется с высокой вероятностью ингибирование ацетилэстеразы, гидролазы эстеразы, кутиназы и др. ферментов.

**Ключевые слова:** фосфорорганические соединения, N-фосфорилированные имидаты, ацилирование, биологически активные соединения.

Современный рынок пестицидов в мире оценивается от 60 до 80 млрд долларов в год [1]. С ростом объемов сельского хозяйства и его интенсивности все больше возрастает и потребность в них. Роль пестицидов заключается в химической защите растений от вредителей, болезней или сорняков. При этом в зависимости от химического класса этих соединений воздействие на живые организмы и растения может быть либо летальным, либо строго селективным. В последнее время особая проблема отрасли сельского хозяйства и производителей пестицидов заключается в развитии резистентности к ним у биологических объектов. Наиболее эффективными, получившими большое распространение, являются соединения класса диаминов, например, циантринилипрол. Особенностью современных пестицидов является их высокая селективность и воздействие на механизмы пищеварения и ингибирование различных рецепторов насекомых. Фосфорорганические соединения, эфиры и амиды фосфорной кислоты обладают свойством необратимого ингибирования

ацетилхолинэстеразы. Это обусловило активное использование фосфорорганических соединений в качестве инсектицидов и пестицидов. В работах [2, 3] было установлено, что N-замещенные фосфорсодержащие иминоэфиры проявили высокую инсектицидную и акарицидную активности на таких биологических объектах, как комнатная муха (*Musca domestica*), рисовый долгоносик (*Sitophilus oryzae*) и паутинный клещ фасоли (*Tetranychus urticae*). Также в этих работах предприняты попытки связать структуру иминоэфиров с их биологической активностью. Фосфорорганические диимидаты на фоне низкой их токсичности для теплокровных показали 100-процентную летальность для насекомых. В связи с этим разработка методов синтеза новых структур фосфорорганических диимидатов, в том числе ацилированных, является задачей актуальной.

В этой работе предлагается ступенчатая модификация структуры N-фосфорилированных диимидатов малоновой кислоты в реакциях с натрием и хлорацетилами (схема 1 и 2).



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$  (1);  $\text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$  (2);  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$  (3);  $\text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$  (4);

Возможность реализации такой схемы обеспечена высокой активностью водорода в метиленовой группе N-фосфорилированного диимидата малоновой кислоты. Наличие заместителей в молекуле диимидата экранирует активный реакционный центр – углеродный атом метиленовой группы, но выделение водорода в ходе реакции с натрием и образование натриевого производного, представляющего парафинообразное соединение (схема 1), позволяет сделать заключение о достаточной реакционной способности этой метиленовой группы. Кроме того, образование натриевого производного можно использовать как ступень на пути

синтеза ацильных производных N-фосфорилированных диимидатов по схеме 2. Для ускорения такого превращения необходимо было решить проблему гомогенизации реакционной смеси, для этой цели предложено проводить процесс в среде осушенного диоксана при температуре 50–60 °C, такой нагрев достаточен для растворения натриевого производного N-фосфорилированного диимидата малоновой кислоты. После чего можно проводить дальнейшее взаимодействие с хлорацетилами без дополнительного нагревания.

Для предложенного ступенчатого синтеза ацилированного производного N-фосфорилиро-

ванного диимидата малоновой кислоты лучше использовать небольшой избыток хлорацетила из-за его достаточно хорошей летучести. Мольное соотношение N-фосфорилированный диимидат : натрий: хлорангидрид равно 1:1:(1–1.1). В реакции с хлористым бензоилом избыток не требуется. Хлорангидрид прикапывали с небольшой скоростью, при этом наблюдали повышение температуры реакционной смеси, что свидетельствовало об экзотермичности реакции. Также наблюдали образование соли хлористого натрия, для укрупнения последней реакционную смесь выдерживали в течении 1–1,5 часа с постепенным охлаждением до комнатной температуры. После чего соль отфильтровывали и из оставшейся реакционной смеси отгоняли растворитель диоксан. Для получения химически чистых целевых продуктов реакции осуществляли их очистку методом колоночной адсорбционной хроматографии на силикагеле марки  $\mu$ LC 5/40, элюент диэтиловый эфир : ацетон, 2:1 (по объему). Состав и структуру синтезированных соединений устанавливали по данным элементного анализа, ИК- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Выход продуктов реакции составил 80–88 %.

Ацилированные производные N-фосфорилированных диимидатов малоновой кислоты представляют собой вязкие жидкости, слегка окрашенные в желто-оранжевые цвета, они не растворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях, таких как диоксан, диэтиловый эфир, ацетон.

Компьютерный скрининг биологической активности синтезированных ацилированных производных N-фосфорилированных диимидатов малоновой кислоты, проведенный с помощью программного комплекса «PASS» института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН [4], позволил с высокой вероятностью прогнозировать ингибирование ацетилэстеразы, гидролазы эстеразы, кутиназы, глюконат 2-дегидрогеназы, 3-метил-2-оксобутаноата и др. ферментов. Это позволяет предположить возможность использования синтезированных соединений в качестве инсектицидов и пестицидов. Кроме того, наличие различных функциональных групп в молекуле соединения открывает перспективы для дальнейшей их модификации.

#### Экспериментальная часть

**Ди(этил-N-диэтоксифосфорил)ацетилмалонодиимидат (1)** В реактор с 2,00 г (0,0046 моль) ди(этил-N-диэтоксифосфорил)малоноди-

имидата, в 7 мл безводного диоксана при температуре 20–30 °С и интенсивном перемешивании добавляли небольшими порциями 0,10 г (0,0046 моль) металлического натрия. Перемешивание вели до полного превращения натрия при температуре 50 °С. К раствору полученного натриевого производного при перемешивании и температуре 40–50 °С добавляли по каплям 0,39 г (0,0050 моль) хлористого ацетила в 3 мл диоксана. Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 ч. Соль хлорида натрия отделяли фильтрованием, растворитель удаляли отгонкой в вакууме (15–20 гПа). Выход 1,91 г. (88 %)  $n_D^{20}$  1,4463,  $d_4^{20}$  1,268. Найдено, %: N 6,02; P 13,07.  $C_{17}H_{34}N_2O_9P_2$ . Вычислено, %: N 5,93, P 13,13. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 968–1036 (P–O–C), 1194 (C–O–C), 1242 (C–O–C), 1628 (C=N), 1734 (C=O) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>), м.д.: 1,16 т (18H, CH<sub>3</sub>, J<sub>H-H</sub> 6); 1,93 с (3H, CH<sub>3</sub>C(O)); 2,76 с (1H, CH); 3,73 к (4H, CH<sub>2</sub>O, J<sub>H-H</sub> 6); 3,84 м (8H, CH<sub>2</sub>OP, J<sub>H-P</sub> 9, J<sub>H-H</sub> 6);

**Ди(этил-N-диизопропоксифосфорил)ацетилмалонодиимидат (2)** синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0041 моль) ди(этил-N-диизопропоксифосфорил)малонодиимидата, 0,09 г (0,0041 моль) металлического натрия и 0,35 г (0,0045 моль) хлористого ацетила. Выход 1,86 г. (86 %)  $n_D^{20}$  1,4503,  $d_4^{20}$  1,285. Найдено, %: N 5,30; P 13,07.  $C_{21}H_{42}N_2O_9P_2$ . Вычислено, %: N 5,30, P 11,74. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 916–994 (P–O–C), 1168 (C–O–C), 1258 (P=O), 1584 (C=N), 1738 (C=O); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>), м.д.: 1,13 т (6H, CH<sub>3</sub>, J<sub>H-H</sub> 6); 1,25 д (24H, CH<sub>3</sub>, J<sub>H-H</sub> 6); 1,93 с (3H, CH<sub>3</sub>C(O)); 2,74 с (1H, CH<sub>2</sub>); 3,65 к (4H, CH<sub>2</sub>O, J<sub>H-H</sub> 6); 4,10 м (4H, CHOP, J<sub>H-P</sub> 9, J<sub>H-H</sub> 6);

**Ди(этил-N-диэтоксифосфорил)бензоилмалонодиимидат (3)** синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0046 моль) ди(этил-N-диэтоксифосфорил)малонодиимидата, 0,10 г (0,0046 моль) металлического натрия и 0,65 г (0,0046 моль) хлористого бензоила, продолжительность ацилирования 3 часа. Выход 2,13 г. (87 %).  $n_D^{20}$  1,4514,  $d_4^{20}$  1,292. Найдено, %: N 5,45; P 11,80.  $C_{22}H_{36}N_2O_9P_2$ . Вычислено, %: N 5,24, P 11,61. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 928–1016 (P–O–C), 1188 (C–O–C), 1270 (P=O), 1610 (Car  $\equiv$  Car), 1620 (C=N), 1752 (C=O); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>), м.д.: 1,16 т (18H, CH<sub>3</sub>, J<sub>H-H</sub> 6); 2,78 с (1H, CH); 3,73 к (4H, CH<sub>2</sub>O, J<sub>H-H</sub> 6); 3,84 м (8H, CH<sub>2</sub>OP, J<sub>H-P</sub> 9, J<sub>H-H</sub> 6); 7,46 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, J<sub>H-H</sub> 6).

**Ди(этил-N-диизопропоксифосфорил)бензоилмалонодиимидат (4)** синтезировали по аналогичной методике из 2,00 г (0,0041 моль) ди-

(этил-N-диизопропоксифосфорил)малонодиимидата, 0,09 г (0,0041 моль) металлического натрия и 0,58 г (0,0041 моль) хлористого бензоила, продолжительность ацилирования 3 часа. Выход 2,03 г. (84 %).  $n_D^{20}$  1,4562,  $d_4^{20}$  1,294. Найдено, %: N 4,90; P 10,47.  $C_{26}H_{44}N_2O_9P_2$ . Вычислено, %: N 4,75, P 10,51. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 946–1014 (P–O–C), 1142 (C–O–C), 1280 (P=O), 1620 (C=C), 1636 (C=N) 1742 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$ ), м.д.: 1,10 т (6H,  $CH_3$ ,  $J_{H-H}$  6); 1,23 д (24H,  $CH_3$ ,  $J_{H-H}$  6); 2,73 с (1H,  $CH_2$ ); 3,66 к (4H,  $CH_2O$ ,  $J_{H-H}$  6); 4,10 м (4H,  $CHOP$ ,  $J_{H-P}$  9,  $J_{H-H}$  6); 7,45 м (5H,  $C_6H_5$ ,  $J_{H-H}$  6).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Даренских, С. «ГлавАгроном» <https://glavagronom.ru/articles/mirovoy-rynok-pesticidov-kakie-syurprizy-gotovit-kitay>.
2. 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.

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

4. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) // PASS Online URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>.

#### REFERENCES

1. Darenskih S. «GlavAgronom» <https://glavagronom.ru/articles/mirovoy-rynok-pesticidov-kakie-syurprizy-gotovit-kitay>.
2. Shishkin, V. E. Fungicidnaja aktivnost' fosforilirovannyh imidatov / V. E. Shishkin, E. V. Mednikov, Ju. M. Juhno // Izvestija VolgGTU: mezhvuz. sb. nauch. st. № 5 (31) / VolgGTU. – Volgograd, 2007. – (Serija «Himija i tehnologija jelementoorganicheskikh monomerov i polimernyh materialov»; вып. 4). – С. 62–65.
3. Mednikov, E.V. Sintez N-zameshennyh fosforsoderzhashhih iminojefirov i ih svojstva. –Dis.... kand. him. nauk. – Volgograd, 1982. – 211 s.
4. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) // PASS Online URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>.

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

#### STEPWISE SYNTHESIS OF ACYLATED N-PHOSPHORYLATED MALONODIIMIDATES

**Volgograd State Technical University**

**Abstract.** A stepwise synthesis of acylated N-phosphorylated malonodiimides is proposed. N-phosphorylated malonic acid imides were used as starting compounds. At the first stage of synthesis, sodium derivatives of N-phosphorylated imides were obtained, at the second stage, the corresponding acylated compounds were obtained by interaction of sodium derivatives with acyl chloride. For acylated derivatives of N-phosphorylated malonic acid imides, inhibition of acetylsterase, esterase hydrolase, kutinase, and other enzymes is predicted with high probability.

**Keywords:** organophosphorus compounds, N-phosphorylated imides, acylation, biologically active compounds.