

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

СИНТЕЗ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ АЦЕТАМИДИНОВ И ИХ КОНДЕНСАЦИЯ С АЦЕТАЛЬДЕГИДОМ

Волгоградский государственный технический университет

E-mail: anishchenko@vstu.ru

Осуществлен синтез незамещенных по иминогруппе фосфорилированных ацетамидинов, и изучено взаимодействие их с ацетальдегидом. Установлено, что амидины, имеющие атом водорода в иминогруппе, в мягких условиях реагируют с ацетальдегидом с образованием сравнительно устойчивых продуктов присоединения по карбонильной группе. У синтезированных соединений прогнозируются различные виды биологической активности, которые могут оказаться полезными для сельского хозяйства и медицины.

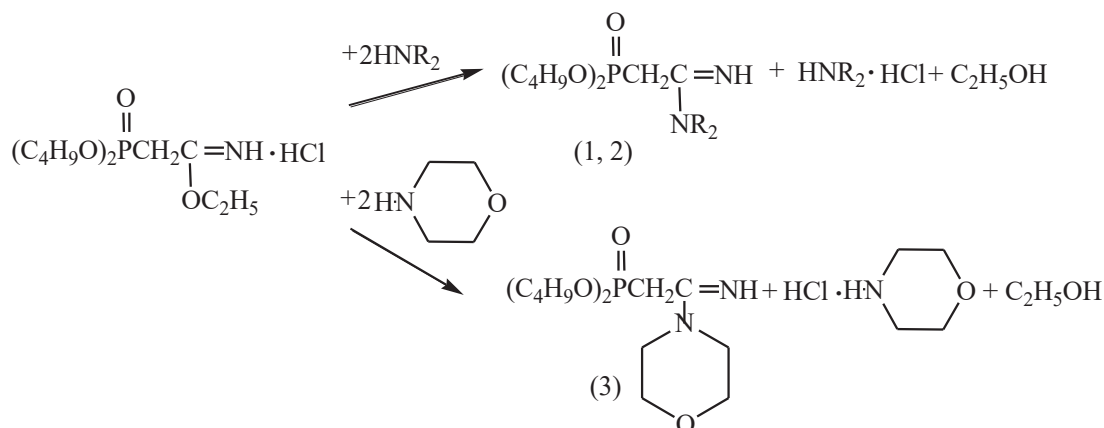
Ключевые слова: фосфорорганические соединения, фосфорилированные амидины, конденсация, биологически активные соединения

Фосфорсодержащие соединения широко используются в различных отраслях человеческой деятельности [1–3]. В области техники фосфорорганические вещества нашли применение в качестве присадок, повышающих эксплуатационные свойства смазочных масел. Они применяются в производстве компонентов пластмасс и волокон, придающих негорючесть (антипирены). Кроме того, эти соединения могут использоваться в качестве растворителей, гидравлических жидкостей и других технических материалов. Сельское хозяйство также активно использует фосфорорганические инсектициды, фунгициды, гербициды и дефолианты. Эти вещества отличаются высокой эффективностью в борьбе с вредителями и болезнями растений. Проявляемая фосфорорганическими соединениями биологическая

активность нашла свое применение в медицине при синтезе противораковых, противовирусных, бактерицидных и других препаратов.

Фосфорорганические амидины являются очень перспективными и представляют интерес в плане дальнейшего изучения, так как они обладают различными видами пестицидной и фармакологической активностей [4]. В связи с этим представляется актуальным целенаправленный синтез новых структур фосфорилированных амидинов с целью поиска биологически активных веществ.

Сначала был осуществлен синтез незамещенных по иминогруппе амидинов при взаимодействии гидрохлорида фосфорилированного имидата с вторичными аминами, а также с морфолином:



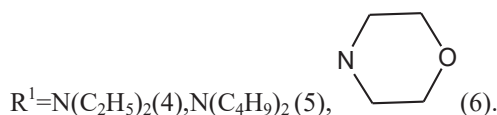
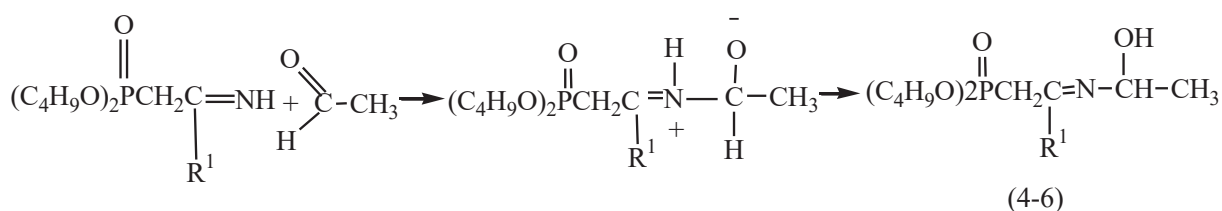
R=C₂H₅ (1), C₄H₉(2).

Диалкиламины (морфолин) прибавляли с небольшой скоростью при интенсивном перемешивании к гидрохлориду имидата. Для снижения вязкости реакционной массы лучше использовать растворитель – безводный диоксан. Синтезы осуществляли при мольном соотношении гидрохлорид имидата : вторичный амин (морфолин) = 1 : 2,5. Смесь перемешивали при охлаждении 2 часа, затем при нагревании до 60 °С 6–8 часов. Наблюдали образование соли амина (морфолина), для укрупнения последней реакционную смесь выдерживали в течение 1–1,5 при комнатной температуре. После чего соль отфильтровывали и из оставшейся реакционной смеси отгоняли в вакууме растворитель, этиловый спирт и избыток амина (морфолина). Затем остаток хроматографировали на силикагеле марки μLC 5/40.

Известно, что карбонильные соединения легко реагируют с различными азотистыми основаниями [5]. Взаимодействие протекает через стадию образования, как правило, неустойчи-

вых продуктов присоединения, которые далее переходят в карбоний-иммониевые ионы, и из них уже получают разнообразные конечные продукты разными путями, в зависимости от того, имеется ли у атома азота еще один протон или нет. В результате реакций из первичных аминов образуются азометины или основания Шиффа, из вторичных аминов – енамины. При взаимодействии вторичных аминов с бензальдегидом или формальдегидом к карбоний-иммониему иону присоединяется вторая молекула амина с образованием так называемых аминалей. Реакции с аминами протекают без добавления катализаторов. Таким способом можно получать разные ценные продукты [6–7].

Установлено, что незамещенные по иминогруппе фосфорилированные амидины реагируют с ацетальдегидом с образованием сравнительно устойчивых продуктов присоединения по карбонильной группе. Для реакций присоединения может быть предложена следующая схема:



В результате атаки азота на атом углерода связи C=O возникает биполярный ион, стабилизирующийся за счет перемещения протона от атома азота к атому кислорода с образованием довольно устойчивого продукта присоединения. Реакции протекают в отсутствии катализаторов. С ацетальдегидом амидины реагируют

с небольшим экзотермическим эффектом в среде органического растворителя. В качестве растворителя предпочтительнее использовать безводный диэтиловый эфир. Ацетальдегид необходимо прибавлять к амидину при охлаждении и перемешивании реакционной массы. Мольное соотношение фосфорилированный

ацетамидин : ацетальдегид составляет 1: 1,8. После смешения реагентов для завершения процесса необходимо вести перемешивание реакционной массы в течение 3–4 часов при температуре не более 20 °С. Так как взаимодействие ацетальдегида с амидами протекает гладко, то после отгонки растворителя и избыточного ацетальдегида и вакуумирования сначала на водоструйном, а затем на масляном насосе получают довольно чистые соединения, пригодные для практического использования. Окончательную очистку осуществляют методом колоночной адсорбционной хроматографии на силикагеле марки μLC 5/40. Процесс протекает гладко, выход целевых продуктов составил более 80 %. Таким образом, нуклеофильность атома азота в фосфорилированных ацетамидинах является достаточной для присоединения по карбонильной группе ацетальдегида.

Свободные по иминогруппе фосфорилированные имидаты и продукты их конденсации с ацетальдегидом представляют собой вязкие жидкости желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях, не растворимые в воде. Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, молекулярной рефракции, ИК-спектроскопии и криоскопии. Индивидуальность соединений доказана методом тонкослойной хроматографии на силифол.

Для расчета возможной биологической активности была использована программа PASS института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАН [8]. Результатом исследования является прогнозирование у всех синтезированных соединений с высокой вероятностью ингибирования различных ферментов: фосфатазы, глутамат-5-полуальдегиддегидрогеназы, монооксигеназы глицерилового эфира и др., противосудорожной активности. Также вероятно использование таких соединений в качестве стимуляторов роста растений. Таким образом, фосфорилированные амидины могут найти применение в качестве биологически активных веществ сельскохозяйственного и медицинского назначения.

Экспериментальная часть

***N*¹, *N*¹-диэтил(дибутоксифосфорил)ацетамидин (1).** К 10 г (0,031 моль) гидрохлорида этил (дибутоксифосфорил)ацетимидата в 30 мл диоксана при интенсивном перемешивании и температуре 5–10 °С прибавляют 5,6 г (0,077 моль) диэтиламина в 5 мл диоксана. Смесь переме-

шивают при охлаждении 2 часа, затем нагревают 6 часов при температуре 60 °С. После выдерживания реакционной массы в течение 1–1,5 часов при комнатной температуре соль диэтиламина отфильтровывают. Диоксан, избыток диэтиламина и образовавшийся этиловый спирт удаляют отгонкой в вакууме сначала водоструйного (15–20 гПа), а затем масляного насоса (2–4 гПа) при температуре бани не более 60 °С. Очищают вещество методом адсорбционной колоночной хроматографии на силикагеле, элюент хлороформ: эфир: гексан (1:2:1 об.). Выход 8,7 г (92 %). n_D^{20} 1,4596, d_4^{20} 1,0053. M_{rD} 83,41, выч. 84,00. Найдено, %: N 9,33; P 10,08. $C_{14}H_{31}N_2O_3P$. Вычислено, %: N 9,14, P 10,11. R_f 0,67, силифол, элюент хлороформ: диэтиловый эфир: гексан (2:2:1 об.), проявление парами йода. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 740, 1560, 3300 (N-H), 968–1066 (P-O-C), 1250 (P=O), 1678 (C=N).

***N*¹,*N*¹-дибутил(дибутоксифосфорил)ацетамидин (2).** Синтезировали аналогично соединению (1) из 10 г (0,031 моль) гидрохлорида этил (дибутоксифосфорил)ацетимидата и 9,9 г (0,077 моль) дибутиламина. Выход 10,4 г (93 %). n_D^{20} 1,4745, d_4^{20} 1,0015. M_{rD} 101,81, выч. 102,59. Найдено, %: N 7,53; P 8,88. $C_{18}H_{39}N_2O_3P$. Вычислено, %: N 7,73, P 8,54. R_f 0,66, силифол, элюент хлороформ: диэтиловый эфир: гексан (2:2:1 об.), проявление парами йода. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 742, 1565, 3310 (N-H), 967–1065 (P-O-C), 1253 (P=O), 1679 (C=N).

***N*¹-морфолино(дибутоксифосфорил)ацетамидин (3).** Синтезировали аналогично (1) из 10 г (0,031 моль) гидрохлорида этил (дибутоксифосфорил)ацетимидата и 17,2 г (0,197 моль) морфолина. Нагревают 8 часов. Выход 8,9 г (90 %). n_D^{20} 1,4610, d_4^{20} 1,0550. M_{rD} 83,33, выч. 83,73. Найдено, %: N 9,03; P 10,00. $C_{14}H_{29}N_2O_4P$. Вычислено, %: N 8,75, P 9,67. R_f 0,71, силифол, элюент хлороформ: диэтиловый эфир: гексан (2:2:1 об.), проявление парами йода. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 742, 1562, 3304 (N-H), 966–1065 (P-O-C), 1100 (C-O-C), 1243 (P=O), 1672 (C=N).

***N*¹,*N*¹-диэтил-*N*²-(α -гидроксиэтил)(дибутоксифосфорил)ацетамидин (4).** К раствору 4,0 г (0,013 моль) *N*¹,*N*¹-диэтил(дибутоксифосфорил)ацетамидина в 5 мл диэтилового эфира при охлаждении до 5–10 °С и перемешивании прибавляют по каплям 1,0 г (0,023 моль) ацетальдегида в 5 мл диэтилового эфира. Затем проводят перемешивание с обратным холодильником 3 часа при температуре 20 °С. Далее растворитель и избыток ацетальдегида отгоняют, остаток вакуумируют на водоструйном (15–20 гПа), а затем на масляном насосе (2–4 гПа) в течение

1 часа при температуре бани 30 °С. Очищают вещество методом адсорбционной колоночной хроматографии на силикагеле, элюент изопропанол : диэтиловый эфир (1 : 1 об.). Выход 3,6 г (80 %). n_D^{20} 1,4614, d_4^{20} 1,0068. MR_D 95,58, выч. 95,12. Найдено, %: N 7,63; P 8,68. $C_{16}H_{35}N_2O_4P$. Вычислено, %: N 7,99, P 8,84. R_f 0,69, силуфол, элюент хлороформ: изопропанол : диэтиловый эфир (1:2 об.), проявление парами йода. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 968-1066 (P-O-C), 1243(P=O), 1672 (C=N), 3600 (O-H).

N^1, N^1 -дибутил- N^2 -(α -гидроксиэтил)(дибутоксифосфорил)ацетамидин (5). Синтезировали аналогично соединению (4) из 5,0 г (0,014 моль) N^1, N^1 -дибутил(дибутоксифосфорил)ацетамидина и 1,1 г (0,025 моль) ацетальдегида. Выход 5,0 г (88 %). n_D^{20} 1,4768, d_4^{20} 1,0075. MR_D 113,97, выч. 113,71. Найдено, %: N 7,00; P 7,68. $C_{20}H_{43}N_2O_4P$. Вычислено, %: N 6,89, P 7,61. R_f 0,65, силуфол, элюент хлороформ: изопропанол : диэтиловый эфир (1 : 2 об.), проявление парами йода. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 968-1066 (P-O-C), 1246 (P=O), 1678 (C=N), 3610 (O-H).

N^1 -морфолино- N^2 -(α -гидроксиэтил)(дибутоксифосфорил)ацетамидин (6). Синтезировали аналогично соединению (4) из 4,0 г (0,012 моль) N^1 -морфолино(дибутоксифосфорил)ацетамидина и 0,9 г (0,022 моль) ацетальдегида. Продолжительность синтеза 4 часа. Выход 3,7 г (85 %). n_D^{20} 1,4670, d_4^{20} 1,0594. MR_D 95,44, выч. 94,85. Найдено, %: N 7,50; P 8,68. $C_{20}H_{43}N_2O_4P$. Вычислено, %: N 7,69, P 8,49. R_f 0,68, силуфол, элюент хлороформ: изопропанол : диэтиловый эфир (1 : 2 об.), проявление парами йода. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 970-1059 (P-O-C), 1120 (C-O-C), 1241 (P=O), 1666 (C=N), 3640 (O-H).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Corbridge, D. E. C. Phosphorus: Chemistry, biochemistry and technology / D. E. C. Corbridge. – Sixth Edition. – CRC Press, 2016. – P. 1401.

2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – М.: Новая волна, 2016. – 1216 с.

3. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Часть 1. Пестициды. – М.: 2023. – 889 с.

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

5. Органикум: в 2-х т. Т. 2. / Х. Беккер [и др.]. – 4 изд. – М.: Мир, 2008. – 488 с.

6. Мехдиева, Л. А. Биологически активные азометины и их применение / Л. А. Мехдиева, П. Ш. Мамедова, Э. Р. Бабаев // Башкирский химический журнал. – 2024. – Т. 31, № 2. – С. 72–80.

7. Граник, В. Г. Успехи химии енаминов / В. Г. Граник // Усп. хим. – 1984. – Т. 53(4). – С. 651–688.

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

REFERENCES

1. Corbridge, D. E. C. Phosphorus: Chemistry, biochemistry and technology / D. E. C. Corbridge.-Sixth Edition. – CRC Press, 2016. – P. 1401.

2. Mashkovskij, M. D. Lekarstvennyye sredstva. / M. D. Mashkovskij. – 16-e izd. – M.: Novaya volna, 2016. – 1216 s.

3. Gosudarstvennyj catalog pesticidov i agrohimikatov, razreshennyh k primeneniyu na territorii Rossijskoj Federacii. CHast' 1. Pesticidy M., 2023. – 889 s.

4. Mednikov, E.V. Sintez N-zameshennyh fosforsoderzhashhih iminojefirov i ih svojstva. –Dis.... kand. him. nauk. – Volgograd, 1982. – 211 s.

5. Organikum: v 2-h t. T.2. / H. Bekker [i dr.]. – 4 izd. – M.: Mir, 2008. – 488 s.

6. Mekhdieva, L. A. Biologicheski aktivnye azometiny i ih primeneniye / L. A. Mekhdieva, P. SH. Mamedova, E. R. Babayev // Bashkirskij himicheskij zhurnal. – 2024. – T. 31, № 2. – S. 72–80.

7. Granik, V. G. Advances in the Chemistry of Enamines / V.G. Granik // Russian Chem. Reviews. – 1984. – Vol. 53(4). – P. 383–400.

8. Laboratory of Structural and Functional Design of Medicines, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) // FOLLOW the link: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>.

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

SYNTHESIS OF PHOSPHORYLATED ACETAMIDINES AND THEIR CONDENSATION WITH ACETALDEHYDE

Volgograd State Technical University

Abstract. Synthesis of phosphorylated acetamides unsubstituted by the imino group was carried out, and their interaction with acetaldehyde was studied. Amidines having a hydrogen atom in the imino group have been found to react with acetaldehyde under mild conditions to form relatively stable carbonyl group adducts. In synthesized compounds, various types of biological activity are predicted that may be useful for agriculture and medicine.

Keywords: organophosphorus compounds, phosphorylated amidines, condensation, biologically active compounds