

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МУРАВЬИНЫХ КИСЛОТ ТРЕТИЧНОГО ФОСФИНОКСИДНОГО СТРОЕНИЯ

Изатуллаев Сарвар Абдумоннонович

СамМУ Фармация факультет ассистент

Ёрбекова Севинч Ёкубджан кизи

СамМУ Фармация факультет студентка 3- курс

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10807365>

Аннотация: Целью настоящей работы является разработка новых методов синтеза гидразидов фосфорилированных муравьиных кислот третичного фосфиноксидного строения.

Ключевые слова: химии, фосфор, синтез, Фосеназид, Капах

NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS OF PHOSPHORYLATED FORMIC ACID HYDRAZIDES OF TERTIARY PHOSPHINE OXIDE STRUCTURE

Abstract: The purpose of this work is to develop new methods for the synthesis of phosphorylated formic acid hydrazides of tertiary phosphine oxide structure.

Keywords: chemistry, phosphorus, synthesis, Fosenazide, Capah

ВВЕДЕНИЕ

Одним из значимых достижений в химии органических соединений фосфора является синтез и обнаружение психотропной активности гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот:



При $n=1$ это гидразиды уксусной кислоты, они стали известны с 1965 года благодаря работам профессора Разумова А.И. и его учеников на кафедре ОХ КНИТУ[1]. Наиболее яркие представители:

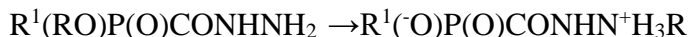


Фосеназид



Капах

При $n=0$ это гидразиды фосфорилированных муравьиных кислот, которые стали известны значительно позже – с 2013 года [2]. Они содержали одну или две алкоксильные группы у P(IV) и оказались мало устойчивыми, так как происходило алкилирование ими гидразидного N (III):



Учитывая, что третичные фосфиноксиды являются значительно более устойчивыми по сравнению с эфирами кислот P(IV), на кафедре органической химии КНИТУ были синтезированы два гидразида фосфорилированной муравьиной кислоты третичного фосфиноксидного строения:



2a



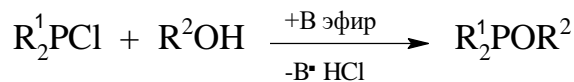
2б

ГЛАВНАЯ ЧАСТЬ

Они были синтезированы по общему методу взаимодействием гидразина с эфирами фосфорилированных карбоновых кислот, в частности, муравьиных кислот 3. Последние называют ещё прекурсорами гидразидов 2.

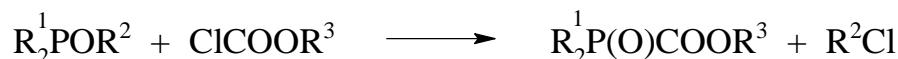


3



4

5

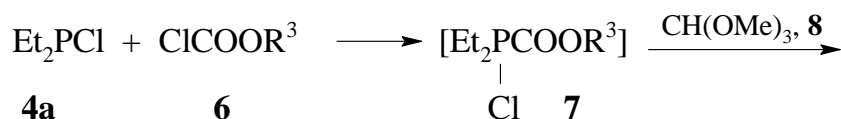


5

6

3

Учитывая проявление вторичных хлорфосфинами **4** нуклеофильных свойств по отношению к органическим хлоридам, мы разработали совершенно новый метод получения прекурсора **3а**, где исключается стадия синтеза фосфинита **5**. Способ удалось реализовать лишь на примере диэтилхлорфосфина **4а**:



4а

6

Cl

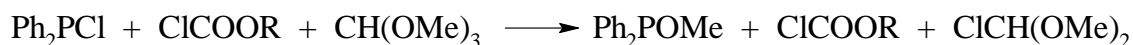
7



3а

$Ph_2PCl + ClCOOR$ - идет очень медленно и неоднозначно

Для синтеза **3б** был использован другой подход. Мы предположили, что его удастся получить взаимодействиями в трехкомпонентной системе: хлорфосфин **4б** + хлормуравьный эфир **6** + триметилортоформиат **8**, где образование фосфинита **5б** происходит in situ:



4б

6

8

5б

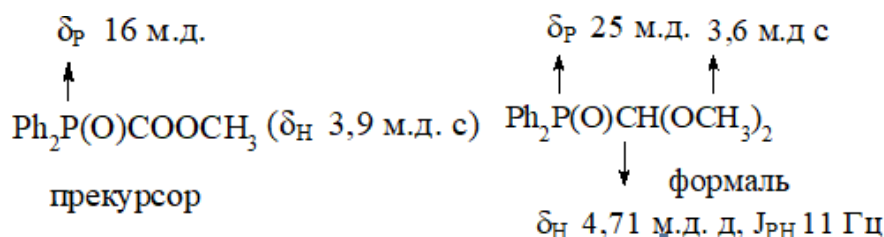
6

9

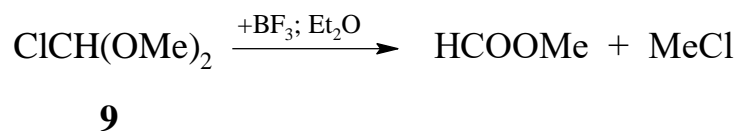


3б

10

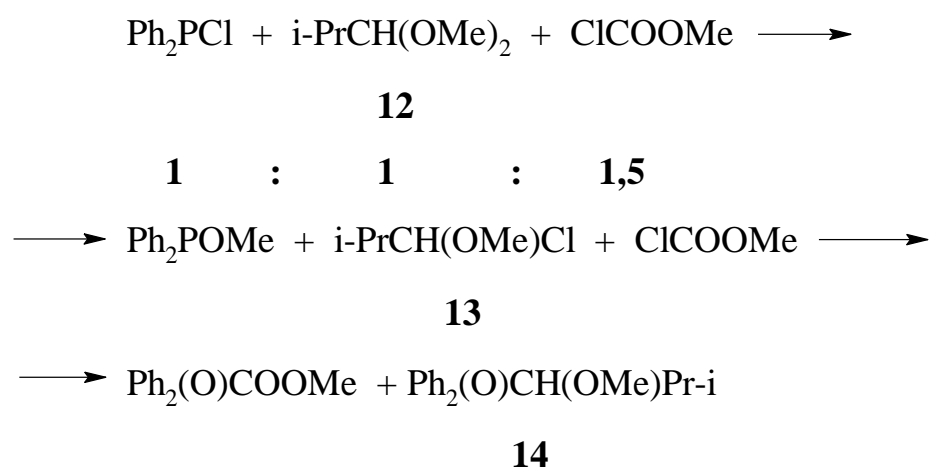


При соотношении исходных реагентов **46:6:8** как 1:1:1 соотношение конкурирующих продуктов **36** и **10** составляет 1:4, то есть основным продуктом является формаль **10**. Чтобы снизить его образование, очевидно, необходимо удалять из реакционной среды хлороформаль **9**. Этому мы добились проведением этой многокомпонентной реакции в присутствии эфира трехфтористого бора $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ **11**, который способствует разложению хлороформала:

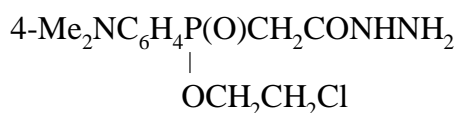


К смеси соединений **46** и **6** с двумя каплями $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ добавляли по каплям ортоэфир **8** с двумя каплями $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. По данным спектрам ЯМР Н и ^{31}P соотношение продуктов **36** и **10** составил 3:1, т.е. основным продуктом реакции стал прекурсор. Когда к смеси соединений **46** и **6** добавляли по каплям ортоэфир с 5 каплями $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в спектре ЯМР ^{13}C реакционной смеси резонансные сигналы при 3.7 и 4.5 м.д. не наблюдались, т.е. конкурирующий продукт **10** не образовывался.

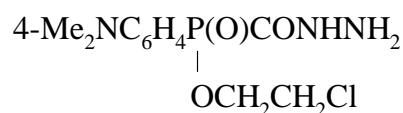
Нами был разработан еще один подход к синтезу прекурсора **3**: мы исходили из того, что дехлоралкокксилирующими реагентами по отношению к дифенилхлорфосфину, наряду с ортоформиатом **8**, могут выступать и ацетали **12**. Но образующийся при таком обмене α -хлорэфир **13**, в отличие от хлорацетала **9**, будет более слабым электрофилом, чем хлормуравьиный эфир **6**. Эксперимент полностью подтвердил такое предположение: при взаимодействии дифенилхлорфосфина с диметиловым ацеталем изомаляного альдегида **12** в присутствии хлормуравьиного эфира **6** (1:1:1.5). По данным ЯМР ^{31}P прекурсор **3** образовывался с выходом 99%, содержание конкурирующего продукта **14** составляет менее 1%:



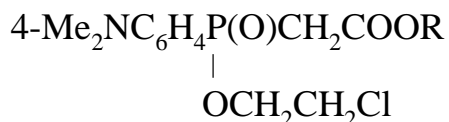
Положительный экспериментальный результат многокомпонентной реакции с применением ацетала **12** привел нас к мысли о разработке метода синтеза нового аналога **15** Капах и его прекурсора **16**.



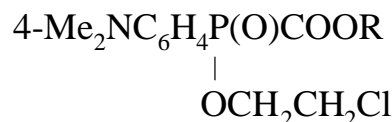
Капах



новый аналог Капаха **15**

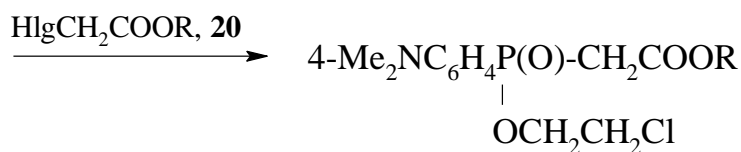
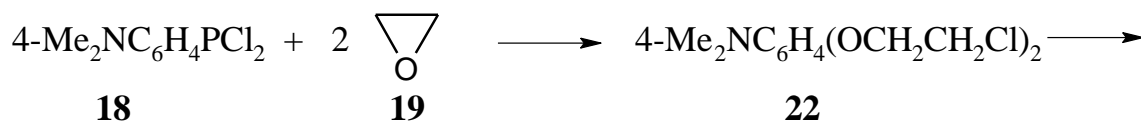


прекурсор Капаха **16**



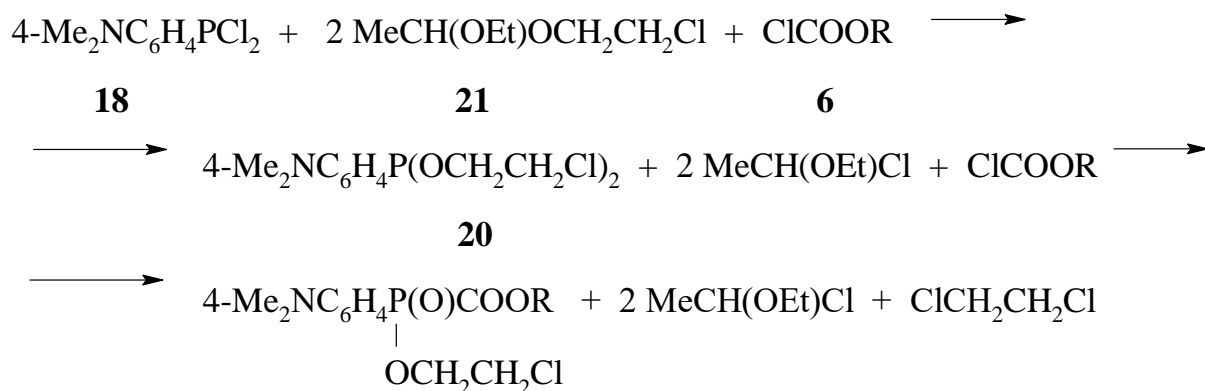
прекурсор **17** аналога Капаха

Кроме 4-диметиламинофенилдихлорфосфина **18**, в синтезе соединения **16** в качестве источника 2-хлорэтоксильной группы используется оксид этилена **19** в газообразном [3] или в жидком виде [4] и электрофилы со сложноэфирной группой – алкилгалогенацетаты **20**.

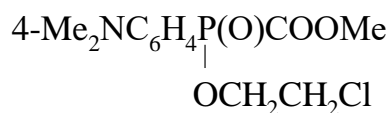


прекурсор Капаха

Учитывая вышеописанные взаимодействия в многокомпонентной системе $\text{Ph}_2\text{PCl} + \text{ClCOOR} + i\text{-PrCH}(\text{OMe})_2$, мы предлагаем следующую схему синтеза прекурсора **17** аналога Капаха:



17



Спектр ЯМР¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 6.60-7.80 м (4H, C₆H₄), 3.1 с (6H, Me₂N), 3.9 с (3 H, COOMe), 4.2 к (2H, POCH₂, ³J_{HH} 7 Гц, ³J_{PH} 14 Гц), 3.79 т (2H, CH₂Cl, ³J_{HH} 7 Гц); ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 13.9.

ВЫВОДЫ

1. Найдена новая трехкомпонентная система «дифенилхлорфосфин + хлормуравьиный эфир + нуклеофил (ацеталь или триметилортоформиат)», взаимодействие в которой позволяет синтезировать прекурсор нового аналога «Фосеназида» (метилдифенилфосфинилметаноата Ph₂P(O)COOMe) с выходом 99 %.
2. В случае использования этил(2-хлорэтил)овогоацетала уксусного альдегида прекурсор нового аналога «Капах» образуется с выходом 47%.
3. Новый подход позволяет исключить из общей схемы синтез промежуточного алкилдифенилфосфинита Ph₂POR.

Литература

4. А.И. Разумов, Р.Л. Поздняк, К.Б. Брудная, М.Г. Берим, Р.М. Слепова, Ш.З. Туктарова, Г.Ржевская, ЖОХ, 1967, Т.37, с.421.
5. Е.А. Глухоедова, Л.В. Коваленко, Успехи в химии и химической технологии, 2013, Т.27, с. 78.
6. Р.И. Тарасова, И.И. Семина, В.А. Павлов, В.В. Москва, Пат. РФ214961 (1999); Б.И. 2000. № 33.
7. М.Б. Газизов, Ш.Н. Ибрагимов, О.Д. Хайруллина, С.Ю.Иванова, К.С. Газизова, Р.А. Хайруллин, Ю.С. Кириллина, А.Л.Писцова, ЖОХ, 2019, Т.89, №1, с.71-75.