

УДК 547.241 + 547.484.8

Ю.В.Рассукана

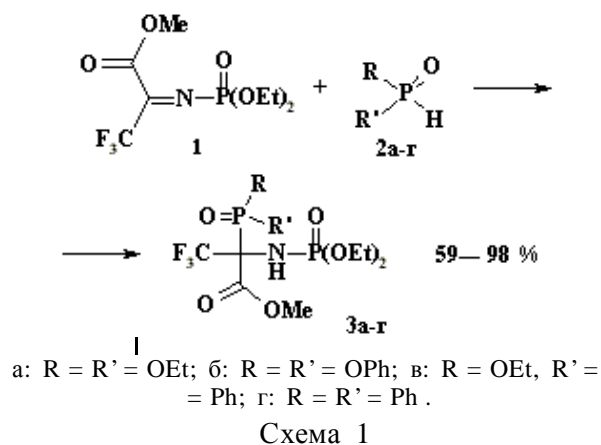
N-ДИЕТОКСИФОСФОРИЛІМІН ТРИФЛУОРОПІРУВАТУ В РЕАКЦІЯХ З ФОСФОРНИМИ НУКЛЕОФІЛАМИ

Вивчено реакції N-фосфориліміну трифлуоропірувату з нуклеофільними похідними фосфору. Показано, що хемоселективність процесу визначається природою фосфорного реагента: реакції з гідрофосфорильними сполуками приводять до C-фосфорилювання, а взаємодія з діетилтриметилсиліл-фосфітом — до N,N-дифосфорильованого похідного трифлуороаланіну.

ВСТУП. Імінокарбоксилати є зручними попередниками в синтезі функціоналізованих похідних α -амінокарбонових кислот. Особливе місце в цьому ряду займають іміни трифлуоропірувату, наявність в яких „окисненого” фрагменту трифлуороаланіну обумовлює їх синтетичну привабливість як синтонів біологічно важливих функціоналізованих похідних флуоровмісних α -амінокарбоксо-кислот. Раніше нами був розроблений препаративний метод синтезу N-фосфориліміну трифлуоропірувату (1) і показано, що він є новим зручним будівельним блоком у синтезі похідних трифлуороаланіну [1]. Присутність трьох електроноакцепторних груп біля азотметинового зв'язку обумовлює його високу реакційну здатність та створює передумови для його легкої функціоналізації. Синтетичний потенціал іміну 1 продемонстровано на прикладі реакцій приєднання O-, S- та C-центрованих нуклеофілів [1], циклоприєднання [2, 3] та циклоконденсації [4]. Перспективним, але недослідженим напрямом функціоналізації імінокарбоксилату 1 є його взаємодія з фосфорними нуклеофілами, яка може приводити до сполук, що містять одночасно фрагменти трифлуороаланіну та його фосфорного аналогу. Вивчення таких реакцій є важливим і з теоретичної точки зору, оскільки відомо, що активовані полігалогеналканіміни можуть реагувати з фосфорними нуклеофілами за різними напрямками, які не завжди є очевидними [5]. Так, N-фосфорилімін гексафлуороацетону реагує з середніми фосфітами за участю атома флуору трифлуорометильної групи з утворенням продуктів N-алкілювання [6]. В той же час реакція N-суль-

фонілімінів трифлуоропірувату з триалкілфосфітами супроводжується незвичним N–C-переносом сульфонільної групи і приводить до утворення імінофосфоранів [7]. При взаємодії іміну 1 з ізоціанатами кислот тривалентного фосфору нами виявлено новий напрям, що приводить до продуктів ацилювання електрофільного центру іміну електрофільним центром фосфорного диполя [2]. В даній роботі досліджена хімічна поведінка N-фосфориліміну трифлуоропірувату 1 у реакціях з нуклеофільними похідними тривалентного фосфору.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Встановлено, що N-фосфорилімінокарбоксилат 1 у м'яких умовах (етер, 15 °С) реагує з неповними естерами фосфористої та фосфоністої кислот або дифенілфосфіноксидом, утворюючи стійкі продукти приєднання — похідні α -амінофосфонових (3а,б), амінофосфінових кислот (3в) або фосфіноксид (3г):



Фосфіат 3в, що містить два хіральних центри, утворюється у вигляді двох діастереомерів у співвідношенні $\approx 1:1$. Важливо зазначити, що взаємодія іміну 1 з гідрофосфорильними сполуками має необоротний характер, здійснюється швидко та у відсутності основ і є рідкісним випадком некаталізованої реакції Пудовіка. Швидкість перебігу реакції визначається природою замісників біля атома фосфорного реагенту: $\text{Ph} > \text{PhO} > \text{EtO}$. Приєднання повністю завершується протягом години ($\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$) або за декілька діб ($\text{R}=\text{R}'=\text{OEt}$). Спектральні та аналітичні дані підтверджують будову сполук 3а–г.

На відміну від цього взаємодія імінокарбоксилату 1 з триалкілфосфітами є неселективною і приводить до утворення складної суміші продуктів. Така різниця в селективності може бути обумовлена тим, що в цьому випадку реалізується реакція як за участю трифлуорометильної групи, так і [4+1]-циклоприєднання по системі зв'язків $\text{N}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$.

Відомо, що силілові естери кислот тривалентного фосфору в реакціях з електрофільними реагентами часто проявляють специфіку, пов'язану з високою міграційною здатністю триметилсилільної групи. Дійсно, нами знайдено, що N-фосфорилімін 1 селективно реагує з діетилсилілфосфітом з утворенням продукту відновлювального N-фосфорилування 5. Такий несподіваний результат можна пояснити в рамках наведеної нижче схеми.

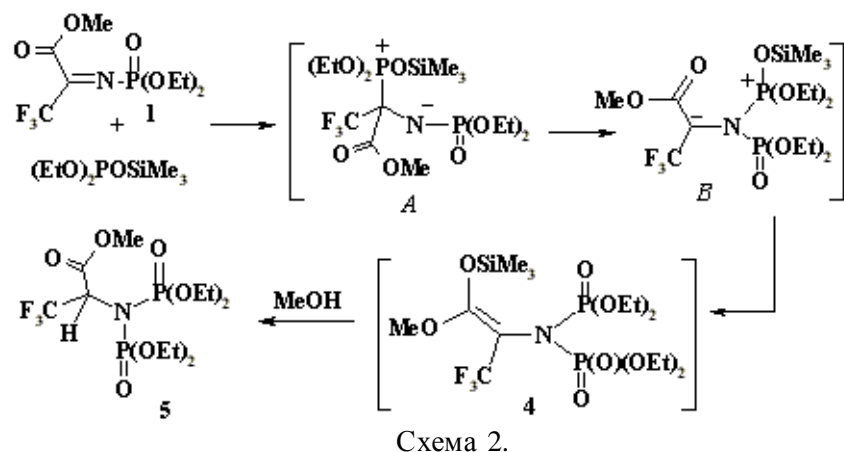


Схема реакції, імовірно, включає нуклеофільну атаку фосфорним реагентом імінного атома вуглецю з наступним $\text{C} \rightarrow \text{N}$ переносом фосфорного угруповання. Біполярний іон B, який

при цьому утворюється, стабілізується шляхом міграції триметилсилільної групи. Наступний метаноліз силільного похідного 4 приводить до дифосфорильованого похідного трифлуораланіну 5.

Дані ЯМР ^{31}P , ^{19}F , ^1H підтверджують будову сполуки 5. Важливим, зокрема, є наявність в спектрі ПМР характерного мультиплету СН-протону ($\delta_{\text{H}} 5.15$ м.ч., $^3J_{\text{HP}} = 19.5$, $^3J_{\text{HF}} = 8$ Гц). У спектрі ЯМР ^{19}F сигнал трифлуорометильної групи проявляється у вигляді дублету ($\delta_{\text{F}} -68.2$ м.ч., $^3J_{\text{FH}} = 8$ Гц), а дві еквівалентні фосфорні групи резонують у типовій для амідфосфатів області.

ІЧ-спектри сполук записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{31}P та ^{13}C отримані на спектрометрі Varian VXR-300 з робочою частотою 299.95, 282.20, 121.42, та 75.43 МГц відповідно. Хімічні зсуви наведені відносно внутрішніх стандартів ТМС (^1H , ^{13}C), CFCl_3 (^{19}F) та зовнішнього станандарту — 85 %-ї H_3PO_4 для ядер ^{31}P .

Метильний естер 2-діетоксифосфориламіно-2-діетоксифосфорил-3,3,3-трифлуоропропіонової кислоти (3а). До розчину 0.3 г (1 ммоль) іміну 1 в 2 мл діетилового етеру додали 0.14 г (1 ммоль) діетилфосфіту при кімнатній температурі. За 5 днів реакція повністю завершилася. Розчинник випарили у вакуумі, залишок промили петролейним етером, одержали 0.42 г (95 %) продукту у вигляді білого порошку. Т.топл. 60 — 61 °С. ІЧ-спектр, KBr , ν , cm^{-1} : 1040 (РОС), 1250 ($\text{P}=\text{O}$), 1770 ($\text{C}=\text{O}$), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.): 1.21–1.33 м (12H, CH_3), 3.81 с (3H, CH_3O), 3.94–4.26 м (8H, CH_2O), 7.30 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.ч.): $\delta = -69.3$. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.0 д (1P, $^3J_{\text{PP}} = 40$ Гц), 11.6 д (1P, $^3J_{\text{PP}} = 40$ Гц).

Знайдено, %: С 33.71; Н 5.51; Р 14.49. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_8\text{P}_2$. Розраховано, %: С 33.58; Н 5.64; Р 14.43.

Метильний естер 2-діетоксифосфориламіно-2-дифеноксифосфорил-3,3,3-трифлуоропропіонової кислоти (3б). Суміш 0.22 г (0.75 ммоль) іміну 1 та 0.17 г (0.75

ммоль) дифенілфосфіту в діетиловому етері залишили при кімнатній температурі на дві доби. Розчинник випарили у вакуумі, залишок промили петролейним етером, отримали 0.31 г (79

%) маслоподібного продукту. ІЧ-спектр, в тонкому шарі, ν , cm^{-1} : 1040 (POC), 1240, 1290 (P=O), 1780 (C=O), 3220 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.): 1.31 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 3.81 с (3H, CH_3O), 4.03–4.19 м (4H, CH_2O), 6.84 (1H, NH), 7.18–7.24 м (6H, Ph), 7.31–7.36 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.ч.): –68.1 (д, $^3J_{\text{FP}} = 6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2.8 д (1P, $^3J_{\text{PAB}} = 41$ Гц), 3.6 дд (1P, $^3J_{\text{PAB}} = 41$ Гц, $^3J_{\text{PF}} = 6$ Гц).

Знайдено, %: С 46.03; Н 4.51; Р 11.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_8\text{P}_2$. Розраховано, %: С 45.73; Н 4.60; Р 11.79.

Метилловий естер 2-діетоксифосфориламіно-2-етокси(феніл)-фосфорил-3,3,3-трифлуоропропіонової кислоти (3в). Суміш 0.25 г (0.85 ммоль) іміну 1 та 0.15 г (0.85 ммоль) етилфенілфосфіату в 5 мл діетилового етеру залишили на 2 год при кімнатній температурі. Розчинник випарили, залишок кристалізували з суміші діетилового етеру—петролейний етер (1:2), продукт утворюється у вигляді суміші двох діастереомерів (А і В) із співвідношенням (1:1); вихід 0.23 г (59 %). Т.топл. 84–85 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 1.24–1.41 м (18 H, CH_3), 3.41 (с, 3H, CH_3O), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.01–4.13 м (8H, CH_2O), 4.23–4.37 м (5H, CH_2O , NH), 4.45 дд ($^3J_{\text{HP}} = 8$ Гц, $^3J_{\text{HP}} = 12$ Гц, 1H, NH), 7.47–7.55 м (4H, Ph), 7.62–7.67 м (2H, Ph), 7.75–7.83 м (4H, Ph) (сигнали діастереомерів А і В перекриваються). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.ч.): –66.79 та –66.60. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.ч.): 3.39 м і 3.65 м (NP, діастереомери А і В), 31.14 м і 31.82 м (CP, діастереомери А і В).

Знайдено, %: С 41.58; Н 5.41; Р 13.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7\text{P}_2$. Розраховано, %: С 41.66; Н 5.24; Р 13.43.

Метилловий естер 2-діетоксифосфориламіно-2-дифенілфосфіноіл-3,3,3-трифлуоропропіонової кислоти (3г). До розчину 0.29 г (1 ммоль) іміну 1 в 5 мл діетилового етеру додали 0.2 г (1 ммоль) дифенілфосфіноксиду, через 1 год кристалічний продукт відфільтрували, промили петролейним етером. Вихід 0.35 г (72 %). Т.топл. 133–134 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 1.25–1.32 м (6H, CH_3CH_2), 3.32 с (3H, CH_3O), 4.02–4.12 м (4H, CH_2O), 4.92 дд ($^3J_{\text{HP}} = 8$ Гц, $^3J_{\text{HP}} = 11$ Гц, 1H, NH), 7.49–7.67 м (6H, Ph), 7.90–8.03 м (4H, Ph).

Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.ч.): –65.4. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.0 д ($^3J_{\text{PP}} = 21$ Гц, 1 P, NP), 30.9 д ($^3J_{\text{PP}} = 21$ Гц, 1 P, CP).

Знайдено, %: С 48.76; Н 4.69; Р 12.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6\text{P}_2$. Розраховано, %: С 48.69; Н 4.90; Р 12.56.

Метилловий естер 2-[біс(діетоксифосфорил)-аміно]-3,3,3-трифлуоропропіонової кислоти (5). До розчину 0.29 г (1 ммоль) іміну 1 в 10 мл діетилового етеру додали 0.18 г (1 ммоль) діетилсілілфосфіту. Через 1 год до реакційної суміші додали 1 мл абсолютного метанолу. Розчинник випарили у вакуумі, залишок промили петролейним етером. Вихід 0.29 г (45 %). ІЧ-спектр, CCl_4 , ν , cm^{-1} : 1080 (POC), 1280 (P=O), 1740 (C=O) cm^{-1} . Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.ч.): 1.33–1.39 м (12 H, CH_3), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.05–4.28 м (8H, CH_2O), 5.15 дк ($^3J_{\text{HP}} = 19.5$ Гц, $^3J_{\text{HF}} = 8$ Гц, 1 H, CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.ч.): –68.2 д ($^3J_{\text{FH}} = 8$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.ч.): 2.9.

Знайдено, %: С 33.48; Н 5.71; Р 14.29. $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_8\text{P}_2$. Розраховано, %: С 33.58; Н 5.63; Р 14.43.

ВИСНОВКИ. Регіо- та хемоселективність реакцій N-фосфориліміну трифлуоропірувату з фосфорними нуклеофілами суттєво залежать від природи замісників у фосфорному реагенті. Реакція N-фосфориліміну трифлуоропірувату з гідрофосфорильними сполуками є зручним підходом до C-фосфорильованих похідних трифлуороаланіну. Взаємодія N-фосфориліміну трифлуоропірувату з діетилтриметилсілілфосфітом супроводжується відновленням зв'язку C=N і приводить до N,N-дифосфорильованого похідного трифлуороаланіну.

РЕЗЮМЕ. Изучены реакции N-фосфорилимина трифторпирувата с нуклеофильными производными фосфора. Показано, что хемоселективность процесса определяется природой фосфорного реагента: реакции с гидрофосфорильными соединениями приводят к C-фосфорилированию, а взаимодействие с диетилтриметилсиллфосфитом – к N,N-дифосфорилированному производному трифтораланина.

SUMMARY. Reactions of trifluoropyruvate N-phosphorylimine with nucleophilic phosphorus derivatives were studied. It was shown that chemoselectivity is controlled by the nature of phosphorus reagent: reactions

with hydrophosphoryl compounds lead to C-phosphorylation, whereas diethyltrimethylsilylphosphite gives trifluoroalanine N,N-diphosphoryl derivative.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Онисько П.П., Рассукана Ю.В., Синица А.Д.* // Журн. орган. химии. -2002. -**72**, вып. 11. -С. 1802—1806.
2. *Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Arkhynchuk A.I., Sinitsa A.D.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon. -2009. -**184**, № 4. -P. 992—997.
3. *Кобельков Н.М., Осипов С.Н., Коломиец А.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. -2002. -№ 7. -С. 1199—1203.
4. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю.* // Изв. АН. Сер. хим. -2007. -№ 11. -С. 2176—2178.
5. *Onys'ko P.P., Rassukana Yu.V., Sinitsa A.D.* // Curr. Org. Chem. -2008. -**12**, № 1. -P. 2—24.
6. *Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Пушкин А.Н.* // Изв. АН. Сер. хим. -1998. -№ 7. -С. 1408—1412.
7. *Onys'ko P.P., Suvalova O.A., Rassukana Yu.V., et al.* // Tetrahedron Lett. -2003. -**44**. -№ 9. -P. 1855—1857.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 04.05.2012