

УДК 547.241+547.484.8

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ N-ФОСФОРИЛ- И N-СУЛЬФОНИЛТРИГАЛОГЕНАЦЕТИМИДОИЛХЛОРИДОВ

П.П.Онысько, Ю.В.Рассуканая, А.Д.Синица

Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: onysko@rambler.ru*Ключевые слова: имидоилхлориды; фосфиты; трифенилфосфин; фосфорилирование; имидоилфосфонаты*

Обобщены данные о взаимодействиях N-фосфорил- и N-сульфонилтригалогенацетимидоилхлоридов с нуклеофильными производными трёхвалентного фосфора. Показано, что направление и строение конечных продуктов реакций определяется природой фосфорного агента, заместителя у атома азота в имидоилхлориде и атома галогена тригалогенметильной группы.

PHOSPHORYLATION OF N-PHOSPHORYL AND N-SULFONYLTRIHALOGENACETIMIDOYL CHLORIDES
P.P.Onysko, Yu.V.Rassukana, A.D.Sinitsa

The data about the reactions of N-phosphoryl- and N-sulfonyltrihalogenacetimidoyl chlorides with trivalent phosphorus nucleophilic derivatives have been summarized. The direction and structure of the reactions' final products are determined by the nature of the phosphorus reagent, the substituent at the nitrogen atom of imidoyl chloride and the halogen atom of trihalogenmethyl group.

ФОСФОРИЛЮВАННЯ N-ФОСФОРИЛ- ТА N-СУЛЬФОНИЛТРИГАЛОГЕНАЦЕТИМІДОІЛХЛОРИДІВ
П.П.Онисько, Ю.В.Рассукана, А.Д.Синица

Узагальнено дані по взаємодії N-фосфорил- та N-сульфонілтригалогенацетимідоїлхлоридів з нуклеофільними похідними тривалентного фосфору. Показано, що напрям і будова кінцевих продуктів реакцій визначаються природою фосфорилуючого агента, замісника біля атома азоту імідоїлхлориду та галогену тригалогенометильної групи.

N-Фосфорил- и N-сульфонилимины находят в последнее время все большее применение в синтетической практике для получения различных классов азотсодержащих соединений [1-7]. В отличие от N-ацилиминов они не являются гетеродиенами, что в значительной мере предопределяет различия как в реакционной способности, так и направлениях их реакций. Преимуществом этих иминов является также легкое снятие N-защитных групп, что особенно важно при асимметрическом синтезе. До наших работ были известны лишь единичные примеры имидоилхлоридов с фосфорильными или сульфонильными заместителями у атома азота, а соответствующие C-фосфорилированные имины оставались практически неизвестными.

Нуклеофильное фосфорилирование N-фосфорилтрифторацетимидоилхлоридов

Синтез N-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната. N-Фосфорилтрихлор-ацетимидоилхлорид взаимодействует с триалкилфосфитами с образованием продуктов N-фосфорилирования, а имидоильный атом хлора в реакции не затрагивается [8]. По существу иной схеме реагирует его трифторметильный аналог: независимо от соотношения реагентов в реакцию вовлекаются два моля фос-

фита с образованием ди- или трифосфорилированного продукта [9]. Предполагалось, что в этом случае вначале реагирует имидоильный атом хлора, а образующийся при этом имидоилфосфонат является более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид, и поэтому быстро взаимодействует со второй молекулой фосфита. Выделить или зафиксировать спектрально постулируемый первичный продукт фосфорилирования — соответствующий имидоилфосфонат не удалось, а предложенная схема реакции не была очевидной.

Мы разработали независимый метод синтеза N-фосфорилтрифторацетимидоилфосфонатов, основанный на реакции N-фосфорилтрифторацетимидоилхлорида **1** с гидрофосфорильными соединениями [10]. Установлено, что при взаимодействии в мягких условиях (бензол, 25°C) происходит присоединение фосфита по связи C=N с образованием аддукта **2** [δ_r 10,1 м.д., δ (CP) 1,2 м.д., δ (NP), ³J_{Pr} 37,6 Гц]. Последний сравнительно устойчив при комнатной температуре, однако при перегонке в вакууме или при действии триэтиламина (-50°C) отщепляет хлористый водород с образованием имидоилфосфоната **3** — первого представителя нового типа C,N-бисфосфорилированных трифторэтаниминов.

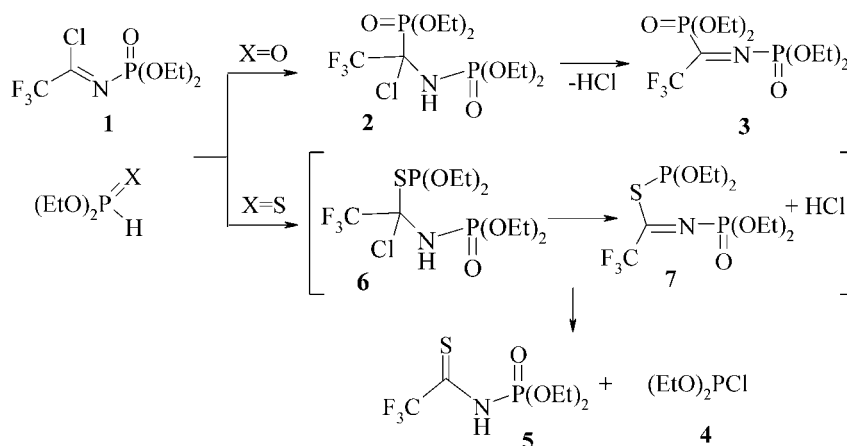


Схема 1

Превращение **1**→**2** является редким примером некатализируемой реакции Пудовика и первым примером присоединения гидрофосфорильных соединений по связи $\text{C}=\text{N}$ имидоилхлоридов. Заметим, что имидоилфосфонат **3** не является инертным по отношению к диэтилфосфиту и реагирует с ним быстрее исходного имидоилхлорида **1**. Сравнительная устойчивость аддукта **2** и тот факт, что его образование и превращение **2**→**3** осуществляются в различных условиях, определяют возможность синтеза имидоилфосфонатов по предложенной схеме (схема 1).

Судя по данным спектров ЯМР ^{31}P , частичный распад аддукта **2** происходит уже при комнатной температуре, причем наряду с отщеплением хлористого водорода (превращение **2**→**3**) обнаружено также элиминирование диэтилхлорфосфата.

Реакции с электрофильными реагентами диалкилфосфитов и диалкилтиофосфитов, являющихся амбидентными нуклеофилами, протекают в основном аналогично [11]. В то же время нами найдено, что взаимодействие имидоилхлорида **1** с диэтилфосфитом и диэтилтиофосфитом приводит к различным типам продуктов. При комнатной температуре диэтилтиофосфит малоактивен в реакции с имидоилхлоридом **1**. В заметной степени взаимодействие происходит только при нагревании до 80°C и приводит к диэтилхлорфосфиту **4** и тиоамиду **5**. Вероятные интермедиаты **6,7** в условиях реакции неустойчивы и легко расщепляются выделяющимся хлористым водородом до хлорфосфита **4** и тиоамида **5** (ср. [12]). Образование последних может происходить также в результате β -элиминирования в тиофосфите **6** (схема 1). При проведении реакции в присутствии триэтиламина в спектрах ЯМР ^{31}P зафиксирован сигнал трехвалентного фосфора ($\delta_{\text{р}} 142$ м.д.), который можно отнести либо к тиофосфиту **7**, либо к изомерному ему амидофосфиту $\text{CF}_3\text{C}(\text{S})\text{NHP}(\text{OEt})_2$ (ср. [13]).

Полученные результаты позволяют предположить, что в реакции имидоилхлорида **1** с $(\text{EtO})\text{P}(\text{O})\text{H}$ и $(\text{EtO})\text{P}(\text{S})\text{H}$ имидоильный атом углерода атакуется различными центрами — атомом фосфора или серы.

N-Фосфорилирование и *N*-алкилирование в реакции *N*-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната с фосфитами. Реакции трифторметилсодержащих иминов с триалкилфосфитами приводят в зависимости от природы заместителей у атома азота к продуктам [4+1]-циклоприсоединения [14] или *N*-алкилирования [15].

Нами найдено, что при взаимодействии *N*-фосфорилтрифторацетимидоилфосфоната **3** с триэтилфосфитом в мягких условиях в реакцию вовлекается атом фтора трифторметильной группы и образуются трис- (**8**) и бисфосфорилированный дифторвинилфосфамиды (**9a**), т.е. продукты *N*-фосфорилирования и *N*-алкилирования в соотношении ~1:1 [16] (схема 2).

Замена этильной группы в триэтилфосфите на сильную повышает селективность процесса. Так, при реакции диэтилтриметилсиллилфосфита с имидоилфосфонатом **3** в аналогичных условиях *N*-фосфорилирование становится основным процессом. Соотношение продуктов *N*-фосфорилирования (**8**) и *N*-алкилирования (**9 б**) составляет ~6:1.

Вероятная схема реакции включает нуклеофильную атаку фосфитом по атому углерода азометиновой группы с последующим 1,2-сдвигом фосфониевой группировки в биполярном ионе *A* и элиминированием фторид-иона в карбанионе *B*, приводящим к фторфосфору **10** (схема 3). Последний превращается в дифторвиниламида

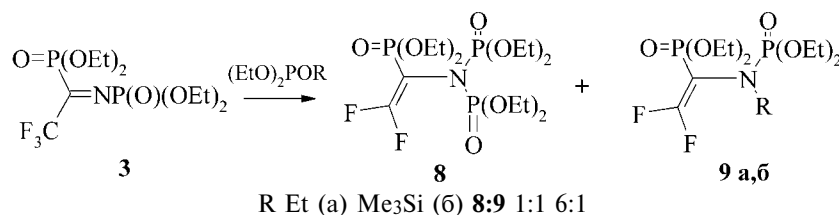


Схема 2

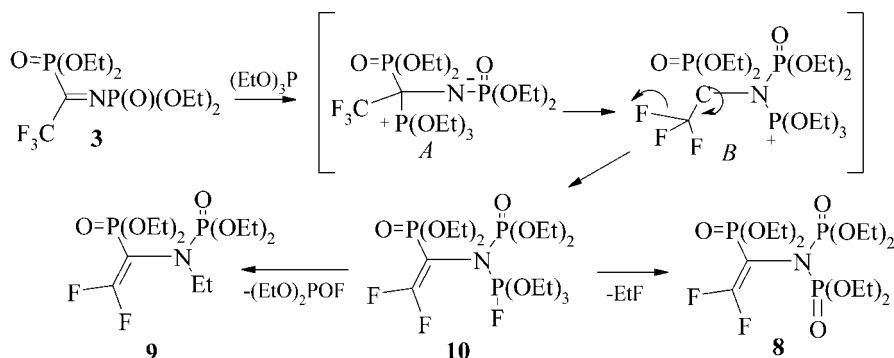


Схема 3

8,9 путем элиминирования фтористого этила или диэтилфторфосфата соответственно. В согласии со схемой в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси зафиксирован дублетный сигнал в фосфорановой области ($\delta_{\text{P}} - 70$ м.д., $J_{\text{PF}} 780$ Гц), который можно отнести к фторфосфорану **10**. Зафиксированы также сигналы диэтилфторфосфата ($\delta_{\text{P}} - 7,8$ м.д., $J_{\text{PF}} 974$ Гц) и $(\text{EtO})_3\text{PF}_2$ ($\delta_{\text{P}} - 74,2$ м.д., $J_{\text{PF}} 720$ Гц), константы которых согласуются с литературными данными [17] для этих соединений. Дифторвиниламиды **8,9а** выделены разгонкой в вакууме и идентифицированы сравнением их спектров ЯМР с данными работы [9].

Полученные результаты подтверждают предложенную ранее [9] схему реакции N-диэтоксифосфорилтрифторацетимидоилхлорида с триэтилфосфитом, где соединение **3** предполагалось в качестве интермедиата.

Образование трифосфорилированного дифторвиниламида **8** при фосфорилировании соединений **3** является редким примером участия трифторметильной группы в реакции Перкова или ее азотном варианте.

Особенности реакций

N-фосфорилтрифторацетимидоилхлоридов с амидофосфитами

Выше отмечалось, что N-бензоил- и N-фосфорилтрифторацетимидоилхлориды реагируют с триалкилфосфитами по различным схемам. Так, при взаимодействии имидоилхлорида **1** с триэтилфосфитом, независимо от соотношения реагентов, в реакцию вовлекаются 2 моля фосфита, в результате чего образуются ди- и трифосфорилированные продукты **8,9**.

Предполагается, что вследствие высокой полярности связи C=N в первичном продукте фосфорилирования **10** он быстро реагирует со второй молекулой фосфита. Принимая во внимание, что

фосфониевая группировка является более сильным электроноакцептором, чем диалкоксифосфорильная, можно было ожидать реализации аналогичной схемы при взаимодействии соединений **1,11** с триаминами **12**. Оказалось, однако, что реакция этих имидоилхлоридов с соединениями **12** в мягких условиях (бензол, 5-10°C) приводит вначале к малоустойчивым фосфониевым солям **13а-г**, которые количественно превращаются в N-фосфорилированные амидины **14а-г** и диамидохлорфосфиты **15а,б** [18] (схема 4).

Соли **13а-г** представляют собой новый интересный тип активированных иминов с двумя различными фосфорсодержащими группировками у связи C=N, но низкая устойчивость этих соединений ограничивает возможность их синтетического использования. Строение фосфониевых солей подтверждается спектральными данными. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **13** содержатся характерные дублетные сигналы фосфониевой ($\delta_{\text{P}} 35-43$ м.д.) и N-фосфорильной (δ_{P} от -6 до -14 м.д.) группировок. Высокая константа спин-спинового расщепления двух ядер фосфора ($^3J_{\text{PP}} 73-134$ Гц) согласуется с наличием фрагмента P=C=N-P.

Интересно, что повышение устойчивости солей **13** при переходе от диэтоксифосфорильного к дихлорфосфорильному заместителю у атома азота находит свое отражение в существенном увеличении константы спин-спинового взаимодействия ядер фосфора: $^3J_{\text{PP}}$ в этом ряду изменяется от 73 до 122-134 Гц.

В зависимости от природы заместителей R устойчивость фосфониевых солей **13** изменяется в порядке: Et > Me; X: Cl > EtO. Большая стабильность фосфониевых солей в случае более электроотрицательной дихлорфосфорильной группы у атома азота является несколько неожиданной. Превращение **13**→**14**+**15** осуществляется по всей ви-

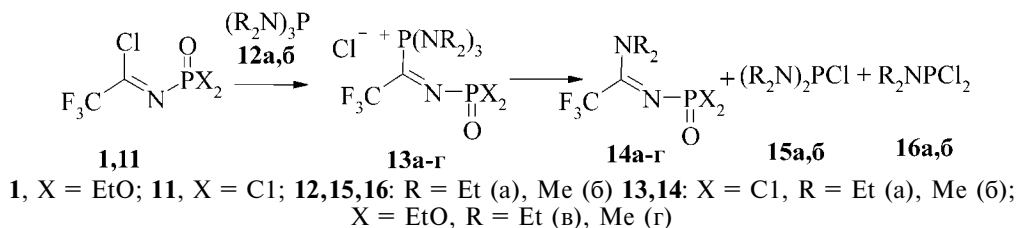


Схема 4

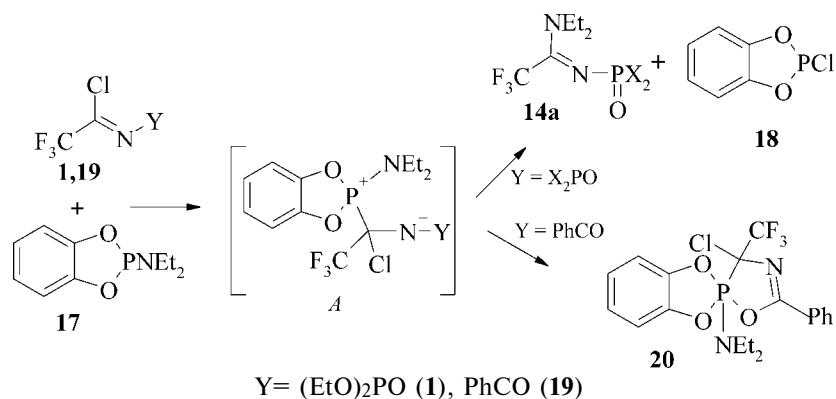


Схема 5

димости по той же схеме, что и для аналогичных солей с бензоильным заместителем у атома азота. Динамику этого процесса удобно исследовать методом спектроскопии ЯМР ^{31}P . Так, через 15 мин после смешения бензоильных растворов реагентов **11** и **12a** спектры ЯМР ^{31}P реакционной смеси содержат дублеты (δ р 42.8 и -14 м.д., $^3J_{\text{PP}}$ 134 Гц) фосфониевой соли **13a** и небольшие (<10%) синглетные сигналы амидаина **14a** (δ р — 7.5 м.д.) и амидохлорфосфитов **15a** (δ р 155 м.д.), **16a** (δ р 163 м.д.). Через 1 ч интенсивность сигналов выравнивается, а через 2-3 ч сигналы фосфониевой соли исчезают полностью. При проведении этой реакции в пентане при пониженной температуре (-40°C – -50°C) соль **13a** удалось выделить в индивидуальном состоянии и охарактеризовать данными элементного анализа. В твердом состоянии без доступа влаги воздуха она сравнительно устойчива и может храниться несколько дней, однако при растворении в бензоле или ацетонитриле полностью превращается в амидин и амидохлорфосфит уже за 2-3 ч. Другие фосфониевые соли оказались еще менее устойчивыми, поэтому в индивидуальном состоянии они не выделялись.

Продукты распада фосфониевых солей **13в,г** — амидины **14в,г** представляют собой устойчивые, перегоняющиеся в вакууме вязкие жидкости.

Сравнение потенциалов ионизации амидоэфиров фосфористой кислоты указывает, что полные амиды и диамины являются N- и P-центрированными, а полные эфиры и диэфиры — только P-центрированными нуклеофилами [19]. Если рассматривать конечный результат реакций имидоилхлоридов **1,11** с триаминами (схема 4), то формально соединения **12** проявляются здесь как N-нуклеофилы, хотя первичным актом, как видно из схемы 4, является образование фосфониевых солей, т.е. атом фосфора является нуклеофильным центром.

Изучение реакции имидоилхлорида **1** с амидофосфитом **17** (схема 5) показывает, что формально амид **17** также является в этой реакции N-нуклеофилом. Судя по спектрам ЯМР ^{31}P , эта реакция в мягких условиях (бензол, 20°C) количественно приводит к амидину **14** и хлорфосфиту **18**, которые также выделены препаративно.

Учитывая результаты, полученные при изучении реакции соединений **1,11** с триаминами **12** (схема 4), можно полагать, что в данном случае реакция также протекает через фосфониевую соль, т.е. в действительности соединение **17** является P-нуклеофилом. Определенным подтверждением этого является то, что при реакции амидофосфита **17** с имидоилхлоридом **19**, Y = PhCO, образуется устойчивый спирофосфоран **20** со связью фосфор-углерод.

В реакциях производных трехвалентного фосфора, в частности амидофосфитов, с соединениями с “позитивированным” атомом галогена возможна галогенофильная атака атомом фосфора. При исследовании взаимодействия имидоилхлоридов **1,11** с триаминами **12** мы не получили каких-либо данных в пользу такой схемы. Так, при взаимодействии имидоилхлорида **1** с системой $(\text{Et}_2\text{N})_3\text{P}/\text{MesSiCl}$ (известный тест на галогенофильную атаку [20, 21]) или $(\text{Et}_2\text{N})_3\text{P}/(\text{EtO})_2\text{PCl}$ образования связей Si-C или P-C с имидоильным атомом углерода не происходит. Образуются те же продукты, что и в отсутствие MesSiCl или $(\text{EtO})_2\text{PCl}$. В то же время при исследовании взаимодействия имидоилхлоридов **1,19** с трифенилфосфином получены данные, указывающие на протекание реакции (по крайней мере частично) по галогенофильному механизму. В продуктах этих реакций методом ЯМР ^{31}P , ^{19}F мы обнаружили трифенилдифторфосфоран и окись трифенилфосфина, образование которых можно представить схемой 6.

Отметим также, что доля Ph_3PF_2 в продуктах реакции больше при X = P(O)(OEt)₂. Это можно объяснить тем, что элиминирование иона F⁻ из аниона ионной пары A происходит в этом случае легче, чем при X = C(O)Ph, так как в последнем случае стабильность аниона повышается за счет сопряжения.

Рассмотренные реакции свидетельствуют, что триамиды фосфористой кислоты, в отличие от триалкилфосфитов, реагируют с N-ацил- и N-фосфорилзамещенными трифторацетимидоилхлоридами по одинаковой схеме. Различия наблюдаются лишь в устойчивости продуктов. Амидофосфиты являются в этих реакциях P-нуклеофилами, а образование амидинов, формально отражающее

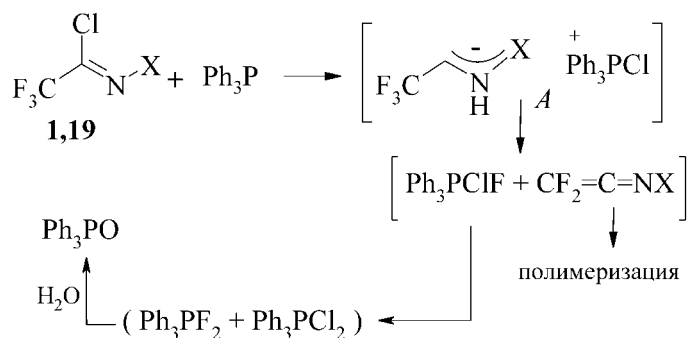


Схема 6

N-нуклеофильный характер амидофосфитов, является вторичным процессом.

N-Арилсульфонилтригалогенацетимидоилхлориды в реакциях с фосфитами

Применение имидоилхлоридов для синтеза имидоилфосфонатов, часто являющихся незаменимыми предшественниками биологически важных ациклических и гетероциклических производных аминокислот, является важной задачей. Имидоильный атом хлора в таких соединениях легко замещается функциональной группой X. Это открывает путь к целой серии высокореакционноспособных иминов $\text{CHg}_3\text{C}(\text{X})=\text{N}-\text{EWG}$. Особенно привлекательной является возможность синтеза функционально замещенных соединений, содержащих одновременно фрагменты аминокислотных кислот и фторсодержащие группы, поскольку последние, благодаря своим уникальным электронным, стерическим и липофильным характеристикам [22, 23], широко используются в дизайне новых медицинских препаратов.

В отличие от N-ацил- и N-фосфорилимидоилхлоридов тригалогенацетимидоилхлориды с N-сульфонильными группами оставались практически неизученными. Были известны только два примера N-(галогенсульфонил)трифторацетимидоилхлоридов $\text{CF}_3\text{C}(\text{Cl})=\text{NSO}_2\text{Hlg}$ ($\text{Hlg} = \text{F}, \text{Cl}$) [24, 25], а данные относительно N-сульфонилтрихлорацетимидоилхлоридов до наших работ в литературе отсутствовали. Свойства соединений такого типа также практически не изучены, хотя они, учитывая высокую электроноакцепторность сульфонильной группы, представляют безусловный интерес как перспективные строительные блоки в синтезе функционализированных азотсодержащих соединений, а также как удобные модели для определения специфического влияния N-сульфонильного заместителя на реакционную способность имидоилхлоридов. Найденный нами N-C-перенос сульфонильной группы в имидах трифторпи-

рувата [26], приводящий к биологически важным C-сульфонильным производным трифтораланина, является иллюстрацией специфичности химии N-сульфонилиминов и их синтетических возможностей. Таким образом, разработка синтетического подхода к ранее неизвестным N-арилсульфонилтригалогенацетимидоилхлоридам и исследование их реакций с фосфорными нуклеофилами является важным как в теоретическом, так и практическом отношении. Синтез N-сульфонилимидоилхлоридов осуществляли по схеме 7.

Установлено [27], что доступные тригалогенацетилсульфамиды **21** легко реагируют с пентахлоридом фосфора при нагревании в бензоле, образуя имидоилхлориды **22** почти с количественным выходом. Имидоилхлориды **22** — устойчивые в безводной атмосфере кристаллические вещества, легко гидролизующиеся даже влагой воздуха. Спектральные данные и элементный анализ подтверждают структуру имидоилхлоридов **22** и исключают принципиально возможное хлорирование атома серы с образованием изомерных соединений, содержащих фрагмент $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{Cl})$ [28, 29]. В частности, в ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ ($1640\text{--}1670\text{ см}^{-1}$). Резонансное поглощение ядер фтора для соединений **22б,в** (-72.6 м.д.) является характерным для фрагмента $\text{CF}_3\text{C}=\text{N}$ [28]. В спектрах ЯМР ^{13}C наиболее важным в структурном отношении является наличие сигнала имидоилхлоридного атома углерода (152.7 и 144.5 м.д. для соединений **22а,б** соответственно), который к тому же для имидоилхлорида **22б** проявляется в виде квартета ($^2J_{\text{CF}} 46$ Гц).

Нами найдено, что трихлорацетимидоилхлорид **22а** в мягких условиях (эфир, 0°C) региоспецифично реагирует с триалкилфосфитами, образуя с высоким выходом N-фосфорилированные сульфамиды **23** [27] (схема 8).

Таким образом, взаимодействие осуществляется по схеме реакции типа “аза-Перкова” с учас-

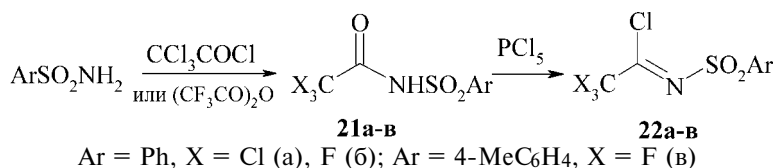


Схема 7

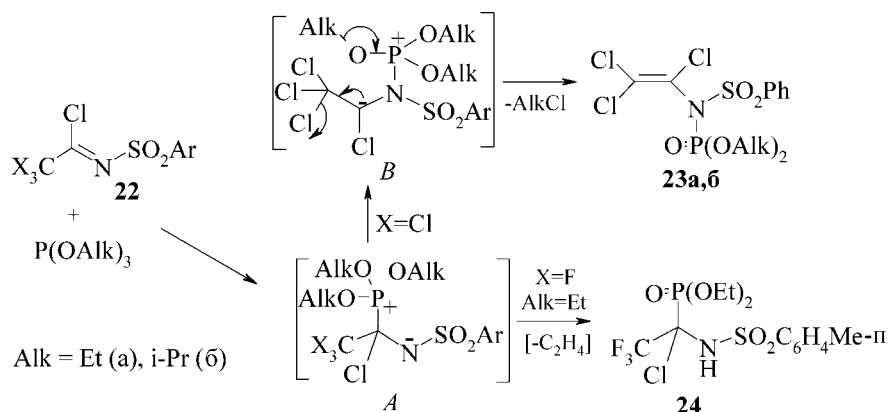


Схема 8

тием атома хлора трихлорметильной группы, а имидоильный атом хлора остаётся незадействованным. Исследование процесса методом ЯМР ^{31}P указывает на отсутствие каких-либо продуктов С-фосфорилирования. Наиболее вероятно, что реакция начинается с нуклеофильной атаки фосфитом по наиболее электрофильному центру — имидоильному атому углерода. Последующая С→N миграция фосфорной группировки приводит к генерированию карбаниона и вызывает элиминирование хлор-аниона в α-положении с отщеплением хлористого алкила. Спектры ЯМР ^{31}P , ^{13}C однозначно подтверждают структуру соединений **23**. В частности, сигнал ядер фосфора проявляется в типичной для N-фосфориламидов области (-5.1 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C важным является наличие сигналов CCl (128.8 м.д.) и =CCl₂ (124.1 м.д.) атомов углерода винильного фрагмента и отсутствие сигнала углерода, непосредственно связанного с атомом фосфора. Виниламиды **23** в аналогичных условиях с фосфитами не реагируют. Такое химическое поведение является типичным для α-хлорвиниламидов [4] и также согласуется со строением соединений **23**.

Замена атомов хлора тригалогенметильной группы на фтор радикально меняет результат реакции трифторацетимидаилхлоридов **22б,в** с триэтилфосфитом: в этом случае образуется продукт С-, а не N-фосфорилирования, но без участия имидоильного атома хлора. По всей видимости, первичный этап реакции для имидоилхлоридов **22а-в** не отличается и приводит к интермедиату **A**. Учитывая близкие электронные характеристики CCl₃ и CF₃-групп (δ_r 0.46 и 0.54 соответственно [30]), можно полагать, что различные пути трансформации **A** обусловлены влиянием стерических факторов: объёмная трихлорметильная группа обуславливает быструю миграцию соседней фосфорильной группы к атому азота. В случае трифторметильной группы стабилизация биполярного иона осуществляется путём элиминирования этилена и протонирования атома азота. Отметим, что соединение **24** формально является продуктом присоединения диэтилфосфита к имидоилхлориду **22в**, однако, как установлено независимым экспериментом,

взаимодействие этих соединений в аналогичных условиях не приводит к образованию фосфоната **24**. Отметим также, что равновесное образование в растворах аддуктов имидоилхлоридов с гидрофосфорильными соединениями было рассмотрено выше (соединение **2**, схема 1), однако выделить их в индивидуальном состоянии не удавалось из-за склонности к элиминированию HCl или (EtO)₂P(O)H. Таким образом, фосфонат **24** является первым представителем такого типа соединений, выделенным в индивидуальном состоянии и полностью охарактеризованным элементным анализом и спектральными данными [27]. α-Хлорфосфонат **24** — бесцветное кристаллическое соединение, устойчивое при комнатной температуре в инертной безводной атмосфере. В спектре ПМР наряду с сигналами этокси- и тозилонных групп проявляется дублетный сигнал NH-протона с характерным расщеплением на фосфоре (δ 6.33 м.д., $^3J_{\text{NH}}$ 11 Гц). Химический сдвиг ядер фосфора (δ 8.7 м.д.) находится в фосфонатной области. Весомое подтверждение образования связи P-C получено с помощью спектров ЯМР ^{13}C , в которых содержится сигнал *sp*³ атома углерода (δ 75 м.д.) с высоким значением прямой КССВ на фосфоре ($^1J_{\text{CP}}$ 166.7 Гц) и характерным вицинальным расщеплением на соседней CF₃ группе ($^2J_{\text{CF}}$ 36.7 Гц).

Силилфосфиты в реакциях с электронодефицитными галоалканимидами часто дают лучшие синтетические результаты [31, 32]. Нами установлено, что при взаимодействии имидоилхлоридов **22** с диэтилтриметилсилилфосфитом реализуется новое направление, включающее участие двух эквивалентов фосфита и приводящее к C,N-дифосфорилированным соединениям **26** (схема 9) [27]. В отличие от триалкилфосфитов (схема 8) силилфосфит реагирует с трихлор- или трифторацетимидаилхлоридами по одинаковой схеме. В этом случае природа галогена в субстрате **22** не влияет на направление реакции.

Наиболее вероятно, что первая стадия этой реакции такая же, как и в схеме 8 и приводит к образованию биполярного иона **C**. Склонность Me₃Si-группы к миграции является причиной того, что стабилизация **C** осуществляется не за счёт

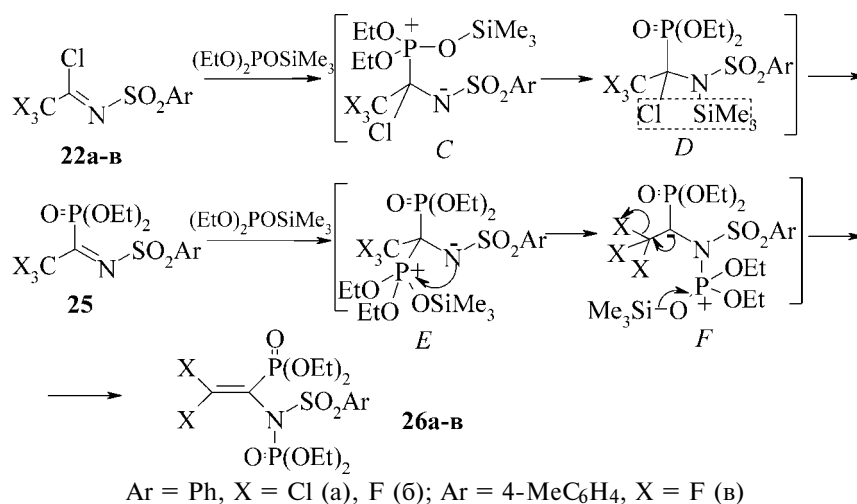


Схема 9

C-N переноса фосфорной группы, а путём быстрой O→N-миграции триметилсилильной группы с последующим элиминированием Me₃SiCl из аддукта D, или же отщеплением Me₃SiCl непосредственно из иона C с образованием имидоилфосфоната 25. Последний является более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид 22, поэтому быстрее реагирует с другой молекулой силлфосфита с образованием биполярного иона E. C→N Миграция фосфорной группы сопровождается генерированием карбаниона F, что обуславливает последующее элиминирование галогенид-иона и образование дифосфорилированных продуктов 26. Таким образом, на втором этапе реализуется схема реакции аза-Перкова.

Легкая реализация этой схемы для трифтор- и трихлорацетимидоилфосфонатов 25 связана с umpolungом C-N реакционных центров при C→N сдвиге фосфорной группы.

Промежуточное образование имидоилфосфонатов 25 доказано экспериментально на примере 25a [27]. При проведении реакции хлорида 22a с силлфосфитом при температуре -70°C и соотношении реагентов (1:1) по данным ЯМР ³¹P образуется смесь (1:1) имидоилфосфоната 25 (δ — 3.7 м.д.) и бисфосфорилированного виниламида 26 (δр — 4.4 и 9.3 м.д.). Добавление к этой смеси 1 эквивалента триэтил- или диэтилтриметилсиллфосфита приводит к полному превращению 25→26, а при добавлении триизопропилфосфита образуется соединение 27 (δр — 6.0 и 9.5 м.д.) с различными фосфорными группировками возле C- и N-атомов (схема 10).

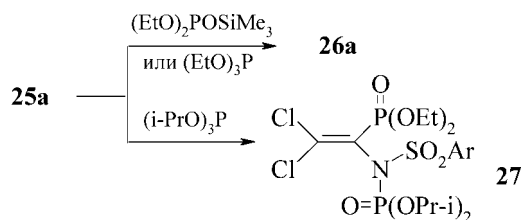


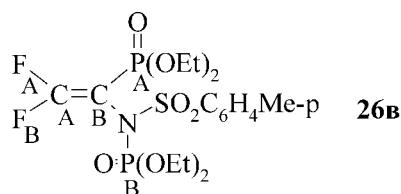
Схема 10

Следовательно, имидоилфосфонат 25a реагирует с триалкил- и диэтилсиллфосфитами по одинаковой схеме, а отличие в результате реакций имидоилхлоридов 22a,в с этими фосфитами обусловлено различными направлениями реакции на стадии монофосфорилирования.

Спектральные данные и элементный анализ находятся в полном соответствии со структурой дигалогенсульфамидов 26. Наиболее важным при структурном отнесении является наличие в спектрах ЯМР ¹³C сигнала =CР фрагмента (δ 126.4 и 89.3 м.д. для 26a,в соответственно) с прямым расщеплением на соседнем фосфоре (¹J_{CP} 220-230 Гц) и равноинтенсивных сигналов фосфонатной (δр 9.3-9.8 м.д.) и фосфатной групп (δр от -3.0 до -4.4 м.д.) в спектрах ЯМР ³¹P. Соединения 26 — первые представители фосфорилированных дифторвинилсульфамидов, содержат 4 магнитных ядра (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P). Комплексное исследование ЯМР спектров соединения 26в позволило определить характеристические константы спин-спинового взаимодействия для разных ядер. Полученные данные являются достаточно важными, поскольку могут быть использованы в качестве базовых при структурных отнесениях в родственных системах (схема 11).

Схема 9, учитывая высокие выходы конечных продуктов, является препаративным подходом к малоизученным N-дихлорвинилсульфамидам и практически неизвестным N-дифторвинилсульфамидам. До наших исследований в литературе был известен лишь один пример фосфорилированного N-дифторвинилсульфамида [33]. Эти соединения могут быть удобными предшественниками для последующей функционализации [34].

Как видно из схем 8, 9, реакции имидоилхлоридов 22 со средними эфирами фосфористой кислоты протекают в основном с участием СНlgз-группы и сопровождаются трансформацией тригалогенметильного фрагмента в дигалогенметильный. Причиной этого является образование биполярных ионов типа A,E и последующий umpolung.



	C _A	C _B	F _A	F _B	P _A	P _B
δ, м.д.	162.4	89.3	-69.4	-64.2	9.3	-3.0
J, Гц	F _A F _B	F _A P _A	F _A P _B	F _B P _A	F _B P _B	P _A P _B
	17.2	17.2	8	21.2	5	0.9
					C _A P _A	C _A P _B
					4	230
					C _A F	C _B F
					315	41.5
					305	7.7

Схема 11

люнг C,N-реакционных центров с генерированием карбанионов *B,F*. Можно было ожидать, что при использовании в качестве нуклеофилов гидрофосфорильных соединений образование биполярного иона будет маловероятным и их реакции с имидоилхлоридами **22** приведут к соединениям, в которых CNg₃-фрагмент сохраняется. Это особенно важно при получении функционализированных производных с трифторметильной группой [23, 28, 31, 32, 35-37]. Действительно оказалось, что при взаимодействии трифторацетилимидоилхлорида **22в** с диэтилфосфитом реализуется новое направление, приводящее к образованию ранее неизвестных N-сульфонил-α-аминотрифторэтан-дифосфонатов **28** [27].

Независимо от соотношения реагентов реакцию не удаётся остановить на стадии монофосфорилирования. Вероятной причиной этого является то, что в условиях реакции аддукт **24**, образующийся на первом этапе, легко элиминирует HCl, превращаясь в имидоилфосфонат **25**. Последний, будучи более реакционноспособным, чем исходный имидоилхлорид, быстро реагирует со второй молекулой диалкилфосфита с образованием **28**. Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что лимитирующая стадия процесса — присоединение фосфита по связи C=N с образованием аддукта **24**. Подтверждением схемы (11) является то, что фосфонат, синтезированный независимо (по схеме 8), реагирует с диэтилфосфитом с образованием бисфосфоната **28б**.

Дифосфонаты **28а,б** — кристаллические вещества, устойчивые в обычных условиях. Наличие триплетных сигналов NH-протона (δ 5.7 м.д., ³J_{НР} 14 Гц) и CF₃-группы (δ между -64.2 и -64.3 м.д., ³J_{FP} 8 Гц) в спектрах ЯМР ¹H, ¹⁹F подтверждают наличие двух эквивалентных фосфорных группировок у одного атома углерода, которые проявля-

ются в спектрах ЯМР ³¹P в виде одного сигнала (δ 11.1-11.8 м.д.) в фосфонатной области.

Возможность простого синтеза дифосфонатов типа **28с** фторсодержащим заместителем на основе N-сульфонилимидоилхлоридов (схема 12) является особенно важным, учитывая широкий спектр фармакологической активности соединений со структурным фрагментом P-C-P в молекуле, в частности, аминометилен-гем-бисфосфонатов. Препараты на их основе широко используются для лечения болезней, связанных с нарушением кальциевого и фосфатного обмена (болезнь Педжета, метастазы костей, миелома, остеопороз, стероид-индуктивный остеогенез), противовоспалительных и других заболеваний, а их фармакологическое действие существенно зависит от липофильных и электронных характеристик заместителей у C- и N-атомов [23, 38-41].

Выше отмечалось, что C→N миграция фосфорных групп обусловлена лёгкой сменой полярности C- и N-реакционных центров. Наличие групп с высокой способностью к миграции, например, триметилсилильной, должно способствовать такому процессу. Так, дифосфонаты **28** являются стабильными в обычных условиях соединениями, однако при силилировании триметилхлорсиланом при комнатной температуре конечными продуктами являются не силиламиды **29**, а C,N-дифосфорилированные дифторвинилсульфамиды **26**. Такой неожиданный результат легко объясняется в рамках схемы 13. Дифосфонаты **29**, образуемые, вероятно, на первом этапе, претерпевают N→O миграцию силильной группы, а последующий C→N перенос фосфониевой группы в биполярном ионе *A* приводит к карбаниону *B*, стабилизирующемуся путём элиминирования триметилфторсилана. Рассматривая схему 13 в целом, можно сделать вывод, что формально сис-

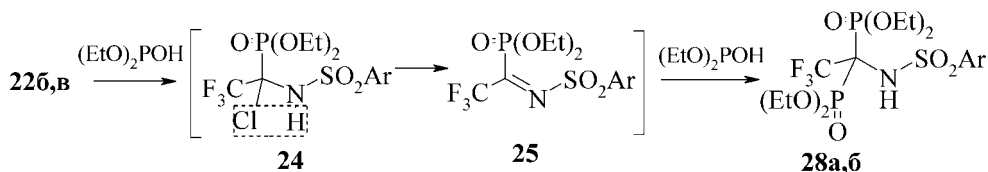


Схема 12

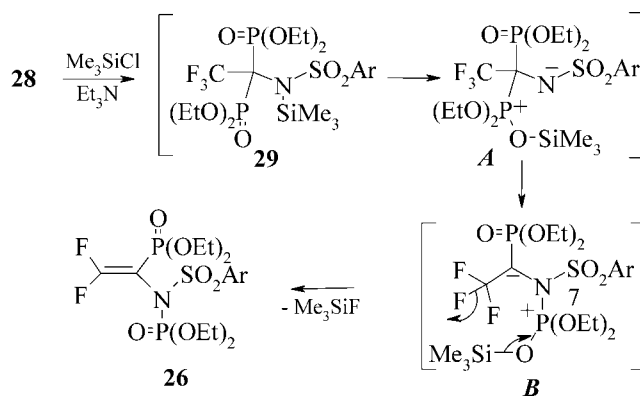


Схема 13

тема $\text{Me}_3\text{SiCl} + \text{Et}_3\text{N}$ является катализатором превращения **28** \rightarrow **26**, сопровождающегося переносом фосфорной группы от углерода к азоту.

ФОТОРОД = Таким образом, анализ реакций N-фосфорил- и N-сульфонилтригалогенацетимидоилхлоридов с фосфорными нуклеофилами позволил выявить закономерности и особенности их протекания, которые особенно ярко проявляются в процессах фосфорилирования, где выявлены такие направления:

а) реакции с участием атома галогена CHlg_3 -группы; имидоильный атом хлора остается незадействованным; б) замещение имидоильного атома хлора и последующие превращения генерированных при этом имидоилфосфонатов с участием CHlg_3 -группы; в) присоединение фосфита по связи $\text{C}=\text{N}$ и последующие превращения первичных аддуктов. Направление реакции определяется природой галогена CHlg_3 -группы и фосфорного реагента. Несмотря на сложность процессов, включающих, как правило, несколько стадий, исследо-

ванные реакции часто протекают с высокой хемоселективностью и являются препаративно приемлемыми. Высокая и разнообразная реакционная способность имидоилхлоридов, активированных тремя электроноакцепторными заместителями у $\text{C}=\text{N}$ связи, обуславливает их перспективность как удобных предшественников в синтезе биологически и синтетически важных N-фосфорилированных, C,N-ди- или трифосфорилированных дигалогенвиниламидов, моно- и гем-бисфосфонатов с трифторметильным фрагментом. Изменение полярности C- и N-реакционных центров (умполонг) при посредничестве фосфорного реагента позволяет реализовать необычные для органической химии превращения. Выявленные закономерности влияния заместителей в имидоилхлориде и фосфорном реагенте на протекание реакций позволяют целенаправленно осуществлять синтез важных функционализированных фосфорорганических соединений с фторсодержащими заместителями.

Литература

1. Фокин А.В., Коломиец А.Ф., Васильев Н.В. // Усп. химии. — 1984. — Т. 53, вып. 3. — С. 398-461.
2. Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В. // Усп. химии. — 1992. — Т. 61, вып. 8. — С. 1457-1490.
3. Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. // Усп. химии. — 1999. — Т. 68, вып. 7. — С. 638-662.
4. Саниця О.А., Колотило М.В., Онисько П.П. // Укр. хим. журн. — 1998. — Т. 64, №5. — С. 47-66.
5. Weinreb S.M., Orr R.K. // Synthesis. — 2005. — №8. — P.1205-1227.
6. Кобелькова Н.М., Осипов С.Н., Коломиец А.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. — 2001. — №6. — С. 997-999.
7. Кобелькова Н.М., Осипов С.Н., Коломиец А.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. — 2002. — №7. — С. 1199-1203.
8. Саниця А.Д., Кришталь В.С., Кальченко В.И. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №6. — С. 1288-1294.
9. Саниця А.Д., Кришталь В.С., Кальченко В.И., Марковский Л. Н. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №2. — С. 465-466.
10. Колотило Н.В., Онисько П.П., Саниця А.Д. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №8. — С. 1304-1305.
11. Черкасов Р.А., Галкин В.И., Зимин М.Г., Овчинников В.В. Химия и применение фосфорорганических соединений. — М.: Наука, 1987. — С. 138-146.
12. Pudovik A.N., Batyeva E.S., Alfonsov V.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. — 1990. — Vol. 49/50, №1-4. — P. 211-214.
13. Маленко Д.М., Саниця А.Д. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56, №12. — С. 1654-1655.
14. Burger K., Fehn J., Moll E. // Chem. Ber. — 1971. — Vol. 104, №6. — P. 1826-1829.
15. Коренченко О.В., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б. и др. // Изв. АН СРСР. Сер. хим. — 1990. — №12. — С. 2879-2880.
16. Колотило Н.В., Онисько П.П., Саниця А.А. // ЖОХ. — 1995. — Т. 65, №7. — С. 1221-1222.
17. Лермонтов С.А., Раков И.М., Мартынов И.В. // Изв. АН СРСР. Сер. хим. — 1990. — №12. — С. 2848-2851.
18. Онисько П.П., Колодка Т.В., Колотило Н.В. и др. // ЖОХ. — 1994. — Т. 64, №3. — С. 396-402.
19. Тимохин Б.В., Казанцева М.В., Зинченко С.В. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62, №3. — С. 601-605.
20. Марченко А.П., Мирошниченко В.В., Койдан Г.Н., Пинчук А.М. // ЖОХ. — 1980. — Т. 50, №8. — С. 1897.

21. Койдан Г.Н., Марченко А.П., Олейник В.А., Пинчук А.М. // *ЖОХ*. — 1988. — Т. 58, №7. — С. 1461-1468.
22. Xu Bin, Zhu Shizheng. // *Heteroatom Chem.* — 1997. — Vol. 8, №4. — P. 309-315.
23. *Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications* / Eds: R.Filler, Y.Kobayashi, L.M.Yagupolskii. — Amsterdam: Elsevier, 1993. — 385 p.
24. Roesky H.W., Giere H.H. // *Chem. Ber.* — 1969. — Vol. 102, №11. — P. 3707-3712.
25. Roesky H.W., Giere H.H., Babb D.P. // *Inorg. Chem.* — 1970. — №9. — P. 1076-1079.
26. Onys'ko P.P., Suvalova O.A., Rassukana Yu.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №9. — P. 1855-1857.
27. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Grechukha A.G., Sinita A.D. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — №21. — P. 4181-4186.
28. Uneyama K. // *J. Fluor. Chem.* — 1999. — Vol. 97, №1. — P. 11-25.
29. Колотило Н.В., Синица А.А., Онысько П.П. // *ЖОХ*. — 1997. — Т. 67, №1. — С. 160-161.
30. Hansch C., Leo A., Taft R.W. // *Chem. Rev.* — 1991. — Vol. 91, №2. — P. 165-195.
31. Onys'ko P.P., Rassukana Yu.V., Sinita A.D. // *Curr. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 12. — №1. — P. 2-24.
32. Рассукана Ю.В. Функціонально заміщені електронодефіцитні полігалоген-алканіміни в реакціях з фосфорними нуклеофілами: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — К., 2004. — 19 с.
33. Зейфман Ю.В. // *Изв. АН СРСР. Сер. хим.* — 1990. — №1. — С. 202-205.
34. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. — К.: Наукова думка, 1992. — 176 с.
35. Tamura K., Mizukami H., Maeda K. et al. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №1. — P. 32-35.
36. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Kolotylo M.V. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2009. — Vol. 50, №3. — P. 288-290.
37. Goulioukina N.S., Bondarenko G.N., Lyubimov S.E. et al. // *Adv. Synth. Catal.* — 2008. — Vol. 350. — P. 482-492.
38. Russel G. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 793-820.
39. Ebetino F.H. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 9-12.
40. Widler L., Makkonen N., Rogers M.J. et al. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* — 1999. — Vol. 144-146. — P. 321-324.
41. Коренченко О.В., Иванов Ю.Я., Аксиненко А.Ю. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — Т. 26, №5. — С. 21-23.