

*А.М. ГАЗАЛИЕВ, А.Р. ДЖАНДЫГУЛОВ, О.А. НУРКЕНОВ,
Д.П. ХРУСТАЛЕВ, М.Ж. ЖУРИНОВ*

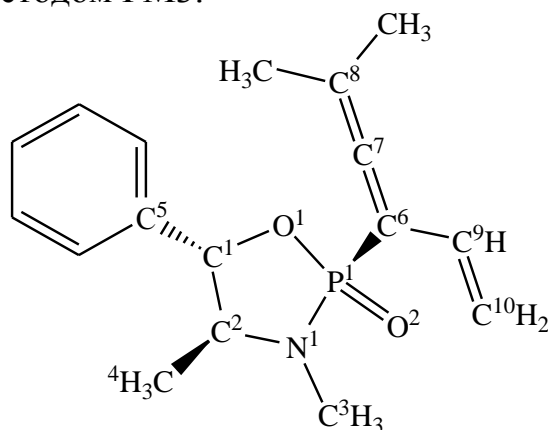
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ С ВИНИЛАЛЛЕНОВЫМ 1,3,2-ОКСАЗАФОСФОЛАНОМ

Представлены результаты нуклеофильного присоединения вторичных аминов к винилалленовому 1,3,2-оксазафосфолану – производному алкалоида d-псевдоэфедрина. Установлено, что присоединение вторичных аминов протекает по сопряженной диеновой группировке еналленовых фосфонатов, приводя исключительно к продуктам 1,4-присоединения.

Полифункциональные непредельные фосфорорганические соединения все больше применяются в медицине и в сельском хозяйстве [1-3]. В связи с этим важное значение приобретают производные фосфоновой кислоты, содержащие сопряженные и кумулированные кратные связи. Среди производных фосфоновой кислоты, содержащих непредельные группировки, наибольший интерес представляют оксазафосфоланы с винилалленовым фрагментом. Это связано с тем, что подобные соединения являются удобными объектами для изучения реакционной способности углерод-углерод кратных связей и решения ряда вопросов, относящихся к стереохимии, связанных с регио- и стереоселективностью.

С целью синтеза полифункциональных непредельных оксазафосфоланов нами осуществлено взаимодействие винилалленового оксазафосфолана с нуклеофильными реагентами. В качестве нуклеофильного реагента для реакции, мы выбрали амины – цитизин, морфолин, пиперидин, так как введение дополнительного фрагмента природного соединения и их синтетических аналогов в структуру физиологического активного вещества, возможно, приведет к образованию более интересного соединения в плане синтеза новых биологически активных соединений.

Предварительно был выполнен квантовохимический расчет электронного распределения исходного объекта - 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутандиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазофосфолана (1) по полуэмпирическим методом PM3.



Обозначение значимых атомов в молекуле 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутандиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазофосфолана (1)

Пространственное строение 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутандиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазофосфолана (1) было изучено как с применением рентгеноструктурного анализа, так и с применением полуэмпирических квантовохимических методов [4]. Для прогнозирования потенциальной реакционной способности методом изолированной молекулы нами были рассчитаны заряды на атомах указанной молекулы полуэмпирическим методом РМЗ. В таблице 1 приведены значения длин связей, полученных методом РСА и квантовохимическим методом РМЗ.

Таблица 1. Длины связей в молекуле (1), полученные по данными РСА и вычисленные полуэмпирическим методом РМЗ

Связь	РСА [4]	РМЗ	Δ	Связь	РСА [4]	РМЗ	Δ
O ¹ -P ¹	1,5952	1,7243	0,1291	C ² -N ¹	1,4603	1,4934	0,0331
P ¹ -O ²	1,4652	1,4593	-0,0059	P ¹ -N ¹	1,6373	1,7846	0,1473
O ¹ -C ¹	1,4613	1,4084	-0,0529	P ¹ -C ⁶	1,8122	1,8007	-0,0115
C ¹ -C ²	1,5303	1,5687	0,0384	C ⁶ -C ⁷	1,3113	1,3042	-0,0071
C ¹ -C ⁵	1,5103	1,5130	0,0127	C ⁷ -C ⁸	1,3074	1,3103	0,0029
C ² -C ⁴	1,5174	1,5262	0,0088	C ⁶ -C ⁹	1,4693	1,4561	-0,0132
N ¹ -C ³	1,4663	1,4697	0,0034	C ⁹ -C ¹⁰	1,2994	1,3324	0,033
Примечание. Δ = расчетная длина связи – длина связи полученная методом РСА.							

Заряды молекулы (1) были рассчитаны двумя способами: построением модели и оптимизацией геометрии соответствующим полуэмпирическим методом и путем задания жесткой геометрии молекулы согласно данным РСА и расчетом электронной плотности. Результаты расчетов приведены в табл. 2.

Из данных таблицы следует, что наиболее реакционноспособными по отношению к центрам, имеющим повышенную электронную плотность являются атомы C⁷, C⁸, C⁹, из которых наибольший дефицит электронной плотности находится на атоме C⁸. Однако присоединение аминов к молекуле (1) происходит именно по атому 7. Нельзя не отметить, что наиболее электронодефицитный атом C⁸ экранирован двумя метильными радикалами, что делает этот реакционный центр малореакционноспособным. Экспериментально установлено, что реакция идет по 1,4 сопряженной бутадиеновой системе, образованной атомами C⁷C⁶C⁹C¹⁰. Это направление энергетически выгодно потому, что при разрушении сопряженной системы C⁷C⁶C⁹C¹⁰ образуется другая, 1,4 сопряженная система: C⁸C⁷C⁶C⁹.

Сравнительный анализ значений длин связей, а также значений зарядов полученных методом РМЗ и РМЗ по данным РСА, показывает, что, несмотря на несовпадение абсолютных значений длин связей и зарядов, сохраняется общая тенденция распределения зарядов в молекуле, что делает корректным

использование метода РМЗ для прогнозирования реакционной способности винилалленовых гетероциклических систем.

Таблица 2. Распределения зарядов на атомах в молекуле (1)

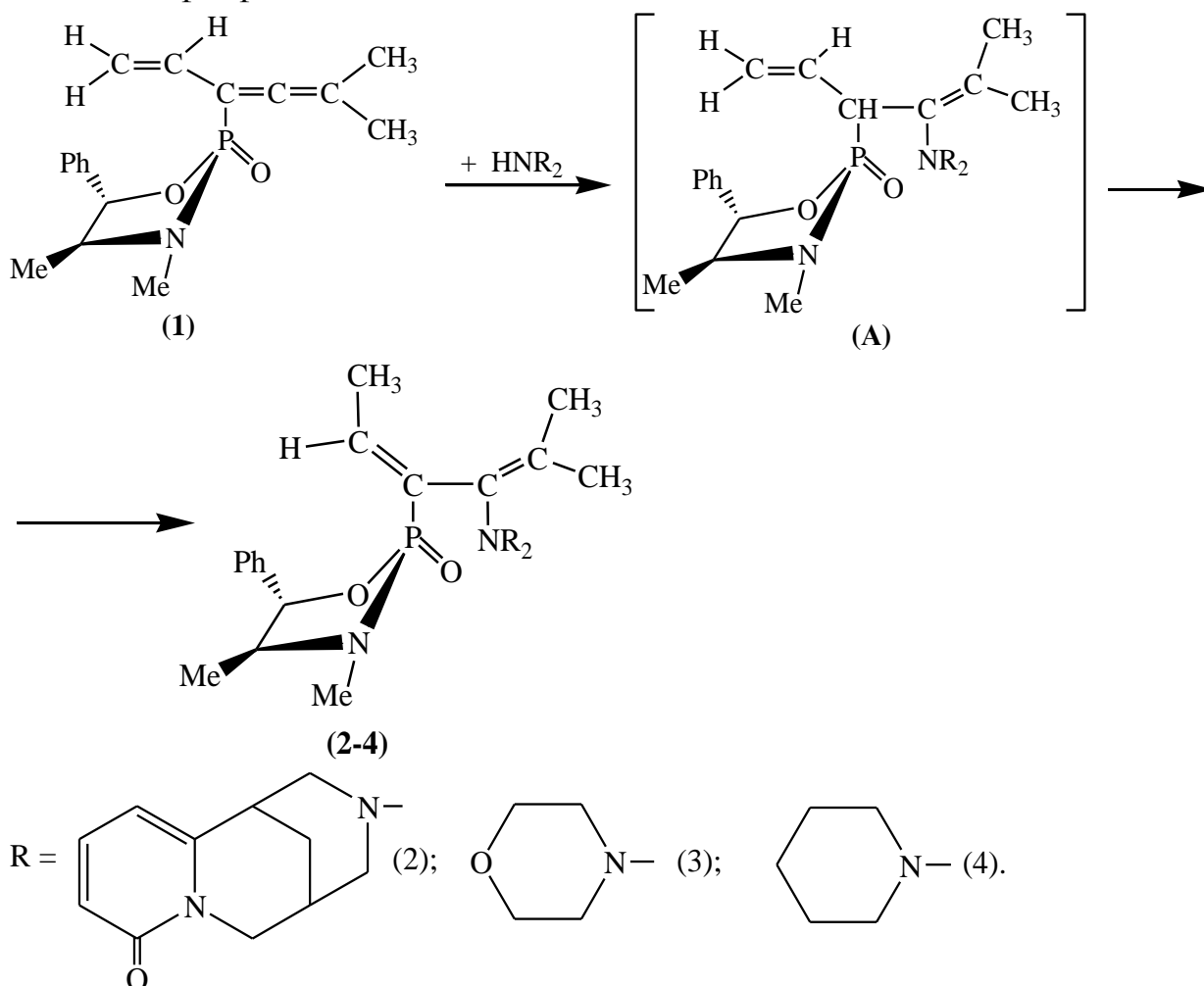
Квантово-химические методы	Заряды на атомах, а.е.										
	O ¹	P ¹	O ²	C ¹	C ²	N ¹	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰
PM3	-0,589	2,005	-0,819	0,163	-0,047	-0,523	-0,402	-0,096	-0,063	-0,080	-0,148
PM3 по данным РСА	-0,586	2,037	-0,798	0,154	0,052	-0,523	-0,633	0,274	0,427	-0,008	-0,180

Таблица 3. Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа непредельных оксазафосфанов (2-4)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °С	R _f *	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
2	85,4	138-139	0,48	67,79	7,05	8,16	C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O ₃ P	68,15	7,30	8,51
3	78,5	161-162	0,55	64,31	7,69	6,88	C ₂₁ H ₃₁ N ₂ O ₃ P	64,61	7,94	7,17
4	76,8	154-155	0,59	67,83	8,18	7,02	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₂ P	68,04	8,50	7,21

*Элюент: бензол-ацетон (1:1)

Для доказательства теоретического предположения нами изучено взаимодействие (4*S*,5*S*)-2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-2-оксо-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (1) с цитизином, морфолином и пиперидином. Реакцию проводили при эквимолекулярном соотношении исходных реагентов нагреванием в среде абсолютного бензола. В ходе эксперимента показано, что процесс протекает гладко с образованием диенового фосфоната.



Образование конечного продукта (2-4), по-видимому, может протекать двумя путями. Первый из них представляет собой 1,2-присоединение к той кратной связи алленовой группировки, которая является активированным центром, в результате чего образуется фосфонат (A) с изолированными двойными связями, который в дальнейшем посредством прототропии превращается в конечные продукты (2-4).

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (2-4) представлены в табл. 3.

Строение полученных непредельных 1,3,2-оксазафосфоланов (2-4) подтверждено методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Так, в спектрах ИК для соединений (2-4) наблюдаются полосы поглощения при 1210–1230 см⁻¹ (P=O), 1615–1620 и 1640–1655 см⁻¹ (C=C_{сопр}).

Анализ ПМР-спектра соединения (3) показал, что протоны вторичной метильной группы (CH₂-CH) эфедриновой части проявляются при δ 0,82 м.д.

в виде дублета. Еще две метильные группы изопропилиденового фрагмента, как и следовало ожидать, неэквивалентны и проявляются двумя дублетными сигналами при δ 1,15 и δ 1,20 м.д. Сигналы протонов N-метильной группы проявляются дублетом при δ 2,52 м.д. (дублетность обусловлена спин-спиновым взаимодействием с ядром атома фосфора). Метиновый протон СН–N-группы резонирует в виде мультиплета в области δ 2,82–3,08 м.д. Сигналы метиленовых протонов NCH₂CH₂O группы морфолинового фрагмента проявляются при δ 3,96 м.д. Дублетный сигнал при δ 4,82 м.д. относится метиновому протону СН–О группы. Сигнал водорода винильной группы проявляется в слабой области при δ 6,55 м.д. в виде дублета квадруплетов с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) с ядром фосфора $^3J_{PH} \sim 20,4$ Гц. Это свидетельствует о том, что в ходе реакции образуется преимущественно *транс*-изомер (имеется в виду взаимное расположение фосфорильной и метильной групп), поскольку известно, что [$^3J(\text{цис-РН})$] примерно в 2 раза меньше, чем [$^3J(\text{транс-РН})$]. Сигнал от протонов метильной группы, соседней с винильным атомом водорода, проявляется в виде дублета дублетов при δ 1,60 м.д., что является следствием спин-спинового взаимодействия как с винильным протоном, так и с ядром атома фосфора. Сигналы протонов фенильного кольца резонируют в области δ 7,12–7,32 м.д.

Таким образом, осуществлено взаимодействие (4S,5S)-2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-2-оксо-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана с цитизином, морфолином и пиперидином. Показано, что присоединение вторичных аминов протекает по сопряженной диеновой группировке еналеновых фосфонатов, приводя исключительно к продуктам 1,4-присоединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектр снимали на приборе UR-20 (KBr), спектр ПМР записывали на спектрометре Tesla BS-587 (80 МГц) в C₆D₆ относительно внутреннего стандарта – ГМДС. Температуру плавления определяли на приборе Voetius.

(4S,5S)-2-(2-метил-3-цитизино-2,4-гексадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолана (2). К смеси 1,51 г (0,005M) (4S,5S)-2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-2-оксо-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (41) в 10 мл абсолютного бензола при перемешивании добавляют 0,95 г (0,005M) цитизина. Реакционную смесь нагревают в течение 1 ч при 80 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняют. Получают 2,1 г (85,4%) продукта (2) с т.пл. 138–139 °С.

(4S,5S)-2-(2-метил-3-морфолино-2,4-гексадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолан (3) и (4S,5S)-2-(2-метил-3-пиперидино-2,4-гексадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолан (4) получают аналогично соединению (2).

Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (2-4) приведены в табл. 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. // Хим.-фарм. журн. 1985. №.6. С.668-685.
2. Хусаинова Н.Г., Мостовая О.А., Бердников Е.А., Литвинов И.А., Криволапов Д.Б., Черкасов Р.А. // ЖОрХ. 2005. Т.41, вып. 9. С.1287-1291.
3. Дангян Ю.М., Паносян Г.А., Восканян М.Г., Баданян Ш.О. // ЖОХ. 1981. Т.51, вып.4. С.767-775.
4. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Касенов Р.З., Турдыбеков К.М., Стручков Ю.Т. // ЖОХ. 1992, вып.7. Т.62. С.1522-1525.

Резюме

Мағалада d-псевдоэфедрин алкалоиды негізінде алынсан винилалленді 1,3,2-оксазафосфоланса екіншілік аминдердіг нуклеофильді һосылу реакциясыныг нктижелері крсетілген. Екіншілік аминдердіг һосылуы тек һана 1,4-һосып алу ннімдеріне ккелетін еналленді фосфонаттардыг һабыһан диенді топтары бойынша орындалатындысы аныһталды.

*ТОО «Институт органического
синтеза и углехимии РК», Караганды*