

О. В. Станько¹, І. П. Єленіч¹, П. П. Онисько¹, Ю. В. Рассукана^{1,2}

¹ Інститут органічної хімії НАН України

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

03056, м. Київ, пр. Перемоги, 37. E-mail: juvivi@ukr.net

НН-Поліфлуороалкілімінофосфонати в синтезі оптично активних α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонових кислот

Мета роботи – розробка препаративного методу синтезу оптично активних α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонових кислот, нових перспективних хіральних білдинг-блоків.

Результати та їх обговорення. Показано, що взаємодія НН-поліфлуороалкілімінофосфонатів з ацетоном у присутності каталітичної кількості *L*- або *D*-проліну відбувається стереоселективно з утворенням енантімерно збагачених (*R*)- або (*S*)- α -аміно- γ -оксофосфонатів, відповідно. Одержані оптично активні фосфонати були перетворені на водорозчинні α -аміно- γ -оксофосфонові кислоти, виділені в індивідуальному стані у вигляді гідрохлоридів.

Експериментальна частина. Взаємодією поліфлуороацетонітрилів з діетилфосфітом у присутності триетиламіну синтезовано ряд НН-поліфлуороалкілімінофосфонатів, які вступають у пролін-каталізовану реакцію з ацетоном з утворенням оптично активних α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонатів. Останні під дією гідрогенохлориду були перетворені на відповідні фосфонові кислоти. Структура всіх синтезованих сполук доведена аналітичними та спектральними ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P) методами.

Висновки. На основі реакції НН-поліфлуороалкілімінофосфонатів з ацетоном, каталізованої *L*- або *D*-проліном, розроблено препаративний метод синтезу нових хіральних будівельних блоків – енантімерно збагачених α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонатів та фосфонових кислот.

Ключові слова: оптично активні α -амінофосфонати; поліфлуороалкіламінофосфонові кислоти; імінофосфонати; стереоселективний синтез

O. V. Stanko¹, Y. P. Yelenich¹, P. P. Onys'ko¹, Yu. V. Rassukana^{1,2}

¹ Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine

² National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

NH-Polyfluoroalkyl iminophosphonates in the synthesis of α -amino- α -polyfluoroalkyl- γ -oxobutylphosphonic acids

Aim. To develop the preparative method for the synthesis of optically active α -amino- α -polyfluoroalkyl- γ -oxobutylphosphonic acids as new promising chiral building blocks.

Results and discussion. It has been shown that the reaction of NH-polyfluoroalkyl aminophosphonates with acetone in the presence of a catalytic amount of *L*- or *D*-proline occurs stereoselectively to give enantiomerically enriched (*R*)- or (*S*)- α -amino- γ -oxophosphonates, respectively. The resulting optically active phosphonates were converted into water-soluble α -amino- γ -oxophosphonic acids isolated in the individual form as hydrochlorides.

Experimental part. By the reaction of polyfluoroacetonitriles with diethyl phosphite in the presence of triethylamine the series of NH-polyfluoroalkyl iminophosphonates were synthesized. They undergo the proline-catalysed reaction with acetone to form optically active α -amino- α -polyfluoroalkyl- γ -oxobutyl phosphonates. The latter were converted into the corresponding phosphonic acids by the reaction with hydrogen chloride. The structures of the compounds synthesized were confirmed by analytical and spectral NMR (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P) methods.

Conclusions. Based on the proline-catalyzed reaction of NH-polyfluoroalkyl iminophosphonates with acetone the preparative synthesis method for new chiral building blocks – α -amino- α -polyfluoroalkyl- γ -oxobutylphosphonates and phosphonic acids has been developed.

Key words: optically active α -aminophosphonates; polyfluoroalkylated aminophosphonic acids; iminophosphonates; stereoselective synthesis

O. V. Станько¹, І. П. Єленіч¹, П. П. Онисько¹, Ю. В. Рассуканая^{1,2}

¹ Інститут органічної хімії НАН України

² Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»

НН-Полифторалкілімінофосфонати в синтезі оптично активних α -аміно- α -полифторалкіл- γ -оксобутилфосфонових кислот

Цель работы – разработка препаративного метода синтеза оптично активных α -аміно- α -полифторалкіл- γ -оксобутилфосфонових кислот, новых перспективных хіральных білдинг-блоков.

Результаты и их обсуждение. Показано, что взаимодействие НН-полифторалкілімінофосфонатов с ацетоном в присутствии каталитического количества *L*- или *D*-пролина осуществляется стереоселективно с образованием энантимерно обогащённых (*R*)- или (*S*)- α -аміно- γ -оксофосфонатов, соответственно. Полученные оптично активные фосфонаты были превращены в водорастворимые α -аміно- γ -оксофосфоновые кислоты, выделенные в индивидуальном виде как гидрохлориды.

Экспериментальная часть. Взаимодействием полифторацетонитрилов с диэтилфосфитом в присутствии триэтиламина синтезирован ряд NH-полифторалкилиминофосфонатов, которые вступают в катализируемую пролином реакцию с ацетоном с образованием оптически активных α -амино- α -полифторалкил- γ -оксобутилфосфонатов. Последние при действии хлористого водорода были превращены в соответствующие фосфоновые кислоты. Структура всех синтезированных соединений доказана аналитическими и спектральными ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) методами.

Выводы. Основываясь на реакции NH-полифторалкилиминофосфонатов с ацетоном, катализируемой *L*- или *D*-пролином, разработан препаративный метод синтеза новых хиральных строительных блоков – энантиомерных α -амино- α -полифторалкил- γ -оксобутилфосфонатов и фосфоновых кислот.

Ключевые слова: оптически активные α -аминофосфонаты; полифторалкиламинофосфоновые кислоты; иминофосфонаты; стереоселективный синтез

Розробка нових стереоселективних підходів до» нерацемічних сполук залишається однією з найбільш важливих та складних проблем органічної хімії. Синтез енантиомерно збагачених похідних, які містять α -амінофосфонову функцію, становить особливий інтерес, оскільки такі сполуки виявляють широкий спектр біологічної активності [1-3]. Ряд фосфорних аналогів білкових і небілкових амінокислот проявляє антибактеріальну, протипаразитарну та протівірусну властивості, а також пестицидну, інсектицидну та гербіцидну активність. Особливий інтерес у сучасному дослідженні препаратів мають похідні нерацемічних флуоровмісних амінофосфонових кислот. Важливою вимогою впровадження в практику медпрепаратів на основі сполук зі стереогенним центром є синтез обох енантиомерів, оскільки біологічна активність суттєво залежить від абсолютної конфігурації. З іншого боку, модифікація молекули шляхом заміни атома гідрогену флуором або введенням поліфлуороалкільної групи стала потужним сучасним інструментом медичної хімії при розробці більш ефективних препаратів [4]. В той же час у літературі є всього декілька прикладів синтезу оптично активних похідних α -амінополіфлуороалкілфосфонових кислот. Це передусім зумовлено тим, що добре розроблені синтетичні підходи до нефлуорованих амінофосфорильних похідних часто малоприйнятні для одержання флуорованих аналогів. Перспективним напрямком у цьому відношенні є створення нових хіральних будівельних блоків, що містять α -аміно- α -поліфлуороалкілфосфоновий фрагмент.

Нещодавно розроблені в нашій лабораторії NH-імінофосфонати є привабливими синтонами для одержання функціоналізованих амінофосфонатів, оскільки відновна функціоналізація азометинового зв'язку цих сполук приводить безпосередньо до N-незахищених амінофосфонатів [5]. Отже, відпадає потреба в додатковій стадії зняття N-захисної групи. Зазначимо, що видалення захисних груп у високофункціоналізованих амінофосфонатах (особливо з електроноакцепторними групами) часто створює синтетичні проблеми, пов'язані з розщепленням C-P зв'язку, до того ж може супроводжуватися рацемізацією. Дана робота присвя-

чена синтезу нерацемічних похідних α -аміно- α -поліфторалкіл- γ -оксобутилфосфонатів на основі пролін-каталізованої реакції Манніха NH-поліфторалкілімінофосфонатів з ацетоном. Цільові сполуки містять реакційноздатні аміногрупу та карбонільну групу та є перспективними хіральними будівельними блоками в спрямованому синтезі сполук із фармакофорним хіральним амінофосфорильним фрагментом.

Раніше в нашій лабораторії був розроблений метод синтезу трифлуорометилімінофосфонату **2a**, який базується на приєднанні діалкілфосфітів до потрійного зв'язку високоелектрофільного трифлуороацетонітрилу [6]. Виявлено, що цей підхід є загальним і дозволяє синтезувати NH-імінофосфонати **2б-г** з різними поліфлуороалкільними замісниками (схема 1).

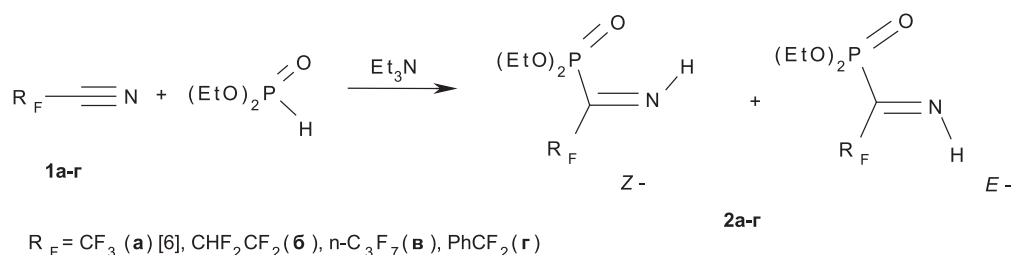
Взаємодія діетилфосфіту і поліфлуороацетонітрилів здійснюється в автоклаві при кімнатній температурі в присутності основи (триетиламін, 0,2 екв.) і завершується, за даними ЯМР ^{31}P , ^{19}F впродовж п'яти діб.

Імінофосфонати **2** – рідини світло-жовтого кольору, в розчинах існують як рівноважна суміш *Z-E*-ізомерів, причому більш стерично утруднена *Z*-конфігурація є переважаючою в усіх випадках. Імінофосфонати **2** – це стійкі в безводних умовах речовини, які легко очищаються перегонкою у вакуумі і зберігаються в інертних умовах тривалий час без змін.

Для спектральної ідентифікації NH-імінофосфонатів **2** найбільш показовими є положення та мультиплетність сигналів у спектрах ЯМР ^{31}P . Так, сигнали на ядрах фосфору знаходяться в типовій для імінофосфонатів області та характерними величинами КССВ (δ_p = від -1,2 до -0,8 м.ч., $^3J_{\text{HP}}$ = 38,4-40,2 Гц для *Z*-ізомера і δ_p = 0,4-2,6 м.ч., $^3J_{\text{PH}}$ = 57,3-60,9 Гц для *E*-ізомера).

Встановлено, що NH-імінофосфонати **2б-г**, подібно до трифлуорометильного аналога **2a** [7], стереоселективно реагують з ацетоном у присутності каталітичної кількості *L*- або *D*-проліну, утворюючи енантиомерно збагачені α -аміно- γ -оксофосфонати (*R*)-**3б-г** або (*S*)-**3б-г** відповідно (схема 2).

Спектральний моніторинг процесу показав, що взаємодія відбувається хемоселективно і добігає



	CHF_2CF_2	$n-C_3F_7$	$PhCF_2$
Z/E	9 : 1	20 : 1	4 : 1
Вихід, %	80	87	~ 100

Схема 1

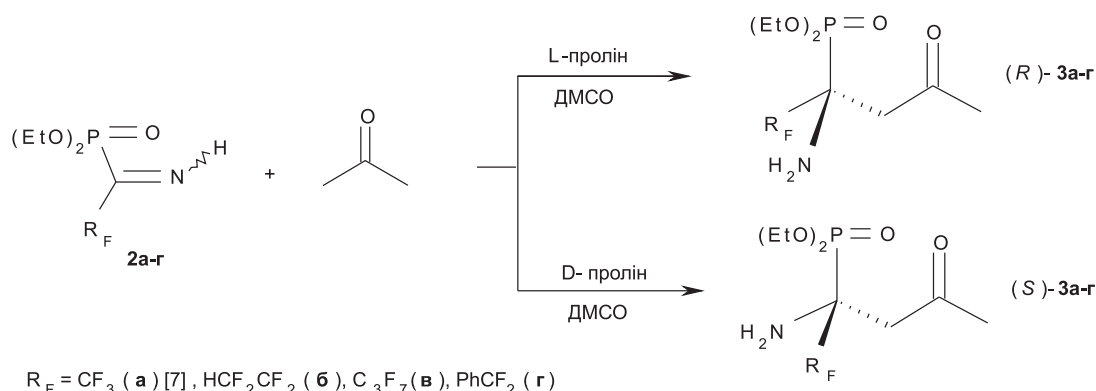


Схема 2

кінця при кімнатній температурі в розчині ДМСО за 7 діб. Енантіоселективність реакції (*ee* 75-82 %) мало залежить від природи флуороалкільного замісника. Аналітичні та фізико-хімічні характеристики одержаних сполук наведені в табл. 1.

Можливість зручного визначення співвідношення енантіомерів є важливою при дослідженні енантіоселективних реакцій. Нами встановлено, що доступний хіральний сольватуєчий агент (CSA) (*S*)-*трет*-Bu(Ph)P(*S*)OH можна застосувати для зручного визначення енантіомерного надлишку α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонатів **3**. Встановлено, що при співвідношенні субстрат/CSA 2 : 1 в спектрах ЯМР ^{19}F (C_6D_6) спостері-

гається чітке розділення сигналів ($\Delta\delta \sim 0,10-0,12$ м.ч.), що дозволило достовірно встановити *ee* одержаних оптично активних кетофосфонатів **3а-г**.

Зважаючи на те, що взаємодія всіх поліфтороалкілімінофосфонатів **2а-г** з ацетоном відбувається в однакових умовах і з близькими енантіомерними надлишками, можна припустити, що абсолютна конфігурація новоствореного стереогенного центру сполук **3б-г** така ж, як у амінофосфонаті **3а** [7].

Оптично активні амінофосфонати **3а-г** в *R*- та *S*-конфігурації були перетворені на водорозчинні α -амінофосфонові кислоти **4а-г**, виділені в індивідуальному стані у вигляді гідрохлоридів (схема 3).

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу сполук **2б-г**, **3б-г**, **4б-г**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
			C	H	N		C	H	N
2б	80	олія	31,71	4,56	5,28	$C_7H_{12}F_4NO_3P$	31,72	4,59	5,25
2в	87	олія	28,84	3,33	4,20	$C_8H_{11}F_7NO_3P$	28,84	3,35	4,17
2г	~100	олія	49,49	5,54	4,81	$C_{12}H_{16}F_2NO_3P$	49,52	5,50	4,87
3б	78	олія	37,16	5,61	4,33	$C_{10}H_{18}F_4NO_4P$	37,14	5,64	4,32
3в	71	олія	33,77	4,38	3,58	$C_{11}H_{17}F_7NO_4P$	33,74	4,34	3,55
3г	70	олія	51,58	6,35	4,01	$C_{15}H_{22}F_2NO_4P$	51,54	6,37	3,98
4б	87	162-165	23,74	3,65	4,61	$C_6H_{11}ClF_4NO_4P$	23,78	3,64	4,64
4в	85	163-166	22,63	2,71	3,77	$C_7H_{10}ClF_7NO_4P$	22,58	2,74	3,78
4г	84	165-167	40,08	4,59	4,25	$C_{11}H_{15}ClF_2NO_4P$	40,10	4,61	4,28

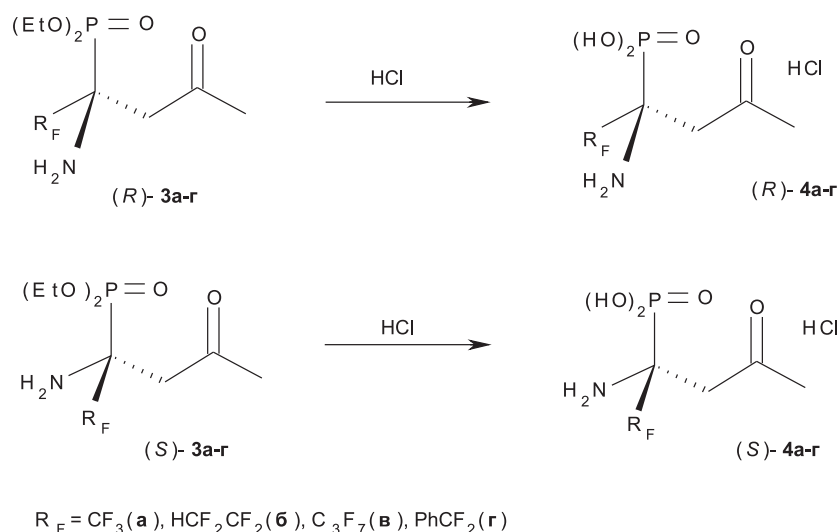


Схема 3

Таблиця 2

Дані спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР сполук **2 б-г**, **3 б-г**, **4 б-г**

Сполука	ЯМР ^1H та ^{13}C спектри, д, м. ч. (J , Гц)
2б	^1H : Z :- 0,89 т ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,66-3,82 м (4H, CH_2O), 6,1 тт ($^2J_{\text{HF}} = 52,8$, $^3J_{\text{HF}} = 5,6$, 1H, CHF_2), 12,7 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 38,4$, 1H, NH), E :- 0,94 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,2$, 6H, $-\text{CH}_3$), 3,85-3,95 м (4H, CH_2O), 6,76 тт ($^2J_{\text{HF}} = 52,8$, $^3J_{\text{HF}} = 5,6$, 1H, CHF_2), 11,86 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 58,0$, 1H, NH). ^{13}C : Z :- 15,6 д ($^3J_{\text{CP}} = 5,0$, CH_2CH_3), 63,6 д ($^2J_{\text{CP}} = 6,0$, CH_2CH_3), 109,7 ттд ($^1J_{\text{CF}} = 250,4$, $^2J_{\text{CF}} = 32,2$, $^3J_{\text{CP}} = 3,8$, CF_2H), 112,2 ткв ($^1J_{\text{CF}} = 252,5$, $^2J_{\text{CP}} = 28,2$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), 170,8 дт ($^1J_{\text{CP}} = 155,9$, $^2J_{\text{CF}} = 31,2$, $\text{C}=\text{N}$), E :- 15,4 д ($^3J_{\text{CP}} = 5,0$, CH_2CH_3), 64,0 д ($^2J_{\text{CP}} = 6,0$, CH_2CH_3), 109,7 ттд ($^1J_{\text{CF}} = 250,4$, $^2J_{\text{CF}} = 32,2$, $^3J_{\text{CP}} = 3,8$, CF_2H), 112,2 ткв ($^1J_{\text{CF}} = 252,5$, $^2J_{\text{CP}} = 28,2$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), 170,8 дт ($^1J_{\text{CP}} = 155,9$, $^2J_{\text{CF}} = 31,2$, $\text{C}=\text{N}$)
2в	^1H : Z :- 1,38 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,1$, 6H, CH_3), 4,12-4,31 м (4H, CH_2O), 12,78 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 39,0$, 1H, NH), E :- 1,38 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,1$, 6H, CH_3), 4,12-4,31 м (4H, CH_2O), 12,21 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 57,3$, 1H, NH)
2г	^1H : Z :- 1,29 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,1$, 6H, CH_3), 3,95-4,24 м (4H, CH_2O), 7,45-7,62 м (5H, Ar), 12,19 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 40,2$, 1H, NH), E :- 1,29 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,1$, 6H, CH_3), 3,95-4,24 м (4H, CH_2O), 7,45-7,62 м (5H, Ph), 11,69 уш д ($^3J_{\text{HP}} = 60,9$, 1H, NH), ^{13}C : 15, д ($^3J_{\text{CP}} = 6,0$, CH_3), 63,3 д ($^2J_{\text{CP}} = 6,8$, CH_2O), 117,5 тд ($^1J_{\text{CF}} = 246,8$, $^2J_{\text{CP}} = 34,0$, CF_2), 125,4 т ($^3J_{\text{CF}} = 6,1$, $\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Ap}}$), 127,9 с ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Ap}}$), 130,1 с ($\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Ap}}$), 133,4 т ($^2J_{\text{CF}} = 26,7$, $\text{C}_{\text{Ar}}^{\text{Ap}}$), 173,0 дт ($^1J_{\text{CP}} = 152,4$, $^2J_{\text{CF}} = 35,3$, $\text{C}=\text{N}$)
3б	^1H : 1,33 т ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 3H, CH_2CH_3), 1,35 т ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 3H, CH_2CH_3), 2,23 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,52 уш с (2H, NH_2), 2,88-2,96 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4,10-4,29 м (4H, CH_2O), 6,45 м ($^2J_{\text{HF}} = 52,4$, $^3J_{\text{HF}} = 4,0$, 1H, CHF_2). ^{13}C : 15,8 с (CH_2CH_3), 15,8 с (CH_2CH_3), 31,9 с ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 39,4 с ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 59,9 дт ($^1J_{\text{CP}} = 154,6$, $^2J_{\text{CF}} = 23,9$, CP), 63,3 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 64,0 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 108,9 тт ($^1J_{\text{CF}} = 252,0$, $^2J_{\text{CF}} = 30,2$, CF_2H), 115,5 ттд ($^1J_{\text{CF}} = 255,2$, $^2J_{\text{CF}} = 3J_{\text{CP}} = 26,4$, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$), 205,8 д ($^3J_{\text{CP}} = 8,8$, $\text{C}=\text{O}$)
3в	^1H : 1,33 т ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 3H, CH_2CH_3), 1,35 т ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 3H, CH_2CH_3), 2,25 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,64 уш с (2H, NH_2), 2,92 дд ($^3J_{\text{PH}_A} = 18,8$, $^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 16,0$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 3,05 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 16,0$, $^3J_{\text{PH}_B} = 8,8$, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 4,13-4,32 м (4H, CH_2O). ^{13}C : 15,6 д ($^3J_{\text{CP}} = 6,3$, CH_2CH_3), 15,8 д ($^3J_{\text{CP}} = 6,3$, CH_2CH_3), 31,9 с ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 39,5 с ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 61,6 дт ($^1J_{\text{CP}} = 152,1$, $^2J_{\text{CF}} = 23,9$, CP), 63,1 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 64,1 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 109,9 ткв ($^1J_{\text{CF}} = 269,0$, $^2J_{\text{CF}} = 37,7$, CF_2CF_3), 115,6 ттд ($^1J_{\text{CF}} = 262,7$, $^2J_{\text{CF}} = 30,2$, $^3J_{\text{CP}} = 10,1$, CF_2CP), 117,3 квт ($^1J_{\text{CF}} = 289,1$, $^2J_{\text{CF}} = 33,9$, CF_2CF_3), 205,3 д ($^3J_{\text{CP}} = 7,5$, $\text{C}=\text{O}$).
3г	^1H : 1,25 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, CH_2CH_3), 1,26 т ($^3J_{\text{HH}} = 7,2$, 3H, CH_2CH_3), 2,24 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,42 уш с (2H, NH_2), 2,61 дд ($^3J_{\text{PH}_A} = 20,4$, $^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 15,2$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 3,00 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 15,2$, $^3J_{\text{PH}_B} = 7,6$, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 4,00-4,21 м (4H, CH_2O), 7,39-7,45 м (3H, Ph), 7,58 д ($^3J_{\text{HH}} = 6,8$, 2H, Ph). ^{13}C : 15,7 д ($^3J_{\text{CP}} = 6,3$, CH_2CH_3), 15,8 д ($^3J_{\text{CP}} = 6,3$, CH_2CH_3), 32,2 с ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 41,1 с ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 62,4 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 62,6 дт ($^1J_{\text{CP}} = 150,8$, $^2J_{\text{CF}} = 28,9$, CP), 63,1 д ($^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CH_2O), 121,5 тд ($^1J_{\text{CF}} = 252,7$, $^2J_{\text{CP}} = 7,5$, CF_2Ph), 126,6 т ($^3J_{\text{CF}} = 7,5$, C_{Ph}), 127,1 с (C_{Ph}), 129,7 с (C_{Ph}), 133,1 т ($^2J_{\text{CF}} = 26,4$, $^1\text{C}_{\text{Ph}}$), 206,3 д ($^3J_{\text{CP}} = 7,5$, $\text{C}=\text{O}$)
4б	^1H : 2,18 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,10 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 18,0$, $^3J_{\text{PH}_A} = 14,0$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 3,20 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 18,0$, $^3J_{\text{PH}_B} = 7,5$, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 6,53 тд ($^2J_{\text{HF}} = 41,6$, $^3J_{\text{HF}} = 6,4$, 1H, CHF_2)
4в	^1H : 2,17 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,14 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 17,2$, $J = 17,2$ 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 3,31-3,37 м ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 17,2$, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$)
4г	^1H : 2,03 с (3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2,93 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 17,2$, $J = 17,2$, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 3,10 дд ($^2J_{\text{H}_A\text{H}_B} = 17,2$, $J = 7,2$, 1H, $\text{PCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{O})$), 7,35-7,48 м (5H, Ph). ^{13}C : 31,1 с ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 40,0 с ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 62,4 дт ($^1J_{\text{CP}} = 130,7$, $^2J_{\text{CF}} = 30,2$, CP), 120,9 т ($^1J_{\text{CF}} = 252,7$, CF_2Ph), 126,7 т ($^3J_{\text{CF}} = 7,5$, C_{Ph}), 128,6 с (C_{Ph}), 131,2 т ($^2J_{\text{CF}} = 26,4$, $^1\text{C}_{\text{Ph}}$), 131,5 с (C_{Ph}), 210,5 с ($\text{C}=\text{O}$)

Таблиця 3

Кути обертання та дані спектрів ^{19}F та ^{31}P ЯМР сполук **26-г**, **36-г**, **46-г**

Сполука	Кут обертання $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	ЯМР ^{31}P м. ч.	ЯМР ^{19}F спектр, м. ч. (J , Гц)
26	–	–1,2 (Z) 1,36 (E)	Z-: –119,7 т ($^2J_{\text{FF}} = 7,5$, 2F), –140,4 т ($^2J_{\text{FF}} = 7,5$, 2F); E-: –125,6 т ($^2J_{\text{FF}} = 7,5$, 2F), –138,7 т ($^2J_{\text{FF}} = 7,5$, 2F)
2в	–	–1,2 (Z) 0,4 (E)	Z-: –80,7 м ($J = 5,6$, 3F), –112,5 м (2F), –126,0 м (2F); E-: –80,7 м (3F), –116,6 м (2F), –125,6 м (2F)
2г	–	0,8 (Z) 2,6 (E)	Z-: –97,6; E-: –99,9
(S)-36	+4,3 (с 0,5, CHCl_3)	19,5	–120,9 дт ($^2J_{\text{F}_A\text{F}_B} = 271,1$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 1F), –124,9 дтд ($^2J_{\text{F}_B\text{F}_A} = 271,1$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, $J = 3,8$, 1F), –133,2 дд ($^2J_{\text{F}_A\text{F}_B} = 301,2$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 1F), –136,9 м ($^2J_{\text{F}_B\text{F}_A} = 301,2$, 1F)
(R)-36	–4,2 (с 0,5, CHCl_3)		
(S)-3в	+2,4 (с 0,5, CHCl_3)	18,4	–81,2 т ($^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 3F), –112,7 м ($^2J_{\text{FF}} = 286,1$, 1F), –113,7 м ($^2J_{\text{FF}} = 286,1$, 1F), –121,7 д ($^2J_{\text{FF}} = 289,9$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 1F), –124,0 д ($^2J_{\text{FF}} = 289,9$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 1F)
(R)-3в	–2,6 (с 0,5, CHCl_3)		
(S)-3г	–6,2 (с 0,5, CHCl_3)	21,5	–99,6 дд ($^2J_{\text{F}_A\text{F}_B} = 248,5$, $^3J_{\text{FP}} = 11,3$, 1F), –100,3 дд ($^2J_{\text{F}_B\text{F}_A} = 248,5$, $^3J_{\text{FP}} = 3,8$, 1F)
(R)-3г	+5,9 (с 0,5, CHCl_3)		
(S)-46	–1,74 (с 0,5, H_2O)	4,9	–118,9 м ($^2J_{\text{F}_A\text{F}_B} = 271,1$, 1F), –123,3 м ($^2J_{\text{F}_B\text{F}_A} = 271,1$, 1F), –133,5 дд ($^2J_{\text{F}_A\text{F}_B} = 305,0$, $^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 1F), –136,9 м ($^2J_{\text{F}_B\text{F}_A} = 305,0$, 1F)
(R)-46	+1,71 (с 0,5, H_2O)		
(S)-4в	–6,06 (с 0,25, H_2O)	4,0	–81,3 т ($^3J_{\text{FF}} = 11,3$, 3F), –111,1 м ($^2J_{\text{FF}} = 289,9$, 1F), –112,6 м ($^2J_{\text{FF}} = 289,9$, 1F), –122,1 с (2F)
(R)-4в	+6,2 (с 0,25, H_2O)		
(S)-4г	–11,6 (с 0,5, H_2O)	6,4	–96,9 дд ($^2J_{\text{FF}} = 252,3$, $^2J_{\text{FP}} = 7,5$, 1F), –99,6 м ($^2J_{\text{FF}} = 252,3$, 1F)
(R)-4г	+11,34 (с 0,5, H_2O)		

Варто зазначити, що гідроліз амінофосфонатів, які містять четвертинний атом карбону в α -положенні до поліфлуороалкільної і фосфорильної груп, часто супроводжується розщепленням зв'язку С-Р. Високі виходи, з якими були виділені сполуки **4а-г** (80-87 %), свідчать, що в цьому випадку омилення фосфонатів **3а-г** здійснюється гладко. Енантімерно збагачені α -аміно- α -поліфлуороалкіл- γ -оксобутилфосфонати **3** є новими хіральноними будівельними блоками, придатними для синтезу похідних (R)- і (S)-ізомерів четвертинних амінофосфонових кислот. Деякі синтетичні можливості сполук такого типу були продемонстровані раніше на прикладі одержання оптично активних трифлуорометильованих піримідинонів та піролізінів з фармакофорним амінофосфонатним угрупованням [7].

Дані спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР сполук **26-г**, **36-г**, **46-г**, кути обертання та дані спектрів ^{19}F та ^{31}P ЯМР сполук **26-г**, **36-г**, **46-г** наведені в табл. 2-3.

Експериментальна хімічна частина

^1H , ^{19}F , ^{31}P ЯМР і ^{13}C ЯМР-спектри одержані на спектрометрі Bruker Avance DRX 500 (499,9 МГц,

376,5 МГц, 202,3 і 124,9 МГц, відповідно). Елементний аналіз здійснений в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Розчинники були висушені у відповідності до стандартних процедур. Температури плавлення не відкоеровані.

НН-Поліфлуороалкілімінофосфонати **26-в**.

В автоклав (25 мл) при охолодженні до -50 °С помістили відповідний нітрил (21,3 ммоль), триетиламін (0,43 г, 4,3 ммоль, 0,6 мл) та діетилфосфіт (2,94 г, 21,3 ммоль, 2,73 мл) і залишили при кімнатній температурі на 7 діб. Вміст автоклаву перегнали у вакуумі.

Діетил (2,2-дифлуоро-2-фенілетанімідоїл) фосфонат 2г. До суміші дифлуоро(феніл)ацетонітрилу **2г** (1,00 г, 6,5 ммоль) та триетиламіну (0,13 г, 0,18 мл, 1,3 ммоль) при охолодженні льодом додали діетилфосфіт (0,90 г, 0,84 мл, 6,5 ммоль). Реакційну масу довели до кімнатної температури і залишили на тиждень. Леткі речовини випарили у вакуумі.

Оксофосфонати 36-г. До розчину відповідного імінофосфонату **2** (3,8 ммоль) і ацетону (1,10 г, 19,0 ммоль, 1,4 мл) в сухому ДМСО (6 мл) додали

L- або D-пролін (0,044 г, 0,38 ммоль) і залишили при кімнатній температурі на 7 діб. Реакційну суміш розбавили дистильованою водою (10 мл) і екстрагували МТБЕ (5 × 8 мл). Органічний шар промили водою, насиченим розчином NaCl і висушили над Na₂SO₄, розчинник випарили.

Гідрохлориди амінофосфонових кислот. Відповідний оксофосфонат **3** (1,27 ммоль) прокип'ятили в концентрованій HCl (2 мл) впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної темпе-

ратури розчинник випарили у вакуумі, а залишок промили діетиловим етером.

Висновки

На основі реакції NH-поліфлуороалкілімінофосфонатів з ацетоном, каталізованої проліном, розроблено препаративний метод синтезу нових хіральних будівельних блоків – енантімерно збагачених α-аміно-α-поліфлуороалкіл-γ-оксобутилфосфонатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Kukhar, V. P. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids : Chemistry and Biological Activity* / V. P. Kukhar, H. R. Hudson // John Wiley & Sons : Chichester, 2000.
2. Kafarski, P. Biological activity of aminophosphonic acids / P. Kafarski, B. Lejczak // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 1991. – Vol. 63, Issue 1–2. – P. 193–215. <https://doi.org/10.1080/10426509108029443>
3. Mucha, A. Remarkable potential of the β-aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry / A. Mucha, P. Kafarski, L. Berlicki // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, Issue 17. – P. 5955–5980. <https://doi.org/10.1021/jm200587f>
4. Romanenko, V. D. 1-Amino-1,1-bisphosphonates. Fundamental syntheses and new developments / V. D. Romanenko, V. P. Kukhar // *Arkivoc*. – 2012. – Vol. 2012, Issue 4. – P. 127–166. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.411>
5. Fluorinated NH-iminophosphonates and iminocarboxylates : novel synthons for the preparation of biorelevant α-aminophosphonates and carboxylates / Yu. V. Rassukana, I. P. Yelenich, A. D. Synytsya, P. P. Onys'ko // *Tet.* – 2014. – Vol. 70, Issue 18. – P. 2928–2937. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.030>
6. α-Iminotrifluoroethylphosphonates : The first representatives of N–H imidoyl phosphonates / Yu. V. Rassukana, M. V. Kolotylo, O. A. Sinita et al. // *Synth.* – 2007. – Issue 17. – P. 2627–2630. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983838>
7. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine derivatives via proline-catalyzed direct enantioselective CAC bond formation reactions of NAH trifluoroacetimidoyl phosphonate / Yu. V. Rassukana, I. P. Yelenich, Yu. G. Vlasenko, P. P. Onys'ko // *Tet. Asym.* – 2014. – Vol. 25, Issue 16–17. – P. 1234–1238. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.07.007>

References

1. Kukhar, V. P., Hudson, H. R. (2000). *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids : Chemistry and Biological Activity*. John Wiley & Sons : Chichester.
2. Kafarski, P., Lejczak, B. (1991). Biological activity of aminophosphonic acids. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and related elements*, 63 (1–2), 193–215. <https://doi.org/10.1080/10426509108029443>
3. Mucha, A., Kafarski, P., Berlicki, L. (2011). Remarkable potential of the β-aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (17), 5955–5980. <https://doi.org/10.1021/jm200587f>
4. Romanenko, V. D., Kukhar, V. P. (2012). 1-Amino-1,1-bisphosphonates. Fundamental syntheses and new developments. *Arkivoc*, 2012 (4), 127–166. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.411>
5. Rassukana, Yu. V., Yelenich, I. P., Synytsya, A. D., Onys'ko, P. P. (2014). Fluorinated NH-iminophosphonates and iminocarboxylates : novel synthons for the preparation of biorelevant α-aminophosphonates and carboxylates. *Tetrahedron*, 70 (18), 2928–2937. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.030>
6. Onys'ko, P., Rassukana, Y., Kolotylo, M., Sinita, O., & Pirozhenko, V. (2007). α-Iminotrifluoroethylphosphonates: The First Representatives of N–H Imidoyl Phosphonates. *Synthesis*, 2007 (17), 2627–2630. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983838>
7. Rassukana, Y. V., Yelenich, I. P., Vlasenko, Y. G., & Onys'ko, P. P. (2014). Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine derivatives via proline-catalyzed direct enantioselective CC bond formation reactions of NH trifluoroacetimidoyl phosphonate. *Tetrahedron: Asymmetry*, 25 (16–17), 1234–1238. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.07.007>

Надійшла до редакції 22.03.2019 р.