

А. Ю. Аксиненко^{1*}, Т. В. Горева¹, Т. А. Епишина¹, В. Б. Соколов¹

СИНТЕЗ НОВЫХ (3-ФТОРИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИН-2-ИЛ)ФОСФОНАТОВ

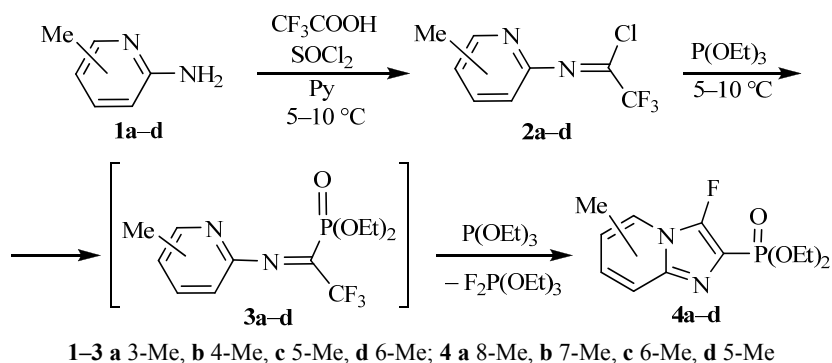
Тандемной реакцией имидоилхлоридов с 2 эквивалентами триэтилфосфита синтезированы новые (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)фосфонаты.

Ключевые слова: имидазо[1,2-*a*]пиридины, фосфорилированные гетероциклы, фторсодержащие имидоилхлориды, дефторциклизация.

Синтез гетероциклов внутримолекулярными реакциями карбеноидных систем является актуальной задачей органической химии, несмотря на хорошо разработанную методику этих превращений. Предпосылкой настоящего исследования послужили полученные нами ранее данные [1–4] о внутримолекулярной циклизации (пиридин-2-ил)- и (пиримидин-2-ил)иминов метилтрифторпирувата и гексафторацетона под действием триметилфосфита до имидазо[1,2-*a*]пиридинов, а также сведения о взаимодействии *N*-(пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлорида с триэтилфосфитом [5]. Все эти превращения сопровождалось дефторированием трифторметильной группы и последующей гетероциклизацией.

В данной работе представлено дальнейшее применение обнаруженной нами реакции дефторциклизации [1–5] для синтеза новых (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)фосфонатов.

Исходные имидоилхлориды **2a–d** (выход 39–49%) были получены последовательным прибавлением трифторуксусной кислоты и хлористого тионила к раствору соответствующего метил-2-аминопиридина **1a–d** в пиридине. Последующее взаимодействие имидоилхлоридов **2a–d** с 2 эквивалентами триэтилфосфита привело к (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)фосфонатам **4a–d**, которые были выделены хроматографией на силикагеле. Первичными продуктами этих реакций являются генерированные *in situ* трифторметилфосфорилимины **3a–d**, которые при взаимодействии со вторым эквивалентом триэтилфосфита превращаются в имидазопиридины **4a–d**, соответственно триэтилфосфит превращается в дифтортриэтоксифосфоран, сигналы которого зафиксированы в спектрах ЯМР ¹⁹F и ³¹P реакционной смеси ($\delta_F = 15.2$ (д), и $\delta_P = -74.7$ м. д. (т), $^1J_{P-F} = 727$ Гц).



Синтезированные соединения **2** и **4 a-d** – жидкие вещества, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа и спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P {H}. В спектрах ЯМР ^{13}C имидоилхлоридов **2a-d** характерны квартеты атома углерода CF_3 -группы в области 116–117 м. д. с КССВ $^1J = 271\text{--}277$ Гц и квартеты иминного атома углерода в области 134–136 м. д. с КССВ $^2J = 42\text{--}43$ Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C фосфонатов **4a-d** наблюдаются характерные сигналы атомов углерода, подтверждающие предложенную структуру: для атома C-2 – дублеты дублетов в области 111–113 м. д. с КССВ $^1J_{\text{C-P}} = 244\text{--}249$ и $^2J_{\text{C-F}} = 2\text{--}6$ Гц; для атома C-3 – дублеты дублетов в области 143–147 м. д. с КССВ $^1J_{\text{C-F}} = 277\text{--}284$ и $^2J_{\text{C-P}} = 30$ Гц; для атома C-8a – дублеты дублетов в области 141–147 м. д. с КССВ $^3J_{\text{C-P}} = 23$ и $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Гц. Сигналы атомов фтора и фосфора в спектрах ЯМР ^{19}F и ^{31}P фосфонатов **4a-d** наблюдаются как дублеты с КССВ $J = 13.0$ Гц, при этом химический сдвиг атома фтора ($\delta_{\text{F}} = -62 \div -68$ м. д.) находится в области характерной для атома, связанного с ароматическим кольцом, а химический сдвиг атома фосфора ($\delta_{\text{P}} = 6\text{--}8$ м. д.) – в характерной для фосфонатов области.

Таким образом, тандемная реакция имидоилхлоридов с 2 эквивалентами триэтилфосфита приводит к новым (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-фосфонатам и, по-видимому, является оригинальным методом синтеза (3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)фосфонатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (200 МГц), ^{13}C (50 МГц), ^{19}F (188 МГц) и ^{31}P (81 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-200 относительно ТМС (внутренний стандарт), CF_3COOH и 85% H_3PO_4 (внешние стандарты) соответственно. Элементный анализ выполнен на CHNS/O-анализаторе Elementar vario MICRO cube. Хроматография проведена на силикагеле 220–440 mesh (Alfa Aesar).

Синтез *N*-(пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлоридов **2a-d** (общая методика). К смеси 0.05 моль 2-аминопиридина **1a-d**, 5.7 г (0.05 моль) CF_3COOH и 15.8 г (0.20 моль) пиридина прикапывают 23.8 г (0.20 моль) SOCl_2 при 5–10 °С и оставляют на ночь. Полученную смесь обрабатывают 50 мл CH_2Cl_2 , выпавший осадок отфильтровывают и остаток фракционируют.

***N*-(3-Метилпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлорид (**2a**)**. Выход 5.2 г (47%), т. кип. 85–88 °С (20 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 7.20 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 5.1$, H-5); 7.65 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 8.37 (1H, д, $J = 5.1$, H-6); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.7 (CH_3); 117.2 (к, $^1J = 277.8$, CF_3); 122.8 (C-5); 125.0 (C-3); 136.4 (к, $^2J = 42.9$, CCF_3); 140.0 (C-4); 146.3 (C-6); 155.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 5.92 (с). Найдено, %: С 43.28; Н 2.79; N 12.36. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 43.17; Н 2.72; N 12.58.

***N*-(4-Метилпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлорид (**2b**)**. Выход 5.4 г (49%), т. кип. 85 °С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (3H, с, CH_3); 6.87 (1H, с, H-3); 7.11 (1H, д, $J = 5.1$, H-5); 8.41 (1H, д, $J = 5.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 2.32 (с). Найдено, %: С 43.33; Н 2.58; N 12.44. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 43.17; Н 2.72; N 12.58.

***N*-(5-Метилпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлорид (**2c**)**. Выход 4.8 г (43%), т. кип. 90 °С (12 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 6.70 (1H, д, $J = 8.0$, H-3); 7.36 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.7$, H-4); 8.10 (1H, д, $J = 1.7$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 19.5 (CH_3); 115.2 (C-5); 116.3 (к, $^1J = 272.0$, CF_3); 131.5 (C-3); 134.3 (к, $^2J = 42.6$, CCF_3); 138.0 (C-4); 147.9 (C-6); 152.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 5.76 (с). Найдено, %: С 43.32; Н 2.86; N 12.74. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 43.17; Н 2.72; N 12.58.

N-(6-Метилпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтилимидоилхлорид (2d). Выход 4.3 г (39%), т. кип. 92–94 °С (15 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 6.80 (1H, д, $J = 7.8$, H-3); 7.10 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.70 (1H, т, $J = 7.8$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 25.3 (CH_3); 111.5 (C-5); 116.2 (к, $^1J = 271.6$, CF_3); 120.9 (C-3); 134.4 (к, $^2J = 42.6$, CCF_3); 137.5 (C-4); 154.2 (C-6); 157.1 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 5.78 (с). Найдено, %: С 43.32; Н 2.86; N 12.74. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено, %: С 43.17; Н 2.72; N 12.58.

Синтез диэтил-(3-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фосфонатов 4a–d (общая методика). К 12 ммоль имидоилхлорида **2a–d** прикапывают 3.98 г (24 ммоль) триэтилфосфита при 5–10 °С и оставляют на 10–12 ч. Фосфонаты **4a–d** выделяют двумя последовательными хроматографиями на силикагеле, элюент а) CHCl_3 –EtOH, 10:1, б) CHCl_3 –EtOH, 20:1.

Диэтил-(8-метил-3-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фосфонат (4a). Выход 0.53 г (15%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (6H, т, $J = 7.7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.58 (3H, с, CH_3); 4.16–4.40 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 6.82 (1H, т, $J = 6.7$, H-6); 7.05 (1H, д, $J = 6.7$, H-5); 7.80 (1H, д, $J = 6.7$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.5 (CH_3); 16.6 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$, CH_3CH_2); 63.2 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.8$, CH_2); 111.9 (д, д, $^1J_{\text{C-P}} = 248.9$, $^2J_{\text{C-F}} = 2.5$, C-2); 114.3 (C-6); 119.2 (C-7); 124.2 (C-5); 129.3 (C-8); 139.6 (д, д, $^3J_{\text{C-F}} = 23.1$, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$, C-8a); 146.1 (д, д, $^1J_{\text{C-F}} = 282.1$, $^2J_{\text{C-P}} = 29.9$, C-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –66.58 (д, $J_{\text{F-P}} = 13.0$). Спектр ЯМР ^{31}P {H}, δ , м. д. (J , Гц): 7.60 (д, $J_{\text{P-F}} = 13.0$). Найдено, %: С 50.46; Н 5.74; N 9.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 50.35; Н 5.63; N 9.79.

Диэтил-(7-метил-3-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фосфонат (4b). Выход 0.46 г (13%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (6H, т, $J = 7.7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.38 (3H, с, CH_3); 4.14–4.38 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 6.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.35 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.7$, H-5); 7.80 (1H, д, $J = 1.7$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.9 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$, CH_3CH_2); 17.8 (CH_3); 62.9 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.4$, CH_2); 113.5 (д, д, $^1J_{\text{C-P}} = 248.1$, $^2J_{\text{C-F}} = 5.8$, C-2); 114.0 (C-7); 116.1 (C-6); 126.3 (C-8); 134.3 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$, C-5); 141.3 (д, д, $^3J_{\text{C-P}} = 23.4$, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$, C-8a); 146.2 (д, д, $^1J_{\text{C-F}} = 282.9$, $^2J_{\text{C-P}} = 29.9$, C-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –67.91 (д, $J_{\text{F-P}} = 13.0$). Спектр ЯМР ^{31}P {H}, δ , м. д. (J , Гц): 8.34 (д, $J_{\text{P-F}} = 13.0$). Найдено, %: С 50.28; Н 5.69; N 9.66. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 50.35; Н 5.63; N 9.79.

Диэтил-(6-метил-3-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фосфонат (4c). Выход 0.38 г (11%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (6H, т, $J = 7.7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.36 (3H, с, CH_3); 4.12–4.36 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 7.08 (1H, д, д, $J = 9.5$, $J = 1.5$, H-7); 7.46 (1H, д, $J = 9.5$, H-8); 7.71 (1H, д, $J = 1.5$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 17.9 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$, CH_3CH_2); 19.7 (CH_3); 63.5 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.4$, CH_2); 111.0 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 243.9$, C-2); 117.6 (C-6,7); 123.3 (C-8); 128.2 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$, C-5); 137.1 (д, д, $^3J_{\text{C-P}} = 22.7$, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$, C-8a); 143.8 (д, д, $^1J_{\text{C-F}} = 276.9$, $^2J_{\text{C-P}} = 29.2$, C-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –67.12 (д, $J_{\text{F-P}} = 13.0$). Спектр ЯМР ^{31}P {H}, δ , м. д. (J , Гц): 6.29 (д, $J_{\text{P-F}} = 13.0$). Найдено, %: С 50.54; Н 5.82; N 9.94. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 50.35; Н 5.63; N 9.79.

Диэтил-(5-метил-3-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фосфонат (4d). Выход 0.33 г (10%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (6H, т, $J = 7.7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.75 (3H, д, $J_{\text{H-F}} = 6.3$, CH_3); 4.15–4.37 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 6.58 (1H, д, $J = 7.0$, H-6); 7.10 (1H, д, д, $J = 9.5$, $J = 7.0$, H-7); 7.40 (1H, д, $J = 9.5$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.5 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$, CH_3CH_2); 18.3 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8.3$, CH_3); 62.9 (д, $^2J_{\text{C-P}} = 5.4$, CH_2); 112.5 (д, д, $^1J_{\text{C-P}} = 247.1$, $^2J_{\text{C-F}} = 5.8$, C-2); 113.9 (C-7); 116.6 (C-6); 126.3 (C-8); 134.3 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3.6$, C-5); 140.3 (д, д, $^3J_{\text{C-P}} = 23.4$, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$, C-8a); 147.2 (д, д, $^1J_{\text{C-F}} = 283.9$, $^2J_{\text{C-P}} = 29.9$, C-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –67.32 (д, $J_{\text{F-P}} = 13.0$). Спектр ЯМР ^{31}P {H}, δ , м. д. (J , Гц): 6.92 (д, $J_{\text{P-F}} = 13.0$). Найдено, %: С 50.18; Н 5.48; N 9.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 50.35; Н 5.63; N 9.79.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов №№ 11-03-00480-а, 11-03-00496-а, 11-03-12076-офи-м, 12-03-00828-а и программы Президиума РАН "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов" по направлению "Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, И. В. Мартынов, *Изв АН, Сер. хим.*, 460 (2005).
2. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, *Изв. АН, Сер. хим.*, 614 (2009).
3. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1433 (2009).
4. А. Н. Левов, В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, А. В. Ильина, В. П. Варламов, *Журн. общ. химии*, **81**, 1005 (2011).
5. A. Yu. Aksinenko, T. V. Goreva, T. A. Epishina, V. B. Sokolov, *J. Fluorine Chem.*, **137**, 105 (2012).

¹ *Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, Черноголовка 142432, Россия
e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

Поступило 6.09.2012