

Д. Б. Нилов, А. В. Кадушкин<sup>а</sup>, Н. П. Соловьева, Ю. Н. Шейнкер,  
В. Г. Граник<sup>а</sup>

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ  
7,8-ПОЛИМЕТИЛЕНИМИДАЗО[4,5-*d*]-1,3,2-ДИАЗАФОСФОРИН-  
2-ТИОНОВ

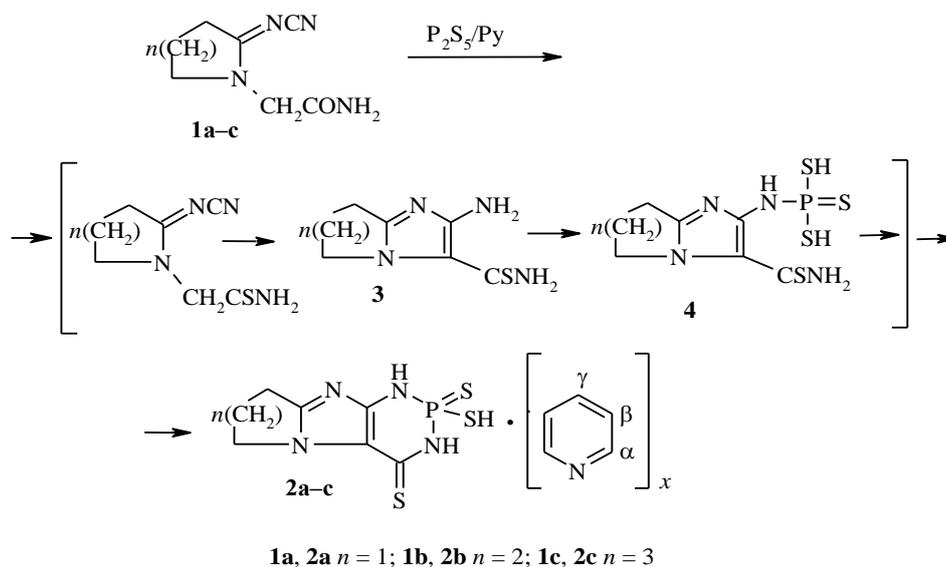
При тионировании циклических N-цианоамидинов протекает четырехстадийный процесс, приводящий к производным новых гетероциклических систем – 7,8-полиметиленимидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тионов. Изучены химические и спектральные свойства полученных соединений.

**Ключевые слова:** имидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорины, пентасульфид фосфора, N-цианоамидины, тионирование, циклизация Торпа–Циглера.

В ходе исследования химических и биологических свойств производных 1-карбамидометилпирролидона-2 (парацетам) и его аналогов [1–3] установлено, что трансформация амидных групп в тиоамидные приводит к резкому усилению антигипоксической и ноотропной активности соединений [4, 5]. В продолжение этих работ была предпринята попытка превращения карбамоильной группы в тиокарбамоильную в 1-карбамидометил-2-цианоиминопирролидине (**1a**), также проявившем ноотропное и противосудорожное действие [6]. Однако при исследовании продукта реакции карбамида **1a** с пентасернистым фосфором в пиридине оказалось, что реакция не останавливается на стадии тионирования, а протекает вплоть до образования трициклической системы, содержащей аннелированные пиррольный, имидазольный и 1,3,2-диазафосфориновые циклы. Действительно, в ИК спектре полученного продукта **2a** (выделенного в виде сольвата с пиридином) отсутствовала полоса поглощения группы CN. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **2a** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> наблюдались следующие сигналы протонов при δ, м. д. (*J*, Гц): 2.50 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.84 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.30 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 9.30 (1H, уш. д, <sup>2</sup>*J* = 15.3, NH, NH–P) и 9.38 (1H, уш. с, NH) и протонов пиридина при 7.79 (2H, т, β-H); 8.26 (1H, т, γ-H); 8.79 (2H, д, α-H)\*. В масс-спектре трицикла **2a** наблюдается пик молекулярного иона (*m/z*) [M]<sup>+</sup> 276 и пики ионов 243 [M<sup>+</sup> – SH], 184 [M<sup>+</sup> – SH, –CSNH<sub>2</sub>], 148 [M<sup>+</sup> – SH, –PS<sub>2</sub>], 123 [M<sup>+</sup> – CS – NH – PS<sub>2</sub>], 95 [PS<sub>2</sub><sup>+</sup>]. Сигнал протона SH не наблюдается в явном виде в спектре ЯМР <sup>1</sup>H, что согласуется с данными работы [8], касающимися изучения спектров подобного типа соединений.

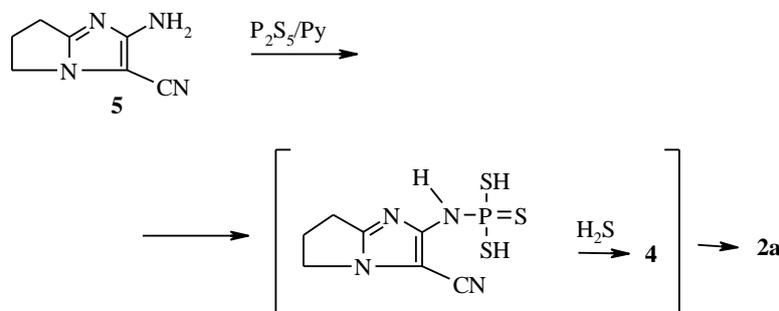
\* Склонность 1,3,2-диазафосфориновых производных образовывать сольваты с пиридином переменного состава описана в работах [7–12].

Исходя из совокупности полученных результатов выделенному соединению было приписано строение 7,8-триметиленимидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тиона (**2a**). Аналогично, 1-карбамидометил-2-цианиминопиперидин (**1b**) и 1-карбамидометил-2-цианиминогексагидроазепин (**1c**) при взаимодействии с  $P_2S_5$  в пиридине превращаются в 7,8-тетра- и 7,8-пентаметиленимидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тионы **2b,c**. Предполагаемая схема этих необратимых превращений приведена ниже:



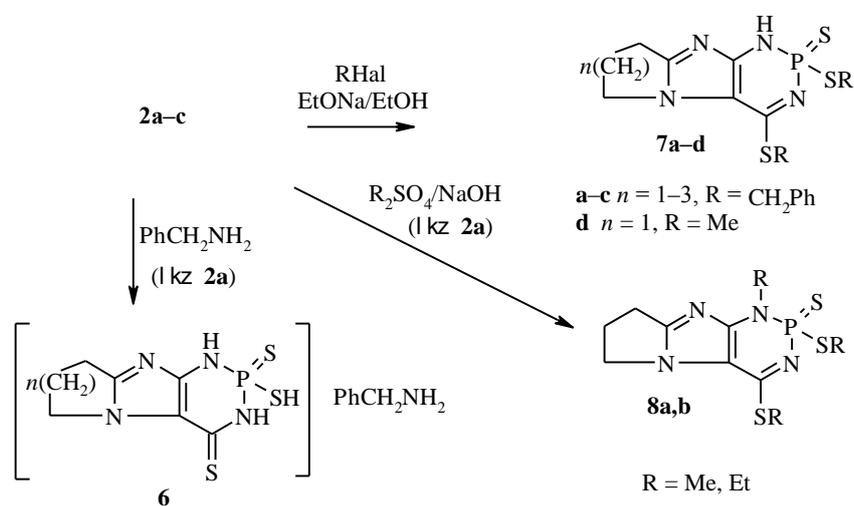
На первом этапе протекает обычное в этих условиях превращение амида в тиоамид, при котором происходит значительная активация метиленового звена [14], обеспечивающая возможность циклизации по Торпу–Циглеру [15] с участием этого звена и N-цианогруппы. Образующиеся при этом 1,2-полиметилен-4-амино-5-карбадиоимидазолы **3** ацилируются пятисернистым фосфором по первичной 4-аминогруппе с последующей циклизацией полученного производного **4** в трициклические диазафосфорины **2**.

Аналогичная циклизация проведена нами в рамках данной работы на основе 1,2-триметилен-4-амино-5-цианоимидазола (**5**) [16, 17]. В этом случае в качестве продукта реакции был выделен трицикл **2a** (реакция протекает, по-видимому, через интермедиат **4**).

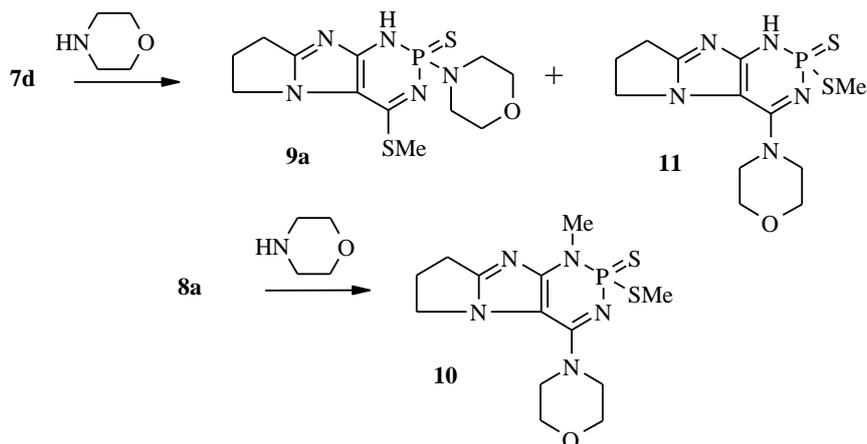


Следует повторить, что в данной работе, как и в цитированных выше [7–12], в зависимости от условий выделения продуктов реакции и условий удаления растворителя процентное содержание пиридина в сольватах колеблется в достаточно широких пределах (по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , от 6 до 50 мол.%). Стабильное соединение, тем не менее, было получено при нагревании пиридинового сольвата **2a** с бензиламином – большая основность последнего обеспечивает возможность синтеза стабильного соединения **6**, для которого получены не только четкие спектральные данные, но и удовлетворительные результаты элементного анализа (см. экспериментальную часть).

Наличие тиольного и тиокарбамоильного фрагментов в соединениях **2a–c** обеспечивает возможность алкилирования их анионов как галогеналкилами, так и диалкилсульфатами. При этом, используя галогеналкилы, удается получить диалкилпроизводные **7a–d**. При взаимодействии соединения **2a** с диметил- и диэтилсульфатами алкилирование протекает не только по атомам серы, но и по группе NH в положении 1 – в результате образуются трисалкилпроизводные **8a,b**:



Следующим этапом работы явилось исследование реакций соединений **7** и **8** с нуклеофильными реагентами, в качестве которых выбраны различные аминопроизводные. При взаимодействии соединений **7d** и **8a** с аминами был обнаружен интересный факт: если диаллилпроизводное **7d** при реакции с морфолином дает в качестве основного продукта 2-морфолид **9a** (аналогично с образованием производного **9b** реагирует другое бисалкилзамещенное – **7a**), то реакция трисалкилпроизводного **8a** с морфолином приводит к замещению по положению 4 и образованию соединения **10**. Для уточнения этих результатов с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  были изучены реакционные смеси (после отгонки избытка морфолина), полученные в результате указанных реакций. Оказалось, что смесь после взаимодействия соединений **7d** и морфолина содержит морфолид **9a**, исходное соединение **7d** и 4-морфолинпроизводное **11** (~6:2:1). В реакционной массе, полученной при нагревании соединения **8a** с морфолином, присутствуют только 4-морфолинопроизводное **10** и исходный **8a** (24:1).



Соединения **9a,b** и **10** выделены в индивидуальном виде. Ряд реакций, проведенных с другими аминами, включая ароматические (полученные при этом смеси анализировали с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ), показывает, что для взаимодействия 1-незамещенных 2,4-диалкилмеркаптодизафосфоринов **7a,d** с аминами характерно образование 2-фосфамидов (при реакции с аминами в более жестких условиях ( $180\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$ ) образуется смесь 2,4-диаминопроизводных), а для 1-замещенных соединений **8** доминирует процесс замещения по положению 4 (эта тенденция в литературе уже отмечалась [18]). С нашей точки зрения, такое направление изменения течения реакции с аминами обусловлено тем, что наличие заместителя в положении 1 диазафосфоринового кольца приводит к стерическим затруднениям в переходном состоянии при атаке по атому фосфора в положении 2, что способствует в данном случае исключительному протеканию процесса замещения по положению 4.

Структура всех синтезированных соединений подробно изучена с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (большинство из них приведено в экспериментальной части). Здесь сопоставим спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  (в ДМСО- $d_6$ ) соединения **2a** [ $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.1 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 24.6 ( $\text{C}_{(8)}$ ); 49.8 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 113.2 ( $\text{C}_{(4a)}$ ,  $^3J = 7.6$ ,  $\text{C}_{(4a)}\text{--P}$ ); 141.8 ( $\text{C}_{(9a)}$ ); 177.1 ( $\text{C}_{(4)}$ , д,  $^2J = 11.4$ ,  $\text{C--P}$ )] и соединения **7a** [ $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.8 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 25.0 ( $\text{C}_{(8)}$ ); 32.2 (4- $\text{C--S--CH}_2$ ,  $^4J = 1.8$ ,  $\text{C--P}$ ); 37.7 ( $\text{P--S--CH}_2$ ,  $^2J = 4.4$ ,  $\text{C--P}$ ); 46.9 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 108.9 ( $\text{C}_{(4a)}$ ,  $^4J = 33.0$ ,  $\text{C--P}$ ); 155.4 ( $\text{C}_{(9a)}$ ); 159.4 ( $\text{C}_{(8a)}$ ); 160.9 ( $\text{C}_{(4)}$ ,  $^4J = 17.0$ ,  $\text{C--P}$ )]\*. Сопоставление химических сдвигов для атома  $\text{C}_{(4)}$  обоих соединений позволяет утверждать, что трицикл **2a** существует в тионной таутомерной форме. Для соединений **2a**, **7a**, **9b** и **12** (выделено из реакции соединения **7a** и бензиламина при  $180\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$  – см. экспериментальную часть) получены также данные спектров ЯМР  $^{31}\text{P}$  (ДМСО- $d_6$ , внешний стандарт – 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). В диазафосфорине **2a** сигнал  $^{31}\text{P}$  наблюдается при 75 м. д., в 2-*S*- и 4-*S*-добензилпроизводном **7a** сигнал  $^{31}\text{P}$  смещается в сильное поле до 63.3 м. д., а для **11** наблюдается дальнейшее смещение сигнала до 55.8. Эти результаты также свидетельствуют в пользу тионного строения соединения **2a**.

\* Сигналы атомов углерода двух фенольных циклов: 127.4, 127.6, 128.7 (2C), 128.8 (4C), 129.5 (2C), 137.4, 137.7 м. д.

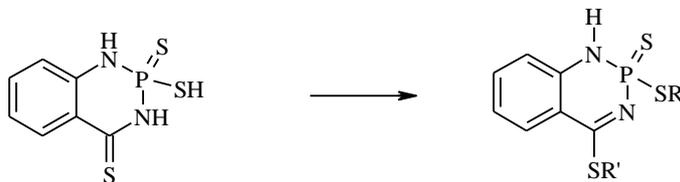
В заключение необходимо остановиться на некоторых особенностях спектров ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений.

1. Сигналы протонов группы  $2\text{-S-CH}_2\text{Ph}$  в соединениях **8a-c** неэквивалентны, что обусловлено их пространственной близостью к асимметрическому атому фосфора –  $\Delta\delta = \delta_{\text{SCHaPh}} - \delta_{\text{SCHbPh}} = 0.07\text{--}0.08$  м. д. Эти протоны представлены двумя равноинтенсивными триплетами при 3.74–3.79 и 3.83–3.88 м. д. ( $^2J_{\text{HaHb}} = ^3J_{\text{CHa-P}} \approx 14$  Гц).

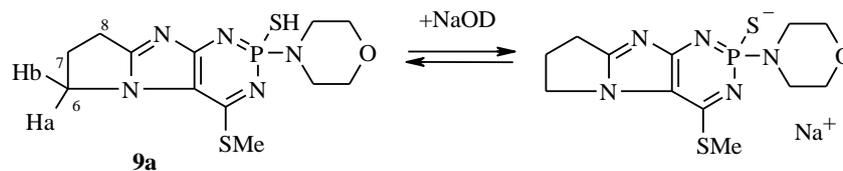
2. Протоны 4-тиобензильного фрагмента в соединениях **7a-c** пространственно удалены от атома Р (спин-спиновое взаимодействие с атомом фосфора не проявляется) и образуют два равноинтенсивных дублета в области 4.26–4.35 м. д. с  $^2J_{\text{HaHb}} \sim 13.5$  Гц.

3. Наиболее неожиданным явилось проявление неэквивалентности циклических метиленовых протонов в положении 6, которые формально существенно удалены от атома фосфора. Эта неэквивалентность наблюдается уже для семичленного соединения **7c** и составляет  $\sim 0.1$  м. д. Для **9b** и **8** неэквивалентность протонов 6-Н составляет 0.04 и 0.10 м. д. соответственно (два симметричных мультиплета по 1Н каждый). Для этих соединений неэквивалентность протонов  $4\text{-S-CH}_2\text{Ph}$  –  $\Delta\delta = 0.06$  и 0.18 м. д. соответственно, а выделенного в чистом виде диаминопроизводного **12**  $\Delta\delta_{6\text{-CHa,CHb}} = 0.20$  м. д. (два симметричных удаленных друг от друга мультиплета по 1Н каждый). Для данного соединения наблюдается неэквивалентность и для метиленовых протонов  $4\text{-S-CH}_2\text{Ph}$  фрагмента ( $\Delta\delta_{\text{CH}_2} = 0.11$  м. д.).

Наблюдаемая неэквивалентность протонов  $4\text{-S-CH}_2\text{Ph}$  и  $6\text{-CH}_2$ , несомненно, связана с пространственным строением исследуемых систем. Показано [8], что при трансформации бензо-1,3,2-диазафосфорин-4-тионов в *S,S*-диалкилпроизводные гетероцикл становится заметно более плоским.



В случае исследуемых соединений переход гетероцикла в более плоское состояние также должен приводить к заметному сближению заместителя в положении 4 с группой  $6\text{-CH}_2$ . Чтобы оценить, в какой мере такое уплотнение может влиять на проявление неэквивалентности протонов этой метиленовой группы, были исследованы спектры соединения **9a** в ДМСО в присутствии NaOD. Этот переход гетероциклической системы в более плоское состояние, связанный с образованием аниона, привел к заметному расхождению сигналов протонов 6-CHa и 6-CHb и  $\Delta\delta_{6\text{-CHa,CHb}}$  (до добавления щелочи  $\sim 0.02$  м. д.) увеличилась до 0.1 м. д.



Таким образом, можно сделать вывод, что именно пространственные и конформационные эффекты ответственны за заметную неэквивалентность протонов 4-S-CH<sub>2</sub>R и 6-CH<sub>2</sub>, наблюдаемую в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H исследуемых соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах XL-200 и Unity 400+ (Varian) (400 МГц для <sup>13</sup>C, 163 для <sup>31</sup>P), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборах MAT-112 (Varian) и SSQ-710 (Finnigan) с энергией ионизации электронного удара 70 эВ. ИК спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 599. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius. Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах Silufol UV-254, элюент метанол, проявление в парах иода.

**1-Карбамидометил-2-цианоиминопиперидин (1b).** В суспензию 2.1 г (10 ммоль) 1-этоксикарбонилметил-2-цианоиминопиперидина в 30 мл метанола пропускают ток сухого аммиака 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу охлаждают до 0–5 °С, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 1.3 г (72%), т. пл. 222–224 °С (EtOH–вода, 5:1). Найдено, %: С 53.31; Н 6.69; N 31.27. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 53.31; Н 6.71; N 31.09.

Аналогично получают соединение **1c**. Выход 79%, т. пл. 215–217 °С (EtOH–вода, 5:1). Найдено, %: С 55.79; Н 7.48; N 28.66. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 55.65; Н 7.27; N 28.85.

**7,8-Триметилен-1Н-имидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-меркапто-2,4-дитион – сольват с пиридином (2a).** А. К тщательно растертой и перемешанной смеси 10 г (60 ммоль) 1-карбамидометил-2-цианоиминопирролидина **1a** и 20 г (90 ммоль) пентасульфида фосфора медленно и осторожно при перемешивании добавляют 30 мл сухого пиридина. При этом смесь разогревается и превращается в масло. После добавления пиридина смесь кипятят 5 мин, затем промывают кипящим бензолом (2 × 100 мл), добавляют 200 мл воды и кипятят 2 мин, затем охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и тщательно промывают водой и этанолом. Выход 12.4 г (63%)\*, т. пл. >300 (ДМФА–вода, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.50 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.84 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.30 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 9.30 (1H, уш. д, <sup>2</sup>*J* = 15.3, NH–P) и 9.38 (1H, уш. с, NH); пиридин: 7.85 (2H, м, β-H); 8.26 (1H т, γ-H), 8.79 (2H, д, α-H); SH не проявляется; спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 24.1 (C<sub>(7)</sub>); 24.6 (C<sub>(8)</sub>); 49.8 (C<sub>(6)</sub>); 113.2 (C<sub>(4a)</sub>, д, <sup>3</sup>*J* = 7.6 C<sub>(4a)</sub>–P); 141.8 (C<sub>(9a)</sub>); 153.1 (C<sub>(8a)</sub>); 177.1 (C<sub>(4)</sub>, д, <sup>2</sup>*J* = 11.4, C<sub>(4)</sub>–P). Масс-спектр: [M]<sup>+</sup> 276, 243 [M<sup>+</sup> – SH], 184 [M<sup>+</sup> – SH, –CSNH<sub>2</sub>], 148 [M<sup>+</sup> – SH, –PS<sub>2</sub>], 123 [M<sup>+</sup> – CS–NH–PS<sub>2</sub>], 95 (PS<sub>2</sub><sup>+</sup>).

Б. К смеси 1.48 г (10 ммоль) 1,2-триметилен-4-амино-5-цианоимидазола **5** и 3.33 г (15 ммоль) пентасульфида фосфора медленно при перемешивании добавляют 3 мл сухого пиридина – далее по методу А. Выход 1.02 г (31%).

\* Здесь и в других случаях для расчета выходов продуктов мы принимали среднее содержание пиридина в сольватах как 2/3 моль/л пиридина на 1 моль/л диазафосфорина.

Гомологи соединения **2a** получают аналогично.

**Соединение 2b.** Выход 45%, т. пл. >300 (ДМФА–вода, 3:1),  $[M]^+$  374.

**Соединение 2c.** Выход 54%, т. пл. >300 (ДМФА–вода, 3:1),  $[M]^+$  388.

**7,8-Триметилен-2,4-дибензилмеркапто-1Н-имидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тион (7a).** Пиридиновый сольват **2a** (1.65 г (5 ммоль)) растворяют в растворе этилата натрия, приготовленного из 0.28 г (12 ммоль) Na и 20 мл этанола, добавляют 1.5 мл (12 ммоль) бензилхлорида, кипятят 5 мин, выливают в 40 мл холодной воды, полученную смесь подкисляют HCl до pH 2–3, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 1.73 г (76%), т. пл. 187–189 °С (ДМФА–вода, 3:1). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.78 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 3.77 (1H, т,  $^2J_{CH_2-CH_2} = 14.0$ ,  $^3J_{CH_2-P} = 14.0$ , 2-CH<sub>2</sub>Ph) и 3.85 (1H, т,  $^3J_{CH_2-P} = 14.0$ , 2-CH<sub>2</sub>Ph); протоны 4-CH<sub>2</sub>: 4.30 (1H, д,  $^2J_{CH_2-CH_2} = 13.5$ , CHa) и 4.31 (1H, д, CHb); 10.26 (1H, д,  $^2J_{NH-P} = 8.5$ , 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 23.8 (C<sub>(7)</sub>); 25.0 (C<sub>(8)</sub>); 32.2 (C<sub>(4)</sub>-S-CH<sub>2</sub>,  $^4J_{CP} = 1.8$ ); 37.7 (P-S-CH<sub>2</sub>,  $^2J_{CP} = 4.6$ ); 46.9 (C<sub>(6)</sub>); 108.9 (C<sub>(4a)</sub>,  $^4J_{CP} = 33.0$ ); 155.4 (C<sub>(9a)</sub>); 159.4 (C<sub>(8a)</sub>); 160.9 (C<sub>(4)</sub>,  $^4J_{CP} = 16.7$ ), сигналы двух фенильных циклов наблюдаются при 127.4 (1C), 127.6 (1C), 128.7 (2C), 128.8 (4C), 129.5 (2C), 137.4 (1C,  $^3J_{CP} = 5.1$ ), 137.7 (1C), масс-спектр:  $[M]^+$  456, фрагментация: 333  $[M^+ - SCH_2Ph]$ , 301  $[M^+ - SCH_2Ph, -S]$ , 211  $[M^+ - SCH_2Ph - SCH_2Ph]$ , 124  $[HSC_2Ph^+]$ , 91  $[CH_2Ph^+]$ . Найдено, %: C 55.00; H 4.65; N 12.25. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 55.25; H 4.64; N 12.27.

Аналогично получают **соединение 7b**. Выход 62%, Т. пл. 214–218 °С (ДМФА–вода).  $[M]^+$  470. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.77, 1.90 (4H, м, 7-CH<sub>2</sub>, 8-CH<sub>2</sub>); 2.71 (2H, т, 9-CH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 3.74, 3.83 (2H, т,  $^2J_{CH_2-CH_2} = 14.1$ ,  $^3J_{CH_2-P} = 14.1$ ,  $^3J_{CH_2-P} = 14.1$ , P-CH<sub>2</sub>Ph); 4.26, 4.35 (2H, д,  $^2J_{CH_2-CH_2} = 13.6$ , 4-C-S-CH<sub>2</sub>Ph); 7.15–7.45 (10H, м, 2Ph); 10.16 (1H, д,  $^2J_{NH-P} = 8.8$ , 1-NH). Найдено, %: C 55.73; H 5.07; N 11.95; S 19.98. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 56.15; H 4.93; N 11.91; S 20.44.

Аналогично получают **соединение 7c**. Выход 38%, т. пл. 182–186 °С (ДМФА–вода, 3:1),  $[M]^+$  484. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.45–1.85 (6H, м, 7-, 8-, 9-CH<sub>2</sub>); 2.82 (2H, м, 10-CH<sub>2</sub>); 4.22, 4.32 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.79 (1H, т,  $^2J_{CH_2-CH_2} = 14.0$ ,  $^3J_{CH_2-P} = 14.0$ , P-SCHa); 3.88 (1H, уш. т,  $^3J_{CH_2-P} = 14.4$ , P-SCHb); 4.27, 4.35 (2H, д,  $^2J_{H-H} = 13.6$ , 4-C-S-CH<sub>2</sub>-Ph); 7.15–7.50 (10H, м, 2Ph); 10.20 (1H, д,  $^2J_{1-NH-P} = 9.1$ , 1-NH). Найдено, %: C 56.72; H 5.14; N 11.50; S 19.68. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 57.00; H 5.20; N 11.56; S 19.85.

Аналогично получают **соединение 7d**. Выход 47%, т. пл. 249–251 °С (ДМФА),  $[M]^+$  304. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ , 90 °С),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, д,  $^3J_{Me-P} = 15.7$ , P-S-Me); 2.51 (3H, с, 4-C-SMe); 2.54 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.80 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.14 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>);  $\approx 10$  (1H, уш. с, 1-NH). Найдено, %: C 35.65; H 4.38; N 18.47; S 31.35. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 35.52; H 4.31; N 18.41; S 31.61.

**7,8-Триметилен-1-метил-2,4-диметилмеркапто-1Н-имидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тион (8a).** Пиридиновый сольват **2a** (3.29 г (10 ммоль)) растворяют в 80 мл водного (1 моль/л) раствора NaOH, полученный раствор дважды промывают бензолом, охлаждают до 0–5 °С и добавляют 5 мл диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой и этанолом. Выход 1.96 г (62%), т. пл. 144–147 °С (ДМФА–вода, 3:1).  $[M]^+$  318, фрагменты 271  $[M^+ - SCH_3]$ , 255  $[M^+ - PS]$ , 239  $[M^+ - SCH_3 - SCH_3]$ , 198  $[M^+ - N = C - CH_3 - CH_3]$ , 79 (P-SCH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 63 (PS<sup>+</sup>). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 (3H, д,  $^3J_{Me-P} = 15.7$ , P-SCH<sub>3</sub>); 2.52 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.52 (3H, с, 4-C-SCH<sub>3</sub>); 2.83 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 3.22 (3H, д,  $^3J_{Me-P} = 10.1$ , 1-N-CH<sub>3</sub>), 4.16 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 37.65; H 4.94; N 17.46; S 30.12. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 37.72; H 4.75; N 17.60; S 30.21.

Аналогично получают **соединение 8b**. Выход 54%, т. пл. 131–134 °С (ДМФА–вода, 3:1). Найдено, %: C 43.13; H 6.24; N 15.54; S 26.77. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 43.32; H 5.87; N 15.54; S 26.69.

**Реакция 7,8-триметилен-1Н-имидазо[4,5-*d*]-1,3,2-диазафосфорин-2-тионов с аминами.** Общий метод. Смесь 10 ммоль диазафосфорина **2a**, **8a** или **7d** и 5-кратный избыток соответствующего амина кипятят 10–30 мин, добавляют 50 мл 2-пропанола, кипятят 1 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и гексаном.

**Соединение 6.** Выход 37%, т. пл. 236–239 °С (разл., ДМФА–вода, 3:1),  $[M]^+$  276. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.70 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.19 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 8.66 (2H, уш. д,  $^2J_{\text{NH-P}} = 16.4$ , NH); 8.92 (1H, уш. д,  $^2J_{\text{NH-P}} = 13.6$ , NH); 4.05 (2H, с,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ); 7.43 (5H, м, Ph); 8.13 (2H, ш. с, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.9 (C<sub>(7)</sub>); 24.9 (C<sub>(8)</sub>); 47.1 (C<sub>(6)</sub>); 115.5 (C<sub>4a</sub>,  $^3J_{\text{C4a-P}} = 6.8$ ); 151.2 (C<sub>(9a)</sub>); 158.8 (C<sub>(8a)</sub>); 175.8 (C<sub>(4)</sub>,  $^2J_{\text{C4-P}} = 12.5$ ); 42.7 ( $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ); 128.8, 129.0, 129.2, 134.3 (Ph). Найдено, %: C 43.85; H 4.80; N 18.17; S 25.50. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>PS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 43.85; H 4.73; N 18.27; S 25.09.

**Соединение 9a.** Выход 74%, т. пл. 243–246 °С (ДМФА),  $[M]^+$  343. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.44 (3H, с, 4-C-SCH<sub>3</sub>); 2.50 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.76 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 3.10 (4H, м,  $^3J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 8.3$ ,  $\alpha, \alpha'$ -N-CH<sub>2</sub>); 3.52 (4H, т,  $\beta, \beta'$ -OCH<sub>2</sub>); 4.10 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 9.36 (1H, д,  $^3J_{\text{NH-P}} = 6.8$ , NH). Найдено, %: C 41.98; H 5.36; N 20.40; S 18.64. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>OPS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 41.97; H 5.28; N 20.40; S 18.68.

**Соединение 9b.** Выход 36%, т. пл. 240–242 °С (ДМФА–вода, 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.75 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 3.08 (4H, м,  $^3J_{\text{CH}_2\text{-P}} = 8.5$ ,  $\alpha, \alpha'$ -NCH<sub>2</sub>); 3.51 (4H, м,  $\beta, \beta'$ -OCH<sub>2</sub>); 4.32 и 4.42 (2H, д,  $^2J_{\text{CHaCHb}} = 13.6$ , S-CH<sub>2</sub>); 9.45 (1H, д,  $^2J_{\text{I-NH-P}} = 6.8$ , NH); 7.15–7.45 (5H, м, Ph). Найдено, %: C 51.23; H 5.32; N 16.69; S 15.52. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>OPS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 51.54; H 5.29; N 16.70; S 15.29.

**Соединение 10.** Выход 46%, т. пл. 194–197 °С (ДМФА–вода, 2:1),  $[M]^+$  357. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.98 (3H, д,  $^2J_{\text{Me-P}} = 14.9$ , P-S-Me); 2.47 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.83 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>); 3.15 (3H, д,  $^3J_{\text{Me-P}} = 10.7$ , 1-N-Me); 3.53 (4H, т,  $\alpha, \alpha'$ -N-CH<sub>2</sub>); 3.65 (4H, т,  $\beta, \beta'$ -OCH<sub>2</sub>); 4.09 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.7 (C<sub>(7)</sub>); 25.1 (C<sub>(8)</sub>); 31.7 (S-CH<sub>2</sub>); 45.4 (2C,  $^2J_{\text{NCH}_2\text{-P}} \approx 1$ , N-CH<sub>2</sub>); 46.8 (C<sub>(6)</sub>); 66.7 (2C,  $^3J_{\text{OCH}_2\text{-P}} = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>); 108.3 (C<sub>(4a)</sub>,  $^3J_{\text{C4a-P}} = 23.9$ ); 155.4 (C<sub>(9a)</sub>); 158.4 (C<sub>(4)</sub>,  $^3J_{\text{C4-P}} = 10.9$ ); 158.7 (C<sub>(8a)</sub>); ароматические атомы углерода SCH<sub>2</sub>Ph фрагмента образуют сигналы при 127.4 (1C), 128.7 (2C), 129.4 (2C), 138.3 (1C). Найдено, %: C 43.31; H 5.71; N 19.43; S 18.13. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OPS<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 43.69; H 5.64; N 19.60; S 17.94.

**Соединение 12.** Выход 69%, т. пл. 225–227 °С (ДМФА–вода, 3:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (2H, м, 7-CH<sub>2</sub>); 2.71 (2H, т, 8-CH<sub>2</sub>) и 4.05 и 4.25 (два сим. м по 1H каждый, 6-CH<sub>2</sub>,  $\Sigma^2J_{6\text{-CHa},6\text{-CHb}} + ^3J_{6\text{-CH}_2,7\text{-CH}_2} = 24$ ); 8.55 (1H, д, NH,  $^2J_{\text{NH-P}} = 6.0$ ); 3.75 (Ha) и 3.83 (Hb) (два д по 1H, P-NH- $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ,  $^2J_{\text{CHaCHb}} = 14.3$ ,  $^3J_{\text{NH-CHa}} = ^3J_{\text{CHb-NH}} = 7.4$ ); 5.11 (1H, м,  $J_{\text{NH-P}} = 14.2$ ); 4.46 (Ha) и 4.58 (Hb) (два кв. по 1H каждый, 4-C-NH- $\underline{\text{CH}_2\text{-Ph}}$ ,  $^2J_{\text{HaHb}} = 15.2$ ,  $^3J_{\text{NHCHb}} = 6.2$ ); 7.12–7.36 (10H, м, 2Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.4 (C<sub>(7)</sub>); 25.1 (C<sub>(8)</sub>); 43.1 (C<sub>(4)</sub>-NCH<sub>2</sub>-Ph); 45.5 (P-NH- $\underline{\text{CH}_2\text{-Ph}}$ ,  $^3J = 2.7$ ); 46.0 (C<sub>(6)</sub>); 100.8 (C<sub>(4a)</sub>,  $^3J_{\text{C4b,P}} = 19.9$ ); 151.1 (C<sub>(9a)</sub>); 155.6 (C<sub>(4)</sub>,  $^2J_{\text{C4,P}} = 4.4$ ); 155.7 (C<sub>(8a)</sub>); 126.5, 126.8, 127.4 (C<sub>(4)</sub>); 128.1 (C<sub>(2)</sub>); 128.4 (C<sub>(2)</sub>); 140.2, 141.3 ( $^3J_{\text{CP}} = 6.2$ , 2Ph). Найдено, %: C 59.52; H 5.66; N 19.78; S 7.38. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>PS. Вычислено, %: C 59.70; H 5.49; N 19.89; S 7.32.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. М. Bargar, С. М. Riley, *Synth. Commun.*, 479 (1980).
2. Т. В. Стежко, В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Л. Е. Рощина, А. И. Полежаева, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, 290 (1984).
3. Т. А. Гудашева, Р. И. Островская, Ф. В. Максимова, А. В. Чупин, С. С. Трофимов, В. П. Лезина, Т. А. Воронина, А. П. Сколдинов, *Хим.-фарм. журн.*, 276 (1989).
4. В. Г. Граник, Т. В. Головки, Р. Г. Глушков, М. Д. Машковский, Л. Е. Рощина, А. И. Полежаева, Р. Б. Паримбетова, Ю. Г. Бобков, А. С. Лосев, И. А. Иванова, *Хим.-фарм. журн.*, 1186 (1989).
5. А. В. Кадушкин, Т. В. Головки, В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Р. Б. Паримбетова, В. А. Паршин, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, 1193 (1989).
6. Д. Б. Нилов, А. В. Кадушкин, В. Г. Граник, Н. П. Соловьева, В. В. Аснина, Р. Б. Паримбетова, В. А. Паршин, М. Д. Машковский, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 35 (1993).
7. W. Walter, T. Fleck, J. Voss, M. Gerwin, *Liebigs Ann. Chem.*, 275 (1975).

8. R. M. Acheson, C. T. Lines, M. R. Bryce, Z. Dauter, C. D. Reynolds, A. Schmidpeter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1913 (1985).
9. K. Nagarajan, S. J. Shenoy, H. Fritz, O. Hosang, W. J. Richter, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 900 (1985).
10. B. R. Shinde, S. J. Shenoy, N. R. Pai, *Indian J. Chem.*, **29B**, 711 (1990).
11. R. Chen, J. Wang, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, 923 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 102089 (1992).
12. Д. Б. Нилов, Н. П. Соловьева, И. С. Николаева, В. В. Петерс, Л. Ю. Крылова, Т. А. Гуськова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 7, 16 (1998).
13. D. B. Nilov, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, 67 (1995).
14. A. S. Fissyuk, M. A. Vorontsova, D. V. Temnikov, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5203 (1996).
15. V. G. Granik, A. V. Kadushkin, J. Liebsher, *Adv. Het. Chem.*, **72**, 79 (1998).
16. Д. Б. Нилов, А. В. Кадушкин, С. Г. Калистратов, А. С. Соколова, И. С. Николаева, В. В. Петерс, Л. Ю. Крылова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 9–10, 63 (1992).
17. Е. Н. Дозорова, А. В. Кадушкин, Г. А. Богданова, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *ХГС*, 754 (1991).
18. B. R. Shinde, S. J. Shenoy, N. R. Pai, *Indian J. Chem.*, **29B**, 721 (1990).

Центр по химии лекарственных средств –  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815  
e-mail: nilov22@hotmail.com

Поступило в редакцию 19.07.2001

<sup>a</sup>Федеральное государственное унитарное  
предприятие. Научный центр "НИОПИК",  
Москва 103787, Россия  
e-mail: alex111x@orc.ru