

В. В. Иванов, А. А. Юрченко, А. М. Пинчук, А. А. Толмачев

НОВАЯ КОНДЕНСИРОВАННАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С УЗЛОВЫМ АТОМОМ ФОСФОРА

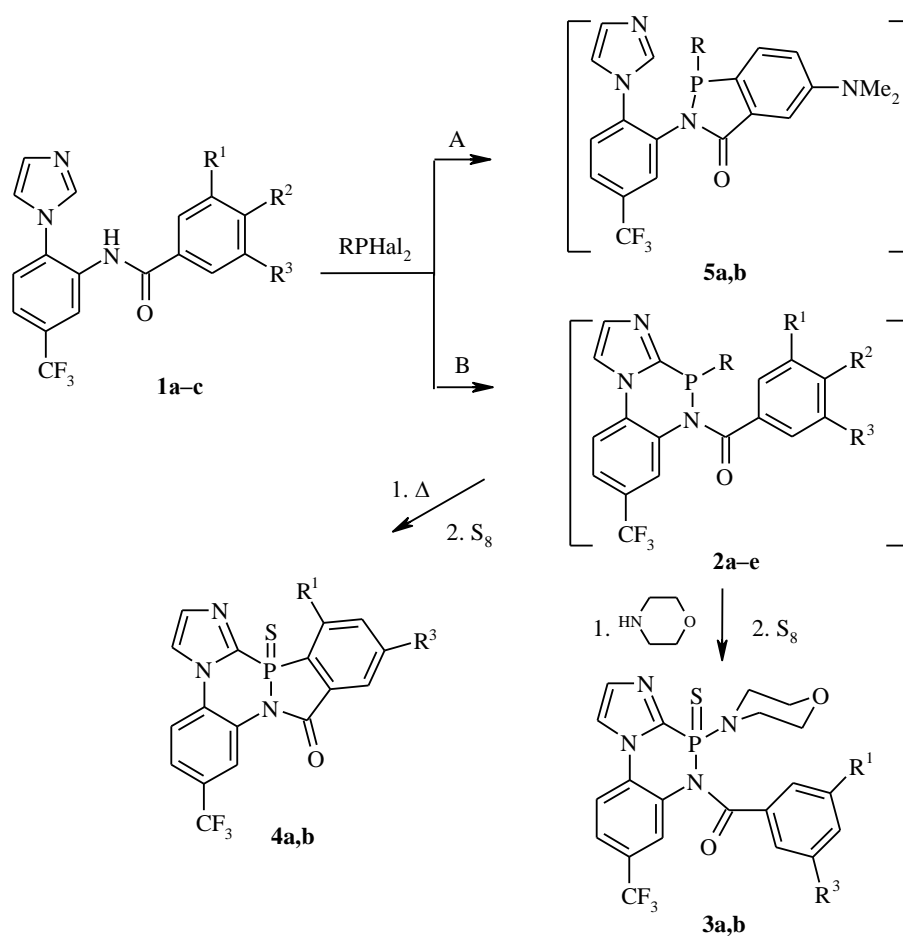
Синтезирована новая конденсированная гетероциклическая система с узловым атомом фосфора реакцией имидазолиланилидов 3,5-диметокси- и 3-диметиламинобензойных кислот с галогенидами фосфора(III). Реакция начинается с образования циклических галогенфосфонитов, которые в дальнейшем способны претерпевать внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием пентациклических соединений.

Ключевые слова: галогениды фосфора(III), узловой атом фосфора, фосфорсодержащая конденсированная гетероциклическая система, гетероциклизация, фосфорилирование.

В последнее время нами развивается новый синтетический подход к фосфорсодержащим конденсированным гетероциклическим системам, заключающийся в прямом взаимодействии функционализированных ароматических [1, 2] и гетероароматических [3–8] соединений с галогенидами фосфора(III). Ранее было показано, что в этом методе могут быть использованы, с одной стороны, электронообогащенные субстраты [1–6], реагирующие по механизму присоединения–отщепления, а с другой – 1,3-азолы [7, 8], реагирующие по так называемому илидному механизму [9].

Недавно фосфорилированием имидазолиланилида **1a** трехбромистым фосфором и дибромфенилфосфином в основных средах были получены производные 4,5-дигидробензо[*e*]имидазо[2,1-*c*][1,4,2]диазафосфинина **2a,b** [7]. В продолжение начатого исследования мы предприняли попытку вовлечь в гетероциклизацию ароматическое кольцо ароматического остатка, активировав его электронодонорными группами. Так, известно, что амиды 3-диметиламинобензойной кислоты взаимодействуют с трехбромистым фосфором и дибромфенилфосфином с образованием производных 2,3-дигидро-1H-2,1-бензазафосфол-3-она [2].

Мы нашли, что взаимодействие имидазолиланилида **1b** с трехбромистым фосфором в пиридине в присутствии триэтиламина идет так же, как и в случае **1a**, и приводит к образованию циклического бромфосфонита **2c**, химический сдвиг ядра атома фосфора в котором близок к таковому соединения **2a**. Структура соединений **2c** подтверждена химическими превращениями, а именно, последовательностью реакций с морфолином и серой, а также данными ЯМР ^1H и ^{31}P соединения **3a** с пятивалентным атомом фосфора. Спектральные данные как промежуточного амидофосфонита, так и соединения **3a** сопоставимы с таковыми для соответствующих модельных соединений [7].



1 a $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$; **b** $R^1 = R^3 = OMe, R^2 = H$; **c** $R^1 = R^2 = H, R^3 = NMe_2$;
2 a $R = Br, R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$; **b** $R = Ph, R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$; **c** $R = Br,$
 $R^1 = R^3 = OMe, R^2 = H$; **d** $R = Ph, R^1 = R^2 = H, R^3 = NMe_2$; **e** $R = Cl, R^1 = R^2 = H,$
 $R^3 = NMe_2$; **3, 4 a** $R^1 = R^3 = OMe$; **b** $R^1 = H, R^3 = NMe_2$; **5 a** $R = Ph$; **b** $R = Br$

Внутримолекулярная гетероциклизация бромфосфонита **2c** в пентациклическое соединение оказалась возможной лишь при длительном нагревании в пиридине в присутствии триэтиламина. Образующееся соединение трехвалентного фосфора ($\delta^{31}P$ 33.0 м. д.) было окислено элементарной серой до **4a**. В спектре ЯМР 1H этого соединения характерным является неэквивалентность двух метоксильных групп ароматического кольца, что является одним из доказательств аннелирования азафосфольного цикла.

Увеличение электронной плотности в *орто*-положении к карбамидной группе ароматического остатка при переходе к производному 3-диметиламинобензойной кислоты **1c** привело к выравниванию реакционной способности имидазольной и электронообогатщенной ароматической реакционных систем. В этом случае реакция с бромиды фосфора(III) идет неоднозначно. С целью количественной оценки реакционной способности этих двух реакционных систем (соответственно гетероциклизации по путям **B** и **A**) была проведена реакция имидазолиланилида **1c** с дибромфенилфосфином.

С помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P [2, 7] установлено, что для реакции, проведенной в стандартных условиях фосфорилирования (пиридин/триэтиламин), соотношение продуктов реакции **2d** и **5a**, соответствующих прохождению реакции по пути **B** и **A**, составляет примерно 1.0 : 0.7. Синтезу пентациклического соединения **4b**, таким образом, вероятно, препятствует неоднозначность превращения бромфосфонита **5b**, связанная, возможно, с трудностями реализации илидного механизма [9] при внутримолекулярном фосфорилировании имидазольного ядра.

Взаимодействие соединения **1c** с таким высокоактивным фосфорилирующим агентом, как трехбромистый фосфор, в системе пиридин/триэтиламин идет неизбирательно и приводит к неидентифицируемой смеси соединений. Мы предположили, что гетероциклизация соединения **1c** пройдет региоселективно в более мягких условиях. Желаемая цель была достигнута с использованием треххлористого фосфора в менее полярном растворителе (дихлорметане) в присутствии триэтиламина. Образующийся циклический хлорфосфонит **2e** имеет $\delta^{31}\text{P}$ 42.0 м. д. в хлористом метиле и 50.2 м. д. в пиридине, что коррелирует с величинами $\delta^{31}\text{P}$ бромистых аналогов **2a** и **2c**. Соединение **2e** было переведено в производное фосфора(V) **3b** последовательным действием морфолина и серы. Присоединение серы проводили в растворе пиридина в присутствии триэтиламина при нагревании согласно разработанному ранее методу [7]. Спектральные данные как промежуточного амидофосфонита, так и соединения **3b** сопоставимы с таковыми для соответствующих модельных соединений [7].

Поскольку PCl_3 в отличие от PBr_3 не образует с амидами 3-диметиламинобензойной кислоты циклических соединений [2], то для осуществления внутримолекулярной гетероциклизации соединения **2e** был использован нуклеофильный катализ иодид-ионом в растворе пиридина. Образующееся пентациклическое соединение трехвалентного фосфора имеет $\delta^{31}\text{P}$ 17.9 м. д. и, в отличие от аналогичного соединения с двумя метоксильными группами, относительно быстро присоединяет серу с образованием соединения фосфора(V) **4b**.

Полученные в настоящей работе производные новой гетероциклической системы, а именно бензо[3,4][1,2]азафосфо[1,2-*a*]бензо[*e*]имидазо[2,1-*c*][1,4,2]диазафосфинина, **4a,b** представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, плохо растворимые в обычных органических растворителях. При нагревании во влажных растворителях соединения **4a,b** гидролизуются. Возможный селективный гидролиз этих соединений является предметом дальнейшего исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все манипуляции с чувствительными к воздуху веществами проводили в атмосфере сухого аргона. Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (121 и 300 МГц, соответственно), внутренний стандарт ТМС (^1H) и внешний стандарт 85% H_3PO_4 (^{31}P). ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr.

Исходные имидазоланилиды **1b,c** были синтезированы аналогично соединению **1a** [7].

1-(3,5-Диметоксифенилкарбоксамидо)-2-(1H-1-имидазол)-5-трифторметилбензол (1b). Выход 93%. Т. пл. 180 °С (из смеси толуол–гептан). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1680

(C=O), 1590. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 3.79 (6H, с, CH_3); 6.72 (1H, т, $J = 2.4$, 4-Н ArCO); 6.98 (2H, д, $J = 2.4$, 2,6-Н ArCO); 7.07 (1H, уш. с, имидазол); 7.48 (1H, м, имидазол); 7.74 (1H, д, $J = 8.4$, 3-Н); 7.82 (1H, уш. д, $J = 8.4$, 4-Н); 7.97 (1H, с, имидазол); 8.04 (1H, уш. с, 6-Н). Найдено, %: С 57.99; Н 3.99; N 11.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.31; Н 4.12; N 10.74.

1-(3-Диметиламинофенилкарбоксамидо)-2-(1H-1-имидазоллил)-5-трифторметилбензол (1с). Выход 51%. Т. пл. 167–168 °С (из смеси толуол–гептан). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3300 (N–H), 1650 (C=O), 1590. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 2.94 (6H, с, NMe_2); 6.92 (1H, д, $J = 8.1$, 2,4, 6-Н ArCO); 7.06 (1H, с, имидазол); 7.08–7.11 (1H, м, 4-Н ArCO); 7.11 (1H, с, 2-Н ArCO); 7.49 (1H, с, имидазол); 7.73 (1H, д, $J = 8.4$, 3-Н); 7.80 (1H, д, $J = 8.4$, 1,8, 4-Н); 7.96 (1H, с, имидазол); 8.06 (1H, уш. с, 6-Н). Найдено, %: С 61.32; Н 4.53; N 14.65. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 60.96; Н 4.58; N 14.97.

5-(3,5-Диметоксибензил)-4-морфолино-4-тиоксо-7-трифторметил-4,5-дигидробензо[е]имидазо[2,1-с][1,4,2]диазафосфинин (3а). К смеси 1.65 г (4.21 ммоль) имидазоланилида **1b**, 1.17 мл (8.40 ммоль) триэтиламина и 20 мл пиридина при –45 °С и перемешивании добавляют 0.4 мл (4.21 ммоль) трехбромистого фосфора. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при охлаждении (–45→0 °С) и затем 20 ч при 20 °С. Полученный таким образом раствор бромфосфонита **2с** (ЯМР ^{31}P , δ : 45.6 м. д.) охлаждают ниже 0 °С и при перемешивании добавляют сначала 0.6 мл (4.30 ммоль) триэтиламина, а затем 0.37 мл (4.21 ммоль) морфолина и через 10 мин 160 мг серы. Реакционную смесь нагревают 10 ч при 85 °С, охлаждают до 20 °С, разбавляют 30 мл толуола и фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме досуха и к остатку добавляют 4 мл метилового спирта. Образующуюся кристаллическую массу отжимают на фильтре и промывают небольшим (2–4 мл) количеством холодного метилового спирта. Выход 1.04 г (46%). Т. пл. 238–239 °С (EtOH–H₂O). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3090 (C–H аром.), 2920 (CH_2), 1680 (C=O), 1595. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ : 43.9 м. д. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 2.84 (2H, м, NCH_2); 3.42 (2H, м, NCH_2); 3.67 (2H, м, OCH_2); 3.8 (8H, с + м, $2\text{OCH}_3 + \text{OCH}_2$); 6.45 (1H, т, $J = 2.1$, 4-Н ArCO); 6.92 (2H, уш. с, 2-Н ArCO); 7.30 (1H, с, 6-Н); 7.49 (1H, м, 2-Н); 7.55 (1H, д, $J = 9.0$, 8-Н); 7.61 (1H, д, $J = 9.0$, 9-Н); 7.66 (1H, м, 1-Н). Найдено, %: N 10.45; P 5.73. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$. Вычислено, %: N 10.40; P 5.75.

12,14-Диметокси-15-тиоксо-7-трифторметил-10H-бензо[3,4][1,2]азафосфо[1,2-а]-бензо[е]имидазо[2,1-с][1,4,2]диазафосфинин-10-он (4а). Получают раствор бромфосфонита **2с** из 1.65 г (4.21 ммоль) имидазоланилида **1b**, как описано выше, но с использованием 2.0 мл (14.35 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 20 ч при 85 °С. Образуется пентациклическое соединение трехвалентного фосфора (ЯМР ^{31}P , δ : 33.0 м. д.). К реакционной смеси добавляют 150 мг серы и перемешивают 5 ч при 85 °С. Реакционную смесь охлаждают до 20 °С, разбавляют толуолом (30 мл) и оставляют для кристаллизации на 12 ч. Осадок отфильтровывают и промывают сначала бензолом, затем водой и спиртом. Выход 0.61 г (32%). Т. пл. >300 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1725 (C=O), 1600. Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6), δ : 28.5 м. д. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 3.97 (3H, с, OCH_3); 4.10 (3H, с, OCH_3); 7.13 (2H, м, 11-Н + 13-Н); 7.46 (1H, с, 2-Н); 8.03 (1H, д, $J = 8.7$, 6-Н); 8.29–8.30 (2H, м, 5-Н + 8-Н); 8.40 (1H, с, 3-Н). Найдено, %: N 9.46; P 6.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$. Вычислено, %: N 9.31; P 6.86.

Фосфорилирование имидазоланилида 1с дибромфенилфосфином. К смеси 1.18 г (3.15 ммоль) имидазоланилида **1с**, 0.88 мл (6.30 ммоль) триэтиламина и 15 мл пиридина при –30 °С и перемешивании добавляют 0.45 мл (3.15 ммоль) дибромфенилфосфина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при охлаждении (–30→0 °С) и затем 20 ч при 20 °С. ЯМР ^{31}P , δ : 4.7 (**2d**), 50.0 м. д. (**5**).

5-(3-Диметиламинобензил)-4-морфолино-4-тиоксо-7-трифторметил-4,5-дигидробензо[е]имидазо[2,1-с][1,4,2]диазафосфинин (3b). К смеси 1.285 г (3.43 ммоль) имидазоланилида **1с**, 1.0 мл (7.17 ммоль) триэтиламина и 20 мл хлористого метилена при –15 °С и перемешивании добавляют 0.3 мл (3.43 ммоль) треххлористого фосфора. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при охлаждении (–15→5 °С) и затем 20 ч при 20 °С. К полученному таким образом раствору хлорфосфонита **2е** (ЯМР ^{31}P , δ : 42.0 м. д.) при 0 °С и перемешивании добавляют 0.5 мл (3.59 ммоль) триэтиламина и 0.3 мл (3.44 ммоль) морфолина. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 20 °С и затем упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 130 мг серы, 12 мл пиридина и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 16 ч при 85 °С, охлаждают до 20 °С, разбавляют 30 мл толуола и фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха и остаток растворяют в

40 мл толуола. Экстрагируют 50 мл 10% HCl, экстракт соли продукта реакции обрабатывают активированным углем и через 30 мин фильтруют. Основание получают действием на фильтрат водного раствора аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. К полученному желтому порошку добавляют 3–4 мл метилового спирта. Образующуюся кристаллическую массу отжимают на фильтре и промывают небольшим (2–4 мл) количеством холодного водного метилового спирта (MeOH–H₂O, 9:1). Получают 510 мг (29%) соединения **3b**. Т. пл. 165–167 °С (EtOH–H₂O, 3 : 2). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3090 (C–H аром.), 2920, 2870 (CH₂), 1680 (C=O), 1595. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ : 43.9 м. д. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 2.83 (2H, м, NCH₂); 3.41 (2H, м, NCH₂); 3.65 (2H, м, OCH₂); 3.78 (2H, м, OCH₂); 6.8–6.9 (2H, д. д или д + д, 4,6-Н ArCO); 7.19 (1H, д. д, J = 7.8, 7.8, 5-Н ArCO); 7.26 (1H, уш. с, 2-Н ArCO, + CHCl₃); 7.31 (1H, уш. с, 6-Н ArCO); 7.49 (1H, м, 2-Н); 7.52 (1H, уш. д, J = 9.0, 8-Н); 7.59 (1H, д, J = 9.0, 9-Н); 7.66 (1H, м, 1-Н). Найдено, %: N 13.38; P 5.71. C₂₃H₂₃F₃N₅O₂PS. Вычислено, %: N 13.43; P 5.94.

12-Диметиламино-15-тиоксо-7-трифторметил-10H-бензо[3,4][1,2]азафосфо[1,2-а]-бензо[е]имидазо[2,1-с][1,4,2]диазафосфинин-10-он (4b). Получают раствор хлорфосфонита **2e**, как описано выше, но исходя из 1.715 г (4.58 ммоль) имидазолианилида **1c**. Реакционную смесь упаривают в вакууме. К остатку добавляют 50 мг KI (прокаленного 1 ч при 205–210 °С), приливают 20 мл пиридина и 0.65 мл (4.66 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревают 5 ч при 85 °С, добавляют 170 мг серы и продолжают нагревать еще 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20 °С и разбавляют толуолом вдвое. Осадок отфильтровывают и промывают сначала толуолом, затем водой и спиртом. Выход 700 мг (35%). Т. пл. >300 °С. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1720 (C=O), 1595. Спектр ЯМР ³¹P (CF₃CO₂D), δ : 16.4 м. д. (д, J = 12.7 Гц). Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂D), δ , м. д., J (Гц): 3.60 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.88 (1H, с, 11-Н); 8.08 (1H, д, J = 8.1, 6-Н); 7.46 (1H, с, 2-Н). Найдено, %: N 12.98; P 7.05. C₁₉H₁₄F₃N₄O₄PS. Вычислено, %: N 12.90; P 7.13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Synlett*, **6**, 860 (2001).
2. А. А. Чекотило, А. А. Юрченко, А. А. Толмачев, *XTC*, 569 (2001).
3. S. P. Ivonin, A. O. Pushechnikov, A. A. Tolmachev, *Heteroatom Chem.*, **11**, 107 (2000).
4. А. А. Толмачев, S. I. Dovgopoly, A. N. Kostyuk, E. S. Kozlov, A. O. Pushechnikov, *Heteroatom Chem.*, **8**, 495 (1997).
5. А. А. Толмачев, S. I. Dovgopoly, A. N. Kostyuk, E. S. Kozlov, A. O. Pushechnikov, W. Holzer, *Heteroatom Chem.*, **10**, 391 (1999).
6. А. А. Толмачев, А. О. Пушечников, Д. Г. Кротко, С. П. Ивонин, А. Н. Костюк, *XTC*, 1275 (1998).
7. V. V. Ivanov, A. A. Yurchenko, A. N. Chernega, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Heteroatom Chem.*, в печати.
8. V. V. Ivanov, A. A. Yurchenko, A. M. Pinchuk, A. A. Tolmachev, *Heteroatom Chem.*, в печати.
9. А. А. Толмачев, А. А. Юрченко, А. С. Merkulov, M. G. Semenova, E. V. Zarudnitskii, V. V. Ivanov, A. M. Pinchuk, *Heteroatom Chem.*, **10**, 585 (1999).

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 02056, Украина
e-mail: hetfos@ukrpack.net

Поступило в редакцию 27.08.2001