

УХЖ

27.02.17

ISSN 0041-6045

**НАЦИОНАЛЬНАЯ
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ**

Том 82
сентябрь-октябрь

2016

**УКРАИНСКИЙ
ХИМИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

№ 9-10

<http://www.ucj.org.ua>

УДК 547.727+547.736+547.87

С.А.Ковалева, Н.В.Симурова*, Е.И.Майборода

СИНТЕЗ НОВЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ N,N-ДИМЕТИЛАМИНОФОРМАМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОТИОФЕНА И 2-АМИНОФУРАНА

Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев, 01601, Украина

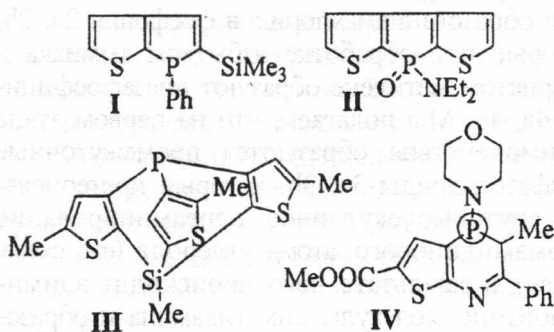
* e-mail: n.v.simurova@gmail.com

Установлено, что S^3 -фосфорилированные производные 2-амино-5-алкокситиофена и 2-амино-5-алкоксифурана, содержащие N,N-диметиламиноформамидиновый фрагмент, циклизуются с образованием новых гетероциклических аннелированных систем — тиено[2,4,1]диазафосфинина и фурано[2,4,1]диазафосфинина соответственно. Найденные превращения осуществляются селективно в результате последовательной обработки субстратов гексахлорэтаном и аммиаком. Строение этих соединений доказано с помощью ЯМР 1H , ^{31}P -спектроскопии, а их состав — данными элементного анализа. Полученные гетероциклические системы могут быть использованы как удобные синтоны в последующих химических превращениях.

Ключевые слова: тиофен, фуран, диазафосфинин, аннелированные системы, циклизация.

ВВЕДЕНИЕ. Конденсированные фосфорсодержащие гетероциклические системы широко изучаются в качестве модельных объектов для решения фундаментальных вопросов химии органических соединений фосфора, а также как перспективные соединения для создания на их основе новых типов лигандов для металлокомплексного катализа, комплексонов, биологически активных веществ. Фосфорсодержащие аннелированные гетероциклические системы, включающие тиофеновое ядро, представлены в литературе, главным образом, соединениями общей структуры I–III. Основными методами их синтеза являются взаимодействия литиевых производных тиофена с галогенидами и эфирами трех- и пятивалентного фосфора [1–9]. Известны также молекулы, содержащие фурановый цикл, конденсированный с фосфорсодержащими четырехчленным [10], пятичленным [11] и шестичленным циклами [12]. Однако описанные методики многостадийны и сложны, а выходы целевых продуктов невысоки. Би-, а также полициклические системы, включающие тиофеновый

либо фурановый циклы и цикл, содержащий одновременно два гетероатома — азот и фосфор, практически не исследованы. Ранее описан лишь способ получения 1,2-дигидротиеноди-азафосфинина IV на основе 5-(α -метиламинобензилиден)амино-2-метоксикарбонилтиофена, содержащего в амидиновом фрагменте NH-функцию [13].



В то же время гидролитически устойчивые конденсированные системы, содержащие в цикле несколько гетероатомов, являются перспективными объектами для получения на их основе новых биологически активных ве-

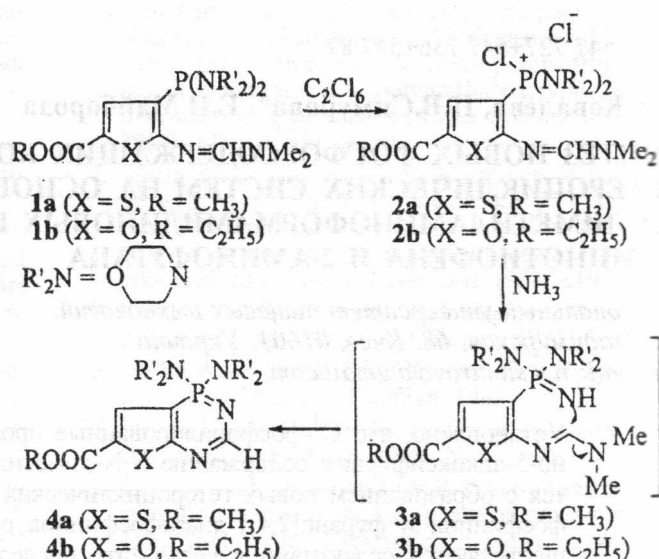
ществ, поскольку биологическая активность соединений часто напрямую связана с наличием гетероциклического фрагмента.

Анализ литературных данных свидетельствует, что получение все более сложных аннелированных гетероциклов, содержащих как один, так и несколько одинаковых либо различных гетероатомов, является актуальным. Для дизайна подобных гетероциклических систем большое значение имеет выбор исходных субстратов, которые, с одной стороны, должны быть синтетически доступны, а с другой — обладать высоким синтетическим потенциалом.

Именно к таким системам можно отнести описанные нами ранее C^3 -фосфорилированные N,N -диметиламиноформамидиновые производные 2-амино-5-алкокситиофена и 2-амино-5-алкоксифурана **1a**, **1b** [14]. Указанные производные тиофена и фурана **1a**, **1b** содержат в соседних положениях гетероцикла реакционно способный атом трехвалентного фосфора и амидиновую группу, поэтому целью данного исследования было изучение возможности синтеза на их основе новых аннелированных гетероциклических систем, которые включают в себя исходный пятичленный гетероцикл.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Нами найдено, что диамидофосфониты **1a**, **1b** реагируют с гексахлорэтаном в бензоле с образованием хлоридов фосфония **2a**, **2b**, которые при обработке избытком аммиака в хлористом метиле образуют диазафосфинины **4a**, **4b**. Мы полагаем, что на первом этапе взаимодействия образуются промежуточные фосфазогидриды **3a**, **3b**, которые претерпевают внутримолекулярное переаминирование формамидинового атома углерода (см. схему далее), в результате чего происходит элиминирование молекулы диметиламина и образование новых бициклических систем — тиено[2,4,1]диазафосфинина **4a** и фурано[2,4,1]диазафосфинина **4b**.

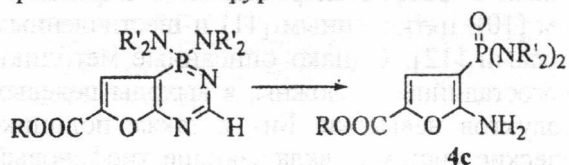
Все указанные превращения протекают селективно в среде сухих растворителей при температуре, не превышающей 25°C . Соединения **2a** и **2b** из реакционной среды в процес-



се синтеза нами не выделялись, контроль осуществлялся по изменениям в спектрах ЯМР ^{31}P .

Строение полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^{31}P и ^1H , а его состав — элементным анализом. Так, в спектре ЯМР ^1H соединений **4a** и **4b** протоны у атома углерода диазафосфининового цикла резонируют соответственно в области 8.06 ($^3J_{\text{HP}} = 44.7$ Гц) и 7.89 м.д. ($^3J_{\text{HP}} = 48$ Гц). Экспериментально найденные константы $^3J_{\text{HP}}$ синтезированных соединений согласуются с известной константой для пиразоло[2,4,1]диазафосфинина ($^3J_{\text{HP}} = 46$ Гц) [15].

Диазафосфинины **4a** и **4b** — относительно устойчивые высокоплавкие бесцветные кристаллические вещества, которые могут храниться в обычных условиях длительное время. Они содержат сложноэфирные группы и, в свою очередь, могут быть интересными синтонами для дальнейших химических превращений. Соединение **4b**, содержащее фурановый цикл, при длительном хранении гидролизует с образованием фосфорилированного 5-алкоксикарбонил-2-аминофурана **4c**:



о чем свидетельствует появление в спектрах

ЯМР ^{31}P сигнала в области 9 м.д., соответствующего фурилфосфонату [16].

Спектры ЯМР ^{31}P и ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 121.4 и 300 МГц соответственно. Для спектров ЯМР ^1H использованы растворители: CDCl_3 и ацетон- d_6 , для ЯМР ^{31}P — бензол, хлористый метилен либо ацетон. Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта — ТМС (^1H) или внешнего стандарта — 85 % H_3PO_4 (^{31}P). Рентгеноструктурные исследования проведены на приборе Bruker SMART APEX II. Элементный анализ выполнен в лаборатории аналитической химии Института органической химии НАН Украины. Все растворители были предварительно очищены и высушены согласно стандартным методикам. Ход реакций контролировали по спектрам ЯМР ^{31}P реакционных смесей. Все операции с производными трехвалентного фосфора проводились в атмосфере сухого аргона в безводных растворителях.

Метилловый эфир 5-(диметиламинометиленамино)-4-(диморфолинил-4-фосфанил)-тиофен-2-карбоновой кислоты 1a и этиловый эфир 5-(диметиламинометиленамино)-4-(диморфолинил-4-фосфанил)-фуран-2-карбоновой кислоты 1b синтезированы по описанной нами ранее методике [13] фосфорилированием N,N-диметиламиноформамидиновых производных 2-амино-5-алкокситиофена и 2-амино-5-алкоксифурана галогенидами трехвалентного фосфора в основной среде. Для дальнейших превращений соединения 1a и 1b использовали без дополнительной очистки.

6-Метоксикарбонил-1,1-диморфолино-1λ⁵-тиено[3,2-e][2,4,1]диазафосфинин 4a. К раствору 4.14 г (10 ммоль) диамидофосфонита 1a в сухом бензоле (20 мл) при перемешивании и охлаждении до 10 °С прибавляли раствор 2.37 г (10 ммоль) гексахлорэтана в сухом бензоле (10 мл). Реакционную смесь выдерживали 12 ч при 20 °С, после чего продукт отфильтровывали. Спектр ЯМР ^{31}P хлорида диморфолинотиенилфосфония 2a δ, м.д. (бензол): 49 с. Осадок растворяли в сухом хлористом метиле (30 мл), полученный раствор насыщали сухим NH_3 в течение 4 ч и выдерживали

сутки при 20 °С. Осадок хлорида аммония отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Выход 1.73 г (45 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 172–173 °С (бензол/гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д.: 3.09 м (8H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.66 м (8H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3.93 с (3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 7.60 д (1H, N=CH-N , $^3J_{\text{HP}}=3.9$ Гц); 8.60 д (1H, C=CH-C , $^3J_{\text{HP}}=44.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ, м.д. (CHCl_3): 24.8 с.

Найдено, %: С 46.81, Н 5.51, N 14.66; 14.58; Р 7.96; S 8.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{PS}$. Вычислено, %: С 46.87; Н 5.48; N 14.58; Р 8.06; S 8.34.

6-Этоксикарбонил-1,1-диморфолино-1λ⁵-фурано[3,2-e][2,4,1]диазафосфинин 4b синтезируют аналогично соединению 4a из диамидофосфонита 1b. Спектр ЯМР ^{31}P хлорида диморфолинофурилфосфония 2b (C_6H_6), δ, м.д.: 48 с. Бесцветные кристаллы, т.пл. 172–173 °С (бензол/гексан). Выход 46 %. Спектр ЯМР ^{31}P (ацетон), δ, м.д.: 29.7 с. Спектр ЯМР ^1H , δ, м.д.: 1.34 с (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 3.12 м (8H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3.61 м (8H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 4.32 кв (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 7.44 д (1H, $^3J_{\text{HP}}=3.0$, N=CH-N); 8.14 д (1H, C=CH-C , $^3J_{\text{HP}}=48$ Гц).

Найдено, %: С 48.47; Н 6.48; N 14.59; 14.62; Р 8.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 48.24; Н 6.33; N 14.65; Р 8.10.

ВЫВОДЫ. На основе C^3 -фосфорилированных N,N-диметиламиноформамидиновых производных 2-амино-5-алкокситиофена и 2-амино-5-алкоксифурана синтезированы новые, не известные ранее, гетероциклические аннелированные системы — тиено[2,4,1]диазафосфинин и фурано[2,4,1]диазафосфинин. Найденные превращения осуществляются селективно в результате последовательной обработки субстратов гексахлорэтаном и аммиаком. Полученные соединения могут быть использованы как удобные синтоны в последующих превращениях.

СИНТЕЗ НОВИХ ФОСФОРВМІСНИХ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ N,N-ДИМЕТИЛАМІНОФОРМАМІДИНОВИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНОТІОФЕНУ ТА 2-АМІНОФУРАНУ

С.О.Ковальова, Н.В.Сімурова*, О.І.Майборода

Національний університет харчових технологій,
вул. Володимирська, 68, Київ, 01601, Україна
* e-mail: n.v.simurova@gmail.com

Встановлено, що C^3 -фосфорильовані похідні 2-аміно-5-алкокситіофену та 2-аміно-5-алкоксифурану, що містять N,N-диметиламіноформамідний фрагмент, здатні до циклізації з утворенням нових гетероциклічних анельованих систем — тієно[2,4,1]діазафосфініну та фурано[2,4,1]діазафосфініну відповідно. Знайдені перетворення здійснюються селективно при послідовній обробці субстратів гексахлоретаном та амоніаком. Будову одержаних сполук доведено за допомогою ЯМР 1H , ^{31}P спектроскопії, а склад — за даними елементного аналізу. Отримані сполуки можуть бути використані в якості зручних синтонів для подальших хімічних перетворень.

Ключові слова: тіофен, фуран, діазафосфінін, анельовані системи, циклізація.

SYNTHESIS OF NEW PHOSPHORUS-CONTAINING FUSED HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON N,N-DIMETHYLAMINOFORMAMIDINE OF 2-AMINOTHIOPHENE AND 2-AMINOFURAN DERIVATIVES

S.A.Kovaleva, N.V.Simurova*, O.I.Maiboroda

National University of Food Technologies,
68 Volodymyrskaya Str., Kyiv, 01601, Ukraine
* e-mail: n.v.simurova@gmail.com

It was found that C^3 -phosphorylated derivatives of 2-amino-5-alkoxythiophene and 2-amino-5-alkoxyfuran containing N,N-dimethylaminoformamidine fragment cyclize to form new heterocyclic annelated systems — thieno[2,4,1]diazaphosphinine and furano[2,4,1]diazaphosphinine respectively. These transformations selectively occur as a result of sequential processing of substrates by hexachloroethane and ammonia. The structures were determined by NMR 1H , ^{31}P spectroscopy, and structure according to elemental analysis. The compounds obtained may be used as convenient syntones in subsequent chemical transformations.

Key words: thiophene, furan, diazaphosphinine, annelated systems, cyclization.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fenske D., Langer E., Heymann M., Becher H.-J. Phenylbis(trimethylsilyl)phosphin und 1,2-Diphenyl-1,2-Bis-(trimethylsilyl)diphosphan als Reagenzien zur Darstellung von Phosphorheterocyclen und Acylphosphinen // Chem. Ber. -1976. -109, № 1. -P. 359–362.
2. Lampin J. P., Mathey F. Metallation des thienyl phosphines, application a la synthese de nouveaux heterocycles phosphores condenses // J. Organomet. Chem. -1974. -71, № 2. -P. 239–255.
3. Ishii A., Tsuchiya T., Nakayama J., Hoshino M. Syntheses and reactivities of 4-sila- and 8-phospha-4-silathiophenetriptycenes // Tetrahedron Lett. -1993. -34, № 14. -P. 2347–2350.
4. Ishii A., Takaki I., Nakayama J., Hoshino M. Syntheses and reactions of 4- and 8-phosphathiophenetriptycenes // Ibid. -1993. -34, № 51. -P. 8255–8258.
5. Ishii A., Yoshioka R., Nakayama J., Hoshino M. 4,8-Diphosphathiophenetriptycenes // Ibid. -1993. -34, № 51. -P. 8259–8262.
6. Combes C., Plenat F., Cristau H.-J. New cyclotriphosphazenes with P-C_{Ar} bonds // Phosphor. Sulfur. Silicon. Rel. Elem. -1996. -111, № 1–4. -P. 33.
7. Yasuike S., Nakashima F., Kurita J., Tsuchiya T. Syntheses of Novel Dithieno[2,3-b;3',2'-f]- and Dithieno[3,4-b;3',4'-f]heteropeptides Containing Group 14, 15, and 16 Heavier Elements // Heterocycles. -1997. -45, № 10. -P. 1899–1902.
8. Yasuike S., Kurita J., Tsuchiya T. Syntheses of Novel Group 15 and 16 Thieno[2,3-b]-, Thieno[3,4-b]- and Thieno[3,2-b]-heteroles // Ibid. -1997. -45, № 10. -P. 1891–1894.
9. Dotz K.H., Tirilomis A., Harms K. Phosphahydroquinones and oxaphospholes via carbene annulation and cycloaddition reactions of chromium carbonyl carbene complexes and phosphalkynes // Tetrahedron. -1993. -49, № 25. -P. 5577–5597.
10. Певзнер Л.М. Синтез и некоторые реакции этилового эфира 2-метил-5-(1-хлорэтил)фуран-3-карбоновой кислоты // Журн. орган. химии. -2007. -77, вып. 1. -С. 120–124.
11. Lu B., Wu J., Yoshikai N. Palladium-Catalyzed Condensation of N-Aryl Imines and Alkynylbenziodoxolones To Form Multisubstituted Furans // J. Amer. Chem. Soc. -2014. -136, № 33. -P. 11598–11601.
12. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Taranova M.A. et al. Annelated P-containing heterocycles from aryl- and hetaryl-substituted phosphonium iodonium ylides with a methoxycarbonyl-group // Tetrahedron. -2013. -69, № 35. -P. 7395–7402.
13. Kovaleva S.A., Chubaruk N.G., Tolmachev A.A., Pinchuk A.M. 1,2-Dihydropyrazolo- and 1,2-dihydrothieno-1λ⁵-[2,4,1]diazaphosphinines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. -2001. -37. -№ 9. -P. 1183–1184.
14. Kovaleva S.A., Ivonin S.P., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. Phosphorylation of 2-Alkoxy carbonyl-5-(1',3'-diaza-1'-buteny-1-3'-methyl)thiophenes and 2-alkoxy carbonyl-5-(1',3'-diaza-1'-butenyl-3'-me-

- thyl)furans by Trivalent Phosphorus Halides // Ibid. -2001. -37, № 9. -P. 1181-1182.
- Oshovsky G.V., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. Amidine function in constructing novel types of phosphorus-containing heterocycles // Mendelev Commun. -1999. -9, № 4. -P. 161-162.
 - Маленко Д.М., Симурова Н.В., Рандина Л.В., Сеница А.Д. 3-Фурилфосфонаты // Журн. орган. химии. -1989. -59, вып.8. -С. 1906-1907.
- ### REFERENCES
- Fenske D., Langer E., Heymann M., Becher H.-J. Phenylbis(trimethylsilyl)phosphin and 1,2-Diphenyl-1,2-Bis-(trimethylsilyl)di-phosphan als Reagenzien zur Darstellung von Phosphorheterocyclen und Acylphosphinen. *Chem. Ber.* 1976. 109(1): 359.
 - Lampin J.P., Mathey F. Metallation des thienyl phosphines, application a la synthese de nouveaux heterocycles phosphores condenses. *J. Organomet. Chem.* 1974. 71(2): 239.
 - Ishii A., Tsuchiya T., Nakayama J., Hoshino M. Syntheses and reactivities of 4-sila- and 8-phospha-4-silathiophenetriptycenes. *Tetrahedron Lett.* 1993. 34(14): 2347.
 - Ishii A., Takaki I., Nakayama J., Hoshino M. Syntheses and reactions of 4- and 8- phosphathiophenetriptycenes. *Tetrahedron Lett.* 1993. 34(51): 8255.
 - Ishii A., Yoshioka R., Nakayama J., Hoshino M. 4,8-Diphosphathiophenetriptycenes. *Tetrahedron Lett.* 1993. 34(51): 8259.
 - Combes C., Plenat F., Cristau H.-J. New cyclotriphosphazenes with P-C_{Ar} bonds. *Phosphor. Sulfur. Silicon. Rel. Elem.* 1996. 111(1-4): 33.
 - Yasuike S., Nakashima F., Kurita J., Tsuchiya T. Syntheses of Novel Dithieno[2,3-b;3',2'-f]- and Dithieno[3,4-b;3',4'-f]heteroepines Containing Group 14, 15, and 16 Heavier Elements. *Heterocycles.* 1997. 45(10): 1899.
 - Yasuike S., Kurita J., Tsuchiya T. Syntheses of Novel Group 15 and 16 Thieno[2,3-b]-, Thieno[3,4-b]- and Thieno[3,2-b]-heteroles. *Heterocycles.* 1997. 45(10): 1891.
 - Dotz K.H., Tirilomis A., Harms K. Phosphahydroquinones and oxaphospholes via carbene annulation and cycloaddition reactions of chromium carbonyl carbene complexes and phosphalkynes. *Tetrahedron.* 1993. 49(25): 5577.
 - Pevzner L.M. Synthesis and selected reactions of ethyl 5-(1-chloroethyl)-2-methylfuran-3-carboxylate. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007. 77(1):111.
 - Lu B., Wu J., Yoshikai N. Palladium-Catalyzed Condensation of N-Aryl Imines and Alkynylbenziodoxolones To Form Multisubstituted Furans. *J. Amer. Chem. Soc.* 2014. 136(33): 11598.
 - Matveeva E.D., Podrugina T.A., Taranova M.A., Melichova E.Yu., Gleiter R., Zefirov N.S. Annelated P-containing heterocycles from aryl- and hetaryl-substituted phosphonium iodonium ylides with a methoxycarbonyl-group. *Tetrahedron.* 2013. 69(35): 7395.
 - Kovaleva S.A., Chubaruk N.G., Tolmachev A.A., Pinchuk A.M. 1,2-Dihydropyrazolo- and 1,2-dihydrothieno-1λ⁵-[2,4,1]diazaphosphinines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2001. 37(9): 1183.
 - Kovaleva S.A., Ivonin S.P., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. Phosphorylation of 2-Alkoxy carbonyl-5-(1',3'-diazal-1'-butenyl-3'-methyl)thiophenes and 2-alkoxy carbonyl-5-(1',3'-diazal-1'-butenyl-3'-methyl)furans by Trivalent Phosphorus Halides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2001. 37(9): 1181.
 - Oshovsky G.V., Pinchuk A.M., Tolmachev A.A. Amidine function in constructing novel types of phosphorus-containing heterocycles. *Mendelev Commun.* 1999. 9(4): 161.
 - Malenko D.M., Randina L.V., Simurova N.V., Sinita A.D. 3- Furylphosphonates. 1989. *J. Gen. Chem. USSR.* 59(8): 1707.

Поступила 25.03.2016