

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

ПАНЧИШИН Світлана Ярославівна

УДК

**ФОСФОНІЄВІ ІЛДИ З АЗОТОВМІСНИМИ ГРУПАМИ –
ПЕРСПЕКТИВНІ РЕАГЕНТИ ДЛЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЙ**

02.00.03– органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук**

Київ – 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор

ДРАЧ Борис Сергійович,

завідувач відділу Інституту

біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук

ВОЛОВЕНКО Юліан Михайлович,

професор кафедри органічної хімії

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка

доктор хімічних наук

ТОЛМАЧОВ Андрій Олексійович,

провідний науковий співробітник

Інституту органічної хімії НАН України

Провідна установа:

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України
(м. Донецьк)

Захист відбудеться 2001 р. о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 при Інституті органічної хімії НАН України (02094, Київ – 94, вул. Мурманська, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України.

Автореферат розісланий 2001 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор хімічних наук, професор

Н.Г. Фещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Похідні азотистих гетероциклів відіграють надзвичайно важливу роль у фундаментальних та прикладних аспектах органічної хімії. Незважаючи на те що способи одержання багатьох типів функціоналізованих азолів та азинів вже досить добре розроблені, чимало таких сполук все ще важкодоступні, а деякі до цього часу взагалі невідомі. Для їх отримання протягом останніх років почали використовувати різні фосфонієві реагенти і в тому числі функціоналізовані фосфонієві іліди, які здатні вступати, наприклад, у внутрішньомолекулярну реакцію Віттіга, що вже знайшла помітне застосування у препаративних синтезах похідних цілого ряду гетероциклічних систем. Разом з цим сфера застосування фосфонієвих ілідів у гетероциклізаціях, відмінних від внутрішньомолекулярної реакції Віттіга, ще не є широкою, що обумовлено складністю синтезу вихідних реагентів, а також досить обмеженою кількістю підходів, які здатні привести до нових типів гетероциклічних сполук. Саме тому пошуки доступних фосфонієвих реагентів та дослідження регіоселективних циклізацій на їх основі є актуальним напрямком суттєвого удосконалення синтетичного апарату хімії гетероциклів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукової теми відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, (тема № 01.9.0014047 1991-1995р.), програма (номер держреєстрації 0198U007236 1997-1998р.), а також підтримана Міжнародним науковим фондом Дж. Сороса (гранти U6K000, U6K200 1994-1996 рр.) та грантом INTAS (грант 95-1115 під егідою проф. Г.Рейнарса, Бельгія, 1998-1999 рр.).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у розробці зручних підходів до отримання доступних фосфонієвих ілідів з азотовмісними групами, що були б придатними для синтезу нових типів похідних азотистих гетероциклів. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати три завдання:

- 1) в'яснити можливість спрямованої модифікації найдоступніших фосфонієвих ілідів за допомогою азотовмісних електрофільних агентів;
- 2) дослідити регіоселективність гетероциклізацій за участю фосфонієвих ілідів з азотовмісними групами;
- 3) знайти способи дефосфорилування продуктів циклізацій, отриманих на основі нових фосфонієвих реагентів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що цілком доступні фосфонієві іліди загальної формули $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHX}$, де $\text{X}=\text{COOAlk}$, CN , COAr , а також функціоналізовані фосфонієві солі з характерними фрагментами:

за допомогою нескладних способів перетворюються у нові типи модифікованих ілідних реагентів з азотовмісними групами:

. Всі вони виявились придатними для регіоселективних гетероциклізацій, котрі привели до багатьох невідомих раніше похідних оксазолу, тіазолу, піразолу, тетразолу, нафто[2,1-d]оксазолу, піразоло[1,5-a]піримідину та піразоло[1,5-a]хіназоліну.

Серед важливих циклізацій, досліджених у цій роботі, слід відзначити такі:

1) перетворення продуктів приєднання помірно стабілізованих фосфонієвих ілідів до 1,2,2,2-тетрахлоретилізоціанату у цілий ряд нових похідних оксазолу загальної формули:

2) циклоконденсацію біфільних ілідів типу $RCCl=NCH=PPh_3$ з ацилізотіоціанатами, що привела до невідомих раніше 4-трифенілфосфораніліденових похідних 2-арил-5-ациліміно-2-тіазолінів;

3) взаємодію фосфонієвих ілідів, стабілізованих тіокарбонільною групою, з α -галогензаміщеними карбонільними сполуками та нітрилами, яка дала можливість синтезувати чимало нових похідних тіазолу загальної формули

4) внутрішньомолекулярну циклізацію 2-арилгідразино-1-ціановінілфосфонієвих солей, яка виявилась зручним способом синтезу 4-фосфонієвих похідних 1-арил-5-амінопіразолів;

5) перетворення доступного біс-іліду $Ph_3P=C(CN)CH=N-N=CHC(CN)=PPh_3$ у перхлорат 5-аміно-3-трифенілфосфоніопіразоло[1,5-a]піримідину, будову якого доведено рентгеноструктурним методом.

Систематичне дослідження дефосфорилювання наведених вище продуктів циклізації за допомогою лужного і кислотного розщеплення, а також реакції Віттіга привело до розробки препаративних способів отримання ряду нових похідних азолів та азинів, що вже не містять фосфору. Таким чином, перспективність широкого застосування фосфонієвих ілідів з азотовмісними групами у синтетичному апараті хімії гетероциклів не викликає сумніву.

Практичне значення одержаних результатів роботи полягає в розробці препаративних способів одержання ряду нових функціональних похідних азотистих гетероциклів, серед яких варто вести пошук різноманітних біорегуляторів.

Особистий внесок автора. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження двох складних сполук виконані разом з доктором хім. наук О.М. Чернегою (Інститут органічної хімії НАН України) та доктором Л. Ван Меєрвельтом (Католицький Університет в м. Льовені, Бельгія).

Апробація роботи. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків, 1995р.), XII науковій конференції Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (Київ, 1998р.), міжнародній конференції по хімії азотовмісних гетероциклів (Харків, 2000р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 6 статей та тези доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає найменувань.

У першому розділі викладено детальний огляд літератури, що стосується застосування фосфонієвих ілідів в синтезах похідних азотистих гетероциклів. У наступних трьох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження, присвячені генерації нових типів фосфонієвих ілідів з азотовмісними групами та гетероциклізаціям на їх основі.

Дисертаційна робота викладена на сторінках машинопису і містить 20 таблиць, 22 схеми і 5 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

1. Генерація фосфонієвих ілідів з імідоїлхлоридною групою та їх циклоконденсації

На основі доступних ациламінометифосфонієвих солей (1), представлених на схемі 1, вдалося розробити зручний підхід до отримання невідомих раніше ілідів (3) з імідоїлхлоридною групою. Останні виявились малостабільними сполуками і не виділені в індивідуальному стані, але їх утворення в ацетонітрильному розчині доведено за допомогою комплексного спектрального та хімічного дослідження. Для ідентифікації цих сполук зручно використовувати інтенсивну смугу поглинання в УФ спектрі ($\lambda_{\text{макс}}$ 344-361 нм), а також визначати хімізсув атома фосфору в спектрах ЯМР ^{31}P , котрий для ілідів (3) знаходиться в діапазоні δ_{p} -5.4 ÷ -6.9 м.ч., а для фосфонієвих солей (2) δ_{p} 17.5 ÷ 20.3 м.ч. Нові біфільні реагенти (3) вдалося застосувати *in situ* для циклоконденсацій з хлорангідридами карбонових кислот, сірковуглецем та ацилізотіоціанатами, які приводять до відповідних похідних оксазолу (7) та тіазолу (8, 9). Деякі із представників структур (7) та (8) вже синтезовані раніше іншими способами і тому будова їх не викликає сумніву. Це дає можливість визначити явну регіоселективність таких циклоконденсацій, в яких бере участь спочатку нуклеофільний ілідний центр біфільних реагентів (3), а потім електрофільний центр імідоїлхлоридної групи. У препаративному відношенні особливий інтерес представляє перетворення: (3)• (6)• (9), бо воно приводить до нового типу стабілізованих фосфонієвих ілідів тіазольного ряду. На схемі 1 за ради простоти наведена лише неполярна гранична структура (9), а насправді важливішу роль відіграють такі полярні структури:

Вклад ілідної структури (**9-I**) все ж таки не є значним, бо ці сполуки не вступають в реакцію Віттіга з *n*-нітробензальдегідом навіть у жорстких умовах. Більше значення мають, очевидно, структури (**9-Б₁** і **9-Б₂**), що дозволяє не тільки пояснити їх інертність по відношенню до карбонільних сполук, але й наявність в УФ спектрах довгохвильової смуги поглинання ($\lambda_{\text{макс}}$ 385-390 нм), яка обумовлена очевидно внутрішньомолекулярним переносом заряду у хромофорі значної довжини. Оскільки дефосфорилування сполук (**9**) за допомогою реакції Віттіга виявилось неможливим, довелось розробити інший ланцюг перетворень: (**9**)• (**10**)• (**11**)• (**12**), який привів до нових похідних 1-тіазол-5-ілтетразолу, що вже не містять фосфору. Проміжні імідоїлхлоридні реагенти (**10**) можуть бути використані і для багатьох синтезів, що ще більше посилює препаративну цінність ілідів-бетаїнів (**9**), а також їх попередників – біфільних реагентів (**3**).

2. Модифікація фосфонієвих ілідів за допомогою поліцентрових азотовмісних електрофільних агентів та її значення в синтезах нових похідних оксазолу та тіазолу

Систематичне вивчення амідоалкілювання доступних фосфоровмісних субстратів типу $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHX}$, де $\text{X}=\text{CN}$, COOAlk та COAr , привело до синтезу ряду ди- і трифункціональнозаміщених ілідів, що обов'язково містять амідну групу. Деякі з них виявились важливими реагентами для подальших гетероциклізацій. Так, продукти амідофенацилювання трифенілфосфораніліденацетонітрилу (**15**), що представлені на схемі 2, легко циклізуються при нагріванні до 100°C у поліфосфорній кислоті. При цьому утворюються, очевидно, проміжні продукти (**16**), котрі можуть або декарбоксілюватися, або вступати у циклоконденсацію, подібну на реакцію Фріделя-Крафтса. Обидва напрямки цих перетворень доведені експериментально, бо з реакційної суміші вдалося виділити із задовільними виходами і 2-арил-5-фенілоксазол-4-ілметилфосфонієві солі (**17**) і фосфоровмісні похідні 2-арил-5-гідроксинафто-[2,1-d]оксазолів (**18**). Будову перших із них встановлено за допомогою лужного дефосфорилування, котре привело до відомих 2,5-діарил-5-метилоксазолів (**19**), а будову однієї із сполук (**18**) вдалося надійно довести за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 1).

Фосфонієві солі (**18**) легко перетворюються у надстабілізовані іліди (**20**), які не вступають у реакцію Віттіга. Однак можна надіятись, що після направленої модифікації сполук (**18**), котра привела б до зникнення рухливого атома водню, лужне дефосфорилування стане можливим.

Для синтезу нових похідних оксазолу, крім реагентів (**15**), вдалося широко застосувати продукти приєднання найдоступніших фосфонієвих ілідів (**22**) до 1,2,2,2-тетрахлоретилізоціанату (**23**). При цьому утворюються, як показано на схемі 3, біфільні

реагенти (25), котрі містять з однієї сторони, нуклеофільний ілідний центр, а з другої – електрофільне угруповання $CCl_3CHClNHCOR$, котре характерне для багатьох N-1,2,2,2-тетрахлоретиламідів карбонових кислот, досліджених раніше. Саме це угруповання бере участь в процесах ціанування, сульфонілювання та фосфорилування, які привели до нових реагентів (26-29), що виявились придатними для отримання цілого ряду нових фосфоровмісних похідних 5-амінооксазолу (30) і 5-меркаптооксазолу (31). Оскільки ці перетворення є, по суті, частковим випадком добре вивчених раніше циклоконденсацій на основі енамідів загальної формули $Cl_2C=C(X)NHCOR$, де X – різноманітні електроно-акцепторні замісники, не було ніякої потреби в спеціальному підтвердженні наявності оксазольного кільця в сполуках (30, 31). Зауважимо лише, що наявність ілідного фрагмента у сполуках (30) доведена за допомогою реакції Віттіга, а сполуки (31) вдалося дефосфорилувати за допомогою послідовного лужного розщеплення, а потім конденсації з ароматичними альдегідами [див. перетворення (31)• (33)• (34) на схемі 3].

Таким чином, введення ілідного угруповання в положення 2 оксазольного кільця має поза всякими сумнівами препаративне значення принаймні для подальшої модифікації замісників у цьому положенні. Разом з цим є суттєві підстави вважати, що сфера застосування нових поліцентрових реагентів (25-29) є значно ширшою і їх вдасться використати для отримання нових похідних не тільки оксазолу, але й інших азотистих гетероциклів.

Крім модифікації фосфонієвих ілідів за допомогою 1,2,2,2-тетрахлоретилізоціанату, важливою виявилась також послідовна обробка їх ацетилізотіоціанатом, а потім аміаком. В результаті цього зручного способу вдалося замінити атом водню біля ілідного центра на тіокарбамоїльну групу [див. перетворення (23)• (36)• (37) на схемі 4]. Разом з неполярною граничною структурою (37), варто взяти до уваги ще й такі три полярні граничні структури:

Вклад ілідної структури (37-I) не є значним, бо ці сполуки не вступають в реакцію Віттіга з *n*-нітробензальдегідом навіть у жорстких умовах. Отже сумарний вклад бетаїнових структур (37-Б₁) та (37-Б₂) значно більший, що дозволяє пояснити цілком спрямовану взаємодію цих сполук з різноманітними α -галогенкарбонільними агентами, а також хлорацетонітрилом без участі ілідного центр (див. схему 4). Хоча всі ці препаративні циклоконденсації легко асоціюються з відомою реакцією Ганча, будову сполук (38-41) прийшлося все ж таки надійно встановлювати, беручи до уваги поліцентровий характер субстратів (37). При цьому важливі підтвердження їх структури були отримані не тільки за допомогою ІЧ та ЯМР ¹N спектрів, але й хімічних перетворень. Так, продукт циклоконденсації (40) при нагріванні з соляною кислотою перетворюються у відому 4-фенілтіазол-2-ілоцтову кислоту (42), а стабілізовані іліди (41) вдалося надзвичайно легко дефосфорилувати за допомогою безводного хлороводню в льодяній оцтовій кислоті і отримати з високими виходами відповідні 5-ациламіно-4-феніл-2-

ціанометилтіазоли (44), котрі синтезовані також незалежним способом – реакцією Ганча на основі добре відомого тіоціанацетаміду (45). Не виключено, що при взаємодії ілідів (41) з безводним хлороводнем в оцтовій кислоті утворюються проміжні фосфорани, які можуть розщеплюватись через циклічний перехідний стан:

Сфера застосування такого кислотного розщеплення зв'язку C–P в повній мірі ще не в'яснена, але вже зараз зрозуміло, що цей процес не є специфічною особливістю лише фосфоровмісних похідних заміщених тіазолів (див. розділ 3).

3. Значення фосфонієвих ілідів, стабілізованих нітрильною групою і гідразонним фрагментом для синтезу нових похідних піразолу та його конденсованих аналогів

Для отримання нових типів фосфонієвих ілідів, що містять гідразонне угруповання, нами вперше вивчені конденсації доступної 2-метилтіо-1-ціановінілфосфонієвої солі (41) з гідрaziном, арилгідрaziнами, ацилгідрaziнами, N,N-диметилгідрaziном, 2-ціаноетилгідрaziном та 2-гідрaziнобензойною кислотою. Без особливих ускладнень реакція проходить з арилгідрaziнами і N,N-диметилгідрaziном, що приводить спочатку до відповідних 2-гідрaziнозаміщених 1-ціановінілфосфонієвих солей (48, 50), які легко перетворюються у споріднені стабілізовані іліди (49). Такі іліди не змінюються у присутності основ, але в кислотному середовищі вони, як правило, легко циклізуються, що використано, наприклад, для розробки препаративного способу отримання 4-фосфонієвих похідних 5-аміно-1-арилпіразолів (51, R¹=Ar, див. схему 5). Подібні 1-ацилзаміщені аналоги дуже нестійкі і при нагріванні в спирті легко деацилюються, що приводить до невідомого 4-фосфонієвого похідного 5-амінопіразолу (52). Наявність первинної аміногрупи у сполуках (51) доведена не тільки спектральними методами, але й ацилюванням, котре привело до нового типу стабілізованих ілідів піразольного ряду (54), котрі не вступають в реакцію Віттіга, а для дефосфорилування був розроблений спеціальний ланцюг перетворень: (54)• (55)• (56)• (57)• (58), який представлений на схемі 5.


На відміну від арилгідразинів, гідразингідрат складніше взаємодіє з реагентом (47). При цьому утворюється з високим виходом новий надстабілізований біс-ілід (59), який не вступає в реакцію Віттіга, але легко циклізується при довгому нагріванні в оцтовій кислоті за схемою 6. Якщо до реакційної суміші після нагрівання додати перхлорат натрію, то в осад випадає перхлорат 5-аміно-3-трифенілфосфоніопіразило[1,5-а]піримідин (63), будову якого надійно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 2). Таким чином, при утворенні сполуки (69) одна трифенілфосфонієва група елімінується у кислотному середовищі з піримідинового кільця, а відщеплення другої трифенілфосфонієвої групи вдалося здійснити у

лужному середовищі, що привело до 5-амінопіразоло[1,5-а]піримідину (64), котрий не вдавалося раніше отримати традиційними способами, хоча його чисельні заміщені аналоги вже описані в літературі. По аналогії з перетвореннями (47)• (59)• • (63) вдалося здійснити синтези подібних конденсованих сполук (69, 70), що представлені на схемі 7. Таким чином, циклоконденсації заміщеної вінілфосфонієвої солі (47) з ідразином та його похідними привели до таких похідних піразолу, піразоло[1,5-а]піримідину та піразоло[1,5-а]хіназоліну, котрі раніше не були доступні. Саме у таких випадках переваги так званих фосфонієвих синтезів гетероциклічних сполук проявляються особливо наглядно, що стимулює подальші пошуки перспективних фосфонієвих реагентів для різноманітних гетероциклізацій.

Рис. 2. Загальний вигляд катіонного фрагмента молекули перхлорату 5-аміно-3-трифенілфосфоніопіразоло[1,5-а]піримідину (63).

Висновки

1. Показано, що доступні ациламінометилфосфонієві солі при послідовній обробці пентахлоридом фосфору та триетиламіном перетворюються у невідомі раніше фосфонієві іліди типу $RCCl=NCH=PPh_3$. Біфільна природа цих реагентів проявляється у циклоконденсаціях з хлорангідридами карбонових кислот та ацилізотіоціанатами. У першому випадку отримані відомі похідні оксазолу, а у другому – нові 4-трифенілфосфо-раніліденові похідні 2-арил-5-ациліміно-2-тіазолінів.

2. Знайдено, що продукти приєднання помірно стабілізованих фосфонієвих ілідів до 1,2,2,2-тетрахлоретилізоціанату містять характерний поліцентровий фрагмент , котрий відіграє важливу роль в синтезах цілого ряду нових трифункціональнозаміщених оксазолів загальної формули

Деякі з них вдалося дефосфорилувати спочатку за допомогою лужного розщеплення, а потім реакції Віттіга.

3. Доведено, що продукти амідофенацилювання трифенілфосфораніліденацетонітрилу циклізуються при нагріванні в поліфосфорній кислоті і дають суміш сполук, з якої після обробки перхлоратом натрію виділені з виходом ~40% нові похідні нафто[2,1-d]оксазолу загальної формули

Будову одного із них ($R=4-CH_3C_6H_4$) надійно встановлено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

4.З'ясовано, що послідовна обробка найдоступніших фосфонієвих ілідів спочатку ацетилізотіоціанатом, а потім аміаком приводить до невідомих раніше реагентів типу $\text{Ph}_3\text{C}(\text{X})\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, які легко вступають в циклоконденсацію з різними α -галогензаміщеними карбонільними сполуками та нітрилами. В результаті отримано чимало нових похідних тіазолу загальної формули

Деякі з них дуже легко дефосфорилуються безводним хлороводнем в оцтовій кислоті.

5.Показано, що заміщені вінілфосфонієві солі типу _____, котрі споріднені з ілідами стабілізованими арилгідрозонними групами, при нагріванні циклізуються і дають з високими виходом 4-фосфонієві похідні 5-аміно-1-арилпіразолів, будову яких доведено за допомогою лужного дефосфорилування.

6. Знайдено, що доступний надстабілізований біс-ілід $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CN})\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CHC}(\text{CN})=\text{PPh}_3$ не вступає в реакцію Віттіга навіть у жорстких умовах, але при нагріванні в оцтовій кислоті цілком спрямовано циклізується і після обробки перхлоратом натрію перетворюється у перхлорат 5-аміно-3-трифенілфосфоніопіразоло[1,5-а]піримідину, будову якого надійно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Дефосфорилування цього продукту, що є важливим у препаративному відношенні, здійснено за схемою:

7.Систематичне вивчення гетероциклізацій на основі модифікованих фосфонієвих ілідів з реакційноздатними азотовмісними групами:

привело до синтезу багатьох нових фосфоровмісних похідних оксазолу, тіазолу, піразолу, тетразолу, нафто[2,1-d]оксазолу, піразоло[1,5-а]піримідину та піразоло[1,5-а]хіназоліну. Дефосфорилування їх лише зрідка вдається здійснити за допомогою реакції Віттіга, проте значно частіше препаративне значення має лужне або кислотне розщеплення зв'язку C-P. Саме з цією обставиною пов'язана перспективність широкого застосування фосфонієвих ілідів з азотовмісними групами в синтезах похідних різноманітних гетероциклічних систем.