

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

На правах рукопису

КОНОВЕЦЬ Анжеліка Іванівна

С-ФОСФОРИЛЬОВАНІ ПІРАЗОЛИ

02.00.08 - хімія елементоорганічних сполук

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ - 1996

844.119



00757106 (Q)

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Інституті органічної хімії Національної Академії Наук України.

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор **Пінчук О.М.**
кандидат хімічних наук **Толмачов А.О.**

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук **Бальон Я.Г.**
(УкрНДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, м.Київ)
кандидат хімічних наук **Онисько П.П.**
(Інститут органічної хімії НАН України, м.Київ)

Провідна організація: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м.Київ.

Захист дисертації відбудеться “__” _____ 1996 р. о __ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д-01.72.01 при Інституті органічної хімії НАН України (253660, Київ-94, вул. Мурманська, 5).

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

Автореферат розісланий “14” листопада 1996 р.

Вчений секретар Спеціалізованої вченої ради
доктор хімічних наук, професор
Ільченко А.Я.

1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом фосфорильовані п'ятичленні гетероцикли, в яких фосфоровмісний замісник безпосередньо сполучений з атомом вуглецю гетероциклу, все більше привертають увагу дослідників. Серед них виявлено сполуки з високою біологічною активністю, їх використовують у хімії гетерогенного каталізу, багато з них мають комплексоутворюючі властивості.

Починаючи з шестидесятих років інтенсивно розвивається хімія С-фосфорильованих піразолів - вже більше ста робіт присвячено синтезу та властивостям цих сполук. Переважна більшість методів синтезу фосфорильованих піразолів базується на класичних методах синтезу піразолів з використанням ациклічних фосфорильованих реагентів. Різноманітність цих циклізацій дозволяє отримувати фосфорильовані піразоли, що містять фосфоровмісний замісник у позиції 3, 4 та 5. Обмеженням у застосуванні таких методів є неможливість синтезу піразолів з тривалентним атомом фосфору. Єдині відомі сполуки такого типу - піразолілфосфіни - були одержані відновленням відповідних фосфіноксидів.

Заповнити існуючу прогалину могла б розробка методу прямого фосфорильовання піразолів галогенідами тривалентного фосфору. Існує кілька публікацій, що стосуються фосфорильовання піразолів галогенідами п'ятивалентного фосфору: з використанням хлорокису фосфору та трифенілбромфосфоній броміду. Дані про фосфорильовання піразолів галогенідами тривалентного фосфору в літературі відсутні. Поміж тим, вдале здійснення таких реакцій відкрило б шлях до невідомих поки що галогено- та дигалогенопіразолілфосфінів - ключових сполук для синтезу різноманітних похідних піразолу з три- та чотирикоординованим атомом фосфору.

Мета роботи. Розробка методів фосфорильовання N-заміщених піразолів галогенідами тривалентного фосфору, синтез та вивчення хімічних властивостей дигалогено- і галогенопіразолілфосфінів та їх використання для синтезу інших класів фосфорорганічних сполук з піразольними залишками.

Наукова новизна: Розроблено новий метод С-фосфорильовання N-заміщених піразолів галогенідами тривалентного фосфору в присутності основ.

Вперше одержані галогено- і дигалогенопіразолілфосфіни - ключові сполуки для синтезу широкого ряду похідних три- та чотирикоординованого атома фосфору з залишками піразолу.

Відкрито перегрупування 4-фосфорильованих 5-алкоксипіразолів у піразолоніліди - новий варіант перегрупування Арбузова для сполук, у яких етоксильна група відокремлена від тривалентного атома фосфору вінільним фрагментом.

З використанням знайденого перегрупування синтезовано Р-хлор-, Р-бромпіразолоніліди, а також Р,Р-дихлорпіразолонілід - другий представник дихлорілідів фосфору.

Знайдена можливість використання дихлорпіразолоніліду для синтезу нових гетероциклічних сполук.

Апробація роботи. Основні результати роботи були представлені на XIII та XIV Міжнародних конференціях з хімії фосфору (Тулуза 1992 р. та Єрусалим 1995р.), XVII Українській конференції з органічної хімії (Харків 1995 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей та тези 3 доповідей.

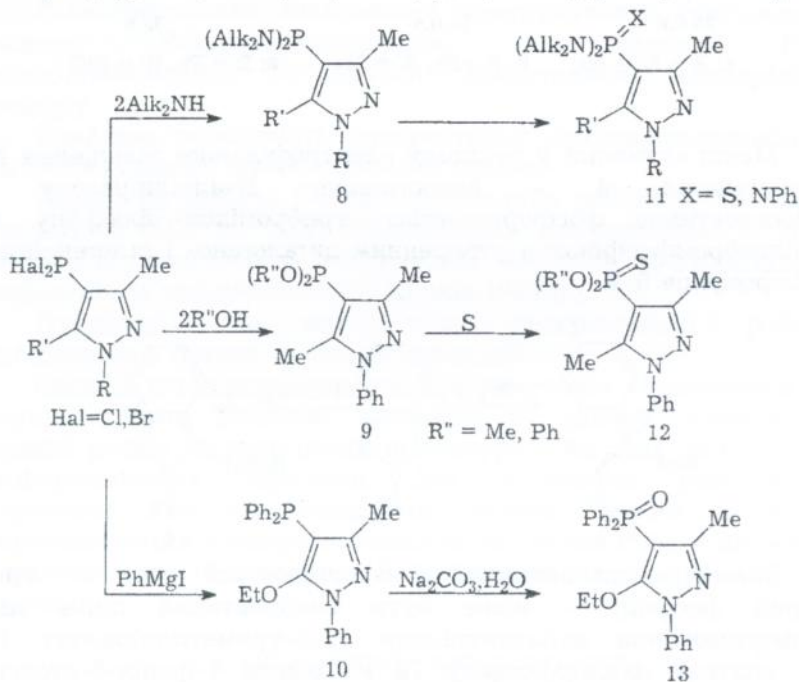
Обсяг і структура дисертації: Дисертація складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку літератури. Перший розділ містить огляд літератури з методів синтезу С-фосфорильованих піразолів. Два наступних розділи - результати власних досліджень автора, кожен з яких супроводжується експериментальною частиною. Робота включає 2 малюнки та 14 таблиць. Загальний обсяг дисертації 129 сторінок.

2. ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

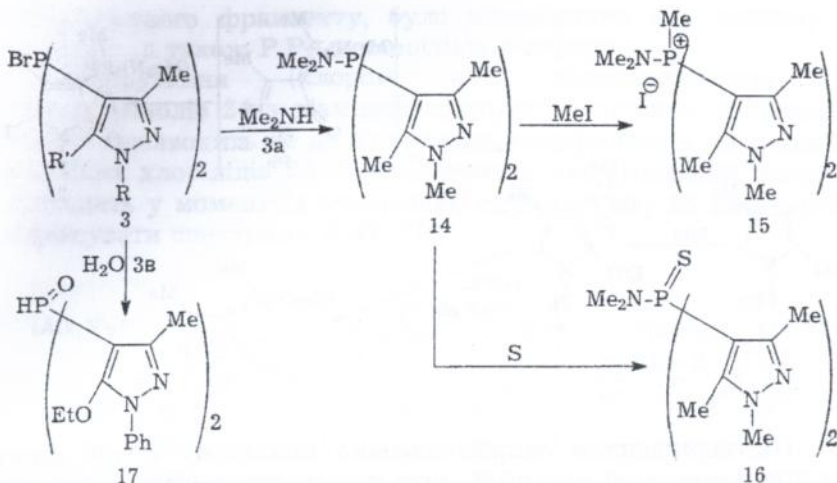
Галогеніди тривалентного фосфору реагують у піридині з N-метил-, а також з менш активними N-фенілпіразолами з утворенням дигалогенофосфінів. Найактивнішим фосфорилюючим агентом в умовах експерименту виявився трибромід фосфору. Екзотермічна реакція фосфорилування для найактивнішого у реакціях електрофільного заміщення 1,3,5-триметилпіразолу **1a** завершується вже за 5-10 хвилин. Для менш активних N-фенілпіразолів утворення дибромфосфінів **2b** проходить значно повільніше: за 72 та 24 години відповідно.

При утворенні бромфосфінів **3a,b** з двома піразольними залишками, коли реагенти взаємодіють у співвідношенні 2:1, різниця у швидкості реакцій фосфорилування стає ще більш помітною - 1 година та 1 місяць відповідно.

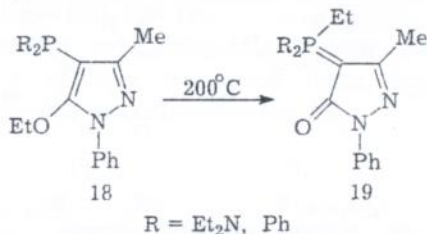
утворенням амідів **8**. Взаємодія зі спиртами та фенолами призводить до утворення фосфонітів **9**, з фенілмагніййодидом - дифенілфосфіну **10**. На основі сполук тривалентного фосфору було синтезовано ряд похідних піразолу, що містять чотирикоординований атом фосфору: тіо-, імінофосфонати, фосфіноксид (сполуки **11-13**).



Реакційна здатність бромфосфінів з двома піразольними залишками в значній мірі залежить від розміру замісника у позиції 5 піразольного циклу. Бромфосфін **3а** з метильною групою у п'ятій позиції досить легко реагує з диметиламіном з утворенням амідфосфінату **14**, який приєднує сірку та йодометан. Проте, навіть незначне збільшення просторових перешкод при переході від метильної до етоксильної групи у бромфосфіні **3в** призводить до того, що ця сполука не реагує з диметиламіном. Гідроліз же її проходить легко з утворенням фосфінної кислоти **17**.

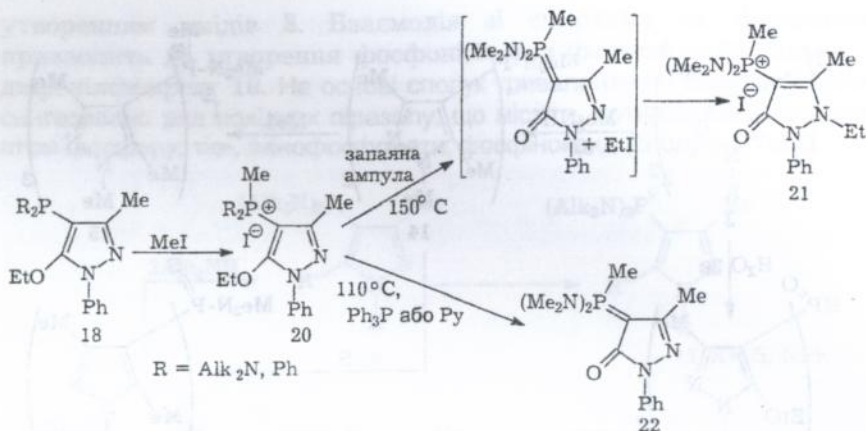


Виявлені специфічні властивості 4-фосфорильованих 5-алкоксипіразолів, що зумовлені наявністю тривалентного атома фосфору в четвертій позиції гетероциклу та алкоксигрупи у п'ятій. При нагріванні до 200°C сполуки типу **18** практично повністю перетворюються на іліди **19**.



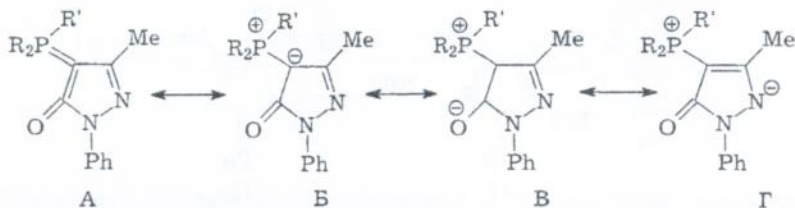
Сполуки **18** можна розглядати як вінілоги етилових естерів фосфорних кислот, а виявлене перегрупування - як новий варіант перегрупування Арбузова. За нашими даними це перше перетворення такого типу для сполук, що містять біля тривалентного атома фосфору етоксивінільний фрагмент.

Діамідофосфоніти та дифенілфосфін **18** легко алкілюються йодометаном з утворенням фосфонієвих солей **20**, які при нагріванні до 150°C без розчинника в запаяній ампулі перегруповуються у 2-етилпіразол-5-они **21**. Цілком ймовірно, що відбувається атака зв'язку O-Et йодид-іоном з утворенням йодоетану та генерацією P-Me іліду, який необоротно алкілюється по атому азоту.

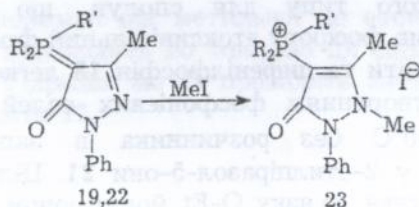


Підтвердженням запропонованого механізму є той факт, що при проведенні реакції в присутності нуклеофілів (піридин або трифенілфосфін), які зв'язують йодетан, що виділяється, продуктом реакції є ілід **22**.

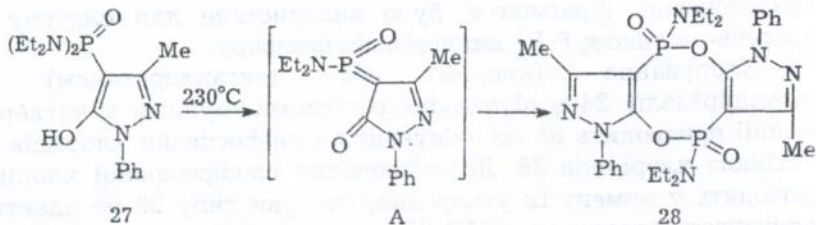
Синтезовані іліди **19, 22** належать до типу стабілізованих ілідів. У їх стабілізації бере участь не лише карбонільна група, але й азаметиновий фрагмент піразолонового циклу.



Ці сполуки не гідролізуються водою, не реагують з карбонільними сполуками, проте легко алкілюються йодометаном по азаметиновому атому азоту з утворенням фосфонієвої солі **23**, що свідчить про значний внесок бетаїнової структури Г.

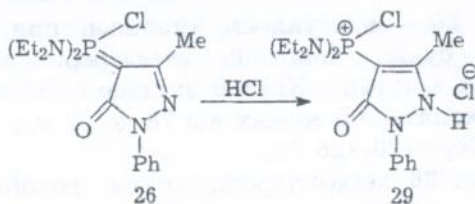


Знайдене перегрупування 4-фосфорильованих-5-алкокси-піразолів у іліди, зважаючи на стабілізуючий ефект

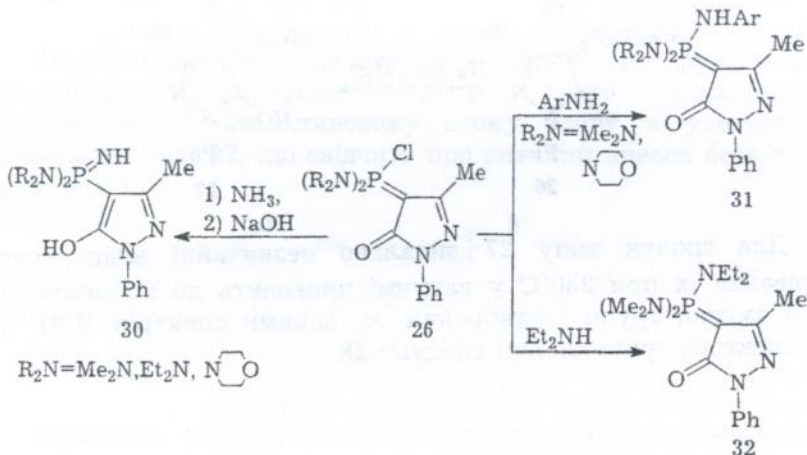


Це перетворення проходить, імовірно, з утворенням метиленоксофосфору А, який димеризується у кінцевий продукт.

Хлоріди **26** легко приєднують хлороводень з утворенням стійкої на повітрі солі фосфонію **29**. Будову хлоргідрату **29** доведено спектроскопією ЯМР, а також рентгеноструктурним аналізом. Це дозволило однозначно встановити, що протонування у даному випадку йде по азаметиновому атому азоту гетероциклу.



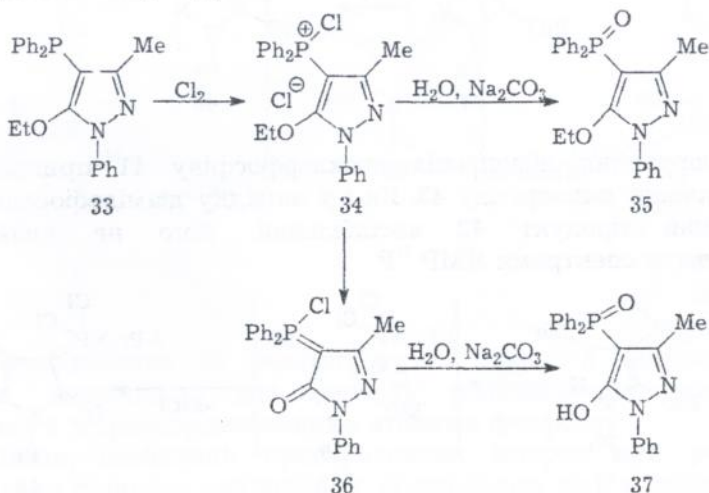
Атоми хлору в хлорідах легко (за 1 годину при кімнатній температурі) заміщуються на $-NH_2$ групу при дії газоподібного аміаку.



Взаємодія з більш об'ємними амінами, що здатні до створення просторових перешкод (заміщення на діалкіламіно- або ариламіногрупи), проходить важко. Реакція з діетиламіном та аніліном можлива лише в разі диметиламідних та морфолідних груп біля атома фосфору. У випадку хлоріліду, що містить діетиламідні залишки, заміщення атома хлору при взаємодії з цими об'ємними реагентами не відбувається навіть при довготривалому кип'ятінні реакційної суміші.

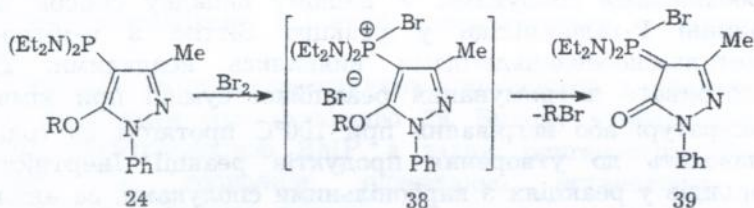
Відомо, що для Р-галогенілідів характерні реакції з карбонільними сполуками. У нашому випадку спроби ввести отримані Р-галогеніліди у реакцію Віттіга з *n*-нітро-, *n*-диметиламінобензальдегідами виявились невдалими. Навіть довготривале витримування реакційної суміші при кімнатній температурі або нагрівання при 100°C протягом 20 годин не призводить до утворення продуктів реакції. Інертність Р-хлорілідів у реакціях з карбонільними сполуками, за аналогією з ілідами 19, 22, можна вважати закономірною з урахуванням сильної делокалізації негативного заряду з ілідного атома вуглецю піразолоновим циклом.

Для дифенілпіразолілфосфіну 33 хлорування не призводить до миттєвого деалкілювання. У цьому випадку квазіфосфонієва сіль 34 досить стійка, вона була ідентифікована за спектрами ЯМР ^{31}P та охарактеризована після гідролізу у вигляді фосфіноксиду 35. Витримування квазіфосфонієвої солі 34 при 20°C у бензолі протягом 24 годин завершується утворенням хлоріліду 36.

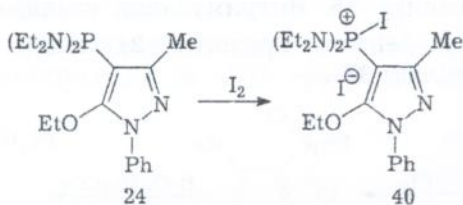


Хлорід **36** - стійка у відсутності вологи повітря кристалічна речовина. При гідролізі водним розчином соди хлорід **36** кількісно перетворюється на фосфіноксид **37**.

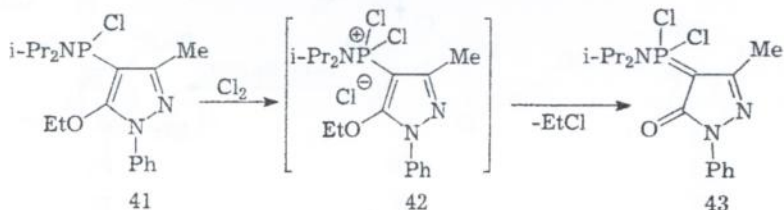
При бромованні сполуки **24** бромфосфоній бромід типу **38**, який утворюється, деалкілюється в момент утворення, що призводить до утворення броміліду **39**. Однак бромілід значно менше термічно стійкий, ніж аналогічний хлорід, він швидко руйнується при нагріванні вище 60°C .



Взаємодія діамідофосфоніту **24** з йодом, на відміну від хлорування та бромовання проходить з утворенням цілком стійкого йодфосфоній йодиду **40**. Ця сполука не деалкілюється при нагріванні у вакуумі до 100°C , що пов'язано, мабуть, зі специфікою будови йодфосфоній йодидів.

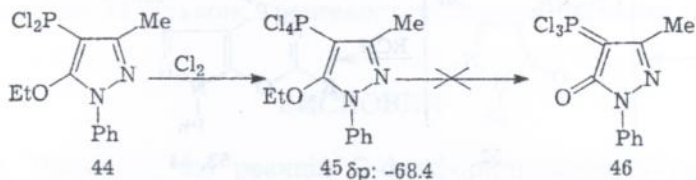


Хлорування діізопропіламінохлорфосфіну **41** призводить до утворення дихлоріліду **43**. Як і у випадку діамідофосфонітів проміжний продукт **42** нестабільний, його не вдається зафіксувати спектрами ЯМР ^{31}P .

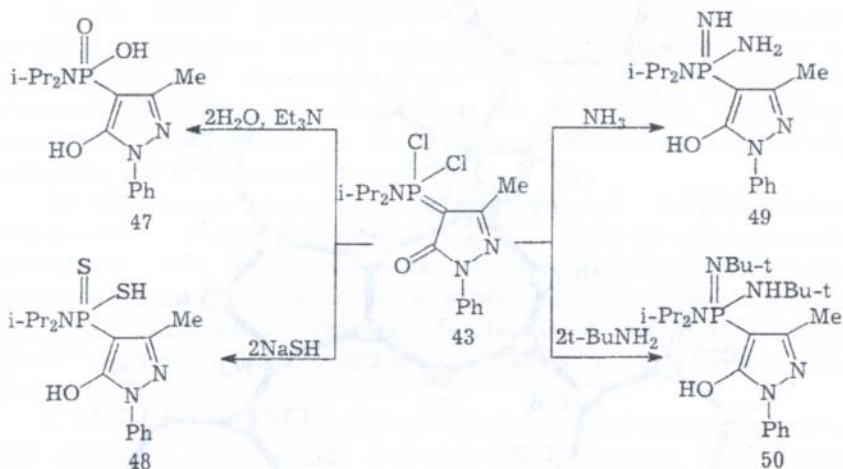


Дихлорлід **43** - термічно стійка речовина, що кристалізується з гептану. Така надзвичайна стійкість Р,Р-дихлорліду також пояснюється сильним стабілізуючим ефектом піразолонового циклу.

На відміну від вищезгаданого, хлорування дихлорпіразолілфосфіну **44** не супроводжується деалкілюванням, а призводить до утворення стійкого тетрахлорфосфору **45** - одержати трихлорлід таким шляхом не вдалось.

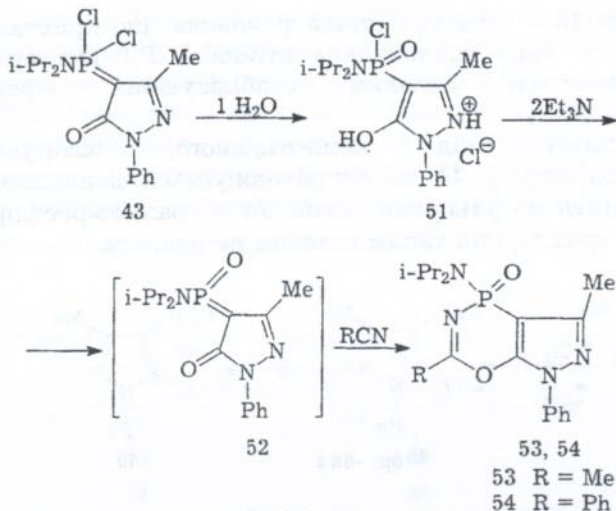


Рухливі атоми хлору в дихлорліді **43** здатні легко замінюватися на різні групи при взаємодії з -O-, -N-, -S нуклеофілами. Досить легко проходить також заміна атомів хлору і на об'ємні третбутиламідні залишки з утворенням сполуки **50**.



Препаративно ці реакції досить прості і відкривають широкі можливості для синтезу різноманітних похідних піразолу з тетракоординованими атомами фосфору.

Однак, особливий препаративний інтерес має реакція часткового гідролізу дихлорліду, результатом якої є стійкий на повітрі гідрохлорид амідохлорфосфонату **51**.



При дії триетиламіну на сполуку **51** відщеплюється хлороводень з утворенням, напевне, проміжного 2-оксометилен-

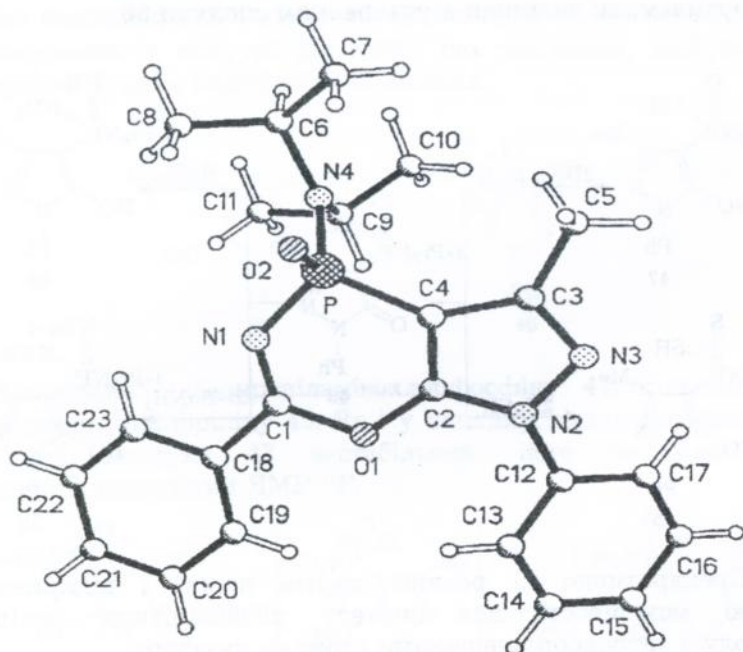


Рис.1. Загальний вигляд молекули сполуки **54**.

оксофосфорану 52. Підтвердити утворення сполуки трикоординованого п'ятивалентного фосфору спектральними методами не вдалося. Однак, той факт, що проведення реакції дегідрохлорування у присутності ацето- чи бензонітрилів призводить до утворення нового типу фосфоровмісних гетероциклічних систем 53 і 54, підтверджує існування вкрай реакційно здатної сполуки - 2-оксометиленоксофосфорану - як інтермедіату. Будова конденсованих фосфоровмісних гетероциклічних сполук підтверджена спектроскопією ЯМР, а для сполуки 54 - також і рентгеноструктурним аналізом (рис.1).

ВИСНОВКИ

1. Показано, що реакція С-фосфорильовання N-алкіл- та N-фенілпіразолів галогенідами тривалентного фосфору є зручним препаративним методом синтезу 4-фосфорильованих піразолів, який може бути використаний для синтезу дигалогено-, галогено- і органілфосфінів. Знайдені умови введення до атома фосфору як одного, так і двох піразольних залишків.

2. На основі дигалогено-, галогено- і органілпіразоліл-фосфінів розроблено зручні методи синтезу широкого ряду 4-фосфорильованих піразолів з три- та чотирикоординованими атомами фосфору. Встановлено, що реакційна здатність дипіразолілбромфосфіну в значній мірі залежить від об'єму замісника у п'ятій позиції гетероциклу.

3. Виявлено термічне перегрупування 4-Р(III)фосфорильованих 5-алкоксипіразолів у Р(V)-фосфорильовані піразолони, яке є першим прикладом перегрупування Арбузова в ряду вінілогів естерів кислот тривалентного фосфору. Здійснено синтез 5-алкокси-4-алкілфосфонієвих солей, завдяки чому знайдене перегрупування проведене постадійно.

4. Показано, що в результаті подібних перетворень можуть бути одержані іліди з Р-С, Р-N і Р-Нal зв'язками. Розроблено препаративні методи синтезу Р-хлор-, Р-бром-, а також Р,Р-дихлорілідів, що містять стабілізуюче піразолонове ядро.

5. Встановлено, що іліди з піразолоновим циклом слід розглядати як бетаїни. Вони не вступають у реакцію Віттіга навіть з альдегідами, що містять сильні електроноакцепторні групи.

6. Показано, що отримані Р-хлор- та Р,Р-дихлоріліди взаємодіють з O,N,S-нуклеофілами. На основі цих реакцій

розроблено методи синтезу різноманітних похідних фосфонової, іміно- і тіофосфонових кислот із залишками піразолону.

7. Показано, що Р,Р-дихлорпіразолонілід - зручний реагент для синтезу нових фосфоровмісних гетероциклічних систем.

Основний зміст дисертації викладено у таких публікаціях:

1. Толмачев А.А., Костюк А Н., Свиридон А.И. // ЖОХ. - 1992. -Т.62. - Вып.10. -С.2395-2396.

2. Костюк А Н., Толмачев А.А., Свиридон А.И. // ЖОХ. - 1993. -Т.63. - Вып.6. -С.1436-1438.

3. Толмачев А.А., Свиридон А.И., Костюк А Н. // ЖОХ. - 1993. -Т.63. - Вып.8. -С.1904-1906.

4. Толмачев А.А., Семенова М.Г., Свиридон А.И., Юрченко А.А., Фещенко Н. Г. // ЖОХ. -1993. -Т.63. - Вып.6. -С.1344-1349.

5. Tolmachev A.A., Sviridon A.I., Kostyuk A.N. and Pinchuk A.M. // Heteroatom Chem. -1995. -V.6. -№5. -P.449-459.

6. Толмачов А.О., Коновець А.І., Юрченко О.О., Пінчук О.М. // XVII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. Харків. 1995. С. 285.

7. Pinchuk A.M., Tolmachev A.A., Kostyuk A.N., Yurchenko A.A., Sviridon A.I. // Phosph. Sulf. and Silicon. -1996. -V.109-110. -P.477-480.

8. Tolmachev A.A., Ivonin S.P., Yurchenko A.A., Sviridon A.I., Kozlov E.S., Pinchuk A.M. // Phosph. Sulf. and Silicon. -1993. -V.77. -P.711.

АНОТАЦІЇ

Коновец А.И. С-Фосфорилированные пиразолы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 - химия элементоорганических соединений. Институт органической химии Национальной Академии наук Украины. Киев. 1996.

Защищается 8 научных работ, посвященных С-фосфорилированию N-замещенных пиразолов галогенидами трехвалентного фосфора, а также синтезу и свойствам P-галоген- и P,P-дихлорпиразолонилидов.

Konovets A.I. C-Phosphorylateds pyrazoles.

Thesis for the receiving the degree of the Candidate of Sciences (Chemistry). Specialty 02.00.08 Chemistry of Elementoorganic compounds Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine. Kyiv, 1996.

Scientific works devoted to C-phosphorylation of N-substituted pyrazoles with phosphorus (III) halides in the presence of bases and synthesis and properties of P-halogen and P-dihalogenylids will be defended.

Ключові слова: фосфорилування, галогеніди тривалентного фосфору, піразоли, галогенпіразолонілиди фосфору.

Подписано к печати 11.11.96г. Формат 60x84/16.
Объем: 0.9 усл.-печ.л., 0.93 уч.-изд.л.
Тираж 100. Заказ 73.

Типография во Флоровском монастыре
тел. 416-54-62

1220015

AB 36.109