

Синтез фосфорилированных производных цианосодержащих аминифуранов и аминопирролов

Груданов И.С., Васильев А.Н., Лыщиков А.Н., Насакин О.Е.

Чувашский государственный университет им.И.Н. Ульянова, 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр., 15.
Тел: +7(8352)452468 доп 2305; E-mail: polycyan@mail.ru

Реакция фосфорилуксусных альдегидов **4** с 1,1,2,2-тетрацианоэтаном **1** приводит к новым 5-амино-3,3,4-трициано-2,3-дигидрофуранам **6**. Проведение реакции в присутствии ароматического амина **8** приводит к 5-амино-3,3,4-трициано-2,3-дигидропирролу **7**, который при термическом элиминировании HCN дает 5-амино-3,4-дицианопиррол **9**. Структура полученных продуктов подтверждена с помощью ИК-, ЯМР (^1H , ^{31}P , ^{13}C) и масс-спектрологии.

Введение

Введение фосфорсодержащих заместителей в функциональное обрамление гетероциклических соединений приводит к проявлению ими широкого спектра биологической активности¹⁻³. В связи с этим в последнее время исследователями проявляется повышенный интерес к фосфорилированным гетероциклам, а особенно к аналогам природных соединений.

Классические подходы к синтезу гетероциклов довольно сложны и не позволяют получать полифункциональные производные одновременно с формированием гетероциклической структуры. Уникальными синтонами в этом плане являются высокорекреационноспособные органические полинитрилы, позволяющие в одну стадию формировать сложные гетероциклические системы.

Известно^{4,5}, что взаимодействие тетрацианоэтана **1** с альдегидами **2a** и азометинами **2б** приводит к образованию производных 2,3-дигидрофуранов **3a** и 2,3-дигидропирролов **3б** соответственно. Реакция протекает по типу присоединения СН-кислоты по полярной кратной связи с последующей циклизацией аддуктов **i** в соответствующие пятичленные гетероциклы через имины **ii**, выделить которые в индивидуальном состоянии не удается (схема 1).

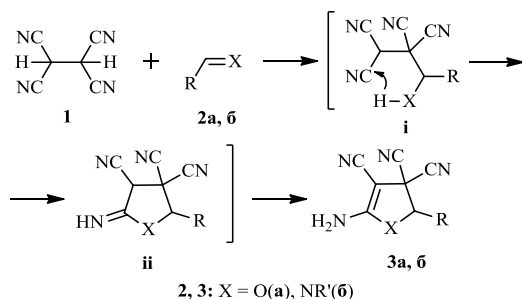


Схема 1

Развивая исследования в этом направлении, мы впервые изучили взаимодействие между тетрацианоэтаном и β-оксоэтилфосфонатами **4** и β-иминоэтилфосфонатами **5**, в результате которого были получены соответствующие новые 2,3-

дигидрофураны **6** и 2,3-дигидропирролы **7** не описанные ранее в литературе.

Синтезированные соединения **6**, **7** содержат в своей структуре фрагменты соединений с ранее выявленной биологической активностью⁶. В то же время введенный фосфорильный заместитель вероятно должен увеличить биодоступность указанных соединений, а наличие о-енамино-нитрильного фрагмента, цианогрупп дает возможность их дальнейшего модифицирования с целью синтеза новых гетероциклов с биологически активной составляющей.

Результаты и обсуждение

Было обнаружено, что тетрацианоэтан **1** взаимодействует с замещенными фосфорилуксусными альдегидами **4a-г** с образованием соответствующих 5-амино-3,3,4-трициано-2,3-дигидрофуранов **6a-г** (схема 2). Реакцию проводили путем смешения эквимолярных количеств исходных реагентов в спиртовой среде при комнатной температуре. Исходные альдегиды необходимые для проведения реакции синтезировали по описанным в литературе методикам⁷⁻¹⁰.

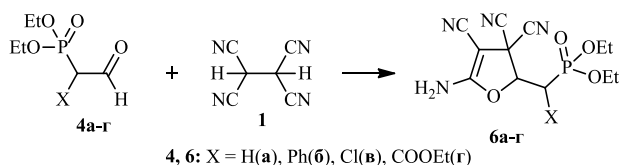


Схема 2

Строение синтезированных соединений подтверждено данными физико-химических спектральных исследований. Так, в ИК-спектрах полученных соединений **6a-г** наблюдаются полосы поглощения в области $3400\text{-}3100\text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний амино-группы. Полосы поглощения сильной интенсивности с максимумом в области $2210\text{-}2190\text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям сопряженных цианогрупп. Дополнительно в ИК-спектрах указанных соединений **6a-г** присутствуют интенсивные полосы поглощения в области $1250\text{-}1240\text{ см}^{-1}$, отвечающие за колебания P=O-группы, а

Табл. 1. Характеристики соединений 7, 9

№	Выход, %	Т. пл. ^a , °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
7	72	117 ^b	57,81	5,65	17,36	C ₁₉ H ₂₂ N ₅ O ₃ P	57,14	5,68	17,54
9	97	213	58,18	5,32	14,97	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₃ P	58,06	5,55	15,05

^a Растворитель для кристаллизации – EtOH.

^b С разложением

полосы поглощения в области 1030-1025 см⁻¹ характерны для фрагмента Р-О-Et.

Молекулярные массы дегидрофуранов **ба-г**, найденные экспериментальным путем из данных масс-спектроскопических исследований, соответствуют расчетным значениям и подтверждают предложенный механизм взаимодействия.

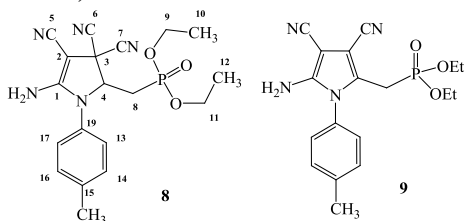
Синтезированные соединения **ба-г** представляют собой кристаллические вещества белого цвета. Предварительная оценка на наличие фосфора с помощью молибдата аммония в минерализате полученных соединений дает положительную пробу.

Проведение реакции с тетрацианоэтаном в присутствии ароматического амина без выделения основания Шиффа в свободном состоянии приводит к образованию 5-амино-3,3,4-трициано-N-арил-2,3-пирролина **7** (схема 3). Реакцию осуществляли в спиртовой среде при комнатной температуре путем смешения исходных реагентов в эквимолярном соотношении.

В ИК спектре соединения **7** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1270 см⁻¹ отвечающих за колебания Р=О-группы фосфоновых эфиров. О наличии в пирролине **7** группы Р-О-Et

свидетельствуют характерные сигналы в области 1030-1020 см⁻¹. Так же наблюдаются полосы поглощения в области 3305-3417 см⁻¹, характерные для валентных колебаний аминогруппы, а интенсивные полосы поглощения в области 2183 см⁻¹ и 2260 см⁻¹ соотносятся как сопряженная и несопряженная цианогруппы соответственно. Для однозначного подтверждения структуры пирролина **7** проведены также дополнительные спектроскопические методы анализа, такие как ЯМР ¹H, ³¹P, двумерный ¹³C-¹H, масс-распад, данные которых представлены в таблице 2. Соотнесение резонансных сигналов водородов и углеродов в спектре ЯМР ¹³C-¹H в HSQC и HMBC корреляции полностью соответствует их взаимному расположению в структуре, что несомненно является убедительным доказательством строения пирролина **7**.

Табл. 2. Спектральные данные ЯМР ¹H, ³¹P и ¹³C соединений 7, 9



№	ЯМР ³¹ P, м.д.	ЯМР ¹ H, м.д.	ЯМР ¹³ C, м.д.	
7	24,49	1.21(6H, 2т, CH ₃ CH ₂), 1.92(2H, м, CH ₂ -P), 2.27(2H, м, CH ₂ -P), 4.0(4H, м, CH ₃ CH ₂), 2.35(3H, с, CH ₃), 4.78(1H, дд, CH), 7.12(2H, с, NH ₂), 7.31(4H, м, Ar)	1) 162, 2) 51, 3) 42, 4) 65, 5) 117, 6) 114, 7) 113, 8) 27, 28, 9) 62, 10) 15, 11) 61, 12) 15, 13) 128, 14) 131, 15) 133, 16) 131, 17) 128, 18) 21, 19) 138	
			1.17(6H, 2т, CH ₃ CH ₂), 3,0(2H, д, CH ₂ -P), 3,89(4H, м, CH ₃ CH ₂), 2,40(3H, с, CH ₃), 6,20(2H, с, NH ₂), 7,27-7,42(4H, м, Ar),	-

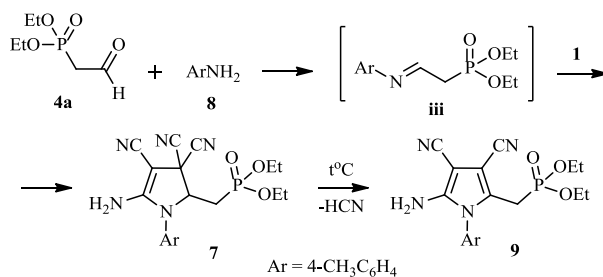


Схема 3

Логичным продолжением изучения данного направления реакции явилось отношение пирролинов **7** к нагреванию. В ЯМР ³¹P пирролина **7** помимо основного сигнала в области 24,49 мд присутствует сигнал в области 22,80 мд, что указывает на нестойкость трицианопирролина, претерпевающего какие-то изменения с течением времени. Кроме того следует отметить, что при анализе масс-спектров соединения **7** было обнаружено, что в них присутствуют пики молекулярных ионов слабой интенсивности, а наибольшему значению соответствуют пики [M - HCN]. Приведенные факты, а также литературные данные⁵ по элиминированию цианистого водорода трицианопирролинами, позволили предположить возможность термического дегидроцианирования и образования конечных пирролов **9** (схема 3).

Так было обнаружено, что кипячение пирролина **2** в ДМФА приводит к элиминированию синильной кислоты и выделению пиррола **9** (схема 3), в ИК спектре которого уже отсутствуют полосы поглощения несопряженной цианогруппы, и колебания остальных функциональных групп смещены в область меньших значений, что по видимому связано с возникновением ароматической

системы и системы кросс-сопряжений во вновь образующемся гетероцикле.

Для подтверждения структуры пиррола **9** проведены также дополнительные спектроскопические исследования, такие как ЯМР ^1H , ^{31}P и масс-распад (таблица 2).

Физические константы и данные элементного анализа синтезированных пирролина **7** и пиррола **9** представлены в таблице 1.

Полученные спектральные данные с высокой степенью вероятности позволяют утверждать, что взаимодействие тетрацианоэтана с фосфорилированными азометинами протекает аналогично их карбозамещенным аналогам.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных веществ осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках типа «Silufol UV-254», проявитель УФ облучение (365 нм) и пары йода. ИК-спектры сняты в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на приборе Фурые спектрометре ФСМ 1202 при разрешении 0.5 см^{-1} . Спектры ЯМР, включая ^1H (500.13 МГц), ^{31}P (202.46 МГц), ^{13}C с HSQC и HMBC корреляцией регистрировались на приборах Bruker DRX-500. Растворитель ДМСО- d_6 , внутренние стандарты – ГМДС и 85% H_3PO_4 . Масс-спектры высокого и низкого разрешений сняты на приборе Agilent Technologies 6850 Series II с масс-селективным детектором 5973N при энергии ионизации 70eV.

Синтез диэтил (5-амино-3,3,4-трициано-2,3-дигидрофуран-2-ил)метилфосфонатов (ба-г) (общая методика).

Растворяют 0,005 моль соответствующего замещенного диэтилфосфорилуксусного альдегида в 3 мл этилового спирта. К полученному раствору при непрерывном перемешивании добавляют 0,005 моль тетрацианоэтана. Сосуд с реакционной смесью закрывают и оставляют на сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством этилового спирта. При необходимости перекристаллизовывают из этилового спирта.

ба: Т. пл. 188°C (разл.); выход 45%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3319\text{--}3148\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2197\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1238\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1022\text{ см}^{-1}$; масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (12) $[\text{M}]^+$, 283 (9) $[\text{M-HCN}]^+$, 228 (14), 211 (23), 146 (100), 121 (47), 109 (72), 81 (92).

бб: Т. пл. 201°C (разл.); выход 42%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3337\text{--}3144\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2204\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1249\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1027\text{ см}^{-1}$; масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 (1) $[\text{M}]^+$, 358 (13) $[\text{M-HCN}]^+$, 285 (11), 222 (100), 140 (13), 109 (13), 91 (15), 81 (19).

бв: Т. пл. 176°C (разл.); выход 43%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3332\text{--}3172\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2201\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1242\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1028\text{ см}^{-1}$; масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (12) $[\text{M}]^+$, 309 (12) $[\text{M-HCl}]^+$, 281 (16), 210 (20), 146 (58), 135 (40), 109 (88), 81 (100).

бг: Т. пл. 169°C (разл.); выход 16%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3339\text{--}3157\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2204\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) =$

$= 1227\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1024\text{ см}^{-1}$; масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 (1,3) $[\text{M-OEt}]^+$, 310 (8), 283 (10), 211 (14), 146 (100), 109 (55), 81 (87), 44 (100).

Синтез диэтил (5-амино-3,3,4-трициано-1-п-толил-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-ил)метилфосфоната 7

Растворяют 0,005 моль диэтилфосфорилуксусного альдегида и 0,005 моль п-толуидина в 3 мл этилового спирта. К полученному раствору при непрерывном перемешивании добавляют 0,005 моль тетрацианоэтана. Сосуд с реакционной смесью закрывают и оставляют на сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством этилового спирта. При необходимости перекристаллизовывают из этилового спирта. Т. пл. 117°C (с разл.); выход 72%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3417\text{--}3154\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2183\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1271\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1056\text{ см}^{-1}$. Данные ЯМР-спектров представлены в таблице 2.

Синтез диэтил (5-амино-3,4-дициано-1-п-толил-1H-пиррол-2-ил)метилфосфоната (9)

Смесь 0.001 моль диэтил (5-амино-3,3,4-трициано-1-п-толил-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-ил)метилфосфоната **7** нагревают в течение 10 минут в 2 мл ДМФА. Добавляют в предварительно охлажденную смесь 1 мл воды. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают. Промывают небольшим количеством этилового спирта. Перекристаллизовывают из смеси ДМФА-этиловый спирт (1:3). Данные элементного анализа, температура плавления и выход представлены в таблице 1. Т.пл. 213°C ; выход 97%; ИК-спектр: $\nu(\text{NH}_2) = 3410\text{--}3175\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{CN}) = 2229, 2207\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P}=\text{O}) = 1252\text{ см}^{-1}$, $\nu(\text{P-O-Et}) = 1050\text{ см}^{-1}$. Данные ЯМР-спектров представлены в таблице 2.

Библиографический список

- 1 Harizi A., Zantour H. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2004**. V. 179. P. 1883.
- 2 Zhang Y., Cao R., Yin F. et al. // *Journal of the American Chemical Society*. **2009**. V. 131. P. 5153.
- 3 Шидловский А.Ф., Перегудов А.С., Аверкиев Б.Б., Булычев Ю.Н., Антипин М.Ю., Чкаников Н.Д. // *Известия РАН. Серия химическая*. **2010**. С. 143.
- 4 Nasakin O.E., Alekseev V.V., Terent'ev P.B., Bulai A.Kh., Shmorgunov V.A. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **1982**. V. 18. P. 1235.
- 5 Nasakin O.E., Alekseev V.V., Terent'ev P.B., Bulai A.Kh., Zablotskaya M.Yu. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **1983**. V. 19. P. 851.
- 6 Nasakin O.E., Lyschikov A.N., Kayukov Ya.S., Sheverdov V.P. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2000**. V. 34. P. 170.
- 7 Кормачев В.В., Федосеев М.С. *Препаративная химия фосфора: Монография*. Пермь: УрОРАН, **1992**. 458 с.
- 8 Tammelin L.E., Fagerlind L. // *Acta Chemica Scandinavica*. **1960**. V. 14. P. 1353.
- 9 Иоффе С.Т., Вацура К.В., Петровский П.В., Кабачник М.И. // *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1971**. С. 731.
- 10 Иоффе С.Т., Вацура К.В., Петровский П.В., Федин Э.И., Кабачник М.И. // *Известия АН СССР. Серия химическая*. **1970**. С. 1504.