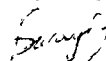


На правах рукописи



БАГАУТДИНОВА РОЗА ХАМАТКАМИЛОВНА

**СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ФОСФАЦИКЛАНОВ С
ЭНДОЦИКЛИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ Р-С НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
ЦИКЛИЗАЦИИ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ
(ТИО)МОЧЕВИН, (ТИО)КАРБАМАТОВ, (ТИО)АМИДОВ**

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань - 2005

Работа выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии им А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской Академии Наук.

Научный руководитель

Доктор химических наук,
профессор Пудовик М.А.

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук,
профессор Альфонсов В.А.

Доктор химических наук,
профессор Хусаинова Н.Г.

Ведущая организация

Казанский государственный
технологический университет
им. С.М.Кирова

Защита диссертации состоится “23” июня 2005 г в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04 при Казанском государственном университете по адресу 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18 Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, Бултеровская аудитория

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета им. В.И.Ульянова-Ленина

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу 420008 г.Казань, ул.Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть

Автореферат диссертации разослан “14” мая 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат химических наук,
доцент

Шайдарова Л.Г.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы В последнее десятилетие большой интерес вызывают гетероциклические производные фосфора, среди которых найдены соединения с широким спектром биологической активности, обладающие комплексобразующими свойствами, являющиеся эффективными присадками к смазочным маслам. Известны простые и удобные методы синтеза циклических соединений со связями Р-Э, в то время как методы получения фосфацикланов с эндоциклическими Р-С связями разработаны недостаточно. Перспективным подходом к получению соединений такого типа, с нашей точки зрения, являются внутримолекулярные превращения полифункциональных производных четырехкоординированного атома фосфора. Наличие в составе молекулы двух структурных фрагментов, способных взаимодействовать друг с другом, обеспечивает формирование фосфорсодержащих кольчатых структур. С этих позиций весьма многообещающими представляются функционально замещенные алкилфосфонаты(-фосфинаты). Наличие у атома фосфора галогеналкильных групп в сочетании с тиомочевинными, карбаматными, тиокарбаматными, тиаамидными и др. фрагментами позволяет в результате их внутримолекулярной трансформации осуществлять синтез фосфацикланов с эндоциклической связью Р-С различного состава и строения. В связи с этим поиск методов синтеза и изучение внутримолекулярных трансформаций функционально замещенных алкилфосфонатов(-фосфинатов) является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов синтеза галогеналкил(тио)фосфорилированных(-фосфинилированных) тиомочевин, тиаамидов, карбаматов, тио(дитио)карбаматов, изучение их внутримолекулярных превращений и синтез пятичленных фосфацикланов с эндоциклической связью Р-С на их основе.

Научная новизна работы. В работе впервые проведено изучение реакций хлорметилизотиоцианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с широким кругом аминопроизводных (первичные амины, гуанидин, алкилендиамины, гидразин, триметилсилилдиэтиламин). Показано, что во всех случаях промежуточно образующиеся фосфорилированные тиомочевины(тиосемикарбазиды) или их силилированные производные легко трансформируются в ненасыщенные кольчатые структуры - 1,3,4-тиазафосфолины за счет участия во внутримолекулярном взаимодействии хлорметильной и тиокарбонильной групп.

Установлено, что взаимодействие хирального рацемического О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната с энантиоочистым фенилэтиламином осуществляется с высокой стереоселективностью. Предпочтительно во взаимодействие вступает изотиоцианат с противоположной конфигурацией у атома фосфора и образующиеся 1,3,4-тиазафосфолины включают атомы углерода и фосфора различной конфигурации. Найденная реакция позволяет осуществлять кинетическое разделение энантиомерных хлорметилизотиоцианатотиофосфонатов.

Впервые показано, что СН-кислоты и вторичные фосфины присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(фосфинатам) с промежуточным образованием моно- или дифосфорилированных тиаамидов, которые в присутствии основания легко и быстро циклизуются в 1,3,4-тиазафосфолидины или 1,3,4-тиазафосфолины, имеющие во втором положении кольца фосфорсодержащие или функционально замещенные алкильные группы.

Установлено, что спирты и α -оксиалкилфосфонаты легко присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(-фосфинатам) с образованием стабильных моно- или дифосфорилированных карбаматов. Последние в присутствии основания претерпевают циклизацию в непредельные Р,N,O-содержащие пятичленные гетероциклы - 1,3,4-оксазафосфолины.

Найдено, что синтетический результат реакции О-фенилхлорметилизотиоцианатотиюофосфоната со спиртами определяется условиями проведения реакции. В отсутствие основания образующиеся продукты присоединения – фосфорилированные дитиокарбаматы циклизуются с выделением галоидного алкила и образованием насыщенного пятичленного гетероцикла – 1,3,4-тиазафосфолидинового. В присутствии основания дитиокарбаматы в результате реакции дегидрохлорирования трансформируются в ненасыщенную циклическую систему - 1,3,4-тиазафосфолиновую. Установлено, что хлорметилизо(тио)цианатофосфонаты(-фосфинаты) присоединяют фенол и тиофенол с образованием соответствующих арил(тио)карбаматов. В отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, они претерпевают иной тип превращения - β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметил(тио)фосфоновой(фосфиновой) кислот.

Найдено, что меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием фосфорилированных алкилтио- или дитиокарбаматов, которые под действием эквивалентного количества триэтиламина циклизуются в 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолины, имеющие во втором положении кольца алкилтиогруппу.

Практическая значимость работы. Разработаны методы получения галогенметил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных) тиоамидов, тио- и дитиокарбаматов и др. и изучены направления их внутримолекулярных трансформаций. Осуществлен синтез насыщенных и непредельных P,N,S,O-содержащих пятичленных кольчатых структур с эндоциклической связью P-C, в том числе и энантиомерно чистых.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на 13 Международной конференции по химии фосфора (ICSP – 13, Иерусалим, Израиль, 1995 г.); первой Международной конференции “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов” (Москва, 2001 г.); Международном симпозиуме, посвященному 100 летию со дня рождения А.В. Кирсанова (Киев, 2002); итоговой научной конференции ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН (Казань, 2005 г.). По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 10 статей и 1 тезисы доклада на международной конференции.

Работа выполнена в лаборатории элементоорганического синтеза Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского Научного Центра Российской Академии Наук в соответствии с темой «Разработка новых методов синтеза фосфорсодержащих гетероциклов, изучение их пространственного строения и реакционной способности с целью модификации практически важных соединений и создания новых материалов» (рег. № 01.20.0005790). Работа поддержана также грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты № 00-03-3287 и № 03-03-33064) и фонда НИОКР Академии Наук Республики Татарстан (грант 07-7.2-107/2002-2003 (Ф)).

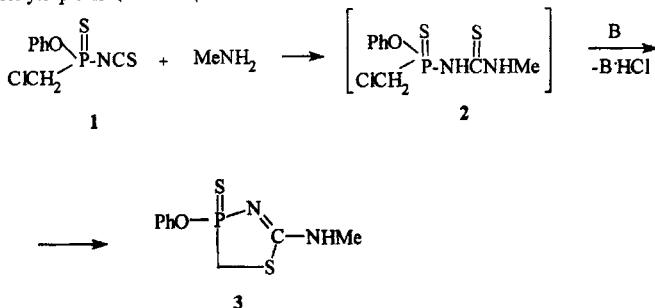
Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах, включая 16 таблиц, 16 рисунков и библиографию из 94 ссылок и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы. В первой главе, представляющий собой литературный обзор, обобщен и систематизирован материал по реакциям фосфорилированных изоцианатов и изотиоцианатов с различными нуклеофильными реагентами. Во второй главе изложены результаты собственных исследований. Приводятся доказательства полученных структур физико-химическими методами, а также рентгеноструктурным анализом. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ФОСФАЦИКЛАНОВ С ЭНДОЦИКЛИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ Р-С НА ОСНОВЕ ГАЛОГЕНМЕТИЛ(ТИО)ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ (ТИО)МОЧЕВИН И (ТИО)КАРБАМАТОВ.

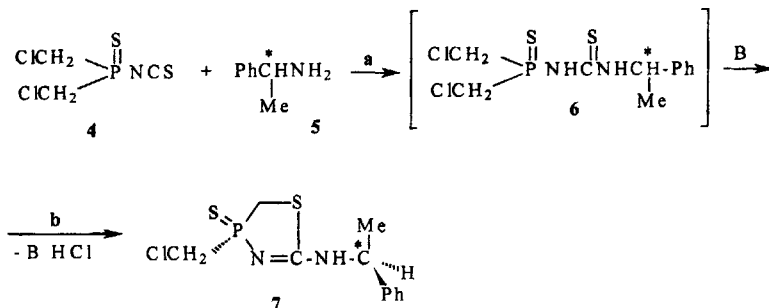
1. Присоединение аминов и их силидированных производных к фосфорилированным изотиоцианатам. Внутримолекулярные превращения фосфорилированных тиомочевин.

Хиральный рацемический О-фенилхлорметилизотиоцианатотифосфонат **1** присоединяет метиламин с образованием 1,3,4-тиазафосфол-2-ина **3**. Реакция протекает в мягких условиях в две стадии. На первой происходит присоединение амина к изотиоцианату с образованием N-фосфорилированной тиомочевинны **2**, которая далее претерпевает внутримолекулярную циклизацию, сопровождающуюся дегидрохлорированием и образованием конечного продукта **3**. Взаимодействие происходит с сильным экзотермическим эффектом и сразу приводит к конечному тиазафосфолину **3**. Проведение реакции при охлаждении также не позволило выделить или спектрально зафиксировать промежуточно образующуюся тиомочевину **2**, что свидетельствует о легкости ее внутримолекулярной циклизации.



Строение 1,3,4-тиазафосфолина **3** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК спектроскопии, состав – элементным анализом. Молекулярная и кристаллическая структура 2-метиламино-4-фенокси-4-тиоксо-1,3,4-тиазафосфол-2-ина **3** исследована методом РСА. Молекула имеет конформацию C(5)-конверт с выходом из плоскости PNCS атома углерода, связанного с атомом фосфора.

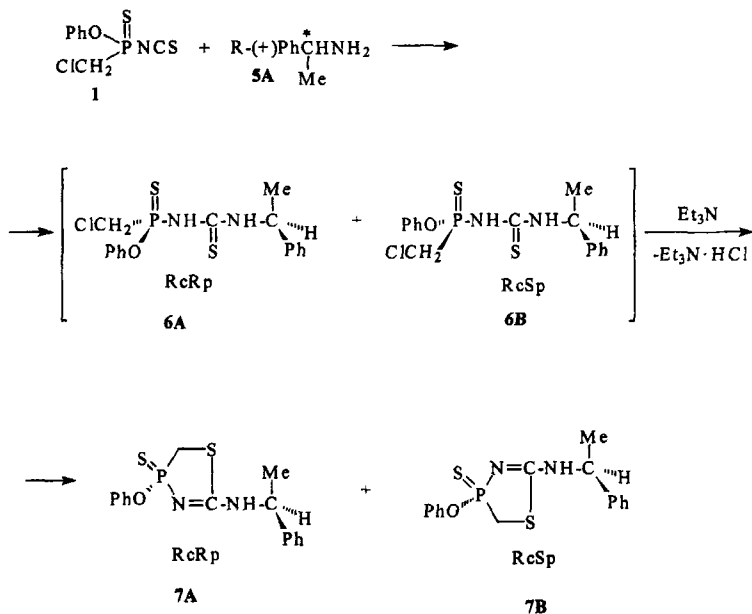
Дальнейшее развитие исследования связано с изучением стереохимических аспектов изучаемой реакции. В качестве протонного нуклеофила в реакцию с бис(хлорметил)изотиоцианатотифосфинатом **4** был введен хиральный фенилэтиламин **5**.



На первой стадии этой реакции образуется тиомочевина **6**, которая включает хиральный атом углерода и прохиральный атом фосфора. На второй стадии в результате нуклеофильной атаки тионного атома серы на углерод хлорметильной группы происходит дегидрохлорирование с замыканием кольчатой системы. Атом фосфора при этом становится хиральным и, как следствие, соединение **7** может образовываться в виде диастереомерной пары. Причем, соотношение диастереомеров может различаться вследствие асимметрической индукции за счет присутствия в молекуле асимметрического атома углерода. Данные эксперимента показывают, что тиазифосфолин **7** действительно образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 60% : 40 % с химическими сдвигами по данным спектров ЯМР ^{31}P 106.25 и 105.84 м. д.. Вследствие невысокой стереоселективности процесса выделение индивидуальных диастереомеров в этой реакции представляет определенные сложности.

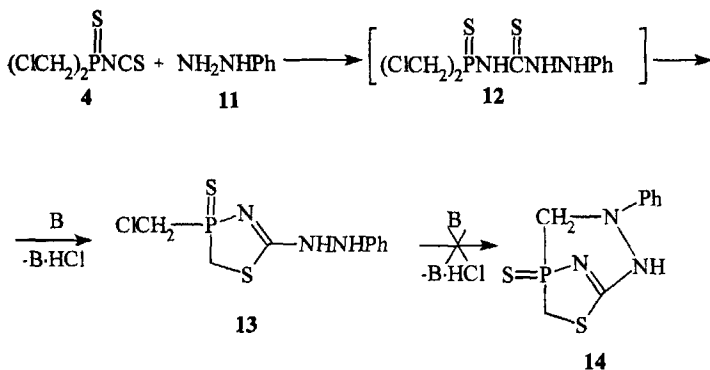
Проанализировав полученные результаты, мы решили ввести в реакцию с рацематом **5**, а также энантиочистыми R-(+)-фенилэтиламином **5A** и S-(-)-фенилэтиламином **5B** хиральный О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфонат **1**

При использовании рацемического фенилэтиламина **5** установлено, что реакция протекает с высокой стереоселективностью (соотношение диастереомеров составляет 77·23%) Получив обнадеживающие результаты, мы перешли к изучению реакции изотиоцианатотиофосфоната **1** с оптически чистыми аминами. Достаточно высокая стереоселективность процесса позволяла надеяться на выделение конечного продукта в энантиоцистом виде. Вполне очевидно, что стереоконтролирующей стадией в этом процессе является первая. Атака хирального амина на кумуленовый фрагмент может осуществляться с двух противоположных сторон, что приводит к образованию двух диастереомеров. Высокая стереоселективность в данном случае обеспечивается присутствием фенокисильной группы у атома фосфора, которая имеет сравнительно большой объем и хорошую ориентирующую способность.

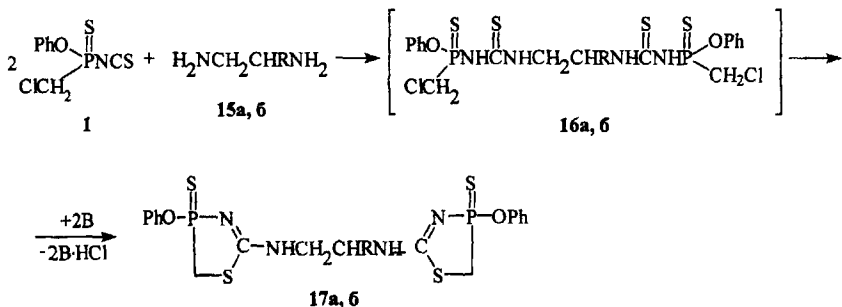


10, содержащего при втором углеродном атоме цикла иминную группировку. Его строение установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом. По данным метода РСА конформация пятичленного цикла молекулы 1,3,4-тиазафосфолина 10 – уплощенный конверт.

В развитие проведенного исследования, с целью изучения возможности получения на основе исследованных реакций соединений каркасного строения, мы решили, с одной стороны, ввести в реакцию изотиоцианат с двумя хлорметильными группами – бис(хлорметил)изотиоцианатотрифосфинат 4, а с другой – полифункциональное соединение – фенилгидразин 11, содержащий несколько подвижных протонов. Предполагалось, что образующийся на первой стадии фосфорилированный тиокарбазид 12 в результате циклизации приведет к получению тиазафосфолина 13. Поскольку в молекуле 13 у атома фосфора присутствует дополнительная хлорметильная группа, а у C(2)-углеродного атома – гидразинный фрагмент имеется теоретическая возможность вторичной циклизации с образованием каркасной структуры 14. Однако, как оказалось, длительное нагревание при 80-100 °C в присутствии избытка триэтиламина не приводит к замыканию второго цикла. В попытках получить бициклический продукт 14 были использованы более сильные, по сравнению с триэтиламином, основания (гексаметилдисилиламид натрия, диэтиламин лития, бутиллитий). Однако во всех случаях моноциклический продукт 13 возвращался в неизменном виде. По-видимому, геометрия предполагаемого бициклического соединения 14 слишком невыгодна, чтобы реализоваться в рассматриваемом варианте.

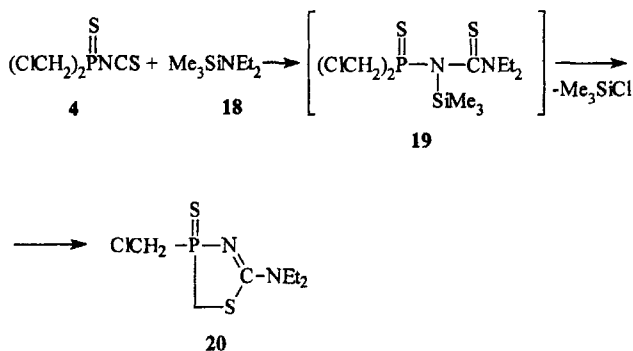


Найденный нами общий метод синтеза позволяет при вовлечении в реакцию алкиленидаминов 15 осуществить синтез бициклических структур 17.



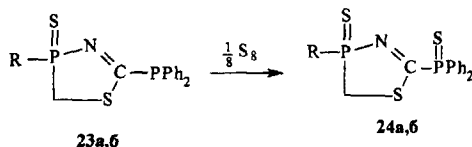
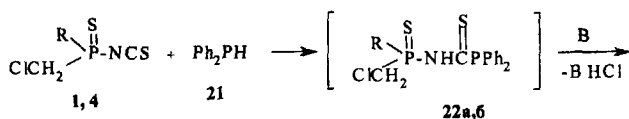
Новые N,N'-бис(4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфол-2-ин-2-ил)этилендиамины 17 получены путем присоединения 1,2-пропандиамина или этилендиамин к О-фенилхлорметилтиоизоцианатотиофосфонату 1.

Вышеописанные реакции циклизации хлорметилфосфонилированных тиомочевин для осуществления дегидрохлорирования и формирования кольчатой структуры требуют присутствия основания и проводятся в среде органического растворителя. Поэтому возникла идея в реакциях присоединения к фосфорилированным изо(тио)цианатам использовать не сами амины, а их силилированные производные. В этом варианте на первой стадии должны образовываться кремнийсодержащие фосфорилированные тиомочевины и последующая их циклизация будет сопровождаться выделением триметилхлорсилана. Таким образом, появляется возможность осуществлять процесс без растворителя и в отсутствие основания, исключить дополнительные стадии фильтрования, удаления растворителя. С учетом этих данных мы ввели в реакцию с силиламином 18 бис(хлорметил)изотиоцианатотиофосфинат 4. Реакция легко осуществляется в эфирном или бензольном растворе при комнатной температуре и приводит к получению 2-диэтиламино-4-тиоксо-4-хлорметил-1,3,4-тиазафосфол-2-ина 20, который получается в результате циклизации промежуточно образующейся кремнийсодержащей тиомочевины 19. Продукт 20 с теми же константами и спектральными характеристиками был также получен при взаимодействии изотиоцианата 4 с диэтиламином при соотношении реагентов 1:2.



2. Синтез и циклизация дифосфорилированных тиаминов, полученных присоединением фосфинов к фосфорилированным изотиоцианатам

Мы предположили, что вместо аминов в реакции с фосфорилированными изотиоцианатами могут быть использованы вторичные фосфины. В этом случае ожидалось промежуточное образование дифосфорилированных тиаминов, циклизация которых должна привести к формированию гетероциклов, включающих эндо- и экзоциклические атомы фосфора.

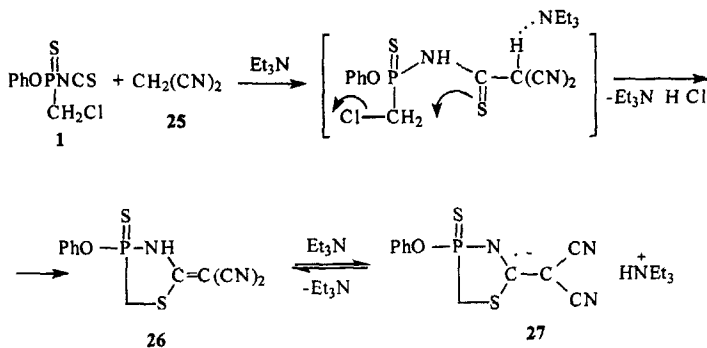


23, 24 . R=OPh (a); ClCH₂ (б)

Установлено, что дифенилфосфин легко присоединяется к изотиоцианатотрифосфонатам 1, 4 в присутствии основания (эфир, 24 ч) с образованием 1,3,4-тиазафосфолинов 23а,б. Соединения 23а,б представляют собой густые некристаллизующиеся желтые масла, выделить которые в индивидуальном виде оказалось затруднительным. Поэтому взаимодействием с эквимольным количеством серы они были превращены в фосфолины 24а,б, включающие эндо- и экзоциклические атомы четырехкоординированного фосфора, которые были выделены и охарактеризованы физико-химическими методами и данными элементного анализа.

3. Присоединение СН-кислот к фосфорилированным изотиоцианатам. Циклизация фосфорилированных тиоамидов и синтез 1,3,4-тиазафосфолинов на их основе.

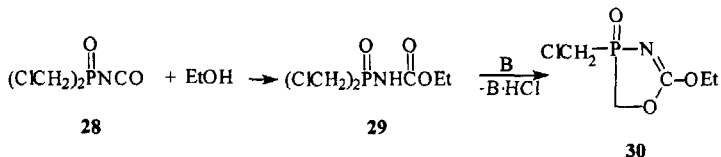
В развитие данного направления представлялось целесообразным осуществить синтез соединения близкого по строению к хлорметилфосфонилированным тиомочевинам, но содержащего дополнительно более кислый, по сравнению с аминогруппой, протон. В такой ситуации можно было ожидать образования Н-комплекса с его участием и последующей циклизации с формированием насыщенной кольчатой системы. С учетом вышесказанного, в качестве протонного нуклеофила в реакции присоединения к изотиоцианатотрифосфонату 1 был использован дицианометан 25. Продуктом этой реакции оказался 1,3,4-тиазафосфолидин 26, строение которого подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ³¹P спектроскопии.



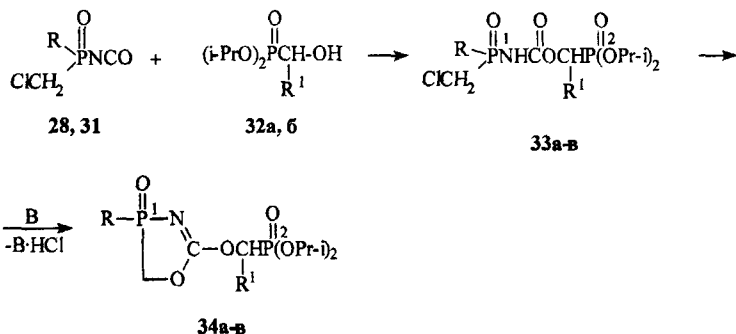
При добавлении к соединению **26** эквимольного количества триэтиламина в спектре ЯМР ^{31}P наблюдается исчезновение сигнала 89.9 м. д. и появление пика 121.1 м. д. Поскольку при попытке очистки образующегося продукта был выделен только исходный тиазасфосфин **26**, мы полагаем, что соединение с химическим сдвигом 121.1 м. д. является малоустойчивой солевой структурой **27**.

4. Синтез и внутримолекулярные превращения галогенметил(тио)фосфонилированных(-фосфинилированных)(тио)карбаматов.

Нами установлено, что этиловый спирт присоединяется к изотиоанатофосфинату **28** с образованием хлорметилфосфонилированного карбамата **29** – устойчивого соединения, не изменяющегося во времени. В присутствии основания он претерпевает гетероциклизацию за счет внутримолекулярного взаимодействия хлорметильной и карбонильной групп с образованием ненасыщенного гетероцикла - 1,3,4-оксазафосфолина **30** (δ_{P} 60.23 м.д.). Процесс сопровождается выделением гидрохлорида основания за счет участия подвижного протона вторичной аминогруппы, связывающей фосфорильный и карбонильный фрагменты.



Нами впервые изучены реакции присоединения α -оксикалфосфонатов к фосфорилированным изотиоанатам на примере изотиоанатофосфината **28** и изотиоанатофосфоната **31**. Взаимодействие протекает легко при комнатной температуре в течение нескольких суток с образованием дифосфорилированных карбаматов **33а,б**. Соединения **33а,б** представляют собой устойчивые кристаллические соединения, строение которых установлено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии, состав подтвержден элементным анализом.

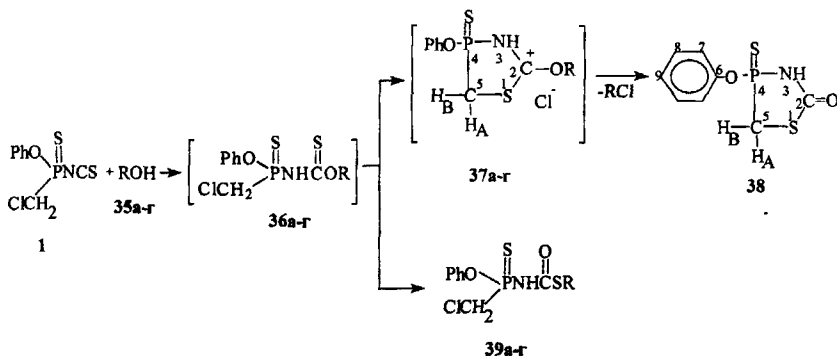


31 R = PhO; **32** R¹ = H (**а**), CH₃ (**б**); **33, 34** R = ClCH₂, R¹ = H (**а**); R = ClCH₂, R¹ = Me (**б**); R = PhO, R¹ = CH₃ (**в**).

Карбаматы **33а-в** под действием основания претерпевают внутримолекулярную циклизацию с выделением эквимольного количества гидрохлорида основания и образованием оксазафосфолинов **34а-в**. Следует отметить, что реакции протекают

неоднозначно и в каждой из них наблюдается образование нескольких минорных фосфорсодержащих продуктов. Образующиеся оксазафосфолины **34** оказались соединениями гидролитически нестабильными, что затрудняет выделение их из реакционной смеси в индивидуальном виде.

Возможность внутримолекулярной циклизации в отсутствие основания представлялась более вероятной при замене карбонильной группы на тиокарбонильную, т.е. при переходе от фосфорилированных карбаматов к фосфорилированным тиокарбаматам. Их синтез осуществлялся присоединением спиртов к хлорметилтиотиоцианатотиофосфонату **1**. Процесс осуществляется при комнатной температуре в течение нескольких часов и приводит в конечном итоге к образованию 2-оксо-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолидина **38**.



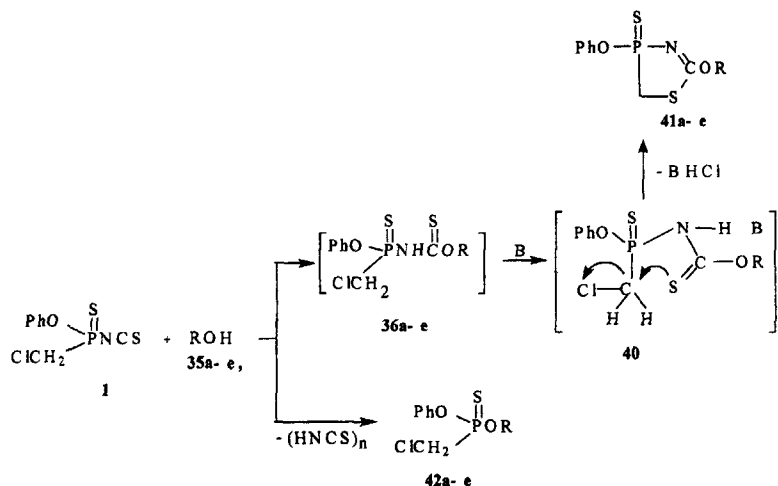
36, 37, 39: R=Me (a), Et(б), n-Pr(в), n-Bu(г)

Тиазафосфолидин **38** представляет собой белое кристаллическое вещество, его строение доказано методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и масс-спектрометрии электронного удара. По данным спектроскопии ЯМР ^{31}P кроме основного продукта **38** в исследуемых реакциях в небольших количествах образуются фосфорилированные тиокарбаматы **39a-г**, значения химических сдвигов которых лежат в интервале 88-89 м. д. Карбамат **39a** (δ_{P} 88 12 м. д.) был выделен в индивидуальном виде колоночной хроматографией.

К иным синтетическим результатам приводит реакция присоединения спиртов и их фосфорилированных производных **35a-е** к изотиоцианату **1** в присутствии эквимольного количества основания. Взаимодействие в этом случае протекает экзотермично одновременно по двум направлениям. Основное - включает присоединение спиртов по связи C=N изотиоцианата **1** с образованием фосфорилированных тиокарбаматов **36a-е**, которые в результате гетероциклизации превращаются в 1,3,4-тиазафосфолины **41a-е**.

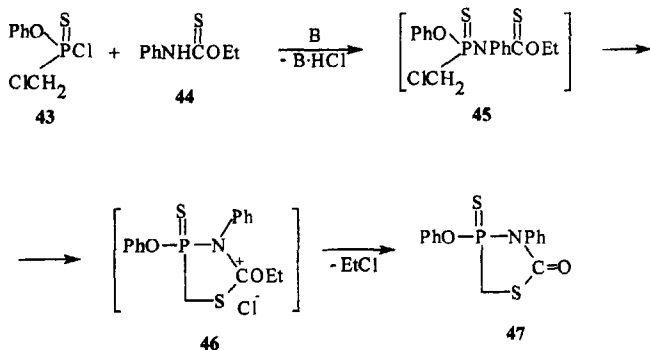
Вторым направлением реакции является нуклеофильное замещение изотиоцианатной группы при атоме фосфора на алкоксильную. Разделить образующиеся ненасыщенные фосфацикланы **41a-е** и эфиры хлорметилтиофосфоновой кислоты **42a-е** вакуумной перегонкой не удастся из-за недостаточной термической стабильности фосфацикланов **41a-е**. В результате хроматографирования реакционной массы смесь фосфорсодержащих продуктов **41, 42** была очищена от остальных примесей и охарактеризована спектральными методами. Анализ строения соединений **41a-е** и **42a-е** проводили методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{31}P , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, ^{13}C и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 2D COSY. Индивидуальное соединение **42a** было получено встречным синтезом взаимодействием О-фенилхлорметилтиофосфоната с метиловым спиртом и имеет химический сдвиг 83.5 м.д.

Соотношение продуктов реакции **41д,е** и **42д,е** существенно зависит от строения вводимого в реакцию α -оксиалкилфосфоната. При использовании C-фосфорилированного метанола **35д** соотношение тиазасфосфина **41д** и тиофосфоната **42д** составляет 3:1, а для пары **41е** – **42е** $10 \cdot 1$, что, по-видимому, является отражением возрастания стерической загруженности при переходе от оксифосфоната **35д** к его аналогу **35е**.



41, 42: R = Me(a), Et(б), n-Pr(в), n-Bu(г), $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OPr-}i)_2$ (д), $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OPr-}i)_2$ (е)

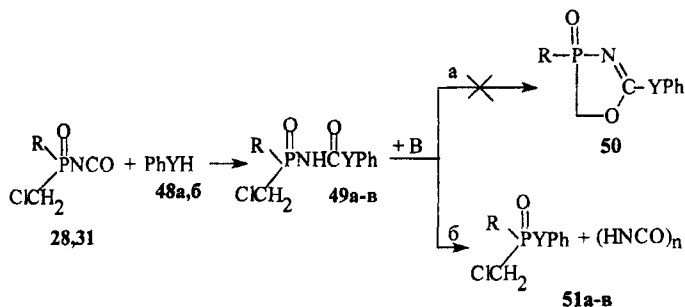
Чтобы промоделировать процесс циклизации, включающий деалкилирование промежуточно образующегося карбокатиона, мы осуществили взаимодействие О-этил-N-фенилтиокарбамата **44** с хлорангидридом О-фенилхлорметилтиофосфоновой кислоты **43**. Фосфорилированный тиокарбамат **45**, который должен образовываться в ходе этой реакции не содержит вторичной аминогруппы, и как следствие, может трансформироваться только в одном направлении с образованием насыщенного гетероциклического продукта. Взаимодействие осуществляется при длительном нагревании реагентов и действительно приводит к образованию тиазасфосфилина **47** (δ_r 79.9 м.д.).



Строение соединения **47** установлено на основании данных ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P , масс-спектрологии высокого разрешения.

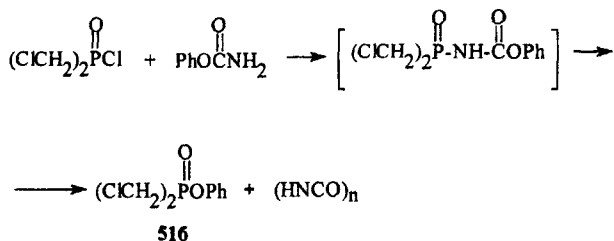
Таким образом, нами показано, что фосфорилированные карбаматы в присутствии основания претерпевают гетероциклизацию за счет внутримолекулярного взаимодействия хлорметильной и карбонильной групп с образованием ненасыщенных гетероциклов - 1,3,4-оксазафосфолинов. С целью получения новых хлорметилфосфонилированных(-фосфинилированных) тио- и дитиоуретанов и изучения их внутримолекулярных трансформаций мы изучили взаимодействие хлорметилизо(тио)цианатофосфонатов(-фосфинатов) с фенолом, тиофенолом и меркаптанами. Предполагалось, что наличие у атома фосфора двух структурных фрагментов, способных внутримолекулярно взаимодействовать друг с другом, позволит осуществить синтез новых фосфорэлементосодержащих циклических систем.

Установлено, что изотицианатофосфонаты(-фосфинаты) **28**, **31** реагируют с фенолом **48a** и тиофенолом **48б** с образованием карбаматов **49a-в**. Их строение подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии. Однако в отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются с образованием 1,3,4-оксазафосфолинов **50**, фенилуретаны **49a-в** претерпевают иной тип превращения - β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметилфосфоновой(фосфиновой)(тиофосфиновой) кислот **51a-в**. Использование вместо фенола их натриевых солей приводит к образованию тех же соединений **51a-в**.



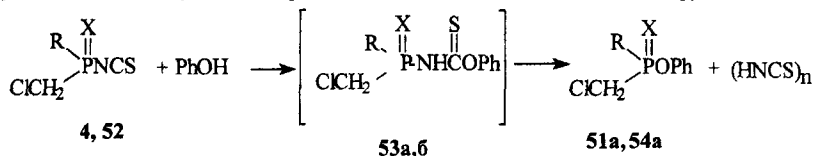
48 Y=O(**a**), S(**б**); **49**, **51** R=PhO, Y=O(**a**); R=ClCH₂, Y=O(**б**); R=ClCH₂, Y=S(**в**)

Мы попытались получить фенилуретан **49б** прямым фосфорилированием фенилуретана бис(хлорметил)хлорфосфинатом. Однако и в этом случае целевой продукт распадается на бис(хлорметил)фенилфосфинат **51б**.



В отличие от изотиоцианатов фосфорных и фосфиновых кислот, которые согласно литературным данным не взаимодействуют с фенолом даже в присутствии катализатора и при нагревании изотиоцианаты хлорметил(тио)фосфиновой(фосфоновой) кислот

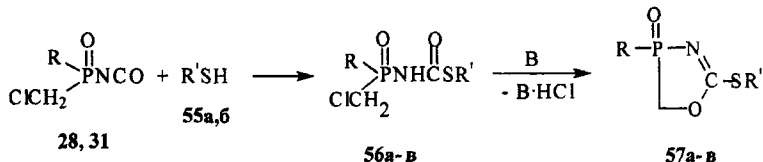
реагируют с фенолом при комнатной температуре без катализатора. Однако зафиксировать образование тиокарбамата **53a** в реакции изотиоцианата **4** с фенолом спектрально не удалось. Следует предположить, что либо продукт присоединения неустойчив и распадается с образованием бис(хлорметил)-О-фенилтиофосфината **54a**, либо реализуется реакция нуклеофильного замещения изотиоцианатной группы в соединении **4** фенокислым фрагментом с образованием того же продукта. Отдать предпочтение одному из этих вариантов на основе имеющихся данных затруднительно



52 R=PhO, X=O; **53, 54**, R=ClCH₂, X=S (**a**); R=PhO, X=O (**б**)

Замена сильной электроноакцепторной хлорметильной группы на фенокисльную приводит к понижению реакционной способности изотиоцианатофосфоната **52** и он реагирует с фенолом только в присутствии катализатора (Et₃N) и длительном нагревании при 80°C.

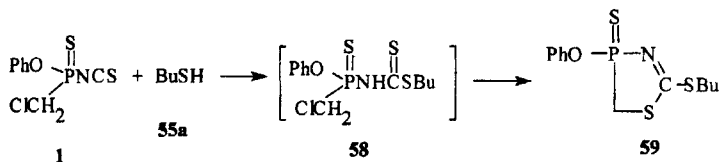
Меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизотиоцианатофосфонатам(-фосфинатам) **28, 31** с образованием алкилтиокарбаматов **56a-в**. Реакция осуществляется без катализатора и завершается в течение 30 минут, в то время как изоцианаты диалкилфосфорных кислот реагируют медленно – для завершения реакции требуется несколько суток



55 R'=n-Bu(**a**), t-Bu(**б**);

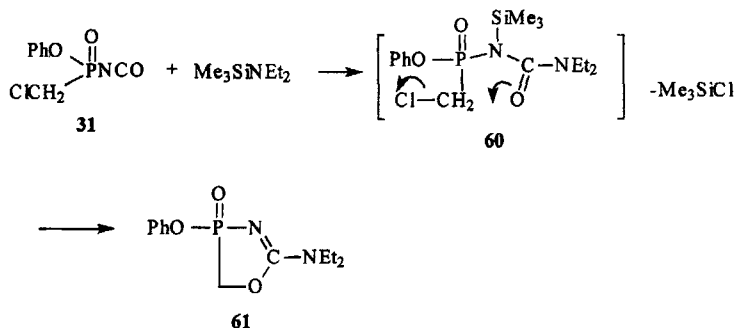
56, 57, R=PhO, R'=t-Bu(**a**); R=PhO, R'=n-Bu(**б**); R=ClCH₂, R'=n-Bu(**в**)

Карбаматы **56a-в** представляют собой кристаллические вещества, строение которых подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P спектроскопии, состав – элементным анализом. Под действием эквимолярного количества триэтиламина соединения **56a-в** подвергаются внутримолекулярной циклизации путем алкилирования кислорода карбонильной группы хлорметильной группой с образованием оксазафосфолинов **57a-в**. О-Фенилхлорметилизотиоцианатофосфонат **1** реагирует с бутилмеркаптаном с образованием 2-бутилтио-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолина **59**, причем применение эквимолярного количества триэтиламина существенно ускоряет взаимодействие. Так, без основания реакция завершается в течение двух месяцев, а в присутствии триэтиламина – экзотермично в течение получаса. Однако и в том и в другом случае спектрально зафиксировать образование линейного продукта реакции тиокарбамата **58** не удалось.



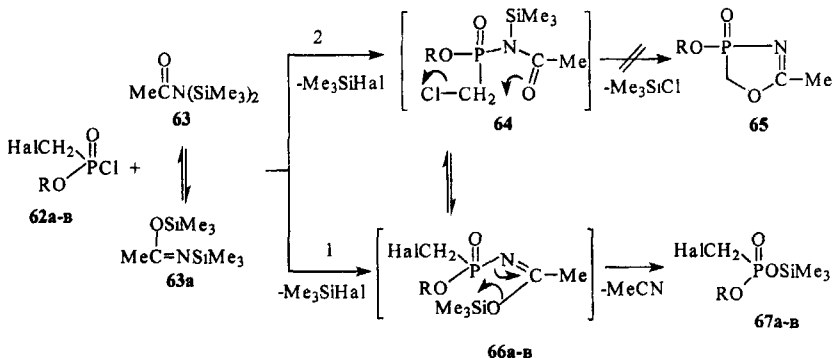
5. Экспериментальное и теоретическое изучение внутримолекулярных превращений кремнийсодержащих галогеналкилфосфонилированных мочевины и ациламидов

В разделе 1 было показано, что силилированные амины присоединяются к фосфорилированным изотиоцианатам с образованием кремнийсодержащих фосфорилированных мочевины, которые при наличии у атома фосфора галогенметильных групп претерпевают гетероциклизацию с образованием 1,3,4-тиазафосфолинов. Мы предположили, что фосфорилированные изотиоцианаты также могут присоединять силилированные амины. Действительно, нагревание эквимольных количеств изотиоцианата 31 и триметилсилилдизетиламина сопровождается выделением триметилхлорсилана и образованием 1,3,4-оксазафосфолина 61, который имеет аналогичные физико-химические характеристики, что и полученный ранее образец.



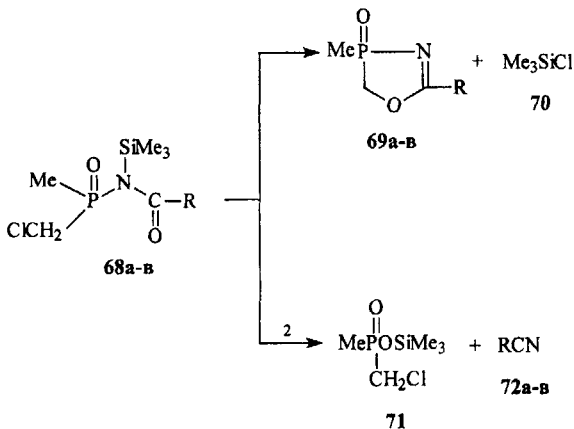
Резонно было ожидать, что разрабатываемый подход к синтезу замещенных оксазафосфолинов может быть расширен и реализован в ряду кремнийсодержащих галогеналкилфосфонилированных ациламидов. Их синтез, как мы полагали, может быть осуществлен путем взаимодействия галогенметилфосфонилхлоридов 62a-в с N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом 63a. Последующая циклизация ациламидофосфоната 64 по вышеприведенной схеме должна приводить к C-карбозамещенному фосфолину 65. Однако оказалось, что в ходе реакции кроме триметилхлорсилана выделяется также ацетонитрил, а продуктами реакции являются галогенметилсилилоксифосфонаты 67a-в. Из литературных данных известно, что в дисилилированных ациламидах типа 63 наблюдается обратимая $1,3\text{N} \rightleftharpoons \text{O}$ миграция триметилсилильной группы, что предопределяет возможность их существования в амидной и имидной формах. Бис(триметилсилил)ацетамид 63 по данным спектральных методов существует преимущественно в имидной форме 63. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что хлорфосфонаты 62a-в по-видимому взаимодействуют с имидной формой силилированного ацетамида 63a и процесс осуществляется по пути 1. Направление 2 подразумевает, что фосфорилированию подвергается амидная форма 63 с промежуточным образованием силиламидофосфоната 64, который путем

внутримолекулярной 1,3N → O миграции триметилсилильной группы переходит в интермедиат **66** с последующим его распадом до конечного продукта **67**.



62, 66, 67: Hal = Cl, R = Ph (a); Hal = Br, R = Ph (б); Hal = Cl, R = Et (в)

Для выяснения причин различной трансформации соединений типа **60** и **64** были проведены квантовохимические расчеты структур **68a-в**, **69a-в**, **70**, **71**, **72a-в**, моделирующих обсуждаемые структуры фосфорилированных мочевины и ациламидов и возможных продуктов реакций:



68, 69, 72: R = NMe₂ (a), Me (б), Ph (в)

Расчеты проводились полужемпирическим методом PM3 в рамках пакета программ MOPAC 6 и методом теории функционала плотности (DFT/PBE/3z) с использованием программ Priroda. По данным использовавшихся методов расчета перегруппировка во всех случаях является термодинамически выгодной, но для диметиламино- и фенилзамещенных производных она заметно более предпочтительна, чем для метилзамещенного.

Таким образом, мы показали, что замещенные тиомочевинь, карбаматы, тиокарбаматы, тиоамиды, содержащие хлорметильную группировку у атома фосфора являются перспективными базовыми соединениями для синтеза как насыщенных, так и

ненасыщенных пятичленных гетероциклов с эндоциклической связью Р-С и открывают пути к синтезу энантиочистых фосфорорганических соединений.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено изучение реакций хлорметилизотиоцианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с широким кругом аминопроизводных (первичные амины, гуанидин, алкилендиамины, гидразин, триметилсилилдиэтиламин). Показано, что во всех случаях промежуточно образующиеся фосфорилированные тиомочевины(тиосемикарбазиды) или их силилированные производные легко трансформируются в ненасыщенные кольчатые структуры - 1,3,4-тиазафосфолины за счет участия во внутримолекулярном взаимодействии хлорметильной и тиокарбонильной групп.
2. Установлено, что взаимодействие хирального рацемического О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната с энантиочистым фенилэтиламином осуществляется с высокой стереоселективностью. Предпочтительно во взаимодействие вступает изотиоцианат с противоположной конфигурацией у атома фосфора и образующиеся 1,3,4-тиазафосфолины включают атомы углерода и фосфора различной конфигурации. Найденная реакция позволяет осуществлять кинетическое разделение энантиомерных хлорметилизотиоцианатотиофосфонатов.
3. Впервые показано, что СН-кислоты и вторичные фосфины присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(фосфинатам) с промежуточным образованием моно- или дифосфорилированных тиоамидов, которые в присутствии основания легко и быстро циклизуются в 1,3,4-тиазафосфолидины или 1,3,4-тиазафосфолины, имеющие во втором положении кольца фосфорсодержащие или функционально замещенные алкильные группы
4. Установлено, что спирты и α -оксикалkilфосфонаты легко присоединяются к хлорметилизотиоцианатотиофосфонатам(-фосфинатам) с образованием стабильных моно- или дифосфорилированных карбаматов. Последние в присутствии основания претерпевают циклизацию в непредельные Р,N,O-содержащие пятичленные гетероциклы – 1,3,4-оксазафосфолины.
5. Впервые показано, что синтетический результат реакции О-фенилхлорметилизотиоцианатотиофосфоната со спиртами определяется условиями проведения реакции. В отсутствие основания образующиеся продукты присоединения – фосфорилированные дитиокарбаматы циклизуются с выделением галогенного алкила и образованием насыщенного пятичленного гетероцикла – 1,3,4-тиазафосфолидинового. В присутствии основания дитиокарбаматы в результате реакции дегидрохлорирования трансформируются в ненасыщенную циклическую систему - 1,3,4-тиазафосфолиновую.
6. Установлено, что хлорметилизо(тио)цианатофосфонаты(-фосфинаты) присоединяют фенол и тиофенол с образованием соответствующих арил(тио)карбаматов. В отличие от аналогичных по строению алкилуретанов, которые под действием основания циклизуются в 1,3,4-оксазафосфолины, они претерпевают иной тип превращения - β -распад с образованием соответствующих фениловых эфиров хлорметил(тио)фосфоновой(фосфиновой) кислот.
7. Найдено, что меркаптаны легко присоединяются к хлорметилизо(тио)цианатофосфонатам(-фосфинатам) с образованием фосфорилированных алкилтио- или дитиокарбаматов, которые под действием эквимольного количества триэтиламина циклизуются в 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолины, имеющие во втором положении кольца алкилтиогруппу

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИЙ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Камалов Р.М..2-Азо и 2-фосфозамещенные 1,3,4-тиазафосфол-2-ины/ Р.М.Камалов, Р.Х.Альмянова, М.А.Пудовик.// Журн.Общ.Химии.-1994.-Т.64, №11.-С.1781-1783
2. Пудовик М.А. О взаимодействии изотиоцианатофосфонатов(фосфинатов) с триметилсилилдиэтиламином./ М.А.Пудовик, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. общ. химии.-1995.-Т.65, № 2.-С.338.
3. Пудовик М.А.. Взаимодействие галогенметилхлорфосфонатов(-фосфинатов) с бис(N,O-триметилсилил)ацетамидом./ М.А.Пудовик, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. общ. химии.-1996.-Т.66, № 3.-С.364-365.
4. Пудовик М.А.. Взаимодействие изо(тио)цианатов кислот трех- и четырехкоординированного фосфора с триметилсилилдиэтиламином./ М.А.Пудовик, Н.Е.Крепышева, Р.Х.Альмянова, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. общ. химии.-1996.-Т.66, № 3.-С.360-363..
5. Kamalov R. Isothiocyanatochloromethylphosphonates and phosphinates – versatile syntheses for obtaining of S(Se),N,P-containing heterocycles./ R.Kamalov, R.Al'myanova, M.Pudovik// Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.-1996.-V.111 - P.153.
6. Pudovik M Polyheterophosphacyclanes with endocyclic P-C Bonds./ M.Pudovik, R.Kamalov, N.Khailova, L.Kibardina, S.Terent'eva, R.Al'mianova.// Phosph, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.-1999.-V.144-146 -P.105-108
7. Хайлова Н.А. Синтез N,P,S,O-содержащих гетероциклов на основе внутримолекулярных превращений функционально замещенных хлорметилфосфонатов(фосфинатов)./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Г.М.Саакян, Н.Е.Крепышева, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик // Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов Москва, 2001 г.- Азотистые гетероциклы и алкалоиды.: Москва. ИРИДИУМ-ПРЕСС - 2001 - Т.2.- С. 324.
8. Хайлова Н.А. Синтез 1,3,4-тиазафосфолидинов и 1,3,4-тиазафосфолинов./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, М.А.Пудовик, Н.М.Азанчеев, Т.А.Зябликова, Ш.К.Латыпов, Р.З.Мусин, А.Н.Пудовик.// The International symposium devoted to the 100-th anniversary of academician A.V.Kirsanov, Kyiv, Ukraine Abstracts. - 2002.- С. 58.
9. Хайлова Н.А. Синтез 2-оксо-4-тиоксо-4-фенокси-1,3,4-тиазафосфолидина./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, М.А.Пудовик, Т.А.Зябликова, Н.М.Азанчеев, Р.З.Мусин, А.Н.Пудовик.// Журн. общ. химии.-2002.-Т. 72, № 7.-С.1225-1226.
10. Хайлова Н.А. Синтез и строение 1,3,4-оксаза(тиаза)фосфолинов./ Н.А.Хайлова, Н.Е.Крепышева, Г.М.Саакян, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Т.А.Зябликова, Н.М.Азанчеев, И.А.Литвинов, А.Т.Губайдуллин, В.В.Зверев, М.А.Пудовик, А.Н.Пудовик. // Журн. общ. химии.-2002.-Т. 72, № 7.-С.1145-1156.
11. Хайлова Н.А. Взаимодействие хлорметилизо(тио)цианато(тио)фосфонатов(-фосфинатов) с фенолом, этанолом и меркаптанами./ Н.А.Хайлова, Р.Х.Багаутдинова, А.А.Шаймарданова, Н.Е.Крепышева, М.А.Пудовик, Г.А.Чмутова, Н.М.Азанчеев, Р.З.Мусин, Р.М.Камалов, А.Н.Пудовик.// Журн. общ. химии. -2004. -Т.74, № 9. -С.1441-1446.

€ 1 0 2 4 4

РНБ Русский фонд

2006-4
6345

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф. 207
Тел. 72-74-59, 41-76-41, 41-76-51.*

Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.01

*Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ*

Подписано в печать 13 05 2005 г. Усл. п.л 1,19

Заказ № К-2917 Тираж 100 экз. Формат 60х84 1/16

Бумага офсетная. Печать - ризография