

Козлов Михаил Александрович

«Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных N,S-гетероциклов»

Шифр специальности – 02.00.03 Органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

20 июля 2020 года

Дата приема к защите

24 июля 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

6 августа 2020 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



**КОЗЛОВ
МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной
кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных *N,S*-гетероциклов**

02.00.03 – Органическая химия

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

Москва – 2020

Работа выполнена в лаборатории химии стероидных соединений №22

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Волкова Юлия Алексеевна

к.х.н, с.н.с. лаборатории химии стероидных соединений (№22) ФГБУН ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Лукашев Николай Вадимович

д.х.н., профессор кафедры органической химии химического факультета Московского Государственного университета им. М. В. Ломоносова

Алексанян Диана Владимировна

к.х.н, с.н.с. лаборатории фосфорорганических соединений (№112) ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Защита диссертации состоится «14» октября 2020 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан _____ августа 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН

доктор химических наук



Газиева Г. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных научных проблем в области органической химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий синтеза гетероциклических соединений. Отдельного внимания заслуживает задача получения фосфорилированных гетероциклических соединений, играющих важную роль в медицине, агрохимии, современном металлокомплексном катализе и химии материалов. Существующие сегодня общие методы их синтеза представлены преимущественно фосфорилированием предварительно функционализированного гетероциклического каркаса. Необходимость подбора условий для каждого конкретного типа гетероциклов, жесткие условия проведения реакций (высокая температура, присутствие сильных оснований и кислот) и высокая стоимость используемых катализаторов существенно ограничивают применение такого подхода на практике. Альтернативой, лишенной этих недостатков, могло бы стать построение гетероциклического кольца с использованием универсальных полифункциональных реагентов, содержащих фосфорильный остаток. При рациональном подходе «множественная» реакционная способность такого реагента могла бы обеспечить арсенал субстрат-контролируемых трансформаций, приводящих к структурно разнообразным продуктам. Однако возможность синтеза фосфорилзамещенных гетероциклов из полифункциональных реагентов с фосфорильным заместителем на настоящий момент практически не изучена.

Функционализированные тиоамиды и тиогидразиды хорошо известны как удобные синтетические предшественники различных классов азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. Благодаря сочетанию в своих структурах конкурентных *N/S*-нуклеофильных центров и электрофильной тиокарбонильной группы они обладают широкими возможностями для гетероциклизаций в рамках классических взаимодействий электрофил - нуклеофил. Кроме того, введение дополнительных реакционных центров в структуры интермедиатов на их основе открывает возможности для протекания перециклических и окислительных реакций. Однако данные о реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты фрагментарны и в синтезе гетероциклов представлены преимущественно внутримолекулярным окислительным *орто*-C(sp²)-тиолированием, в то время как гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях гетероциклизации ранее не применялись. Основной причиной низкой степени изученности амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты является их труднодоступность; известные методы их синтеза немногочисленны, обладают низкой общностью и основаны на применении дорогих, сложно синтезируемых реагентов. Таким образом, разработка удобных методов синтеза и реализация синтетического потенциала амидов

и гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты как полифункциональных реагентов в синтезе гетероциклических соединений представляет фундаментальную научную значимость.

Цели работы. (1) Разработка нового, удобного метода синтеза амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты. (2) Разработка эффективного метода синтеза гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты. (3) Изучение синтетического потенциала амидов и гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты как мультиреакционноспособных реагентов в синтезе фосфорилзамещенных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений.

Научная новизна работы. Впервые показано, что реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой позволяет в мягких условиях получать труднодоступные функционализированные амиды фосфорилтиоуравьиной кислоты. Предложен новый метод синтеза гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты на основе реакции морфолидов фосфорилтиоуравьиной кислоты с гидразин-гидратом. Впервые исследовано поведение гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты в реакциях с карбонильными соединениями. Продемонстрирована принципиальная возможность использования амидов и гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты в качестве синтетических предшественников фосфорилированных линейных и гетероциклических структур. В результате исследований разработаны новые методы синтеза 2-фосфорилимидазолинов, 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрогилропиримидинов, 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 3-фосфорилпиридазинов, а также (бис)амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты, производных фосфориллоксоуравьиной кислоты и гидразинилиденов фосфорилтиоуравьиной кислоты.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что были изучены закономерности взаимодействия фосфинилхлоридов с первичными и вторичными аминами в присутствии элементарной серы. В результате чего разработаны общие методы синтеза труднодоступных амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты, (бис)амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты, 2-фосфорилимидазолинов и ранее неизвестных 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов. На основе реакции морфолидов фосфорилтиоуравьиной кислоты с гидразин-гидратом предложен эффективный синтетический подход к гидразидам фосфорилтиоуравьиной кислоты. Показана высокая перспективность использования последних в синтезе различных классов фосфорилированных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений. В результате изучения реакционной способности гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты по отношению к различным карбонильным соединениям

предложены новые методы синтеза 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов и 2-фосфорилпиридазинов. В ряде случаев продемонстрирована возможность применения разработанных синтетических подходов для направленной модификации стероидных соединений.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C и ^{31}P ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: Международный молодежный научный форум «Ломоносов» 2017, Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2017), I Всероссийская молодёжная школа-конференция “Успехи синтеза и комплексообразования” (Россия, Москва, 2017), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2017), International Conference On Phosphorus, Boron and Silicon – PBSi 2017 (Франция, Париж, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018 (Россия, Москва, 2018), Динамические процессы в химии элементоорганических соединений (Россия, Казань, 2018), International Conference «Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies» (Россия, Москва, 2018), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2019 (Россия, Москва, 2019), The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Россия, Москва, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2019), The 13th International Conference on Heteroatom Chemistry (Чехия, Прага, 2019).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 11 тезисов докладов российских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза фосфорилированных азотсодержащих гетероциклических соединений, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации изложен на 190 страницах машинописного текста, включает 24 таблицы, 9 рисунков и 146 схем. Библиография насчитывает 320 ссылок.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает заведующему лабораторией химии стероидных соединений д.х.н. Заварзину Игорю Викторовичу за ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), к.х.н. Дмитренку Андрею Сергеевичу и к.х.н. Комендатновой Анне Сергеевне за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Борисовой Ирине Александровне за регистрацию ИК спектров, д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС РАН) за проведение рентгено-структурного анализа, к.х.н. Комкову Александру Владимировичу за совместно выполненные исследования и интересные предложения. Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой к.х.н. Веселе Ирине Васильевне за помощь, советы и поддержку.

Основное содержание работы

Работа была направлена на реализацию синтетического потенциала амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты (рис. 1) как многофункциональных реагентов в синтезе фосфорилзамещенных *N,S*-гетероциклов. Ключевыми стадиями исследования стали разработка эффективных синтетических подходов к амидам и гидразидам фосфорилтиомуравьиной кислоты, а также создание на их основе новых методов синтеза 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов, 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, 2-фосфорилимидазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(*3H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов и 3-фосфорилпиридазинов.

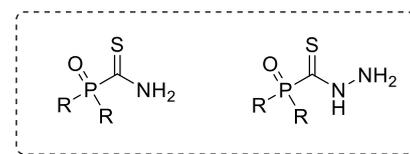


Рисунок 1. Амиды и гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты

1. Реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой

1.1. Синтез амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

На первом этапе работы основные усилия были сфокусированы на поиске нового синтетического подхода к труднодоступным амидам фосфорилтиомуравьиной кислоты. В качестве такого подхода была предложена реакция трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов **1** с аминами **2** и элементарной серой, являющаяся ранее неизученным вариантом реакции Вильгеродта-Киндлера (схема 1).

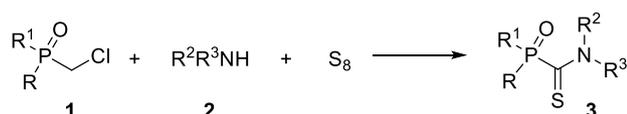


Схема 1. Синтез амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты

Оптимизация метода синтеза амидов **3** была проведена с использованием бис(диэтиламида) хлорметилфосфоновой кислоты (**1a**) и *n*-бутиламина (**2a**) в качестве модельных субстратов. Варьировались такие параметры, как соотношение реагентов, растворитель (ДМФА, 1,4-диоксан, ДМСО, Et₃N, H₂O), температурный режим (25–100 °С) и добавки (Et₃N, DIPEA). На основании установленных закономерностей, а также с учетом таких важных экспериментальных факторов как доступность и стабильность аминного и фосфинилхлоридного компонентов, были предложены четыре независимые методики проведения сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой (таблица 1). А именно, для легкодоступных жидких аминов было показано, что целесообразным является их использование в качестве растворителей при нагревании (методика А, строка 1). Для

труднодоступных, а также твердых аминов были предложены методики с использованием 3-х эквивалентов дополнительного основания – DIPEA при 100 °С без растворителя (методика **B**, строка 2) и в воде (методика **C**, строка 3). Кроме того, для термически стабильных и доступных аминов было показано, что оптимальным является проведение реакции в воде при кипячении с 4.5 кратным избытком аминовой компоненты (методика **D**, строка 4).

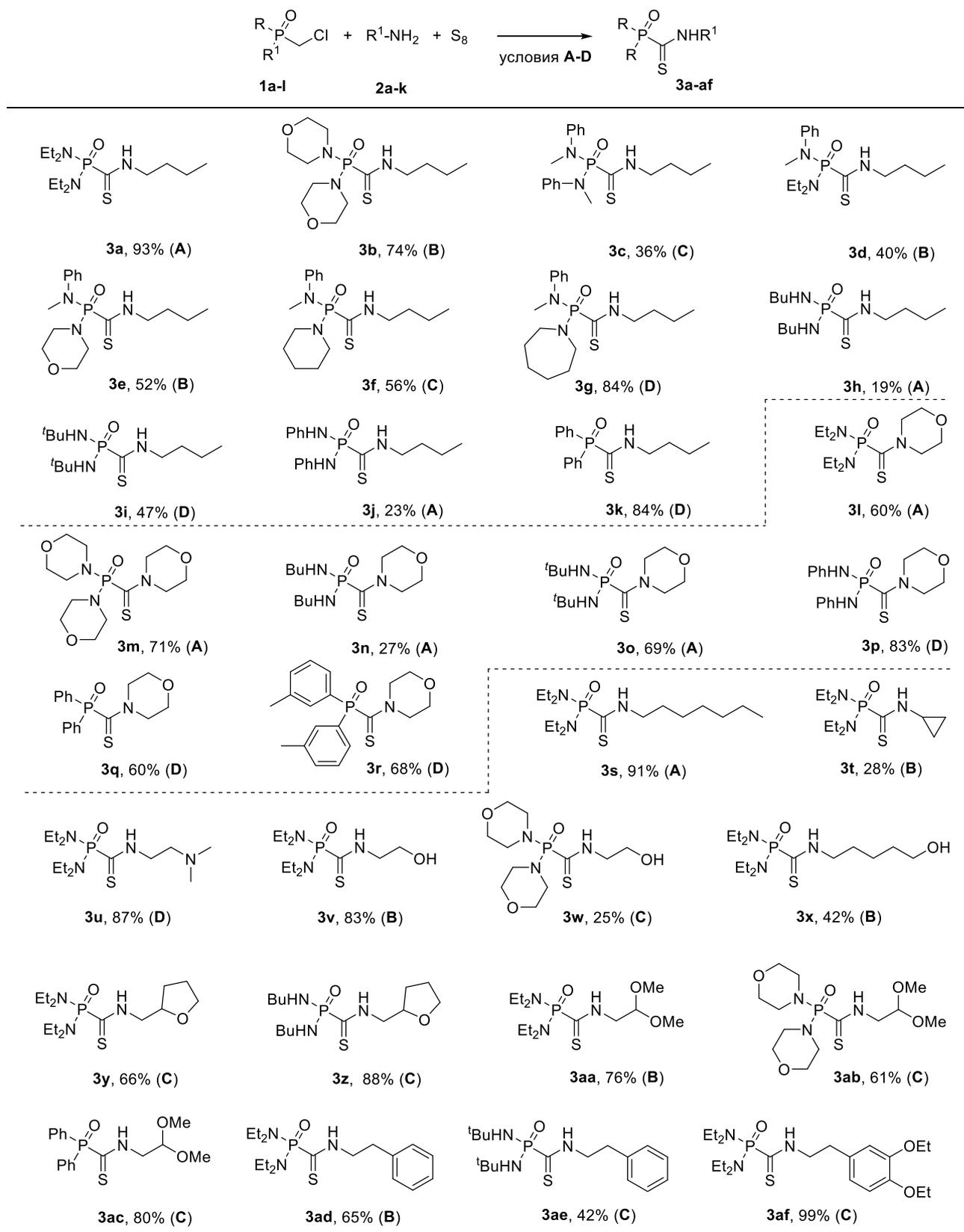
Таблица 1. Методики синтеза тиамидов фосфорилмуравьиной кислоты

№	Растворитель	Амин, экв.	Основание (экв) ^a	Т, °С	Время, ч ^b
A	-	20.0	-	40/65/100*	8
B	-	3.0	DIPEA (3.0)	100	8
C	H ₂ O	1.5	DIPEA (3.0)	100	5
D	H ₂ O	4.5	-	100	5

^a DIPEA – диизопропилэтиламин. ^b В зависимости от температур кипения и стабильности аминов

Найденные условия были распространены на серии различных фосфинилхлоридов **1** и аминов **2** (таблица 2). Варьирование фосфинилхлоридов **1** в реакциях с элементарной серой серой и *n*-бутиламиноном (**2a**) или морфолином (**2b**) показало, что метод носит общий характер для симметрично- и несимметричнозамещенных хлорметилфосфамидов **1a-j**. Была получена широкая серия тиамидов **3a-j,l-p**, функционализированных диэтиламиноновым, морфолиновым, *n*-бутиламиноновым, *трет*-бутиламиноновым, фенилметиламиноновым и фениламиноновым остатками. Выходы продуктов **3a-j,l-p** варьировались от 19% до 93%, с общей тенденцией к более высоким выходам в реакциях с вторичным амином - морфолином (**2b**) (27-83%) по сравнению с первичным амином – *n*-бутиламиноном (**2a**) (19-84%). Применение диарилхлорметилфосфиноксидов, таких как дифенил(хлорметил)фосфиноксид (**1k**) и ди-*m*-толил(хлорметил)фосфиноксид (**1l**), в реакциях с *n*-бутиламиноном (**2a**) и морфолином (**2b**) позволило получить тиамиды **3k**, **3q**, **3r** с фосфиноксидными заместителями с выходами 84%, 60% и 68%, соответственно. Важно отметить, что использование хлорметилфосфонатов, таких как (EtO)₂P(O)CH₂Cl, (PhO)₂P(O)CH₂Cl и (BnO)₂P(O)CH₂Cl, не привело к получению целевых тиамидов в отработанных условиях из-за протекания побочных процессов амидирования фосфонатных фрагментов.

Таблица 2. Синтез амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты^{a,b}



^a В скобках указаны условия реакций согласно таблице 1. ^b Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

По отношению к аминам **2** этот метод оказался достаточно общим (таблица 2). Различные линейные и циклические алифатические амины **2a,c,d** были успешно введены в отработанных условиях в реакцию с фосфинилхлоридом **1a**, в результате чего с выходами от умеренных до высоких были получены тиоамиды **3a, 3s, 3t**. Было показано, что наличие в аминовой компоненте таких функциональных групп, как третичный амин (продукт **3u**), гидроксил (продукты **3v, 3w, 3x**) и тетрагидрофуранил (продукты **3y, 3z**) не мешает протеканию реакции, соответствующие продукты были выделены с выходами 25-88%. Кроме того, было найдено, что в реакцию с различными фосфинилхлоридами **1a,b,k** гладко вступает диметилацеталь α -аминоацетальдегида (**2i**) и 2-арилэтиламины **2j,k**. Продукты **3aa-ac**, содержащие защищенную альдегидную группу, были полученные с выходами 76%, 61% и 80% соответственно. *N*-Фенилэтил- и *N*-гомовератрилфосфорилтиоамиды **3ad, 3ae, 3af** были выделены с выходами от 42% до 99%. Ограничения метода связаны с его неэффективностью в отношении ароматических аминов и бензиламинов.

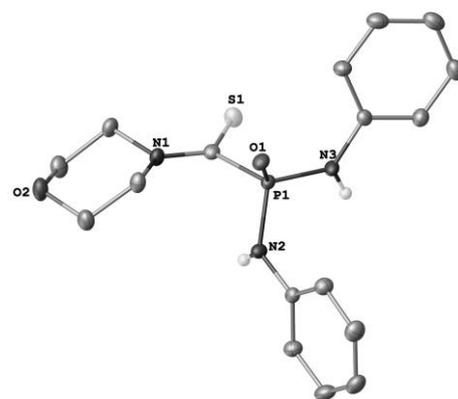


Рисунок 2. Общий вид рентгеновской структуры соединения **3p** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

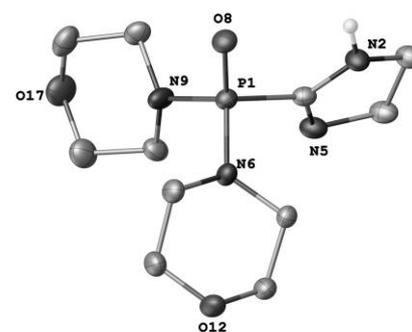
Все реакции легко могут быть масштабированы на мультиграммовые количества без потери выхода продукта вне зависимости от функциональных групп в фосфинилхлориде и амине. Так, продукты **3l,m,n,o,p,r,v** были получены в стандартных условиях с выходами 44-83% в количествах от 1.0 г до 4.5 г.

Образование амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты в реакции трёхкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **3p** (рисунок 2).

1.2. Синтез 2-фосфорилзамещенных имидазолинов и 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов

На следующем этапе работы мы распространили реакцию трёхкомпонентного сочетания на диаминоалканы. Первичные эксперименты, проведенные между фосфинилхлоридом **1b**, 1,2-диаминоэтаном (**4a**) и серой с использованием ранее отработанных методик (таблица 1) показали, что реакция трёхкомпонентного сочетания не останавливается на стадии образования тиоамида, а приводит к продукту его циклизации – 2-фосфорилимидазолину **5a** (таблица 5).

Образование имидазолина **5a** было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 3). Было найдено, что максимальный выход продукта **5a**, составивший 68%, достигается при использовании 1,2-диаминоэтана (**4a**) в качестве растворителя с пятью эквивалентами элементарной серы при 40 °С; полная конверсия фосфинилхлорида **1b** достигалась за 7 часов.

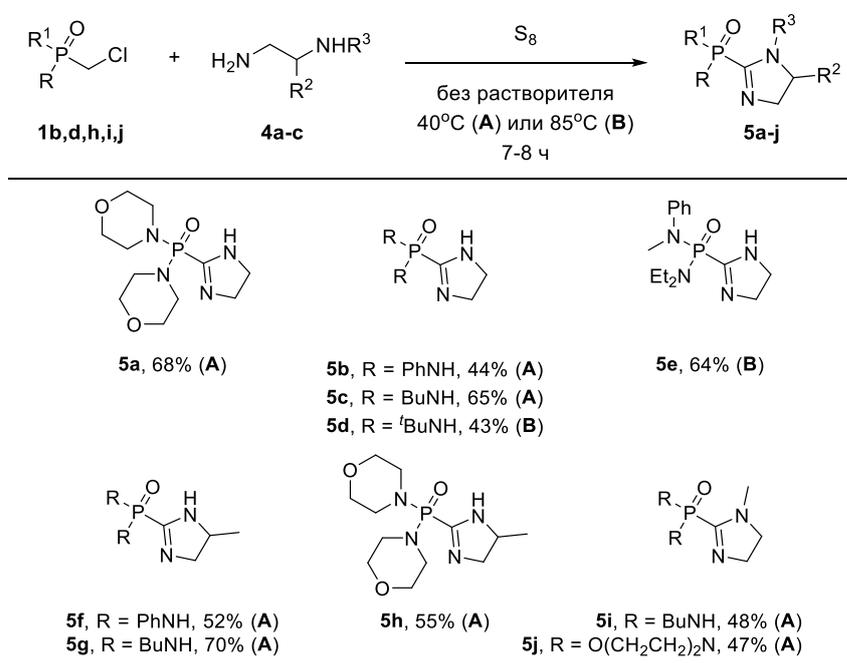


Найденные условия были распространены на фосфинилхлориды **1b,d,h,i,j** и 1,2-диаминоэтаны **4a-c** (таблица 3). Представительная серия 2-фосфорилимидазолинов **5a-e** была получена из 1,2-этилендиамина (**4a**) с выходами от 43% до 68%.

Рисунок 3. Общий вид рентгеновской структуры соединения **5a** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

Отдельно можно подчеркнуть тот факт, что с помощью данного подхода удалось получить имидазолин **5e** с несимметрично замещенной фосфамидной группой; выход продукта составил 64%.

Таблица 3. Синтез 2-фосфорилимидазолинов^a

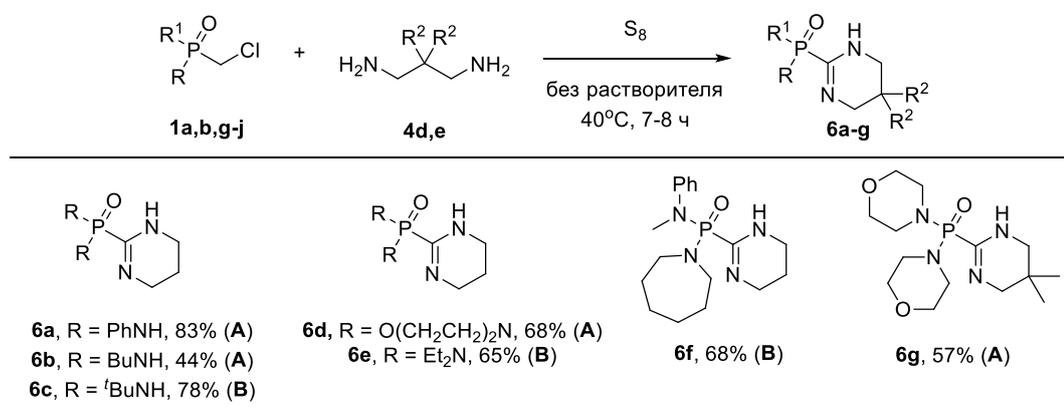


^a Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Кроме того, 1-метил-1,2-пропилендиамин (**4b**) в отработанных условиях гладко приводил к 5-метил-4,5-дигидроимидазолам; продукты **5f-h** были выделены с выходами 52-70%. Использование *N*-Метилэтилендиамина (**4c**) также оказалось эффективным и позволило получить *N*-метил-4,5-дигидроимидазолы **5i** и **5j** с выходами 48% и 47% соответственно.

Вовлечение в реакцию трёхкомпонентного сочетания 1,3-диаминопропанов позволило получить 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидины **6** (таблица 4). Использование в реакции с 1,3-пропилендиамином (**4d**) фосфинилхлоридов **1a,b,h-j**, содержащих при фосфорильной группе диэтиламинный, морфолиновый, *n*-бутиламинный, *трет*-бутиламинный и анилиновый фрагменты, привело к серии 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **6a-e** с выходами 44–83%. Содержащий асимметричный фосфамидный фрагмент *N*-метил-*N*-фенил-азепанамид хлорметилфосфоновой кислоты (**1g**) был эффективным предшественником продукта **6f**, выход которого составил 68%. Кроме того, было показано, что 2,2-диметил-1,3-пропандиамин (**4e**) гладко вступает в реакцию трёхкомпонентного сочетания. Соответствующий 3,3-диметилтетрагидропиримидин **6g** был выделен с выходом 57%.

Таблица 4. Синтез 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов^a



^a Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Важно отметить, что до наших работ синтезу 2-фосфорилимидазолинов была посвящена всего одна публикация, а 2-фосфорилзамещенные 1,4,5,6-тетрагидропиримидины в литературе известны не были.

Удлинение углеродной цепи алкилдиаминовой компоненты, также как и введение электроноакцепторных заместителей к атому азота амина, приводило к пресечению реакции циклизации и образованию тиоамидов с концевыми аминогруппами в качестве основных продуктов (схема 2).

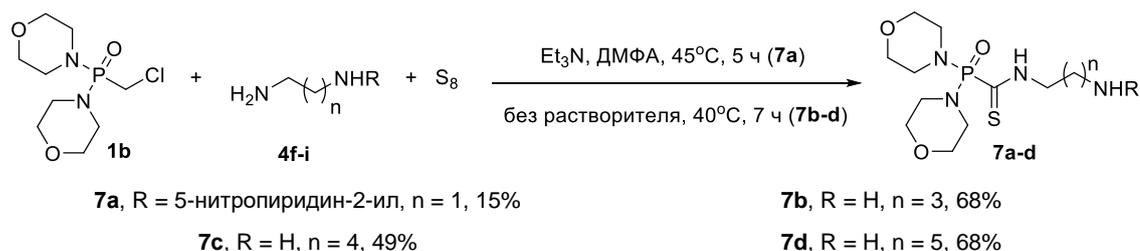
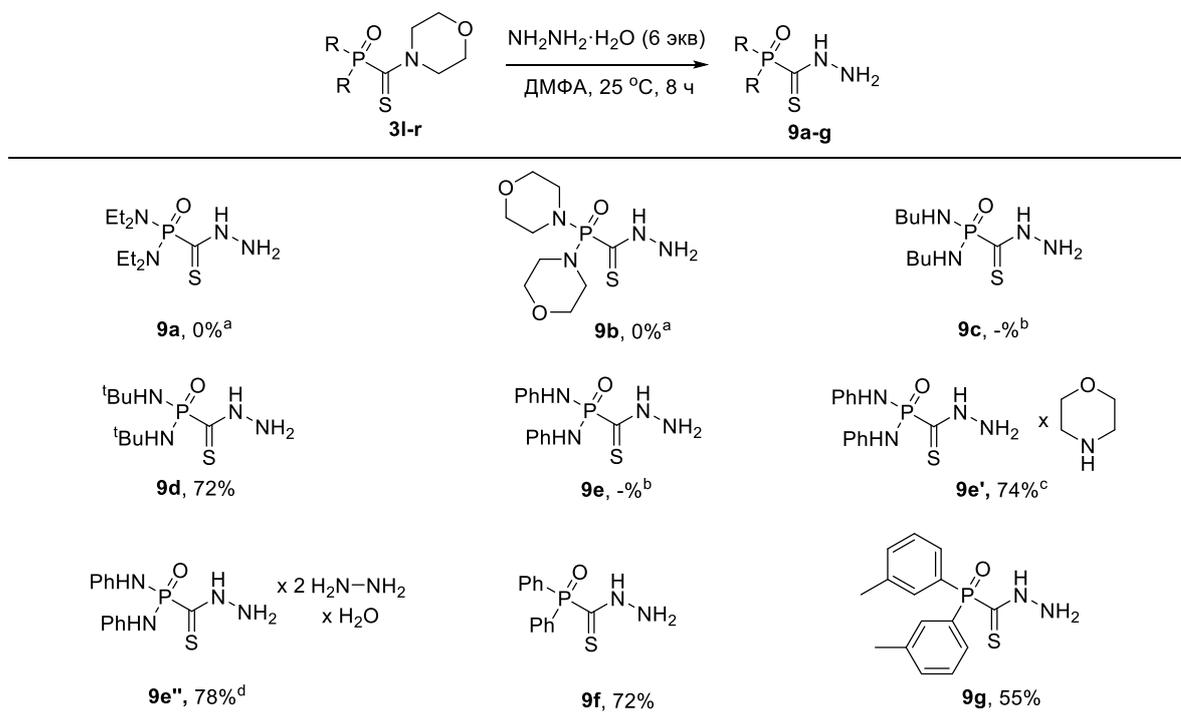


Схема 2. Синтез амидов фосфорилтиоуравьиной кислоты с концевой аминогруппой

именно, пространственно затрудненные морфолиды фосфорилтиоуравьиной кислоты **3l** и **3m** [R = NEt₂, N(CH₂CH₂)₂O] в стандартных условиях в реакцию не вступали; целевые тиогидразиды **9a,b** зафиксировать не удалось. Пространственно незатрудненные продукты **9c** и **9e**, содержащие *n*-BuNH и PhNH заместители при атоме фосфора, оказались нестабильными при комнатной температуре и разлагались сразу после выделения. В то же время, [ди(*tert*-бутиламино)фосфорил]метантиогидразид (**9d**), содержащий фосфамидный фрагмент, был выделен с выходом 72%. Кроме того, гидразиды фосфорилтиоуравьиной кислоты **9f** и **9g** с фосфиноксидными остатками были получены с выходами 72% и 55% соответственно.

Таблица 5. Синтез гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты

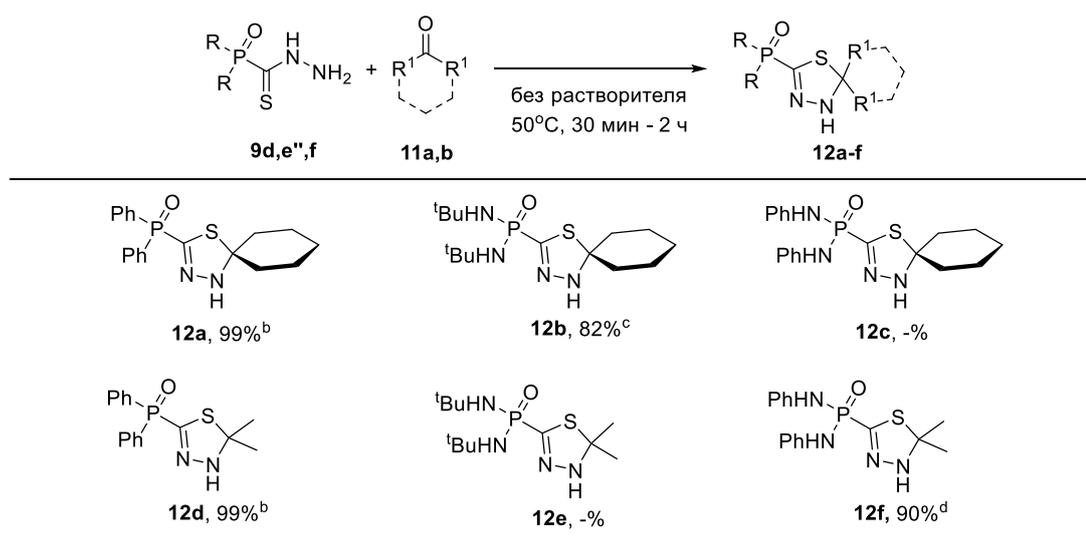


^a Конверсия исходного морфолида составила 0% (определено методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (CH₂Br₂). ^b Конверсия исходного морфолида составила 100% (определено методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (CH₂Br₂). ^c Условия реакции: NH₂NH₂·H₂O (1.5 экв), 1,4-диоксан, 25 °C, 1 ч. ^d Условия реакции: NH₂NH₂·H₂O (3.5 экв), 1,4-диоксан, 25 °C, 1 ч

Дополнительно было найдено, что смена растворителя с ДМФА на 1,4-диоксан позволяет выделить комплексы тиогидразида **9e** с морфолином **9e'** или гидразином **9e''**. При использовании 1.5-кратного избытка гидразин-гидрата высаживанием из реакционной смеси был получен комплекс **9e** на одну молекулу морфолина. Увеличение избытка гидразин-гидрата до 3.5 эквивалентов привело к комплексу **9e** на две молекулы гидразина в виде гидрата. Выходы продуктов **9e'** и **9e''** составили 74% и 78% соответственно. Комплексы **9e'** и **9e''** оказались стабильными в течение нескольких месяцев при хранении при комнатной температуре и были использованы в дальнейшем в работе в качестве синтетического эквивалента тиогидразида **9e**.

б). Выходы 4,5-дигидротиадиазолинов **12a,b,d,f** варьировались от 82% до 99%. Продукты **12c** и **12e** не удалось выделить в виде аналитически чистых образцов, поскольку они оказались нестабильными и разлагались при очистке. Неудачными оказались также попытки синтеза 2-фосфорил-4,5-дигидротиадиазолинов на основе циклопентанона (**11c**) и циклогептанона (**11d**); соответствующие продукты разлагались при выделении.

Таблица 6. Синтез 2-фосфорил-*NH*-4,5-дигидротиадиазолинов

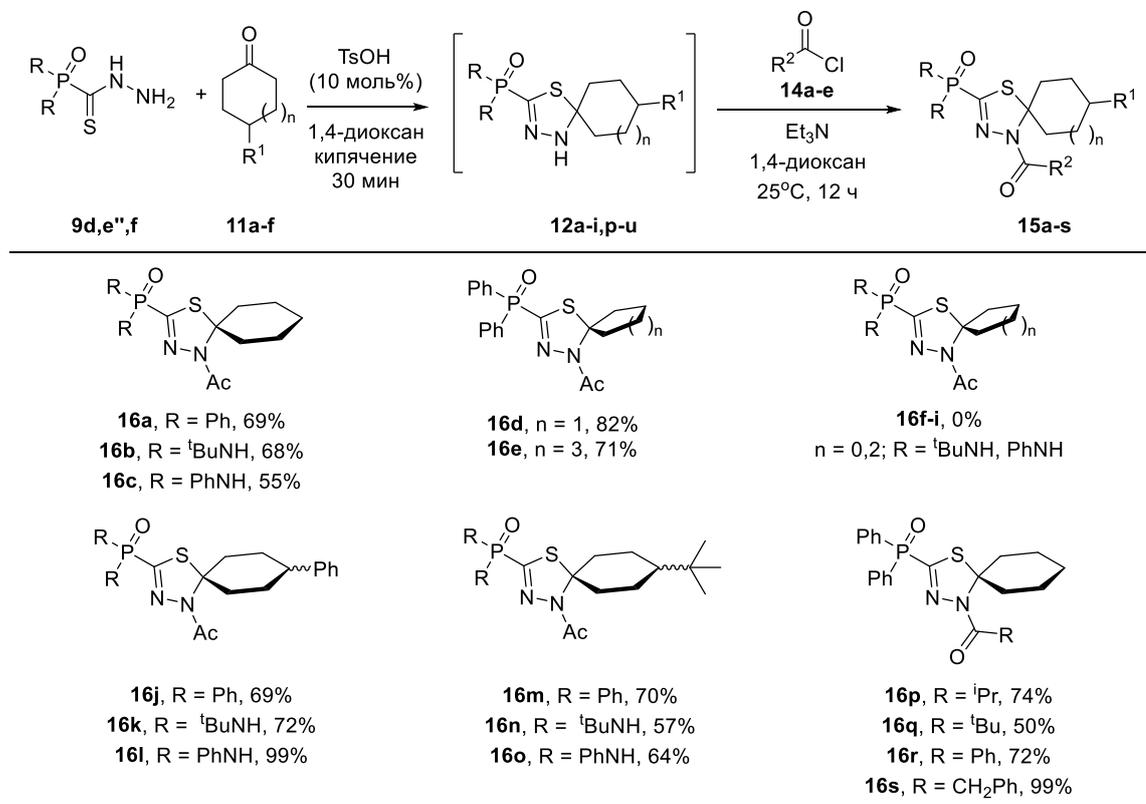


^a Без дополнительной очистки. ^b Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. ^c Выход после перекристаллизации из Et₂O.

Мы предположили, что низкая стабильность соединений **12** связана с обратимостью процесса замыкания промежуточного *NH*-гидразона **13** (схема 5) в 4,5-дигидротиадиазолиновый цикл **12**. В связи с чем дополнительно была разработана методика *in situ* ацилирования *NH*-4,5-дигидротиадиазолинов **12**. Был предложен двухстадийный *one-pot* процесс, включающий: 1) кратковременное кипячение гидразида **9** с 1.2 кратным избытком кетона **11** в 1,4-диоксане в присутствии каталитических количеств TsOH, 2) последующее выдерживание реакционной смеси с 3-мя эквивалентами ацилирующего агента **14** и триэтиламина при 25 °С в течение 12 часов. В результате была получена серия *N*-ацил спироидигидротиадиазолинов **15** (таблица 7). Введение в реакцию с циклическими кетонами **11a,c,d** ($n = 1-3$) гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты **9d,e'',f** при использовании ацетилхлорида (**14a**) в качестве ацилирующего агента показало, что результат процесса зависит как от размера цикла карбонильной компоненты, так и от природы заместителей при атоме фосфора тиогидразида (таблица 7, строка 1). Циклогексанон (**11a**) в реакциях со всеми тиогидразидами **9** гладко приводил к продуктам **15**; выходы соединений **15a**, **15b** и **15c** составили 69%, 68% и 55%. В тоже время на основе циклопентанона (**11c**) и циклогептанона (**11d**) удалось выделить целевые продукты лишь в реакциях с тиогидразидом **9a**, содержащем фосфиноксидный заместитель

(продукты **15d** и **15e**; выходы 82% и 71% соответственно). Реакции тиогидрида **9d** и комплекса **9e''**, содержащих фосфамидные остатки, с кетонами **11c** и **11d** сопровождалось образованием сложных смесей трудноразделимых продуктов. Продукты **15f-i** зафиксировать не удалось.

Таблица 7. Получение *N*-ацилтиадиазолинов **15**



^a Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Поскольку наилучшие результаты среди циклических кетонов были получены для циклогексанона (**11a**), в отработанных условиях были изучены его замещенные аналоги. Циклогексаноны **11e,f** с фенильной и *трет*-бутильной группами в четвертом положении алицикла в реакциях с тиогидридами **9d,e'',f** привели к продуктам **15j-o** с выходами 57-99%. Соединения были выделены в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 (на основе данных ³¹P ЯМР-спектроскопии). Также было показано, что методика носит общий характер и для различных ацилирующих агентов. Применение ацилхлоридов **14b-e**, таких как *изо*-бутирилхлорид, бензоилхлорид и 2-фенилацетилхлорид, позволило получить соединения **15p-s** с выходами 50-99%. Отдельно можно отметить возможность использования стерически затрудненного пивалоилхлорида **14c**; продукт **15q** был выделен с выходом 50%.

3.2. Синтез 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов

Интересные результаты были получены при изучении в реакции с гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI). Было показано, что

тиогидразиды **9d,f,g** в мягких условиях вступают в реакцию с CDI с образованием синтетически труднодоступных 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов **16a-c** (схема 6). В реакции могут быть использованы как тиогидразиды, являющиеся производными фосфиноксидов, так и фосфамидов. Выходы продуктов **16** после очистки колоночной хроматографией составили 54-91%.

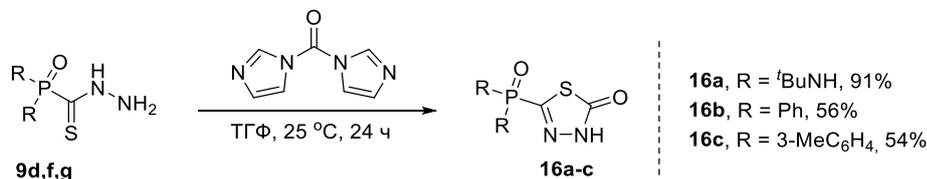


Схема 6. Получение 5-фосфорилзамещенных 1,3,4(3*H*)-тиадиазолонов

3.3. Синтез 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов

Еще одним классом карбонильных соединений, изученным в реакциях с гидразидами фосфорилтиомуравьиной кислоты, стали альдегиды. Первичный эксперимент, проведенный между тиогидразидом **9e** (в виде комплекса **9e''** с гидразином) и 4-этоксibenзальдегидом (**17a**), показал, что основным продуктом их взаимодействия является *NH*-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол **18** (схема 7). Выход продукта **18** после очистки колоночной хроматографией составили 81%. Полная конверсия **9e''** была достигнута в кипящем метаноле за 5 минут. Однако соединение **18** оказалось малостабильным и в растворе при комнатной температуре легко окислялось кислородом воздуха до 1,3,4-тиадиазола **19a** (схема 7).

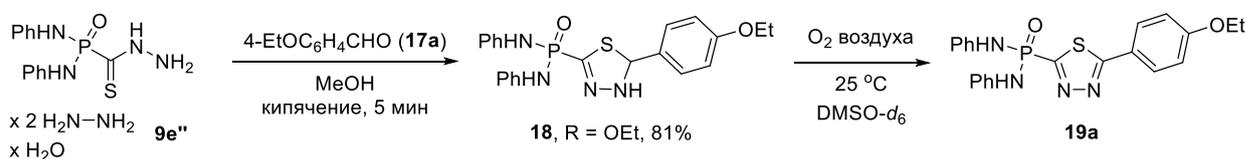
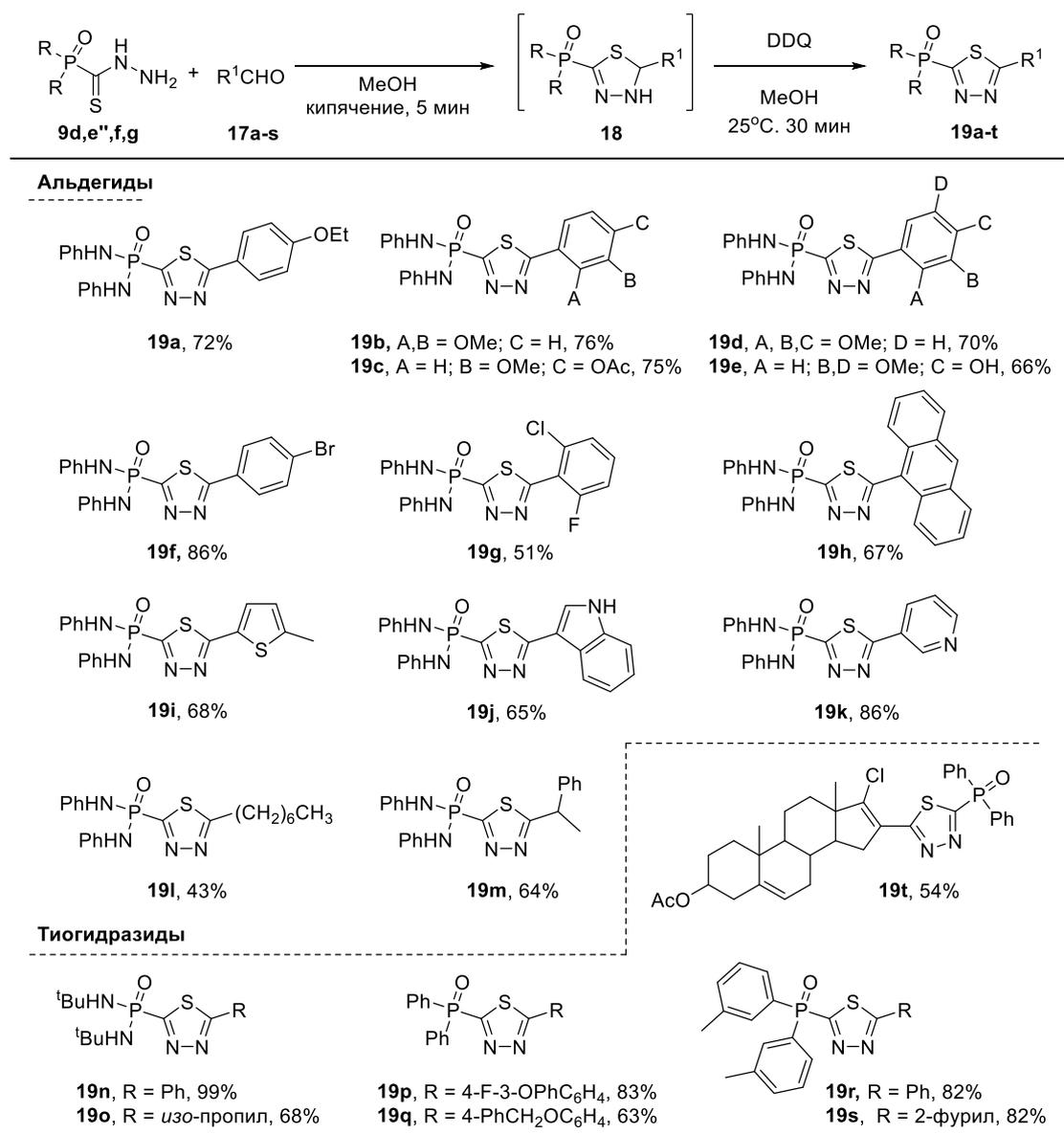


Схема 7. Первичный эксперимент

В связи с чем нами был разработан общий метод синтеза 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов **19**, основанный на циклоконденсации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты **9** с альдегидами **17** в окислительных условиях (таблица 8). Широкая серия продуктов **19a-t** была получена с использованием двухстадийной *one-pot* методики, включающей: 1) кратковременное кипячение в метаноле тиогидразида **10** с альдегидом **18** в присутствии каталитических количеств *TsOH*, 2) последующее выдерживание реакционной смеси с 2,3-дихлор-4,5-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) при 25 °C в течение 30 минут. Выходы 1,3,4-тиадиазолов **19** варьировались преимущественно в диапазоне от 70% до 85% и существенным образом не зависели от природы заместителей как в альдегидной, так и в тиогидразидной компонентах. Гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты **9d**, **9f**, **9g** и **9e** (в виде комплекса **9e''**) с фосфамидными и

фосфиноксидными остатками в реакциях с альдегидами **17** в предложенных условиях гладко приводили к целевым 2-фосфорилзамещенным 1,3,4-тиадиазолам **19**.

Таблица 8. Синтез 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов ^a



^a Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Образование 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **19q** (рисунок 4).

В ходе изучения границ применимости метода было найдено, что он носит общий характер для бензальдегидов функционализированных электронодонорными (OH, OMe, OEt, OAc, F, OPh, OCH₂Ph) и электрооакцепторными (Cl, Br) заместителями. Соединения **19a-g,p,q** были выделены с выходами 51-86%. Незамещенный бензальдегид **17o** гладко вступал в реакцию с тиогидразидами **9**, приводя к 5-фенил-1,3,4-тиадиазолам **19n,r** с выходами 99% и 82%.

Отдельно можно отметить получение из 9-антраценилкарбальдегида **17h** продукта **19h**. Гетероароматические альдегиды, такие как 5-метилтиофен-2-илкарбальдегид (**17i**), 3-индолилкарбальдегид (**17j**), 3-пиридинилкарбальдегид (**17k**) и фурфураль (**17s**), также были успешно вовлечены в реакцию с тиогидразидами **9**, что привело к продуктам **19i-k,s** с выходами 68%, 65%, 86% и 82% соответственно.

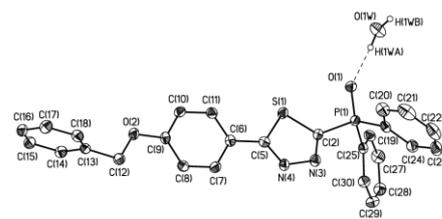


Рисунок 4. Общий вид рентгеновской структуры соединения **19q** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%

Кроме того, было показано, что метод носит общий характер для алифатических альдегидов. Изомасляный альдегид (**17p**), *n*-октаналь (**17l**) и 2-фенилпропаналь (**17m**) гладко вступали в предложенных условиях в реакцию с тиогидразидами **9** с образованием 5-алкилзамещенных 1,3,4-тиадиазолов. Продукты **19l,m,o** получены с выходами 43-68%. Возможность применения разработанного метода для направленной модификации природных соединений была продемонстрирована на примере синтеза 1,3,4-тиадиазола **19t**, содержащего в своей структуре стероидный фрагмент (выход 54%).

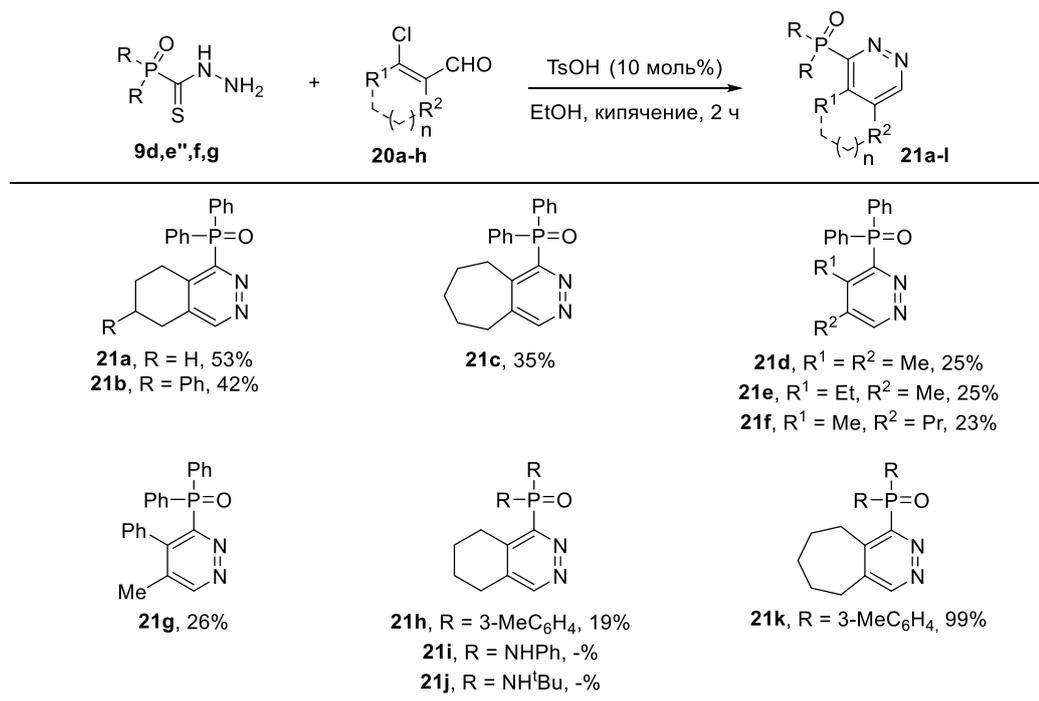
3.4. Синтез 3-фосфорилпиридазинов

Отдельный интерес представляло изучение реакции между гидразидами фосфорилтиоуравиновой кислоты и β -хлорвинилальдегидами. Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие между тиогидразидами оксаминовых кислот и β -хлорвинилальдегидами является простым и удобным методом получения производных пиридазинил-3-карбоновых кислот. По аналогии мы предположили, что взаимодействие гидразидов фосфорилтиоуравиновой кислоты с β -хлорвинилальдегидами может оказаться удобным методом синтеза труднодоступных 3-фосфорилпиридазинов.

Оптимизация условий синтеза 3-фосфорилпиридазинов была проведена с использованием в качестве модельных субстратов (дифенилфосфорил)метантиогидразида (**9f**) и 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегида (**20a**). Варьирование параметров реакции включало перебор растворителей (EtOH, MeOCH₂CH₂OH, ДМФА, ДМСО, 1,4-диоксан), соотношения реагентов, добавок (TsOH) и подбор температурного режима (25-152 °C). Было найдено, что оптимальным является кипячение в EtOH в течение 2 часов в присутствии 10 моль% TsOH.

Вовлечение β -хлорвинилальдегидов **20a-h** в найденных условиях в реакцию с гидразидами фосфорилтиоуравиновой кислоты **9d,e'',f,g** позволило получить серию функционализированных 3-фосфорилпиридазинов **21a-h,k** (таблица 9).

Таблица 9. Синтез 3-фосфорилпиридазинов^a

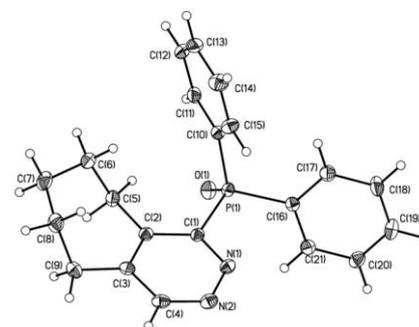


^a Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Было показано, что тиогидразид **9f** с фосфиноксидным заместителем гладко вступает в реакции с различными алифатическими β -хлорвинилальдегидами циклического и ациклического строения. Введение соединения **9f** в циклоконденсации с 2-хлороциклогекс-1-енкарбальдегидами **20a,b** и 2-хлороциклогепт-1-енкарбальдегидом (**20c**) позволило получить пиридазины аннелированные алициклами **21a-c** с выходами 35-53%. 4,5-Диалкилзамещенные пиридазины **21d-f** (Alk = Me, Et, Pr) были синтезированы с выходами 23-25% из соответствующих симметрично- и несимметричнозамещенных линейных β -хлорвинилальдегидов **20d-f**. Кроме того, в реакции тиогидрида **10f** с 3-хлоро-2-метил-3-фенилакрилальдегидом (**20g**) с выходом 26% был выделен 4-фенилзамещенный пиридазин **21g**. Целевые 3-фосфорилпиридазины были получены также на основе (ди-*m*-толилфосфорил)метантиогидрида (**10g**); выходы продуктов **21h,k** составили 19% и 99% соответственно.

Образование пиридазинов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **21c** (рисунок 5).

Было найдено, что основное ограничение метода связано с тем, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной



кислоты **9d,e''** с фосфамидными остатками в стандартных условиях приводили к образованию сложных смесей побочных продуктов. В частности, безуспешными оказались попытки выделения продуктов **21i** и **21j**. В то же время, было показано, что 5,5-диметилтиадиазолин **12l**, может выступать в роли эффективного источника тиогидрида **9e**, приводя в реакции с 2-хлороциклогепт-1-енкарбальдегидом (**20b**) к целевому 3-фосфонамид-замещенному пиридазину **21l** (схема 8) с выходом 38%

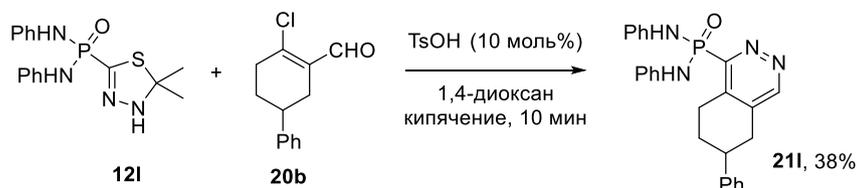


Схема 8. Получение 1-ди(фениламино)фосфорил-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофталазина **21l**

Практическая значимость разработанного метода была продемонстрирована направленным синтезом стероидных 3-фосфорилзамещенных пиридазинов, аннелированных по кольцам А и D (схема 9). 17 β -Гидрокси-5 α -андроста-2-ен[3,2-*d*]пиридазин **21m** был выделен с выходом 34% в реакции (дифенилфосфорил)метантиогидрида (**9f**) с 3-хлор-2-формиландростаном **20n**. В стандартных условиях реакция сопровождалась снятием защиты с 17-ОН-группы. По аналогии синтез 3-ацетокси-андрост-5-ен[16,17-*d*]пиридазина **21n** был реализован из 17-хлор-16-формилстероида **17t** с выходом 37%.

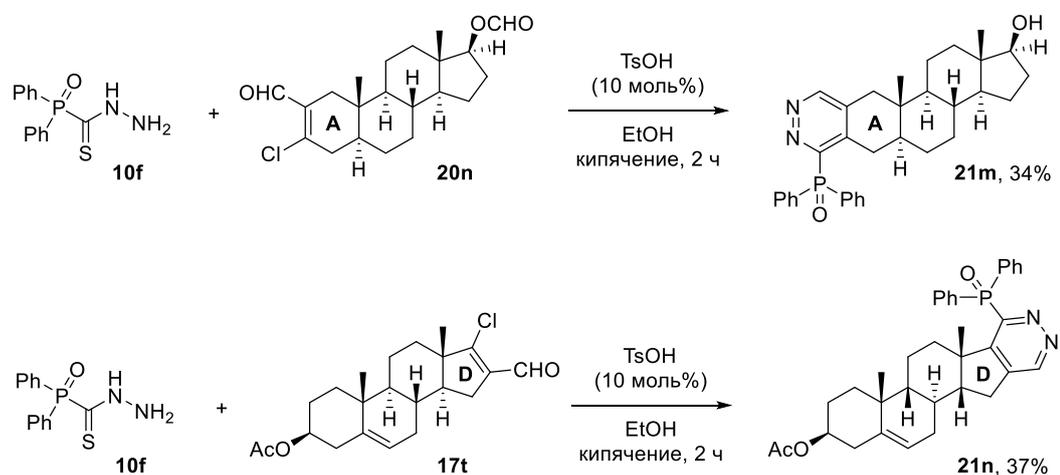


Схема 9. Синтез стероидных пиридазинов

Подводя общий итог выполнения работы, можно отметить, что нами разработаны новые эффективные методы синтеза амидов и гидразидов фосфорилтиоуравьиной кислоты. Впервые продемонстрирована высокая перспективность их использования в качестве «*N,S,C*-строительных блоков» для получения линейных и гетероциклических систем с фосфорильным заместителем. Показано, что они представляют собой мультиреакционноспособные реагенты с широкими препаративными возможностями. На основе амидов и гидразидов фосфорилтиоуравьиной разработаны новые методы синтеза 2-фосфорилимидазолинов, 5-фосфорил-1,3,4(*3H*)-тиадиазолонов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 3-фосфорилпиридазинов, а также предложены синтетические подходы к ранее не описанным 2-фосфорилизамещенным 1,4,5,6-тетрагидропиримидинам и 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинам. Достоинствами всех методов являются простота исполнения, доступность реагентов и возможность варьирования широкого круга субстратов. Кроме того, в ряде случаев показана возможность их применения в направленной модификации природных соединений.

Выводы

1. Разработан новый метод получения амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции трёхкомпонентного сочетания производных хлорметилфосфоновой кислоты с аминами и элементарной серой.
2. Предложен новый подход к 2-фосфорилимидазолинам, основанный на взаимодействии фосфинилхлоридов с 1,2-диаминоэтанами в присутствии элементарной серы.
3. Применение реакции трёхкомпонентного сочетания к 1,3-диаминопропанам позволило впервые получить 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидины.
4. Найдено, что реакция трёхкомпонентного сочетания алкилдиаминов с фосфинилхлоридами и элементарной серой может быть использована для получения труднодоступных (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты.
5. В результате изучения реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты предложен эффективный метод синтеза гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты из морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и гидразин-гидрата.
6. Впервые показано, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях с карбонильными соединениями могут приводить к структурно разнообразным N,S-гетероциклам.
7. Разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинов, позволяющий получать продукты, в том числе и спиростроения, из широкого круга различных кетонов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты.
8. Предложен новый синтетический подход к 5-фосфорил-1,3,4(3H)-тиадиазолинам на основе гетероциклизации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с N,N'-карбонилдиимидазолом.
9. Показано, что гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты вступают в реакцию с альдегидами различной природы, приводя в присутствии окислителя к функционализированным 1,3,4-тиадиазолам.
10. Разработан новый метод синтеза 3-фосфорилпиридазинов, основанный на гетероциклизации гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с β -хлорвинилальдегидами в кислых условиях.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Kozlov M., Kozlov A., Komkov A., Lyssenko K., Zavarzin I., Volkova Y. Synthesis of Phosphoryl Thioamides via Three-Component Reaction of Phosphinic Chlorides with Amines and Sulfur // *Adv. Synt. Catal.* – **2019**. – Т. 361, № 12. – С. 2904-2915.
2. Kozlov M., Komkov A., Losev T., Tyurin A., Dmitrenok A., Zavarzin I., Volkova Y. Flexible Synthesis of Phosphoryl-Substituted Imidazolines, Tetrahydropyrimidines, and Thioamides by Sulfur-Mediated Processes // *J. Org. Chem.* – **2019**. – Т. 84, № 18. – С. 11533-11541.
3. Козлов М. А., Волкова Ю. А., Заварзин И. В. Синтез 5-фосфорилзамещенных 1,3,4(3H)-тиадиазолонов // *Изв. Акад. Наук Сер. хим.* – **2019**. – Т. 11, С. 2105- 2107.
4. М. А. Козлов, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин. Гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в синтезе новых фосфорилзамещенных аза-гетероциклов. // *VIII Научная конференция молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы»*, Москва, **2017**, С. 534.
5. М. А. Kozlov, А. В. Komkov, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin. Synthesis of phosphoryl-substituted azaheterocycles using hydrazides of phosphorylthioformic acid // *The Fourth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”*, Москва, **2017**, С. 74.
6. М. А. Козлов, А. В. Комков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин. Синтез и изучение реакционной способности гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты // *VII Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, **2017**, С. 105.
7. Y. Volkova, M. Kozlov, A. Komkov, A. Scherbakov, I. Zavarzin. Conversion of phosphorylthioformic acid hydrazides to phosphoryl-substituted azaheterocycles // *International Conference On Phosphorus, Boron and Silicon – PBSi 2017*, Paris, France, **2017**, С. 7.
8. М. А. Козлов, А. В. Комков, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин. Синтез и изучение реакционной способности амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты // *Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018*, **2018**, Красновидово, С. 120.
9. М. А. Kozlov, А. S. Komendantova, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin. Synthesis of poly-functionalized pyridazines from thiohydrazides // *International Conference “Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies*, Москва, **2018**, С. 76.
10. М. А. Козлов, А. В. Комков, Т. В. Лосев, Ю. А. Волкова, И. В. Заварзин. Изучение реакции хлорметилфосфодиамидов с диаминами и молекулярной серой // *Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, **2019**, С. 126.
11. Y. A. Volkova, M. A. Kozlov, A. S.Kozlov, A. V. Komkov, I. V. Zavarzin. Study on Willgerodt-Kindler reaction of chloromethylphosphonates with aliphatic diamines // *The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”*, Moscow, **2019**, С. 276.