

О. В. Стрижак, І. В. Комаров, М. Ю. Корнілов,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

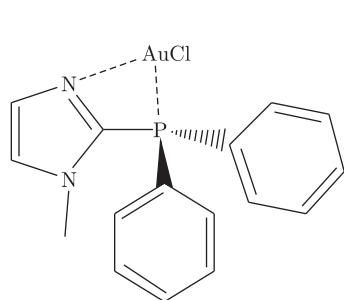
E-mail: alex.strizhak@gmail.com

Пряме С-фосфорилування 1-арил- та 1-гетарилімідазолів хлорангідрідами фосфоновоїх кислот

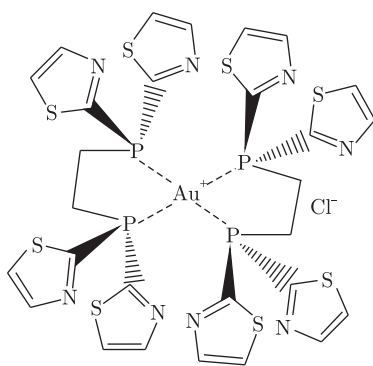
Запропоновано зручний та ефективний метод синтезу 1-арил-, 1-гетарилімідазол- та бензімідазол-2-ілфосфінових кислот та їх похідних. Досліджено вплив арильного та гетарильного замісника в положенні 1 імідазолу на його реакційну здатність щодо хлоридів фосфоновоїх кислот. Показано, що за допомогою цього методу можна синтезувати ряд сполук з різними замісниками в арильному та гетарильному кільці. Розроблений метод добре доповнює існуючі методи синтезу вищезгаданих сполук.

Ключові слова: імідазол, бензімідазол, фосфорилування, фосфінова кислота, фосфінамід.

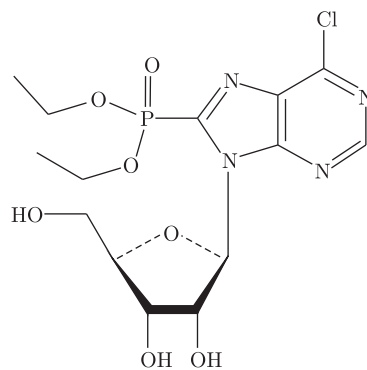
Фосфороорганічні сполуки, у яких атом фосфору безпосередньо зв'язаний з ядром імідазолу, є цікавими з точки зору дизайну нових лікарських засобів, зокрема як потенційні протипухлинні (сполуки **I** та **II** [1, 2]), противірусні препарати (**III** [3]) та засоби проти діабету II типу (**IV** [4]). Вони також були використані як ліганди в комплексах перехідних металів, які є катализаторами різних реакцій (**V** [5]), у тому числі асиметричних (**VI** [6]). Найбільш поширеним та вживаним методом синтезу таких сполук є С-металювання 1-заміщених імідазолів з подальшою обробкою металоорганічного інтермедіату електрофілом, що містить фосфор [7]. Іншим цікавим методом, що доповнює тандем металювання–заміщення, є безпосереднє С-2-фосфорилування імідазолів галогенідами тривалентного фосфору в піридині за наявності органічної основи [8]. Ця реакція дещо подібна до С-2-ацилювання імідазолів ацилхлоридами, проходить у м'яких умовах та дає можливість отримати різноманітні похідні тривалентного фосфору, які можуть бути перетворені далі і в похідні фосфору(V).



I

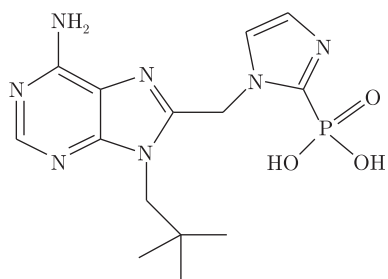


II

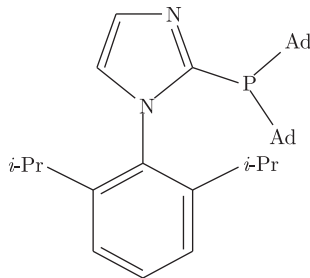


III

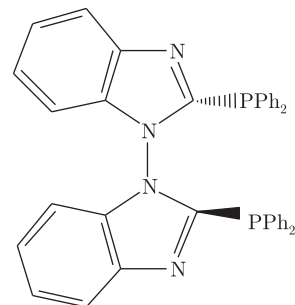
© О. В. Стрижак, І. В. Комаров, М. Ю. Корнілов, В. П. Хиля, 2016



IV



V

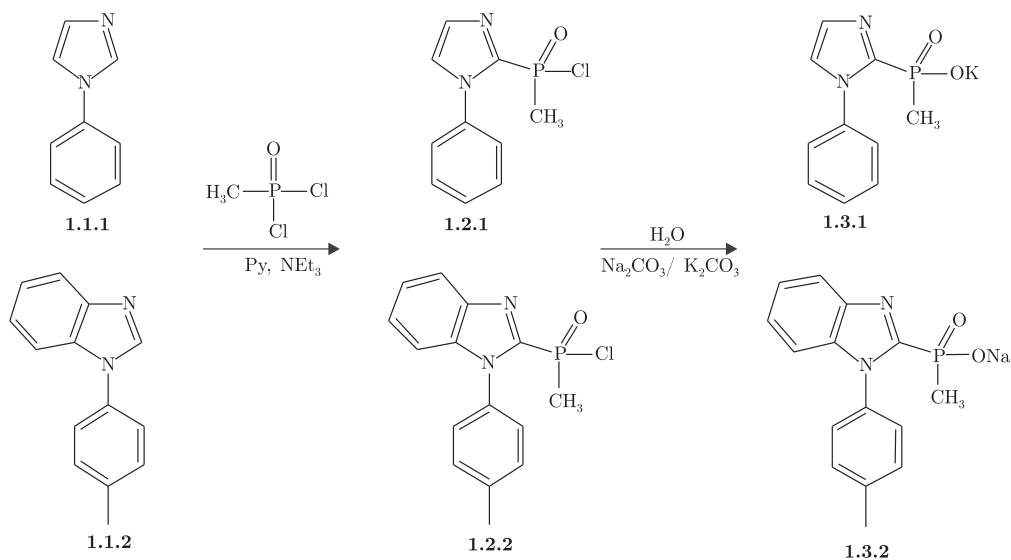


VI

Наведені вище методи синтезу, хоча і доповнюють один одного, також мають і певні недоліки, а саме: 1) реакція металювання непридатна для субстратів, що містять групи, здатні реагувати з літійпохідним ($-\text{CN}$, NO_2 , CO і т. д.), те ж саме стосується і фосфорилювання сполуками тривалентного фосфору (взаємодіють з $-\text{NO}_2$); 2) металювання гетероциклічних сполук часто ускладнюється різними побічними процесами приєднання літійпохідних до гетероциклічних ядер; 3) низька стабільність літійпохідних гетероциклічного ряду інколи призводить до незадовільних виходів. Таким чином, пошук нових методів синтезу фосфорвмісних сполук ряду імідазолу є актуальною задачею.

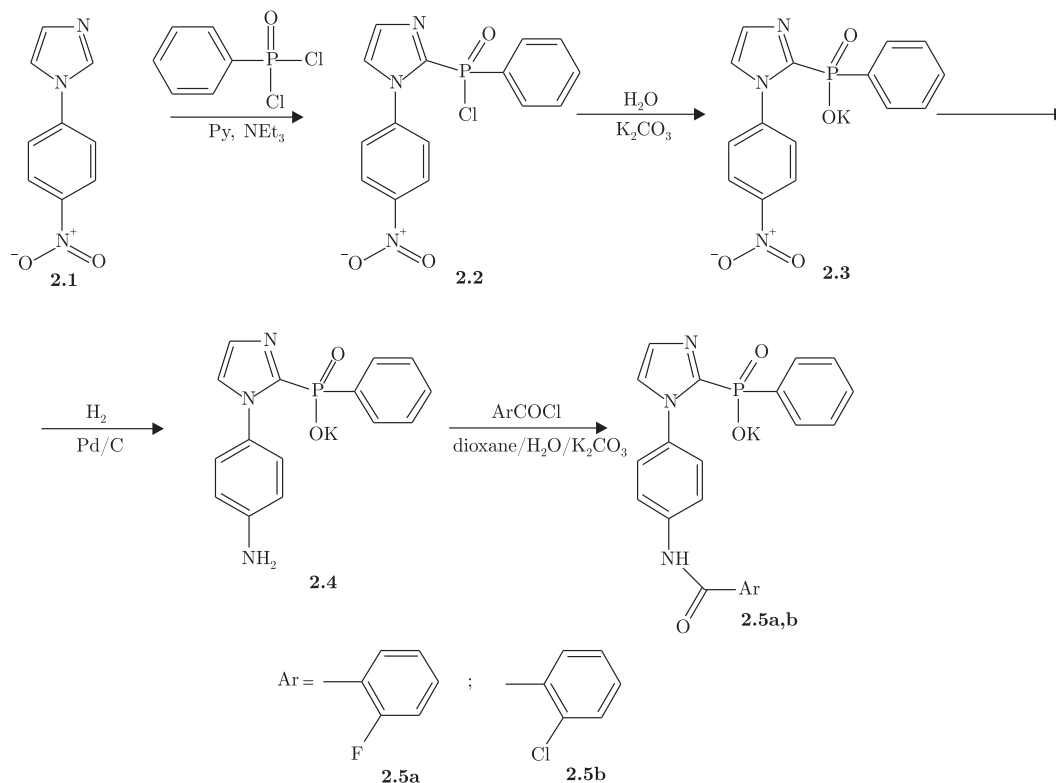
У наших попередніх роботах було запропоновано метод прямого С-2-фосфорилювання 1-замічених імідазолів хлоридами п'ятивалентного фосфору [9, 10] з утворенням як продуктів імідазол-2-ілфосфінових і фосфонових кислот та їх похідних. Субстратами були вибрані найпростіші 1-замічені імідазоли, а також сполуки, відповідним чином захищені по положенню 1, що дало змогу синтезувати і не замічені по атому нітрогену похідні. Метою даної роботи є поширення цієї реакції на 1-арил- та 1-гетарилімідазоли, в тому числі й ті, що містять реакційноздатні функціональні групи.

Спочатку вихідними сполуками ми вибрали найпростіші арилпохідні імідазолу, а саме 1-фенілімідазол (**1.1.1**) [11] та 1-(4'-метилфеніл)-бензімідазол (**1.1.2**) [12]. При реакції сполук **1.1.1** та **1.1.2** з метилфосфодихлоридом у розчині піридину та за наявності триетиламіну як основи утворювалися хлориди фосфінових кислот **1.2.1** та **1.2.2**. Ці сполуки без виділення були перетворені у солі **1.3.1** та **1.3.2** після гідролізу реакційної суміші (схема 1):



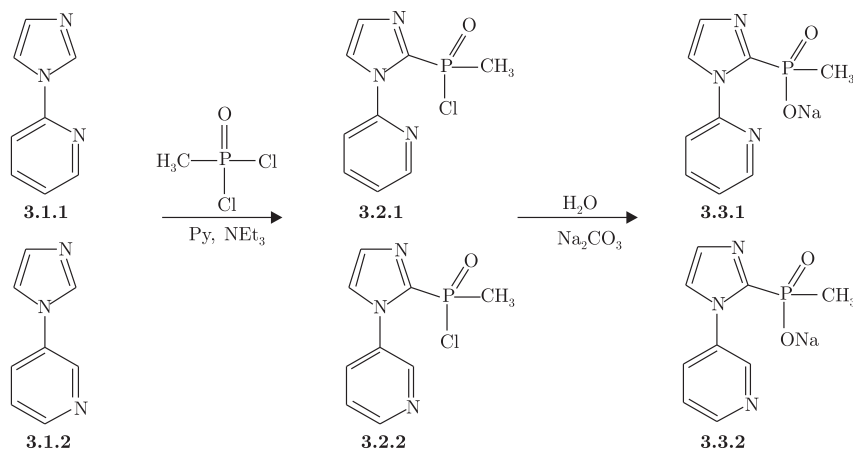
Реакційна здатність сполук **1.1.1** та **1.1.2** виявилася приблизно такою самою, як і 1-метилімідазолу та 1-метилбензімідазолу відповідно, час повного перетворення був на рівні 10 та 24 год (у випадку імідазолу та бензімідазолу), про що свідчать спектри ^{31}P -ЯМР реакційної суміші. Вихід сполук **1.3.1** та **1.3.2** становив 72 та 67% відповідно. Таким чином, заміна алкільного залишку на арильний у положенні 1 не вплинула істотним чином на реакційну здатність імідазольного кільця.

Наступним субстратом було вибрано 1-(4'нітрофеніл)-імідазол (**2.1**). [13]. Ця сполука є прикладом такої, що містить реакційноздатну нітрогрупу, тому її металювання або пряме фосфорилювання галогенідами тривалентного фосфору значно ускладнене. Натомість **2.1** реагує з фенілфосфонодихлоридом у піридиновому розчині за наявності триетиламіну з утворенням фосфінілхлориду **2.2**. У даному випадку реакція відбувається дещо повільніше, ніж з 1-фенілімідазолом, завдяки впливу нітрогрупи, час повного перетворення сягає 3 діб. Сполука **2.2** була прогідролізована до солі фосфінової кислоти **2.3**, вихід якої становив 75%. У сполуці **2.3** нітрогрупа може бути відновлена за стандартною методикою, при цьому утворюється амінопохідне **2.4**. У свою чергу, аміногрупа сполуки **2.4** була проацильована хлорангідрідами 2-фтор- та 2-хлорбензойної кислоти з утворенням похідних **2.5a** та **2.5b** відповідно. Таким чином, є можливість отримати різні амінофеніл- та ациламінофенілпохідні фосфінових кислот ряду імідазолу (схема 2):

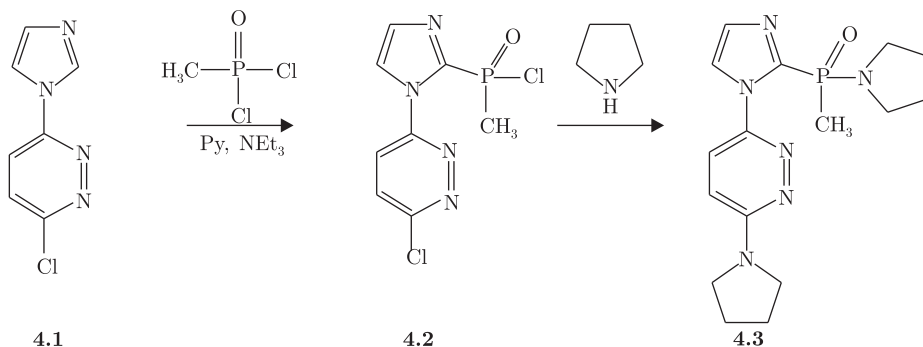


Як приклад сполук, які містять гетарильний замісник у положенні 1 імідазолу, було вибрано 1-(2-піридил)-імідазол (**3.1.1**) та 1-(3-піридил)-імідазол (**3.1.2**) [14]. С-2-металювання цих субстратів може бути ускладнене за рахунок приєднання літійпохідних по С2-N1 зв'язку піридинового кільця. Проте сполуки **3.1.1** та **3.1.2** реагували з метилфосфонодихлоридом, у результаті утворювалися фосфінілхлориди **3.2.1** та **3.2.2**, які після гідролізу

реакційної суміші були переведені у солі фосфінових кислот **3.3.1** та **3.3.2** (схема 3). Незважаючи на π -недостатній характер піридинового кільця, у даних випадках час реакції був майже такий самий, як і у випадку 1-фенілімідазолу.



Введення більш акцепторного замісника, а саме залишку 6-хлорпіридазин-2-ілу [15] у сполучі **4.1** також не впливало істотним чином на реакційну здатність імідазольного кільця. 1-(6-хлорпіридазин-2-іл)імідазол (**4.1**) реагував з метилфосфодихлоридом протягом 2 діб з утворенням фосфінілхлориду **4.2**. Після обробки реакційної суміші надлишком піролідину був отриманий фосфінамід **4.3**. При цьому відбувся не лише аміноліз фосфінілхлориду, а також заміщення хлору в піридазиновому кільці за рахунок його високої реакційної здатності щодо нуклеofilів (схема 4):



Нами розроблено простий та ефективний спосіб отримання різноманітних 1-арил- і 1-гетарилімідазол-2-ілфосфінових кислот та їх похідних шляхом прямого С-фосфорилування по положенню 2 імідазолів та бензімідазолів, інтерес до яких обумовлений їх потенційною біологічною активністю, цікавими координаційними властивостями щодо перехідних металів і можливістю використання для синтезу як доступних вихідних речовин в синтезі більш складних молекул.

Експериментальна частина. Спектри ^1H -ЯМР виміряні на приладі Bruker Avance 200 (200,03 МГц для ^1H ; 50,30 МГц для ^{13}C ; 80,97 МГц для ^{31}P). Як внутрішній стандарт для ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектрів, знятих у D_2O , був використаний 1,4-діоксан. Дані елементного аналізу, отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube, відповідають розрахованим. Піридин витримували 1 добу над KOH , після чого переганяли над P_2O_5 , триетиламін витри-

мували 1 добу над КОН, після чого переганяли над натрієм. Вихідні сполуки синтезували за описаними в літературі методиками (посилання див. вище).

Загальна методика реакції 1-заміщеного імідазолу та хлориду фосфонової кислоти (всі операції виконуються в атмосфері сухого аргону). До розчину 10 ммоль 1-заміщеного імідазолу та 15 ммоль триетиламіну в 10 мл піридину додають при перемішуванні по краплях розчин 10,5 ммоль хлориду фосфонової кислоти у 5 мл піридину протягом 3–5 хв. Після перемішування протягом 15 хв суміш залишають на необхідний для повного перетворення час. Після чого додають водний розчин 30 ммоль карбонату натрію (чи калію), суміш випаровують, із твердого залишку продукт екстрагують сухим метанолом. Після випаровування розчинника залишок розтирають із сухим ацетоном та кристалізують. У випадку синтезу фосфінамідів після реакції до суміші додають по краплях 50 ммоль вторинного аміну (піролідину), перемішують 1 год, після чого розчинник випаровують, продукт екстрагують із сухого залишку толуеном. Після випаровування розчинника фосфінамід кристалізують чи хроматографують.

Метил(1-феніл-1H-імідазол-2-іл)фосфінат калію (1.3.1). Отриманий з 2 г 1-фенілімідазолу (13,9 ммоль) та хлориду метилфосфонової кислоти, після реакції протягом 12 год суміш обробили розчином карбонату калію. Продукт перекристалізований із малої кількості ізопропанолу. Безбарвні кристали, вихід 2,60 г, 72%. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 7,54 (5H, шир. с, C_6H_5), 7,35 (1H, с, 4H імідазолу), 7,20 (1H, с, 5H імідазолу), 1,52 (3H, д, $^2J_{\text{H-P}} = 15,1$, P- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 147,68 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 158,3$, C-2 імідазолу), 138,38 (C'-1 фенілу), 129,77, 129,58, 128,30 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 14,6$, C-4 імідазолу), 126,76, 125,59 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2,5$, C-5 імідазолу), 17,96 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 108,4$, P- CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 21,09 (кв, $^2J_{\text{H-P}} = 15,1$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{KN}_2\text{O}_2\text{P}$: С 46,15, Н 3,87, N 10,76; знайдено: С 46,38, Н 3,95, N 10,54.

Метил[1-(4-метилфеніл)-1H-бензимидазол-2-іл]фосфінат натрію (1.3.2). Отриманий з 0,5 г 1-(4-метилфеніл)бензимидазолу (2,40 ммоль) та хлориду метилфосфонової кислоти, після реакції протягом 24 год суміш обробили водним розчином карбонату натрію. Продукт перекристалізований з етанолу, безбарвні кристали, вихід 496 мг, 67%. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 7,75 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$), 7,25–7,05 (5H, м), 6,79 (1H, т, $^3J_{\text{H-H}} = 7,3$), 6,64 (1H, д, $^3J_{\text{H-P}} = 8,1$), 2,32 (3H, с), 1,58 (3H, д, $^2J_{\text{H-P}} = 15,2$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 154,19 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 150,2$, C-2 бензимидазолу), 141,77 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 15,3$, C-9 бензимидазолу), 140,13, 137,30 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 3,8$, C-8 бензимидазолу), 133,63, 130,49, 127,83, 124,79, 123,83, 119,86, 111,51, 21,03, 18,21 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 107,8$, P- CH_3). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 20,81 (кв, $^2J_{\text{H-P}} = 15,2$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{P}$: С 58,45, Н 4,58, N 9,09; знайдено: С 58,58, Н 4,49, N 8,97.

[1-(4-нітрофеніл)-1H-імідазол-2-іл]фенілфосфінат калію (2.3). Отримано з 5 г (26,5 ммоль) 1-(4-нітрофеніл)імідазолу та фенілфосфонодихлориду, після реакції протягом 3 діб суміш обробили розчином карбонату калію. Продукт кристалізований з етанолу, жовті кристали, вихід 7,28 г, 75%. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 8,23 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 9,0$, H-3 Ph), 7,59–7,46 (5H, м), 7,42–7,33 (3H, м) 7,19 (1H, т, $J = 1,2$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 147,95 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 165,5$, C-2 імідазолу), 147,81 (C-4 фенілу з нітрогрупою), 143,66 (C-1 фенілу з нітрогрупою), 136,35 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 145,5$, C-1 фенілу поруч з атомом фосфору), 132,02 (д, $J_{\text{C-P}} = 2,8$), 131,72 (д, $J_{\text{C-P}} = 10,2$), 129,19 (д, $J_{\text{C-P}} = 14,6$), 128,87 (д, $J_{\text{C-P}} = 13,2$), 128,15, 125,30 (д, $J_{\text{C-P}} = 2,8$), 124,96. Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 9,51 (т, $^3J_{\text{H-P}} = 13,6$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{KN}_3\text{O}_4\text{P}$: С 49,04, Н 3,02, N 11,44; знайдено: С 48,92, Н 3,21, N 11,56.

[1-(4-амінофеніл)-1H-імідазол-2-іл]фенілфосфінат калію (2.4). 5 г сполуки **2.3** розчинили в 150 мл метанолу, додали 500 мг 5% паладію на активованому вугіллі та гідрували при атмосферному тиску протягом 24 год. Після реакції каталізатор відфільтрували, промили 3×10 мл метанолу, після випаровування розчинника отримали сполуку **2.4** з кількісним виходом у вигляді світло-рожевих кристалів. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 7,54–7,32 (5H, м), 7,13–7,10 (2H, м), 6,93 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$), 6,69 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 148,03 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 169,1$, C-2 імідазолу), 147,34, 136,76 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 144,4$, C-1 фенілу поруч з атомом фосфору), 131,71 (д, $J_{\text{C-P}} = 10,1$), 131,65 (д, $J_{\text{C-P}} = 4,5$), 129,72, 128,70 (д, $J_{\text{C-P}} = 13,1$), 128,18 (д, $J_{\text{C-P}} = 5,8$), 128,13, 126,09 (д, $J_{\text{C-P}} = 3,3$), 116,49. Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 9,49 (т, $^3J_{\text{H-P}} = 12,1$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{KN}_3\text{O}_2\text{P}$: С 53,40, Н 3,88, N 12,46; знайдено: С 53,29, Н 3,99, N 12,29.

[1-(4-{{(2-флуорофеніл)карбоніл}аміно}феніл)-1H-імідазол-2-іл]фенілфосфінат калію (2.5a). До охолодженого (5 °С) розчину 1 г (2,97 ммоль) сполуки **2.4** у 6 мл насиченого водного розчину карбонату калію додали по краплях при перемішуванні розчин 4,45 ммоль 2-флуоробензоїлхлориду в 5 мл діоксану. Після чого суміш перемішали протягом 1 год при кімнатній температурі. При охолодженні (0 °С) продукт **2.5a** випадав у вигляді світло-жовтих кристалів, вихід 887 мг, 65%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 10,97 (1H, шир. с, N–H), 7,73 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,8$), 7,70–7,61 (1H, м), 7,60–7,52 (1H, м), 7,47–7,37 (4H, м), 7,32–7,11 (6H, м), 6,93 (1H, с). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 162,97 (C=O), 159,02 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249,1$, C–F), 151,3 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 154,9$, C-2 імідазолу), 141,83 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 138,0$, C-1 фенілу біля фосфору), 138,08, 134,39, 132,43 (д, $J = 8,3$), 131,70 (д, $J = 8,9$), 129,93 (д, $J = 2,6$), 128,66 (д, $J = 2,9$), 127,58 (д, $J = 14$), 126,72 (д, $J = 12,1$), 126,18, 125,04 (д, $J = 14,8$), 124,48 (д, $J = 3,3$), 122,72, 119,38, 116,15 (д, $J = 21,7$). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2,65 (т, $^3J_{\text{H-P}} = 11,2$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FKN}_3\text{O}_3\text{P}$: С 57,51, Н 3,51, N 9,15; знайдено: С 57,40, Н 3,66, N 9,02.

[1-(4-{{(2-хлорофеніл)карбоніл}аміно}феніл)-1H-імідазол-2-іл]фенілфосфінат калію (2.5b). Синтезований аналогічно сполуці **2.5a** з 1 г (2,97 ммоль) **2.4**. Світло-жовті кристали, вихід 1 г, 71%. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 11,00 (1H, шир. с, N–H), 7,73 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,8$), 7,58–7,34 (8H, м), 7,28–7,12 (4H, м), 6,92 (1H, с). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 165,02 (C=O), 151,36 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 154,6$, C-2 імідазолу), 141,94 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 137,9$, C-1 фенілу поруч з фосфором), 138,04, 136,90, 134,44, 131,72 (д, $J_{\text{C-P}} = 8,6$), 131,04, 130,02, 129,66, 128,96, 128,60 (д, $J_{\text{C-P}} = 1,9$), 127,52 (д, $J_{\text{C-P}} = 14,8$), 127,21, 126,68 (д, $J_{\text{C-P}} = 11,9$), 126,14, 122,62 (д, $J_{\text{C-P}} = 2,1$), 119,21. Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2,66 (т, $^3J_{\text{H-P}} = 11,0$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClKN}_3\text{O}_3\text{P}$: С 55,52, Н 3,39, N 8,83; знайдено: С 55,40, Н 3,44, N 8,71.

Метил(1-піридин-2-іл-1H-імідазол-2-іл)фосфінат натрію (3.3.1). Синтезовано з 1 г (6,89 ммоль) **3.1.1** та метилфосфонодихлориду. Після реакції протягом 24 год суміш обробили розчином карбонату натрію, продукт перекристалізували з вологого хлороформу, безбарвні кристали, вихід 1,267 г, 75%. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 8,57–8,46 (1H, м), 8,04 (1H, дт, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$, $^4J_{\text{H-H}} = 1,9$), 7,76 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$), 7,56 (1H, ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 7,6$, $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$, $^4J_{\text{H-H}} = 1,0$), 7,51 (1H, т, $J = 1,3$), 7,23 (1H, т, $J = 1,3$), 1,56 (3H, д, $^2J_{\text{P-H}} = 15,2$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 150,24 (C-2 піридину), 148,95, 147,69 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 157,4$, C-2 імідазолу), 140,48, 128,86 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 14,7$, C-4 імідазолу), 125,29, 124,09 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2,5$, C-5 імідазолу), 121,83, 18,15 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 108,9$, P–CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 20,92 (кв, $^2J_{\text{H-P}} = 15,2$). Аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_2\text{P}$: С 44,09, Н 3,70, N 17,14; знайдено: С 43,99, Н 3,79, N 17,02.

Метил(1-піридин-3-іл-1H-імідазол-2-іл)фосфінат натрію (3.3.2). Синтезовано з 1 г (6,89 ммоль) **3.1.2** та метилфосфонодихлориду. Після реакції протягом 24 год суміш обробили розчином карбонату натрію, продукт перекристалізували з вологого хлороформу, безбарвні кристали, вихід 1,216 г, 72%. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 8,69 (1H, д, $^4J_{\text{H-H}} = 2,2$, H-2 піридину), 8,63 (1H, дд, $^3J_{\text{H-H}} = 4,9$, $^4J_{\text{H-H}} = 1,4$), 8,03 (1H, ддд, $^3J_{\text{H-H}} = 8,2$, $^4J_{\text{H-H}} = 2,4$, $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$), 7,61 (1H, дд, $^3J_{\text{H-H}} = 8,2$, $^3J_{\text{H-H}} = 5,0$), 7,39 (1H, шир. с), 7,24 (1H, шир. с), 1,54 (3H, д, $^2J_{\text{P-H}} = 15,2$, P-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 149,60, 147,46 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 152,6$), 146,57, 135,73, 135,66, 129,08 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 14,7$, C-4 імідазолу), 125,43 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 2,6$, C-5 імідазолу), 125,04, 18,00 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 108,4$, P-CH₃). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д. (J , Гц): 21,15 (кв, $^2J_{\text{H-P}} = 15,1$). Аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_2\text{P}$: С 44,09, Н 3,70, N 17,14; знайдено: С 44,01, Н 3,75, N 17,04.

3-{2-[метил(піролідин-1-іл)фосфорил]-1H-імідазол-1-іл}-6-піролідин-1-ілпіридазин (4.3). Отримано з 1 г (5,54 ммоль) **4.1**, після реакції протягом 2 діб суміш обробили надлишком піролідину. Перекристалізований з гексану, безбарвні кристали, вихід 1,245 г, 65%, т. пл. 94 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 8,16 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5$), 7,49 (1H, с), 7,00 (1H, с), 6,98 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5$), 3,47–3,40 (4H, м), 2,94–2,86 (4H, м), 1,98–1,91 (4H, м), 1,75–1,66 (4H, м), 1,30 (3H, д, $^2J_{\text{H-P}} = 15,1$, P-CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 157,04, 149,8 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 149,1$), 146,76, 127,37 (д, $^3J_{\text{C-P}} = 14,5$, C-4 імідазолу), 125,76, 121,32, 113,43, 46,55, 44,09, 24,95, 23,78, 19,12 (д, $^1J_{\text{C-P}} = 108,0$). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14,60 (кв, $^2J_{\text{H-P}} = 15,1$). Аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{P}$: С 55,48, Н 6,69, N 24,26; знайдено: С 55,41, Н 6,77, N 24,32.

Таким чином, у результаті досліджень нами знайдений зручний метод синтезу фосфінних кислот та їх похідних ряду імідазолу та бензімідазолу, що містять арильний або гетарильний замісник у положенні 1. З'ясовано, що електроноакцепторні групи, які знаходяться в положенні 1 імідазолу, не впливають істотним чином на швидкість і вихід реакції прямого С-2-фосфорилування імідазольного кільця. Цей метод дає можливість синтезувати численні похідні, які містять різні функціональні групи, зокрема і в арильному або гетарильному заміснику імідазолу. Крім того, отримані сполуки можуть бути використані як для пошуку нових біологічно активних речовин, так і для проведення подальшої більш глибокої хімічної модифікації.

Цитована література

1. Kunz P. C., Kassack M. U., Hamacher A., Spingler B. Imidazole-based phosphane gold(I) complexes as potential agents for cancer treatment: Synthesis, structural studies and antitumour activity // Dalton Trans. – 2009. – **37**. – P. 7741–7747.
2. Wetzel C., Kunz P. C., Kassack M. U., Hamacher A., Böhler P., Watjen W., Ott I., Rubbianid R., Spingler B. Gold(I) complexes of water-soluble diphos-type ligands: Synthesis, anticancer activity, apoptosis and thioredoxin reductase inhibition // Dalton Trans. – 2011. – **40**. – P. 9212–9220.
3. Honjo M., Maruyama T., Horikawa M., Balzarini J., de Clercq E. Synthesis and Biological Evaluation of Phosphonopyrimidine and Phosphonopurine Ribonucleosides // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – **35**, No 8. – P. 3227–3234.
4. Dang Q., Brown B. S., Liu Y., Rydzewski R. M., Robinson E. D., van Poelje P. D., Reddy M. R., Eri- on M. D.. Fructose-1,6-bisphosphatase Inhibitors. 1. Purine Phosphonic Acids as Novel AMP Mimics // J. Med. Chem. – 2009. – **52**. – P. 2880–2898.
5. Schulz T., Torborg C., Schöffner B., Huang J., Zapf A., Kadyrov R., Börner A., Beller M. Practical Imidazole-Based Phosphine Ligands for Selective Palladium-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – **48**. – P. 918–921.

6. *Antognazza P., Benincoria T., Mazzoli S., Sannicola F., Pilati T.* Resolution and Characterization of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Bibenzimidazole (BIMIP): the First Chiral Atropisomeric Diphosphine Ligand with Hindered Rotation around a N-N Bond // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 1999. – **144**. – P. 405–408.
7. *Curtis N. J., Brown R. S.* An Easily Introduced and Removed Protecting Group for Imidazole Nitrogen: A Convenient Route to 2-Substituted Imidazoles // *J. Org. Chem.* – 1980. – **45**. – P. 4038–4040.
8. *Pinchuk A. M., Tolmachev A. A., Kostyuk A. N., Yurchenko A. A., Sviridon A. I.* C-Phosphorylation of Azoles with Trivalent Phosphorus Halides // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 1996. – **109**. – P. 477–480.
9. *Komarov I. V., Kornilov M. Yu., Turov A. V., Gorichko M. V., Popov V. O., Tolmachev A. A., Kirby A. J.* Phosphorylation of 1,3-Di(N-alkyl)Azoles by Phosphorus(V) Acid Chlorides – a Route to Potential Haptens Derived from Phosphinic Acids // *Tetrahedron*. – 1995. – **51**, No 45. – P. 12417–12424.
10. *Komarov I. V., Strizhak A. V., Kornilov M. Yu., Kostyuk A. N., Tolmachev A. A.* Direct Phosphorylation of N-Protected Imidazoles and Benzoimidazoles – A Route to 1H-Imidazol(benzoimidazol)-2-yl Phosphonic and Phosphinic Acids and Their Derivatives // *Synthetic Communications*. – 1998. – **28**, Iss. 13. – P. 2355–2370.
11. *Lv X., Bao W.* A β -keto ester as a novel, efficient, and versatile ligand for copper(I)-catalyzed C–N, C–O, and C–S coupling reactions // *J. Org. Chem.* – 2007. – **72**, No 10. – P. 3863–3867.
12. *Zhang Q., Luo J., Wei Y.* Efficient and reusable catalytic system of CuI-PEG for N-arylation of imidazoles // *Synthetic Communications*. – 2012. – **42**, Iss. 1. – P. 114–121.
13. *Zhu L., Cheng L., Zhang Y., Xie R., You J.* Highly efficient copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides // *J. Org. Chem.* – 2007. – **72**, Iss. 8. – P. 2737–2743.
14. *Xi Zh., Liu F., Zhou Y., Chen W.* CuI/L (L = pyridine-functionalized 1,3-diketones) catalyzed C–N coupling reactions of aryl halides with NH-containing heterocycles // *Tetrahedron*. – 2008. – **64**. – P. 4254–4259.
15. *Steiner G., Gries J., Lenke D.* Synthesis and antihypertensive activity of new 6-heteroaryl-3-hydrazinopyridazine derivatives // *J. Med. Chem.* – 1981. – **24**, No 1. – P. 59–63.

References

1. *Kunz P. C., Kassack M. U., Hamacher A., Spingler B.* *Dalton Trans.*, 2009, **37**: 7741–7747.
2. *Wetzel C., Kunz P. C., Kassack M. U., Hamacher A., Böhler P., Watjen W., Ott I., Rubbianid R., Spingler B.* *Dalton Trans.*, 2019, **40**: 9212–9220.
3. *Honjo M., Maruyama T., Horikawa M., Balzarini J., de Clercq E.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, No 8: 3227–3234.
4. *Dang Q., Brown B. S., Liu Y., Rydzewski R. M., Robinson E. D., van Poelje P. D., Reddy M. R., Eri-
on M. D.* *J. Med. Chem.*, 2009, **52**: 2880–2898.
5. *Schulz T., Torborg C., Schöffner B., Huang J., Zapf A., Kadyrov R., Börner A., Beller M.* *Angew. Chem.*
Int. Ed., 2009, **48**: 918–921.
6. *Antognazza P., Benincoria T., Mazzoli S., Sannicola F., Pilati T.* *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 1999, **144**: 405–408.
7. *Curtis N. J., Brown R. S.* *J. Org. Chem.*, 1980, **45**: 4038–4040.
8. *Pinchuk A. M., Tolmachev A. A., Kostyuk A. N., Yurchenko A. A., Sviridon A. I.* *Phosphorus, Sulfur, and
Silicon*, 1996, **109**: 477–480.
9. *Komarov I. V., Kornilov M. Yu., Turov A. V., Gorichko M. V., Popov V. O., Tolmachev A. A., Kirby A. J.*
Tetrahedron, 1995, **51**, No 45: 12417–12424.
10. *Komarov I. V., Strizhak A. V., Kornilov M. Yu., Kostyuk A. N., Tolmachev A. A.* *Synthetic Communicati-
ons*, 1998, **28**, Iss. 13: 2355–2370.
11. *Lv X., Bao W.* *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, No 10: 3863–3867.
12. *Zhang Q., Luo J., Wei Y.* *Synthetic Communications*, 2012, **42**, Iss. 1: 114–121.
13. *Zhu L., Cheng L., Zhang Y., Xie R., You J.* *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, Iss. 8: 2737–2743.
14. *Xi Zh., Liu F., Zhou Y., Chen W.* *Tetrahedron*, 2008, **64**: 4254–4259.
15. *Steiner G., Gries J., Lenke D.* *J. Med. Chem.*, 1981, **24**, No 1: 59–63.

Надійшло до редакції 29.07.2015

А. В. Стрижак, И. В. Комаров, М. Ю. Корнилов,
член-корреспондент НАН Украины В. П. Хиля

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

E-mail: alex.strizhak@gmail.com

Прямое С-фосфорилирование 1-арил- и 1-гетарилимидазолов хлорангидами фосфоновых кислот

Предложен удобный и эффективный метод синтеза 1-арил-, 1-гетарилимидазол- и бензоимидазол-2-илфосфиновых кислот и их производных. Исследовано влияние арильного и гетарильного заместителя в положении 1 имидазола на его реакционную способность по отношению к хлоридам фосфоновых кислот. Показано, что при помощи данного метода можно синтезировать ряд соединений с разными заместителями в арильном и гетарильном кольце. Разработанный метод хорошо дополняет существующие методы синтеза вышеназванных соединений.

Ключевые слова: имидазол, бензимидазол, фосфорилирование, фосфиновая кислота, фосфинамид.

A. V. Strizhak, I. V. Komarov, M. Yu. Kornilov,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine V. P. Khilya

Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: alex.strizhak@gmail.com

Direct C-phosphorylation of 1-aryl- and 1-hetarylimidazoles by chlorides of phosphonic acids

A convenient efficient method for the synthesis of 1-aryl- and 1-hetarylimidazole and benzoimidazole-2-ylphosphinic acids and their derivatives has been proposed. Influence of a group at position 1 of imidazole on its reactivity towards phosphonic acids chlorides is investigated. It is shown that this method provides derivatives with different substituents at an aryl or hetaryl ring. This method is a good alternative to the known methods of synthesis of such compounds.

Keywords: imidazole, benzoimidazole, phosphorylation, phosphinic acid, phosphinamide.