

А. А. Толмачев, А. Ю. Митрохин, И. Б. Дзвинчук,
В. В. Пироженко, А. В. Харченко

**С-ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛБЕНЗОФУРАНА
И 2,3-ДИГИДРО-2-МЕТИЛЕН-1,4-БЕНЗОДИОКСИНА**

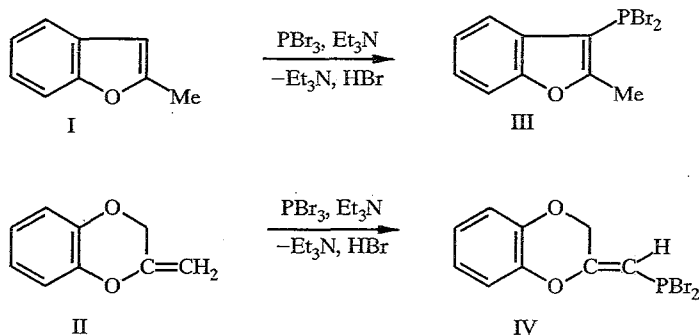
Реакцией 2-метилбензофурана и 2,3-дигидро-2-метилен-1,4-бензодиоксина с трехбромистым фосфором в основных средах получены соответствующие дибромфосфины и на их основе другие фосфорилированные производные названных гетероциклов.

Ранее нами было показано, что многие электронообогатенные ароматические и ненасыщенные соединения реагируют с галогенангидридами кислот трехвалентного фосфора с образованием дигалоген-, галоген- и трисфосфинов. Эта реакция позволила нам разработать удобные методы синтеза большого числа С-фосфорилированных производных азотсодержащих гетероциклических соединений, в том числе первых дигалогенфосфинов с остатками пиррола [1], индола [2], индолизина [3, 4], пиримидазола [5], индазола [6] и пиразола [7], которые невозможно синтезировать, используя традиционные кислоты Льюиса в качестве катализаторов. Среди кислородсодержащих гетероциклов в данной реакции изучались только фураны [8].

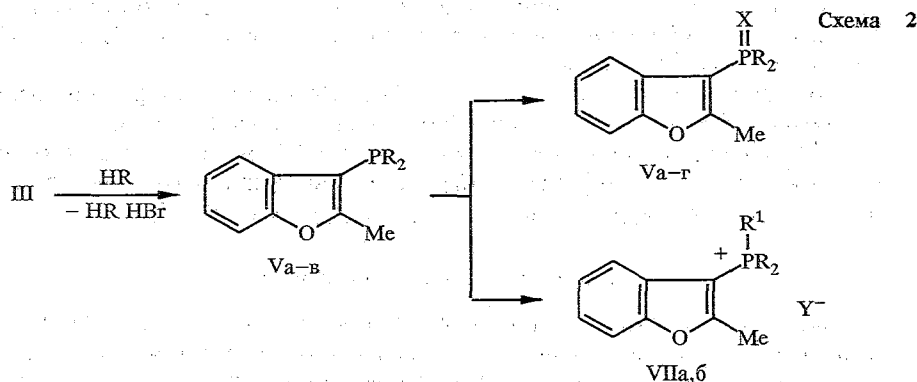
Настоящая работа посвящена С-фосфорилированию 2-метилбензофурана и 2,3-дигидро-2-метилен-1,4-бензодиоксина. Отметим, что, хотя фосфорилированию алкилвиниловых эфиров галогенидами как пяти- [9, 10], так и трехвалентного [11, 12] фосфора и посвящено несколько работ, данные о фосфорилировании соединений с фрагментами арилвиниловых эфиров, в том числе входящих в состав гетероциклических и гетероароматических соединений, в литературе отсутствуют. Известные подходы к синтезу бензофуранов с непосредственной связью фосфор—гетероцикл заключаются в циклизации α -фенокси- β -кетосфосфонатов [13] и (2-гидроксибензилметил)бисфосфиноксидов [14] и позволяют синтезировать как два-, так и трифосфорилированные соединения.

Нами найдено, что 2-метилбензофуран (I) и 2,3-дигидро-2-метилен-1,4-бензодиоксин (II) реагируют с трехбромистым фосфором в растворе пиридина при комнатной температуре. При этом с практически количественными выходами образуются дибромфосфины (III, IV). Реакция с 2,3-дигидро-2-метилен-1,4-бензодиоксином завершается в течение двух суток, тогда как с 2-метилбензофураном — почти двух месяцев. Попытки осуществить реакцию при более высокой температуре привели к

Схема 1

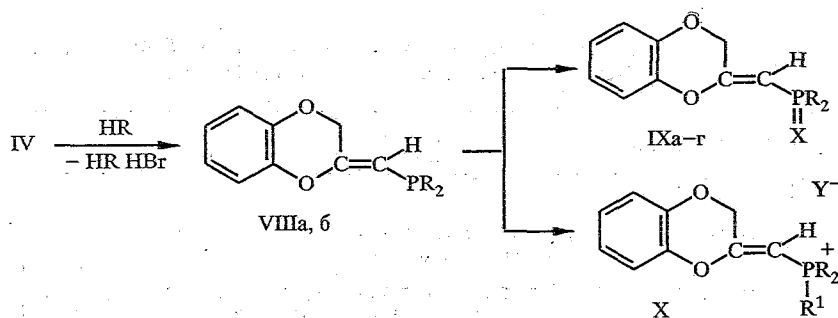


значительному снижению выходов и смолообразованию. Нам не удалось вовлечь в реакцию галогениды фосфора, в том числе фенилдибромфосфин, дифенилбромфосфин и треххлористый фосфор, которые часто достаточно активны в подобных реакциях [8]. Дибромфосфины III, IV устойчивы в отсутствие влаги воздуха. На их основе синтезирован набор фосфорилированных производных бензофурана и бензодиоксина по приведенным схемам.



Va R = NEt₂; Vб R = NMe₂; Vв R = морфолино; VIa R = NEt₂, X = O; VIб R = NEt₂, X = S;
 VIв R = NMe₂, X = S; VIг R = морфолино, X = S; VIIa R = NEt₂, R¹ = NH₂, Y = Cl;
 VIIб R = NEt₂, R¹ = Et, Y = I

Схема 3



VIIIa R = NEt₂; VIIIб R = морфолино; IXa R = NEt₂, X = O; IXб R = NEt₂, X = S;
 IXв R = NEt₂, X = N₃Ph; IXг R = морфолино, X = S; X R = NEt₂, R¹ = Et, Y = I;
 XI R = морфолино, R¹ = Me, Y = I

Строение синтезированных соединений было доказано элементарным анализом, ЯМР ¹H и ³¹P спектрами (табл. 1, 2), а для соединений III, IV, VIIб, VIIIб, IXб, XI и спектрами ¹³C (табл. 3, 4). В спектрах ПМР 2-метилфурана отсутствует сигнал протона, находящегося у третьего углеродного атома, а сигналы метильной группы для всех фосфорилированных бензофуранов проявляются в виде дублета с небольшой, но достаточно постоянной величиной KССВ J_{PH}. Подобные величины KССВ J_{PH} наблюдались нами у сигналов протонов С—СН₃ метильной группы 3-фосфорилированных производных 1,2-диметилиндолов [2]. В спектре ¹³C соединения III наиболее показательным является сигнал углеродного атома, находящегося в положении 2 гетероцикла и проявляющегося в виде дублета.

Метилзамещенные 2,3-дигидро-2-метил-1,4-бензодиоксины IV и VIIa,b могут существовать в виде E- и Z-изомеров. Подобная изомерия для метилзамещенных, в том числе метилфосфорилированных 1,3,3-триметил-2-метилиндолинов, хорошо известна [15]. В частности, показано, что

соотношение *E*- и *Z*-изомеров существенно зависит от заместителя у атома фосфора и его координации [16].

Метиленфосфорилированные 2-метилениндолины с трехвалентным атомом фосфора существовали почти исключительно в виде *E*-изомеров. В случае 2-метиленфосфорилированных 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинов ввиду меньшей донорности феноксигруппы по сравнению с аминогруппой и увеличения влияния пространственных факторов можно было ожидать образования большего количества *Z*-изомера. И действительно, даже 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксины с трехвалентным атомом фосфора (VIIIa,б) содержат около 25% *Z*-изомера.

Соотношение сигналов *E*- и *Z*-изомеров в фосфорилированных 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинах выполнено на основании сравнения их ЯМР ^1H и ^{13}C спектров с аналогичными спектрами 1,3,3-триметил-2-метилениндолинов [15, 16] и β -фосфорилированных винилалкиловых эфиров [17]. Особенно показательной в них является величина КССВ J_{P2C} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на приборах Gemini-200 (200 МГц, ^1H ; 50,29 МГц, ^{13}C) и Bruker-200 (81,03 МГц, ^{31}P). В качестве внутреннего стандарта в спектрах ПМР ^1H использовался ТМС, в качестве внешнего стандарта в спектрах ЯМР ^{31}P использовали H_3PO_4 .

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

2-Метилбензофур-3-ил-дибромфосфин (III). Раствор 13,2 г (0,1 моль) 2-метилбензофурана I в 35 мл сухого пиридина и 27,07 г (0,1 моль) трехбромистого фосфора выдерживают при 20 °С в течение двух месяцев, отфильтровывают образовавшиеся кристаллы бромгидрата пиридина,

Т а б л и ц а 1

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ПМР и ЯМР ^{31}P
3-фосфорилированных 2-метилбензофуранов

Соединение	Растворитель	CH_3 (J_{HP} , Гц)	Ароматические протоны	Другие протоны	^{31}P
III	CDCl_3	2,66 д (1,7)	7,33 м (2H); 7,47 м (1H); 8,18 м (1H)	—	128,40
Va	CD_3CN	2,46 д (2,0)	7,17 м (2H); 7,36 м (1H); 7,67 м (1H)	1,10 т $J_{\text{NH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,10...3,15 м (8H, N— CH_3)	82,60
Vб	CD_3CN	2,41 д (2,0)	7,10 м (2H); 7,40 м (1H); 7,50 м (1H)	2,73 с; 2,77 с (N— CH_3)	87,50
Vв	CD_3CN	2,54 д (2,0)	7,26 м (2H); 7,35 м (1H); 7,78 м (1H)	3,15 м (8H, H_A); 3,70 м (8H, H_B)	84,70
VIa	CDCl_3	2,75 д (1,7)	7,20 м (2H); 7,28 м (1H); 7,44 м (1H)	1,06 т $J_{\text{NH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,14 м (8H, N— CH_2)	26,50
VIб	CDCl_3	2,81 д (1,8)	7,25 м (3H); 7,38 м (1H)	1,09 т $J_{\text{NH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,19 м (8H, N— CH_3)	67,40
VIв	CDCl_3	2,82 д (1,8)	7,24 м (2H); 7,41 м (1H); 7,93 м (1H)	2,61 с; 2,67 с (12H, N— CH_3)	73,20
VIг	CDCl_3	2,67 д (1,8)	7,26 м (2H); 7,36 м (1H); 7,78 м (1H)	3,07 м (8H, H_A); 3,80 м (8H, H_B)	68,50
VIIa	CDCl_3	2,95 д (1,8)	7,20 м (2H); 7,50 м (1H); 7,60 м (1H)	1,20 т $J_{\text{NH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,29 м (8H, N— CH_2); 6,73 д $J_{\text{HP}} = 6,3$ Гц (2H, NH_2)	42,90
VIIб	CDCl_3	2,71 д (1,8)	7,43 м (2H); 7,66 м (2H)	1,80 т $J_{\text{NH}} = 6,8$ Гц (3H, CH_3); 1,30 т $J_{\text{NH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 2,87 м (2H, N— CH_2); 3,37 м (8H, N— CH_2)	56,60

Химические сдвиги (δ , м.д.) в спектрах ПМР и ЯМР ^{31}P метиленфосфорилированных 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинов

Соединение	Растворитель	CH_2 (J_{HP} , Гц)	$=\text{C}(\text{R})\text{H}$ (J_{HP} , Гц)	Ароматические протоны	Другие протоны	Соотношение изомеров Z : E	^{31}P
IV	CDCl_3	4,62 д (2,0); 4,91 с	6,09 д (5,4); 6,59 д (6,6)	6,90...7,15 м	---	75 : 25	146,08, 142,53
VIa	C_6D_6	4,00 д (2,0); 4,73 с	4,82 д (5,4); 5,83 д (3,0)	6,70...7,10 м	1,04 т $J_{\text{HH}} = 7,2$ Гц (12H, CH_3); 0,95 т $J_{\text{HH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,06 м (8H, N- CH_2); 2,95 м (8H, N- CH_2)	75 : 25	132,50, 128,02
VIIIб	CD_3CN	4,57 д (3,3); 4,78 с	5,17 д (4,8); 5,64 д (2,9)	6,90...7,10 м	2,75...3,12 м (8H, H_A); 3,30...3,62 м (8H, H_B)	70 : 30	102,10, 98,50
IXa	CDCl_3	4,51 с	4,92 д (7,6)	6,90...7,10 м	1,11 т $J_{\text{HH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,00...3,25 м (8H, N- CH_2)	---	42,40
IXб	CDCl_3	4,44 с	5,10 д (11,2)	6,90...7,10 м	1,12 т $J_{\text{HH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 3,00...3,28 м (8H, N- CH_2)	---	83,50
IXв	CDCl_3	4,59 с	5,32 д (8,8)	6,90...7,10 м	1,12 т $J_{\text{HH}} = 9,4$ Гц (12H, N- CH_3); 3,22...3,31 м (8H, N- CH_2); 7,20...7,60 м (5H, C_6H_5)	---	42,50
IXг	CDCl_3	4,53 с	5,01 д (12,0)	7,00...7,10 м	3,18 м (8H, H_A); 3,69 м (8H, H_B)	---	19,48
X	CDCl_3	5,04 с	6,13 д (12,0)	7,00...7,10 м	1,22 т $J_{\text{HH}} = 7,0$ Гц (12H, CH_3); 1,80...1,90 м (3H, CH_3); 2,50...2,60 м (2H, P- CH_3); 3,20...3,30 м (8H, N- CH_3)	---	58,20

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C 3-фосфорилированных 2-метилбензофуранов

Соединение	C^2	C^3	C^4	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	$\text{C}-\text{CH}_3$
III	161,08	112,41	123,44	122,09 (1,63)	125,13	111,20	127,77	159,95	13,85 (13,18)
VIII*	166,48 (22,6)	96,06 (149,5)	124,68	120,10	126,06	111,95	126,35	154,02 (13,2)	11,13

* Другие C VIII: N- CH_2 41,70 (81,47), P- CH_2 20,18 (88,70), NCH $_2$ - CH_3 14,67 (86,2), PCH $_2$ - CH_3 7,15 (4,32).

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C метиленфосфорилированных 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинов

Соединение	C^2	C^3	C^5	C^6	C^7	C^8	C^9	C^{10}	P-CH
IV E	154,04 (23,3)	64,24	116,52	123,70	122,65	117,16	143,06	141,20	106,47 (64,17)
IV Z	154,86 (48,3)	60,58 (33,0)	116,52	123,70	122,80	117,23	143,30 (1,46)	141,30 (10,2)	107,97 (56,63)
VIII*	149,61 (16,8)	66,02 (2,11)	117,03	122,51	122,51	117,62	144,63	143,34	105,65 (5,48)
IXб*	151,02 (11,4)	65,56 (15,0)	116,36	122,97	122,34	117,07	143,52	141,54	101,44 (124,5)
XI*	162,12 (2,87)	64,57 (14,8)	115,89	124,42	122,68	117,41	143,20	140,40	86,40 (120,2)

* Другие C VIII: N- CH_2 50,83 (15,5), NCH $_2$ - CH_2 27,87 (6,12), NCH $_2$ CH $_2$ - CH_2 25,5; IXб: N- CH_2 39,34 (4,98), NCH $_2$ - CH_3 13,76 (3,72); XI: P- CH_3 11,91 (88,63), O- CH_2 45,48 N- CH_2 23,34, N- CH_2 25,51 (4,4).

фильтрат упаривают, остаток обрабатывают сухим гексаном (3 × 10 мл) и перекристаллизовывают из сухого гептана. Бесцветные кристаллы. Выход 78%. $T_{пл}$ 178 °С.

Тетраэтилдиамида 2-метилбензофур-3-ил-фосфонистой кислоты (Va). К раствору 14,7 г (0,2 моль) сухого диэтиламина в 50 мл абсолютного бензола при перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 16,1 г (0,05 моль) соединения III в 30 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем отфильтровывают выпавший бромгидрат диэтиламина, фильтрат упаривают, остаток перегоняют в вакууме. $T_{кип}$ 125 °С/0,03 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5788. Выход 80%.

Тетраметилдиамида 2-метилбензофур-3-ил-фосфонистой кислоты (Vб). Получают и выделяют аналогично соединению Va. $T_{кип}$ 96 °С /0,04 мм рт. ст. n_D^{20} 1,5623. Выход 82%.

Диморфолида 2-метилбензофур-3-ил-фосфонистой кислоты (Vв). Получают аналогично соединению Va. Кристаллизуют из октана. $T_{пл}$ 117 °С. Выход 88%.

Тетраэтилдиамида 2-метилбензофур-3-ил-фосфоновой кислоты (VIa). К раствору 3,06 г (0,01 моль) соединения Va в 15 мл сухого пентана при охлаждении и перемешивании добавляют 2,36 г (0,01 моль) гексахлорэтана в 20 мл сухого пентана. Выпавший осадок промывают пентаном (3 × 15 мл). Полученную соль, имевшую сигнал ЯМР ^{31}P (CH_2Cl_2) δ_P 52,07 м. д., растворяют в 15 мл хлористого метилена, раствор обрабатывают 20 мл 5% водного раствора NaOH. Органический слой отделяют, высушивают сульфатом натрия, растворитель упаривают. Остаток перегоняют в вакууме масляного насоса. $T_{кип}$ 128 °С/0,02 мм рт. ст. Выход 63%.

Тетраэтилдиамида 2-метилбензофур-3-ил-тиофосфоновой кислоты (VIб). К раствору 3,06 г (0,01 моль) соединения Va в 15 мл сухого бензола добавляют 0,32 г (0,01 моль) серы, перемешивают в течение 12 ч, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. $T_{кип}$ 140 °С/0,03 мм рт. ст. Выход 76%.

Тетраметилдиамида 2-метилбензофур-3-ил-тиофосфоновой кислоты (VIв). Получают и очищают аналогично соединению VIб из Vб. Выход 88%. $T_{кип}$ 112 °С/0,04 мм рт. ст.

Диморфолида 2-метилбензофур-3-ил-тиофосфоновой кислоты (VIг). Получают и очищают аналогично соединению VIб из Vв. Кристаллизуют из октана. $T_{пл}$ 119 °С. Выход 86%.

Аминобис(диэтиламино)-2-метилбензофур-3-ил-фосфонийхлорид (VIIa). К раствору 3,06 г (0,01 моль) соединения Va в 15 мл сухого бензола при охлаждении и перемешивании добавляют 2,36 г (0,01 моль) гексахлорэтана в 20 мл сухого пентана. Выпавший осадок промывают пентаном (3 × 15 мл). Полученную соль, имевшую сигнал ЯМР ^{31}P (CH_2Cl_2) δ_P 52,07 м. д., растворяют в 15 мл сухого хлористого метилена и барботируют через полученный раствор сухой аммиак до полного прекращения его поглощения. Выпавший хлористый аммоний отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток обрабатывают сухим пентаном (3 × 15 мл). В остатке масло желтого цвета. Выход 68%.

Бис(диэтиламино)-2-метилбензофур-3-ил-этилфосфониййодид (VIIб). К раствору 3,06 г (0,01 моль) соединения Va в 15 мл сухого пентана добавляют 1,56 г (0,01 моль) йодистого этила и оставляют на сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают пентаном и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 86%. $T_{пл}$ 165 °С.

2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилдибромфосфин (IV). К раствору 14,8 г (0,1 моль) 2,3-дигидро-2-метилена-1,4-бензодиоксина (2) и 14 мл (0,11 моль) сухого триэтиламина в 60 мл сухого пиридина при перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 27,07 г (0,1 моль) трехбромистого фосфора в 30 мл сухого гексана. Реакционную смесь продолжают перемешивать и охлаждать еще 2 ч, после чего оставляют на двое суток. Затем отфильтровывают выпавший бромгидрат триэтиламина, фильтрат упаривают, остаток перегоняют в вакууме. $T_{кип}$ 192...195 °С/0,03 мм рт. ст. (с разл.). Малоподвижная жидкость слегка оранжевого цвета. Выход 68%.

Тетраэтилдиамида 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилфосфонистой кислоты (VIIIa). Получают и очищают аналогично соединению Va, но вместо III используют дибромфосфин IV. Выход 80%. $T_{кип}$ 175...180 °С/0,02 мм рт. ст., n_D^{20} 1,5478.

Диморфолида 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилфосфонистой кислоты (VIIIб). Получают аналогично соединению VIIIa. Кристаллизуют из октана. $T_{пл}$ 96 °С. Выход 76%.

Тетраэтилдиамида 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилфосфоновой кислоты (IXa). Получают и очищают аналогично соединению VIa, но вместо Va используют тетраэтиламин VIIIa. Кристаллизуют из пентана. $T_{пл}$ 38 °С. Выход 65%.

Тетраэтилдиамида 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилтиофосфоновой кислоты (IXб). Получают и очищают аналогично соединению IVб, но вместо Va используют тетраэтиламид VIIIа. Кристаллизуют из пентана. Выход 72%. $T_{пл}$ 42 °С.

Тетраэтилдиамида 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилфенилиминофосфоновой кислоты (IXв). К раствору 0,99 г (0,003 моль) соединения VIIIа в 30 мл сухого пентана при перемешивании и охлаждении добавляют по каплям 0,36 г (0,003 моль) фенилазида. Выпавшее масло кристаллизуется ромбовидными кристаллами оранжевого цвета. Выход 97%. $T_{пл}$ 112 °С (с разл.).

Диморфолид 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилтиофосфоновой кислоты (IXг). Получают и очищают аналогично соединению IXб, но вместо VIIIа используют диморфолид VIIIб. Кристаллизуют из октана. Выход 75%. $T_{пл}$ 120 °С.

Бис(диэтиламино)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилэтилфосфониййодид (X). Получают и очищают аналогично соединению VIIIб, но вместо тетраэтилдиамида Va в реакции используют VIIIа. Малоподвижное масло желтого цвета. Выход 88%.

Диморфолид-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илиденметилметилфосфониййодид (XI). Получают и очищают аналогично соединению X, но вместо йодистого этила в реакцию вводят йодистый метил. Белые кристаллы. Выход 92%. $T_{пл}$ 153 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толмачев А. А., Ивонин С. С., Харченко А. В., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62. — С. 465.
2. Толмачев А. А., Ивонин С. С., Харченко А. В., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1990. — Т. 60. — С. 1668.
3. Юрченко А. А., Толмачев А. А., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — С. 1480.
4. Tolmashov A. A., Jurchenko A. A., Kozlov E. S., Shulezhko V. A. // Heteroatom Chemistry. — 1993. — Vol. 3. — P. 343.
5. Толмачев А. А., Юрченко А. А., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62. — С. 1667.
6. Толмачев А. А., Семенова М. Г., Свиридон А. И., Юрченко А. А., Феценко Н. Г. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 1344.
7. Толмачев А. А., Свиридон А. И., Козлов Э. С., Костюк А. Н. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62. — С. 2395.
8. Толмачев А. А., Ивонин С. С., Харченко А. В., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — С. 859.
9. Анисимов К. Н., Несмеянов Ф. Н. // Изв. АН СССР. — 1954. — № 4. — С. 610.
10. Пудовик А. Н., Хайруллин В. К. // Успехи химии. — 1968. — Т. 37. — С. 745.
11. Тростянская И. Г., Ефимова И. В., Казанкова М. А., Луценко И. Ф. // ЖОХ. — 1983. — Т. 53. — С. 236.
12. Lucenko I. F. // Z. Chem. — 1984. — N 10. — P. 345.
13. Haelters Y. P., Corbel B., Stuzts G. // Phosphorus, Sulfur and Silicon — 1980. — Vol. 42. — P. 85.
14. Vovin A. N. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1994. — N 8. — P. 973.
15. Толмачев А. А., Костюк А. Н., Козлов Э. С., Пинчук А. М. // ЖОХ. — 1990. — Т. 60. — С. 1752.
16. Толмачев А. А., Костюк А. Н., Козлов Э. С. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — С. 1333.
17. Лажко Э. И., Лузикова Е. В., Михайлов Г. Ю., Казанкова М. А., Устьянко Ю. А. // ЖОХ. — 1988. — Т. 58. — С. 1247.

Украинский государственный
химико-технологический университет,
Днепропетровск 320005

Поступило в редакцию 6.02.95

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 253094