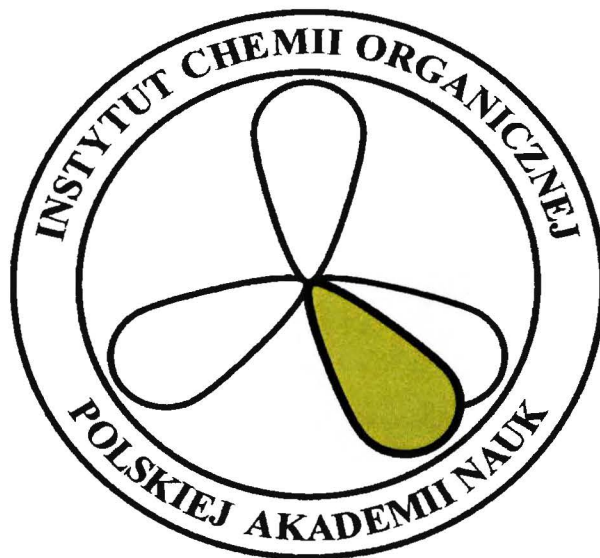


INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

K-c-125
K-c-130



*Reakcje 2-nitrozoanilin ze związkami fosforu III i wykorzystanie
produktów tych przemian w syntezie heterocykli azotowych*

mgr Emilia Łukasik

Spójny tematycznie cykl artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych
przedstawiony Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia doktora

Promotor: dr hab. Zbigniew Wróbel, prof. nadzw.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.392/17

WARSZAWA 2016





B. Org. 392/17

Część badań niniejszej pracy doktorskiej wykonana została w ramach projektu:

„Reakcje 2-nitrozoanilin ze związkami fosforu III i wykorzystanie produktów tych przemian w syntezie azotowych związków heterocyklicznych”



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Projekt realizowany w ramach grantu Preludium 7

Narodowego Centrum Nauki

Numer grantu: UMO-2014/13/N/ST5/03423

Pragnę serdecznie podziękować:

Mojemu Promotorowi, dr hab. Zbigniewowi Wróblowi, prof. nadzw.

za wskazanie ciekawego tematu, życzliwość, wiele cennych rad

oraz wszelką udzieloną pomoc.

Dr Andrzejowi Kwastowi

za cenne wskazówki i korekty, które ułatwiły mi napisanie pracy.

Członkom Zespołu VII, a w szczególności

dr Robertowi Bujokowi oraz mgr inż. Michałowi Nowackiemu

za konstruktywne uwagi oraz miłą atmosferę.

Adamowi i mojej rodzinie dziękuję za wszystko...

Streszczenie

Poszukiwanie nowych i efektywnych dróg syntezy azotowych związków heterocyklicznych jest ważnym zadaniem dla chemików, ponieważ związki te stanowią szkielet wielu substancji wykazujących aktywność biologiczną.

Celem mojej pracy była synteza (2-aryloamino)aryloiminofosforanów i ich wykorzystanie jako substratów w syntezie azotowych układów heterocyklicznych.

W ramach pierwszej części badań, wychodząc z *N*-arylo-2-nitrozoanilin i związków fosforu (III), opracowałam metodę otrzymywania (2-aryloamino)-aryloiminofosforanów. Najlepsze wyniki uzyskałam używając trifenylofosfiny. Zastosowanie ostrzejszych warunków reakcji oraz nadmiaru trifenylofosfiny, w pierwszej kolejności pełniącej funkcję reduktora, również pozwoliło otrzymać pożądane iminofosforany z 2-nitrodiairyloamin. Ten sposób umożliwił syntezę iminofosforanów, których prekursorami były takie 2-nitrozodiairyloaminy, jakich nie udało się otrzymać w reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru.

Następne zadanie polegało na zastosowaniu otrzymanych uprzednio iminofosforanów do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych. W pierwszej kolejności, wykorzystując wcześniej otrzymane (2-aryloamino)aryloiminofosforany, opracowałam nowe metody syntezy pochodnych 1-arylobenzimidazolu. Prowadząc reakcje, wspomnianych wcześniej prekursorów, z izocyjanianami, chlorkami kwasowymi, CS₂ i CO₂, otrzymałam odpowiednio 1-arylo-2-aminobenzimidazole, 1-arylobenzimidazole, 1-arylo-2-benzimidazolony oraz 1-arylo-2-benzimidazolony. Wśród ostatniej z wymienionych klas pochodnych znalazły się m. in. związki o już stwierdzonej czynności biologicznej. Pochodne benzimidazolu powstawały także w reakcji (2-aryloamino)aryloiminofosforanów z odczynnikiem Vilsmeiera. W przypadku, gdy w transformacji tej zastosowałam *N*-alkilowe pochodne (2-aryloamino)aryloiminofosforanów, otrzymałam pochodne benzodiazepin. Natomiast reakcje z azotynem sodowym prowadziły do pochodnych benzotriazolu. W reakcji czwartorzędowania (2-aryloamino)aryloiminofosforanów oraz ich *N*-alkilowych (w tym *N*-alilowych) pochodnych otrzymałam selektywnie podstawione 2-aminodiairyloaminy. Dialilowane związki tego typu posłużyły mi do syntezy pochodnych benzodiazocyny powstających w wyniku metatezy z zamknięciem pierścienia ośmioczłonowego.

(2-Aryloamino)aryloiminofosforany okazały się być łatwo dostępnymi i użytecznymi półproduktami w syntezie skondensowanych heterocyklicznych związków

azotowych, umożliwiającymi skuteczne zastąpienie, niejednokrotnie trudniejszych w syntezie i zarazem mniej stabilnych, dotychczas stosowanych pochodnych arylenodiamin.

Abstract

Searching for a new and effective ways of synthesis of nitrogen heterocycles is an important goal for chemists, because these compounds occur as a core in the structures of many biologically active substances.

The aim of my studies was the synthesis of (2-arylamino)aryliminophosphoranes and their applications, as starting materials, in the synthesis of nitrogen heterocyclic systems.

At the first stage of my research I have established a method for the synthesis of (2-arylamino)aryliminophosphoranes, starting from the *N*-aryl-2-nitrosoanilines and trivalent phosphorus compounds. The best results were received by using a triphenylphosphine. Using harsher reaction conditions and an excess of triphenylphosphine, acting at the beginning as the reducing agent, also allowed to obtain desirable iminophosphoranes, starting from 2-nitrodiarylamines. This method has enabled the synthesis of such iminophosphoranes, for which the starting 2-nitrosodiarylamines are impossible to be obtained by nucleophilic substitution of hydrogen.

The next goal was the application of (2-arylamino)aryliminophosphoranes for the synthesis of the fused heterocyclic systems. I have developed some new methods for the synthesis of 1-arylbenzimidazoles, as far as possible, previously obtained (2-arylamino)-aryliminophosphoranes. I have obtained 1-aryl-2-aminobenzimidazoles, 1-arylbenzimidazoles, 1-arylbenzimidazole-2-thiones and 1-aryl-2-benzimidazolones carrying out the reactions of these compounds with isocyanates, acid chlorides, CS₂ and CO₂, respectively. The latter group of products include compounds with known biological activity. The benzimidazole derivatives were also formed by the reaction of (2-arylamino)iminophosphoranes with the Vilsmeier reagent. When I had used *N*-alkyl derivatives of (2-arylamino)aryliminophosphoranes in this reaction, than I received dibenzodiazepine derivatives. Reactions with sodium nitrite led to benzotriazole derivatives. The quaternization of (2-arylamino)aryliminophosphoranes and *N*-alkyl (including *N*-allyl) derivatives, provided to selectively substituted 2-aminodiarylamine derivatives. This type of the diallylic compounds were used for the synthesis of benzodiazocine derivatives by using the ring closing metathesis in order to obtain the eight-membered heterocyclic.

(2-Arylamino)aryliminophosphoranes have been proved to be readily available and convenient intermediates in the synthesis of the fused nitrogen heterocycles. Thus, it

enables to replace arylendiamine derivatives, which sometimes are more difficult to obtain and less stable.

Spis treści

Lista publikacji obejmujących materiał niniejszej dysertacji	10
1. Założenia i cel pracy	12
2. Aktualny stan wiedzy	13
2.1. Reakcje otrzymywania iminofosforanów	13
2.2. Reakcje iminofosforanów	15
2.2.1. Reakcja aza-Wittiga	16
2.2.1.1. Reakcje iminofosforanów z aldehydami i ketonami	16
2.2.1.2. Reakcja iminofosforanów z innymi związkami karbonyłowymi i ich analogami siarkowymi	17
2.2.2. Hydroliza i utlenianie	20
3. Badania własne	21
3.1. Związki nitrozowe i nitrowe jako dogodne substraty w syntezie (2-aryloamino)-aryloiminofosforanów	21
3.2. Reakcje (2-aryloamino)aryloiminofosforanów	23
3.2.1. Reakcje alkilowania (2-aryloamino)aryloiminofosforanów i zastosowanie otrzymanych produktów do syntezy skondensowanych układów ośmioczłonowych	24
3.2.2. Reakcje z izocyjanianami	27
3.2.3. Reakcje z chlorkami kwasowymi oraz z odczynnikiem Vilsmeiera	28
3.2.4. Reakcje z CO ₂	30
3.2.5. Reakcje z disiarczkiem węgla	32
3.2.6. Reakcje z kationem NO ⁺	33
4. Podsumowanie	36
5. Bibliografia	39
Kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy	41
Oświadczenia autorów publikacji	203

Lista publikacji obejmujących materiał niniejszej dysertacji

1. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „Simple synthesis of 2-aminoaryliminophosphoranes from *N*-aryl-2-nitrosoanilines and their application in 2-aminobenzimidazole synthesis” *Synlett* **2014**, 25, 217-220 (*Synfacts* **2014**, 10, 0355)
2. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „2-(Arylamino)aryliminophosphoranes as easily available and convenient starting materials in the synthesis of 1,2,3-benzotriazoles” *Synlett* **2014**, 25, 1987-1990 (*Synfacts* **2014**, 10, 1143)
3. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „A new approach to the synthesis of 1-arylbenzimidazole-2-thiones from nitroarenes and anilines through halogen-free substitution of hydrogen via iminophosphorane intermediates” *Synthesis* **2016**, 48, 263-270
4. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „Aryliminophosphoranes as key intermediates in the one-pot synthesis of 1-aryl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-ones from *N*-aryl-2-nitrosoanilines and carbon dioxide under mild metal-free conditions” *Synthesis* **2016**, 48, 1159-1166
5. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „Synthesis of 1-arylbenzimidazoles and dibenzo[a,b][1,4]diazepines from 2-(arylamino)aryliminophosphoranes” *Arkivoc* **2016**, (iv), 67-85
6. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „Quaternization of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes. A route to *N,N'*-disubstituted 2-aminodiarylamines and unsymmetrically substituted 1-aryl-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocines” *Arkivoc* **2016**, (v), 69-88
7. Łukasik, E.; Wróbel, Z. „2-(Arylamino)aryliminophosphoranes from 2-nitrodiarylamines” *Heteroatom Chemistry* **2016**, DOI: 10.1002/hc.21348

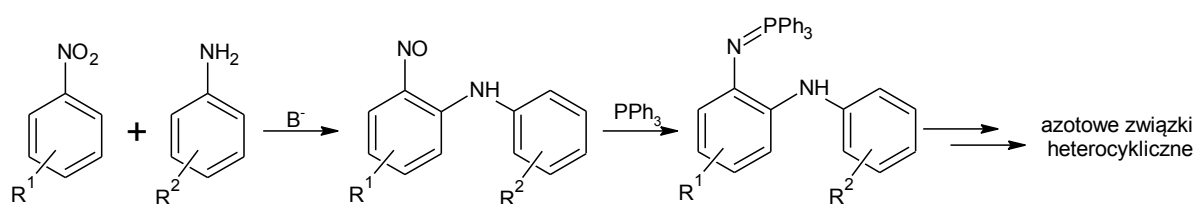
Prezentacja wyników badań na konferencjach:

1. *Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry TRAMECH VIII*,
11-15.11.2015, Antalya, Turcja, plakat
2. *5th Portuguese Young Chemists Meeting (5th PYChem) and 1st European Young Chemists Meeting (1st EYChem)*, 26-29.04.2016, Guimarães, Portugalia, plakat
3. *X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, Łódź 16-18 kwietnia 2015, plakat

1. Założenia i cel pracy

Azotowe związki heterocykliczne stanowią rdzeń wielu związków wykazujących aktywność biologiczną, zarówno tych występujących w naturze, jak i tych otrzymywanych syntetycznie, dlatego tak ważne jest poszukiwanie nowych i efektywnych dróg ich syntezy.¹

W wyniku reakcji nitroarenów z anilinami, prowadzonej w obecności mocnych zasad, w niskiej temperaturze Wróbel i Kwast otrzymali odpowiednie *N*-arylo-2-nitrozoaniliny.² Wstępne próby wykazały, że związki te reagują z trifenylofosfiną dając w efekcie 2-(aryloamino)aryloiminofosforany.



Schemat 1

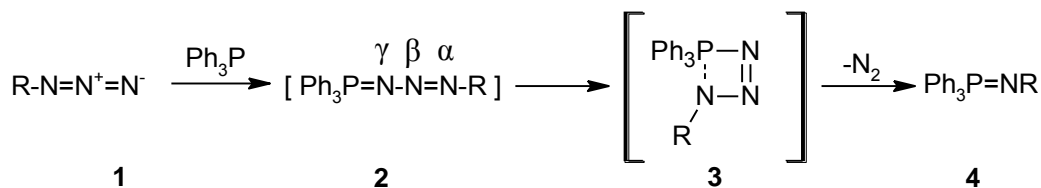
Niniejsza praca ma na celu zbadanie (2-aryloamino)aryloiminofosforanów pod kątem zarówno ich otrzymywania, jak i wykorzystania w syntezie związków heterocyklicznych zawierających azot. Do głównych kierunków badań prowadzonych w ramach tej pracy należy zaliczyć:

- Zbadanie zakresu zastosowania reakcji *N*-arylo-2-nitrozoanilin ze związkami fosforu (III), prowadzącej do powstania (2-aryloamino)aryloiminofosforanów.
- Zbadanie chemicznych właściwości i reaktywności obu azotowych centrów w (2-aryloamino)aryloiminofosforanach.
- Wykorzystanie zróżnicowanych właściwości centrów azotowych głównie do reakcji cyklizacji z odpowiednimi dwufunkcyjnymi reagentami łączącymi oba centra.

2. Aktualny stan wiedzy

2.1. Reakcje otrzymywania iminofosforanów

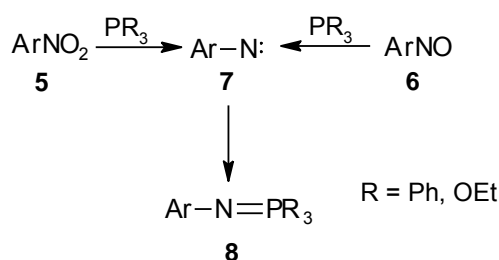
Pierwsze doniesienia na temat aryloiminofosforanów ukazały się na początku XX wieku, kiedy to w 1919 r. Staudinger i Meyer przeprowadzili reakcję azydku fenylu z trifenylofosfiną, w której po wydzieleniu cząsteczki azotu powstał odpowiedni *N*-fenyloiminotrifenylofosforan.³



Schemat 2

Reakcja Staudingera zachodzi poprzez nukleofilowy atak atomu fosforu na terminalny (γ) atom azotu w azydzie **1**, prowadzi to do utworzenia liniowego fosfazydki **2**, który następnie dysocjuje poprzez czteroczłonowy stan przejściowy **3** przekształcając się w produkt **4** z wydzieleniem cząsteczki azotu (schemat 2). Reakcja ta, do dziś najpowszechniej używana w syntezie iminofosforanów, została gruntownie opisana w licznych pracach przeglądowych między innymi przez Gololobova⁴ oraz Palacios⁵. W następnych latach znaleziono szereg innych sposobów syntezy iminofosforanów, z których warte uwagi są następujące reakcje:

- *Otrzymywanie ze związków nitrowych i nitrozowych*: Iminofosforany można otrzymać ze związków posiadających atom azotu na +3 oraz +1 stopniu utlenienia, odpowiednio ze związków nitrowych **5** i nitrozowych **6**. Redukcja (odtlenienie) tych grup trifenylofosfiną lub inną pochodną fosforu (III) prowadzi do nitrenu **7**, który przyłącza związek fosforowy tworząc ugrupowanie C=N.

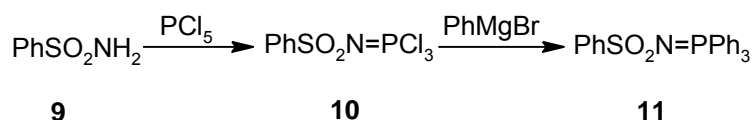


Schemat 3



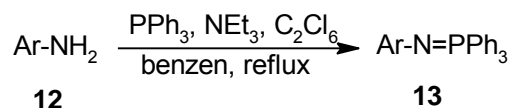
W literaturze można spotkać niewiele reakcji związków nitrowych i nitrozowych z tryfenylo- lub trialkilofosfinami, przeważają reakcje z trialkilowymi fosforynami. Na ogół są to skomplikowane przekształcenia prowadzące nie tylko do produktów typu iminofosforanu lecz również często do cyklicznych produktów ubocznych. Temat redukcji związków nitrowych i nitrozowych za pomocą związków fosforu (III) został przedstawiony przez Cadogana w pracach przeglądowych⁶.

- *Reakcja Kirsanova*: W 1950 r. Kirsanov opublikował reakcję pentachloru fosforu z benzenosulfonamidem **9**, w wyniku której powstał *N*-benzenosulfonyloimino-*P,P,P*-trichlorofosforan **10**, który poddany reakcji z bromkiem fenylomagnezowym tworzył odpowiedni iminofosforan **11**.⁷



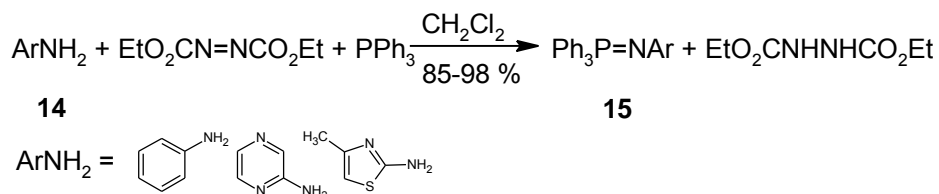
Schemat 4

- *Reakcja Appela*: W reakcji amin z fosfiną i czterochlorkiem węgla tworzy się wiązanie aza-ylidowe.⁸ Rolę czynnika chlorującego w tej reakcji pełnić może także C_2Cl_6 (schemat 5)⁹.



Schemat 5

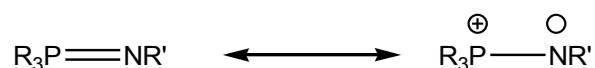
- *Reakcja Mitsunobu*: W reakcji tej w wyniku kondensacji trzeciorzędowych fosfin z aromatycznymi aminami **14** pod wpływem azodikarboksylanu dietylu powstają odpowiednie iminofosforany **15** (schemat 6).¹⁰



Schemat 6

2.2. Reakcje iminofosforanów

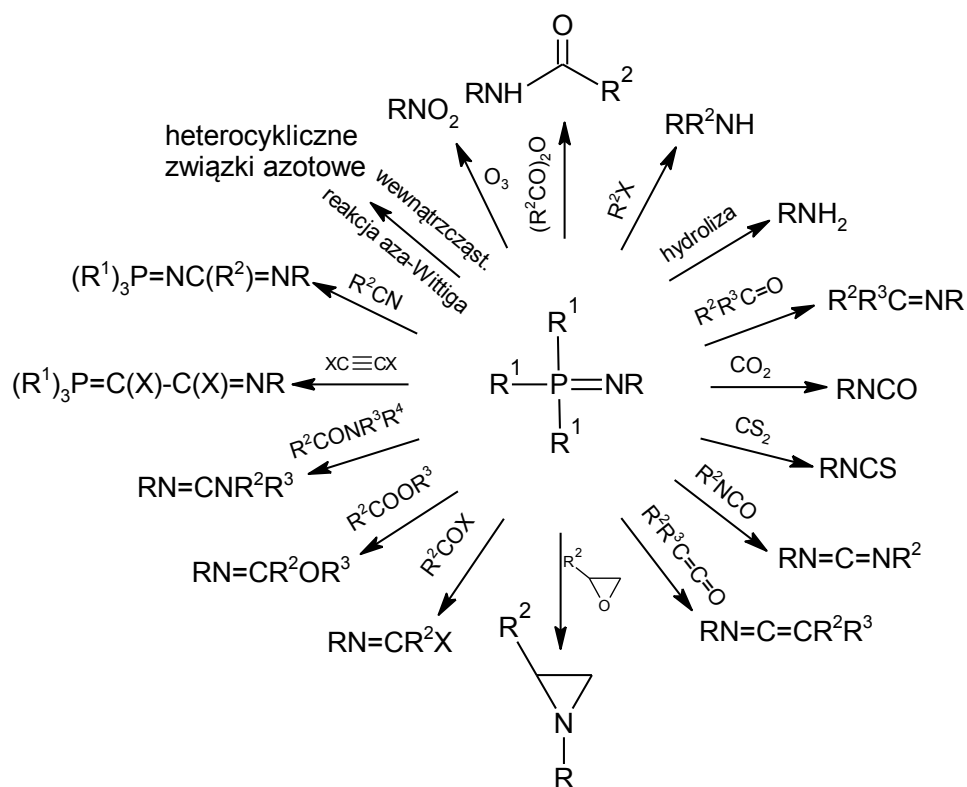
Iminofosforany ($R_3P=NR^1$) to związki zawierające w swej cząsteczce podwójne wiązanie między atomem azotu, a atomem fosforu. Wiązanie to jest silnie spolaryzowane, tak że ugrupowanie ma charakter aza-ylidu o budowie mezomerycznej jak na schemacie 7. Od klasycznych ylidów fosforowych ($R_3P=CHR^1R^2$) odróżnia je większa stabilność i równocześnie niższa reaktywność, co spowodowane jest występowaniem struktury rezonansowej z ładunkiem ujemnym na atomie azotu, która jest dosyć trwała ze względu na dość dużą elektroujemność azotu. Iminofosforany są zasadami, w których aminowe centrum nukleofilowe jest zdolne do reakcji podstawienia ze związkami elektrofilowymi. Wykazują one wyższą zasadowość niż aniliny, stąd można się spodziewać również ich większej nukleofilowości¹¹.



Schemat 7

Wyraźnie zarysowane nukleofilowe właściwości iminofosforanów predysponują je do wchodzenia w reakcje z różnymi reagentami elektrofilowymi, czego efektem są nowe, najczęściej wielokrotne wiązania C-N.

W rozdziale tym skupię się na krótkim przedstawieniu reakcji, w które wstępują iminofosforany (schemat 8).



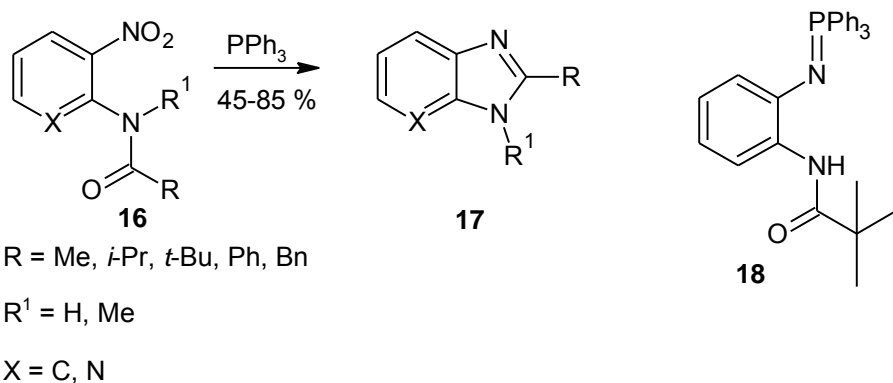
Schemat 8

2.2.1. Reakcja aza-Wittiga

2.2.1.1. Reakcje iminofosforanów z aldehydami i ketonami

W reakcji aza-Wittiga, która jest azotowym analogiem reakcji Wittiga ugrupowanie iminofosforanowe, reaguje z grupą karbonylową odpowiedniego aldehydu lub ketonu tworząc wiązanie iminowe C=N. Kondensacja zachodzi bez katalizatora, w rozpuszczalnikach neutralnych prowadząc do powstania produktów na ogół z wysokimi wydajnościami. Gdy w jednej cząsteczce występuje zarówno grupa iminofosforanowa, jak i grupa karbonylowa możliwa jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja aza-Wittiga. Wykorzystywana jest ona do konstrukcji wielocłonowych pierścieni np. pięcio-¹² lub siedmiocłonowych¹³. Poświęcono jej wiele uwagi w pracach¹⁴ oraz w pracach przeglądowych⁵.

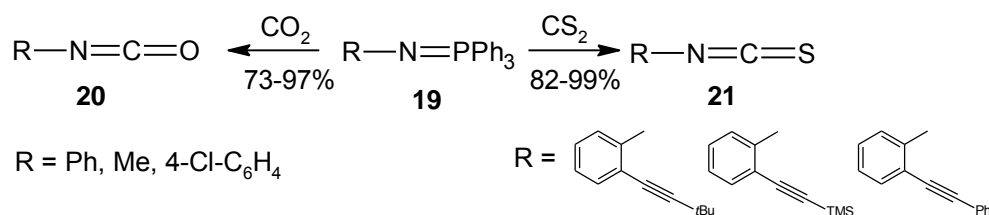
Duchek i Vasella przeprowadzili reakcję pochodnych *o*-nitroanilidu lub *orto*-podstawionych nitropyrydyn **16** z trifenylfosfiną, otrzymując w wyniku cyklizacji przejściowo powstających iminofosforanów benzimidazole **17**. W przypadku reakcji *N*-piwaloilnitroaniliny udało się wydzielić pośredni iminofosforan **18**, ponieważ z powodu przeszkody sterycznej ze strony grupy *t*-butylowej ulegał on cyklizacji stosunkowo wolno.¹⁵



Schemat 9

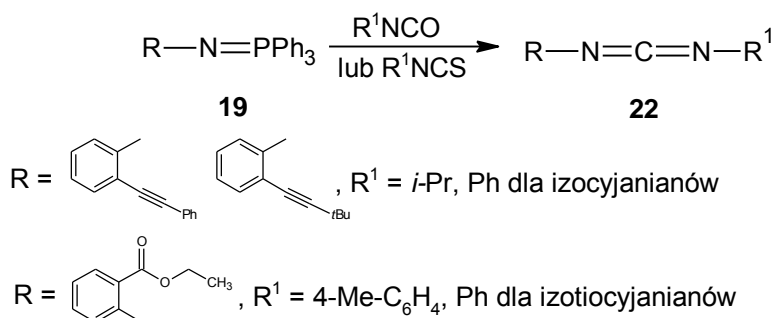
2.2.1.2. Reakcja iminofosforanów z innymi związkami karbonylowymi i ich analogami siarkowymi

- Reakcje iminofosforanów z CO₂¹⁶ i CS₂^{16,17} prowadzą do odpowiednich izocyjanianów **20** i izotiocyanianów **21** (schemat 10).



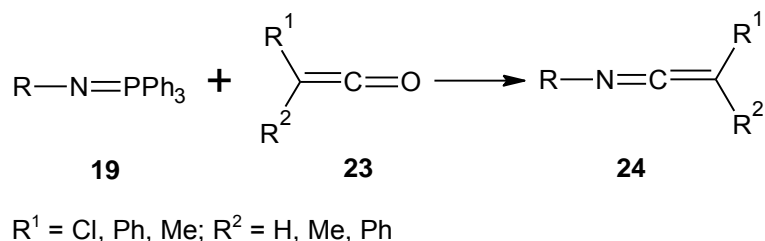
Schemat 10

- Iminofosforany biorą udział w reakcji z izocyjanianami¹⁸ bądź izotiocyanianami¹⁹ prowadzącej do karbodiimidów **22**, które najczęściej ulegają dalszym przekształceniom, a w przypadku niektórych substratów biorą udział w wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzącej do struktur heterocyklicznych.



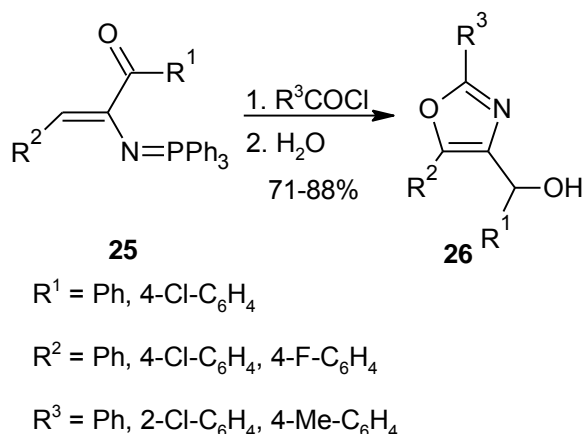
Schemat 11

- W wyniku reakcji ketenów **23** z iminofosforanami **19** tworzą się ketenoiminy **24**, które można następnie przekształcić w pirymidynony i chinazoliny w reakcji cykloaddycji [4+2].²⁰



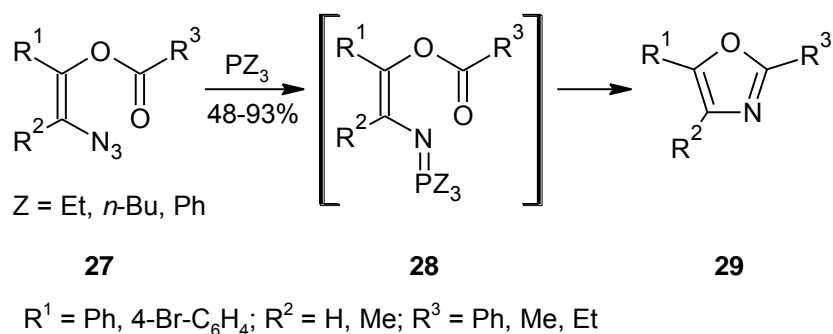
Schemat 12

- Chlorki kwasowe reagują z iminofosforanami w reakcji aza-Wittiga. W 2012 r. Ding i współpracownicy przeprowadzili reakcję winyloiminofosforanów **25** z różnymi chlorkami kwasowymi otrzymując 2,4,5-tripodstawione oksazole **26** z dobrymi wydajnościami.²¹



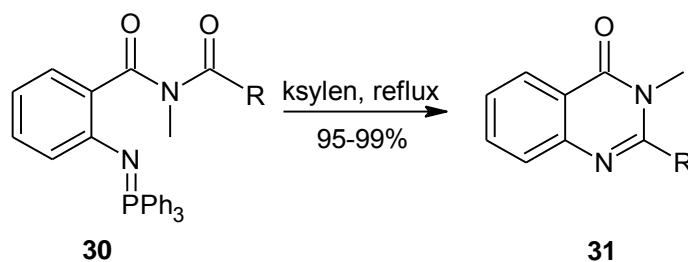
Schemat 13

- W 1989 r. Eguchi i współpracownicy opracowali syntezę pochodnych oksazoli wychodząc z odpowiednich pochodnych estrowych. W reakcji Staudingera azydków β -(acyloksy)winylowych **27** z trietylo-, tributylo- oraz trifenylofosfiną, a następnie w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji aza-Wittiga powstają produkty **29** z dobrymi wydajnościami. Najlepsze wyniki uzyskano w reakcjach z dziesięciokrotnym nadmiarem trifenylofosfiny.²²



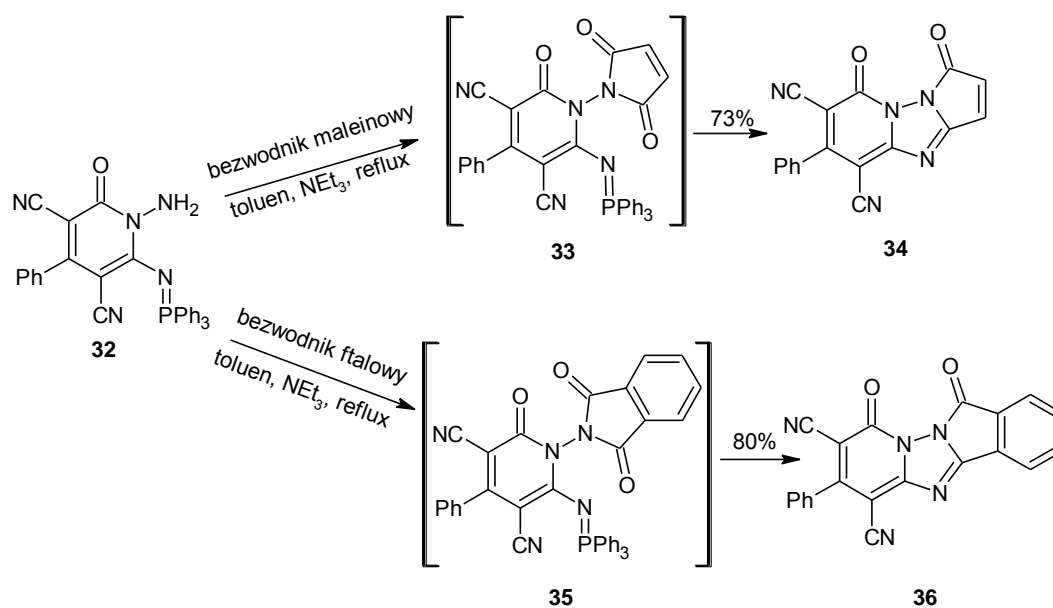
Schemat 14

- Dogodną metodą otrzymywania związków heterocyklicznych zawierających dwa atomy azotu w jednym pierścieniu jest zastosowanie wewnątrzcząsteczkowej reakcji aza-Wittiga, w której biorą udział substraty zawierające grupę iminofosforanową i grupę amidową w odpowiednim położeniu. W wyniku termicznej cyklizacji związków **30** powstają odpowiednie 4-chinazolinony **31** z prawie ilościowymi wydajnościami²³. Metoda ta znalazła zastosowanie w syntezie produktów naturalnych tj.: deoksyvacinonu, rutaekarpiny i tryptantriny.²⁴



Schemat 15

- W wyniku reakcji związku **32** z bezwodnikiem maleinowym lub ftalowym powstaje odpowiedni malimidowy **33** i ftalimidowy **35** produkt pośredni, który następnie ulega wewnątrzcząsteczkowej reakcji aza-Wittiga prowadzącej do pirolotriazolopirydyny **34** lub indolotriazolopirydyny **36**.²⁵

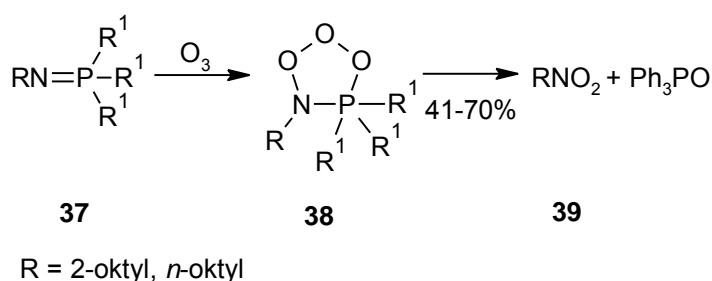


Schemat 16

2.2.2. Hydroliza i utlenianie

W warunkach kwasowej lub zasadowej hydrolizy iminofosforany tworzą pierwszorzędowe aminy. Łatwość zachodzenia tej reakcji zależy od rodzaju podstawnika związanego z atomem fosforu w grupie $\text{N}=\text{PR}_3$. Iminofosforany posiadające grupę aryłową ($\text{R} = \text{aryl}$) są stabilne na powietrzu i czasem w wodzie, a hydrolizie ulegają w rozcieńczonych kwasach i zasadach. Natomiast jeśli $\text{R} = \text{alkil}$, to wówczas związki hydrolizują najczęściej już w kontakcie z wilgocią na powietrzu.¹¹

Corey i współpracownicy odkryli, że iminofosforany **37** łatwo ulegają reakcji utleniania za pomocą ozonu, prowadzącej do powstania alkilowych związków nitrowych **39** z dobrymi wydajnościami.²⁶

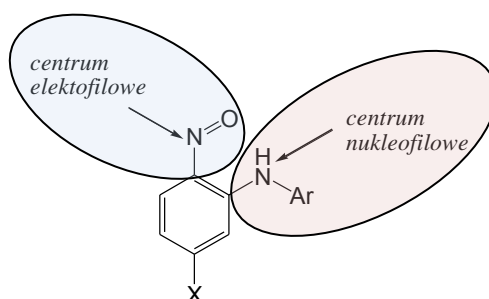


Schemat 17

3. Badania własne

3.1. Związki nitrozowe i nitrowe jako dogodne substraty w syntezie (2-aryloamino)-aryloiminofosforanów*

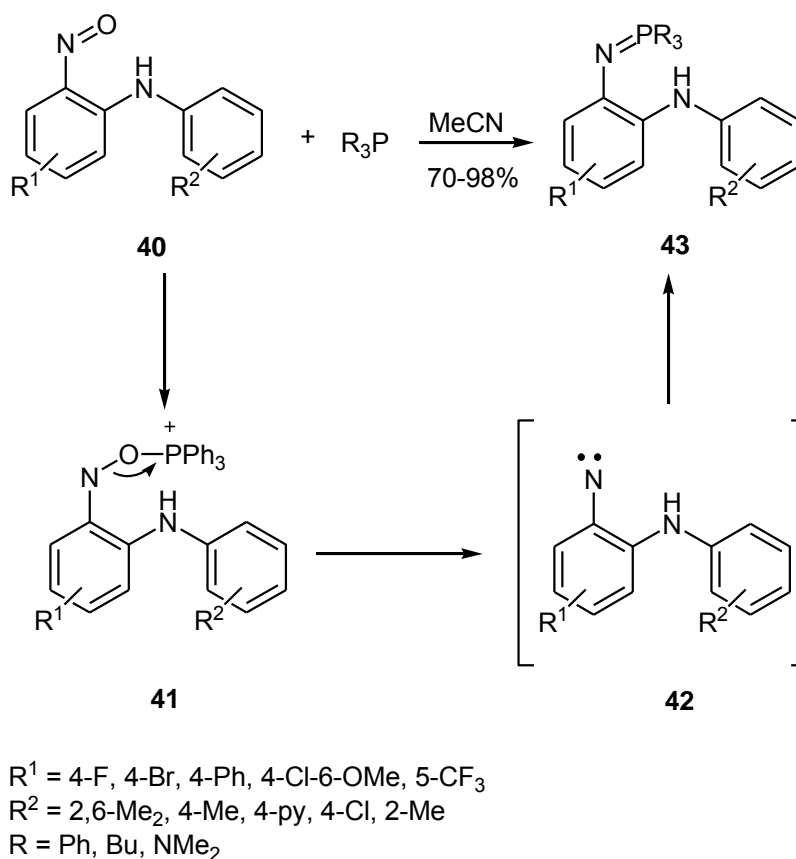
W 2007 roku Wróbel i Kwast opisali prostą i efektywną metodę syntezy *N*-arylo-2-nitrozoanilin.² Opiera się ona na reakcji nitroarenów z anilinami, prowadzonej w obecności mocnych zasad, w niskiej temperaturze. Jest to rozwinięcie bardzo starej reakcji Wöhla-Aue'go²⁷, w której z tych samych reagentów w znacznie drastyczniejszych warunkach (NaOH, 200 °C) jako produkty powstawały fenazyny i ich *N*-tlenki, ale z niskimi wydajnościami. W wyniku prac Zespołu VII otrzymywanie fenazyn zostało przekształcone w proces 2-etapowy: syntezę *N*-arylo-2-nitrozoanilin, a następnie ich cyklizację do odpowiednich fenazyn²⁸. Ze względu na sąsiedztwo dwóch atomów azotu o przeciwnych właściwościach elektronowych (rysunek 1) *N*-arylo-2-nitrozoaniliny są interesującymi substratami do reakcji kaskadowych. Użyteczność tych związków przedstawiają syntezy fenazyn²⁸, benzimidazoli,²⁹ chinoksalino-2-(1*H*)-nów³⁰ oraz 1,2,3,4-tetrahydrochinoksalin³¹.



Rysunek 1

W celu otrzymania (2-aryloamino)aryloiminofosforanów **43** prowadziłam reakcję *N*-arylo-2-nitrozoanilin **40** z fosfinami w temperaturze pokojowej, stosując jako rozpuszczalnik acetonitryl. Mechanizm tego przekształcenia zakłada tworzenie się odpowiedniego nitrenu **42**, który następnie w wyniku kondensacji z nadmiarem fosfiny prowadzi do produktu **43** (schemat 18).

* a) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett.* **2014**, 25, 217; b) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Heteroatom Chemistry* **2016**, DOI: 10.1002/hc.21348; c) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Arkivoc*, **2016**, (v), 69; d) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Arkivoc* **2016**, (iv), 67; e) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, 48, 1159; f) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, 48, 263; g) Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett.* **2014**, 25, 1987



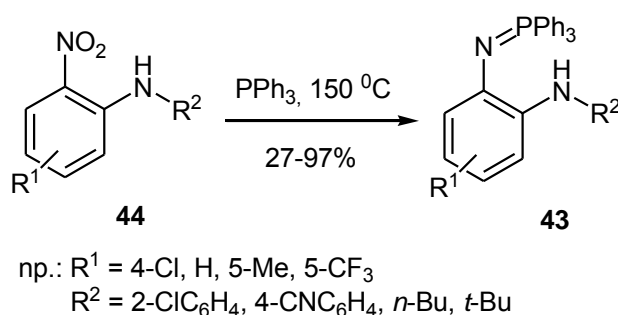
Schemat 18

Reakcję tą przebadalam stosując szereg *N*-arylo-2-nitrozoanilin **40** oraz różnych związków fosforu (III). Na ogół produkty reakcji z trifenylofosfiną powstawały z bardzo dobrymi wydajnościami, wynoszącymi średnio ok. 90%. Reakcje te zachodzą dobrze zarówno dla podstawników elektronodonorowych (z wyjątkiem grupy $\text{R}^1 = \text{NR}_2$, dla której reakcja nie zachodzi), elektronoakceptorowych oraz dla substratów z zawadą przestrzenną. Reakcja ta jest prostą metodą otrzymywania trwałych, łatwych do wyodrębnienia i oczyszczenia produktów z wysokimi wydajnościami.

Trifenylofosfina użyta jako źródło fosforu (III) jest wygodnym odczynnikiem do prowadzenia procesu w skali laboratoryjnej, prowadząc do krystalicznych trifenyloiminofosforanów. Jednak jej największą wadą z punktu widzenia zastosowania w większej skali jest tworzenie się tlenku trifenylofosfiny, który jest często trudny do oddzielenia. Dodatkowo fragment trifenylofosforanowy posiada dużą masę cząsteczkową, co nie wpływa korzystnie na ekonomię atomową procesu. Dlatego też postanowiłam zastosować inne związki fosforu (III), których można łatwo się pozbyć w wyniku przemycia wodą. Gdy do reakcji użyłam tributylfosfinę zaobserwowałam całkowity zanik substratu w ciągu 2 godzin, a produkt

otrzymałam z wydajnością 51%. Użycie do reakcji fosforynu trimetylowego i izopropylowego prowadziło do złożonej mieszaniny trudnej do rozdzielania. Dla najbardziej nukleofilowej fosfiny $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ udało mi się otrzymać pożądany (2-aminoarylo)iminofosforan z 92% wydajnością. Reakcje z fosforynami dialkylowymi nie prowadziły do zadowalających rezultatów.

W związku z tym, że niektórych 2-nitrozodiaryloamin (np. posiadających grupy o silnie elektronoakceptowych właściwościach) nie udało się uzyskać w reakcji nukleofilowego podstawienia wodoru zdecydowałam się również na otrzymanie (2-aryloamino)aryloiminofosforanów **43** wychodząc z odpowiednich związków nitrowych **44**.



Schemat 19

Reakcję odtleniania nitroarenów prowadziłam w wysokiej temperaturze, z dużym nadmiarem PPh_3 , aby uniknąć reakcji ubocznych. Mimo zastosowania tak drastycznych warunków reakcji, przemiany te przebiegały na ogół dobrze, prowadząc do produktów z umiarkowanymi do wysokich wydajności. Pozwoliło to rozszerzyć zakres otrzymywanych produktów na przykłady, które trudno było otrzymać stosując metody opisane wcześniej. Warto podkreślić, że zaproponowana przeze mnie metoda jest bezpieczna, ponieważ pozwala uniknąć stosowania niebezpiecznych azydków³².

2-Aryloaminotrifenyloiminofosforany są stabilne termiczne i można je oczyszczać za pomocą chromatografii kolumnowej. Jednak ulegają powolnemu rozkładowi do odpowiednich diaryloamin w wyniku kwaśnej hydrolizy. Reakcja ta zachodzi szybciej we wrzącym roztworze kwasu solnego w etanolu.

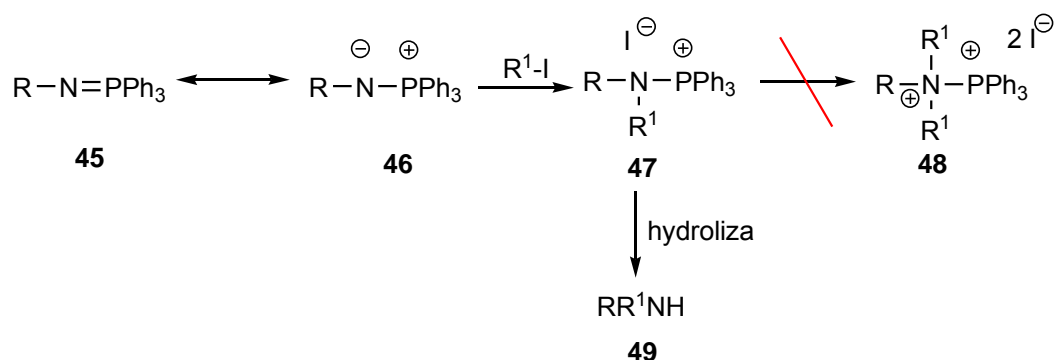
3.2. Reakcje (2-aryloamino)aryloiminofosforanów

Kluczową cechą (2-aryloamino)aryloiminofosforanów jest obecność dwóch nukleofilowych atomów azotu o odmiennych właściwościach usytuowanych w położeniu *orto* względem

siebie. Aminowe centrum nukleofilowe powinno być podatne na reakcje podstawienia (w szczególności po reakcji deprotonowania). Natomiast centrum iminofosforanowe posiada użyteczne własności aza-ylidu i jest zdolne do wstępowania w typowe dla ylidów reakcje kondensacji, w szczególności z grupami karbonyłowymi. W przekształceniach jakie przeprowadzałam w ramach swojej pracy wykorzystałam te dwufunkcyjne właściwości (2-aryloamino)aryloiminofosforanów, w szczególności do syntezy skondensowanych układów heterocyklicznych.

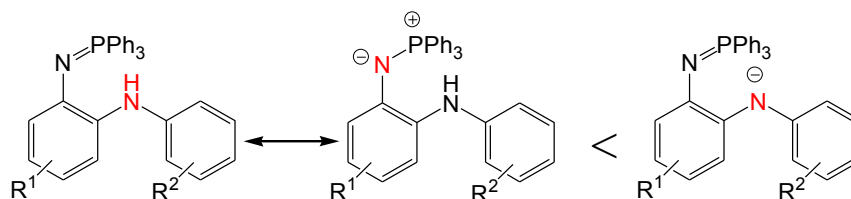
3.2.1. Reakcje alkilowania (2-aryloamino)aryloiminofosforanów i zastosowanie otrzymanych produktów do syntezy skondensowanych układów ośmioczłonowych[†]

W wyniku reakcji czwartorzędowania atomu azotu iminofosforanów jodkiem metylu lub *n*-butylu powstają odpowiednie sole, które następnie w warunkach zasadowych hydroлизują do *N*-alkiloaryloamin z dobrymi wydajnościami (51-89%). Reakcja zatrzymuje się na monoalkilowanym produkcie **47**, ponieważ alkilowanie iminofosforanu powodowałoby powstanie podwójnie naładowanej soli **48** (schemat 20).³³



Schemat 20

Nukleofilowość (2-aryloamino)iminofosforanów wzrasta następująco (rysunek 2):

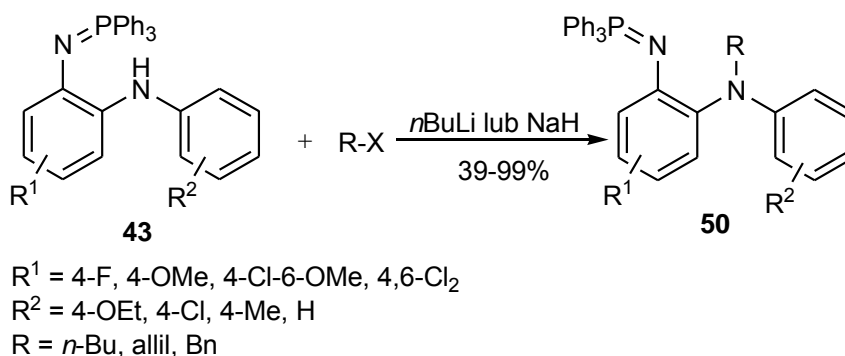


Rysunek 2

[†] Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Arkivoc* **2016**, (v), 69

W związku z tym, że (2-aryloamino)iminofosforany posiadają dwa atomy azotu o różnych właściwościach można dowolnie sterować kierunkiem reakcji nukleofilowej. W związku wyjściowym azot iminofosforanu jest bardziej nukleofilowy niż aminowy, jednak w wyniku stosowania silnych zasad następuje oderwanie protonu z grupy aminowej i reakcja z czynnikiem alkilującym zachodzi na atomie azotu.

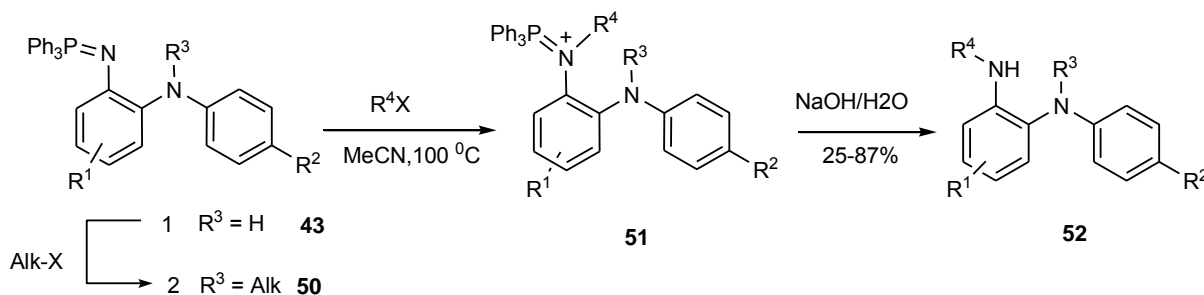
Reakcje alkilowania grupy aminowej przeprowadziłam wykorzystując wodorek sodu lub *n*-butylolit jako czynniki deprotonujące.



Schemat 21

Zastosowałam różne halogenki alkilowe otrzymując produkty **50** z umiarkowanymi lub wysokimi wydajnościami. Produkty te posłużyły mi później do dalszych przekształceń.

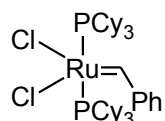
Alkilowanie ylidowego atomu azotu przeprowadziłam w nieobecności zasady w temperaturze 100 °C. W tych warunkach alkilowaniu ulegał bardziej nukleofilowy atom azotu grupy iminofosforanowej, tworząc czwartorzędową sól **51**. Pod wpływem działania wodnego roztworu NaOH przekształcała się ona w odpowiednią *N,N'*-dipodstawioną 2-amino-diaryloaminę **52**. Reakcja przebiega zarówno dla iminofosforanów posiadających wolną **43** i podstawioną grupę aminową **50**.



Schemat 22

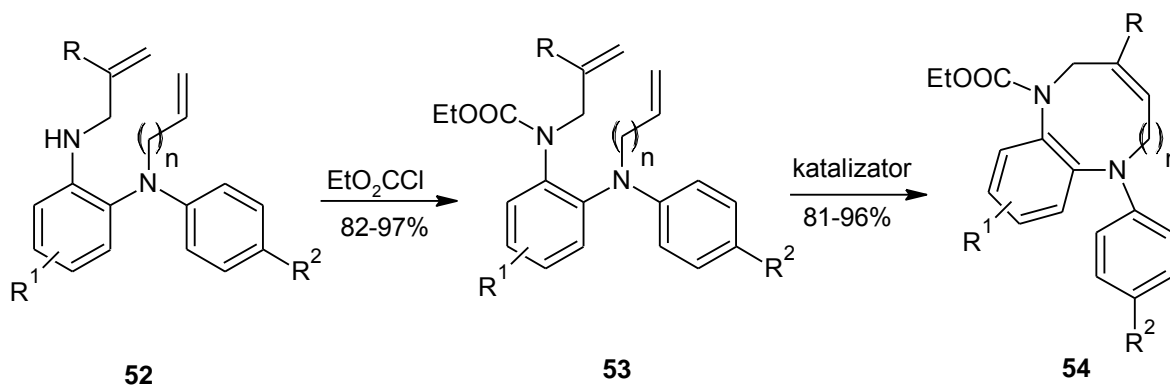
Jako czynniki alkilujące stosowałam jodek metylu, bromek allilu, benzylu i propargilu oraz chlorek metallilu. Dla wszystkich tych substratów otrzymałam odpowiednie produkty. W wyniku reakcji alkilowania otrzymałam m. in. produkty z grupami allilowymi na obu atomach azotu. Związki te (**52**, R³, R⁴ = allil) można było wykorzystać jako substraty w reakcji metatezy z zamknięciem ośmioczłonowego pierścienia.

Metateza z zamknięciem pierścienia (RCM) stała się w ostatnich latach najbardziej powszechną metodą tworzenia różnej wielkości pierścieni hetero- i karbocyklicznych.³⁴ Istnieje wiele prac przeglądowych poświęconych tej tematyce i jej zastosowaniu.³⁵ Katalizatory molibdenowe (katalizatory Schrocka)³⁶ oraz katalizatory rutenowe (katalizatory Grubbsa)³⁷ wykazują najwyższą aktywność katalityczną w reakcjach RCM. Do swoich dalszych badań postanowiłam wybrać katalizator Grubbsa I generacji (rysunek 3), który jest tani, dostępny handlowo i aktywny w przypadku pochodnych diallilowych.



Rysunek 3

Reakcja metatezy w związkach **52** z niepodstawioną grupą alkiloaminową nie przyniosła pozytywnych rezultatów. W celu wykorzystania grupy iminofosforanowej jako funkcji zabezpieczającej grupę NH, przeprowadziłam reakcję metatezy bezpośrednio na nieoczyszczonej soli czwartorzędowej **51** otrzymując związek ośmioczłonowy **54** z wydajnością 17% oraz odpowiednią 2-aminoarylenodiaminę **52**. Przyczyną niskiej wydajności tworzącego się pierścienia może być reakcja uboczna katalizatora z grupą iminofosforanową. Zdecydowałam się więc zabezpieczyć drugorzędową grupę aminową inną, neutralną grupą, która nie kompleksowałaby w późniejszym etapie użytego do reakcji katalizatora Grubbsa. Na początku do reakcji zabezpieczenia próbowałam użyć (BOC)₂O jednak reakcja z tym reagentem nie zaszła, co mogło być spowodowane przeszkodami sterycznymi. W związku z tym przeprowadziłam kolejną reakcję zabezpieczenia grupy NH używając chloromrówczanu etylu, w wyniku czego otrzymałam pożądaną produkt **53**. Mając tak przygotowane związki przeprowadziłam następnie reakcję metatezy.



R = H lub Me

R¹ = H, 4-OMe, 4-F, 4-OMe-6-Cl

R² = Me, Cl, OEt, H

n = 1 lub 3

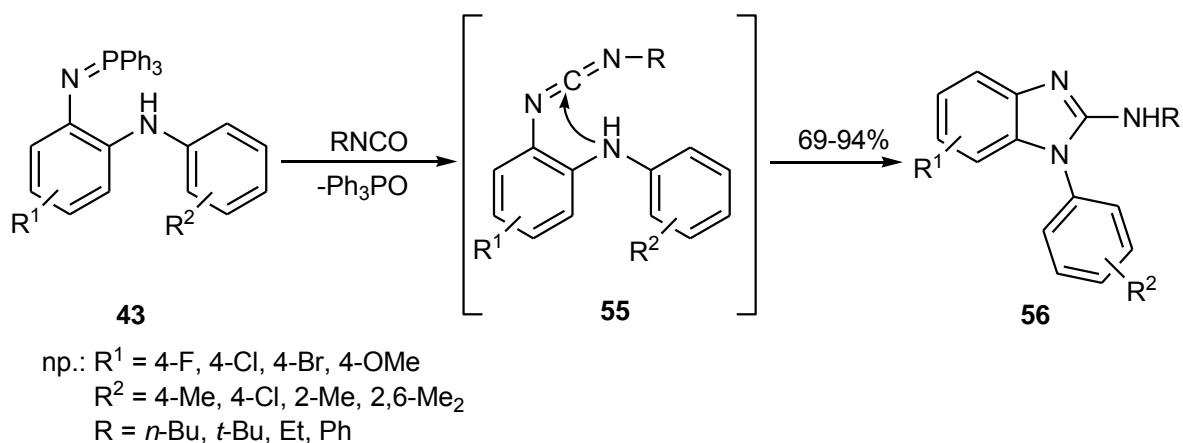
Schemat 23

Najlepszy wynik uzyskałam, gdy do reakcji użyłam katalizatora Grubbsa II generacji, jednak nie odbiegał on znacznie od tego, który otrzymałam stosując katalizator Grubbsa I generacji. Zważywszy na to, że ten drugi jest o wiele tańszy zdecydowałam się na przeprowadzenie kolejnych reakcji używając katalizatora I generacji. Otrzymałam z wysokimi wydajnościami pięć dibenzodiazocyn **54** o konfiguracji Z. Nie obserwowałam przy tym powstawania produktów świadczących o migracji wiązań przed lub po cyklizacji. Gdy do reakcji użyłam substratu posiadającego podstawniki allilowy i *meta*-allilowy również udało mi się otrzymać ośmioczłonowy pierścień z wysoką wydajnością. Podjęłam także próbę przeprowadzenia reakcji zamykania większych pierścieni, w wyniku czego udało mi się otrzymać dziesięcioczłonowy pierścień z wydajnością 43%, który był mieszaniną dwóch izomerów *E/Z*.

3.2.2. Reakcje z izocyjanianami[‡]

W wyniku reakcji iminofosforanów **43** z dostępnymi handlowo izocyjanianami otrzymałam szereg różnych 2-aminobenzimidazoli **56** z wysokimi wydajnościami.

[‡] Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett*. **2014**, 25, 217

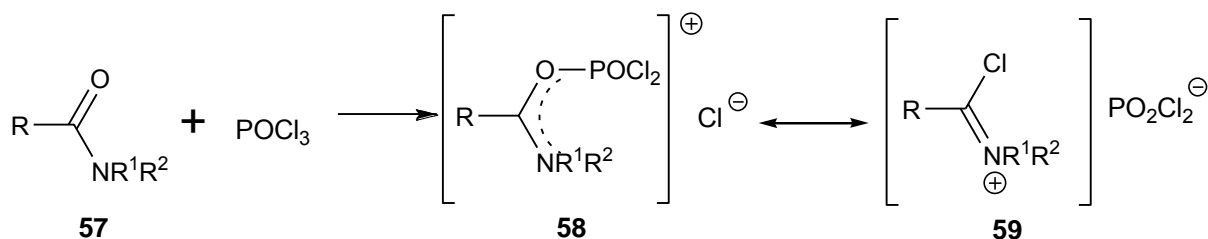


Schemat 24

Reakcja najprawdopodobniej przebiega poprzez karbodiimid **55**, który w wyniku ataku grupy aminowej na atom węgla grupy izocyjanianowej przekształca się w produkt **56**.

3.2.3. Reakcje z chlorkami kwasowymi oraz z odczynnikiem Vilsmeiera[§]

Reakcja Vilsmeiera-Haacka jest efektywną i ekonomiczną metodą formylowania reaktywnych związków aromatycznych³⁸ lub heteroaromatycznych³⁹. Charakteryzuje się łagodnymi warunkami reakcji i łatwą dostępnością reagentów, dlatego też jest jedną z ważniejszych reakcji na drodze syntezy skondensowanych związków heterocyklicznych⁴⁰. Trichlorek fosforylu reaguje z amidem **57** tworząc sól tzw. odczynnik Vilsmeiera **59** (schemat 25), który następnie uczestniczy w dalszych przekształceniach jako silny elektrofil.

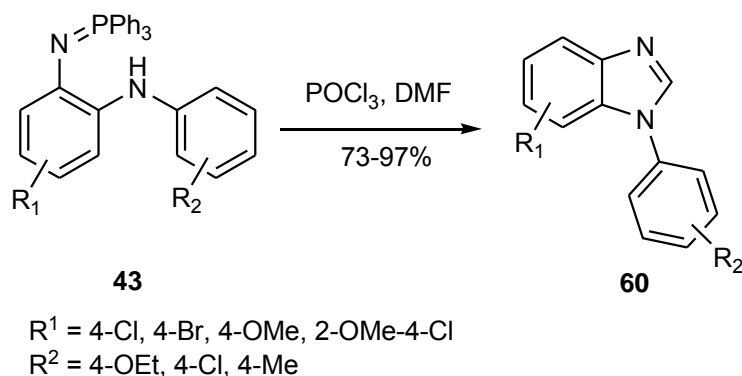


Schemat 25

Reakcji aza-Wittiga iminofosforanów poświęcono wiele uwagi ze względu na jej zastosowanie w syntezie azotowych związków heterocyklicznych⁴¹. W swoich badaniach

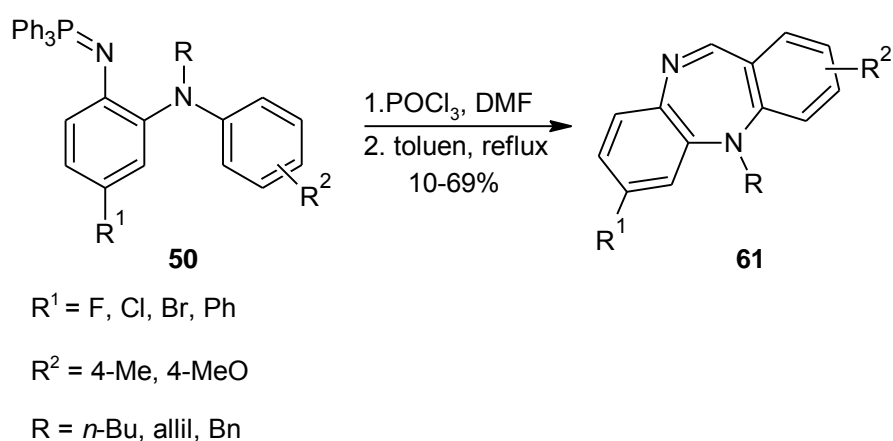
[§] Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Arkivoc* **2016**, (iv), 67

podjęłam się sprawdzenia użyteczności tej metody stosując jako substraty otrzymane przeze mnie (2-aryloamino)aryloiminofosforany.



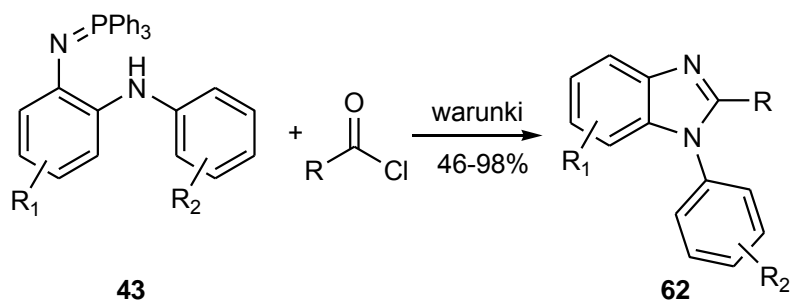
Schemat 26

W wyniku reakcji przedstawionej na schemacie 26 otrzymałam związki **60** z prawie ilościowymi wydajnościami. Wyniki opisane wcześniej skłoniły mnie do podjęcia dalszych prób wykorzystując reagent Vilsmeiera. Po uprzednim podstawieniu grupy aminowej związku **43** podstawnikiem alkielowym otrzymałam produkt **50**, który w wyniku reakcji z czynnikiem formylującym (schemat 27), uległ następczej termicznej cyklizacji do pochodnej 1,4-dibenzodiazepiny **61** z umiarkowaną wydajnością.



Schemat 27

Reakcja związków **43** z chlorkami kwasowymi prowadzi do produktów posiadających w swej strukturze skondensowany pierścień pięcioczłonowy imidazolu **62**.



43
 $R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-OMe}$
 $R^2 = \text{H}, 2\text{-I-4-Me}, 4\text{-Br}, 4\text{-Me}$
 $R = t\text{-Bu}, \text{Ph}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$
 warunki: $\text{NEt}_3, \text{MeCN}, 70^\circ\text{C}$ lub pirydyna, 100°C

Schemat 28

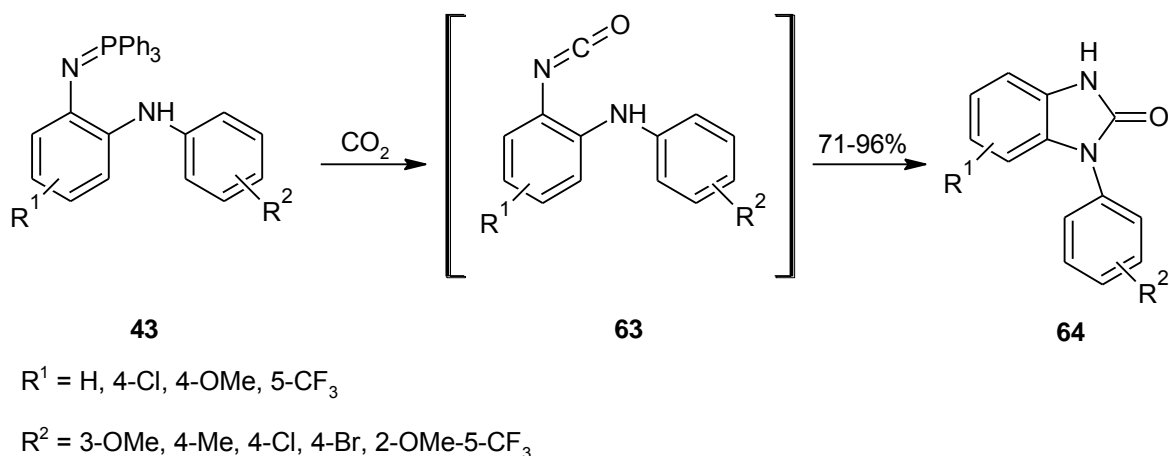
Reakcję taką przeprowadziłam w temperaturze 70°C , w acetonitrylu (MeCN) z 2-krotnym nadmiarem trietyloaminy. Produkty powstawały na ogół z wysokimi wydajnościami.

3.2.4. Reakcje z CO_2 **

1-Arylobenzimidazolony stanowią ważną grupę związków ze względu na ich właściwości biologiczne np.: przeciwwrzodowe⁴², otwieranie kanału potasowego⁴³ lub też hamowanie ATP-azy⁴⁴. Metody ich otrzymywania opierają się na reakcji arylowania 1,3-diarylomoczników katalizowanej kompleksami miedzi (I)⁴⁵, bądź reakcji cyklizacji *o*-arylenodiamin za pomocą fosgenu⁴⁶ czy z zastosowaniem moczników⁴⁷. Opisane do tej pory metody syntezy pochodnych 1-arylobenzimidazolonych wymagają wysokich temperatur lub zastosowania wysokich ciśnień oraz używania drogich, toksycznych i niebezpiecznych odczynników.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej wady i dysponując odpowiednimi iminofosforanami **43** postanowiłam otrzymać 1-arylobenzimidazol-2-ony **64** wykorzystując ich reakcję z ditlenkiem węgla.

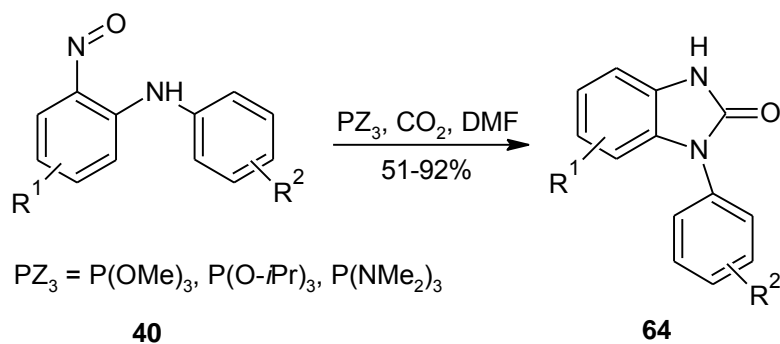
** Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, *48*, 1159



Schemat 29

W wyniku zmieszania stałego CO_2 z roztworem iminofosforanu **43** w niskiej temperaturze, a następnie mieszania w temperaturze pokojowej w ampułce otrzymałam szereg produktów **64** z wysokimi lub niemal ilościowymi wydajnościami (71-96%). Reakcja zachodzi dobrze zarówno dla substratów posiadających grupy elektronoakceptorowe ($R^1 = \text{CF}_3$), elektronodonorowe ($R^2 = \text{OMe}$) i podstawniki heterocykliczne ($R^2 = \text{4-py}$). Reakcja nie jest też wrażliwa na podstawniki powodujące zatłoczenie steryczne ($R^2 = \text{2-I; 2,2-Me}_2$). Udało mi się również otrzymać tą metodą związki o udowodnionym działaniu biologicznym.

Zastosowanie w tej reakcji tryfenyloiminofosforanów jest wygodne w przypadku skali laboratoryjnej, jednak nie są one odpowiednimi substratami dla skali przemysłowej, ponieważ cechują się stosunkowo dużą masą molową, a ich przemiany wiążą się z tworzeniem dużych ilości tlenku tryfenylofosfiny, trudnego do separacji i utylizacji. Z tego powodu zdecydowałam się na przetestowanie możliwości zastosowania innych związków fosforu III jako substytutów tryfenylofosfiny pozwalających na ominięcie tych niedogodności. Obiecujące wydawały się być szczególnie trialکیلowe fosforyny.



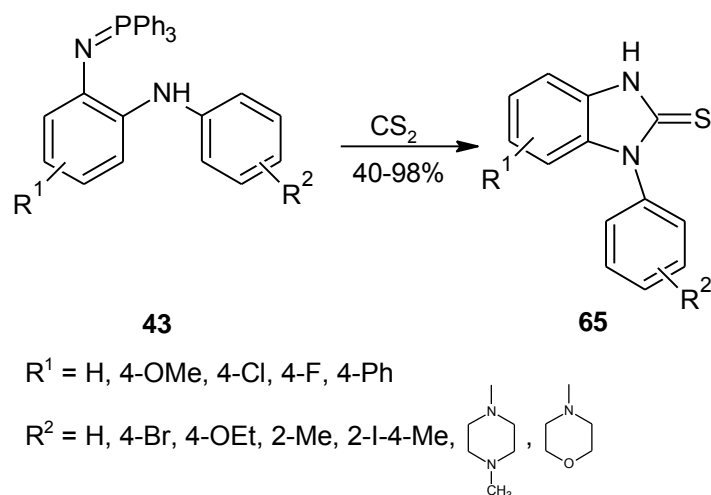
Schemat 30

Tak jak wspominałam w rozdziale 3.1 użycie tego typu związków fosforu III nie zawsze prowadzi do powstania stabilnego iminofosforanu. W związku z tym postanowiłam połączyć oba procesy w jeden, tzn. przeprowadzić reakcję typu one-pot 2-nitrozoaniliny **40** z odpowiednim związkiem fosforu III i stałym CO₂. W ten sposób w niektórych przypadkach udało mi się otrzymać odpowiednie bezimidazolony **64**. Najlepszą wydajność otrzymałam stosując P(NMe₂)₃ jednak ze względu na jego wysoką toksyczność zaniechałam kolejnych reakcji z tym odczynnikiem. Fosforyn trimetylowy charakteryzuje się niską masą cząsteczkową, małą toksycznością oraz łatwo ulega hydrolizie, dzięki czemu można się go łatwo pozbyć z mieszaniny poreakcyjnej w wyniku przemycia wodą, jednak reakcje z jego użyciem charakteryzowały się niezadowalającą wydajnością produktu **64** (40-60%). Znaczącą poprawę wydajności zaobserwowałam stosując fosforyn triizopropylowy, który ma podobne właściwości, jak P(OMe)₃. Wydajności reakcji typu one-pot *N*-arylo-2-nitrozoanilin z P(Oi-Pr)₃ i CO₂ są zbliżone do sumarycznych wydajności dwuetapowego procesu z użyciem trifenylofosfiny i wydzieleniem pośredniego iminofosforanu. Z punktu widzenia reakcji prowadzonej w dużej skali korzystniejsze jest stosowanie procedury typu one-pot ze względu na wykorzystanie tanich substratów, posiadających niskie masy cząsteczkowe. Zaletą jest również to, że metoda ta pozwala ominąć czasochłonną izolację produktu oraz konieczność usuwania tlenu trifenylofosfiny.

3.2.5. Reakcje z disiarczkiem węgla^{††}

W reakcji iminofosforanów **43** z CS₂ otrzymałam odpowiednie 1-arylobenzimidazolo-2-tiony **65**. Na początku zbadalam wpływ stosowanego rozpuszczalnika na szybkość i wydajność reakcji modelowej. Reakcję (2-aminoarylo)iminofosforanu (R¹= OMe; R²= 4-Br) z disiarczkiem węgla, prowadziłam w temperaturze pokojowej, stosując różne rozpuszczalniki.

^{††} Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synthesis* **2016**, 48, 263



Schemat 31

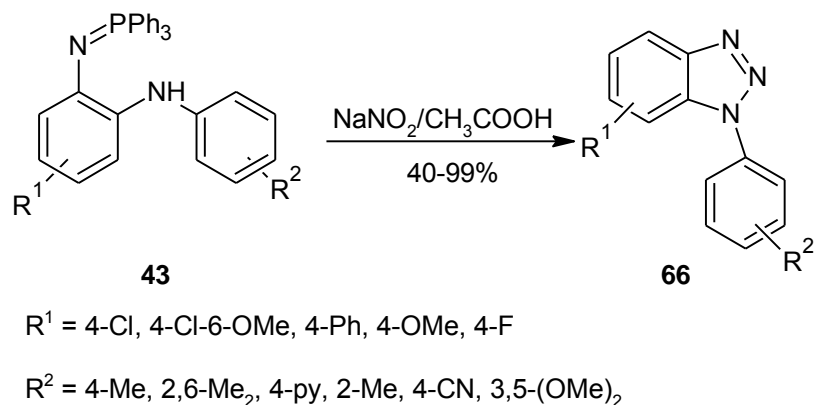
Najlepsze wydajności produktów otrzymałam stosując rozpuszczalniki polarne aprotone (HMPA, DMF, *N,N*-dimetyloacetamid). Dodatkowo, czasy reakcji prowadzonych w tych warunkach były najkrótsze. Najwyższą wydajność (94%) otrzymałam prowadząc reakcję w HMPA, jednak ze względu na jego toksyczność, niepożądaną szczególnie w przypadku reakcji prowadzonych w dużej skali zdecydowałam się na wykorzystanie DMF do kolejnych reakcji. Zbadałam szereg substratów **43** różniących się charakterem grupy funkcyjnej. Wydajności większości otrzymanych produktów **65** wynosiły powyżej 80%. Tak otrzymane produkty mogą dalej posłużyć jako substraty do syntezy biologicznie aktywnych związków. Udało mi się również otrzymać związki, które testowano na możliwość wykazywania przeciwwirusowych i cytotoksycznych właściwości⁴⁸. Dodatkową zaletą tej metody jest wyższa niż w metodach literaturowych wydajność reakcji np.: dla substratu posiadającego jako podstawnik R^2 pochodną piperazyny o ok. 20%, natomiast dla substratu posiadającego jako podstawnik R^2 pochodną morfolinową ok. 15%.⁴⁹ Próby zastosowania procedury typu one-pot w celu bezpośredniej syntezy 1-arylobenzimidazolo-2-tionów z 2-nitrozdifenyloamin, CS_2 i związku fosforu III (tak jak w przypadku 1-arylobenzimidazolo-2-onów) nie powiodły się.

3.2.6. Reakcje z kationem $\text{NO}^{+\ddagger}$

W reakcji (2-aryloamino)aryloimino fosforanów **43** z kationem nitrozoniowym, wygenerowanym z azotynu sodu w środowisku kwaśnym, powstawały odpowiednie 1-arylo-

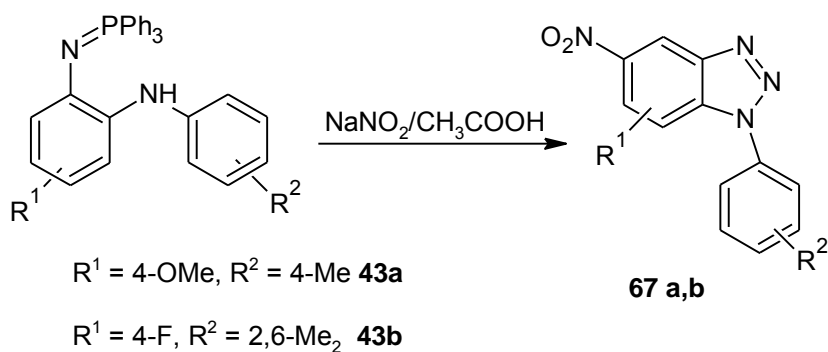
^{††} Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett*. **2014**, 25, 1987

1,2,3-benzotriazole **66**. W większości przypadków produkty powstawały z wysokimi, prawie ilościowymi wydajnościami.



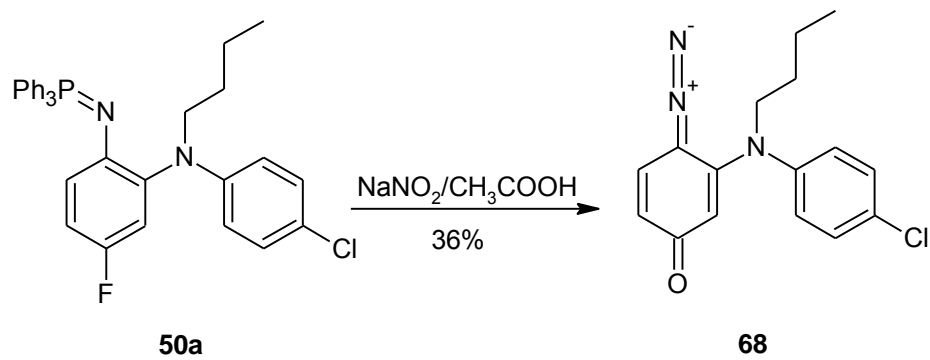
Schemat 32

Reakcja biegnie bardzo dobrze dla związków zatłoczonych sterycznie. Wykazuje również tolerancję na różne grupy funkcyjne w pierścieniu. Jednakże iminofosforan **43a** posiadający grupę metoksyłową uległ w warunkach reakcji nitrozowaniu i następnie utlenieniu grupy nitrozowej w wyniku czego powstała pochodna 5-nitrobenzotriazolu **67a**. Analogiczny produkt **67b**, obok pożądanego benzotriazolu **66**, powstał także w reakcji fluorowej pochodnej iminofosforanu **43b**.



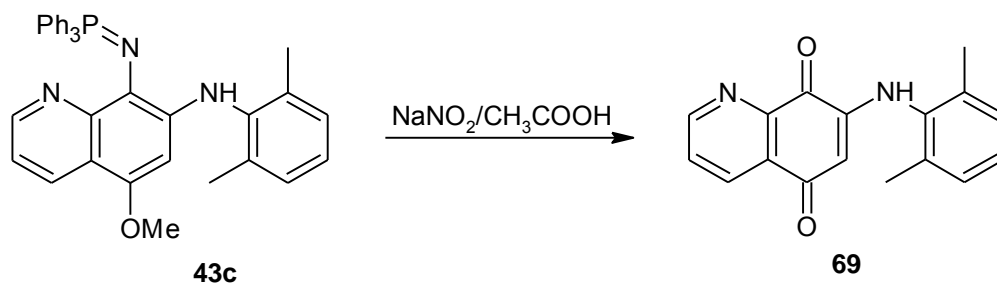
Schemat 33

Odmienne przebieg reakcji zaobserwowałam dla substratu **50a**, posiadającego podstawioną grupę aminową, a tym samym nie zdolną do cyklizacji. Powstawanie diazoketonu **68** pozwoliło wyjaśnić mechanizm tworzenia pochodnych benzotriazolu w reakcji niealkilowanych iminofosforanów **43**.



Schemat 34

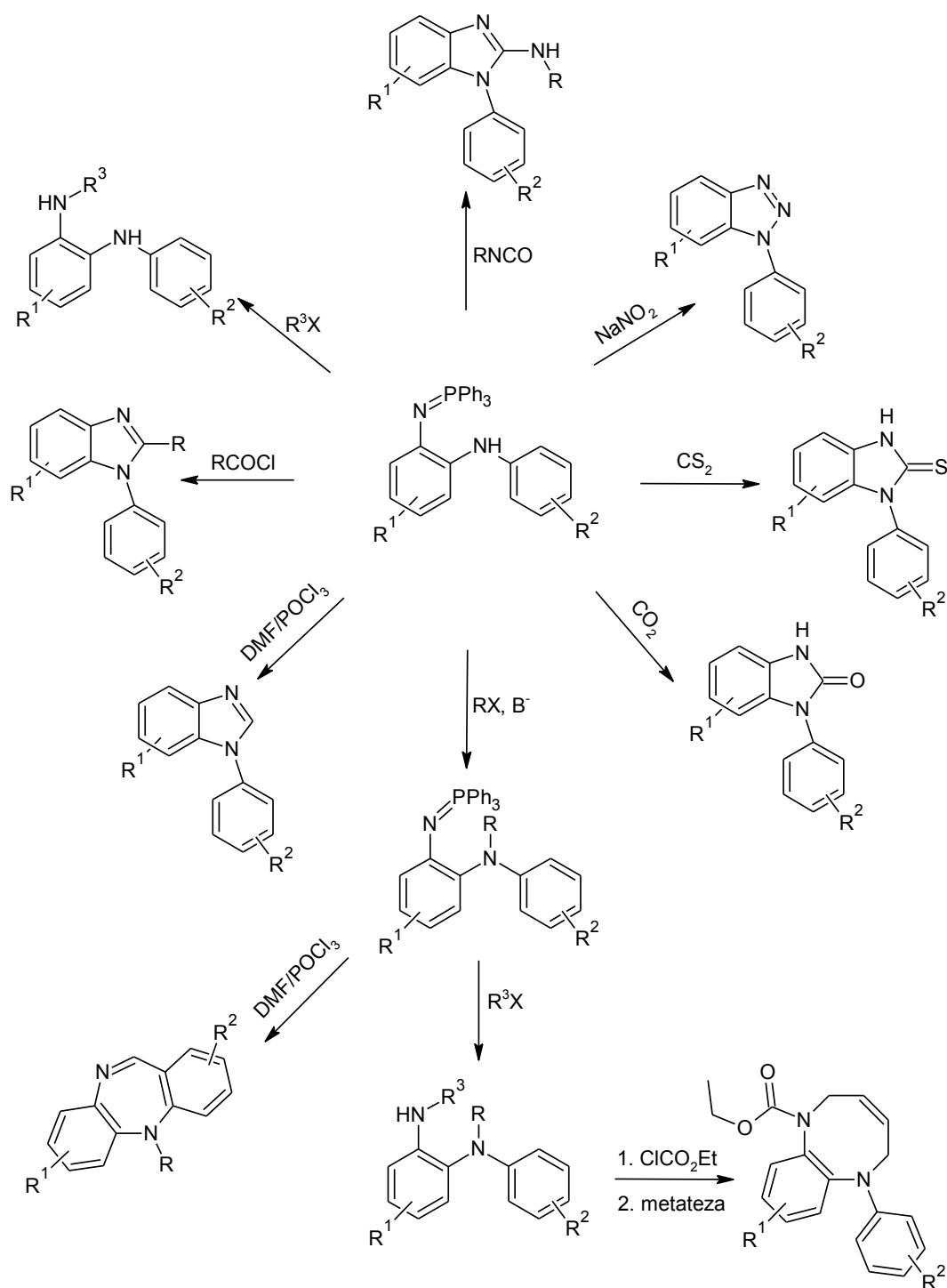
Z kolei w reakcji azotynu sodowego ze związkiem **43c** stwierdziłam powstawanie pochodnej benzochinonu **69**.



Schemat 35

4. Podsumowanie

W ramach swojej pracy doktorskiej zajmowałam się otrzymywaniem (2-aryloamino)-aryloiminofosforanów oraz ich zastosowaniem w syntezie azotowych związków heterocyklicznych, co prezentuje schemat poniżej:



Schemat 36

W pierwszej kolejności otrzymałam serię (2-aryloamino)aryloiminofosforanów wykorzystując do ich syntezy różnie podstawione *N*-arylo-2-nitrozoaniliny, które z kolei są łatwo dostępne jako produkty nukleofilowego podstawienia atomu wodoru w pozycji *orto* pochodnych nitrobenzenu. Szereg iminofosforanów otrzymałam alternatywną metodą w reakcji trifenylofosfiny z pochodnymi 2-nitrodiaryloamin.

W oparciu o wewnątrzcząsteczkową reakcję aza-Wittiga otrzymanych iminofosforanów opracowałam nowe metody otrzymywania pochodnych 1-arylobenzimidazolu, a w tym reakcje:

- z izocyjanianami, prowadzące do 2-aminobenzimidazoli;
- z disiarczkiem węgla, prowadzące do benzimidazolionów, będących ważnymi półproduktami w syntezie biologicznie aktywnych związków;
- z ditlenkiem węgla, dające benzimidazolony, w tym pochodne o stwierdzonej wcześniej czynności biologicznej;
- z chlorkami kwasowymi, prowadzące do 2-alkilobenzimidazoli;
- wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji iminofosforanów po uprzednim acylowaniu pierścienia aminoarylowego.

Wykonałam także syntezy pochodnych benzotriazolu w reakcji (2-aryloamino)-aryloiminofosforanów z azotynem sodowym. W swojej pracy opracowałam również metodę syntezy pochodnych benzodiazepin opartej na reakcji *N*-alkilowych pochodnych iminofosforanów z odczynnikiem Vilsmeiera. Dużo uwagi poświęciłam reakcji czwartorzędowania (2-aryloamino)iminofosforanów oraz ich *N*-alkilowych pochodnych różnymi halogenkami alkilowymi. Produktami reakcji z halogenkami allylowymi były odpowiednie *N,N*-dialliloaminy, które po zabezpieczeniu grupy aminowej poddane zostały reakcji metatezy prowadzącej do zamknięcia pierścienia ośmioczłonowego i powstania pochodnych benzodiazocyny.

Podsumowując, najbardziej znaczącym efektem niniejszej pracy jest opracowanie szeregu dogodnych metod syntezy różnych azotowych układów heterocyklicznych z wykorzystaniem (2-aryloamino)aryloiminofosforanów. Godny podkreślenia jest fakt, że mogą one zastąpić dotychczas stosowane metody oparte na pochodnych *orto*-arylenodiamin, które otrzymywane są z odpowiednich *orto*-chlorowcowanych pochodnych nitroarylowych. Opracowane metody

pozwalają na pominięcie chlorowcowanych nitroarenów na całej drodze syntezy od prostych związków nitroaromatycznych do złożonych układów heterocyklicznych.

5. Bibliografia

1. a) Piccionello, A. P.; Guarcello, A. *Curr. Bioact. Compd.* **2010**, *6*, 266. b) Alamgir, M.; Black, D. St. C.; Kumar, N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *87*. c) Janssens, F.; Torremans, J.; Janssen, M.; Stokbroekx, R. A.; Luyckx, M.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1925. d) Coon, T.; Moree, W. J.; Li, B.; Yu, J.; Zamani-Kord, S.; Malany, S.; Santos, M. A.; Hernandez, L. M.; Petroski, R. E.; Sun, A.; Wen, J.; Sullivan, S.; Haelewyn, J.; Hedrick, M.; Hoare, S. J.; Bradbury, M. J.; Crowe, P. D.; Beaton, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4380
2. a) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett.*, **2007**, *10*, 1525. b) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, *22*, 3865
3. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635
4. a) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437; b) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353
5. Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 523
6. a) Cadogan, J. I. G. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1968**, *22*, 222; b) Bunyan, P.J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 42
7. Kirsanov, A. V.; Nebrasova, Z. D. *Zh. Obshch. Khim.* **1956**, *26*, 903
8. a) Appel, R.; Kleistuk, R.; Ziehn, K. D.; Knoll, F. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 3631; b) Appel, R., *Angew. Chem.*, **1975**, *87*, 863; c) Nifant'ev, E. E.; Belov, S. P.; Komlev, I. V.; Petukhov, V. A.; Semenov, M. A.; Mezentseva, G. A.; Tavrizova, M. A.; Ponomareva, O. V. *Russian Journal of General Chemistry*, **2008**, *78*, 383
9. Choe, Y. J.; Seo, H. N.; Jung, S. Y.; Rhim, H.; Kim, J.; Choo, D. J.; Lee, J. Y. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2008**, *341*, 661
10. Adib, M.; Sheikhi, E.; Deljoush, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4137
11. Johnson, A. W. *Ylides and imines of phosphorus*, *13*, 404, John Wiley & Sons, Inc., **1993**
12. Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrie, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1224
13. Ackrell, J.; Galeazzi, E.; Muchowski, J. M.; Tokes, L. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2696
14. a) Nakamura, S.; Takahashi, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2590; b) Funicello, M.; Laboragine, V.; Pandolfo, R.; Spagnolo, P. *Synlett.* **2010**, *1*, 77; c) Bonini, C.; D'Auria, M.; Funicello, M.; Romaniello, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3507
15. Duchek, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 977
16. Molina, P.; Alajarin, M.; Arques, A. *Synthesis* **1982**, *7*, 596
17. a) Saito, T.; Sonoki, Y.; Otani, T.; Kutsumura, N. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 8398; b) Pflueger, I.; Benito, J. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2354
18. a) Otani, T.; Jiang, X.; Cho, K.; Araki, R.; Kutsumura, N.; Saito, T. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2015**, *357*, 1483; b) Alawode, O. E.; Naganaboina, V. K.; Liyanage, T.; Desper, J.; Rayat, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1494
19. Wang, X.; Yin, J.; Shi, L.; Guoping, Z.; Song, B. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *77*, 65
20. Jayakumar, S.; Kumar, V.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2235
21. Xie, H.; Yuan, D.; Ding, M-W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2954
22. Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431
23. Takeuchi, H.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3313
24. Takeuchi, H.; Hagiwara, S.; Eguchi, E.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6375
25. Barsy, M. A.; El Rady, E. A.; Fawi M. A. E. L. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2008**, *45*, 773
26. Corey, E. J.; Samuelsson, B.; Luzzio, F. A. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 3682
27. a) Wohl, A.; Aue, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2442; b) Wohl, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4135; c) Serebryannyi, S. B. *Uk. Khim. Zh. (Russ. Ed)* **1955**, *21*, 350
28. Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *48*, 6484
29. a) Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Grudzień, K.; Kwast, A. *Synlett.* **2011**, *10*, 1439; b) Bujok, R.; Cmoch, P.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3410
30. Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A. Gościk, A.; Królikiewicz, M.; Pawłowski, R.; Turska, I. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 956.
31. Królikiewicz, M.; Błaziak, K.; Danikiewicz, W.; Wróbel, Z. *Synlett.* **2013**, *24*, 1945
32. Foster, R. S.; Adams, H.; Jakobi, H.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4049
33. Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Jiricny, J.; Meidine, M. F. *Synthesis* **1980**, *4*, 295
34. a) Lozano-Vila, A. M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865; b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Ray, K. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 153; c) Merino, P.; Tejero, T.; Greco, G.; Marca, E.; Delso, I.; Gomez-San Juan, A.; Matute, R. *Heterocycles* **2012**, *84*, 75; d) van Otterlo, W. A. L.; de Koning, C. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3743
35. a) J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, (Eds.) *Metathesis in Natural Product Synthesis* **2010**, Wiley-VCH, Weinheim, Niemcy; b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; c) Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3012
36. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875

-
37. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18
38. a) Majo, V. J.; Perumal, P. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6523; b) Megati, S.; Rao, K. G. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5819
39. a) Majo, V. J.; Perumal, P. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7136; b) Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao J. E. *Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7525
40. a) Pan, W.; Dong, D.; Wang, K.; Zhang, J.; Wu, R.; Xiang, D.; Liu, Q. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2421; b) Dong, D.; Liu, Y.; Zhao, Y.; Qi, Y.; Wang, Z.; Liu, Q. *Synthesis* **2005**, *1*, 85; c) Zhao, L.; Liang, F.; Bi, X.; Sun, S.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1094; d) Zhao, Y.; Liu, Q.; Zhang, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6913
41. a) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188; b) Polienko, J. F.; Schanding, T.; Gatilov, Y. V.; Grigor'ev, I. A.; Voinov, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 502; c) Loos, P.; Riedrich, M.; Arndt, H.-D. *Chem. Commun.* **2009**, 1900; d) Marsden, S. P.; McGonagle, A. E.; McKeever-Abbas, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2589
42. Bianchi, M.; Butti, A.; Rossi, F.; Barzaghi, F.; Marcaria, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1981**, *16*, 321
43. Olesen, S.-P.; Jensen, L. M.; Moldt, P. US Pat. 5475015, **1993**
44. Bruncko, M.; Tahir, S. K.; Song, X.; Chen, J.; Ding, H.; Huth, J. R.; Jin, S.; Judge, R. A.; Madar, D. J.; Park, Ch.-P.; Park, Ch.-M.; Petros, A. M.; Tse, Ch.; Rosenberg, S. H.; Elmore, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7503
45. a) Li, Z.; Sun, H.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3263; b) Massarotti, A.; Brunco, A.; Sorba, G.; Tron, G. C. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 396; c) Benedi, C.; Bravo, F.; Uriz, P.; Fernández, E.; Claver, C.; Castellón, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6073; d) Barbero, N.; Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7283
46. Chene, P.; Floersheimer, A.; Furet, P.; Shoepfer, J. WO 2006010594, **2006**
47. a) Sasmal, P. K.; Sasmal, S.; Rao, P. T.; Venkatesham, B.; Roshaiyah, M.; Abbineni, C.; Khanna, I.; Jadhav, V. P.; Suresh, J.; Talwar, R.; Muzeeb, S.; Receveur, J.-M.; Frimurer, T. M.; Rist, Ø.; Elster, L.; Högberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5443; b) Receveur, J.-M.; Bjurling, E.; Christensen, A.; Högberg, T. WO 2006010446, **2006**
48. a) Takeda Pharmaceutical Company Limited Patent: EP1810677 A1, **2007**; b) Siva Murru, S.; Patel, B. K.; Bras, J. L.; Muzart, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2217; c) Sun, A.; Ndungu, J. M.; Krumm, S. A.; Yoon, J. J.; Thepchatrri, P.; Natchus, M.; Plemper, R. K.; Snyder, J. P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 798
49. Moore, T. W.; Sana, K.; Yan, D.; Thepchatrri, P.; Ndungu, J. M.; Saindane, M. T.; Lockwood, M. A.; Natchus, M. G.; Liotta, D. C.; Plemper, R. K.; Snyder, J. P.; Sun, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 197

Kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy

Simple Synthesis of 2-Aminoaryliminophosphoranes from *N*-Aryl-2-nitrosoanilines and Their Application in 2-Aminobenzimidazole Synthesis

Emilia Łukasik, Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland
Fax +48(22)6326681; E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

Received: 13.09.2013; Accepted after revision: 01.10.2013

Abstract: Condensation of *N*-aryl-2-nitrosoanilines with triphenylphosphine leads efficiently to substituted aryyliminophosphoranes which, in turn, react with alkyl isocyanates furnishing 2-alkylaminobenzimidazole derivatives in high yields.

Key words: cyclization, condensation, heterocycles, annulation

Aryliminophosphoranes were first reported 1919.^{1a} Since then several methods for their synthesis have been developed including the Staudinger reaction of aromatic azides with phosphines,^{1,2} coupling of amines and phosphines with the help of halogenating agents,³ oxidants such as alkyl azodicarboxylates⁴ or acetylenedicarboxylates.⁵ In very few cases, they have been obtained from nitro compounds⁶ or via elaborate rearrangements.⁵ Preparation of aryyliminophosphoranes from nitrosoarenes is, to our knowledge, so far unknown.⁷

In 2007 we described a simple and efficient method for the synthesis of *N*-aryl-2-nitrosoanilines from nitroarenes and anilines in basic media.⁸ We proved the versatility of these compounds especially for the synthesis of some nitrogen-containing heterocyclic frameworks.^{8a,9}

Having numerous 2-nitrosoanilines **1** readily accessible, we tried to access aryyliminophosphoranes by the reaction of **1** with triphenylphosphine (**2**). The procedure was very simple and comprised portionwise addition of the solid substrate to a suspension of an excess of triphenylphosphine in dry acetonitrile, without exclusion of air or moisture, followed by stirring at room temperature until completion of reaction. The reaction proceeded smoothly furnishing products **3** in almost quantitative yields (Table 1).¹⁰ In most cases the products precipitated from the reaction mixture in a pure form. Additional column chromatography of the filtrate improved the isolated yield marginally. Since nitroso compounds **1** are more accessible than the corresponding azides, this approach appears to be a valuable alternative to the Staudinger method.

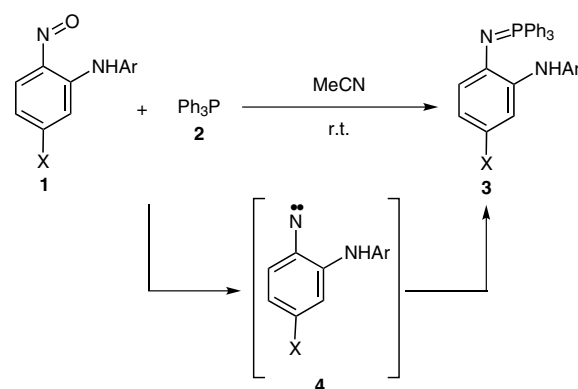
The mechanism of the reaction probably involves the Cadogan formation of nitrene **4**,^{7a} an active intermediate, which condenses with an excess of **2** to form the final 4-*X*-2-*N*-aryl-1-*N*-(triphenyl-λ⁵-phosphanylidene)benzene-1,2-diamine **3** (Scheme 1).

The reaction appears to be general with regard to substituents *para* to the nitroso group as well as the aryl group in the *N*-aryl-2-nitrosoanilines. Steric hindrance caused by two *ortho*-methyl groups in the *N*-aryl ring (Table 1, entry 3) lowered the yield of the product only slightly. 2-Arylamino triphenyliminophosphoranes **3** turned out to be stable, crystalline compounds which can be shelf-stored and purified by chromatography without notable decomposition.¹¹ When stirred in wet THF, **3g** remained unchanged, but after acidification slow hydrolysis/reduction to the corresponding diamine was observed. The process was much faster in refluxing ethanolic HCl;¹² as a result **3g** was converted into 5-chloro-1-*N*-(4-chlorophenyl)benzene-1,2-diamine, albeit in rather low yield.

Table 1 Synthesis of Aryliminophosphoranes **3**

Entry	X	Ar	Product 3	Yield (%) ^a
1	Cl	4-MeC ₆ H ₄	3a	98
2	OMe	4-MeC ₆ H ₄	3b	96
3	Cl	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	3c	85
4	F	4-ClC ₆ H ₄	3d	93
5	Br	4-MeC ₆ H ₄	3e	94
6	Cl	2-MeC ₆ H ₄	3f	89
7	Cl	4-ClC ₆ H ₄	3g	90
8	Ph	4-MeC ₆ H ₄	3h	97

^a Isolated yield.



Scheme 1

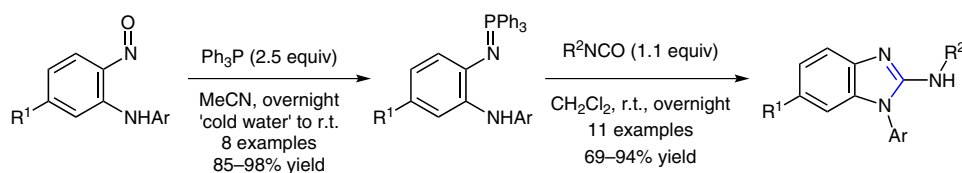
SYNLETT 2014, 25, 0217–0220

Advanced online publication: 12.11.2013

DOI: 10.1055/s-0033-1340055; Art ID: ST-2013-D0876-L

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Two-Step Synthesis of Benzimidazoles from Nitrosoaromatics



R¹ = Ph, OMe, F, Cl, Br
R² = Et, *n*-Bu, *t*-Bu, Ph
Ar = 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,6-Me₂C₆H₃

Significance: Reported is the two-step synthesis of 2-aminobenzimidazoles using *N*-aryl-2-nitrosoanilines as the starting materials. The procedure involves the initial formation of the required iminophosphorane, which then undergoes reaction with an isocyanide to form the desired product in moderate to good overall yield. Remarkably, the synthesis of an iminophosphorane from a nitrosoaromatic compound appears to be previously unreported. The starting *N*-aryl-2-nitrosoanilines can be conveniently synthesized from the requisite nitroaromatics and aryl anilines using a procedure previously reported by the same laboratory (*Synlett* **2007**, 1525). As such, this work could be considered to be a three-step synthesis of *N*-arylated benzimidazoles from aromatic nitro compounds.

Comment: The synthesis of benzimidazoles has been well studied (see Book below), and the annulation reaction using iminophosphoranes and isocyanates shown above has been previously reported. However, the synthesis of iminophosphoranes is usually achieved using the Staudinger method from the reaction of phosphines with azides. The nitrosoaromatic compounds used in the current synthesis are easily accessed and do not have the safety issues associated with azides. The synthesis of the iminophosphoranes is operationally simple and does not require the exclusion of air or moisture; it appears to be a viable and valuable alternative to the Staudinger method. The synthesis of both the iminophosphoranes and benzimidazoles proceeded without an incident and seems to be unaffected by steric considerations. Although the substrate scope was only modestly investigated, the reaction provides good yields.

Book: M. R. Grimmett, In *Science of Synthesis* Vol. 12; R. Neier, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York; **2002**, 529–612.

2-(Arylamino)aryliminophosphoranes from 2-nitrodiarylamines

Emilia Łukasik | Zbigniew Wróbel

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Correspondence

Zbigniew Wróbel, Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland.

Email: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

Abstract

Deoxygenation of 2-nitrodiarylamines by triphenylphosphine is presented as an efficient method for synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes, useful as starting materials in the synthesis of benzannulated nitrogen heterocycles. The reaction is complementary for the known synthesis of aryliminophosphoranes from 2-nitrosodiarylamines giving rise to obtain the title products in the broader scope. The presented protocol is simple and efficient although limited to secondary 2-nitrodiarylamines.

1 | INTRODUCTION

Aryliminophosphoranes, ylide-like species, exhibit reactivity which can be employed for the construction of different nitrogen functions. Suitable *ortho*-substituents in the aromatic ring allow cyclization reactions giving rise to the synthesis of various fused heterocyclic systems. In 2014, we described the efficient formation of 2-(arylamino)iminophosphoranes in the reaction of 2-nitrosodiarylamines with triphenylphosphine.^[1] Due to the vicinity of the two different nitrogen functions, they turned out to be versatile equivalents for *o*-arylenediamines in the synthesis of a variety of nitrogen heterocycles like benzimidazoles,^[1,2] triazoles,^[3] benzimidazol-2-ones,^[4] benzimidazol-2-thiones,^[5] benzazepines.^[2]

The proposed synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes from 2-nitrosodiarylamines is high yielding and quite general reaction showing great tolerance toward various substituents in the starting nitrosanilines. The major problem in broadening its synthetic scope is availability of starting materials. Numerous of 2-nitrosodiarylamines can be easily obtained by nucleophilic substitution of hydrogen (S_N^H Ar) in nitroarenes with arylamines in the presence of a strong base at low temperature.^[6] However, certain types of them could not be obtained that way. For example, several heteroaromatic amines appeared unreactive due to low nucleophilicity of their stabilized anions, some nitroarenes with strong electron-withdrawing groups have a tendency to the oxidative substitution of hydrogen resulting

in 2-nitroanilines, while strongly electron-donating substituents reduce electrophilic reactivity of the nitroarene giving rise to undesired processes when the temperature is increased (several 5-amino- and 5-alkoxy-substituted nitrosoanilines could be obtained by nucleophilic substitution of halogens in easily synthesized fluoro- or chloro-nitrosoanilines. See ref. [7]). Unfortunately, there are no other methods for the synthesis of 2-nitrosodiarylamines at the moment which could be considered as general and practical.

However, deoxygenation of an aromatic nitro group is known as an effective way to transform it into more reactive nitrogen functions of lower oxidation state, prone to undergo intramolecular reactions accomplishing heteroannulation of the starting system. The so called reductive cyclization can be performed by means of various reducing agents, and is a valuable method providing a variety of fused nitrogen heterocyclic systems.^[8,9] A prominent class of deoxygenating agents of practical value are trivalent phosphorous compounds, such as trialkyl and triaryl phosphines and trialkyl phosphites.^[10] Removing oxygen atoms from the nitro group is believed, according to the commonly supposed mechanism, to proceed stepwise through a formation of a nitroso group and a nitrene function.^[11,12] In some reported cases, however, deoxygenation of the intermediate nitrosoarene leads to the formation of phosphorimidate or iminophosphorane function instead of the desired cyclization products.^[13–16] This appears as a result of reactions of the intermediate nitrenes with highly nucleophilic trialkyl phosphite or phosphine, respectively. The deoxygenation of nitroarenes has never become a practical method for the

Contract grant sponsor: Polish National Centre of Science (NCN).

Contract grant number: UMO-2014/13/N/ST5/03423.

Quaternization of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes. A route to *N,N'*-disubstituted 2-aminodiarylamines and unsymmetrically substituted 1-aryl-1,2,5,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocines

Emilia Lukasik and Zbigniew Wróbel *

*Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44,
01-224 Warsaw, Poland*

E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.636>

Abstract

A convenient route leading to variously substituted *N*-alkyl-*N'*-aryl-*o*-phenylenediamine derivatives via quaternization of the imine nitrogen atom of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes is presented. The method allows to introduce identical or different alkyl groups onto both nitrogen atoms. The *N,N'*-bis-allyl derivatives so obtained, after protecting the secondary amine group, easily undergo RCM cyclization providing unsymmetrically substituted 1,2,5,6-tetrahydro-1,6-benzodiazocine systems in high yields.

Keywords: Ring closing metathesis, fused-ring systems, nitrogen heterocycles, nitroso compounds, 1,6-benzodiazocines

Introduction

ortho-Arylenediamines and their *N*-substituted derivatives belong to the most versatile and useful building blocks in the synthesis of variety of nitrogen heterocyclic structures. Quite often, however, the availability of the appropriately substituted arylenediamines is a problem, their synthesis is difficult, or their stability low. In our laboratory an alternative route from simple nitroarenes and arylamines leading to various fused *N*-aryl heterocyclic structures has been developed. In 2014 we described a practical synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes from 2-nitrosodiarylamines, easily accessible from the reaction of nitroarenes and anilines.¹ We demonstrated their versatility as *N*-substituted arylenediamine equivalents in the synthesis of fused bicyclic heterocycles such as benzimidazoles,² 2-aminobenzimidazoles,¹ benzotriazoles,³ benzimidazol-2-ones,⁴ benzodiazepines,² and benzimidazole-2-thiones.⁵

Their ylide-like structure, a consequence of the charge distribution within the iminophosphorane group, determines the nucleophilic character of the nitrogen atom, which is susceptible to reaction with electrophiles. Among these, condensation with carbonyl compounds,

Synthesis of 1-arylbenzimidazoles and dibenzo[*b,e*][1,4]diazepines from 2-(arylamino)aryliminophosphoranes

E. Łukasik and Z. Wróbel *

*Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44,
01-224 Warsaw, Poland*

E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.512>

Abstract

2-(Arylamino)aryliminophosphoranes, easily obtained from 2-nitrosodiarylamines, were found to be convenient starting materials for simple reactions with common acylating reagents such as acid chlorides and the Vilsmeier reagent. The reactions allow for the synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles or dibenzo[*b,e*][1,4]diazepines, depending on the substituents on the 2-arylamine nitrogen atom.

Keywords: Annulation, benzimidazoles, cyclization, nitroso compounds, dibenzodiazepines

Introduction

In 2007 we described the synthesis of 2-nitrosodiarylamines from nitroarenes and anilines in the presence of the strong base *t*-BuOK.^{1,2} The reaction, which proceeded via reductive substitution of aromatic hydrogen, did not require the presence of a nucleofuge group and allowed for the synthesis of a number of 2-arylamino-substituted nitrosoarenes. The latter, bearing two differently polarized groups, proved to be valuable starting materials in the synthesis of various nitrogen heterocycles.³⁻⁸

An attractive transformation of 2-nitrosodiarylamines appeared to be their smooth reaction with triphenylphosphine, first published in 2014,⁹ leading to 2-(arylamino)aryliminophosphoranes via a Cadogan-type reaction. These turned out to be versatile and stable equivalents for 1-aryl-1,2-arylenediamines; they reacted with isocyanates,⁹ nitrous acid,¹⁰ CS₂¹¹ and CO₂¹² furnishing 2-aminobenzimidazoles, benzotriazoles, 2-thiobenzimidazoles and 2-benzimidazolones respectively (Scheme 1).

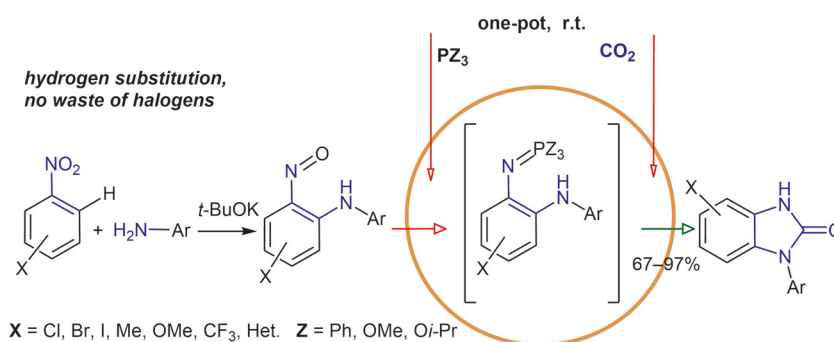
While a nitroso group is unequivocally electrophilic in nature, it exhibits moderate nucleophilic character, originating in the lone electron pair on the nitrogen atom. Intramolecular nucleophilic reactions of nitroso nitrogen atoms are very rare, although the lone electron pair of

Aryliminophosphoranes as Key Intermediates in the One-Pot Synthesis of 1-Aryl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones from *N*-Aryl-2-nitrosoanilines and Carbon Dioxide under Mild Metal-Free Conditions

Emilia Łukasik

Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland
zbigniew.wrobel@icho.edu.pl



Received: 23.10.2015

Accepted after revision: 27.11.2015

Published online: 07.01.2016

DOI: 10.1055/s-0035-1561301; Art ID: ss-2015-t0619-op

Abstract A new and convenient protocol is presented for the synthesis of 1-arylbenzimidazol-2-ones by a one-pot reaction of *N*-aryl-2-nitrosoanilines using solid carbon dioxide as a source of the key carbonyl moiety. The metal-free process is carried out under mild conditions and is compatible with a variety of substituents. The atom economy of the synthesis of the starting nitrosoanilines, accomplished by substitution of hydrogen, makes the entire synthesis of the target compounds environmentally friendly.

Key words annulations, heterocycles, cyclizations, nitroso compounds, fused-ring systems

In 2014, we described a simple synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes from *N*-aryl-2-nitrosoanilines by a Cadogan-type reaction with triphenylphosphine,^{1a} and we subsequently demonstrated the versatility of the products as 1,2-arylenediamine equivalents in reactions with isocyanates, nitrous acid, or carbon disulfide, leading efficiently to 2-aminobenzimidazoles,^{1a} benzotriazoles^{1b} and 2-thiobenzimidazoles,² respectively. Because *N*-aryl-2-nitrosoanilines can be obtained through substitution of hydrogen in nitroarenes by arylamines,³ the synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes does not require S_NAr substitution of halogens (mainly fluorine) in *o*-halonitroarenes. When not commercially available, the latter substrates can be difficult to synthesize. Therefore, an approach that omits the introduction and subsequent wastage of halogen substituents can be considered as environmentally friendly chemistry.

The above uses of aryliminophosphoranes do not exhaust their synthetic potential. The compounds appear to be perfect reagents for the upgrading of carbon dioxide by incorporation into heterocyclic systems. Because of the low cost and lack of toxicity of the compound, the conversion of carbon dioxide into important chemicals has recently received increasing attention.⁴ Incorporation of carbon dioxide into heteronucleophiles opens a door to the synthesis of five- or six-membered heterocyclic compounds, which is of vital importance from the viewpoint of the production of biologically and pharmacologically significant structures. The so-called chemical fixation of carbon dioxide has been successfully applied in the synthesis of cyclic carbonates,⁵ ureas,⁶ quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones,⁷ 2-benzothiazolones, benzimidazoles,⁸ and 2-benzimidazolones.^{9,10} The last compounds were obtained from suitable *o*-arylenediamines by reaction with carbon dioxide in a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene-based ionic liquid¹⁰ or in *N*-methylpyrrolidin-2-one promoted by a tungstate catalyst.⁹ Although both processes were performed at high temperatures (120 and 140 °C, respectively), the former needed 9 MPa of carbon dioxide to be effective. Although these two methods represent a promising synthetic approach, superior to earlier procedures,¹¹ they have some obvious inconveniences related to the rather harsh reaction conditions and the availability of the starting materials.

Among the general methods available for the synthesis of 2-benzimidazolones, only a few have been used for the preparation of 1-aryl derivatives (Scheme 1). Intramolecular copper(I)-mediated arylation of the appropriate 1,3-diarylureas¹² or cyclization of *o*-arylenediamines with phos-

Supporting Information
for DOI: 10.1055/s-0035-1561301
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2016

Aryliminophosphoranes as Key Intermediates in the One-pot Synthesis of 1-Aryl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones from N-Aryl-2-nitrosoanilines and CO₂ Under Mild, Metal-free Conditions

Emilia Łukasik, Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland.

Table of Contents

1. Preparation of new N-aryl-2-nitrosoanilines 5	S2
2. Preparation of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes 1	S2
3. Characterization of products 5 and 1	S3
3.1 New N-aryl-2-nitrosoanilines 5	S3
3.2 New 2-(arylamino)aryliminophosphoranes 1	S5
4. References.....	S9
5. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of all new compounds: 5 , 1 and 2	S10

1. Preparation of new *N*-aryl-2-nitrosoanilines **5**.

To a cooled solution of *t*-BuOK (17 mmol, 1906 mg) in dry THF (25 mL) was added dropwise at -78 °C a solution of appropriate aniline (**4**) (5 mmol), then nitroarene **3** (5 mmol) in THF (2 mL each). The mixture was stirred at temperature below -70 °C for 30-90 min (tlc control). In the exceptional case of **5p** after 30 min the cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach ambient temperature. The reaction mixture was poured into conc. aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The extract was washed with water and brine and dried with Na₂SO₄. After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO₂, hexane/toluene).

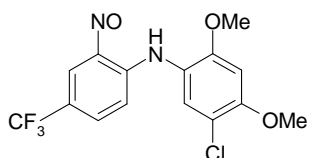
Known *N*-aryl-2-nitrosoanilines were obtained according to the procedures published earlier.¹⁻⁵

2. Preparation of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes **1**.

To a stirred suspension of Ph₃P (12.5 mmol, 3280 mg) in dry MeCN (25 mL) solid *N*-aryl-2-nitrosoaniline **5** (5 mmol) was added portionwise during 30 min under external cooling with cold water, and the mixture was stirred at r.t. overnight. The precipitated solid was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum and the residue was chromatographed using hexane-EtOAc gradient elution (9:1 to 2:1). An analytically pure sample of the product was obtained by recrystallization from EtOAc-hexane.

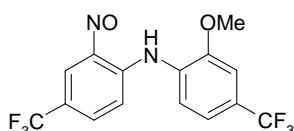
2-(Arylamino)phenyliminophosphoranes **1a,d,e,g,q**² and **1f,h,i,j,p,r**¹ were prepared as described previously.

3.1. Characterization of new *N*-aryl-2-nitrosoanilines 5.



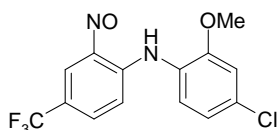
N-(2,4-Dimethoxy-5-chlorophenyl)-2-nitroso-4-trifluoromethylaniline (5c)

Yield: 664 mg (37%). Dark brown solid, mp: 113-116°C; not pure sufficiently to obtain reliable NMR spectra; IR (KBr): ν_{\max} = 1629, 1577, 1535, 1511, 1457; MS (ESI): m/z = 383 [M+Na]⁺; HRMS (ESI): Calcd for C₁₅H₁₂N₂O₃³⁵ClF₃Na: 383.0386, found: 383.0879.



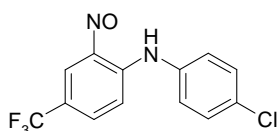
N-(2-Methoxy-4-trifluoromethylphenyl)-2-nitroso-4-trifluoromethylaniline (5k)

Yield: 1256 mg (69%). Yellow solid; mp: 71-74 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (s, 3 H), 7.08-7.10 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.52-7.55 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.59-7.61 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 56.2, 111.6, 116.2, 120.4 (q, J_{CF} = 34 Hz), 120.9, 121.1, 121.4 (q, J_{CF} = 3 Hz), 122.7, 122.9, 123.0 (q, J_{CF} = 33 Hz), 124.5, 124.7, 126.1, 133.3, 154.9; IR (KBr): ν_{\max} = 1634, 1574, 1537, 1447, 1384; MS (EI) m/z (%) 364 [M⁺] (20), 334 (24), 333 (100), 318 (17); HRMS (EI): Calcd for C₁₅H₁₀N₂O₂F₆: 364.0646, found: 364.0643.



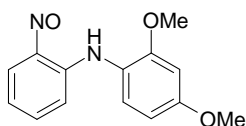
N-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-2-nitroso-4-trifluoromethyl-aniline (5l)

Yield: 1240 mg (75%). Dark green solid mp: 86-89 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.20-7.22 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.27-7.29 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.57-7.59 (m, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 56.1, 112.7, 116.5, 120.2 (q, J_{CF} = 34 Hz), 124.2, 124.4 (q, J_{CF} = 271 Hz), 125.6, 126.6, 126.8, 126.9, 133.1, 151.2, 154.9, one signal missing; IR (KBr): ν_{\max} = 1636, 1568, 1530, 1498; ESI: m/z = 331 [M+H]⁺; HRMS (ESI): Calcd for C₁₄H₁₁N₂O₂³⁵ClF₃: 331.0461, found: 331.0449.



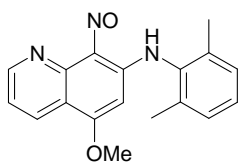
***N*-(4-Chlorophenyl)-2-nitroso-4-trifluoromethylaniline (5m)**

Yield: 960 mg (64%). Dark solid, mp: 101-104 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.2-7.25 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J* = 2.3, 9.2 Hz, 1 H), 7.0-7.2 (m, 2 H), 9.06 (br s, 1 H), 11.72 (br s, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 116.2, 120.1, 120.4, 123.6 (q, *J*_{CF} = 269.5 Hz), 126.4 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 130.2 (d, *J*_{CF} = 11.8 Hz), 132.8, 133.3, 133.4 (d, *J*_{CF} = 3.0 Hz), 134.7, 154.6. IR (KBr): ν_{max} = 1633, 1567, 1493, 1326; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 300 (17), 285 (33), 283 (100), 265 (17). HRMS (EI): Calcd for C₁₃H₈N₂OF₃: 300.0277; found: 300.0279.



***N*-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitrosoaniline (5n)**

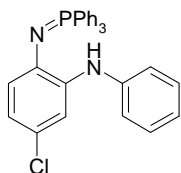
Yield: 709 mg, (55%). Yellow solid, mp: 78-81 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (s, 6 H), 6.41-6.60 (m, 2 H), 6.88-7.07 (m, 2 H), 7.17-7.37 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 11.96 (s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.7, 55.8, 99.6, 104.4, 115.6, 117.3, 118.9, 126.4, 137.7, 154.4, 157.0, 159.2; IR (KBr): ν_{max} = 1617, 1554, 1511, 1362; MS (EI) *m/z* (%) = 258 [M⁺] (50), 241 (23), 228 (15), 227 (100); HRMS (EI): Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₃: 258.1004, found: 258.1001.



***N*-(2,6-Dimethylphenyl)-5-methoxy-8-nitrosoquinolin-7-amine (5p)**

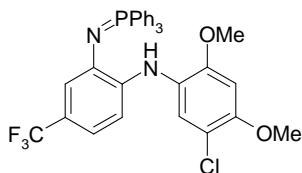
Yield: 1536 mg (87%). Dark solid, mp: 163-166 °C; On the basis of the NMR spectra the structure can be considered as an oxime tautomeric form: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.11 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 5.65 (s, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 1 H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 8.97 (dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 17.7, 56.7, 91.1, 116.3, 121.7, 127.7, 128.6, 131.0, 133.8, 134.2, 143.3, 146.1, 148.9, 152.5, 163.3. IR (KBr): ν_{max} = 3007, 1613, 1556, 1515, 1244; MS (EI): *m/z* (%) = 307 [M⁺] (40), 292 (100), 276 (52), 261 (42), 247 (16); HRMS (EI): Calcd for C₁₈H₁₇N₃O₂: 307.13208, found: 307.13253.

3.2. Characterization of new 2-(arylamino)aryliminophosphoranes 1



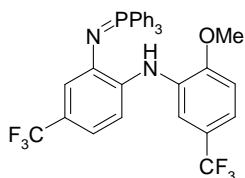
4-Chloro-2-N-phenyl-1-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1b).

Yield: 2320 mg (97%). Grey solid; mp: 136-139 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.31 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.35-6.38 (dd J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.20-7.23 (m, 3 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.42-7.48 (m, 6 H), 7.52-7.57 (m, 4 H), 7.70-7.74 (m, 6 H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 111.9, 118.0, 118.6, 119.7 (d, J_{CP} = 11 Hz), 120.7, 122.5, 128.8 (d, J_{CP} = 12 Hz), 130.5 (d, J_{CP} = 100 Hz), 132.0, 132.4 (d, J_{CP} = 10 Hz), 137.3, 139.0 (d, J_{CP} = 20 Hz), 143.0; IR (KBr): ν_{max} = 3027, 3048, 1602, 1572, 1496; MS (EI) m/z (%) = 480 (37), 479 (36), 478 [M^+] (100), 477 (10), 262 (46); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2^{31}\text{P}^{35}\text{Cl}$: 478.1366, found: 478.1356.



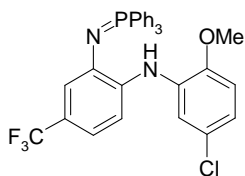
1-N-(5-Chloro-2,4-dimethoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1c).

Yield: 2580 mg (85%). Yellow solid; mp: 174-177 °C; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.89 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 6.38 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.13-7.16 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.60-7.64 (m, 6 H), 7.67-7.71 (m, 3 H), 7.78-7.82 (m, 6 H), 8.29 (s, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 55.4, 56.7, 98.9, 109.3, 111.7, 114.4, 114.5, 116.2, 117.9 (q, J_{CF} = 33 Hz), 123.8, 125.4, 126.0, 128.1, 129.1 (d, J_{CP} = 14 Hz), 129.5, 132.0 (d, J_{CP} = 12 Hz), 132.5 (d, J_{CP} = 3 Hz), 138.7, 140.0, 140.2, 148.7 (d, J_{CP} = 19 Hz); IR (KBr): ν_{max} = 3322, 1713, 1594, 1533, 1429; ESI-MS: m/z = 607.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; ESI-HRMS: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{Cl}^{31}\text{PF}_3$: 607.1529, found: 607.1515.



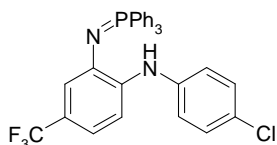
1-N-[2-Methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanilidene)benzene-1,2-diamine (1k).

Yield: 2810 mg (92%). Orange solid; mp: 167-169 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 4.04 (s, 3H), 6.45 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.35-7.38 (m, 1 H), 7.58-7.90 (m, 17 H), 8.73 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 56.3, 108.3, 110.7, 111.5, 113.9 (d, J_{CP} = 10 Hz), 114.3, 116.7 (d, J_{CP} = 3 Hz), 119.5 (q, J_{CF} = 32 Hz), 121.4 (q, J_{CF} = 32 Hz), 124.6 (q, J_{CF} = 270 Hz), 124.7 (q, J_{CF} = 270 Hz), 128.5, 128.9 (d, J_{CP} = 99 Hz), 129.2 (d, J_{CP} = 12 Hz), 132.0 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.1, 132.6, 138.5 (d, J_{CP} = 20 Hz), 139.9, 150.7; IR (KBr): ν_{max} = 3335, 1591, 1544, 1422, 1354; ESI-MS: m/z (%) = 611.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}^{31}\text{PF}_6$: 611.1687, found: 611.1672.



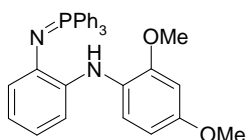
1-N-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanilidene)benzene-1,2-diamine (1l).

Yield: 2795 mg (97%). White solid; mp: 158-161 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.97 (s, 3H), 6.43 (s, 1 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.60-7.64 (m, 6 H), 7.68-7.71 (m, 3 H), 7.78-7.82 (m, 6 H), 8.71 (s, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 56.1, 111.4, 111.8, 112.2, 113.7, 114.3, 118.6, 119.2 (q, J_{CF} = 32 Hz), 123.8, 124.7, 125.6, 128.9 (d, J_{CP} = 99 Hz), 129.1 (d, J_{CP} = 12 Hz), 132.0 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.5 (d, J_{CP} = 2 Hz), 132.8, 138.6 (d, J_{CP} = 20 Hz), 139.7, 146.9; IR (KBr): ν_{max} = 3291, 1592, 1540, 1493, 1433; MS (EI): m/z (%) = 578 (38), 577 (37), 576 $[\text{M}^+]$ (100), 434 (27), 284 (25); HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^{31}\text{P}^{35}\text{ClF}_3$: 576.1345, found: 576.1342.



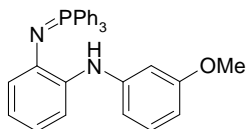
1-N-(4-Chlorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1m).

Yield: 2211 mg (81%). Yellow solid; mp: 146-148 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 6.42 (s, 1 H), 6.80-6.83 (m, 1 H), 7.18-7.22 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.28-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.34 (m, 2 H), 7.58-7.61 (m, 6 H), 7.65-7.68 (m, 4 H), 7.75-7.80 (m, 6 H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 111.8, 114.0 (d, J_{CF} = 4 Hz), 114.4 (d, J_{CF} = 3 Hz), 119.2 (d, J_{CF} = 30 Hz), 119.7, 124.8 (d, J_{CF} = 269 Hz), 128.9, 129.0 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.1 (d, J_{CP} = 99 Hz), 132.1 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.4 (d, J_{CP} = 2 Hz), 139.7, 139.9 (d, J_{CP} = 21 Hz), 141.4; IR (KBr): ν_{max} = 3342, 1587, 1524, 1491; MS (EI) m/z (%) = 548 (38), 546 [M^+] (100), 262 (46); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{F}_3^{31}\text{P}^{35}\text{Cl}$: 546.1239, found: 546.1232.



1-N-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1n).

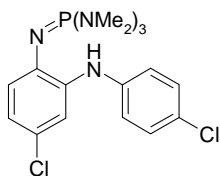
Yield: 2420 mg (96%). Yellow solid; mp: 181-184 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.79 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.38-6.48 (m, 3 H), 6.53-6.5 (m, 1 H), 6.63 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.40-7.45 (m, 7 H), 7.48-7.53 (m, 3 H), 7.75-7.83 (m, 7 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.7, 55.9, 99.7, 103.7, 112.3, 115.8, 117.8, 119.7 (d, J_{CP} = 9 Hz), 127.9, 128.7 (d, J_{CP} = 12 Hz), 131.4 (d, J_{CP} = 100 Hz), 131.8 (d, J_{CP} = 3 Hz), 132.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 138.5, 138.7, 139.0, 150.5, 153.5; IR (KBr): ν_{max} = 3330, 1569, 1523, 1495, 1438; MS (EI) m/z (%) = 504 [M^+] (100), 489 (17), 262 (22), 212 (35); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2^{31}\text{P}$: 504.1967, found: 504.1962.



1-N-(3-Methoxyphenyl)-2-N-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1o).

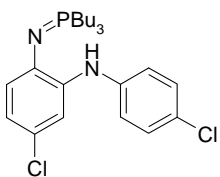
Yield: 1420 mg (60%). Grey solid; mp: 126-129 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.79 (s, 3 H), 6.41-6.47 (m, 3 H), 6.62-6.66 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.41-7.46 (m, 6 H), 7.50-7.56 (m, 4 H), 7.72-7.76 (m, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 55.3, 103.2, 105.2, 110.5, 113.9, 117.8, 119.4, 120.1 (d, J_{CP} = 10 Hz), 128.8 (d, J_{CP} = 12

Hz), 129.9, 131.1 (d, $J_{CP} = 99$ Hz), 131.9 (d, $J_{CP} = 3$ Hz), 132.6 (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 137.6 (d, $J_{CP} = 19$ Hz), 139.4, 145.7, 160.8; IR (KBr): $\nu_{max} = 3305, 1606, 1585, 1493, 1304$; MS (EI) m/z (%) = 474 [M^+] (100), 473 (21), 262 (23); HRMS (EI): Calcd for $C_{31}H_{27}N_2OP$: 474.1861, found: 474.1870.



4-Chloro-2-N-(4-chlorophenyl)-1-N-[tris(dimethylamino)- λ^5 -phosphanylidene]benzene-1,2-diamine (1s).

Yield: 1900 mg (92%). Brown oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.69$ (d, $J_{PH} = 9.6$ Hz, 18 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 7.06-7.11 (m, 2 H), 7.15-7.17 (m, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.73 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 37.5$ (d, $J_{CP} = 3$ Hz), 113.4, 119.0, 119.2, 121.6, 123.6, 124.7, 129.2, 138.1, 138.3, 142.1; MS (EI), m/z (%) = 415 (47), 414 (16), 413 [M^+] (72), 282 (57), 281 (21), 280 (88), 119 (100); HRMS (EI): Calcd for $C_{18}H_{26}N_5^{31}P^{35}Cl_2$: 413.1303, found: 413.1306.



4-Chloro-2-N-(4-chlorophenyl)-1-N-(tributyl- λ^5 -phosphanylidene)benzene-1,2-diamine (1t).

Yield 1153 mg (51%). Brown oil; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7.2$ Hz, 9 H), 1.33-1.45 (m, 6 H), 1.46-1.57 (m, 6 H), 1.82-1.90 (m, 6 H), 6.46 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1 H), 6.57 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.05-7.09 (m, 2 H), 7.10 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 2 H), 7.37 (br s, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.7, 24.3$ (d, $J_{CP} = 15$ Hz), 24.4, 26.3 (d, $J_{CP} = 63$ Hz), 112.0, 117.2, 118.7, 119.1 (d, $J_{CP} = 8$ Hz), 119.4, 122.0, 125.0, 129.2, 138.4 (d, $J_{CP} = 18$ Hz), 141.9; MS (EI), m/z (%) = 454 (78), 453 (45), 452 [M^+] (100), 425 (39), 423 (55), 283 (62); HRMS (EI): Calcd for $C_{24}H_{35}N_2^{31}P^{35}Cl_2$: 452.1915, found: 452.1926.

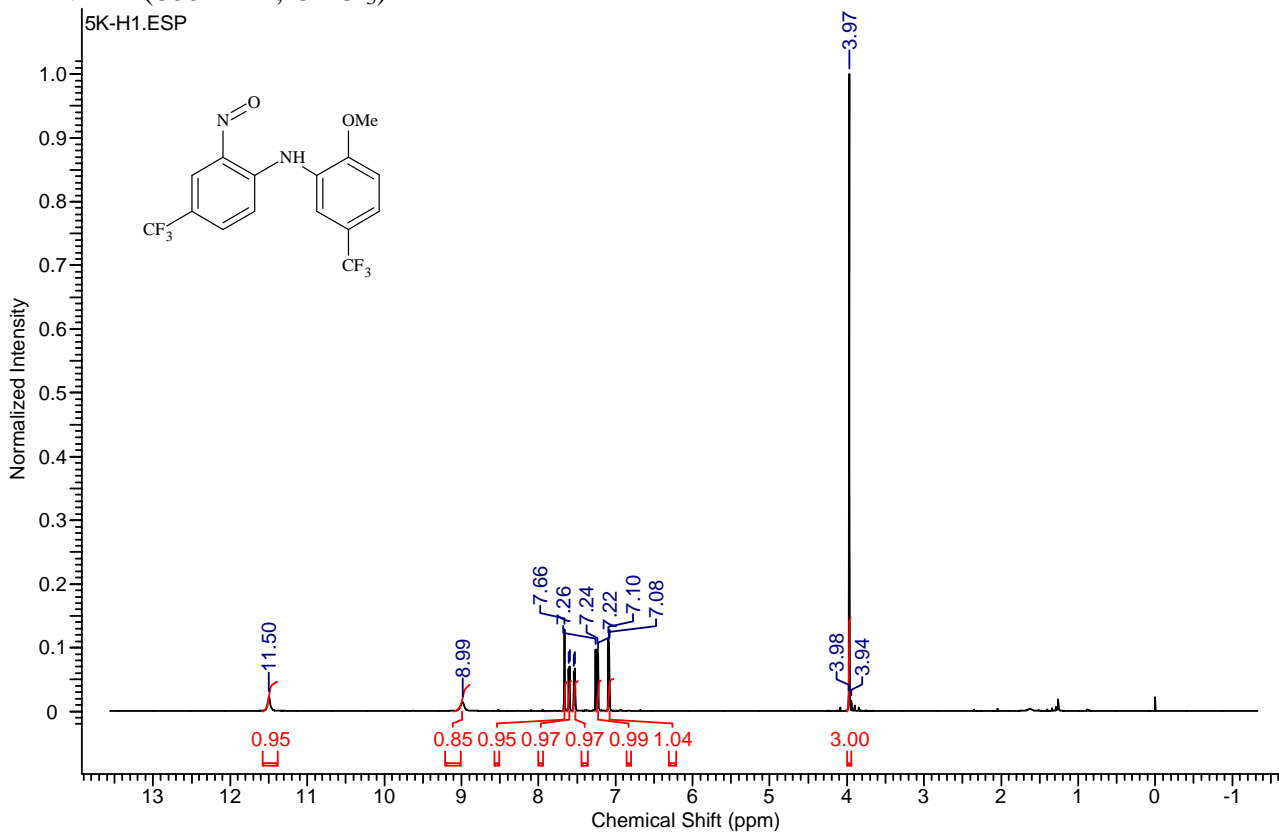
4. References

- [1] (a) Łukasik, E., Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, 25, 217-220; (b) Łukasik, E., Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, 25, 1987-1990.
- [2] Łukasik, E., Wróbel, Z. *Synthesis* **2015**, accepted for publication.
- [3] Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525-1528.
- [4] Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865-3872.
- [5] Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A. *Synthesis* **2013**, 45, 127-133

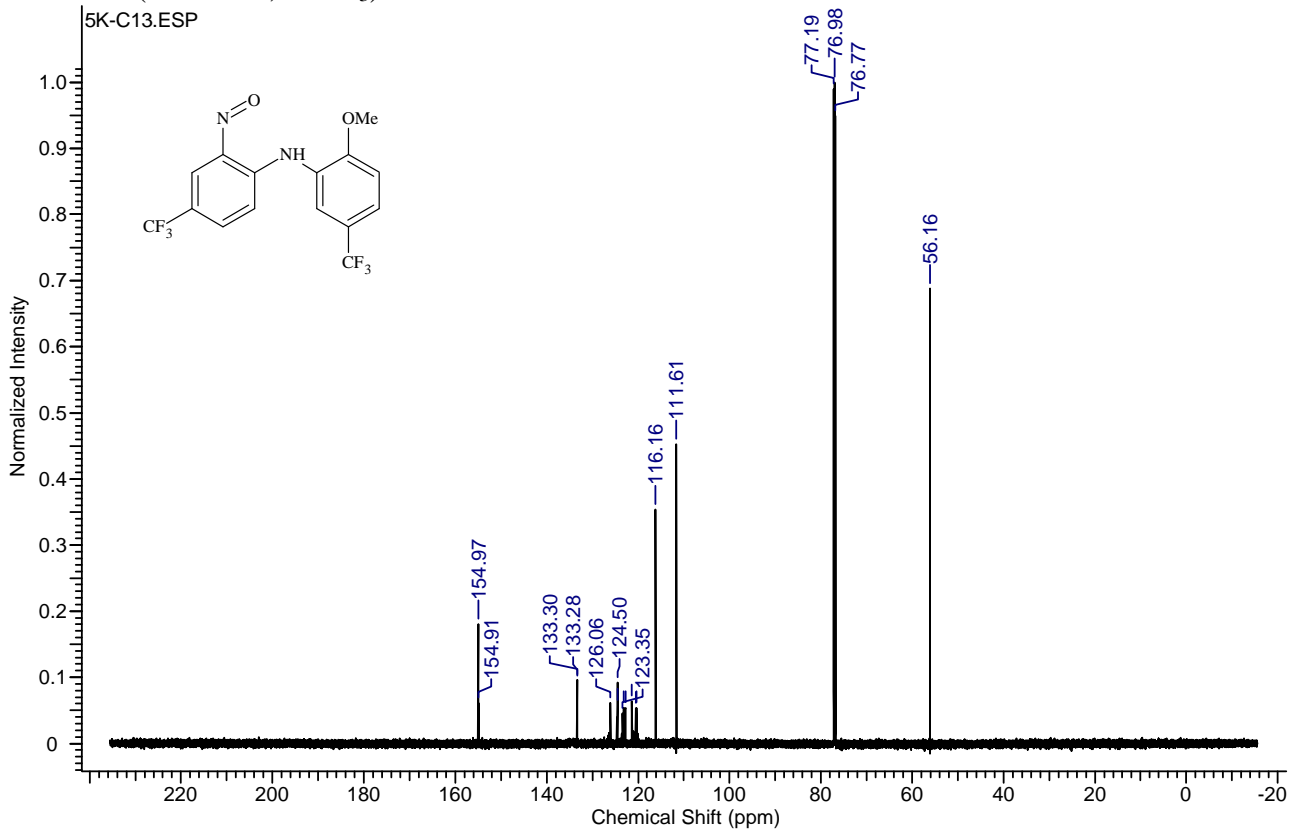
5. ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds: 5, 1 and 2

Nitrosoaniline 5k

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)

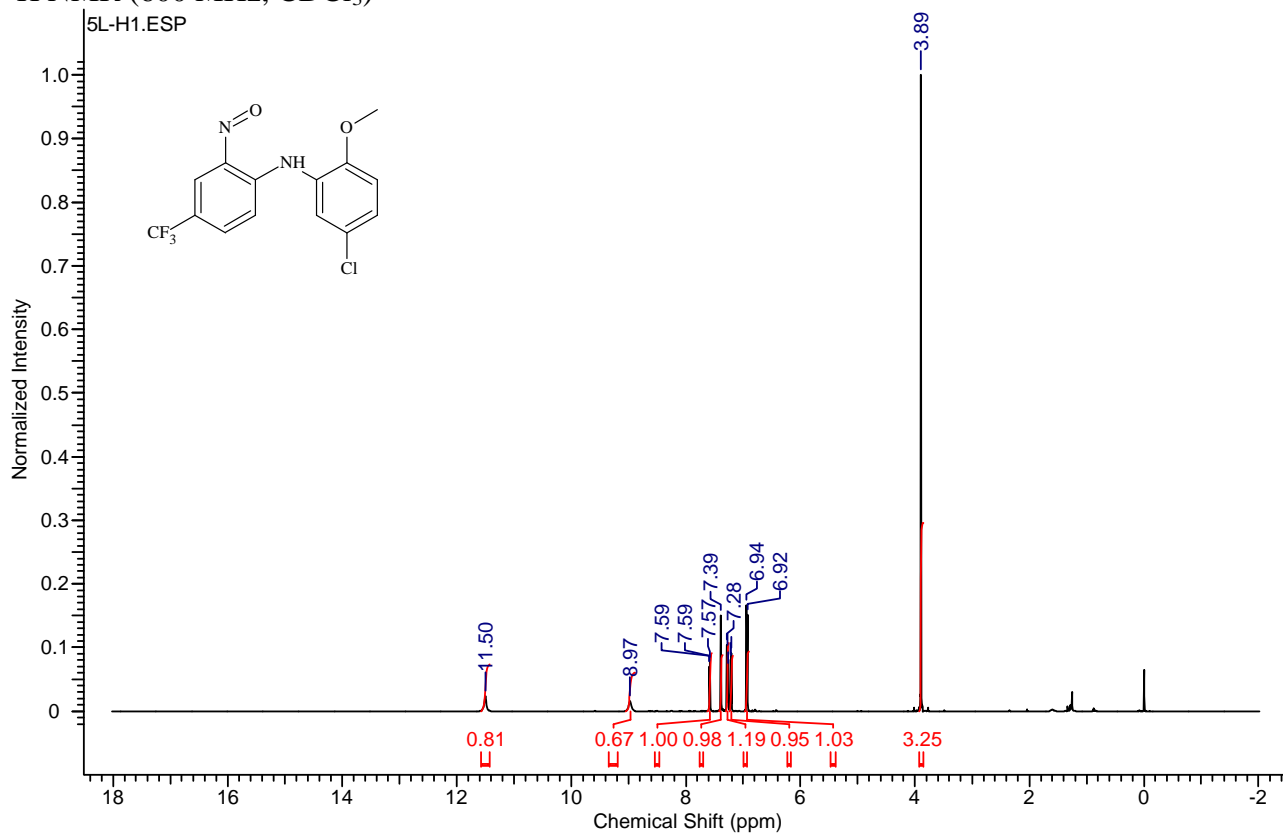


^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3)

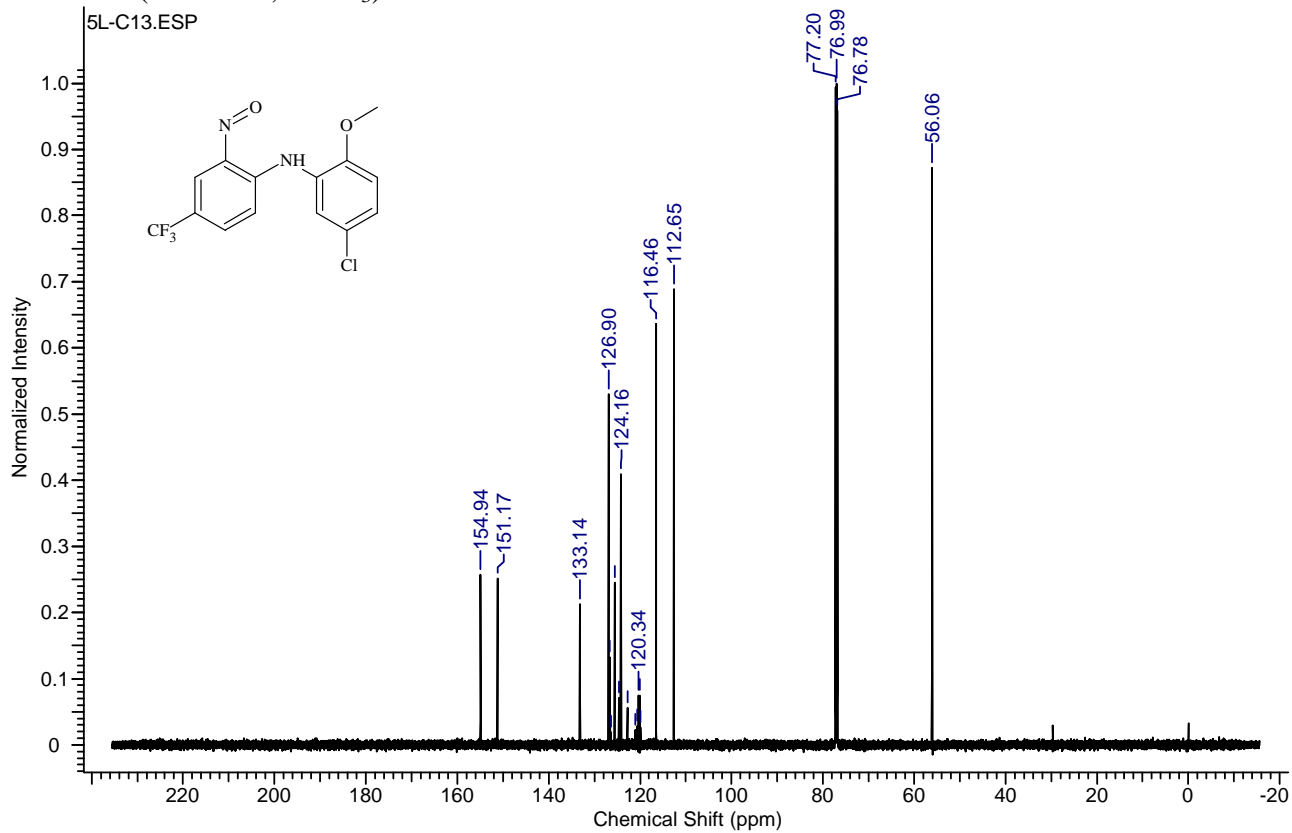


Nitrosoaniline **51**

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)

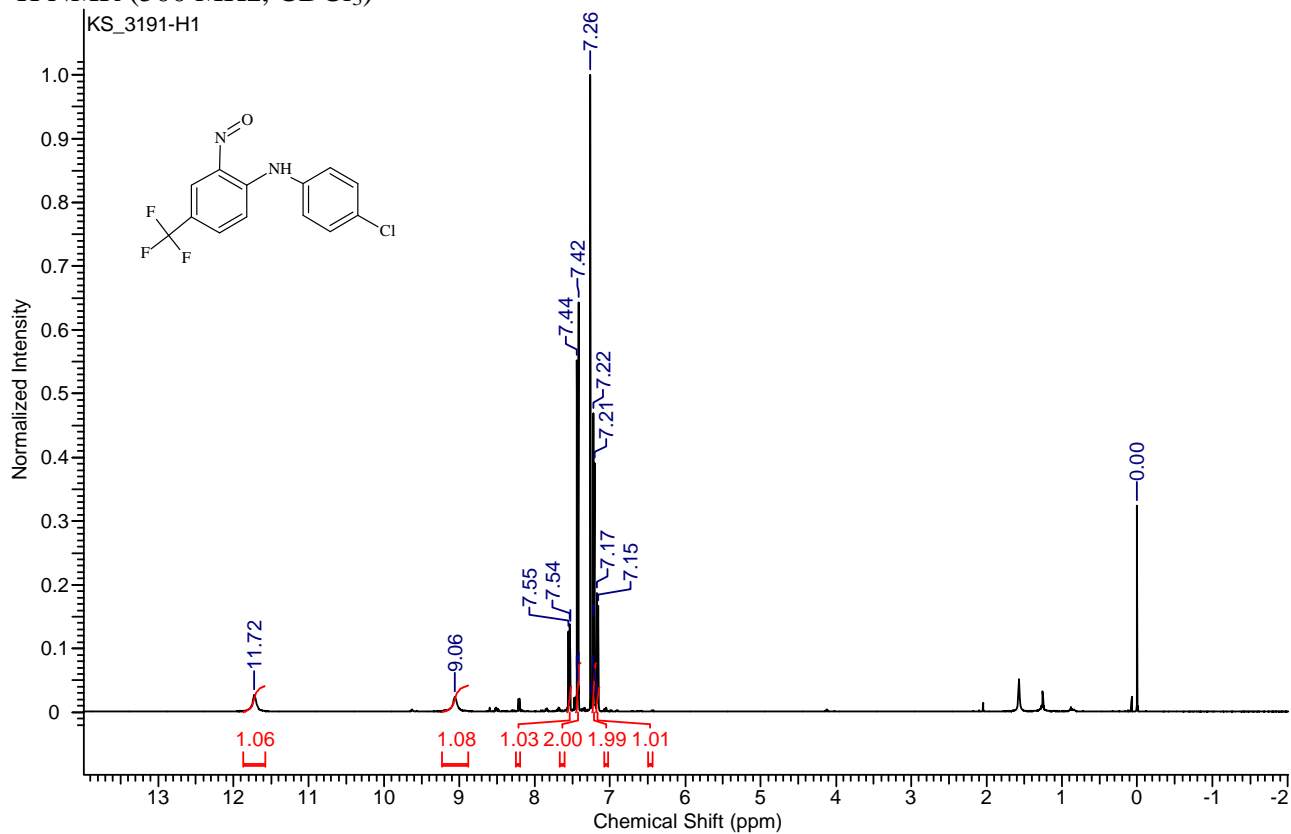


^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3)

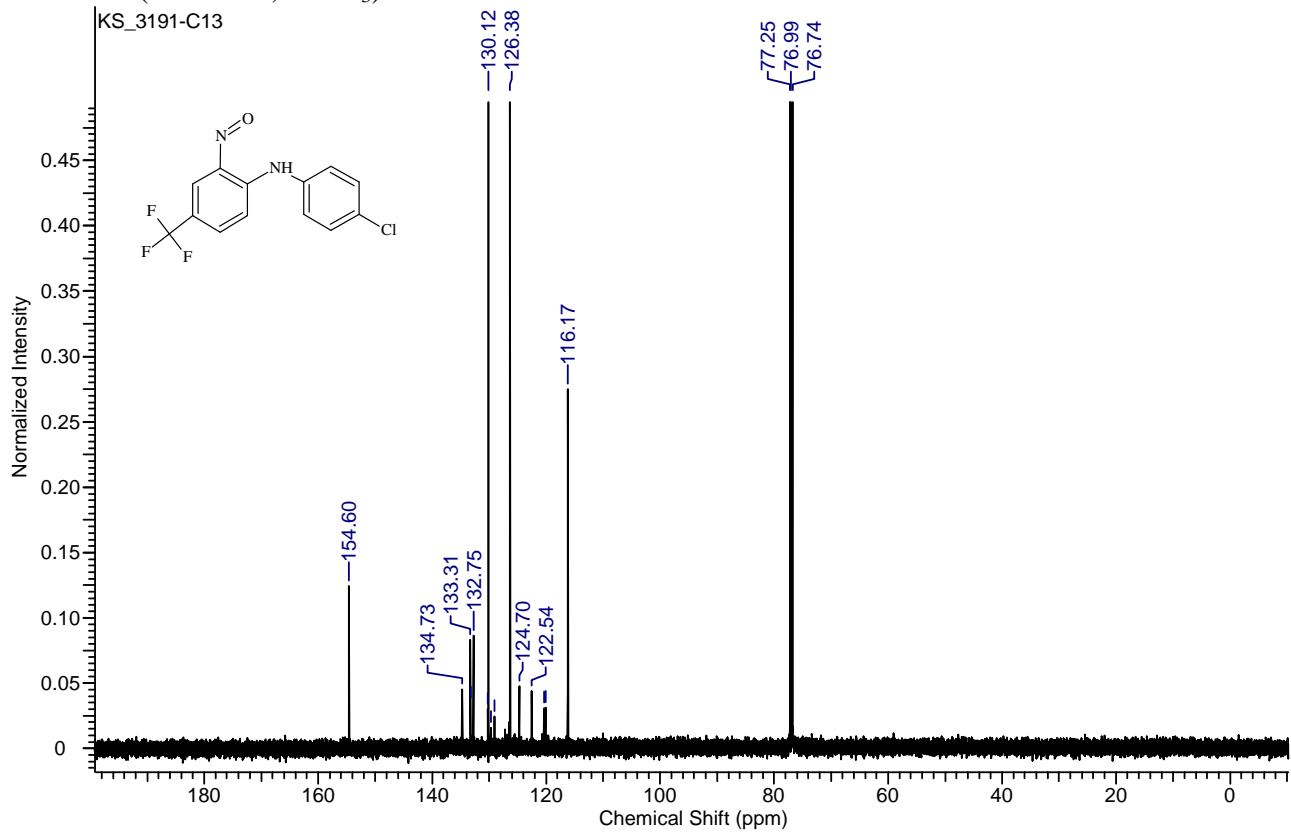


Nitrosoaniline **5m**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

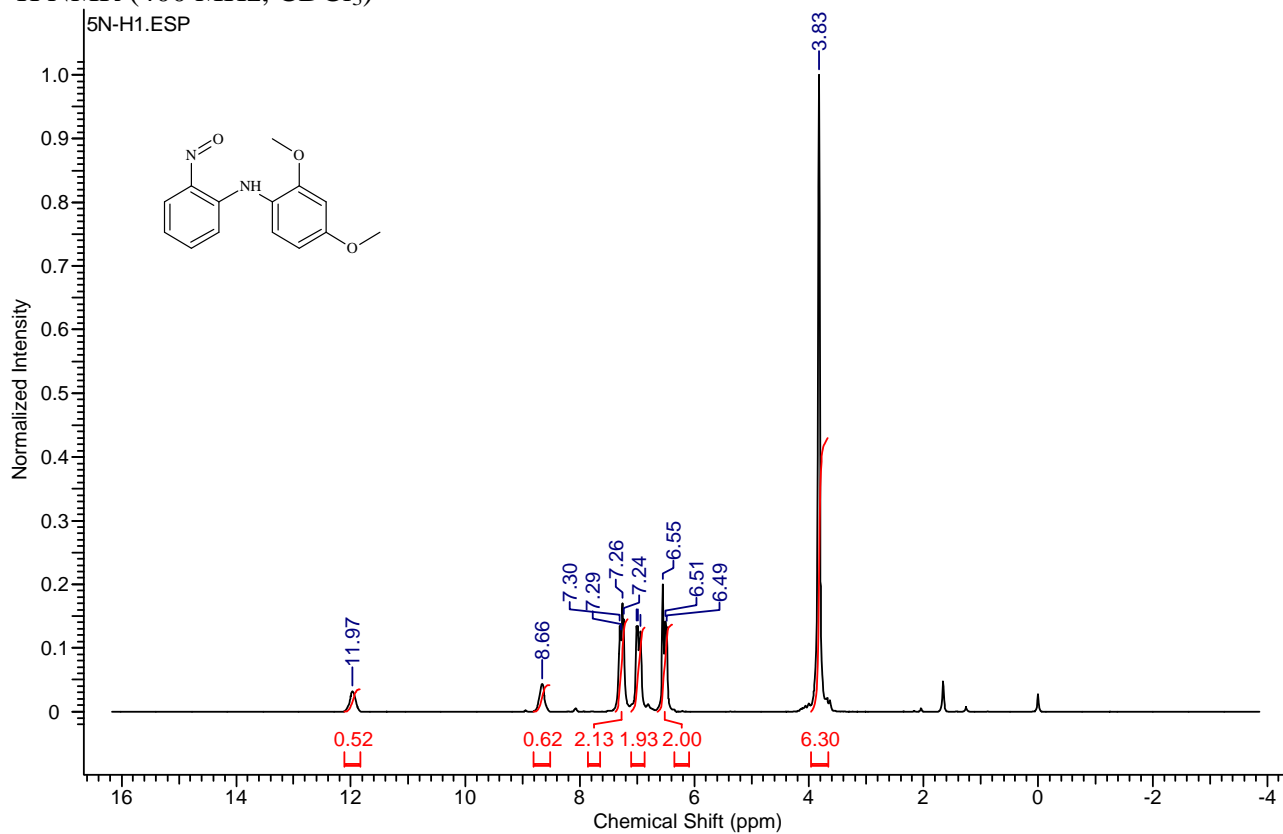


^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)

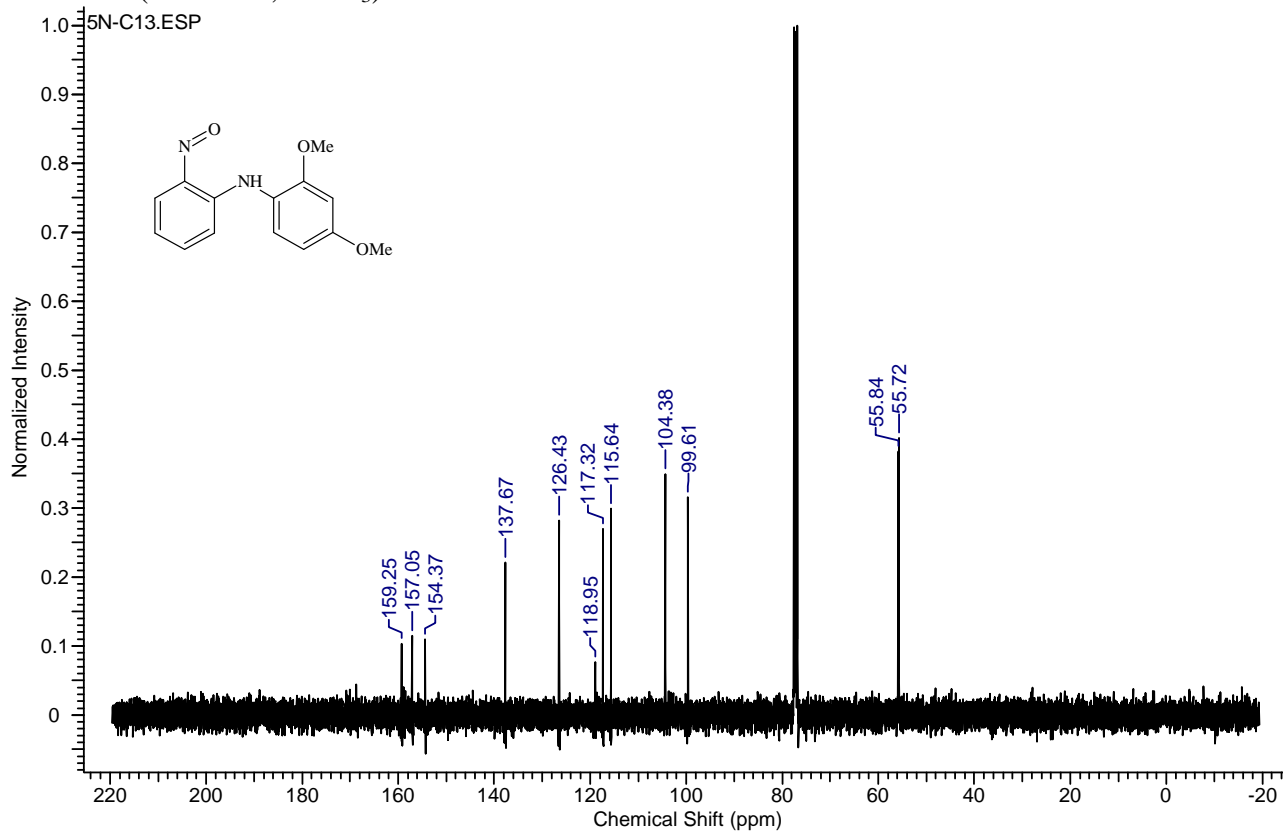


Nitrosoaniline **5n**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

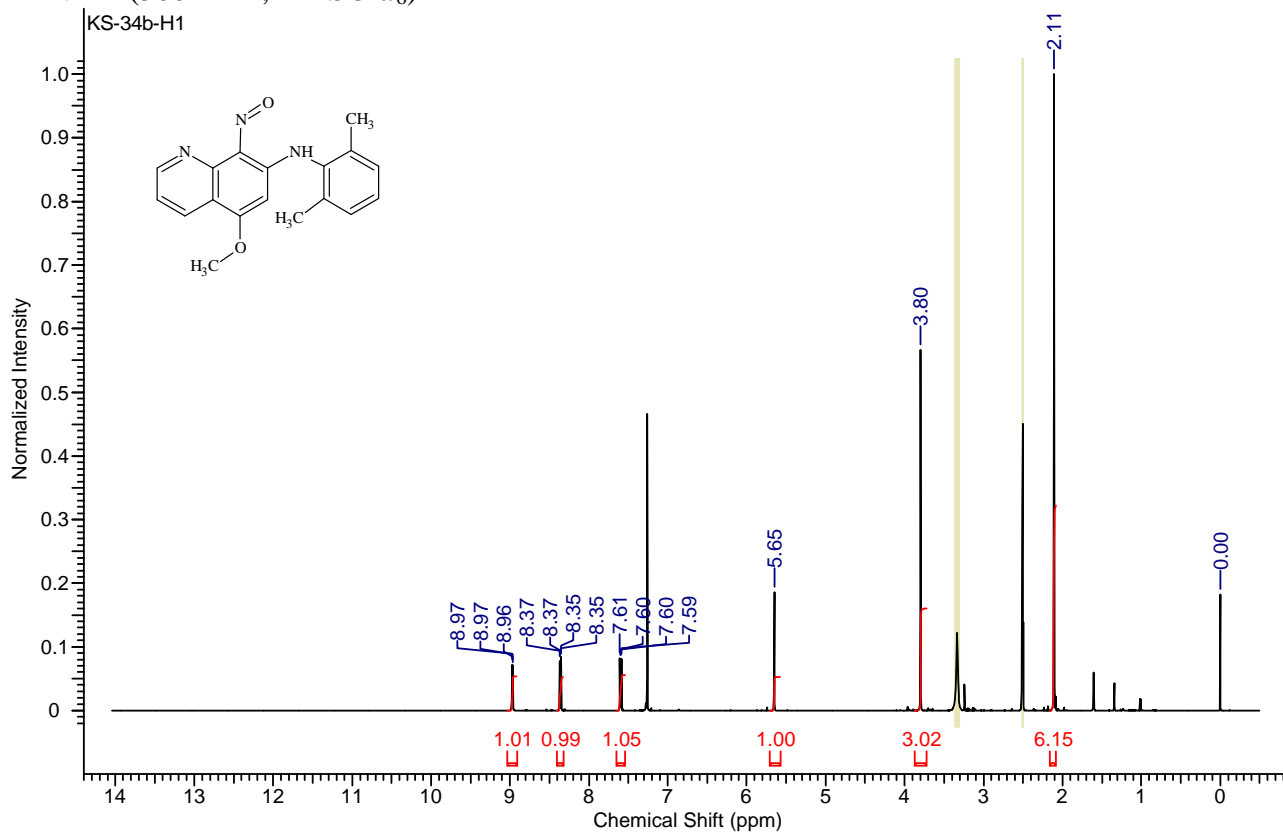


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

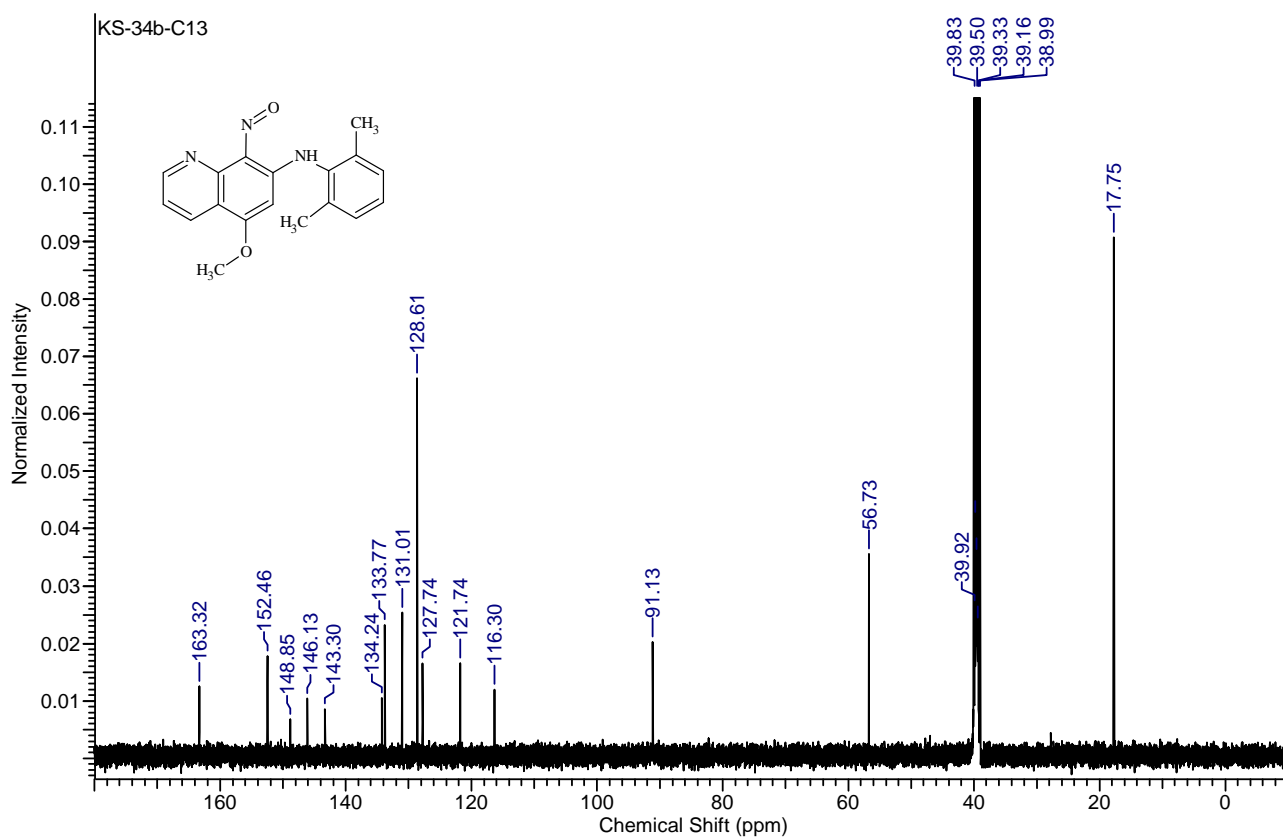


Nitrosoaniline **5p**

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

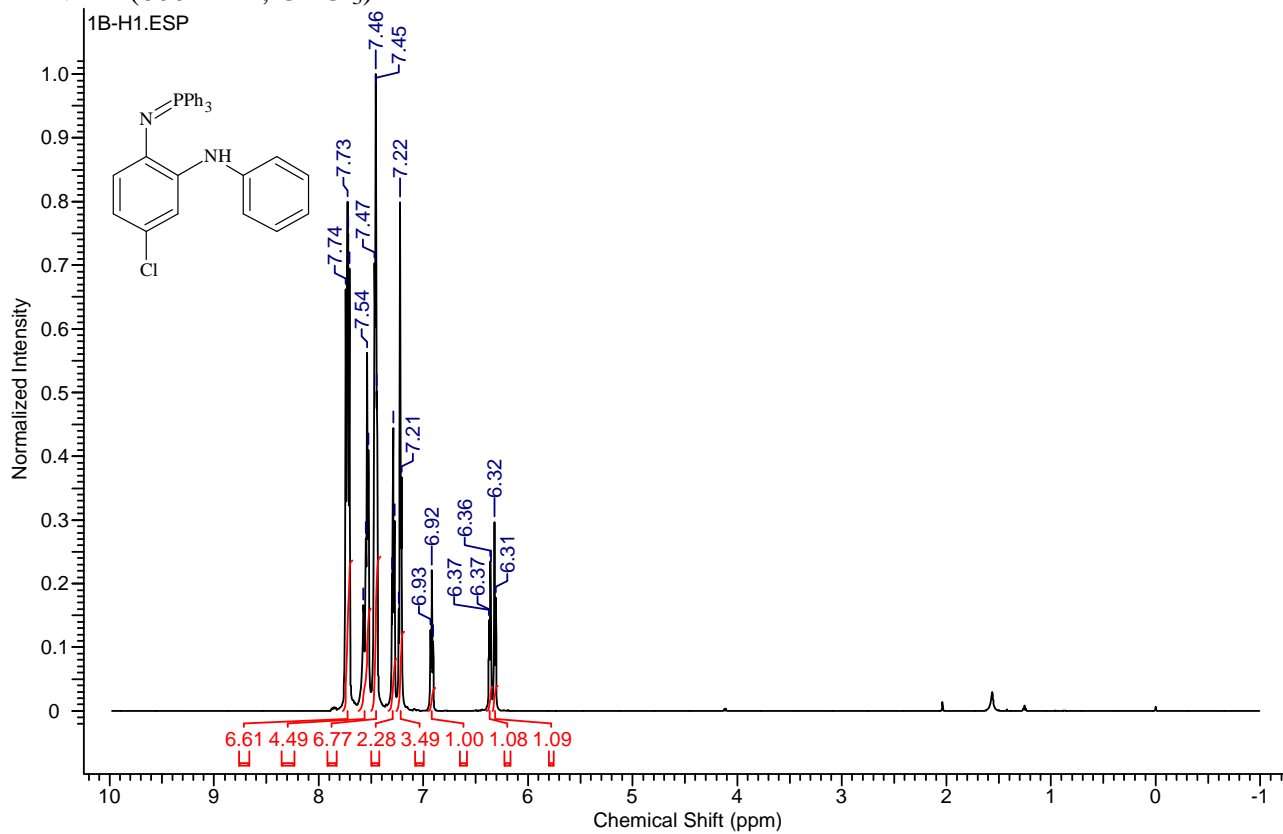


^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

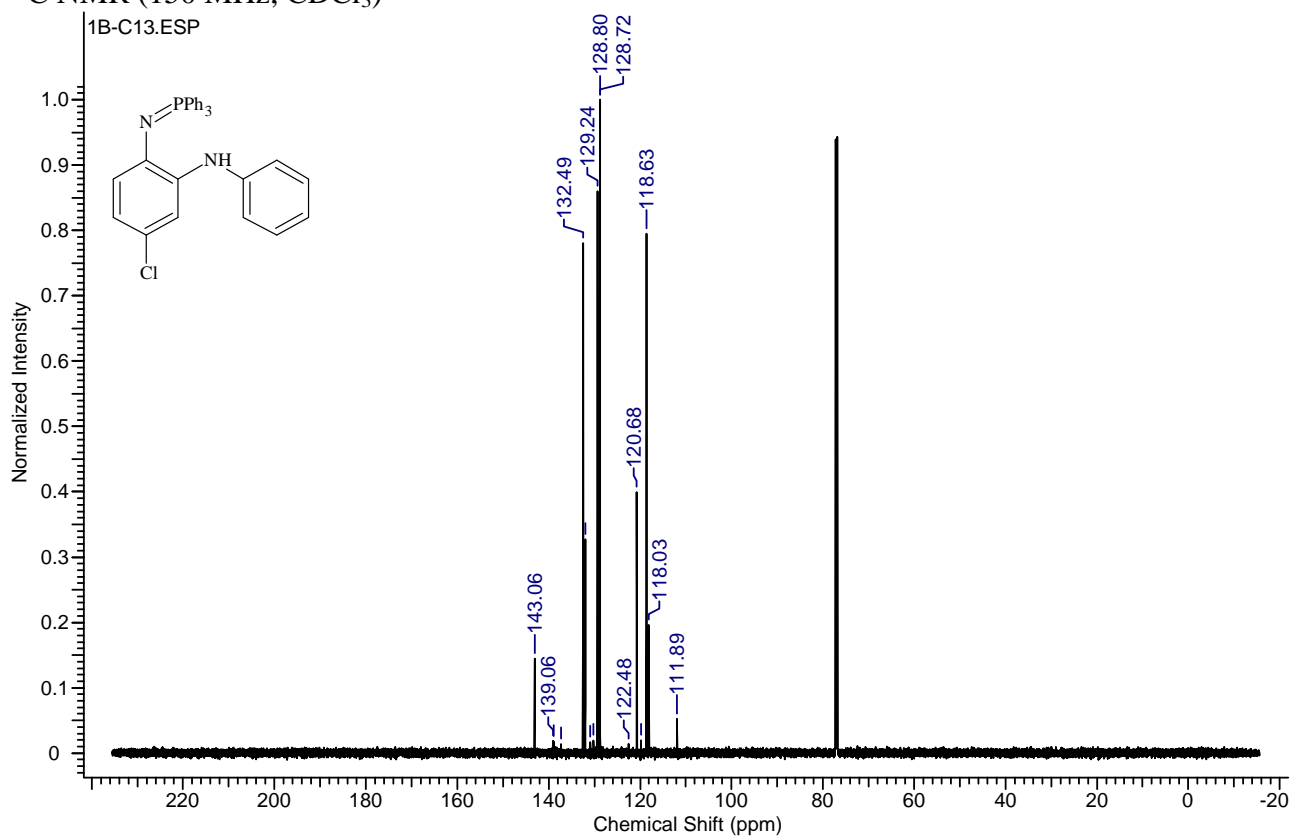


Iminophosphorane **1b**

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)

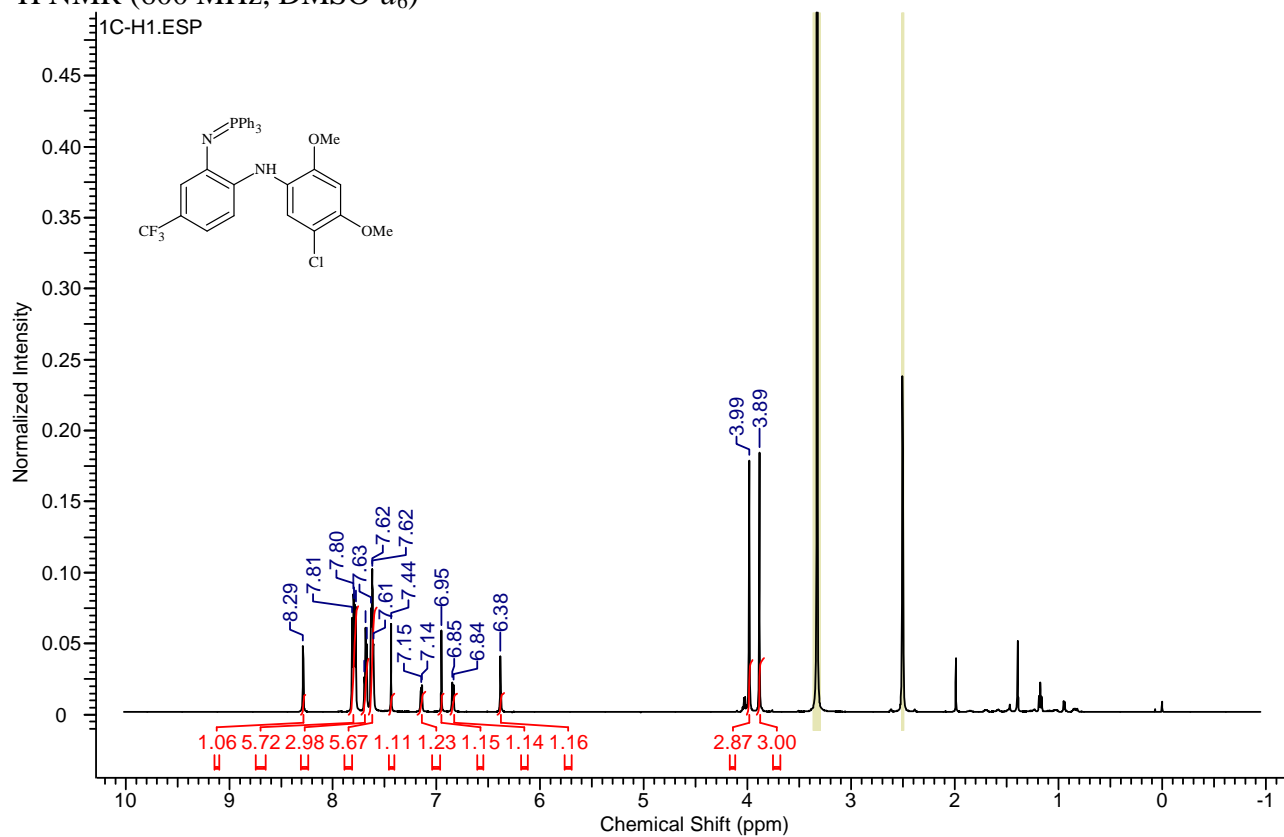


^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3)

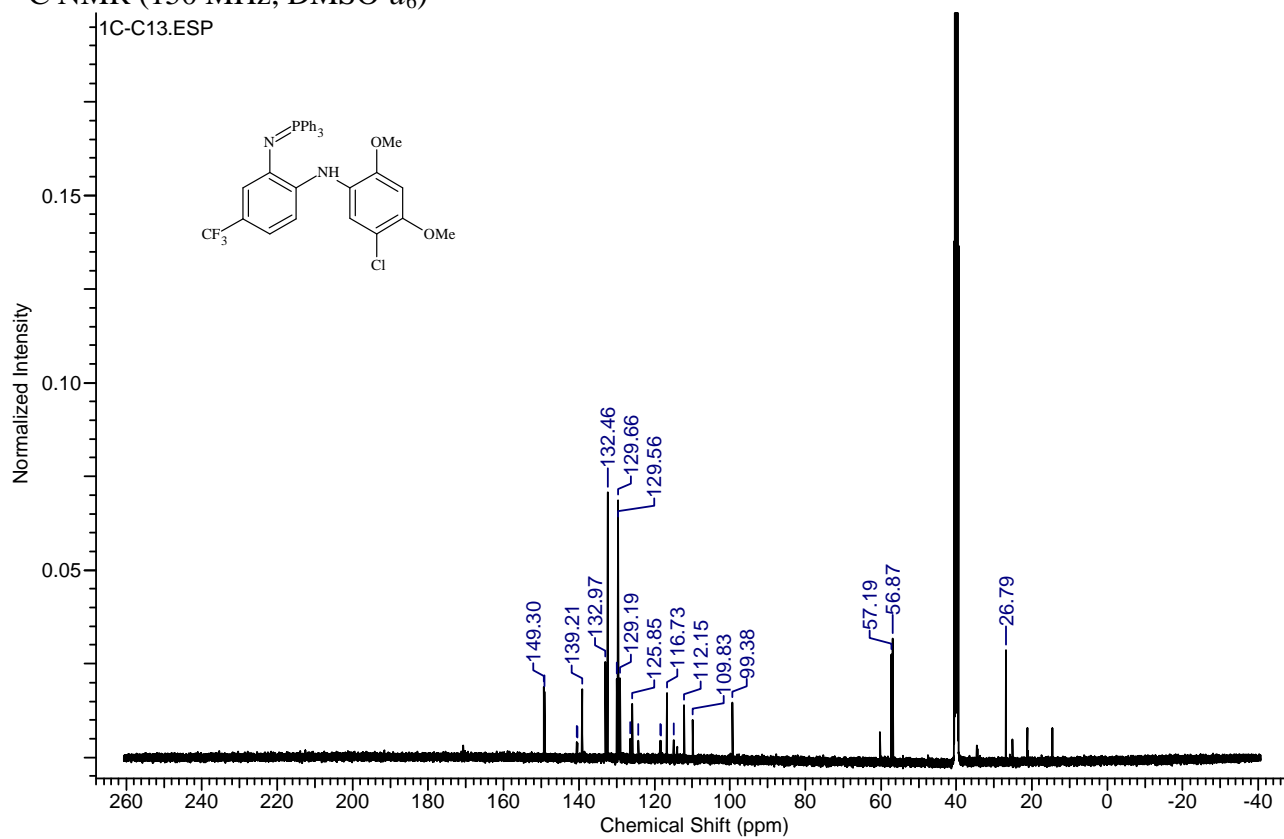


Iminophosphorane 1c

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

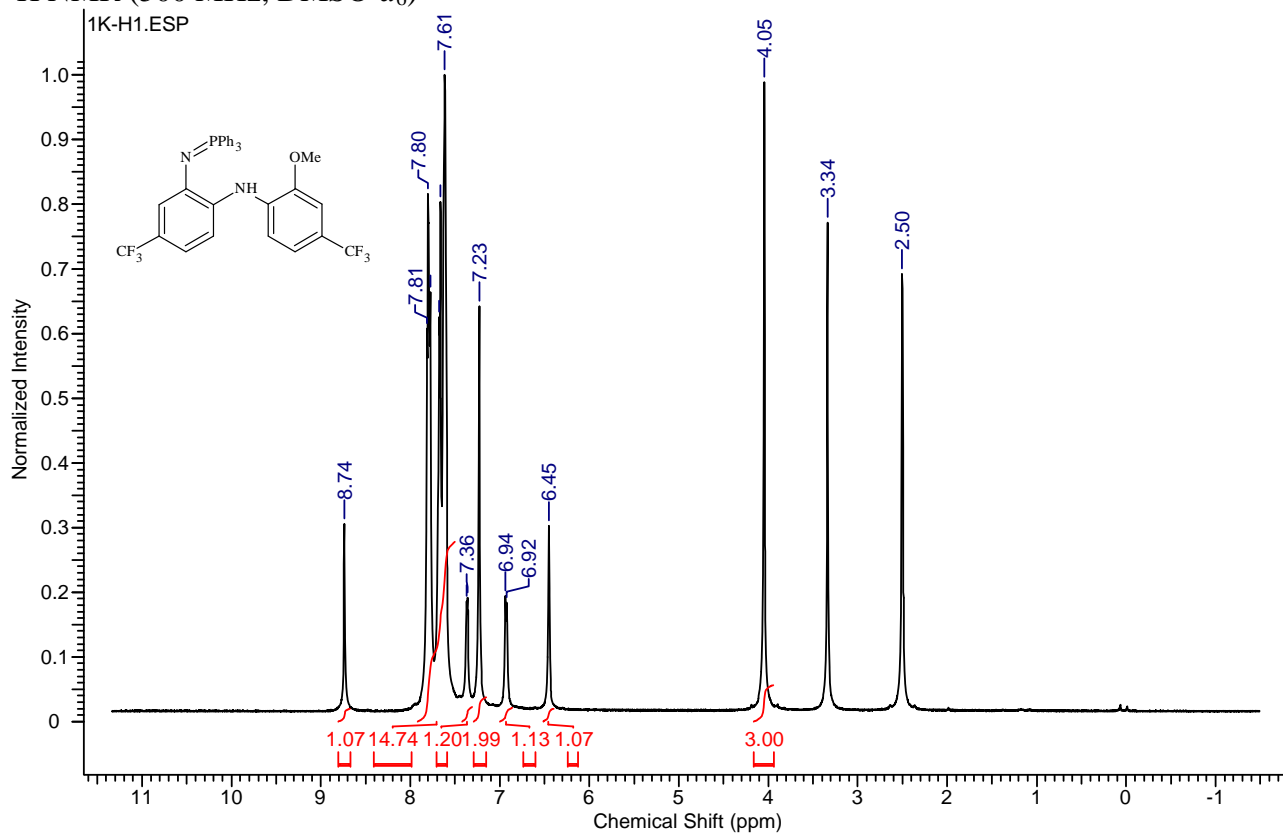


^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

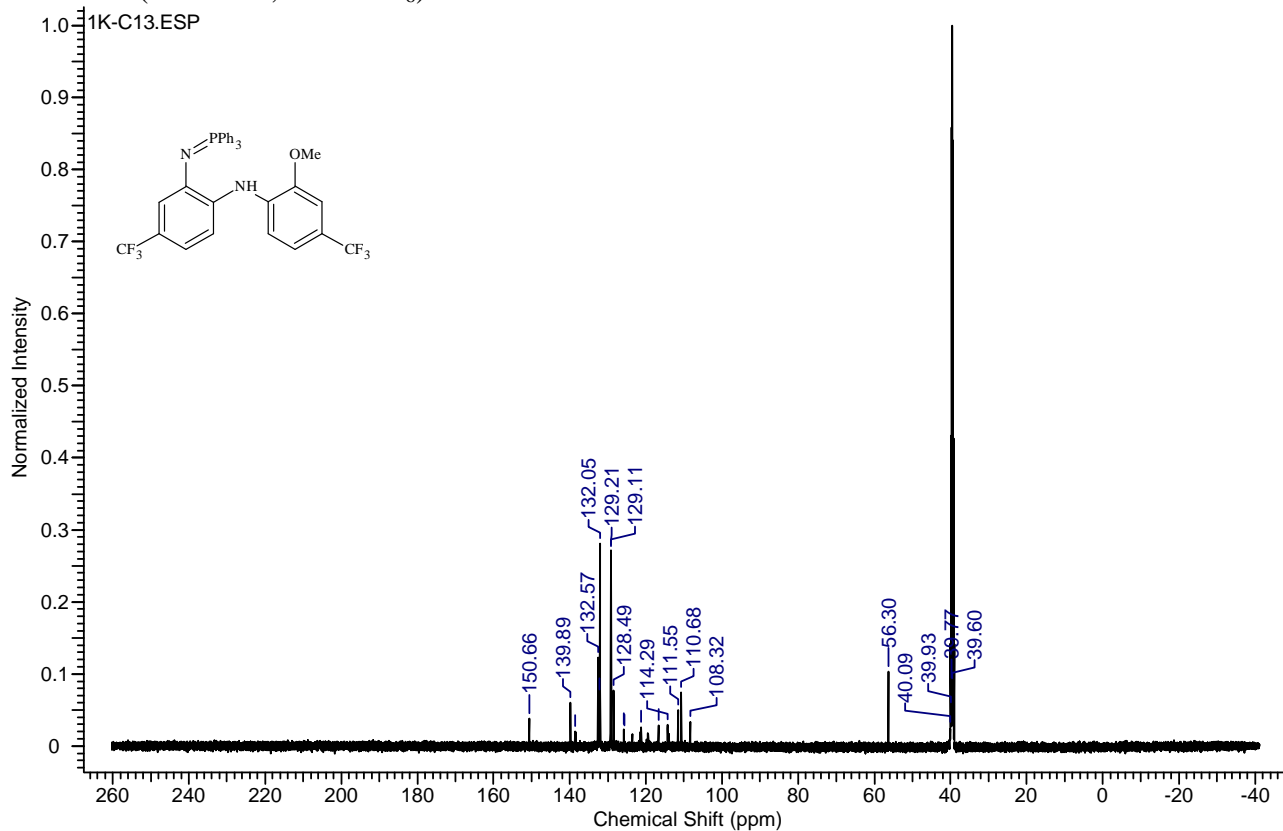


Iminophosphorane **1k**

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

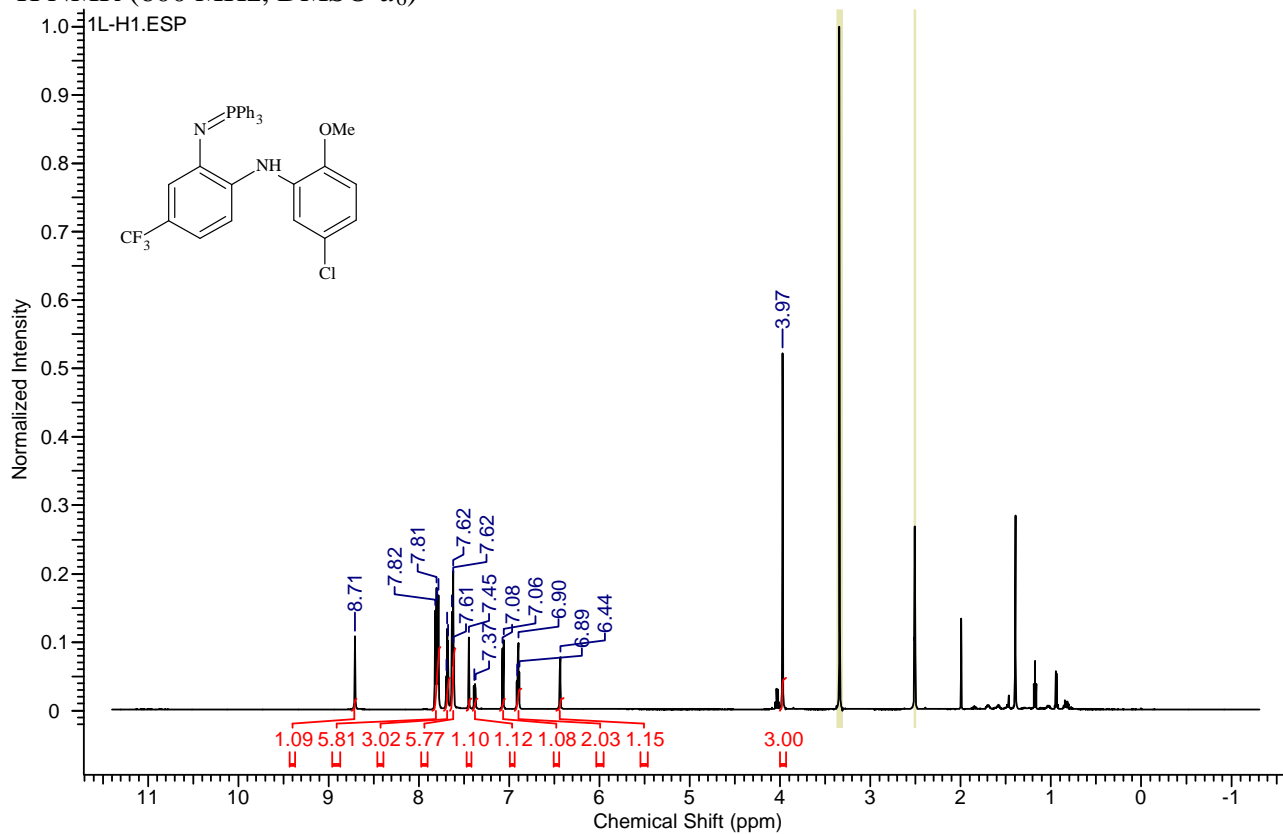


^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

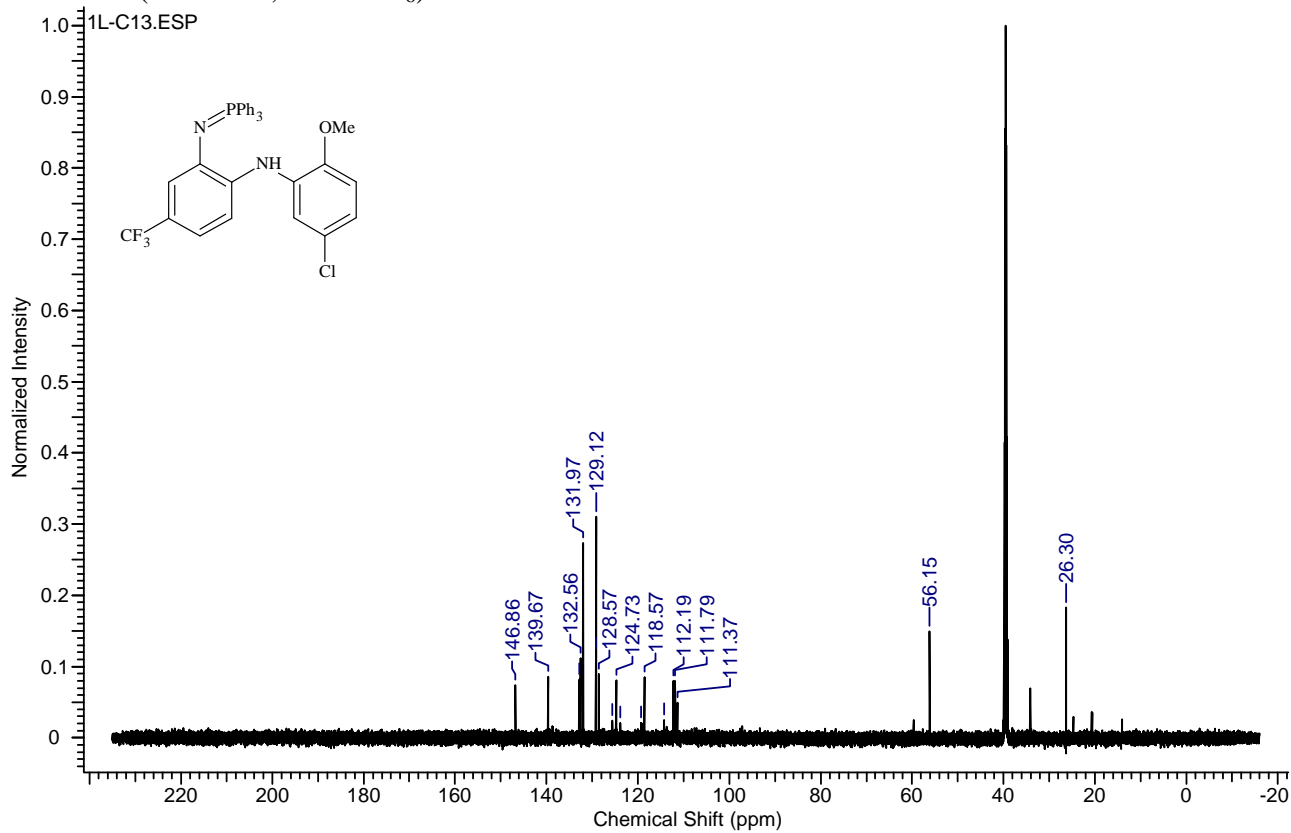


Iminophosphorane **11**

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

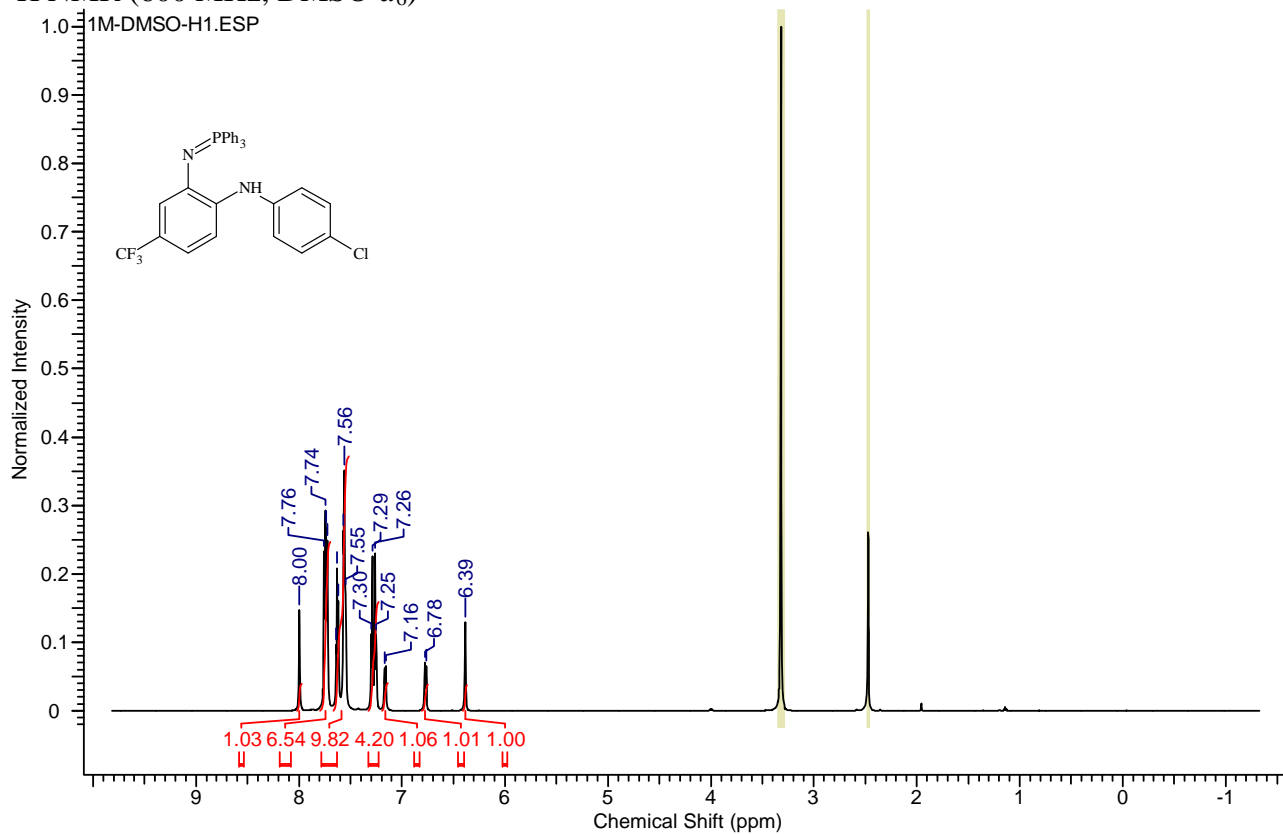


^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

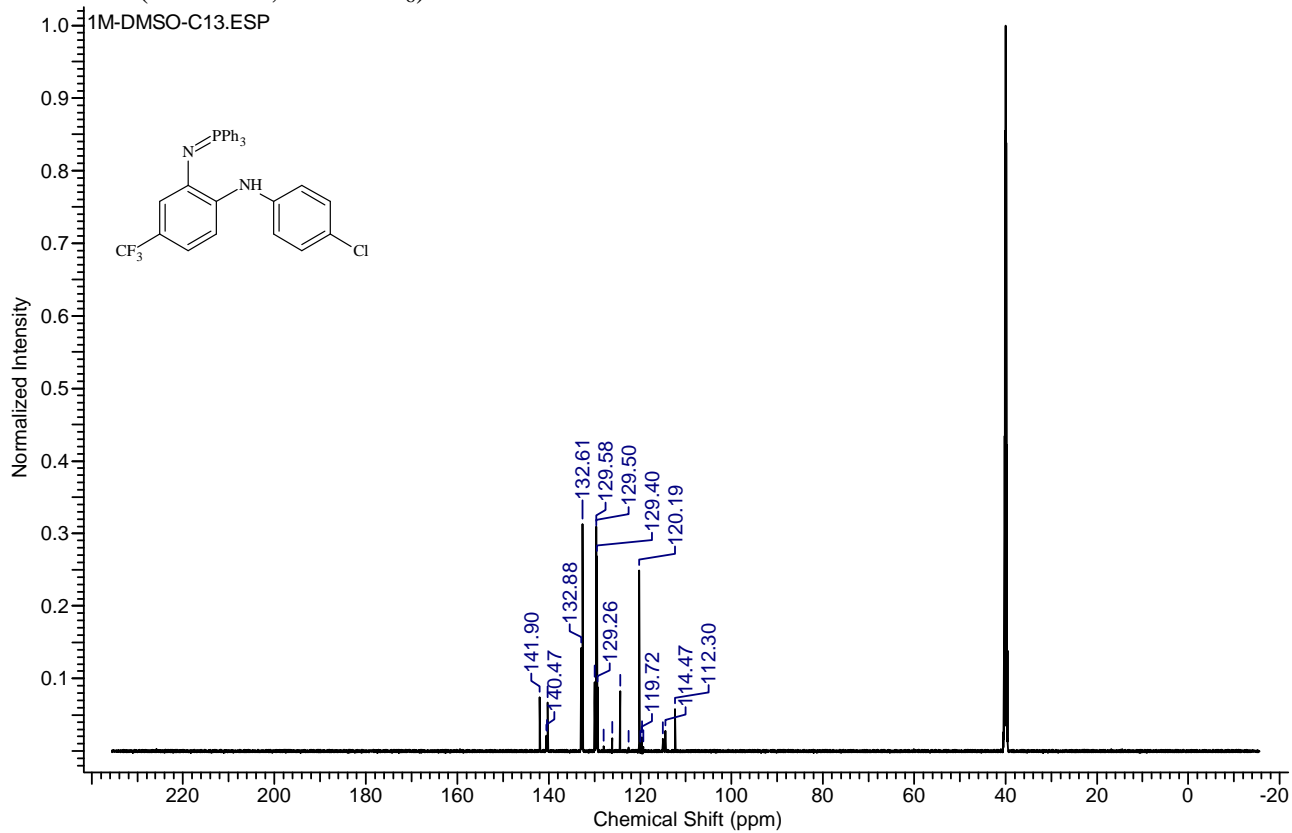


Iminophosphorane **1m**

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6)

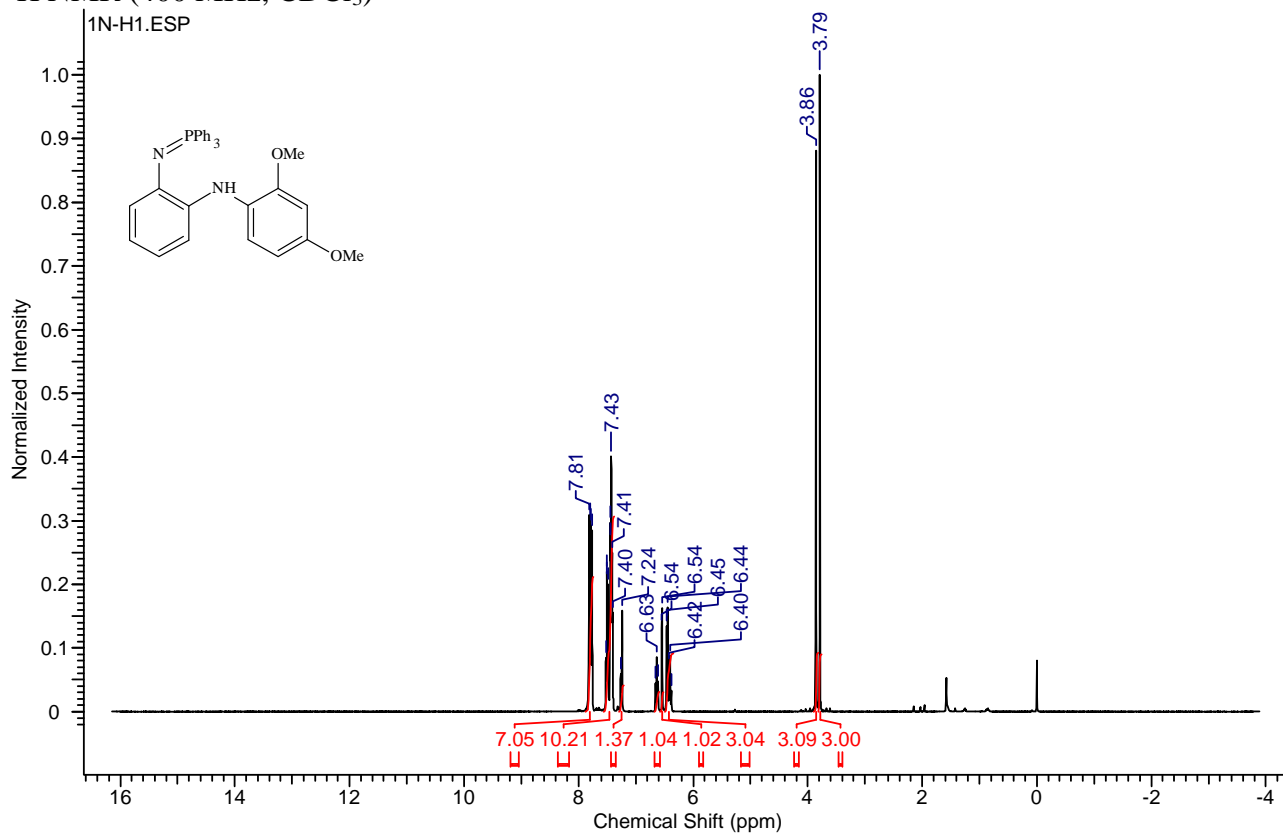


^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6)

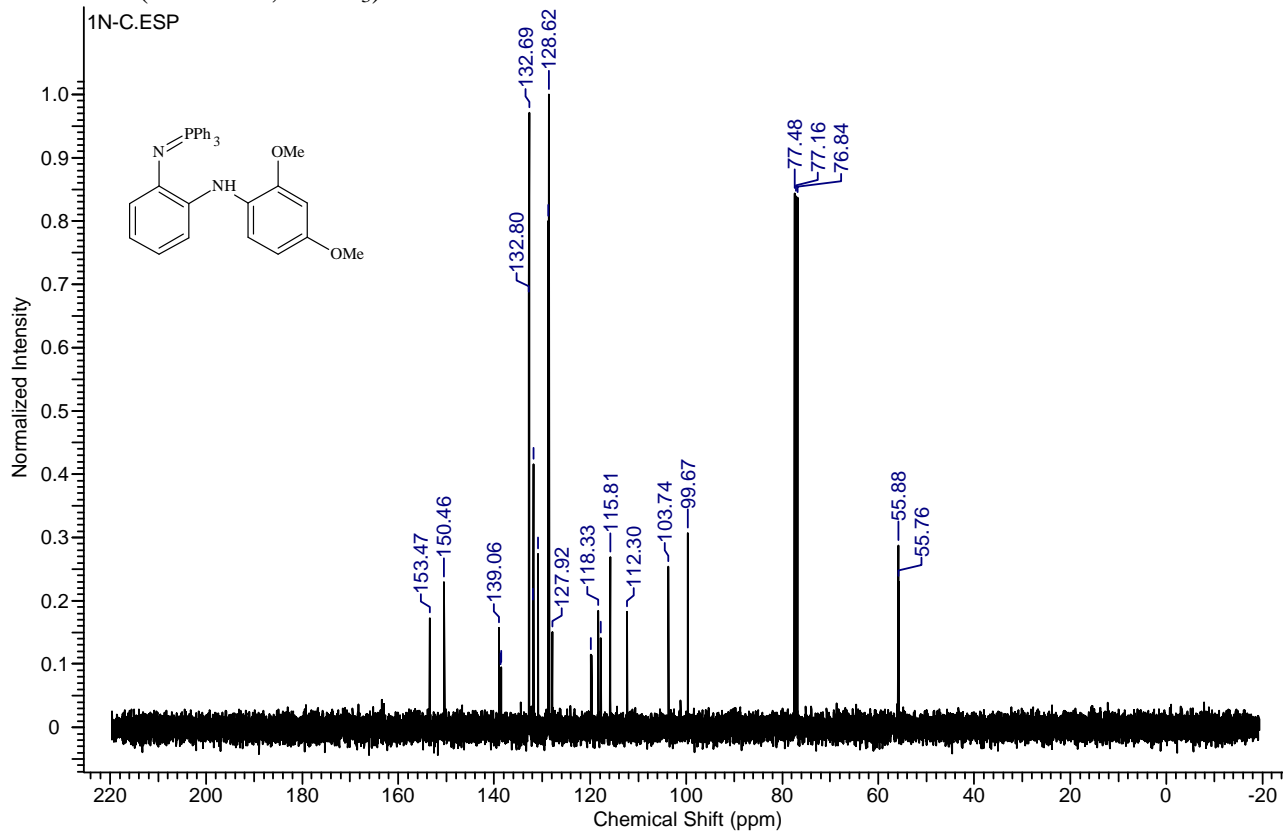


Iminophosphorane **1n**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

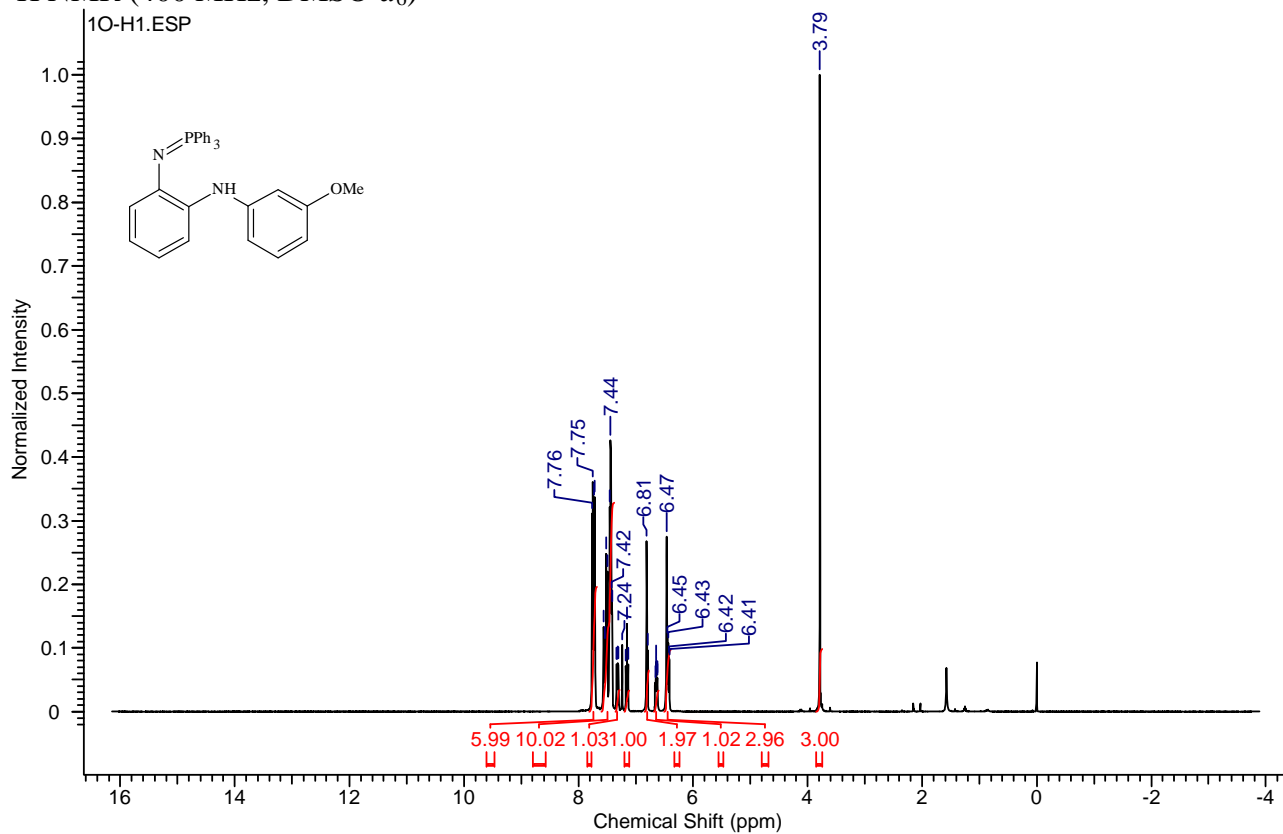


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

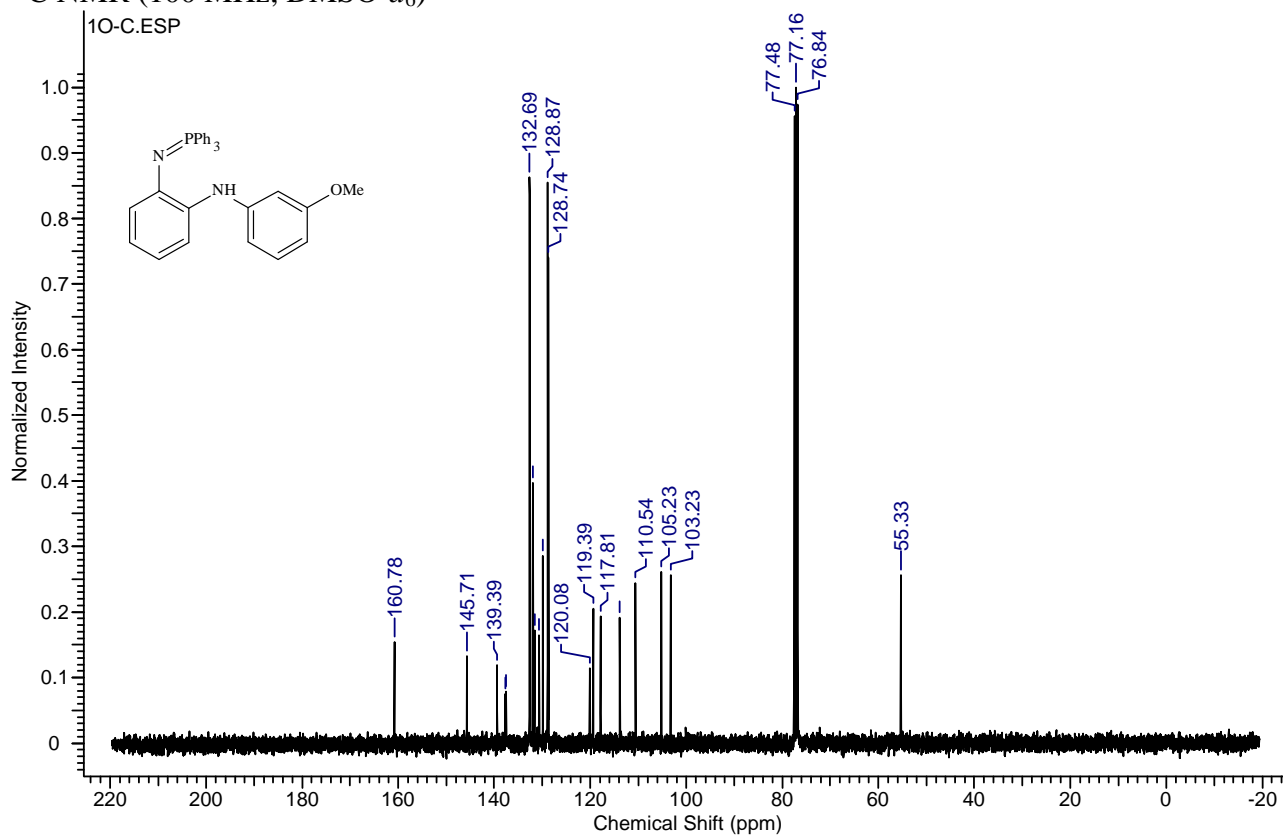


Iminophosphorane **1o**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

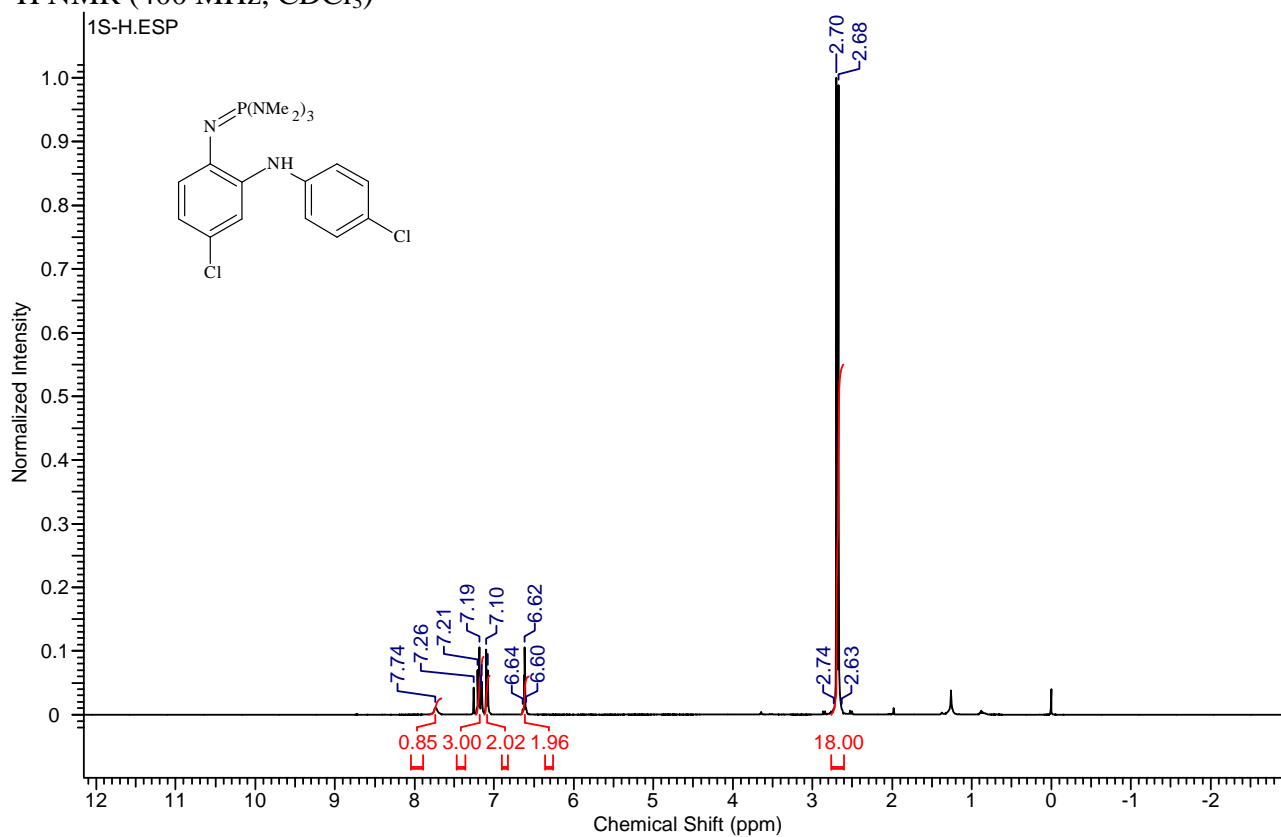


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

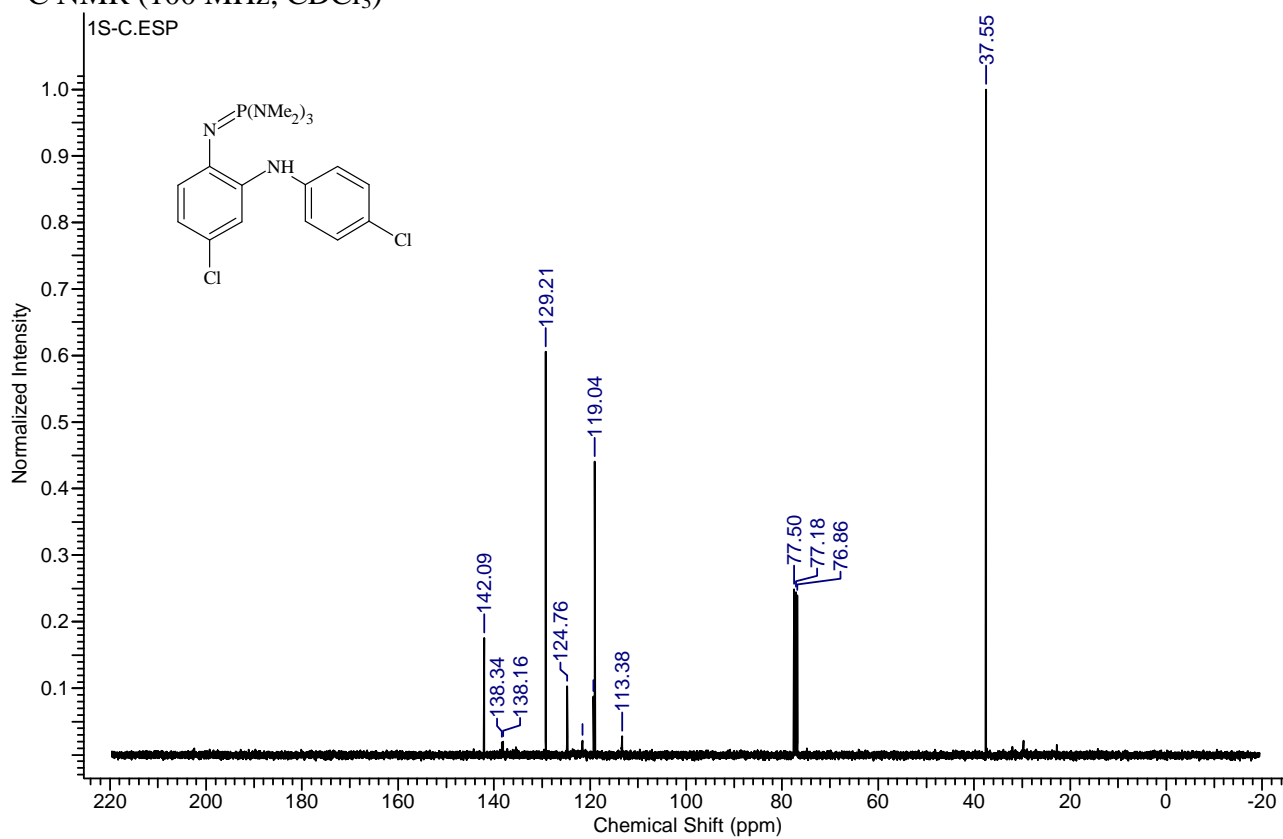


Iminophosphorane 1s

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

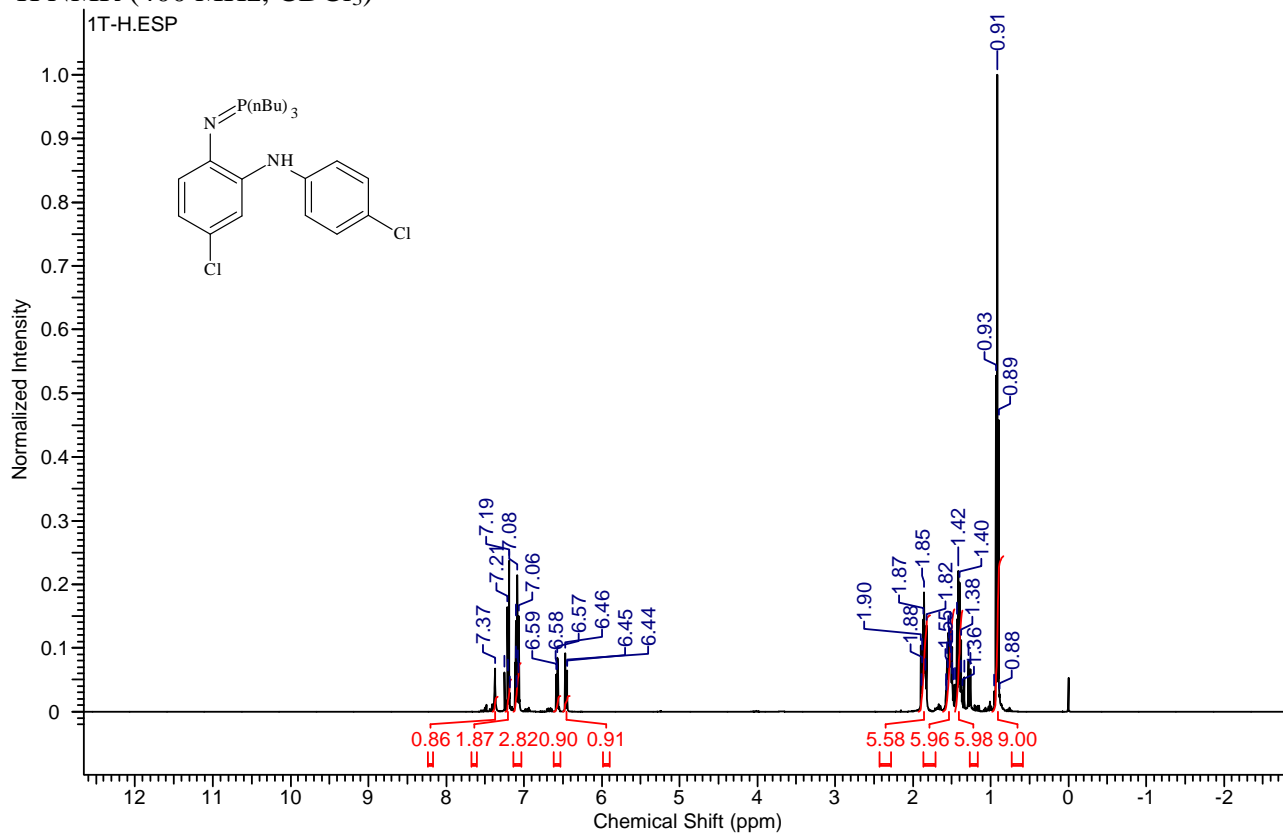


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

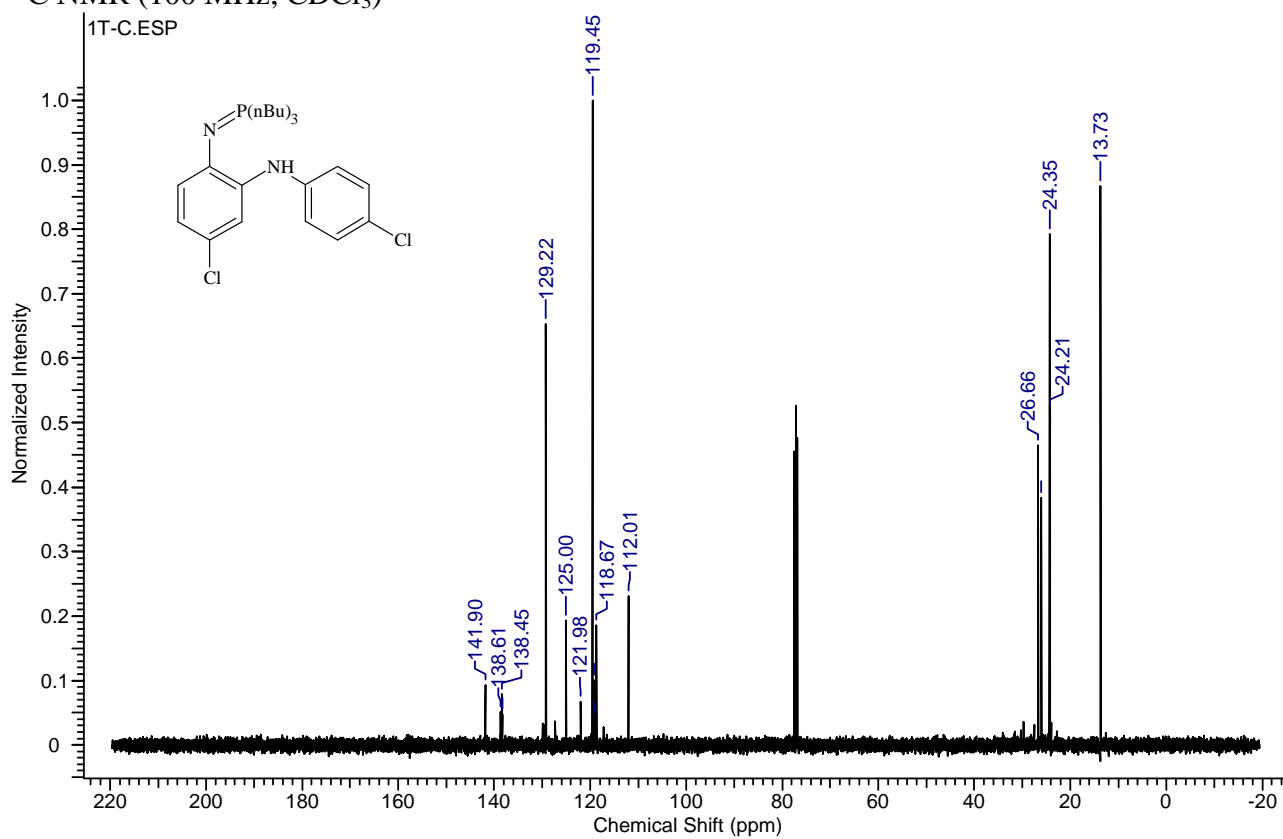


Iminophosphorane **1t**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

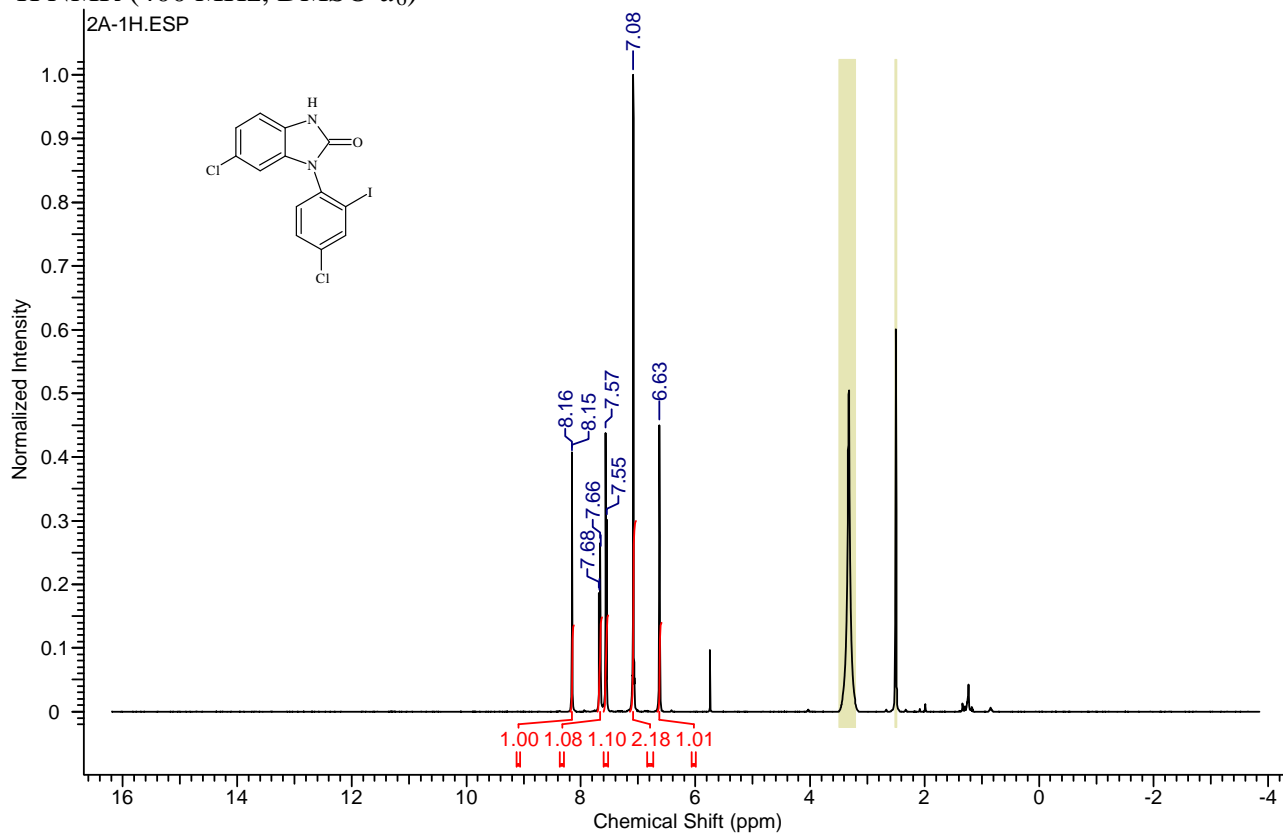


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

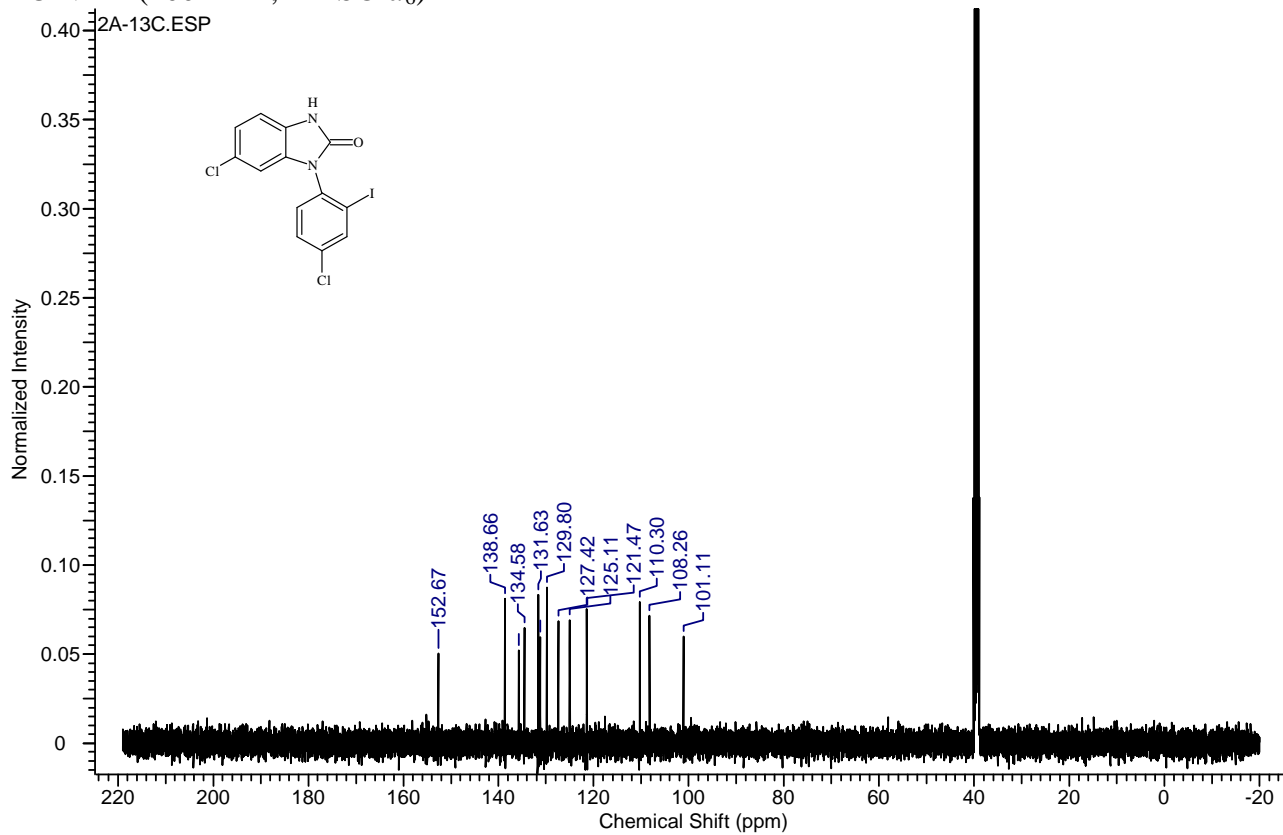


Benzimidazolone **2a**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

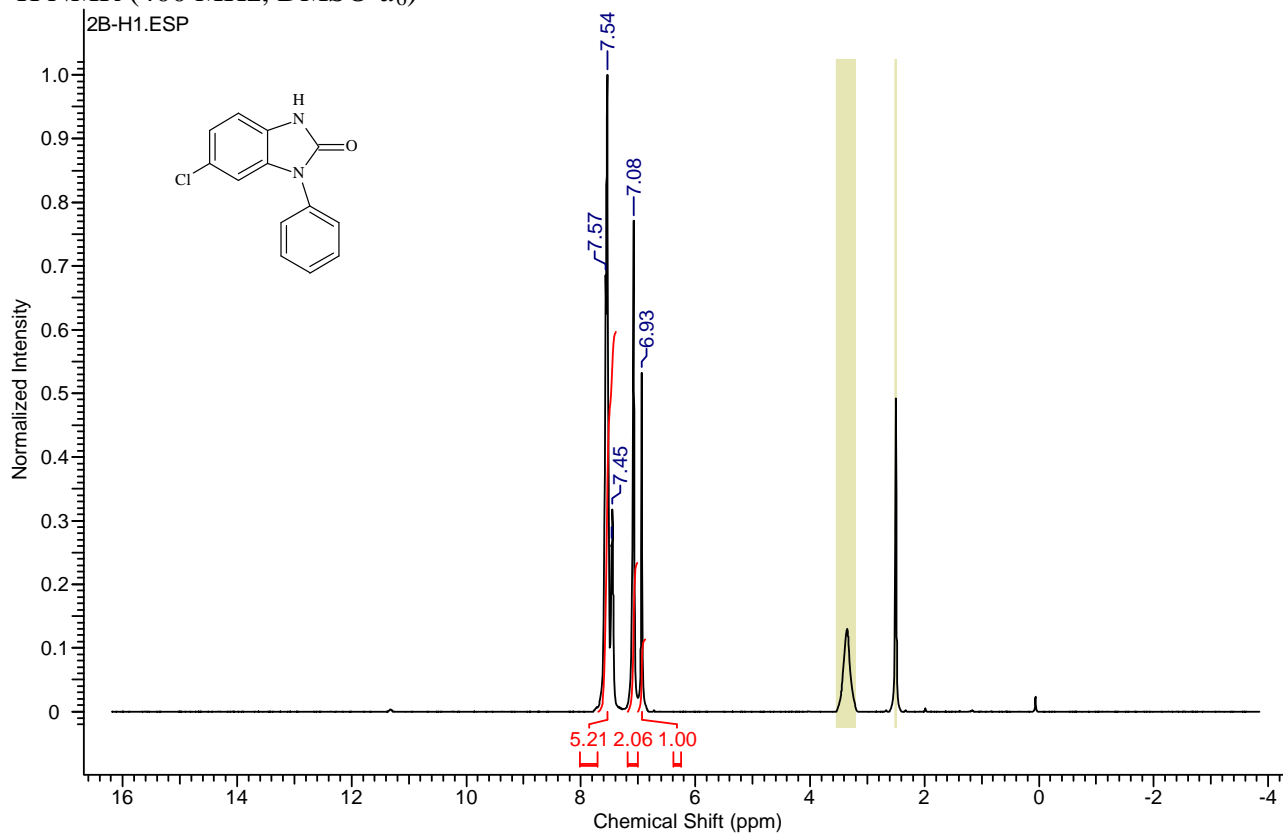


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

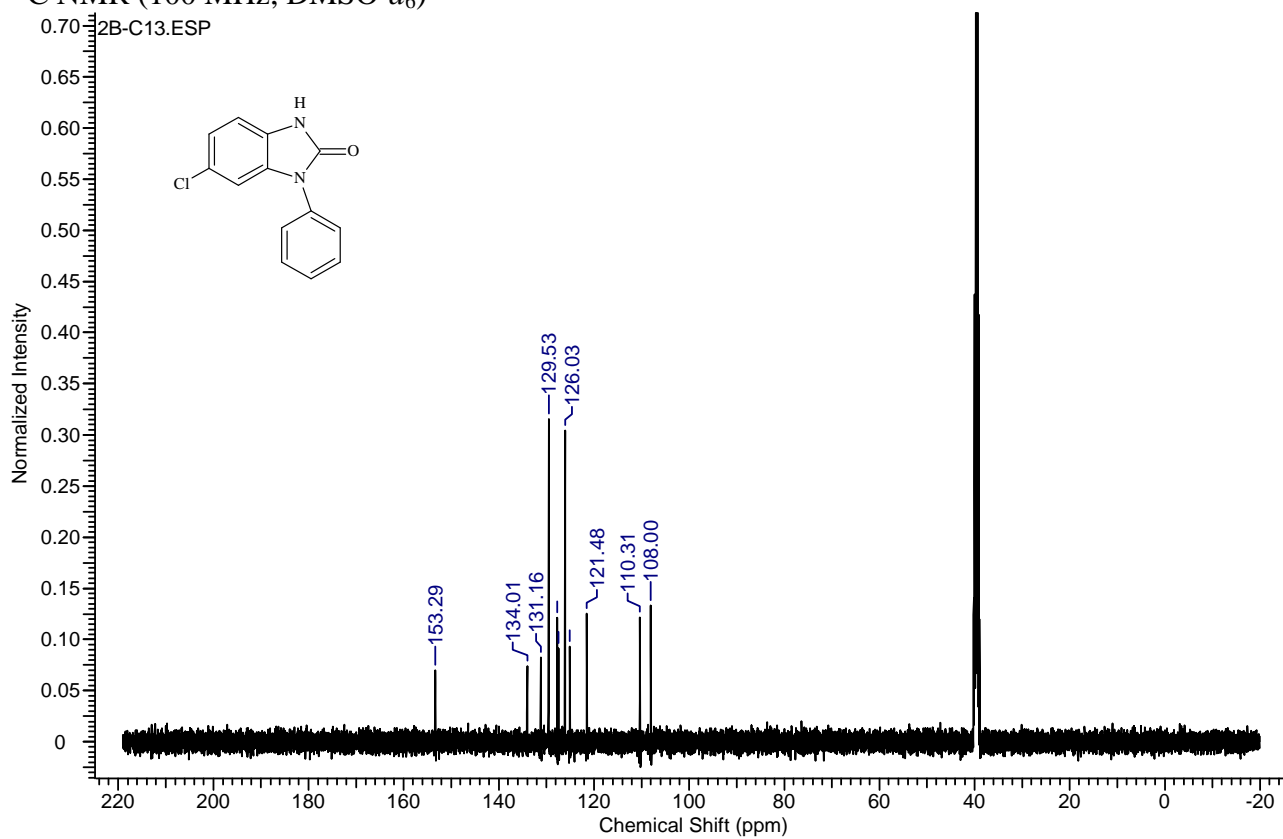


Benzimidazolone **2b**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

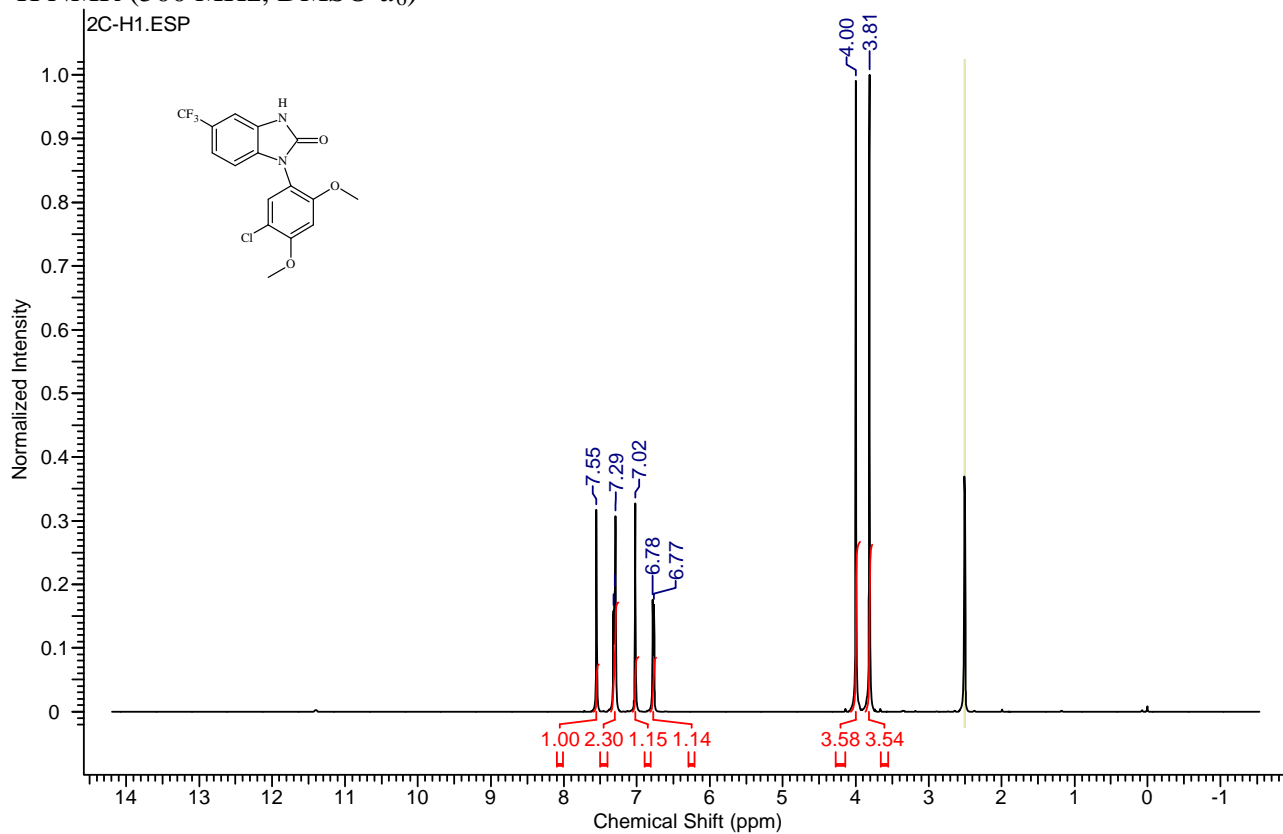


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

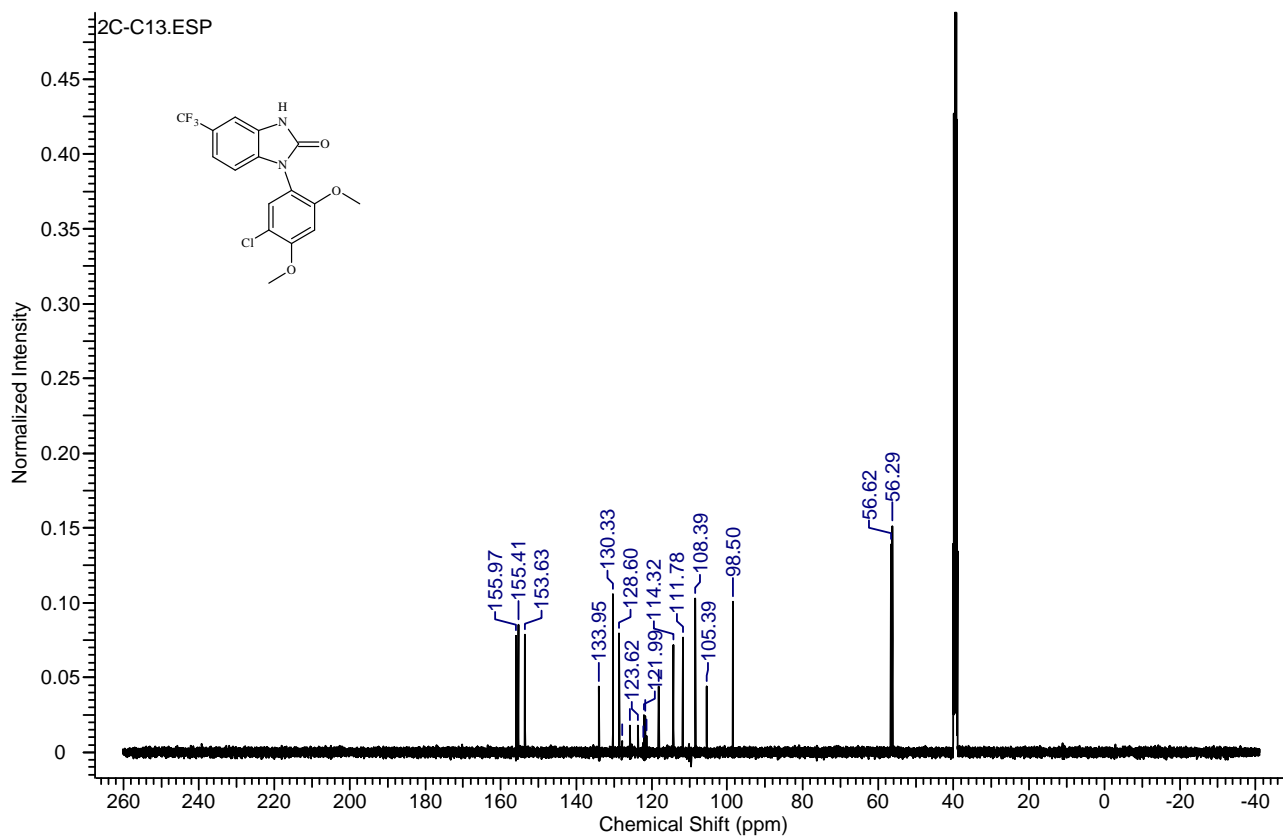


Benzimidazolone **2c**

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

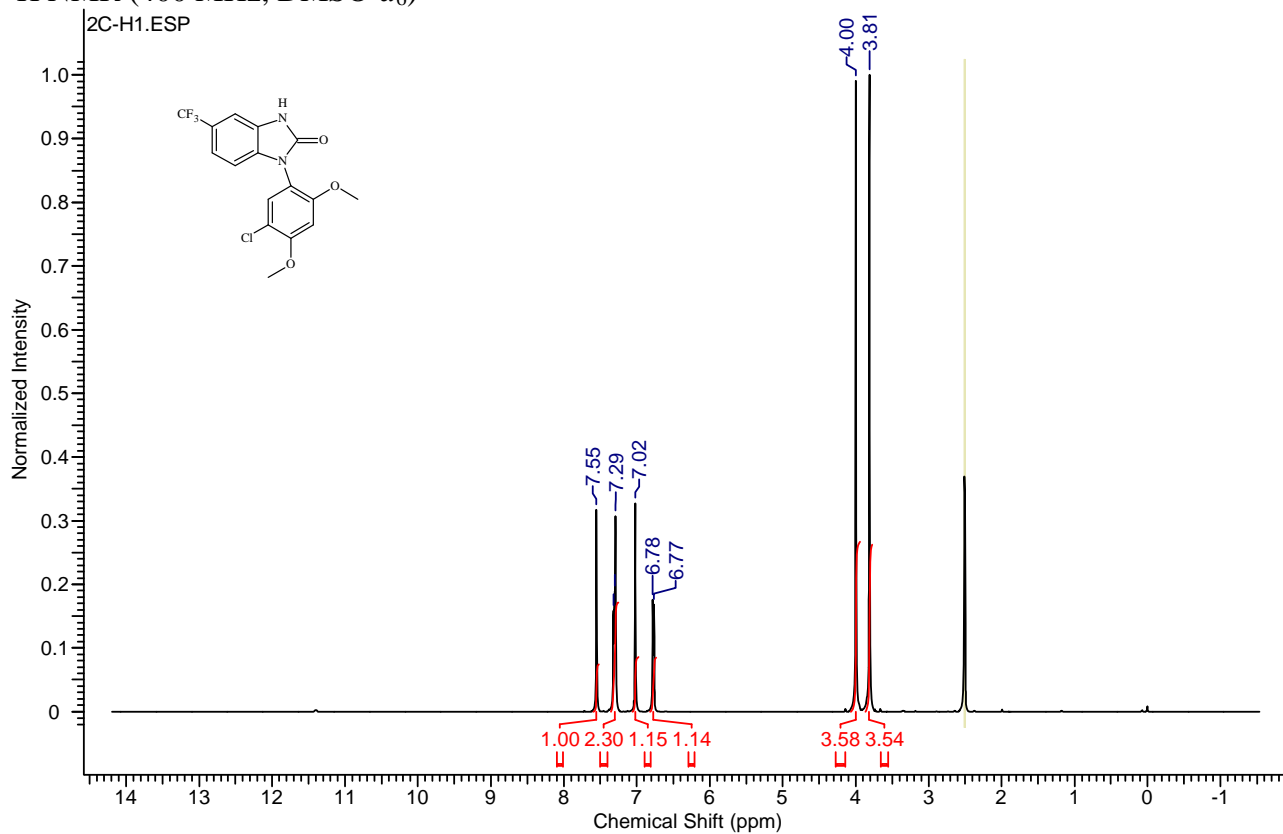


^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

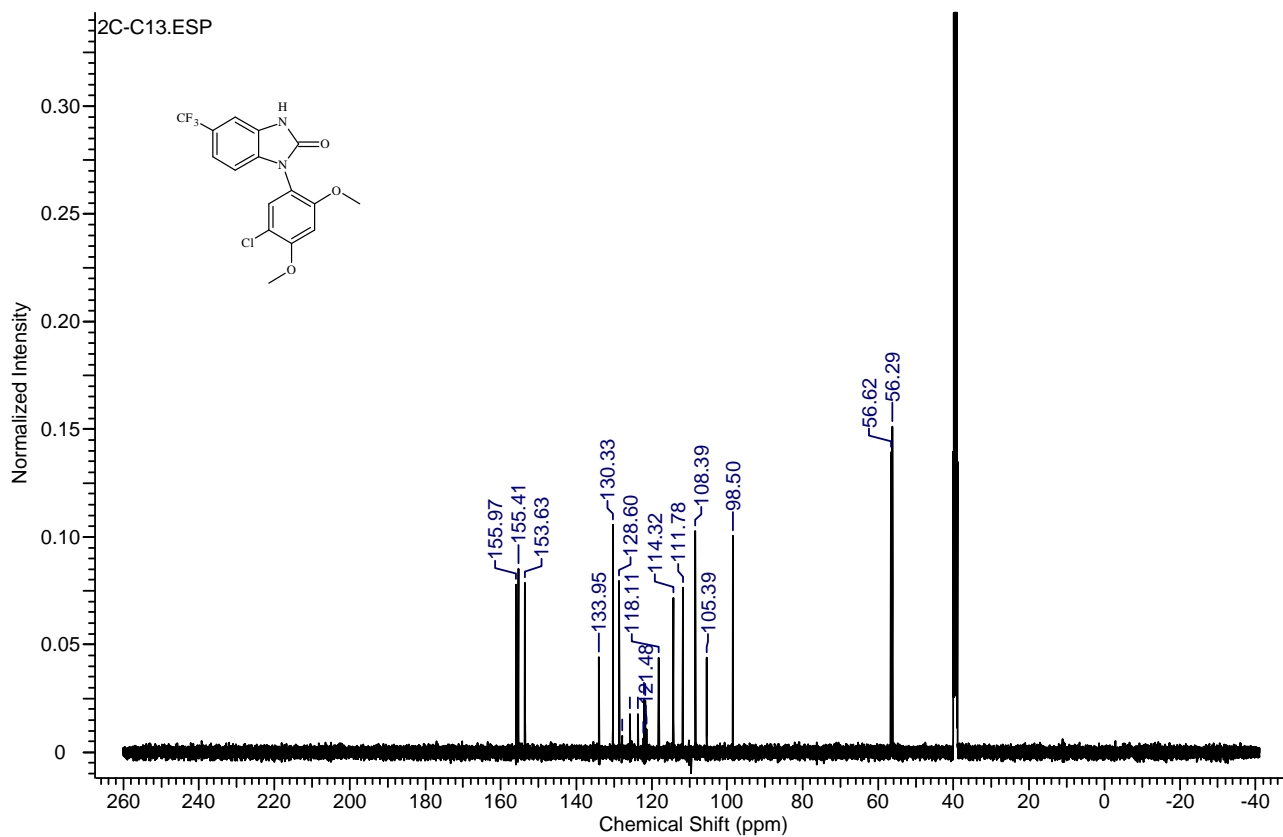


Benzimidazolone **2d**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

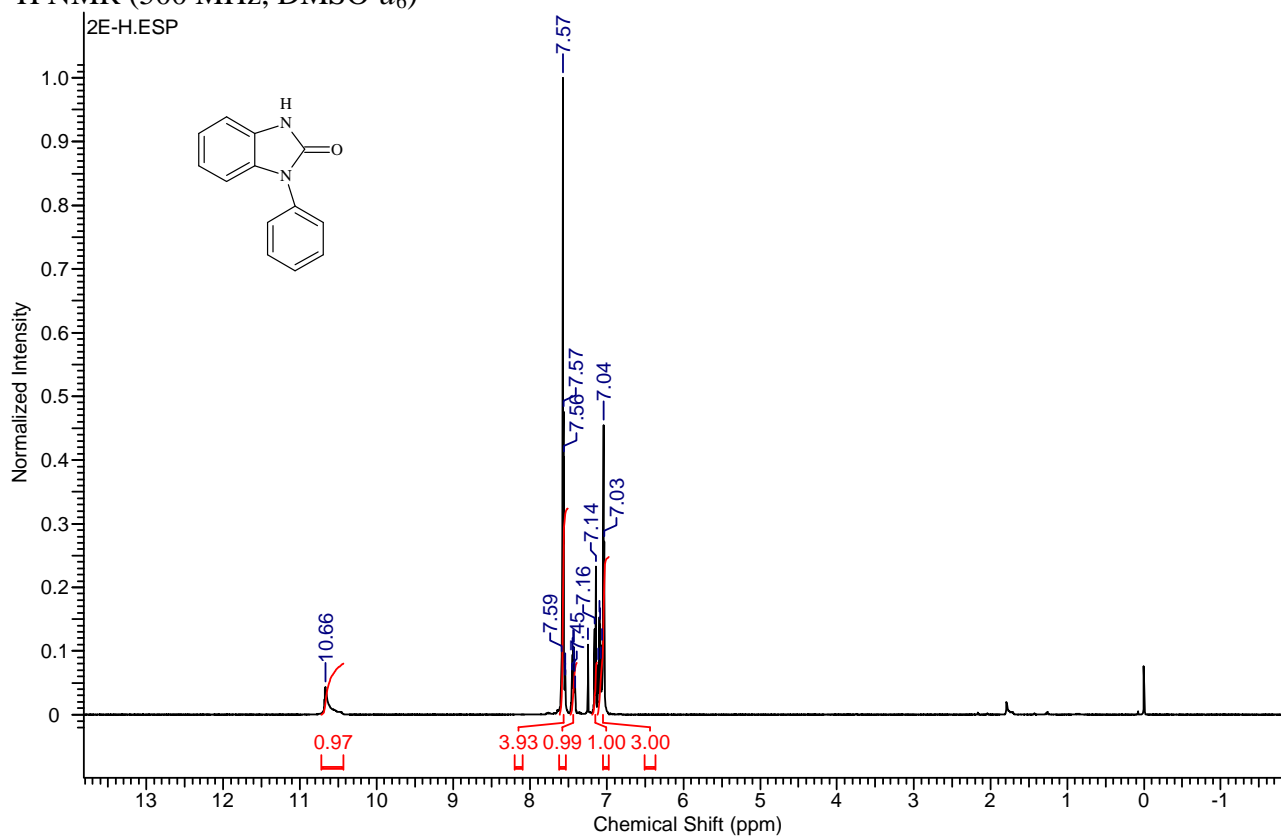


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

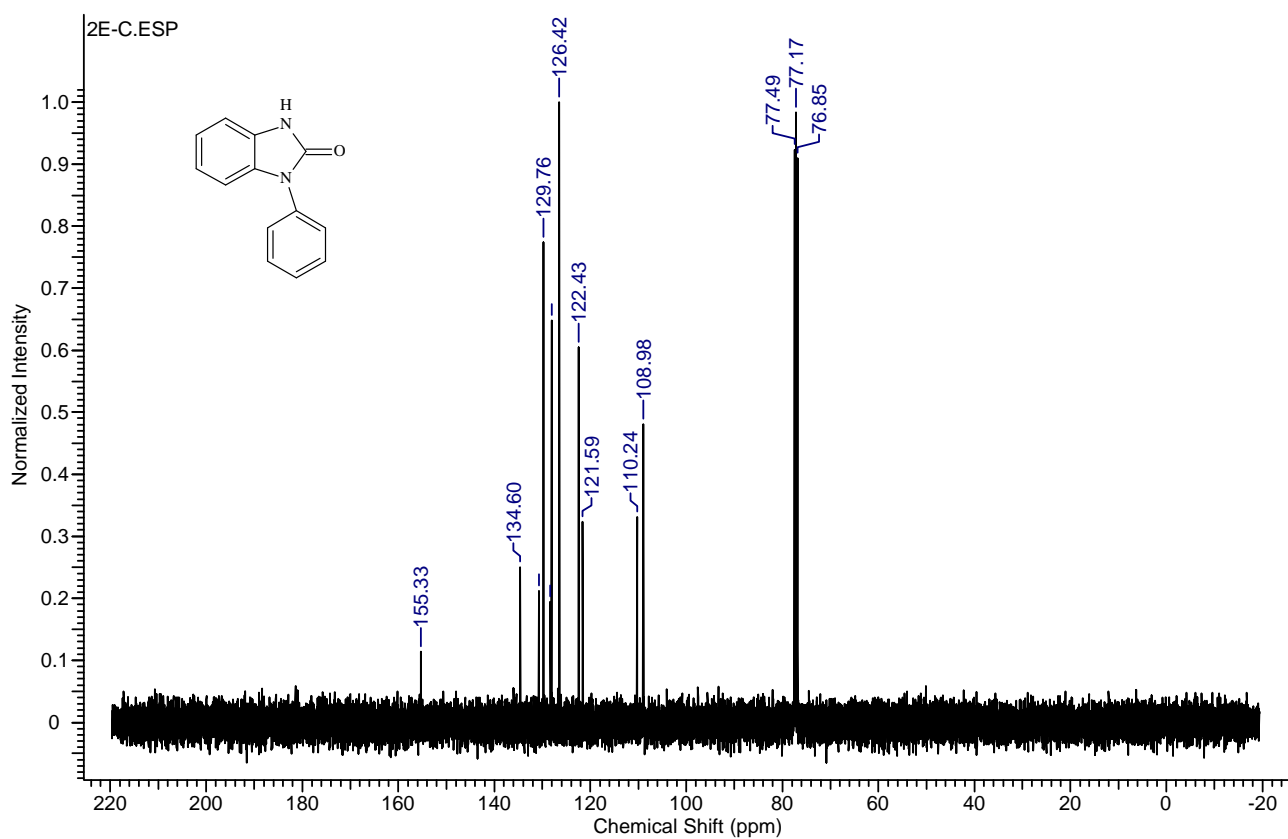


Benzimidazolone 2e

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

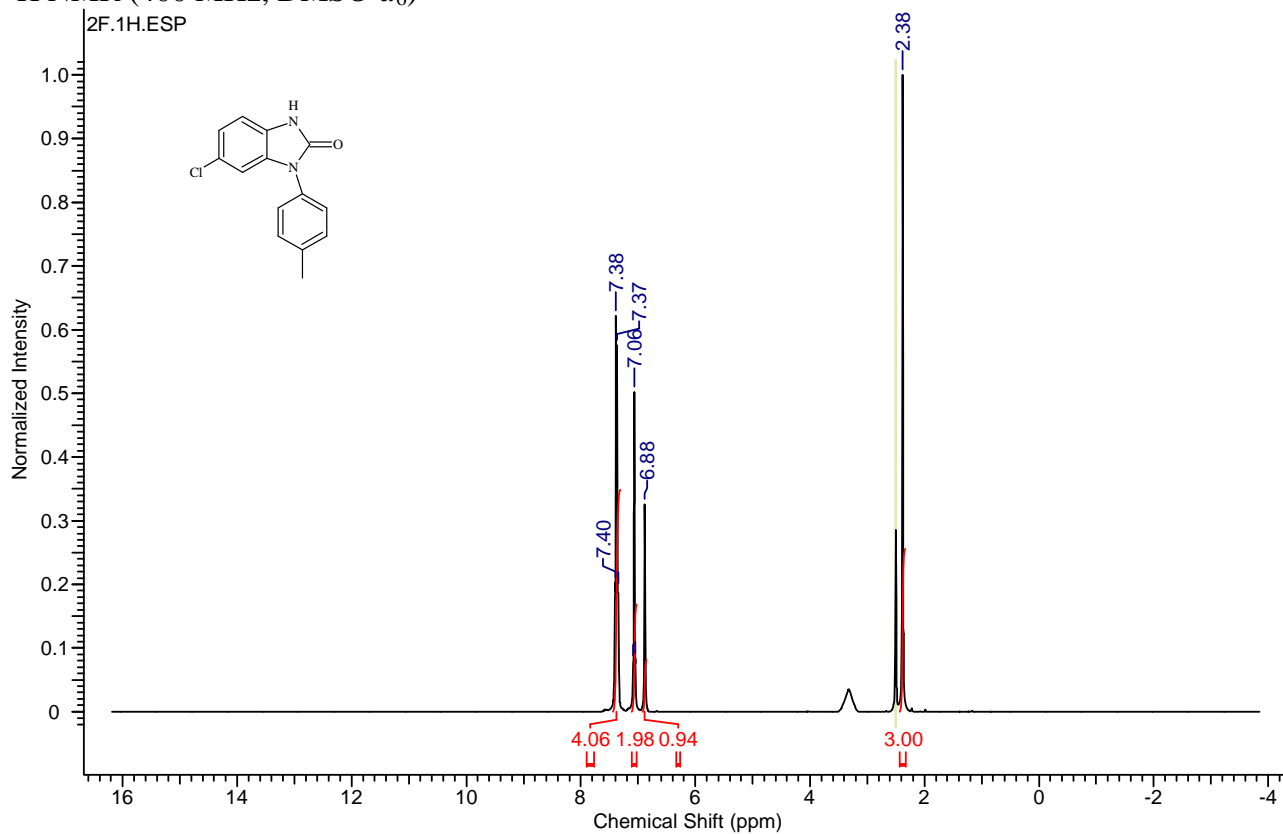


^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

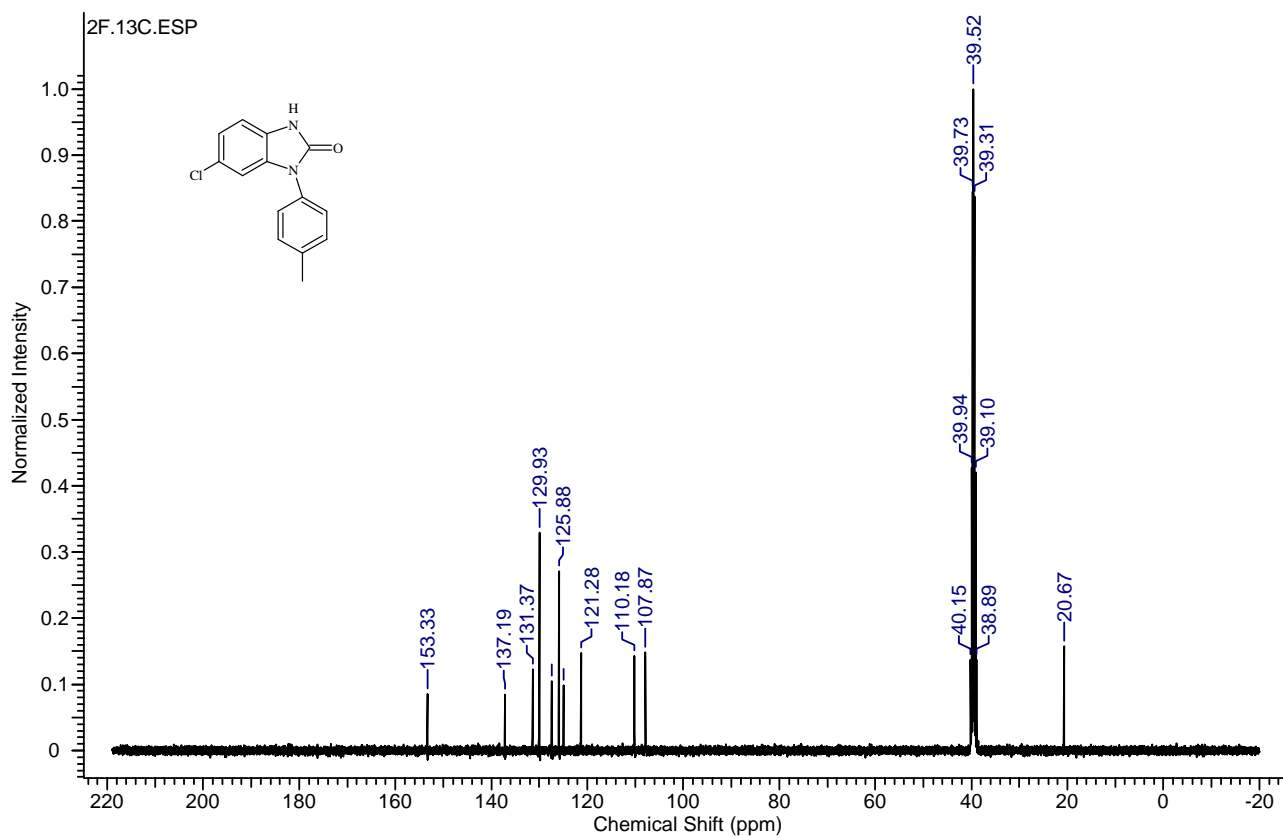


Benzimidazolone 2f

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

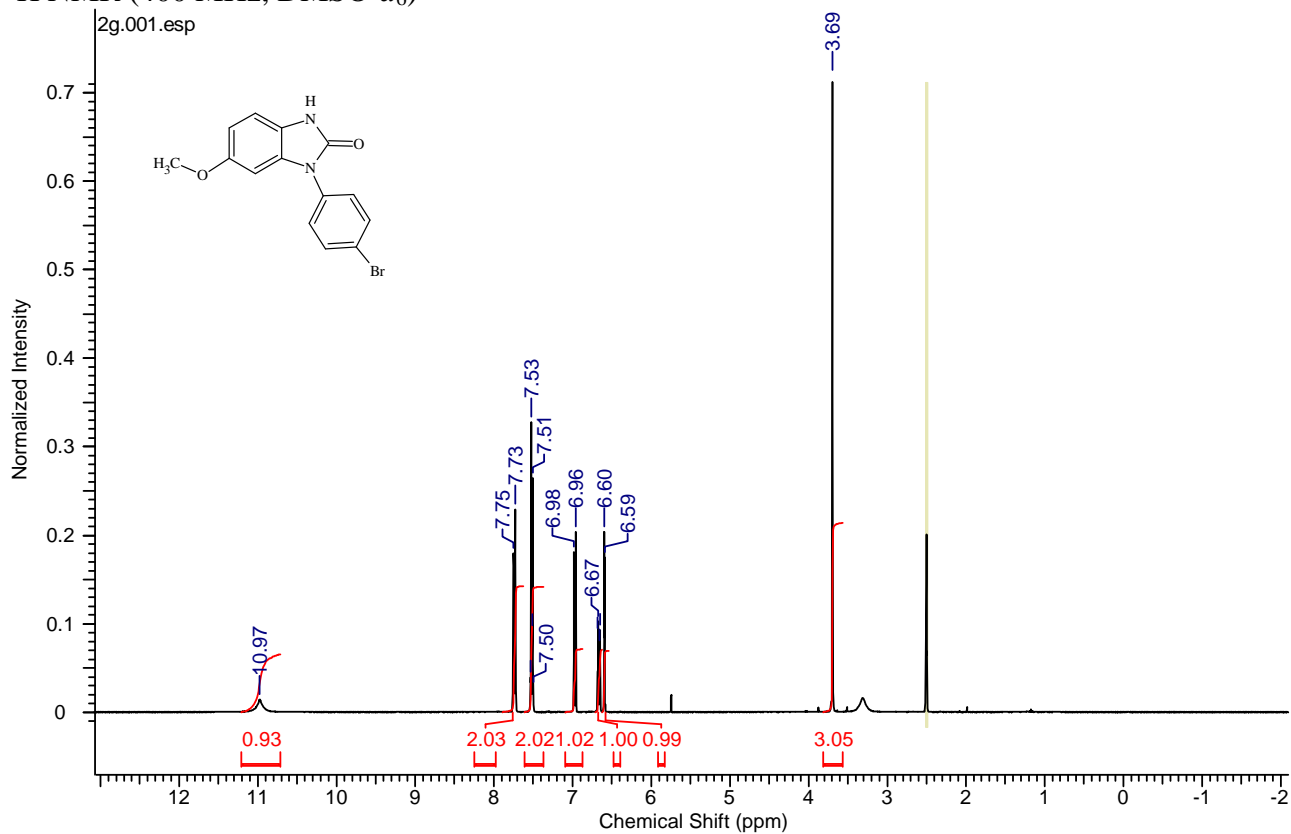


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

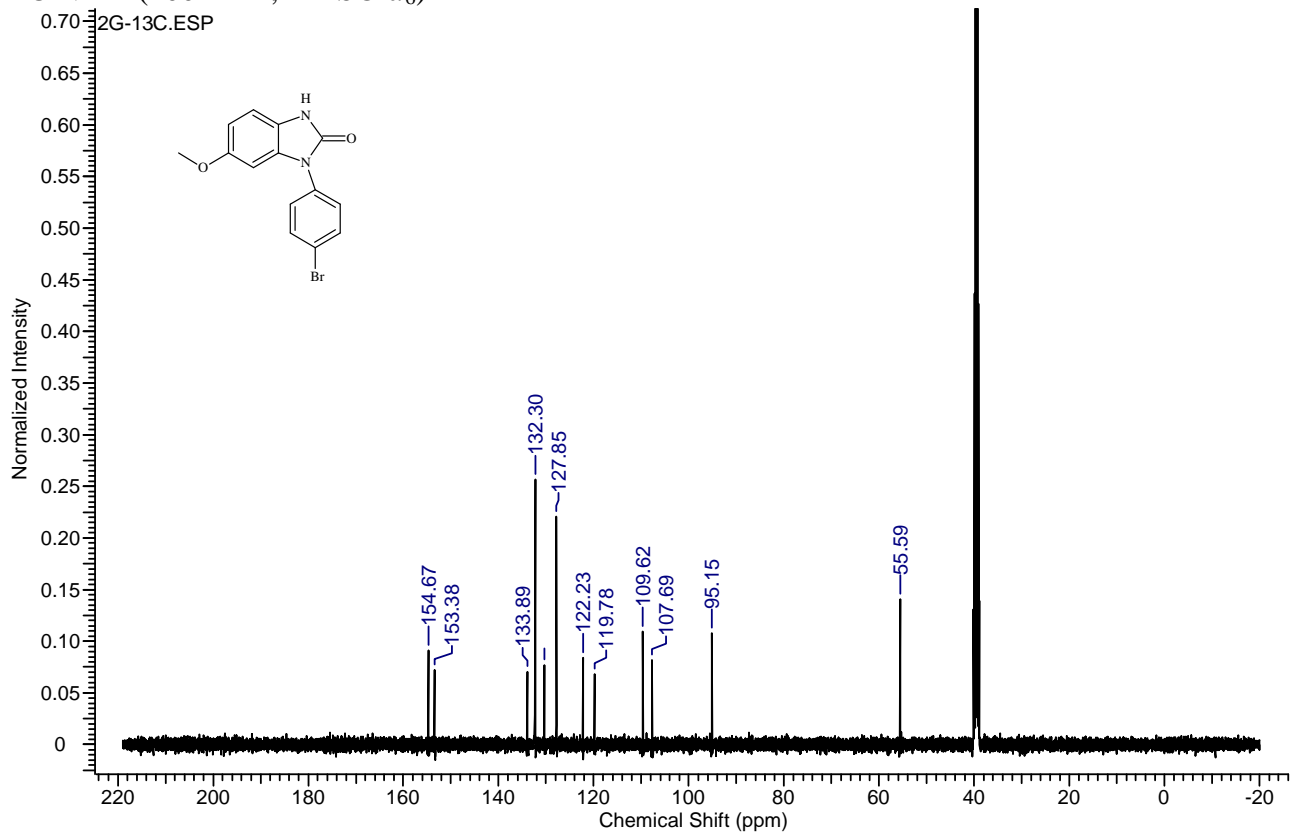


Benzimidazolone 2g

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

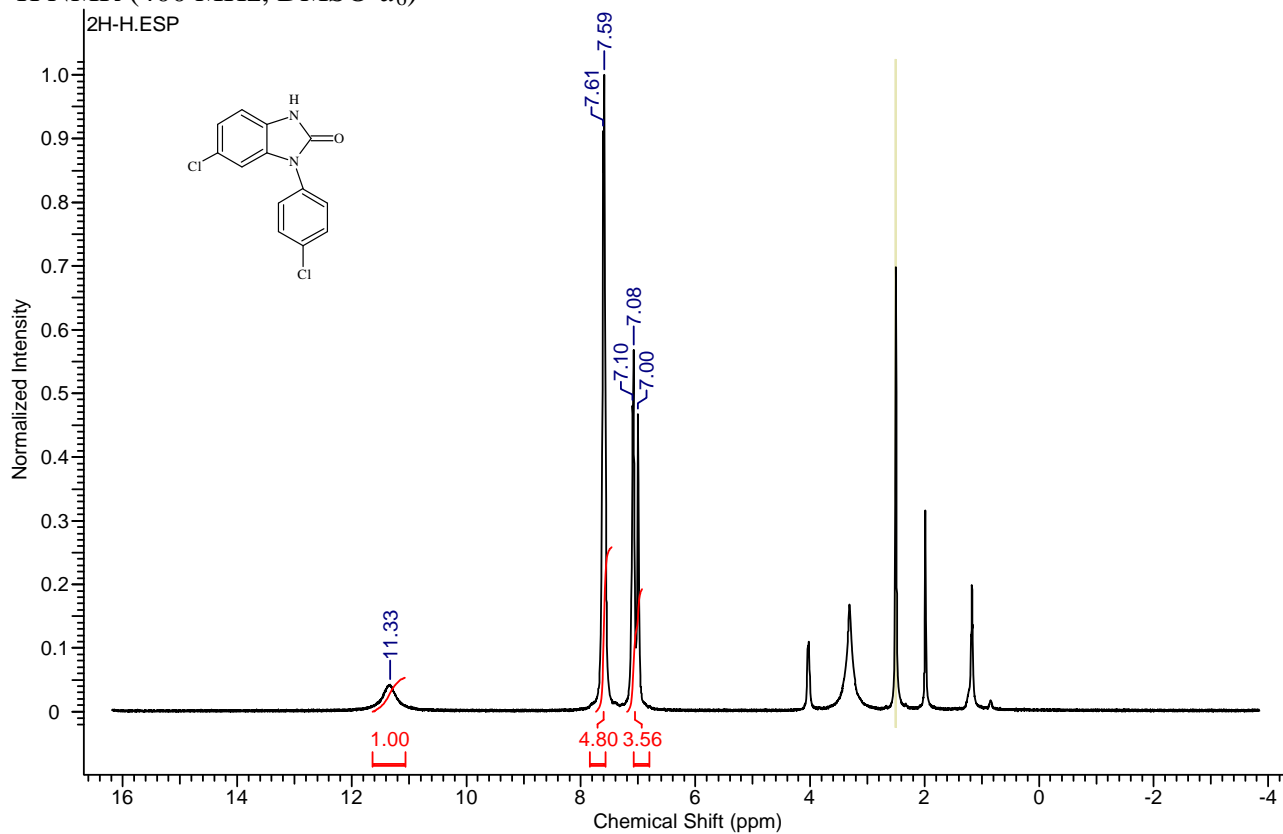


^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6)

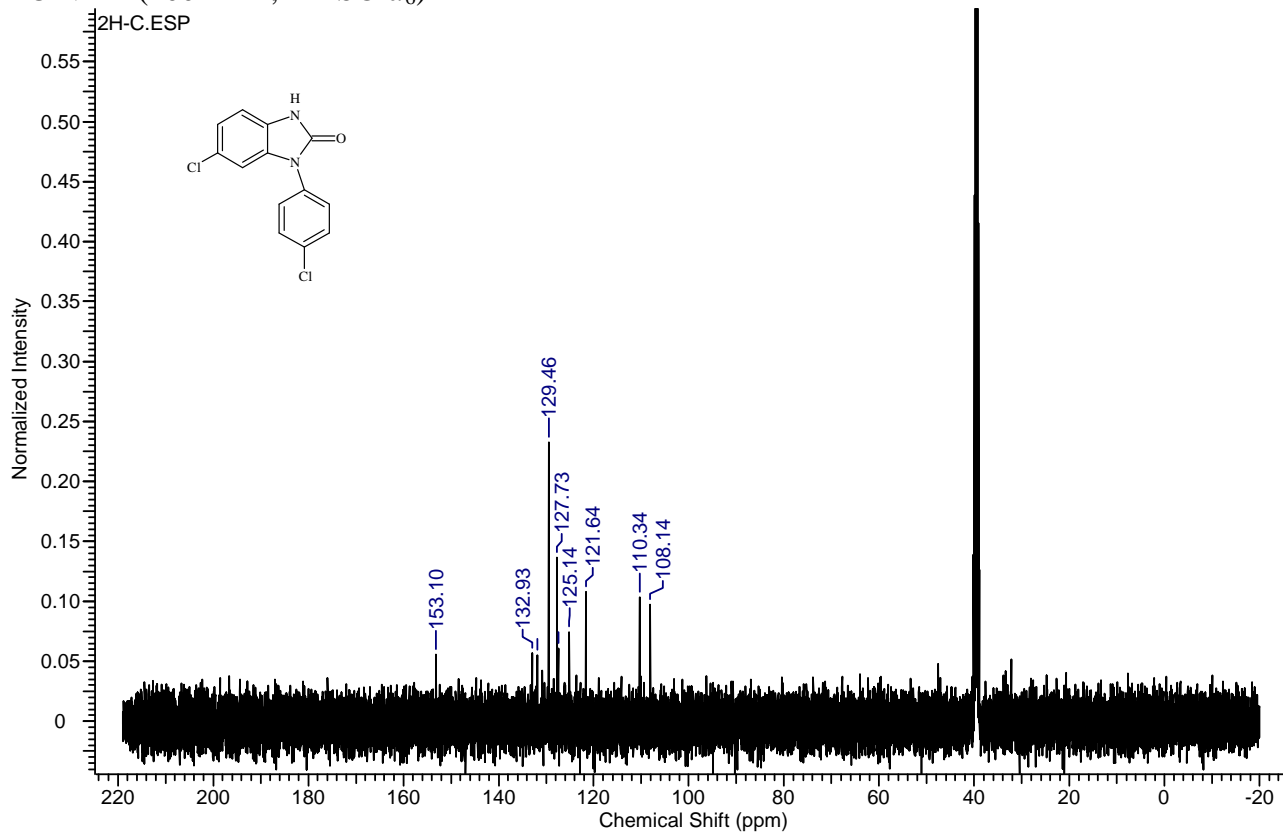


Benzimidazolone **2h**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

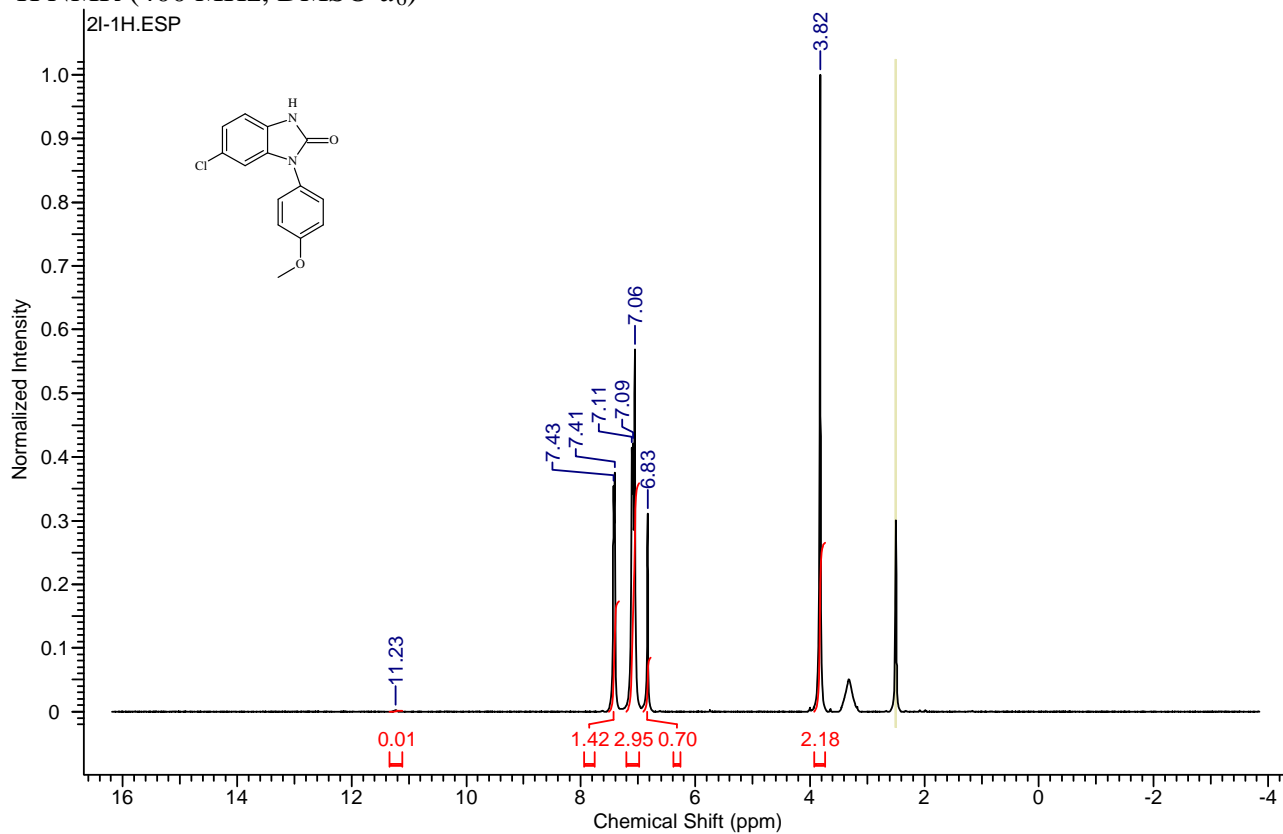


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

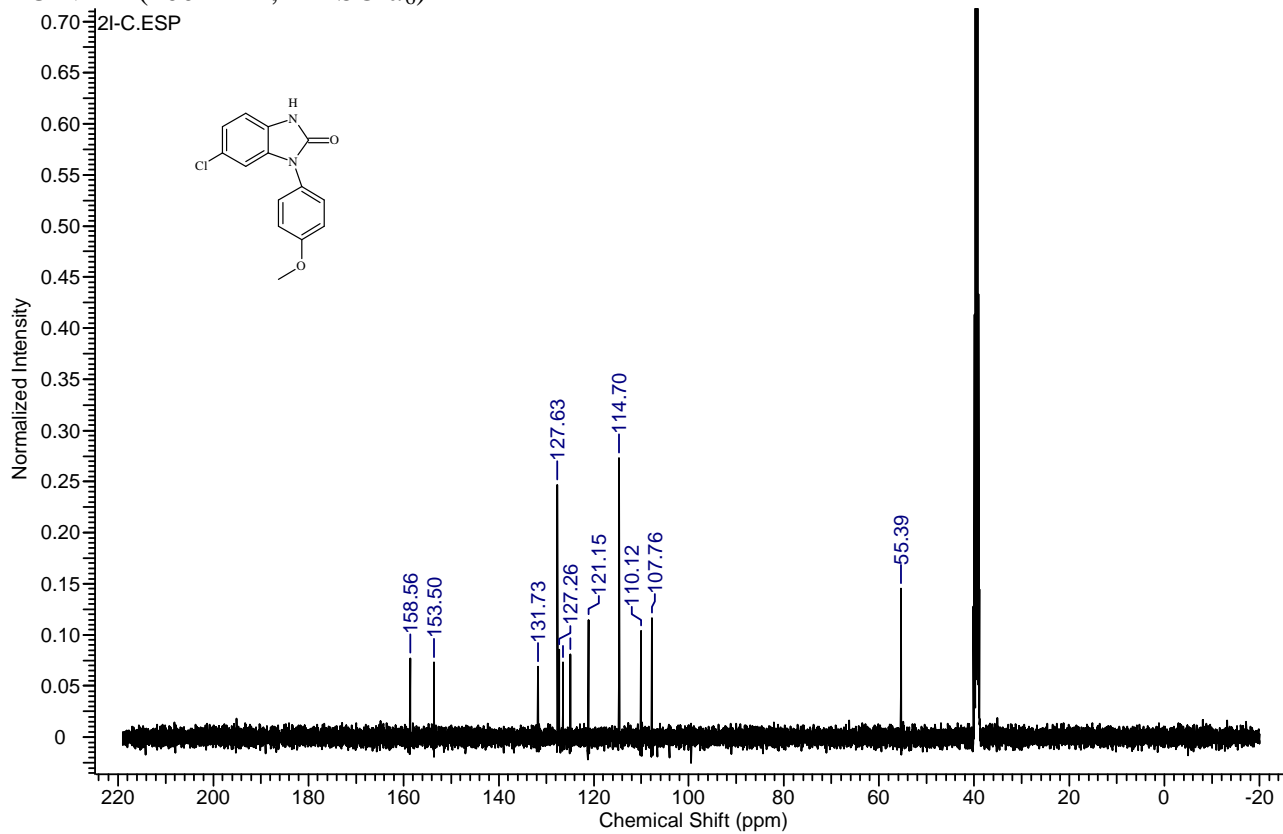


Benzimidazolone 2i

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

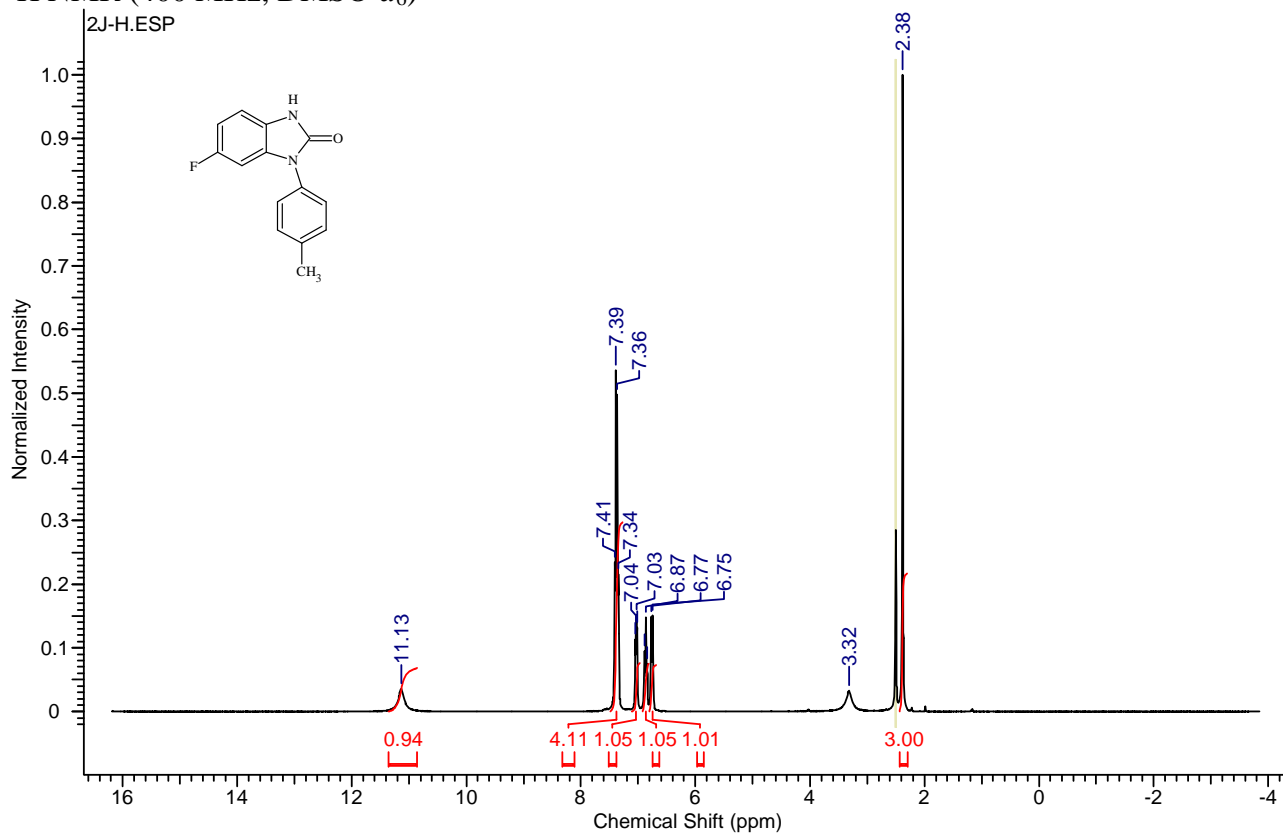


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

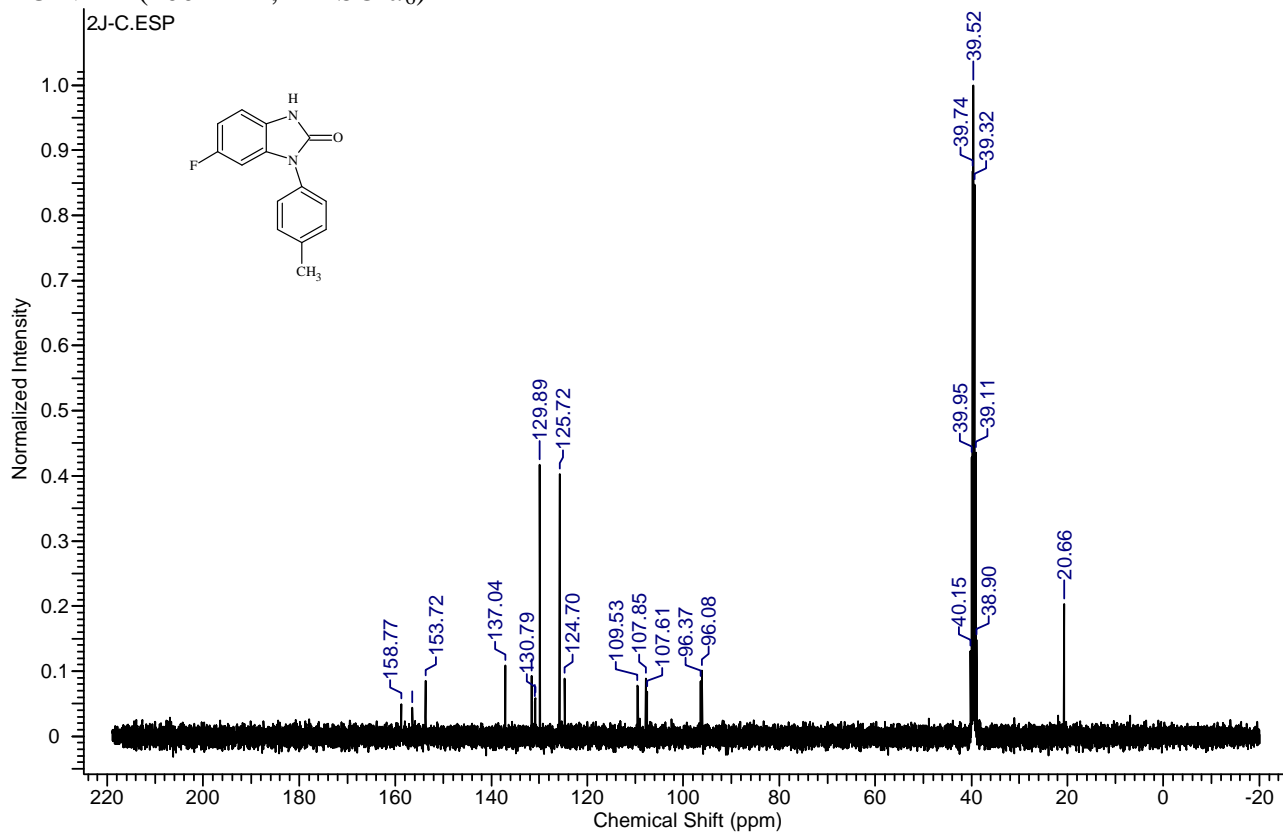


Benzimidazolone 2j

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

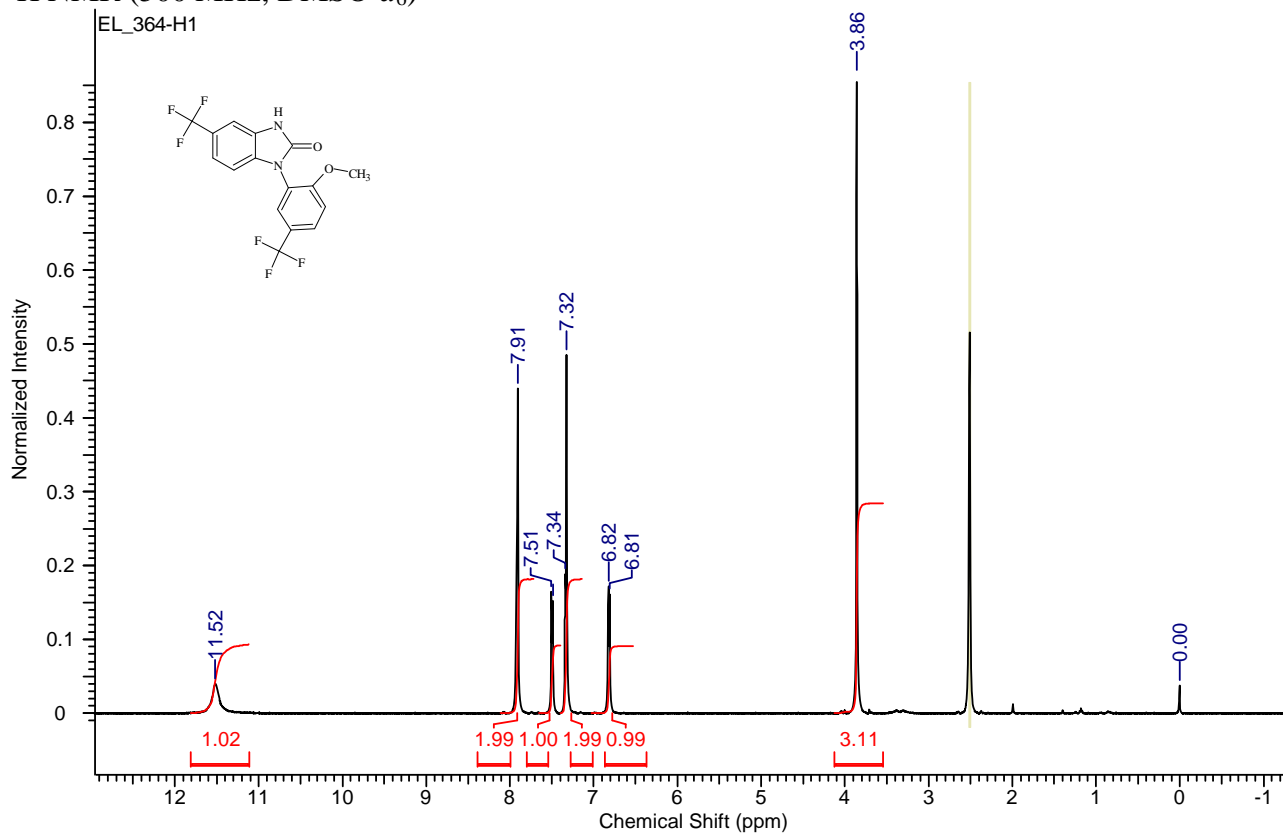


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

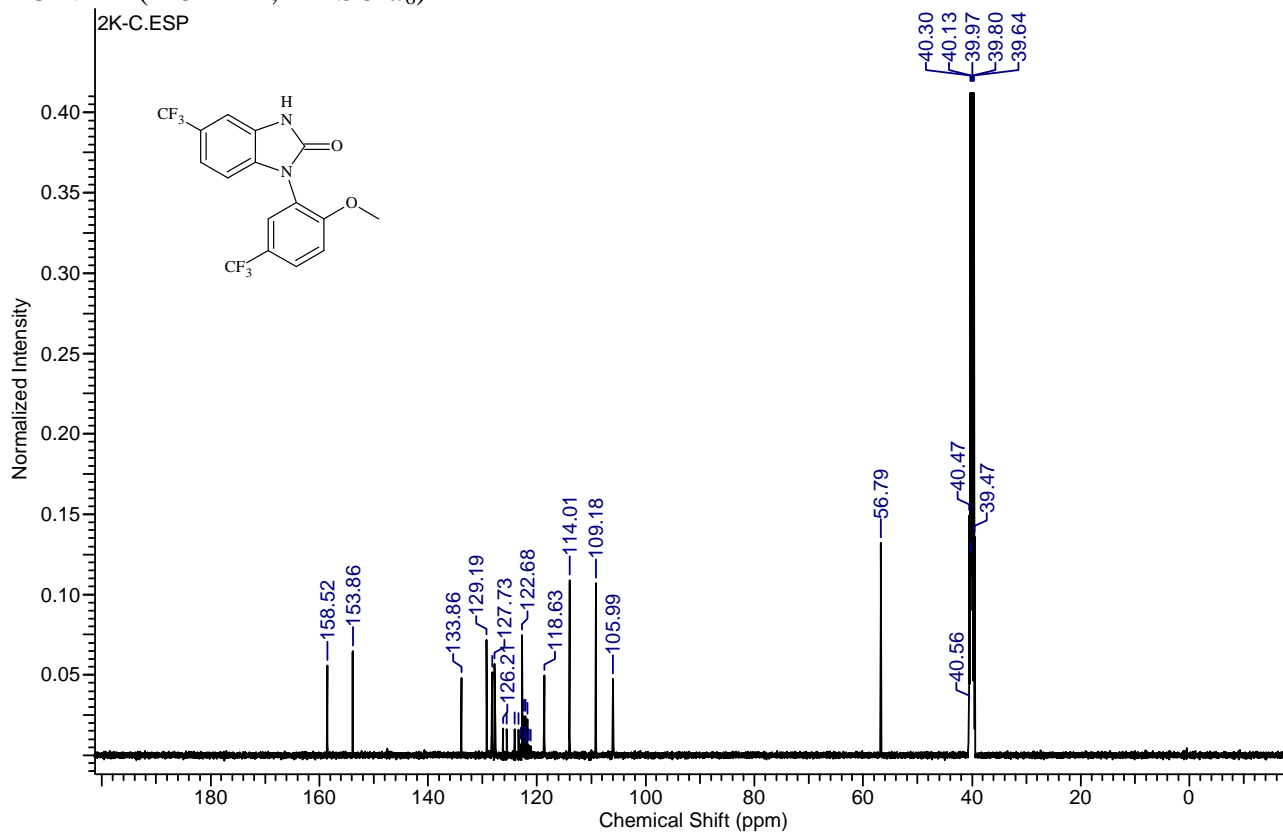


Benzimidazolone **2k**

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

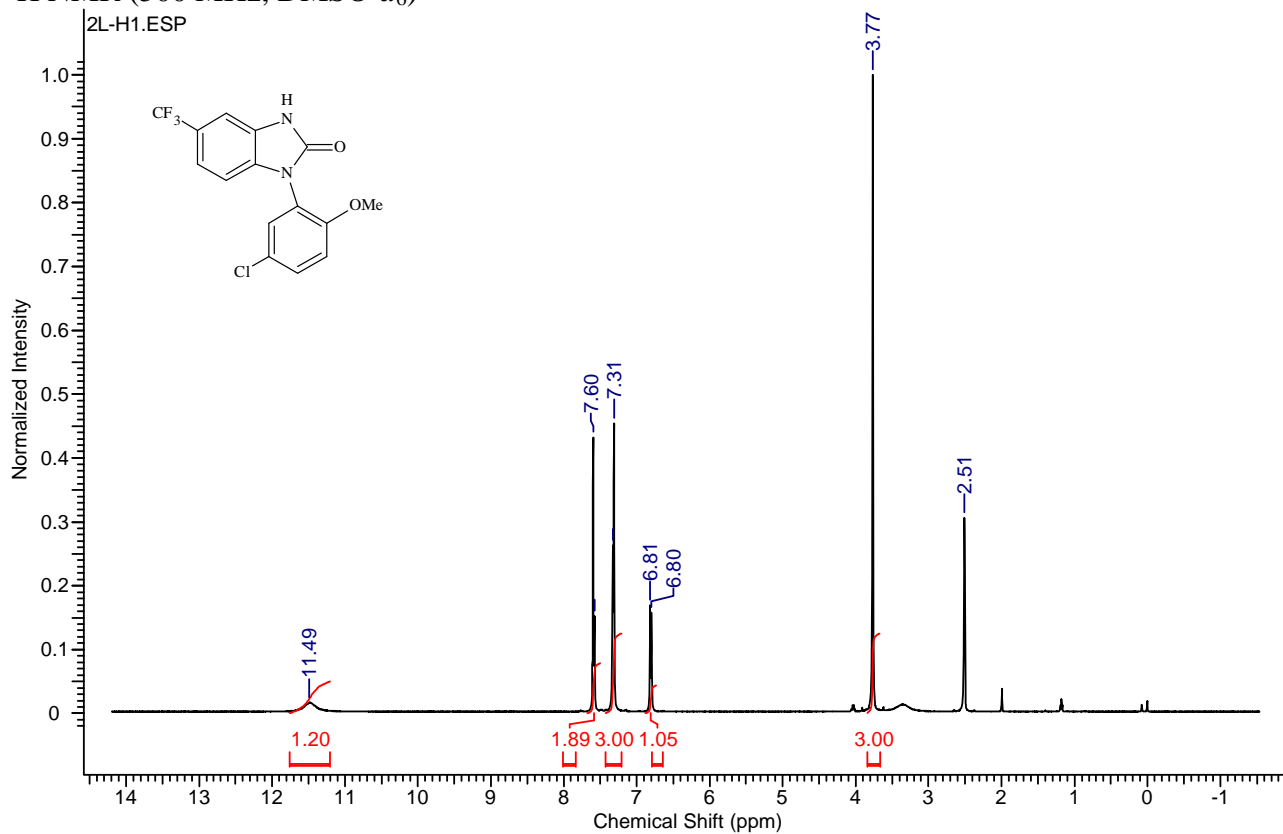


^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

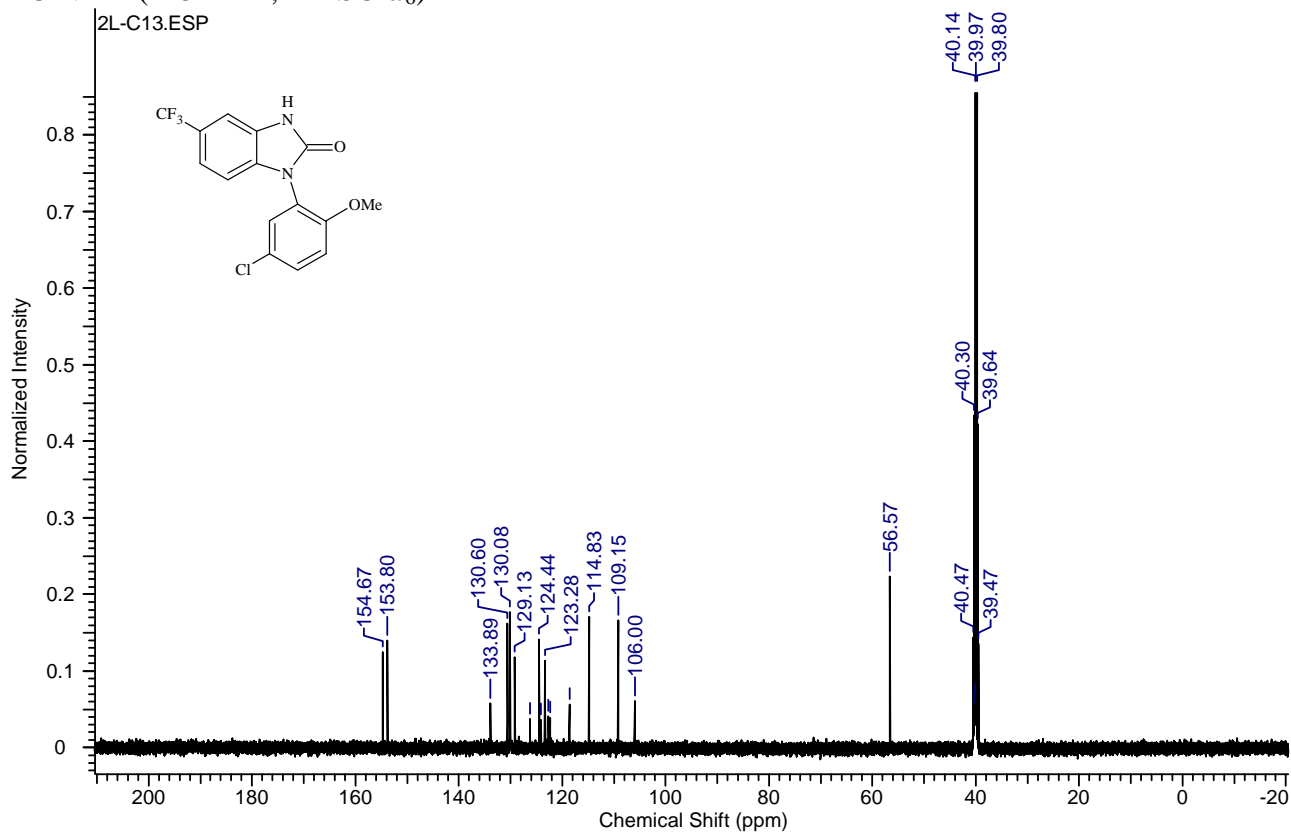


Benzimidazolone 2l

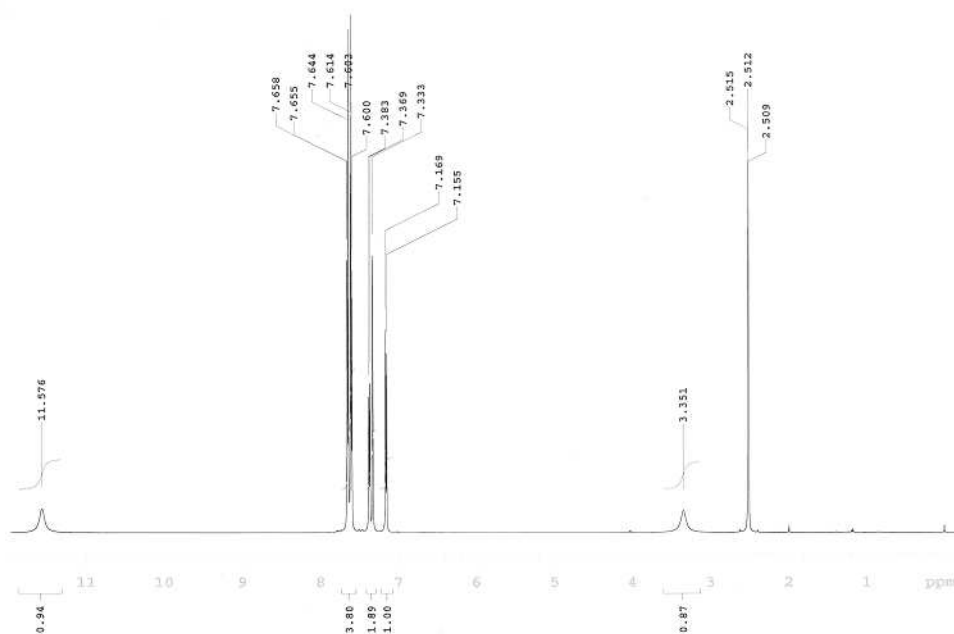
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

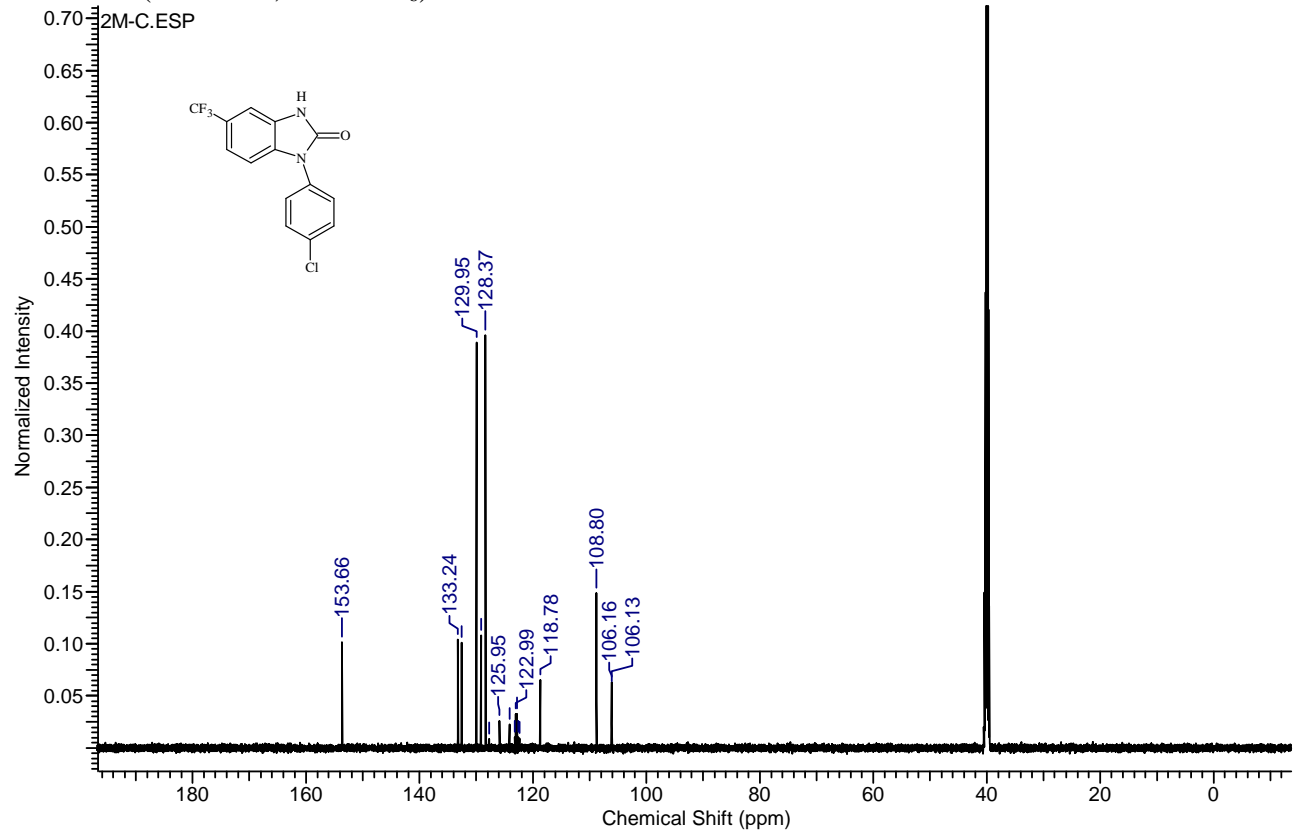


Benzimidazolone **2m**
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)



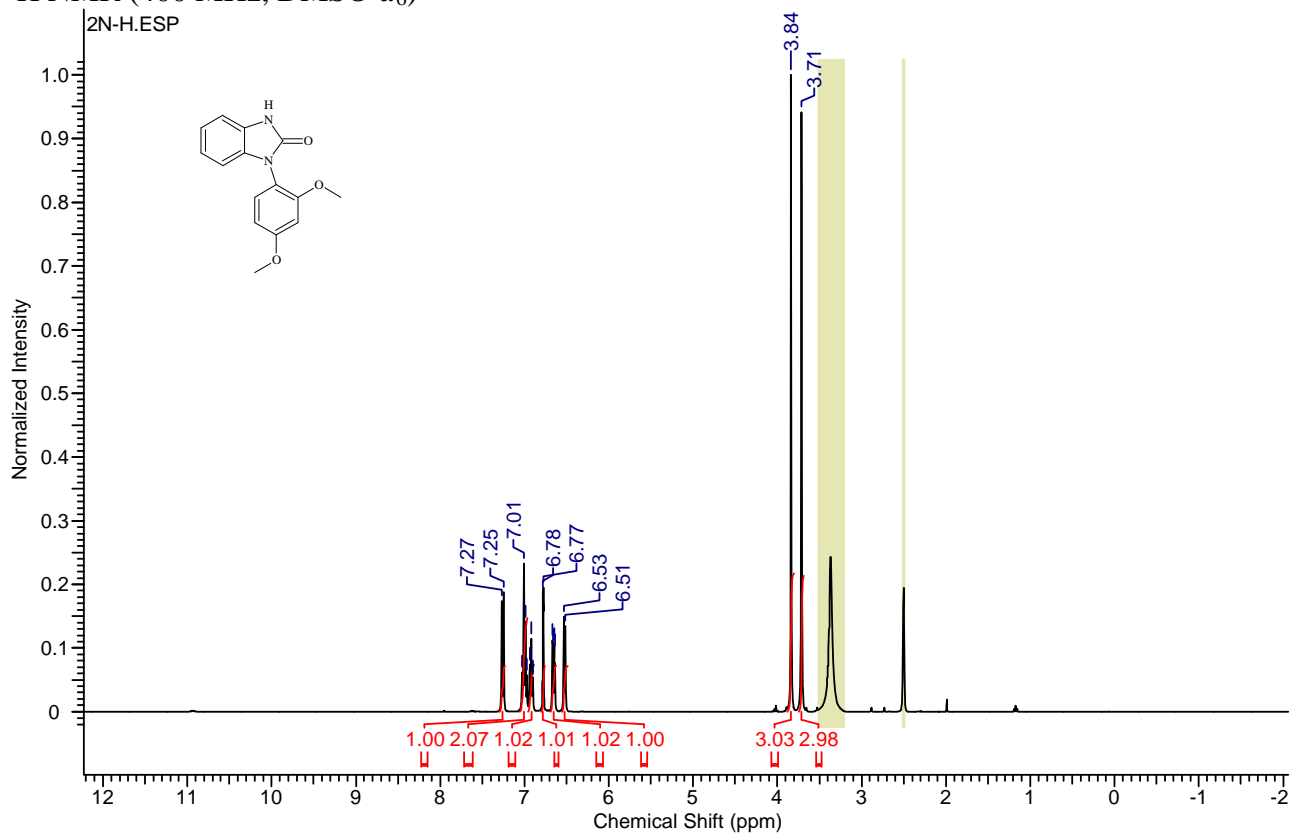
E.Lukasik
 Sample Name: EL-345
 Data Collected on: Varian-NMR-vnmrs600
 Archive directory:
 Sample directory:
 Fidfile: PROTON
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmso
 Data collected on: Apr 2 2015
 Solvent: dmso
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 VNMRS-600 "Varian-NMR"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 8620.7 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1 599.8378993 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 131072

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆)

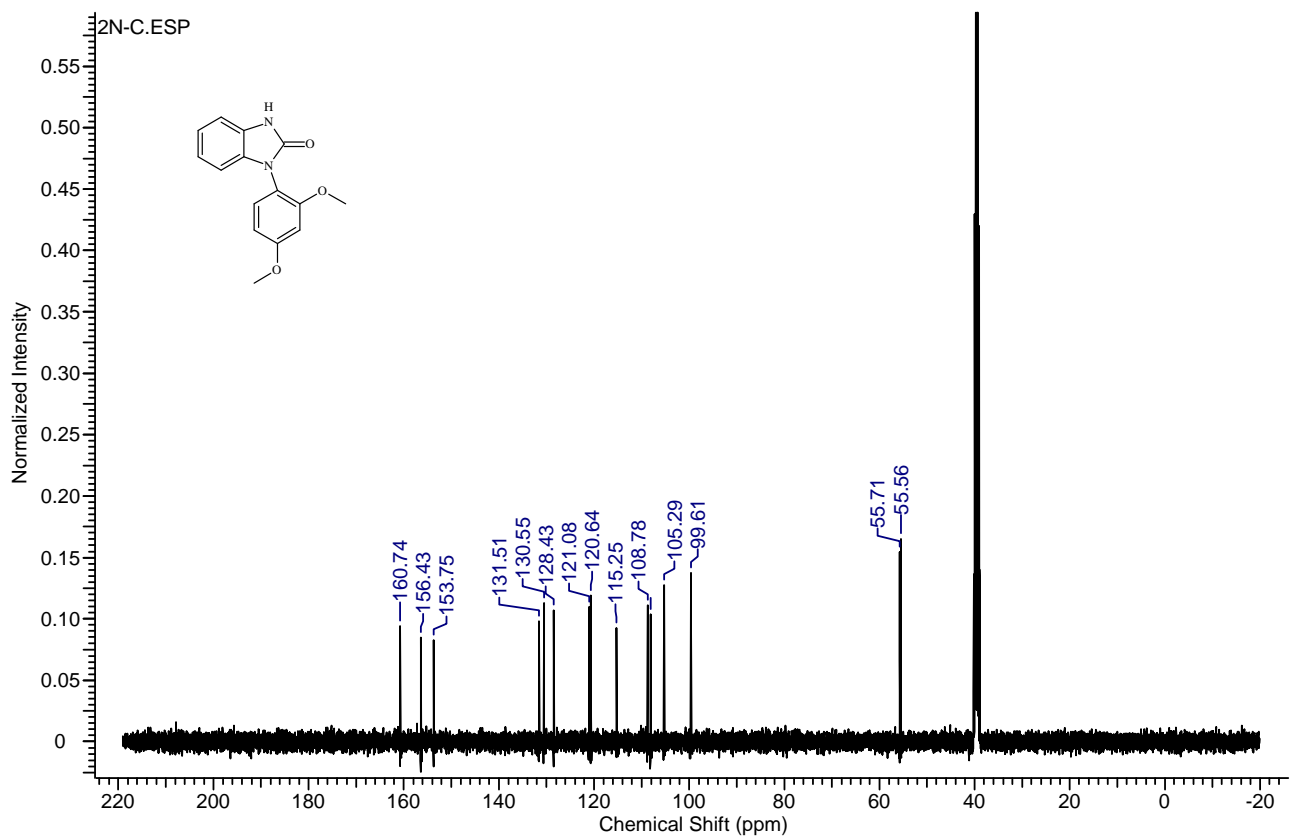


Benzimidazolone **2n**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

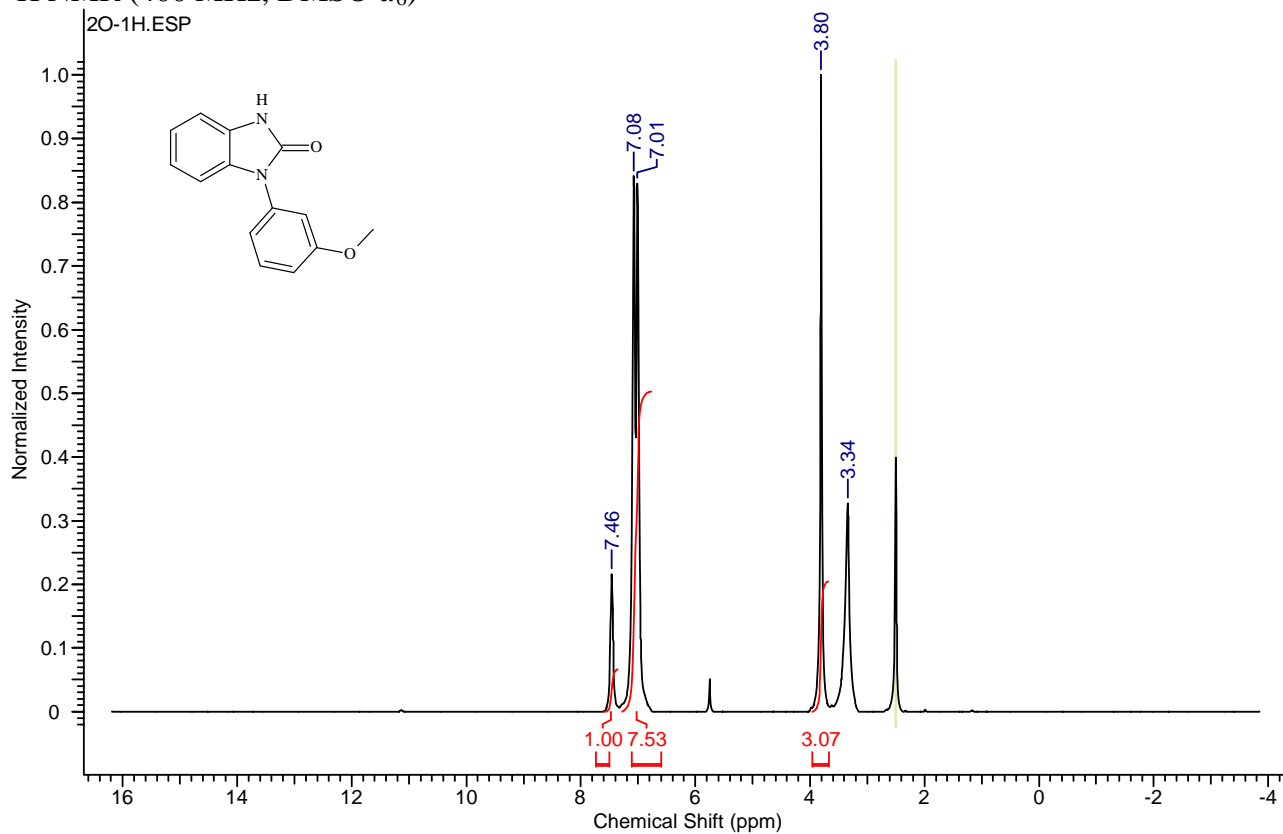


¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆)

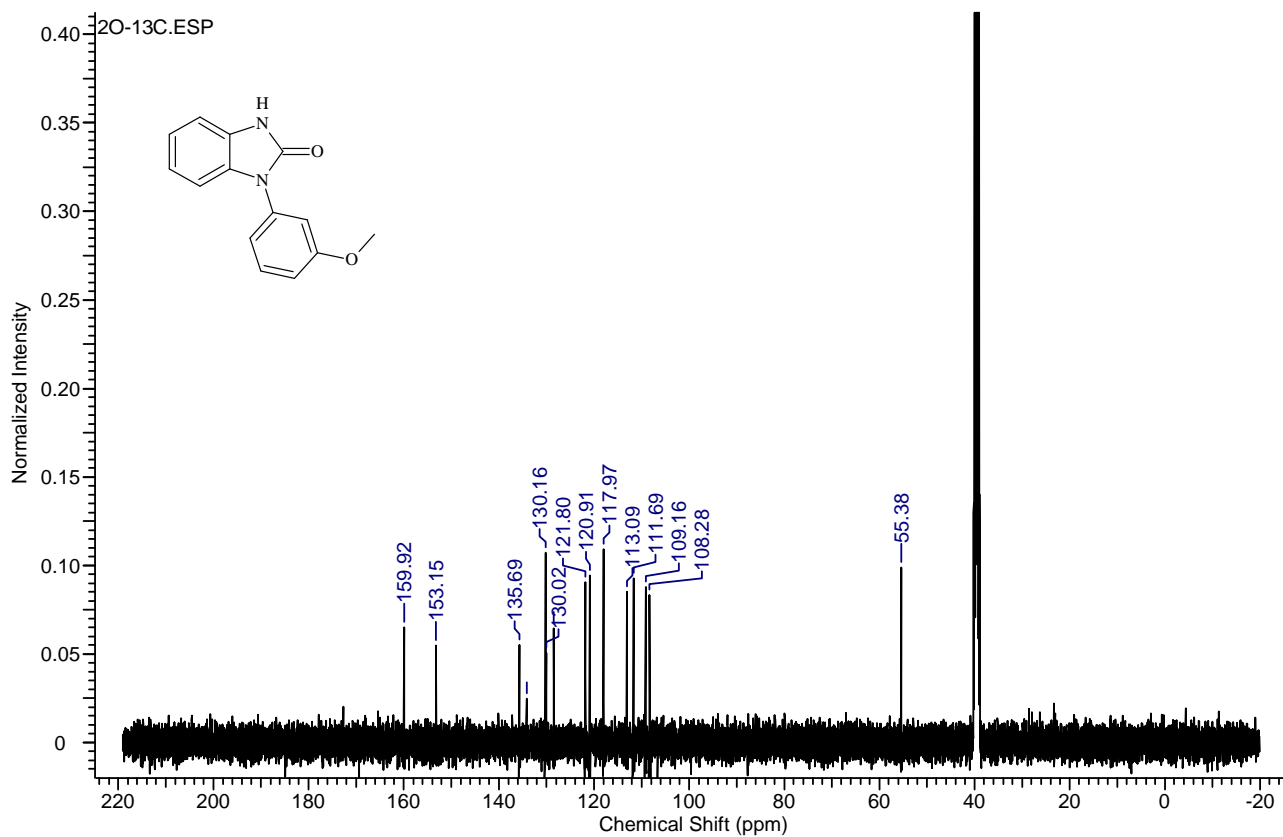


Benzimidazolone 2o

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

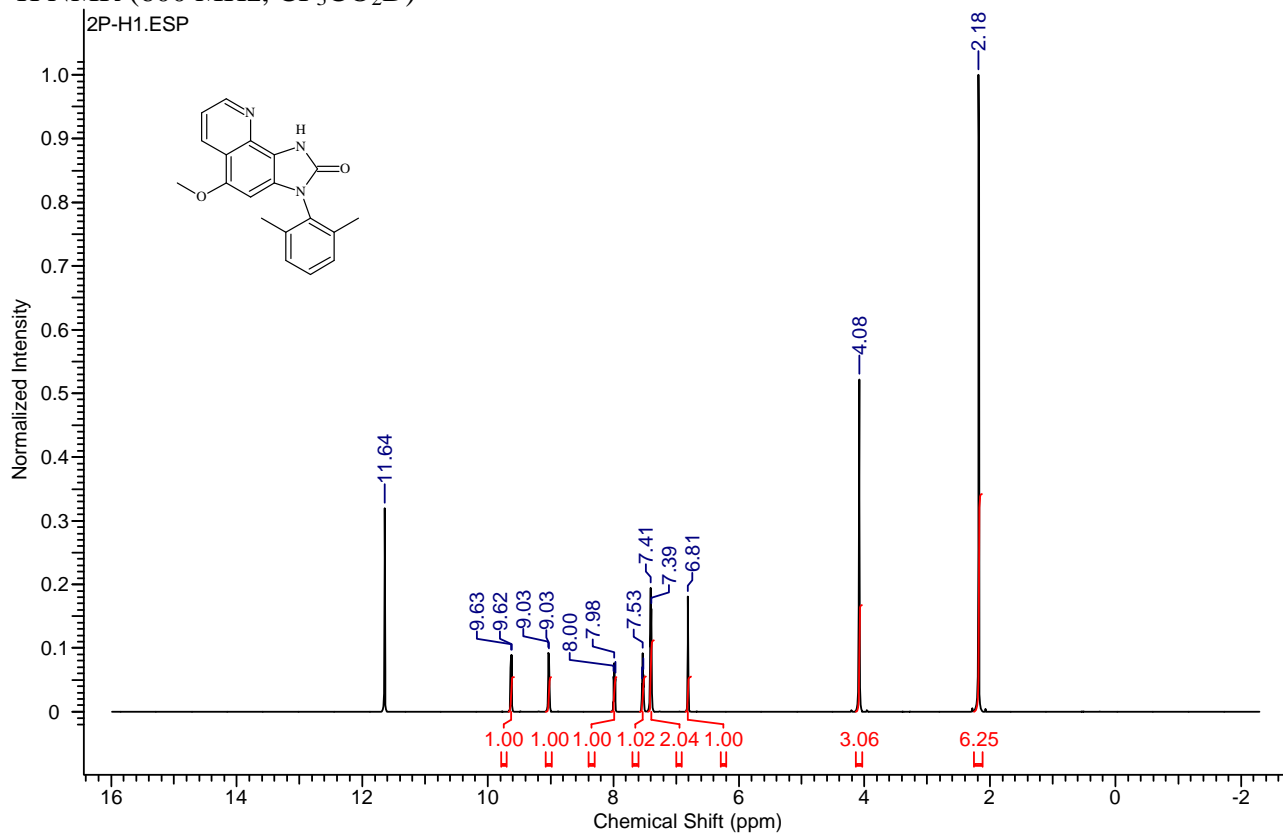


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

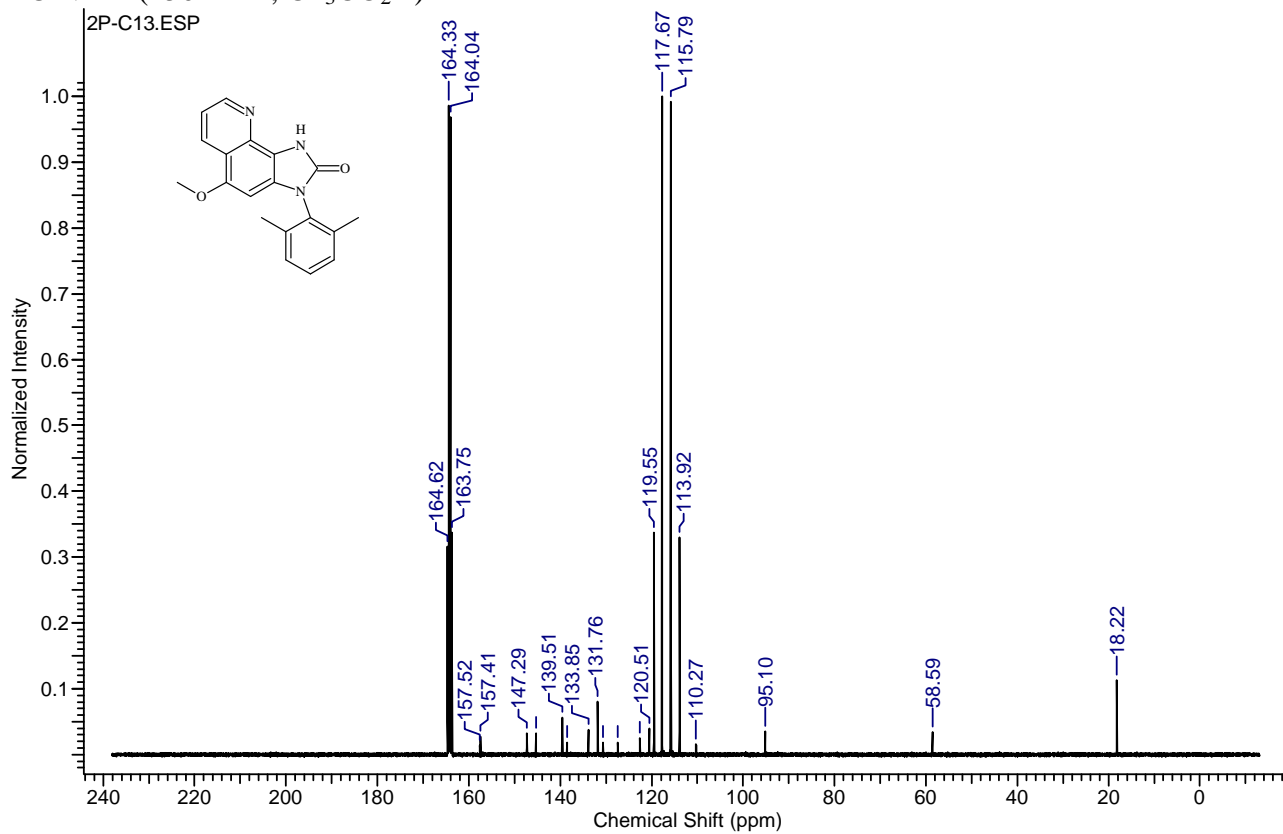


Benzimidazolone 2p

^1H NMR (600 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)

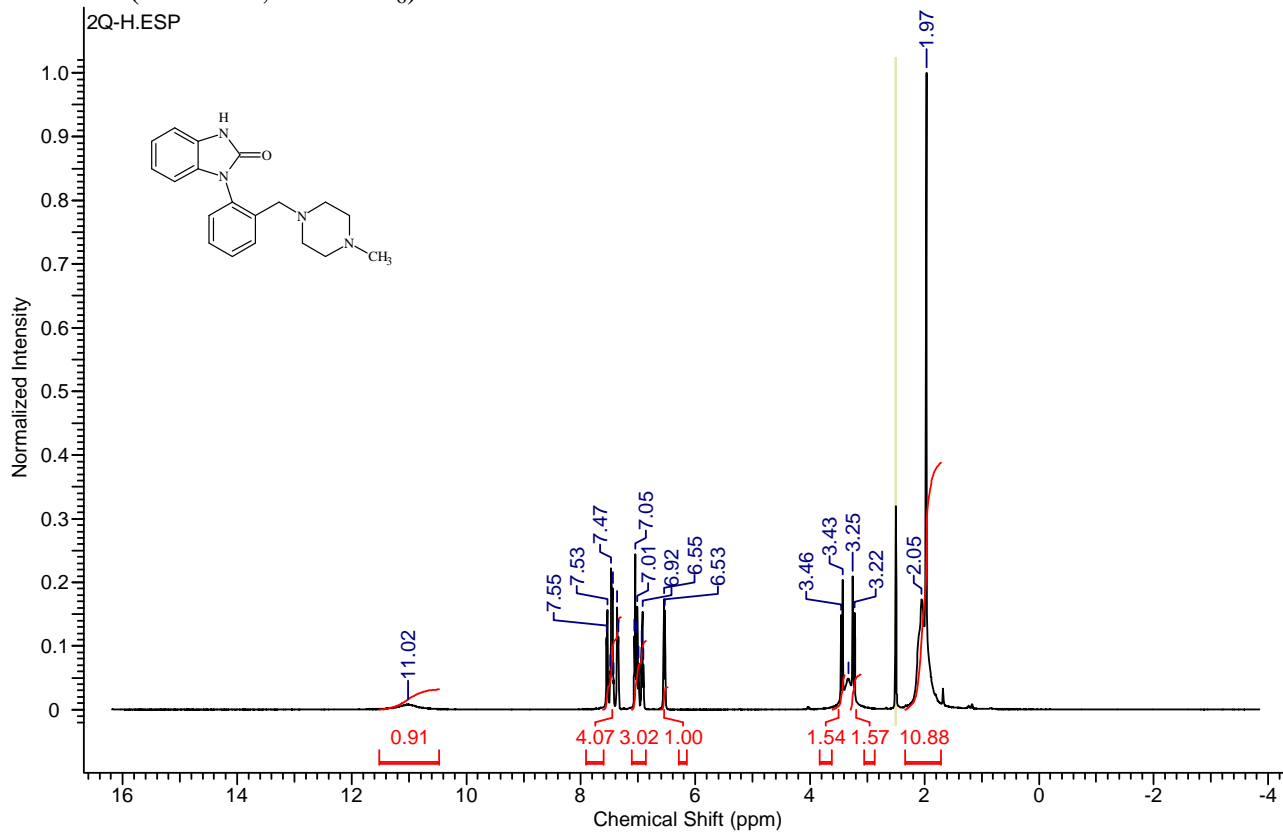


^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)

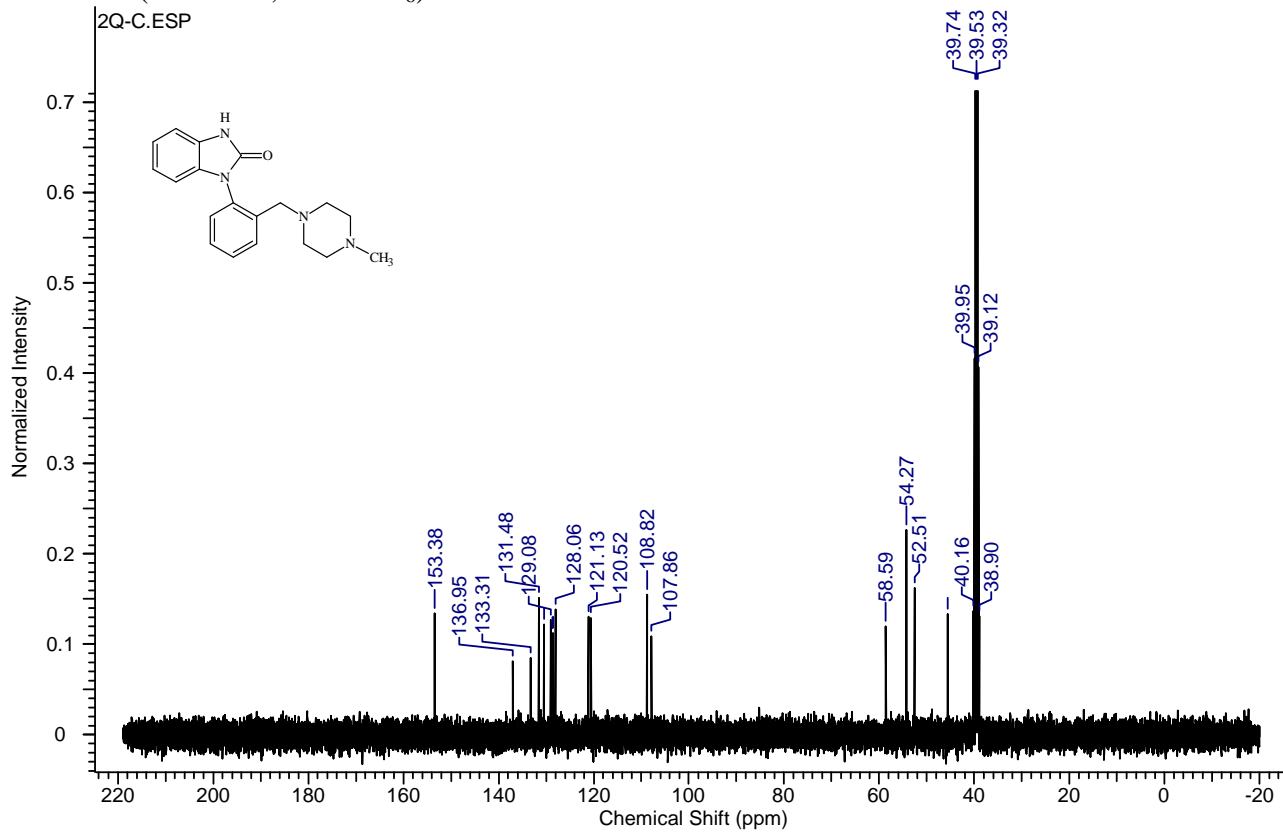


Benzimidazolone 2q

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

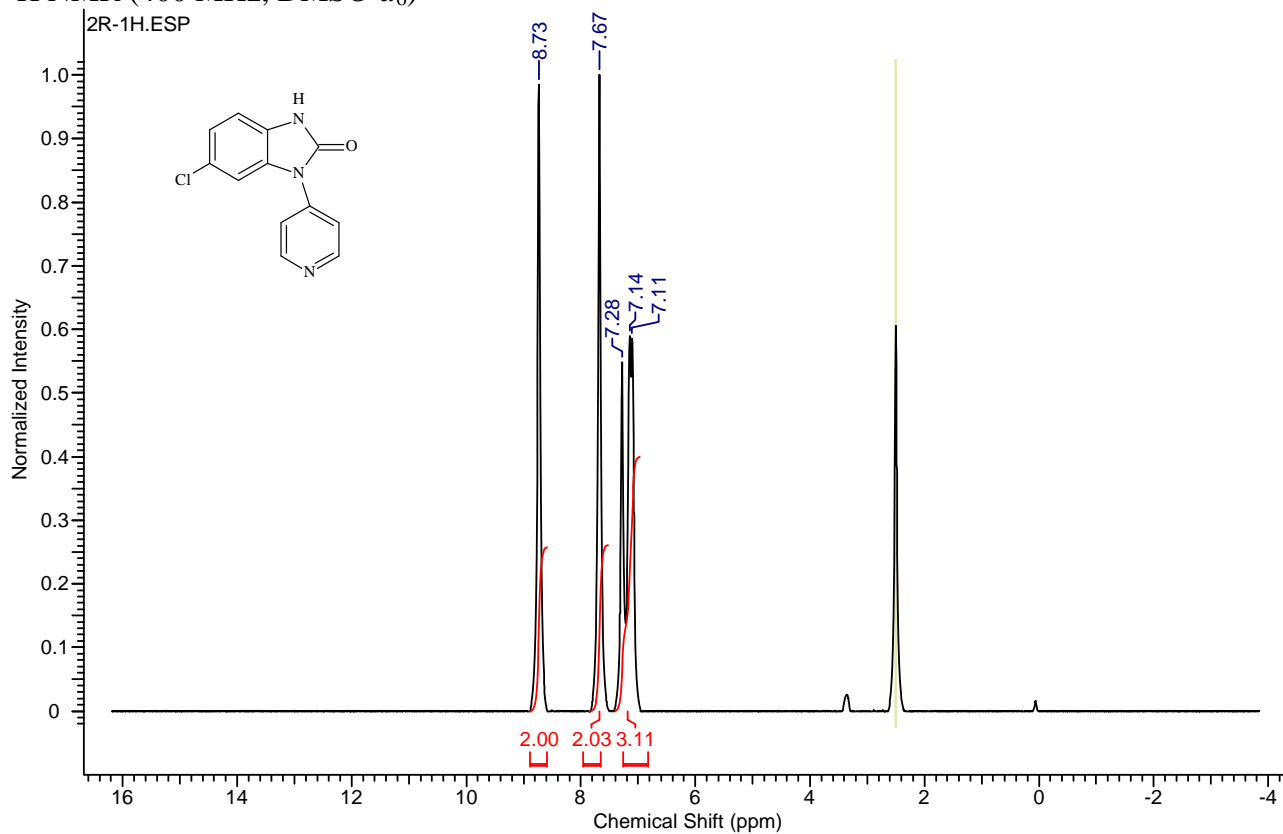


^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

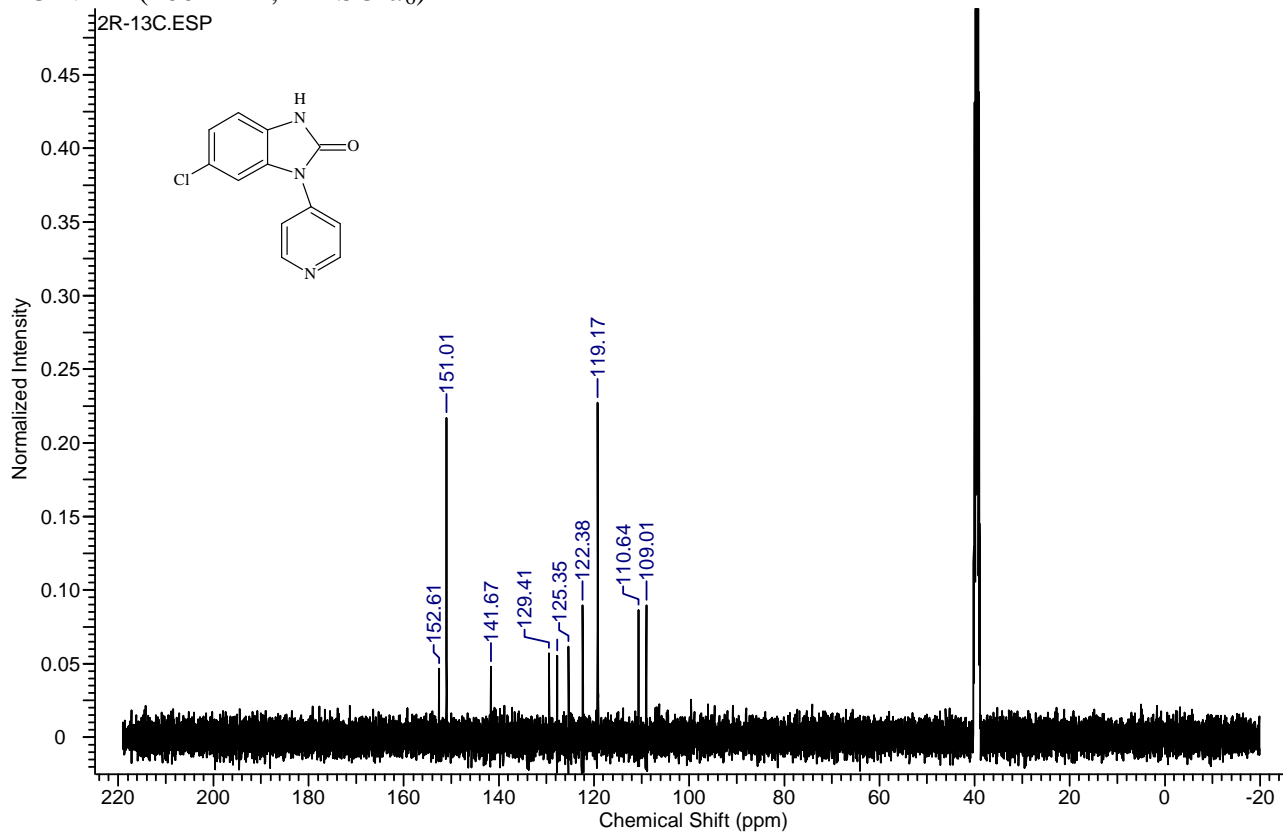


Benzimidazolone **2r**

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

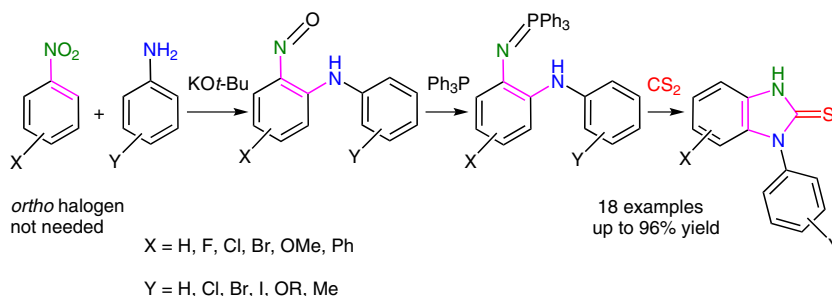


A New Approach to the Synthesis of 1-Arylbenzimidazole-2-thiones from Nitroarenes and Anilines through Halogen-Free Substitution of Hydrogen via Iminophosphorane Intermediates

Emilia Łukasik

Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,
Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland
zbigniew.wrobel@icho.edu.pl



Received: 09.07.2015

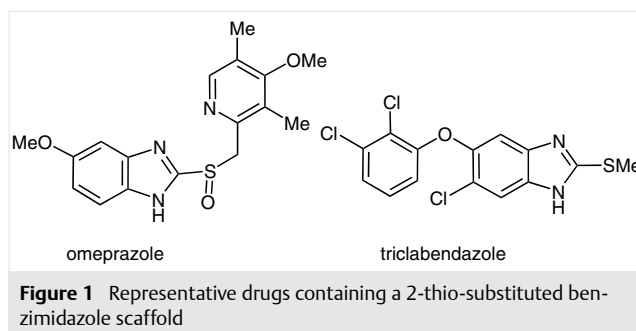
Accepted after revision: 08.09.2015

Published online: 30.09.2015

DOI: 10.1055/s-0035-1560639; Art ID: ss-2015-t0424-op

Abstract 2-(Arylamino)phenyliminophosphoranes, formed directly from 2-nitrosodiarylamines, undergo a high-yielding cyclocondensation with CS₂, providing a variety of 1-arylbenzimidazole-2-thiones. The reaction concludes a new synthetic route leading to the title compounds from simple nitroarenes and arylamines. The protocol is superior to common methods that use *N*-arylarylethylenediamines because it omits the S_NAr substitution of halogen atoms in *ortho*-halonitroarenes, as well as reduction processes required for the synthesis of the intermediate diamines.

Key words annulation, nitrogen heterocycles, cyclization, nitroso compounds, fused-ring systems



Among the wide range of biologically active and pharmacologically important compounds based on a benzimidazole core, a significant place is taken by derivatives of 2-mercaptobenzimidazole, together with its 2-sufinyl analogues.¹ These compounds are known to possess a broad spectrum of activities and clinical applications. Antiviral,^{2,3} antibacterial,⁴ and antiulcer⁵ activities are probably the most recognized properties.

Representative examples of pharmacologically approved structures include omeprazole, the most prominent proton pump inhibitor, and triclabendazole, an anthelmintic drug (Figure 1). *S*-Substituted 2-mercaptobenzimidazoles appear to be structures of interest in the search for compounds of potential analgesic,⁶ antifungal,^{4a-c} anticonvulsant,⁶ antiprotozoal,⁷ and noncataleptic⁸ activity, among others.⁹ It is worth mentioning that 2-mercaptobenzimidazoles are also convenient intermediates in the synthesis of a variety of biologically important 2-aminobenzimidazoles.¹⁰

The majority of the examined 2-mercaptobenzimidazoles are those functionalized on the sulfur atom, often substituted at the fused benzene ring, but are generally unsubstituted at the imidazole nitrogen atoms. *N*-Alkylated or functionalized derivatives are less common;^{1f,4d,7b,9a-d,11} nevertheless, in the past decade, noteworthy attention has focused on the synthesis of 1-*N*-aryl derivatives and on their considerable activities.^{2a-c,3,9h,12-15}

The general scheme for the synthesis of the target compound involves the preparation of suitably substituted *o*-phenylenediamine and its cyclocondensation to form the corresponding benzimidazole-2-thione derivative, which is a fundamental starting material for further functionalization (Scheme 1).

There are several variants of the cyclocondensation. Probably the oldest and most common is a simple reaction of arylenediamines with carbon disulphide in the presence of KOH.^{4b,7b,8,9a,c,i} Its modification employs potassium *O*-ethyl dithiocarbonate as a convenient equivalent of the previous reagent system,^{10,16} thus avoiding the use of any hazardous compound. The last approach, which is used frequently nowadays, utilizes thiocarbonyldiimidazole (TCD), which is a simple, safe but relatively expensive reagent.^{2a,3,12}

Supporting Information
for DOI: 10.1055/s-0035-1560639
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2015

New Approach to the Synthesis of 1-Arylbenzimidazole-2-thiones from Nitroarenes and Anilines via Halogen-Free Substitution of Hydrogen, and Iminophosphorane Intermediates.

Emilia Łukasik, Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw, Poland.

Table of Contents

1. Preparation of new <i>N</i> -aryl-2-nitrosoanilines 3	S2
2. Preparation of 2-(arylamino)phenyliminophosphoranes 4a-p	S2
3. Characterization of products 3 and 4	S3
3.1 New <i>N</i> -aryl-2-nitrosoanilines 3	S3
3.2 New 2-(arylamino)phenyliminophosphoranes 4	S4
4. References.....	S8
5. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of all new compounds: 3 , 4 and 5	S9

1. Preparation of new *N*-aryl-2-nitrosoanilines **3**.

To a cooled solution of KO*t*-Bu (90 mmol, 1099 mg) in dry THF (80 mL) was added dropwise at -70 °C a solution of appropriate aniline (**2**) (30 mmol), then nitroarene **1** (30 mmol) in THF (20 mL each). The mixture was stirred at -50 °C for 30-90 min (tlc control). The reaction mixture was poured into conc. aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The extract was washed with water and brine, and dried with Na₂SO₄. After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO₂, hexane/ toluene).

2. Preparation of 2-(arylamino)phenyliminophosphoranes **4**.

General procedure for the synthesis of iminophosphoranes **4a-p**

To a stirred suspension of Ph₃P (12.5 mmol, 3280mg) in dry MeCN (25 mL) solid *N*-aryl-2-nitrosoaniline **3** (5 mmol) was added portionwise during 30 min under external cooling with cold water, and the mixture was stirred at rt overnight. The precipitated solid was filtered off, the filtrate was concentrated under vacuum and the residue was chromatographed using hexane-EtOAc gradient elution (9:1 to 2:1). An analytically pure sample of the product was obtained by recrystallization from EtOAc-hexane.

Procedure for the two-step synthesis of iminophosphorane **4q** from nitrobenzene

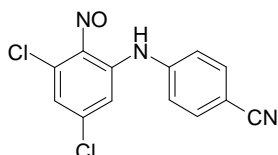
To a cooled solution of KO*t*-Bu (9 mmol, 101 mg) in dry THF (20 mL) was added dropwise at -30 °C a solution of aniline **2a**⁷ (3 mmol, 616 mg) in 2 mL of pyridine. After 5 min nitrobenzene (3 mmol, 370 mg) in pyridine (5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -30 to -15 °C for 3 h. After that AcOH (9 mmol, 0.54 mL) was added and the mixture was allowed to reach rt. PPh₃ (7.6 mmol) was then added and the mixture was stirred at rt overnight. The solvent was evaporated and chromatographed using CH₂Cl₂-MeOH gradient elution (50:1). An analytically pure sample for the product was obtained by recrystallization from EtOAc-hexane.

Procedure for the two-step synthesis of iminophosphorane **4r** from nitrobenzene

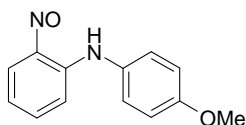
To a cooled solution of KO*t*-Bu (9 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise at -30 °C a solution of aniline **2b**⁸ (3 mmol, 576) in 2 mL pyridine. After 5 min was added dropwise nitrobenzene (3 mmol, 370 mg) in pyridine (5 mL). The mixture was stirred at -30 to -15 °C for 3.5

h. After that AcOH (9 mmol, 0.54 mL) was added, and the mixture was allowed to reach rt. After that PPh₃ (7.6 mmol, 1990 mg) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed using CH₂Cl₂-MeOH (100:1 to 50:1).

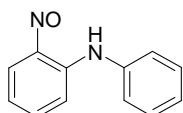
3.1. Characterization of new *N*-aryl-2-nitrosoanilines 3.



4-[(3,5-Dichloro-2-nitrosophenyl)amino]benzonitrile: 6.92 g, 79% yield, brown solid; mp 114-115 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.7-7.78 (m, 2 H), 12.42 (br s, 1 H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 110.2, 113.5, 118.0, 121.0, 124.7, 131.3, 133.9, 140.7, 145.2, 147.7, 151.1. IR (KBr): ν_{max} = 2229 (CN), 1591, 1549, 1128, 1089 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 291 (45), 290 (11), 278 (25), 274 (100). HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₃H₇N₃O³⁵Cl₂: 290.9966; found: 290.9971.

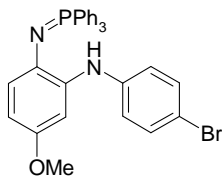


***N*-(4-Methoxyphenyl)-2-nitrosoaniline:** 4.32 mg, 63% yield, dark green solid; mp 95-97 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (s, 3 H), 6.90-7.02 (m, 4 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.69 (br s, 1 H), 12.12 (br s, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.7, 115.0, 115.3, 117.5, 126.9, 129.6, 137.9, 156.8, 158.3, two signals invisible.⁹ IR (KBr): ν_{max} = 1612, 1556, 1508, 1246, 1098, 751 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 228 (18), 212 (21), 211 (100), 197 (33), 182 (27), 168 (15), 154 (24). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₂N₂O₂: 228.0899; found: 228.0893.

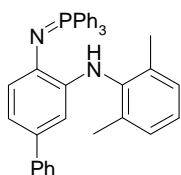


***N*-Phenyl-2-nitrosoaniline:** 3.64 g, (61% yield, brown oil. ¹H NMR, ¹³C NMR and MS spectra matching those described in the literature.¹⁰ IR (KBr): ν_{max} = 1614, 1594, 1566, 1508, 1135, 1096, 748 cm⁻¹.

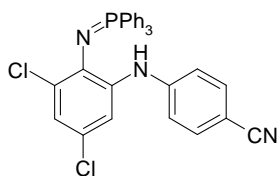
3.2. Characterization of new 2-(arylamino)phenyliminophosphoranes 4



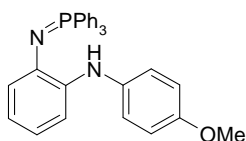
Iminophosphorane 4a: 2.69 g, 97% yield, yellow solid; mp 176-179 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (s, J = 3 H), 6.05 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 6.37-6.40 (m, 1 H), 6.87 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.05-7.07 (m, 2 H), 7.30-7.33 (m, 2 H), 7.42-7.54 (m, 10 H), 7.68-7.73 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.6, 101.0, 103.6, 111.7, 119.5, 120.0 (d, J_{CP} = 9 Hz), 128.8 (d, J_{CP} = 12 Hz), 131.2 (d, J_{CP} = 99 Hz), 131.9 (d, J_{CP} = 3 Hz), 132.1, 132.6 (d, J_{CP} = 9 Hz), 132.9, 137.9 (d, J_{CP} = 19 Hz), 143.0, 152.4. IR (KBr): ν_{max} = 3225, 1584, 1493, 1434, 1348, 1308, 1273, 1227, 1158, 1108, 1051, 1020, 814, 716, 691, 527 cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 553.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{31}\text{P}$: 553.1044; found: 553.1046.



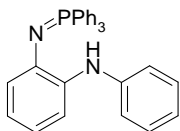
Iminophosphorane 4c: 2.60 g, 95% yield, yellow solid; mp 190-193 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 6 H), 6.37-6.39 (m, 1 H), 6.49-6.51 (m, 1 H), 6.59-6.62 (m, 1 H), 6.94-6.96 (m, 1 H), 7.02-7.14 (m, 4 H), 7.22-7.26 (m, 2 H), 7.37-7.55 (m, 11 H), 7.78-7.84 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.8, 108.3, 115.8, 119.5 (d, J_{CP} = 9 Hz), 125.0, 125.6, 126.5, 128.4 (d, J_{CP} = 3 Hz), 128.8 (d, J_{CP} = 12 Hz), 130.9 (d, J_{CP} = 9 Hz), 131.8, 131.9, 132.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 136.1, 137.2, 140.7, 141.3, 141.5, 142.5. IR (KBr): ν_{max} = 3310, 1517, 1485, 1360, 696 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 548 (100), 363 (26), 285 (20), 279 (15), 278 (68), 270 (41), 262 (36), 183 (37). HRMS (EI): calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_2^{31}\text{P}$: 548.2381; found: 548.2377.



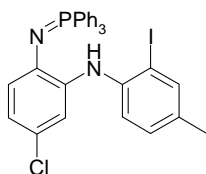
Iminophosphorane 4k: 2.80 g, 96% yield, white solid; mp 193-196 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.70-6.76 (m, 2 H), 6.98-7.10 (m, 2 H), 7.40-7.66 (m, 17 H), 7.78-7.83 (m, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 99.2, 114.7, 118.6, 119.9, 121.2, 123.1, 128.6 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.2 (d, J_{CP} = 8 Hz), 131.4 (d, J_{CP} = 102 Hz), 131.8 (d, J_{CP} = 9 Hz), 133.3, 137.6 (d, J_{CP} = 10 Hz), 140.1, 147.8, one signal invisible. IR (KBr): ν_{max} = 3345, 2211, 1606, 1547, 1516, 1438, 1403, 1318, 1268, 1170, 1112, 1016, 821, 716, 691, 523 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 539 (69), 538 (40), 537 (100), 263 (16), 262 (73), 261 (24), 185 (18), 184 (17), 183 (94), 108 (25). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_3^{31}\text{P}^{35}\text{Cl}_2$: 537.0928; found: 537.0925.



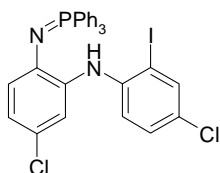
Iminophosphorane 4l: 2.18 g, 92% yield, orange crystals; mp 134-137 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.79 (s, 3 H), 6.35-6.47 (m, 2 H), 6.54-6.63 (m, 1 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 7.03-7.10 (m, 1 H), 7.13-7.28 (m, 3 H), 7.35-7.57 (m, 9 H), 7.66-7.83 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.8, 111.6, 114.7, 117.9, 118.2, 119.9 (d, J_{CP} = 8 Hz), 121.6, 128.7 (d, J_{CP} = 12 Hz), 131.2 (d, J_{CP} = 100 Hz), 131.9, 132.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 137.6, 138.4, 139.7 (d, J_{CP} = 19 Hz), 154.4. IR (KBr): ν_{max} = 3318, 3045, 1609, 1588, 1509, 1493, 1434, 1391, 1290, 1261, 1241, 1114, 693 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 474 (100), 459 (28), 262 (22), 197 (10), 183 (36), 169 (21), 108 (10). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2^{31}\text{PO}$: 474.1861; found: 474.1862



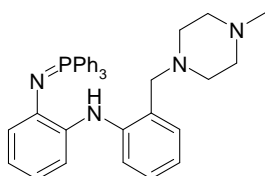
Iminophosphorane 4m: 1.78 g, 80% yield, yellow crystals; mp 141-144 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.42-6.48 (m, 2 H), 6.60-6.67 (m, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 7.15-7.28 (m, 5 H), 7.34-7.58 (m, 10 H), 7.67-7.80 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 113.3, 116.9, 117.8, 119.2, 119.8, 120.1 (d, J_{CP} = 9 Hz), 128.8 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.2, 131.1 (d, J_{CP} = 99 Hz), 131.9 (d, J_{CP} = 2 Hz), 132.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 137.7, 137.9, 139.3. IR (KBr): ν_{max} = 3306, 1601, 1583, 1567, 1513, 1470, 1422, 1309, 1261, 1108, 1020, 717, 690 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 444 (100), 443 (35), 262 (27), 261 (19), 183 (42), 182 (14), 181 (22), 108 (17). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2^{31}\text{P}$: 444.1755; found: 444.1760.



Iminophosphorane 4n: 568 mg, 92% yield, yellow crystals; mp 152-155 °C. ^1H NMR (600 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 2.24 (s, 3 H), 6.25-6.28 (m, 1 H), 6.38-6.40 (dd, J = 8.3, 8.2.4 Hz, 1 H), 6.94 (t, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.57-7.61 (m, 6 H), 7.64-7.67 (m, 3 H), 7.70-7.71 (m, 2 H), 7.79-7.83 (m, 6 H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 19.6, 91.2, 111.1, 117.0, 118.4, 119.3 (d, J_{CP} = 10 Hz), 120.6, 129.0 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.7, 129.8, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3 (d, J_{CP} = 2 Hz), 137.9 (t, J_{CP} = 11 Hz), 139.5, 140.1. IR (KBr): ν_{max} = 3307, 1604, 1580, 1567, 1510, 1479, 1435, 1415, 1336, 1277, 1255, 1122, 1105, 1018, 715, 692, 524 cm^{-1} . ESI-MS: m/z = 619.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2^{35}\text{Cl}^{31}\text{PI}$: 619.0567; found: 619.0562.

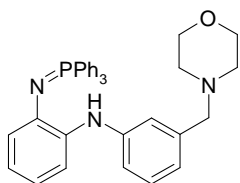


Iminophosphorane 4o: 2.87 g, 90% yield, orange solid; mp 152-155 °C. ^1H NMR (600 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.46-6.48 (d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.57-7.61 (m, 6 H), 7.64-7.67 (m, 3 H), 7.79-7.84 (m, 7 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3SOCD_3): δ = 90.5, 112.8, 116.4, 119.6, 119.7, 120.5, 124.0, 129.0, 129.1 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.2 (d, J_{CP} = 99 Hz), 132.2 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.3 (d, J_{CP} = 2 Hz), 136.7 (d, J_{CP} = 21 Hz), 138.0, 138.7, 141.9. IR (KBr): ν_{max} = 3300, 1567, 1505, 1468, 1297, 1104, 716, 692 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 639 (69), 638 (37), 637 (100), 262 (46), 261 (69), 260 (21), 248 (30), 182 (84), 108 (27). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2^{31}\text{PO}^{35}\text{Cl}_2\text{I}$: 637.9942; found: 637.9949.



Iminophosphorane 4q: 1060 mg, 64% yield, yellow crystals; mp 155-158 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.82-2.10 (m, 11 H), 3.45 (br s, 2 H), 6.36-6.48 (m, 2 H), 6.58 (br s, 1 H), 6.82 (br s, 1

H), 7.09-7.22 (m, 3 H), 7.31-7.58 (m, 10 H), 7.64-7.86 (m, 7 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 45.8, 53.2, 54.8, 61.2, 115.0, 117.8, 119.6, 119.7, 120.8 (d, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz), 127.5, 127.8, 128.7 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz), 130.9, 131.7 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{CP}} = 99$ Hz), 132.9 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz), 138.8 (d, $J_{\text{CP}} = 20$ Hz), 140.3, 144.2, (one C invisible). IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3293, 2797, 1579, 1507, 1487, 1421, 1352, 1310, 1295, 1264, 1158, 1119, 1004, 741, 718, 694, 526$ cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 556 (54), 486 (12), 458 (36), 455 (39), 278 (100), 262 (67), 251 (21), 222 (22). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_4^{31}\text{P}$: 556.2756; found: 556.2775.



Iminophosphorane 4r: 1281 mg, 79% yield, orange solid; mp 72-75 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.40-2.55 (m, 4 H), 3.43-3.53 (m, 2 H), 3.65-3.77 (m, 4 H), 6.42-6.50 (m, 2 H), 6.61-6.67 (m, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 7.03-7.30 (m, 4 H), 7.40-7.60 (m, 10 H), 7.70-7.80 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.8, 63.8, 67.2, 100.1, 133.2, 116.7, 117.8, 118.6, 119.2, 120.1 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz), 120.7, 128.8 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz), 129.1, 131.1 (d, $J_{\text{CP}} = 100$ Hz), 131.9, 132.7 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz), 138.9, 139.2, 144.2. IR (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3303, 1570, 1501, 1480, 1425, 1310, 1298, 1200, 1180, 1110, 1001, 751, 695$ cm^{-1} . ESI-MS: $m/z = 544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}^{31}\text{P}$: 544.2518; found: 544.2516.

Iminophosphoranes **4b**, **4d**, **4i**, **4p**⁵ and **4e**, **4f**, **4g**, **4h**, **4j**⁶ were obtained and characterized as described previously.^{5,6}

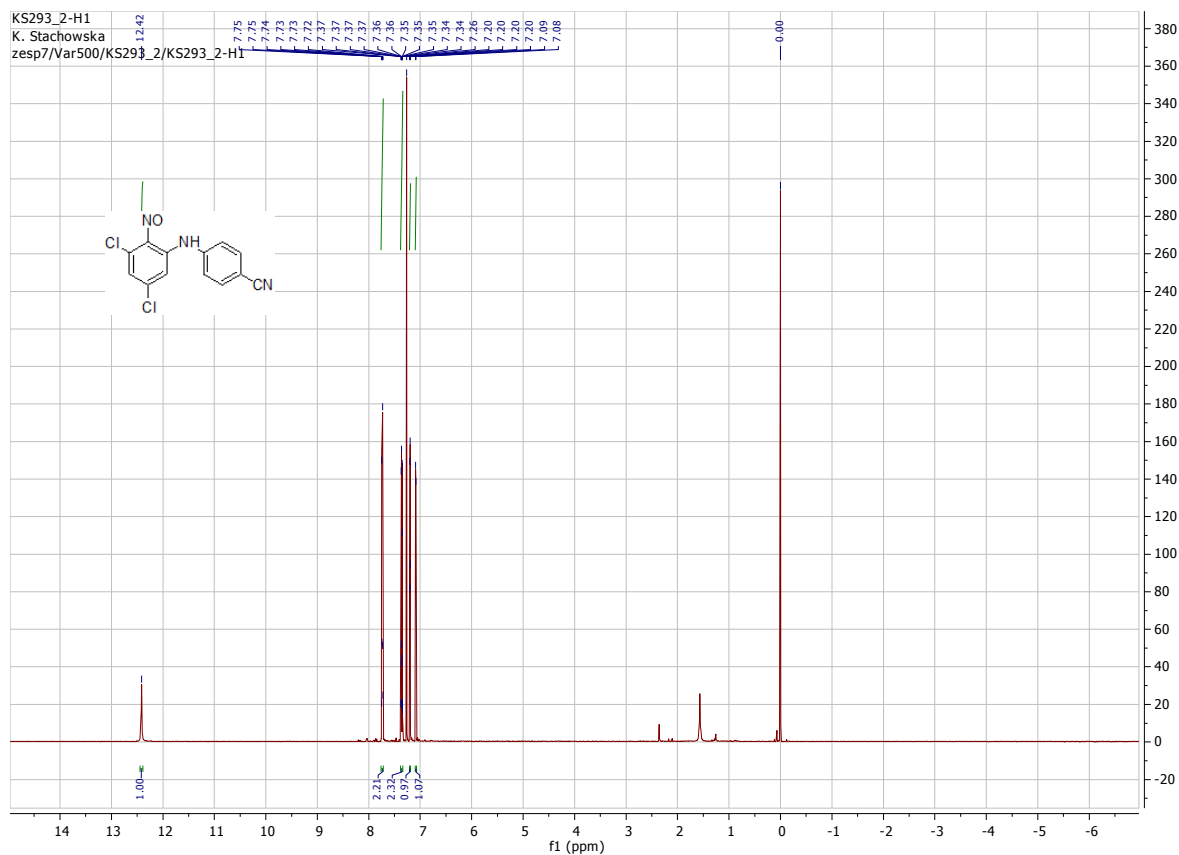
4. References

- [1] Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865-3872.
- [2] Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 6484-6488.
- [3] Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A.; Gościk, A.; Królikiewicz, M.; Pawłowski, R.; Turska, I. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 956-968.
- [4] Trawczyński, A.; Telega, M.; Wróbel, Z. *Synlett* **2015**, *26*, DOI: 10.1055/s-0034-1380515.
- [5] Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, *25*, 217-220.

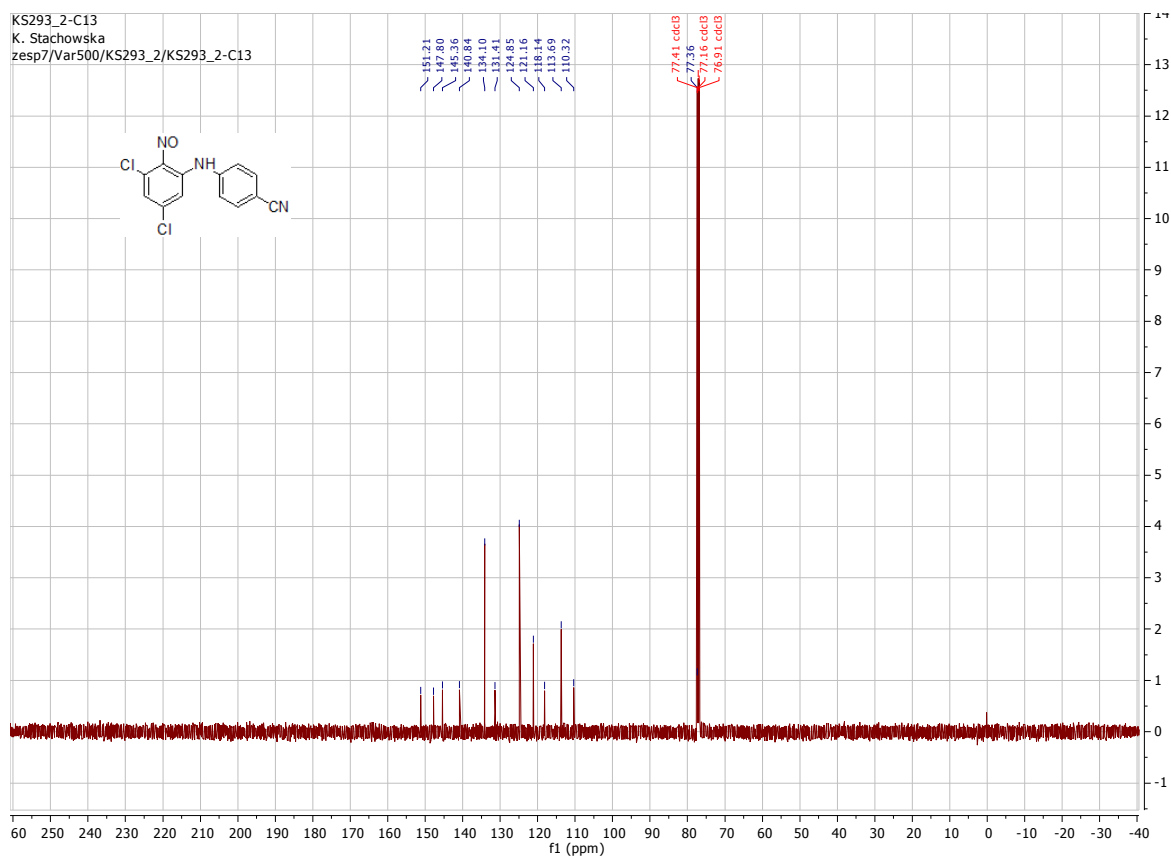
- [6] Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2014**, 25, 1987–1990.
- [7] Moore, T. W.; Sana, K.; Yan, D.; Thepchatri, P.; Ndungu, J. M.; Saindane, M. T.; Lockwood, M. A.; Natchus, M. G.; Liotta, D. C.; Plemper, R. K.; Snyder, J. P.; Sun, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 197–203.
- [8] Kinney, W. A.; Lee, N. E.; Blank, R. M.; Demerson, Ch. A.; Sarnella, C. S.; Scherer, N. T.; Mir, G. N.; Borella, L. E.; Dijoseph, J. F.; Wells, C. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 327–336.
- [9] In regular ^{13}C NMR spectra of some 2-nitrosoanilines, one or two signals are extremely broad and may be invisible.
- [10] Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Kwast, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7721–7725.

5. NMR spectra of all new compounds

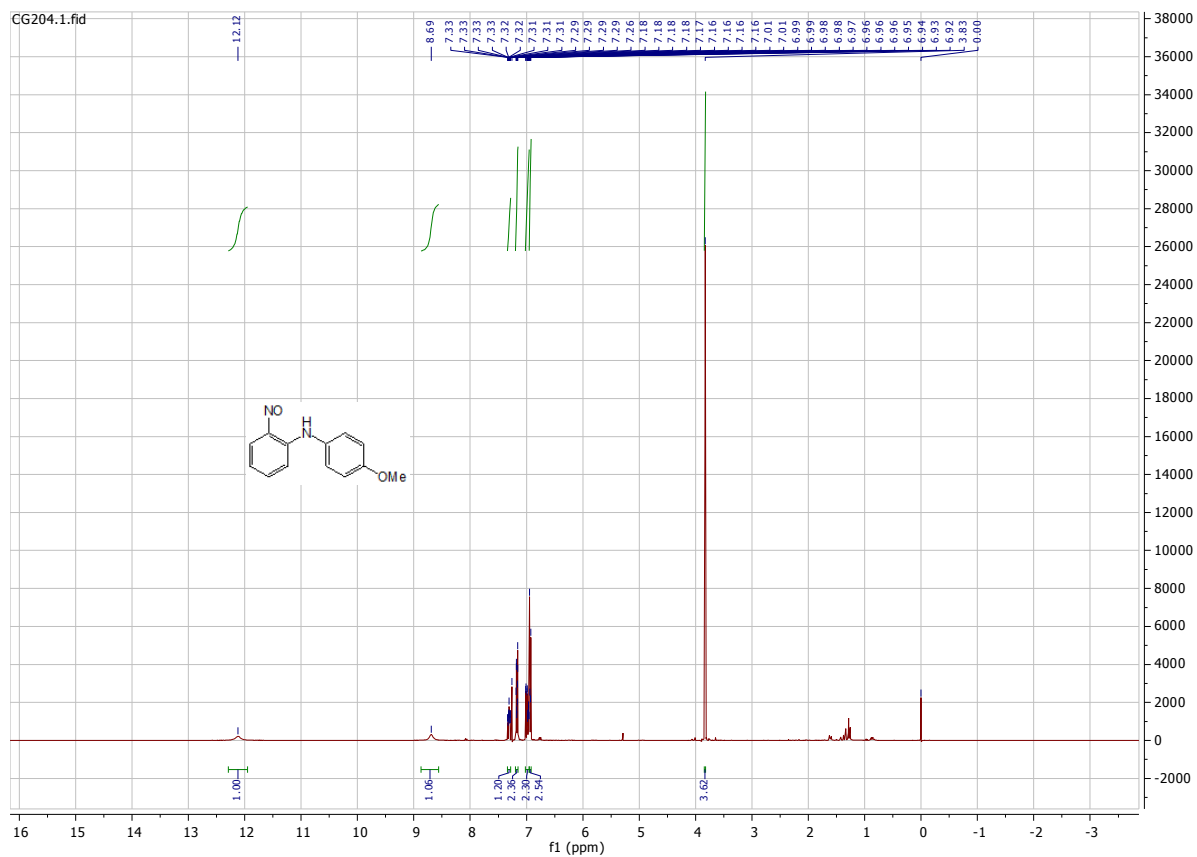
¹H NMR 4-[(3,5-Dichloro-2-nitrosophenyl)amino]benzonitrile, 400 MHz, CDCl₃



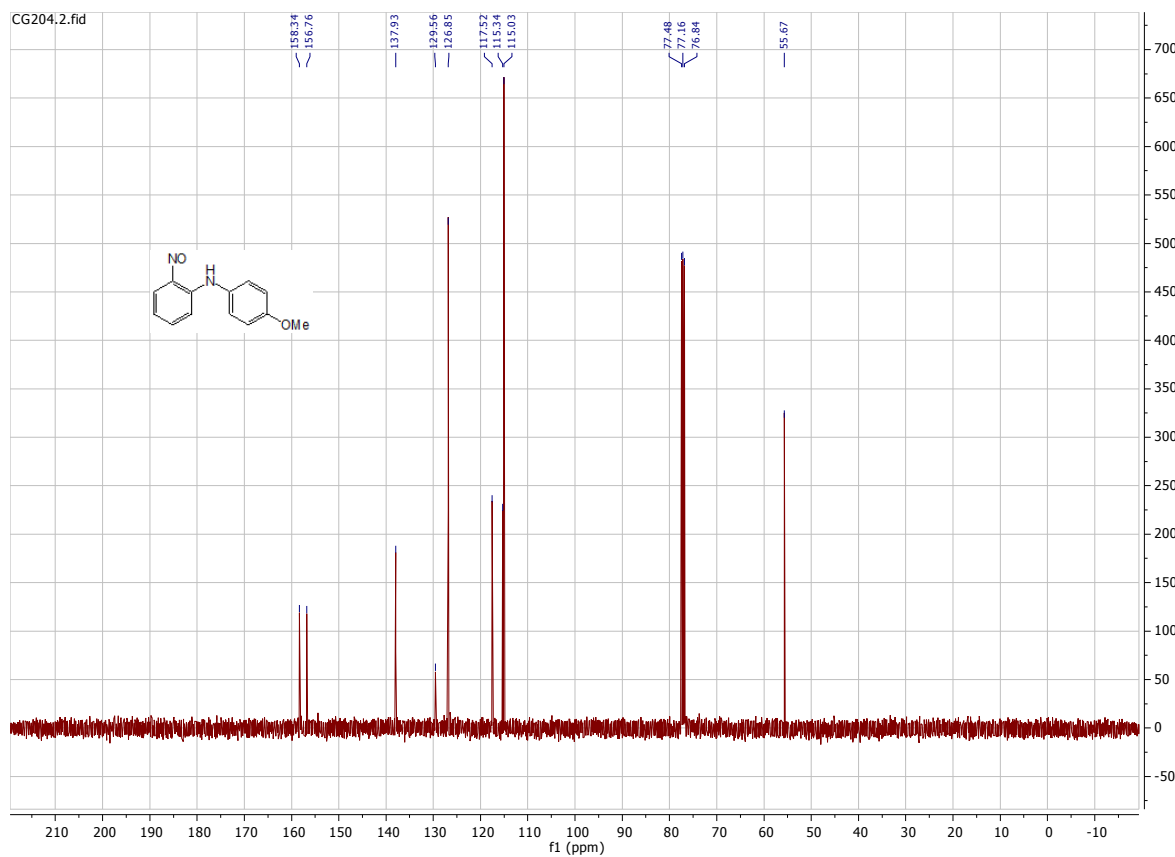
¹³C NMR 4-[(3,5-Dichloro-2-nitrosophenyl)amino]benzonitrile, 100 MHz, CDCl₃



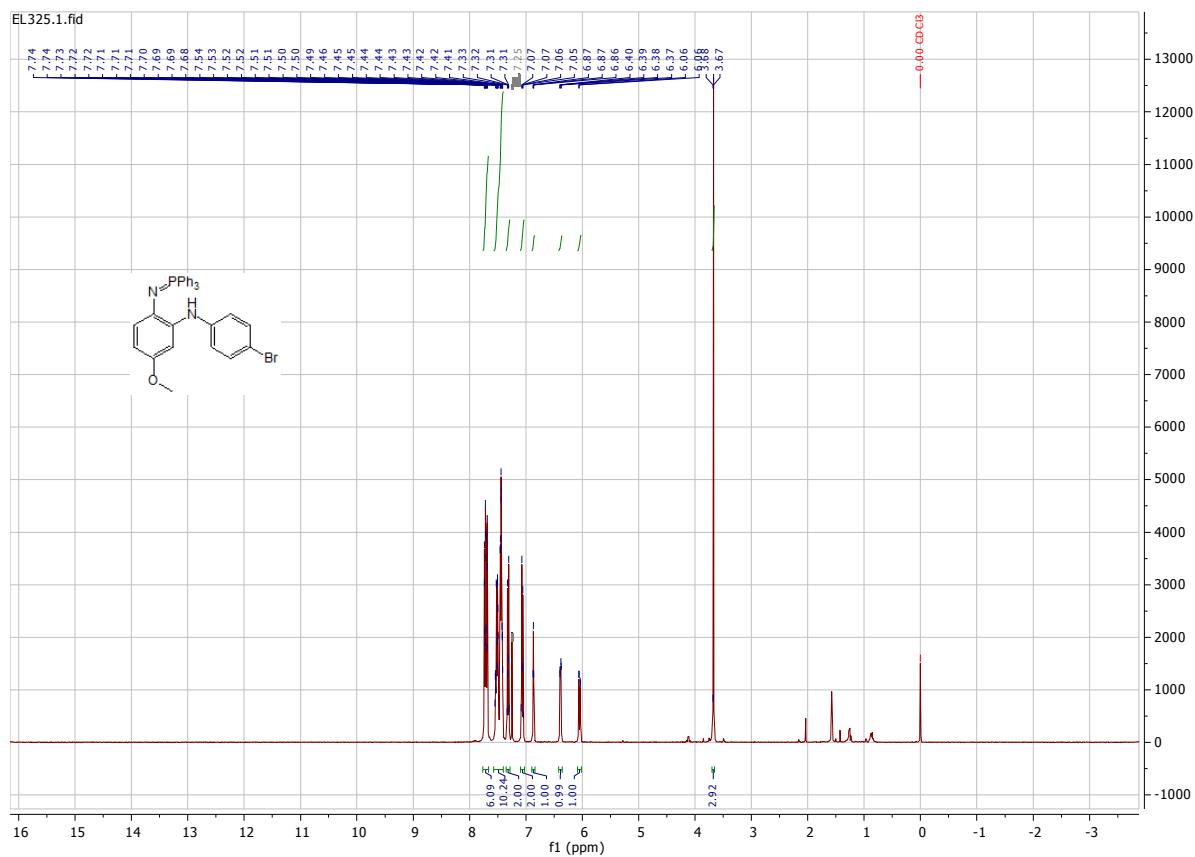
¹H NMR *N*-(4-Metoxyphenyl)-2-nitroaniline, 400 MHz, CDCl₃



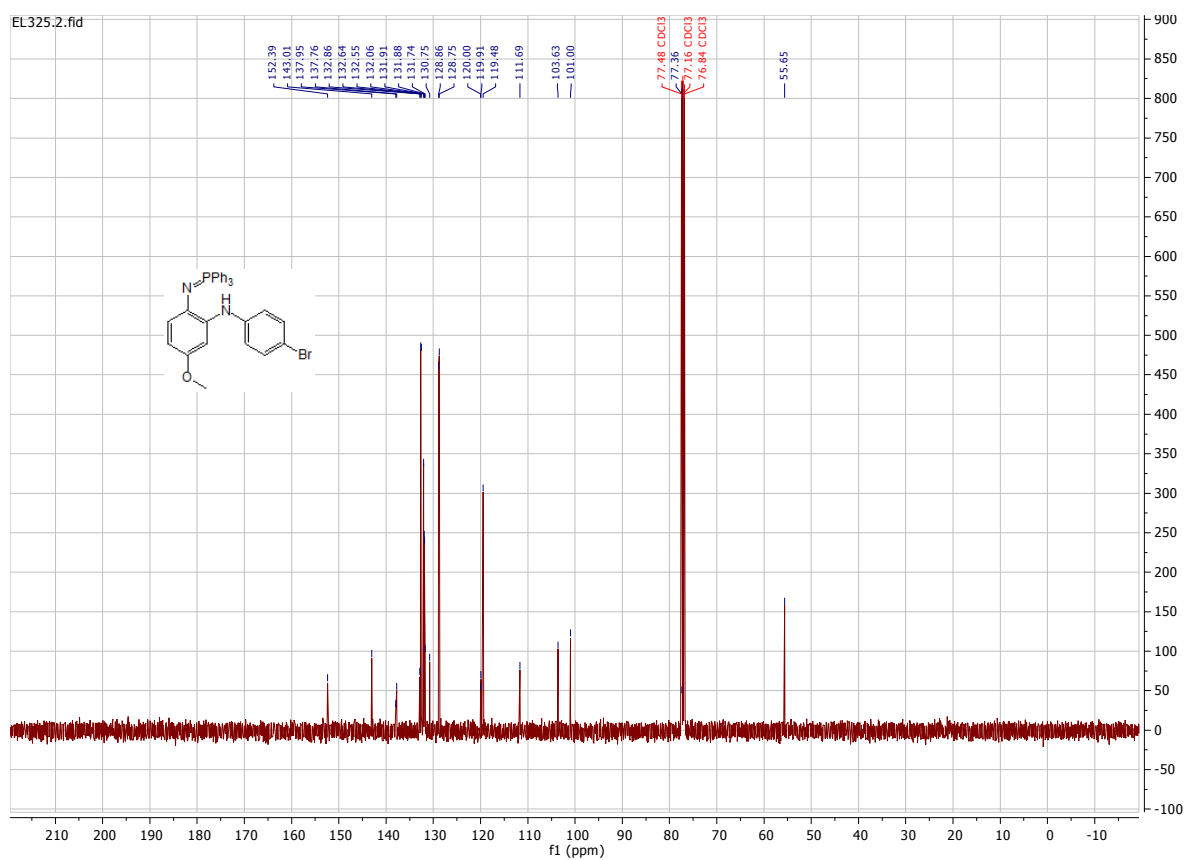
¹³C NMR *N*-(4-Metoxyphenyl)-2-nitroaniline, 100 MHz, CDCl₃



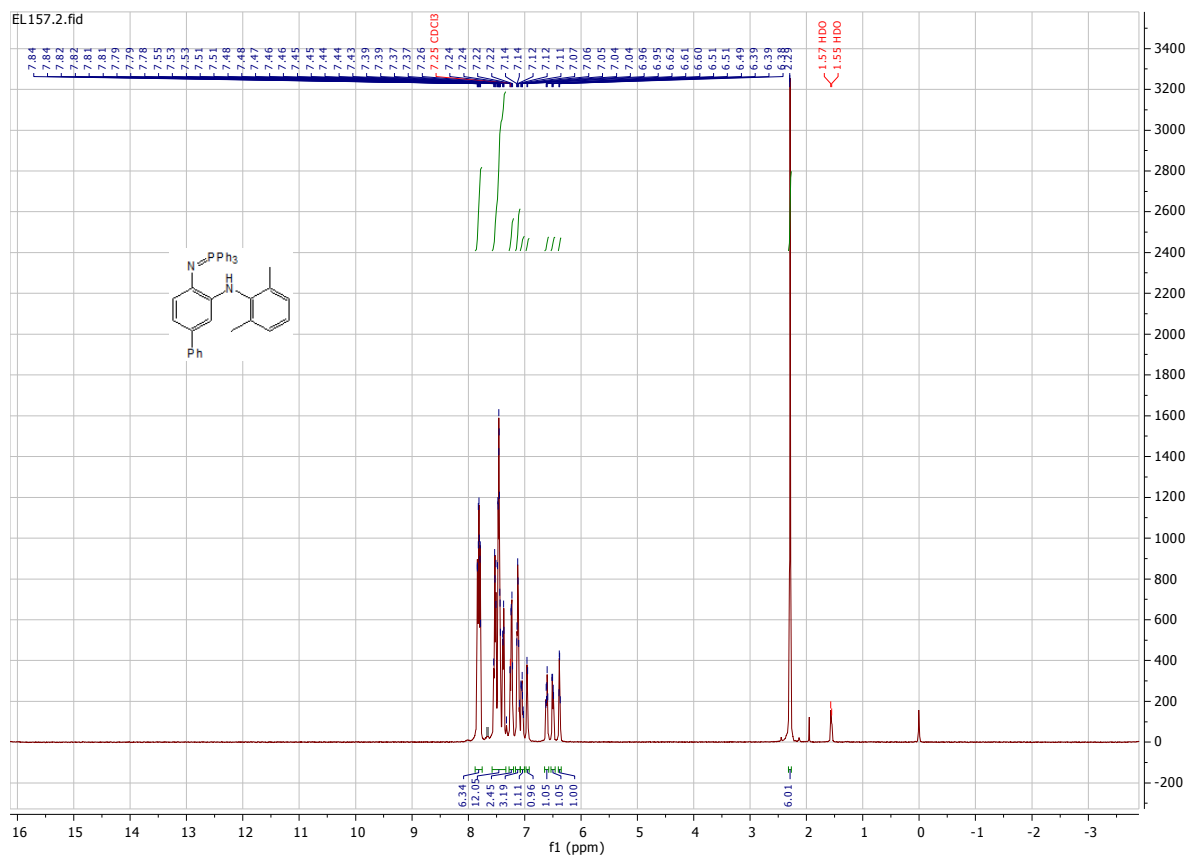
^1H NMR Iminophosphorane **4a**, 400 MHz, CDCl_3



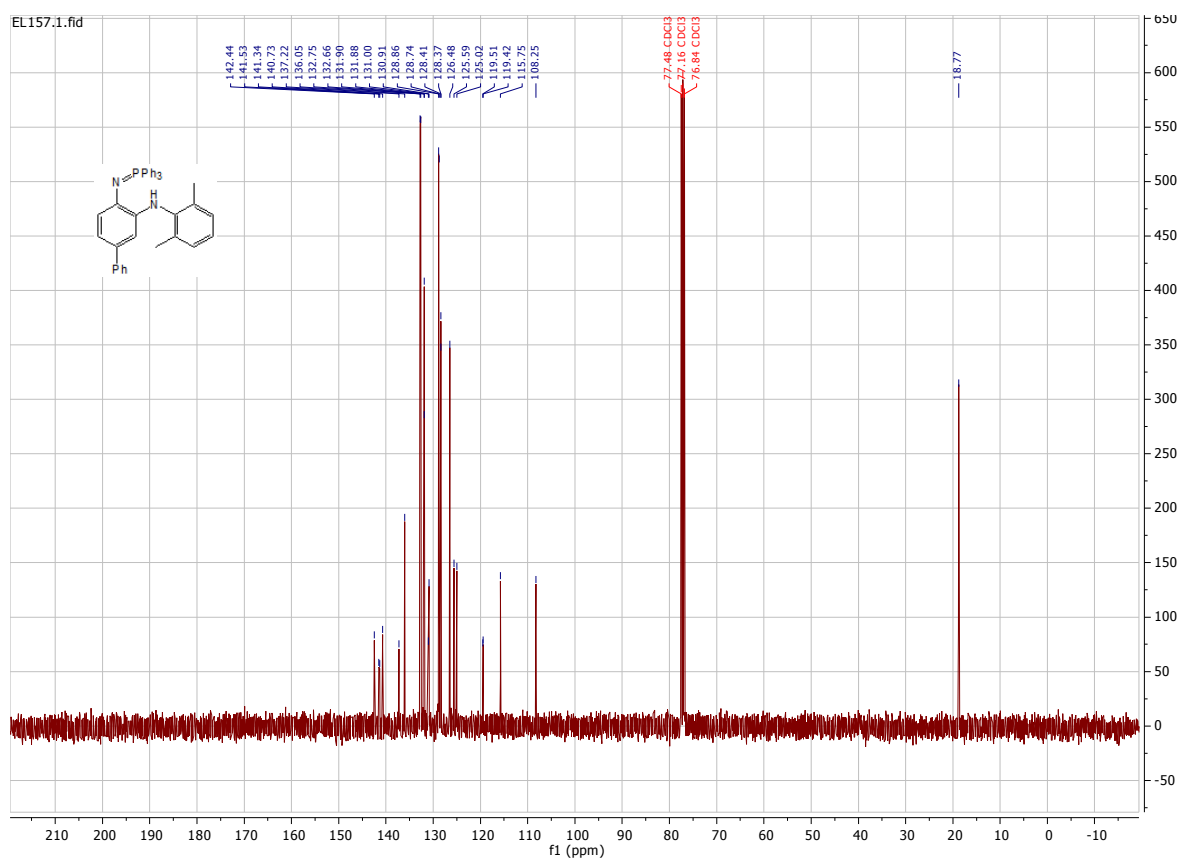
^{13}C NMR Iminophosphorane **4a**, 100 MHz, CDCl_3



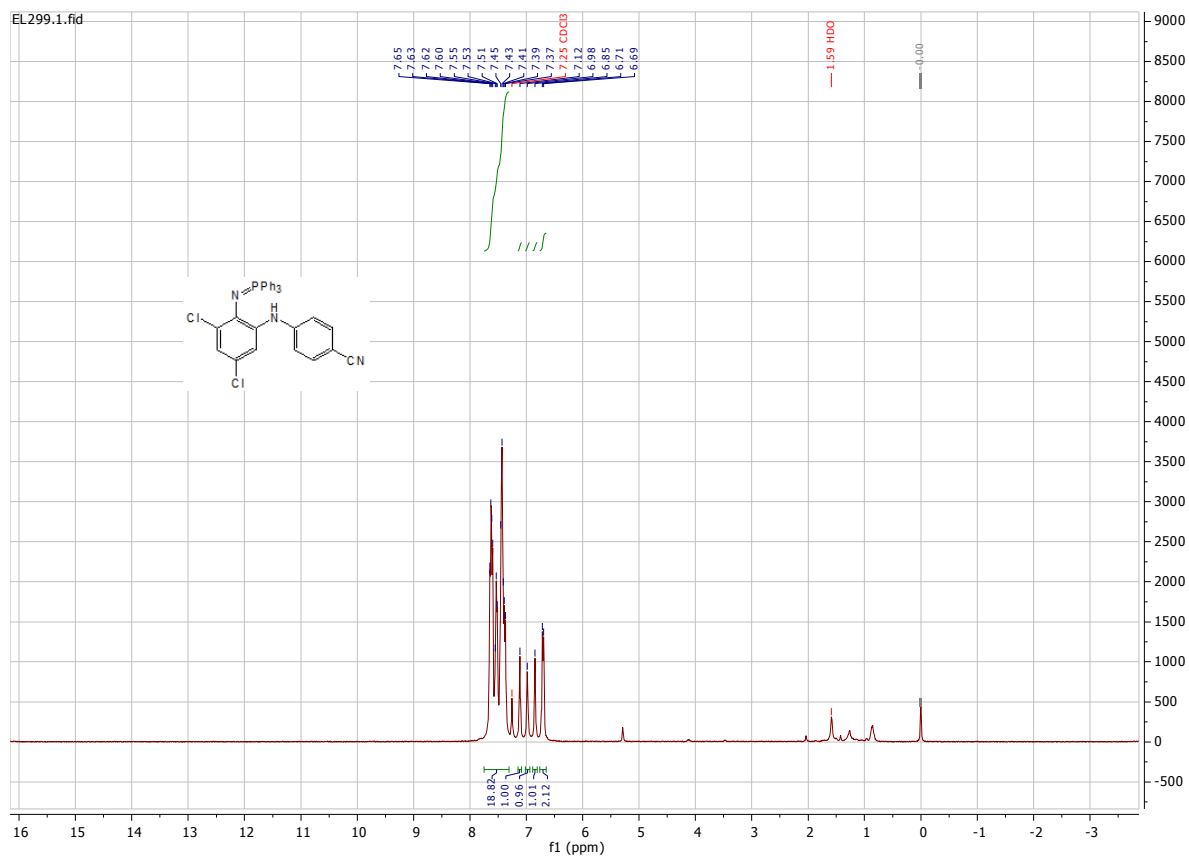
^1H NMR Iminophosphorane **4c**, 400 MHz, CDCl_3



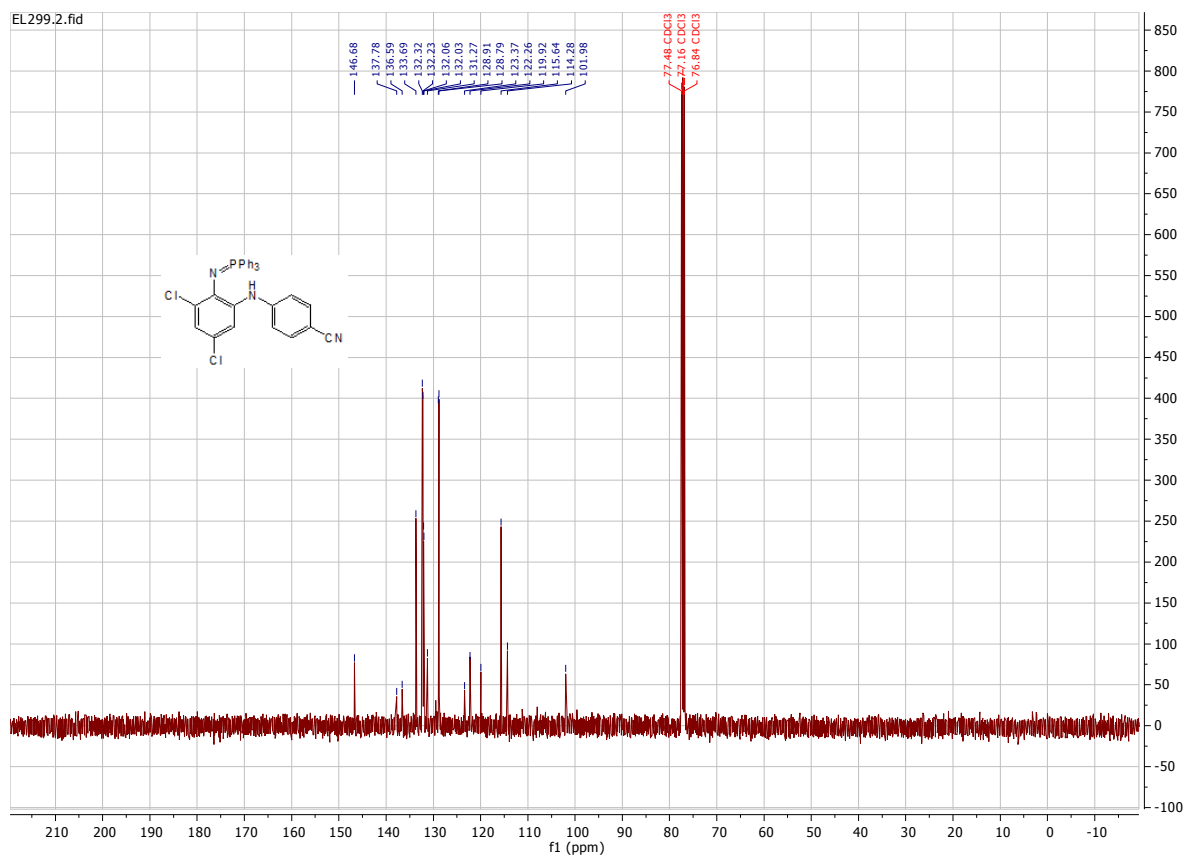
^{13}C NMR Iminophosphorane **4c**, 100 MHz, CDCl_3



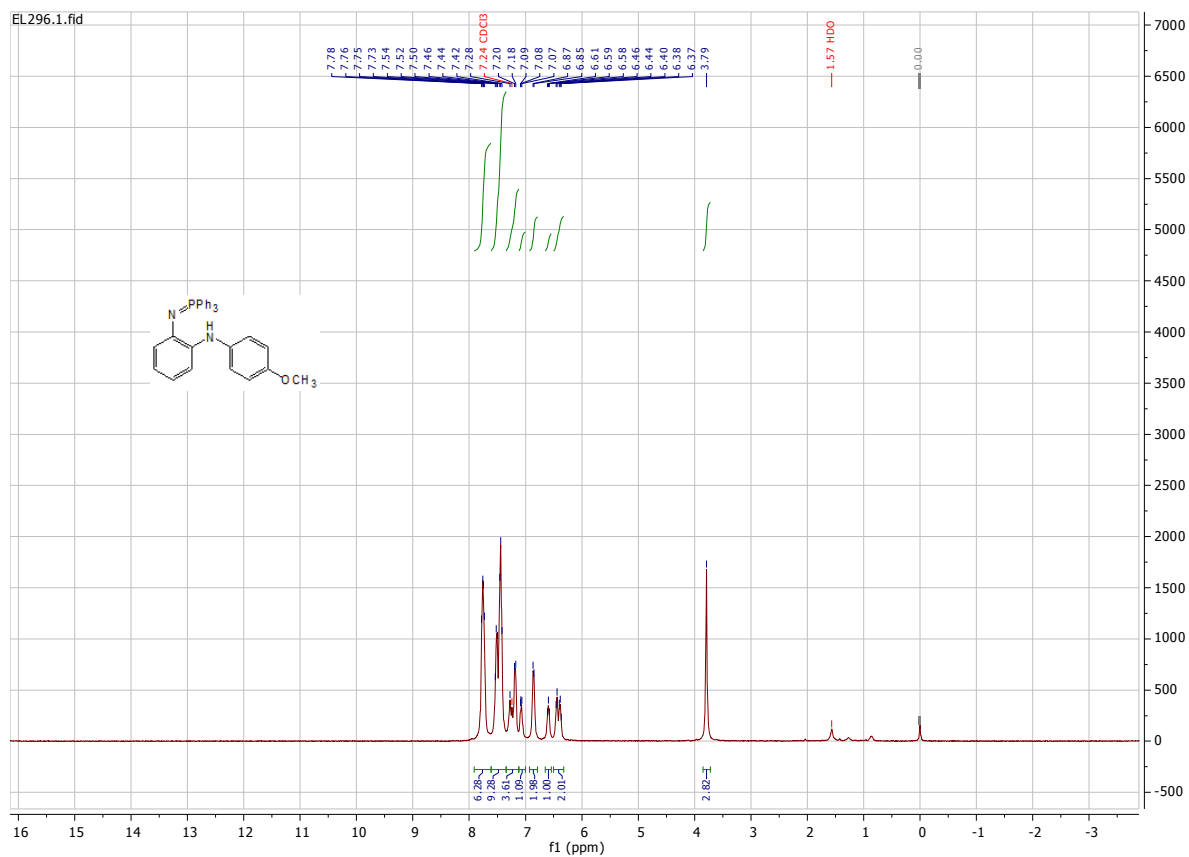
¹H NMR Iminophosphorane **4k**, 400 MHz, CDCl₃



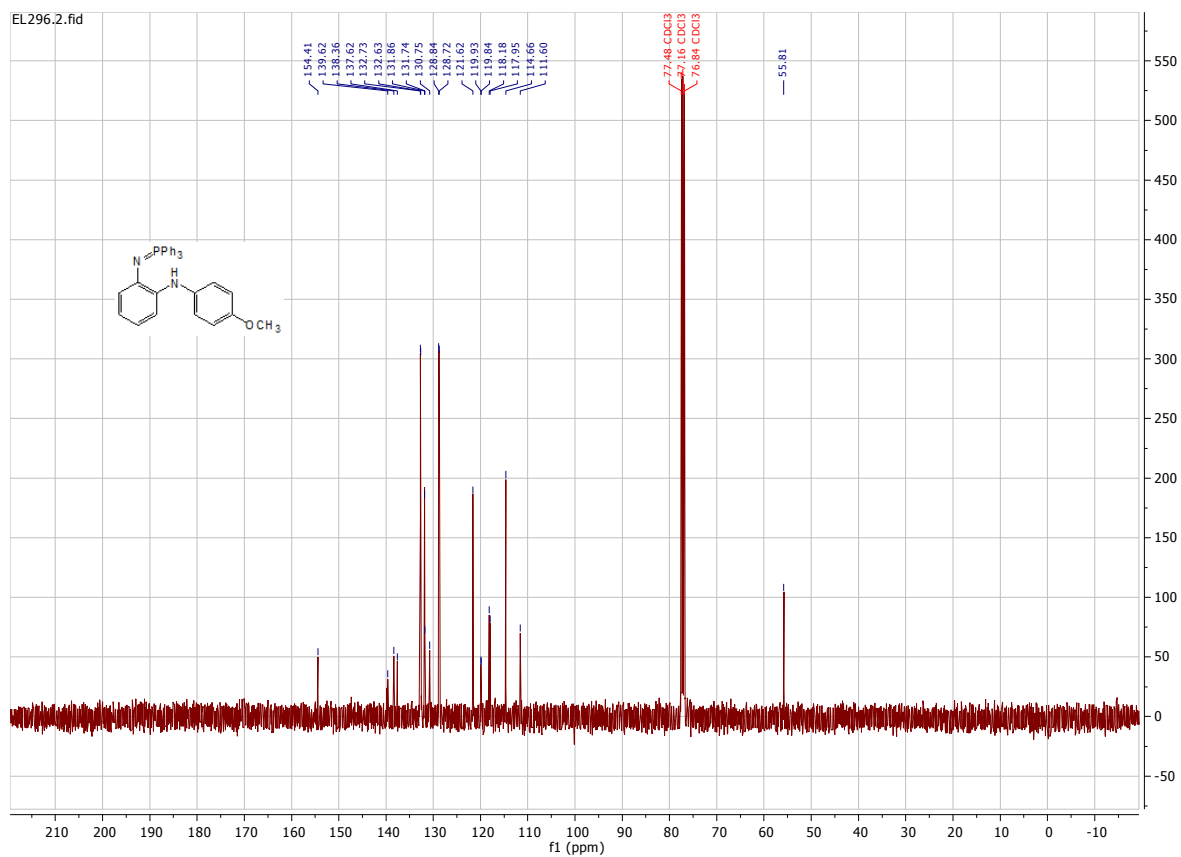
¹³C NMR Iminophosphorane **4k**, 100 MHz, CDCl₃



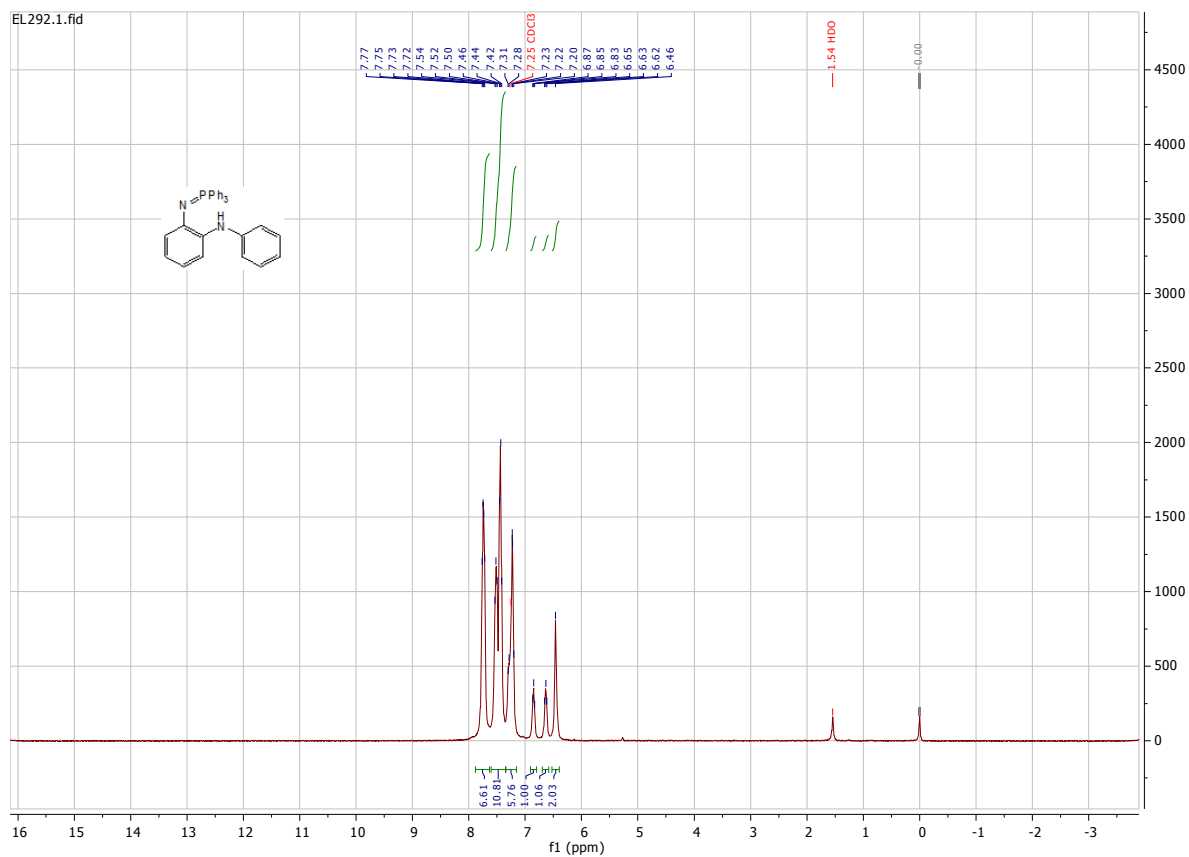
¹H NMR Iminophosphorane **4l**, 400 MHz, CDCl₃



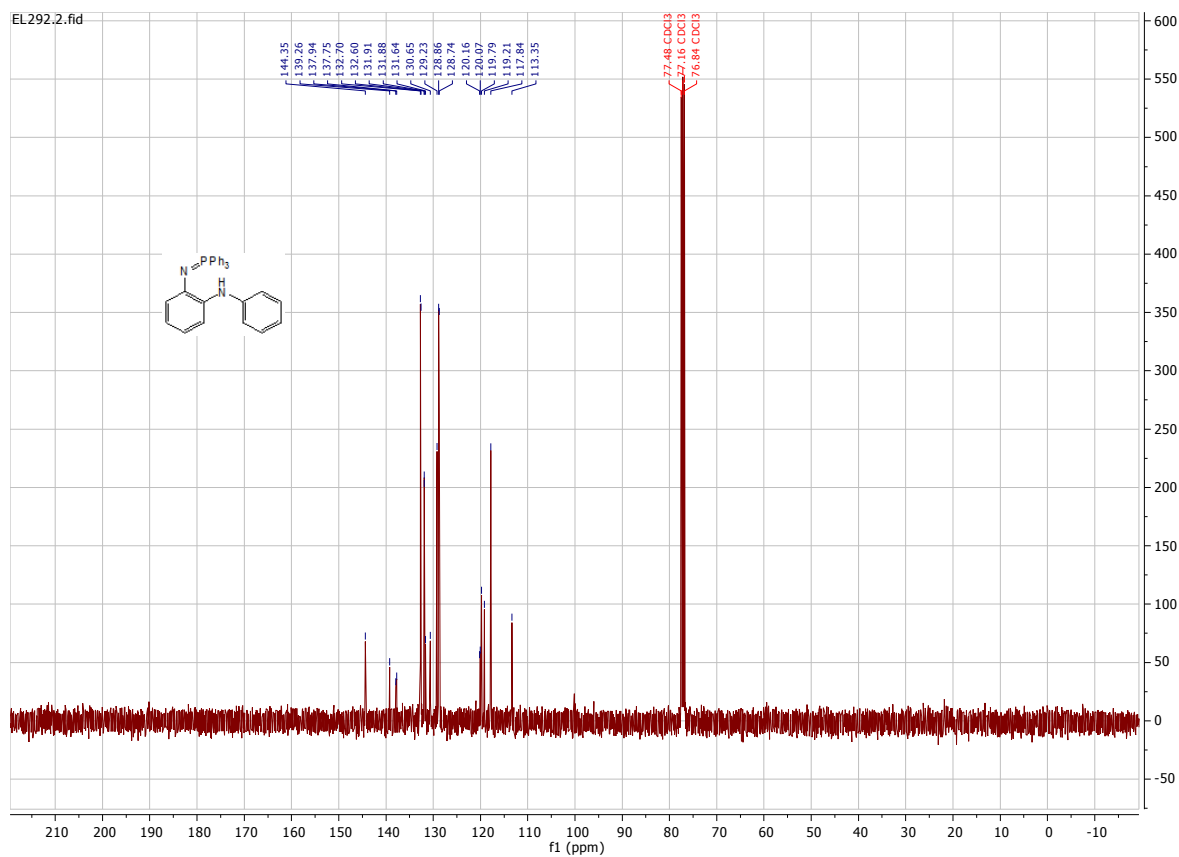
¹³C NMR Iminophosphorane **4l**, 100 MHz, CDCl₃



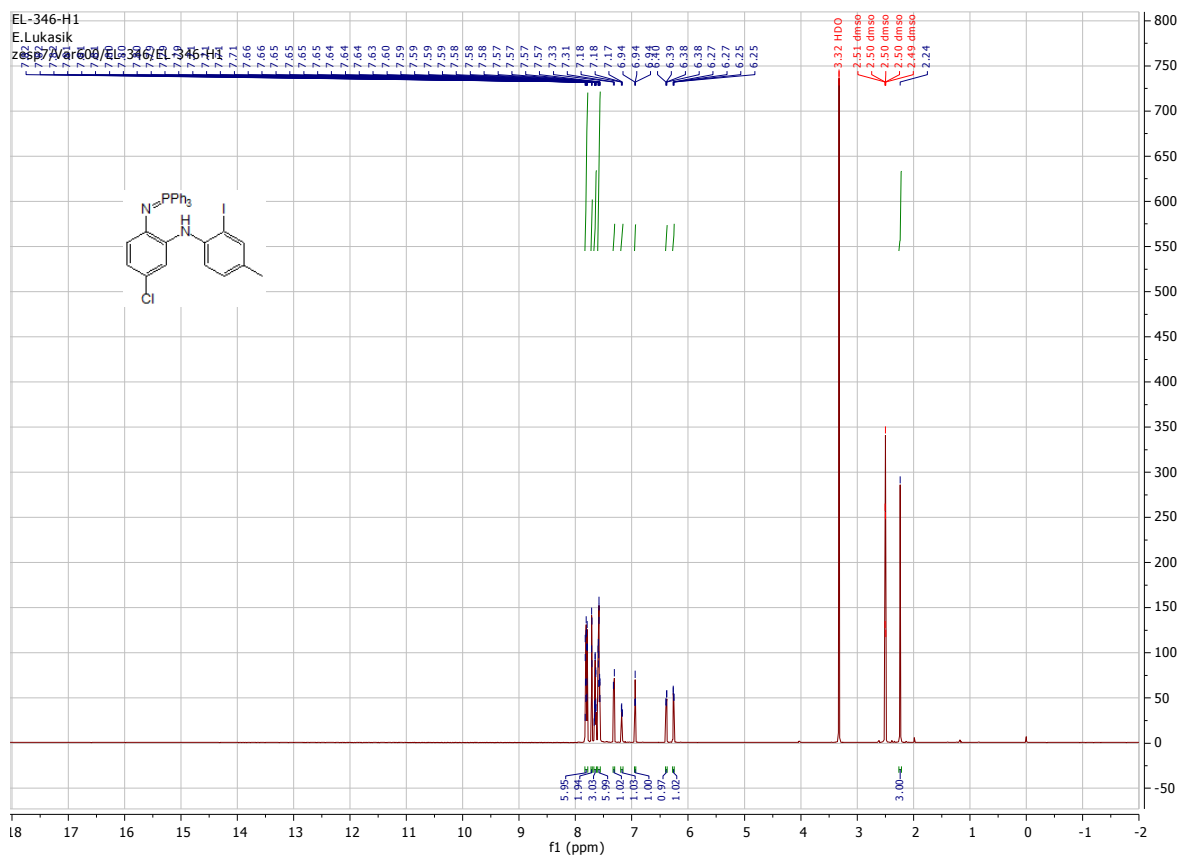
¹H NMR Iminophosphorane **4m**, 400 MHz, CDCl₃



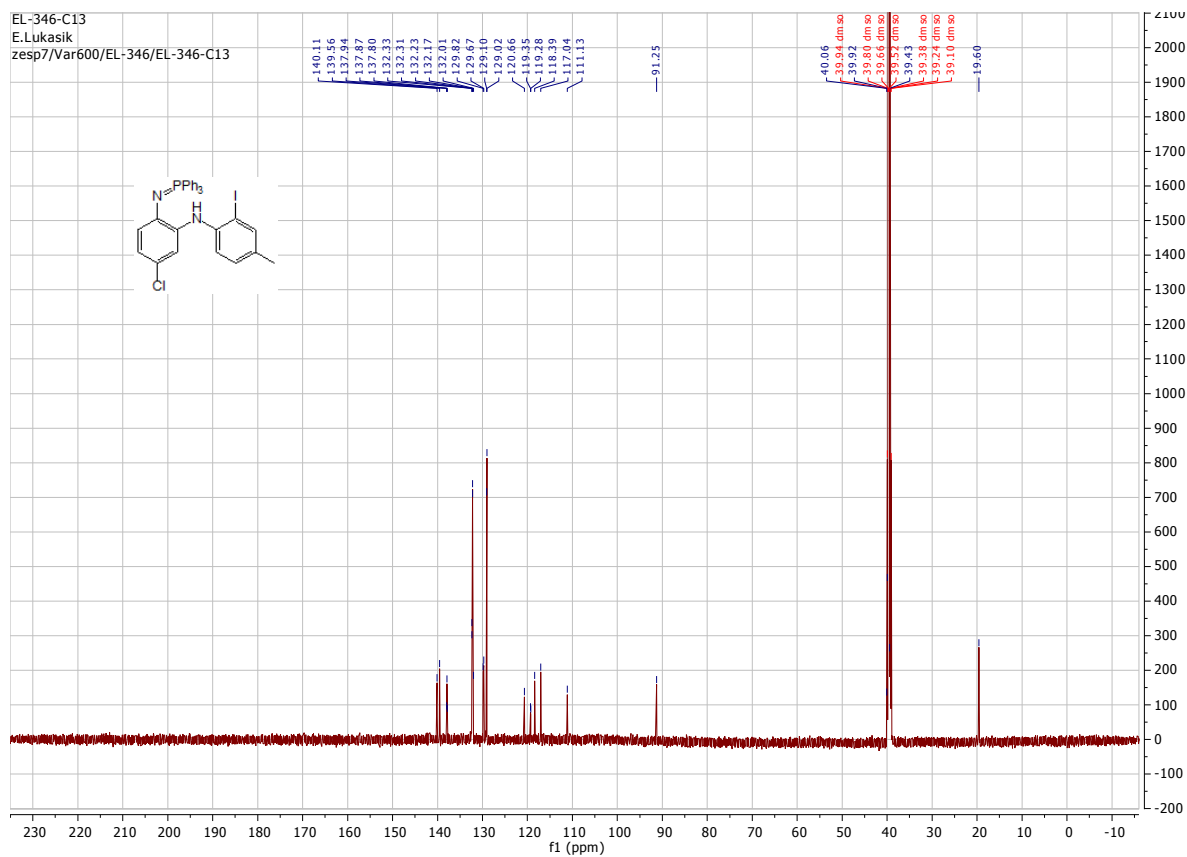
¹³C NMR Iminophosphorane **4m**, 100 MHz, CDCl₃



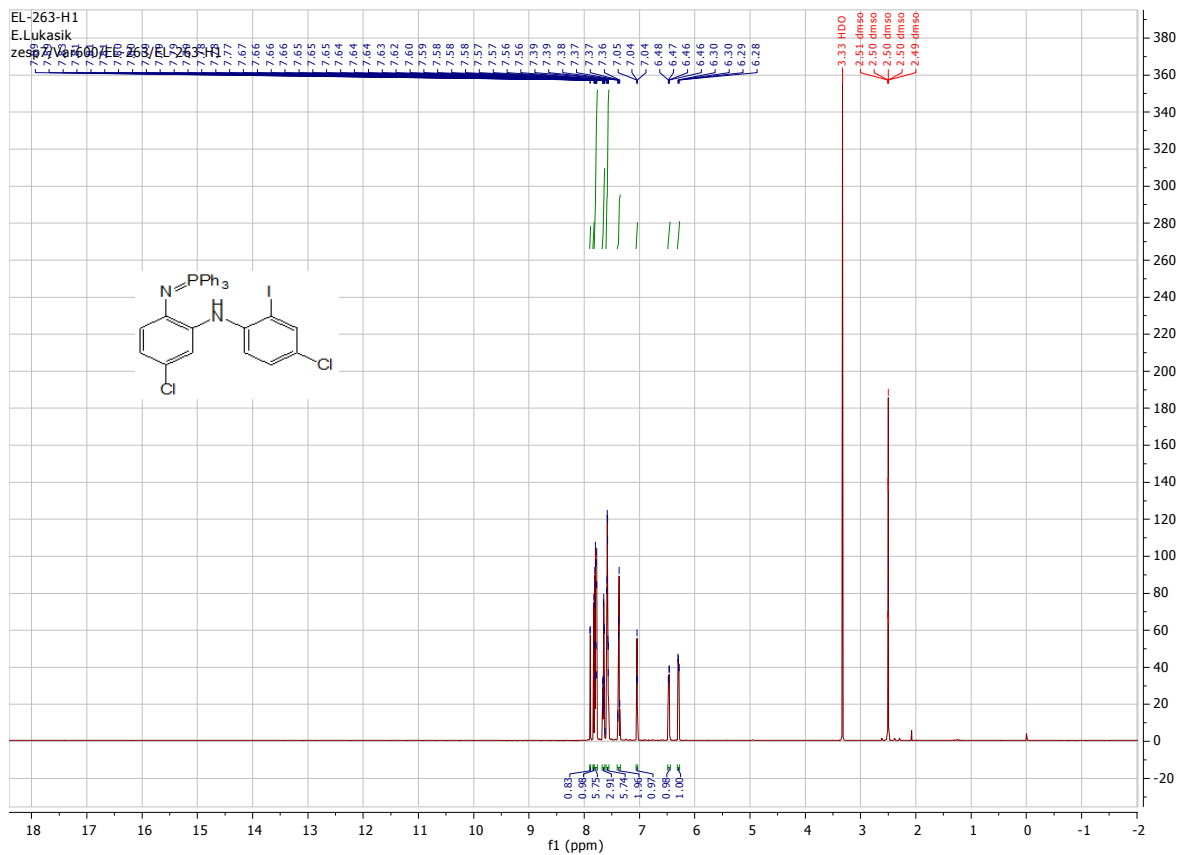
¹H NMR Iminophosphorane **4n**, 600 MHz, CD₃SOCD₃



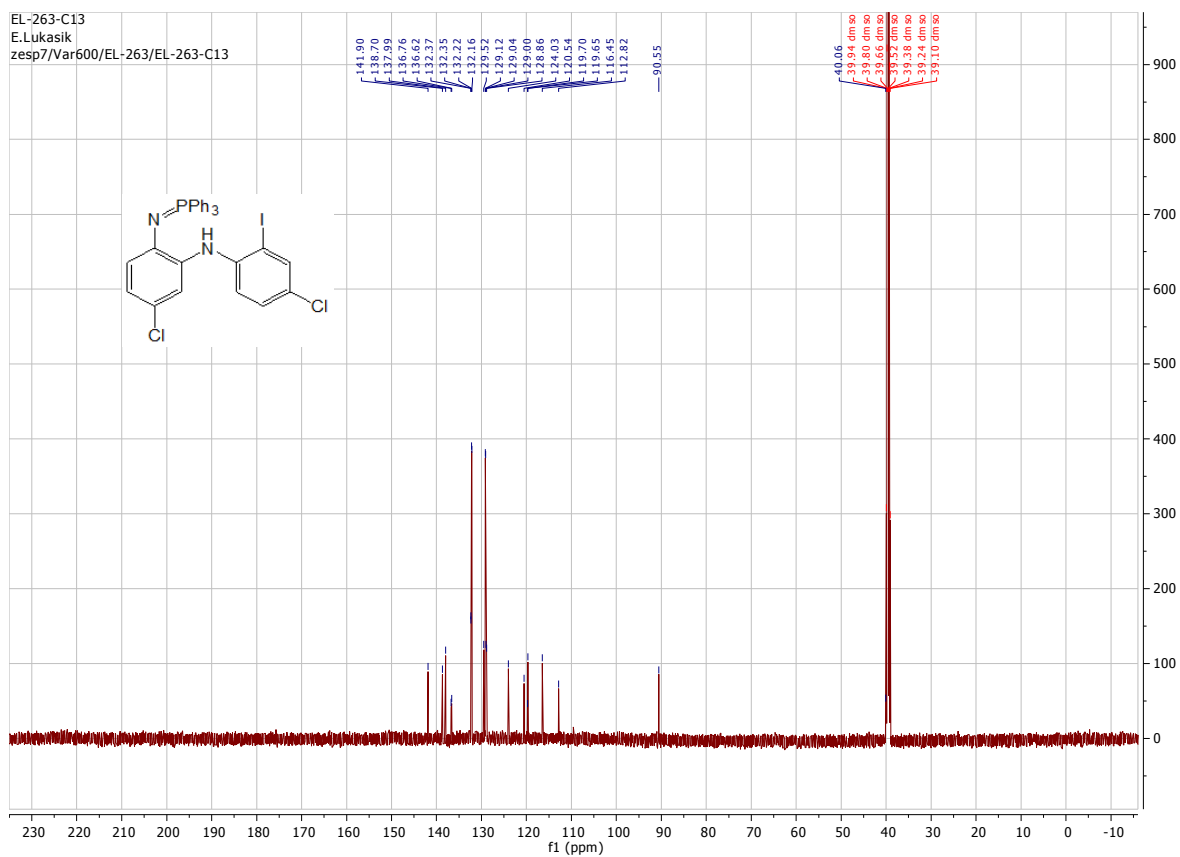
¹³C NMR Iminophosphorane **4n**, 150 MHz, CD₃SOCD₃



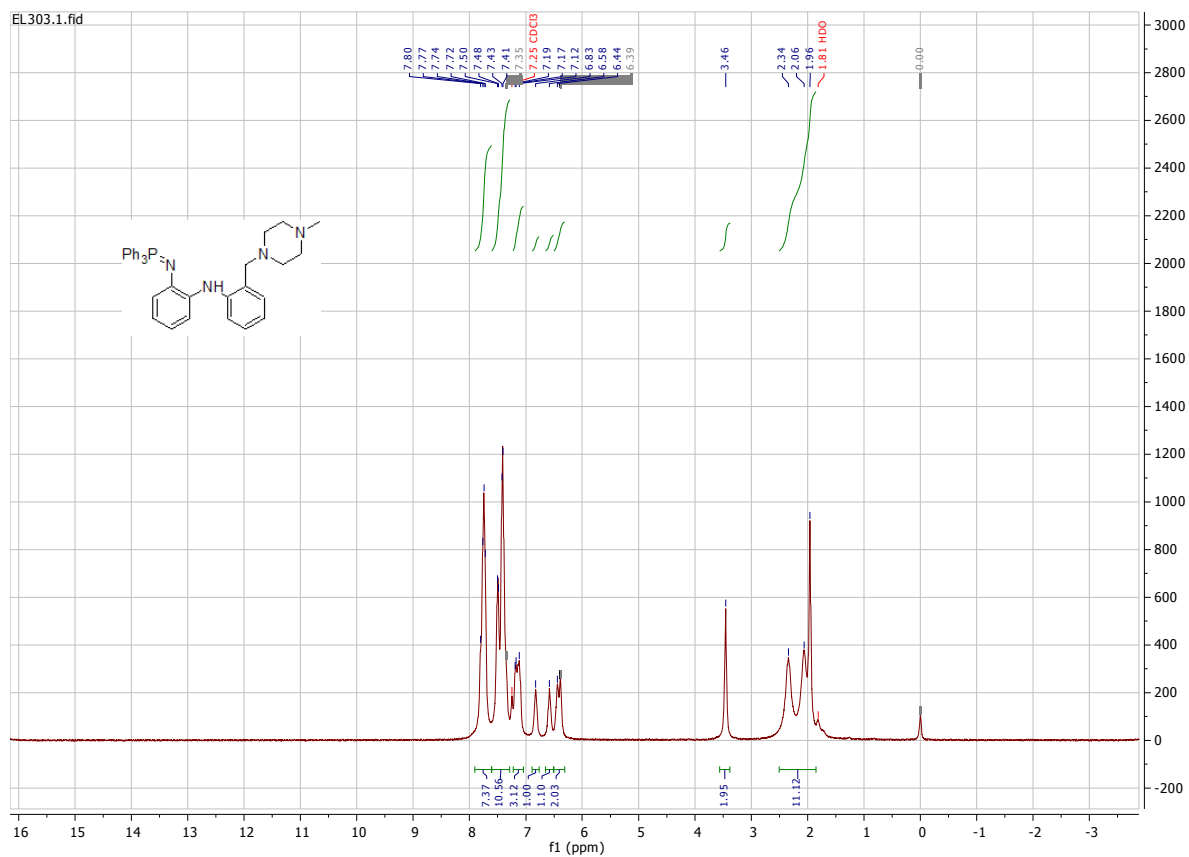
^1H NMR Iminophosphorane **4o**, 600 MHz, CD_3SOCD_3



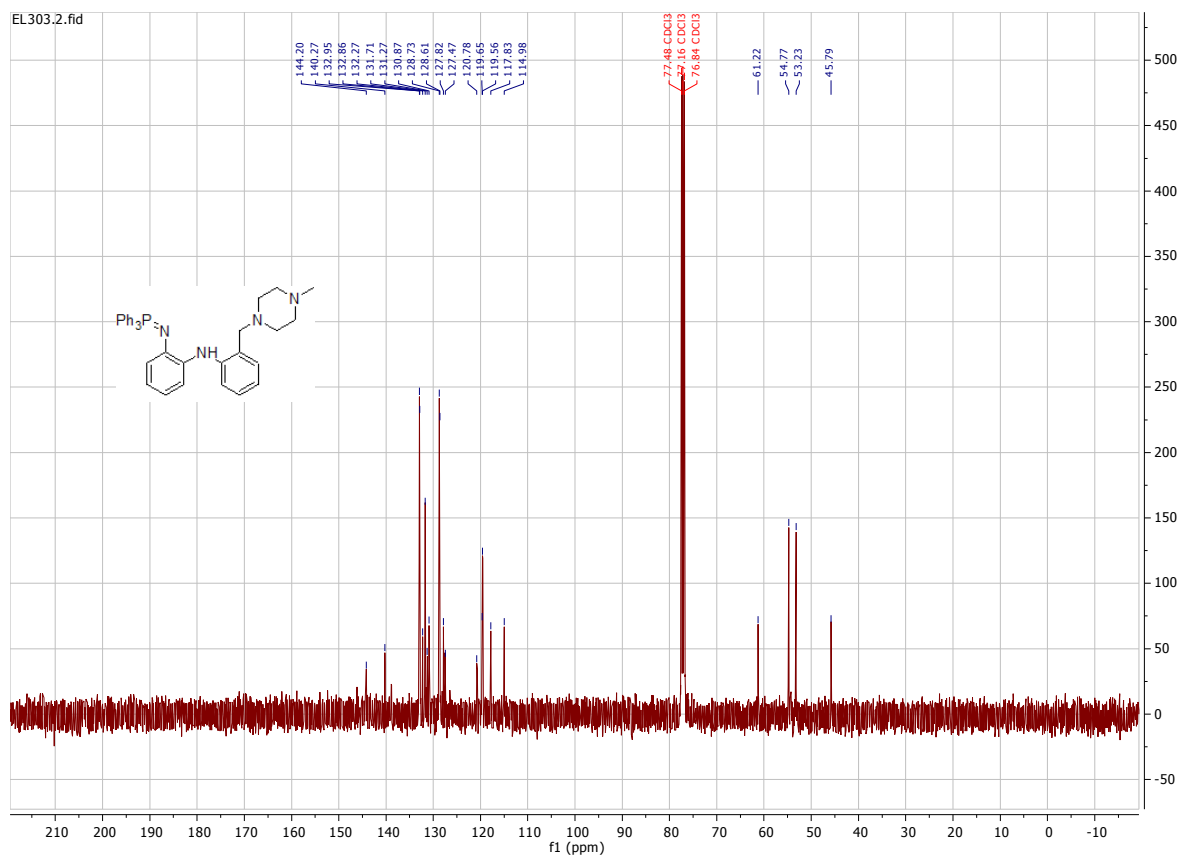
^{13}C NMR Iminophosphorane **4o**, 150 MHz, CD_3SOCD_3



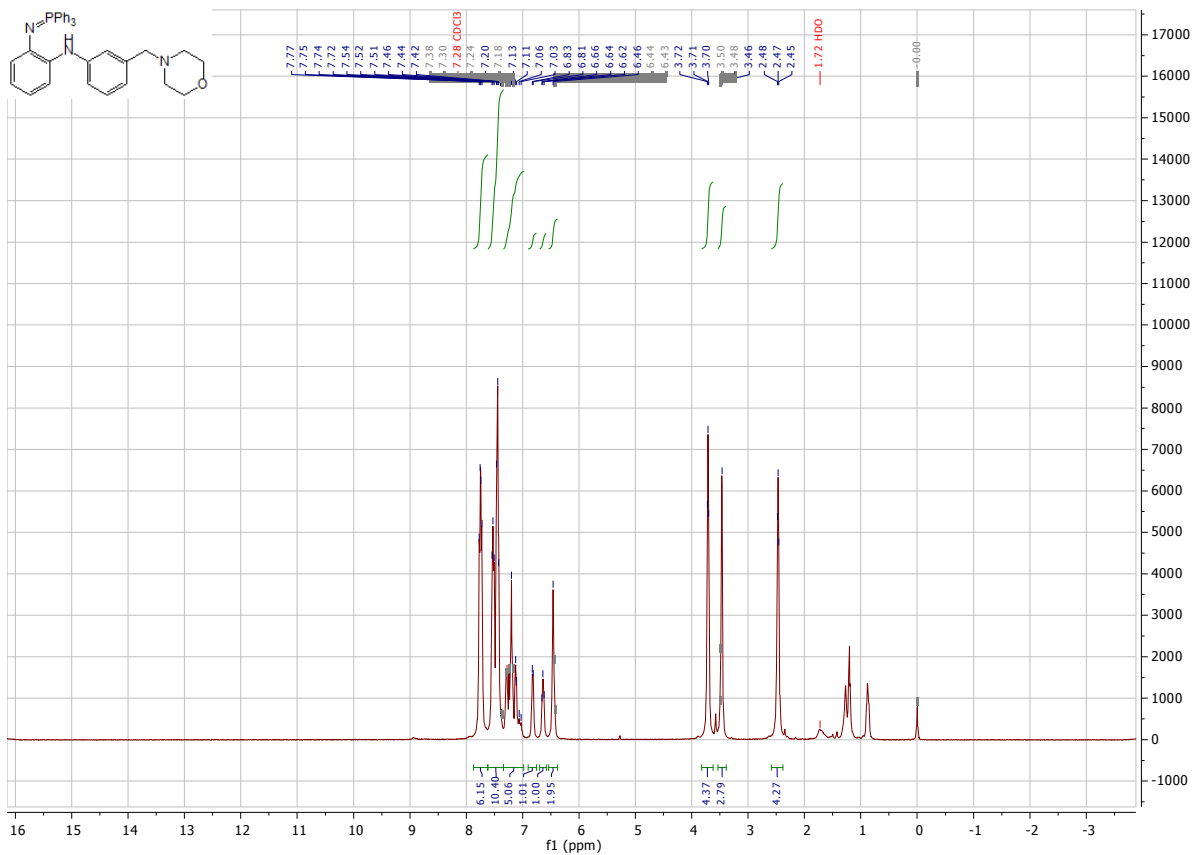
¹H NMR Iminophosphorane **4q**, 400 MHz, CDCl₃



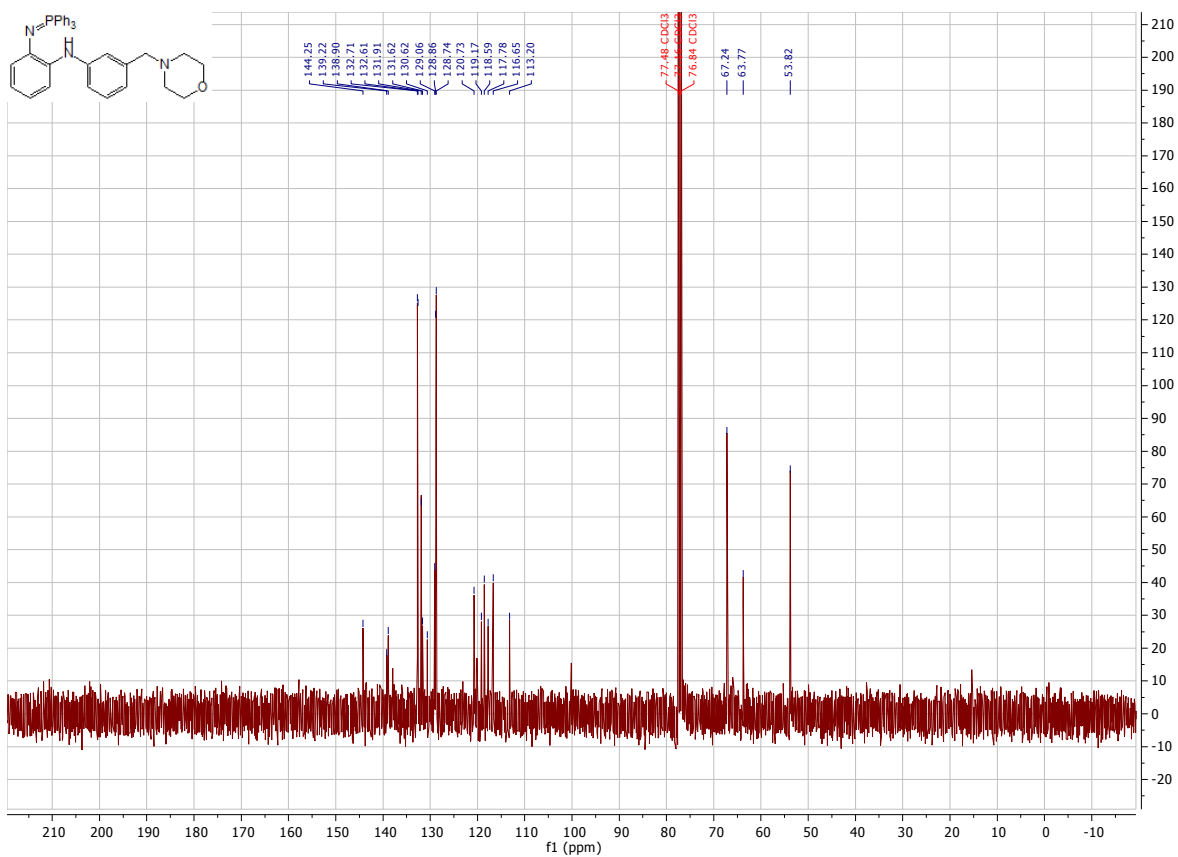
¹³C NMR Iminophosphorane **4q**, 100 MHz, CDCl₃



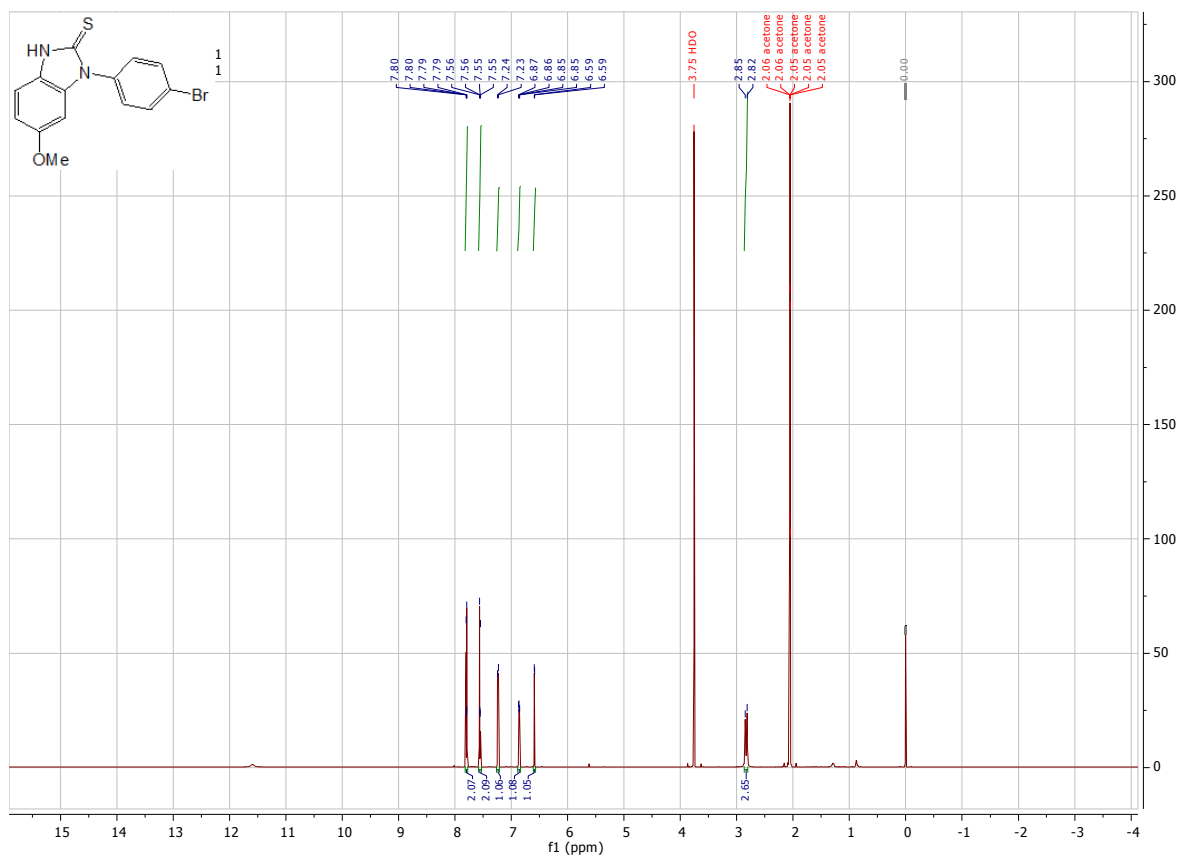
¹H NMR Iminophosphorane **4r**, 400 MHz, CDCl₃



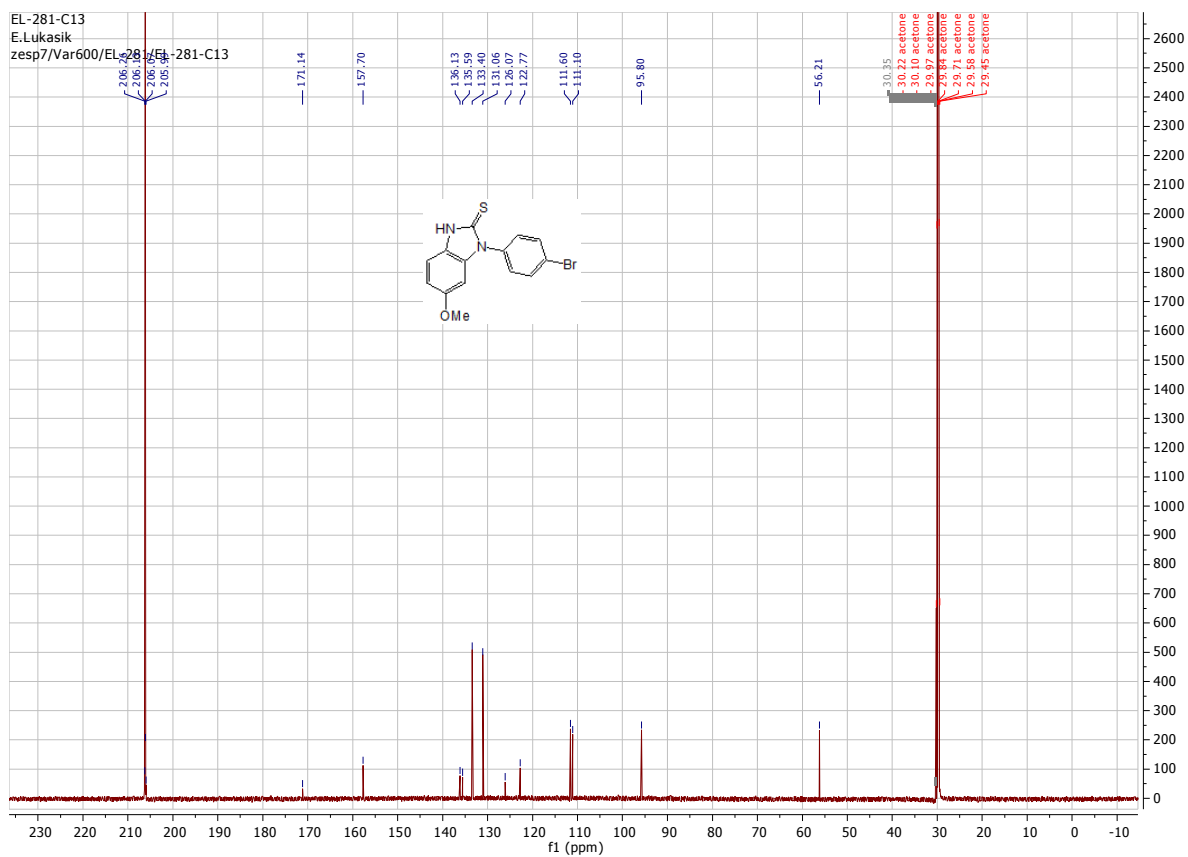
¹³C NMR Iminophosphorane **4r**, 100 MHz, CDCl₃



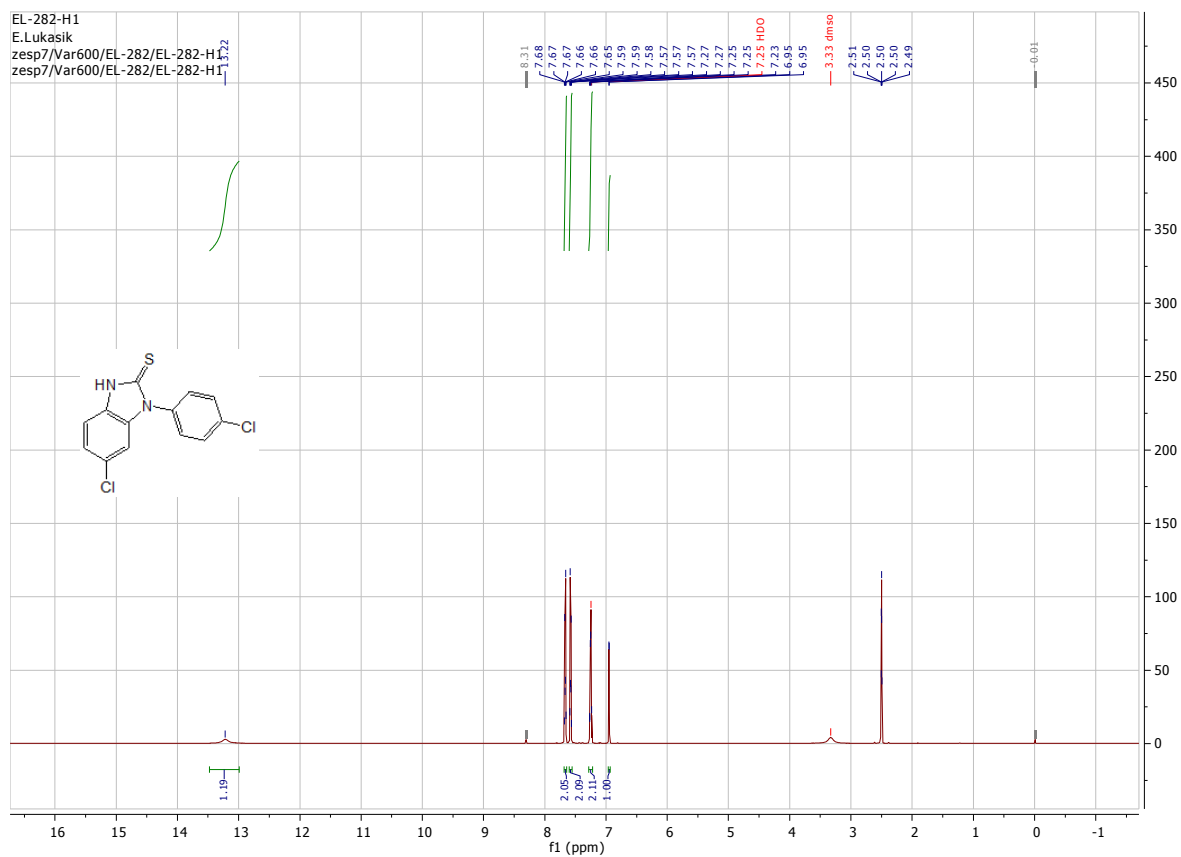
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5a**, 600 MHz, CD₃COCD₃



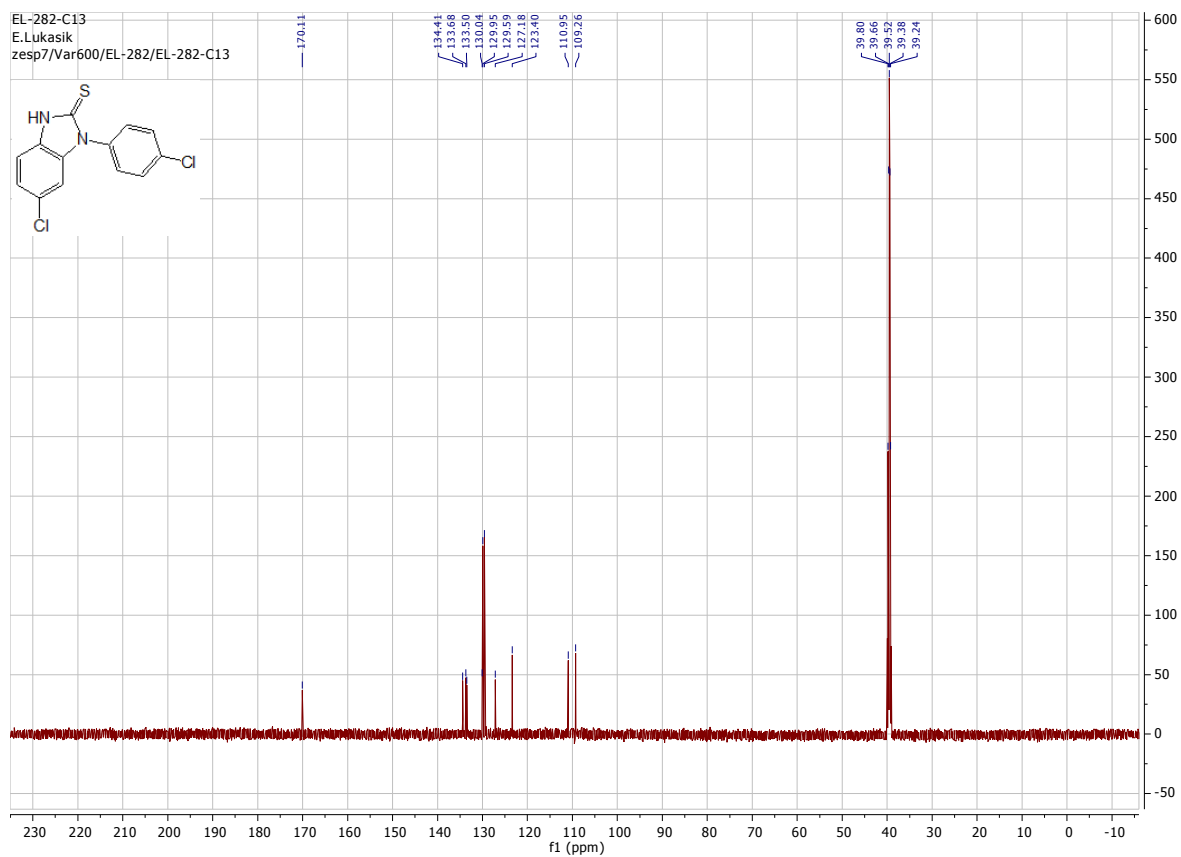
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5a**, 150 MHz, CD₃COCD₃



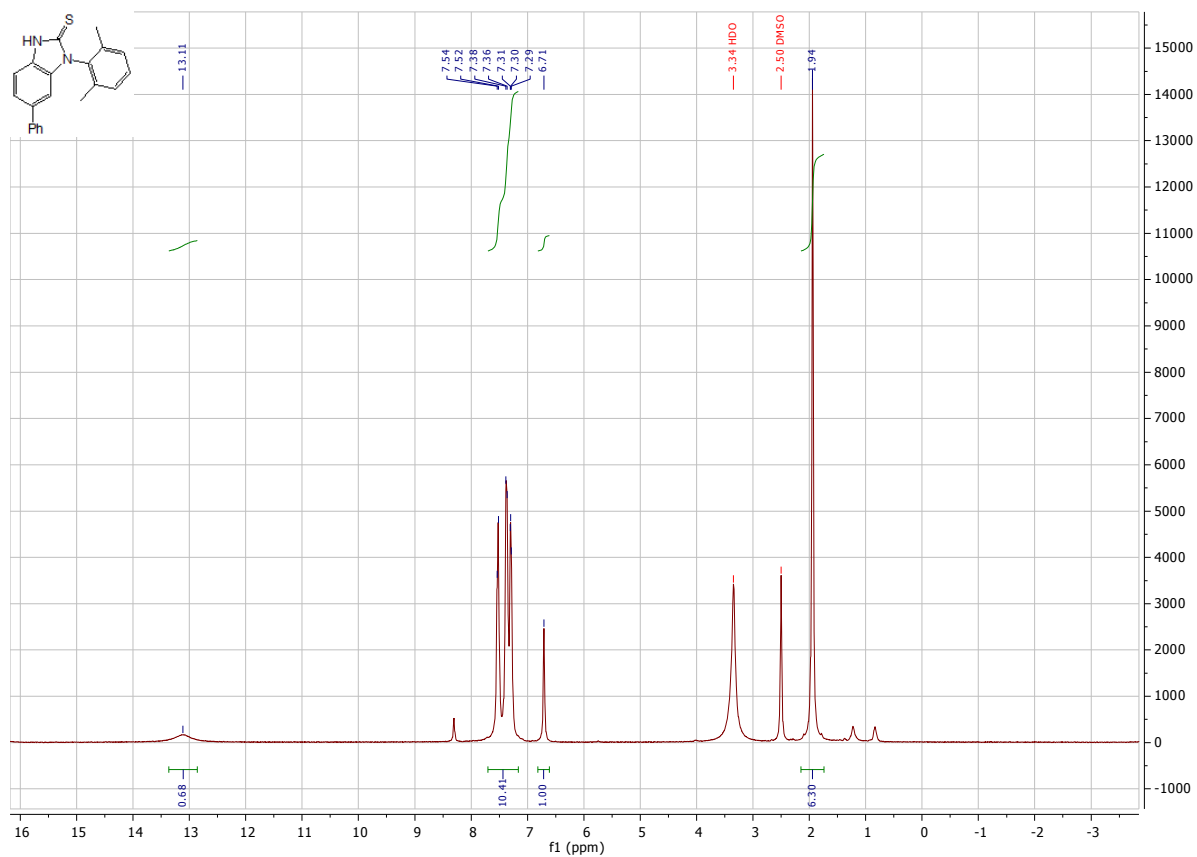
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5b**, 600 MHz, CD₃SOCD₃



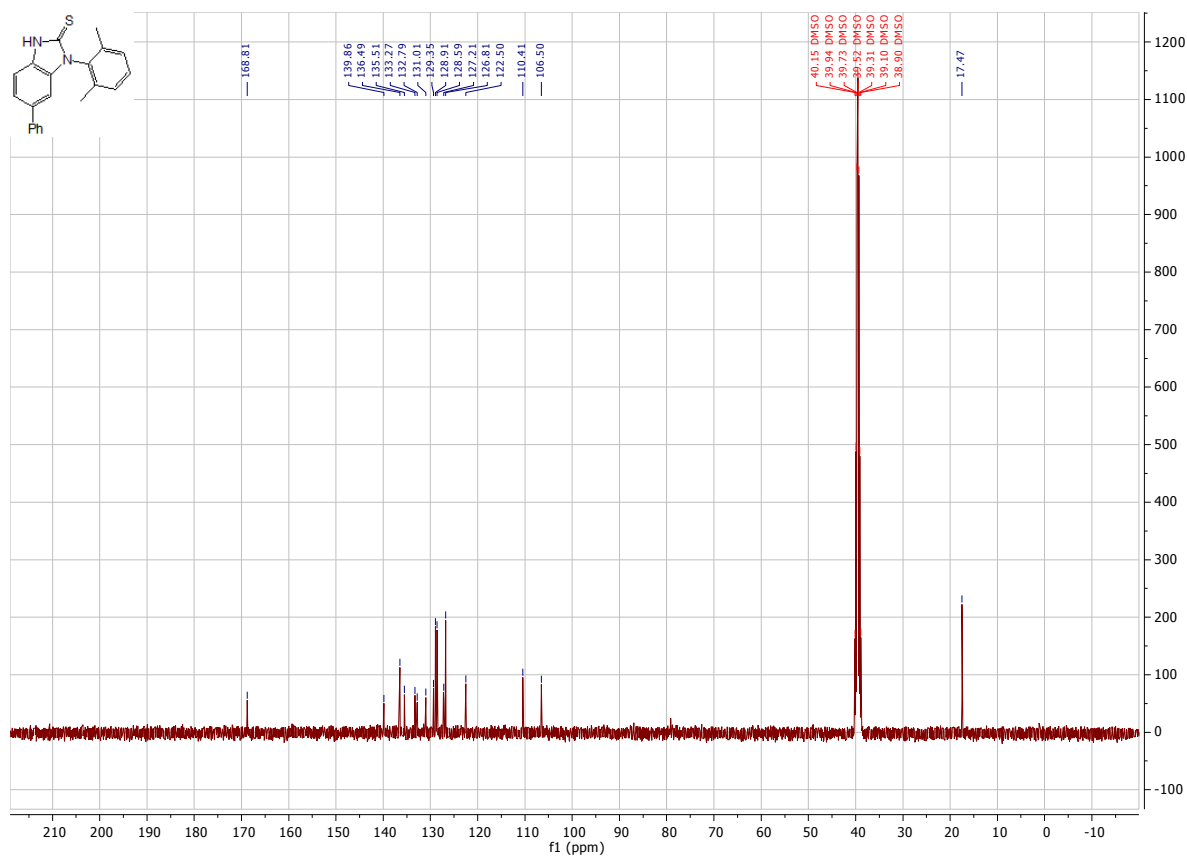
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5b**, 150 MHz, CD₃COCD₃



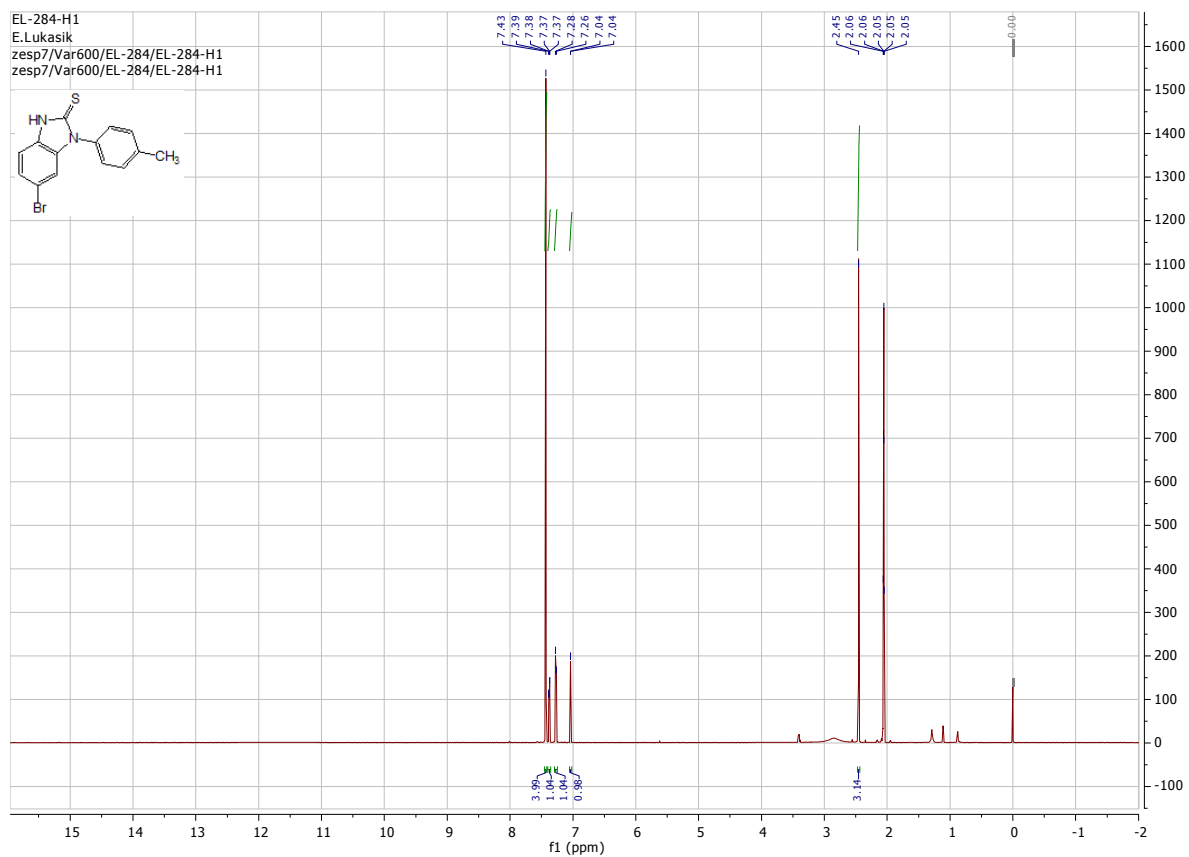
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5c**, 400 MHz, CD₃SOCD₃



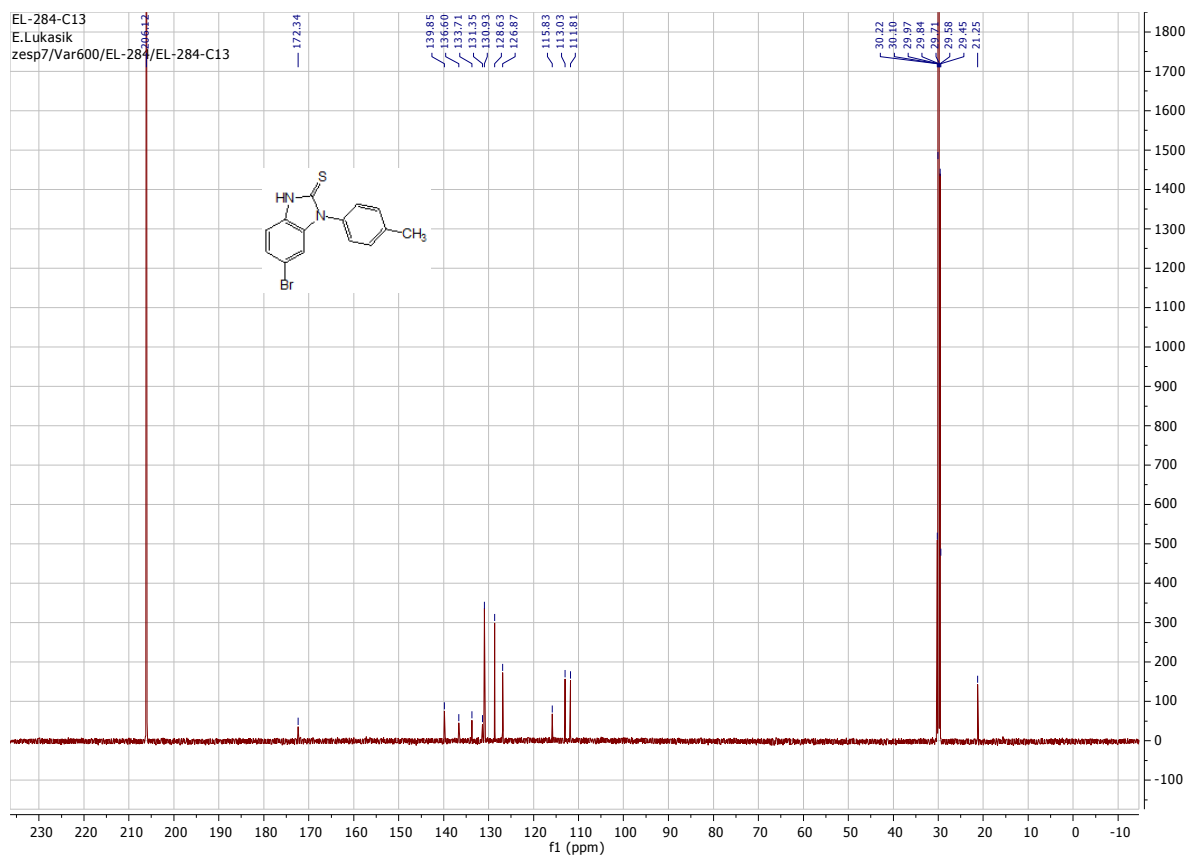
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5c**, 100 MHz, CD₃SOCD₃



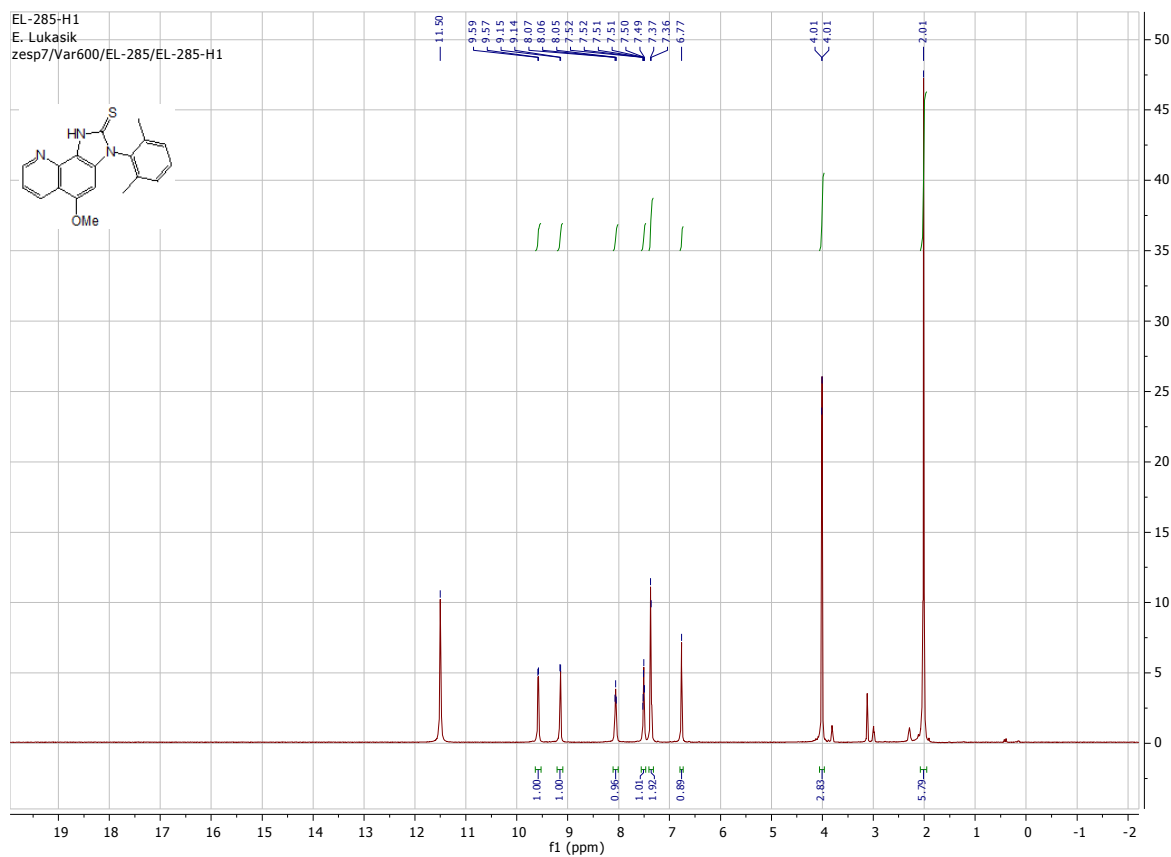
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5d**, 600 MHz, CD₃COCD₃



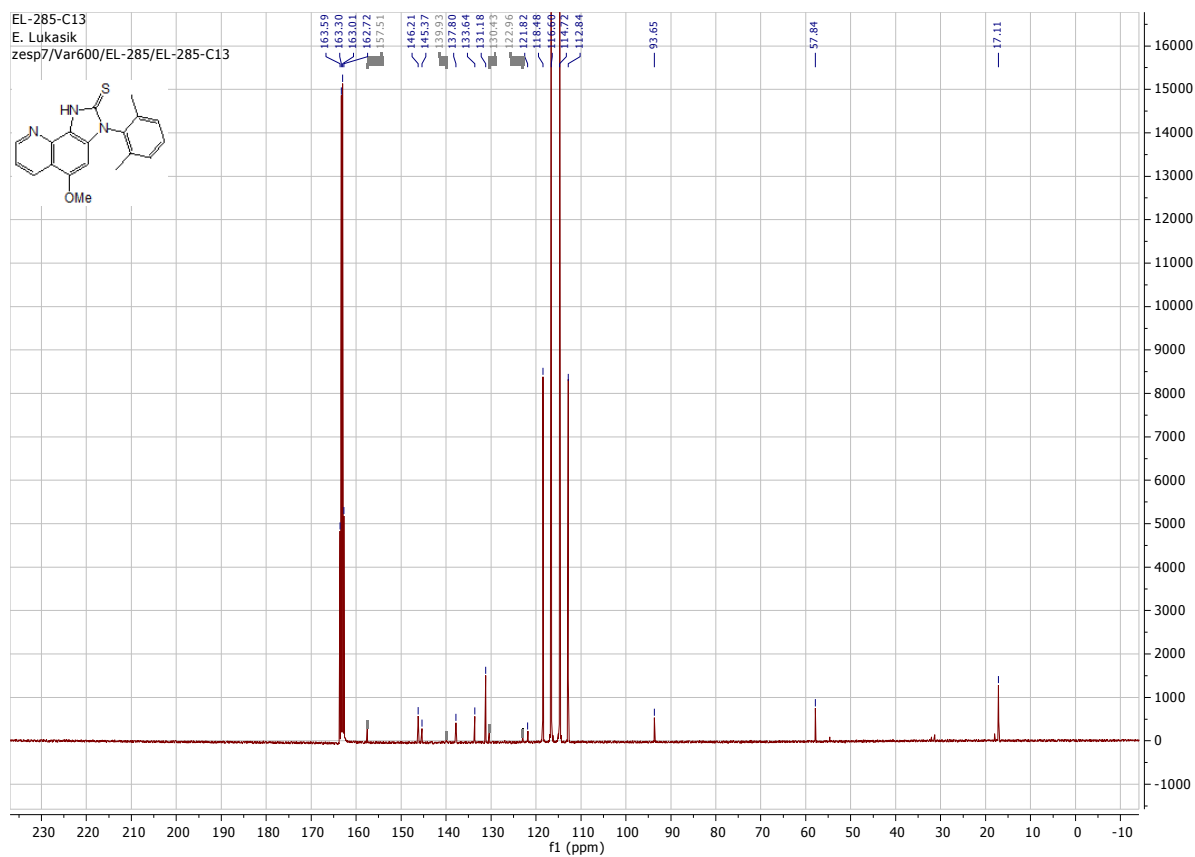
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5d**, 150 MHz, CD₃COCD₃



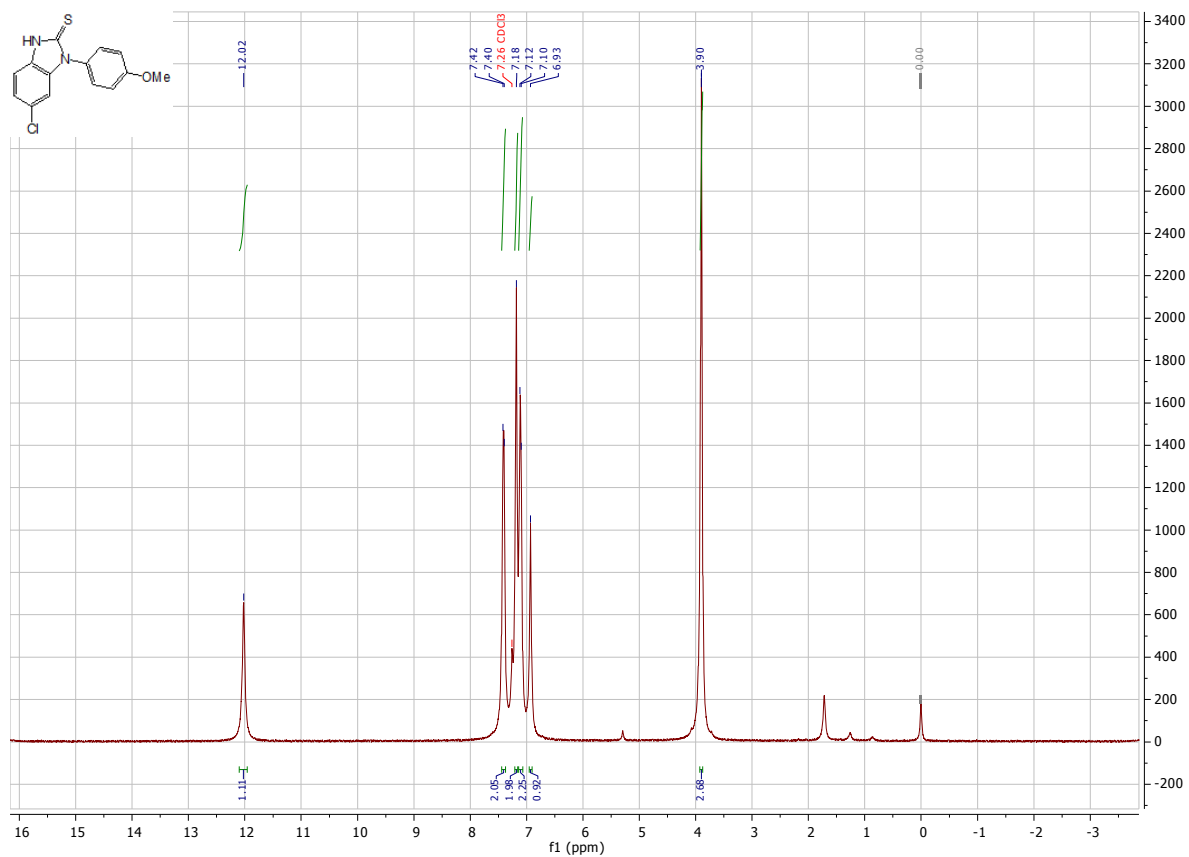
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5e**, 600 MHz, CF₃COOD



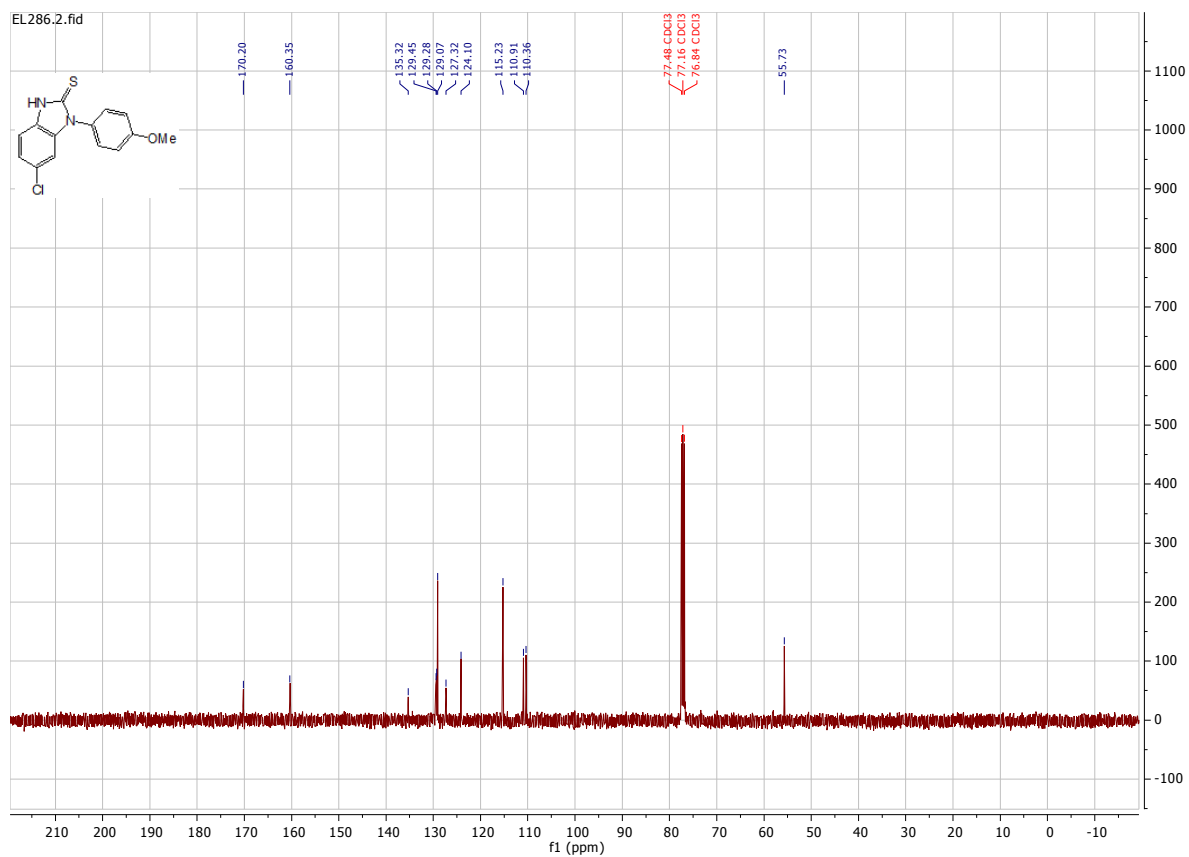
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5e**, 150 MHz CF₃COOD



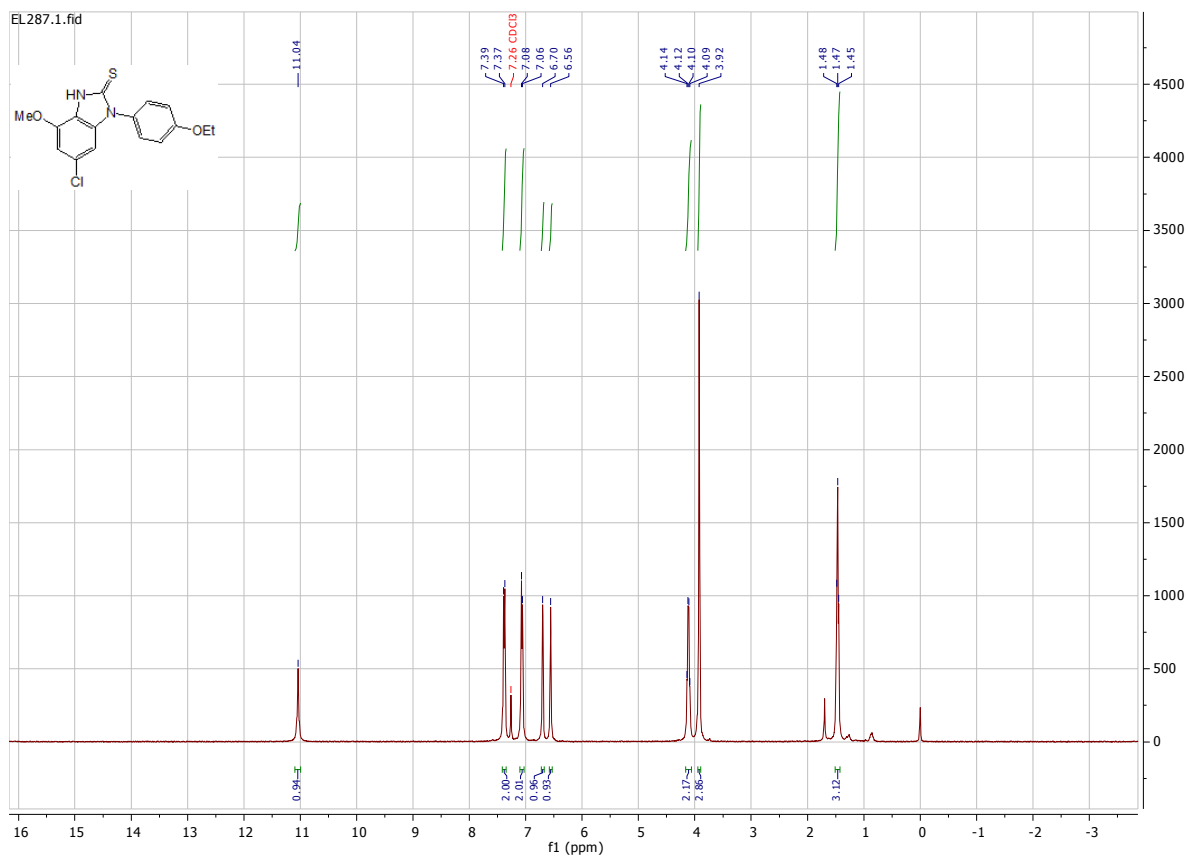
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5f**, 400 MHz, CDCl₃



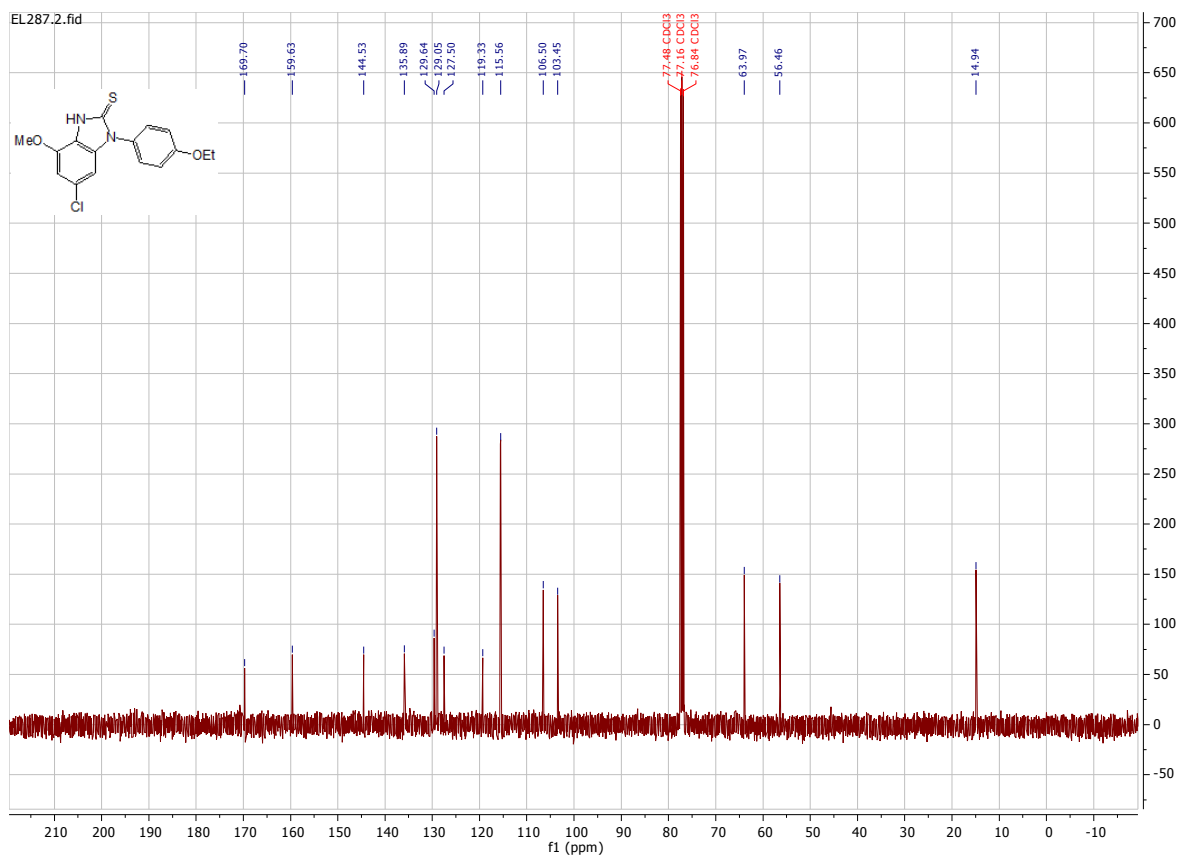
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5f**, 100 MHz, CDCl₃



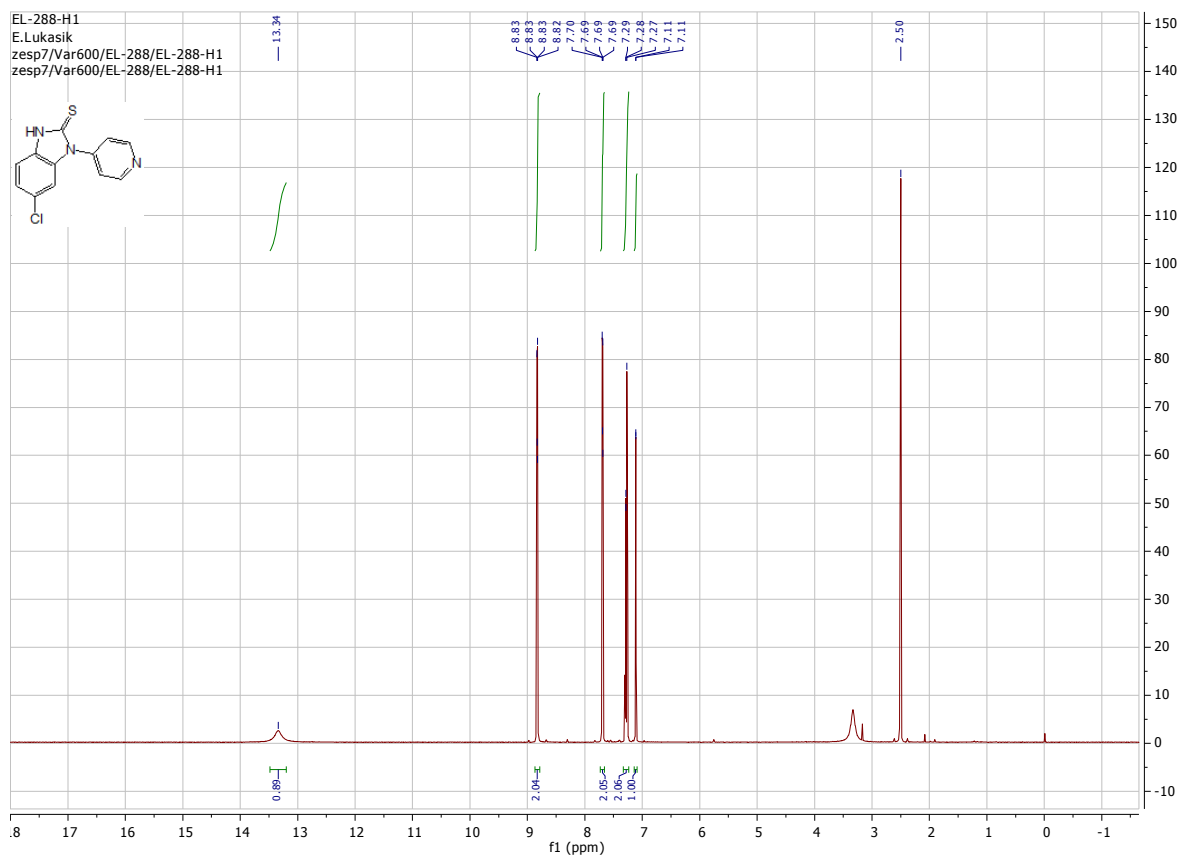
¹H NMR Benzimidazole-2-thione 5g, 400 MHz, CDCl₃



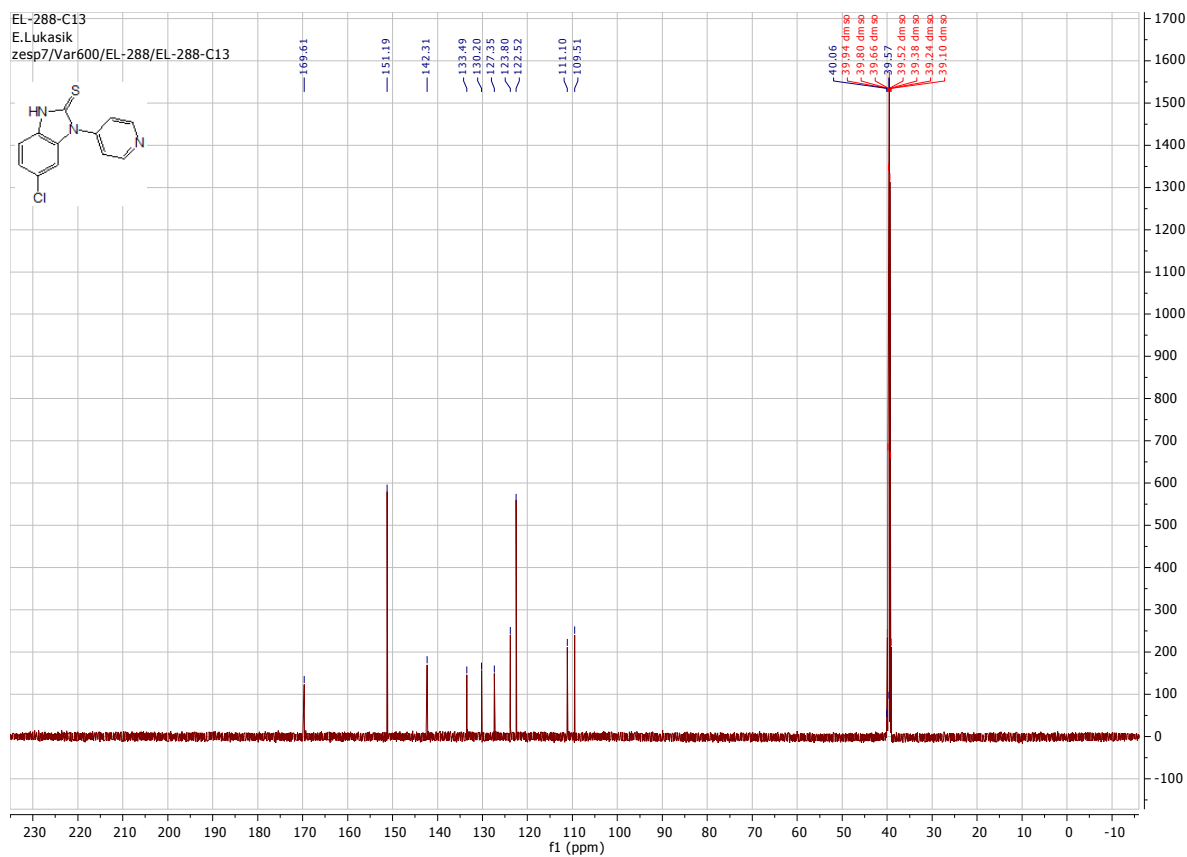
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione 5g, 100 MHz, CDCl₃



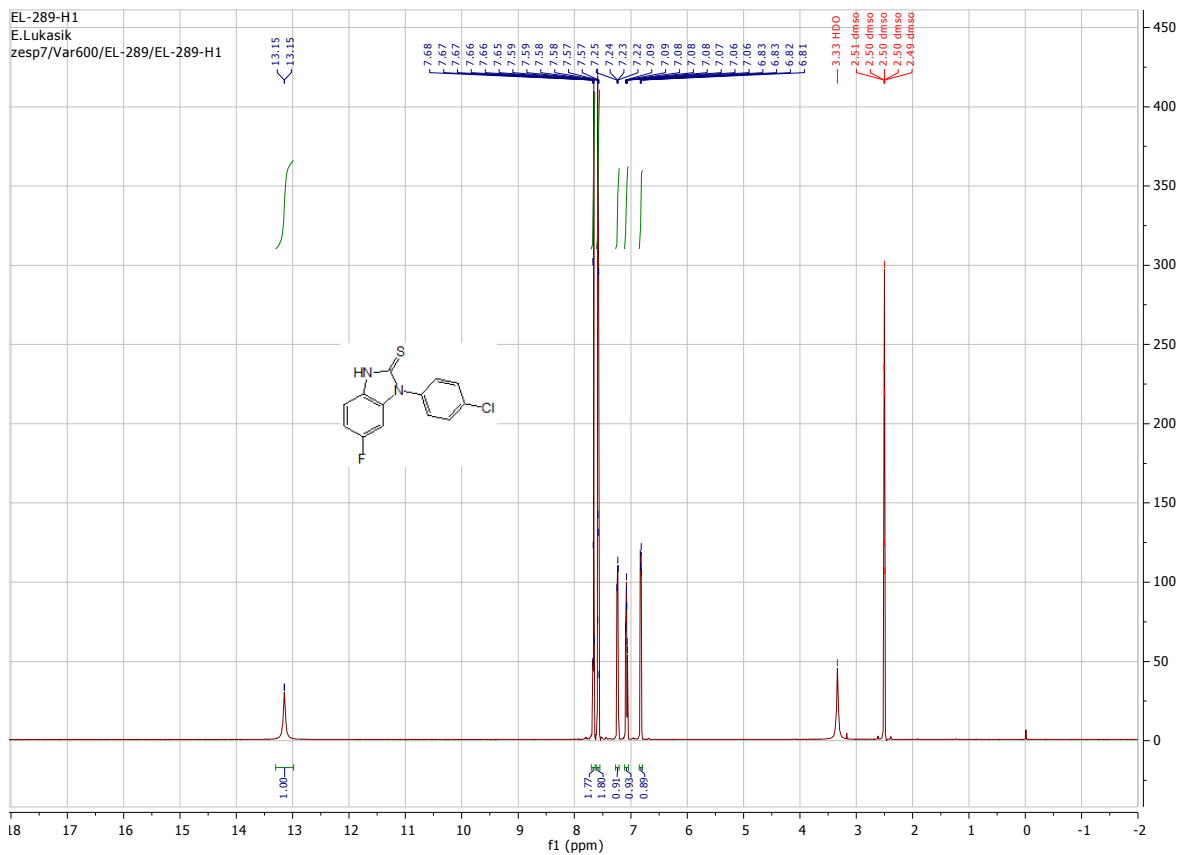
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5h**, 400 MHz, CD₃SOCD₃



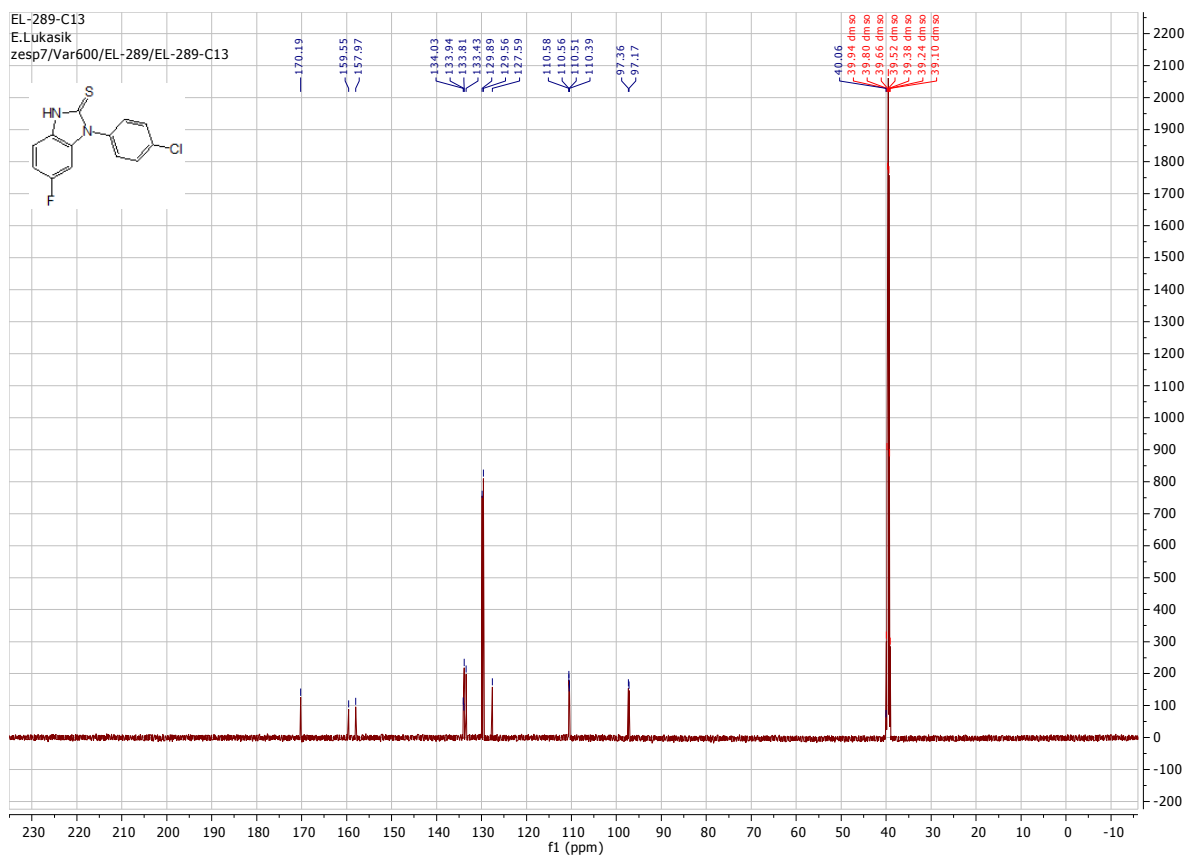
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5h**, 150 MHz, CD₃SOCD₃



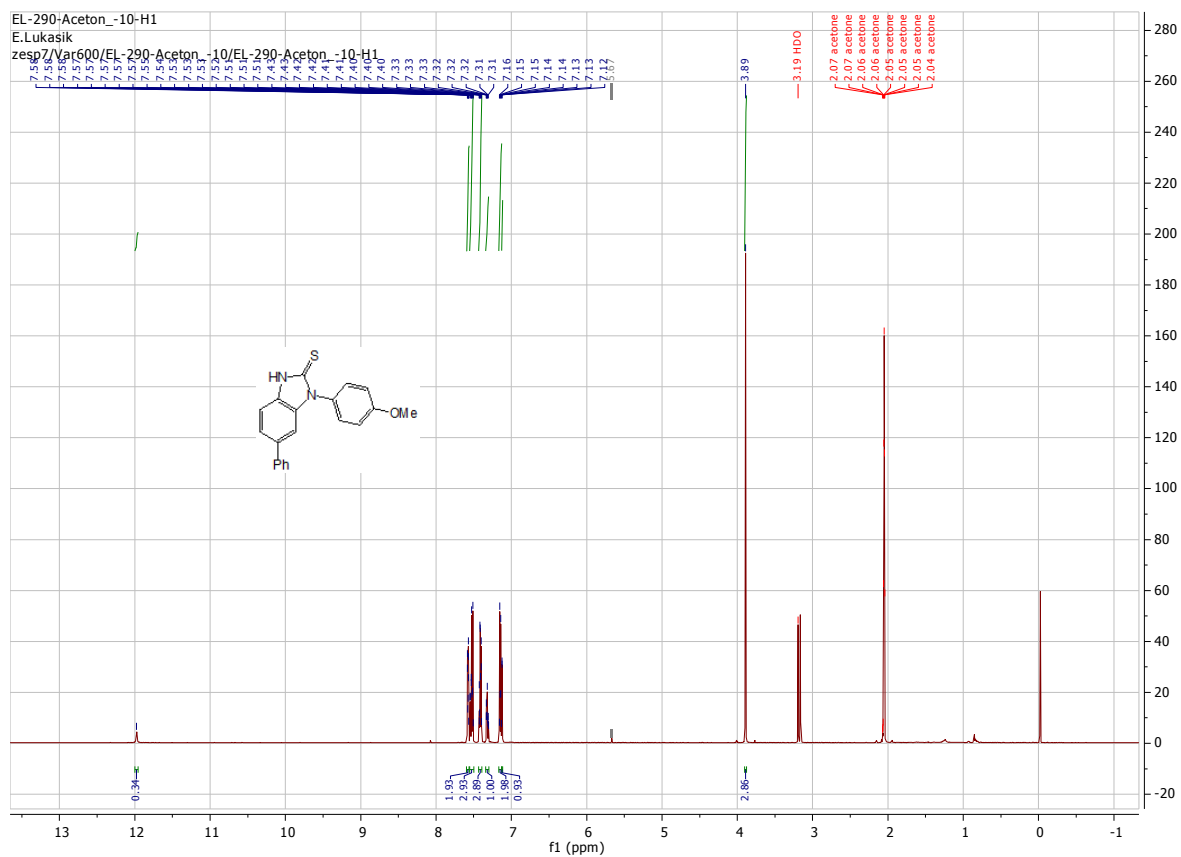
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5i**, 600 MHz, CD₃SOCD₃



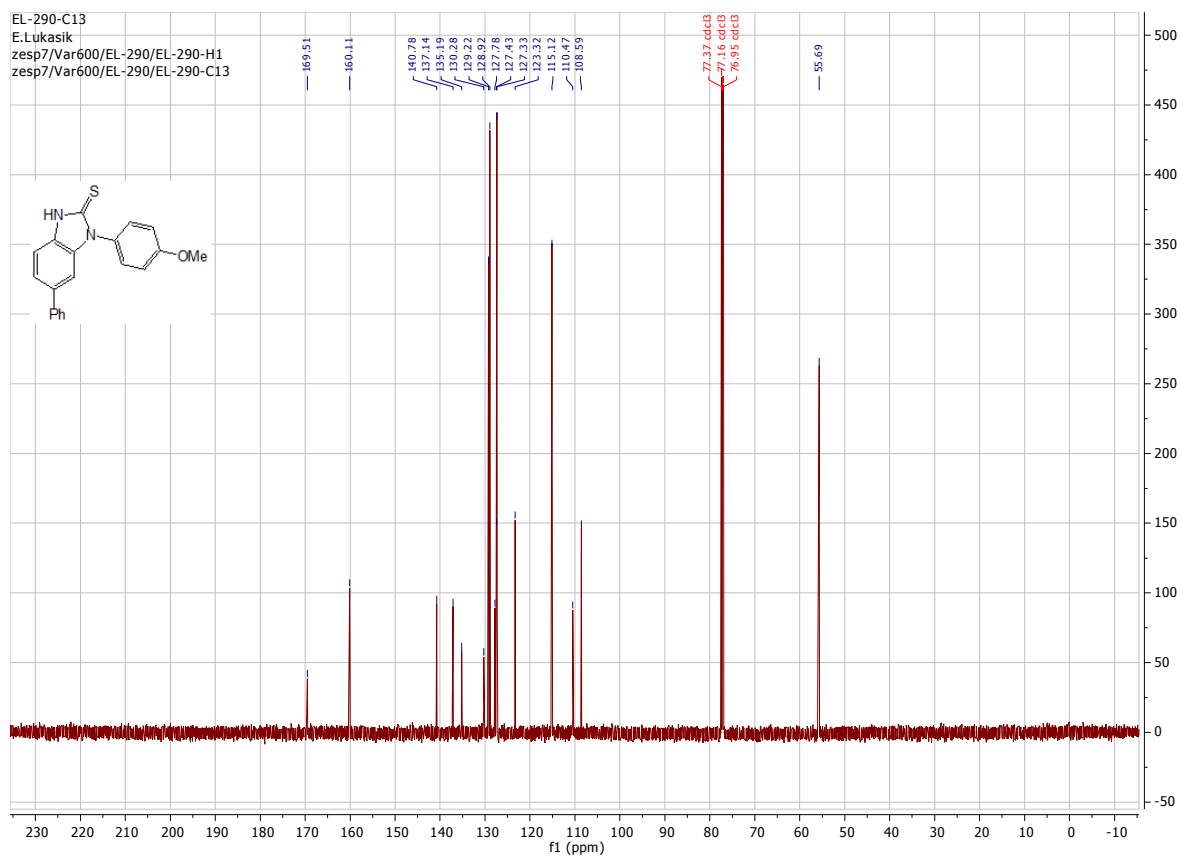
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5i**, 150 MHz, CD₃SOCD₃



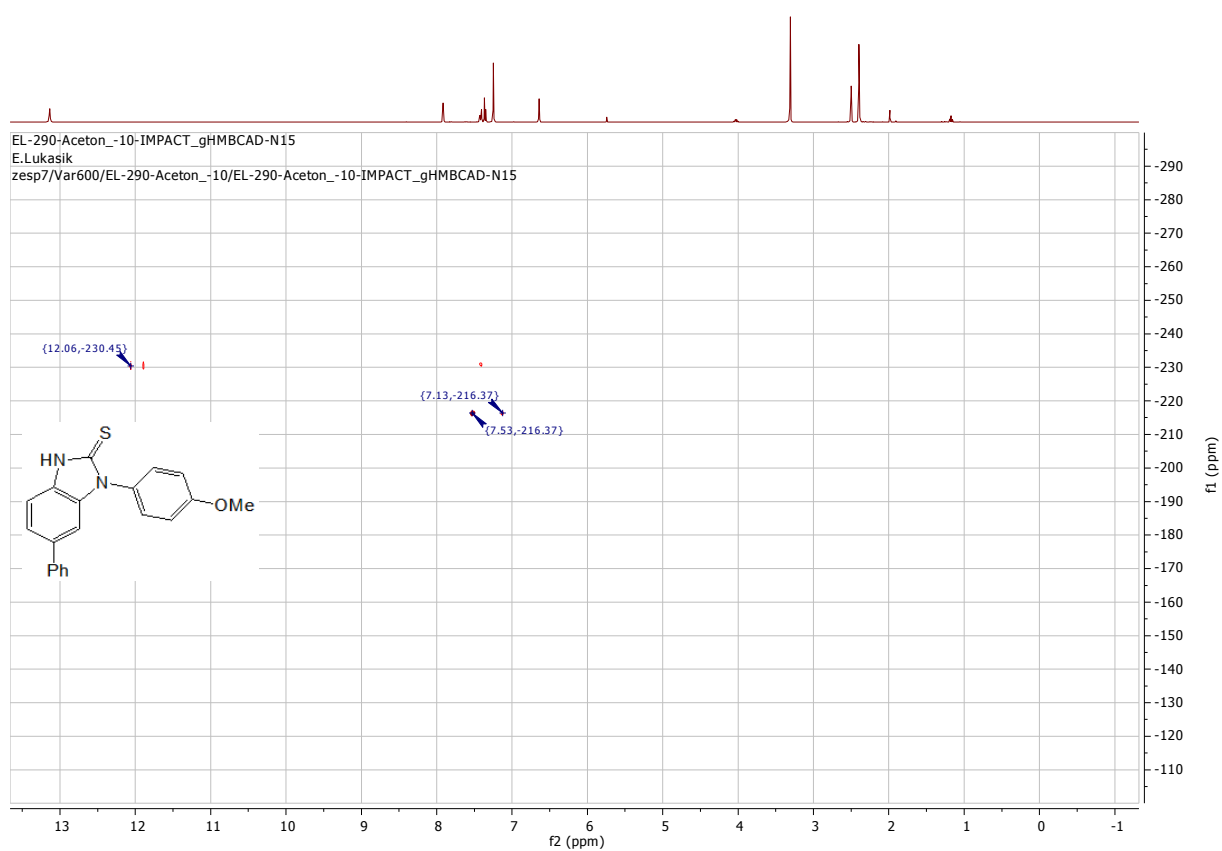
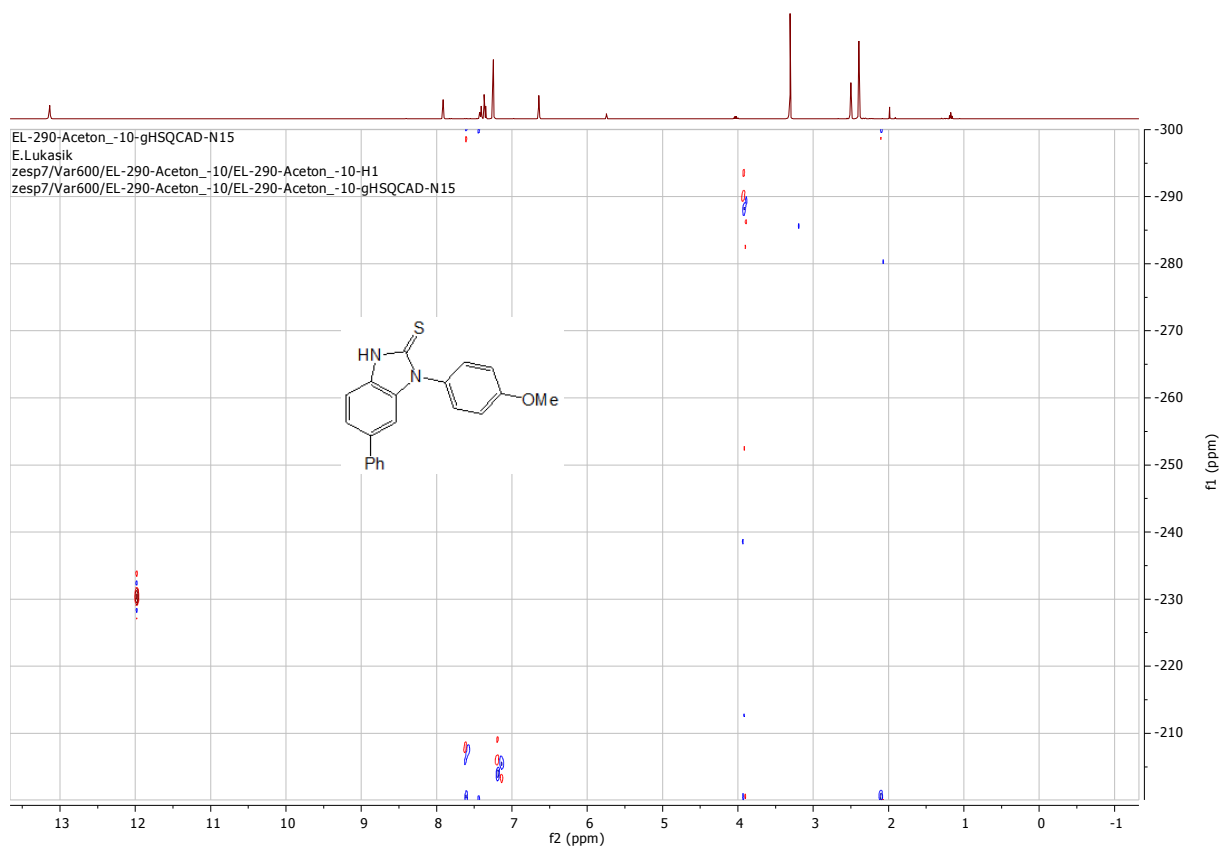
^1H NMR Benzimidazole-2-thione **5j**, 600 MHz, CD_3COCD_3



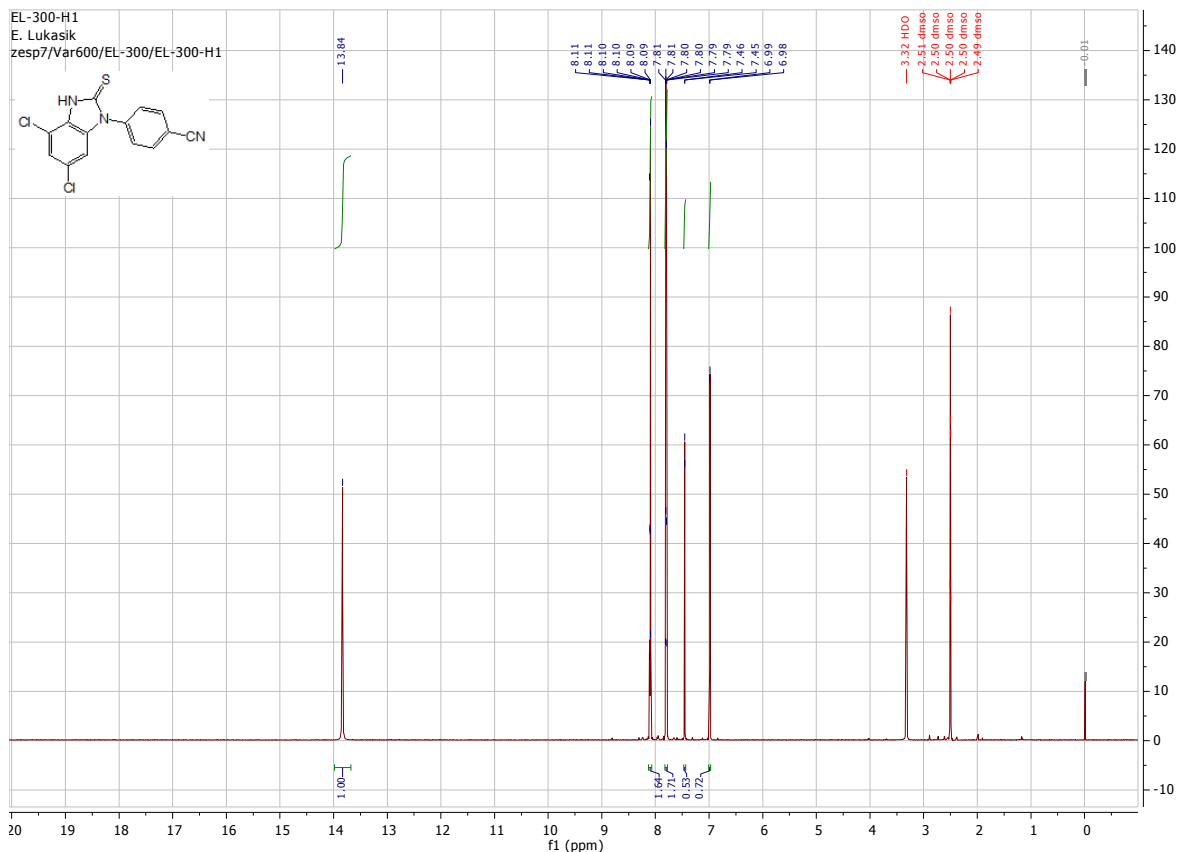
^{13}C NMR Benzimidazole-2-thione **5j**, 150 MHz, CDCl_3



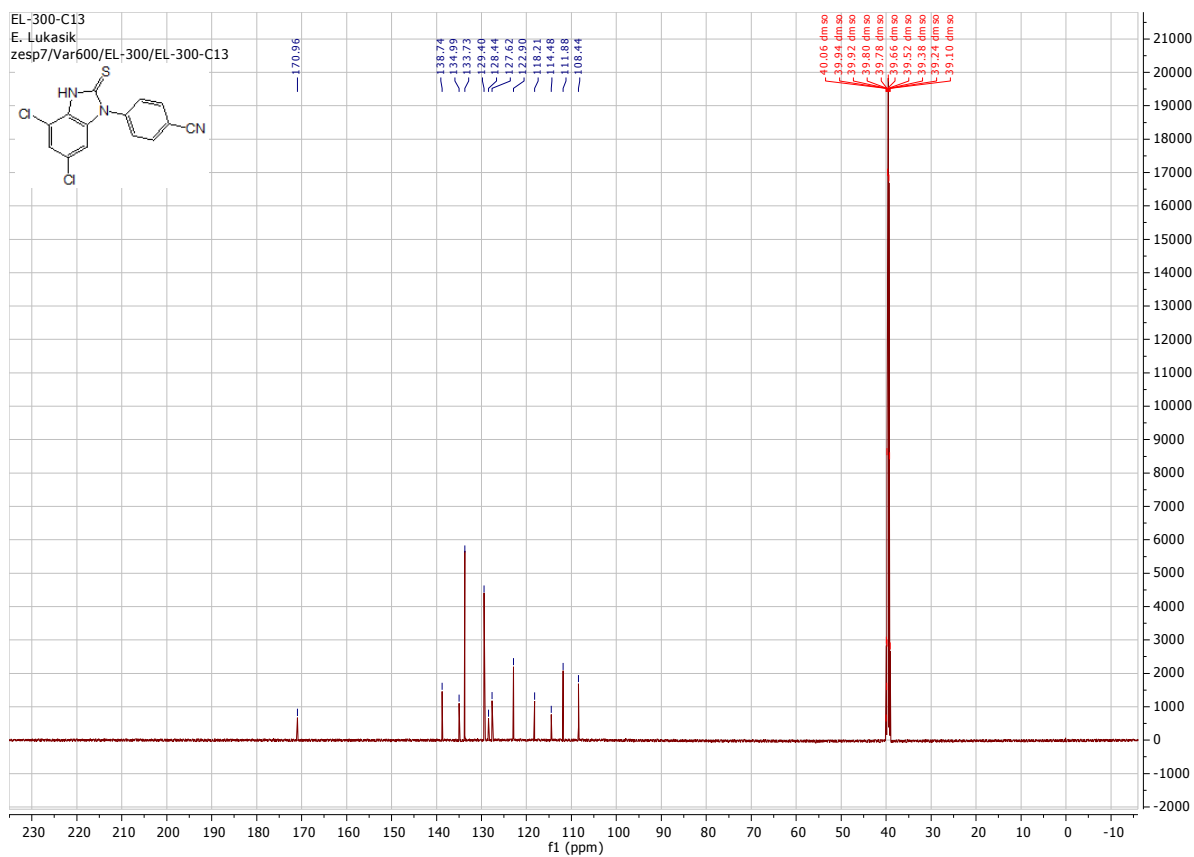
$^1\text{H} - ^{15}\text{N}$ gHSQCAD correlation spectra compound 5j



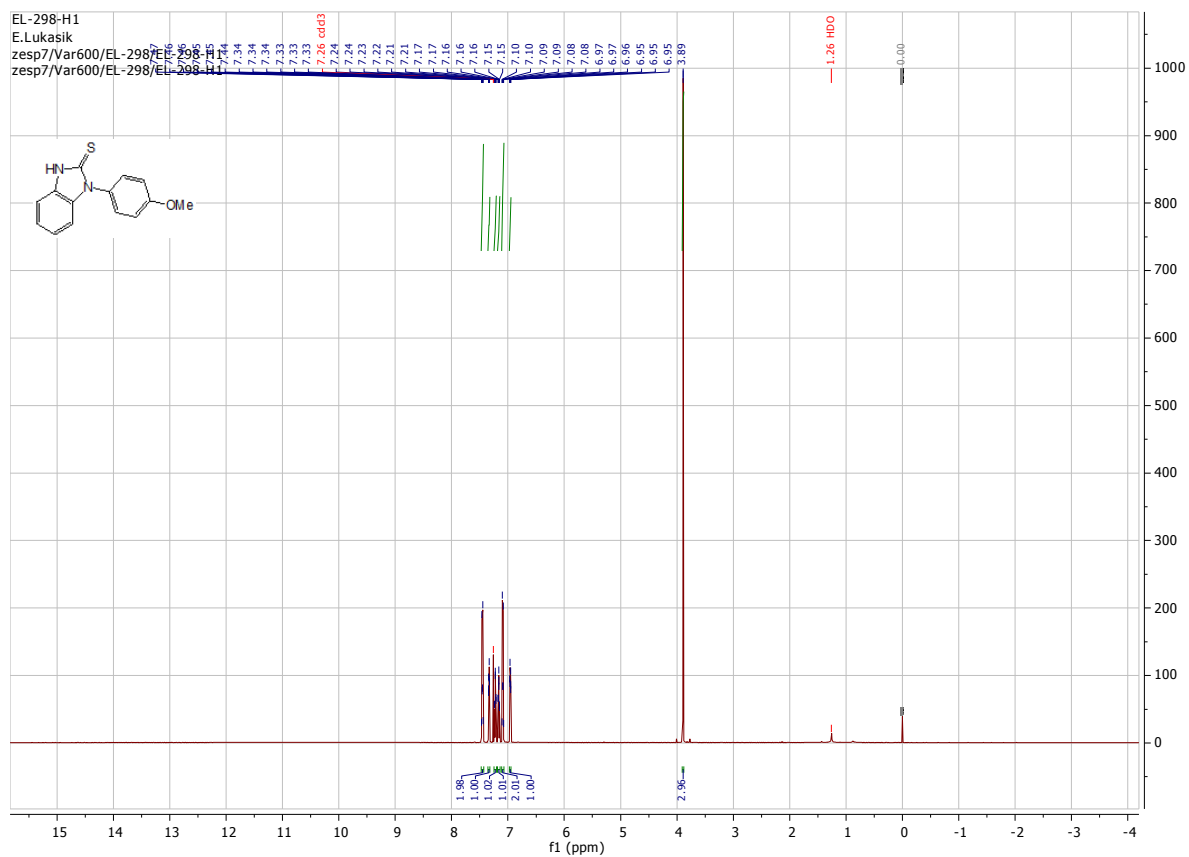
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5k**, 600 MHz, CD₃SOCD₃



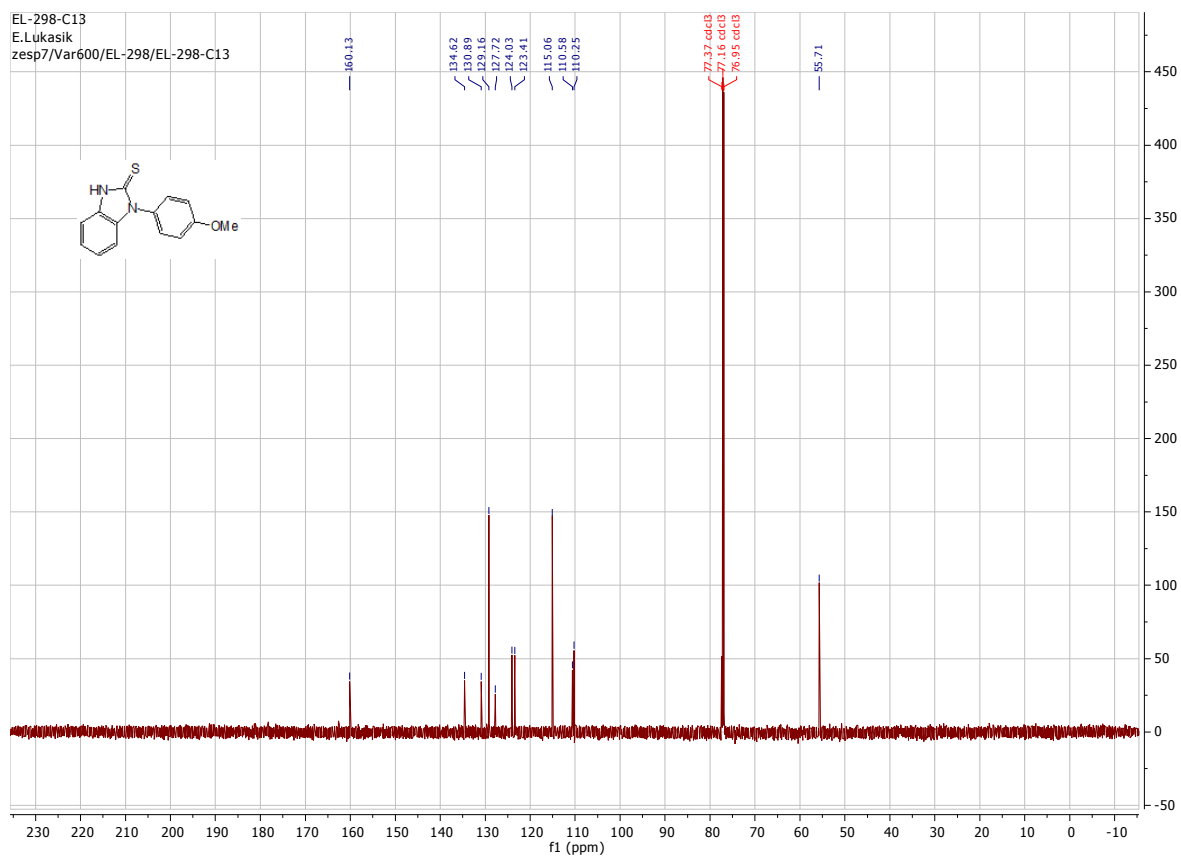
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5k**, 150 MHz, CD₃SOCD₃



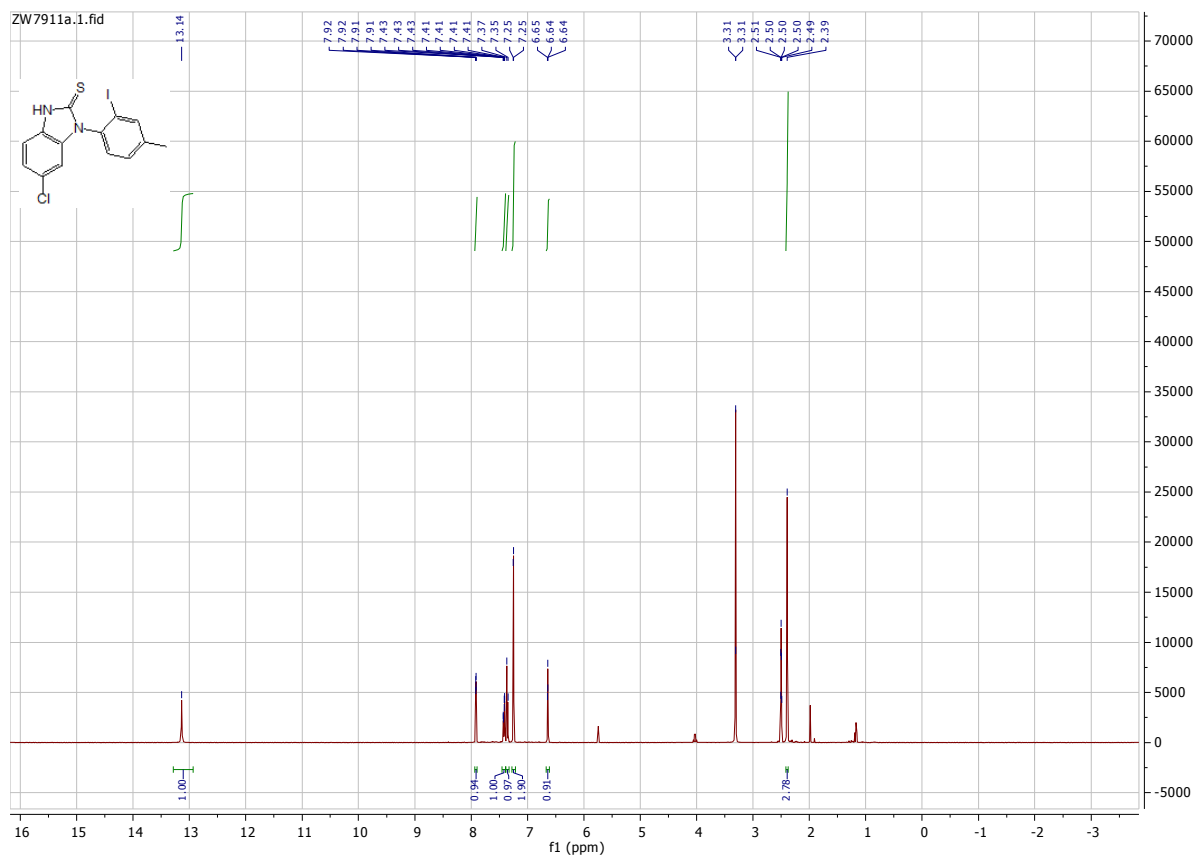
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5l**, 600 MHz, CDCl₃



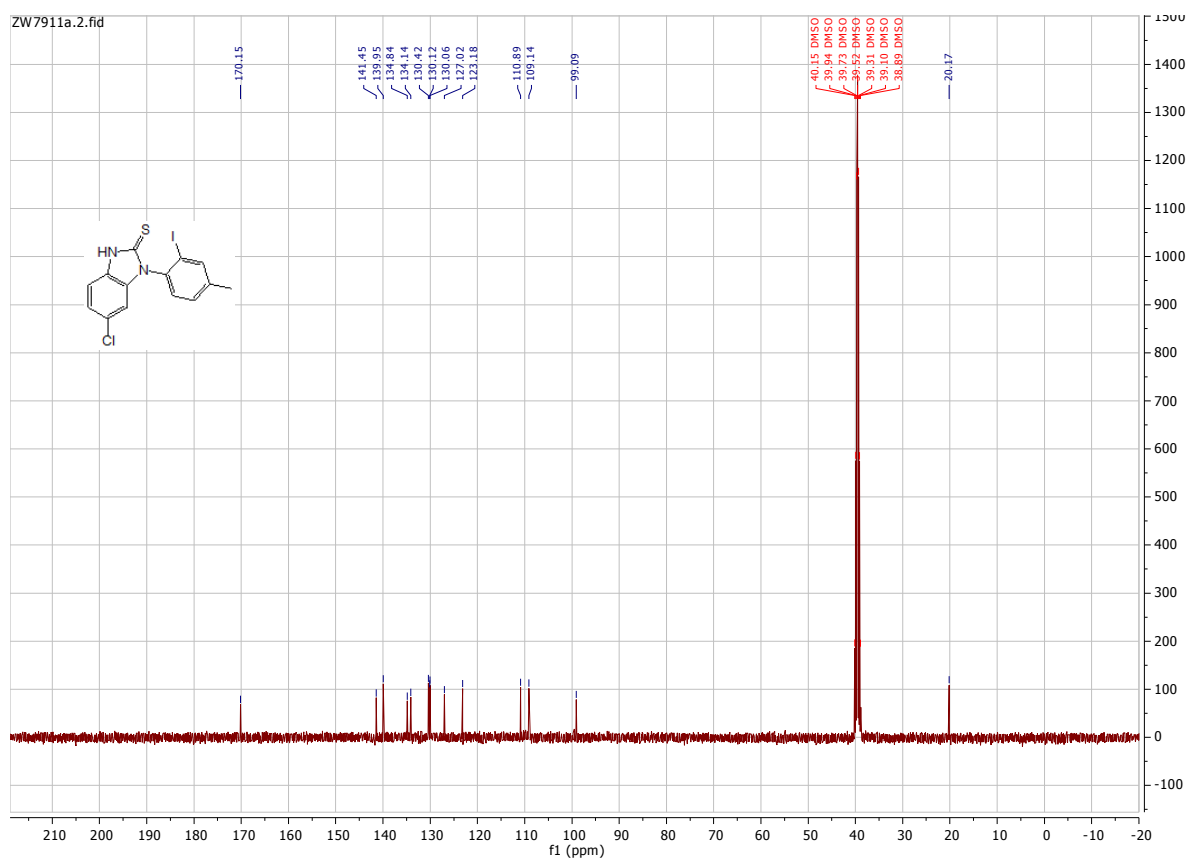
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5l**, 150 MHz, CDCl₃



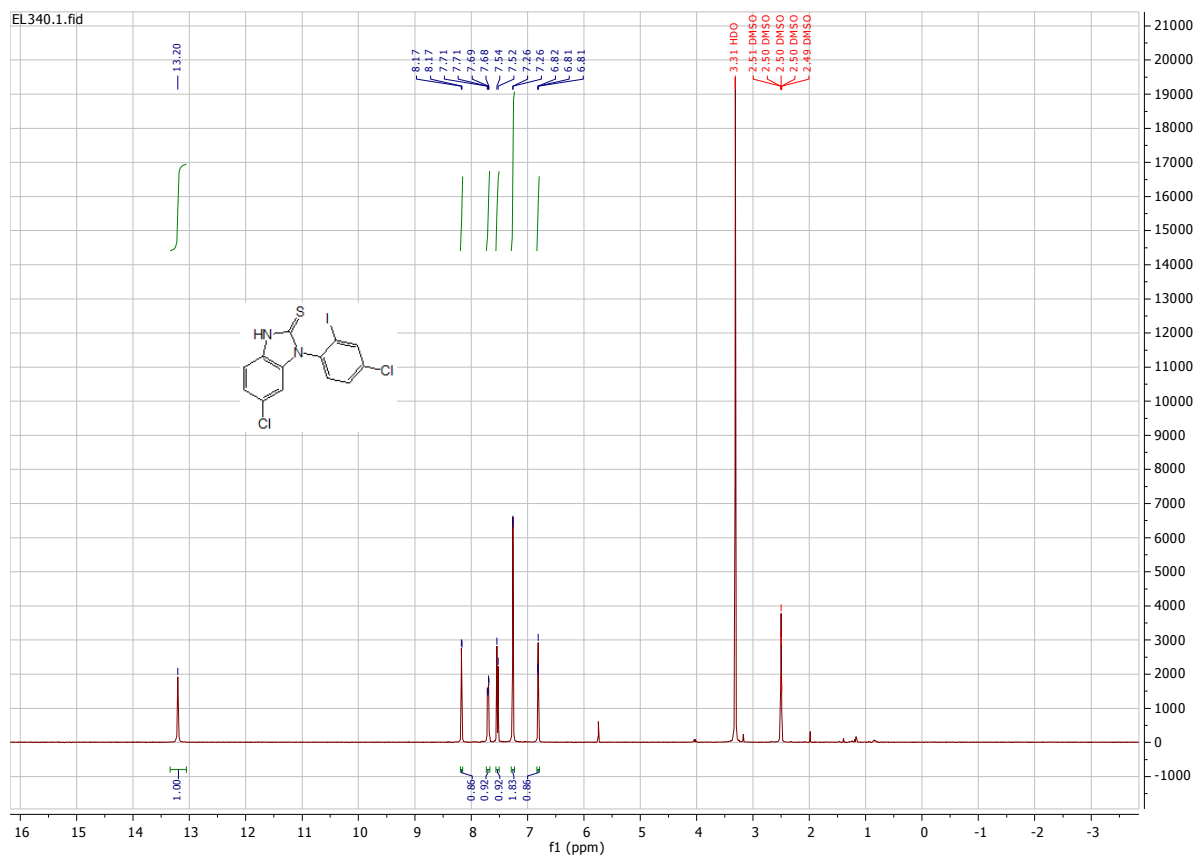
¹H NMR Benzimidazole-2-thione **5n**, 600 MHz, CD₃SOCD₃



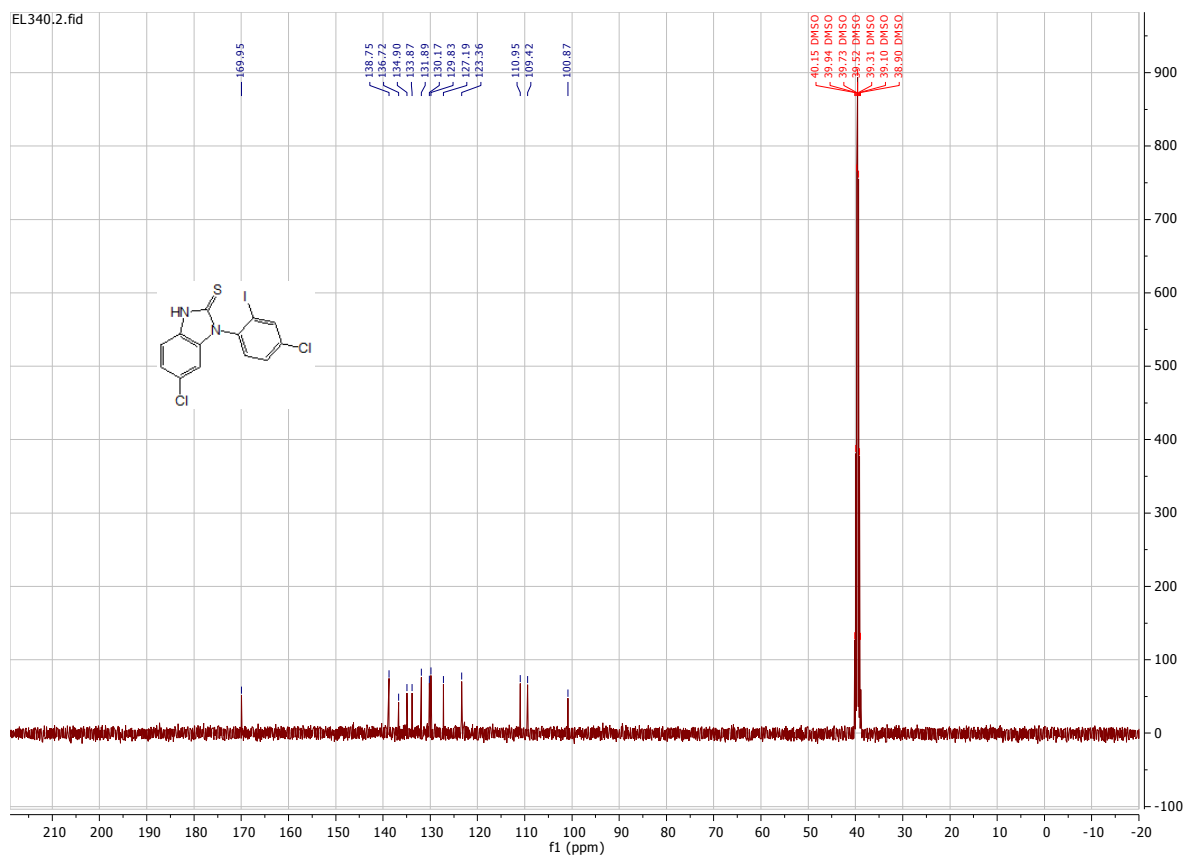
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione **5n**, 150 MHz, CD₃SOCD₃



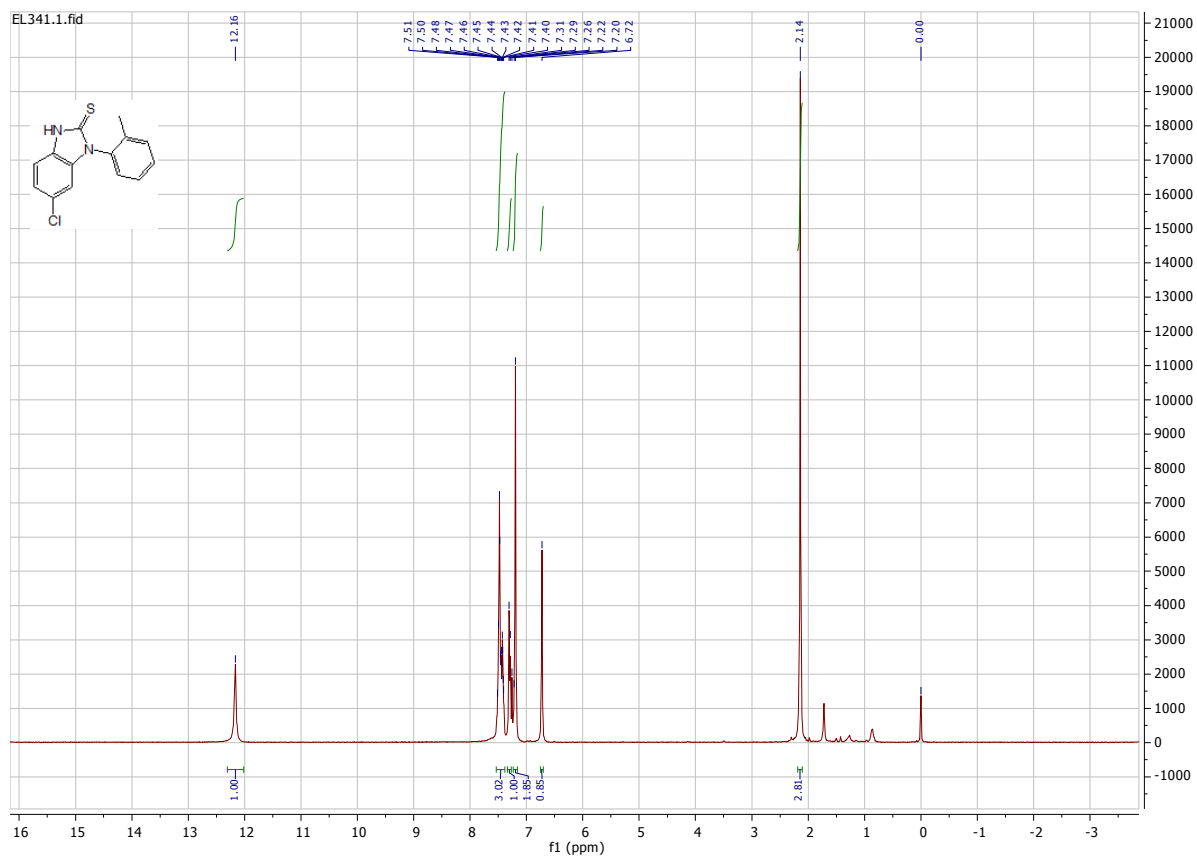
¹H NMR Benzimidazole-2-thione 5o, 600 MHz, CD₃SOCD₃



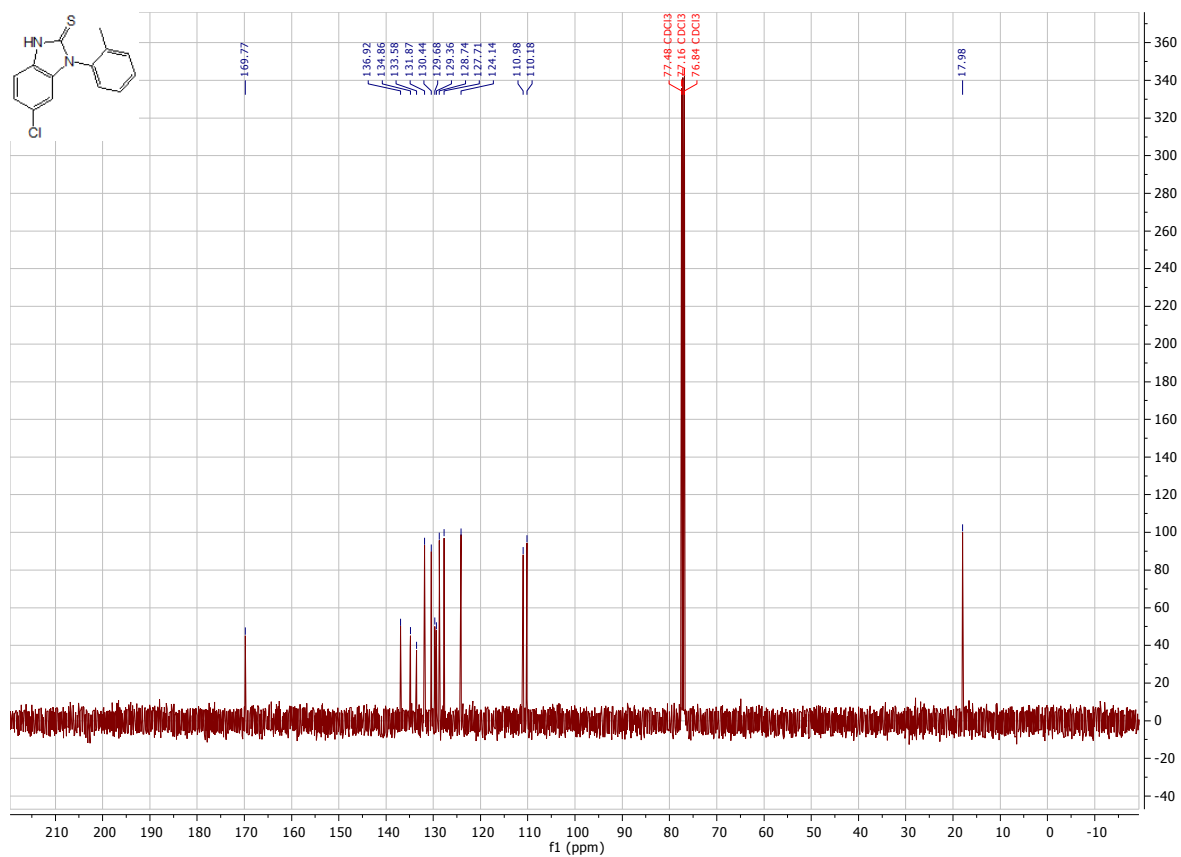
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione 5o, 150 MHz, CD₃SOCD₃



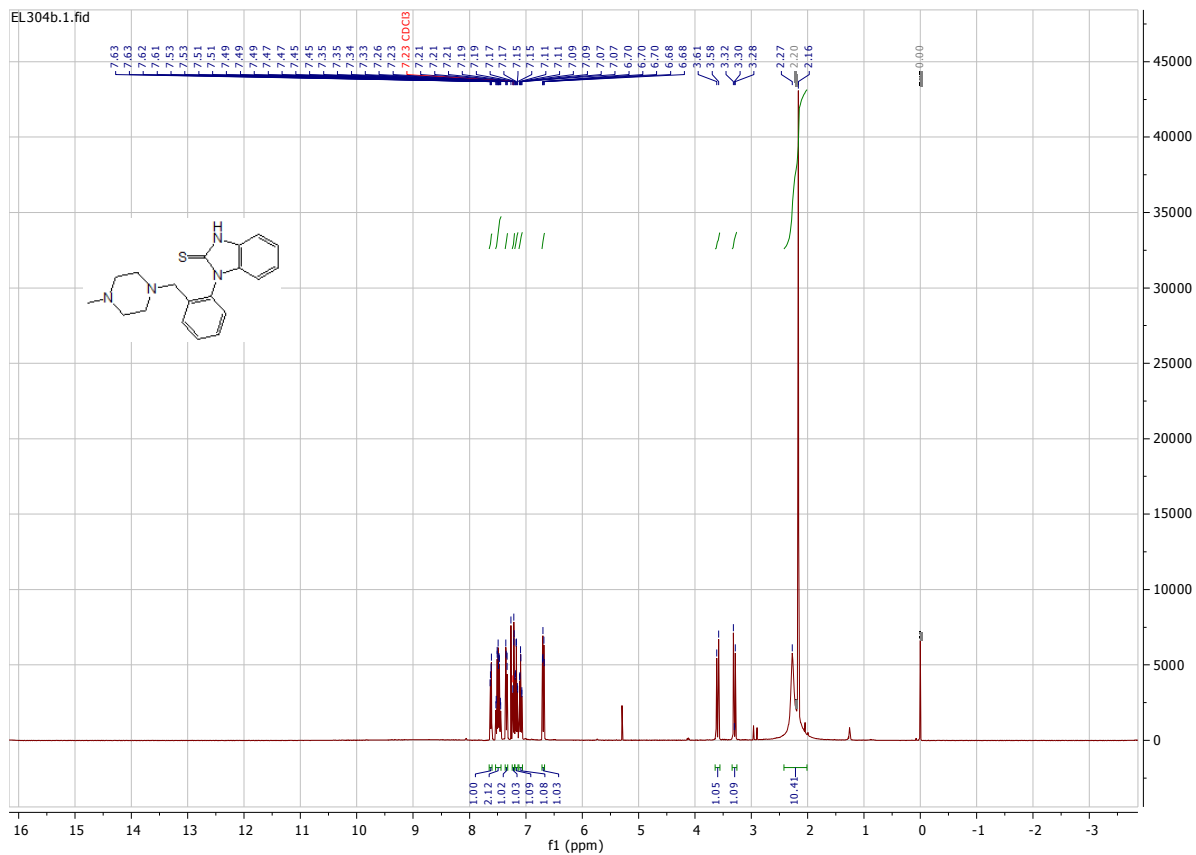
¹H NMR Benzimidazole-2-thione 5p, 400 MHz, CDCl₃



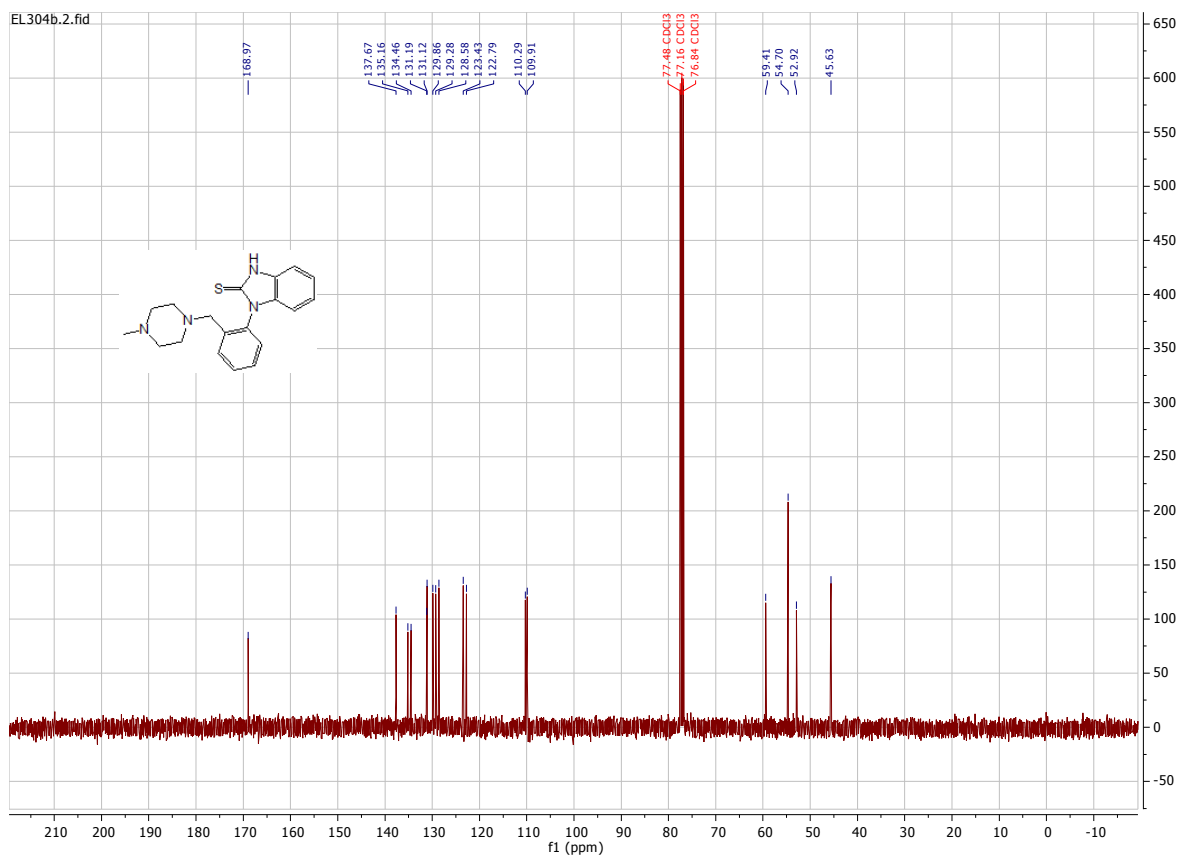
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione 5p, 100 MHz, CDCl₃



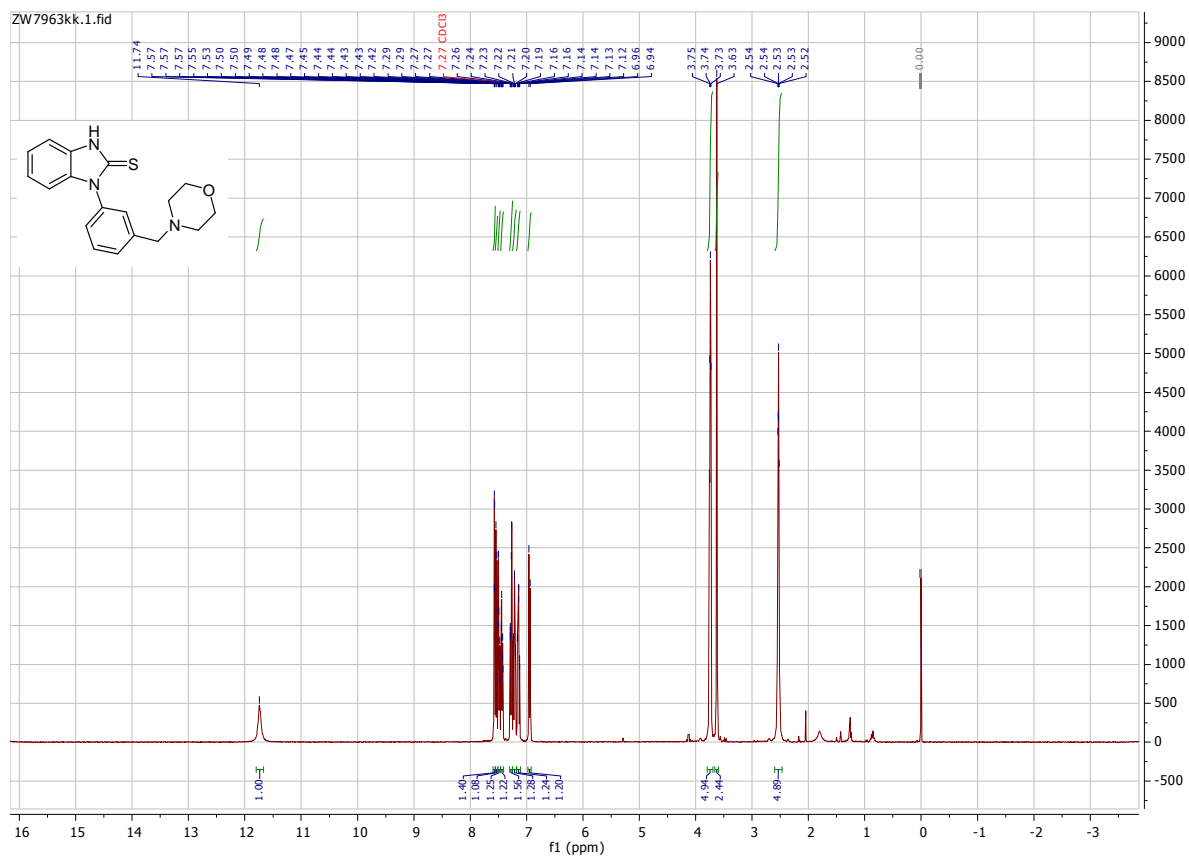
¹H NMR Benzimidazole-2-thione 5q, 400 MHz, CDCl₃



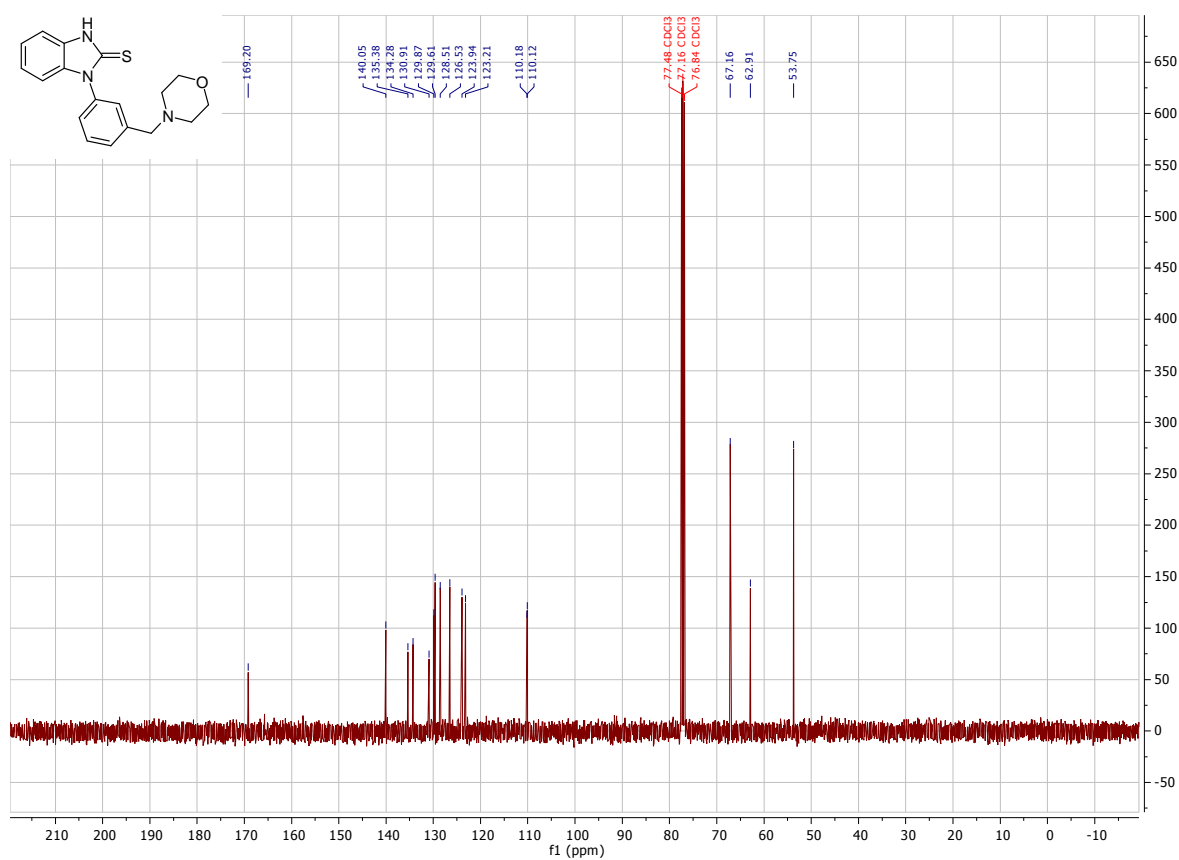
¹³C NMR Benzimidazole-2-thione 5q, 100 MHz, CDCl₃



¹H NMR Benzimidazole-2-thione 5r, 400 MHz, CDCl₃



¹³C NMR Benzimidazole-2-thione 5r, 100 MHz, CDCl₃



2-(Arylamino)aryliminophosphoranes as Easily Available and Convenient Starting Materials in the Synthesis of 1,2,3-Benzotriazoles

Emilia Łukasik, Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44, 01-224 Warsaw 42, Poland
Fax +48(22)6326681; E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

Received: 08.05.2014; Accepted after revision: 10.06.2014

Abstract: 1-Aryl-1,2,3-benzotriazole systems are synthesized in the high-yielding cyclocondensation of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes under mild conditions. The reaction concludes the three-step, halogen-free synthetic route starting from simple nitroarenes and arylamines.

Key words: cyclization, condensation, heterocycles, annulation, ylides

The benzotriazole motif is present in a number of bioactive molecules such as antifungal compounds,¹ antiproliferative agents and histone deacetylase inhibitors,² serotonin receptors,³ as agonists for many proteins,⁴ and as other active drugs,⁵ for example, vorozole and alizapride (Figure 1).

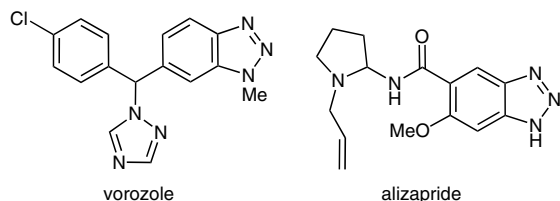


Figure 1 Examples of drugs containing benzotriazole scaffold

A few synthetic ways leading to 1-aryl-1,2,3-benzotriazoles were reported. The simplest one was the reaction of *N*-aryl-1,2-arylenediamines with nitrosating agent such as sodium or alkyl nitrite in acidic media.⁶ More sophisticated methods included metal-catalyzed arylation of 1,2,3-benzotriazole,⁷ reaction of benzobisoxadisiloles with aryl azides,⁸ S_NAr substitution of fluorine in activated arenes by benzotriazole nitrogen,⁹ or reaction of aryl azides with in situ generated benzyne.¹⁰

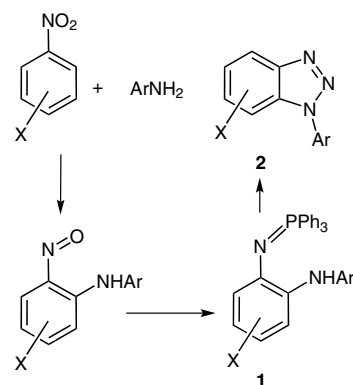
In 2013 we reported a straightforward synthesis of 2-(arylamino)aryliminophosphoranes¹¹ from easily accessible *N*-aryl-2-nitrosoanilines, synthesized directly from nitroarenes and anilines.¹² Their application in the synthesis of 2-aminobenzimidazole derivatives was demonstrated.¹¹

In this communication we would like to report that the title compounds could be successively used as convenient

starting materials in the synthesis of benzotriazole derivatives.

When a solution of 2-(arylamino)iminophosphorane **1** in AcOH was treated with 1.1 equivalents of NaNO_2 , the corresponding 1-aryl-1,2,3-benzotriazole **2** and triphenylphosphine oxide were formed almost immediately (Table 1).^{13,14} In most cases the products were formed in high or nearly quantitative yields. The reaction seems to be insensitive for both electrophilicity of the arylamine ring (Table 1, entries 2, 9, 12, 14, and 16) and steric factor (Table 1, entries 1, 3, 10, and 15). The 4-methoxy group in the arylamine ring may bring some disturbances, from lower yield of product (Table 1, entry 4) to different reaction course. Sodium nitrite was added to the reaction mixture as a solid although in one case its addition as a concentrated aqueous solution gave better results (Table 1, entry 5).

This way we completed a halogen-free (omitting S_NAr displacement of a halogen in 2-halonitroarene with aniline) three-step sequence from nitroarenes and anilines via *N*-aryl-2-nitrosoanilines and 2-(arylamino)aryliminophosphoranes to 1-*N*-aryl-1,2,3-benzotriazoles (Scheme 1).



Scheme 1 Three steps from nitroarenes to 1-arylbenzotriazoles

For the sake of this work a number of new 2-(arylamino)aryliminophosphoranes were synthesized proving the generality and versatility of the previously reported protocol (see Supporting Information).¹¹

It should be mentioned that 2-(arylamino)aryliminophosphoranes are much more stable than the corresponding 2-arylaminoanilines. Although no quantitative investigations were undertaken so far, we observed that the former could be stored at room temperature for months without

SYNLETT 2014, 25, 1987–1990

Advanced online publication: 28.07.2014

DOI: 10.1055/s-0034-1378448; Art ID: st-2014-b0399-1

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Supporting Information
for DOI: 10.1055/s-0034-1378448
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2014

2-(Arylamino)aryliminophosphoranes as Easily Available and Convenient Starting Materials in the Synthesis of 1,2,3-Benzotriazoles.

Emilia Łukasik, Zbigniew Wróbel*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,
ul. Kasprzaka 44, 01-224 Warszawa, Poland.
Fax: +48 22 6326681.
E-mail: zbigniew.wrobel@icho.edu.pl

Supplementary data

General Remarks.

Melting points are uncorrected.

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian-NMR-vnmrs600 and a Varian Mercury 500 instruments, all at 298 K. Chemical shifts are expressed in ppm referred to TMS.

Coupling constants are expressed in Hertz. Mass spectra (EI, 70 eV and ESI) were obtained on an AutoSpec Premier and an API 365 spectrometers. IR spectra were recorded on a FTIR Jasco 6200 instrument.

Silica gel Merck 60 (230-400 mesh) was used for column chromatography. DMF was dried over CaH₂, distilled and stored over molecular sieves. THF was distilled from sodium/benzophenone ketyl prior to use.

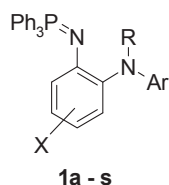
Starting Materials

2-(Arylamino)iminophosphoranes 1a-s were obtained from appropriate *N*-aryl-2-nitrosoanilines according to the previously published procedure.¹ For the synthesis of **1p** and **1n** new *N*-aryl-2-nitrosoanilines were obtained according to the following procedures:²

***N*-(2-Bromo-4-chlorophenyl)-*N*-(5-chloro-2-nitrosophenyl)amine.** To a cooled solution of *t*-BuOK (6 mmol, 672 mg) in DMF (12 mL) was added dropwise at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2-bromo-4-chloroaniline ((413 mg, 2 mmol) in DMF (2 mL), then 4-chloronitrobenzene (314 mg, 2 mmol) in DMF 2 mL). The mixture was stirred at this temperature for 30 min. then the cooling bath was removed. When the temperature reached $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ the reaction mixture was poured into conc. aqueous NH_4Cl (ca. 50 mL) and extracted with EtOAc. The extract was washed thoroughly with water and brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , toluene/ CH_2Cl_2). Yield 55%. Brown solid; mp $125\text{-}128\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 6.76$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.88 (br s, 1 H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 11.25 (br s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 115.18, 118.23, 121.82, 129.17, 130.0, 132.0, 132.8, 135.6, 144.0, 155.2$ (two signals invisible). HRMS (ES⁺): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_2^{79}\text{Br}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 344.9197; found: 344.9183.

***N*-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-nitroso-5-chloroaniline.** To a cooled solution of *t*-BuOK (7 mmol, 785 mg) in THF (10 mL) was added dropwise at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3,5-dimethoxyaniline (306 mg, 2 mmol) in THF (2 mL), then 4-chloronitrobenzene (314 mg, 2 mmol) in THF (2 mL). The mixture was stirred at this temperature for 15 min then the cooling bath was removed and the reaction was allowed to reach the room temperature. The reaction mixture was poured into conc. aqueous NH_4Cl (ca. 50 mL) and extracted with EtOAc. The extract was washed thoroughly with water and brine, and dried with Na_2SO_4 . After evaporation, the crude product was subjected to column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc 4:1). Yield 37%. Brown solid; mp $94\text{-}97\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 3.80$ (s, 6 H), 6.39 (s, 3 H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 11.85 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.7, 99.0, 103.3, 114.9, 119.0, 138.3, 144.9, 155.2, 161.9$, (two signals invisible). MS (EI): m/z (%) = 294 (38), 293 (31), 292 (78), 291 (36), 277 (31), 263 (49), 261 (100), 247 (22), 227 (27), 204 (30), 203 (21). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^{35}\text{Cl}$: 292.0615; found: 292.0618.

Analytical Data for the Novel 2-(Arylamino)iminophosphoranes:



	X	Ar	R	Yield (%)
1c	4-Cl-6-MeO	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	H	72
1e	4-Ph	4-MeOC ₆ H ₄	H	82
1f	4-Cl-6-MeO	4-EtOC ₆ H ₄	H	89
1g	4-F	4-MeC ₆ H ₄	H	90
1i	4-Cl	4-py	H	75
1l	4-Cl	4-CNC ₆ H ₄	H	70
1m	4-Cl	4-MeOC ₆ H ₄	H	98
1n	4-Cl	2-Br-4-ClC ₆ H ₃	H	77
1o	4-F	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	H	97
1p	4-Cl	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	H	83
1r	4-F	4-ClC ₆ H ₄	<i>n</i> -Bu	84
1s				87

Compound 1c: yellow crystals; mp 188-190 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.12 (s, 6 H), 3.0 (s, 3 H), 5.5 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 6.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.13-7.15 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 9 H), 7.65-7.71 (m, 6 H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.3, 54.4, 101.9, 103.5, 121.3, 124.5 (d, *J*_{CP} = 2 Hz), 125.9, 128.7, 128.9 (d, *J*_{CP} = 12 Hz), 131.7 (d, *J*_{CP} = 2 Hz), 132.0 (d, *J*_{CP} = 9 Hz), 133.9 (d, *J*_{CP} = 102 Hz), 135.6, 140.2, 142.4 (d, *J*_{CP} = 18 Hz), 150.8 (d, *J*_{CP} = 5Hz). MS (EI): *m/z* (%) = 538 (47), 537 (46), 536 (100), 278 (68), 263 (17), 262 (48), 261 (19), 258 (17), 239 (14), 183 (55). HRMS (EI): *m/z* calcd for C₃₃H₃₀N₂³¹P³⁵Cl: 536.1784; found: 536.1776.

Compound 1e: yellow crystals; mp 179-182 °C. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.73 (s, 3 H), 6.36-6.39 (m, 1 H), 6.62 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.91-6.94 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.22-7.25 (m, 3 H), 7.29-7.33 (m, 2 H), 7.41-7.45 (m, 3 H), 7.56-7.61 (m, 6 H), 7.63-7.67 (m, 3 H), 7.78-7.83 (m, 6 H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 55.7, 109.9, 115.1,

117.0, 119.5 (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 121.0, 126.1 (d, $J_{CP} = 11$ Hz), 129.1, 129.4 (d, $J_{CP} = 11$ Hz), 129.6, 130.0, 130.8, 132.6 (d, $J_{CP} = 9$ Hz), 137.1, 138.8, 139.3 (d, $J_{CP} = 21$ Hz), 141.8, 154.2 [one signal invisible]. MS (EI): m/z (%) = 550 (100), 535 (22), 262 (23), 245 (20). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{37}H_{31}N_2^{31}PO$: 550.2174; found: 550.2191.

Compound 1f: yellow crystals; mp 184–186 °C. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.31$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 3.99 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 6.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.88-6.91 (m, 2 H), 7.07-7.11 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.50-7.59 (m, 9 H), 7.61-7.67 (m, 6 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 15.2, 54.5, 63.7, 102.8, 105.0, 115.7, 121.0, 121.7, 128.9$ (d, $J_{CP} = 12$ Hz), 131.7, 132.0 (d, $J_{CP} = 9$ Hz), 133.3, 134.1, 136.2, 140.6 (d, $J_{CP} = 18$ Hz), 150.9, 154.0. MS (EI): m/z (%) = 554 (39), 553 (37), 552 (100), 525 (20), 524 (19), 523 (53), 263 (22), 262 (51), 261 (18), 183 (47). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{33}H_{30}N_2^{31}PO_2^{35}Cl$: 552.1733; found: 552.1740.

Compound 1g: orange solid; mp 160-162 °C. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.26$ (s, 3 H), 6.08-6.13 (m, 1 H), 6.19-6.23 (m, 1 H), 6.81 (dt, $J = 11.1, 2.9$ Hz, 1 H), 7.10-7.13 (m, 4 H), 7.55-7.59 (m, 6 H), 7.61-7.66 (m, 3 H), 7.68 (s, 1 H), 7.73-7.79 (m, 6 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 20.8, 99.2$ (d, $J_{CF} = 26$ Hz), 103.6 (d, $J_{CF} = 21$ Hz), 118.6 (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 118.9, 129.5 (d, $J_{CP} = 11$ Hz), 129.9, 130.1 (d, $J_{CP} = 22$ Hz), 130.8, 132.5 (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 135.0, 138.8 (d, $J_{CF} = 11$ Hz), 139.1 (d, $J_{CF} = 11$ Hz), 140.5, 155.7 (d, $J_{CF} = 230$). MS (EI): m/z (%) = 476 (100), 475 (17), 276 (10), 262 (44), 261 (12), 183 (39), 108 (17). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{31}H_{26}N_2^{31}PF$: 476.1818; found: 476.1832.

Compound 1i: yellow solid; mp 62-65 °C. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.33$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1 H), 6.90–6.91 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 6 H), 7.17 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.60-7.65 (m, 3 H), 7.67-7.72 (m, 6 H), 8.16-8.19 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 110.2, 119.9, 120.5, 121.3$ (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 122.9, 129.4 (d, $J_{CP} = 12$ Hz), 129.9 (d, $J_{CP} = 99$ Hz), 132.6 (d, $J_{CP} = 9$ Hz), 132.7 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 135.3 (d, $J_{CP} = 22$ Hz), 142.3, 150.2, 150.6. MS (EI): m/z (%) = 481 (46), 480 (47), 479 (100), 478 (21), 263 (14), 262 (58), 261 (13), 185 (10), 184 (11), 183 (59), 108 (19). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{29}H_{23}N_3^{31}P^{35}Cl$: 479.1318; found: 479.1330.

Compound 1l: orange crystals; mp 166-169 °C. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.35$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.50 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 7.10-7.14 (m, 2 H), 7.27 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.44-7.51 (m, 8 H), 7.53-7.58 (m, 3 H), 7.65-7.71 (m, 6 H), 7.87 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 101.3, 115.3, 115.9, 120.3, 120.6$ (d, $J_{CP} = 9$ Hz), 121.0, 122.3, 128.9 (d, $J_{CP} = 12$ Hz), 129.8, 130.8, 132.3 (d, $J_{CP} = 2$ Hz), 132.5 (d, $J_{CP} = 10$ Hz), 133.8, 139.3, 147.5. MS (EI): m/z (%) = 505 (52), 504 (54), 503 (100), 502 (22), 262 (65), 185 (11), 183 (55), 108 (24). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{31}H_{23}N_3^{31}P^{35}Cl$: 503.1318; found: 503.1320.

Compound 1m: yellow crystals; mp 153-156 °C. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.72$ (s, 3 H), 6.17-6.20 (m, 1 H), 6.25 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 6.75-6.78 (m, 1 H), 6.90-6.93 (m, 2

H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.40-7.43 (m, 1 H), 7.54-7.58 (m, 6 H), 7.60-7.64 (m, 3 H), 7.72-7.77 (m, 6 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 55.7, 110.1, 115.1, 117.2, 119.5 (d, J_{CP} = 9 Hz), 121.4, 122.4, 129.4 (d, J_{CP} = 11 Hz), 130.1 (d, J_{CP} = 99 Hz), 132.6 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.7, 135.9, 137.4, 140.9 (d, J_{CP} = 21 Hz), 154.9. MS (EI): m/z (%) = 510 (37), 509 (37), 508 (100), 493 (38), 292 (11), 262 (46), 183 (50), 108 (22). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2^{31}\text{P}^{35}\text{Cl}$: 508.1471; found: 508.1480.

Compound 1n: yellow crystals; mp 135-137 °C. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ = 6.29 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.34-7.47 (m, 2 H), 7.54-7.60 (m, 6 H), 7.63-7.67 (m, 3 H), 7.72-7.79 (m, 7 H), 8.07 (s, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 112.6, 113.5, 116.5, 119.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 120.0, 120.5, 123.2, 128.5, 129.0 (d, J_{CP} = 12 Hz), 129.2 (d, J_{CP} = 99 Hz), 131.9, 132.1 (d, J_{CP} = 10 Hz), 132.4 (d, J_{CP} = 3 Hz), 136.1 (d, J_{CP} = 21 Hz), 139.0, 139.3. MS (EI): m/z (%) = 595 (15), 593 (36), 592 (100), 591 (27), 590 (59), 262 (39), 261 (73), 260 (21), 250 (15), 248 (23). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2^{31}\text{P}^{79}\text{Br}$: 590.0081; found: 590.0067.

Compound 1o: yellow crystals; mp 152-154 °C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2.21 (s, 6 H), 5.82-5.85 (m, 1 H), 5.99-6.05 (m, 1 H), 6.34-6.38 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.05-7.08 (m, 1 H), 7.12-7.14 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 6 H), 7.53-7.57 (m, 3 H), 7.76-7.81 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.5, 97.2, 97.5, 101.7 (d, J_{CP} = 22 Hz), 119.1 (d, J_{CF} = 9 Hz), 125.5, 128.4, 128.7 (d, J_{CP} = 12 Hz), 130.9, 131.9 (d, J_{CF} = 7 Hz), 132.6 (d, J_{CF} = 10 Hz), 136.3, 140.0, 142.5 (d, J_{CF} = 11 Hz), 157.4 (d, J_{CF} = 230 Hz). MS (EI): m/z (%) = 490 (100), 305 (33), 278 (65), 262 (41), 227 (16), 183 (44). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2^{31}\text{PF}$: 490.1974; found: 490.1980.

Compound 1p: yellow crystals; mp 162-165 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.78 (s, 6 H), 6.08 (t, J = 2 Hz, 1 H), 6.29-6.32 (m, 1 H), 6.36-6.40 (m, 3 H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.42-7.47 (m, 6 H), 7.51-7.56 (m, 4 H), 7.68-7.74 (m, 6 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 55.4, 93.2, 96.9, 113.2, 118.5, 120.0 (d, J_{CP} = 9 Hz), 122.6, 128.9 (d, J_{CP} = 12 Hz), 130.5 (d, J_{CP} = 100 Hz), 132.1 (d, J_{CP} = 3 Hz), 132.6 (d, J_{CP} = 10 Hz), 137.7, 138.6 (d, J_{CP} = 20 Hz), 145.2, 161.7. MS (EI): m/z (%) = 540 (47), 539 (47), 538 (100), 263 (14), 262 (52), 261 (16). HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2^{31}\text{PO}_2^{35}\text{Cl}$: 538.1577; found: 538.1599.

Compound 1r: orange oil. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ = 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.23-1.31 (m, 2 H), 1.48-1.55 (m, 2 H), 3.62-3.67 (m, 2 H), 6.32-6.36 (m, 1 H), 6.54-6.58 (m, 2 H), 6.61-6.66 (m, 1 H), 6.92-6.96 (m, 1 H), 7.09-7.12 (m, 2 H), 7.44-7.49 (m, 6 H), 7.51-7.59 (m, 9 H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.3, 20.2, 30.0, 51.7, 113.2 (d, J_{CP} = 21 Hz), 114.6, 116.5 (d, J_{CP} = 21 Hz), 119.4, 122.0 (d, J_{CF} = 9 Hz), 128.5, 129.2 (d, J_{CF} = 11Hz), 130.7 (d, J_{CP} = 99Hz), 132.4 (d, J_{CP} = 10 Hz), 139.3 (d, J_{CF} = 10 Hz), 139.5 (d, J_{CF} = 9 Hz), 144.7 (d, J_{CF} = 2 Hz), 147.7, 154.9 (d, J_{CF} = 233 Hz). MS (EI): m/z (%) = 554 (23), 553 (23),

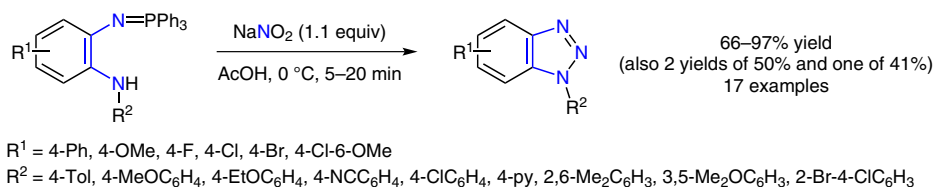
552 (60), 509 (100), 370 (39), 263 (53), 262 (65), 261 (49), 247 (41). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{34}H_{31}N_2^{31}P^{35}ClF$: 552.1897; found: 552.1908.

Compound 1s: Orange solid; mp > 270 °C (dec). 1H NMR (500 MHz, TFA-*d*): δ = 1.74 (br s, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 7.09-7.11 (m, 2 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 7.58-7.62 (m, 6 H), 7.76-7.83 (m, 9 H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) [one signal invisible]. ^{13}C NMR (125 MHz, TFA-*d*): δ = 15.9, 55.5, 94.8, 95.1, 110.8, 117.6, 118.4, 119.2, 128.9 (d, J_{CP} = 5 Hz), 130.1, 130.2, 132.1, 133.6 (d, J_{CP} = 11 Hz), 135.6, 136.4 (d, J_{CP} = 3 Hz), 139.3, 141.3 (d, J_{CP} = 99 Hz), 154.4, 158.3. MS (EI): m/z (%) = 553 (100), 539 (10), 538 (26), 279 (12), 278 (57), 263 (12), 262 (43), 261 (32), 183 (34), 108 (15). HRMS (EI): m/z calcd for $C_{36}H_{32}N_3PO$: 553.2283; found: 553.2294.

References

1. Łukasik, E.; Wróbel, Z. *Synlett* **2013**, DOI: 10.1055/s-0033-1340055.
2. (a) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525-1528; (b) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865-3872.

Synthesis of Benzotriazoles from 2-(Arylamino)aryliminophosphoranes



Significance: Reported is the synthesis of *N*-substituted benzotriazoles from 2-(arylamino)aryliminophosphorane using diazotizing reaction conditions. As may be expected, due to the highly reactive nature of the intermediates, the reaction is relatively insensitive to electronic and steric effects. Several mechanistic rationalizations were proposed, but no supporting evidence was provided. The 2-(arylamino)aryliminophosphorane starting materials were observed to be stable at room temperature for months, which contrasts strongly with the known poor stability of 2-arylaminoanilines. These compounds may constitute a more stable synthetic alternative to 2-arylaminoanilines.

Comment: In addition to being useful synthetic reagents, benzotriazoles are present in a range of biologically active molecules, some of which are outlined in the introduction to the current work. The current method for their synthesis is notable for the mild reaction conditions, short reaction times, modest to good yields, and the ease of synthesis of the starting materials (previously outlined for the synthesis of benzimidazoles; E. Lukasik, Z. Wróbel *Synlett* **2014**, 25, 217). The scope of the reaction was studied modestly with respect to R^1 and R^2 , although, as most of the examples used $R^1 = 4$ -substituent, this possibly indicates a lack of ready available *ortho*-substituted starting materials. The utility of the reaction was further improved by the disclosure of uncommon reaction products. For instance, when $R^1 = 4$ -OMe or 4-F, 5- NO_2 -substituted benzotriazoles are observed as products, presumably as a result of nitrosylation and further oxidation.

Oświadczenia autorów publikacji:

Mgr Emilia Łukasik

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji naukowych wchodzących w skład niniejszej dysertacji polegał na:

- *Branii udziału w opracowywaniu koncepcji badań oraz w planowaniu eksperymentów.*
- *Wykonaniu części eksperymentalnej pracy.*
- *Uczestniczeniu w interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptów.*

Zespół 7

Deklaracja udziału w pracach

Pani mgr Emilia Łukasik wykonując pod moim kierunkiem rozprawę doktorską opublikowała 7 (słownie siedem) prac w różnych czasopismach z dziedziny syntezy organicznej. Ponieważ wszystkie prace posiadały tylko 2 autorów tj. mgr Łukasik i mnie niniejszym potwierdzam, że mgr Łukasik wykonywała wszystko to co należy do zakresu wkładu pracy doktoranta a ja to co należy do opiekuna/promotora pracy.

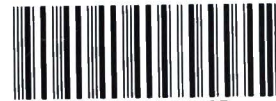


B. Org. 392/17



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.392/17



90000000194979