



膦亚胺叶立德在杂环合成中的应用

丁明武

农药与化学生物学教育部重点实验室; 华中师范大学, 武汉 430079

E-mail: mwding@mail.ccnu.edu.cn

收稿日期: 2010-02-20; 接受日期: 2010-03-19

摘要 总结了课题组应用膦亚胺叶立德的氮杂 Wittig 反应合成氮杂环的研究工作. 我们发展了一种应用 α -酯基膦亚胺与异氰酸酯(或二硫化碳)、亲核试剂的连续成环反应, 合成咪唑啉酮及噻唑类杂环的新方法. 应用 β -酯基膦亚胺与异氰酸酯(或二硫化碳)、亲核试剂的连续成环反应, 则可制备(稠合的)喹唑啉酮和嘧啶酮类杂环. 而应用 β -炔基膦亚胺与异氰酸酯、亲核试剂在银离子催化下的连续成环反应, 可得到吡啶类杂环. 最近我们课题组又初步将膦亚胺叶立德应用于串联的 Ugi 和 Passerini 后修饰反应中, 合成了多取代苯并噻嗪和噻唑啉类杂环化合物.

关键词

膦亚胺
氮杂 Wittig 反应
叶立德
杂环

1 引言

杂环化合物广泛分布于自然界, 其数量几乎占已知有机化合物的三分之一. 许多重要的物质如叶绿素、血红素、核酸、临床应用的一些有显著疗效的天然药物和合成药物, 高效低毒的农药等, 都含有杂环化合物的结构. 因此, 杂环化合物在新医药、新农药和新材料等领域有广泛的应用前景, 合成具有结构多样性的杂环一直是有机合成化学研究的热点领域. 在新医药和新农药的研究中, 常常需要合成大量具有结构多样化的杂环化合物, 以从中筛选出高效的新产品. 尽管合成杂环化合物的方法很多, 然而, 如何快速、高效地构筑多取代杂环或结构复杂的稠杂环, 仍然是杂环合成中一个具有挑战性的课题.

有机磷试剂在有机合成中具有广泛的用途, 膦亚胺叶立德就是其中具有代表性的例子. 膦亚胺叶立德的氮杂 Wittig 反应广泛地应用于氮杂环的合成, 已成为一种合成新型氮杂环及具有生物活性的天然杂环化合物的有效方法^[1-3]. 该方法的优点表现在反应条件温和、副反应少, 且反应多通过串联进行, 操作简

便, 总收率高. 膦亚胺叶立德合成氮杂环的方法包括分子内氮杂 Wittig 反应和串联的氮杂 Wittig 反应. 分子内氮杂 Wittig 反应常从含羰基的叠氮化物出发, 将 Staudinger 反应和分子内氮杂 Wittig 反应串联进行, 可合成五到八元杂环, 该方法原料易得、条件温和、产率良好, 而且是在中性条件下进行, 尤其适合于分子中含有对酸碱敏感基团的物质. 串联的氮杂 Wittig 反应则通过膦亚胺与异(硫)氰酸酯(或二氧化碳, 二硫化碳、酰氯、乙烯酮、醛酮等)发生分子间氮杂 Wittig 反应, 形成活性中间体碳二亚胺(或异氰酸酯、异硫氰酸酯、氯代亚胺、乙烯亚胺、席夫碱等), 再进一步发生连续的成环反应形成杂环化合物.

我们课题组在研究膦亚胺叶立德的氮杂 Wittig 反应的过程中, 发展了一种应用 α 或 β 酯(炔)基膦亚胺与异氰酸酯(或二硫化碳)、亲核试剂的连续成环反应, 合成各种多取代咪唑啉酮及稠合的嘧啶酮等杂环的新方法. 膦亚胺叶立德也被应用于串联的 Ugi 和 Passerini 后修饰反应, 来合成多取代苯并噻嗪和噻唑啉类杂环化合物. 本文按反应和杂环结构类型不同, 总结我们利用膦亚胺叶立德的氮杂 Wittig 反应, 合成

具有生物活性杂环化合物的研究工作。

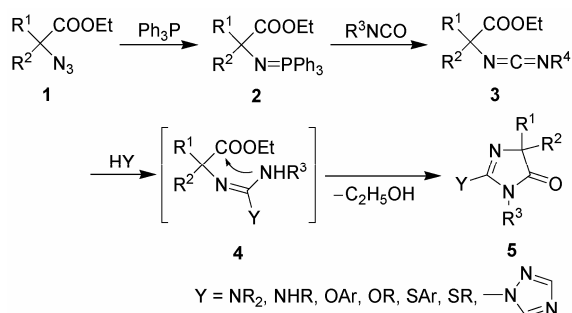
2 α -酯基膦亚胺在合成咪唑啉酮及噁唑类杂环中的应用

2.1 2,3,5-三取代咪唑啉酮的合成

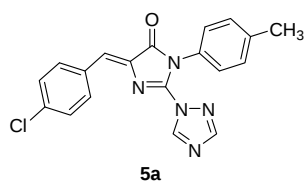
2,3,5-三取代咪唑啉酮是一类具有良好生物活性和药理活性的杂环化合物。如杀菌剂咪唑菌酮, 属于2-甲硫基-3-氨基咪唑啉酮衍生物^[4], 它是一种真菌线粒体呼吸抑制剂, 对果树黑斑病及由卵菌引起的霜霉病, 疫病等具有很好的活性。尽管有许多合成咪唑啉酮的方法, 包括分子内氮杂 Wittig 反应方法^[5], 然而2位有亲核基团取代的咪唑啉酮却不容易制备。从易得的 α -叠氮基酯 **1** 出发, 利用 α -酯基膦亚胺叶立德 **2** 与异氰酸酯的氮杂 Wittig 反应, 得到碳二亚胺 **3**, **3** 再与各种亲核试剂发生连续的成环反应, 制得了2,3,5-三取代咪唑啉酮衍生物 **5**^[6-10], 该方法尤其适合于在咪唑啉酮的2位引入各种不同的亲核取代基。其合成路线见式1。

杀菌活性研究表明, 部分该类化合物表现出良好的抑菌活性, 其中以 **5a** 活性最好, 在 50 ppm 浓度时, 对稻瘟菌、水稻纹枯菌、棉花枯萎菌、苹果轮纹菌及小麦赤霉菌的抑制率均达 100%, 对芦笋褐斑菌的抑制率亦达 81%^[11]。

应用可溶性聚乙二醇(PEG-4000)支撑的 α -酯基膦亚胺 **6** 的氮杂 Wittig 反应, 也可有效地合成咪唑啉



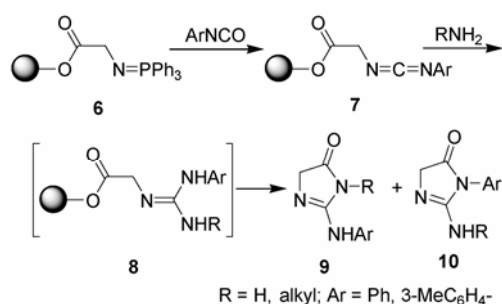
式 1



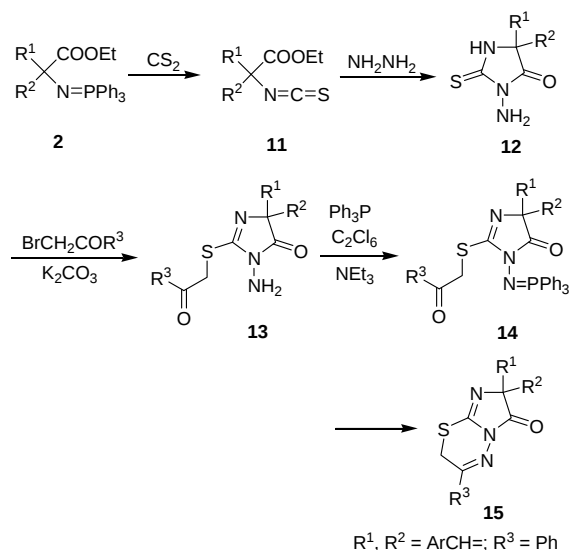
酮衍生物 (式 2)^[12]。该方法操作简便、产物易于分离提纯, 产率高。当 PEG 支撑的碳二亚胺 **7** 与伯胺反应时, 反应还表现出成环选择性: R 为伯碳时仅生成咪唑啉酮 **9**, R 为叔碳时仅生成异构体 **10**, R 为仲碳时则生成 **9** 和 **10** 的混合物。这表明该成环反应的选择性受 R 基团的电子效应和立体效应的共同控制。

2.2 2H-咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二嗪-6(7H)-酮的合成

α -酯基膦亚胺叶立德 **2** 与二硫化碳的氮杂 Wittig 反应, 则可顺利得到异硫氰酸酯 **11**, **11** 再与水合肼作用直接生成氨基硫代咪唑啉酮 **12**, **12** 在碳酸钾的作用下, 与 ω -卤代酮发生 S-烷基化反应, 得到2-烷基硫基-3-氨基咪唑啉酮 **13**, **13** 用三苯基膦、六氯乙烷、三乙胺处理, 经生成的膦亚胺中间体 **14** 的分子内氮杂 Wittig 反应成环, 制得 2H-咪唑并[2,1-b]-1,3,4-噻二嗪-6(7H)-酮 **15** (式 3)^[13]。



式 2



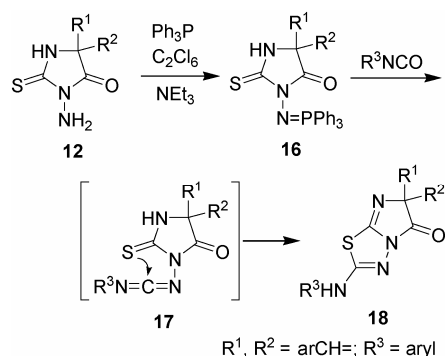
式 3

2.3 咪唑并[2,1-*b*]-1,3,4-噻二唑-5(6*H*)-酮的合成

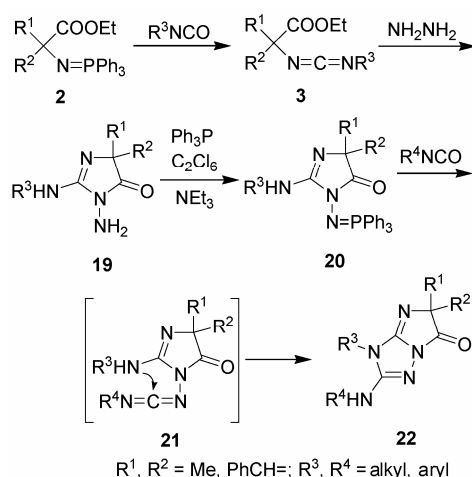
上述制得的氨基硫代咪唑啉酮 **12** 也可进一步用三苯基膦、六氯乙烷、三乙胺处理, 生成膦亚胺 **16**. 膦亚胺 **16** 与异氰酸酯发生氮杂 Wittig 反应, 经活性中间体碳二亚胺 **17** 的分子内成环反应, 直接得到咪唑并[2,1-*b*]-1,3,4-噻二唑-5(6*H*)-酮 **18** (式 4)^[14].

2.4 3,5-二氢-6*H*-咪唑并[1,2-*b*]-1,2,4-三唑-6-酮的合成

α -酯基膦亚胺叶立德 **2** 与异氰酸酯的氮杂 Wittig 反应, 得到的碳二亚胺 **3** 再与胍反应, 可选择性地得到 3-氨基咪唑啉酮 **19**. **19** 用三苯基膦、六氯乙烷、三乙胺处理, 生成膦亚胺 **20**. 膦亚胺 **20** 与异氰酸酯发生氮杂 Wittig 反应, 经活性中间体碳二亚胺 **21** 的分子内成环反应, 得到 3,5-二氢-6*H*-咪唑并[1,2-*b*]-1,2,4-三唑-6-酮 **22** (式 5)^[15].



式 4



式 5

2.5 5-乙氧基噁唑及噁唑并[3,2-*c*]噻唑啉的合成

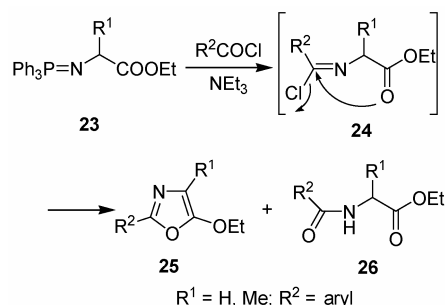
应用 α -酯基膦亚胺叶立德 **23** 与酰氯的氮杂 Wittig 反应, 则可制备 5-乙氧基噁唑衍生物 **25** (式 6). 该反应可能先生成氯代亚胺中间体 **24**, **24** 再发生分子内酯基的亲核进攻成环, 得到 5-乙氧基噁唑衍生物 **25**. 取代基 R^1 的空间位阻对该反应影响很大: 当 $\text{R}^1 = \text{H}$ 时, 反应在室温下就可进行, 产率良好; 但当 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 时, 室温下只生成酰胺衍生物 **26** (由中间体 **24** 水解得到), 只有在加热条件下才得到 5-乙氧基噁唑衍生物 **25** 和酰胺衍生物 **26** 的混合物, 因此, 该方法适合于制备 4 位未取代的 5-乙氧基噁唑衍生物^[16].

按该方法制备的噁唑衍生物 **25i** 可进一步与三苯基膦发生 Staudinger 反应, 生成膦亚胺 **27**. **27** 与异氰酸酯发生氮杂 Wittig 反应, 经活性中间体碳二亚胺 **28** 的分子内电环合成环, 得到噁唑并[3,2-*c*]噻唑啉 **29**. 同样, 膦亚胺 **27** 与二硫化碳的反应, 可经由异硫氰酸酯中间体 **30** 的成环反应, 生成噁唑并[3,2-*c*]噻唑啉 **31** (式 7)^[16].

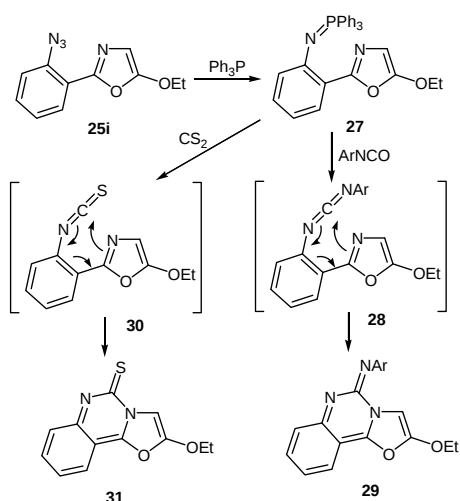
3 β -酯基膦亚胺在合成嘧啶酮类杂环中的应用

3.1 4(3*H*)-噻唑啉酮的合成

4(3*H*)-噻唑啉酮衍生物是一类具有良好生物活性和药理活性的杂环化合物, 如一些噻唑啉酮化合物表现出良好的杀菌、抗炎、抗癌等活性. 尽管有许多合成 4(3*H*)-噻唑啉酮的方法, 包括分子内氮杂 Wittig 反应方法^[5,17], 然而却缺乏一种通用的方法来合成 2 位有亲核基团取代的 4(3*H*)-噻唑啉酮. 利用 β -酯基膦亚胺 **32** 与异氰酸酯发生氮杂 Wittig 反应, 得



式 6

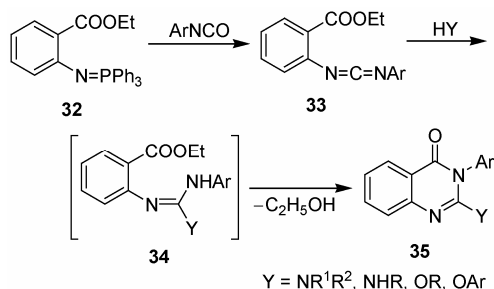


式 7

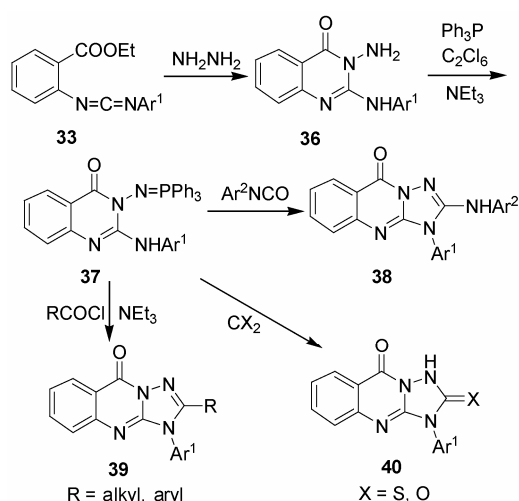
到碳二亚胺中间体 **33**, **33** 再与各种亲核试剂发生连续的成环反应, 可得到 4(3H)-噻唑啉酮衍生物 **35** (式 8)^[18-20], 该方法尤其适合于在 4(3H)-噻唑啉酮的 2 位引入各种不同的亲核取代基。

β -酯基膦亚胺叶立德 **32** 与异氰酸酯的氮杂 Wittig 反应, 得到的碳二亚胺 **33** 如果与肼反应, 可选择性地生成 3-氨基噻唑啉酮 **36**. **36** 用三苯基膦、六氯乙烷、三乙胺处理, 生成膦亚胺 **37**. 膦亚胺 **37** 与异氰酸酯、酰氯或二硫(氧)化碳反应, 经相应活性中间体的分子内成环反应, 得到 1,2,4-三唑并[5,1-*b*]噻唑啉-9(3H)-酮 **38**, **39**, **40** (式 9)^[21].

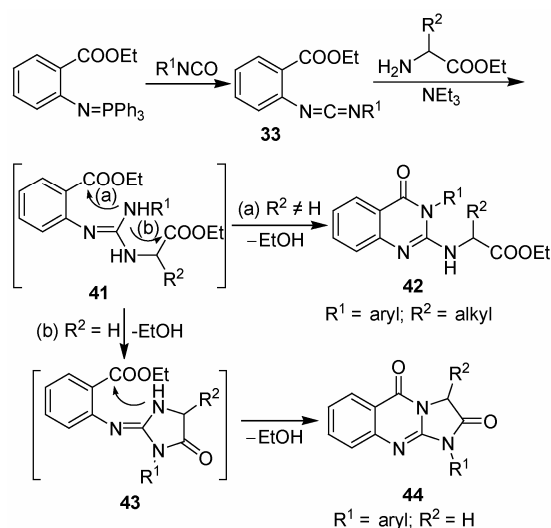
碳二亚胺 **33** 与 α -氨基酸酯在三乙胺存在下的反应, 生成不同的反应产物 (式 10). 当 R^2 为烷基时, 胍中间体 **41** 通过(a)途径成环, 得到 4(3H)-噻唑啉酮衍生物 **42**. 而当 R^2 为 H 时, 胍中间体 **41** 通过(b)途径成环, 先生成咪唑啉酮中间体 **43**, 再通过连续的成环反应, 得到咪唑并[2,1-*b*]噻唑啉-2,5(1H,3H)-二酮 **44**^[22].



式 8



式 9

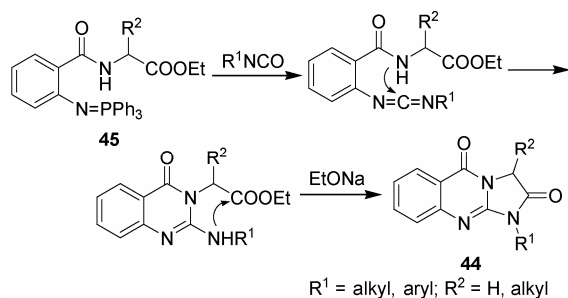


式 10

上述合成路线只有当 $\text{R}^2 = \text{H}$ 时才能得到咪唑并[2,1-*b*]噻唑啉-2,5(1H,3H)-二酮 **44**, 而应用式 11 合成方法则无论 R^2 是否为 H 均可制得稠杂环 **44**: 膦亚胺叶立德 **45** 先与异氰酸酯反应, 再在醇钠的催化下发生连续成环反应, 得到 **44**^[22].

3.2 噻吩并嘧啶酮的合成

噻吩并嘧啶酮衍生物是一类具有良好生物活性的稠杂环化合物, 如一些 2-烷氧基及烷基噻吩并嘧啶酮表现出优良的杀菌活性. 尽管有许多合成噻吩并嘧啶酮的方法, 然而 2 位有亲核基团取代的噻吩并嘧啶酮却不容易合成. 利用 β -酯基苯并噻吩膦亚胺

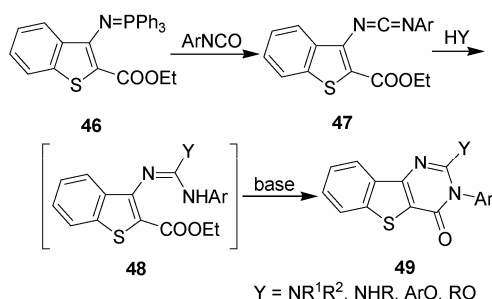


式 11

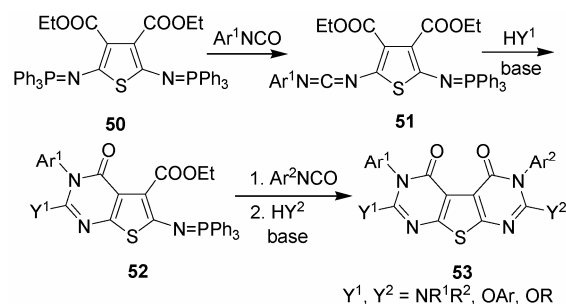
46 与异氰酸酯发生氮杂 Wittig 反应, 得到碳二亚胺中间体 **47** 再与各种亲核试剂在碱催化下发生连续的成环反应, 可制得苯并噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 **49** (式 12)^[23]. 同样的方法可用于合成噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物^[24-26]. 和制备 4(3*H*)-喹唑啉酮不同的地方在于: 该反应需在碱(如醇钠)催化下, 中间体 **48** 才能顺利成环生成 **49**, 说明此时成环反应更难发生. 进一步应用碳二亚胺 **47** 与肼的反应物可制备噻吩并[2,3-*d*]-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]喹唑啉-10-(3*H*)-酮^[27].

β -酯基噻吩双膦亚胺 **50** 与两分子异氰酸酯发生双氮杂 Wittig 反应, 再与亲核试剂在碱催化下发生连续的成环反应, 可制得对称取代的噻吩并双嘧啶酮. 若双膦亚胺 **50** 先与一分子异氰酸酯和亲核试剂反应, 由于双膦亚胺 **50** 与单膦亚胺 **51** 反应活性的差异, 可以较好的产率得到单膦亚胺 **52**, **52** 再与另一分子异氰酸酯和亲核试剂反应, 则可制得不对称取代的噻吩并[2,3-*d*:5,4-*d'*]双嘧啶-4,5(3*H*, 6*H*)-二酮 **53** (式 13)^[28].

当欲将双噻吩二胺 **54** 用过三苯基膦、六氯乙烷和三乙胺转化为双膦亚胺时, 意外地发现只能得到单膦亚胺 **55**, 这可能是由于单膦亚胺 **55** 中剩余的氨基氢与膦亚胺基的氮原子和酯基的氧原子形成了



式 12

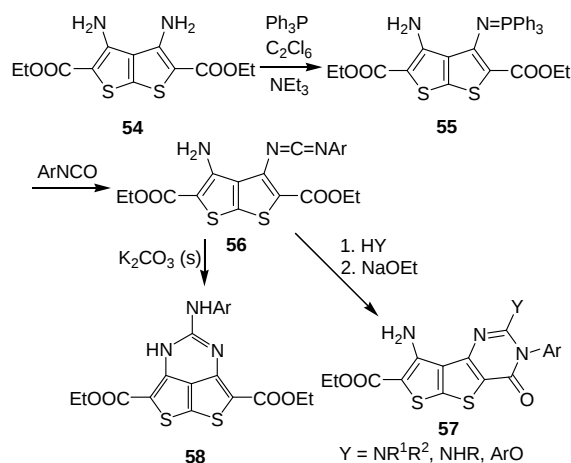


式 13

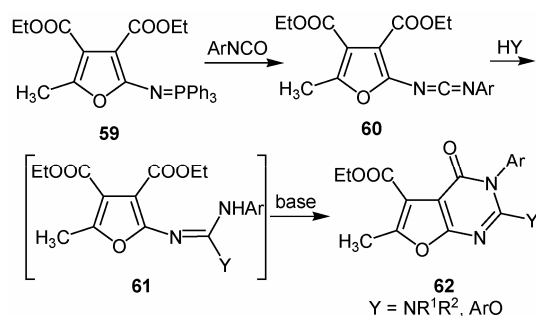
分子内双氢键, 从而降低了其反应活性, 无法转化为双膦亚胺. 膦亚胺 **55** 与异氰酸酯反应可顺利得到碳二亚胺中间体 **56**, **56** 与亲核试剂先作用, 再在碱催化下发生连续的成环反应, 可制得噻吩并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物 **57** (式 14)^[29]. 但若碳二亚胺中间体 **56** 先与碱作用, 则可发生分子内氨基对碳二亚胺的亲核进攻成环, 得到新型杂环体系 5*H*-2,3-二硫杂-5,7-二氮杂环戊二烯并[*cd*]茚 **58**.

3.3 呋喃并嘧啶酮的合成

尽管关于噻吩并嘧啶酮的文献很多, 但呋喃并嘧啶酮的文献报道却很少, 这可能是由于呋喃环不太稳定的缘故, 尤其是在苛刻的反应条件下. 应用 β -酯基膦亚胺叶立德在温和条件下的反应, 可顺利合成 2 位有亲核基团取代的呋喃并嘧啶酮. β -酯基呋喃膦亚胺 **59** 与异氰酸酯反应, 得到的碳二亚胺中间体 **60** 再与各种亲核试剂在碱催化下发生连续的成环反应, 可顺利制得呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物



式 14



式 15

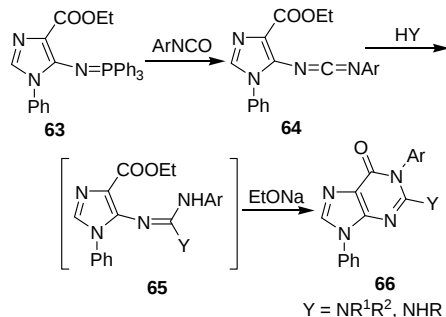
62 (式 15)^[30]. 同样的方法可用于合成苯并咪唑并[3,2-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物^[31].

3.4 咪唑并嘧啶酮(鸟嘌呤)的合成

鸟嘌呤衍生物是一类具有良好生物活性和重要应用价值的化合物, 具有潜在的抗肿瘤和抗病毒活性. 应用 β -酯基膦亚胺叶立德的反应, 可顺利合成 2 位有亲核基团取代的鸟嘌呤衍生物. β -酯基咪唑膦亚胺 **63** 与异氰酸酯反应, 得到的碳二亚胺中间体 **64** 再与胺在醇钠催化下发生连续的成环反应, 可制得新型鸟嘌呤衍生物 **66** (式 16)^[32]. 部分 **66** 具有体外抗肿瘤活性, 如 **66b** ($\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{N}(n\text{-Bu})_2$) 对口腔底癌, 肝癌和卵巢癌具有抑制作用, 其 IC_{50} 分别为 9.5, 20.4 和 10.0 $\mu\text{mol/L}$.

3.5 三唑并嘧啶酮(氮杂鸟嘌呤)的合成

7*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*d*]嘧啶-7-酮(8-氮杂鸟嘌呤)是嘌呤的生物等排体, 此类化合物有很多显著的生物活性, 如抗癌、抗病毒、抗菌等. 应用 β -酯基膦亚胺叶立德的反应, 可顺利合成 5 位有亲核基团取代的 8-氮杂鸟嘌呤衍生物. β -酯基三唑膦亚胺 **67** 与异氰酸酯反应, 得到的碳二亚胺中间体 **68** 再与各种亲核试



式 16

剂在碱催化下发生连续的成环反应, 可制得新型 8-氮杂鸟嘌呤衍生物 **70** (式 17)^[33]. 当该反应以乙醇为溶剂时得不到成环产物 **70**, 而只能得到脒中间体 **69**, 这是由于中间体 **69** 在乙醇中溶解性不好, 但是采用溶解性好的乙醇/二氯甲烷混合溶剂可以良好的产率得到 8-氮杂鸟嘌呤衍生物 **70**.

碳二亚胺 **68** 如果与脒反应, 可选择性地生成 6-氨基三唑并嘧啶酮 **72**. **72** 用三苯基膦、六氯乙烷、三乙胺处理可转化为膦亚胺 **73**. 膦亚胺 **73** 与异氰酸酯、酰氯或二硫化碳反应, 经相应活性中间体的分子内成环反应, 得到新型稠杂环 3,5-二氢-1,2,3-三唑并[4,5-*d*]-1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-酮 **74** 和 **75** (式 18)^[34].

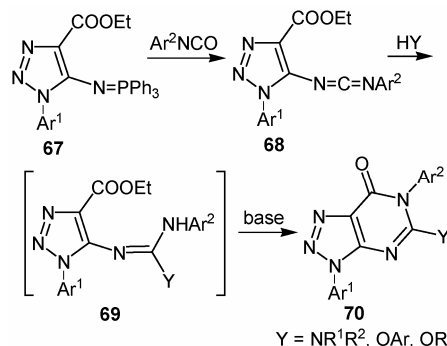
4 β -炔基膦亚胺在合成吡啶杂环中的应用

β -炔基膦亚胺 **76** 与异氰酸酯反应, 得到的碳二亚胺中间体 **77** 再与各种亲核试剂反应生成中间体 **78**. **78** 无论用什么碱催化都不发生预期的成环反应生成喹啉, 但在催化量的硝酸银作用下, 炔烃受银离子的活化, 区域选择性地发生成环反应生成吡啶衍生物 **79** (式 19)^[35].

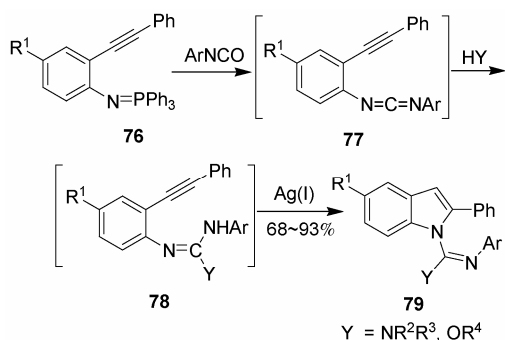
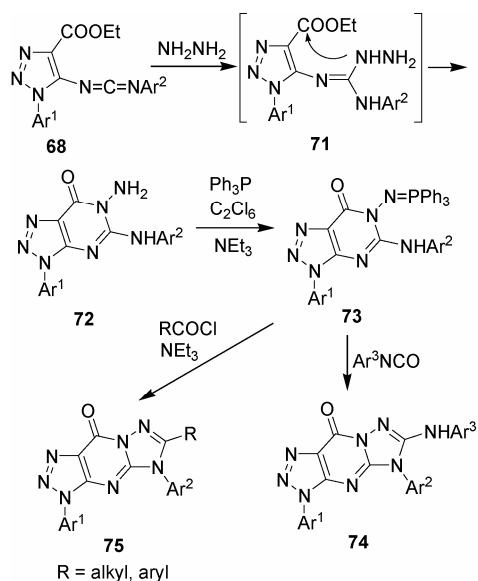
5 膦亚胺参与的 Passerini 和 Ugi 后修饰反应合成杂环化合物

5.1 苯并咪唑的合成

Passerini 和 Ugi 反应属于异腈参与的多组分反应 (IMCR), 该类反应由于同时使用多个组分“一锅”作用, 不需要分离反应中间体, 反应效率高, 近年来越



式 17

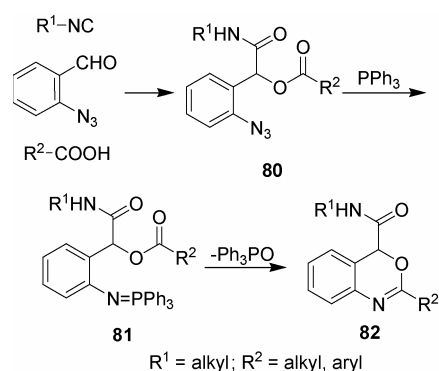


式 18

来越受到重视。应用连续的 Passerini/Staudinger/氮杂 Wittig 反应可合成新型 4H-3,1-苯并噁嗪类杂环。该方法利用邻叠氮基苯甲醛、酸和异脒的三组分 Passerini 反应, 高收率地得到叠氮化合物 **80**, **80** 与三苯基膦经 Staudinger 反应生成中间体磷亚胺 **81**, **81** 再在加热条件下发生分子内氮杂 Wittig 反应, 即得到 4H-3,1-苯并噁嗪 **82** (式 20)^[36]。

5.2 喹唑啉的合成

应用连续的 Ugi/氮杂 Wittig 反应/碳二亚胺修饰成环则可合成喹唑啉杂环。该方法利用邻叠氮基苯甲醛、酸、胺和异脒的四组分 Ugi 反应, 高收率地得到叠氮化合物 **83**, **83** 与三苯基膦经 Staudinger 反应生成中间体磷亚胺 **84**, **84** 再与异氰酸酯经氮杂 Wittig

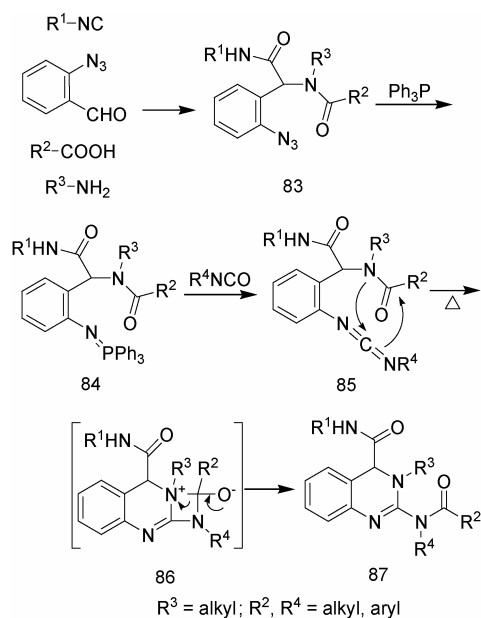


式 20

反应生成碳二亚胺中间体 **85**, **85** 在加热条件下发生分子内酰氨基与碳二亚胺之间的环加成和连续的开环反应, 得到喹唑啉衍生物 **87** (式 21)^[37]。该反应只有当 R^3 为位阻小的烷基时才能得到良好的产率。

6 结论

磷亚胺叶立德的氮杂 Wittig 反应提供了合成氮杂环的有效方法, 我们课题组应用磷亚胺叶立德合成氮杂环的这些研究工作将有利于拓展磷叶立德在杂环合成中的应用, 并为杂环类化合物的合成提供有效的新方法。进一步的研究工作仍在进行中。



式 21

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20772041, 20102001)和教育部科学技术研究重点项目(107082)资助, 特此一并致谢。

参考文献

- 1 Braese S, Gil C, Knepper K, Zimmermann V. Organic azides. An exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44(33): 5188—5240
- 2 Palacios F, Alonso C, Aparicio D, Rubiales G, Santos JM. The aza-Wittig reaction: an efficient tool for the construction of carbon–nitrogen double bonds. *Tetrahedron*, 2007, 63(3): 523—575
- 3 丁明武, 刘钊杰. 氮杂 Wittig 反应的最近进展. *有机化学*, 2001, 21(1): 1—7
- 4 刘长令. 近几年开发的国外农药新品种(3). *农药*, 1999, 38 (5): 45—46
- 5 Takeuchi H, Hagiwara S, Eguchi S. A new efficient synthesis of imidazolinones and quinazolinone by intramolecular aza-Wittig reaction. *Tetrahedron*, 1989, 45(20): 6375—6386
- 6 Ding MW, Tu HY, Liu ZJ. Application of carbodiimide in heterocyclic synthesis: New facile synthesis of 2-aminoimidazolinone derivatives. *Synth Commun*, 1997, 27(20): 3657—3662
- 7 Ding MW, Xu ZF, Wu TJ. New facile synthesis of 2-aryloxy-4*H*-imidazolin-4-ones via base catalytic reactions of phenols with functionalized carbodiimides. *Synth Commun*, 1999, 29(7): 1171—1176
- 8 Li HX, Sun Y, Ding MW. Reaction of functionalized carbodiimide with α -amino ester: A selective synthesis of 2,3,5-trisubstituted imidazol-4-ones. *Synth Commun*, 2008, 38(24): 4328—4336
- 9 Ding MW, Zeng GP, Liu ZJ. Synthesis and fungicidal activities of 4*H*-imidazolin-4-ones containing sulfur substituent. *Phosph Sulf Silic Relat Elem*, 2002, 177(5): 1315—1321
- 10 Yuan JZ, Wei JJ, Ding MW. A facile synthesis of 2-alkylthio-5,5-dimethyl-4*H*-imidazol-4-ones. *Synth Commun*, 2006, 36(19): 2921—2925
- 11 丁明武, 宿亚丽, 刘小鹏, 刘钊杰. 1-(2-咪唑啉酮基)-1*H*-1,2,4-三唑衍生物的合成与杀菌活性. *化学学报*, 2002, 60(10): 1893—1898
- 12 Li HX, Xie C, Ding MW, Liu ZM, Yang GF. Synthesis of a library of imidazolin-4-ones using poly(ethylene glycol) as soluble support. *Synlett*, 2007, (14): 2280—2282.
- 13 Ding MW, Fu BQ, Yuan JZ. Facile synthesis of 2-alkylthio-3-amino-4*H*-imidazol-4-ones and 2*H*-imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazin-6(7*H*)-ones via *N*-vinylic iminophosphorane. *Heteroatom Chem*, 2005, 16(1): 76—80
- 14 Ding MW, Fu BQ, Cheng L. New facile synthesis of imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazol-5(6*H*)-ones via aza-Wittig reaction. *Synthesis*, 2004, (7): 1067—1071
- 15 Yuan JZ, Fu BQ, Ding MW, Yang GF. New facile synthesis of 3,5-dihydro-6*H*-imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazol-6-ones by an iminophosphorane-mediated annulation. *Eur J Org Chem*, 2006, (18): 4170—4176
- 16 Huang NY, Nie YB, Ding MW. New efficient synthesis of 5-ethoxyoxazoles and oxazolo[3,2-*c*]quinazolines via aza-Wittig reaction. *Synlett*, 2009, (4): 611—614
- 17 Molina P, Alajarin M, Vidal A. New methodology for the preparation of quinazoline derivatives via tandem aza-Wittig/heterocumulene-mediated annulation. Synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones, benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines, quinazolino[3,2-*a*]quinazolines and benzo[thiazolo[3,2-*c*]quinazolines. *Tetrahedron*, 1989, 45(13): 4263—4286
- 18 Ding MW, Zeng GP, Wu TJ. A facile synthesis of 2-amino-3*H*-quinazolin-4-ones with tandem aza-Wittig reaction. *Synth Commun*, 2000, 30(9): 1599—1604
- 19 Liang Y, Ding M W, Liu Z J, Liu X P. A facile and selective synthesis of 2-alkylamino-4(3*H*)-quinazolinones. *Synth Commun*, 2003, 33(16): 2843—2848
- 20 丁明武, 杨尚君, 陈云峰. 2-烷氧基-3*H*-咪唑啉-4-酮的合成与杀菌活性. *有机化学*, 2004, 24(8): 923—926
- 21 Ding MW, Chen YF, Huang NY. New efficient synthesis of 1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-9(3*H*)-ones via a tandem aza-Wittig/heterocumulene-mediated annulation. *Eur J Org Chem*, 2004, (18): 3872—3878
- 22 Xie C, Huang NY, Ding MW. New efficient synthesis of imidazo[2,1-*b*]quinazoline-2,5(1*H*,3*H*)-diones via a consecutive aza-Wittig/heterocumulene-mediated annulation. *ARKIVOC*, 2009, (x): 220—232
- 23 Xu SZ, Hu YG, Ding MW. New efficient synthesis of 2-substituted benzo[thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones via a tandem aza-Wittig reaction. *Synthesis*, 2006, (24): 4180—4186
- 24 Ding MW, Yang SJ, Zhu J. New efficient synthesis of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydro-benzo[thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones. *Synthesis*,

2004, (1): 75—79

- 25 Zeng GP, Hu YG, Ding MW. An efficient synthesis of new pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives. *J Heterocycl Chem*, 2008, 45(6): 1809—1813
- 26 Sun Y, Wu J, Feng LL, Ding MW. Efficient synthesis and fungicidal activities of 2-alkylamino-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *ARKIVOC*, 2009, (vii): 111—118
- 27 Ding MW, Huang NY, He HW. New efficient synthesis of 6,7,8,9-tetrahydro-benzothieno[2,3-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-10(3H)-ones via a tandem aza-Wittig/heterocumulene-mediated annulation. *Synthesis*, 2005, (10): 1601—1604
- 28 Ding MW, Xu SZ, Zhao JF. Application of bis(iminophosphorane) in heterocyclic synthesis: new entries to symmetrically or unsymmetrically substituted thieno[2,3-d:5,4-d']dipyrimidine-4,5(3H,6H)-diones. *J Org Chem*, 2004, 69(24): 8366—8371
- 29 Liu MG, Hu YG, Ding MW. New iminophosphorane-mediated synthesis of thieno[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones and 5H-2,3-dithia-5,7-diazacyclopenta[c,d]indenes. *Tetrahedron*, 2008, 64(38): 9052—9059
- 30 Hu Y G, Li G H, Ding M W. Efficient synthesis of furo[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones. *ARKIVOC*, 2008, (xiii): 151—158
- 31 Hu YG, Liu MG, Ding MW. Efficient iminophosphorane-mediated preparation of benzofuro[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones and unexpected ring opening products. *Helv Chim Acta*, 2008, 91(5): 862—872
- 32 Huang NY, Liang YJ, Ding MW, Fu LW, He HW. Efficient synthesis and biological evaluation of 1,2,9-trisubstituted 1,9-dihydro-6H-purin-6-ones. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(3): 831—833
- 33 Zhao JF, Xie C, Ding MW, He HW. Base catalyzed efficient synthesis of 5-substituted 3,6-dihydro-7H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-7-ones. *Synthesis*, 2005, (15): 2544—2548
- 34 Zhao JF, Xie C, Xu SZ, Ding MW, Xiao WJ. Iminophosphorane-mediated efficient synthesis of new tricyclic 3,5-dihydro-1,2,3-triazolo[4,5-d]-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-9-ones. *Org Biomol Chem*, 2006, 4(1): 130—134
- 35 Huang NY, Liu MG, Ding MW. Efficient regioselective synthesis of indole *N*-carboximidamides and *N*-carboximidoates by a sequential aza-Wittig/Ag(I)-catalyzed cyclization. *J Org Chem*, 2009, 74(17): 6874—6877
- 36 He P, Wu J, Nie YB, Ding MW. New efficient synthesis of 4-aminocarbonyl substituted 4H-3,1-benzoxazines by a Passerini 3CC/Staudinger/aza-Wittig sequence. *Tetrahedron*, 2009, 65(41): 8563—8570
- 37 He P, Wu J, Nie YB, Ding MW. Unexpected synthesis of rearranged 3,4-dihydroquinazolines by a sequential Ugi 4CC/aza-Wittig/carbodiimide-mediated cyclization. *Eur J Org Chem*, 2010, (6): 1088—1095

Application of iminophosphorane in heterocyclic synthesis

DING MingWu

Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology of Ministry of Education; Central China Normal University, Wuhan 430079, China

Abstract: Recent work of our group on the synthesis of heterocycles via aza-Wittig reaction of iminophosphorane was reviewed. We have developed a new efficient synthesis of various imidazolones or oxazoles by utilizing a consecutive cyclization of α -ethoxycarbonyl iminophosphorane, isocyanate (or carbon disulfide) and various nucleophilic reagents. New derivatives of (fused) quinazolinones and pyrimidinones were prepared from the tandem reaction of β -ethoxycarbonyl iminophosphorane, isocyanate (or carbon disulfide) and various nucleophilic reagents. Indole derivatives were also obtained in good yields from the sequential reaction of β -phenylethynyl iminophosphorane, isocyanate and various nucleophilic reagents in the presence of a catalytic amount of Ag^+ . Recently the iminophosphorane was applied in post-condensation modifications of Ugi and Passerini reactions to prepare multisubstituted benzoxazines and quinazolines.

Keywords: iminophosphorane, aza-Wittig reaction, ylide, heterocycle