

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИОСЕМИКАРБАЗИДОВ ХЛОРЕТИНФОСФОНАТАМИ

© 2019 г. Д. М. Егоров^а, И. С. Чернов^а, М. В. Попчук^а, В. А. Полукеев^б, А. В. Догадина^{а,*}

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: dog_alla@mail.ru

^б Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 1 июня 2019 г.

После доработки 1 июня 2019 г.

Принято к печати 7 июня 2019 г.

Взаимодействие хлорэтинфосфонатов с 4-замещенными тиосемикарбазидами приводит к преимущественному образованию диалкиловых эфиров 5-замещенных (1,3,4-тиадиазол-2-ил)метилфосфоновых кислот с примесью (до 31%) диалкил-(3-амино-2-(алкилимино)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-4-ил)фосфонатов в качестве минорного продукта.

Ключевые слова: фосфорилирование, хлорэтинфосфонат, тиосемикарбазид, 1,3,4-тиадиазолы

DOI: 10.1134/S0044460X19100081

Среди большого разнообразия гетероциклических структур важное место занимают 1,3,4-тиадиазол и его производные [1]. В первую очередь это связано с высокой биологической активностью этих соединений. Примером их лекарственных субстанций, используемых в практике, могут служить сульфаниламидные препараты и ряд цефалоспориновых антибиотиков, модифицированных 1,3,4-тиадиазольным фрагментом. Высокую эффективность проявили производные 1,3,4-тиадиазола в качестве гербицидов, таких как тебутиурон, тиазафлурон, этидимурон, бутиурон, бутиазол, метидатион. Наряду с уже известными препаратами многие функционализированные соединения, включающие в свой состав 1,3,4-тиадиазольный фрагмент, проходят в настоящее время лабораторные исследования и показывают

высокую эффективность по таким видам биологической активности, как противораковая [2, 4], противотуберкулезная [5–7], антиоксидантная [8–10], противовирусная [11–13] и противосудорожная [14–16]. Введение в молекулу фосфорсодержащего фрагмента может улучшить ее фармакологический профиль, расширив спектр проявляемых видов активности, а также увеличить растворимость и снизить токсичность.

Впервые 1,3,4-тиадиазолы были описаны в 1882 г. и их синтез к настоящему времени хорошо изучен [17]. Разработано несколько общих подходов к их синтезу: из гидразидов кислот [18–21], семикарбазида и его производных [22, 23], 1,3,4-оксадиазолов [24, 25] и диацилгидразинов [26, 27]. Использование ацетиленовых соединений для синтеза 1,3,4-тиадиазолов практи-

Схема 1.

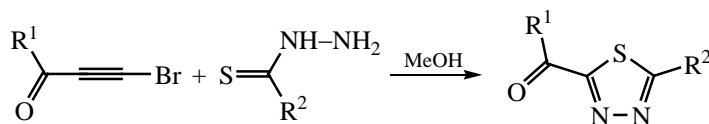


Схема 2.

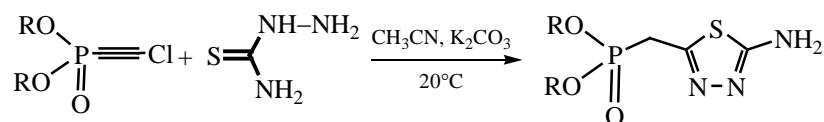
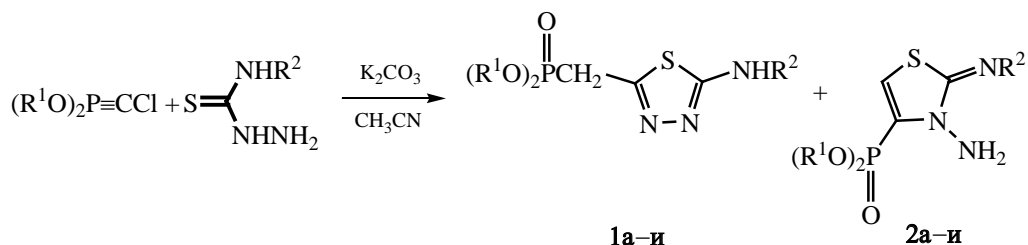
R = Me, Et, *i*-Pr.

Схема 3.



R¹ = Me, R² = Me (**а**); R¹ = Me, R² = Et (**б**); R¹ = Me, R² = Ph (**в**); R¹ = Et, R² = Me (**г**); R¹ = Et, R² = Et (**д**);
R¹ = Et, R² = Ph (**е**); R¹ = *i*-Pr, R² = Me (**ж**); R¹ = *i*-Pr, R² = Et (**з**); R¹ = *i*-Pr, R² = Ph (**и**).

чески не описано в литературе. Это направление представлено только в исследованиях Готовой и сотр. на примере реакций активированных ацилацетиленов и 1-замещенных 3-бромпроп-2-ин-1-онов с замещенными тиогидразидами (схема 1) [28–31].

Хорошо известно, что хлорэтинфосфонат является мягким фосфорилирующим агентом и легко вступает в реакции с различными нуклеофилами [32–33]. Недавно нами было показано, что реакция

хлорэтинфосфонатов с тиосемикарбазидом проходит при комнатной температуре с образованием 5-фосфорилированных 1,3,4-тиадиазолов, а именно диалкиловых эфиров (5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метилфосфоновой кислоты с хорошим выходом (схема 2) [34].

В данной работе в реакции с хлорэтинфосфонатами были введены 4-замещенные тиосемикарбазиды. В соответствии с полученными ранее данными [34], основным направлением реакции

Таблица 1. Условия реакции и выходы соединений **1а–и** и **2а–и**^а

№	R ¹	R ²	Соотношение, % ^б		Время реакции, ч	Выход, % ^в
			1	2		
а	Me	Me	99	1	1	90
б	Me	Et	98	2	1	86
в	Me	Ph	99	1	3	85
г	Et	Me	72	28	2	91
д	Et	Et	85	15	2	83
е	Et	Ph	90	10	4	76
ж	<i>i</i> -Pr	Me	69	31	5	84
з	<i>i</i> -Pr	Et	81	19	6	86
и	<i>i</i> -Pr	Ph	91	9	7	88

^а Реакции проводили при комнатной температуре. ^б По данным ЯМР ³¹P и ¹H. ^в Указан общий выход продуктов.

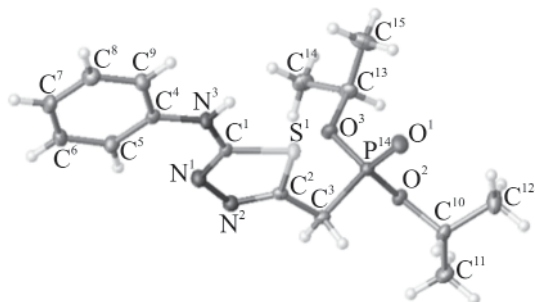


Рис. 1. Общий вид молекулы диизопропил-[5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфоната **1н** (CCDC 1951277).

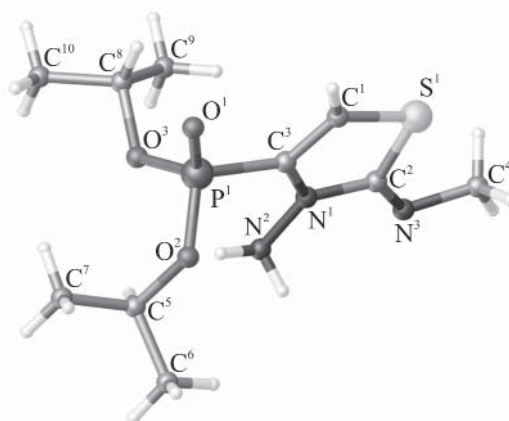


Рис. 2. Общий вид молекулы диизопропил-(3-амино-2-метимино-2,3-дигидротиазол-4-ил)фосфоната **2ж** (CCDC 1951278).

явилось преимущественное образование 1,3,4-тиадиазольного цикла, а именно диалкиловых эфиров 5-замещенных (1,3,4-тиадиазол-2-ил)метилфосфоновых кислот **1а–и**, и минорных фосфонатов **2а–и** (схема 3).

Оптимальные условия синтеза были подобраны по результатам мониторинга хода реакции методом ЯМР ^{31}P . В обычных условиях при комнатной температуре полной конверсии удавалось достичь за 1–7 ч. Условия и выходы продуктов ре-

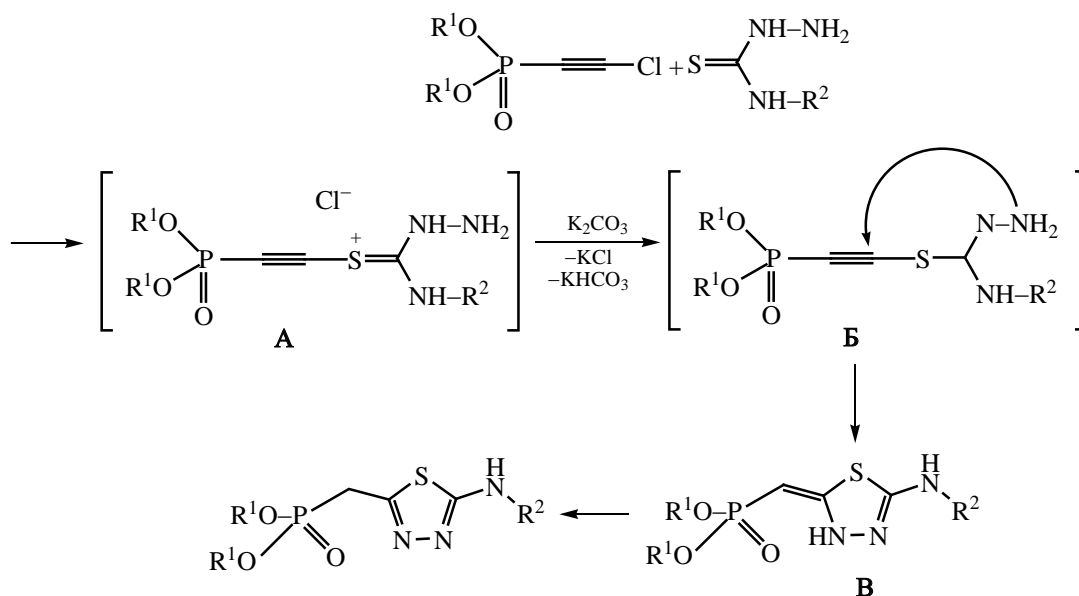
акции представлены в табл. 1.

Строение полученных соединений доказано на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P . Так, химический сдвиг атома фосфора основных продуктов реакции **1а–и** находится в области 19.26–24.82 м. д., что характерно для фосфонатов, у которых атом фосфора связан с sp^3 -гибридизованным атомом углерода. В спектрах ЯМР ^1H можно отметить в сильном поле дублет метиленовой группы расщепленной от ядра фосфора с ха-

Таблица 2. Характерные параметры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P фосфонатов **1а–и**

№	R ¹	R ²	δ_{P} , м. д.	$\delta(\text{PCH}_2)$, м. д. ($^2J_{\text{PH}}$, Гц)	δ_{C} , м. д. (J_{PC} , Гц)		
					$\text{PCH}_2\text{C}=\text{N}$	$\text{PCH}_2\text{C}=\text{N}$	$\text{SC}=\text{N}$
1а	Me	Me	24.42	3.40 ($^2J = 20.8$)	27.74 ($1J = 142.5$)	147.66 ($^2J = 9.8$)	172.10
1б	Me	Et	24.82	3.38 ($^2J = 20.8$)	27.71 ($1J = 142.8$)	147.47 ($^2J = 9.8$)	171.14
1в	Me	Ph	24.16	3.55 ($^2J = 20.8$)	27.76 ($1J = 142.6$)	148.57 ($^2J = 9.8$)	167.33
1г	Et	Me	21.71	3.38 ($^2J = 20.8$)	28.78 ($1J = 142.4$)	148.14 ($^2J = 9.8$)	171.76
1д	Et	Et	21.74	3.40 ($^2J = 20.7$)	28.98 ($1J = 142.4$)	147.02 ($^2J = 9.9$)	171.36
1е	Et	Ph	21.72	3.53 ($^2J = 20.8$)	28.56 ($1J = 142.3$)	149.32 ($^2J = 9.7$)	167.33
1ж	<i>i</i> Pr	Me	19.82	3.39 ($^2J = 20.9$)	30.20 ($1J = 143.9$)	148.52 ($^2J = 9.8$)	172.25
1з	<i>i</i> Pr	Et	19.26	3.45 ($^2J = 20.7$)	30.28 ($1J = 143.8$)	148.73 ($^2J = 9.7$)	171.37
1и	<i>i</i> Pr	Ph	19.41	3.55 ($^2J = 20.8$)	30.23 ($1J = 143.6$)	149.57 ($^2J = 9.5$)	167.23

Схема 4.



рактерной константой спин-спинового взаимодействия ${}^3J_{\text{HP}} = 20.7\text{--}20.9$ Гц. Наиболее информативны спектры ЯМР ${}^{13}\text{C}$. Так, в сильном поле представлен дублет метиленового атома углерода в интервале 27.71–30.28 м. д. (${}^1J_{\text{CP}} = 142.3\text{--}143.9$ Гц). Сигналы атомов углерода 1,3,4-тиадиазольного фрагмента выходят в слабом поле: атом углерода C^2 представлен дублетом в области 147.02–149.57 м. д. (${}^2J_{\text{CP}} = 9.5\text{--}9.9$ Гц), сигнал углерода C^5 регистрируется синглетом в самом слабом поле 167.23–172.25 м. д. Основные параметры спектроскопии ЯМР ${}^1\text{H}$, ${}^{13}\text{C}$, ${}^{31}\text{P}$ представлены в табл. 2.

Однозначно строение фосфонатов **1a–и** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа на примере диизопропил-[5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфоната **1и** (рис. 1).

Образование основного продукта реакции **1a–и** можно представить схемой 4, аналогичной описанной в работе [34]. Вероятно, на первом этапе протекает нуклеофильное замещение атома хлора в хлорэтинфосфонате атомом серы с образованием интермедиата **A**, который, отщепляя хлористый водород под действием K_2CO_3 , переходит в интермедиат **B**. Последний через внутримолекулярную 5-экзо-диг-циклизацию образует интермедиат **B'**, который ароматизируется посредством 1,3-сдвига протона гетероциклического фрагмента NH с образованием 1,3,4-тиадиазола **1** (схема 4).

Помимо основного продукта было отмечено образование минорного соединения, которое было идентифицировано как диалкил-[3-амино-2-(алкилимино)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-4-ил]фосфонат **2** (табл. 1). Для минорного продукта реакции можно было предположить две структуры **Г** и **Д** (схема 5).

По данным спектроскопии ЯМР ${}^1\text{H}$, ${}^{13}\text{C}$, ${}^{31}\text{P}$ и гетероядерной корреляционной спектроскопии, наиболее вероятным представляется образование фосфоната **2** структуры **Г**. Так, сигналы в спектре ЯМР ${}^{31}\text{P}$ химический сдвиг атома фосфора лежит в области 0–6 м. д., что соответствует данным, полученным ранее для структур со связью атома фосфора с sp^2 -углеродным атомом C^4 тиазольного цикла [34]. В спектрах ЯМР ${}^1\text{H}$ фосфонатов **2a–и** в области 5–6 м. д. регистрируется дублетный сигнал олефинового протона тиазольного цикла с ${}^3J_{\text{HP}} = 8.1$ Гц, аминогруппа представлена уширенным синглетом в области ~4.4 м. д. Интегральные интенсивности сигналов согласуются со структурой **Г**. В спектре ЯМР ${}^{13}\text{C}$ все сигналы также соответствуют предложенной структуре. Так, атом углерода PCH_2 резонирует дублетом при 132 м. д. с характерной КССВ ${}^1J_{\text{CP}} = 219$ Гц, углеродный атом $\text{CH}=\text{C}$ цикла представлен дублетом при 107 м. д. (${}^2J_{\text{CP}} = 15.0$ Гц). В самом слабом поле резонирует атом углерода $\text{C}=\text{N}$ (159 м. д., ${}^3J_{\text{CP}} = 14.0$ Гц). Подтверждают предложенную структуру фосфо-

Схема 5.

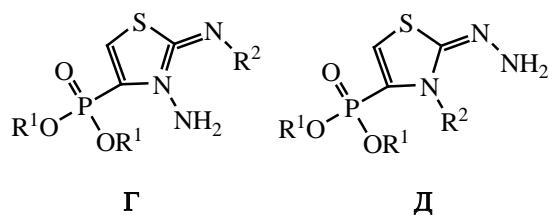
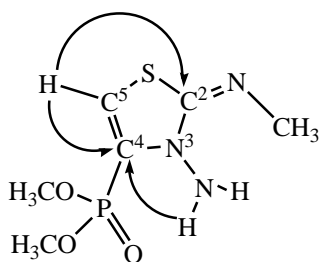
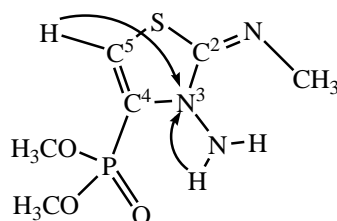


Схема 6.



натов **2а–и** и данные спектроскопии ЯМР ^1H – ^{15}N НМВС и ^1H – ^{13}C НМВС. Так, в спектре НМВС ^1H – ^{13}C фосфоната **2ж** (схема 6) наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействию протона тиазольного цикла с атомами углерода C^2 и C^4 . Наиболее информативным является наличие кросс-пика атомов водорода гидразинильного фрагмента с атомом углерода C^4 . Данная корреляция может наблюдаться только в том случае, когда

Схема 7.



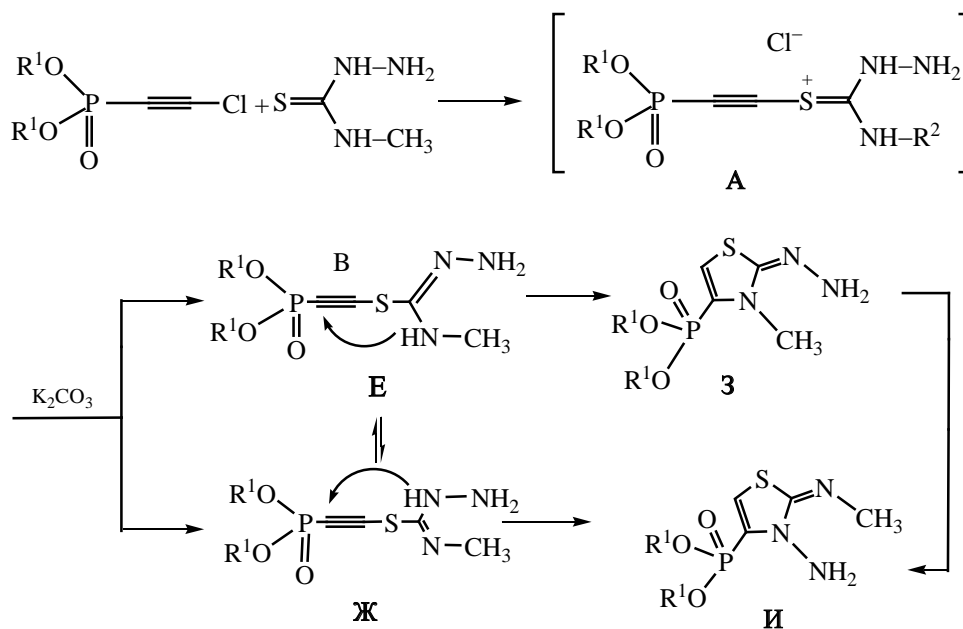
в образовании тиазольного цикла участвует NH -группа гидразинильного фрагмента.

В спектре ^1H – ^{15}N фосфоната **2ж** можно отметить кросс-пик, соответствующий взаимодействию протона у атома C^5 тиазольного цикла с атомом азота N^3 , входящим в цикл (схема 7). В то же время этот атом азота взаимодействует с NH_2 -группой, что возможно только в случае прямого взаимодействия.

Однозначно структура полученных фосфонатов **2а–и** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере диизопропил-(3-амино-2-метимино-2,3-дигидро-1,3-тиазол-4-ил)фосфоната (**2ж**) (рис. 2).

Образование минорного продукта – диалкил-[3-амино-2-(алкилимино)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-4-ил]фосфоната – можно представить схемой 8. На первом этапе реализуется атака

Схема 8.



хлорэтинфосфоната по атому серы тиосемикарбазида, приводящая к образованию соли **A**. Дальнейшее отщепление гидрохлорида может привести к одному из интермедиатов **E** или **Ж**, которые, в свою очередь, могут переходить в соответствующие фосфорилированные тиазолы **З** или **И**. Образование структуры **И** можно связать и с изомеризацией, описанной для аналогичных циклов в работе [35].

В заключение можно отметить, что реакция хлорэтинфосфонатов с 4-замещенными тиосемикарбазидами в отличие от аналогичной реакции с незамещенным тиосемикарбазидом проходит нехемоселективно и приводит к преимущественному образованию 5-замещенных диалкил-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)метилфосфонатов с примесью (до ~31%) минорного продукта, а именно диалкил-[3-амино-2-(алкилимино)-2,3-дигидро-1,3-тиазол-4-ил]фосфонатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P (CDCl_3) сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17, 100.63 и 162.01 МГц соответственно. Данные рентгеноструктурного анализа получены на дифрактометрах Agilent Technologies SuperNova и Xcalibur.

Общая методика синтеза. Смесь 1 ммоль диалкилхлорэтинилфосфоната, 1 ммоль 4-замещенного тиосемикарбазида и 1.2 ммоль карбоната калия в 10 мл абсолютного ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре 1–7 ч. Осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат).

Диметил-[5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1a). Светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 с (3H, NHCH_3), 3.40 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}} = 20.8$), 3.65 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{PH}} = 11.1$), 7.12 уш. с (1H, NHCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 27.74 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}} = 142.5$), 32.37 (NHCH_3), 53.27 д (CH_3O , $^3J_{\text{PC}} = 6.7$), 147.66 д ($\text{SC}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 172.10 ($\text{SC}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 24.42$ м. д.

Диметил-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1b). Бесцветные кристаллы,

т. пл. 95°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.22 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.38 д (2H, PCH_2 , $^1J_{\text{PH}} = 20.8$), 3.64 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}} = 7.2$), 7.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.31 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 27.71 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}} = 142.8$), 41.13 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 53.22 д (CH_3O , $^2J_{\text{PC}} = 7.0$), 147.41 д ($\text{SC}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.9$), 171.14 ($\text{SC}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 24.82$ м. д.

Диметил-[5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1в). Бесцветные кристаллы т. пл. 160–169°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.55 д (2H, PCH_2 , $^3J_{\text{HP}} = 20.8$), 4.67 уш. с (1H, NH), 3.73 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}} = 11.1$), 6.99 т (1H, CH^p , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 7.27 т (2H, CH^m , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$), 7.46 д (2H, CH^o , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 27.76 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}} = 142.6$), 53.42 д (CH_3O , $^2J_{\text{CP}} = 6.7$), 118.207 (Ph), 122.96 (Ph), 129.32 (Ph), 140.48 (Ph), 148.57 д ($\text{SC}=\text{N}$, $^2J_{\text{CP}} = 9.8$), 167.33 ($\text{SC}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 24.16$ м. д.

Диэтил-[5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1г). Светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$), 3.04 с (3H, CH_3N), 3.50 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 20.8$), 4.04 д. к (4H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^3J_{\text{HP}} = 8.1$), 6.20 уш. с (3H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.25 д (CH_3CH_3 , $^3J_{\text{PC}} = 6.0$), 28.78 д (CH_2P , $^3J_{\text{PC}} = 142.4$), 62.94 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}} = 5.6$), 148.14 д ($\text{SC}=\text{N}$, $^2J_{\text{PC}} = 9.8$), 171.76 ($\text{SC}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 21.71$ м. д.

Диэтил-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1д). Светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 т (3H, NHCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 1.26 т (6H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HP}} = 7.2$), 3.31 к (2H, NHCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$), 3.45 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}} = 20.8$), 4.04 д. к (4H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, $^3J_{\text{HP}} = 8.1$), 6.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.50 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 16.31 д ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{CP}} = 5.9$), 28.98 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}} = 142.4$), 41.63 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 62.80 д (OCH_2 , $^2J_{\text{PC}} = 6.6$), 148.02 д ($\text{SC}=\text{N}$, $^2J_{\text{CP}} = 9.9$), 171.36 ($\text{SC}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{31}P : $\delta_{\text{P}} 21.74$ м. д.

Диэтил-[5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1е). Светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$), 2.83 уш. с (1H, NH), 3.56 д (2H, PCH_2 , $^3J_{\text{HP}} = 20.8$), 4.11 д. к (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HP}} = 7.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$), 7.03 т (1H, CH^p , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$),

7.30 т (2Н, СН^m, $^3J_{\text{НН}} = 7.6$), 7.45 д (2Н, СН^o, $^3J_{\text{НН}} = 7.6$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 16.28 д (СН₃СН₂, $^3J_{\text{СР}} = 6.0$), 28.56 д (РСН₂, $^1J_{\text{СР}} = 142.3$), 63.22 д (СН₃СН₂О, $^2J_{\text{СР}} = 6.6$), 118.07 (Ph), 123.21 (Ph), 129.33 (Ph), 140.34 (Ph), 149.32 д (SC=N, $^2J_{\text{СР}} = 9.7$), 167.33 (SC=N). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.72 м. д.

Диизопропил-[5-(метиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1ж). Бесцветные кристаллы, т. пл. 95–96°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 д и 1.26 д [12Н, (СН₃)₂СН, $^3J_{\text{НН}} = 6.3$], 2.96 с (3Н, NHСН₃), 3.39 д (2Н, РСН₂, $^1J_{\text{НР}} = 20.7$), 4.64 м [2Н, (СН₃)₂СН, $^3J_{\text{НН}} = 6.3$, $^3J_{\text{НР}} = 6.3$], 6.86 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 23.82 д [(СН₃)₂СН, $^3J_{\text{СР}} = 4.9$], 23.94 д [СН₃)₂СН, $^3J_{\text{СР}} = 4.0$], 30.20 (РСН₂, $^1J_{\text{РС}} = 143.9$), 32.62 (NHСН₃), 71.62 д [(СН₃)₂СН, $^2J_{\text{РС}} = 6.8$], 148.52 д (SC=N, $^2J_{\text{СР}} = 9.8$), 172.25 (SC=N). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 19.82 м. д.

Диизопропил-[5-(этиламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1з). Светло-желтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 д [12Н, (СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$], 1.29 т (3Н, СН₃СН₂, $^3J_{\text{НН}} = 6.7$), 1.31 д [6Н, (СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$], 3.35 к (2Н, СН₂СН₃, $^3J_{\text{НН}} = 7.2$), 3.45 д (2Н, РСН₂, $^3J_{\text{НР}} = 20.7$), 4.39 с (2Н, NH₂), 4.69 м [2Н, (СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$, $^3J_{\text{НР}} = 7.6$], 6.24 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.60 (СН₃СН₂Н), 23.87 д и 24.99 д [(СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{СР}} = 4.9$], 30.28 д (РСН₂, $^1J_{\text{РС}} = 143.8$), 41.74 (СН₃СН₂Н), 71.64 д [(СН₃)₂СНО, $^2J_{\text{РС}} = 6.7$], 148.73 д (SC=N, $^2J_{\text{СР}} = 9.7$), 171.37 (SC=N). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 19.26 м. д.

Диизопропил-[5-(фениламино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метилфосфонат (1и). Бесцветные кристаллы, т. пл. 149–150°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 д и 1.31 д [12Н, (СН₃)₂СН, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$], 3.55 д (2Н, РСН₂, $^3J_{\text{НР}} = 20.8$), 4.73 м [2Н, (СН₃)₂СНОР, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$, $^3J_{\text{НР}} = 7.6$], 7.07 т (1Н, СН^p, $^3J_{\text{НН}} = 7.4$), 7.36 т (2Н, СН^m, $^3J_{\text{НН}} = 7.4$), 7.45 д (2Н, СН^o, $^3J_{\text{НН}} = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 23.88 д и 23.99 д [(СН₃)₂СН, $^3J_{\text{СР}} = 4.4$], 30.23 д (РСН₂, $^1J_{\text{СР}} = 143.6$), 71.88 д (СНО, $^2J_{\text{СР}} = 6.8$), 118.28 (Ph), 123.15 (Ph), 129.44 (Ph), 140.39 (Ph), 149.57 д (SC=N, $^2J_{\text{СР}} = 9.5$), 167.23 (SC=N). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 19.41 м. д.

Диизопропил-(3-амино-2-метилимино-2,3-дигидротиазол-4-ил)фосфонат (2ж). Бесцветные

кристаллы, т. пл. 139–140°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 д и 1.41 д [12Н, (СН₃)₂СН, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$], 3.06 с (3Н, NHСН₃), 4.44 с (2Н, NH₂), 4.87 м [2Н, (СН₃)₂СН, $^3J_{\text{НН}} = 6.2$, $^3J_{\text{НР}} = 7.5$], 6.60 д (1Н, СН=C, $^2J_{\text{НР}} = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 23.81 д и 24.18 д [(СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{СР}} = 4.5$], 40.54 (СН₃Н), 72.27 д [(СН₃)₂СНО, $^2J_{\text{СР}} = 5.8$], 107.61 д (С=CН, $^2J_{\text{РС}} = 15.7$), 132.52 д (РС, $^1J_{\text{РС}} = 219.6$), 159.92 д (С=N, $^3J_{\text{СР}} = 14.4$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.37 м. д.

Диизопропил-(3-амино-2-этилимино-2,3-дигидротиазол-4-ил)фосфонат (2з). Бесцветные кристаллы, т. пл. 135–136°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 т (3Н, СН₃СН₂, $^3J_{\text{НН}} = 7.2$), 1.32 д и 1.35 д [12Н, (СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{НР}} = 6.3$], 3.14 к (2Н, СН₂СН₃, $^3J_{\text{НН}} = 7.2$), 4.39 с (2Н, NH₂), 4.84 м [2Н, (СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{НН}} = 7.2$, $^3J_{\text{НР}} = 7.5$], 6.55 д (1Н, SCH=C, $^1J_{\text{НР}} = 8.1$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 15.83 (СН₃СН₂Н), 23.80 д и 24.16 д [(СН₃)₂СНО, $^3J_{\text{СР}} = 4.5$], 49.14 (СН₃СН₂Н), 72.19 д [(СН₃)₂СНО, $^2J_{\text{РС}} = 5.8$], 107.53 д (СН=C, $^2J_{\text{СР}} = 15.5$), 132.17 д (РС, $^1J_{\text{РС}} = 219.9$), 157.71 д (С=N, $^3J_{\text{СР}} = 14.1$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 0.52 м. д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 19-03-00365, № 18-33-00430) в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ (№ 4.5554.2017/8.9) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института, ресурсного центра «Рентгенодифракционные методы исследования» Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. // Chem. Biol. Drug Des. 2013. Vol. 81. P. 557. doi 10.1111/cbdd.12125

2. Kumar D., Kumar N.M., Chang K.-H., Shah K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 4664. doi 10.1016/j.ejmech.2010.07.023
3. Kumar D., Vaddula B.R., Chang K.-H., Shah K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 2320. doi 10.1016/j.bmcl.2011.02.083
4. Sun J., Yang Y.-S., Li W., Zhang Y.-B., Wang X.-L., Tang J.-F., Zhu H.-L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 6116. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.039
5. Foroumadi A., Soltani F., Jabini R., Moshafi M.H., Rasnani F.M. // *Arch. Pharm. Res.* 2004. Vol. 27. N 5. P. 502. doi 10.1007/BF02980122
6. Talath S., Gadad A.K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 41. P. 918. doi 10.1016/j.ejmech.2006.03.027
7. Quintana C., Klahn A.H., Artigas V., Fuentealba M., Biot C., Halloum I., Kremer L., Arancibia R. // *Inorg. Chem. Commun.* 2015. Vol. 55. P. 48. doi 10.1016/j.inoche.2015.03.008
8. Kadi A.A., Al-Abdullah E.S., Shehata I.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 5006. doi 10.1016/j.ejmech.2010.08.007
9. Maddila S., Gorle S., Sampath Ch., Lavanya P. // *J. Saudi Chem. Soc.* 2016. Vol. 20. P. 306. doi 10.1016/j.jscs.2012.11.007
10. Cristina A., Leonte D., Vlase L., Bencze L.C., Imre S., Marc G., Apan B., Mogosan C., Zaharia V. // *Molecules* 2018. Vol. 23. P. 2425. doi 10.3390/molecules23102425
11. Chen Z., Xu W., Liu K., Yang S., Fan H., Bhadury P.S., Hu D.-Y., Zhang Y. // *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 9046. doi 10.3390/molecules15129046
12. Gan X., Hu D., Chen Z., Wang Y., Song B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. P. 4298. doi 10.1016/j.bmcl.2017.08.038
13. Yu L., Gan X., Zhou D., He F., Zeng S., Hu D. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 658. doi 10.3390/molecules22040658
14. Dogan H.N., Duran A., Rollas S., Sener G., Uysal M.K., Gulen D.I. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. P. 2893. doi 10.1016/S0968-0896(02)00143-8
15. Masereel B., Rolin S., Abbate F., Scozzafava A., Supuran C.T. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 312. doi 10.1021/jm0109199
16. Siddiqui N., Ahsan W. // *Med. Chem. Res.* 2011. Vol. 20. P. 261. doi 10.1007/s00044-010-9313-6
17. Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Zhu H.-L. // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. N 10. 572. doi 10.1021/cr400131u
18. Young R.W., Wood K.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. Vol. 77. N 2. P. 400. doi 10.1021/ja01607a051
19. Garfinkle J., Ezzili C., Rayl T.J., Hochstatter D.G., Hwang I., Boger D.L. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 4392. doi 10.1021/jm800136b
20. Fan Z., Yang Z., Zhang H., Mi N., Wand H., Cai F., Zuo X., Zheng Q., Song H. // *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58. P. 2630. doi 10.1021/jf9029628
21. Zhou Z., Liu Y., Chen J., Yao E., Cheng J. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. P. 5268. doi 10.1021/acs.orglett.6b02583
22. Jacobsen E.J., Mitchell M.A., Hendges S.K., Belonga K.L., Skaletzky L.L., Stelzer L.S., Lindberg T.J., Fritzen E.L., Schostarez H.J., O'Sullivan T.J., Maggiora L.L., Stuchly C.W., Laborde A.L., Kubicek M.F., Poorman R.A., Beck J.M., Miller H.R., Petzold G.L., Scott P.S., Truesdell S.E., Wallace T.L., Wilks J.W., Fisher C., Goodman L.V., Kaytes P.S., Ledbetter S.R., Powers E.A., Vogeli G., Mott J.E., Trepod C.M., Staples D.J., Baldwin E.T., Finzel B.C. // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 1525. doi 10.1021/jm9803222
23. Chapleo C.B., Myers M., Myers P.L., Saville J.F., Smith A.C.B., Stillings M.R., Tulloch I.F., Walter D.S., Welbourn A.P. // *J. Med. Chem.* 1986. Vol. 29. P. 2273. doi 10.1021/jm00161a024
24. Padmavathi V., Reddy G.S., Mohan A.V.N., Mahesh K. // *Arkivoc.* 2008. Vol. 2008. N 17. P. 48. doi 10.3998/ark.5550190.0009.h05
25. Liesen A.P., de Aquino T.M., Carvalho C.S., Lima V.T., de Araújo J.M., de Lima J.G., de Faria A.R., de Melo E.J.T., Alves A.J., Alves E.W., Alves A.Q., Góes A.J.S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 3685. doi 10.1016/j.ejmech.2010.05.017
26. Kaleta Z., Makowski B.T., Soos T., Dembinski R. // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. N 8. P. 1625. doi 10.1021/ol060208a
27. Kadi A.A., El-Brollosy N.R., Al-Deeb O.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. P. 235. doi 10.1016/j.ejmech.2006.10.003
28. Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Комарова Т.Н., Сигалов М.В. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1988. Т. 37. № 11. С. 2376; Glotova T.E., Nakhmanovich A.S., Komarova T.N., Sigalov M.V. // *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* 1988. Vol. 37. N 11. P. 2376. doi 10.1007/BF00959905

29. Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Сигалов М.В. // ХГС. 1989. Т. 25. № 5. С. 680; *Glotova T.E., Nakhmanovich A.S., Sigalov M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1989. Vol. 25. N 5. P. 568. doi 10.1007/BF00482510
30. Глотова Т.Е., Александрова А.Е., Нахманович А.С., Виноградова Т.И. // Хим.-фарм. ж. 1990. Т. 24. № 11. С. 48; *Glotova T.E., Aleksandrova A.E., Nakhmanovich A.S., Vinogradova T.I.* // Pharm. Chem. J. 1990. Vol. 24. N 11. P. 830. doi 10.1007/BF00768386
31. Глотова Т.Е., Дворко М.Ю., Самойлов В.Г., Ушаков И.А. // ЖОРХ. 2008. Т. 44. Вып. 6. С. 875; *Glotova T.E., Dvorko M.Yu., Samoilov V.G., Ushakov I.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 6. P. 866. doi 10.1134/S1070428008060158.
32. Дogaдина А.В., Свиницкая Н.И. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 2. С. 177; *Dogadina A.V., Svintsitskaya N.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 2. P. 351. doi 10.1134/S1070363215020012
33. Егоров Д.М., Питерская Ю.Л., Эрхитуева Е.Б., Свиницкая Н.И., Дogaдина А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 9. С. 1440; *Egorov D.M., Piteriskaya Yu.L., Erkhituева E. B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 9. P. 1924. doi 10.1134/S1070363217090067
34. Асадуллина А.Э., Егоров Д.М., Питерская Ю.Л., Дogaдина А.В. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 536; *Asadullina A.E., Egorov D.M., Piteriskaya Yu.L., Dogadina A.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 729. doi 10.1134/S1070363216030361
35. Pfeiffer W.-D., Junghans D., Saghyan A.S., Langer P. // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. N 4. P. 1063. doi 10.1002/jhet.2007

Some Features of Phosphorylation of 4-Substituted Thiosemicarbazides with Chloroethylphosphonates

D. M. Egorov^a, I. S. Chernov^a, M. V. Popchuk^a, V. A. Polukeev^b, and A. V. Dogadina^{a, *}

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: dog_alla@mail.ru

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Received June 1, 2019; revised June 1, 2019; accepted June 7, 2019

The reactions of chloroethylphosphonates with 4-substituted thiosemicarbazides leads to the predominant formation of dialkyl esters of 5-substituted (1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylphosphonic acids with an admixture (up to 31%) of dialkyl [3-amino-2-(alkylimino)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]phosphonates as a minor product.

Keywords: phosphorylation, chloroethylphosphonate, thiosemicarbazide, 1,3,4-thiadiazoles