

А. Л. Чуйко\*, Л. П. Филоненко, М. О. Лозинский

## СИНТЕЗ [(ТИАЗОЛ-2-ИЛАМИНО)МЕТИЛЕН]БИСФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ

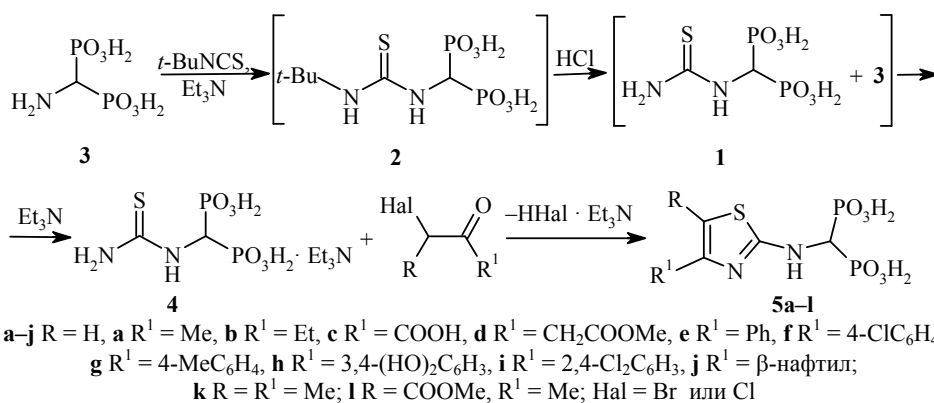
Предложен метод синтеза [(тиазол-2-иламино)метилен]бисфосфоновых кислот из (аминометилен)бисфосфоновой кислоты через 3-*N*-незамещенную (тиоуреидо-метилен)бисфосфоновую кислоту.

**Ключевые слова:** бисфосфонат, тиазол, циклизация.

Среди производных бисфосфонатов, содержащих гетероциклы, найдены биологически активные соединения [1–3]. Конденсацией (тиоуреидометилен)бисфосфоновых кислот с галогенкетонами нами синтезирован ряд 3-замещённых (тиазол-2-иламинометилен)бисфосфонатов [4, 5] с фитотоксическим действием [6]. У синтезированных конденсацией аминотиазолов с ортомуравьиным эфиром и диалкилфосфитами тетраэфиров незамещённых в положении 3 [(тиазол-2-ил)аминометилен]бисфосфоновых кислот также обнаружена биологическая активность [7].

Целью настоящей работы является распространение ранее использованного нами метода конденсации по Ганчу [6] на синтез незамещённых по атому азота N-3 [(тиазолиламино)метилен]бисфосфоновых кислот. Необходимая для этого (тиоуреидометилен)бисфосфоновая кислота **1** была синтезирована кислотокатализируемым разложением [(*трет*-бутилтиоуреидо)метилен]бисфосфоновой кислоты **2**, которая была получена нами ранее в виде динатриевой соли из (аминометилен)бисфосфоновой кислоты **3** [8]. Так как кислота **2** в свободном виде неустойчива, мы использовали ее без выделения из реакционной смеси. В солянокислой среде кислота **2** разлагается с отщеплением *трет*-бутильного остатка и образованием (тиоуреидометилен)бисфосфоновой кислоты **1**. По сравнению с описанным в литературе разложением *трет*-бутилтиомочевин [9], которое проводили при кипячении в концентрированной HCl, в нашем случае реакция проходит в более мягких условиях, но с побочным образованием (аминометилен)бисфосфоновой кислоты **3**. Оптимальные условия для образования целевой кислоты **1**, согласно спектру ЯМР <sup>31</sup>P реакционной смеси, были достигнуты при использовании 10% HCl при 90 °C. В этих условиях разложение кислоты **2** проходит за 10 мин и приводит к смеси, состоящей из 83% целевой кислоты **1** и 17% побочной кислоты **3**. Попытка применить концентрированную HCl приводит к образованию в смеси трудноопределимых побочных продуктов. Кислота **1** выпадает из смеси в виде мелкокристаллической моно(триэтиламмониевой) соли **4**, которая стабильна и хранится в обычных условиях без разложения.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соли **4** наблюдаются два набора сигналов, соответствующие двум изомерам (21 и 79% в ДМСО-d<sub>6</sub>). Такая же *E-Z* изомерия,



связанная с затруднением вращения вокруг связей C(S)–N в результате их частичной двоевзаимности, описана нами ранее для (N-3)-замещённых аналогов соединения **4** [5].

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **4** и **5a–l**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N		
<b>4</b>	C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N	<u>27.18</u>	<u>6.68</u>	<u>11.8</u>	120	51
		27.35	6.60	12.0		
<b>5a</b>	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>20.65</u>	<u>3.45</u>	<u>9.58</u>	>215	40
		20.84	3.50	9.72		
<b>5b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>23.54</u>	<u>4.29</u>	<u>8.81</u>	>190	79
		23.85	4.00	9.27		
<b>5c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> P <sub>2</sub> S	<u>19.19</u>	<u>2.86</u>	<u>8.55</u>	>246	75
		18.88	2.53	8.81		
<b>5d</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> P <sub>2</sub> S	<u>24.46</u>	<u>3.59</u>	<u>8.14</u>	>245	63
		24.29	3.49	8.09		
<b>5e</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>34.50</u>	<u>3.58</u>	<u>8.16</u>	>260	96
		34.30	3.45	8.00		
<b>5f</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>30.98</u>	<u>3.15</u>	<u>6.99</u>	>260	69
		31.22	2.88	7.28		
<b>5g</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>36.60</u>	<u>3.68</u>	<u>7.80</u>	>240	68
		36.27	3.87	7.69		
<b>5h</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> P <sub>2</sub> S	<u>31.18</u>	<u>3.32</u>	<u>7.12</u>	>210	40
		31.42	3.16	7.33		
<b>5i</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>28.55</u>	<u>2.59</u>	<u>6.73</u>	>265	54
		28.66	2.40	6.68		
<b>5j</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>41.70</u>	<u>3.77</u>	<u>7.15</u>	>225	62
		42.01	3.53	7.00		
<b>5k</b>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S	<u>23.45</u>	<u>4.06</u>	<u>9.49</u>	>223	79
		23.75	4.00	9.27		
<b>5l</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> P <sub>2</sub> S	<u>24.22</u>	<u>3.62</u>	<u>8.06</u>	>200	58
		24.29	3.49	8.09		

\* Все полученные соединения разлагаются при плавлении.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  [(тиазол-2-иламино)метилен]бисфосфоновых кислот **5a–l**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*	
	$\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$ (1H, T)	R, R <sup>1</sup>
<b>5a</b>	3.83 ( $J = 17.9$ )	2.03 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 6.04 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5b</b>	4.64 ( $J = 21.5$ )	1.15 (3H, T, $J = 7.2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.05 (2H, M, $J = 7.2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.45 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5c</b>	3.98 ( $J = 18.0$ )	6.94 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5d</b>	3.71 ( $J = 18.9$ )	3.43 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3.60 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 6.24 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5e</b>	4.24 ( $J = 18.9$ )	7.20–7.83 (5H, M, H Ar); 6.97 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5f</b>	4.79 ( $J = 21.5$ )	7.13 (1H, c, H-5 тиазол); 7.44 (2H, d, $J = 8.2$ , H Ar); 7.85 (2H, d, $J = 8.2$ , H Ar)
<b>5g</b>	4.69 ( $J = 21.2$ )	2.31 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 7.00 (1H, c, H-5 тиазол); 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ , H Ar); 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ , H Ar)
<b>5h</b>	4.06 (уш.)	6.56 (1H, c, H-5 тиазол); 6.66 (1H, d, $J = 8.0$ , H Ar); 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ , $J = 1.7$ , H Ar); 7.37 (1H, d, $J = 1.7$ , H Ar)
<b>5i</b>	4.06 ( $J = 18.6$ )	7.09 (1H, c, H-5 тиазол); 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ , H Ar); 7.62 (1H, c, H Ar); 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ , H Ar)
<b>5j</b>	3.02 ( $J = 18.9$ )	6.78–7.59 (7H, M, H Ar); 6.32 (1H, c, H-5 тиазол)
<b>5k</b>	3.46 ( $J = 18.3$ )	1.87 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.02 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>5l**</b>	4.72 (уш.)	2.41 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.72 (3H, c, CH <sub>3</sub> )
<b>5l</b>	4.14 (уш.)	2.33 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.14 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a, c–e, h, i, k, l** снимали в ДМСО- $d_6$  + 2.5% Et<sub>3</sub>N, соединений **5b, f, g** – в ДМСО- $d_6$ , соединения **5j** – в D<sub>2</sub>O + Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (до растворения).

\*\* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  снимали в ДМСО- $d_6$ .

Соль **4** легко взаимодействует с галогенкетонами в спиртовых растворах с образованием быстрокристаллизующихся [(тиазол-2-иламино)метилен]бисфосфоновых кислот **5a–l**.

Полученные кислоты **5** – бесцветные, высокоплавкие, разлагающиеся при нагревании соединения, малорастворимые в ДМСО, практически нерастворимые в воде, ацетоне или спиртах. В то же время они легко растворяются с образованием солей в воде в присутствии разнообразных оснований или в ДМСО с добавкой триэтиламина.

Таким образом, мы разработали метод синтеза незамещённой по атому азота N-3 (тиоуреидометилен)бисфосфоновой кислоты и ее превращения в [(тиазол-2-иламино)метилен]бисфосфоновые кислоты.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), в качестве внутреннего стандарта для растворов ДМСО- $d_6$  использовали ТМС; для растворов D<sub>2</sub>O химические сдвиги приведены относительно сигналов внешнего эталона ТМС.

**Триэтиламмониевая соль (тиоуреидометилен)бисфосфоновой кислоты (4)** [8]. К раствору 3.82 г (20 ммоль) (аминометилен)бисфосфоновой кислоты (**3**) в

смеси 50 мл MeOH, 10 мл H<sub>2</sub>O и 15 мл (108 ммоль) Et<sub>3</sub>N прибавляют 3 мл (25 ммоль) *t*-BuNCS и оставляют на 24 ч при 60 °С (нагревание смеси до кипения приводит к разложению продукта). Смесь упаривают при пониженном давлении при 30 °С до густого остатка, растворяют в 60 мл H<sub>2</sub>O, экстрагируют побочные продукты 3×20 мл Et<sub>2</sub>O и осветляют раствор активированным углем. К водной фазе прибавляют 10 мл конц. HCl и нагревают 10 мин при 90 °С. Смесь упаривают в вакууме при 30 °С до густого остатка, растворяют в 30 мл 2-PrOH и оставляют на неделю при 0 °С для кристаллизации. Бесцветный осадок отфильтровывают, промывают 2-PrOH. Легкорастворимую в воде соль **4** сушат в вакууме при 30 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (9H, т, *J* = 7.3, 3CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.06 (6H, к, *J* = 7.3, 3CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.99 (0.21H, т. д., <sup>2</sup>*J*<sub>р-н</sub> = 18.8, <sup>3</sup>*J* = 8.4) и 5.07 (0.79H, т. д., <sup>2</sup>*J*<sub>р-н</sub> = 20.5, <sup>3</sup>*J* = 9.8, CH); 6.14 (0.21H, м) и 7.74 (0.79H, м, NH); 7.32 (1H, уш. с, NH); 9.94 (1H, с, NH).

**[(Тиазолил-2-амино)метилен]бисфосфоновые кислоты 5a-l** (общая методика). К раствору 1.76 г (5 ммоль) соединения **4** в 10 мл MeOH прибавляют 6–7 ммоль соответствующего хлор- (для соединений **5c,d,h,i,k,l**) или бромкетона и кипятят 10 мин. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют 1 мл конц. HBr. Оставляют при 0 °С на 12 ч для кристаллизации. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, сушат на воздухе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. A. Guise, *Cancer Treat. Rev.*, **34**, 19 (2008).
2. H. L. Neville-Webbe, I. Holen, R. E. Coleman, *Cancer Treat. Rev.*, **28**, 305 (2002).
3. Y. Ling, G. Sahota, S. Odeh, J. M. W. Chan, F. G. Araujo, S. N. J. Moreno, E. Oldfield, *J. Med. Chem.*, **48**, 3130 (2005).
4. M. Lozinsky, A. Chuiko, P. Kafarski, I. Jasicka-Misiak, L. Filonenko, A. Borisevich, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, **147**, 241 (1999).
5. А. Л. Чуйко, Л. П. Филоненко, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, **79**, 57 (2009).
6. A. L. Chuiko, M. O. Lozinsky, I. Jasicka-Misiak, P. Kafarski, *J. Plant Growth Regul.*, **18**, 171 (1999).
7. В. И. Крутиков, А. В. Еркин, П. А. Паутов, М. М. Золотухина, *ЖОХ*, **73**, 205 (2003).
8. А. Л. Чуйко, Л. П. Филоненко, А. Н. Борисевич, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, **79**, 72 (2009).
9. G. V. Nair, *Indian J. Chem.*, **4**, 516 (1966).

Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: chuikoal@yahoo.com

Поступило 12.05.2011