

В результате исследования выявлены некоторые закономерности и специфические особенности исследованных реакций. Получены и идентифицированы новые производные *o*- и *m*-карборанов, представляющие научный и практический интерес.

#### Список литературы

1. Казанцев А.В., Бутяйкин В.В., Отраценков Е.А., Мулдахметов З.М. Сопряженное присоединение литий- и магнийпроизводных *o*-карборанов к 3-карбэтоксикумарину // Изв. РАН. Сер. хим. — 1995 — № 10. — С. 2058–2059.
2. Казанцев А.В., Отраценков Е.А. и др. Реакции литий- и магнийпроизводных *o*- и *m*-карборанов с кумарином и 3-карбэтоксикумарином // ЖОрХ. — 2002. — Т. 38. — Вып. 11. — С. 1691–1696.
3. Казанцев А.В., Изтлеуова Д.Т. и др. О синтезе и некоторых превращениях карборанилсодержащих и других производных кумарина // Химический журнал Казахстана. — 2005. — № 3(8). — С. 224–229.
4. Казанцев А.В., Изтлеуова Д.Т., Аксартов М.М., Алимбеков А.З. О синтезе и некоторых превращениях 4-(изопропил-*o*-карборанил)-4-фенилазо-3-этоксикарбонил-3-гидрокумарина // Вестн. КарГУ. — Сер. Химия. — 2007. — № 1(45). — С. 21–23.

УДК 547.26'118

Л.К.Салькеева, Е.В.Минаева, М.Т.Нурмаганбетова, А.К.Шибаетова, Е.К.Тайшибекова

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

#### СИНТЕЗ ГЛИЦИДНЫХ ЭФИРОВ НА ОСНОВЕ ТИАЗОЛИЛФОСФОНАТОВ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

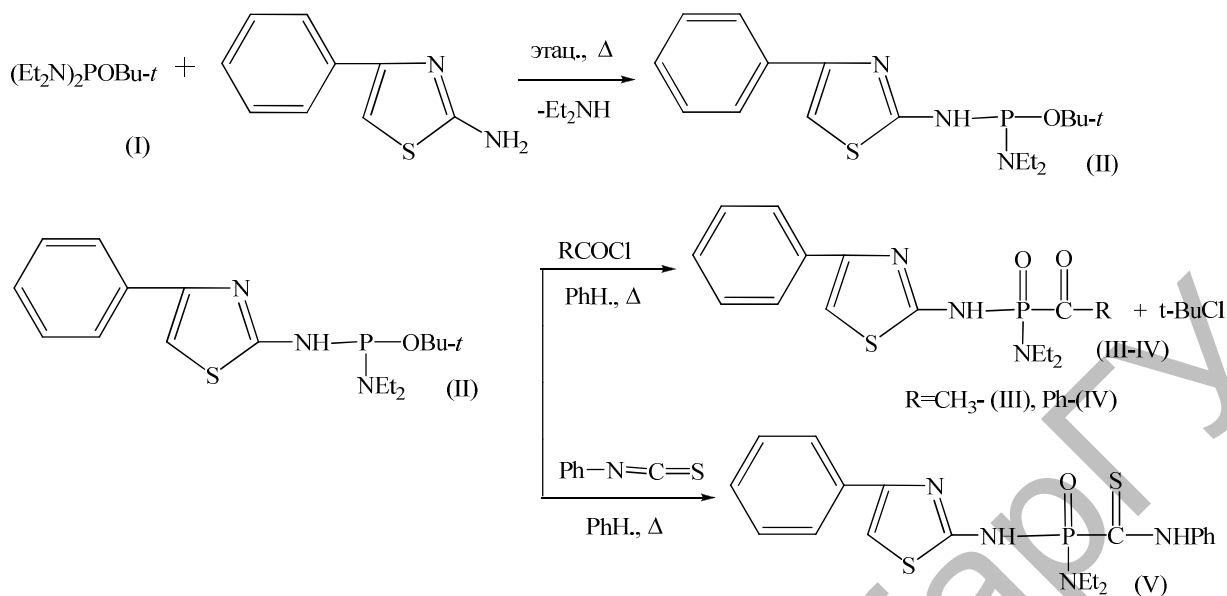
*Мақалада диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфиттің бірқатар химиялық айналулары, сондай-ақ олардың нәтижесінде біршама сәйкесті глицидті эфирлері алынып, олардың аминдермен және сілтілік гидролиз өнімдерімен реакциялары зерттелді. Алынған тиазолидті глицидті эфирлер және олардың туындылары қасиеттер кешеніне, соның ішінде биологиялық белсенді қасиеттерге потенциалды ие болады.*

*In this work series of chemical transformations of diethylamido-4-(phenylthiazolyl-2-amido)-tert-butylphosphite have been investigated. As a result a number of corresponding glycidic esters have been obtained and their reactions with amines and products of alkali hydrolysis have been investigated. The obtained thiazolyl-containing glycidic esters and their derivatives potentially possess a complex of properties, including biological activity.*

Широко известно, что тиазольное кольцо входит в состав витамина В<sub>1</sub>, фермента карбоксилазы, антибиотика пенициллина и многих других фармакологических препаратов. Тиазол и его фосфорсодержащие производные принадлежат к гетероциклам, играющим значительную роль во многих процессах жизнедеятельности, главным образом в животном мире.

Несмотря на то, что гетероциклические системы с фосфорсодержащими заместителями представляют значительный теоретический и практический интерес [1], многие простые типы таких соединений труднодоступны или вообще не получены. Как известно, наиболее общий и простой метод синтеза фосфорилированных (тиофосфорилированных) гетероциклических аминов заключается в их реакции с хлорангидридами и изоцианатами кислот фосфора, а также по методу Годда-Аттертона. Известны также типы фосфорилированных тиазолов с остатками диалкилфосфорных кислот в положении 5 и с остатком дифенилфосфиновой кислоты в положении 4 тиазольного кольца [2–3].

Ранее реакцией переамидирования тетраэтилдамидо-трет-бутилфосфита (I) 2-амино-4-фенилтиазолом, нам удалось получить неописанный в литературе диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфит (II) [4–5]. Сложная полифункциональная структура синтезированного амидофосфита (II) предполагает возможность электрофильной атаки сразу по нескольким реакционным центрам. Однако при исследовании взаимодействия последнего с галогенангидридами карбоновых кислот, фенилтиоизоцианатом было установлено, что реакции протекают региоселективно с участием атома Р(III), с образованием соответствующих кетофосфонатов (III–IV) и фосфонзамещенного фенилтиокарбамата (V) согласно следующим схемам.

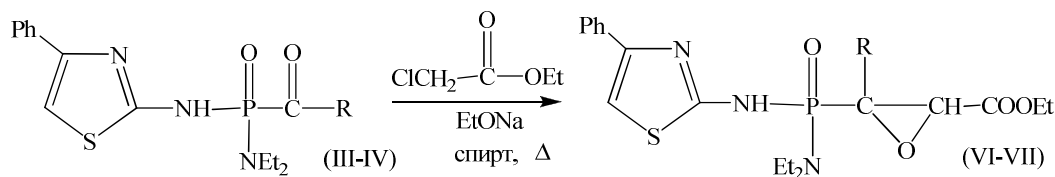


Эфиры  $\alpha$ -кетофосфоновых (КФЭ) кислот представляют собой класс высокореакционноспособных фосфорорганических соединений. Несмотря на лабильность связи P-C, КФЭ оказались интересными ключевыми соединениями для ряда синтезов, в основу которых положено использование повышенной активности карбонильной группы, в частности для синтеза  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот и фосфорилкарбенов [6].

С целью систематического исследования синтетического потенциала полученных нами кетофосфонатов (III-IV) и оценки их реакционной способности была изучена возможность использования последних в качестве базовых структур для синтеза фосфорилированных глицидных эфиров. Как известно, фосфорилированные глицидные эфиры являются удобными синтонами, позволяющими легко вводить в структуру известных и новых потенциальных лекарственных средств липофильные фосфонолипидные фрагменты, облегчающие трансмембранный транспорт биологически активных субстратов. Авторами в работе [7] некоторые фосфорилированные глицидные эфиры были получены реакцией диалкилфосфитов с этиловым эфиром  $\alpha$ -хлорацетоуксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Известен способ получения эпокси соединений взаимодействием ацетил- и бензоилфосфонатов с дифенилдиазометаном при 80 °C [8]. А.К.Брелем с сотрудниками [9] осуществлен синтез 3-диалкоксифосфорилпропилглицидиловых эфиров путем гомолитического фосфорилирования аллилглицидилового эфира соответствующими диалкилфосфитами в присутствии *трет*-бутилбензоилпероксида в качестве инициатора при температуре 140–170 °C и молярном соотношении реагентов диалкилфосфит : аллилглицидиловый эфир : пероксид 3,0–4,0:1,0:0,02–0,03.

Проведенная оценка современного состояния данного направления указывает на то, что такой известный метод получения глицидных эфиров, как реакция Дарзана-Кляйзена не использовался ранее для получения фосфорсодержащих эфиров этиленоксидкарбоновой кислоты.

Нами было установлено, что синтезированные кетофосфонаты (III-IV) в реакции конденсации с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в присутствии этилата натрия образуют соответствующие 2-фенил-2-[диэтил-амидо-N-(4'-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфо]этиловый эфир эпоксипропионовой кислоты (VI) и 2-метил-2-[диэтиламидо-N-(4'-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфо]этиловый эфир эпоксипропионовой кислоты (VII) с выходом 75 и 76 % соответственно. Очевидно, протекание реакции осложняется образованием алкоксиуксусного эфира, тем не менее описанный выше способ является весьма технологичным и удобным с препаративной точки зрения методом синтеза фосфорилированных глицидных эфиров [10].

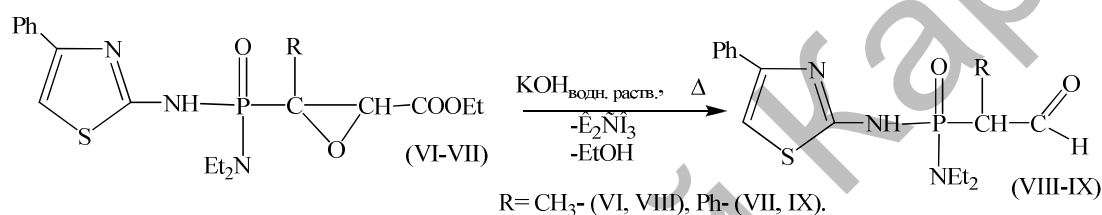


$R = \text{CH}_3\text{- (III, VI); Ph- (IV, VII)}$ .

Интерес к эпокси соединениям, несомненно, связан с возможностью превращения их в альдегиды и кетоны, содержащие на один атом углерода больше, чем исходные карбонильные соединения. Это превращение происходит в результате обычного щелочного гидролиза и последующего декарбоксилирования глицидной кислоты, причем образование альдегида сопровождается перегруппировкой.

Известна простая методика перевода глицидного эфира в соответствующую кислоту: глицидный эфир обрабатывают раствором этилата натрия в абсолютном этиловом спирте при молярном соотношении реагентов, после чего добавляют точно один эквивалент воды; наконец, разбавлением смеси сухим эфиром осаждают натриевую соль глицидной кислоты. В большинстве случаев глицидные кислоты очень просто превращаются в альдегиды и кетоны при нагревании их до температуры разложения.

Однако в результате проведения реакции щелочного гидролиза синтезированных нами эпокси соединений (VI–VII) было замечено, что образование соответствующих фосфорилированных альдегидов (VIII–IX) становится возможным уже в установленных экспериментальных условиях и не требует дополнительных и промежуточных стадий выделения и обработки, что еще значительно упрощает схему получения последних.

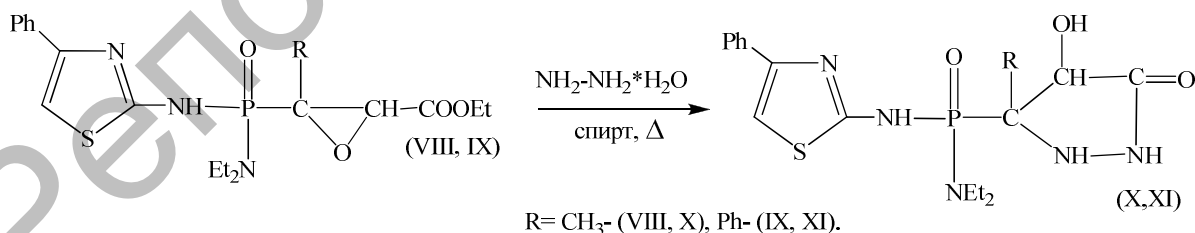


Высокая реакционная способность альдегидной группы позволяет рассматривать подобные соединения в качестве синтонов в синтезе самых разнообразных соединений, обладающих комплексов полезных свойств.

Кроме перехода в альдегиды и кетоны, глицидные эфиры способны к целому ряду других превращений, которые также являются не менее ценными для тонкого органического синтеза.

В частности, нами была изучена реакция взаимодействия эпокси соединений (VI–VII) с аминами, а именно с гидразингидратом. Такой выбор реагента обуславливается возможностью получения на основе синтезированных фосфорилированных тиазолилсодержащих глицидных эфиров (VI–VII) интересных по своей структуре циклических соединений — пиразолидонов. Например, известно, что в результате реакции амида и этилового эфира β,β-диметилглицидной кислоты с фенилгидразином образуется 1-фенил-3,3-диметил-4-оксипиразolidон-5.

В результате многочасового нагревания (10 часов) глицидных эфиров (VI–VII) с гидразингидратом при температуре 170–180 °С были выделены и охарактеризованы физико-химическими константами соответствующие 4-R-4-[ди-этиламино-(4'-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфоно]-5-оксипиразолидоны (X, XI), где R = CH<sub>3</sub>-, Ph- соответственно.



Структура полученных соединений доказана спектральными характеристиками, а также выделением соответствующего фенилгидразона в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином.

#### *Экспериментальная часть*

ИК-спектры снимали на спектрометре Specord IR-75 в тонком слое в области 3700–400 см<sup>-1</sup> и Nicolet Avator-360. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записывали на спектрометре «Bruker DRX500» с рабочей частотой 500 МГц, внутренний стандарт — ТМС.

**2-Метил-2-[диэтиламино-N-(4'-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфоно]этиловый эфир эпоксипропионовой кислоты (VI).** В трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником (закрит хлоркальциевой трубкой), капельной воронкой и мешалкой, готовили раствор алкоголята из 0,3 моль

натрия и 300 мл абсолютного спирта. После полного растворения при перемешивании и охлаждении ледяной водой по каплям прибавляли смесь, в которую входит по 3,67 г (0,03 моль) этилового эфира монохлоруксусной кислоты и 6,74 г (0,02 моль) ацетилфосфоната (III). После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре, затем нейтрализовали эквимолярным количеством ледяной уксусной кислоты, выливали в 100 мл ледяной воды. Водный слой извлекали несколько раз эфиром, эфирные вытяжки промывали водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, остаток очищали перекристаллизацией из этилового спирта. Выход соединения (VI) с т. пл. 202–203 °С составил 6,34 г (75 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7,25–7,40 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , CH, м), 1,15 ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ , 3H, т), 2,56 ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ , 4H, м), 7,8 (NH, 1H, с). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1749 (COOEt), 1483 (C=N), 1205 (P=O), 1442, 1461, 1547, 1549 (C=C), 3345 (NH). Найдено, %: C 53,76; H 6,67; N 9,45; P 7,18; S 7,84.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$ . Вычислено, %: C 53,90; H 6,14; N 9,93; P 7,33; S 7,56.

#### 1-Метил-4-[диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфо]уксусный альдегид (VIII).

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, кипятили в течение 4 часов смесь 4,24 г (0,01 моль) глицидного эфира (VI), 1,96 г (0,035 моль) едкого кали, 25 мл воды и 50 мл этилового спирта. После окончания реакции основную массу спирта отгоняли, остаток растворяли в минимальном объеме воды и при охлаждении льдом подкисляли соляной кислотой до pH=1. Затем реакционную смесь 4–5 раз экстрагировали эфиром. Вытяжки сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли, осадок перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход соединения (VIII) 2,31 г (65 %), т. пл. 182 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7,45–7,55 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , CH, м), 1,20 ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ , 3H, т), 2,62 ( $\text{CH}_3\text{—CH}_2$ , 4H, м), 7,82 (NH, 1H, с), 7,15 (тиазол,  $\text{C}^5\text{H}$ , с), 8,57 (CH=O). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1475 (C=N), 1194 (P=O), 1476, 1502, 1564, 1576 (C=C), 1685 (CH=O), 3372 (NH). Найдено, %: C 54,56; H 6,67; N 11,45; P 8,94; S 9,42.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$ . Вычислено, %: C 54,70; H 6,27; N 11,97; P 8,83; S 9,12.

#### 4-Метил-4-[диэтиламино-(4'-фенилтиазолил-2'-амидо)фосфо]-5-оксипиразолидон (X).

В круглодонную колбу в небольшом количестве спирта помещали 4,24 г (0,01 моль) глицидного эфира (VI), 0,5 г гидразингидрата и нагревали при температуре 150–180 °С в течение 10 часов. По окончании реакции образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из спирта. Выход соединения (X) с т. пл. 231 °С составил 2,86 (72 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7,23–7,40 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ , CH, м), 1,15 ( $\text{CH}_3$ , 3H), 7,8 (NH, 1H, с), 7,2 (тиазол,  $\text{C}^5\text{H}$ , с). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1461 (C=N), 1201 (P=O), 1463, 1571, 1582, 1596 (C=C), 1600 (C=O), 3260 (NH), 3435 (OH). Найдено, %: C 49,56; H 5,67; N 17,45; P 7,94; S 7,42.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}$ . Вычислено, %: C 49,88; H 5,87; N 17,11; P 7,58; S 7,82.

### Список литературы

1. Разводовская Р.В., Грапов А.Ф., Орлов С.И. и др. Фосфорилированные аминотиазолы, аминотиазолины и аминоимидазолины // ЖОХ. — 1979. — Т. 50. — № 2. — С. 329–336.
2. Драч Б.С., Лобанов О.П. Новый синтез фосфорилированных тиазолов // ЖОХ. — 1978. — Т. 48. — № 9. — С. 1994–1997.
3. Прокофьева А.Ф., Алешиникова Т.В., Негребецкий В.В., Грапов А.Ф. Фосфоналкилированные 2-аминотиазолы // ЖОХ. — 1984. — Т. 54. — № 3. — С. 525–530.
4. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В. Новые эфирамиды кислот P(III) на основе 2-амино-4-фенилтиазола // ЖОХ. — 2005. — Т. 75. — № 12. — С. 2065–2066.
5. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Кокжалова Б.З. Реакции диэтиламино-(4-фенилтиазолил-2-амидо)-трет-бутилфосфита с электрофильными реагентами // ЖОХ. — 2006. — Т. 76. — № 9. — С. 1456–1459.
6. Жданов Ю.А., Узлова Л.А., Глебова З.И. Эфиры  $\alpha$ -кетофосфоновых кислот — синтез, строение, превращения // Успехи химии. — 1980. — Т. 49. — № 9. — С. 1730–1750.
7. Авт. свид. 910646 СССР. Способ получения 3-диалкоксифосфорилпропилглицидиловых эфиров / Брель А.К., Филимонова Л.М., Рахимова А.И.; Опубл. 01.09.82., Бюл. № 9. — 2 с.
8. Погодаев К.И. Эпилептология и патохимия мозга. — М.: Мир, 1986. — 132 с.
9. Брель А.К., Петров В.И., Озеров А.А. и др. Синтез и исследование токсических и психотропных свойств 3-диалкоксифосфорилпропилглицидиловых эфиров // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 3. — С. 86–87.
10. Салькеева Л.К., Нурмаганбетова М.Т., Минаева Е.В., Мантель А.И. Синтез глицидных эфиров на основе тиазолиламидокетофосфонатов // Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий: Тезисы докл. Междунар. научн. конф. — Томск, 2006. — С. 308.