

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИЭТИЛФОСФОНАЦЕТАТА, ДИЭТИЛАЦЕТАЛЯ БРОМУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА И ДИЭТОКСИФОСФОРИЛУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА С ТИОМОЧЕВИНОЙ И (ТИО)СЕМИКАРБАЗИДОМ

© 2023 г. Г. Э. Аллахвердиева¹, В. М. Исмаилова², И. А. Мамедов², Н. Н. Юсубов^{2,*}

¹ Гянджинский государственный университет, Гянджа, AZ-2000 Азербайджан

² Бакинский государственный университет, ул. 3. Халилова 23, Баку, AZ-1148 Азербайджан

*e-mail: yuniftali@gmail.com

Поступило в редакцию 29 сентября 2022 г.

После доработки 3 апреля 2023 г.

Принято к печати 5 апреля 2023 г.

Установлено, что конденсация тиокарбамида с триэтилфосфонацетатом приводит к S-фосфорилированному 2-этокси-4-оксо-3,4,5-тригидро-1,5,2-диазафосфинин-2-оксиду, изостеру тиобарбитурата. В аналогичных условиях триэтилфосфонацетат реагирует с семикарбазидом с промежуточным образованием 2-(диэтоксифосфорилацетил)гидразин-1-карбоксамида, который при расщеплении связи Р–С образует триазин, а при расщеплении связи С–N – 1,2,3-фосфадиазол. В аналогичных условиях конденсация триэтилфосфонацетата с тиосемикарбазидом протекает с разрывом связи Р–С и гетероциклизацией с образованием производного 1,3,4-тиадиазина. При конденсации диэтилацеталь бромацетальдегида с тиосемикарбазидом образуется 4H-1,3,4-тиадиазин-2-амин. (Диэтоксифосфорил)ацетальдегид реагирует с тиосемикарбазидом в этих же условиях в соотношении 1:2, образуя линейный продукт – тиофосфато-иминогидразон (диэтоксифосфорил)ацетальдегида.

Ключевые слова: триэтилфосфонацетат, (диэтоксифосфорил)ацетальдегид, диэтилацеталь бромацетальдегида, (тио)семикарбазиды, фосфадиазин, тиадиазин

DOI: 10.31857/S0044460X23050062, **EDN:** DBUOJE

Одним из подходов к созданию многофункциональных лекарственных препаратов широкого спектра действия является синтез новых типов соединений, содержащих в своей структуре фосфор- и азотсодержащие группы [1–4].

Изучен широкий спектр реакций карбонильных соединений с азот-, серо- и фосфорсодержащими основаниями приводящий к образованию фосфорных и серных аналогов барбитурата, азот-, фосфор- и серосодержащих гетероциклических соединений [5–8], представляющих интерес в качестве компонентов ингибиторов коррозии [9, 10], инсектицидов [11], фармакологических и химиотерапевтических средств [12, 13]

Ранее было показано, что взаимодействием фосфонацетатов с мочевиной в присутствии алкоголятов были получены первые представители фосфорных аналогов барбитурата [14]. В настоящей работе приводятся результаты изучения реакций триэтилфосфонацетата, ацеталь бромацетальдегида и (диэтоксифосфорил)ацетальдегида с тиомочевинной, семикарбазидом и тиосемикарбазидом.

Конденсацию триэтилфосфонацетата с тиокарбамидом проводили при температуре 80–90°C в течение 6–8 ч при мольном соотношении реагентов 2:1. Было установлено, что продуктом реакции является S-(2-этокси-2-оксидо-4-оксо-3,4,5-три-

Схема 1.

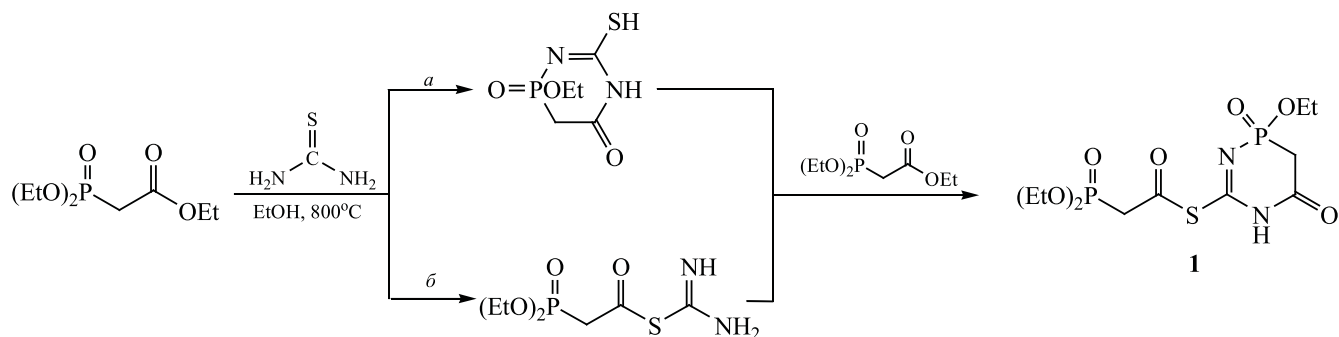
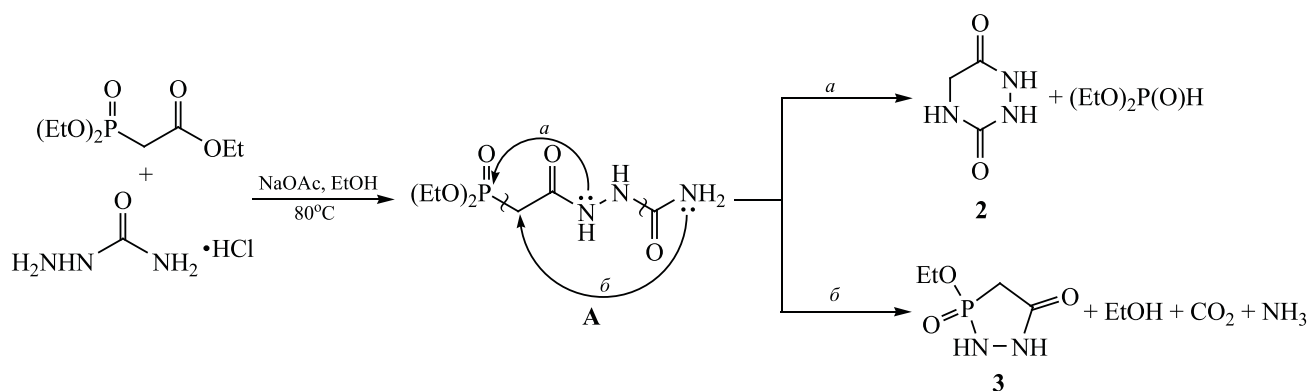


Схема 2.



гидро-1,5,2-диазафосфинин-6-ил)-2-(диэтоксифосфорил)этантiaoат **1**, образование которого возможно по двум направлениям (схема 1). В первом варианте допускается конденсация фосфонацетата с тиомочевинной с образованием фосфонбарбитурата, который в дальнейшем конденсируется со второй молекулой фосфонацетата, образуя соединение **1**. Во втором варианте предполагается, что за счет конденсации взятых компонентов образуется тиоэфир, который в дальнейшем реагирует со второй молекулой фосфонацетата с образованием соединения **1**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **1** наличие дублета в области 2.65 м. д. с $^3J_{\text{HP}}$ 20.7 Гц и двух этоксигрупп при фосфоре с химическими сдвигами δ 1.0–1.05 (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц) и 3.9–4.1 м. д. (4H) характеризует экзоциклический фосфорный фрагмент. Этоксигруппа у фосфора в цикле проявляется сигналами в области 1.20–1.30 и 3.15 м. д. ($^2J_{\text{HP}}$ 21.6 Гц). Протону при атоме азота соответствует уширенный сигнал в области 9.85 м. д.

Конденсация фосфонацетата с гидрохлоридом семикарбазида в присутствии ацетата натрия при 80°C в этаноле протекает с образованием соответствующего амида, который в дальнейшем распадается по связи P–C с образованием триазина **2**, который описан в работе [15], и расщеплением связи C–N с образованием производного 1,2,3-фосфадизола **3** в соотношении 4:1 (схема 2). В аналогичных условиях реакция фосфонацетата с гидрохлоридом тиосемикарбазида также протекает с разрывом связи и образованием производного тиадиазина **4** (схема 3). Видимо, на начальной стадии реакции фосфонацетата с тиосемикарбазидом образуется тиоуруниевое производное, которое в результате гетероциклизации с разрывом связи P–C превращается в соединение **4**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **4** уширенные сигналы при 7.15 и 7.6 м. д. следует отнести к протонам у атома азота. Узкий синглет в области 8.6 м. д. соответствует иминогруппе. Сигнал в области 3.6 м. д. относится к метиленовой груп-

Схема 3.

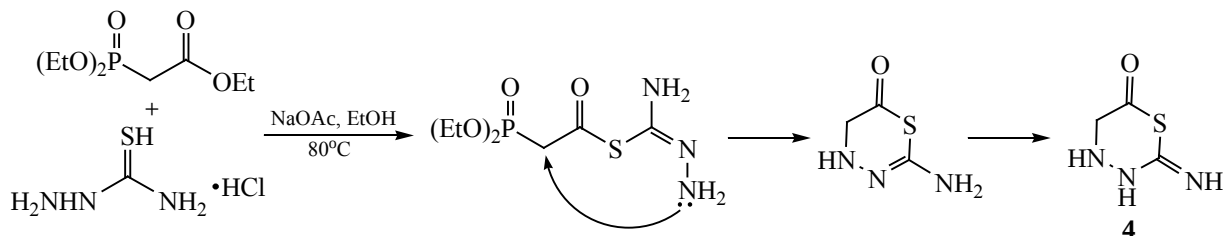


Схема 4.

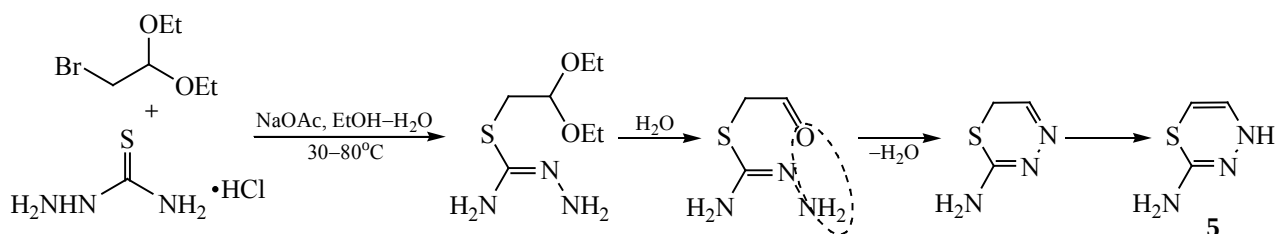
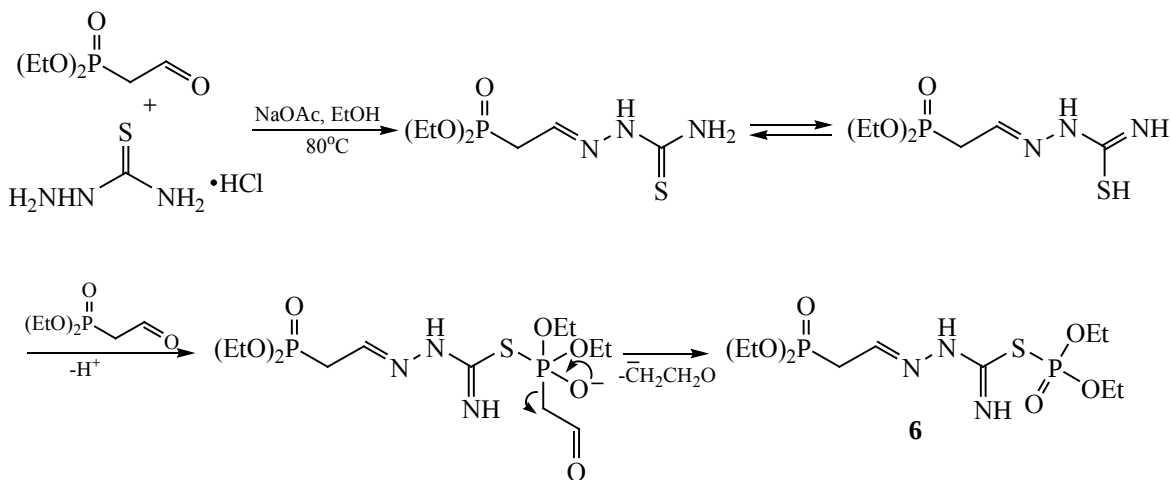


Схема 5.



пе. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы при 56, 157.9 и 187 м. д. отнесены к углеродным атомам метиленовой, имино- и карбонильной групп соответственно.

Изучена также конденсация диэтилацетата бромуксусного и фосфонукусного альдегида с тиосемикарбазидом в водно-спиртовой фазе. В результате реакции указанного ацетата с тиосемикарбазидом получено производное тиадиазина **5** (схема 4). Следует полагать, что на начальной стадии этой реакции образуется тиурониевая соль,

которая в дальнейшем в результате внутримолекулярной гетероциклизации образует продукт **5**.

Сигналы в спектре ЯМР ^1H соединения **5** в области 6.7 (дублет, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц) и 7.05–7.2 м. д. (два дублета, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0, $^3J_{\text{HNH}}$ 8.0 Гц) подтверждают *цис*-строение и наличие структурного фрагмента $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$. Присутствие групп NH и NH_2 характеризуется наличием уширенных сигналов в области 4.85 и 5.25 м. д.

В аналогичных условиях тиосемикарбазон, полученный на основе реакции фосфонукусного

альдегида с тиосемикарбазидом, в дальнейшем реагирует с молекулой фосфонуксусного альдегида с участием атома тиольной серы с последующим распадом по связи Р–С, образуя 2-[2-(диэтоксифосфорил)этилиден]гидразин-1-карбамид(диэтилфосфорид)тиоангидрид **6** (схема 5).

В спектре ЯМР ^1H соединения **6** присутствует дублет в области 2.86 м. д. с $^2J_{\text{HP}}$ 20.0 Гц, соответствующий группе PCH_2 . Химический сдвиг фосфора данного фрагмента составляет 18.2 м. д., что характерно для фосфонатной структуры. Тиофосфатному фосфору следует отнести сигнал в области –2 м. д. В спектре ЯМР ^1H уширенные сигналы в области 7.34 и 7.56 м. д. соответствуют водородные атомы при азотах.

Таким образом, в реакции α -замещенных карбонильных соединений с семикарбазидом атакующим атомом является атом азота гидразинового фрагмента, а в реакции с тиомочевинной и тиосемикарбазидом – сера. Полученные S-, N- и P-содержащие гетероциклы могут быть компонентами биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AV-300 [300 (^1H) и 75 (^{13}C) МГц], внутренний стандарт – ТМС. Температуру плавления определяли на приборе SMP 30 Stuart.

S-(2-Этоксид-2-оксидо-4-оксо-3,4,5-тригидро-1,5,2-диазафосфинин-6-ил)-2-(диэтоксифосфорил)этанттиоат (1). Смесь 1.25 г тиокарбамида и 5 мл триэтилфосфонацетата в 20 мл этанола постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 ч. Легкокипящие компоненты удаляли в вакууме. Выход 2.47 г (70%), т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.15 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.65 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 20.7 Гц), 3.15 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 21.7 Гц), 3.77–3.86 м (6H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 9.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.28, 14.36, 14.47, 16.42, 16.50, 16.79, 16.88, 24.82, 32.99 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 130.5), 35.31, 36.88 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 117.6), 39.81, 60.27, 60.37, 61.20, 62.35, 62.43, 166.03, 168.37(COS), 169.72 (CONH). Найдено, %: С 35.08; Н 5.47; N 6.73; P 16.65; S 7.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_2\text{P}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 34.19; Н 5.18; N 7.25; P 16.06; S 8.29.

1,2,4-Триазинан-3,6-дион (2). Смесь 5 г гидрохлорида семикарбазида, 3.7 г ацетата натрия и 9 мл триэтилфосфонацетата в 25 мл этилового спирта постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 часов, затем охлаждали до 5–8°C. Полученную смесь разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 4.2 г (73%), т. пл. 260°C [15]. Из водной фазы через 72 ч выпадали белые кристаллы **3-этоксид-1,2,3-ди-аза-фосфолидин-5-он-3-оксида (3)**. Выход 1.2 г (17%), т. пл. 110°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.23 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.8 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 21.0 Гц), 3.84–4.13 м (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 8.34 с (H, NH), 8.37 с (H, NH). Найдено, %: С 30.45; Н 6.03; N 17.65; P 18.43. $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 29.26; Н 5.48; N 17.07; P 18.90.

2-Имино-1,3,4-тиадиазинан-6-он (4). К раствору 5.6 г гидрохлорида тиосемикарбазида, 3.6 г ацетата натрия в 30 мл этилового спирта добавляли 10 г триэтилфосфонацетата. Смесь постепенно нагревали до 80°C и выдерживали в течение 8 ч, затем выливали в охлажденную воду. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 3.5 г (68%), т. пл. 134°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.43 с (2H, CH_2), 7.17 уш. с (1H, NH), 7.63 уш. с (1H, NH), 8.61 с (1H, NH=). Спектр ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 56.0 (CH_2), 157.9 (NH), 187 (C=O). Найдено, %: С 30.12; Н 4.09; N 12.43; S 26.64. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 30.25; Н 4.20; N 12.64; S 26.89.

4H-1,3,4-Тиадиазин-2-амин (5). К смеси 2.5 г гидрохлорида тиосемикарбазида, 1.66 г ацетата натрия, растворенного в 20 мл воды, и 20 мл этилового спирта при перемешивании добавляли 4 г бромацетата диэтилуксусного альдегида. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем 3 ч при 30–40°C и 2 ч при 80°C. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.5 г (67%), т. пл. 150°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.85 уш. с (1H, NH), 5.25 уш. с (2H, NH_2), 6.7 д (1H, SCH= , $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц), 7.13 д. д (1H, $=\text{CHNH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0, $^3J_{\text{HHN}}$ 8.0 Гц). Найдено, %: С 31.06; Н 4.05; N 36.34; S 27.67. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 31.30; Н 4.34; N 36.52; S 27.82.

2-[2-(Диэтоксифосфорил)этилиден]гидразинкарбамидо(диэтоксифосфорил)тиоангидрид (6). К раствору 1 мл фосфонуксусного альдегида в 20 мл этилового спирта добавляли 1.5 г ацета-

та натрия, растворенного в 20 мл воды. Полученную смесь нагревали на водяной бане до полного растворения. К полученной смеси добавляли 0.52 г гидрохлорида тиосемикарбазида, затем постепенно нагревали до 80°C и выдерживали в течение 6 ч. После охлаждения смесь обрабатывали диэтиловым эфиром. Кристаллы, образовавшиеся из эфирной вытяжки, отфильтровывали и сушили. Выход 1 г (82%), т. пл. 165°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.24–1.2.6 м (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.85 к (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 20.0 Гц), 3.92–4.03 м (8H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.28 д (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HP}}$ 11.0 Гц), 7.34 с (1H, NH), 7.56 с (1H, $=\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 16.54, 16.61, 16.78, 17.21, 19.09, 29.91 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 130.2), 31.69, 61.21, 61.30 (OCH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 62.10, 62.19, 138.49, 138.61, 162.36, 178.27 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$). Найдено, %: С 34.58; Н 6.97; N 9.43; S 7.76; P 15.03. $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_3\text{SP}_2$. Вычислено, %: С 33.93; Н 6.42; N 10.79; S 8.22; P 15.93.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diel P., Maier L. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1988. Vol. 36. P. 85. doi 10.1080/03086648808079002
2. Kafarski P., Lejczak B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 63. P. 193. doi 10.1080/104265091080029443
3. Antipin I.S., Stoikov I.I., Konovalov A.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 144. P. 347. doi 10.1080/10426509908546252
4. Ahluwalia V.K., Aggarwal R. // Proc. Indian Nat. Sci. Acad. 1996. Vol. 5. N 5. P. 369.
5. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Колесникова И.Н., Присяжной М.В., Каратеев Г.Г., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 2. С. 409; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Kolesnikova I.N., Prisyazhnoi M.V., Karateev G.G., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 2. P. 418. doi 10.1007/s1172-010-0095-2
6. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Колесникова И.Н., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 2. С. 403; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Kolesnikova I.N., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 2. P. 411. doi 10.1007/s1172-010-0094-3
7. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Шарутин И.В., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 2. С. 384; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Sharutina I.V., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 2. P. 386. doi 10.1007/s1172-012-0054-1
8. Певзнер Л.М., Ремизов Ю.О., Петров М.Л. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 1. С. 67; Pevzner L.M., Remizov Yu.O., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 61. doi 10.1134/S1070363215010119
9. Аюбова М.Р., Аллавердиева Г.Э., Исмаилов В.М. // Молодой ученый. 2020. № 4(94). С. 1.
10. Pat. US 11547712.2023.B2
11. Bosch J., Salas M., Amat M., Alvares M., Adrover B. // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 28. P. 5269. doi 10.1016/0040-4020(01087138-6
12. Rabasso N., Fadel A. // Synthesis. 2008. Vol. 15. P. 2353. doi 10.1055/s-2008-1067130
13. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Епишина Т.А., Габрельян А.В., Григорьев В.В. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 1. С. 42; Sokolov V.B., Aksienko A.Yu., Coreva T.V., Epishina T.A., Gabrel'yan A.B., Grigoriev V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 1. P. 32. doi 10.1134/S1070363220010053
14. Шабан Радван, Исмаилов В.М., Юсубов Н.Н., Гулиев А.Н. // III Республиканская конференция молодых ученых-химиков. Баку, 1988. С. 196.
15. Schman T.J. // J. Heterocycl. Chem. 1983. Vol. 20. N 3. P. 547. doi 10.1002/jhet.5570200312

Reactions of Triethyl Phosphonoacetate, Bromoacetaldehyde Diethyl Acetal, and (Diethoxyphosphoryl)acetaldehyde with Thiourea and (Thio)semicarbazide

G. E. Allahverdiyeva^a, V. M. Ismailov^b, I. A. Mamedov^b, and N. N. Yusubov^{b,*}

^a Ganja State University, Gandja, AZ-2000 Azerbaijan

^b Baku State University, Baku, AZ-1148 Azerbaijan

*e-mail: yniftali@gmail.com

Received September 29, 2022; revised April 3, 2023; accepted April 5, 2023

Condensation of thiocarbamide with triethyl phosphonoacetate leads to *S*-phosphorylated 2-ethoxy-4-oxo-3,4,5-trihydro-1,5,2-diazaphosphinine-2-oxide, an isostere of thiobarbiturate. Under similar conditions, triethyl phosphonoacetate reacts with semicarbazide with the intermediate formation of 2-(diethoxyphosphorylacetyl)hydrazine-1-carboxamide, which forms a triazine upon cleavage of the P–C bond and 1,2,3-phosphadiazole upon cleavage of the C–N bond. Under analogous conditions, the condensation of triethyl phosphonoacetate with thiosemicarbazide proceeds with cleavage of the P–C bond and heterocyclization with the formation of the 1,3,4-thiadiazine derivative. Upon condensation of bromoacetaldehyde diethyl acetal with thiosemicarbazide, 4*H*-1,3,4-thiadiazine-2-amine was formed. (Diethoxyphosphoryl)acetaldehyde reacts with thiosemicarbazide under the same conditions in a ratio of 1:2, forming a linear product, thiophosphatoiminohydrazone of (diethoxyphosphoryl)acetaldehyde.

Keywords: triethyl phosphonoacetate, (diethoxyphosphoryl)acetaldehyde, bromoacetaldehyde diethylacetal, (thio)semicarbazides, phosphadiazine, thiadiazine