

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИДА ДИФЕНИЛФОСФИНИЛМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

© 2023 г. А. О. Исаева^{1,*}, И. А. Крутов¹, Р. Н. Бурангулова¹, Д. К. Комунарова¹,
А. И. Самигуллина², Е. Л. Гаврилова¹

¹ Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса 68, Казань, 420015 Россия

² Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: tasaisaeva@gmail.com

Поступило в редакцию 30 сентября 2023 г.

После доработки 30 сентября 2023 г.

Принято к печати 4 октября 2023 г.

Предложен новый способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты, основанный на реакции фосфиноксида и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с последующим взаимодействием с эфиром хлормуравьиной кислоты и далее гидразингидратом. Гидразидный фрагмент модифицирован в тиосемикарбазидный путем взаимодействия гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты с органическими изотиоцианатами. Обнаружено, что в водно-щелочной среде тиосемикарбазиды не гетероциклизуются в 1,2,4-триазол-3-тионы, как ожидалось. В результате разрыва Р–С связи образуется дифенилфосфиновая кислота и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-оны.

Ключевые слова: гидразиды фосфорилкарбоновых кислот, тиосемикарбазиды, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0044460X23120119, **EDN:** OCSLCC

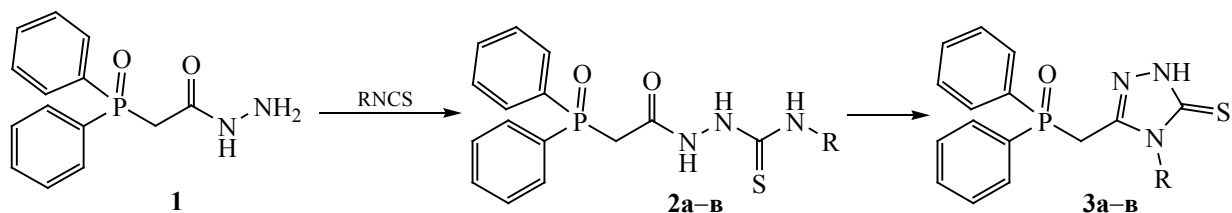
Фосфорилированные карбоновые кислоты привлекают внимание исследователей разнообразием путей химических превращений и выявленной высокой биологической активностью. Являясь аналогами биогенных веществ, многие представители фосфорилкарбоновых кислот в настоящее время известны как эффективные пестициды и лекарственные средства [1–3].

Значительный вклад в развитие химии фосфорилированных карбоновых кислот и расширение перспектив их практического использования внесли работы заслуженного деятеля науки и техники РСФСР и ТатАССР профессора кафедры органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета А.И. Разумова в соавторстве с учениками и сотрудниками. Наибольшее количество публикаций, посвященных этому направлению, пришлось

на 70–90 годы прошлого столетия. В обзоре [Тарасова Р.И., Москва В.В., ЖОХ, 1997, т. 67, № 9, с. 1483] обобщены исследования в этой области, выполненные на кафедре органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета.

Среди многообразия производных фосфорилированных карбоновых кислот, как наиболее интересные, можно выделить гидразиды фосфорилкарбоновых кислот. Существенно, что отсутствие ингибирующего влияния гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот на активность холинэстеразы сочетается с выраженным действием их на центральную нервную систему [Исмагилов Р.К. и др., ЖОХ, 1972, т. 42, № 9, с. 2113]. Эти два факта были ключевыми для проведения систематических фармакологических исследований и целенаправленного поиска новых лекарственных

Схема 1.



R = H (**a**), аллил (**б**), Ph (**в**).

ных препаратов в указанном классе соединений. В работах [4–15] подробно описано исследование структуры гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот на токсичность и тенденция к влиянию на центральную нервную систему.

Гидразид дифенилфосфорилуксусной кислоты (фосеназид) [5, 12, 17] и гидразид 2-хлорэтокс-4'-диметиламинофенилфосфорилуксусной кислоты (препарат КАПАХ) [12, 13] были одними из первых представителей серии гидразидов, детально изученных в клинических экспериментах. Фосеназид рекомендован для широкого клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства и, как дополнительно показано в клинике, обладает ноотропным и антидепрессивными действиями. Изучение фармакологического действия КАПАХа показало уникальное сочетание ноотропных свойств и выраженной антидепрессивной активности в широком диапазоне доз.

Гидразиды фосфорилкарбоновых кислот обладают широкими возможностями функционализации. С другой стороны, одним из подходов к созданию новых биоактивных материалов является конструирование гибридной структуры путем сочетания в одной молекуле нескольких фармакофорных фрагментов. Ранее нами были описаны синтез и исследование свойств тиосемикарбазидов **2** и триазолтионов **3** (схема 1) [18, 19] реакцией фосеназида (гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты) **1** с изотиоцианатами. Показано, что соединения **2** и **3** обладают малой токсичностью (ЛД₅₀ 300–800 мг/кг), а также в малых дозах проявляют стимулирующий эффект на когнитивные функции – исследовательская активность

увеличивается, при этом двигательная активность не повышается. В некоторых случаях наблюдается транквилизирующее действие.

В настоящей работе предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4** и исследование его взаимодействия с изотиоцианатами с целью получения соответствующих тиосемикарбазидов с последующей циклизацией в триазолтионы.

Недавно авторами [20, 21] был предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4** и исследованы его биологические свойства, а именно токсичность и наличие биологической активности, включающей анксиолитическую, противовоспалительную активность и способность корректировать нарушенное поведение при аутизме. Способ получения заключается в том, что ведут взаимодействие этилдифенилфосфинита с этилхлорметаноатом при 70°C до прекращения выделения этилхлорида, полученный этилдифенилфосфинилметаноат при 50°C вводят в реакцию в этаноле с гидразингидратом, взятым в избытке, с последующим удалением легколетучих компонентов в вакууме, а целевой продукт перекристаллизовывают из диоксана. Выход продукта составил 63.9%.

Нами предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4**, основанный на реакции фосфиноксида и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с последующим взаимодействием с ацилхлоридом [22]. Дифенилфосфиноксид вводили в реакцию с триметилхлорсиланом, диизопропилэтиламино и эфиром хлормуравьиной кислоты. Полученный эфир дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **5** об-

Схема 2.

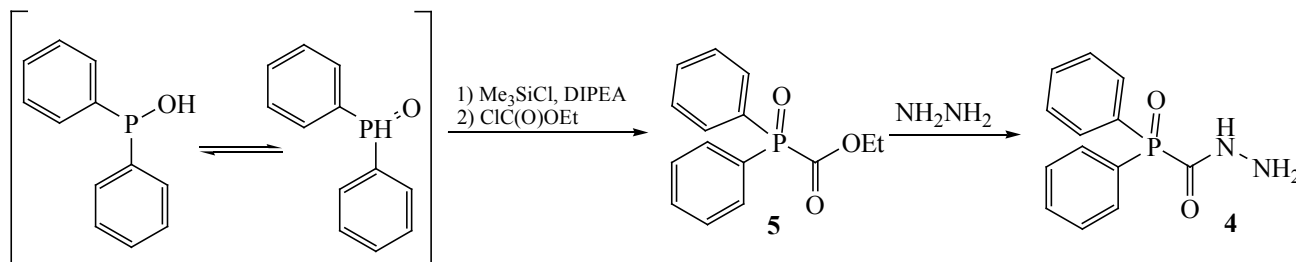
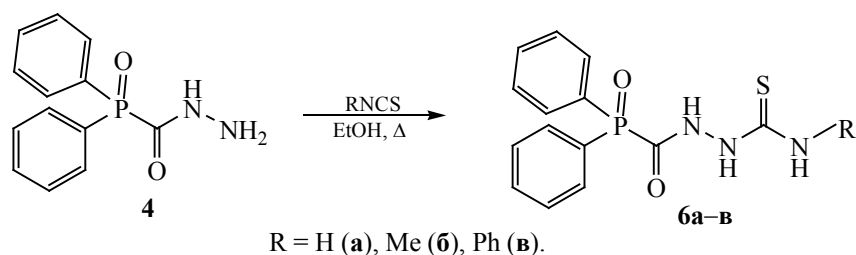


Схема 3.



рабатывали гидразингидратом (схема 2). Целевой продукт **4** перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход составил 82%.

Для введения тиосемикарбазидного фрагмента в структуру **4** мы применили уже отработанный нами ранее способ – взаимодействие гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты с органическими изотиоционатами [18, 19] (схема 3).

Структура полученных соединений **6a–v** доказана комплексом физико-химических методов анализа. Строение соединений **6a, б** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (табл. 1). По данным рентгеноструктурного анализа, соединение **6a** кристаллизуется с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки с включением растворителя – диметилсульфоксида – в стехиометрическом соотношении 1:2 (рис. 1).

Независимая часть кристалла **6б** представлена двумя молекулами разной конфигурации, которая появляется за счет различной ориентации тиосемикарбазидного фрагмента относительно дифенилфосфорильной части (рис. 2).

В кристалле соединения **6a** существование двух молекул с разной конфигурацией обусловлено элементами симметрии, присутствующими в кристалле (центром инверсии) и соединение является истинным рацематом. В то же время кристалл соединения **6б** является псевдорацематом за счет кристаллизации в зонковской пространственной группе (т. е. хиральной) с двумя молекулами разной конфигурации. В качестве хирального центра в молекулах данных производных можно рассматривать атом азота N^2 , который имеет пирамидальную форму, в то время как атомы N^1 и N^4 являются

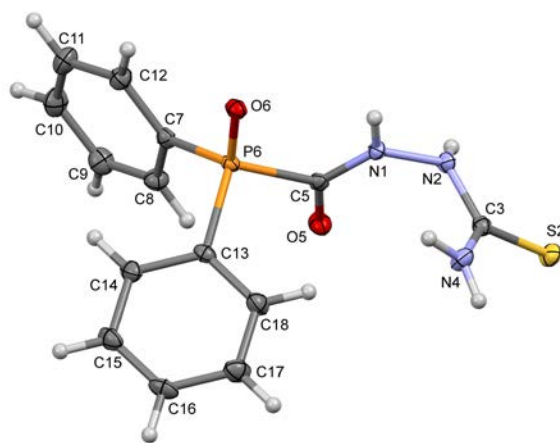


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **6a** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p 50%).

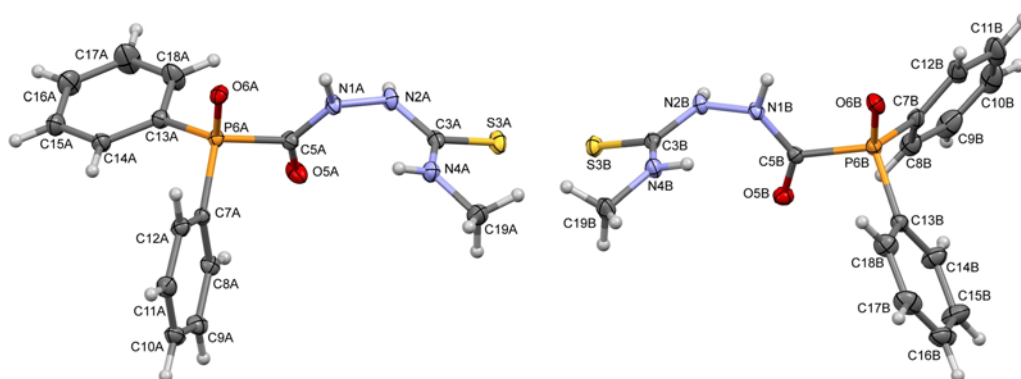
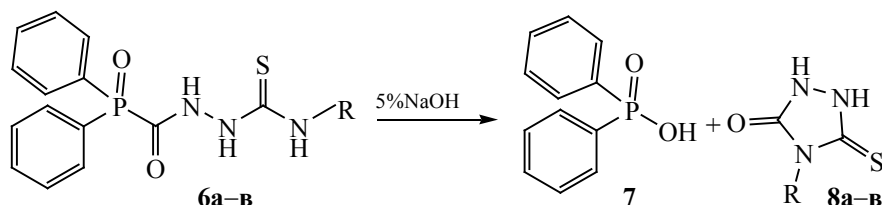


Рис. 2. Общий вид молекул А и В в кристалле соединения **6b**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p 50%).

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединений **6a**, **6b** и **9**

Параметр	Значение		
	6a	6b	9
Брутто-формула	$C_{14}H_{14}N_3O_2PS$, $2(C_2H_6OS)$	$C_{15}H_{16}N_3O_2PS$, $0.162(H_2O)$	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$
M	475.57	336.26	279.31
T , К	100	100	100
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P-1$	$P2_1$	$P2_1/c$
a , Å	10.00353(13)	8.7364(2)	9.85975(8)
b , Å	10.20853(11)	18.7636(4)	5.60971(5)
c , Å	12.69030(15)	10.6586(2)	23.2400(2)
α , град	78.1667(9)	90	90
β , град	67.5536(12)	107.6190(10)	100.6728(9)
γ , град	79.5731(10)	90	90
V , Å ³	1164.73(3)	1665.26(6)	1263.175(19)
Z	2	4	4
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.356	1.341	1.469
μ , мм ⁻¹	3.805	0.301	2.371
θ_{max} , град	79.987	33.168	77.706
Размер кристалла, мм	$0.07 \times 0.23 \times 0.49$	$0.21 \times 0.25 \times 0.48$	$0.03 \times 0.20 \times 0.37$
$T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$	0.338/ 1.000	0.7144 / 0.7465	0.569/ 1.000
Число рефлексов измеренных	59845	94650	30596
независимых (R_{int})	5015 (0.0425)	12733 (0.0377)	2684 (0.0576)
$\sigma I > 2\sigma I$	4961	11997	2583
Число уточняемых параметров	282	436	177
GOOF	1.037	1.030	1.050
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0286	0.0273	0.0420
wR_2 (по всем отражениям)	0.0763	0.0640	0.1134
Остаточная электронная плотность ($\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}$), $e/\text{\AA}^3$	-0.413/-0.379	-0.216/-0.299	-0.513/-0.543

Схема 4.

R = H (**а**), Me (**б**), Ph (**в**).

плоскими. Конформация самого ациклического остова для молекул соединений **6а** и **6б** идентична и обусловлена реализацией внутримолекулярной связи N–H⋯N типа между атомом водорода терминальной аминной группы и атома азота N² в качестве акцептора. При идентичности конформации тиосемикарбазидного фрагмента, небольшие различия, наблюдаемые для трех молекул кристаллов соединений **6а** и **6б**, связаны с изменением разворота плоскостей двух арильных циклов относительно друг друга. Так, значения диэдрального угла между двумя плоскостями составляет 76.70° (**6а**) 83.44° и 68.37° (**6б**, молекул А и В соответственно).

Тиосемикарбазидный остов содержит три активных центра, которые могут выступать в качестве донора классической водородной связи. Супрамолекулярная организация для двух кри-

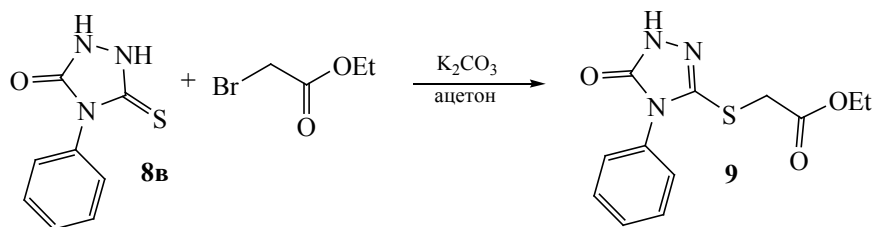
сталлов существенно различается, что обусловлено рядом факторов: числом независимых молекул и присутствием сольватных молекул в кристаллической решетке. Если в кристалле соединения **6а** кристаллоформирующие мотивы представлены centrosимметричными димерами с участием молекул основного соединения, то в кристалле соединения **6б** наличие двух независимых молекул приводит к одномерной цепочке с участием обеих молекул разной конфигурации. Параметры основных межмолекулярных взаимодействий для соединений **6а** и **6б** представлены в табл. 2.

Далее нами предпринята попытка гетероциклизации тиосемикарбазидов **6а–в**. Оказалось, что в водно-щелочной среде образование 1,2,4-триазол-3-тионов не происходит, вместо ожидаемых гетероциклов выделены продукты реакции **7** и **8** (схема 4). Дифенилфосфиновая кислота **7** и 5-ти-

Таблица 2. Параметры межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединений **6а**, **6б** и **9**

№	Длина связи, Å				Угол NHN, град	Операция симметрии
	N–H⋯N	N–H	H⋯N	N⋯N		
6а	N ⁴ –H ^{4A} ⋯O ^{20'}	0.904(19)	2.057(19)	2.9143(15)	157.9(16)	–x+1, –y+1, –z
	N ² –H ² ⋯O ^{22''}	0.84(2)	1.97(2)	2.7806(15)	162.4(17)	–x+1, –y+1, –z+1
	N ⁴ –H ^{4B} ⋯O ^{20'''}	0.83(2)	2.10(2)	2.9066(15)	163.3(18)	x+1, y, z
	N ¹ –H ¹ ⋯O ^{6'}	0.847(19)	1.93(2)	2.7365(14)	158.5(18)	–x+1, –y+1
6б	N ^{4A} –H ^{4A} ⋯S ^{3B'}	0.83(3)	2.62(2)	3.3517(15)	148(2)	x–1, y, z
	N ^{2B} –H ^{2B} ⋯O ^{6A''}	0.89(2)	1.89(2)	2.7390(17)	157(2)	x+1, y, z
	N ^{1A} –H ^{1A} ⋯O ^{5B'}	0.96(3)	1.984(3)	2.8266(16)	152(2)	x–1, y, z
	N ^{2A} –H ^{2A} ⋯O ^{6B}	0.80(2)	2.01(2)	2.7975(18)	166(2)	–
	N ^{1B} –H ^{1B} ⋯O ^{5A}	0.90(3)	1.96(2)	2.8346(17)	161(2)	–
	N ^{4B} –H ^{4B} ⋯S ^{3A}	0.90(2)	2.50(2)	3.3178(14)	151.6(19)	–
	N ² –H ² ⋯O ^{3'}	0.90(2)	1.89(2)	2.7831(17)	168(2)	–x+1, –y, –z+1
9						

Схема 5.



оксо-1,2,4-триаколидин-3-оны **8a–в**, которые образуются в результате разрыва Р–С связи. Соединения **7** и **8** известны, полученные нами данные ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии и элементного анализа выделенных соединений **7** и **8** не противоречат предлагаемым структурам и соответствуют литературным данным [23–31].

Окончательное подтверждение строения соединения **8** мы получили после проведения реакции S-алкилирования этилбромацетатом в присутствии карбоната калия в ацетоне (схема 5).

Структура соединения **9** изучена с помощью РСА. Соединение **9** кристаллизуется с одной молекулой в независимой части ячейки без включения сольватных молекул. Геометрия молекулы приведена на рис. 3. Интересной особенностью данного соединения в кристалле является наличие контакта $\text{C}=\text{O}\cdots\text{O}-\text{C}$ с участием атомов кислорода сложноэфирной группировки и кратчайшее

расстояние между взаимодействующими атомами равно 2.981(2) Å.

Таким образом, предложен новый метод синтеза биологически активного гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты, на основе которого синтезированы новые фосфорилированные тиосемикарбазиды. Показано, что в водно-щелочной среде тиосемикарбазиды не гетероциклизуются в 1,2,4-триазол-3-тионы. В результате разрыва Р–С связи образуется дифенилфосфиновая кислота и 5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-оны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на століке Voetius. ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum 65 в области волновых чисел 4500–400 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H соединений записывали на спектрометре Bruker AVANCE-400 с рабочей частотой

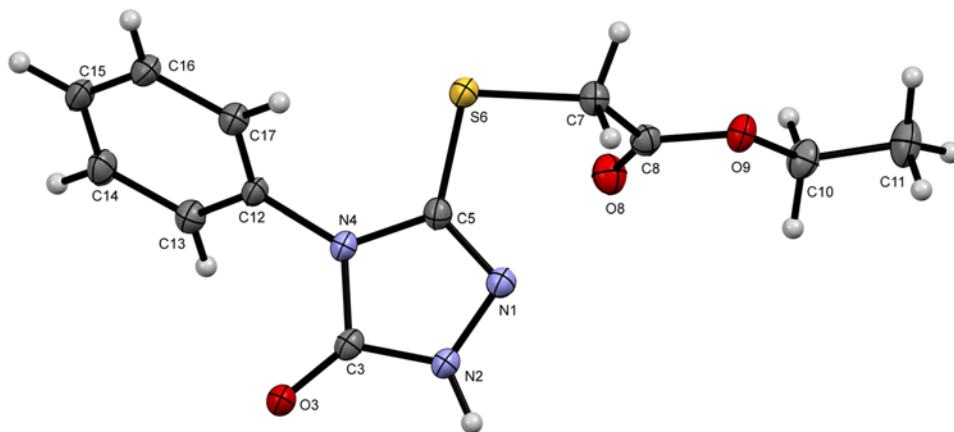


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **9** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p 50%).

400.13 МГц и Bruker AVANCE-600 с рабочей частотой 600.13 МГц. Спектры ЯМР ^{31}P записаны на приборе Bruker AVANCE-600 с рабочей частотой 240 МГц. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы ДМСО- d_6 .

Рентгеноструктурные эксперименты для соединений **6a** и **9** выполнены на четырехкружном дифрактометре Rigaku Synergy S [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{CuK}_\alpha)$ 1.54184 Å], оснащенном детектором HyPix6000HE при 100 К. Сбор, обработка данных, определение параметров элементарной ячейки и учет поглощения выполнены с помощью программы CrysAlisPro [35]. Эксперимент для соединения **6b** выполнен на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker Quest D8 [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$ 0.71073 Å] при 100 К. Сбор, обработка данных и определение параметров элементарной ячейки выполнены в программе SAINT [33]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов по F^2 вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ SHELXL-2018 [34] и OLEX2 [35]. Координаты атомов водорода всех NH-групп соединений **6a** и **6b** определены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно, координаты остальных атомов водорода определены на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям жесткого тела. Рисунки выполнены в программе Mercury [36].

Кристаллографические данные и параметры уточнения структур **6a**, **6b** и **9** приведены в табл. 1. Структурные данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных [CCDC 2216676 (**6a**), 2216674 (**6b**) и 2216675 (**9**)].

Этил(дифенилфосфорил)формиат (5). К раствору 12.77 г (63.2 ммоль) дифенилфосфиноксида в 20 мл хлористого метилена последовательно добавляли 8.98 г (69.95 ммоль) диизопропилэтиламина, 7.55 г (69.95 ммоль) триметилхлорсилана и 8.23 г (75.84 ммоль) этилхлорформиата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную реакционную массу промывали водой, органический слой сушили сульфатом магния, затем концентрировали. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 16.63 г (96%), т. пл. 56–57°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1186 с (P=O), 1710 с

(C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.23 т (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.34 к (2H, OCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.55–7.85 м (10H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 15.16 м. д. Найдено, %: C 64.98; H 5.40; P 11.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 65.69; H 5.51; P 11.29.

(Дифенилфосфорил)формогидразид (4). К раствору 15.08 г (57.94 ммоль) этил(дифенилфосфорил)формиата в 15 мл этанола добавляли 9.21 г (289.73 ммоль) гидразина гидрата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили. Выход 11.71 г (82%), т. пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1172 с (P=O), 1641 с (C=O), 2923 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.79 с (2H, NH_2), 7.46–7.88 м (10H, CH_{Ar}), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 13.31 м. д. Найдено, %: C 60.20; H 5.34; N 10.65; P 11.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 60.00; H 5.04; N 10.76; P 11.90.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]гидразинкарботиоамид (6a). К раствору 1.00 г (3.884 ммоль) (дифенилфосфорил)формогидразида **4** 0.6 мл соляной кислоты в 3.3 мл воды добавляли 0.75 г (7.69 ммоль) тиоцианата калия. Смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2×3 мл) и сушили. Выход 0.90 г (74%), т. пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1169 с (P=O), 1212 с (C=S), 1691 с (C=O), 3326 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.54–7.84 м (10H, CH_{Ar}), 9.43 с (1H, NH), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 14.61 м. д. Найдено, %: C 52.56; H 4.37; N 12.96; P 9.67; S 9.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$. Вычислено, %: C 52.66; H 4.42; N 13.16; P 9.70; S 10.04.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]-N-метилгидразинкарботиоамид (6b). К раствору 3.20 г (12.29 ммоль) (дифенилфосфорил)формогидразида **4** в 10 мл этанола добавляли 0.9 г (12.29 ммоль) метилизотиоцианата. Смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили. Выход 3.60 г (88%), т. пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1175 с (P=O), 1213 с (C=S), 1655 с (C=O), 3429 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.85 д (3H, CH_3), 7.54–7.84 м (10H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, NH), 9.43 с (1H, NH), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 14.79 м. д. Найдено, %: C

53.95; Н 4.73; N 12.53; P 9.19; S 9.50. $C_{15}H_{16}N_3O_2PS$. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.84; N 12.61; P 9.29; S 9.62.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]-N-фенилгидразинкарботиоамид (6в) получали аналогично из 0.31 г (1.19 ммоль) (дифенилфосфорил)-формогидразида **4** и 0.16 г (1.19 ммоль) фенилизоотиоцианата. Выход 0.35 г (73%), т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1153 с (P=O), 1197 с (C=S), 1677 с (C=O), 3435 ш (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.06–7.93 м (15H, CH_{Ar}), 9.83 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_p 15.13 м. д. Найдено, %: С 61.00; Н 4.35; N 10.53; P 7.56; S 8.01. $C_{20}H_{18}N_3O_2PS$. Вычислено, %: С 60.75; Н 4.59; N 10.63; P 7.83; S 8.11.

Дифенилфосфиновая кислота (7). Т. пл. 193–195°C (т. пл. 194–194.5°C [23, 24]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.50–7.76 м (10H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_p 23.49 м. д. (δ_p 22.74 м. д. [25], δ_p 25.81 м. д. [26]). Найдено, %: С 66.03; Н 5.09; P 14.17. $C_{12}H_{11}O_2P$. Вычислено, %: С 66.06; Н 5.08; P 14.20.

Синтез 5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-онов 8а–в. Раствор 1 ммоль соответствующего гидразинкарботиоамида **6а–в** в 5 мл 5%-ного раствора NaOH кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 1. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды, затем этанолом и сушили.

5-Тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8а). Выход 30%, т. пл. 201–204°C (т. пл. 203–205°C [31]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 12.53 уш. с (3H, NH). Найдено, %: С 20.47; Н 2.48; N 35.76; S 27.39. $C_2H_3N_3OS$. Вычислено, %: С 20.51; Н 2.58; N 35.87; S 27.38.

4-Метил-5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8б). Выход 25%, т. пл. 209–212°C (т. пл. 209–211°C [29], 217°C [30]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.13 с (3H, CH_3), 12.45 с (2H, NH). Найдено, %: С 27.45; Н 3.79; N 32.02; S 24.38. $C_3H_5N_3OS$. Вычислено, %: С 27.47; Н 3.84; N 32.04; S 24.45.

4-Фенил-5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8в). Выход 33%, т. пл. 195–197°C (т. пл. 190–192°C [27], 197°C [28]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.18 д (2H, CH_{Ar} , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.48 д. д (3H, CH_{Ar} , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 12.53 с (2H, NH) {7.35–7.51 м (5H, CH_{Ar}), 12.66 с (2H, NH) [28]}. Найдено, %:

С 49.63; Н 3.58; N 21.68; S 16.50. $C_8H_7N_3OS$. Вычислено, %: С 49.73; Н 3.65; N 21.75; S 16.59.

Этил-2-[(5-оксо-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетат (9). К раствору 1.00 г (2.65 ммоль) 3-меркапто-4-фенил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она в 30 мл ацетона добавляли 0.20 г (1.45 ммоль) карбоната калия и 0.5 г (2.91 ммоль) этилбромацетата. Смесь кипятили в течение 9 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×10 мл) и сушили. Выход 0.6 г (42%), т. пл. 160–161°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.16 т (3H, CH_3 , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.87 с (2H, SCH_2), 4.08 к (2H, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.37–7.54 м (5H, CH_{Ar}), 12.05 с (1H, NH). Найдено, %: С 51.53; Н 4.60; N 14.94; S 11.30. $C_{12}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 51.60; Н 4.69; N 15.04; S 11.48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаева Анастасия Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3330-9157>

Крутов Иван Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8507-1785>

Самигуллина Аида Ильдусовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-9973>

Гаврилова Елена Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-7095>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета организации. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кухарь В.П., Свистунова Н.Ю., Солоденко В.А., Соломонов В.А. // Усп. хим. 1993. Т. 62. № 3. С. 284.
2. Benveniste M., Mayer M. L. // Brit. J. Pharmacol. 1991. Vol. 104. N 1. P. 207.
3. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. // Хим.-фарм. ж. 1985. № 6. С. 668.
4. Разумов А.И., Исмаилов Р.К., Яфарова Р.Л., Тарзилова Т.А. // ЖОХ. 1977. Т. 47. № 1. С. 41.

5. Исмагилов Р.К., Разумов А.И., Безбородова Т.А. // ЖОХ. 1982. Т. 52. № 6. С. 1436.
6. О'Брайн Р. Токсичные эфиры кислот фосфора. М.: Мир, 1964. 631 с.
7. Разумов А.И., Лиорбер Б.Г. // Тр. КХТИ. 1965. № 34. С. 262.
8. Яфарова Р.Л. Дис. ... канд. хим. наук. Казань, 1968. 149 с.
9. Ржевская Г.Ф. Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1973. 221 с.
10. Исмагилов Р.К. Дис. ... канд. хим. наук. Казань, 1975. 158 с.
11. Журавлева Г.Г., Исмагилов Р.К., Колла В.Е. // Хим.-фарм. ж. 1978. Т. 12. № 4. С. 79.
12. Tarasova R.I., Pavlov V.A., Moskva V.V., Semina I.I. Pat. WO 95/18810 (1994).
13. Tarasova R.I., Semina I.I., Voskresenskaja O.V., Bucharaeva A.E., Pavlov V.A., Moskva V.V. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elements. 1996. Vol. 109. N 1–4. P. 373. doi 10.1080/10426509608545168
14. Исмагилов Р.К., Разумов А.И., Журавлева Г.Г., Зыкова В.В., Яфарова Р.Л., Безбородова Т.А. // Хим.-фарм. ж. 1982. Т. 16. № 3. С. 296.
15. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Семина И.И., Курмышева Т.В., Балашов В.П., Москва В.В. // Хим.-фарм. ж. 2002, Т. 36. № 6. С. 17.
16. Ilinskaja O.N., Trubnikova G.G., Ivanchenko O.B., Bagautdinova D.B., Tarasova R.I., Moskva V.V., Valimuchametova D.A. // Abstracts of XI Int. Conf. Chemistry of Phosphorus Compounds. Kazan, 1996. P. 240.
17. Семина И.И. Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2000. 329 с.
18. Крутов И.А., Гаврилова Е.Л., Бурангулова Р.Н., Корнилов С.С., Валиева А.А., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г., Семина И.И., Никитин Д.О., Плотникова А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 12. С. 1977; Krutov I.A., Gavrilova E.L., Burangulova R.N., Kornilov S.S., Valieva A.A., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Sinyashin O.G., Semina I.I., Nikitin D.O., Plotnikova A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 12. P. 2794. doi 10.1134/S1070363217120076
19. Гаврилова Е.Л., Крутов И.А., Валиева А.А., Хаяров Х.Р., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Шаталова Н.И., Бурангулова Р.Н., Синяшин О.Г. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1789; Gavrilova E.L., Krutov I.A., Valieva A.A., Khayarov Kh.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Shatalova N.I., Burangulova R.N., and Sinyashin O. G. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 11. P. 2269. doi 10.1134/S1070363218110051
20. Газизов М.Б., Хайруллин Р.А., Шайхутдинова Л.Р., Волков М.Ю., Иванова С.Ю., Каримова Р.Ф., Хайруллина О.Д. Пат. 2783121 (2022). РФ.
21. Газизов М.Б., Исмагилов Р.К., Иванова С.Ю., Каримова Р.Ф., Писцова А.Л., Хайруллин Р.А., Газизова Н.Н., Шайхутдинова Л.Р., Губайдуллин А.Т., Гнездилов О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 457; Gazizov M.B., Ismagilov R.K., Ivanova S.Yu., Karimova R.F., Pistsova A.L., Khairullin R.A., Gazizova N.N., Shaikhutdinova L.R., Gubaidullin A.T., Gnezdilov O.I. // Russ. Chem. Bulletin 2022. Vol. 71. N 3. P. 457. doi 10.1007/s11172-022-3433-2
22. Zhang J.-Q., Han L.-B. // Org. Lett. 2020. Vol. 22. N 12. P. 4633. doi 10.1021/acs.orglett.0c01384
23. Цветков Е.Н., Бондаренко Н.А., Малахова И.Г., Кабачник М.И. // ЖОХ. 1985. Т. 55. № 1. С. 11.
24. Ocone L.R., Schaumann C.W., Block B.R., Walsh E.N. // Inorg. Synth. 1966. Vol. 8. P. 71.
25. Zhang G.-Q. // J. Chem. Eng. Data. 2008. Vol. 53. N 5. P. 1192. doi 10.1021/je800049b
26. Rao H., Jin Y., Jiang Y.A. // Chem. Eur. J. 2006. Vol. 12. P. 3636. doi 10.1002/chem.200501473
27. Ghorbani-Choghamarani A. // Chem. Pap. 2012. Vol. 66. N 11. P. 1078. doi 10.2478/s11696-012-0228-1
28. Guha P.C., Guha S.C. // J. Ind. Chem. Soc. 1927. Vol. 4. P. 43.
29. Altland H.W. // J. Het. Chem. 1978. Vol. 15. N 3. P. 377. doi 10.1002/jhet.5570150305
30. Hoffman H., Hammann I. Pat. US 3862125 (1975).
31. Kurzer F., Secker J.L. // Tetrahedron. 1977. Vol. 33. N 15. P. 1999. doi 10.1016/0040-4020(77)80391-8
32. CrysAlisPro. Version 1.171.41.106a. Rigaku Oxford Diffraction, 2021.
33. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
34. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
35. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. N 2. P. 229. doi 10.1107/S0021889808042726
36. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. // J. Appl. Cryst. 2020. Vol. 53. P. 226. doi 10.1107/S1600576719014092

Reaction of Diphenylphosphinal Formic Acid Hydrazide with Isothiocyanates

A. O. Isaeva^{a,*}, I. A. Krutov^a, R. N. Burangulova^a, D. K. Komunarova^a,
A. I. Samigullina^b, and E. L. Gavrilova^a

^a Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

^b N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: tasaisaeva@gmail.com

Received September 30, 2023; revised September 30, 2023; accepted October 4, 2023

A new method was proposed for the preparation of diphenylphosphinylformic acid hydrazide based on the reaction of phosphine oxide and trimethylchlorosilane in the presence of a tertiary amine, followed by interaction with chloroformic acid ester and then hydrazine hydrate. The hydrazide moiety was modified into a thiosemicarbazide moiety by reacting diphenylphosphinylformic acid hydrazide with organic isothiocyanates. It was found that in an aqueous alkaline medium, thiosemicarbazides do not heterocyclize to 1,2,4-triazole-3-thiones, as expected. As a result of the rupture of the P–C bond, diphenylphosphinic acid and a 5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-one were formed.

Keywords: phosphorylcarboxylic acid hydrazides, thiosemicarbazides, heterocyclization