

УДК 547.288.3

ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ФУРИЛФОСФОНАТЫ

Н.В.Симурова, С.Н.Лукьяненко, Д.М.Маленко, А.Д.Синица

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail ioch@iborc.kiev.ua*Ключевые слова: фураны; функционализация; аминотиазолы; гидразиды фуранкарбоновой кислоты; гидразоны; фурилфосфоновая кислота***Описаны превращения диэтил 4-ацил-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфонатов с участием фосфонильной и ацильной групп, позволяющие модифицировать молекулу фурана путем введения различных фармакофорных заместителей.****FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 3-FURYLPHOSPHONATES****N.V.Simurova, S.N.Lukyanenko, D.M.Malenko, A.D.Sinitza****Chemical transformations of diethyl 4-acyl-2-chloro-5-methyl-3-furylphosphonates involving the participation of phosphonyl and acyl groups, which allow to modify the furan molecule by introducing the pharmacophoric groups, have been described.****ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНІ 3-ФУРИЛФОСФОНАТИ****Н.В.Сімурова, С.Н.Лук'яненко, Д.М.Маленко, А.Д.Синиця****Описані перетворення діетил 4-ацил-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфонатів за участю фосфонільної та ацильної груп, які дозволяють модифікувати молекулу фурану шляхом введення різних фармакофорних замісників.**

Производные фурана обладают высоким синтетическим потенциалом, проявляют разнообразную биологическую активность. Фурановое кольцо входит в состав природных и синтетических физиологически активных соединений. Так, фураноза (фруктоза) входит в состав важнейших биополимеров, а ее фосфорнокислые эфиры играют значительную роль в процессах обмена веществ [1]. Известен ряд фуорохинолиновых природных алкалоидов [2], фуорокумаринов, которые являются сильными биорегуляторами растительного происхождения [3]. Препараты нитрофуранового ряда давно и успешно применяются в медицинской и ветеринарной практике для лечения инфекционных заболеваний. Они эффективны в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий и в ряде случаев задерживают рост микроорганизмов, устойчивых к сульфониламидам и антибиотикам [4]. Методам получения и лекарственным свойствам производных нитрофуранового ряда посвящен ряд обзоров

и монографий [5-7]. В то же время фураны с фосфорсодержащими заместителями изучены мало [8-9], а методы их синтеза достаточно сложны. Тем не менее, фурилфосфины используются как эффективные лиганды в металлокомплексном катализе [10].

В связи с этим разработка подходов к синтезу новых типов фурилфосфонатов с различными функциональными группами, способными к дальнейшей модификации, является актуальной проблемой. Ранее нами было показано, что взаимодействие 1,1-диацил-3,3,3-трихлорпропен-1 с триэтилфосфитом в присутствии азотистого основания приводит к образованию 3-фурилфосфонатов 2, содержащих в 4 положении фуранового кольца ацильный остаток [11] (схема 1).

Наличие в фуранах 2 нескольких реакционно-способных групп предопределяет возможность широкого и целенаправленного варьирования их структуры, что, в свою очередь, повлечет разнообразие биологических свойств полученных продуктов.

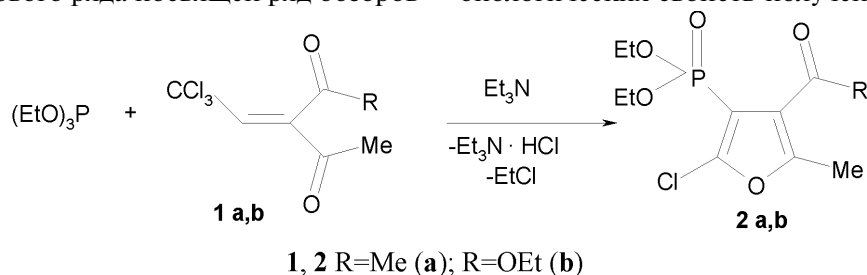


Схема 1

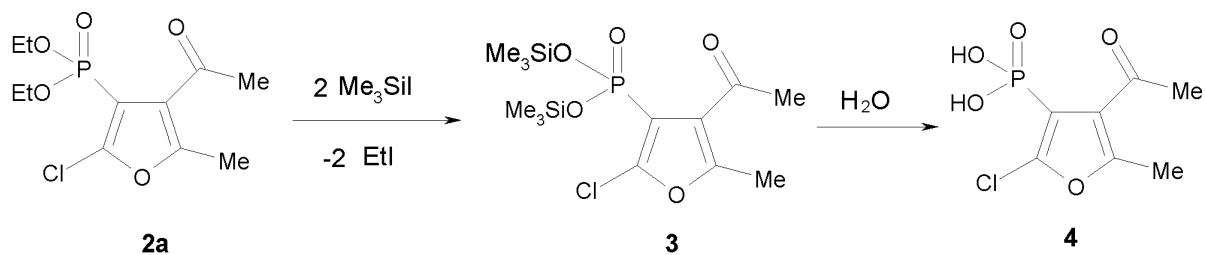
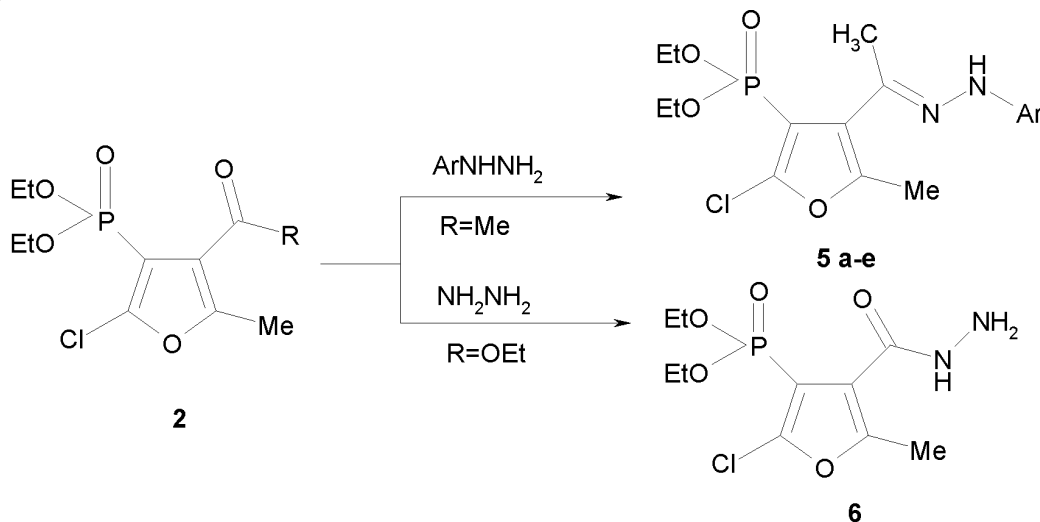


Схема 2



5 Ar=Ph (**a**); 2,4-(NO₂)₂C₆H₃ (**b**); 3-CF₃C₆H₄ (**c**); 4-MeC₆H₄ (**d**); 3-ClC₆H₄ (**e**).

Схема 3

Для придания фосфорилированным фуранам водорастворимых свойств проведено деалкилирование фуранилфосфоната 2a. При его обработке триметилиодсиланом в растворе хлороформа происходит замена этильных радикалов триметилсилильными. Последующий гидролиз (экспонирование на воздухе) приводит к водорастворимой фуранилфосфоновой кислоте 4 (схема 2).

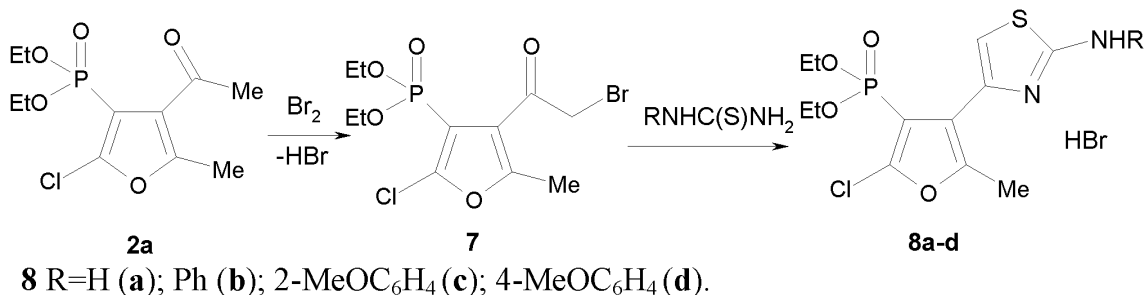
Кислота 4 выделена с практически количественным выходом, ее строение и состав подтверждены методами спектроскопии ЯМР³¹P, ¹H и данными элементного анализа. Показательным сигналом в спектре ПМР является уширенный синглет в области 6,8-7,0 м.д., соответствующий ОН-группам кислоты 4.

Наличие кетогруппы в соединении 2a позволило получить соответствующие арилгидразоны 5a-e, в то же время соединение 2b, содержащее этокси-карбонильную группу, приводит к гидразиду кислоты 6 при реакции с гидразингидратом (схема 3).

Приведенные реакции протекают при непродолжительном нагревании компонентов в растворе этилового спирта с выходом 80-90%, полученные гидразоны 5a-e и гидразид 6 — устойчивые в обычных условиях кристаллические вещества.

Бромирование кетона 2a при комнатной температуре в растворе метанола в присутствии хлористого алюминия в качестве катализатора приводит к α-бромкетону 7 — удобному синтону для целенаправленного построения на его основе гетероциклических систем. Так, реакция бромпроизводного 7 с тиомочевинами позволила ввести в 4 положение фуранового кольца 2-аминотиазольную группу (схема 4).

Соединения 8 представляют синтетический интерес, так как содержат не только два различных гетероциклических фрагмента, но и несколько реакционноспособных функциональных групп. Полученные аминотиазолы 8a-d выделены и охарактеризованы в виде бромгидратов. Данные спект-



8 R=H (**a**); Ph (**b**); 2-MeOC₆H₄ (**c**); 4-MeOC₆H₄ (**d**).

Схема 4

ров ЯМР³¹P и ¹H полностью подтверждают их структуру. Так, в спектрах ЯМР³¹P содержится сигнал фосфонатной группы в области 8-9 м.д., положение которого практически не отличается от сигнала в исходных фуранилфосфонатах 2, а в спектре ПМР наиболее характерен синглет в области 6.6 м.д., отвечающий протону тиазольного кольца.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ³¹P и ¹H растворов веществ в СНCl₃ (³¹P) и d₆DMSO (¹H) регистрировали на приборе Varian VXR-300, рабочие частоты 121,42 и 299,95 соответственно. Химические сдвиги приведены относительно внешнего стандарта — 85%-ной H₃PO₄ (³¹P) и внутреннего стандарта — ТМС (¹H). ИК-спектры записаны на приборе UR-20 (таблетка KBr).

4-Ацетил-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоновая кислота 4. Смесь 0,01 Моль фурана 2а, 0,02 Моль триметилиодсилана в 10 мл хлороформа выдерживали 1 ч при комнатной температуре, летучие компоненты удаляли в вакууме водоструйного насоса, остаток экспонировали на воздухе в течение ночи, затем выдерживали в вакууме. Полученную кислоту 4 анализировали без дополнительной очистки. Выход — 97%. Т.пл. — 171-172°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 5,43 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,36 с (3H, CH₃C(O)), 2,52 с (3H, CH₃), 6,81 с (2H, OH). Спектр ИК, см⁻¹, 1030 (РОС), 1220 (P=O), 1650 (C=O), 2700 (РОН). Найдено, %: С — 35,54; Н — 3,16; Cl — 14,51; P — 12,86. C₇H₈ClO₅P. Вычислено, %: С — 35,25; Н — 3,38; Cl — 14,86; P — 12,9.

Арилгидразоны-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5а-е. Общая методика. К раствору 0,01 Моль фурана 2а в 5 мл этилового спирта прибавляли раствор 0,01 Моль арилгидразина в 10 мл этилового спирта, добавляли 1 каплю концентрированной соляной кислоты, нагревали до кипения, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 30 мл воды, выпавший продукт отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из 70%-ного этилового спирта.

Фенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5а. Выход — 89%, константы совпадают с приведенными в [11].

2,4-Динитрофенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5б. Выход — 91%. Т.пл. — 78-80°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 9,12 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,37 т (6H, CH₃), 2,23 с (3H, CH₃=), 2,41 с (3H, CH₃), 4,18 м (4H, CH₂), 8,09 д, 8,32 д, 9,15 с (3H, Ar), 11,28 с (1H, NH). Найдено, %: С — 43,15; Н — 3,91; Cl — 7,62; N — 11,93; P — 6,40. C₁₇H₂₀ClN₄O₈P. Вычислено, %: С — 43,01; Н — 3,82; Cl — 7,46; N — 11,80; P — 6,52.

3-Трифторметилфенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5с. Выход — 86%. Т.пл. — 106-107°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 9,17 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,32 т (6H, CH₃), 2,23 с (3H, CH₃=), 2,37 с (3H, CH₃), 4,12 м (4H, CH₂),

7,08-7,35 м, 7,53 с (4H, Ar), 9,51 с (1H, NH). Найдено, %: С — 43,15; Н — 3,91; Cl — 7,62; N — 11,93; P — 6,40. C₁₇H₂₀ClN₄O₈P. Вычислено, %: С — 43,01; Н — 3,82; Cl — 7,46; N — 11,80; P — 6,52.

4-Метилфенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5д. Выход — 87%. Т.пл. — 85-87°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 8,96 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,32 т (6H, CH₃), 2,13 с (3H, CH₃C₆H₄), 2,23 с (3H, CH₃=), 2,37 с (3H, CH₃), 4,07 м (4H, CH₂), 6,98 д, 7,02 д, (4H, Ar), 7,25 с (1H, NH). Найдено, %: С — 54,62; Н — 6,01; Cl — 8,63; N — 7,14; P — 7,54. C₁₈H₂₄ClN₂O₄P. Вычислено, %: С — 54,21; Н — 6,07; Cl — 8,89; N — 7,02; P — 7,77.

3-Хлорфенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил)кетона 5е. Выход — 88%. Т.пл. — 76-77°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 9,05 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,29 т (6H, CH₃), 2,37 с (3H, CH₃), 4,11 м (4H, CH₂), 6,92-7,33 м, 7,49 с (4H, Ar), 8,80 с (1H, NH). Найдено, %: С — 49,56; Н — 5,41; Cl — 17,06; N — 6,83; P — 7,56. C₁₇H₂₁Cl₂N₂O₄P. Вычислено, %: С — 49,11; Н — 5,05; Cl — 16,91; N — 6,68; P — 7,39.

Диэтил-2-хлор-4-(гидразинокарбонил)-5-метил-3-фурилфосфонат 6. К раствору 0,01 Моль фурана 2б в 10 мл этилового спирта прибавляли 0,015 Моль 85%-ного гидразингидрата и кипятили в течение 0,5 ч, растворитель упаривали в вакууме, продукт растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали, высушивали и анализировали. Выход — 87%. Т.пл. — 91-92°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 9,02 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,31 т (6H, CH₃), 2,47 с (3H, CH₃), 4,14 м (4H, CH₂), 4,21 с (2H, NH₂), 9,58 с (1H, NH). Найдено, %: С — 38,23; Н — 5,26; Cl — 11,15; N — 9,36; P — 10,26. C₁₀H₁₆ClN₂O₅P. Вычислено, %: С — 38,66; Н — 5,19; Cl — 11,09; N — 9,02; P — 9,97.

Диэтил-4-(бромацетил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфонат 7. К раствору 0,01 Моль фурана 2а в 10 мл метанола прибавили каталитическое количество хлористого алюминия, затем при перемешивании при 20°C прибавляли по каплям 0,01 Моль брома, перемешивали еще 1 ч, прибавляли 50 мл воды, экстрагировали 30 мл диэтилового эфира, высушивали сульфатом натрия. После удаления растворителя продукт анализировали. Выход — 91%. Т.пл. — 84-86°C, ЯМР ³¹P, δ, м.д.: 8,05 с, ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,37 т (6H, CH₃), 2,44 с (3H, CH₃), 4,18 м (4H, CH₂), 4,55 с (2H, CH₂Br). Найдено, %: С — 35,76; Н — 4,19; Br+Cl — 31,12; P — 8,66. C₁₁H₁₅BrClO₅P. Вычислено, %: С — 35,34; Н — 4,02; Br+Cl — 30,92; P — 8,30.

Бромгидрат диэтил-4-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоната 8а. Общая методика для соединений 8а-d. К 0,01 Моль бромкетона 7 прибавили раствор 0,009 Моль тиомочевин в минимальном количестве этилового спирта, кипятили раствор в течение 1 ч, растворитель удаляли в вакууме, продукт растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали, перекристаллизовывали из 70%-ного спирта, высушивали и ана-

лизировали. Выход — 90%. Т.пл. — 120-121°C, ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 8,81 с, ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,36 т (6H, CH_3), 2,40 с (3H, CH_3), 4,18 м (4H, CH_2), 6,61 с (1H, =CHS), 9,27 с (2H, NH_2). Найдено, %: Br+Cl — 27,01; N — 6,67; P — 7,48; S — 7,34. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{PS}$. Вычислено, %: Br+Cl — 26,72; N — 6,49; P — 7,18; S — 7,42.

Бромгидрат диэтил-4-(2-анилино-1,3-тиазол-4-ил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоната 8b. Выход — 87%. Т.пл. — 144-145°C, ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 9,29 с, ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,36 т (6H, CH_3), 2,40 с (3H, CH_3), 4,18 м (4H, CH_2), 6,69 с (1H, =CHS), 7,35-7,55 м (5H, Ph), 12,09 с (1H, NH). Найдено, %: Br+Cl — 22,49; N — 5,43; P — 6,03; S — 6,64. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{PS}$. Вычислено, %: Br+Cl — 22,72; N — 5,52; P — 6,10; S — 6,31.

Бромгидрат диэтил-4-(2-[(2-метоксифенил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоната 8c. Выход — 84%. Т.пл. — 112-114°C, ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 9,26 с, ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,34 т (6H, CH_3), 2,58 с (3H, CH_3), 3,95 с (3H, CH_3O), 4,16 м (4H, CH_2), 6,65 с (1H, =CHS), 6,90-7,55 м (4H,

Ar), 11,32 с (1H, NH). Найдено, %: Br+Cl — 21,32; N — 5,31; P — 5,89; S — 5,61. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClN}_2\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: Br+Cl — 21,45; N — 5,21; P — 5,76; S — 5,96.

Бромгидрат диэтил-4-(2-[(4-метоксифенил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоната (8d). Выход — 85%. Т.пл. — 142-143°C. ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 9,27 с, ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,35 т (6H, CH_3), 2,55 с (3H, CH_3), 3,85 с (3H, CH_3O), 4,17 м (4H, CH_2), 6,65 с (1H, =CHS), 6,99 д, 7,34 д (4H, Ar), 11,65 с (1H, NH). Найдено, %: Br+Cl — 21,82; N — 5,01; P — 5,45; S — 5,70. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClN}_2\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: Br+Cl — 21,45; N — 5,21; P — 5,76; S — 5,96.

Выводы

Модификацией фосфонильной, ацетильной и карбэтоксильной групп в 2-хлор-3-диэтоксифосфонил-4-ацил-5-метилфуранах получены базовые соединения для синтеза на их основе ряда производных фурана с различными фармакофорными функциональными группами.

Литература

1. Кретович В.Л. Основы биохимии растений. — М.: Высш. шк., 1971. — 246 с.
2. Орехов А.П. Химия алкалоидов. — М.: АН СССР, 1955. — 859 с.
3. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. В 3-х т. — М.: Наука, 2001. — 501 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. — 14-е изд., испр. и доп. — М.: ООО "Издательство Новая волна", 2000. — Т. 2. — 608 с.
5. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.
6. Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. — Рига: Издательство АН Латв. ССР, 1958. — 165 с.
7. Алексеева Л.Н. Антибактериальные препараты — производные нитрофурана. — Рига: Издательство АН Латв. ССР, 1963. — 218 с.
8. Ramirez F., Madan O.P., Smith C.P. // *J. Org. Chem.* — 1965. — Vol. 30, №7. — P. 2284-2290.
9. Bestmann H.J., Lehmen H. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №34. — P. 4279-4282.
10. Andersen N.G., Keay B.A. // *Chem. Rev.* — 2001. — Vol. 101, №4. — P. 997-1030.
11. Маленко Д.М., Симунова Н.В., Рандина Л.В., Синица А.Д. // *ЖОХ.* — 1989. — Vol. 59, вып. 8. — С. 1906-1907.

Надійшла до редакції 06.04.2005 р.