

УДК 547.241:547.495:547.493.3

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ (S-ЕТИЛ)ДИТИОКАРБАМОЇЛМЕТИЛЕНБІСФОСФОНОВОЇ КИСЛОТИ

О.Л.Чуйко, Л.П.Філоненко, А.М.Борисевич, М.О.Лозинський

Інститут органічної хімії НАН України,
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: churum@fm.com.ua

Ключові слова: бісфосфонати; дитіокарбамати; константи іонізації

Взаємодією амінометиленбісфосфонової кислоти з сірковуглецем та йодистим етилом синтезовані солі дитіокарбоксамінометиленбісфосфонової кислоти та її S-естер. Досліджені їх константи іонізації, ЯМР-спектри та деякі хімічні властивості.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF (S-ETHYL)DITHIOCARBAMOYL-METHYLENEBISPHOSPHONIC ACID
A.L.Chuyko, L.P.Filonenko, A.N.Borisevich, M.O.Loizinsky

The salts of N-dithiocarbonylaminoethylenebisphosphonic acid and its thioester have been synthesized by the interaction of aminomethylenebisphosphonic acid with carbon disulfide and ethyl bromide. The ionisation constants, NMR-spectra and some chemical properties of these substances have been investigated.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА (S-ЭТИЛ)ДИТИОКАРБАМОИЛМЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ
А.Л.Чуйко, Л.П.Филоненко, А.Н.Борисевич, М.О.Лозинский

Взаимодействием аминометиленбисфосфоновой кислоты с сероуглеродом и йодистым этилом синтезированы соли N-дитиокарбоксаминометиленбисфосфоновой кислоты и ее S-эфира. Изучены их константы ионизации, ЯМР-спектры и некоторые химические свойства.

Гемінальні бісфосфонати [1] відомі як лікарські засоби, що застосовуються для лікування остеопорозу і порушень обміну кальцію [2, 3], та при онкологічних захворюваннях [3, 4]. Найбільш активними виявляються похідні бісфосфонатів з функціональними замісниками, особливо з аміно- і меркаптогрупами [3]. Раніше нами були розроблені методи синтезу тіоуреїдопохідних бісфосфонатів, виходячи з ізотіоціанатів [5]. У продовження робіт із синтезу нових сполук цього ряду ми дослідили взаємодію амінометиленбісфосфонової кислоти (АМБФ) з сірковуглецем.

Ми виявили, що сірковуглець приєднується до аміногрупи АМБФ з утворенням дитіокарбамінової кислоти (I). У суміші метанол — вода — триетиламін реакція завершується за 1 годину при кімнатній температурі, що контролювалося за спектрами ЯМР ³¹P (схема 1).

Кислота I існує у розчині у вигляді солі з триетиламіном, а виділена вона була у вигляді пентанатрієвої солі II. Ця сіль нестійка у водних розчинах і поступово розкладається до АМБФ. Набагато швидше дитіокарбамінова кислота I розкладається у кислих розчинах. За допомогою потенціометричного титрування ми визначили, що при рН = 3 за 15 хв при 15°C розкладається половина кислоти I. Така швидкість розкладання

звична для дитіокарбамінових кислот у кислому середовищі [6].

Дією йодистого етилу на розчин дитіокарбамінової кислоти I було синтезовано етиловий естер III, виділений у вигляді тринатрієвої солі IV після обробки суміші ацетатом натрію. Дією на IV оцтової кислоти була отримана динатрієва сіль V. Ці солі стабільні при низькій температурі. Сіль V зберігалася протягом року при 5°C без помітного розкладання.

Очікувалося, що дитіокарбаміновий естер V вдасться використати для синтезу тіосечовин та тіосемикарбазидів з бісфосфоновими групами VI. Однак з'ясувалося, що при взаємодії з амінами або гідразином відбувається майже повне розкладання естеру V до АМБФ з утворенням лише незначної кількості цільових продуктів. Можна припустити, що нестійкість естеру обумовлена впливом бісфосфонових груп як це було описано нами раніше для ізотіоуреїдобісфосфонатів [7].

У результаті взаємодії естеру V з метиламіном або аніліном при нагріванні у водному метанолі утворювалася однакова кількість (по 10% відповідно) N'-метил- або N'-фенілтіоуреїдобісфосфонатів VII, які раніше були синтезовані нами іншим методом [5]. Ми ідентифікували їх сигнали у ЯМР ³¹P-спектрах реакційних сумішей додаван-

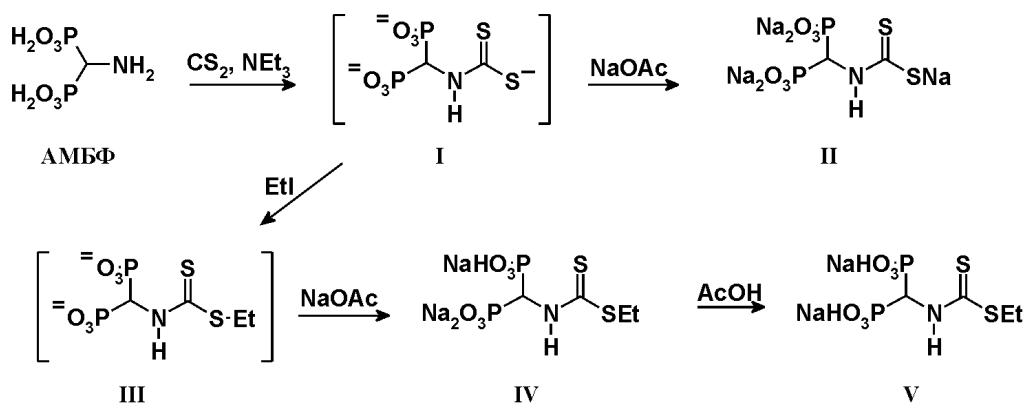
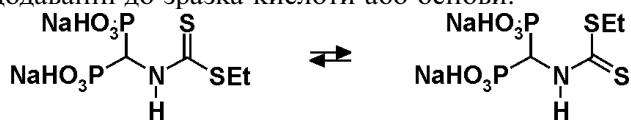


Схема 1

ням свідка. Те, що реакції з дуже різними за реакційною здатністю амінами приводять до утворення однакової кількості тіоурейдів, дозволяє зробити висновок, що реакція з амінами проходить за SN-1 механізмом з проміжним утворенням ізотіоціанату так, як це описано у роботі [8] на прикладі інших дитіокарбамінових кислот.

Можна припустити конкуренцію двох напрямків реакції: утворення з естеру V ізотіоціанату VI, а за цим тіоурейдів VII та одночасне утворення циклічного ангідриду VIII, який далі гідролізує до АМБФ (схема 2).

Для дитіокарбамінового естеру V характерна ізомерія, в результаті якої у спектрах ЯМР (у водних розчинах) спостерігаються два набори сигналів. Співвідношення ізомерів змінюється при додаванні до зразка кислоти або основи.



Ізомерія тіоамідів, пов'язана з утрудненим обертанням навколо R(S)C-N зв'язку у результаті його частково подвійного характеру, відома [9]. Подібну ізомерію ми спостерігали раніше для тіоурейдо- [5] та ізотіоурейдобісфосфонатів [7]. Слід зазначити, що співвідношення ізомерів естеру V залежить від рН суміші значно менше, ніж для (ізо)тіоурейдобісфосфонатів. В той час як при переході від тринатрієвої солі IV до динатрієвої V співвідношення ізомерів змінюється відповідно

від 18:82 до 13:87, для три- та динатрієвої солей фенілтіоурейдобісфосфонові кислоти (VII, R = Ph) співвідношення ізомерів змінюється відповідно від 60:40 до 19:81.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР реєструвалися у D₂O на спектрометрах Varian VXR-300 (300 МГц на ядрах ¹H, 80 МГц на ядрах ³¹P).

Для потенціометричного титрування 0,1 ммоль відповідної сполуки розчиняли у 20 мл 0,1 М NaCl і титрували 0,1 N NaOH або 0,1 N HCl при кімнатній температурі. Вимірювання рН проводили за допомогою потенціометра OP-211/1 (Radelkis) зі скляним та каломельним електродами.

Тетрагідрат пентанатрієвої солі N-дитіокарбоксил-амінометиленбісфосфонові кислоти (II). До розчину 1,15 г АМБФ у 10 мл метанолу, 5 мл води та 5 мл триетиламіну додавали 0,44 мл сірковуглецю і перемішували протягом 30 хв (згідно з ЯМР ³¹P спектра реакційної суміші реакція пройшла повністю). Суміш випарювали у вакуумі водоструминного насоса при 30°C на 1/3 для видалення надлишків сірковуглецю та триетиламіну і додавали до суміші розчин 1,6 г тригідрату ацетату натрію у 10 мл метанолу. Залишали на 3 год. у холодильнику для кристалізації, відфільтровували, промивали метанолом та ацетоном, сушили у вакуумі водоструминного насоса при кімнатній температурі. Склад продукту визначений потенціометричним титруванням.

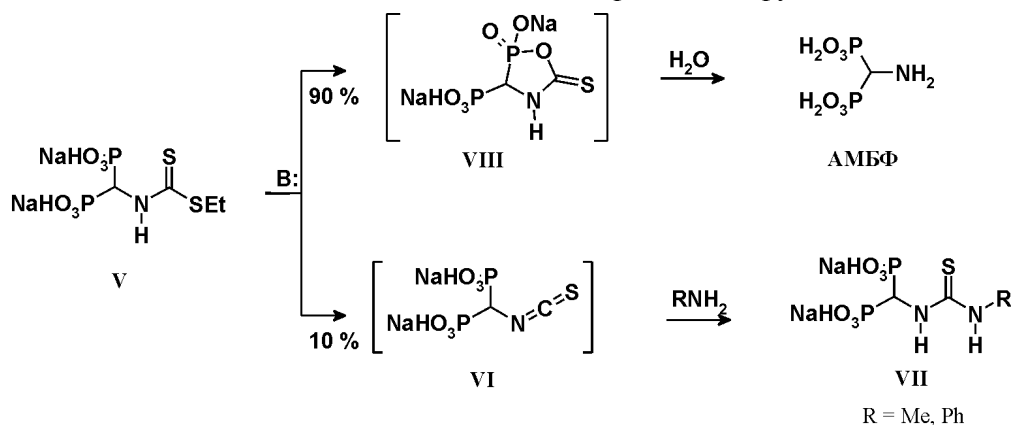


Схема 2

Спектр ЯМР ^{31}P , σ , м.ч.: д 14,0 ($^2\text{J}_{\text{PH}}$ 17,8 Гц).

Дані потенціометричного титрування: знайдена молекулярна маса — 455 (обчислена 449,13); $\text{pK}_{\text{a}2}$ — 2,2; $\text{pK}_{\text{a}3}$ — 3,2; $\text{pK}_{\text{a}4}$ — 6,60; $\text{pK}_{\text{a}5}$ — 10,1.

Гексагідрат тринатрієвої солі N-етилдитіокарбоксамінометиленбісфосфонової кислоти (IV). Синтезували аналогічно, але суміш випарювали у вакуумі водоструминного насосу при 30°C на $2/3$ для видалення частини триетиламіну, після чого додавали до суміші 0,8 мл йодистого етилу, перемішували протягом години при кімнатній температурі (згідно з ЯМР ^{31}P спектром реакційної суміші за цей час вся дитіокарбамінова кислота I перетворилася на етиловий естер III). До суміші додавали розчин 4,2 г тригідрату ацетату натрію у 15 мл метанолу, а аморфний осад, що випав, декантували і затирали у метанолі. Відфільтровували, промивали ацетоном. Сушили на повітрі.

Вихід — 67%. Речовина розкладається без плавлення до 350°C .

Знайдено, %: С — 9,94; Н — 3,95; N — 2,94. $\text{C}_4\text{H}_8\text{NNa}_3\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Обчислено, %: С — 10,24; Н — 4,30; N — 2,98.

Спектр ЯМР ^{31}P , σ , м.ч.: 11,05 д ($^2\text{J}_{\text{PH}} \sim 19$ Гц, 18%) + 12,0 д ($^2\text{J}_{\text{PH}} \sim 19$ Гц, 82%).

Тригідрат динатрієвої солі N-етилдитіокарбоксамінометиленбісфосфонової кислоти (V). 1 г тринатрієвої солі IV розчиняли у 3 мл води, підкислювали 0,2 мл оцтової кислоти і розбавляли

15 мл метанолу. Продукт кристалізувався при відстоюванні. Відфільтровували, промивали метанолом та ацетоном. Сушили на повітрі. Вихід — 90%. Речовина розкладається без плавлення до 350°C .

Знайдено, %: С — 12,45; Н — 3,53; N — 3,65. $\text{C}_4\text{H}_9\text{NNa}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Обчислено, %: С — 12,22; Н — 3,85; N — 3,56.

Дані потенціометричного титрування: знайдена молекулярна маса — 395 (вирахована — 393,22); $\text{pK}_{\text{a}2}$ — 2,2; $\text{pK}_{\text{a}3}$ — 6,10; $\text{pK}_{\text{a}4}$ — 9,4.

Спектр ЯМР ^{31}P , σ , м.ч.: 10,6 д ($^2\text{J}_{\text{PH}}$ 18,9 Гц, 13%) + 11,5 д ($^2\text{J}_{\text{PH}}$ 19,2 Гц, 87%). При додаванні до цього розчину 1-го еквіваленту NaOH спектр ЯМР ^{31}P розчину стає ідентичним спектру тринатрієвої солі IV.

Спектр ПМР у D_2O , σ , м.ч.: 0,64 т + 0,67 т (J 7,4 Гц, 3H, CH₃; 87% + 13%); 2,56 к + 2,64 к (7,4 Гц, 2H, CH₂; 87% + 13%); 3,88 т + 4,85 т (J 19,5 Гц, 1H, CH; 13% + 87%).

Спектр ПМР у $\text{D}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{CO}_3$, σ , м.ч.: 0,66 т + 0,68 т (J 7,4 Гц, 3H, CH₃; 75% + 25%); 2,55 к + 2,62 к (7,4 Гц, 2H, CH₂; 75% + 25%); 3,64 т + 4,50 т (J 18 Гц, 1H, CH; 25% + 75%).

Висновки

Розроблено метод синтезу раніше не описаних дитіокарбоксамінометиленбісфосфонової кислоти та її S-естеру і їх солей.

Література

1. Чуйко О.Л., Філоненко Л.П., Борисевич А.М., Лозинський М.О. // Укр. хім. журн. — 2002. — №11. — С. 9-17.
2. Золотухина М.М., Крутиков В.И., Лаврентьев А.Н. // Усп. хім. — 1993. — Т. 62, №7. — С. 691-703.
3. Gerhard K.E.Scriba // Pharmazie in unserer Zeit. — 2000. — №1. — P. 50-56.
4. Пат. 36756А (2000). Україна // Б.В. — 2001. — №3.
5. Чуйко А.Л., Філоненко Л.П., Борисевич А.Н., Лозинський М.О. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61, №11. — С. 2552-2557.
6. Vandebek R.R., Joris S.J., Aspila K.I., Charabarti C.L. // Canad. J. Chem. — 1970. — Vol. 48. — P. 2204-2209.
7. Чуйко А.Л., Філоненко Л.П., Борисевич А.Н., Лозинський М.О. // ЖОХ. — 1996. — Т. 66, №9. — С. 1479-1483.
8. Jensen K.A., Anthoni U., Kagi B. et al. // Acta Chem. Scand. — 1968. — Vol. 22. — P. 1-50.
9. Stewart W.E., Siddall T.H. // Chem. Rev. — 1970. — Vol. 70, №5. — P. 517-551.

Надійшла до редакції 15.07.2005 р.