

УДК 547.288.3

## ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ФУРИЛФОСФОНАТЫ

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

Институт органической химии НАН Украины,

02094, Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail [ioch@ibopc.kiev.ua](mailto:ioch@ibopc.kiev.ua)

*Ключевые слова: фураны, функционализация, аминотиазолы, гидразиды фуранкарбоновой кислоты, гидразоны, фурилфосфоновая кислота.*

**Описаны превращения 2-хлор-3-диэтоксифосфонил-4-ацил-5-метилфуранов с участием фосфонильной и ацильной групп, позволяющие модифицировать молекулу фурана путем введения различных фармакофорных заместителей.**

**Функціонально заміщені 3-фурилфосфонати**

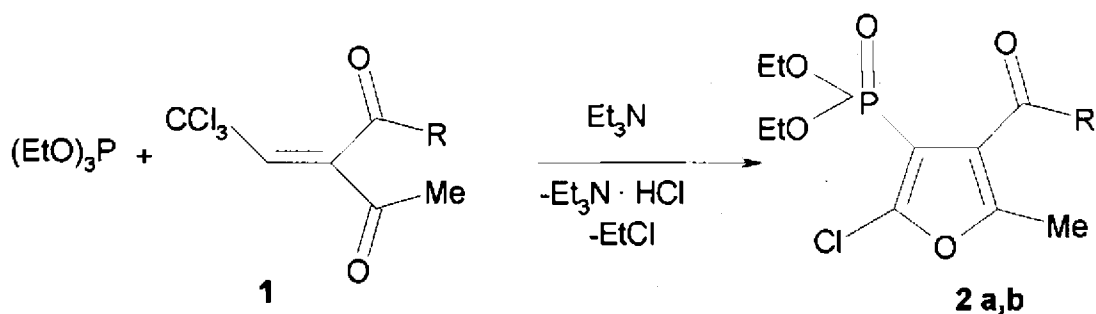
**Н.В.Сімурова, С.Н.Лук'яненко, Д.М.Маленко, А.Д.Сениця. Описані перетворення 2-хлор-3-діетоксифосфоніл-4-ацил-5-метилфуранів за участю фосфонільної та ацильної груп, які дозволяють модифікувати молекулу фурану шляхом введення фармакофорних угруповань.**

**Functionally substituted 3- furylphosphonates**

**N.V.Simurova, S.N.Lukianenko, D.M.Malenko, A.D.Sinitsa. Chemical transformations of 2-chloro-3-diethoxyphosphonyl-4-acyl-5-methylfurans involving participation of phosphonyl and acyl groups and allowing modification of furan molecule by introduction of pharmacoforic groups were described.**

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 фурухинолиновых природных алкалоидов [2], фурукумаринов, 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- трихлорпропенов **1** с триэтилфосфитом в присутствии азотистого основания приводит к образованию 3- фурилфосфонатов **2**, содержащих в 4 положении фуранового кольца ацильный остаток [11].



1, 2 R=Me (a); R=OEt (b)

Схема 1.

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

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

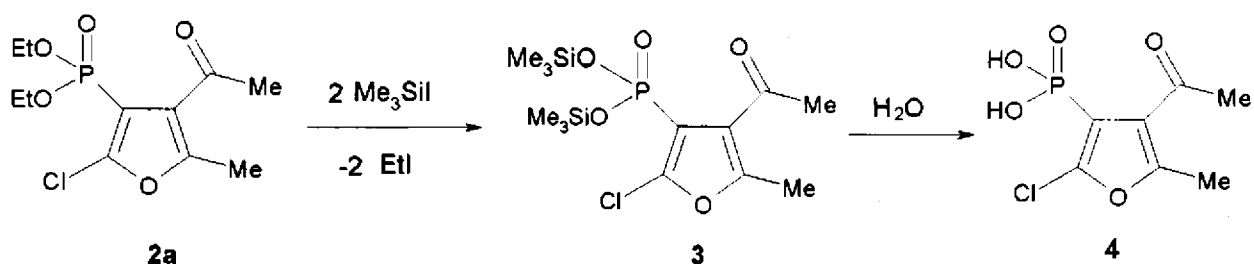
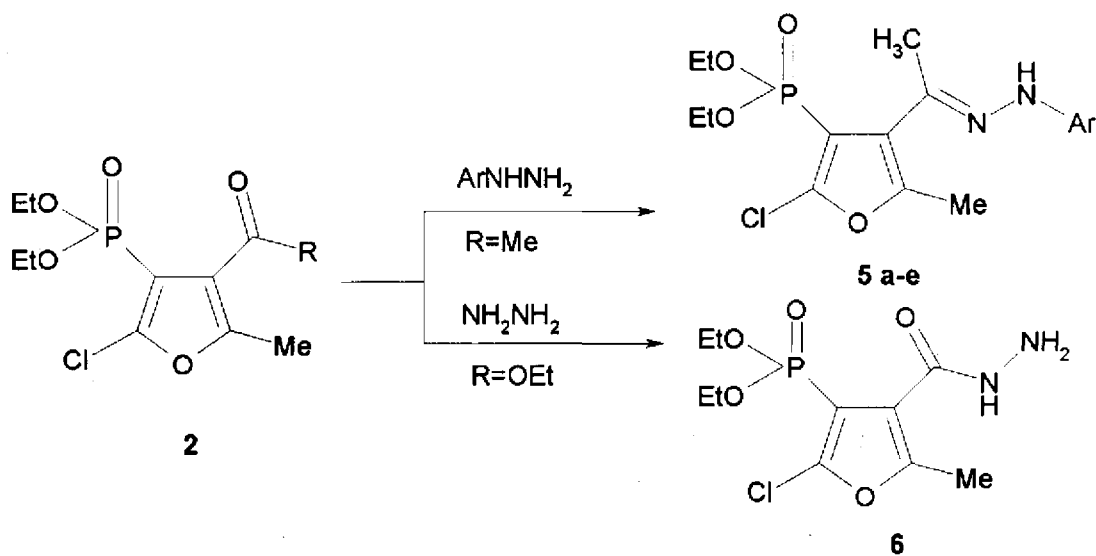


Схема 2.

Кислота 4 выделена с практически количественным выходом, ее строение и состав подтверждены методами спектроскопии ЯМР<sup>31</sup>P, ЯМР<sup>1</sup>H 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 этоксильную группу, приводит к гидразиду кислоты **6** при реакции с гидразингидратом:



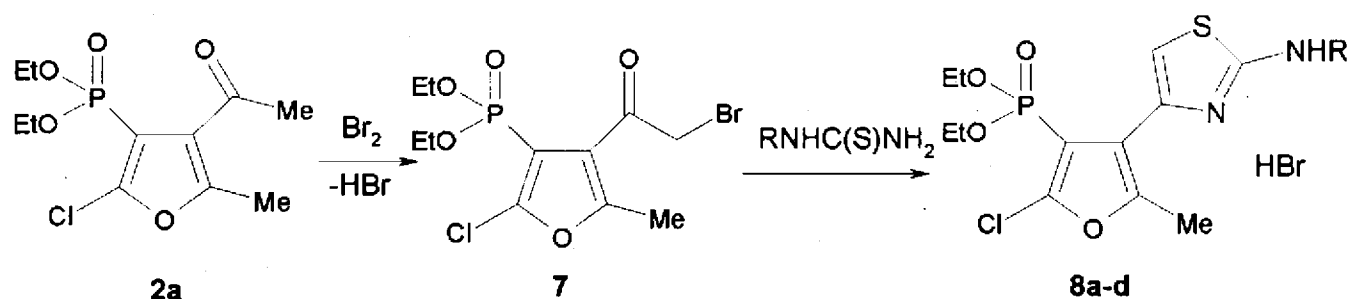
5 Ar=Ph (a); 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b); 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e).

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:



**8** R=H (a); Ph (b); 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).

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 спектров ЯМР<sup>31</sup>P и <sup>1</sup>H полностью подтверждают их структуру. Так, в спектрах ЯМР<sup>31</sup>P 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  $\nu$  синглет в области 6.6 м.д., отвечающий протону тиазольного кольца.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>31</sup>P и <sup>1</sup>H растворов веществ в CHCl<sub>3</sub> (<sup>31</sup>P) и d<sub>6</sub>DMSO (<sup>1</sup>H) регистрировали на приборе Varian VXR-300, рабочие частоты 121.42 и 299.95 соответственно. Химические сдвиги приведены относительно внешнего

стандарта – 85%-ной  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ) и внутреннего стандарта – ТМС ( $^1\text{H}$ ). ИК-спектры записаны на приборе UR-20 (таблетка KBr).

**4-Ацетил-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфоновая кислота 4.** Смесь 0.01 моль фурана **2a**, 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%. ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.43 с, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.36 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.81 с (2H, OH). Спектр ИК,  $\text{cm}^{-1}$ , 1030 (POC), 1220 (P=O), 1650 (C=O), 2700 (POH). Найдено, %: C 35.54; H 3.16; Cl 14.51 P 12.86.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClO}_5\text{P}$ . Вычислено, %: C 35.25; H 3.38; Cl 14.86; P 12.9.

**Арилгидразоны-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил(метил) кетона 5a-e.** Общая методика. К раствору 0.01 моль фурана **2a** 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 5a.** Выход 89%, константы совпадают с приведенными в [11].

**2,4-Динитрофенилгидразон-2-хлор-3-диэтоксифосфорил-5-метилфуран-4-ил (метил) кетона 5b.** Выход 91%. Т.пл. 78-80°C, ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.12 с, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 т (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3=$ ), 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 м

(4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>P. 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 <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 9.17 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.32 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>=), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>P. 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 5d.** Выход 87%. Т.пл. 85-87°C, ЯМР <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 8.96 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.32 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.13 с (3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>=), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.07 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. 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 <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 9.05 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.29 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.11 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P. 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 **2b** 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  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.02 с, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.31 т (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.14 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.58 с (1H, NH). Найдено, %: С 38.23; Н 5.26; Cl 11.15; N 9.36; P 10.26.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{P}$ . Вычислено, %: С 38.66; Н 5.19; Cl 11.09; N 9.02; P 9.97.

**Диэтил-4-(бромоацетил)-2-хлор-5-метил-3-фурилфосфонат 7.** К раствору 0.01 моль фурана **2a** в 10 мл метанола прибавили каталитическое количество хлористого алюминия, затем при перемешивании при 20°C прибавляли по каплям 0.01 моля 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  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.05 с, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.37 т (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ). Найдено, %: С 35.76; Н 4.19; Br+Cl 31.12; P 8.66.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrClO}_5\text{P}$ . 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 8a.** Общая методика для соединений **8a-d**. К 0.01 моль бромкетона **7** прибавили раствор 0.009 моля тиомочевины 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 анализировали. Выход 90%. Т.пл. 120-121°C, ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.81 с, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.36 т (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.61 с (1H, =CHS), 9.27 с (2H,  $\text{NH}_2$ ). 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.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{PS}$ .



**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 <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 9.29 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.36 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.18 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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 8с.** Выход 84%. Т.пл. 112-114°C, ЯМР <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 9.26 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.34 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.16 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>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 <sup>31</sup>P, δ, м.д.: 9.27 с, ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.35 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.55 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.17 м (4H, CH<sub>2</sub>), 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. C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>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-дизтоксифосфонил - 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.: Высшая школа, 1971.– 246с.
2. Орехов А.П. Химия алкалоидов. – М.: АН СССР, 1955. – 859с.
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. – 501с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. – 14-е изд., испр. и доп. – М.: ООО "Издательство Новая волна", 2000. – Т2. – 608с.
5. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. – М.: Медицина, 1983. – 272с.
6. Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. – Рига: Издательство АН Латв. ССР, 1958. – 165с.
7. Алексеева Л.Н. Антибактериальные препараты – производные нитрофурана. – Рига: Издательство АН Латв. ССР, 1963. – 218с.
8. Ramirez F., Madan O.P., Smith C.P. // *J. Org. Chem.* – 1965. – Vol.30. N7. P.2284-2290.
9. Bestmann H.J., Lehmen H. // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – Vol.32. N34. P.4279-4282.
10. Andersen N.G., Keay B.A. // *Chem. Rev.* – 2001. – Vol.101. N4. P.997-1030.

*11. Маленко Д.М., Симурова Н.В., Рандина Л.В., Ситица А.Д. // ЖОХ. – 1989. –*

*Vol.59. Вып.8. С.1906-1907.*