



На правах рукописи

Стребкова Елена Викторовна

**ФОСФО(III)ДИПЕНТАЭРИТРИТЫ. СИНТЕЗ
И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

26 MAR 2009

Москва 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета
Московского педагогического государственного университета

Научный руководитель:

доктор химических наук

профессор

ПРЕДВОДИТЕЛЕВ Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,

старший научный сотрудник

КОЗЛОВ Владимир Андреевич

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник

КОМЛЁВ Игорь Витальевич

Ведущая организация – Российский химико-технологический

университет им. Д.И. Менделеева.

Защита состоится 6 апреля 2009 г. в 15 часов 30 минут на заседании
Диссертационного Совета Д 212.154.25 при Московском педагогическом
государственном университете по адресу:
119021, Москва, Несвижский пер., д. 3, 3 этаж, зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского педагогического
государственного университета по адресу: 119991, Москва, ул. Малая Пироговская,
д. 1.

Автореферат разослан «25» февраля 2009 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета



ПУГАШОВА Н.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

В последние годы химия пентаэритрита и других подобных олигоолов, а также и их структурных аналогов все больше привлекают внимание исследователей. Это положение связано с возможностью использования упомянутых веществ как в теоретических исследованиях, так и в практике. При этом значительное количество «пентаэритритных» работ связано с химией и практическим применением фосфорорганических производных пентаэритрита. Укажем на созданные на основе пентаэритрита ценных антипиренов, пластификаторов и катализаторов гидрирования, гидроформилирования и других процессов.

В то же время димерное производное пентаэритрита – дипентаэритрит в теоретических и практических работах исследован мало. В основном выполненные работы в этом направлении были направлены на получение органических производных дипентаэритрита, например, его простых и сложных эфиров. К моменту начала нашего исследования (2004 г) фосфорные производные дипентаэритрита были практически неизученными веществами. Их синтез и свойства описаны лишь в нескольких работах. Причем большинство таких экспериментов было выполнено в самое последнее время - в период проведения настоящего квалификационного исследования. Опубликованные к настоящему времени работы по химии фосфорных производных пентаэритрита, его димера и тримера являются предметом литературного обзора и исчерпывающе процитированы в нем.

Цель работы.

Изучение особенностей фосфорилирования дипентаэритрита и его дибензилиденных ацеталей ациклическими и циклическими хлорангидридами и амидами фосфористой кислоты и исследование химических свойств первичнообразующихся фосфитов дипентаэритрита (реакции окисления, алкилирования по Арбузову, гидролиза трехвалентных и соответствующих окисленных форм). Создание препаративного метода получения бисфосфита 1,3;1'3'-дибензилидендипентаэритрита и получение оригинальных тионамидофосфатных липидов на его основе. Дизайн металлокомплексов на основе серни фосфитов дипентаэритрита с элементами платиновой группы, а также молибдена.

Научная новизна.

Проведено оригинальное исследование фосфорилирования дипентаэритрита и его дибензилиденных ацеталей ациклическими и циклическими хлорангидридами и амидами фосфористой кислоты. Найдены препаративные подходы к созданию на основе незащищенного дипентаэритрита новых пералкиленфосфитов, фосфо(III)бициклических и 10-членных макрофосфо(III)циклических структур, а также их окисленных форм. Получены ранее неизвестные амидотионфосфатные липиды на основе диамидофосфита 1,3;1'3'-дибензилидендипентаэритрита. Исследованы комплексобразующие свойства пералкиленфосфитов и бисбициклофосфита дипентаэритрита на примере соединений платиновой группы – платины и палладия, а также молибдена.

Практическая значимость.

Подробно изучены препаративные возможности получения оригинальных фосфодипентаэритритов, которые представляют интерес для развития разных направлений тонкого органического синтеза. Так, на основе перфосфитов дипентаэритрита получены комплексные соединения платины, палладия и молибдена, которые могут быть эффективными катализаторами в процессах гидрирования. Разработан метод получения ранее неизвестного диамилодифосфатного липида, содержащего в своем составе два или четыре ацильных или жирнокислых остатка. Такие дифосфолипиды могут найти применение для изучения строения и функций модельных биомембран. Показано влияние бисбициклофосфита, бисбициклофосфата и бисбициклолионфосфата дипентаэритрита на иммунную систему крыс.

Апробация работы.

Результаты работы доложены на XIV Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (Санкт-Петербург, 26-29 июня 2006), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 23-28 сентября 2007), XV Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности» (Санкт-Петербург, 25-30 мая 2008).

Диссертационное исследование проводилось на кафедре органической химии химического факультета МПГУ с 2004 по 2008 гг. Работа выполнена при финансовом содействии программы Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ РФ (грант ИШ 5515.2006.3 и ИШ 582.2008.3).

Публикации. Материалы диссертационного исследования изложены в пяти статьях, опубликованных в Докладах Академии Наук, Журнале органической химии и Журналах общей химии (3 статьи).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, содержит 2 таблицы и 8 рисунков. Список цитируемой литературы включает 110 наименований. Работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза и химическим свойствам фосфорсодержащих пентаэритритов и их производных, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, приложения, выводов и списка литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В представленной квалификационной работе впервые проведено систематическое изучение новых методов синтеза фосфо(III)дипентаэритритов и их химические свойства. Основное внимание было уделено проблеме синтеза целевых фосфорных соединений с использованием богатого арсенала химии трехвалентного фосфора.

Предпринятое нами исследование включало в себя три основных этапа. Первый этап касается изучения закономерностей получения и химических превращений перфосфитов и перфосфатов дипентаэритрита. Второй этап заключается в исследовании различных способов получения дибензилиденного

диацетата дипентаэритрита и его последующего фосфорилирования. И, наконец, последний - посвящен синтезу бисбициклофосфита дипентаэритрита и изучению его химических превращений.

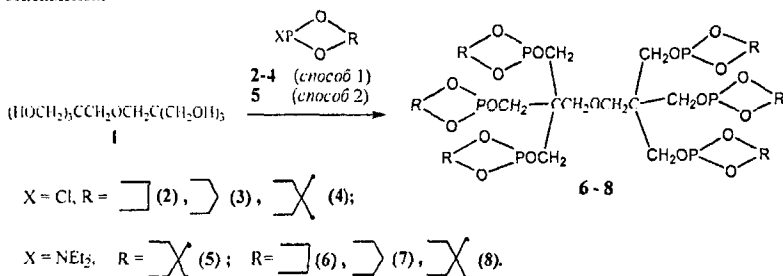
1. Синтез и химические свойства перфосфитов дипентаэритрита и перфосфатов на их основе

Развивая заявленное нами научное направление, конкретной задачей первого этапа работы послужило тотальное фосфорилирование доступного симметричного гексаола – незащищенного дипентаэритрита (1), а также исследование химических особенностей полученных на его основе перфосфитов и выяснению перспектив их синтетического использования.

1.1. Использование хлорангидридов и амидов алкиленфосфористых кислот

Работа начата с изучения процессов фосфорилирования незащищенного дипентаэритрита (1) хлорангидридами и амидами алкиленфосфористых кислот.

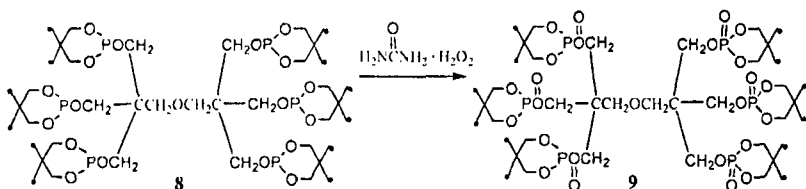
Было установлено, что дипентаэритрит (1) склонен к эффективному фосфорилированию шестикратным молекулярным количеством монофосфорилирующих реагентов в диоксан-пиридиновых растворах. В качестве реагентов использовали 1,3-алкиленхлорфосфиты - этилен- (2), пропилен- (3) и неопентиленхлорфосфиты (4) (*метод 1*) и неопентиленидиэтиламинофосфит (5) (*метод 2*). Фосфорилирование хлорангидридами (2 - 4) осуществляли при 0°C, а фосфорилирование амидофосфитом (5) – при 100°C с отгонкой выделяющегося диэтиламина.



Все полученные фосфиты (6 - 8) устойчивы при хранении в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение длительного времени.

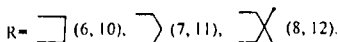
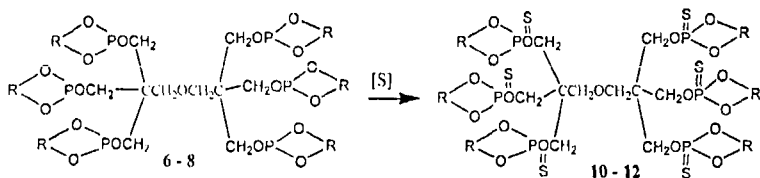
Индивидуальность и строение соединений (6 - 8) доказывали комбинированием методов ЯМР на ядрах ^1H , ^{31}P , ТСХ, MALDI-TOF, а также данных элементных анализов и, в некоторых случаях, РСА. Эти же методы мы в дальнейшем использовали и для характеристики других соединений, полученных в настоящей работе.

Изучение химических свойств полученных фосфитов нами начато с окислительных процессов с их участием. В качестве окислителя использовали аддукт мочевины и пероксида водорода. В случае этилен – (6) и пропиленфосфитов (7) соответствующие алкиленфосфаты в выбранных нами условиях (20°C, 5 ч) образовывались только в следовых количествах. Этот факт, вероятно, связан с небольшой гидролитической устойчивостью исходных фосфитов. В то же время при окислении неопентиленфосфита (8) выход целевого фосфата (9) составил 60%.



Алкиленфосфат (9) представляет собой маслообразное вещество, очень гигроскопичное. Его необходимо хранить при -5°C в инертной атмосфере.

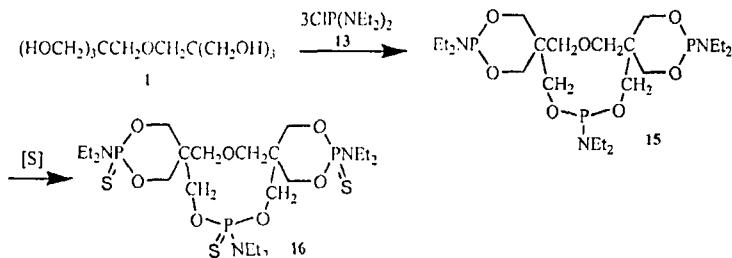
Сульфуризацию алкиленфосфитов (6 - 8) осуществляли за 3-5 ч при $40-80^{\circ}\text{C}$ в диоксиде. Выходы хроматографически чистых продуктов (10 - 12) достигали 80%.



Алкиленгидрофосфаты (10 - 12) являются кристаллическими веществами с высокими температурами плавления, они устойчивы при хранении в инертной атмосфере в течение нескольких месяцев.

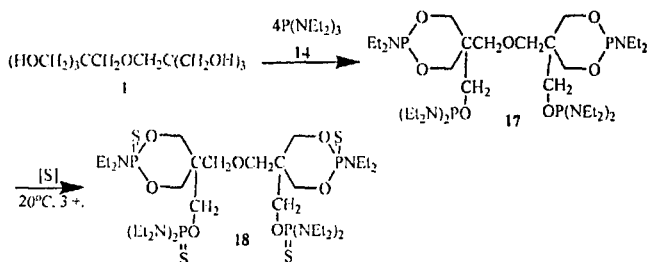
Далее мы изучили фосфорилирование дипентаэритрита (1) ациклическими реагентами: хлордиамидофосфитом (13) и полным амидом фосфористой кислоты (14).

Было установлено, что дипентаэритрит (1) взаимодействует с хлорангидридом тетраэтилдимида фосфористой кислоты (13) с образованием оригинальной макроциклической системы (15).



Полученный продукт (15) стабилизирован с серой образованием 10-членного амидотиофосфата (16) с выходом 37.7%.

Затем было изучено получение на основе гексаола (1) диамидофосфатных производных дипентаэритрита. Для этого была исследована реакция олигоола (1) с гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты (14). Взаимодействие гексаола (1) с триамидом (14) проводили в растворе пиридина при 70°C 6 ч.



Амидофосфит (17) был легко переведен серой в соответствующий диамидотионфосфат (18). Реакция проводилась при комнатной температуре за 2 ч.

Амидотионфосфат (18) был хроматографически выделен на колонке с силикагелем с выходом 71%.

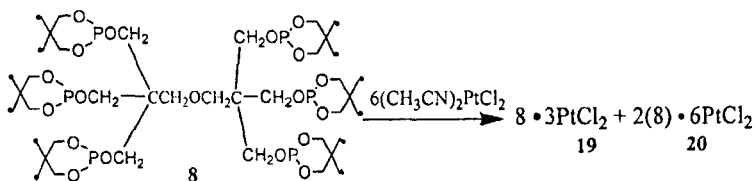
Отметим, что кроме получения оригинальных перфосфитов нами существенно расширена сырьевая база в синтезе макрофосфоциклических архитектур на основе дипентаэритрита (1), содержащих в своем составе два объемных фрагмента с четвертичными атомами углерода. Эта и другие структурные особенности могут придать таким фосфомакрогетероциклам новые качества в молекулярном узнавании неорганических и органических реагентов.

1.2. Химические свойства перфосфитов и перфосфатов дипентаэритрита

При изучении химических свойств перфосфитов и перфосфатов дипентаэритритов нас в первую очередь интересовали комплексообразующие свойства перфосфитов и гидролитическая устойчивость синтезированных на их основе перфосфатов.

Исследованы возможности применения некоторых из полученных пералкиленфосфитов дипентаэритрита в качестве лигандов при синтезе координационных соединений с производными переходных металлов (d-элементов). При этом лучшие результаты были получены при использовании в качестве лиганда гексанеопентиленфосфита дипентаэритрита (8), а комплексообразователей – соединений платины и палладия.

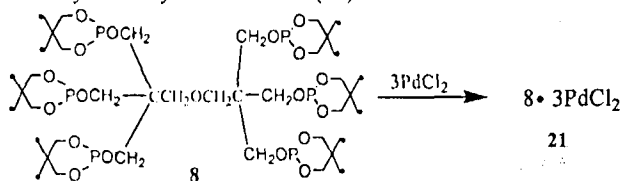
Установлено, что гексафосфит (8) взаимодействует с дихлордиациетонитрилплатиной(II) при комнатной температуре в различных растворителях: в хлороформе (метод 1) и в бензоле (метод 2) при мольном соотношении реагентов 1:6. При комплексообразовании независимо от использования растворителя образуется смесь веществ, из которых выделена совокупность двух продуктов: мономерный – с участием шести атомов фосфора (19) и димерный – с участием двенадцати атомов фосфора (20), что было доказано стандартными физико-химическими методами, а так же спектрометрией MALDI-TOF.



Платиновые комплексы (19) и (20) из хлороформного раствора выделяли осаждением гексаном, а в случае проведения реакции в бензоле они самопроизвольно выпадали из раствора. Они представляют собой порошки, устойчивые при хранении. В спектре ЯМР ^1H полученных комплексов присутствуют все сигналы, характерные для лиганда (8). Это указывает, что в процессе комплексообразования не произошло разрушение гексафосфита (8).

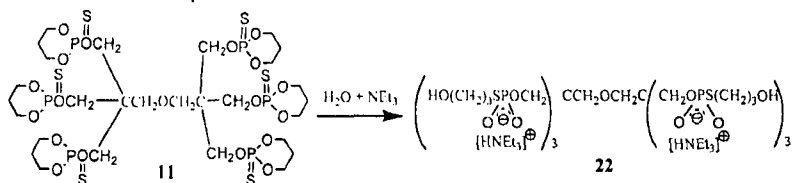
В тоже время шестоквадратные конструкции (19) и (20), полученные в хлороформе или в бензоле, существенно отличаются пространственной организацией. В случае применения хлороформа была получена смесь комплексов с уширенным синглетным сигналом с δ_{P} 67.83 м.д. и J_{PPt} 5821.6 Гц. КССВ свидетельствует о нахождении атомов фосфора в *цис*-положении. При использовании бензола комплексы (19) и (20) представляли собой смесь *цис*- и *транс*-форм. Такой вывод сделан из величины химических сдвигов ядер фосфора и КССВ - δ_{P} 65.41 м.д. с J_{PPt} 5751.8 Гц и δ_{P} 83.33 м.д. с J_{PPt} 3455.67 Гц.

Нами осуществлена также реакция гексафосфита (8) и с хлористым палладием. В этом случае получен комплекс (21).



Реакция проводилась при комнатной температуре в растворе метилхлорида за 1.5 ч. По данным спектров MALDI-TOF комплекс образуется с участием только шести атомов фосфора. Этот факт отличает Pd-комплекс (21) от описанных выше Pt-комплексов (19, 20), в которых наряду с шестью атомами фосфора были задействованы и двенадцать. В спектре ЯМР ^1H комплекса (21) содержатся все сигналы исходного лиганда (8), а в спектре ЯМР ^{31}P имеется уширенный синглетный сигнал в области 90 м.д.

Далее был изучен гидролиз полученного гексапропилионфосфата дипентаэритрита (11). Реакция проводилась в растворе диоксана в присутствии десятикратного избытка триэтиламина при 120°C. В спектре ЯМР ^{31}P гексафосфоаммониевой соли (22) наблюдался сигнал при δ_{P} 16.31 м.д., характерный для тиолфосфатов, что указывает на протекание в процессе реакции тион-тиольной изомеризации.

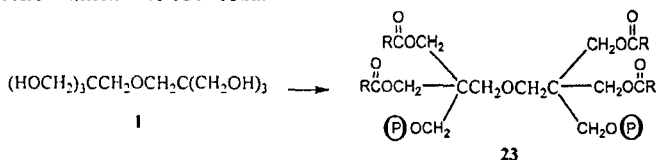


В спектре ЯМР ^1H соединения (22) сохраняются сигналы протонов основного скелета молекулы и появляются сигналы соответствующих протонов триэтиламмониевой группы. Особенностью спектра является дифференциация сигналов α -, β - и γ -метиленовых протонов $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ фрагмента.

В заключение отметим, что фосфорилированием алифатического гексаола – дипентаэритрита (1) ациклическими и циклическими производными фосфористой кислоты получены оригинальные фосфорсодержащие макрогетероциклы, а также первые представители перфосфитов дипентаэритрита (1), которые были затем изучены в реакциях сульфуризации и комплексообразования. Последнее из указанных превращений позволяет получать на основе перфосфитов дипентаэритрита ранее неизвестные комплексные соединения платины и палладия, представляющие интерес для нанохимии.

2. Синтез 1,3;1'3'-добензилиденовых диацеталей дипентаэритрита и их фосфорилирование

В настоящей главе мы представляем синтетический материал по получению фосфолипидных архитектур на основе фосфитов диацеталей дипентаэритрита (24). В случае дипентаэритритных фосфолипидов остов креативной липидной молекулы будет обрамлен двумя фосфорными и четырьмя карбоксилатными группами, расположенными симметрично относительно центрального эфирного атома кислорода (23). Такое строение фосфолипида может обеспечивать специфический гидрофильно-гидрофобный баланс, который ответственен за их интересные поверхностно – активные свойства.

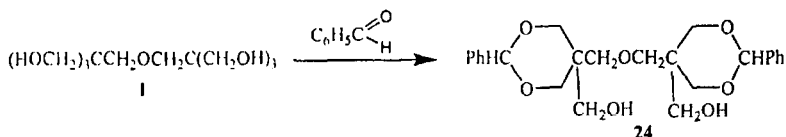


Для достижения поставленной цели были выделены следующие этапы модификации гексаола (1):

1. Нахождение возможности симметричной постановки двух защитных групп, блокирующих четыре гидроксила в исходном дипентаэритрите (1).
2. Осуществление симметричного введения в молекулу полученного при этом вещества двух реакционноспособных остатков диамидофосфористой кислоты и стабилизация введенных атомов трёхвалентного фосфора окислительными реакциями.
3. Полное или частичное снятие двух защитных групп и освобождение четырёх свободных гидроксильных групп.
4. Ацилирование свободных гидроксильных групп.

Отметим, что каждый из выделенных этапов синтеза в химическом отношении оказался нетривиальным и потребовал нахождения оптимальных реагентов и условий процессов.

Нами разработан препаративный метод получения добензилидидипентаэритрита (24) реакцией дипентаэритрита (1) с бензальдегидом. Добензилидидипентаэритрит (24) был выделен в виде смеси трех конфигурационных изомеров - цис, цис-; цис, транс-; транс, транс-изомеров. Все превращения диацетала, выполненные в настоящей работе, проводили без разделения этих пространственных изомеров.



При этом были исследованы новые методические приемы проведения процесса, новые катализаторы и новые процедуры выделения конечных продуктов.

Удачной оказалась реакция двойного бензилиденирования в присутствии хлороводорода или фосфорновольфрамовой кислоты. При этом были исследованы несколько методов проведения синтезов и способов выделения целевого продукта (24). Так, в одном из методов реакцию проводили без растворителя (*метод 1*) в токе аргона при 90-95°C в течение 3-х часов в вакууме при 100 мм рт.ст. в присутствии нескольких капель концентрированной хлороводородной кислоты. Такой температурный режим, атмосферу аргона и катализ хлороводородной кислотой мы применяли в *методах 1-4* синтеза диацетала (24), а катализ фосфорновольфрамовой кислотой в *методе 5*. Целевой продукт (24) выделяли колоночной хроматографией (*способ а*). Выход хроматографически чистого диацетала (24) достигал 49%. В качестве адсорбента использовали окись алюминия или силикагель. Обнаружено, что тип носителя практически не влияет на выход конечного продукта (24). На выход не влияет и увеличение в 2-3 раза количества используемого катализатора.

Описанный выше метод получения диацетала (24) (*метод 1*) имеет ряд препаративных недостатков. Главный из них связан с тем, что реакция протекает в гетерогенной среде. Это обстоятельство создаёт определённые неудобства. При этом часть исходного (1) не вступает в реакцию с бенальдегидом и остаётся в неизменном виде в конце реакции (около 10%).

Для придания реакционной смеси, состоящей из гексаола (1) и бенальдегида гомогенности мы осуществили эксперименты в растворе диметилформамида (ДМФА) (*метод 2*). Однако и в этом случае, не смотря на использование значительного объёма ДМФА, гомогенность реакционной смеси достигалась только постепенно – через 1 - 1.5 ч после начала процесса. Целевой продукт (24) выделяли хроматографически с выходом 50% (*способ а*).

Другой способ выделения диацетала (24), применённый нами при синтезе его по *методу 2*, заключался в смешивании реакционной смеси с водным 1%-ным раствором погаша. При этом целевой продукт (24) выпадал из водного раствора в виде мелкодисперсного остатка, который затем отфильтровывали (*способ б*). Выход диацетала (24) по этому способу составлял 71%.

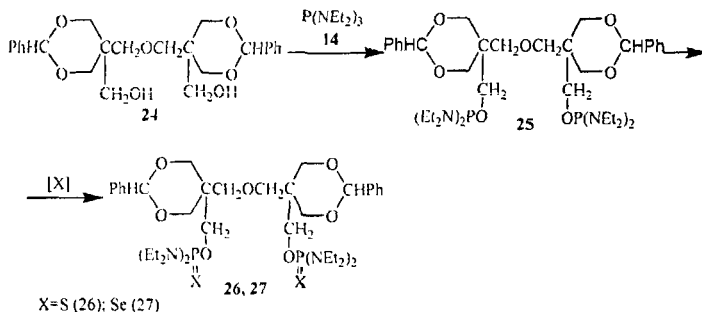
В качестве растворителя в реакции бензилиденирования гексаола (1) был исследован и диметилсульфоксид (ДМСО) (*метод 3*). В этом случае для выделения продукта (24) был применён (*способ б*). Выход продукта (24) 61%.

Нами найдено, что более удобно проводить получение диацетала (24) при использовании смеси ДМФА – ДМСО в объёмном соотношении 1:2 (*метод 4*). Выход продукта (24), выделенного по *способу б*, достигает 90%.

В синтезе диацетала (24) в качестве катализатора мы применяли и фосфорновольфрамовую кислоту (*метод 5*). Реакцию проводили в смеси ДМФА –

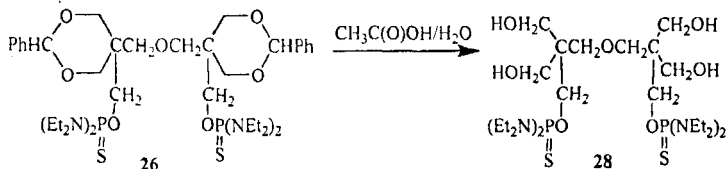
ДМСО, 1:2. Особенностью этого метода синтеза является препаративное удобство – гетерополикислота хорошо растворяется в выбранной смеси растворителей. Выделение целевого продукта (24) проводили по способу б, выход 75%. Индивидуальность и строение целевого соединения (24) было доказано ТСХ и ЯМР на ядрах ^1H .

Бисацетальный диол (24) был успешно использован для получения на его основе тетраамидофосфатных фосфолипидов. Для этого диол (24) реакцией с гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты (14) был переведён в амидофосфит (25), который явился исходным для получения фосфохалькогенных производных (26, 27).



Нами установлено, что бисдиамидофосфит (25) может широко использоваться в синтезе. Так, он легко присоединяет серу и селен с образованием соответствующих бисдиамидотиофосфата (26) и –селенфосфата (27). Эта реакция хорошо проходит при комнатной температуре. Выходы хроматографически выделенных фосфохалькогенных продуктов (26, 27) достигли 72% на две стадии.

Для перехода к моделям липидных соединений фосфолиацеталь (26) был обработан 75% уксусной кислотой при 110°C , при этом осуществлялось удаление бензилиденных защит. Выход фосфотетраола (28) 75%.



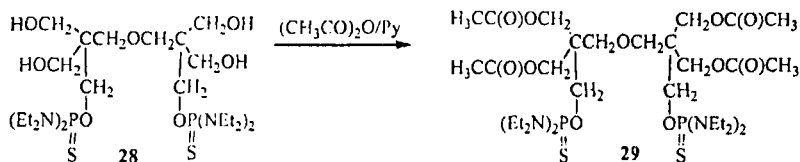
В спектре ЯМР ^{31}P фосфотетраола (28) наблюдали уширенный синглет с δ_{P} 80.10 м.д. В спектре ЯМР ^1H в области с δ 5.42 и 7.33 – 7.46 м.д. исчезали сигналы метиновых и ароматических протонов групп C_6H_5 , а в области δ 3.35 и 2.02 м.д. появлялись уширенные сигналы метиленовых и спиртовых протонов метилольных групп.

Условия удаления ацетальных защит были предварительно отработаны на примере перевода диацеталля (24) в исходный дипентаэритрит (1). Строение дипентаэритрита (1) было подтверждено спектром ЯМР ^1H .

На заключительном этапе липидной части работы полученный фосфотетраол (28) был успешно переведён ангидридом уксусной кислоты в среде пиридина в тетраацетильное производное (29).

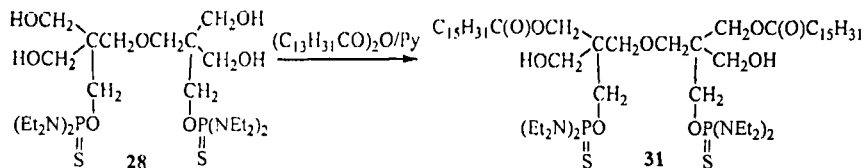
Условия тотального ацилирования гидроксигрупп уксусным ангидридом были предварительно исследованы на примере получения гексаацетилдипентаэритрита (30) дипентаэритрита (1).

Реакция ацилирования гексаола (1) проходит при комнатной температуре за 12 ч, а фосфотетраола (28) за 48 ч.



Выход терминального тетраацетилдифосфолипида (29), выделенного колоночной хроматографией, составил 78%. В спектре ЯМР ^{31}P дифосфолипида (29) имелся уширенный синглетный сигнал (δ_{P} 79.84 м.д.) в той же области, что и у исходного тетраола (28).

Нами сделана попытка полного ацилирования фосфотетраола (28) ангидридом высшей жирной карбоновой кислоты – пальмитиновой. Реакцию осуществляли в растворе пиридина при 25°C и 80°C. При этом оказалось, что независимо от выбранных температурных условий реакций в молекулу фосфотетраола (28) удаётся ввести только два жирнокислотных остатка.



Выход оригинального лизофосфолипида (31), полученного при 25°C и выделенного хроматографически, достигает только 20%. Увеличение температуры до 80°C уменьшает время реакции и увеличивает выход до 30%, но не обеспечивает введения четырёх ацильных остатков. Видимо, этот факт связан с пространственным и другими супрамолекулярными явлениями, возникающими при введении остатков громоздкой пальмитиновой кислоты.

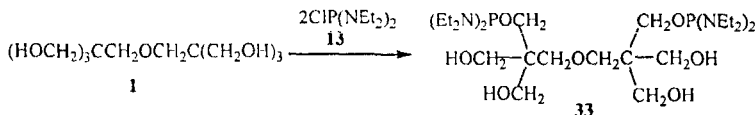
Таким образом, на основе дипентаэритрита получены неизвестные ранее амидодитиодифосфатные липиды, содержащие в своём составе два или четыре ацильных жирнокислотных остатка. Такие дифосфолипидные продукты могут найти применение для изучения строения и функций модельных биомембран.

3. Синтез и химические свойства бисбициклофосфита дипентаэритрита

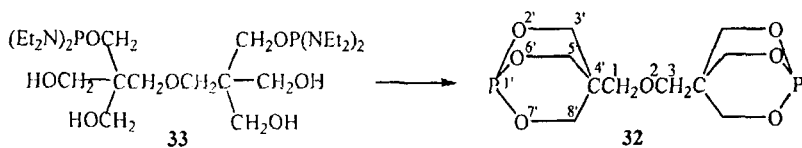
Заключительная часть нашего исследования посвящена синтезу на основе дипентаэритрита (1) бисбициклофосфита (32) и изучению некоторых его химических свойств.

Фосфорилирование проводили трехфункциональными производными фосфористой кислоты: хлордиамидофосфитом (13) и триамидом (14).

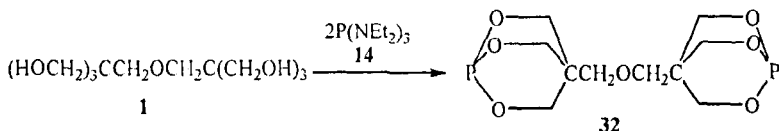
Первые эксперименты проводились в растворе кипящего пиридина с использованием в качестве фосфорилирующего средства хлорангидрида тетраэтилдиамида фосфористой кислоты (13) (метод 1). Предполагалось, что в оптимальных условиях реакции молекулы хлорангидрида (13) распределятся между двумя триольными фрагментами исходного гексаола (1) и образуют в качестве первичного продукта, главным образом, бистетраэтилдиамидофосфит (33):



При реализации этой схемы можно было ожидать, что промежуточный продукт (33) в дальнейшем будет иметь возможность циклизоваться с образованием искомого бисфосфобиицикла (32).



Действительно, мы получили ожидаемый продукт (32), однако его выход составлял всего лишь 25,8%. Поэтому мы исследовали другой путь синтеза, основанный на использовании гексаэтилтриамина фосфористой кислоты (14), являющегося более мягким фосфорилирующим реагентом (метод 2). Этот вариант оказался более эффективным, и выход продукта (32) достиг 59,9%.



Индивидуальность и строение полученного соединения (32) доказаны методами ТСХ, MALDI – TOF и ЯМР ^{31}P , ^1H . Отметим наиболее важный параметр: δ , 93,8 м.д.-это значение соответствует бициклофосфитам фосфоринан – фосфоринанового типа. В спектрах ЯМР ^1H наблюдается синглетный сигнал 3,0 м.д., характерный для метиленовых протонов 2-оксапропиленовой базовой части молекулы, и дублетный сигнал метиленовых протонов ее бициклической части – 4,0 м.д., с $\text{KCCV}^3 J_{\text{PH}}$ 2,20 Гц (см. рис. 3).

Последние данные свидетельствуют об эквивалентности шести пар метиленовых водородов, занимающих равные позиции в конформации ванны диоксафосфоринановых фрагментов.

Строение соединения (32) было также изучено РСА (см. рис.)^{*}.

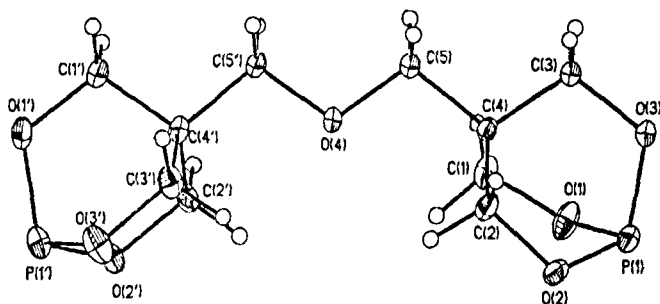
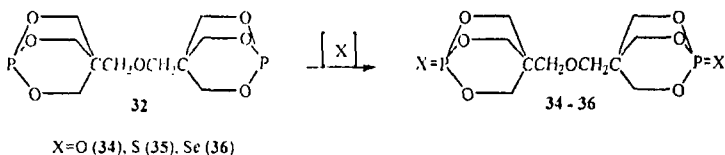


Рис. 1. Общий вид одной из независимых молекул бисбициклофосфита дипентаэритрита (32) в тепловых эллипсоидах (даны с 50% вероятностью).

По предложенному нами методу получения бисбицикла (32) с помощью триамидофосфита (14) реакция протекает в растворе, что препятствует локальным перегревам и образованию продуктов поликонденсации. В процессе реакции выделяется диэтиламин, который легко выводится из сферы реакции. И, наконец, самое существенное - такой способ получения бисбицикла (32) позволяет получать целевое соединение (32) высокой чистоты.

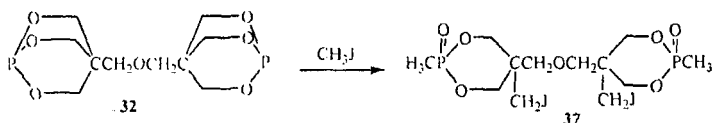
Исследование превращений каркасного бисфосфоцикла (32) было начато с изучения окислительных реакций. Оказалось, что бисбициклофосфит (32) эффективно окисляется окислом азота(II) либо озон-кислородной смесью при УФ-облучении с образованием соответствующего циклофосфата (34). Кроме этого, он реагирует с серой и селеном, превращаясь в соответствующие тио- (35) и селенофосфорильные вещества (36).



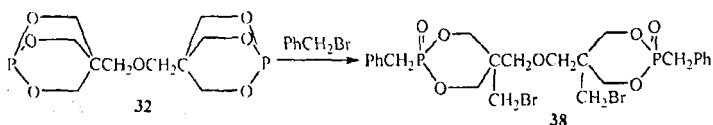
Фосфорорганические соединения пятивалентного фосфора (34 - 36) исследованы физико-химическими методами. При этом установлено, что эти вещества в процессе синтеза сохранили свои основные структурные особенности, и поэтому могут быть также отнесены к типу каркасных фосфобичиков.

Кроме окисления бисбициклофосфит (32) вступает также и в другие реакции, характерные для соединений трехвалентного фосфора. Так, он легко алкилируется иодметаном по Арбузову с разрушением бициклической системы и образованием соответствующего метилфосфоната (37).

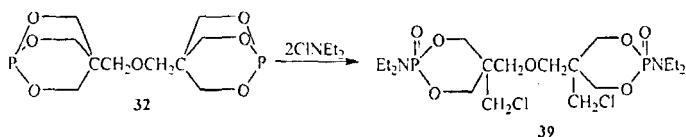
^{*} Исследования РСА проводил д.х.н. Лысенко К.А. в институте элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН.



Установлено, что бисбициклофосфит (32) также вступает в реакцию и с бромистым бензолом.

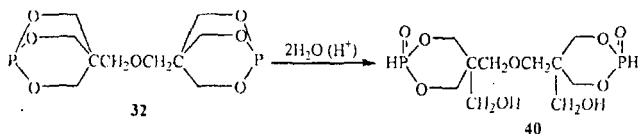


Взаимодействие бисфосфита (32) с диэтилхлорамином проходит уже при комнатной температуре.



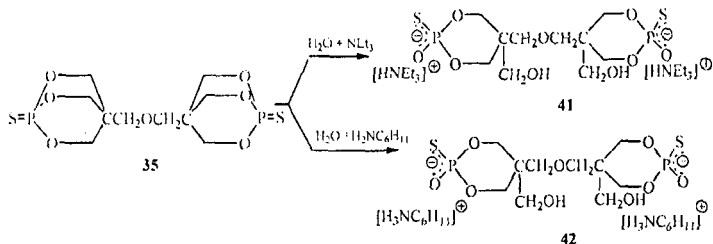
Вероятно, реакция с галогидными алкилами проходит по ионному варианту реакции Арбузова, а с хлорамином по радикальному. Выход амидопропиленфосфата (39) составил 79%.

В работе был также изучен гидролиз бисбициклофосфита дипентаэритрита (32). Реакция бисбицикла (32) с эквимолекулярным количеством воды ($\text{pH}=5$) проводилась в диоксане при медленном поднятии температуры реакционной смеси до 100°C . Процесс привел к раскрытию каркасной конструкции с образованием гидрофосфорильного соединения (40).



Выход хроматографически чистого кислого фосфата (40) составил 50%. Его спектр ЯМР ^{31}P содержал сигнал с δ_{P} 3.67 м.д. и $^1J_{\text{PH}}$ 628.84 Гц.

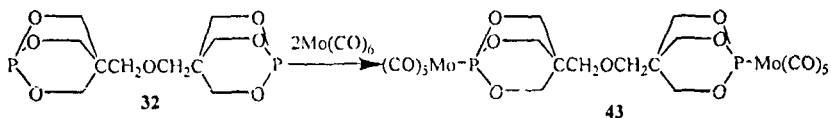
Исследован гидролиз тионфосфата (35) в присутствии азотистых оснований.



Реакции проводили в запаянной ампуле в диоксане при 150°C за 14 ч в присутствии триэтиламина и гексиламина. Мольное соотношение тионфосфата

(35) к воде и аминам 1:20:20. Терминальные продукты гидролиза (41) и (42) выделяли в виде аммонийных солей. В спектрах ЯМР ^{31}P солей (41, 42) в области, характерной для диалкилглютионофосфатов, фиксировали синглетные сигналы с δ_{P} 53.97 и 52.96 м.д. соответственно.

Установлено, что бисбициклофосфит дипентаэритрита (32) может быть использован в качестве лиганда в реакциях комплексообразования. Показано, что он легко вступает в реакцию с гексакарбонилмолибденом с образованием комплекса (43). Реакцию проводили при мольном соотношении лиганд – карбонил металла 1:1 в диоксане при температуре 90 – 100°C в запаянной ампуле.



В спектре ЯМР ^{31}P фосфорсоединения (43) имелся химический сдвиг с δ_{P} 138.96 м.д., а в спектре ЯМР ^{99}Mo присутствовали все сигналы, характерные для лиганда (32). Это указывает на то, что в процессе комплексообразования не происходило разрушение структуры бисбициклофосфита (32).

Пространственная организация комплекса (43) была исследована методом рентгеноструктурного анализа. Соединение (43) по данным РСА представляет собой комплекс бисбициклофосфита (32) с координацией двух атомов молибдена по обоим атомам фосфора.

4. Биологические свойства бисбициклофосфита бисбициклофосфата бисбициклотионофосфата дипентаэритрита

Бисбициклофосфит (32), бисбициклофосфат (34) и бисбициклотионофосфат дипентаэритрита (35) были исследованы в научной лаборатории Амурской государственной медицинской академии с позиции первичной оценки их биологической активности на лабораторных белых беспородных крысах (согласно плану по НИР академии). Исследования биологической активности проводили доц. к.х.н. Баталова Т.А., доц. к.м.н. Пластинин М.Л., доц. к.б.н. Сергиевич А.А..

Выявлено, что бисбициклотионофосфат (35) в дозах от 0.05-0.08 мг/кг оказывает иммуностимулирующий эффект и положительно влияет на количественный состав нормофлоры толстого кишечника. При дальнейшем увеличении дозы фосфорсодержащего препарата, данные эффекты исчезают.

В случае бисбициклофосфита (32), бисбициклофосфата (34) указанного выше явления не наблюдалось. При этом отмечено иммунодепрессивное свойство этих веществ (при микро и макродозах), что представляет определенную практическую значимость.

5. ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное изучение фосфорилирования дипентаэритрита и его дибензилдиеновых ацеталей ациклическими и циклическими хлорангидридами и амидами фосфористой кислоты. Найдены препаративные подходы к созданию на основе незащищенного дипентаэритрита оригинальных

- пералкиленфосфитов, фосфо(III)бициклических и 10-членных макрофосфо(III)циклических структур, а также их окисленных форм.
2. Синтезированы перэтилен-, перпропилен-, пернеопентилден-фосфиты дипентаэритрита реакцией дипентаэритрита с хлорангидридами и амидами алкиленфосфористых кислот. Пералкиленфосфиты дипентаэритритов окислительными реакциями превращены в фосфатные и тионфосфатные производные. Гексапропилентионфосфат дипентаэритрита изучен в реакции гидролиза в присутствии триэтиламина.
 3. Реакцией дипентаэритрита с хлордиамидофосфитами и триадами фосфористой кислоты получены ранее неизвестные 10-членные фосфомacroциклы, которые результативно реакцией с серой переведены в соответствующие тионфосфатные структуры.
 4. Предложены новые эффективные методы синтеза 1,3;1',3'-добензилидендипентаэритрита реакцией дипентаэритрита с бензальдегидом при использовании в качестве катализаторов хлороводородной кислоты или фосфорновольфрамовой гетеро-поликислоты.
 5. Создан препаративный метод получения оригинальных тион- и селеноамидофосфатных липидов фосфорилированием 1,3;1',3'-добензилидендипентаэритрита триамидом фосфористой кислоты с последующей сульфурризацией или селенизацией промежуточно образующегося бисдиамидофосфита добензилидендипентаэритрита, снятием ацетальных защит с фосфата и ацилированием гидроксильных групп бисдиамидофосфотетраола дипентаэритрита ангидридами уксусной или пальмитиновой кислот.
 6. Взаимодействием дипентаэритрита с хлортетраэтилдиамидо- и гексаэтилтриамидофосфитами получен оригинальный бисбициклофосфит дипентаэритрита. Установлено, что последний из перечисленных методов, основанный на применении триамидофосфита, с позиции препаративного удобства и эффективности является более удобным.
 7. Алкилирование бисбициклофосфита по Арбузову приводит к образованию соответствующих биспропиленфосфонатов, а также биспропиленамидофосфата.
 8. Окислительными реакциями на основе бисбициклофосфита дипентаэритрита получены соответствующие симметричные бисбициклофосфат, бисбитион- и бисбиселенофосфаты.
 9. Изучен гидролиз бисбициклодифосфата дипентаэритрита в присутствии триэтиламина, а также и циклогексилденамина. При этом выделены соответствующие дифосфоаммониевые соли.
 10. Установлено, что гексаноэтилденфосфит дипентаэритрита и бисбициклофосфит на основе дипентаэритрита образуют ранее неизвестные металлокомплексные конструкции с соединениями платиновой группы – платиной и палладием, а также молибдена.
 11. Проведена первичная оценка биологической активности бисбициклофосфита, бисбициклофосфата и бисбициклодифосфата дипентаэритрита. Выявлены их иммуностимулирующие и иммунодепрессивные свойства этих веществ.

Результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Стребкова Е.В., Нифантьев Э.Е. Дипентаэритрит в синтезе моделей амидофосфатных фосфолипидов // Журнал общей химии. 2006. Т. 76. Вып. 7. С. 1095-1101. 0.44 п.л., (авторских 30%).
2. Маленковская М.А., Стребкова Е.В., Предводителей Д.А., Нифантьев Э.Е. Первые представители перфосфитов дипентаэритрита // Журнал общей химии. 2007. Т. 77. Вып. 3. С. 471-476. 0.38 п.л., (авторских 40%).
3. Предводителей Д.А., Стребкова Е.В., Маленковская М.А., Нифантьев Э.Е. Дизайн фосфорсодержащих макроциклов на основе дипентаэритрита // Журнал органической химии. 2007. Т. 43. Вып. 4. С. 638-639. 0.19 п.л., (авторских 60%).
4. Нифантьев Э.Е., Предводителей Д.А., Стребкова Е.В., Маленковская М.А. Синтез первых представителей каркасных бисбициклофосфорных архитектур // Доклады академии наук (Россия). 2007. Т. 416. № 2. С. 203-205. 0.19 п.л., (авторских 65%).
5. Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Стребкова Е.В., Нифантьев Э.Е., Структура и химические превращения бисбициклофосфита дипентаэритрита // Журнал общей химии. 2009. Т. 79. Вып. 1. С. 51-58. 0.5 п.л., (авторских 65%).
6. Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Стребкова Е.В., Нифантьев Э.Е. Фосфорсодержащие производные дипентаэритрита / Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности». Санкт-Петербург, Россия. 26-29 июня 2006. С. 327-328. 0.13 п.л., (авторских 50%).
7. Предводителей Д.А., Стребкова Е.В., Маленковская М.А., Нифантьев Э.Е. Первые представители каркасных бисбициклофосфорных архитектур/XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Москва, Россия. 2007. Т. 4. С. 468. 0.04 п.л., (авторских 60%).
8. Стребкова Е.В., Маленковская М.А., Предводителей Д.А., Нифантьев Э.Е. Перфосфиты дипентаэритрита / Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бельштейна до современности». Санкт-Петербург, Россия. 25-30 мая 2008. С. 444. 0.04 п.л., (авторских 55%).

Подп. к печ. 12.02.2009 Объем 1 п.л. Заказ №. 34 Тир 100 экз.
Типография МПГУ