



004614148

ВЬЮНСКОВСКАЯ Ольга Владимировна

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

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

25 НОЯ 2010

Москва 2010

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, профессор
МОСКВА Виктор Владимирович

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
АРТЮШИН Олег Иванович

**Ведущая организация – Московский государственный
университет им. М.В.Ломоносова**

Защита состоится 6 декабря 2010 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» октября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета



ПУГАШОВА Н.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

В последние годы значительное внимание уделяется химии сложных полифункциональных соединений. Среди таких веществ популярными являются коммерчески доступные олигоолы - пентаэритрит, ди- и трипентаэритриты. Такое положение обусловлено возможностью практического применения этих соединений в производстве, например, взрывчатых и лекарственных веществ.

Среди соединений пентаэритрита важное место занимают его фосфорорганические производные. Так, фосфопентаэритриты получили широкое распространение в качестве удобных и недорогих антипиренов, компонентов полимеризационных композиций, лигандов для катализаторов элементов платиновой группы и др. В то же время фосфорорганическая химия дипентаэритрита систематически стала исследоваться только в самое последнее время. Причем значительный прогресс в создании фосфодипентаэритритов был достигнут при использовании реагентов трехвалентного фосфора - производных фосфористой кислоты, что исчерпывающе отражено в литературном обзоре данного диссертационного исследования.

Фосфо(III)органические производные трипентаэритрита до наших исследований были практически неизученными веществами.

Цель работы.

Систематическое изучение особенностей фосфорилирования трипентаэритрита и его метиленовых ацеталей хлорангидридами, амидами и амидоэфирами фосфористой кислоты и исследование химических свойств веществ, полученных на их основе (реакции окисления, алкилирования по Арбузову, гидролиза). Разработка препаративных подходов к созданию макрофосфо(III)циклов, а также каркасного бисбициклофосфита трипентаэритрита. Синтез на основе циклофосфитов трипентаэритрита ряда металлокомплексных конструкций с соединениями платины и палладия, а также молибдена.

Научная новизна.

Разработаны методы получения оригинальных фосфо(III)трисацеталей, макрофосфо(III)циклических и фосфо(III)бициклических структур на основе трипентаэритрита. Продемонстрированы широкие синтетические возможности бисбициклофосфо(III)циклов в получении реакциями окисления, гидролиза, алкилирования и комплексообразования разнообразных соединений фосфора, синтез которых другими методами представляет значительные затруднения или вообще не возможен. Исследованы комплексообразующие свойства октаноэпентиленфосфита и динеопентиленфосфитов триметилтрипентаэритритов на примере соединений платины и палладия, а также бисбициклофосфита трипентаэритрита на примере соединения молибдена. Проведен конформационный анализ молекул синтезированных фосфотрипентаэритритов методом компьютерного моделирования.

Практическая значимость.

Детально изучены возможности получения и химические свойства ранее неизвестных фосфитов и фосфатов трипентаэритрита, его метиленовых ацеталей, а

также оригинальных бисбициклофосфитных и бисбициклотионфосфатных структур этого октаола, которые представляют интерес в развитии разных направлений органической химии. Трипентаэритритные архитектуры, содержащие тиофосфохолиновые функции, имеют перспективу использования в медицине и общепромышленных исследованиях, например, по аналогии с другими наноразмерными фосфорными производными олигоолов, они могут быть удобными участниками суспензионной полимеризации виниловых мономеров. Комплексные соединения платины, палладия и молибдена на основе фосфо(III)производных трипентаэритрита могут быть эффективными катализаторами в процессах гидрирования.

Апробация работы.

Результаты работы были представлены на XV Международной конференции по химии соединений фосфора, посвященной 100-летию со дня рождения М.И.Кабачника (Санкт-Петербург, 25-30 мая 2008), Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященной 110-летию со дня рождения академика А.Н.Несмеянова (Москва, 28 сентября-2 октября 2009), Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, 21-25 июня 2010).

Диссертационное исследование проводилось на кафедре органической химии химического факультета МПГУ с 2006 по 2010 гг. Работа выполнена при финансовом содействии программы Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ РФ (грант НШ-582.2008.3).

Публикации.

Материалы диссертационного исследования изложены в трех статьях, опубликованных в Журнале общей химии.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, содержит 13 рисунков. Список цитируемой литературы включает 96 наименований. Работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного описанию и анализу путей получения ацеталей ди- и трипентаэритритов, методов фосфорилирования указанных выше олигопентаэритритов и их ацетальных производных амидами и амидоэфирами фосфористой кислоты, обсуждения собственных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. В работе также представлены сведения о биологических свойствах бисбициклофосфита и бисбициклотиофосфата трипентаэритритов.

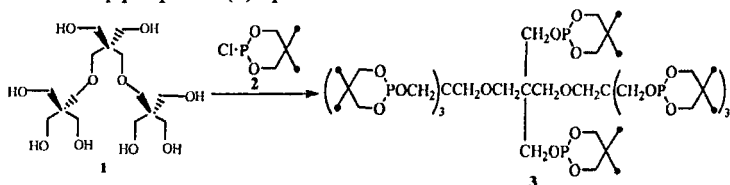
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В последнее время фосфорилирование дипентаэритрита соединениями трехвалентного фосфора привело к созданию на основе этого олигоола фосфорсодержащих макрогетероциклов, аналогов фосфолипидов, фосфобисциклических и других оригинальных структур. Эти исследования описаны и процитированы в нашем литературном обзоре. В то же время фосфорилирование соединениями P(III) более сложноорганизованного пентаэритрита - трипентаэритрита (ТПЭ) в литературе не описано. Данная диссертационная работа восполняет этот сложившийся пробел. Ее задачей являлось систематическое

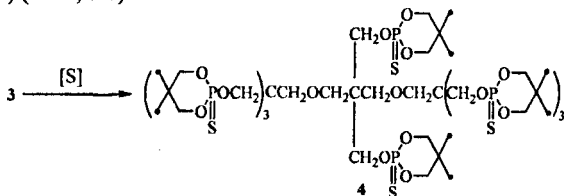
изучение фосфорилирования соединениями P(III) ТПЭ и его триметиленовых ацеталей. Кроме того, в исследовании представлен материал по изучению химических свойств ряда синтезированных фосфотрипентаэритритов.

1. Синтез пералкиленфосфита трипентаэритрита и комплексных соединений на его основе

Работа была пачата с изучения тотального фосфорилирования незацищенного трипентаэритрита (1). ТПЭ (1) реагирует с неопентилхлорфосфитом (2) при 0°C за 0.5 ч.

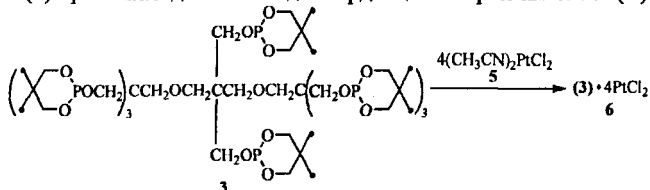


Октаалкиленфосфит (3) был легко переведен в соответствующий тионфосфат (4) (60°C, 5 ч).



Индивидуальность и строение соединений (3, 4) доказывали комбинированием методов ЯМР на ядрах ^{31}P , ^1H , ТСХ, данными элементного анализа. В дальнейшем эти же методы, а также в некоторых случаях ЯМР ^{13}C и масс-спектропию MALDI-TOF мы использовали для характеристики других полученных в работе соединений.

Октаалкиленфосфит (3) затем был исследован в качестве лиганда при синтезе координационных соединений с производными переходных металлов (*d*-элементов). Было установлено, что октафосфит (3) образует комплексное соединение (6) при взаимодействии с дихлордиацетонитрил-платиной(II) (5).

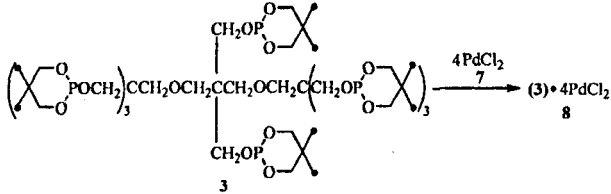


При получении комплекса (6) реакция проводилась при молярном соотношении лиганда (3) и соединения платины(II) (5) 1:4. Эксперимент проводили в хлороформе при комнатной температуре. Для очистки комплекс (6) высаждали гексаном из хлороформного раствора. Его состав был подтвержден данными спектров MALDI-TOF. Платиновый комплекс (6) представляет собой порошок, устойчивый при хранении.

В спектре ЯМР ^{31}P этого соединения имеется уширенный синглетный сигнал δ_{P} 82.1 м.д. с константой $^1J_{\text{P-Pt}}$ 3813.3 Гц. Величина константы спин-спинового

взаимодействия для соединения (6) свидетельствует о нахождении атомов фосфора в *транс*-положении. Такое пространственное строение комплекса (6), видимо, связано со стерическими затруднениями при его образовании.

Была изучена реакция октафосфитов (3) и с хлоридом палладия(II) (7). В этом случае, как и в случае с платиновым комплексом (6), по данным спектров MALDI-TOF был получен аддукт с участием восьми атомов фосфора (8).



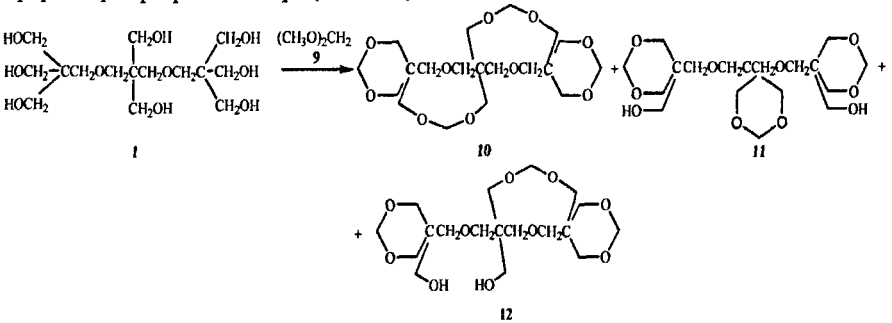
Соединение (8) очищали осаждением из метилхлорида гексаном.

Комплексные соединения (6, 8), полученные на основе фосфо(III)трипентаэритрита (3), открывают новые возможности в катализе.

2. Синтез и реакции симметричного и несимметричного триметилентрипентаэритритов

Следующий этап диссертационного проекта был посвящен препаративному синтезу производных трипентаэритрита (1), молекулы которых содержат лишь две незащищенные гидроксильные группы, а также изучению фосфорилирования этих соединений. В качестве таковых выбраны триметилентрипентаэритриты.

Для получения целевого ацетального производного (11) с двумя свободными гидроксильными группами нами была исследована переацетализация диметоксиметана (9) трипентаэритритом (1). Реакции проводили при 100-115°C за 1-1.5 ч в присутствии катализаторов – *n*-толуолсульфокислоты (*способ 1*) или эфирата трехфтористого бора (*способ 2*).



Выход диола (11) составлял 55%. Существенных различий в результативности реакций, осуществленных по *способам 1* и *2*, мы не отметили. Умеренность выхода определяется параллельным процессом образования тетраацетала (10).

Оказалось, что существенным является влияние времени процесса на состав продуктов реакции. Так, увеличение времени процесса с 1.5 ч до 3.5 ч приводит к образованию наряду с указанными выше соединениями (10) и (11) препаративных количеств несимметричного триметиленацетала (12).

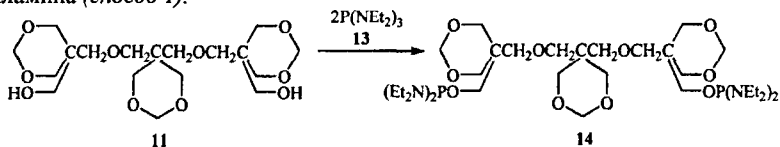
Все три ацетала (10-12) различались хроматографической подвижностью, что определило возможность их хроматографического разделения на колонке с

силикагелем. Выходы три- (11, 12) и тетраацеталей (10) составляли 30, 25, 33 %, соответственно. Они представляли собой маслообразные продукты, которые кристаллизуются при комнатной температуре за несколько часов.

Следующий этап работы состоял в исследовании фосфорилирования изомерных триметилентрипентаэритритов (11, 12), содержащих в своем составе две свободные гидроксильные группы, ациклическими и циклическими производными фосфористой кислоты.

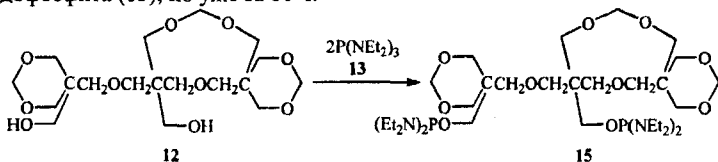
Триацетали ТПЭ (11, 12) были введены в реакции с гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты (13) при молярном соотношении реагентов 1 : 2.

Фосфорилирование симметричного триметилентрипентаэритрита (11) триамидом (13) проводили в растворе безводного диоксана при комнатной температуре за 50 ч без специального удаления выделяющегося в процессе реакции диэтиламина (*способ 1*).

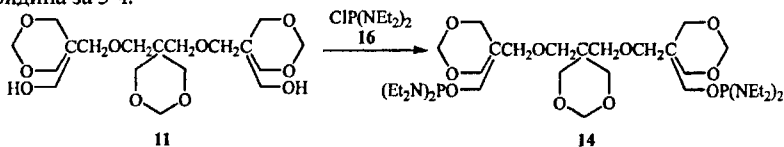


В спектре ЯМР ^{31}P технического бисдиамидодифосфита (14) наблюдали уширенный синглетный сигнал с δ_{P} 135.0 м.д., характерный для диамидофосфитов.

В аналогичных условиях проводился и синтез несимметричного диамидофосфита (15), но уже за 60 ч.

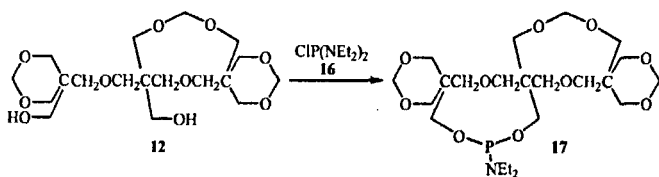


Учитывая низкую скорость фосфорилирования диолов (11, 12) фосфамидом (13), мы изучили фосфорилирование триметилентрипентаэритритов (11, 12) более активным реагентом - хлорангидридом тетраэтилдиамидофосфористой кислоты (16). Такие реакции проводили в растворе безводного диоксана в присутствии пиридина за 3 ч.



В случае фосфорилированного симметричного триметилентрипентаэритрита (14) в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси присутствовал уширенный сигнал с δ_{P} 134.4 м.д., что соответствует области диамидофосфитов (*способ 2*). Таким путем, в результате этого эксперимента был вновь получен диамидофосфит (14). Причем такой маршрут фосфорилирования мы наблюдали как в случае эквимольного соотношения диола (11) и хлорангидрида (16), так и при их соотношении 1:2.

В то же время взаимодействие несимметричного триметилентрипентаэритрита (12), содержащего две сближенные в пространстве гидроксильные группы, с хлорангидридом тетраэтилдиамидофосфористой кислоты (16) приводит к фосфоциклу (17).



При этом в спектре ЯМР ^{31}P полученного продукта (17) наблюдали исчезновение сигнала хлордиамидофосфита (16) (δ_{P} 157.3 м.д.) и накопление сигнала в области δ_{P} 142.2 м.д. (уш.с.), что соответствует области 10-членных моноамидоциклофосфитов.

Была также изучена реакция несимметричного диола (12) с реагентом (16) и при их мольном соотношении 1:2. Установлено, что бисфосфорилирование и в этом случае приводит к образованию только макрофосфоцикла (17), а половина хлорагидрида (16) остается в реакционной смеси без изменения.

Данные о реакции диола (12) с хлорамидофосфитом (16) свидетельствуют о предпочтительной направленности несимметричного диола (12) по сравнению с симметричным диолом (11) вступать в циклофосфорилирование.

Другое поведение диольной системы в несимметричном ацетале (12), содержащем два неэквивалентных гидроксильных, по сравнению с симметричным триацеталем (11), связано с особенностями пространственного расположения гидроксильных групп в соединении (12). Методом компьютерного моделирования* показано, что в симметричном диоле (11) одна из гидроксильных групп находится в экранированном состоянии внутри объемной конструкции молекулы (см. Рис.1), что и исключает образование макроциклической системы. В то же время в случае несимметричного диола (12) видно, что два 1,3-диоксановых периферийных цикла находятся в конформации кресло, а третья метиленовая защитная группа входит в состав 10-ти членного циклического фрагмента молекулы (12). Обе гидроксильные группы соединения (12) в отличие от гидроксильных групп диола (11) расположены по одну сторону в σ -плоскости молекулы на близком расстоянии друг от друга, что способствует их фосфоциклизации и образованию 10-ти членного моноамидного фосфоциклана (17).

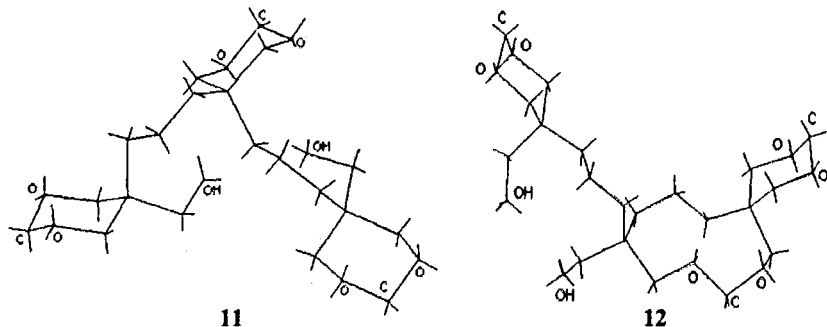
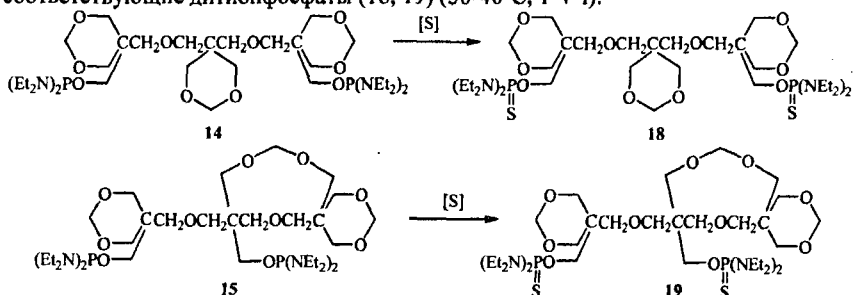


Рис.1. Оптимальные конформации молекул триметилтрипентаэритритов симметричного (11) и несимметричного (12) строения

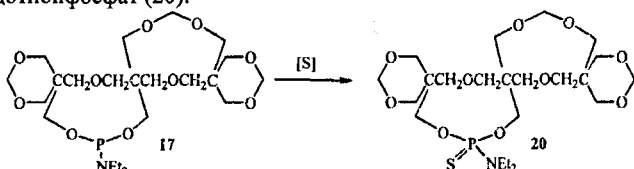
* Молекулярное моделирование исследуемых соединений выполнено в программе Chem 3D Ultra 9.0, метод MM2.

Симметричный и несимметричный ациклические дифосфиты триметилентрипентаэритритов (14, 15) без выделения были нами переведены в соответствующие дитионфосфаты (18, 19) (30-40°C, 1-4 ч).



Выходы хроматографически выделенных фосфоальколенов (18, 19) достигали на две стадии 65 и 50%, соответственно.

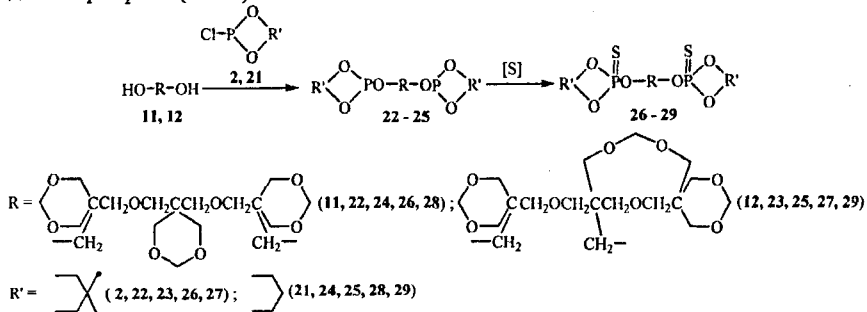
Амидоциклофосфит (17), который образуется при взаимодействии несимметричного триметилентрипентаэритрита (12) с хлорангидридом (16), без выделения был также переведен в соответствующий 10-ти членный циклоамидотионфосфат (20).



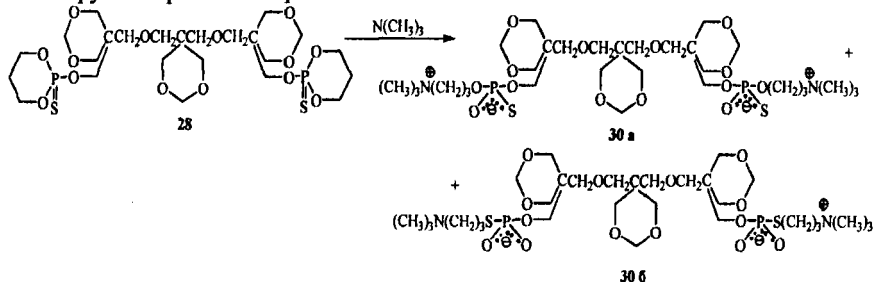
Тионфосфат (20) выделяли хроматографически на колонке с силикагелем. Его выход (на две стадии) составлял 47%.

Было изучено фосфорилирование симметричного (11) и несимметричного (12) триметилентрипентаэритритов циклическими хлоралкиленфосфитами: неопентилен- (2) и пропиленхлорфосфитом (21). Реакции диолов (11, 12) с фосфитами (2, 21) проводили при 0°C в диоксан - пиридиниевых растворах. Дифосфиты (22-25) были очищены путем пропускания их технических растворов через слой силикагеля. Соединения (22-25) устойчивы при комнатной температуре в атмосфере инертного газа.

Диалкиленфосфиты (22-25) были стандартным способом переведены в дитионфосфаты (26-29).

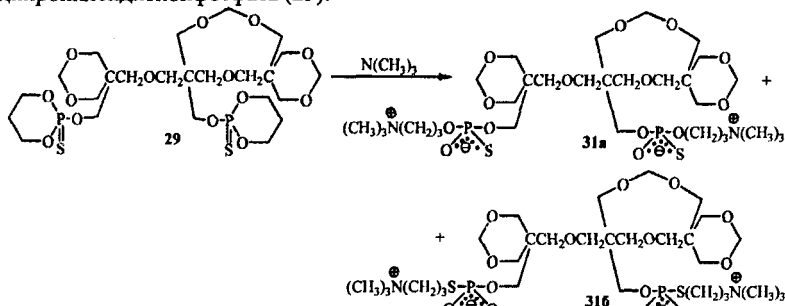


Следующей задачей работы являлся направленный синтез объемных трипентаэритритных архитектур, содержащих тиофосфолиновые функции. Для получения оригинальных симметричных гомохолоиновых дифосфоамфилов (30 а, б) в качестве исходного был использован дитионфосфат (28), а в качестве алкилируемого реагента - триметиламин.



Реакцию фосфоринана (28) с триметиламином проводили в запаянной ампуле в растворе бензола при 110 - 120°C в течение 20 - 24 ч.

Несимметричные гомохолоиновые дифосфоамфили (31 а, б) были получены из дипропилендитионфосфата (29).

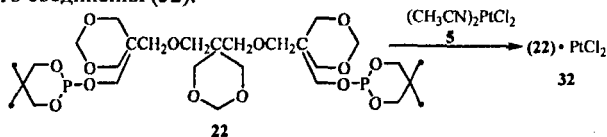


Анализ спектров ЯМР ³¹P фосфобетаинов (30 а, б и 31 а, б) показал, что в их спектрах кроме синглетных сигналов, характерных для ациклических диалкилтионфосфатов (δ_p 56 - 57 м.д.), имеются синглетные сигналы в области δ_p 17 м.д., характерные для тиолфосфатов. В случае симметричных производных (30 а, б) соотношение этих сигналов составляло 7 : 1, а в случае несимметричного аналога (31 а, б) - 1 : 2. Образование дитиолфосфатов (30б, 31б) в реакции алкилирования триметиламина указывает на тион-тиольную изомеризацию. Выделить в качестве индивидуальных соединений тион- (30а, 31а) и тиолфосфаты (30б, 31б) нам не удалось.

Отметим, что фосфогомохолины (30 а, б) и (31 а, б) кроме органических растворителей (бензол, диоксан, хлороформ, метанол и т.п.) хорошо растворяются в воде. Поэтому они по аналогии с другими наноразмерными фосфорными производными олигоолов могут быть, например, удобными участниками суспензионной полимеризации виниловых мономеров.

Симметричный и несимметричный динепентиленфосфиты трипентаэритритов (22, 23) были изучены нами в качестве лигандов в синтезе координационных соединений платины и палладия. В случае применения в качестве лиганда симметричного динепентиленфосфита (22) в реакции с

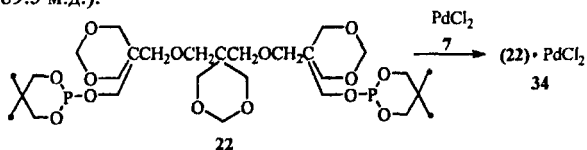
дихлордиацетонитрилплатиной(II) (5) было фиксировано образование платинового комплексного соединения (32).



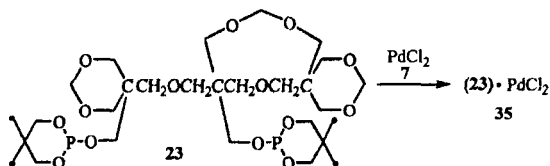
Эксперимент проводили в хлороформе при комнатной температуре. Для очистки комплекс (32) высаждали гексаном из хлороформного раствора. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения (32) присутствуют все сигналы, характерные для фосфитного лиганда (22). В спектре ЯМР ^{31}P имеется уширенный синглетный сигнал с δ_{P} 67.2 м.д. и константой $^1J_{\text{P-Pt}}$ 5749.1 Гц, что свидетельствует о нахождении атомов фосфора в *цис*-положении. Состав комплексного соединения (32) был подтвержден данными спектра MALDI-TOF.

В то же время реакция несимметричного динеопентилсфосфита (23) с соединением платины (5) как при мольном соотношении реагентов 1 : 1, так и при соотношении 1 : 2 не приводит к получению искомого фосфитокомплекса (33).

На основе симметричного дифосфита трипентаэритрита (22) реакцией с хлоридом палладия(II) (7) был получен комплекс (34) при участии двух атомов фосфора (δ_{P} 89.5 м.д.).



При реакции несимметричного динеопентилсфосфита (23) с хлоридом палладия (7) было получено комплексное соединение (35). По данным спектра MALDI-TOF оно так же, как и комплексы (32, 34) является мономерным. В спектре ЯМР ^{31}P палладиевого комплекса (35) наблюдали уширенный синглет с δ_{P} 80.05 м.д., а в спектре ЯМР ^1H содержатся мультиплеты всех сигналов исходного лиганда (23).



Соединения (34, 35) очищали осаждением из метиленхлорида гексаном. Они представляют собой устойчивые порошки.

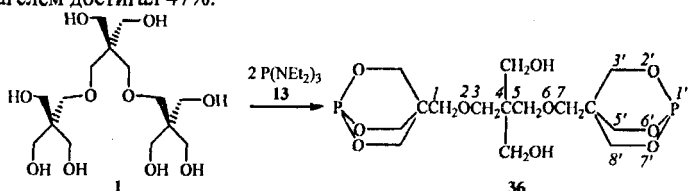
Ключевую роль в возможности образования комплексов (32, 34, 35) играет пространственная организация исходных фосфитных лигандов (22, 23). Пространственная разобщенность двух атомов фосфора в молекуле симметричного дифосфита (22), согласно данным компьютерного молекулярного моделирования, короче, чем в молекуле несимметричного дифосфита (23) ($\Delta \approx 1.5 \text{ \AA}$). Меньшее расстояние между двумя противостоящими атомами фосфора, а также большая лабильность молекулы симметричного дифосфита (22) по сравнению с несимметричным производным (23), в структуру которого входит 10-членный

триоксафрагмент, по-видимому, определяет принципиальное различие в процессах комплексообразования с производными переходных металлов.

3. Синтез и химические свойства бисбициклофосфита трипентаэритрита

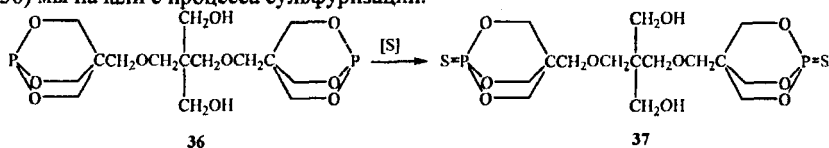
Получение бисбициклофосфита трипентаэритрита (36) осуществлено реакцией трипентаэритрита (1) с гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты (13). Исследование было начато с подбора препаративных условий синтеза. В первую очередь это коснулось нахождения оптимального растворителя. Таковым оказался пиридин. Далее было уделено внимание предохранению полученных продуктов от влаги воздуха. Оказалось, что лучшим решением явилось проведение изучаемой конденсации в запаянной ампуле при 120-125°C. В этих условиях процесс завершался за 24 часа.

Выход оригинального каркасного продукта (36) после выделения на колонке с силикагелем достигал 47%.



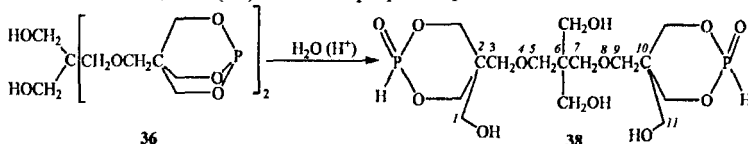
Индивидуальность и строние полученного бисбицикла (36) была подтверждена стандартными физико-химическими методами, в том числе и ЯМР ^{13}C . Отнесение сигналов в спектре выполнено с привлечением двумерной спектроскопии с использованием гетероядерной корреляционной спектроскопии (NETCOR 1H - ^{13}C).

Исследование органосинтетических превращений каркасного бисфосфита (36) мы начали с процесса сульфуризации.



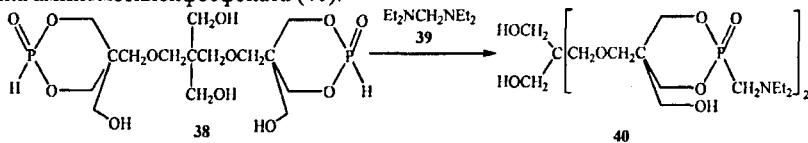
Выход соединения (37), выделенного хроматографически, достигал 83%. Бистрионфосфат (37) является кристаллическим соединением, которое устойчиво при хранении в атмосфере аргона в течение длительного времени.

Реакция бисбицикла (36) с водой при pH 5 проводилась в диоксане за 12 ч.



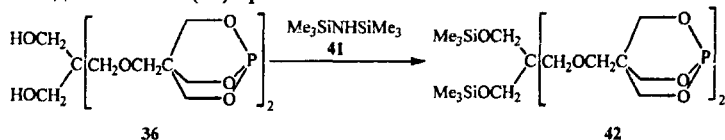
Отметим важность соблюдения особого температурного режима этого процесса. Реакцию необходимо проводить при постепенном повышении температуры с 20°C до 110°C. Целевой продукт (38) выделяли осаждением его из раствора диоксана гексаном. Выход хроматографически чистого кислого фосфита (38) составил 45%.

Кислый фосфит (38) был использован для получения на его основе нового типа аминотетрафосфоната (40).



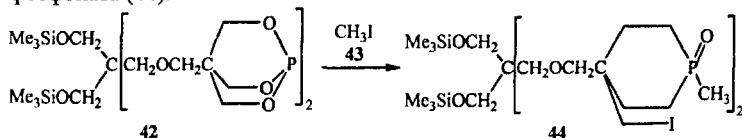
Реакцию с тетраэтилметилендиамином (39) осуществляли за 6 ч при 100⁰С в диоксане. В спектре ³¹Р соединения (40) наблюдался синглетный сигнал с δ_р 24.0 м.д. В спектре ЯМР ¹Н сохранялись сигналы основного скелета молекулы и появились сигналы соответствующих протонов N-этильных групп в виде уширенных мультиплетов в областях с δ 1.01 и 2.49 м.д. Кроме того, в спектре присутствовал дублет (δ 2.92 м.д.) характеристической группы атомов (РСН₂Н) с ³J_{РН} 11.05 Гц.

Использовать в процессах алкилирования (реакции Арбузова) в качестве субстрата непосредственно бисбифосфо(III)циклана (36) нам не удалось, что связано с ограниченной растворимостью этого вещества во многих органических растворителях (бензол, диоксан, ацетонитрил и т.п.). Поэтому для препаративного удобства при проведении алкилирования был использован бистриметилсилиловый эфир (42), полученный на основе фосфодиола (36). Синтез силильного производного был осуществлен реакцией фосфодиола (36) с гексаметилдисилазаном (41) при 160⁰С за 1 ч.



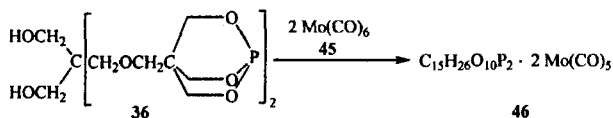
Выход дисилильного производного (42) после выделения на колонке с силикагелем достигал 32%.

Полученное соединение (42) алкилируется йодметаном (43) по Арбузову с разрушением бициклической системы и образованием соответствующего метилфосфоната (44).



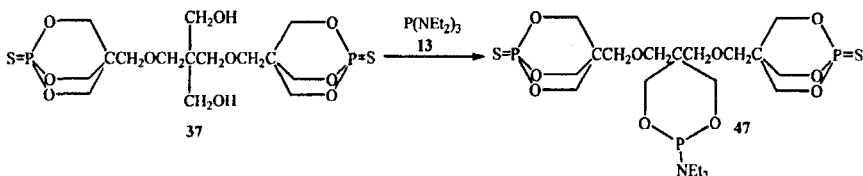
Реакцию фосфоцикла (42) с йодистым метилом (43) проводили в растворе бензола в запаянной ампуле при 90⁰С за 12 ч. Отметим важность тщательной осушки бензола для этой реакции, а также соблюдения температурного режима процесса. Выход метилфосфоната (44) составил 27%. В спектре ЯМР ³¹Р соединения (44) имелся синглетный сигнал с δ_р 27.9 м.д., что позволяет легко его идентифицировать.

Бисбициклофосфит ПЭ (36) был исследован в качестве лиганда при получении комплексного соединения молибдена (46). Оказалось, что соединение (36) легко вступает в реакцию перслигандирования, например, с гексакарбонилмолибдена (45) с образованием комплекса (46). Процесс декарбосилирования



Молибденовый комплекс (46) из диоксанового раствора выделяли осаждением гексаном. Его выход составлял 79%. В спектре ЯМР ^{31}P соединения (46) наблюдался сигнал с δ_r 139.18 м.д., а в спектре ЯМР ^1H присутствовали все сигналы, характерные для лиганда (36).

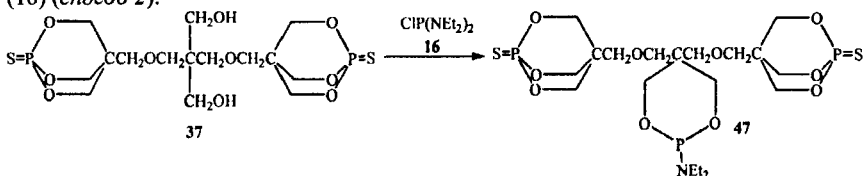
Диольный бистионциклофосфат (37) является доступным исходным в последующих химических превращениях. Так, фосфорилированием фосфодиола (37) гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты (13) был получен оригинальный шестичленный фосфоциклан (47) (способ 1). Такой шаговый процесс введения фосфорных фрагментов в молекулу ТПЭ (1) позволяет создавать креативные молекулы сложной архитектуры.



Фосфорилирование триамидом (13) проводили в растворе пиридина при комнатной температуре за 60 ч без специального удаления выделяющегося в процессе реакции диэтиламина.

В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси наряду с сигналом с δ_r 57.5 м.д., относящегося к бициклическим сульфурезированным атомам фосфора, наблюдали накопление сигнала циклоамидофосфита в области 146.5 м.д., что принадлежит резонансу моноамидоциклофосфитов. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов в спектре составляло 2:1, что соответствует теоретическому для тионфосфат-фосфитного соединения (47).

Учитывая трудность фосфорилирования бициклического диола (37) триамидом (13), мы изучили и эквимольное фосфорилирование диола (37) более активным реагентом – хлорангидридом тетраэтилдиамидофосфористой кислоты (16) (способ 2).



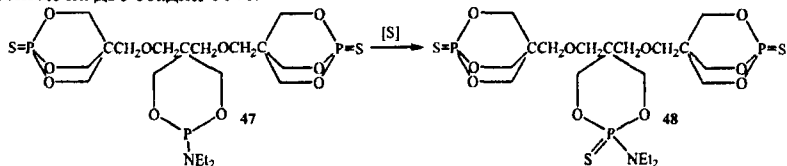
Реакцию проводили в растворе безводного диоксана в присутствии пиридина за 1.5 ч. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси обнаружены такие же сигналы, что и при фосфорилировании по способу 1.

Таким образом, при проведении мономолекулярного фосфорилирования по способам 1 и 2 мы фиксировали образование моноамидофосфита (47). Этот факт указывает на циклофосфорилирование диола (37), включающее в себя акты замещения двух диэтиламинных в случае триамина (13) (способ 1) или хлора и

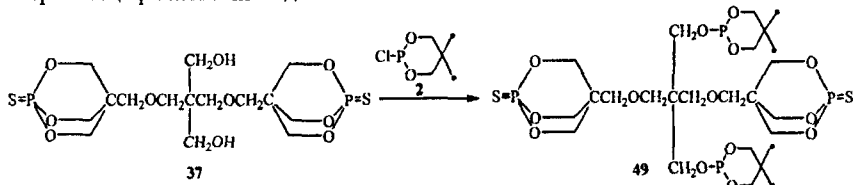
одной из диэтиламидных групп при атоме фосфора в случае хлордиамида (16) (способ 2).

В процессе исследования способов фосфорилирования фосфодиола (37) мы изучили его реакции с двумя молями триамида (13) и фосфохлорида (16). Установлено, что при проведении таких взаимодействий по данным ЯМР ^{31}P предполагаемого бисфосфорилирования за счет двухкратного избытка фосфорилирующего реагента не происходило и в реакционной смеси после завершения процесса оставался избыток реагента (13) или реагента (16). Эти результаты свидетельствуют о предпочтительной направленности фосфодиола (37) вступать в циклофосфорилирование.

Амидоциклофосфит (47), полученный по способам 1 и 2, без выделения был переведен в соответствующий циклотрионамидофосфат (48) (25°C , 3 ч). Выход хроматографически чистого выделенного треххалькогенного продукта (48) достигал на две стадии 66%.

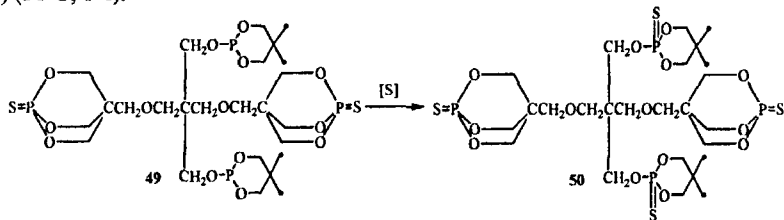


Затем фосфорилированием фосфодиола (37) неопентилхлорфосфитом (2) был получен диалкиленфосфит (49) с двумя бифосфоциклическими фрагментами, который имеет перспективу использования в качестве оригинального стереоспецифичного лиганда.



Реакция проводилась при 0°C в диоксан-пиридиновом растворе. Дифосфитдитионфосфатное вещество (49) очищали путем пропускания его технического раствора через слой силикагеля. Выход соединения (49) - 81%.

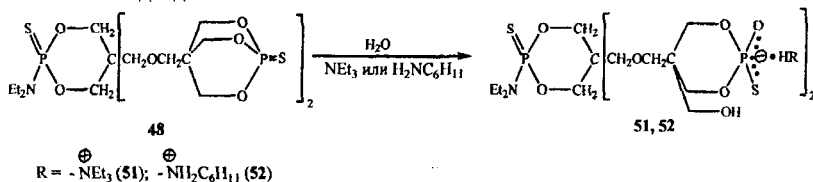
Для дополнительного подтверждения образования дихотомической структуры соединение (49) было переведено в соответствующий дитионфосфат (50) (30°C , 1 ч).



Следующий этап работы был посвящен гидролизу серии трипентаэритритных бисбифосфобиициклов в присутствии органических оснований - триэтиламина и циклогексиламина.

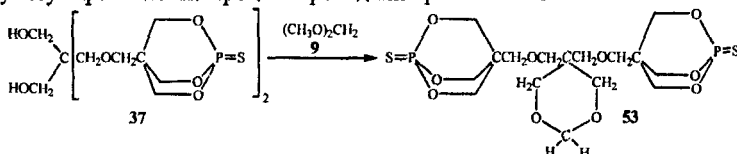
Оказалось, что бисбициклтионфосфат (37) плохо растворим в традиционных органических растворителях (бензол, диоксан, ацетонитрил и т.п.). Поэтому гидролиз был рассмотрен на примере производных тионфосфата с защищенными гидроксильными группами, которые хорошо растворяются в обычных органических растворителях, например, в ацетонитриле. Такой синтетический прием дает возможность существенно расширить химические эксперименты в гомогенной среде.

Для исследования в качестве исходного соединения был выбран бистионфосфоциклан (48), содержащий в своем составе наряду с бисфосфобибциклическими фрагментами центральный тиондиоксафосфоринановый цикл. Гидролиз треххалькогенного продукта (48) проводили в растворе ацетонитрила в присутствии двадцатикратного избытка триэтиламина (120 °С, 10 ч) или циклогексиламина (140 °С, 12 ч). После завершения гидролиза оригинальные терминальные продукты (51, 52) были получены в виде аммониевых солей. Их выходы достигали 65%.

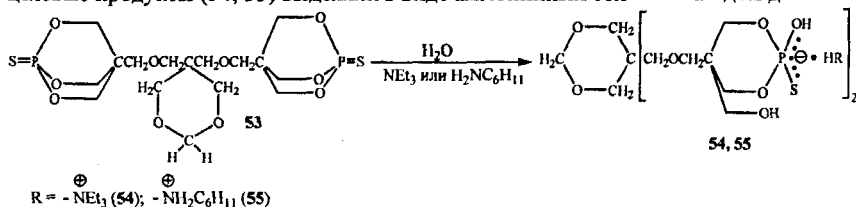


В спектрах ЯМР ^{31}P солей (51, 52) наряду с сигналами с δ_r 75 м.д., относящимися к фосфоамидному атому фосфора, наблюдали появление сигналов, характерных для диалкиленттионфосфатов, с δ_r 54 м.д. (соотношение интегральных интенсивностей 1 : 2).

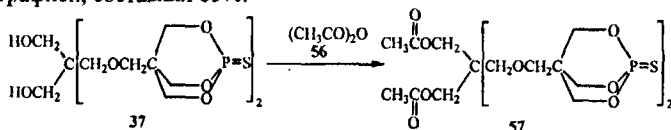
С целью продолжения исследований гидролиза в основной среде серии каркасных бисбициклтионфосфатов, которые растворимы в обычных органических растворителях, был синтезирован бисбициклтионфосфат (53), содержащий в своем составе 1,3-диоксановый цикл. Для получения такого ацетала была проведена реакция диола (37) с избытком диметоксиметана (9) в присутствии *m*-толуолсульфокислоты. Процесс проводили при 100 – 115 °С за 12 ч.



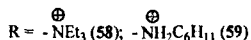
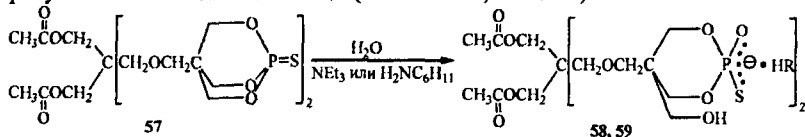
Бисфосфоциклическое соединение (53) было подвергнуто гидролизу в растворе ацетонитрила в присутствии азотистых оснований. Оригинальные целевые продукты (54, 55) выделяли в виде аммонийных солей с выходом до 63%.



Были изучены также и гидролиз бисбициклофосфицикла (57), содержащего в своем составе ациклические сложноэфирные фрагменты. Для получения такого вещества было изучено ацилирование диола (37) уксусным ангидридом (56). Ацилирование бисбициклофосфата (37) проводили при комнатной температуре за 50 ч. Выход целевого продукта (57), выделенного колоночной хроматографией, составлял 65%.



Полученное диацильное соединение (57) было также подвергнуто гидролизу в присутствии азотистых оснований (120 - 140 °С, 48 - 56 ч).

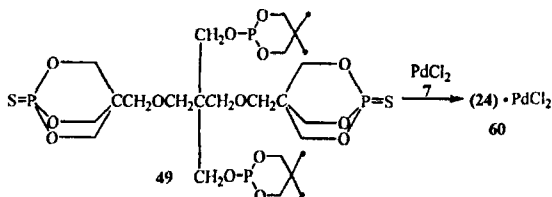


Соль (58) представляет собой маслообразное соединение, а соль (59) - кристаллическое соединение.

Изучение гидролиза бисбициклофосфициклов трипентаэритрита в присутствии азотистых оснований дало возможность предложить эффективный метод синтеза солей шестичленных гетерофосфоцикланов. Так, упомянутые гидролитические синтезы дали возможность получить новые продукты (51, 52, 54, 55, 58, 59) с ациклическими фрагментами, фиксированными по центральному атому углерода C⁴.

Завершает данное синтетическое исследование описание комплексобразующих свойств динеопентилфосфита бисбициклофосфата ТПЭ (49), содержащего в своем составе атомы фосфора различной степени окисления. Это соединение было применено в качестве лиганда при синтезе комплекса (60) с палладием. Важно, что лиганд (49) имеет в своем составе наряду с фосфитными узлами, ответственными за его комплексобразующие свойства, и объемные бициклофосфатные фрагменты, которые могут выполнять функцию якоря при каталитических процессах.

При реакции диалкиленфосфита (49) с хлоридом палладия (7) в растворе хлористого метилена при комнатной температуре в спектре ЯМР ³¹P реакционной смеси наблюдали наряду с сигналом с δ_r 57.7 м.д., относящемуся к тионфосфициклическому фрагменту, постепенное (в течение 24 ч) накопление вместо синглета исходного фосфита (49) с δ_r 122.2 м.д. сигнала с δ_r 91.9 м.д., связанного с резонансом лигандирующих групп палладиевого комплекса (60). Соотношение в молекуле интегральных интенсивностей тионфосфициклических и фосфопалладиевых фрагментов было 2:2, что соответствует теории.



Выделить из раствора комплексное соединение палладия (60) не удалось. Оно оказалось неустойчивым и при выделении, по данным ЯМР ^{31}P , распалось на бисбифосфоцикл (37) и группу соединений пятивалентного фосфора, содержащих фосфонеопентиленовые фрагменты.

Особенностью геометрического строения исходного дифосфитного лиганда (49) является то, что его пропиленфосфитные фрагменты находятся практически на одной прямой с основным остовом исходного октаола (1) и образуют как бы «пропеллер», нависающий над бициклическими фрагментами. При этом трансангулярное расстояние между двумя фосфоринановыми атомами фосфора составляет 7.65 Å, что фактически в 2 раза превышает возможную пространственную разобщенность (3.63 Å) двух атомов фосфора при образовании палладиевого комплекса (60).

4. Биологические свойства бисбициклофосфита и бисбициклотионфосфата трипентаэритрита

Первичная оценка биологической активности бициклофосфита (36) и бициклотионфосфата (37) трипентаэритрита была исследована в научной лаборатории Амурской государственной медицинской академии доц., к.х.н. Баталовой Т.А., доц., к.м.н. Пластининым М.Л. и ст. препод., к.б.н. Сергиевичем А.А. Выявлено, что эти соединения относятся к третьему классу токсичности (ГОСТ 12.1.007-76, СанПиН 2.1.4.1074-01). В экспериментах на белых беспородных крысах было обнаружено влияние данных веществ на усиление ориентировочно-двигательных реакций и локомоторной активности. Отмечены десинхронизация электроэнцефалограммы и угнетение реакции «пробуждения», вызванное электростимуляцией ретикулярной формации среднего мозга.

5. Выводы

1. Проведено комплексное изучение фосфорилирования трипентаэритрита и его триметиленовых ацеталей ациклическими и циклическими хлорангидридами и амидом фосфористой кислоты. На основе трипентаэритрита разработаны методы получения оригинальных фосфо(III)трисацеталей, макрофосфо(III)циклических и фосфо(III)бициклических соединений.
2. Предложены эффективные методы синтеза симметричного и несимметричного триметилентрипентаэритритов. Эти вещества затем были использованы в синтезе 10-членного макрофосфо(III)цикла и соответствующего макротрифосфо(IV)цикла. Проведен конформационный анализ молекул синтезированных соединений методом компьютерного моделирования.
3. Алкилирование триметиламина дипропилентионфосфатами трисацеталей трипентаэритрита приводит к образованию оригинальных фосфогомохолинов.

4. Найдены препаративные подходы к созданию каркасного бисбициклофосфита трипентаэритрита. Гидролизом бисфосфоцикла получен кислый фосфит, который затем реакцией с тетраэтилметилендиамином переведен в аминфосфат. Эндотриметилсилильное производное бициклофосфита эффективно использовано в качестве исходного в реакции Арбузова.
5. Фосфорилированием диольной системы бисбициклотионфосфата трипентаэритрита хлорангидридами и амидом фосфористой кислоты получены фосфиты, которые затем переведены в соответствующие тионфосфаты.
6. Гидролиз серии бисбициклотионфосфатов трипентаэритрита с защищенной диольной системой в присутствии триэтил- и циклогексиламинов приводит к образованию дифосфоаммониевых солей.
7. Показано, что октаноопентиленфосфит трипентаэритрита и динеопентиленфосфиты триметилтрипентаэритритов образуют ранее неизвестные наноразмерные металлокомплексные конструкции с соединениями платины и палладия, а бисбициклофосфит трипентаэритрита – комплекс с карбонилем молибдена.

Результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Вьюнковская О.В., Нифантьев Э.Е. Первые примеры препаративного фосфорилирования трипентаэритрита // Журнал общей химии. 2008. Т. 78. Вып. 8. С. 1265-1273. (0.53 п.л., авторский вклад 40%).
2. Маленковская М.А., Вьюнковская О.В., Васянина Л.К., Предводителей Д.А., Нифантьев Э.Е. Трипентаэритрит в синтезе новых типов каркасных бициклофосфитов // Журнал общей химии. 2009. Т. 79. Вып. 12. С. 1980-1989. (0.6 п.л., авторский вклад 65%).
3. Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Вьюнковская О.В., Нифантьев Э.Е. Новые данные в химии фосфотриметилтрипентаэритритов // Журнал общей химии. 2009. Т. 79. Вып. 12. С. 1990-1998. (0.51 п.л., авторский вклад 60%).
4. Вьюнковская О.В., Маленковская М.А., Предводителей Д.А., Нифантьев Э.Е. Фосфорсодержащие производные трипентаэритрита / XV Международная конференция по химии соединений фосфора, посвященная 100-летию со дня рождения М.И.Кабачника. Санкт – Петербург, Россия. 25-30 мая 2008. С. 343. (0.04 п.л., авторский вклад 55%).
5. Вьюнковская О.В., Маленковская М.А., Васянина Л.К., Предводителей Д.А., Нифантьев Э.Е. Каркасный бициклофосфит трипентаэритрита / Всероссийская конференция «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященная 110-летию со дня рождения академика А.Н.Несмеянова. Москва, Россия. 28 сентября-2 октября 2009. С. 220. (0.06 п.л., авторский вклад 60%).
6. Вьюнковская О.В., Предводителей Д.А., Маленковская М.А., Нифантьев Э.Е. Прогресс в химии фосфотрипентаэритритов / Международный симпозиум «Advanced Science in Organic Chemistry». Мисхор, Крым. 21-25 июня 2010. С. 138. (0.06 п.л., авторский вклад 55%).



16