

П. В. С л и т и к о в

**ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА
«НЕОДНОРОДНЫХ»
НАФТОФОСФАЦИКЛОФАНОВ
НА ОСНОВЕ 1,6-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНА**

На основе 1,6-дигидроксинафталина и гексаэтилтриамида фосфористой кислоты методом молекулярной сборки синтезированы фосфомакроциклические системы типа циклофанов, содержащие по два различных нафтиленовых радикала и два амидофосфорных узла. Проведено компьютерное моделирование полученных систем, изучены их окислительные реакции.

E-mail: pavlasiy@mail.ru

***Ключевые слова:** фосфорилирование, дигидроксинафталины, гексаэтилтриамидофосфит, нафтофосфациклофаны.*

Развитие дизайна и изучение химических особенностей макроциклических систем является одной из важных задач современной органической химии. Среди обширного класса полостных систем особый интерес представляют те, в которых регулярно сочетаются ароматические фрагменты и другие структурные блоки, обладающие химической активностью. Использование в качестве таких структурных блоков остатков фосфорных кислот значительно расширяет возможности использования макроциклических систем. Известно, что производные амидофосфорных кислот являются противоопухолевыми препаратами [1, 2] и хорошими лигандами в комплексообразовании с переходными металлами [3–5]. В качестве ароматических фрагментов удобно использовать производные нафталина, которые имеют большую сопряженную систему и широко используются в синтезе макроциклов, называемых циклофанами [6–9]. Сочетание в одной молекуле двух одинаковых нафталиновых фрагментов и двух остатков амидофосфорных кислот приводит к образованию оригинального класса соединений, который можно назвать «однородными» диоксофосфациклофанами или нафтофосфациклофанами [10–13]. Задача настоящего исследования заключалась в получении и изучении некоторых свойств соответствующих «неоднородных» систем, содержащих в своем составе различные нафтиленовые радикалы, так как замена одного из ароматических фрагментов на другой может привести к изменению конформации полученных циклических структур, а также к расширению их полости.

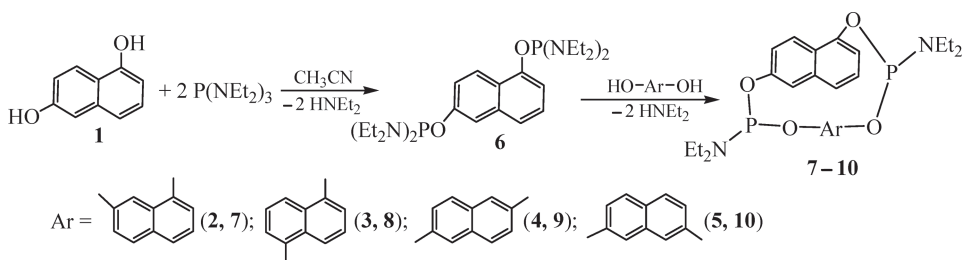
В этой связи был синтезирован ряд «неоднородных» нафтофосфациклофанов на основе 1,6-дигидроксинафталина (1) и проведен сравнительный анализ их свойства с «однородными» структурами. В качестве второго структурного блока для синтеза «неоднородных» фосфациклофанов были выбраны дигидроксинафталины с различным расположением гидроксигрупп, один из которых являлся несимметричным (1,7-дигидроксинафталин) (2), а три – симметричными по различным осям (1,5-, 2,6- и 2,7-дигидроксинафталины) (3–5). В качестве фосфорилирующего агента выбран гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (ГЭТА), который имеет оптимальное время фосфорилирования для указанных ароматических систем.

Метод молекулярной сборки, хорошо зарекомендовавший себя при синтезе «однородных» нафтофосфациклофанов, был использован и для получения их «неоднородных» аналогов. Метод синтеза включал две стадии: получение бисфосфорилированных систем и последующее циклофосфорилирование этими соединениями двухосновных фенолов (2–5). В качестве растворителя был выбран ацетонитрил, так как конечные продукты в нем практически не растворимы. Заметим, что в данном случае ключевое значение имеет время полного бисфосфорилирования нафтодиолов (1–5), которое было определено по данным спектров ЯМР ^{31}P реакционных смесей и составило, мин:

1,6-дигидроксинафталин 1	90
1,7-дигидроксинафталин 2	25
1,5-дигидроксинафталин 3	30
2,6-дигидроксинафталин 4	15
2,7-дигидроксинафталин 5	15

Необходимость учета временного режима связана со склонностью бисфосфорилированных дигидроксинафталинов, являющихся лабильными соединениями, легко вступать в дисмутацию [14] с образованием «однородных» циклических систем, которые могут загрязнять целевые продукты.

В связи с вышесказанным из двух ароматических диолов, образующих «неоднородный» фосфациклофан, бисфосфорилированию подвергался тот, которому на данный процесс требовалось большее время. В нашем случае им оказался 1,6-дигидроксинафталин, для которого время полного фосфорилирования ГЭТА составляет в ацетонитриле 1,5 ч. Таким образом, исходным продуктом для синтеза всех «неоднородных» систем являлся 1,6-бис(тетраэтилдиамидофосфитокси)нафталин (6):



На второй стадии циклофосфорилирование завершалось за 48 ч при комнатной температуре, при этом образующиеся в результате реакции «неоднородные» фосфациклофаны (7–10) отделялись из раствора в виде масел. После высушивания в вакууме все фосфациклофаны, кроме соединения (8), представляли собой легкоплавкие порошки с температурами плавления 81...83 °С (7), 99...101 °С (9) и 111...113 °С (10). Фосфоциклофан (8) на основе 1,6- и 1,5-дигидроксиафталинов оставался маслообразным. Все фосфоциклофаны (7–10) были хорошо растворимы в метиленхлориде, бензоле, 1,4-диоксане и диэтиловом эфире. Их выходы составляли около 75 %. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений (7–10) наблюдались сигналы в области 140 м. д., что соответствует области диэфироамидов фосфористой кислоты с ароматическими заместителями [15].

Особенностью производных на основе 1,5- и 2,6-дигидроксиафталинов (8, 9) является то, что в спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов ароматической части макроциклической молекулы не меняют химических сдвигов при замене второго нафтильного фрагмента молекулы, тогда как для аналогичных соединений на основе остальных дигидроксиафталинов такое изменение наблюдается. Это может быть связано с тем, что данные нафтильные радикалы, являющиеся симметричными, в силу своих структурных особенностей образуют макроциклы, имеющие меньше степеней свободы. На рис. 1 представлен спектр ЯМР ^{13}C цикло[(1,6-нафтилен)-(2,6-нафтилен)-бис(диэтиламинофосфита)] (9), в котором присутствуют сигналы всех углеродных групп. Следует отметить, что помимо основного продукта имеются сигналы с δ_{C} 11.17 и 41.97 м. д., соответствующие диэтиламину, выделяющемуся в процессе фосфорилирования. То же наблюдается в случае с другими фосфоциклофанами. Сигналы от вторичных аминов не исчезают даже после глубоковакуумной сушки, что может свидетельствовать об образовании устойчивых ассоциатов аминов с молекулами нафтофосфациклофанов.

Согласно данным компьютерного моделирования, в молекуле фосфоциклофана (8) наблюдается наложение ароматических фрагментов

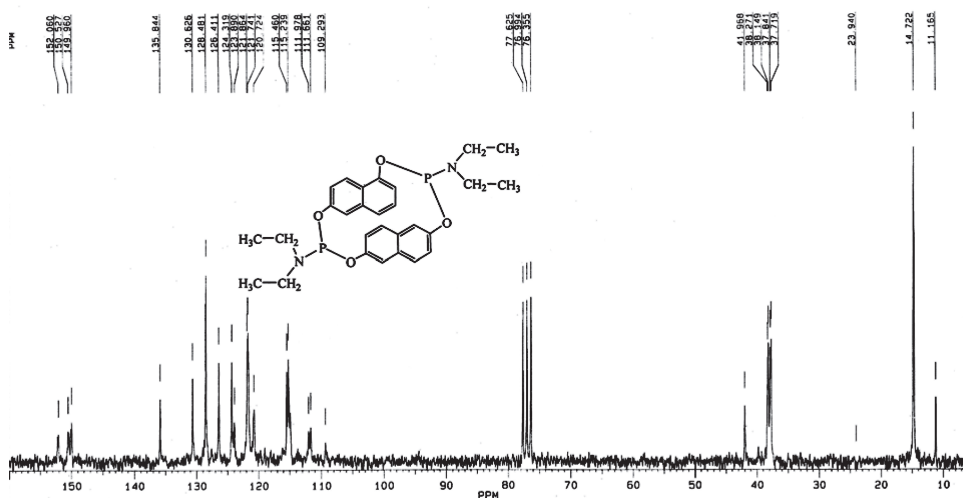


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹³С цикло[(1,6-нафтилен)-(2,6-нафтилен)-бис(диэтиламинофосфита)] (9)

на 70 % плоскости нафталиновых колец, расстояние между которыми составляет около 4,5 Å (рис. 2, а).

Скорее всего такое наложение не способствует структурированию вещества, и фосфоциклофан (8) даже после глубоковакуумного высушивания остается маслообразным. Напротив, во всех остальных случаях, согласно данным компьютерного моделирования, наложения ароматических фрагментов практически не происходит и нафталиновые кольца образуют «ступеньку». Так, в молекуле фосфоциклофана (10) (рис. 2, б) шаг такой «ступеньки» составляет 3,8 Å, а наложение ароматических фрагментов затрагивает только 15 % поверхности ароматической системы. Согласно данным [16, 17], если наложение ароматических фрагментов отсутствует, то для такого соединения возможно вырастить монокристалл.

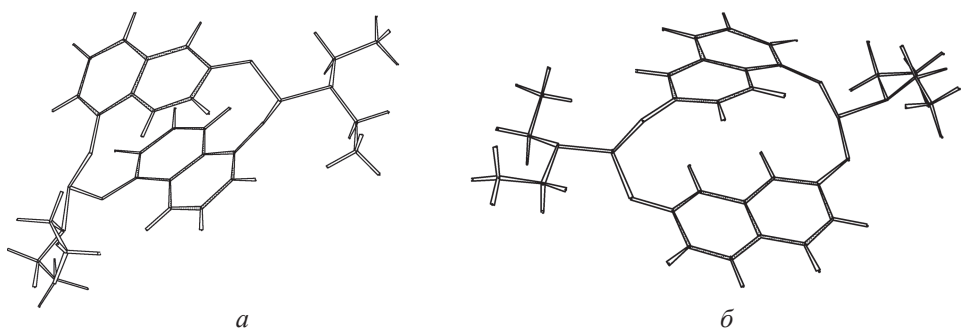
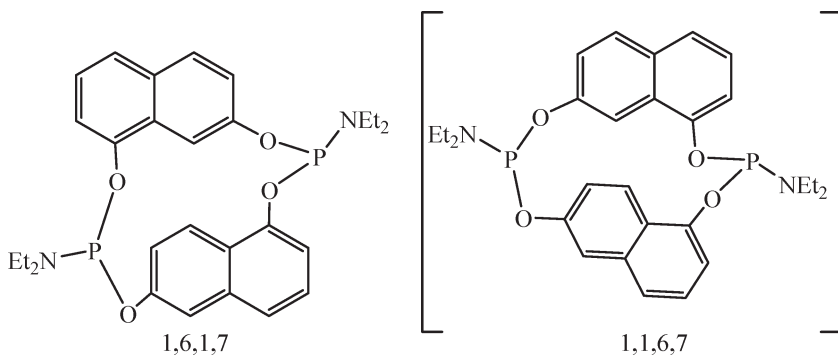


Рис. 2. Компьютерная модель молекул цикло[(1,6-нафтилен)-(1,5-нафтилен)-бис(диэтиламинофосфита)] (8) (а) и цикло[(1,6-нафтилен)-(2,7-нафтилен)-бис(диэтиламинофосфита)] (10) (б)

Отмечено, что при циклофосфорилировании с участием 1,7- и 1,6-дигидрокси-нафталинов возможно образование двух структурных изомеров – с последовательным (1,6,1,7) и попарным (1,1,6,7) соединением нафтиленовых радикалов. Однако, как и в случае «однородного» фосфоциклофана на основе 1,6-дигидрокси-нафталина [13], был выделен только структурный изомер с последовательным соединением гидроксигрупп в кольце (1,6,1,7).



Об этом свидетельствуют следующие факты. В спектре ЯМР ^{31}P соединения (7) наблюдался только один синглетный сигнал с $\delta_{\text{P}} = 140.7$ м. д., что говорит о магнитной эквивалентности атомов фосфора. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C имелся один набор сигналов, а на хроматограммах – только одно пятно, что исключало наличие смеси изомеров. Следует отметить, что при получении ранее «однородного» фосфоциклофана на основе 1,7-дигидрокси-нафталина по той же методике [16, 17] наблюдалось образование двух структурных изомеров (1,7,1,7- и 1,1,7,7-изомеры) с различными спектральными и физико-химическими параметрами.

Еще одной особенностью фосфоциклофана (7) является уширение всех сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H . Замена растворителя, изменение температуры и увеличение рабочей чистоты спектрометра с 200 до 500 МГц не приводило к разрешению сигналов. Мы полагаем, что это связано со структурой самих молекул, а точнее, с наличием частично заторможенных конформаций. Спектры ЯМР ^{13}C этих соединений соответствовали указанным структурам.

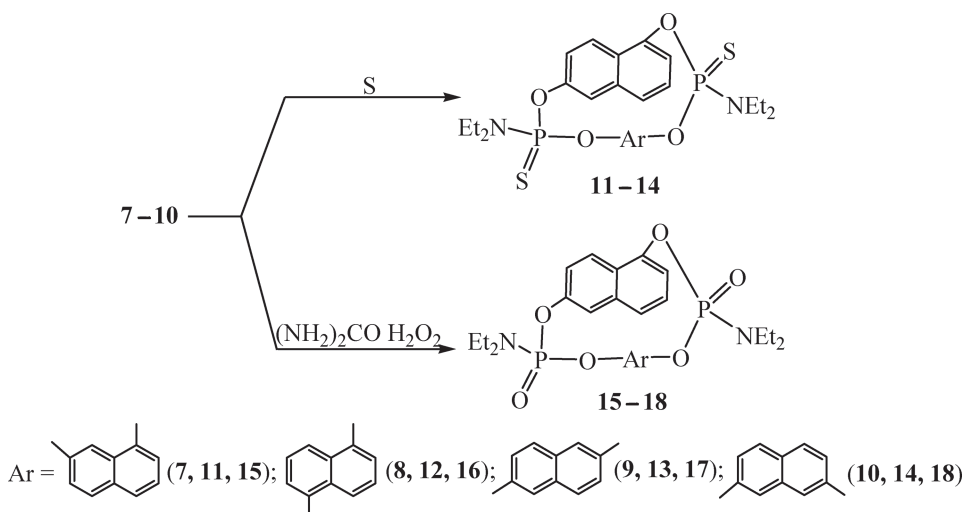
Согласно компьютерным расчетам по оптимизации геометрии молекул в газовой фазе с использованием метода ММ2 [18], «однородные» и «неоднородные» системы имеют близкие значения стерических

**Стерические энергии «однородных» и «неоднородных»
циклобисамидофосфитов**

№	Состав	$E_{\text{стер}}$, кДж/моль
	1, 6, 1, 6	24,8
7	1, 7, 1, 6	18,2
8	1, 6, 1, 5	21,0
9	1, 6, 2, 6	25,3
10	1, 6, 2, 7	18,9

энергий (см. таблицу). Таким образом, «неоднородные» фосфациклофаны при стоянии в растворе не подвергаются симметризации, т. е. образованию из двух смешанных двух «однородных» структур, чего можно бы было ожидать согласно [19, 20], так как данный процесс не является энергетически выгодным.

Для соединений (7) и (10) было проведено определение молекулярной массы методом ионизации лазерной десорбции MALDI-TOF. Показано, что данные циклофосфиты имеют один пик с числовым значением 522.4, что полностью соответствует теоретическим расчетам.



Для рассмотрения некоторых химических свойств полученных конструкций нами были проведены реакции сульфуризации и окисления.

Сульфуризация проходила легко при комнатной температуре в метиленхлориде за сутки. Образующиеся циклотионфосфаты (**11–14**) после очистки колоночной хроматографией представляли собой порошкообразные соединения (**11, 13, 14**) с низкими температурами плавления (до 122 °С) или маслообразные вещества (**12**). Необходимо отметить, что метод колоночной хроматографии резко снижает выход продуктов за счет их частичной деструкции. В спектре ЯМР ^{31}P соединений (**11–14**) наблюдается синглетный сигнал с $\delta_{\text{p}} \sim 66\text{--}74$ м. д., характерный для цикломоноамидотионфосфатов.

Окисление проводили гидроперитом в растворе метиленхлорида в течение суток. Полученные циклофосфаты (**15–18**) после пересаживания из метиленхлорида гексаном представляли собой порошкообразные вещества, причем фосфаты имели более низкие температуры плавления, чем тионфосфаты. В их спектрах ЯМР ^{31}P наблюдались синглетные сигналы в области 1 м. д., характерной для моноамидофосфатов.

Строение и индивидуальность полученных тионфосфатов (**11–14**) и фосфатов (**15–18**) были доказаны методами ТСХ, ЯМР ^{31}P , ^1H и ^{13}C , элементным анализом, а в некоторых случаях определением молекулярной массы методом MALDI-TOF. В спектрах ЯМР ^1H для полученных тионфосфатов и фосфатов отмечается заметное сужение области ароматических протонов по сравнению с аналогичными циклофосфитами (**7–10**). Мы полагаем, что это связано с увеличением жесткости ароматического каркаса молекулы за счет изменения фосфорного фрагмента.

Также следует отметить, что, как и в случае с циклофосфитами, в спектрах наблюдаются сигналы от вторичного амина – диэтиламина, который сохраняется даже после очистки продукта методом колоночной хроматографии.

Отмечено, что изменение конфигурации фосфорного узла не влияет на разрешение сигналов в спектрах ЯМР ^1H для «неоднородного» цикла на основе 1,7-дигидроксинафталина (**7**). Сигналы остаются уширенными при повышенной температуре и увеличении частоты записи спектров. Строение соответствующих амидофосфатов доказано также и методом ЯМР ^{13}C .

Методом молекулярной сборки получены «неоднородные» нафтофосфациклофаны, содержащие в своем составе два различных нафтиленовых радикала. Проведено компьютерное моделирование полученных фосфоциклофанов и показано, что они являются устойчивыми структурами. Изучены окислительные реакции синтезиро-

ванных систем. В результате показано, что полученные производные пятивалентного фосфора имеют схожие структурные характеристики с трехвалентными аналогами.

Работа выполнена на кафедре органической химии МПГУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К о с ь я х о в а Л., П а л а й м а А., С т у м б р я в и ч ю т е З. Синтез и противоопухолевая активность несимметричных триамидов фосфорной кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2000. – Т. 34, № 10. – С. 12.
2. М а ш к о в с к и й М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. М.: Новая волна, 2001. – Т. 2. – С. 414.
3. Н и ф а н т ь е в Э. Е., Ш и ш и н А. В., Т е л е ш е в А. Т. и др. 1, 3, 2-дигетерофосфолановые ацетиленациетонатные карбонильные комплексы родия (I) // ЖОХ. – 1990. – Т. 60, вып. 3. – С. 2072.
4. Н и ф а н т ь е в Э. Е., Р а с а д к и н а Е. Н., Я н к о в и ч И. В. и др. Гетероциклы с чередующимися остатками кислот фосфора и мета-фениловыми фрагментами // ЖОХ. – 1999. – Т. 69, вып. 1. – С. 36.
5. Н и ф а н т ь е в Э. Е., Р а с а д к и н а Е. Н., Е в д о к и м е н к о в а Ю. Б. Фосфациклофаны на основе гидрохинона и 4,4'-дигидроксифенила // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, вып. 3. – С. 401.
6. С т и д Дж. В., Э т в у д Дж. Л. Супрамолекулярная химия: В 2 т. – М.: Академкнига, 2007. – Т. 2.
7. M i t c h e l l R. H., W e e r a w a r n a K., B u s c h n e l l G. W. / Cyclophane with Lfng Internal Sybstituents. The Synthesis and Conformational Behavior of 2,11-dithia[3.3]metacyclophanes and [2.2]Metacyclophanes with tret-butyl Sybstituents // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25, № 9. – P. 907.
8. S a k u r a i H., H o s h i S., K a m i n a A. and etc. Octamethyltetrasila [2.2]Paracyclophane. Cyclophanes bridged by Polysilanes // Chem. Lett. – 1986. – № 10. – P. 1781.
9. K i r a M., T o k u r a S. Thermal Ring-Opening Polymerization of [2.2]Paracyclophanes Having Two Disilanylene Bridges // Organometallics. – 1997. – № 16. – P. 1100.
10. Р а с а д к и н а Е. Н., Н и ф а н т ь е в Э. Е. Диоксафосфациклофаны – новый тип двухпалубных систем // ЖОХ. – 1999. – Т. 69, вып. 3. – С. 510.
11. Н и ф а н т ь е в Э. Е., Р а с а д к и н а Е. Н., Е в д о к и м е н к о в а Ю. Б. и др. Диоксафосфациклофаны. Синтез, химические свойства // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, вып. 2. – С. 203.
12. Н и ф а н т ь е в Э. Е., Р а с а д к и н а Е. Н., Е в д о к и м е н к о в а Ю. Б. Синтез полостных систем циклофосфорилированием 1,7-дигидроксинафталина триадами фосфористой кислоты // Изв. РАН. Сер. химическая. – 2001. – № 5. – С. 883.
13. Р а с а д к и н а Е. Н., С л и т и к о в П. В., М е л ь н и к М. С. и др. 2,6- и 1,6-дигидроксинафталины в синтезе фосфациклофанов // ЖОХ. – 2004. – Т. 74, вып. 7. – С. 1170.
14. Р а с а д к и н а Е. Н., С л и т и к о в П. В., Н и ф а н т ь е в Э. Е. Дисмутация диамидоариленфосфитов. Особенности и аспекты препаративного использования // ЖОХ. – 2006. – Т. 76, вып. 2. – С. 196.
15. Н и ф а н т ь е в Э. Е., В а с я н и н а Л. К. Спектроскопия ЯМР ³¹P (методические указания). – М.: Изд-во МГПИ, 1986.

16. Nifant'ev E. E., Rasadkina E. N., Evdokimova Yu. B. and etc. Cyclebis(1,7-naphthylenedialkylamidophosphites) // *Heteroatom Chem.* – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 404.
17. Евдокименкова Ю. Б. Фосфаареноциклофаны. Синтез, структура, химические свойства. Диссер. ... канд. хим. наук – М. – 2001.
18. Allinger N. L. Conformation analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99, № 25. – P. 8127.
19. Bauer I., Habicher W. D. Syntheses of new organic phosphates containing sterically hindered piperidine groups // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 1997. – Vol. 128 – P. 79.
20. Bauer I., Habicher W. D., Jones P. G., Tronnesen H., Schmutzler R. Synthese symmetrischer makrocyclischer Phosphoramidite // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 1998. – Vol. 143 – P. 19.

Статья поступила в редакцию 30.05.2012