

Синтез ариленфосфамacroциклов с использованием соединений трех- и пентивалентного фосфора

Э.Е.Нифантьев, П.В.Слитиков, Е.Н.Расаdкина

Московский педагогический государственный университет, Химический факультет
119021 Москва, Несвижский пер., 3, факс (495) 246 – 7766

Проанализированы основные результаты исследований реакций циклофосфорилирования двухосновных фенолов и родственных соединений производными трех- и пентивалентного фосфора. Рассмотрены структурные особенности полученных макроциклических систем и их химическое модифицирование.
Библиография — 63 ссылки.

Оглавление

I. Введение	362
II. Синтезы с использованием соединений трехвалентного фосфора	362
III. Синтезы с использованием соединений пентивалентного фосфора	372
IV. Заключение	373

I. Введение

Исследования макроциклических фосфорсодержащих систем были начаты после обнаружения в природе плазмид, являющихся гигантскими молекулами ДНК с кольчатыми структурами.¹ По-видимому, этот факт, а также большие успехи, достигнутые в синтезе и изучении краун-эфиров и других макрогетероциклов, стимулировали развитие многочисленных работ по дизайну и исследованию химических свойств кольчатых систем, содержащих остатки кислот трех- и пентивалентного фосфора.^{2–5} Следует отметить, что наибольшее внимание исследователей привлекли вещества, образующиеся при циклофосфорилировании двухатомных фенолов. На этом пути уже получены принципиальные результаты, позволяющие связать реакционную способность циклов с их размерами, взаимным расположением фосфорных групп и другими факторами. Сегодня можно ожидать создания ори-

гинальных супрамолекулярных ансамблей на базе новых фосфорсодержащих макроциклов, наблюдения эффектов молекулярного распознавания,^{6,7} обнаружения новых эффективных каталитических систем и т.д.

В настоящее время синтезированы различные по природе соединения кольчатой структуры, молекулы которых содержат от двух до шести фосфорных фрагментов и такое же число ариленовых заместителей. В данном обзоре рассмотрены работы, которые посвящены синтезу и изучению свойств этих систем, включающих в основном фосфитные и фосфонитные узлы.

II. Синтезы с использованием соединений трехвалентного фосфора

1. Получение дифосфорных макроциклов

Эта проблема привлекла к себе внимание исследователей нескольких научных центров, где были изучены реакции двухосновных фенолов с эквивалентным (прямое циклофосфорилирование) или с неэквивалентным (метод молекулярной сборки) количеством фосфорилирующих реагентов.

а. Циклофосфорилирование дигидроксибензолов и 4,4'-дигидроксибифенила

В 1997 г. была установлена возможность получения фосфациклофановых структур, в которых два остатка резорцина (**1**) связаны двумя амидофосфитными мостиками.^{8–10} Проводили реакцию резорцина с гексаалкилтриамидами фосфористой кислоты **2** при молярном соотношении реагентов 1:2. Образующийся на первой стадии 1,3-бис(диамидофосфитокси)бензол (**3**) далее вводили в реакцию с эквивалентным количеством резорцина:

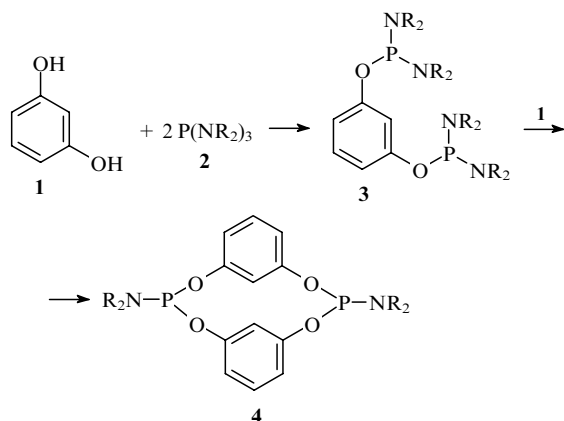
Э.Е.Нифантьев. Член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета МПГУ, заведующий лабораторией фосфорорганических соединений ИХЭОС РАН. Телефон: (495) 246 – 5790, e-mail: chemdept@mtu-net.ru
Область научных интересов: стереохимия, координационная химия, химия природных соединений, химия трехвалентного фосфора.

П.В.Слитиков. Кандидат химических наук, научный сотрудник Учебно-научного центра физиологически активных фосфорорганических соединений МПГУ. Телефон: (495) 246 – 5453, e-mail: chemdept@mtu-net.ru

Область научных интересов: химия фосфамacroциклических соединений, перегруппировки в фосфорорганических системах.

Е.Н.Расаdкина. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник, директор того же центра. Телефон: (495) 246 – 5790, e-mail: chemdept@mtu-net.ru

Область научных интересов: химия фосфорсодержащих полостных систем, супрамолекулярная химия.

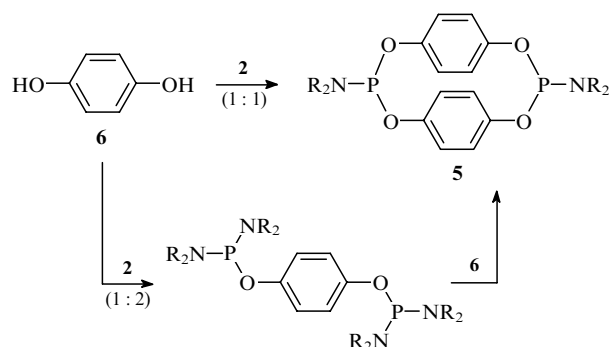


R = Me, Et.

Помимо этого процесса (назовем его молекулярной сборкой), возможно и непосредственное взаимодействие эквивалентных количеств резорцина и триамидофосфита. Обе реакции протекают при комнатной температуре, в качестве растворителя используют ацетонитрил или 1,4-диоксан. Последняя реакция (ее можно назвать прямым циклофосфорилированием или прямым синтезом) более удобна и часто дает лучшие результаты.

Циклобис(амидофосфиты) **4** представляют собой хорошо растворимые в обычных органических растворителях и легко окисляющиеся маслообразные вещества.

При синтезе циклоамидофосфитов **5** на основе гидрохинона (**6**) также применялись методы молекулярной сборки и прямого синтеза (здесь и далее в скобках над или под стрелкой указано соотношение реагентов).¹¹



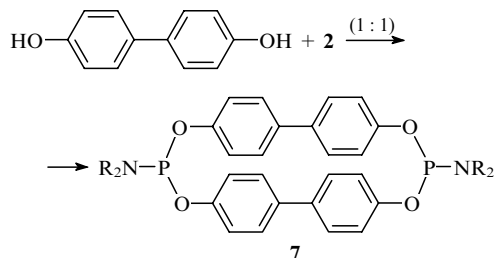
R = Me, Et.

Выходы соединений **5** при прямом методе синтеза оказались выше, чем при методе молекулярной сборки.

Строение и индивидуальность полученных продуктов, как и описанных далее циклоамидофосфитов и их производных, доказывали физико-химическими методами (ЯМР ¹H, ³¹P, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией) и подтверждали результатами элементного анализа. По своим физико-химическим характеристикам циклоамидофосфиты **5**, полученные разными путями, были полностью идентичны. Они являются твердыми, легкоплавкими и плохо растворимыми веществами, неустойчивыми при хранении даже в инертной атмосфере. Вероятно, их лабильность связана с напряжением макроцикла из-за сближения двух ароматических колец. Такое предположение подтверждается результатами расчета наиболее устойчивых конформаций; согласно полученным данным, молекулы циклобис(амидофосфитов) **5** имеют структуру типа заслоненного циклофана.¹²

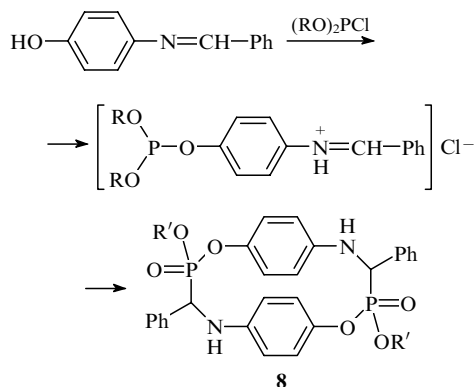
Синтезированные соединения легко окисляются и присоединяют серу с образованием соответствующих циклобис(амидофосфатов) и -(амидотиофосфатов).

Подобные гетерофаны (далее фосфациклофаны) **7** образуются при взаимодействии 4,4'-дигидроксибифенила с триамидофосфитами **2**.¹¹



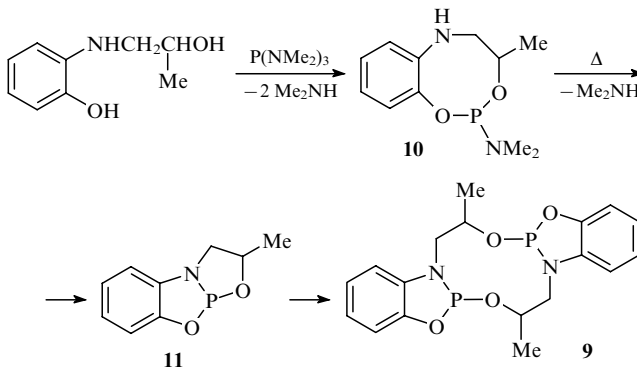
Соединения **5** и **7** вводили в реакции окисления и комплексообразования с Mo(CO)₆ и Rh(CO)₂(асас) (асас — ацетилацетонат). Окисление и комплексообразование с Rh(CO)₂(асас) протекало при комнатной температуре в дихлорметане. Комплексообразование с Mo(CO)₆ происходило только при нагревании в диоксане (95°C) с избытком карбонила. Все производные были выделены и исследованы физико-химическими методами (ЯМР ¹H, ³¹P, ИК-спектроскопией).

Азотсодержащие фосфациклофаны **8** были получены из (*N*-бензилиден)-*n*-аминофенола и хлорангидридов (RO)₂PCl.¹³ Процесс протекал при комнатной температуре в хлороформе за 5 сут.



R = R' = Et; (RO)₂ = OCH₂CH₂O, R' = CH₂CH₂Cl.

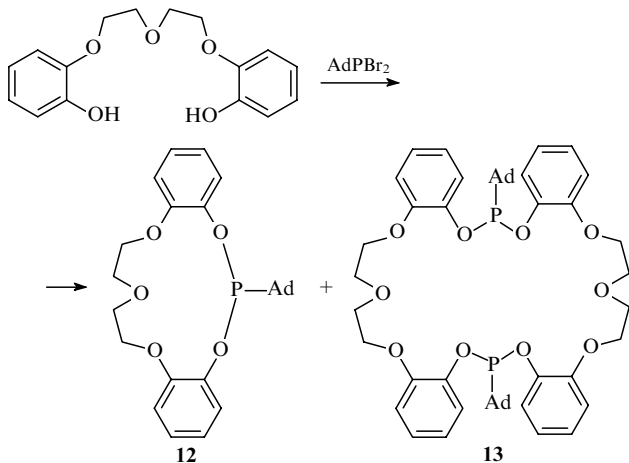
Фосфациклофан **9** был получен при фосфорилировании *N*-(β-гидроксипропил)-*o*-аминофенола гексаметиламином фосфористой кислоты.¹⁴ Авторы наблюдали (по спектрам ЯМР ³¹P) образование циклического соединения **10**, содержащего один фосфорный фрагмент. При нагревании оно превращалось в гетеробифенил **11**, который в свою очередь самопроизвольно димеризовался в амидофосфит **9**; строение последнего доказано методом PCA.



Отмечено, что при 20°C превращение **11** → **9** полностью осуществляется лишь в течение длительного времени (~1 год).

б. Циклофосфорилирование органилендифенолов

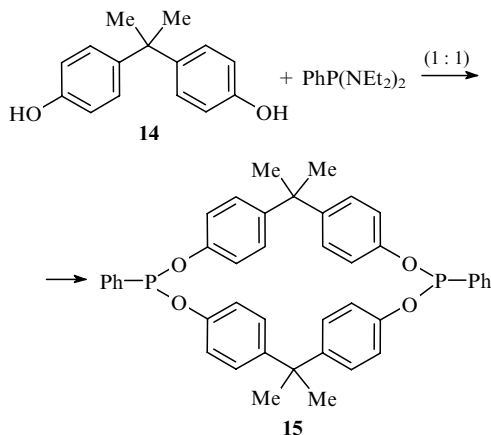
Одним из первых примеров этого типа превращений стала реакция 1,7-бис(2-гидроксифенил)-1,4,7-триоксагептана с 1-адамантилдибромфосфином (AdPBr₂).¹⁵



Ad — 1-адамантил.

В результате такого циклофосфорилирования получаются 14-членный диэфир адамантилфосфонистой кислоты **12** (выход 10%) и дифосфорное циклическое соединение **13** (выход 11–44%). Строение продуктов подтверждено методом ЯМР и измерением молекулярной массы (эбулиоскопией). Вещество **13** оказалось устойчивым и удобным в работе, с ним были проведены реакции окисления, алкилирования и др.

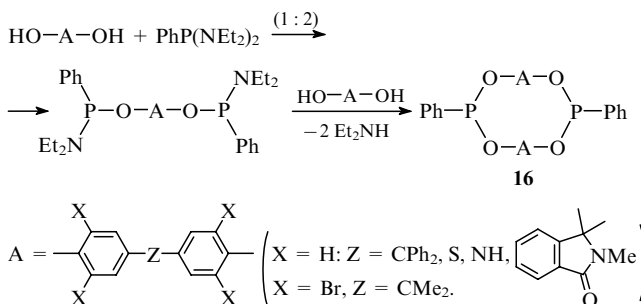
В 1990-х гг. были проведены исследования циклофосфорилирования доступного технического продукта — 2,2-ди-(*n*-гидроксифенил)пропана (ДИАН) (**14**) — тетраэтилдиамидом фенилфосфонистой кислоты.¹⁶



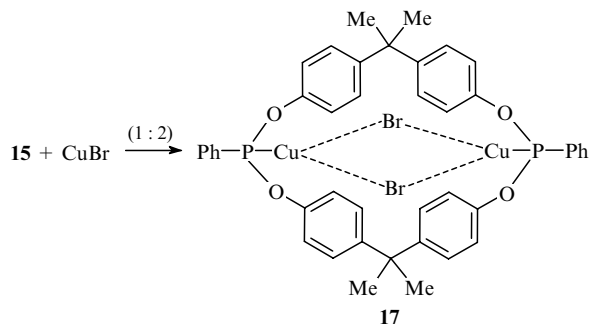
Фосфорилирование проводили в толуоле в сравнительно жестких условиях (115–120°C). Структура циклофенилфосфонита **15** изучена методом РСА.¹⁷ Атомы фосфора и четвертичные атомы углерода расположены приблизительно в вершинах квадрата. Ароматические кольца фрагмента ДИАН наклонены под углом 35° друг к другу, так что система в целом имеет внутреннюю полость. Дифосфонитный макроцикл **15** оказался устойчивым соединением.

В связи с этим был расширен круг используемых в циклоконденсации биядерных дифенолов и получены новые

макроциклы **16**, молекулы которых включают кроме изопропилиденовых сульфидные, имидные и другие мостики.¹⁸

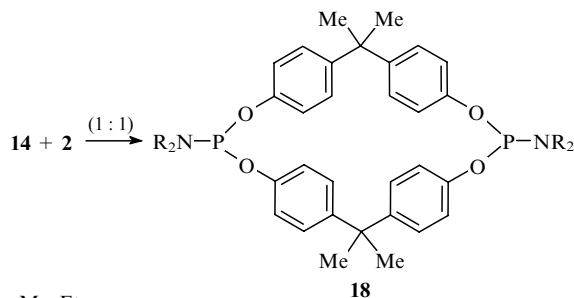


Циклобис(фенилфосфониты) **16** вводили в реакции комплексообразования, окисления и сульфуризации, что позволило легко получить соответствующие циклофосфонаты и их тиоаналоги. Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что объем и конфигурация молекулярных полостей циклобис(фосфонатов) существенно изменяются по сравнению с таковыми для исходных циклобис(фенилфосфонитов).¹⁸ На основе некоторых циклобис(фенилфосфонитов) (например, соединений **15** и **16**) получены комплексы с CuBr.^{19,20} Авторы работ полагают, что координация металла происходит по двум атомам фосфора; это подтверждается данными ЯМР ³¹P.



Комплексы типа **17** проявляют высокую каталитическую активность в реакциях, сопровождающихся переносом атома водорода в гомогенной среде.

При фосфорилировании дифенола **14** эквимолярным количеством триамидов **2** в мягких условиях образуются реакционноспособные циклофосфамидные структуры **18**.²¹



R = Me, Et.

Развитием этого процесса является молекулярная сборка несимметричных бис(амидофосфитных) макроциклов (схема 1).

За последнее десятилетие Хабишер и Бауэр с использованием в качестве матрицы двухатомных дифенолов **19** и **20**, а в качестве фосфорилирующих реагентов — дихлорангидридов 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенилфосфористой (**21**) и диэтиламидофосфористой кислот получили серию еще более сложных макроциклов **22–24**.^{22–25} Синтез проводили при

Схема 1

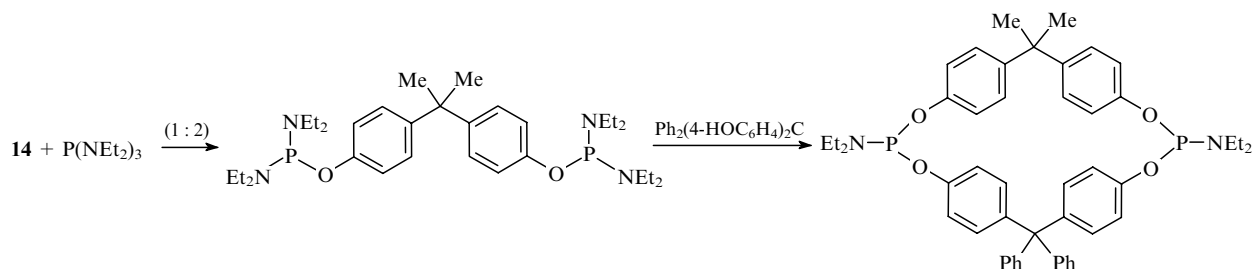
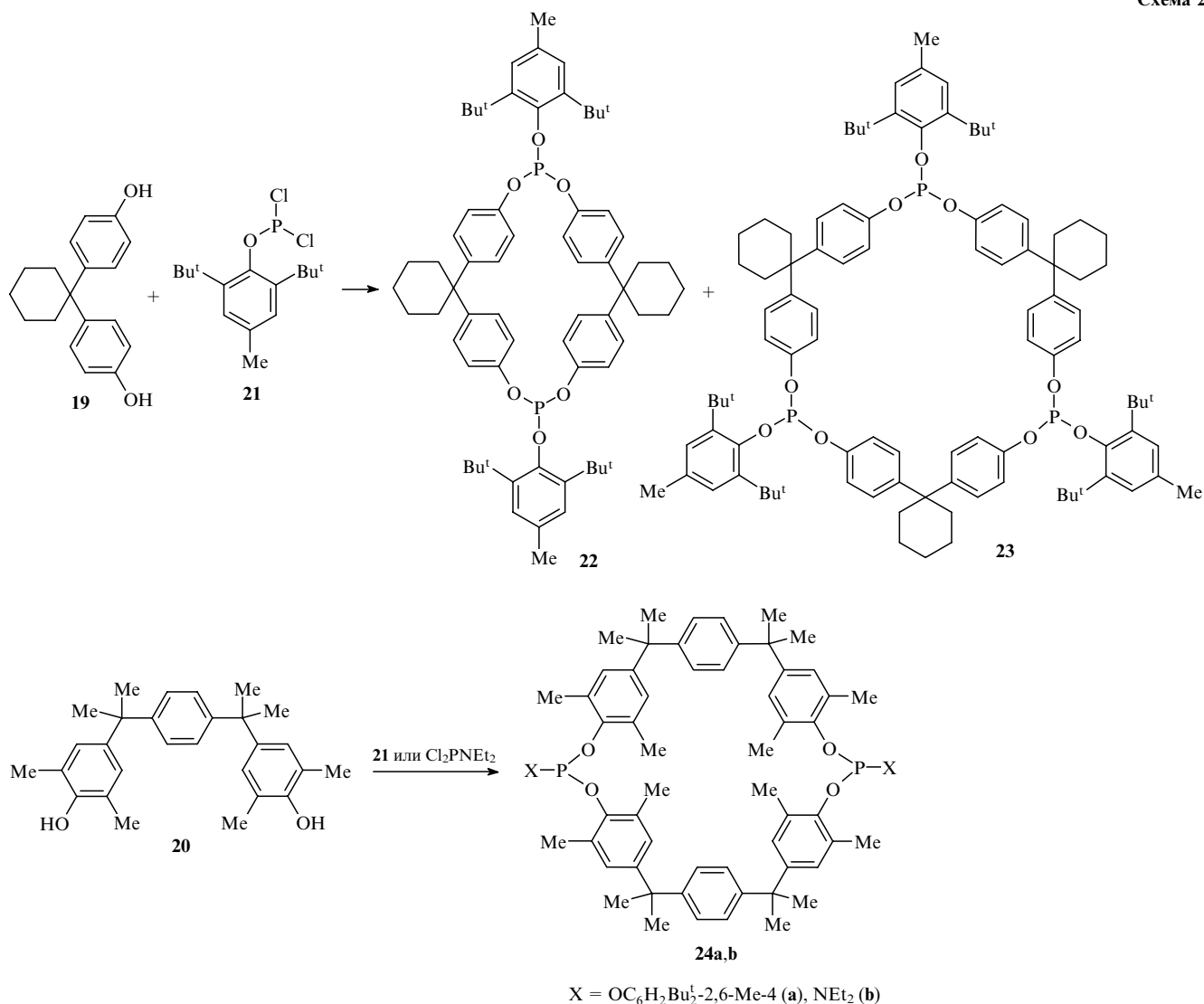
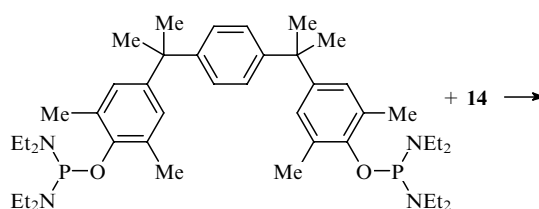


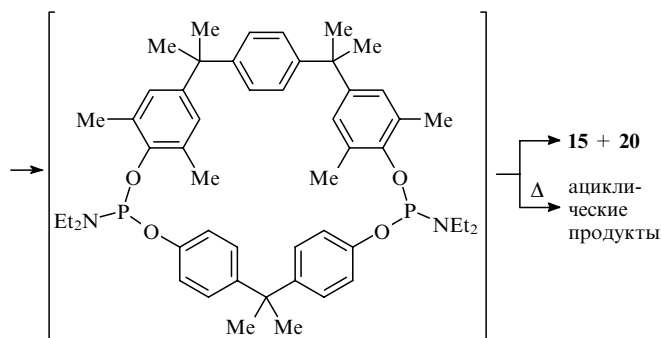
Схема 2



комнатной температуре в толуоле в присутствии триэтил-
амина при сильном разбавлении (схема 2).

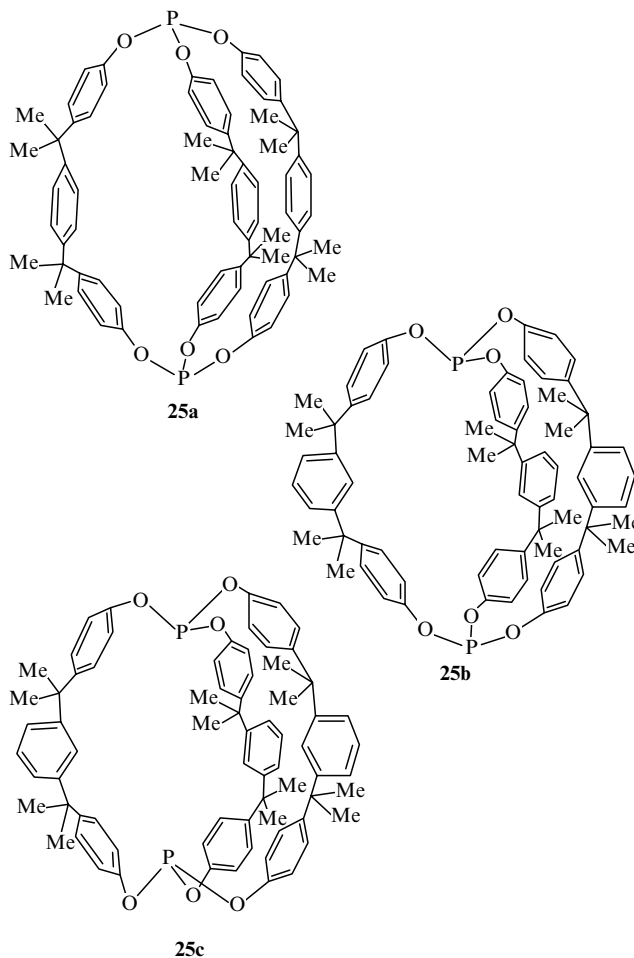
В указанной серии работ также установлено, что многие
несимметричные циклы претерпевают самопроизвольную
симметризацию. Например, при взаимодействии дифенола
14 с бис(диамидофосфитом) на основе дифенола 20 обра-
зуется циклоамидофосфит 15, а дифенол 20 выделяется в
свободном виде. Если эту же реакцию проводить при нагре-
вании, то образуются ациклические олигомерные продукты.





Описанную выше серию синтезов замыкает получение фосфакриптанов **25a–c** реакцией дифенола **20** с трихлоридом фосфора.²⁶

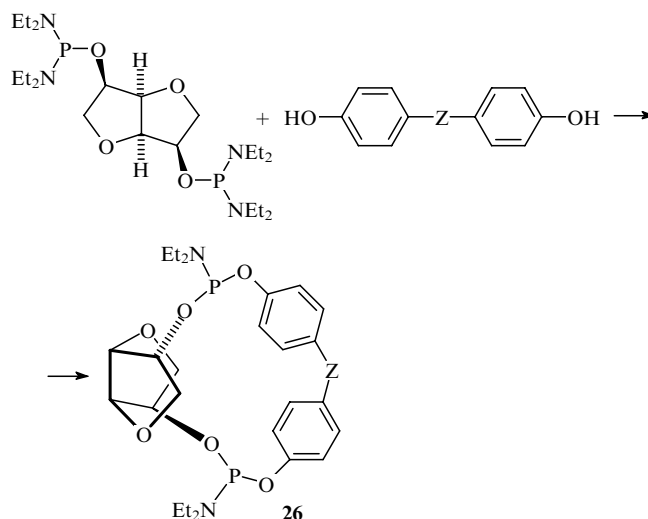
При анализе структур полученных криптанов **25** авторы установили наличие изомерии типа «выпуклый – вогнутый» и смогли хроматографически разделить все три стереоизомера. Структуры изомеров **25a–c** надежно доказаны методами ЯМР и РСА. Кроме того, все три криптана были введены в реакции, характерные для простейших фосфитов.²⁷ Подробно проблема синтеза и изучения химических особенностей циклофосфитов и фосфакриптанов рассмотрена в итоговой публикации²⁸.



В настоящее время в реакциях циклофосфорилирования используют хлорангидриды и амиды фосфористой кислоты.

Использование амидов часто более выгодно, так как они вступают в реакцию с фенолами при комнатной температуре в различных растворителях и не требуют удаления выделяющихся аминов. Кроме того, амидные группы проявляют разную активность: первая замещается очень быстро, а третья практически не замещается. В то же время в реакционные смеси на основе дихлорангидридов необходимо вводить акцепторы для связывания выделяющегося хлороводорода, а активность всех атомов хлора практически одинакова. Вероятно, на следующем этапе развития этой области синтеза потребуются оптимизация условий реакций, например поиск соответствующих катализаторов.

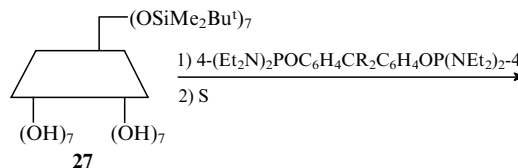
Дальнейшее развитие исследований, связанных с синтезом сложных макроциклических дифосфорных систем с использованием фосфамидов **2**, привело к созданию мультядерных хиральных структур **26** на основе доступного бисфосфорилированного производного 1,4,3,6-диангидро-D-маннита.^{29–31} Реакцию проводили в бензоле с отгонкой диэтиламина (75°C) в инертной атмосфере.

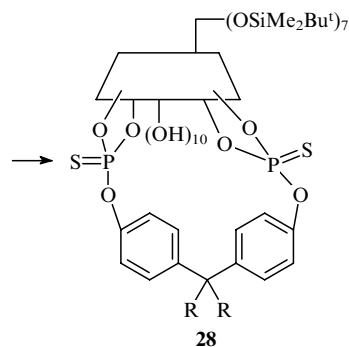


Z = O, S, CMe₂, CPh₂.

Продукты **26** превращали *in situ* в соответствующие бис(тиофосфаты). Последние выделяли из реакционной среды методом колоночной хроматографии с выходами 60–88%.

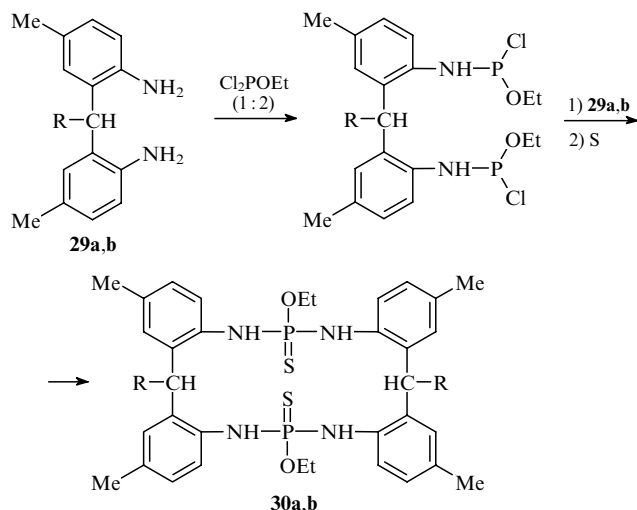
Структуры с объемными полостями были синтезированы также на основе силилированных производных β-циклодекстрина **27** и различных биядерных фосфорилированных дифенолов.³² Реакция протекала в бензоле при 75°C за 6 ч. В результате получались так называемые «кэпированные» циклодекстрины **28**, выделенные методом колоночной хроматографии с выходами 62–75%. Проведение такого модифицирования («кэппинга») циклодекстриновой молекулы увеличивает ее способность к образованию комплексов включения с различными «гостями».





R = Me, Ph.

Помимо дифенолов для создания родственных макроциклических систем использовались и ароматические диаминны. Так, на основе бис(2-амино-5-метилфенил)метана (**29a**) и его фенильного аналога **29b** синтезировали 16-членные азотсодержащие циклы **30a,b**.³³ Синтез проводили методом молекулярной сборки в диоксане в присутствии триэтиламина при 5°C. В качестве фосфорилирующего реагента применялся дихлорангидрид этилового эфира фосфористой кислоты.



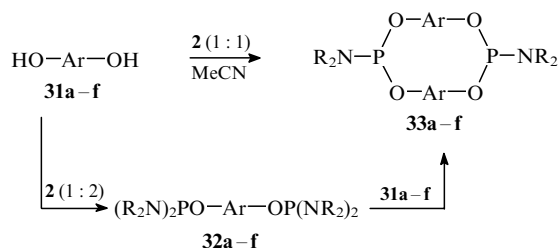
R = H (a), Ph (b).

Наилучшие результаты достигнуты при фосфорилировании первичных аминов алкилдихлорфосфитами. Методами ЯМР³¹P и ¹H установлено, что полученные циклы существуют в виде двух конформеров.

в. Циклофосфорилирование дигидроксиафталинов и дигидроксиантраценов

Циклофосфорилирование дигидроксиафталинов является перспективным способом получения неизвестного ранее класса фосфациклофанов. В настоящее время показано, что симметричные (1,5-; 2,6-; 2,7-) и несимметричные (1,3-; 1,6- и 1,7-) дигидроксиафталины **31** эффективно взаимодействуют с фосфамидами **2** по одно- или двухстадийным (через промежуточные амидоэфиры **32**) схемам.^{17, 34–39}

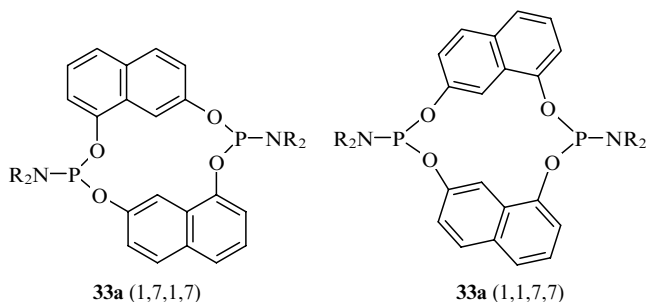
Все реакции проходили при комнатной температуре в ацетонитриле от 3 до 40 ч в зависимости от заместителя в фосфорилирующем реагенте. Выходы циклических продуктов **33a–f** составляли 70–80%.



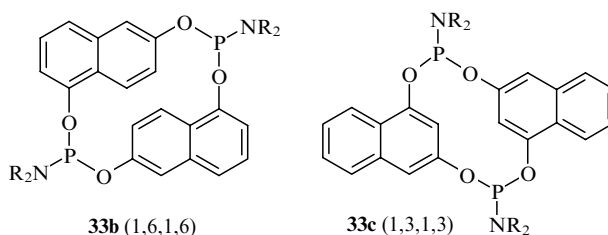
R = Me, Et, Prⁱ; R–R = (CH₂)₅; Ar = *i,j*-нафтилен;

i = 1: *j* = 7 (a), 6 (b), 3 (c), 5 (d); *i* = 2: *j* = 7 (e), 6 (f).

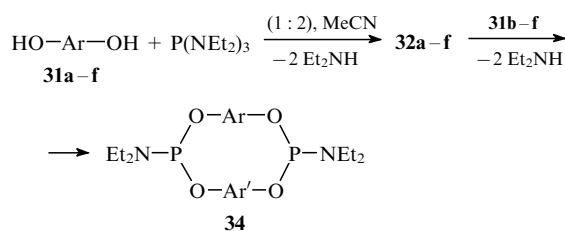
При циклофосфорилировании 1,7-дигидроксиафталина (**31a**) образуются два структурных изомера с различным соединением гидроксигрупп в цикле: последовательным — соединение **33a** (1,7,1,7) — и попарным — соединение **33a** (1,1,7,7). Первый из изомеров, в спектрах ЯМР³¹P которого наблюдается один синглетный сигнал, был выделен в индивидуальном виде и исследован методами ЯМР и РСА.^{36, 37} Второй изомер, в спектре ЯМР³¹P которого присутствуют два синглетных сигнала, был охарактеризован в виде тиопроизводного методом ЯМР¹H.



При циклофосфорилировании 1,6- или 1,3-дигидроксиафталина образуется только один структурный изомер с последовательным соединением гидроксигрупп в цикле (соединения **33b** (1,6,1,6) или **33c** (1,3,1,3) соответственно).^{38, 39}

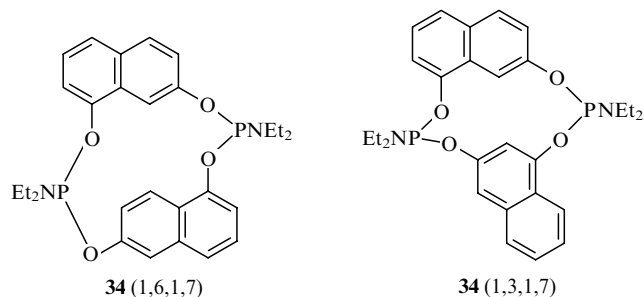


Метод молекулярной сборки также использовали для синтеза фосфациклофанов **34**, молекулы которых состоят из разных ариленовых фрагментов. Так, был получен целый ряд «неоднородных» нафтофосфациклофанов, содержащих два различных остатка дигидроксиафталина.⁴⁰



Ar = *i,j*-нафтилен, Ar' = *i'**j'*-нафтилен; {*i,j*} ≠ {*i'**j'*}.

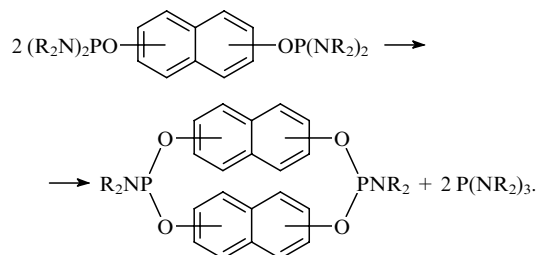
При циклофосфорилировании несимметричных 1,7-, 1,6- и 1,3-дигидрокси-нафталинов, как и в случае с «однородными» нафтофосфациклофанами на основе 1,6- и 1,3-дигидрокси-нафталинов, образовывались только структурные изомеры с последовательным соединением гидроксигрупп в кольце.



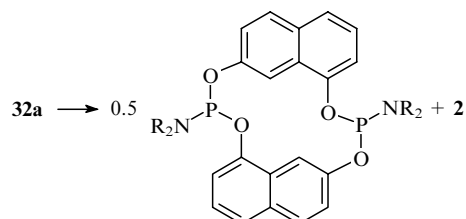
Заметим, что реакция является региоселективной, поэтому продукты выделены в индивидуальном виде. Все полученные нафтофосфациклофаны **33**, **34** были подвергнуты окислению и сульфуризации. Реакции протекали быстро (20 ч) при комнатной температуре в дихлорметане. Тиофосфаты были выделены методом колоночной хроматографии (выходы ~55%), а фосфаты — переосаждением (выходы ~90%). Строение и индивидуальность всех полученных макроциклов **33**, **34** и их тио- и оксопроизводных подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и масс-спектрометрии (метод MALDI). Были проведены расчеты стерических энергий «однородных» и «неоднородных» нафтофосфациклофанов методом MM2, что дало возможность прогнозировать устойчивость соответствующих фосфитов, тиофосфатов и фосфатов.

Циклоамидофосфиты **33**, **34** легко вступают в реакции комплексообразования с Mo(0) и Rh(I). Отмечено, что «однородные» нафтофосфациклофаны дают комплексы легче по сравнению с «неоднородными».

Недавно было предложено использовать^{41,42} для синтеза нафталиновых фосфациклофанов дисмутацию бис(амидофосфитов). Процесс можно представить схемой



В зависимости от положения гидроксигрупп в нафталиновом ядре и природы заместителя у атома фосфора процесс может протекать с различной скоростью. В работе³⁷ показано, что при использовании несимметричного 1,7-дигидрокси-нафталина в результате данной реакции образуется только один структурный изомер с последовательным соединением гидроксигрупп в кольце.

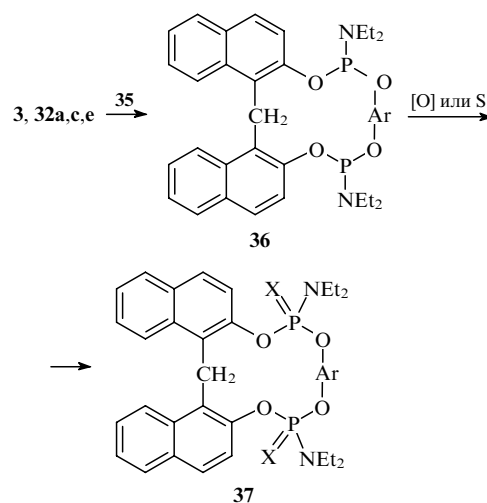


Как уже было отмечено выше, в методах прямого синтеза и молекулярной сборки образуется смесь двух структурных изомеров: с последовательным (1,7,1,7) и попарным (1,1,7,7) соединением гидроксигрупп в цикле. Таким образом, процесс дисмутации является региоселективным.

Реакция дисмутации бис(амидофосфитов) на основе двухосновных фенолов и нафтолов изучена достаточно подробно.^{41,42} Показано, что процесс зависит от многих факторов, в том числе от природы ароматического каркаса и заместителя у атома фосфора, растворителя и особенно от наличия сопряжения в исходной молекуле. Производные конденсированных ароматических систем дисмутируют быстрее своих моноядерных аналогов. Отмечено, что амидные производные с алифатическими заместителями у атома азота легче подвергаются дисмутации, чем их гетероциклические аналоги. В дихлорметане, независимо от ароматической компоненты и заместителя у атома фосфора, процесс протекает быстрее всего. Неполярные же растворители (бензол, диэтиловый эфир) в принципе не способствуют дисмутации. Температурный фактор не влияет на время процесса, а присутствие катализатора (гидрохлорида амина) сокращает его в 1.5–2 раза.

Кроме того, были проведены расчеты стерических энергий методом MM2 для всех синтезированных соединений. Показано, что в общем случае стерические энергии диамидоэфиров фосфористой кислоты **32** больше, чем для амидо-диэфиров фосфористой кислоты **33**, **34**.

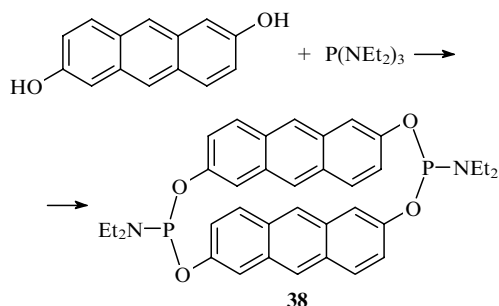
На основе бисфосфорилированных ароматических диолов **3**, **32a,c,e** и 2,2'-дигидрокси-1,1'-динафтилметана (**35**) методом молекулярной сборки были синтезированы амидо-циклофосфиты **36**.⁴³ Синтез осуществлялся при комнатной температуре в диоксане.



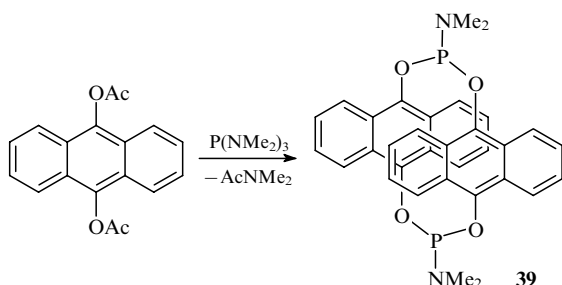
Ar = 1,3-фенилен, 1,7-, 1,3- или 2,7-нафтилен; X = S, O.

Процессы окисления протекали при комнатной температуре в диоксане или дихлорметане за сутки. Структура полученных макроциклов **37** подтверждена методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и масс-спектрометрией (методом MALDI).

В синтезе фосфациклофанов также были использованы дигидроксиантрацены. Так, 2,6-дигидроксиантрацен при взаимодействии с фосфамидом **2** (R = Et) образует симметричную циклическую систему **38**.⁴⁴ По своим химическим свойствам это соединение подобно изученным ранее нафталиновым аналогам.



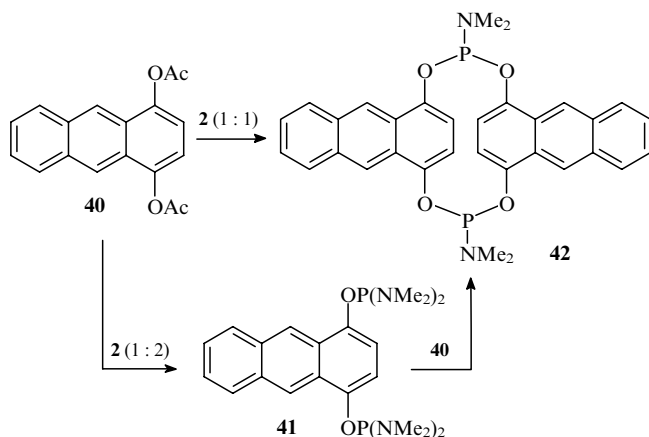
Для создания каркасного продукта **39**, в молекуле которого два остатка антрацена связаны по положениям 9,10 посредством двух амидофосфитных мостиков, вместо крайне неустойчивого 9,10-дигидроксиантрацена использовали 9,10-диацетоксиантрацен и гексаметилтриамид фосфористой кислоты.^{45, 46}



Реакция протекала при 20°C и завершалась в течение 4 сут. Фосфациклофан **39** выделили с выходом 42%; он был получен двумя методами — при эквимольном соотношении реагентов и дисмутацией.

Продукт **39** оказался неустойчивым в растворах и распадался с выделением антрахинона. Этот экспериментальный факт согласуется с расчетами методом ММ2.

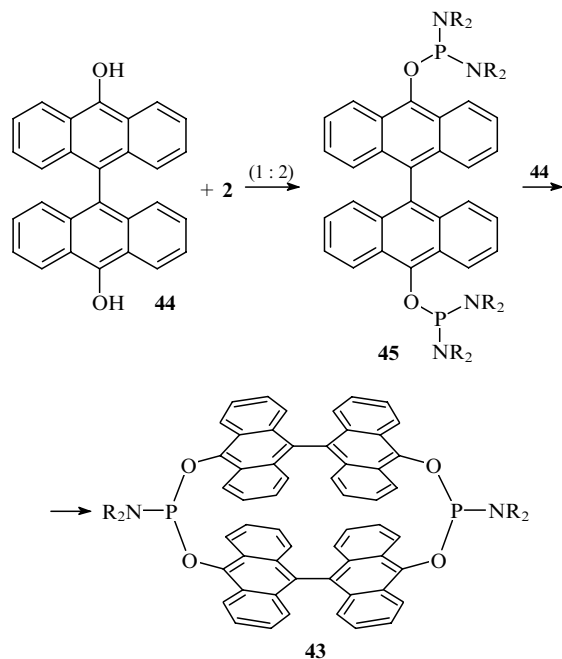
Для синтеза димера на основе 1,4-дигидроксиантрацена также было использовано его диацетатное производное **40**, причем применяли как метод молекулярной сборки через бис(диамидофосфит) **41**, так и прямой синтез.^{46, 47}



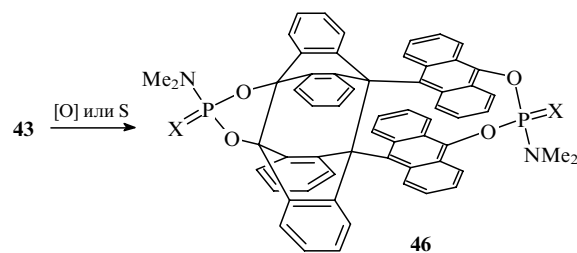
Реакцию проводили при комнатной температуре, фосфациклофан **42** был выделен с выходом 37% при использовании метода молекулярной сборки и с выходом 58% при прямом методе синтеза. С помощью масс-спектрометрии (метод MALDI) показано, что данный цикл содержит два антраценовых фрагмента и два фосфорных узла. Этот цикл оказался значительно устойчивее, чем соединение **39**, так как арома-

тические фрагменты в нем могут расположиться на большем удалении друг от друга.

Макроцикл **43** получен на основе диантрона **44** — двух-атомного фенола, включающего два взаимно перпендикулярных остатка 9-антрона, соединенных связью С—С по положениям 10.⁴⁸ Он фосфорилировался амидами фосфористой кислоты **2** в пиридине только при нагревании в интервале 50–120°C в зависимости от заместителя в фосфорилирующем реагенте. Циклические системы **43** получали только методом молекулярной сборки через соответствующие бисфосфорилированные производные **45**.

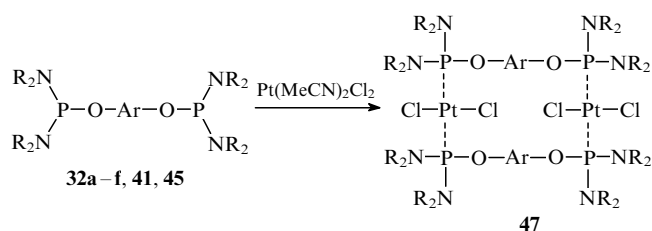


В ходе прямого синтеза получается смесь циклических систем, содержащих от двух до четырех остатков диантрона. Установлено, что при окислении циклического соединения **43** (R = Me) образуется «сшитая» структура **46**, содержащая пятичленный алифатический цикл с двумя четвертичными атома углерода. Высказано предположение, что в данном случае протекает изомеризация по типу внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, подобная внутримолекулярному циклоприсоединению некоторых соединений с двумя антраценовыми остатками.



X = S, O.

На основе производных дигидроксиантралинов **32a–f** и бисфосфорилированных дигидроксиантраценов **41**, **45** синтезированы комплексы металлафанового типа **47**, содержащие в мостиках атомы Pt(II). Синтез проводили при комнатной температуре в дихлорметане или пиридине, в качестве исходного комплекса использовали диацетонитрилодихлороплатину(II).^{35, 49–51}

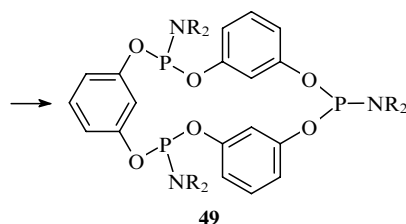
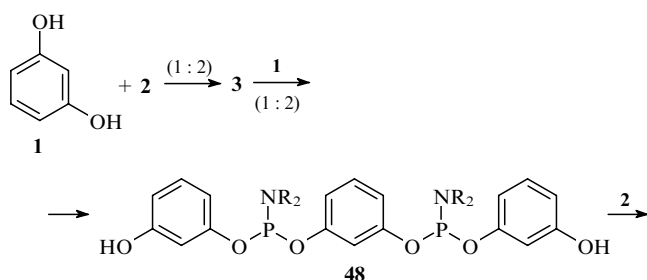


Комплексы **47** были выделены с выходами 60–80% и представляли собой порошкообразные соединения, плавящиеся с разложением. Строение и состав комплексов доказаны физико-химическими методами (ЯМР ^{31}P , ^1H , криоскопией). Значения констант спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{PPt}}$ 3441 и 3347 Гц указывают на то, что комплексы являются *транс*-изомерами.

2. Синтез трифосфамacroциклов

В работах последних лет описаны синтезы макроциклических соединений (более крупных, чем цикл **4**), в структуру которых регулярным образом введены амидофосфитные фрагменты и резорцин. Полученные соединения напоминают краун-эфиры Педерсена.⁶ По этой причине они или соответствующие производные пентавалентного фосфора могут найти практическое использование в супрамолекулярной химии.

Для получения простейших представителей этих макроциклов предложена следующая схема.

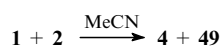


R = Me, Et.

Взаимодействие резорцина и фосфамидов **2** осуществлялось при молярном соотношении реагентов 1 : 2 при комнатной температуре. Далее образующийся бисфосфит **3** вводили в реакцию с резорцином. Линейный продукт реакции **48** циклизуется при взаимодействии с фосфамидом **2**.^{52–54}

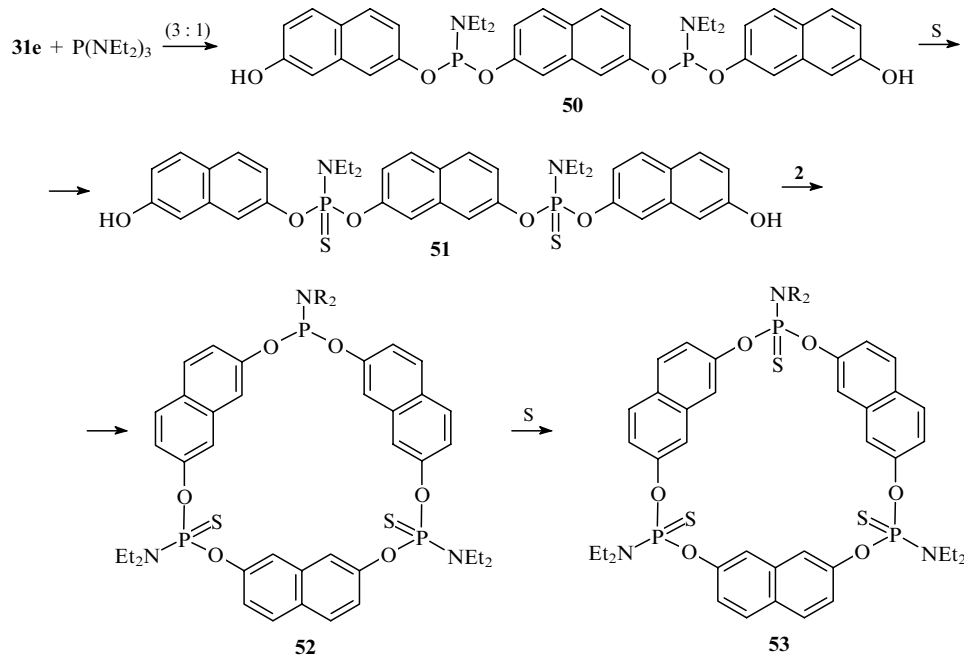
Макроциклотрифосфит **49** при сульфуризации образует кристаллический продукт, имеющий *цис,цис,транс*-конфигурацию (один атом Р расположен над плоскостью макроцикла, а два других — под ней). Его структура доказана методом РСА.⁵³ Заметим, что в дальнейшем при дисмутации пентакисфосфитного макроцикла (см. раздел II.3) был получен *цис,цис,цис*-изомер рассматриваемого гетероцикла (все атомы Р находятся по одну сторону макроцикла), заметно отличающийся по свойствам от первого.^{54, 55}

Необходимо отметить, что на начальной стадии обсуждаемого синтеза может образовываться некоторое количество бисфосфитного производного **4**. К сожалению, отсутствие селективности при получении циклофосфитов наблюдается и в других рассмотренных процессах. При использовании ацетонитрила основными продуктами реакции резорцина с фосфамидами **2** являются циклобисфосфит **4** и циклотрифосфит **49**.^{8, 9}



К настоящему времени синтезированы и циклотрифосфиты (нафтилен триамидофосфиты) (схема 3).^{51, 56} Первый метод их получения включает первоначальный синтез линейного бисамидофосфита **50**, содержащего три нафтиленовых фрагмента, два из которых имеют гидроксильные группы. Необ-

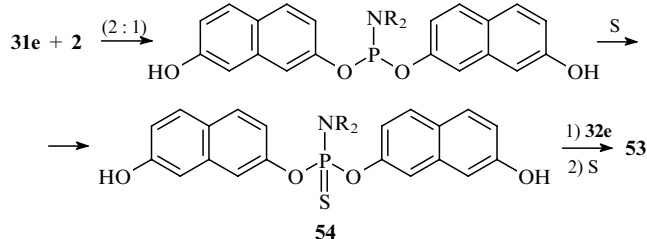
Схема 3



R = Me, Et.

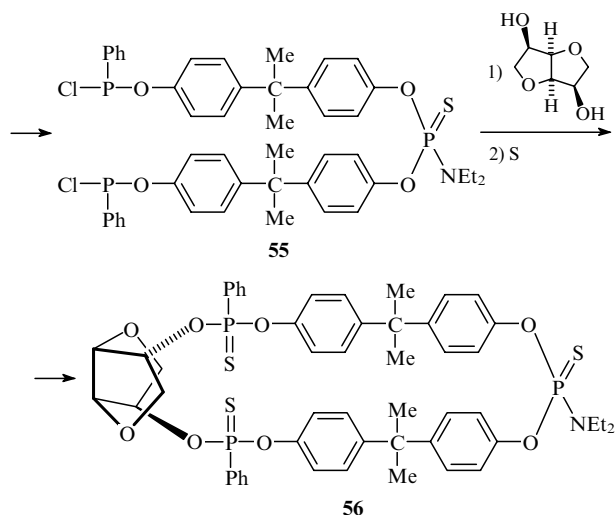
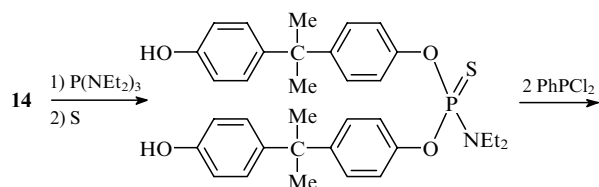
ходимым условием является соотношение исходных реагентов 1:3. В противном случае образуется циклобис-(амидофосфит) **33e**. Дифенол **50** подвергали сульфуризации, продукт **51** выделяли методом колоночной хроматографии и фосфоциклизовали под действием амидов **2**. Образующееся в процессе циклизации соединение **52** также подвергали сульфуризации. Тристиофосфат **53** выделяли методом колоночной хроматографии с выходом ~60%.

Второй метод синтеза основан на получении устойчивого ациклического диэфироамида тиофосфорной кислоты **54**. Последний при циклизации реакцией с бисфосфорилированным 2,7-дигидроксинафталином **32e** и последующей сульфуризации дает желаемый циклотрис(тиофосфат) **53**.



Полученные вторым методом циклотриофосфаты **53** по своим физико-химическим характеристикам были полностью идентичны веществам, синтезированным по первому способу.^{51, 56} Такие циклотрис(тиофосфаты) могут найти применение, например, как лиганды для связывания «мягких» металлов либо как исходные вещества в синтезах циклотрифосфитов.

На основе дифенола **14**, $P(NEt_2)_3$ и фенилфосфондихлорида был получен фосфорилирующий реагент **55**, который использовали для фосфорилирования 1,4;3,6-диангидро-D-маннита³¹ с целью создания хиральной глубокополостной системы **56**.

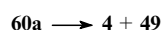


Процесс проводили в бензоле, вторую и третью стадию — в присутствии триэтиламина. Макроцикл **56** выделили с выходом 40% и охарактеризовали методами ЯМР ^{31}P и 1H .

3. Синтез высших фосфорсодержащих макроциклов

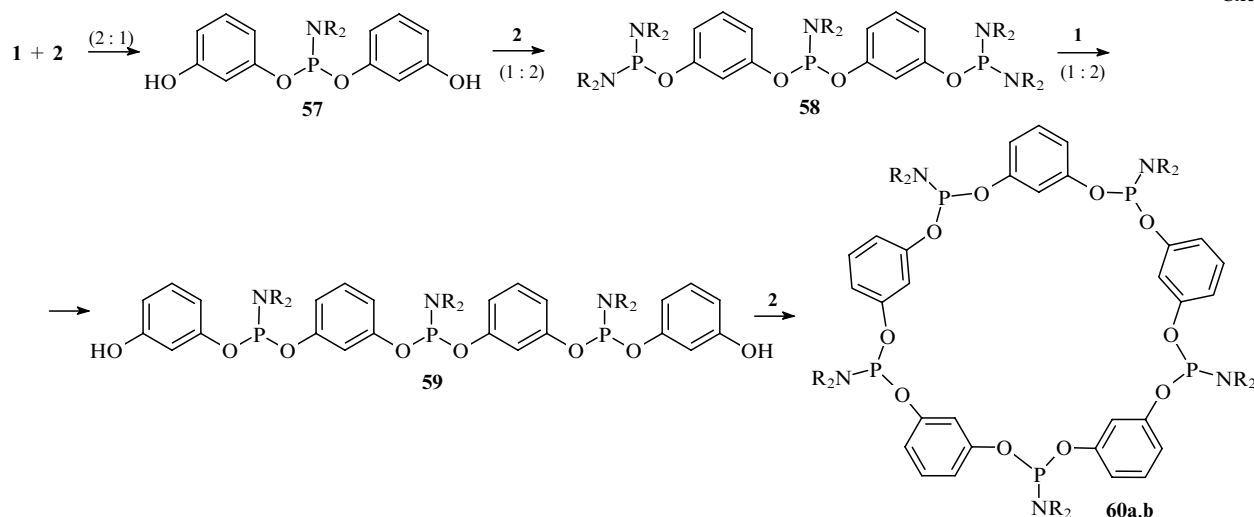
В дизайне высших макроциклических систем была использована уже рассмотренная идея метода молекулярной сборки с применением резорцина и триамидофосфитов **2**. Для этого осуществлялось последовательное наращивание олигомерной цепочки, на концах которой фиксировали две гидроксильные группы. Далее полученные диолы циклофосфорилировали триамидофосфитами **2**. При контроле состава промежуточных продуктов **57–59** удалось получить в одnoreакторном (one-pot) процессе циклопентакис(амидофосфиты) **60** (схема 4).^{53, 54}

Синтез проводили при комнатной температуре в ацетонитриле или бензоле. При этом показано, что циклофосфит **60a** неустойчив и при стоянии в бензольном растворе подвергается перегруппировке, приводящей к циклическим бис- и трис(амидофосфитам).



Напротив, циклопентакис(амидофосфит) **60b** перегруппировке не подвергается.^{54, 55}

Схема 4



R = Me (a), Et (b).

Схема 5

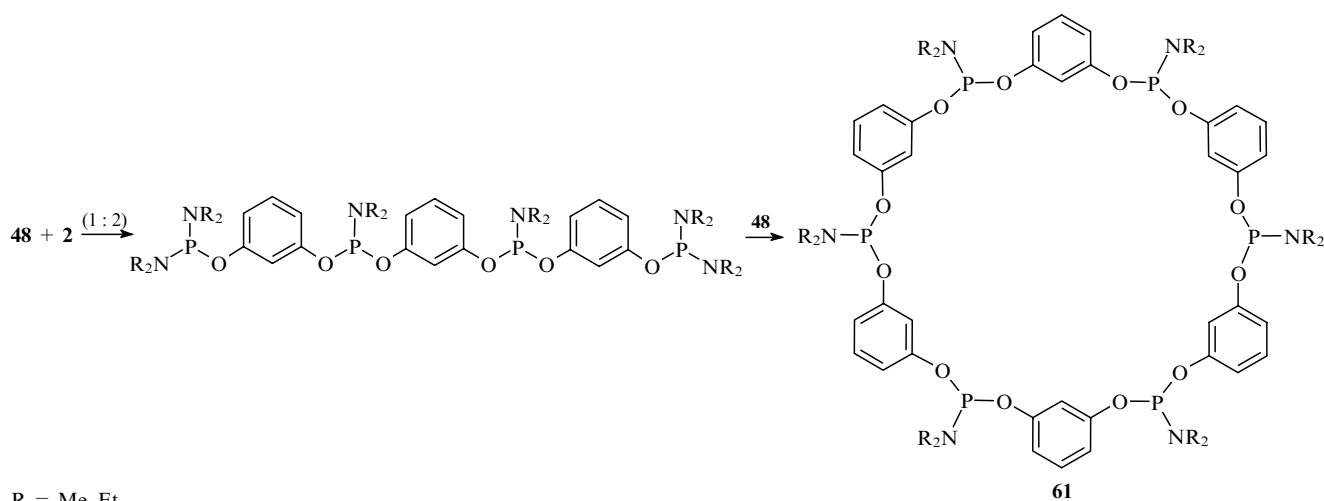
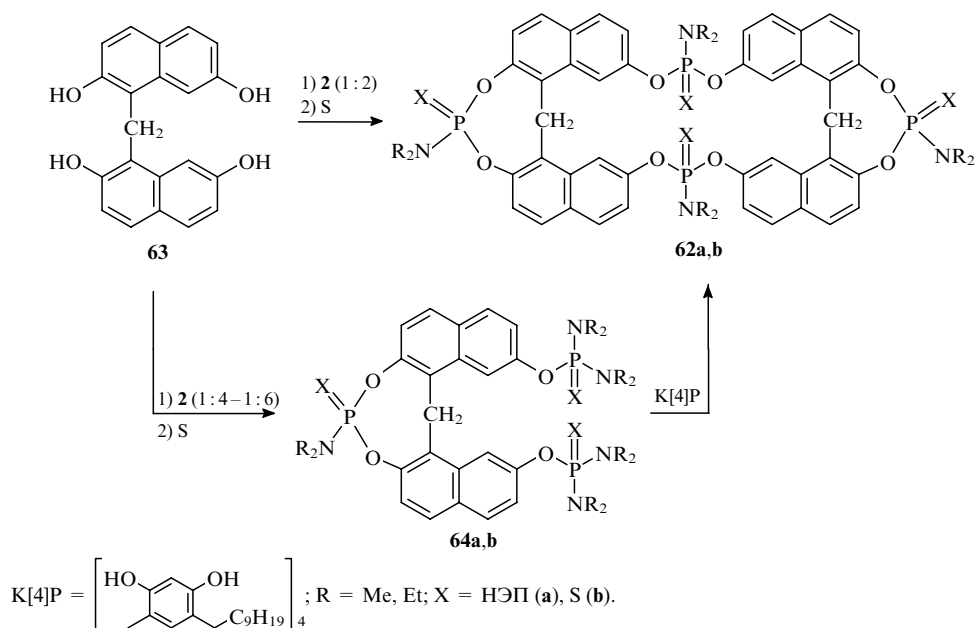


Схема 6



Более сложные макроциклы целесообразно синтезировать из двух частей целевой системы, имеющих близкие составы. Примером может служить получение циклогексаксифосфитов **61** (схема 5).

Рассмотренные выше циклоолигофосфиты были введены в реакции сульфуризации и окисления. Некоторые из них использовались в процессах комплексообразования с $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{асас})$. Результаты определения молекулярных масс методом криоскопии и спектры ЯМР подтверждают строение этих соединений.

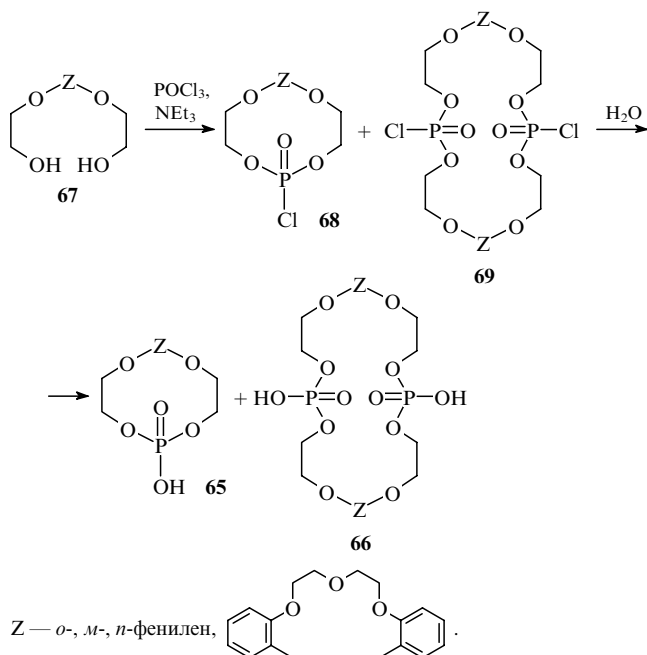
Макроциклы **62** были синтезированы на основе 2,2',7,7'-тетрагидрокси-1,1'-динафтилметана **63**. Макроциклы **62** содержат четыре атома фосфора, два из которых образуют фосфациновые структуры. В качестве фосфорилирующего реагента использовали фосфотриамиды **2**. Синтез макроциклов **62** можно осуществить двумя путями: прямым фосфорилированием при соотношении реагентов 1:2 и постадийным, вторая стадия которого осуществляется дей-

ствием каликс[4]резорцинарена ($K[4]P$) с большими гидрофобными заместителями в нижнем ободе на фосфитное производное **64**.⁵⁷ Все реакции проводились в диоксане, в атмосфере аргона при комнатной температуре (схема 6). Выходы целевых продуктов **62** составляют 55–63%.

III. Синтезы с использованием соединений пентавалентного фосфора

Хорошо известно, что реагенты пентавалентного фосфора обычно уступают по фосфорилирующей способности соответствующим соединениям трехвалентного фосфора. Между тем в ряде случаев получение сложных фосфорсодержащих макроциклических систем целесообразно проводить с использованием хлорфосфатов, амидофосфатов и других производных пентавалентного фосфора. В пользу применения таких реагентов говорят стереохимические особенности производных пентавалентного фосфора и их устойчивость к

окислению и диспропорционированию, а следовательно, и стабильность при хранении. В последнее время проведены работы по синтезу оригинальных полифункциональных краун-эфиров, представляющих собой макроциклические фосфаты и фосфонаты. Так, например, ариленфосфат **65** и бис(арилендифосфат) **66** были получены в две стадии: взаимодействием различных арилендиолов **67** с оксохлоридом фосфора в присутствии триэтиламина и последующим гидролизом промежуточных хлорфосфатов **68**, **69** (последние не выделяли).⁵⁸



Производные пятивалентного фосфора использованы также в исследованиях Каминате с сотр. по дизайну полифункциональных фосфат-фосфонатных макроциклических систем **70**, **71**.^{59–61} Особый интерес представляют те из них, которые можно легко подвергнуть дальнейшему модифицированию благодаря наличию альдегидных групп (например, соединение **71**), последние способствуют дальнейшему наращиванию цепи и образованию объемных криптанов,

краун-эфиров и полимерных систем дендритного типа (схема 7).^{62, 63}

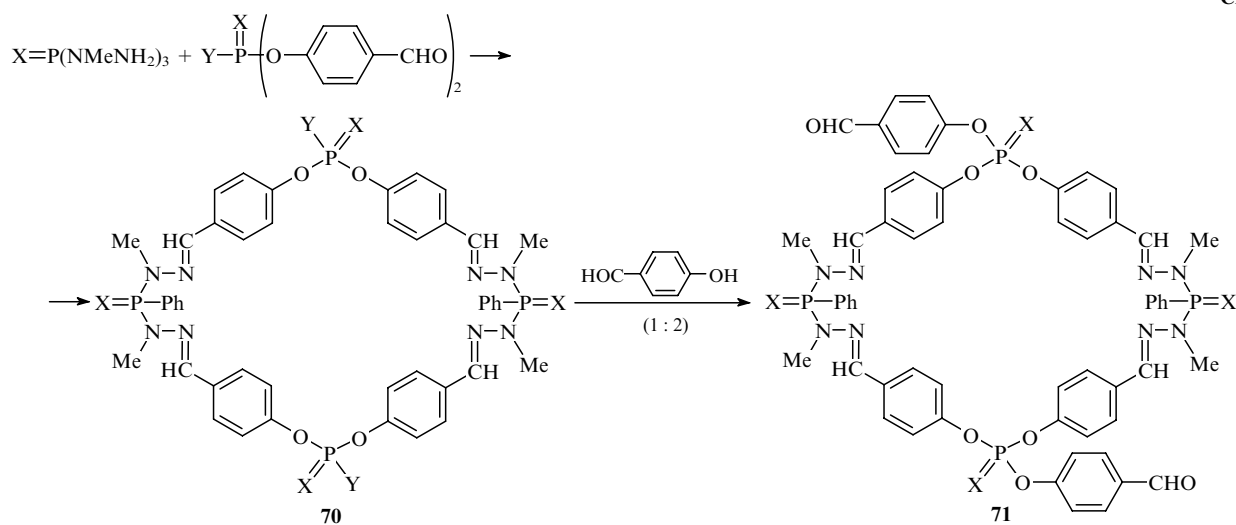
IV. Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что за последнее десятилетие создана оригинальная область химии фосфор-содержащих макрогетероциклов. Успешное развитие данного направления исследований определяется доступностью реагентов и эффективностью применяемых синтетических методов. Последние разработаны достаточно хорошо, причем схема молекулярной сборки используется чаще, однако альтернативный путь — прямой синтез бис-макроциклических систем — нередко предпочтительнее из-за более высоких выходов конечных продуктов. Показано, что использование высокой температуры, а также проведение реакции без растворителя может приводить к образованию макроциклов, содержащих более двух фосфорных узлов. Установлено, что фосфорилирование и циклофосфорилирование амидами обычно дают наилучшие результаты, так как при этом образуется меньше побочных продуктов. Следует отметить, что изучение синтеза новых фосфорных гетероциклов привело к установлению интересных химических фактов, в том числе структурной изомерии типа «вогнутый–выпуклый» для каркасных конструкций, а также дисмутации несимметричных ароматических моно- и бис-фосфорных систем.

Литература

1. Плазмиды. Методы. (Под ред. К.Харди). Мир, Москва, 1990
2. Л.Н.Марковский, В.И.Кальченко. Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева, **30**, 528 (1985)
3. А.-М.Саминате, Ж.-П.Мажорал. Chem. Rev., **94**, 1183 (1994)
4. М.В.Алфимов. Изв. АН. Сер. хим., 1303 (2004)
5. П.Финоккьяро, С.Файлла, Г.Консиглио. Изв. АН. Сер. хим., 1313 (2005)
6. Ж.-М.Лен. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. Наука, Новосибирск, 1998
7. J.N.Hartley, T.D.James, C.J.Ward. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 3155 (2000)
8. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, И.В.Янкович. Журн. общ. химии, **67**, 1812 (1997)
9. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, И.В.Янкович, Л.К.Васянина, В.К.Бельский, А.И.Сташ. Журн. общ. химии, **69**, 36 (1999)

Схема 7



10. Э.Е.Нифантьев, С.В.Суворкин, Е.Н.Расадкина, О.В.Селюткина, А.В.Шишин. *Журн. общ. химии*, **72**, 1263 (2002)
11. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, Ю.Б.Евдокименкова. *Журн. общ. химии*, **71**, 401 (2001)
12. Ю.Б.Евдокименкова. Дис. канд. хим. наук. МПГУ, Москва, 2002
13. M.N.Dimukhametov, V.F.Mironov, R.Z.Musin. *Mendeleev Comm.*, **48** (2006)
14. С.А.Терентьева, М.А.Пудовик, О.Н.Катаева, И.А.Литвинов, А.Н.Пудовик. *Журн. общ. химии*, **70**, 556 (2000)
15. Р.И.Юрченко, Е.Э.Лаврова, А.Г.Юрченко. *Журн. общ. химии*, **65**, 1445 (1995)
16. Э.Е.Нифантьев, Ю.И.Блохин, М.Я.Эргашев. *Докл. АН*, **325**, 73 (1992)
17. Yu.I.Blokhin, D.V.Gusev, V.K.Belsky, A.I.Stash, E.E.Nifantsev. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **102**, 143 (1995)
18. Yu.I.Blokhin, F.M.Galiaskarova, D.V.Gusev, M.Ya.Ergashov, V.K.Belsky, E.E.Nifantsev. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **111**, 170 (1996)
19. Д.В.Гусев. Дис. канд. хим. наук. МПГУ, Москва, 2000
20. Ю.И.Блохин, Д.В.Гусев, К.Н.Корнилов. В кн. *International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*. Судак, 2006. С-075
21. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, С.В.Суворкин, Д.В.Гусев. *Журн. общ. химии*, **71**, 1403 (2001)
22. I.Bauer, W.D.Habicher. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **128**, 79 (1997)
23. I.Bauer, W.D.Habicher, P.G.Jones, H.Thonnessen, R.Schmutzler. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **143**, 19 (1998)
24. I.Bauer, W.D.Habicher. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **147**, 23 (1999)
25. I.Bauer, W.D.Habicher. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5245 (2002)
26. I.Bauer, O.Rademacher, M.Gruner, W.D.Habicher. *Chem. – Eur. J.*, **6**, 3043 (2000)
27. I.Bauer, M.Gruner, S.Goutal, W.D.Habicher. *Chem. – Eur. J.*, **10**, 4011 (2004)
28. И.Бауэр, В.Д.Хабишер, И.С.Антипин, О.Г.Синяшин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1348 (2004)
29. Г.И.Куручкина, М.К.Грачев, Л.К.Васянина, А.Е.Пискаев, Э.Е.Нифантьев. *Докл. АН*, **371**, 189 (2000)
30. G.I.Kurochkina, N.O.Soboleva, M.K.Grachev, E.E.Nifantsev. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **177**, 2059 (2002)
31. М.К.Грачев, Г.И.Куручкина, Н.О.Соболева, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **72**, 1918 (2002)
32. Г.И.Куручкина, М.К.Грачев, А.А.Сутягин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **73**, 2056 (2003)
33. Н.М.Селезнева. Дис. канд. хим. наук. МПГУ, Москва, 2000
34. Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **69**, 510 (1999)
35. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, Ю.Б.Евдокименкова, Л.К.Васянина, А.И.Сташ, В.К.Бельский. *Журн. общ. химии*, **71**, 203 (2001)
36. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, Ю.Б.Евдокименкова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 883 (2001)
37. E.E.Nifantsev, E.N.Rasadkina, Yu.B.Evdokimenkova, A.I.Stash, V.K.Belsky, L.K.Vasyanina. *Heteroatom Chem.*, **14**, 404 (2003)
38. Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, М.С.Мельник, А.И.Сташ, В.К.Бельский, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **74**, 1170 (2004)
39. Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, М.П.Печкина, Л.К.Васянина, А.И.Сташ, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **75**, 2000 (2005)
40. Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, М.С.Мельник, Э.Е.Нифантьев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 362 (2004)
41. E.E.Nifantsev, E.N.Rasadkina, P.V.Slitikov, L.K.Vasyanina. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **180**, 513 (2005)
42. Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **76**, 196 (2006)
43. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, В.А.Богоявленский. В кн. *International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*. Судак, 2006. С-154
44. Э.Е.Нифантьев, Е.Н.Расадкина, А.В.Петров. *Журн. общ. химии*, **75**, 698 (2005)
45. А.В.Петров, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. В кн. *VIII Научная школа-конференция по органической химии*. Казань, 2005. С. 70
46. E.N.Rasadkina, A.V.Petrov, E.E.Nifantsev. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, (2007) (в печати)
47. А.В.Петров, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. В кн. *Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности»*. (Тезисы докладов). Санкт-Петербург, 2006. С. 396
48. Е.Н.Расадкина, А.В.Петров, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **77**, 268 (2007)
49. П.В.Слитиков, А.В.Петров, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. В кн. *Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности»*. (Тезисы докладов). Санкт-Петербург, 2006. С. 543
50. П.В.Слитиков, А.В.Петров, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. *Коорд. химия*, **33**, 296 (2007)
51. П.В.Слитиков. Дис. канд. хим. наук. МПГУ, Москва, 2004
52. И.В.Янкович. Дис. канд. хим. наук. МПГУ, Москва, 1999
53. E.E.Nifantsev, E.N.Rasadkina, I.V.Yankovich, L.K.Vasyanina, V.K.Belsky, A.I.Stash. *Heteroatom Chem.*, **9**, 643 (1998)
54. Э.Е.Нифантьев, В.И.Масленникова, Е.Н.Расадкина. *Журн. общ. химии*, **69**, 1813 (1999)
55. E.E.Nifantsev, E.N.Rasadkina, I.V.Yankovich, V.K.Belsky, A.I.Stash. *Heteroatom Chem.*, **11**, 129 (2000)
56. Е.Н.Расадкина, П.В.Слитиков, Ю.Б.Евдокименкова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **73**, 1279 (2003)
57. V.I.Maslennikova, T.Yu.Sotova, L.K.Vasyanina, I.Bauer, W.D.Habicher, E.E.Nifantsev. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4891 (2005)
58. А.А.Чайковская, Т.Н.Кудря, А.В.Подгорный, А.М.Пинчук. *Журн. общ. химии*, **64**, 765 (1994)
59. A.-M.Caminade, J.-P.Majoral. *Synlett*, 1019 (1996)
60. A.-M.Caminade, R.Kraemer, J.-P.Majoral. *New J. Chem.*, **21**, 627 (1997)
61. G.Margo, A.-M.Caminade, J.-P.Majoral. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7007 (2003)
62. J.-P.Majoral, A.-M.Caminade. *Chem. Rev.*, **99**, 845 (1999)
63. A.Balueva, S.Merino, A.-M.Caminade, J.-P.Majoral. *J. Organomet. Chem.*, **643–644**, 112 (2002)

SYNTHESIS OF ARYLENEPHOSPHAMACROCYCLES USING TRI- AND PENTAVALENT PHOSPHORUS COMPOUNDS

E.E.Nifantsev, P.V.Slitikov, E.N.Rasadkina

Department of Chemistry, Moscow State Pedagogical University

3, Nesvizhskii per., 119021 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)246–7766

Key results of studies dealing with cyclophosphorylation of dibasic phenols and related compounds with tri- and pentavalent phosphorus derivatives are analysed. Structural features of the resulting macrocyclic systems and their chemical modification are considered.

Bibliography — 63 references.

Received 25th September 2006