

УДК 547.1-315

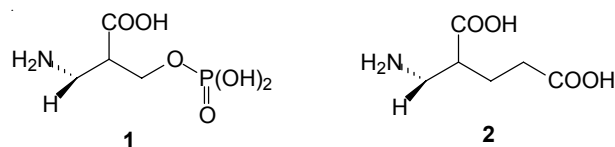
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЭФИРОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ С КАРКАСНЫМИ СПИРТАМИ

М.В. Анохин, Н.В. Аверина, Н.В. Зык, О.Н. Зефирова

(кафедра органической химии, кафедра физической химии; e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru)

Осуществлен синтез дибензилфосфатов адамантан-1-ола и кемантана, фосфата адамантан-1-ола и ряд дифенилфосфатов каркасных спиртов.

Биоизостерическая замена является распространенным приемом, используемым при создании химических соединений с определенной физиологической активностью. В этом случае карбоксильную группу ($-\text{COOH}$) часто заменяют на фосфоновую ($-\text{PO}(\text{OH})_2$), а метиленовую группу ($-\text{CH}_2-$) – на эфирную ($-\text{O}-$). Комбинирование этих двух вариантов приводит к использованию фосфатной группы ($-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$) в качестве биоизостерической для фрагмента $-\text{CH}_2\text{COOH}$. Например, S-серин-O-фосфат (1) обладает весьма высокой активностью по отношению к определенным подтипам рецепторов глутаминовой кислоты (2) (рисунок) [1, 2]. Попытка применить аналогичную биоизостерическую замену для некоторых производных адамантилуксусной кислоты показала, что исследований по синтезу эфиров фосфорной кислоты с замещенными или незамещенными



Примеры биоизостеров

адамантолами [3]* очень мало. Нам удалось найти способ получения подобных соединений только с использованием 2-хлор-1,3-диокса-2-фосфориндан-2-оксида ([3], схема 1, R = 1-адамантил или 2-адамантил).

В настоящей работе сделана попытка осуществить иные методы синтеза фосфатов замещенных и незамещенных адамантанолов. Реализована удобная схема получения эфира фосфорной кислоты с адамантан-1-олом через 1-адамантилдибензилфосфат (схема 2).

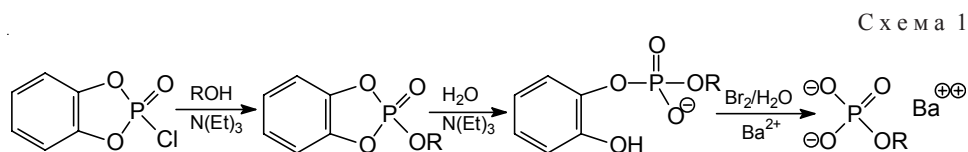


Схема 1

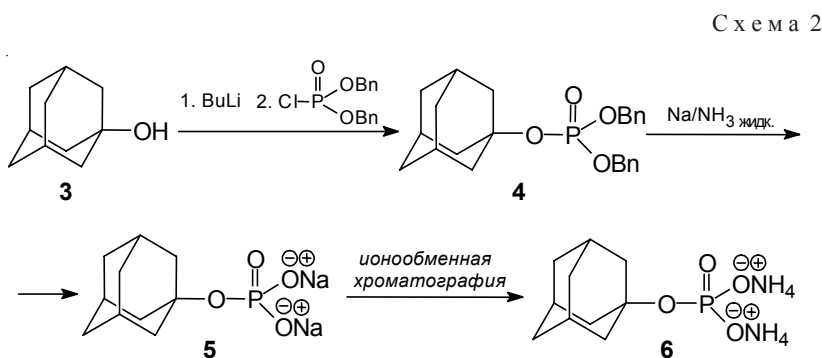


Схема 2

*Похожая проблема обсуждается в тезисах доклада конференции [4], однако речь в них идет о производных дитиофосфорной кислоты.

На первой стадии адамантан-1-ол (**3**) обработали раствором BuLi в ТГФ и ввели в реакцию с дибензилхлорфосфатом [5], в результате чего был получен 1-адамантилдибензилфосфат **4** с выходом 50%. Спектр ЯМР ^{31}P (один сигнал при $\delta = -5,5$ м.д.) и спектр ЯМР ^1H однозначно подтвердили структуру соединения **4** (см. экспериментальную часть).

Удаление бензильных групп осуществляли действием раствора натрия в жидком аммиаке [6]. Полученный в виде натриевой соли эфир фосфорной кислоты с адамантан-1-олом (**5**) сразу же превращали при помощи ионообменной хроматографии в аммонийную соль **6**. В спектре ЯМР ^{31}P соединения **6** наблюдался один сигнал с $\delta = -3,40$ м.д., а в спектре ЯМР ^1H – широкий синглет с центром при 4,87 м.д. (8 H), соответствующий протонам двух ионов аммония. Сигналы протонов ароматических ядер отсутствовали.

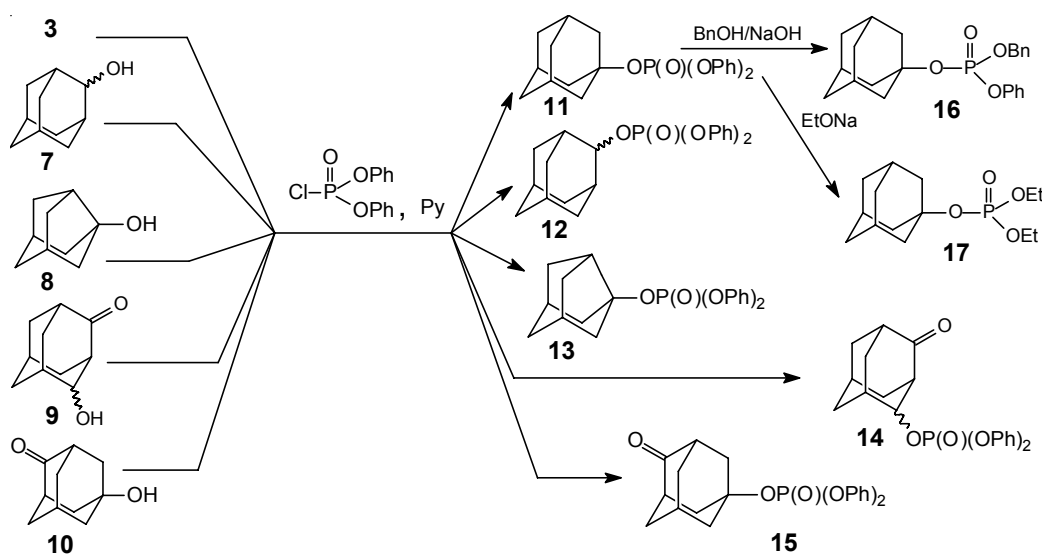
Синтез эфиров фосфорной кислоты с адамантан-1-олом по схеме 2 оказался весьма удобным в препаративном отношении и позволил получить соединение **6** с выходом 47% (из **3**). Следует, однако, заметить, что для замещенных адамантанолов, содержащих карбонильную группу, первая стадия этой схемы оказывается неприемлемой в тех случаях, когда необходимо сохранение карбонила в ходе реакции. Поэтому для таких соединений мы попытались осуществить

иной способ получения соответствующих дибензилфосфатов через реакцию “перезэтерификации” из дифенилхлорфосфатов. Последние (для различных каркасных спиртов) были синтезированы по методикам [5, 7] реакцией спиртов (**3**, **7–10**) с дифенилхлорфосфатом в пиридине (схема 3).

Дифенилфосфаты каркасных спиртов (**11–15**) были получены с высокими выходами (около 90%), а их строение доказано по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P (один сигнал), ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии (по полосам поглощения колебаний P=O связи в области 1285–1295 cm^{-1} и фрагмента C–O–P в области 1195–1200 cm^{-1}). Для карбонилсодержащего спирта **9**, синтезированного по методике [8] в виде смеси *эндо*-, *экзо*-изомеров в соотношении 4:1, соответствующий дифенилфосфат **14** был также получен в виде смеси изомеров с тем же соотношением (по спектру ЯМР ^1H , сигнал протона при C⁴: 5,12 и 4,78 м.д.).

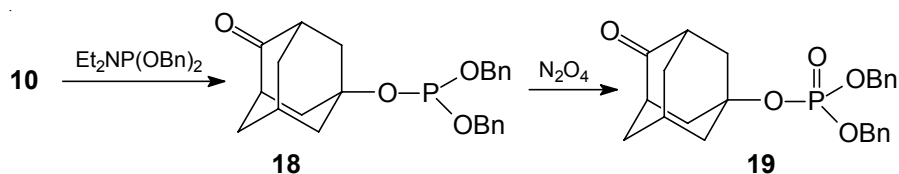
Далее мы попытались на примере соединения **11** провести стадию, в ходе которой предполагалась замена обеих фенильных групп на бензильные. Однако в качестве продукта реакции (1-адамантил)дифенилфосфата с бензилатом натрия (генерируемым *in situ* из бензилового спирта и гидрида натрия) [6] был выделен с низким выходом (10%) только (1-адамантил)фенилбензилфосфат **16***. Строение соединения **16** доказано на основании данных элементного анализа и

Схема 3



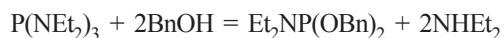
*Отметим, что обмен фенильных групп на этильные в соединении **11** протекает легко, давая (1-адамантил)диэтилфосфат **17** с выходом 46%. Его аналог – (2-адамантил)диэтилфосфат – получается из **12** с выходом 52%.

Схема 4



ЯМР ^1H спектроскопии (в спектре ЯМР ^1H наблюдается сигнал CH_2Ph при 5,12 м.д., интенсивность которого соответствует двум протонам). Полученный результат означает, что метод “перезэтерификации” не очень подходит для синтеза дибензилфосфатов незамещенных и замещенных адамантанолов.

Для получения дибензилфосфатов карбонилсодержащих адамантанолов мы использовали другой подход [9, 10], который осуществили на примере кемантана (**10**) (схема 4). На первой стадии взаимодействия кемантана с синтезированным по реакции



дибензилтриамидофосфитом приводит к получению соединения **18**. Отметим, что если проводить эту реакцию при небольшом вакуумировании (согласно [7]), то большая часть кемантана возгоняется, не вступив в реакцию. Чтобы избежать этого, реагенты выдерживали при температуре 110–120°C и лишь в конце реакции нагревали в вакууме, при этом непрореагировавший кемантан (10–15%) возгоняется.

(4-Оксоадамантил-1)дибензилфосфит **18** окисляли без выделения и очистки при температуре около 20°C. Из трех изученных нами окислительных систем, которые применяются для окисления фосфитов до фосфатов [7], а именно: 1) комплекс перекиси водорода с мочевиной; 2) йодозобензол и 3) окислы азота (V), использование последней дало (4-оксо-адамантил-1)дибензилфосфат **19** с наибольшим выходом (24%). Строение соединения **19** подтверждается данными ЯМР ^{31}P (один сигнал при $\delta = 5,4$ м.д.) и ЯМР ^1H спектроскопии (появление сигналов, соответствующих десяти протонам фенильных групп при $\delta = 7,36$ м.д. и четырем протонам CH_2Ph при $\delta = 5,0$ м.д.). Из (4-оксо-адамантил-1)дибензилфосфата **19** в дальнейшем по схеме 2 (вторая стадия) может быть получен соответствующий эфир фосфорной кислоты с кемантаном.

Таким образом, в настоящей работе предложены весьма удобные способы получения эфиров фосфорной кислоты с каркасными спиртами, в том числе и

карбонилсодержащими. Синтезированы и полностью охарактеризованы десять не описанных ранее соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P регистрировали на приборе BrukerAMX-400 с рабочей частотой 400 МГц с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры регистрировали на приборах “UR-20” и “Specord 75 IR” (в вазелиновом масле). Контроль протекания реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках “Silufol UV-254”. Хроматографическое разделение проводили на колонках с силикагелем “Lancaster” (60–200 мкм).

Дибензил(1-адамантил)фосфат (4). К раствору 0,836 г адамантанола **3** в 20 мл абс. ТГФ при -78°C прибавляли 2,4 мл раствора бутиллития в гексане, перемешивали в течение 15 мин и прибавляли раствор дибензилхлорфосфата в абс. ТГФ при (-65) – $(-70)^\circ\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали до достижения комнатной температуры, прибавляли 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили сульфатом натрия. Остаток после упаривания очищали хроматографически, элюируя смесь бензол:этилацетат (3:1). Получили 1 г соединения **4** в виде желтоватого масла. Выход 50%. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м. д.: $-5,5$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7,30–7,40 м (10H), 5,0–5,1 м (4H), 2,18 ш.с. (3H), 2,09 ш.с. (6H) 1,63 ш.с. (6H).

Диаммонийная соль адамантилфосфорной кислоты (6). В атмосфере сухого аргона при -78°C конденсировали 15–20 мл аммиака, в котором растворяли 0,23 г натрия и прибавляли по каплям раствор 0,421 г соединения **4** в абс. ТГФ. Реакционную массу перемешивали 30–40 мин и нейтрализовали метанолом. Температуру смеси повышали до комнатной, растворитель упаривали. Полученную натриевую соль **5** очищали при помощи ионообменной хроматографии, элюируя дистиллированной водой (предварительно

колонку с рассчитанным количеством ионообменной смолы в K^+ форме промывали 2 л 1 н раствора NH_4Cl и 1,5 л дистиллированной воды). Получили 0,25 г соединения **6**. Выход 93%. Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d^6)* δ , м. д.: -3,40. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d^6), δ м. д.: 4,70–5,1 ш.с. (8H $2NH_4^+$), 2,08 уш.с. (3H каркаш.), 1,97 уш.с. (4H каркаш.), 1,59 уш.с. (8H каркаш.). Найдено, %: С 45,15; Н 8,51; N 5,14. $C_{10}H_{23}N_2O_4P$. Вычислено, %: С 45,09; Н 8,70; N 5,26.

Дифенил(1-адамантил)фосфат (11). К раствору 0,002 моль адамантанола **3** в 6 мл сухого пиридина при 80–90°C прикапывали 0,003 моль дифенилхлорфосфата и перемешивали 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли хлористым метиленом. Осадок хлоргидрата пиридина отфильтровывали, раствор промывали 1 н. HCl (3×10), водой (3×10 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×10 мл), сушили сульфатом натрия. Остаток после отгонки растворителя очищали, пропуская через небольшой слой силикагеля, элюируя бензолом. Получили 0,3 г соединения **11**. Выход 98%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1286 (P = O), 1205 (P–O–C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -16,7. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,15–7,36 м (10H аром.), 2,22–1,62 м (15H каркаш.). Найдено, %: С 68,96; Н 6,57. $C_{22}H_{25}O_4P$. Вычислено, % : С 68,74; Н 6,56.

Дифенил(2-адамантил)фосфат (12) получен аналогично соединению **11** из спирта **7**. Выход 97%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1290 (P=O), 1203 (P–O–C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -12,4. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,17–7,37 м (10H аром.), 4,82 ш.с. (1H, H–C–O, $W_{1/2} = 11,9$ Гц), 4,60 сл.с (1H), 2,12–1,52 м (14H каркаш.). Найдено, %: С 68,58; Н 6,49. $C_{22}H_{25}O_4P$. Вычислено, %: С 68,74; Н 6,56.

Дифенил(3-нор-адамантил)фосфат (13) получен аналогично соединению **11** из спирта **8**. Выход 97%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1290 (P=O), 1200 (P–O–C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -15,34. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,07–7,25 м (10H аром.), 2,49 т (1H), 2,12–2,26 м (4H), 1,90–2,07 м (4H), 1,37–1,53 м (4H). Найдено, %: С 68,30; Н 6,21. $C_{21}H_{23}O_4P$. Вычислено, %: С 68,10; Н 6,26.

Дифенил(4-оксоадамантил-2)фосфат (14) получен аналогично соединению **11** из спирта **9**. Выход 89%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1285 (P=O), 1195 (P–O–C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -12,68. Спектр

ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,19–7,37 м (10H аром.), 5,12 и 4,78 ш.с. (1H H–C–O изомерн.), 2,83 с (1H), 2,55 с (1H), 2,27 ш.с. (2H), 1,57–2,40 м (9H). Найдено, %: С 66,36; Н 5,75. $C_{21}H_{23}O_5P$. Вычислено, %: С 66,33; Н 5,82.

Дифенил(4-оксоадамантил-1)фосфат (15) получен аналогично соединению **11** из кемантана (**10**). Выход 87%. ИК-спектр, cm^{-1} : 1295 (P=O), 1200 (P–O–C). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -16,62. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7,20–7,25 м (10H аром.), 2,67 с (2H H^3, H^5), 2,39–2,41 м (7H), 1,70–2,05 м (4H). Найдено, %: С 66,06; Н 5,70. $C_{21}H_{23}O_5P$. Вычислено, %: С 66,33; Н 5,82.

Фенил-бензил-адамантилфосфат (16). К раствору 3,84 г соединения **11** в 30 мл абс. ТГФ и 3,4 мл бензилового спирта в атмосфере сухого аргона при 0°C прибавляли 1,44 г гидрида натрия и перемешивали 5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл), органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали, остаток очищали хроматографически, элюируя смесью бензол:этилацетат (3:1). Получили 0,4 г соединения **16**. Выход 10%. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -4,8. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7,30–7,40 м (10H), 5,12 с (2H), 2,18 ш.с. (3H), 2,09 ш.с. (6H) 1,63 ш.с. (6H).

1-Адамантилдиэтилфосфат (17). К раствору 1,155 г соединения **11** в 5 мл абс. EtOH прибавляли 0,3 г натрия в 3 мл абс. EtOH. Смесью перемешивали в течение 8 ч, затем выливали на лед, экстрагировали хлористым метиленом (3×5) и промывали водой (5×5 мл). Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия. Остаток после отгонки растворителя очищали хроматографически, элюируя смесью бензол:этилацетат (3:1). Получили 0,4 г соединения **17** в виде желтоватого масла. Выход 46%. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -5,49. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3,94–4,01 ш.с. (4H), 2,01 с (3H), 1,98 с (6H), 1,56 с (6H), 1,23–1,27 (м 6H). Найдено, %: С 58,74; Н 8,35. $C_{14}H_{24}O_4P$. Вычислено, %: С 58,53; Н 8,36.

Аналогичным образом получен 2-адамантилдиэтилфосфат из соединения **12**. Выход 52%. Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ , м. д.: -5,42. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 4,56 с (1H), 4,08–4,16 м (4H), 2,11 с (3H), 1,73–1,88 м (6H) 1,54–1,57 м (6H), 1,33–1,37 т

* δ ДМСО- d^6 перегоняли в атмосфере сухого аргона над гидридом кальция, собирая основную фракцию в приемник со свежепрокаленными молекулярными ситами (4 А)

(6H, J = 8 Гц). Найдено, %: С 58,53; Н 8,36. C₁₄H₂₄O₄P. Вычислено, % С 58,50; Н 8,41.

(4-Оксоадамантил-1)дибензилфосфат (19). Смесь 2,49 г кемантана и 4,75 г N,N диэтилдибензилтриамидофосфита нагревали при 110–120°C в атмосфере сухого аргона 3 ч, отгоняя диэтиламин при атмосферном давлении. Остаток нагревали при той же температуре в вакууме (100 мм рт. ст.). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и растворяли в 15 мл абс. CH₂Cl₂. К полученному раствору (4-оксоадамантил-1)дибензилфосфита (18) при –20°C прибавляли по каплям раствор оксида азота (IV) в CH₂Cl₂ до тех пор, пока реакцион-

ная смесь не окрасилась в ярко синий цвет. Перемешивали в течение 1 ч, продувая через реакционную массу сухой аргон для удаления избытка оксида азота. Полученный раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×30) и водой (3×30), сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали, остаток очищали хроматографически. Получили 1,5 г соединения **19** в виде желтоватого масла. Выход 24%. Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ, м. д.: –5,40. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7,36 с (10H), 5,02–5,05 т (4H), 2,63 с (2H), 2,30 ш.с. (7H), 1,93–1,96 м (4H). Найдено, %: С 67,6; Н 6,38. C₁₄H₂₄O₄P. Вычислено, %: С 67,47; Н 6,50.

Работа выполнена при финансовой поддержке ОХНМ Российской Академии наук и проекта НШ-2552.2006.3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hawkinson J.E., Acosta-Burrueal M., Wood P.L.* // Eur. J. Pharmacol. 1996. **307**. P. 219.
2. *Thomas N.K., Jane D.E., Tse H.W., Watkins J.C.* // Neuropharmacology. 1996. **35**. P. 637.
3. *H. Boehringer, H. Vogt* // Archiv der Pharmazie. 1977. **310**. P. 894.
4. *Шепелева Е.С., Олейник Д.М., Багрий Е.И., Санин П.И.* // Сб. трудов 5-й конференции «Химия и применение фосфорорганических соединений» / Ред. М.И. Кабачник, Е.Е. Нифантьев. М., 1972. P. 369.
5. Успехи органической химии. М., 1963. Т. III. С. 234.
6. *Schulz J., Beaton M.W., Gani D.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2000. **1**. P. 943.
7. Japanese patent N 35833/1999.
8. *Henkel J.G., Spector J.H.* // J. Org. Chem. 1983. **48**. P. 3657.
9. *Nifantiev E.E., Grachev M.M., Burmistrov S. Yu.* // Chem. Rev. 2000. **100**. P. 3755.
10. *Смирнова Л.И., Маленковская М.А., Предводителев Д.А., Нифантьев Э.Е.* // ЖОрХ. 1980. **16**. P. 1170.

Поступила в редакцию 17.09.07

SYNTHESIS OF BRIDGEHEAD ALCOHOLS PHOSPHORIC ESTERS

M.V. Anokhin, N.V. Averina, N.V. Zyk, O.N. Zefirova

(Division of Organic Chemistry, Division of Physical Chemistry)

Synthesis of bridgehead alcohols diphenylphosphates and dibenzylphosphates and the conversion of the latter to phosphoric esters are described.