

УДК 542.91:1'128'118

Л. А. Альметкина, И. С. Низамов, П. А. Гуревич

## ТИОФОСФОРИЛИРОВАНИЕ МЕНТОЛА И ДИМЕТИЛТАРТРАТА

*Ключевые слова:* 1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид, ментол, тартрат, оптическая активность, бактерицидная активность.

*Получены новые оптически активные, рацемические арилдитиофосфоновые и бис(арилдитиофосфоновые) O,S-кислоты. Изучены состав и строение полученных веществ. Подтверждено, что в результате тиофосфорилирования D-(+)-ментола и L-(+)-диметилтартрата рацемизация не наблюдается.*

*Keywords:* 1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide, menthol, tartrate, optical activity, bactericidal activity.

*New optically active, racemic arylthiophosphonic and bis(arylthiophosphonic) O,S-acids have been synthesized. The composition and structure of these obtained compounds were studied. Thiophosphorilation of D-(+)-menthol and L-(+)-dimethyl tartrate doesn result to the racemization.*

## Введение

Одним из направлений в химии элементоорганических соединений является обширная и динамически развивающаяся химия фосфорорганических соединений (ФОС), характеризующиеся многообразием структур, огромным значением их в биохимических процессах. Немаловажную роль в развитии ФОС имеет их практическая значимость, в первую очередь в качестве физиологически активных веществ. Поэтому интенсивное развитие получили новые направления ФОС, в том числе химия тиопроизводных кислот трех- и пентавалентного фосфора которые являются универсальными реагентами и могут быть использованы в тонком органическом и элементоорганическом синтезе для введения целого ряда функциональных групп в сложные молекулы. Некоторые органические тиопроизводные кислот фосфора могут быть использованы в качестве лекарственных средств биорегуляторного типа, содержащих фосфор в качестве биогенного элемента, а на основе фосфорпроизводных изопреноидов могут быть получены практически полезные вещества для фармацевтической и парфюмерной промышленности [1-8].

Объектами наших исследований в реакциях тиофосфорилирования стали природные хиральные одно- и двухосновные спирты и их производные, такие как *D*-(-)-ментол, *DL*-(+)-ментол и *L*-(+)-диметилтартрат, содержащие несколько асимметрических атомов углерода и обладающие оптической активностью, а в качестве дериватизирующих агентов перечисленных нерацемических природных спиртов - 1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфиды, содержащие прохиральные атомы фосфора. Ранее для определения энантиомерного и диастереомерного избытка изопреноидных спиртов с хиральными центрами методом спектроскопии ЯМР <sup>31</sup>P был использован тетрафосфордекасульфид [9, 10].

Нами были получены новые оптически активные, рацемические арилфосфонитиовые и бис(арилфосфонитиовые) O,S-кислоты, обладающие бактерицидной активностью.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры были получены на Фурье-спектрометре Bruker Vector 22 (КВr). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker Avance-600 (600 МГц) в CDCl<sub>3</sub>; спектры ЯМР <sup>31</sup>P - на приборе Bruker CXP-100 (36,5 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре TRACE MS Finnigan MAT (70 эВ, прямой ввод). Величину [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> определяли на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм, натрий-галогеновая лампа).

(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-O-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксибензилфосфонитиовая O,S-кислота 3(a). Была получена по методике описанной в [11]. К раствору 1,0 г (6,4 ммоль) *D*-(+)-ментола 2(a) в 40 мл безводного хлороформа при 20 °C в токе сухого аргона при перемешивании добавляли порциями 2,0 г (3,8 ммоль) 2,4-бис(3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксибензил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид 1(a). Смесь перемешивали 1 ч при 50°C и после охлаждения до комнатной температуры (20°C) фильтровали, из фильтрата упаривали растворитель при пониженном давлении (0,5 мм рт. ст.) при 40 °C в течение 1 ч, затем продолжали упаривание в вакууме (0,02 мм рт. ст.) при 40 °C в течение еще 1 ч. В остатке получено 2,9 г (97%) кислоты 3(a) в виде густого масла. [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> +32,4° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). ИК-спектр (жидкая пленка, ν, см<sup>-1</sup>): 3065 сл, 3039 сл ν (=C-H, Ar); 2955 с, 2927 с, 2868 ср δ (CH<sub>3</sub> as, s; CH<sub>2</sub> as, s); 2546 сл ν (S-H, своб.); 2441 сл ν (S-H, связ.); 1583 с, 1488 с ν (C=C, Ar); 1455 ср δ (CH<sub>3</sub> as); 1370 ср δ (CH<sub>3</sub> s); 1111 с ν [(P)O-C]; 979 о.с.ш ν (O-C); 692 с ν (P=S); 540 ср ν (P-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (J, Гц): 0,86 (д, 3H, CH<sub>3</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6); 0,94 и 0,96 [два д, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6]; 1,12 [м, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH]; 1,23 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH цикл.);

1,49 [с, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, Ar]; 1,58 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6); 1,47 (м, 1H, РОСНСНН-а цикл.); 1,74 (м, 2H, РОСНСНСН<sub>2</sub> цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 2,11 (м, 1H, РОСНСН цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 2,44 (м, 1H, РОСНСНН-е); 3,77 (уш. м, 1H, S-Н); 4,70 (д.д.т, 1H, РОСН цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 8,1); 7,03 (д.д, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 7,09 (д.д, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>P, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 1,1); 7,2 (д.д, 1H, 4-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,3, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 1,1); 7,41 (м, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,3, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 1,1); 7,96 (д.д, 2H, 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>P, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8,8, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14,7). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (CHCl<sub>3</sub>) δ<sub>p</sub>, м.д.: 86,0. Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (I<sub>отн.</sub>, %): 456,5 [M]<sup>+</sup> (1). Найдено, %: С 62,96; Н 8,93; Р 6,50; S 14,19, C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63,12; Н 9,05; Р 6,78; S 14,04, М 456,7.

(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-*O*-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-4-феноксифенилфосфонодитиовая *O,S*-кислота 3(b) получена аналогично 3 (a). Выход 94%, [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> +33,5° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). ИК-спектр (жидкая пленка, ν, см<sup>-1</sup>): 3065 сл, 3039 сл ν (=C-H, Ar); 2955 с, 2927 с, 2868 ср δ (CH<sub>3</sub> as, s; CH<sub>2</sub> as, s); 2546 сл ν (S-H, своб.); 2441 сл ν (S-H, связ.); 1583 с, 1488 с ν (C=C, Ar); 1455 ср δ (CH<sub>3</sub> as); 1370 ср δ (CH<sub>3</sub> s); 1111 с ν [(P)O-C]; 979 о.с.ш ν (O-C); 692 с ν (P=S); 540 ср ν (P-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (J, Гц): 0,86 (д, 3H, CH<sub>3</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6); 0,94 и 0,96 [два д, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6]; 1,12 [м, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH]; 1,23 (м, 1H, CH<sub>3</sub>CH цикл.); 1,48-1,58 (м, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6); 1,47 (м, 1H, РОСНСНН-а цикл.); 1,74 (м, 2H, РОСНСНСН<sub>2</sub> цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 2,11 (м, 1H, РОСНСН цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 2,44 (м, 1H, РОСНСНН-е); 3,77 (уш. м, 1H, S-Н); 4,70 (д.д.т, 1H, РОСН цикл., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6,6, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 8,1); 7,03 (д.д, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,0); 7,09 (д.д, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>P, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,7, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> 1,1); 7,2 (д.д, 1H, 4-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,3); 7,41 (м, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7,3, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 1,1); 7,96 (д.д, 2H, 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>P, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8,8, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 14,7). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (CHCl<sub>3</sub>) δ<sub>p</sub>, м.д.: 83,5. Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (I<sub>отн.</sub>, %): 420,5 [M]<sup>+</sup> (2). Найдено, %: С 62,83; Н 6,95; Р 7,36; S 15,25, М 420,6.

(±)-*O*-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксифенилфосфонодитиовая *O,S*-кислота 3(c) получена аналогично 3 (a) на основе *DL*-метанола с выходом 92 %. Спектральные характеристики ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектров веществ 3(a), 3(b) и 3(c) идентичны. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) δ<sub>p</sub>, м.д.: 86,1. Найдено, %: С 63,33; Н 9,24; Р 6,9; S 14,43, C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>PS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63,12; Н 9,05; Р 6,78; S 14,04.

*O,O'*-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан - 2,3-диил]-2,3-бис(3,5-1,1-диметилэтил-4-гидроксифенилфосфонодитиовая) *O,S*-кислота 6. К раствору 2,1 г (11,8 ммоль) *L*-(+)-диметилтартрата 5 в 20 мл безводного бензола и 20 мл хлороформа при 20 °С в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли порциями 7,0 г (11,7 ммоль) 2,4-бис(3,5-ди-2,2-диметилэтил-4-гидроксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфида 1(a). Смесь нагревали 1 ч при 50 °С и выдерживали ~12 ч при 20 °С, затем смесь фильтровали, фильтрат упаривали 1 ч в вакууме (0,5 мм рт. ст.) при 40 °С и 1 ч в вакууме

(0,02 мм рт. ст.) при 40 °С. В остатке получено 9,0 г (99%) кислоты 6 в виде густого масла, [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> -13,6° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). ИК-спектр (жидкая пленка, ν, см<sup>-1</sup>): 3446 ν (O-H, Ar); 2950 ср ν (CH<sub>3</sub> as, s; CH); 2550 сл. ш ν (S-H); 1742 с ν (O-C=O); 1560 с, 1518 с ν (C=C, Ar); 1430 ср δ (CH<sub>3</sub> as); 1144 с ν [(P)O-C]; 976 с, 957 с ν (O-C); 684 ср ν (P=S); 618 ср ν (P-S). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., (J, Гц): 1,47 и 1,48 [два с, 36H, CH<sub>3</sub>C, Ar]; 3,68 и 3,71 (два с, 6H, CH<sub>3</sub>O); 5,70 (м, 2H, SH); 5,84 и 5,85 (два д, 2H, РОСН-СНОР, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 16,5); 7,90 (д, 4H, 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>P, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 16,5). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) δ<sub>p</sub>, м.д.: 94,3. Масс-спектр (ЭУ), *m/z* (I<sub>отн.</sub>, %): 778,5 [M]<sup>+</sup> (5). Найдено, %: С 52,13; Н 6,88; Р 7,76; S 16,23, C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 52,42; Н 6,73; Р 7,95; S 16,47.

## Обсуждение результатов

Взаимодействием 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(a,b) с *D*-(+)-ментолом 2(a) в безводном хлороформе или безводном бензоле при 50 °С в течение 1 ч получены (1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-*O*-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)арилфосфонодитиовые *O,S*-кислоты 3(a,b) с 94-97% выходом (рис. 1).

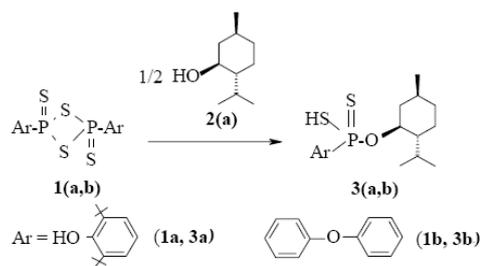


Рис. 1 – Схема взаимодействия 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(a,b) с *D*-(+)-ментолом 2(a)

Фосфонодитиовые *O,S*-кислоты 3(a,b) можно рассматривать как продукты «внедрения» мономерных фрагментов 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(a,b) общей формулы ArPS<sub>2</sub> по связи Н-О спирта 2(a). Параметры ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>31</sup>P и масс-спектров соединений 3(a,b), подтверждающие их дитиофосфонатное строение, представлены в экспериментальной части. В спектрах ЯМР <sup>31</sup>P в CHCl<sub>3</sub> кислот 3(a) и 3(b) имеются синглетные сигналы при δ<sub>p</sub> 86,0 и 83,5 м.д. соответственно, что характерно для фосфонодитиовых *O,S*-кислот [10]. Рацемизация в результате реакции тиофосфорилирования *D*-(+)-ментола 2(a) не происходит. Кислота 3(a) имеет угол оптического вращения [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> +32,4° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), тогда как кислоте 3(b) соответствует несколько больший угол [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> +33,5° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Оптическая активность кислот 3(a,b) обусловлена хиральностью атомов углерода ментильного заместителя. Несмотря на то, что четырехкоординированный атом фосфора в кислотах 3(a,b) является асимметрическим, диастереомеры не образуются благодаря прототропному 1,3-смещению в триаде гетероатомов Н-S-P=S, что приводит к

вырождению теоретически возможных диастереомеров.

Реакция 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов с *D*-(+)-ментолом открывает путь к оптически активным фосфонитиновым *O,S*-кислотам с потенциальной биологической активностью. Однако в ряде случаев рацемические фосфорорганические соединения практически не уступают по биологической активности индивидуальным изомерам. Поэтому нами на основе *DL*-ментола 2 (b) синтезирована рацемическая *O*-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-3,5-ди-2,2-диметилэтил-4-гидрокси-фенилфосфонитиновая *O,S*-кислота 3(c), параметры ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектров которой идентичны данным *D*-(+)-изомера 3(a) (рис. 2).

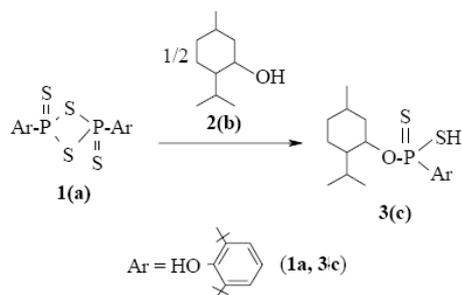


Рис. 2 - Схема взаимодействия 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(a) с *DL*-ментолом 2(b)

Ранее реакциями 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с гликолями [29-31] были синтезированы бисфосфонитиновые кислоты с двумя терминальными фрагментами S=P-SH. В развитие этих исследований мы получили *O,O'*-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-2,2-диметилэтил-4-гидроксифенилфосфонитиновую) *O,S*-кислоту 6 при нагревании смеси 1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфида 1(a) с *L*-(+)-диметилтарtratом 5 при 50 °C в течение 1 ч (рис. 3).

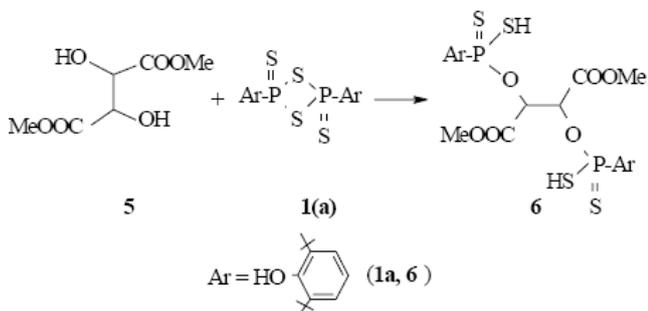


Рис. 3 - Схема взаимодействия *L*-(+)-диметилтартрата 5 с 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидом 1(a)

В спектре ЯМР <sup>31</sup>P в бензоле кислоты 6 присутствует синглетный сигнал при δ<sub>p</sub> 94,3 м.д. Угол оптического вращения [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> кислоты 6 составляет -13,6° (с 1,0, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>).

Предложенные подходы к синтезу оптически активных и рацемических арилфосфонитиновых и бис(арилфосфонитиновых) *O,S*-кислот предоставили возможность провести среди них поиск веществ, обладающих биологической активностью, что будет отражено в последующих работах.

## Выводы

4-Диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфиды взаимодействуют с *D*-(+)-ментолом и *L*-(+)-диметилтарtratом с образованием оптически активных арилфосфонитиновых *O,S*-кислот. В результате тиофосфорилирования *D*-(+)-ментола 2(a) и *L*-(+)-диметилтартрата 5 рацемизация не наблюдается.

## Литература

1. В.Д. Колесник. Автореф. дисс. канд. хим. наук, Новосибирск, 2002. 19 с.
2. Т.Б. Хлебникова. Автореф. дисс. канд. хим. наук. Пермь, 2003. 20 с.
3. D.Q. Shi, H.Q. Huang, R.Y. Chen, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **177**, 665-670 (2002).
4. I. Zgani, C. Menut, M. Seman, V. Gallois, V. Laffont, J. Liautard, J.-P. Liautard, M. Criton, J.-L. Montero, *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 8, 4600-4612 (2004).
5. M.K. Kim, T.S. Kleckley, A.J. Wiemer, S.A. Holstein, R.J. Hohl, D.F. Wiemer, *Journal of Organic Chemistry*, **69**, 24, 8186-8193 (2004).
6. F. Minutolo, S. Bertmi, L. Betti, R. Danessi, G. Gervasi, G. Giannaccini, A. Martinelli, A.M. Papini, E. Peroni, G. Placanica, S. Rapposelli, T. Tuccinardi, M. Macchia, *Chemistry and Medicinal Chemistry*, **1**, 2, 218-224 (2006).
7. I. Zgani, C. Menut, J.-L. Montero *Heteroatom Chemistry*, **13**, 7 654-661 (2002).
8. Ш.А.Фаттахов, О.В.Воскресенская, Р.И.Тарасова, М.Б.Газизов, Р.З.Мусин. Вестник Казанского технологического университета, **6**, 20-28 (2010)
9. В.А. Альфонсов, Г.Г. Гарифзянова, М.Н. Димухаметов, А.А. Бредихин, *Журнал общей химии*, **68**, 3, 517 (1998).
10. B.L. Feringa, *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, **9**, 695-696 (1987).
11. Л.А. Апыметкина, И.С. Низамов, А.В. Софронов и др., *Химия растит, сырья*, **4**, 57-64 (2011).