

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-(+)-диметилтарtrat, содержащие несколько асимметрических атомов углерода и обладающие оптической активностью, а в качестве дериватирующих 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 ^{31}P был использован тетрафосфордекасульфид [9, 10].

Нами были получены новые оптически активные, рацемические арилфосфонодитиовые и бис(арилфосфонодитиовые) O,S-кислоты, обладающие бактерицидной активностью. Экспериментальная часть ИК-спектры были получены на Фурье-спектрометре Bruker Vector 22 (KBг). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-600 (600 МГц) в CDCl_3 : спектры ЯМР ^{31}P - на приборе Bruker CXP-100 (36,5 МГц) относительно внешнего стандарта (85%-ная H_3PO_4). Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре TRACE MS Finnigan MAT (70 эВ, прямой ввод). Величину $[\alpha]_D^{25}$ определяли на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм, натрий-галогеновая лампа). (1S,2R,5S)-(+)-O-(2-1-метилэтил-5-метил-циклогексил)-3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксифенилфосфонодитиовая 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 °С в токе сухого аргона при перемешивании добавляли порциями 2,0 г (3,8 ммоль) 2,4-бис(3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид 1(a). Смесь перемешивали 1 ч при 50 °С и после охлаждения до комнатной температуры (20 °С) фильтровали, из фильтрата упаривали растворитель при пониженном давлении (0,5 мм рт. ст.) при 40 °С в

течение 1 ч, затем продолжали упаривание в вакууме (0,02 мм рт. ст.) при 40 °С в течение еще 1 ч. В остатке получено 2,9 г (97%) кислоты 3(a) в виде густого масла. $[\alpha]_{22D}^{+32,4^{\circ}}$ (с 1,0, C₆H₆). ИК-спектр (жидкая пленка, ν , см⁻¹): 3065 сл, 3039 сл ν (=C-H, Ar); 2955 с, 2927 с, 2868 ср d (CH₃ as, s; CH₂ as, s); 2546 сл n (S-H, своб.); 2441 сл n (S-H, связ.); 1583 с, 1488 с n (C=C, Ar); 1455 ср d (CH₃ as); 1370 ср d (CH₃ s); 1111 с n [(P)O-C]; 979 о.с.ш n (O-C); 692 с n (P=S); 540 ср n (P-S). Спектр ЯМР ¹H, d, м.д., (J, Гц): 0,86 (д, 3H, CH₃CH, 3JHH 6,6); 0,94 и 0,96 [два д, 6H, (CH₃)₂CH, 3JHH 6,6]; 1,12 [м, 1H, (CH₃)₂CH-CH]; 1,23 (м, 1H, CH₃CH цикл.); 1,49 [с, 18H, (CH₃)₃C, Ar]; 1,58 (м, 2H, CH₃CHCH₂CH₂ цикл., 3JHH 6,6); 1,47 (м, 1H, РОСНСНН-а цикл.); 1,74 (м, 2H, РОСНСНCH₂ цикл., 3JHH 7,0); 2,11 (м, 1H, РОСНСН цикл., 3JHH 7,0); 2,44 (м, 1H, РОСНСНН-е); 3,77 (уш. м, 1H, S-H); 4,70 (д.д.т, 1H, РОСН цикл., 3JHH 6,6, 3JPH 8,1); 7,03 (д.д, 2H, 3,5-C₆H₂O, 3JHH 7,0); 7,09 (д.д. 2H, 3,5-C₆H₂P, 3JHH 7,7, 4JPH 1,1); 7,2 (д.д, 1H, 4-C₆HO, 3JHH 7,3, 4JPH 1,1); 7,41 (м, 2H, 3,5-C₆H₂O, 3JHH 7,3, 3JPH 1,1); 7,96 (д.д, 2H, 2,6-C₆H₂P, 3JHH 8,8, 3JPH 14,7). Спектр ЯМР ³¹P (CHCl₃) dp, м.д.: 86,0. Масс-спектр (ЭУ), m/z (Iотн, %): 456,5 [M]⁺ (1). Найдено, %: C 62,96; H 8,93; P 6,50; S 14,19, C₂₄H₄₁O₂PS₂. Вычислено, %: C 63,12; H 9,05; P 6,78; S 14,04, M 456,7. (1S,2R,5S)-(+)-O-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-4-феноксифенилфосфонодитиовая O,S-кислота 3(b) получена аналогично 3 (a). Выход 94%, $[\alpha]_{22D}^{+33,5^{\circ}}$ (с 1,0, C₆H₆). ИК-спектр (жидкая пленка, ν , см⁻¹): 3065 сл, 3039 сл ν (=C-H, Ar); 2955 с, 2927 с, 2868 ср d (CH₃ as, s; CH₂ as, s); 2546 сл n (S-H, своб.); 2441 сл n (S-H, связ.); 1583 с, 1488 с n (C=C, Ar); 1455 ср d (CH₃ as); 1370 ср d (CH₃ s); 1111 с n [(P)O-C]; 979 о.с.ш n (O-C); 692 с n (P=S); 540 ср n (P-S). Спектр ЯМР ¹H, d, м.д., (J, Гц): 0,86 (д, 3H, CH₃CH, 3JHH 6,6); 0,94 и 0,96 [два д, 6H, (CH₃)₂CH, 3JHH 6,6]; 1,12 [м, 1H, (CH₃)₂CH-CH]; 1,23 (м, 1H, CH₃CH цикл.); 1,48-1,58 (м, 2H, CH₃CHCH₂CH₂ цикл., 3JHH 6,6); 1,47 (м, 1H, РОСНСНН-а цикл.); 1,74 (м, 2H, РОСНСНCH₂ цикл., 3JHH 7,0); 2,11 (м, 1H, РОСНСН цикл., 3JHH 7,0); 2,44 (м, 1H, РОСНСНН-е); 3,77 (уш. м, 1H, S-H); 4,70 (д.д.т, 1H, РОСН цикл., 3JHH 6,6, 3JPH 8,1); 7,03 (д.д, 2H, 3,5-C₆H₂O, 3JHH 7,0); 7,09 (д.д. 2H, 3,5-C₆H₂P, 3JHH 7,7, 4JPH 1,1); 7,2 (д.д, 1H, 4-C₆HO, 3JHH 7,3); 7,41 (м, 2H, 3,5-C₆H₂O, 3JHH 7,3, 3JPH 1,1); 7,96 (д.д, 2H, 2,6-C₆H₂P, 3JHH 8,8, 3JPH 14,7). Спектр ЯМР ³¹P (CHCl₃) dp, м.д.: 83,5. Масс-спектр (ЭУ), m/z (Iотн, %): 420,5 [M]⁺ (2). Найдено, %: C 62,52; H 6,92; P 7,38; S 15,44, C₂₂H₂₉O₂PS₂. Вычислено, %: C 62,83; H 6,95; P 7,36; S 15,25, M 420,6. (±)-O-(2-1-метилэтил-5-метилциклогексил)-3,5-ди-1,1-диметилэтил-4-гидроксифенилфосфоно-дитиовая O,S-кислота 3(c) получена аналогично 3 (a) на основе DL-метанола с выходом 92 %. Спектральные характеристики ИК- и ЯМР ¹H-спектров веществ 3(a), 3(b) и 3(c) идентичны. Спектр ЯМР ³¹P (C₆H₆) dp, м.д.: 86,1. Найдено, %: C 63,33; H 9,24; P 6,9; S 14,43, C₂₄H₄₁O₂PS₂. Вычислено, %: C 63,12; H 9,05; P 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(а). 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, $[\alpha]_{22D}^{20} -13,6^\circ$ (с 1,0, C₆H₆). ИК-спектр (жидкая пленка, ν , см⁻¹): 3446 н (О-Н, Ar); 2950 ср н (CH₃ as, s; CH); 2550 сл. ш н (S-H); 1742 с н (О-С=О); 1560 с, 1518 с н (C=C, Ar); 1430 ср d (CH₃ as); 1144 с н [(P)O-C]; 976 с, 957 с ν (O-C); 684 ср н (P=S); 618 ср н (P-S). Спектр ЯМР ¹H, d, м.д., (J, Гц): 1,47 и 1,48 [два с, 36H, CH₃C, Ar]; 3,68 и 3,71 (два с, 6H, CH₃ O); 5,70 (м, 2H, SH); 5,84 и 5,85 (два д, 2H, POCH-CHOP, 3JPH 16,5); 7,90 (д, 4H, 2,6-C₆H₂P, 3JPH 16,5). Спектр ЯМР ³¹P (C₆H₆) dp, м.д.: 94,3. Масс-спектр (ЭУ), m/z (Iотн, %): 778,5 [M]⁺ (5). Найдено, %: C 52,13; H 6,88; P 7,76; S 16,23, C₃₄H₅₂O₈P₂S₄. Вычислено, %: C 52,42; H 6,73; P 7,95; S 16,47. Обсуждение результатов Взаимодействием 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(а,b) с D-(+)-ментолом 2(а) в безводном хлороформе или безводном бензоле при 50 °С в течение 1 ч получены (1S,2R,5S)-(+)-O-(2-1-метитэтил-5-метилциклогексил)арилфосфонодитиовые O,S-кислоты 3(а,b) с 94-97% выходом (рис. 1). Рис. 1 - Схема взаимодействия 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(а,b) с D-(+)-ментолом 2(а) Фосфонодитиовые O,S-кислоты 3(а,b) можно рассматривать как продукты «внедрения» мономерных фрагментов 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидов 1(а,b) общей формулы ArPS₂ по связи Н-О спирта 2(а). Параметры ИК, ЯМР ¹H и ³¹P и масс-спектров соединений 3(а,b), подтверждающие их дитиофосфонатное строение, представлены в экспериментальной части. В спектрах ЯМР ³¹P в CHCl₃ кислот 3(а) и 3(б) имеются синглетные сигналы при dp 86,0 и 83,5 м.д. соответственно, что характерно для фосфонодитиовых O,S-кислот [10]. Рацемизация в результате реакции тиофосфорилирования D-(+)-ментола 2(а) не происходит. Кислота 3(а) имеет угол оптического вращения $[\alpha]_{22D}^{20} +32,4^\circ$ (с 1,0, C₆H₆), тогда как кислоте 3(б) соответствует несколько больший угол $[\alpha]_{22D}^{20} +33,5^\circ$ (с 1,0, C₆H₆). Оптическая активность кислот 3(а,b) обусловлена хиральностью атомов углерода ментильного заместителя. Несмотря на то, что четырехкоординированный атом фосфора в кислотах 3(а,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 фосфонодитиовым 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 О-(2-1-метилэтил-5-метил-циклогексил)-3,5-ди-2,2-диметилэтил-4-гидрокси-фенилфосфонодитиовая О,S-кислота 3(c), параметры ИК- и ЯМР ¹H-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 бисфосфонодитиовые кислоты с двумя терминальными фрагментами S=P-SH. В развитие этих исследований мы получили О,О'-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-2,2-диметалэтал-4-гидроксифенилфосфо-нодитиовую) О,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-(+)-диметилтарtrата 5 с 2,4-диарил-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфидом 1(a) В спектре ЯМР ³¹P в бензоле кислоты 6 присутствует синглетный сигнал при δ 94,3 м.д. Угол оптического вращения $[\alpha]_{22D}$ кислоты 6 составляет -13,6° (с 1,0, C₆H₆). Предложенные подходы к синтезу оптически активных и рацемических арилфосфонодитиовых и бис(арилфосфоно-дитиовых) О,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 арилфосфонодитиовых О,S-кислот. В результате тиофосфорилирования D-(+)-ментола 2(a) и L-(+)-диметилтарtrата 5 рацемизация не наблюдается.