

На правах рукописи

НИКИТИНА КРИСТИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
ПРИРОДНОГО ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА
И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

02.00.03-органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Казань 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова
Казанского научного центра РАН

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Альфонсов Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Газизов Мукаттис Бариевич

доктор химических наук,
Стойков Иван Иванович

Ведущая организация: Санкт-Петербургский
государственный технологический
университет растительных
полимеров.

Защита диссертации состоится 3 декабря 2009 г. в 14.30 на заседании Диссертационного совета Д 212.081.03 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В.И. Ульянова – Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета и научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН. С авторефератом можно ознакомиться на сайтах КГУ (www:ksu.ru) и ИОФХ КазНЦ РАН (www:iopc.knc.ru).

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, Кремлевская, 18, Казанский государственный университет, Научная часть, или по электронной почте kazymova@ksu.ru.

Автореферат диссертации разослан “30” октября 2009 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент

Казымова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Проблема поиска новых дешевых и доступных природных и синтетических источников хиральности для использования в органическом и элементоорганическом асимметрическом синтезе в последнее время приобретает все большее значение в связи с востребованностью энантиочистых веществ фармацевтической промышленностью в качестве субстанций лекарственных препаратов. В соответствии с последними фармакопейными требованиями, предъявляемыми к лекарственным средствам в мире, все субстанции лекарственных препаратов, содержащие хиральные молекулы, должны использоваться в энантиочистом виде. Применение энантиочистых веществ также актуально в тонком органическом синтезе для получения лигандов хиральных металлокомплексных катализаторов. В последние годы, в связи с бурным развитием супрамолекулярной химии, энантиочистые соединения широко применяются и для дизайна хиральных молекулярных рецепторов, способных к избирательному распознаванию и связыванию асимметрических молекул.

В качестве хиральных энантиочистых исходных соединений в асимметрическом синтезе широко используются винная кислота, природные и синтетические аминокислоты, хиральные спирты, амины и их производные. Набор этих соединений довольно ограничен, что связано со сложностью их получения и, как следствие, высокой стоимостью. В последние годы в ИОФХ им.А.Е.Арбузова КазНЦ РАН проводятся исследования, связанные с изучением возможности использования в органическом синтезе природного дитерпеноида изостевиола (ИС) и его производных, легко получаемых из доступного природного сырья – растения *Stevia rebaudiana Bertoni* (стевия). Привлекательными свойствами этого соединения являются его 100 % энантиомерная чистота, достаточно большое содержание (до 10%) в природном сырье и легкость выделения из него, наличие реакционноспособных группировок, способных к функционализации, конфигурационная устойчивость хиральных центров и высокая стереоселективность при модификации.

Целью работы явилось получение фосфорилированных производных ИС, модифицированных как по карбоксильной, так и по кетонной группе, которые могут послужить в дальнейшем исходными реагентами для синтеза новых типов хиральных энантиочистых фосфорорганических соединений (ФОС), обладающих полезными свойствами, в том числе, биологической активностью; получение соединений включения ИС с реакционноспособными субстратами, в том числе фосфорсодержащим, и исследование их свойств; вовлечение ИС в синтез ФОС в качестве катализатора.

Научная новизна работы заключается в том, что до начала наших исследований ИС не был использован в практике элементоорганического, в частности, фосфорорганического синтеза. В реакции метил *ent*-16 α -

гидроксибейеран-19-оата с PCl_3 получен метил *ent*-16 α -дихлорфосфитобейеран-19-оат (хлорангидрид Меншуткина), гидролиз которого привел к метил-*ent*-16 α -фосфитобейеран-19-оату – первому гидрофосфорильному соединению в ряду терпеноидов, новому исходному реагенту для синтеза разнообразных ФОС. Модификация карбоксильной группы ИС привела к первым представителям ацилфосфонатов в ряду терпеноидов, оказавшихся весьма устойчивыми, что не характерно для ацилфосфонатов вообще.

Получен первый клатрат ИС с фосфорсодержащим «гостем», в качестве которого использован фенилфосфин. Обнаружено, что фенилфосфин в нем устойчивее свободного. Получен большой ряд кристаллических соединений включения ИС с бензальдегидами (ранее в этом ряду был известен лишь один пример с незамещенным бензальдегидом) и первый клатрат ИС с основанием Шиффа, а именно с бензалметиламином. Рентгеноструктурное исследование новых клатратов ИС показало изоструктурность их ранее полученным, но выявило и некоторые особенности, например, разупорядоченность “гостя”.

Показана каталитическая активность изостевиола в реакциях Кабачника – Филдса и Пудовика, приводящих к образованию практически важного класса соединений – α -аминофосфонатам.

Практическая значимость предпринятого исследования состоит в разработке простых и удобных методов получения фосфорилированных производных ИС, которые, в свою очередь, могут послужить исходными соединениями в синтезе новых энантиочистых ФОС. Полученные результаты и выявленные закономерности представляют собой основу для дальнейшего изучения реакционной способности ИС в процессах фосфорилирования с целью получения биологически активных соединений, сочетающих в себе фосфорсодержащий и бейерановый (дитерпеноидный) фрагменты. Полученные результаты расширяют представление о химии природного соединения ИС, позволяют вести направленный синтез элементоорганических соединений на его основе. Устойчивость фенилфосфина в соединении включения с ИС открывает новые возможности для применения его в фосфорорганическом синтезе. Каталитическая активность ИС может быть использована в других реакциях ФОС.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована на Международной конференции, посвященной 50-летию Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (Москва, 2004), XIV-ой Международной конференции по химии фосфорорганических соединений (Казань, 2005), XV-ой Международной конференции по химии ФОС (Санкт-Петербург, 2008), V-ой Всероссийской школе-конференции “Химия и технология растительных веществ” (Уфа, 2008), II-ой Региональной научно-практической конференции “Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений” (Казань, 2009), научно-практической конференции “Биологически активные вещества: фундаментальные и

прикладные вопросы получения и применения” (Новый Свет, АР Крым, Украина, 2009), итоговых конференциях Казанского научного центра РАН 2004, 2007, 2008 гг.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, тезисы 6-ти докладов на Российских и Международных научных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа оформлена на 147 страницах, содержит 5 таблиц, 35 рисунков, 7 схем, библиографию, включающую 155 наименований и состоит из трех глав. Первая глава представляет собой обзор литературных данных о биологической активности, структурных особенностях и реакционной способности дитерпеноида ИС и содержит имеющиеся в литературе сведения о реакциях фосфорилирования терпеноидов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных в данной работе результатов. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (гранты 07-03-00617, 03-03-33082, 01-03-32190), Американским Фондом Гражданских Исследований и Развития (CRDF, грант RUC2-2638-КА-05), Фондом НИОКР Академии наук Республики Татарстан (грант 07-7.2-129/2003).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Фосфорилирование изостевиола и его производных

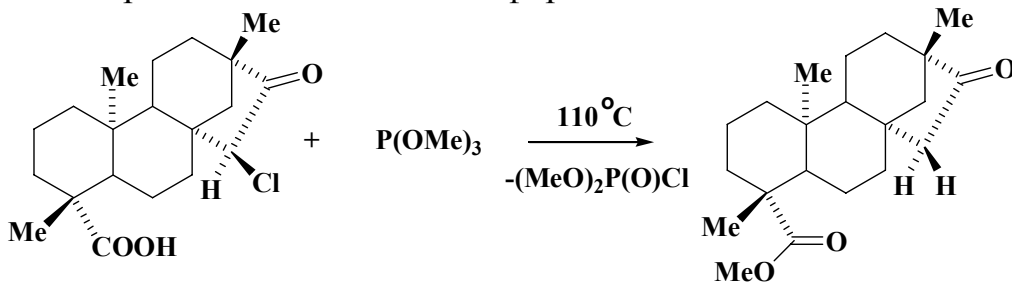
Среди многочисленных типов ФОС большой интерес в последнее время вызывают фосфорорганические производные природных соединений, являющиеся оптически активными, часто обладающие биологически ценными свойствами. Объектом нашего исследования явился природный дитерпеноид изостевиол, не исследуемый ранее в реакциях с ФОС. Структура этого соединения представлена на рис. 1.

Рис. 1. Структура ИС.

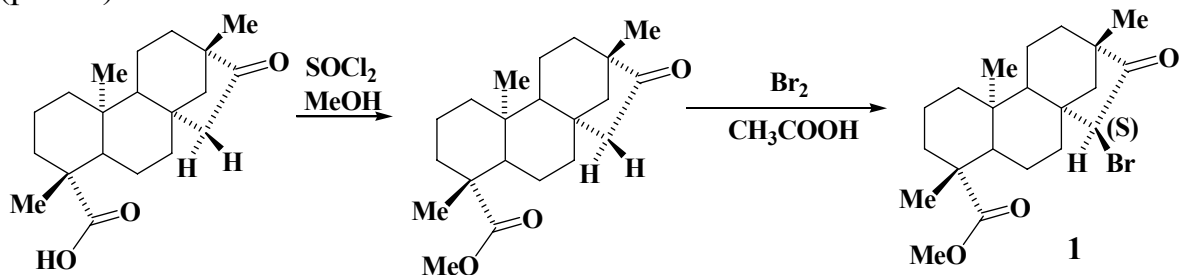
1.1. Реакции 15-галогенпроизводных изостевиола с соединениями трехвалентного фосфора

α -Галогенкарбонильные соединения в химии ФОС занимают особое место. Именно с использованием этих соединений в ряду производных трехвалентного фосфора (Р(III)) немецким ученым Перковым была открыта реакция, приводящая к образованию енолфосфатов, составившая фундамент химии ФОС и получившая в дальнейшем его имя.

При комнатной температуре 15-хлоризостевиол не взаимодействовал с $P(OMe)_3$. При кипячении же его в избытке фосфита в течение 5-и часов происходило образование метилового эфира изостевиола.

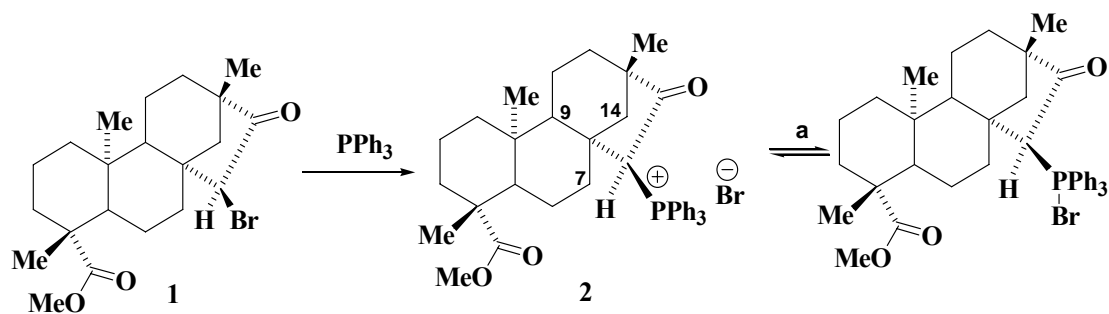


Предположив, что защита карбоксильной группы ИС приведет к предотвращению ее алкилирования и направит реакцию в сторону образования продукта реакции Перкова, мы получили по известной методике метиловый эфир изостевиола и разработали способ бромирования его Br_2 в ледяной уксусной кислоте. В результате с выходом 92% был получен метиловый эфир 15-бромизостевиола **1** исключительно с S-конфигурацией атома С в положении 15 (рис. 2).



Полученный бромкетон **1** был введен в реакцию с $P(OMe)_3$. После кипячения в избытке $P(OMe)_3$ в течение 5-и часов он возвращался из реакции непрореагировавшим. Лишь при более длительном нагревании (36 ч) в реакционной смеси наблюдалось появление небольшого количества продуктов реакций Перкова и Арбузова (δ_r 2.36 и 32.97 м.д.). Кроме того по данным ЯМР 1H и масс-спектров в смеси находился исходный бромкетон **1** и метиловый эфир изостевиола, образование которого можно объяснить, вероятно, восстанавливающим действием $P(OMe)_3$.

Было показано, что в реакции 15-бромизостевиола **1** с PPh_3 при комнатной температуре в сухом бензоле в атмосфере Ar образуется фосфониевая соль **2** со связью P-C, о чем свидетельствовало наличие в спектре ЯМР 1H сигнала протона при C^{15} в виде $\delta\delta$ с δ 2,54 м.д. ($^2J_{HP} = 18.2$, $^4J_{HH} = 3.5$ Гц). Сравнение спектра ЯМР 1H соединения **2** со спектром ИС позволило предположить, что атом водорода при атоме C^{15} в аддукте **2** занимает α -положение, а $^4J_{HH}$ относится к взаимодействию этого атома с аксиальными атомами H при C^7 и C^{14} . Таким образом, замещение атома брома происходит с сохранением конфигурации атома C^{15} .



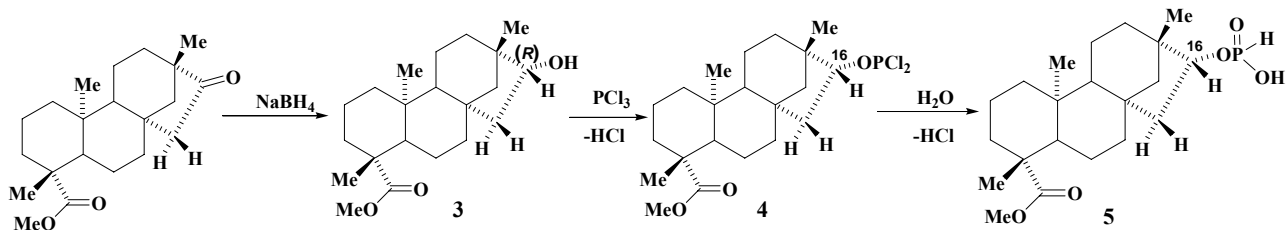
Хим. сдвиг ядер Р в спектрах ЯМР ³¹Р аддукта 2 в области 30-40 м.д. зависел от природы растворителя и концентрации образца. Такое поведение сигнала, возможно, связано с фосфоний-фосфорановым равновесием **a**, характерным для этого типа соединений. Выдерживание аддукта 2 на воздухе приводило к разрыву связи Р-С и образованию метилового эфира изостевиола и трифенилфосфиноксида.

Таким образом, реакции 15-галогенпроизводных ИС с соединениями Р(III) либо протекают неоднозначно и в жестких условиях, либо приводят к неустойчивым продуктам. Возможно, это происходит вследствие затрудненности подхода фосфорсодержащих нуклеофильных реагентов к электрофильным центрам в галогенкарбонильном фрагменте в связи со стерическим эффектом изостевиольного каркаса.

1.2. Гидрофосфорильные соединения на основе изостевиола и их превращения

Базовыми соединениями среди производных Р(III), широко применяемыми в синтезе ФОС, являются гидрофосфорильные соединения, однако примеры модификации их хиральными заместителями ограничены.

Нами из метилового эфира изостевиола восстановлением NaBH₄ получен соответствующий спирт 3 с R-конфигурацией атома C¹⁶, взаимодействие которого с PCl₃ в условиях избытка последнего привело к образованию хлорангида Меншуткина – метил *энт*-16α-дихлорфосфитобейеран-19-оата 4 с хим. сдвигом в спектре ЯМР ³¹Р 176.10 м.д. (³J_{PH} = 10.5 Гц). Дихлорфосфит 4 гигроскопичен и легко подвергался гидролизу влагой воздуха или при обработке водой с образованием первого гидрофосфорильного соединения в ряду терпеноидов с хиральным бейерановым заместителем у атома Р - метил *энт*-16α-фосфитобейеран-19-оата 5, имеющего в спектре ЯМР ³¹Р характерный *dd* с δ_р 8.01 м.д. (J_{PH} = 705.3, ³J_{PH} = 8.0 Гц).

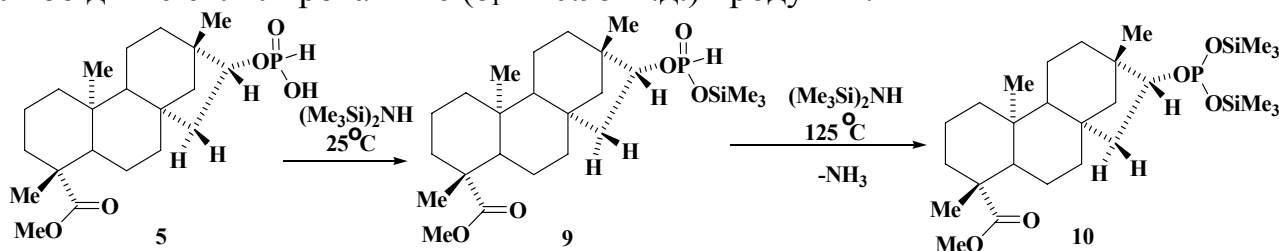


В спектре ЯМР ^1H соединения **3** сигнал метинового протона при атоме C^{16} имеет вид $\delta\delta$ с δ 3.87 м.д., мультиплетность которого обусловлена $^3J_{\text{HH}\alpha}=10.8$ и $^3J_{\text{HH}\beta}=4.1$ Гц. В соединении **4** метиновый протон при атоме C^{16} проявляется в виде $\delta\delta\delta$ в области 4.60 м.д. ($^3J_{\text{HP}}=10.5$, $^3J_{\text{HH}\alpha}=14.9$, $^3J_{\text{HH}\beta}=3.6$ Гц). В спектре ЯМР ^1H соединения **5** сигнал метинового протона при атоме C^{16} также имеет вид $\delta\delta\delta$ с δ 4.47 м.д. ($^3J_{\text{HP}}=8.0$, $^3J_{\text{HH}\alpha}=13.9$, $^3J_{\text{HH}\beta}=3.9$ Гц). Сигнал протона, непосредственно связанного с атомом P, имеет хим. сдвиг 6.80 м.д. ($J_{\text{HP}}=705.3$ Гц). Единственный набор сигналов для всех протонов в соединениях **4** и **5** свидетельствует о том, что ни при фосфорилировании спирта **3**, ни при гидролизе дихлорфосфита **4**, вероятнее всего, не происходит рацемизации углеродного атома C^{16} . Таким образом, фосфит **5** получен нами в энантиоцистом виде.

Соединение **5** образует соли с органическими основаниями, в частности, с триэтиламино и пиридином. Строение солей **6**, **7** доказано спектральными методами (ЯМР ^{31}P и ^1H , ИК), состав - элементным анализом.

Взаимодействие хлорфосфита **4** с эквимольным количеством триэтиламина и метилового спирта приводит к образованию полного фосфита **8** ($\delta_{\text{P}} 140.00$ м.д., $^3J_{\text{PH}}=9.2$ Гц).

Силилирование соединения **5** гексаметилдисилазаном в зависимости от условий проведения реакции даёт либо моно- **9** ($\delta_{\text{P}} 4.36$ м.д., $J_{\text{PH}}=678.6$ Гц), либо ди-**10** силилированные ($\delta_{\text{P}} 120.95$ м.д.) продукты.

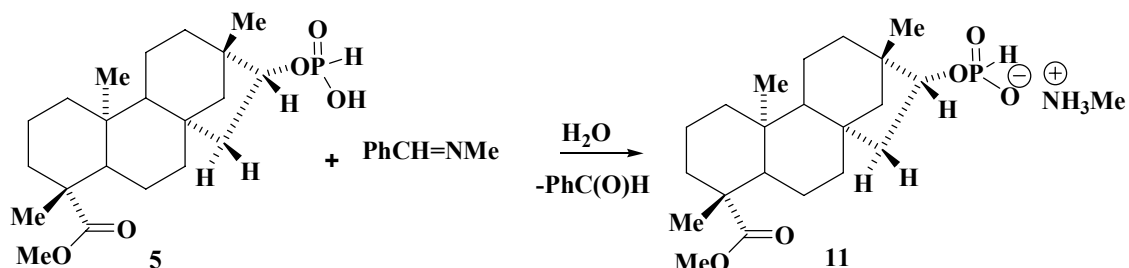


Продукты **8-10** охарактеризованы в сыром виде.

Наиболее важными реакциями гидрофосфорильных соединений являются реакции Пудовика и Абрамова, протекающие с образованием α -гетерозамещенных алкилфосфонатов. В литературе немного работ, посвященных реакциям монозамещенных производных фосфористой кислоты с непредельными соединениями.

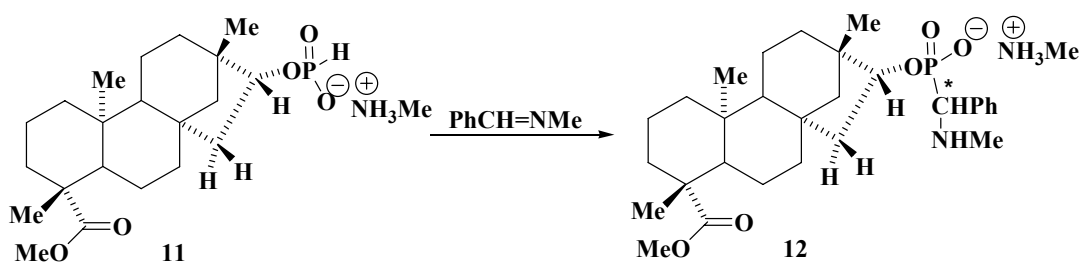
Соединение **5** реагирует с избытком бензальдегида только при нагревании до 120°C , однако выделить из реакции индивидуальные соединения нам не удалось ввиду образования большого количества продуктов неустановленного

строения. Из реакционной смеси эквимольных количеств соединения **5** и бензальметиламина после выдерживания ее при комнатной температуре в течение суток была выделена метиламмониевая соль **11**, явившаяся, очевидно, результатом гидролиза имина влагой воздуха в кислой среде.



Продукт **11** в спектре ЯМР ^{31}P проявляется сигналом с δ_{P} 2.85 м.д. ($J_{\text{PH}} = 614.3$, $^3J_{\text{PH}} = 9.9$ Гц). В спектре ЯМР ^1H этого соединения присутствует сигнал метильных протонов метиламмониевого фрагмента в виде синглета в области 2.52 м.д. и сигнал в области 8.68 м.д., соответствующий по интенсивности трем протонам фрагмента N^+H_3 . В ИК спектре соединения **11** наблюдаются полосы поглощения с частотами 2600, 2670, 2726 cm^{-1} , соответствующие колебаниям $\text{N}^+\text{-H}$, полоса поглощения O-H отсутствует.

Нагревание соли **11** в небольшом избытке бензальметиламина при 120°C в течение трех часов приводит к появлению в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси двух равных по интенсивности сигналов с δ_{P} 8.38 и 9.53 м.д. Из реакционной смеси был выделен твердый продукт, соответствующий по спектральным характеристикам диастереомерной смеси соединения **12**.



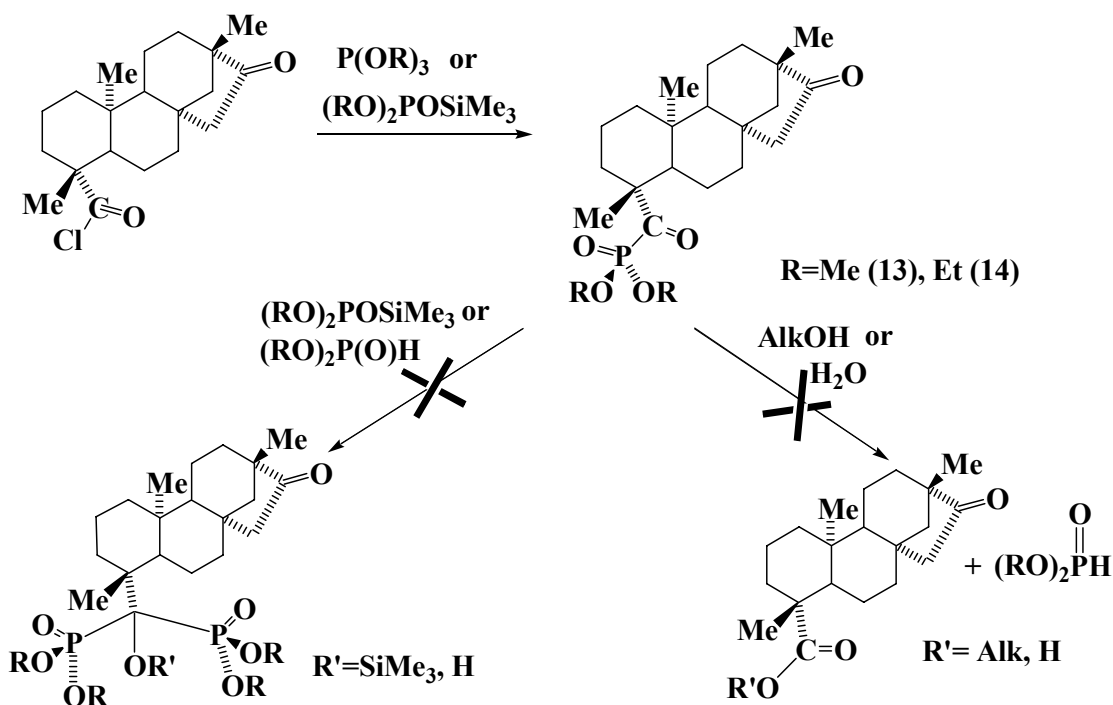
Таким образом, гидрофосфорильное производное дитерпеноида ИС **5** достаточно реакционноспособно по отношению к соединениям с активированной кратной связью и может рассматриваться как новый исходный реагент для синтеза разнообразных ФОС.

1.3. Ацилфосфонаты изостевиола

Одним из простейших фосфорилирующих агентов в химии ФОС является треххлористый фосфор. Известно, что карбоновые кислоты реагируют с PCl_3 с образованием производных бисфосфонатов. С другой стороны известно, что

кетоны в присутствии протонодоноров реагируют с PCl_3 сложно с образованием α -хлорфосфонатов и ряда непредельных соединений. Поскольку ИС является кетокарбоновой кислотой, можно было ожидать подобного поведения его в реакции с PCl_3 . Однако основным продуктом взаимодействия ИС с избытком PCl_3 как при комнатной температуре, так и при нагревании оказался хлорангидрид изостевиола. Причиной отличного от других карбоновых кислот и кетонов поведения ИС является, по-видимому, стерический фактор, обусловленный объемным изостевиольным каркасом, затрудняющим доступ реагентов к реакционным центрам. Тем не менее, изучение этой реакции оказалось весьма полезным. Хлорангидрид изостевиола в этой реакции получен нами с хорошим выходом. Обладая реакционноспособной группировкой $\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, он был привлекателен для использования в качестве исходного соединения, например, в реакции с полными фосфитами. Известно, что триалкилфосфиты реагируют с хлорангидридами карбоновых кислот по схеме реакции Арбузова с образованием ацилфосфонатов. Особенностью диалкилтриметилсилилфосфитов в этой реакции является возможность легкого нуклеофильного присоединения второй молекулы фосфита к активированной карбонильной группе ацилфосфоната с образованием бисфосфорилированных α -силкоксипроизводных. В реакции с диалкилфосфитами ацилфосфонаты могут образовывать бисфосфонаты или фосфатфосфонаты.

В случае хлорангидрида изостевиола независимо от соотношения реагентов и условий проведения реакции (комнатная температура или нагревание при 120°C в течение трех часов) каждый раз из реакционных смесей с триалкилфосфитами или диалкилтриметилсилилфосфитами нами были выделены соответствующие *O,O*-диалкил(*энт*-16-оксобейеран-19-ил) фосфонаты **13**, **14**. Продукты нуклеофильного присоединения второй молекулы фосфита к ацилфосфонатам **13**, **14** не удалось получить даже при нагревании их в атмосфере аргона при 70°C в течение трех часов с пятикратным избытком диалкил- или диалкилсилилфосфитов. Полученные ацилфосфонаты **13**, **14** оказались также чрезвычайно устойчивыми по отношению к воде и алифатическим спиртам. Вероятно, изостевиольный каркас существенно экранирует карбонильную группу при атоме Р, что затрудняет подход к ней нуклеофильных реагентов.



Особенности структуры соединений **13**, **14** проявились в ЯМР ^1H спектрах. Сигнал экваториального протона при атоме C^3 оказался существенно сдвинут в слабое поле относительно того же сигнала в исходном ИС (δ при 2.18 м.д. в ИС, δ при 2.35 м.д. в хлорангидриде, δ при 2.8 м.д. в соединениях **13** и **14**). В спектрах соединений **13** и **14** наблюдали появление в качестве отдельного сигнала, в более слабых полях по сравнению с остальными протонами изостевиольного каркаса, мультиплета в области 1.96-2.07 м.д., который можно отнести к аксиальным протонам при атомах C^2 или C^6 , если принять, что карбонильная группа в соединениях **13** и **14** разворачивается в сторону этих протонов, оказывая на них трансанулярное дезэкранирующее влияние (см. рис. 1, 3).

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза хлорангидрида изостевиола и получены его устойчивые фосфонатные производные – О,О-диалкил-(энт-16-оксобейеран-19-ил)фосфонаты **13**, **14**.

2. Кристаллические соединения включения дитерпеноида изостевиола

Одним из примечательных свойств ИС является его способность образовывать соединения включения (клатраты) с ароматическими соединениями состава 2:1. Соединения включения ИС впервые получены в ИОФХ им.Арбузова КазНЦ РАН. К настоящему времени их известно свыше 50. Все ранее исследованные субстраты имели низкорреакционноспособные заместители в ароматическом кольце (за исключением бензальдегида). Однако именно соединения включения с субстратами, несущими реакционноспособные двойные связи, представляли для нас интерес.

2.1. Новые клатраты изостевиола

Нами была получена серия клатратов ИС с бензальдегидами, клатрат ИС с бензальметиламином и первый клатрат изостевиола с фосфорсодержащим “гостем”, в качестве которого выступил фенилфосфин* (всего 10 клатратов). Факт образования клатратов однозначно был установлен с помощью РСА. Молекулярные структуры некоторых из них представлены на рис. 4. Рис. 5 демонстрирует супрамолекулярную структуру клатрата ИС с фенилфосфином.

Кристаллическая структура вновь полученных клатратов ИС в сущности повторяла описанную ранее. Но при более детальном рассмотрении обнаружилась позиционная разупорядоченность молекул “гостей”, связанная с отражением молекулы относительно плоскости, проходящей через кристаллографическую ось второго порядка. Эта разупорядоченность видна на рис. 4г. Разупорядоченность может быть обусловлена либо разным расположением молекул “гостя” в различных доменах кристалла, либо удвоением элементарной кристаллической ячейки.†

Вследствие наличия достаточно основного иминного атома N в бензальметиламине следовало учитывать возможность его взаимодействия с карбоксильной группой ИС в условиях клатратообразования.

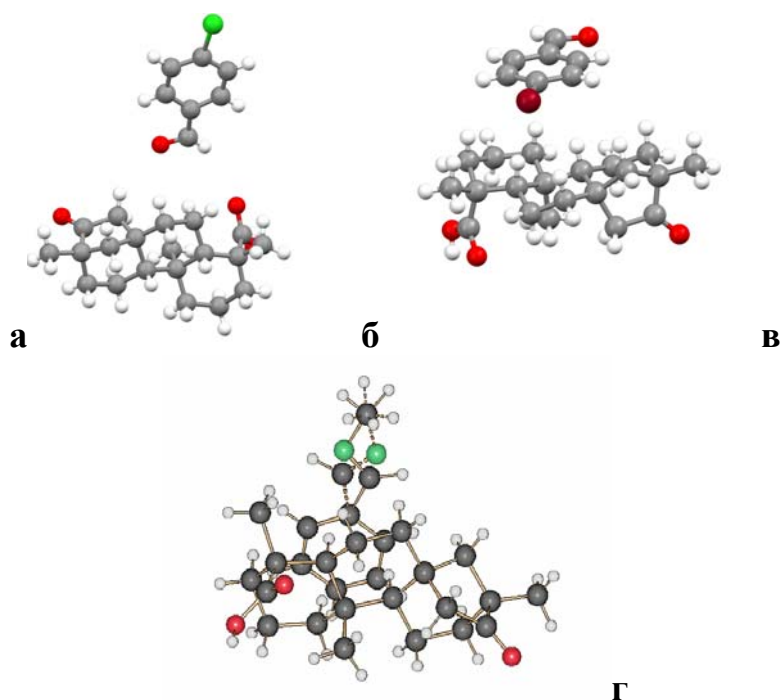


Рис. 4. Молекулярная структура клатратов изостевиола с

* Выражаю благодарность к.х.н. А.С. Балуевой за предоставление образца фенилфосфина и за помощь в проведении эксперимента по получению клатрата ИС с фенилфосфином.

† Выражаю благодарность специалистам в области РСА д.х.н., профессору И.А. Литвинову и д.х.н. О.Н. Катаевой за участие в обсуждении вопросов о молекулярной структуре клатратов.

м-хлор- (а), п-хлор- (б), п-бром-(в) бензальдегидами,
бензальметиламином (г).

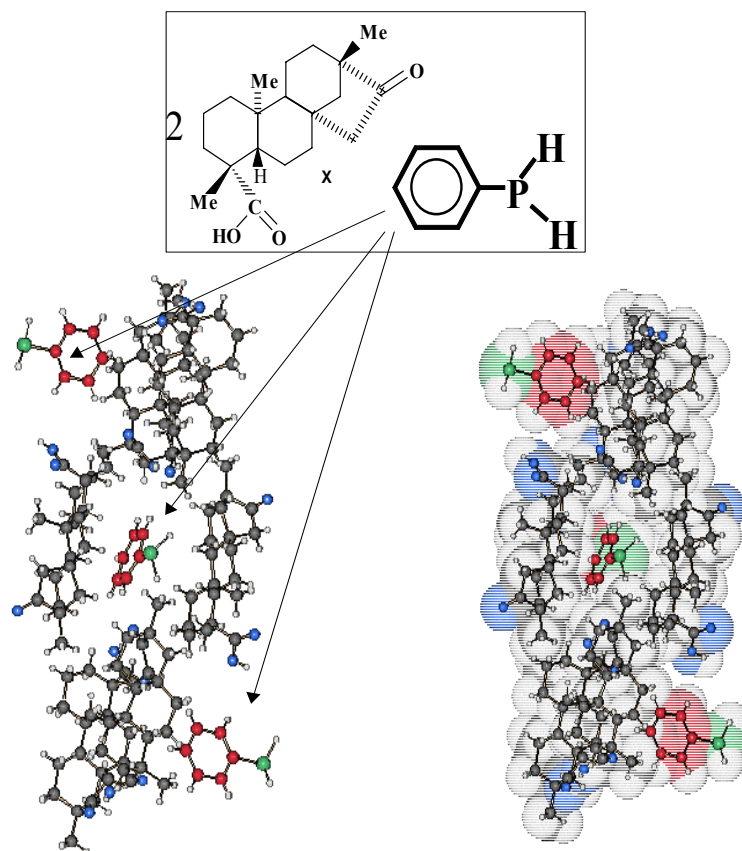


Рис. 5. Супрамолекулярная структура клатрата изостевиола с фенилфосфином. Однако оказалось, что структура клатрата с бензальметиламином аналогична всем ранее полученным. При этом атом азота бензальметиламина не образовывал даже водородных связей с карбоксильной группой ИС. Как и в других соединениях включения изостевиолу оказалось выгоднее образовывать димер по типу “голова к хвосту” посредством межмолекулярного водородного связывания карбоксильной группы и кетонного атома кислорода, но без участия атома N бензальметиламина, что странно, поскольку атом N является более основным, чем кислород кетогруппы ИС.

Фенилфосфин в клатрате оказался устойчивее свободного фенилфосфина, практически не окислялся на воздухе и мог храниться в течение нескольких месяцев без изменения в спектрах ЯМР. Это свойство соединения включения, обеспечивающее сохранность фенилфосфина и возможность введения его в реакции в удобной кристаллической форме, кажется нам привлекательным. По данным РСА протоны PH_2 группы в образовании водородных связей не участвуют. Расстояние до ближайшего основного центра (карбонильного атома кислорода группы COOH) составляет 2.92 Å. При этом связь P-C находится под углом примерно 90° по отношению к направлению оси спиралей. Интересно отметить существенное искажение тетраэдра атома P, которое выражается в

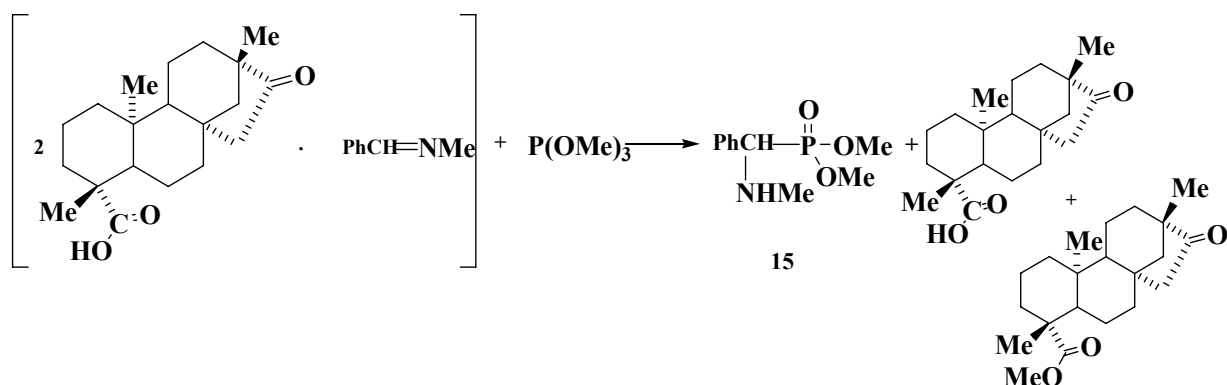
сильном различии величин валентных углов C-P-N_1 ($86,0^\circ$) и C-P-N_2 ($106,5^\circ$). При этом длины связей P-N_1 и P-N_2 составляют 1,393 и 1,389 Å соответственно, а угол N-P-N равен $116,1^\circ$.

Таким образом, получены новые соединения включения ИС с ароматическими субстратами и первое соединение включения ИС с фосфорсодержащим “гостем”, а также проанализированы их структурные особенности.

2.2. Бензальметиламин в составе клатрата изостевиола в реакции Пудовика

Если молекулы “гостей” в клатратах находятся в асимметрическом окружении, что допускается, несмотря на наблюдаемую разупорядоченность, при предполагаемом удвоении элементарной кристаллической ячейки, то можно было ожидать энантиоселективного протекания реакций клатратов с производными P(III) . На примере клатрата ИС с анилином при анализе его ИК-спектров в растворе CCl_4 ранее было показано, что клатраты претерпевают перестройку или разрушение при переходе в раствор. Этот результат снижает вероятность энантиоселективного протекания реакций, но не исключает её полностью. Мы полагали, что энантиоселективная реакция может проходить на границе раздела фаз в процессе растворения клатрата в реагенте.

При проведении реакции бензальметиламинового клатрата ИС с P(OMe)_3 исходную смесь выдерживали в течение 48-и часов при комнатной температуре. Кислота в реакционную смесь не добавлялась, поскольку сам ИС обладает кислотной функцией. После удаления избытка P(OMe)_3 в спектрах ЯМР ^{31}P остатка наблюдали сигнал в области 24.74 м.д., соответствующий α -аминофосфонату **15**. К сожалению, выделить аминокфосфонат **15** из реакции с клатратом нам не удалось ввиду того, что реакционная смесь в весовом отношении состояла в основном из ИС и его метилового эфира.



Из реакции свободного бензальметиламина с P(OMe)_3 , проведенной в аналогичных условиях с добавлением уксусной кислоты, был выделен

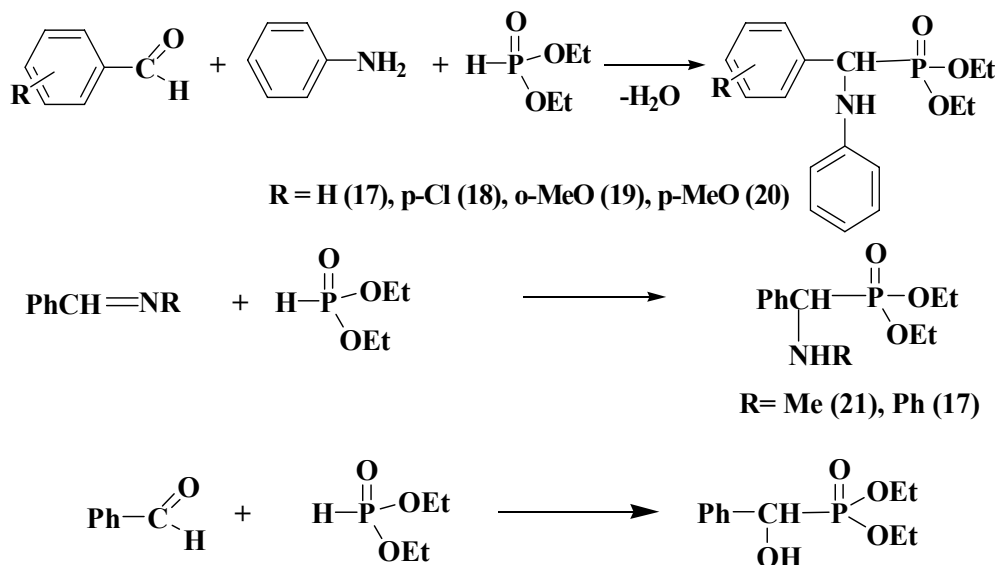
аминофосфонат **15**, который при длительном стоянии на воздухе превращался в кристаллическую внутреннюю соль - О-метил метиламино(фенил)метилфосфонат **16**. Это соединение впервые было охарактеризовано методом РСА (рис. 6).

Реакция бензальметиламинового клатрата ИС с 3-х кратным избытком диэтилфосфита не протекала ни при комнатной температуре, ни при кипячении в диэтилфосфите в течение трех часов. В то же время, в реакции свободного бензальметиламина с тройным избытком диэтилфосфита продукт регистрировался в спектре ЯМР ^{31}P (δ_{P} 22.45 м.д.) при стоянии реакционной смеси при комнатной температуре в течение пяти суток. Конверсия, оцененная по интегральным интенсивностям диэтилфосфита и аминофосфоната, составила при этом $\sim 70\%$.

В связи с трудностями в проведении реакций с клатратами ИС и при выделении продуктов, мы перешли к изучению каталитического влияния ИС на реакции Абрамова, Кабачника-Филдса и Пудовика.

2.3. Каталитическое влияние изостевиола на реакции Кабачника-Филдса и Пудовика

Можно было ожидать, что ИС, имеющий кислотную группу, окажется подходящим катализатором в реакциях Кабачника-Филдса и Пудовика. Мы исследовали влияние ИС на течение реакций Кабачника-Филдса, Пудовика и Абрамова. В качестве реагентов использовали бензальдегиды, анилин и диэтилфосфит (реакция Кабачника-Филдса), или основания Шиффа и диэтилфосфит (реакция Пудовика), или бензальдегид и диэтилфосфит (реакция Абрамова).



Реакции проводились без растворителя с эквимольными количествами реагентов в присутствии 10 мольных % ИС и параллельно без него. Реакционные смеси нагревали до 80°C и снимали спектры ЯМР ^{31}P через одинаковые промежутки времени. Рис. 7, 8 демонстрируют ускоряющие действие ИС на реакции Кабачника-Филдса и Пудовика. Изостевиол не оказывал ускоряющего влияния на реакцию Абрамова.

Так как ИС, катализируя реакции Кабачника – Филдса и Пудовика, является еще и оптически активным соединением, можно было ожидать энантиоселективности в этих реакциях. В связи с этим необходимо было проанализировать энантиомерный состав образующихся продуктов. α -Аминофосфонаты из реакций, проведенных в присутствии ИС, были выделены перекристаллизацией из этанола и охарактеризованы (табл. 1). Выхода продуктов достигали 70%. Для соединений **17**, **18** был выполнен РСА. Соединение **18** охарактеризовано РСА впервые (рис. 9).

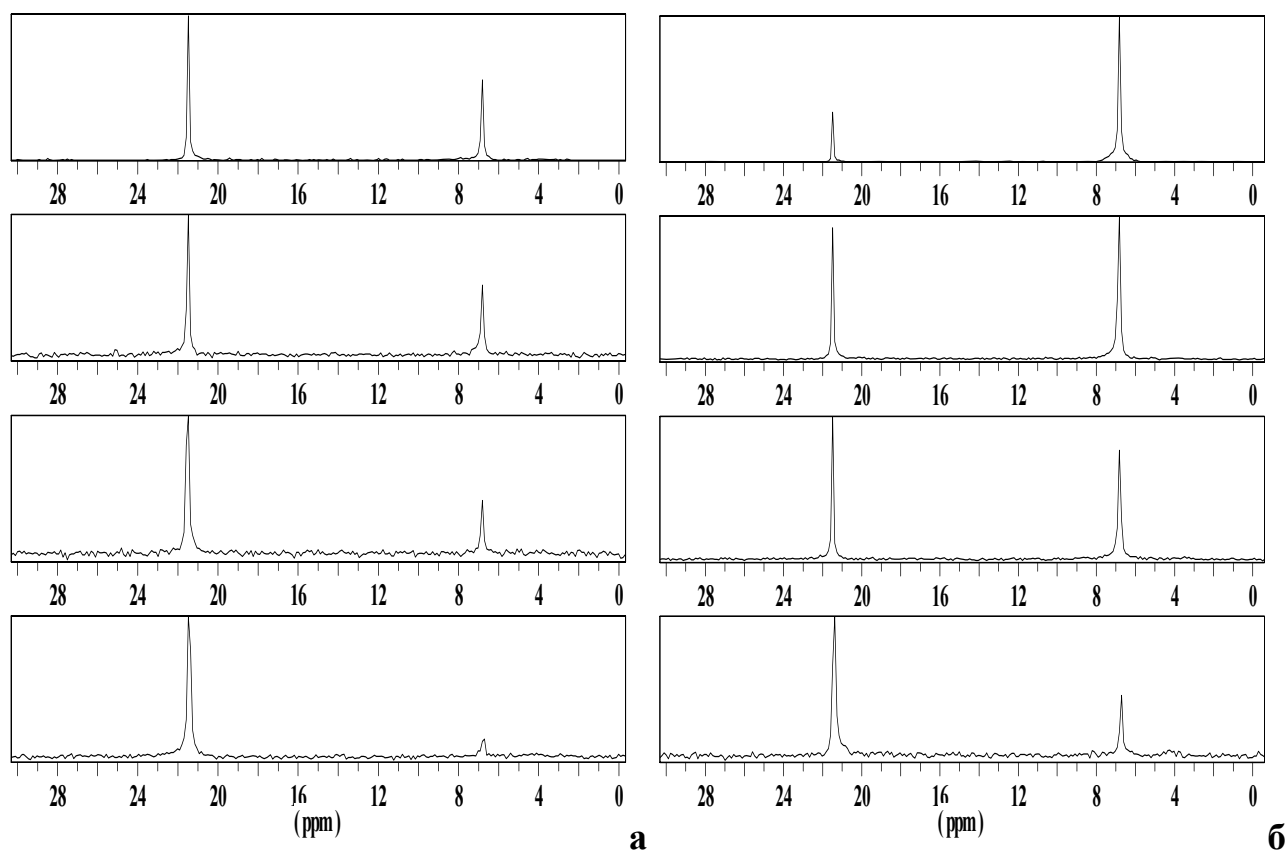


Рис. 7. Спектры ЯМР ^{31}P реакционных смесей *p*-хлорбензальдегида, анилина и диэтилфосфита через 5, 10, 15, 60 минут а) с изостевиолом, б) без изостевиола.

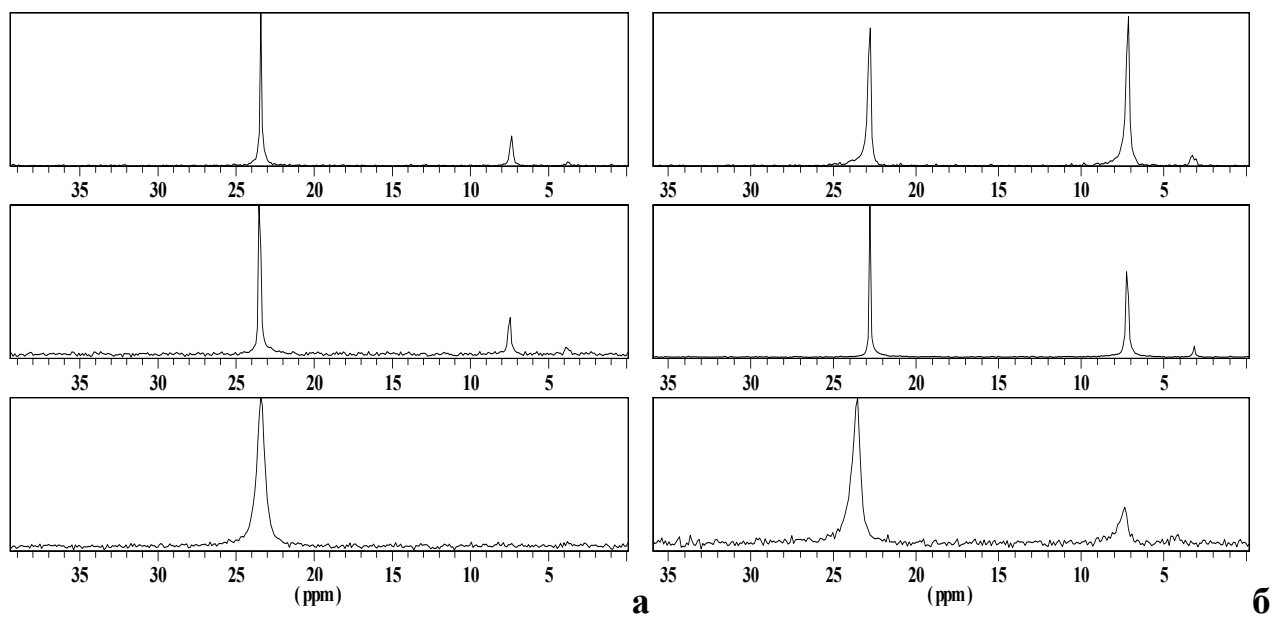


Рис. 8. Спектры ЯМР ^{31}P реакционных смесей бензальметиламина и диэтилфосфита через 5,10,15 минут а) с изостевиолом, б) без изостевиола.

Таблица 1. Физико-химические характеристики аминоксфонатов, полученных из реакций Кабачника–Филдса и Пудовика в присутствии ИС

№	R	X'	X	T _{пл.} , °C	ЯМР ³¹ P, δ м.д.	[α] _D ²⁰
17	H	Ph	Et	86-87	23.10	+3 +4*
18	p-Cl	Ph	Et	63	22.23	-7
19	o-MeO	Ph	Et	105	23.53	-6
20	p-MeO	Ph	Et	87	22.90	–
21	H	Me	Et	T _{кип} 97-98/12мм	23.53	+1.3 +0.4**
22	H	Me	ОН	110	8.42	+0.8

* значение [α]_D²⁰ с образца из реакции Пудовика.

** значение [α]_D²⁰ с образца, выделенного хроматографически.

Маленькие значения углов вращения и отличие их от имеющих для аминоксфонатов в литературе (лит. [α]_D²⁰ = +20.5 для PhCH(NHC₆H₄-OMe-p)P(O)(OEt)₂ с *ee* 45%) не позволяли надеяться на существенный энантиомерный избыток в продуктах **17-22**. Тем не менее, для соединения **17** методом жидкостной хроматографии на хиральных носителях было проведено определение энантиомерного избытка[‡]. Полученное значение *ee* (2%) лежало в пределах ошибки эксперимента. К сожалению ИС, оказывая общее каталитическое действие на реакции Кабачника-Филдса и Пудовика, не является энантиоселективным катализатором.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

[‡] Выражаю благодарность к.х.н. А.В. Пашагину за проведенный эксперимент по определению энантиомерного избытка.

1. Впервые в практику фосфорорганического синтеза введен дитерпеноид изостевиол – доступное энантиоочищенное соединение, легко получаемое из растения *Stevia rebaudiana Bertoni* (стевию).

2. В реакции метил *энт*-16 α -гидроксибейеран-19-оата с треххлористым фосфором получен метил *энт*-16 α -дихлорфосфитобейеран-19-оат (хлорангидрид Меншуткина), гидролиз которого привел к метил *энт*-16 α -фосфитобейеран-19-оату – первому гидрофосфорильному соединению в ряду терпеноидов, новому исходному реагенту для синтеза разнообразных ФОС.

3. По реакции триалкил- или триметилсилилфосфитов с хлорангидридом изостевиола получены новые ацилфосфонаты на основе бейерановой кислоты и показана их высокая устойчивость по отношению к нуклеофильным реагентам.

4. Получен широкий ряд клатратов изостевиола с бензальдегидами, а также первый представитель клатратов изостевиола с основаниями Шиффа – клатрат с бензальметиламином.

5. Получен первый клатрат изостевиола с фосфорсодержащим “гостем”, в качестве которого использован фенилфосфин. Обнаружено, что фенилфосфин в составе клатрата намного устойчивее свободного.

6. Показана каталитическая активность изостевиола в реакциях Пудовика и Кабачника – Филдса, приводящих к образованию практически важного класса соединений – α -аминофосфонатам.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Mamedova V.L. *Methyl ent-16-dichlorophosphitobeyeran-19-oate as the first example of phosphorylated diterpenoide derivatives of the beyerane series* / Mamedova V.L., Nikitina K.A., Mamedov V.A., Kataev V.E., Alfonsov V.A. // *Mendeleev Commun.*- 2005.- № 15.- P. 98-99.
2. Мамедова В.Л. *Ацилфосфонаты изостевиола* / Мамедова В.Л., НИКИТИНА К.А., Альфонсов В.А. // *Изв. АН. Сер.хим.*- 2009.- № 1.- С. 241-244.
3. Mamedova V.L. *The reaction of 15-halogenisosteviol derivatives with trimethiophosphate. Modern trends in organoelement and polymer chemistry* / Mamedova V.L., Nikitina K.A., Mamedov V.A., Alfonsov V.A., Kataeva O.N., Kataev V.E. // *Internathional Conferens dedicated to 50-th anniversary of A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds RAN: Abstrakts.*- Moscow.- 2004.- P. 44.
4. Mamedova V.L. *Beyeran containing scaffold is a new chiral inductor for the asymmetric organophosphorus reactions* / Mamedova V.L., Nikitina K.A., Mamedov V.F., Kataev V.E., Alfonsov V.A. // *XIV Internathional Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds: Abstracts.*- Kazan.- 2005.- P. 101.
5. Nikitina K.A. *Isosteviol chloroangidrid in the reaction with trialkilphosphites* / Nikitina K.A., Mamedova V.L., Alfonsov V.A. // *XV Internathional Conference*

on Chemistry of Phosphorus Compounds: Abstracts.- Saint-Petersburg.- 2008.- P. 410.

6. Никитина К.А. *Взаимодействие изостевиола с PCl_3 и его хлорангидрида с триалкилфосфитами* / Никитина К.А., Мамедова В.Л., Альфонсов В.А. // V Всероссийская школа-конференция “Химия и технология растительных веществ”: Тез. докл.- Уфа.- 2008.- С. 220.
7. Никитина К.А. *Клатраты изостевиола с ароматическими альдегидами в стереоселективном синтезе производных аминокислот* / Никитина К.А., Мамедова В.Л., Катаева О.Н., Альфонсов В.А. // Международная научно-практическая конференция “Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения”: Тез. докл.- Новый Свет, АР Крым, Украина.- 25-30 мая 2009. – С. 135-136.
8. Никитина К.А. *Дитерпеноид изостевиол в синтезе фосфорорганических соединений* / Никитина К.А., Мамедова В.Л., Альфонсов В.А. // II Региональная научно-практическая конференция “Синтез и перспективы использования новых биологически активных соединений”, посвященная 80-летию кафедры общей и органической химии КГМУ: Тез. докл.- Казань.- 26-27 мая 2009. –С. 63-69.