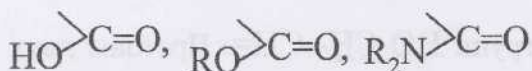
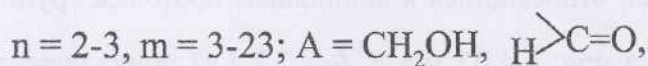
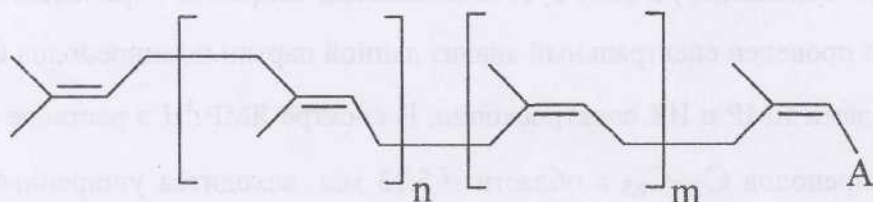


И.С. Низамов, Ф.Д. Ямбушев, И.Д. Низамов

ПУТИ ФОСФОРМОДИФИЦИРОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ ИЗОПРЕНОИДОВ. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СПИРТОВ, ИХ ЭФИРОВ И ЦИТРАЛЯ

Одной из фундаментальных проблем химии природных соединений является создание новых типов фосформодифицированных производных изопреноидов и политерпенов. Среди природных 1,5-полиенов наиболее важными являются полипренолы, полиизопренилальдегиды, полиизопрениловые кислоты, их эфиры и амиды общих формул



Эти соединения являются перспективными низкомолекулярными биорегуляторами, необходимыми для получения лекарственных средств нового поколения. Среди данных соединений могут быть найдены вещества, проявляющие противовоспалительную, ранозаживляющую, гипотензивную, антитромбозную, противоопухолевую, антигипертензивную, андренергическую, антиульцерогенную, гиперпротекторную и антигиперхолестеринемическую активность, а также участвующие в нормализации иммунной

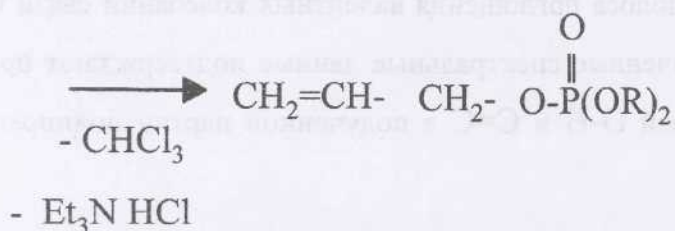
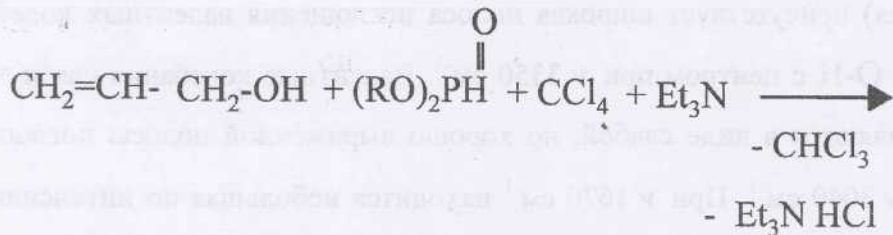
функции, в восстановлении функций печени, являющиеся растворителями желчных камней. Природные фосфорсодержащие полипреноидные соединения играют важную роль в метаболических процессах в живых организмах. Сообщается о фосфатах β,γ -дигидропренолов (о долихолфосфатах), которые участвуют в биосинтезе гликозиламиногликанов и гликопротеинов [1-3]. В биосинтезе терпенов ключевыми интермедиатами являются δ -2- и δ -3-изопентилпирофосфаты. Биосинтез гераниол- и неролпирофосфатов протекает через промежуточное образование мевалоновой кислоты [4], а биосинтез фосфорилированных терпенов включает образование 5-пирофосфатомевалоновой кислоты и фарнезилпирофосфата [5]. Однако в литературе практически отсутствуют сведения о методах искусственного фосформодифицирования изопреноидов.

К нам поступила партия полипренолов $C_{75}-C_{85}$, полученных из хвои ели (г. Сыктывкар) в виде густой смолистой жидкости коричневого цвета. Нами проведен спектральный анализ данной партии полипренолов $C_{75}-C_{85}$ методами ЯМР и ИК спектроскопии. В спектре ЯМР 1H в растворе $CDCl_3$ полипренолов $C_{75}-C_{85}$ в области δ 5.13 м.д. находится уширенный синглетный сигнал, относящийся к винильным протонам групп $C=C-H$. Дублетный сигнал при δ 4.07 м.д. ($^3J_{HH}$ 7.2 Гц) принадлежит метиленовым протонам концевых групп $HO-\underline{CH}_2-CH=$. Протоны двух терминальных метильных групп $(\underline{CH}_3)_2C=$ вступают в резонанс в виде большого по интенсивности синглетного сигнала при δ 2.03 м.д. Еще большей интенсивностью обладает уширенный синглетный сигнал при δ 5.13 м.д., относящийся к метиленовым протонам фрагмента $=C-\underline{CH}_2$. Таким образом, в спектре ЯМР 1H найдены сигналы групп протонов, характерных для высших непредельных спиртов. В ИК спектре полипренолов $C_{75}-C_{85}$ (жидкая

пленка) присутствует широкая полоса поглощения валентных колебаний связи О-Н с центром при ν 3350 см^{-1} . Валентные колебания связи $=\text{C}-\text{H}$ проявляются в виде слабой, но хорошо выраженной полосы поглощения при ν 3040 см^{-1} . При ν 1670 см^{-1} находится небольшая по интенсивности характеристическая полоса поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{C}$. Таким образом, полученные спектральные данные подтверждают присутствие ключевых связей О-Н и $\text{C}=\text{C}$ в полученной партии полипренолов $\text{C}_{75}-\text{C}_{85}$.

Однако наличие нескольких связей $\text{C}=\text{C}$ в молекулах полипренолов $\text{C}_{75}-\text{C}_{85}$ в виде смеси трудноразделимых изомеров могло бы привести к получению неоднозначных результатов в случае прямого фосфорилирования подобных соединений. В связи с этим для решения проблемы построения общих принципов и моделей фосформодифицирования природных полипренолов, их эфиров и полиизопренилальдегидов первоначально проведено исследование процессов фосфорилирования на базе их более простых низкомолекулярных аналогов.

Одним из путей решения поставленной задачи явилось исследование модельных реакций кислых фосфитов с аллиловым спиртом в среде четыреххлористого углерода в присутствии основания. В данной реакции при -30°C в течение 2 ч получены непредельные фосфаты с выходами 76-79 %. Аллилфосфаты образуются в виде бесцветных, подвижных и перегоняющихся в вакууме жидкостей. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{31}P в бензоле полученных фосфатов, содержащих непредельные заместители, находятся в области δ_{P} от 0.5 до -1.0 м.д., что характерно для соединений фосфатной структуры [6].

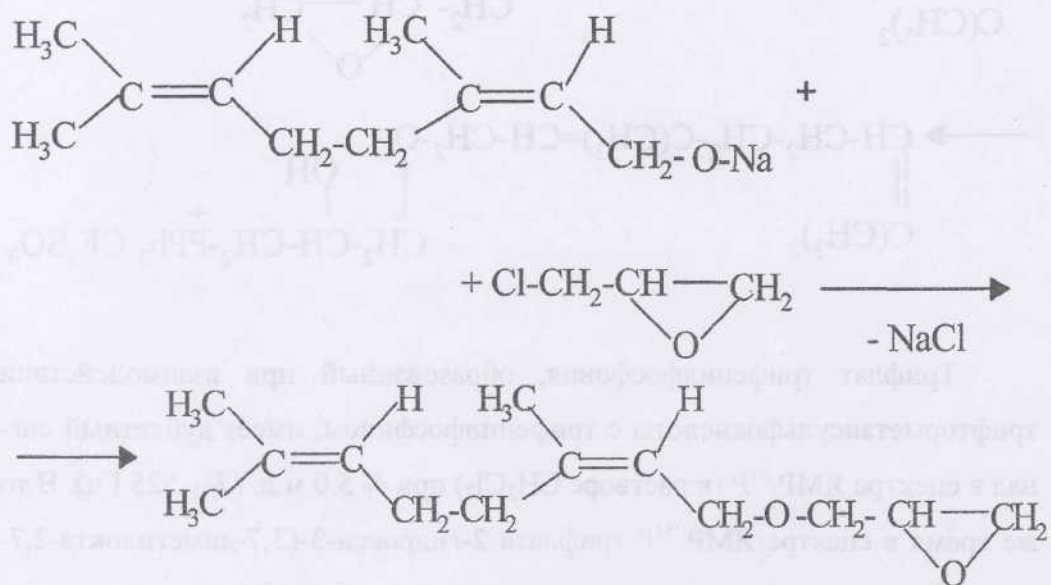


R = Et, Pr

В спектре ЯМР ^1H в растворе CDCl_3 О-аллил-О,О-диизопропилфосфата винильный протон группы $\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$ проявляется в виде мультиплетного сигнала при δ 5.81 м.д. В ИК спектрах фосфатов имеются полосы поглощения при ν 1280-1275 см^{-1} и ν 1650-1640 см^{-1} , принадлежащие валентным колебаниям групп $\text{P}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$, соответственно, аналогично данным [7]. Небольшая по интенсивности полоса поглощения при ν 3090 см^{-1} относится к валентным колебаниям связи $\text{C}-\text{H}$ винильной группы $\text{C}=\text{C}-\text{H}$. Очень сильная широкая полоса поглощения при ν 1040-1020 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями связи $(\text{P})\text{O}-\text{C}$. Состав синтезированных фосфатов подтвержден элементным анализом. Таким образом, разработан удобный метод синтеза фосфатов, содержащих непредельные заместители, в мягких условиях. Предложенный метод может быть распространен на полипренолы фракции $\text{C}_{75}-\text{C}_{85}$.

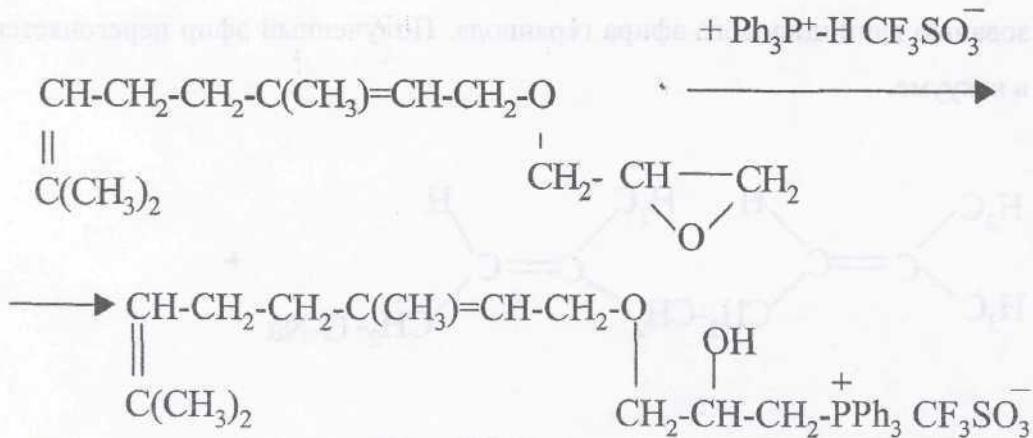
С целью моделирования процессов получения эпоксицирированных полиизопропенолов, которые предлагается ввести в реакции фосфорилирования с третичными фосфинами, проведена реакция гераниола в виде его натриевой соли с эпихлоргидрином. Установлено, что данная реакция

при 100-110°C в среде безводного толуола в течение 7 ч приводит к образованию глицидилового эфира гераниола. Полученный эфир перегоняется в вакууме.



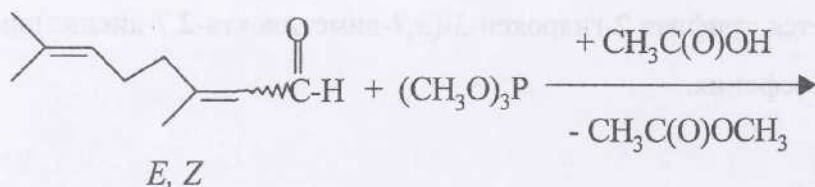
В ИК спектре глицидилового эфира гераниола наряду с полосами поглощения валентных колебаний связей C=C и =C-H при ν 1670 и 3065,3055 см^{-1} , соответственно, найдены новые полосы поглощения при ν 1110 и 845 см^{-1} , принадлежащие валентным колебаниям связей CH₂-O-CH₂ и >O. В спектре ЯМР ¹H в растворе CDCl₃ полученного соединения появляются сигналы в виде мультиплов в области δ 2.5-3.6 м.д., обусловленные резонансом протонов глицидилового фрагмента CH₂-CH-CH₂-O.

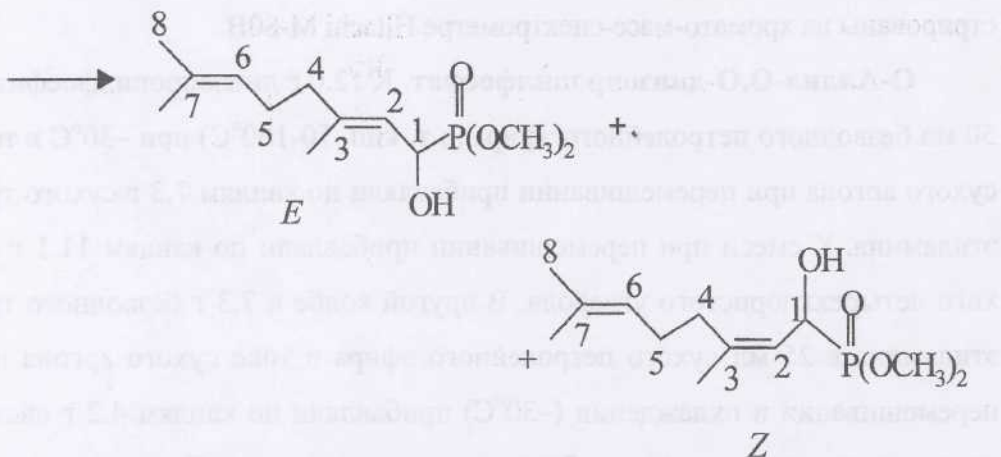
Глицидиловый эфир гераниола введен в реакцию с трифлатом трифенилфосфония в среде хлористого метилена при -10°C. В данной реакции образуется трифлат 2-гидрокси-3-(3,7-диметилוקта-2,7-диенил)пропилтрифенилфосфония.



Трифлат трифенилфосфония, образованный при взаимодействии трифторметансульфокислоты с трифенилфосфином, имеет дублетный сигнал в спектре ЯМР ^{31}P (в растворе CH_2Cl_2) при δ_{P} 5.0 м.д. (J_{PH} 525 Гц). В то же время в спектре ЯМР ^{31}P трифлата 2-гидрокси-3-(3,7-диметилокта-2,7-диенил)пропилтрифенилфосфония в растворе этилацетата содержится синглетный сигнал при δ_{P} 24.1 м.д. В ИК спектре полученного трифлата фосфония имеется сильная широкая полоса поглощения с центром при ν 3420 cm^{-1} валентных колебаний связи О-Н.

Процессы фосформодифицирования полиизопренилальдегидов средними фосфитами в присутствии третьих реагентов были смоделированы путем исследования реакции 3,7-диметилокта-2,6-диеняля (цитраль, смесь *E,Z*-изомеров) с триметилфосфитом в присутствии эквимольного количества уксусной кислоты. Установлено, что данная реакция протекает при 50°C в течение 1.5 ч с образованием 1-гидрокси-3,7-диметилокта-2,6-диенил-О,О-диметилфосфоната в виде смеси *E,Z*-изомеров.





α -Гидроксиалкиленфосфонат выделен хроматографированием на колонке, при этом изомеры не разделяются. В ЯМР ^{31}P спектре в растворе бензола продукта реакции содержится 2 сигнала при δ_{P} 25.0 и 22.3 м.д. в соотношении $\sim 1:1$ (по интегральной интенсивности). В ИК спектре α -гидроксиалкиленфосфоната имеется сильная широкая полоса поглощения при ν 3330 cm^{-1} , принадлежащая валентным колебаниям связи О-Н. В масс-спектре электронного удара полученного продукта содержится массовый пик m/z 262 [M^+], соответствующий его молекулярному иону.

Таким образом, выявленные закономерности фосфорилирования высших непредельных спиртов, их эфиров и альдегидов и разработанные методы фосфорилирования позволят провести направленное фосформодифицирование выделенных из растительного и животного сырья полипренолов и полиизопренилальдегидов на последующем этапе работы.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в виде жидких пленок между пластинами КВг. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker MSL-400 (400 МГц) в растворах CDCl_3 с внутренним стандартом – $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker MSL-400 (100.6 МГц) в растворах CDCl_3 . Спектры ЯМР ^{31}P сняты на спектрометре Bruker CXP-100 (36.5 МГц, эталон – 85%-ная H_3PO_4) в растворах C_6H_6 . Масс-спектры зарегистри-

стрированы на хромато-масс-спектрометре Hitachi M-80B.

О-Аллил-О,О-диизопропилфосфат. К 12.0 г диизопропилфосфита в 50 мл безводного петролейного эфира (с т. кип. 70-100°C) при -30°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли по каплям 7.3 г сухого триэтиламина. К смеси при перемешивании прибавляли по каплям 11.1 г сухого четыреххлористого углерода. В другой колбе к 7.3 г безводного триэтиламина в 25 мл сухого петролейного эфира в токе сухого аргона при перемешивании и охлаждении (-30°C) прибавляли по каплям 4.2 г свежеперегнанного над сульфатом бария аллилового спирта. Полученную вторую холодную смесь прибавляли по каплям при перемешивании при -30°C к первой смеси. Смесь перемешивали 2 ч при -30°C и оставляли на ночь. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием. Из фильтрата отгоняли растворитель в вакууме (10 и 1 мм рт. ст.). Перегонкой остатка в вакууме получили 12.3 г (76%) О-аллил-О,О-диизопропилфосфата с т. кип. 80-82 °C (0.08 мм рт. ст.), $^{20}n_D$ 1.4210. Найдено, %: P 14.08. C₉H₁₉O₄P. Вычислено, %: P 13.94.

О-Аллил-О,О-диэтилпропилфосфат получен аналогично из 13.1 г диэтилфосфористой кислоты, 5.8 г аллилового спирта, 20.2 г триэтиламина и 15.4 г четыреххлористого углерода. Выход 13.0 г (77 %). Т. кип. 75-76°C (0.04 мм рт. ст.), $^{20}n_D$ 1.4223. Найдено, %: P 18.09. C₅H₁₅O₄P. Вычислено, %: P 18.20.

Глицидиловый эфир гераниола. К 10.0 г гераниола при перемешивании в токе сухого аргона прибавляли порциями 1.5 г металлического натрия. Смесь нагревали при 90°C в течение 9 ч до полного израсходования натрия. Полученную смесь разбавляли 10 мл безводного толуола. К смеси добавляли по каплям 6.0 г эпихлоргидрина в 10 мл толуола. Смесь нагревали 7 ч при 100-110°C при перемешивании. Из смеси удаляли растворитель в вакууме (1 мм рт. ст.) при 40°C в течение 1 ч. Перегонкой остатка

выделено 4.3 г (33 %) глицидилового эфира гераниола с т. кип. 173-175°C (0.07 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4823.

Трифлат 2-гидрокси-3-(3,7-диметилокта-2,7-диенил)пропилтрифенилфосфония. К раствору 2.8 г трифенилфосфина в 30 мл безводного хлористого метилена, через который барботировали сухой аргон, при -10°C при перемешивании прибавляли по каплям 1.6 г трифторметансульфокислоты в растворе 10 мл хлористого метилена. К полученной смеси при -10°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли по каплям 2.1 г глицидилового эфира гераниола в растворе 10 мл хлористого метилена. Смесь выдерживали ~12 ч при ~20°C и вакуумировали 2 ч при 0.5 мм рт. ст. В остатке получили 5.9 г (89 %) трифлата 2-гидрокси-3-(3,7-диметилокта-2,7-диенил)пропилтрифенилфосфония в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 о.ш ν (O-H); 3063 ср ν (=C-H, Ar); 1658 сл, 1637 сл ν (C=C); 1580 ср, 1480 с, 1435 ν (C=C, Ar); 1038 с ν (CH₂-O-CH₂).

1-Гидрокси-3,7-диметилокта-2,6-диенил-О,О-диметилфосфонат.

К смеси 6.6 г цитраля и 5.4 г триметилфосфита при ~20°C в токе сухого аргона при перемешивании прибавляли по каплям 2.6 г уксусной кислоты, разбавленной 2 мл безводного бензола. Смесь нагревали 1.5 ч при 50°C при перемешивании, выдерживали ~12 ч при ~20°C и выпаривали 2 ч в вакууме (1 и 0.07 мм рт. ст.) при 40°C. Из остатка (9.8 г) отбирали аликвоту (2.0 г), которую хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – этилацетат). Выделено 0.8 г 1-гидрокси-3,7-диметилокта-2,6-диенил-О,О-диметилфосфоната, R_f 0.78 (этилацетат), n_D^{20} 1.4850. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3330 о.с.ш [ν (O-H)]; 2968 с, 2932 с, 2865 ср [ν (CH₃ as, s; CH₂ as, s)]; 1670 сл, 1640 сл, 1600 [ν (C=C)]; 1450 ср [δ (CH₃ as)]; 1245 [ν (P=O)]; 1050 о.с.ш [ν (P)O-C]; 840 с [ν (PO₂ as, s)]. Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.д., J, Гц (в скобках приведен вид сигнала в спектре ЯМР ¹³C-¹H): 141.57 и 140.78 два м (два д) (C³, ³J_{PC} 12.2 и 10.5); 130.98 и 130.69 два м (два с) (C⁷);

