

# ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРИЛОВАНИЯ АМИНОМЕТИЛИРОВАННОГО 2,6-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНА

© 2022 г. П. В. Слитиков<sup>а,\*</sup>

<sup>а</sup> *Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана  
(национальный исследовательский университет), 2-ая Бауманская ул. 5/1, Москва, 105005 Россия  
\*e-mail: pvs@bmstu.ru*

Поступило в редакцию 3 октября 2022 г.

После доработки 17 октября 2022 г.

Принято к печати 20 октября 2022 г.

Проведено изучение взаимодействия моно- и бисаминометилюрованного 2,6-дигидроксинафталина с гексаметилтриамидофосфитом. Установлено влияние внутримолекулярной водородной связи O–H···N на процесс фосфорилирования: изменяя температурный режим реакции имеется возможность селективного ее осуществления.

**Ключевые слова:** 2,6-дигидроксинафталин, гексаметилтриамидофосфит, фосфорилирование, аминометилирование по Манниху, внутримолекулярная водородная связь

**DOI:** 10.31857/S0044460X22120083, **EDN:** MVDDZN

В настоящее время аминометилюрованные производные нафталиновых систем находят весьма широкое применение в самых различных областях современной химии, фармакологии и медицины [1]. Введение в молекулы аминометильных групп, потенциально приводит к увеличению физиологической активности полученных продуктов [2–4]. Следует отметить, что особенно это касается систем, содержащих гетероциклический фрагмент. В частности, гидроксилсодержащие производные нафталинов с аминометильными заместителями применяются не только как исходные объекты для синтеза физиологически активных веществ, но и в получении аналогов ингибиторов ферментов [5], препаратов с антипаразитарными и антимикробными свойствами [6, 7], а также лигандов для создания металлокомплексов, проявляющих высокую каталитическую активность [8].

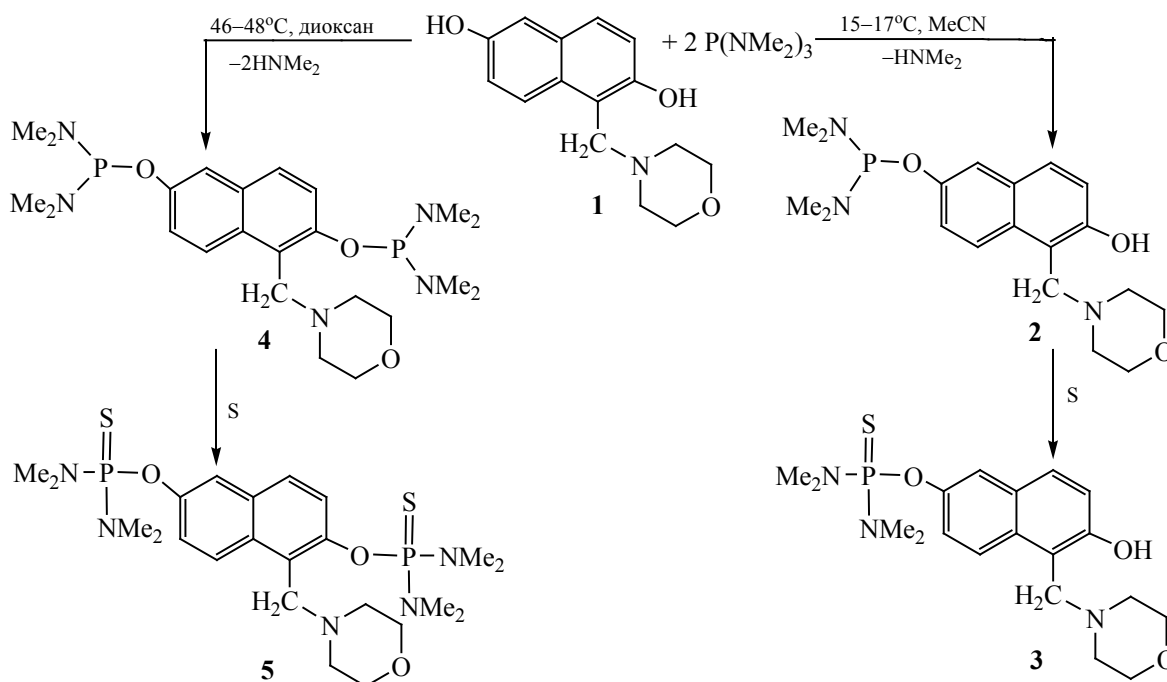
Непосредственно 2,6-дигидроксинафталин и его производные используются в биохимических

исследованиях [9], выступают в качестве структурных элементов супрамолекулярных ансамблей, в синтезе антиоксидантных радикальных ловушек [10].

Введение в молекулу нафталинового производного, содержащего аминометильный фрагмент, фосфорсодержащего заместителя не только расширяет круг функционального использования таких систем, но и повышает растворимость продуктов в малополярных органических растворителях (хлороформ, диэтиловый эфир, толуол). На сегодняшний день фосфорилирование аминометилюрованных производных нафталинов практически не изучено, однако имеются сведения о влиянии внутримолекулярной водородной связи O–H···N на протекание указанной реакции [11].

На первом этапе работы в качестве исходного объекта фосфорилирования был использован описанный ранее 1-морфолинометил-2,6-диги-

Схема 1.



дроксинафталин **1** [12], а в качестве фосфорилирующего реагента – гексаметилтриамидофосфит  $[\text{P}(\text{NMe}_2)_3]$ . Реакции проводили в диоксане или ацетонитриле.

Как было показано ранее [12], в молекуле 1-морфолинометил-2,6-дигидрокси-нафталина **1** при комнатной температуре ОН-группа второго положения ( $\text{C}^2$ ) связана внутримолекулярной водородной связью с морфолиновым фрагментом. Данная связь разрушается только при нагревании и этот факт позволяет осуществить монофосфорилирование производного **1**. Таким образом взаимодействие последнего с избытком гексаметилтриамидофосфита (при соотношении реагентов 1:2) сначала проводилось при комнатной температуре. Однако независимо от используемого растворителя итогом реакции была трудноразделимая смесь веществ – продуктов фосфорилирования. Понижение температуры до 15°C, использование ацетонитрила в качестве растворителя и сильное разбавление позволили провести фосфорилирование 1-морфолинометил-2,6-дигидрокси-нафталина **1** с образованием производного **2**, который является

продуктом замещения водорода в гидроксогруппе шестого положения нафталинового кольца (схема 1).

Так, через 30 мин от начала реакции в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  имелись сигналы с  $\delta_{\text{P}}$  122.3 и 135.5 м. д., отвечающие избытку гексаметилтриамидофосфита и диамидоэфир фосфористой кислоты соответственно. Для идентификации полученного производного **2** была проведена его сульфуризация, результатом которой стало производное **3**. Оно было выделено методом колоночной хроматографии и охарактеризовано физико-химическими методами.

В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  производного **3** регистрировался синглетный сигнал с  $\delta_{\text{P}}$  81.7 м. д. В его же спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соотношение интегральных интенсивностей групп протонов  $\text{CH}_3$  и  $\text{Ar}$  составляло 12:5, что свидетельствовало о присутствии в молекуле только одного диамидоионфосфатного заместителя. Сигналы протонов  $\text{N}-\text{CH}_2$ -фрагментов морфолинового кольца были уширены, что говорило о сохранении внутримолекулярной водородной связи  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствовал дублетный сигнал  $\delta_{\text{C}}$  121.1 м. д., соответствующий

углероду  $C^5$ . Смещение указанного сигнала в область слабых полей по сравнению с сигналом у исходного производного **1** ( $\Delta\delta_C = 7.4$  м. д.) и преобразование синглета в дублет свидетельствуют о протекании фосфорилирования по ОН-группе положения 6. Кроме того в спектре присутствовали два слабополюных сигнала: синглет при 155.7 м. д. ( $C_{Ar}-OH$ ) и дублет при 150.1 м. д. ( $^2J_{PC}$  6.4 Гц). Последний отвечал углероду, связанному с замещенным атомом кислорода (C–O–P) в положении  $C^6$ . Указанные выше данные спектроскопии ЯМР наглядно свидетельствуют о получении монофосфорилированного производного **3**.

Опираясь на опыт предыдущих исследований [11, 13], очевидно, что бисфосфорилирование 1-морфолинометил-2,6-дигидроксинафталина **1** возможно только при нагревании, которое необходимо для разрыва водородной связи  $O-H \cdots N$ . Процесс проводили при температуре  $\sim 50^\circ C$  и соотношении исходных веществ **1** и  $P(NMe_2)_3$  составляло 1:2. Однако и в ацетонитриле, и в диоксане была получена неидентифицируемая смесь продуктов фосфорилирования. Увеличив соотношение исходных веществ до 1:3 и используя большее разбавление в диоксане, было получено бисфосфорилированное производное **4**. В спектре ЯМР  $^{31}P$  реакционной массы имелись три синглетных сигнала: один при 122.2 м. д., отвечающий избытку гексаметилтриамидофосфита, и два в области 136 м. д. ( $\Delta\delta_P \approx 1.3$  м. д.), соответствующие производному **4**, которое являлось бис(диамидофосфитом). Сульфуризация в этом случае приводила

к образованию производного **5**, выделенного методом колоночной хроматографии и охарактеризованных физико-химическими методами.

Следует отметить, что производные **2–5** имели хорошую растворимость в хлорированных растворителях, диэтиловом эфире и бензоле, в отличие от исходного соединения **1**, которое в указанных выше растворителях не растворяется.

Производные **2** и **4**, являющиеся диамидоэфирами, при стоянии в растворах самопроизвольно дисмутируют с образованием соответствующих амидодизэфиров [14]. На примере производного **2** процесс можно отразить схемой 2.

Но указанный процесс с образованием ациклического амидодизэфира **6** идет крайне медленно: первые признаки (сигналы в спектре ЯМР  $^{31}P$  в области 139 м. д., соответствующие моноамидофосфиту **6**) начинают появляться только через 3 сут в ацетонитриле. За три месяца конверсия производного **2** не превышала 7%. Вероятно, данный факт связан со стерическими затруднениями из-за наличия аминотетильной группы.

В случае бисфосфорилированного производного **4** возможна дисмутация сразу по двум группам диамидофосфитным группам с образованием циклической структуры типа циклофанов с планарным расположением нафталиновых колец [14]. Однако, как и в случае, описанном в работе [11], такого процесса зафиксировано не было.

На втором этапе исследования было впервые осуществлена попытка бисфосфорилирования

Схема 2.

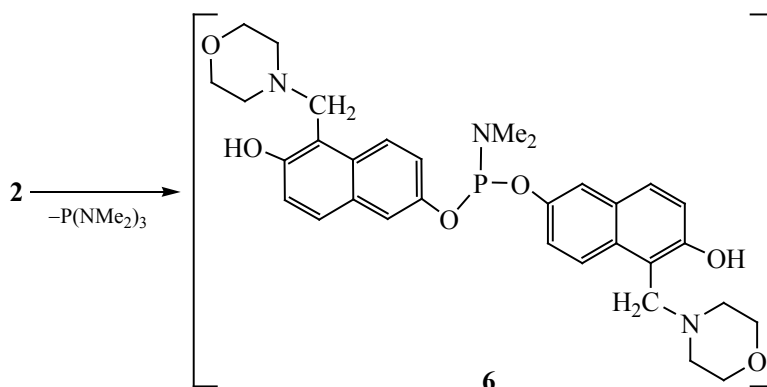
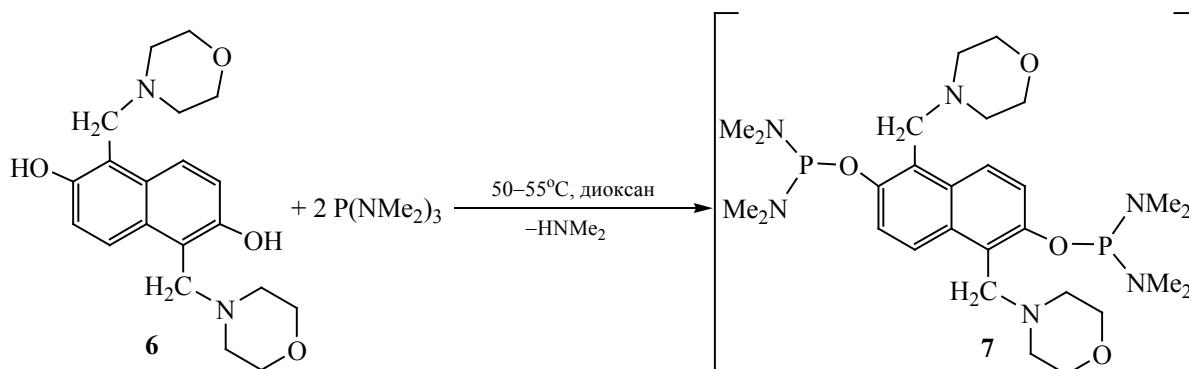


Схема 3.



1,5-бис(морфолинометил)нафталин-2,6-диола **6** [12] (схема 3). Реакцию проводили в диоксане при температуре  $\sim 55^\circ\text{C}$ .

Хотя в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционной массы уже через 20 мин от начала реакции и фиксировали сигналы в области 136 м. д., отвечающие диамидофосфитам, получить в чистом виде производные **8**, а также их сульфурозированные аналоги, не удалось. Скорее всего такое течение данного процесса связано как с низкой растворимостью исходного 1,5-бис(морфолинометил)нафталин-2,6-диола **6**, так и с высокой активностью фосфорилирующего реагента. При разрыве водородных связей, происходящем при нагревании, протекает фосфорилирование с уходом сразу двух амидных групп, приводящее к образованию смеси моно- и диамидоэфиров. Помимо указанного выше, продукт бисфосфорилирования 1,5-бис(морфолинометил)нафталин-2,6-диола имеет крайне низкую хроматографическую подвижность, что значительно затрудняет его выделение.

Таким образом, впервые подобраны условия для проведения селективного фосфорилирования аминометилированного 2,6-дигидроксиафталина гексаметилтриамидофосфитом. Показано влияние внутримолекулярной водородной связи на указанный процесс.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реакции проводили в атмосфере сухого азота с использованием осушенных растворителей. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100.5 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , и

$^{31}\text{P}$  (161.8 МГц) получены на приборе JEOL ECX-400. Химические сдвиги приведены относительно ТМС ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) или 85%-ной фосфорной кислоты ( $^{31}\text{P}$ ). Масс-спектральные исследования выполнены на приборе Bruker Ultra Flex с времяпролетным детектором (TOF) методом матрично-активированной лазерной десорбции и ионизации (MALDI) ( $\lambda$  337 нм) с использованием в качестве матрицы тригидроксиантрацена. Адсорбционное хроматографирование на колонке осуществляли на силикагеле Silica 60 (0.063–0.2 мм). Анализ методом ТСХ осуществляли на пластинах Silufol UV 254 с использованием системы гексан–диоксан, 5:1. Обнаружение веществ осуществляли прожиганием. Гексаметилтриамидофосфит получен по методике [15].

**1-Морфолинометил-2-гидрокси-6-тетраметилдиамидотионфосфатоксинафталин (3).** К раствору 0.163 г (1 ммоль) гексаметилтриамидофосфита в 5 мл охлажденного до  $15^\circ\text{C}$  безводного ацетонитрила, при постоянном перемешивании приливали раствор 0.129 г (0.5 ммоль) 1-морфолинометил-2,6-дигидроксиафталина **1** в 5 мл охлажденного до  $15^\circ\text{C}$  безводного ацетонитрила и перемешивали 4 ч, поддерживая температуру реакции не выше  $18^\circ\text{C}$ . Затем охлаждение убрали, в реакционную массу вводили 0,032 г (1 ммоль) сухой серы и оставляли на 1 сут. После этого растворитель упаривали, а остаток хроматографировали на колонке, элюируя продукты системой гексан–диоксан, 5:1. Полученные вещества сушили в вакууме 1 ч ( $60^\circ\text{C}$ , 2 Торр). Выход 54%, маслообразное

вещество,  $R_f$  0.37. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.76 д (12H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  12.4 Гц), 3.41–3.48 уш. м (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.70 д (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.14 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 4.81 уш. с (1H, OH), 7.09 д (1H,  $\text{CH}^3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.2 Гц), 7.25 д. д (1H,  $\text{CH}^7$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.7,  $^4J_{\text{PH}}$  3.1 Гц), 7.36 д (1H,  $\text{CH}^5$ ), 7.61 д (1H,  $\text{CH}^4$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.2 Гц), 7.77 д (1H,  $\text{CH}^8$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 30.1 д ( $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  14.4 Гц), 53.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.8 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 110.7 ( $\text{C}^1$ ), 118.8 ( $\text{C}^3\text{H}$ ), 119.9 ( $\text{C}^7\text{H}$ ), 121.1 д ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 126.7 ( $\text{C}^8\text{H}$ ), 128.4 ( $\text{C}^4\text{H}$ ), 135.3 ( $\text{C}^{8a}$ ), 136.3 ( $\text{C}^{4a}$ ), 150.1 д ( $\text{C}^7\text{O}$ ,  $^2J_{\text{PC}}$  6.4 Гц), 155.7 ( $\text{C}^2\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (MeCN):  $\delta_{\text{P}}$  81.7 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 410.41 [ $M + \text{H}^+$ ] (вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$ : 409.5).

**1-Морфолинометил-2,6-бис(тетраэтилдидиазидотиофосфатокси)нафталин (5).** К раствору 0.163 г (1 ммоль) гексаметилтриамидофосфита в 5 мл безводного диоксана при комнатной температуре и постоянном перемешивании приливали раствор 0.086 г (0.33 ммоль) 1-морфолинометил-2,6-дигидроксиафталина **1** в 3 мл безводного диоксана и перемешивали 2 ч при 46–48°C. Затем в реакционную массу вводили 0.032 г (1 ммоль) сухой серы и оставляли на 1 сут. После этого растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке, элюируя продукты системой гексан–диоксан, 5:1. Полученные вещества сушили в вакууме 1 ч (60°C, 2 Торр). Выход 60%, т. пл. 167–168°C,  $R_f$  0.43. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.75 д (12H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  11.6 Гц), 2.66 д (12H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{PH}}$  11.5 Гц), 3.30–3.34 м (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.64 д (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.92 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 7.13 д. д (1H,  $\text{CH}^3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.1,  $^4J_{\text{PH}}$  2.1 Гц), 7.37 д. д (1H,  $\text{CH}^7$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.2,  $^4J_{\text{PH}}$  2.2 Гц), 7.45 д (1H,  $\text{CH}^5$ ), 7.67 д (1H,  $\text{CH}^4$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.1 Гц), 8.04 д (1H,  $\text{CH}^8$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 36.2 д ( $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  15.6 Гц), 40.1 д ( $\text{CH}_3$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  18.2 Гц), 53.9 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.0 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 109.8 ( $\text{C}^1$ ), 120.2 ( $\text{C}^4\text{H}$ ), 123.2 д ( $\text{C}^3\text{H}$ ), 125.2 ( $\text{C}^8\text{H}$ ), 127.4 д ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 133.7 ( $\text{C}^{8a}$ ), 135.5 ( $\text{C}^{4a}$ ), 148.9 д ( $\text{C}^2\text{O}$ ,  $^2J_{\text{PC}}$  7.1), 149.5 д ( $\text{C}^7\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  (диоксан),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 81.9, 82.6. Найдено, %: С 49.30; Н 7.05; N 11.11.  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3\text{P}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 49.36; Н 7.02; N 11.07.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Slitikov P.V., Evdokimenkova Yu.B.* // Herald Bauman Moscow State Techn. Univ. Ser. Natural Sci. 2021. N 1. P. 126. doi 10.18698/1812-3368-2021-1-126-143
2. *Sharghi H., Khalifeh R., Salimi Beni A.R.* // J. Iran. Chem. Soc. 2010. Vol. 7. N 1. P. 275. doi 10.1007/BF03245889
3. *Shi Y., Wang O., Gao S.* // Org. Chem. Front. 2018. Vol. 5. N 6. P. 1049. doi 10.1039/C7QO01079F
4. *Lukashenko A.V., Osipov D.V., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 10. P. 1004. doi 10.1007/s10593-019-02569-4
5. *Spasov A.A., Badkov D.A., Osipov D.V., Klochkov V.G., Prilepskaya D.R., Demidov M.R., Osyanin V.A., Klimochkin Yu.N.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. Vol. 29. N 1. P. 119. doi 10.1016/j.bmcl.2018.10.018
6. *Silvestri I., Lyu H., Fata F., Banta P.R., Mattei B., Ippoliti R., Bellelli A., Pitari G., Ardini M., Petukhova V., Thatcher G.R.J., Petukhov P.A., Williams D.L., Angelucci F.* // Free Rad. Biol. Med. 2020. Vol. 147. P. 200. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.019
7. *Мамедбеули Э.Г., Джафаров И.А., Астанова А.Д., Магеррамова Л.М., Джафарова Н.А.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 1. С. 85. doi 10.31857/S0044460X20010102; *Mammadbayli E.H., Jafarov I.A., Astanova A.D., Maharramova L.M., Jafarova N.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 1. P. 62. doi 10.1134/S1070363220010090
8. *Jędrzkiewicz D., Ejfler J., Gulia N., Jonh Ł., Szafert S.* // Dalton Trans. 2015. Vol. 44. N 30. P. 13700. doi 10.1039/C5DT01553G
9. *Houjou H., Motoyama T., Banno S., Yoshikawa I., Araki K.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 2. P. 520. doi 10.1021/jo802345f
10. *Dax C., Duffieux F., Chabot N., Coincon V., Sygusch J., Michels P.A.M., Blonski C.* // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 5. P. 1499. doi 10.1021/jm050237b
11. *Слитиков П.В., Расадкина Е.Н.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 401; *Slitikov P.V., Rasadkina E.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 3. P. 544. doi 10.1134/S1070363216030099
12. *Слитиков П.В.* // ЖОрХ. 2022. Т. 58. № 4. С. 436. doi 10.31857/S0514749222040097; *Slitikov P.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 4. P. 633. doi 10.1134/S1070428022040248
13. *Jha A., Nawal K.P.P., Trikha S., Cameron T.S.* // Can. J. Chem. 2006. Vol. 84. N 6. P. 843. doi 10.1139/v06-081
14. *Расадкина Е.Н., Слитиков П.В., Нифантьев Э.Е.* // ЖОХ. 2006. Т. 76. Вып. 2. С. 196; *Rasadkina E.N., Slitikov P.V., Nifant'ev E.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 2. P. 183. doi 10.1134/S1070363206020046
15. *Noth H., Vetter H.J.* // Chem. Ber. 1965. Vol. 98. N 6. P. 1981. doi 10.1002/cber.19650980637

# Some Features of Phosphorylation of Aminomethylated 2,6-Dihydroxynaphthalene

P. V. Slitkov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Bauman Moscow State Technical University, Moscow, 105055 Russia*

*\*e-mail: pvs@bmstu.ru*

Received October 3, 2022; revised October 17, 2022; accepted October 20, 2022

The interaction of mono- and bisaminomethylated 2,6-dihydroxynaphthalene with hexamethyltriamidophosphite was studied. The effect of the intramolecular hydrogen bond O–H···N on the phosphorylation process was revealed: by changing the reaction temperature, it is possible to selectively implement it.

**Keywords:** 2,6-dihydroxynaphthalene, hexamethyltriamidophosphite, phosphorylation, Mannich aminomethylation, intramolecular hydrogen bonding