

УДК 547.94

О.А.Нуркенов<sup>1</sup>, А.М.Газалиев<sup>2</sup>, Т.М.Сейлханов<sup>3</sup>, С.Д.Фазылов<sup>1</sup>,  
А.Т.Такибаева<sup>2</sup>, С.К.Кабиева<sup>2</sup>, Ж.Б.Сатпаева<sup>1</sup>, И.В.Кулаков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Институт органического синтеза и углеродной РК, Караганда;

<sup>2</sup>Карагандинский государственный технический университет;

<sup>3</sup>Кокшетауский государственный университет им. Ш.Уалиханова;

<sup>4</sup>Омский государственный университет им. Ф.М.Достоевского, Россия  
(E-mail: nurkenov\_oral@mail.ru)

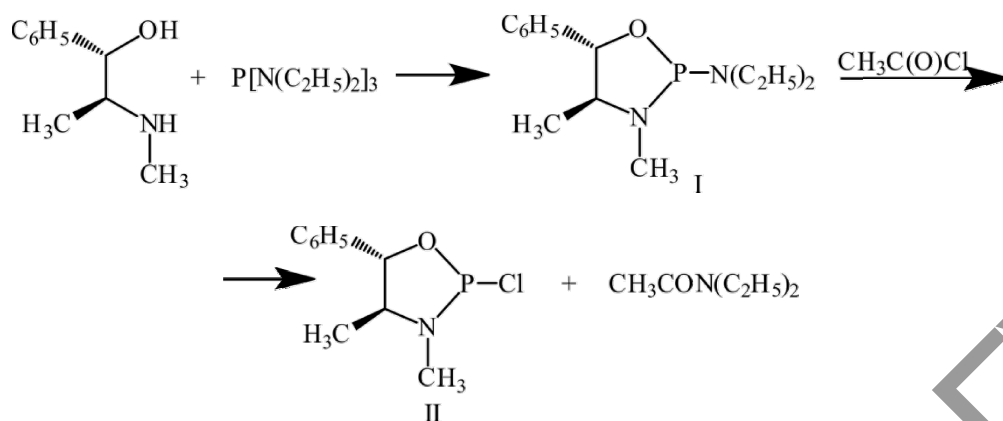
## Синтез, строение и противоопухолевая активность 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфола

Взаимодействием 2-хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфола с диметилвинилэтинилкарбинолом осуществлен синтез 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфола. Показано, что процесс протекает через стадию образования винилацетиленового фосфита, который самопроизвольно подвергается ацетилен-алленовой перегруппировке с образованием целевого продукта. Подробно интерпретированы одномерный (<sup>1</sup>H) и двумерные (COSY, HMQC) спектры ЯМР конечного продукта. В результате фармакологических исследований на противоопухолевую активность показано, что винилалленовый оксазафосфола подавляет опухолевые штаммы альвеолярного слизистого рака печени (РС-1) на 96,0 %, саркомы 45 на 94,0 %, аденокарциномы молочной железы Са-755 на 91,0 % и лимфосаркомы Плисса на 73,0 %.

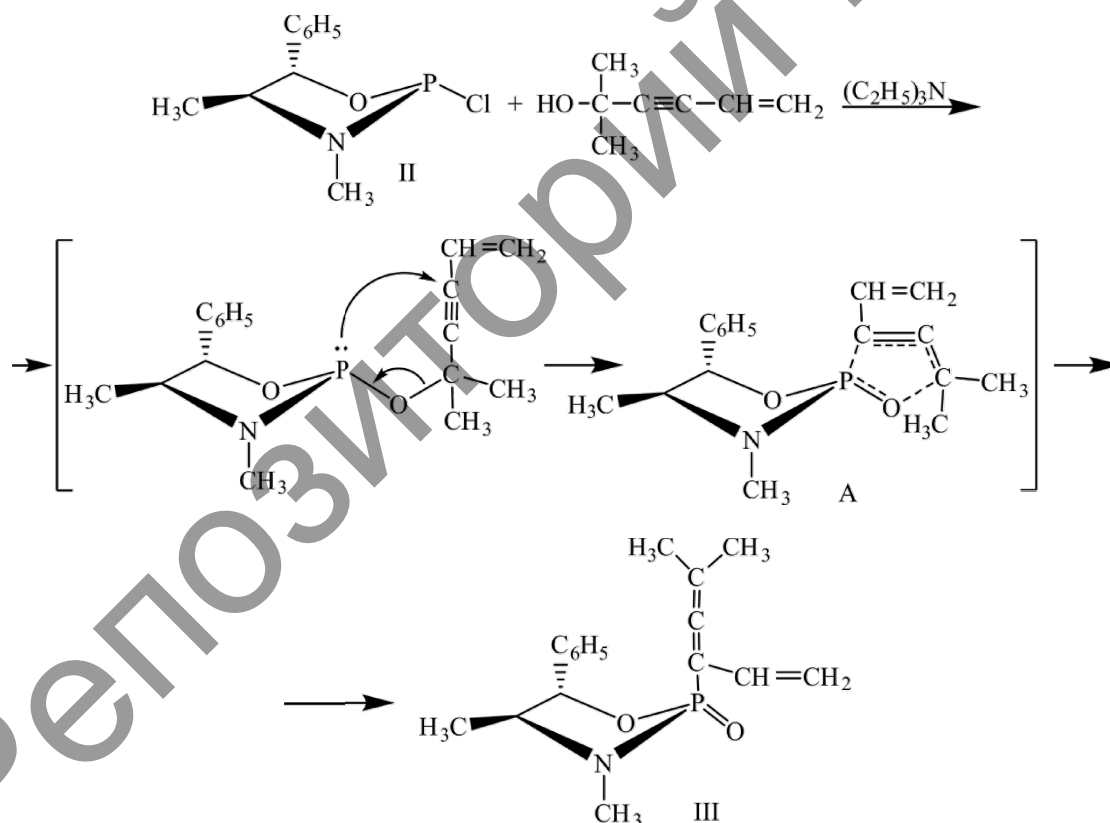
*Ключевые слова:* синтез, фосфола, перегруппировка, противоопухолевая активность, спектры COSY.

Среди многочисленных типов фосфорорганических соединений большой интерес представляют производные фосфоновой кислоты, содержащие алленовые и диеновые связи [1–3]. Важность исследований 1,2-алкадиенфосфоновых кислот обусловлена особенностью электронной структуры фосфорилалленов, в которых кумуленовая группа с ортогональными π-орбиталями и различной гибридизацией атомов углерода (*sp*<sup>2</sup>-гибридизация крайних и *sp*-гибридизация среднего атомов углерода) соединена с электроакцепторной фосфорильной группой, которые являются удобными объектами для изучения ряда теоретических вопросов органической химии. Анализ литературных данных свидетельствует, что химия 1,3,2-оксазафосфола остается еще во многих аспектах относительно мало изученной. В частности, отсутствуют работы по синтезу оксазафосфола производных с сопряженными и кумулированными кратными связями.

Известная реакция ацетилен-алленовой изомеризации пропаргилфосфитов, широко используемая для синтеза алленовых фосфонатов [3, 4], была впервые использована нами для получения алленового 1,3,2-оксазафосфола на основе алкалоида *d*-псевдоэфедрина. Так, нами был получен оптически активный алленовый оксазафосфола взаимодействием 2-хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфола с диметилвинилэтинилкарбинолом. Индивидуальный изомер 2-хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфола (II) на основе алкалоида *d*-псевдоэфедрина был синтезирован циклофосфорилированием последнего гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты, который, как известно из [5], является эффективным и селективно действующим реагентом, и последующим ацилированием 2-диэтиламино-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфола (I) хлористым ацетилом по следующей схеме:



Синтез алленового 1,3,2-оксазафосфолана (III) был осуществлен взаимодействием 2-хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (II) с диметилвинилэтинилкарбинолом при комнатной температуре в среде бензола в присутствии триэтиламина, выход целевого продукта составил 50,6 %. Реакция протекает, как известно из [1–4], через стадию образования винилацетиленового фосфита, который самопроизвольно подвергается ацетилен-алленовой перегруппировке с образованием целевого продукта. Выделить промежуточный продукт — винилацетиленовый фосфит — не удалось ввиду недостаточной его стабильности.



Механизм ацетилен-алленовой изомеризации, по-видимому, заключается в следующем: на первой стадии имеет место обменная реакция между хлорфосфоланом и диметилвинилэтинилкарбинолом с образованием винилацетиленового фосфита, который в результате согласованной перещиклической [1,3]-сигматропной перегруппировки, протекающей через пятицентровое переходное состояние (A), преобразуется в конечный продукт (III). Движущей силой этой реакции является переход фосфора из трехкоординированного в энергетически более выгодное четырехкоординированное состояние. Основываясь на литературных данных [1–4, 6], можем предположить, что процесс протекает с образованием пятицентрового переходного состояния (A) посредством атаки неподеленными

электронами трехвалентного фосфора атома углерода ацетиленовой группы с образованием Р–С связи с одновременным разрывом С–О связи. Легкость протекания ацетилен-алленовой изомеризации обусловлена, по-видимому, нуклеофильным свойством атома трехвалентного фосфора в промежуточном оксазафосфолановом фосфите, а также значительной электрофильностью тройной связи. Стабильность алленового продукта в этом случае объясняется индукционным влиянием двух метильных групп и эффектом гиперконъюгации с двойной связью.

В ИК-спектре винилалленового оксазафосфолана (III) наблюдаются полосы поглощения фосфорильной группы при 1260–1265 см<sup>-1</sup> и валентных колебаний алленовой группировки при 1960–1972 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (III) протоны двух метильных групп изопропилиденового фрагмента представлены двумя дублетными сигналами с химическими сдвигами δ 1,67 и 1,73 м.д. Дублетность сигнала обусловлена спин-спиновым взаимодействием с ядром атома фосфора. В более сильном поле (δ 1,10 м.д.) присутствует сигнал метильных протонов у атома С4 оксазафосфоланового цикла. Протоны метильной группы у атома азота резонируют в виде дублета (δ 2,47 м.д., J<sub>HP</sub> = 7,5 Гц), а сигнал метинового протона у С4 проявляется при 3,09 м.д. в виде дублета квадруплетов. Другой метиновый протон у С3 проявляется в виде дублета в области 4,96 м.д. Протоны винильной группы дают мультиплетные сигналы в области 5,16–6,18 м.д., характерные для системы АВСХ. Протоны фенильного кольца проявляются в виде сложного мультиплета в области 7,35 м.д. (рис. 1).

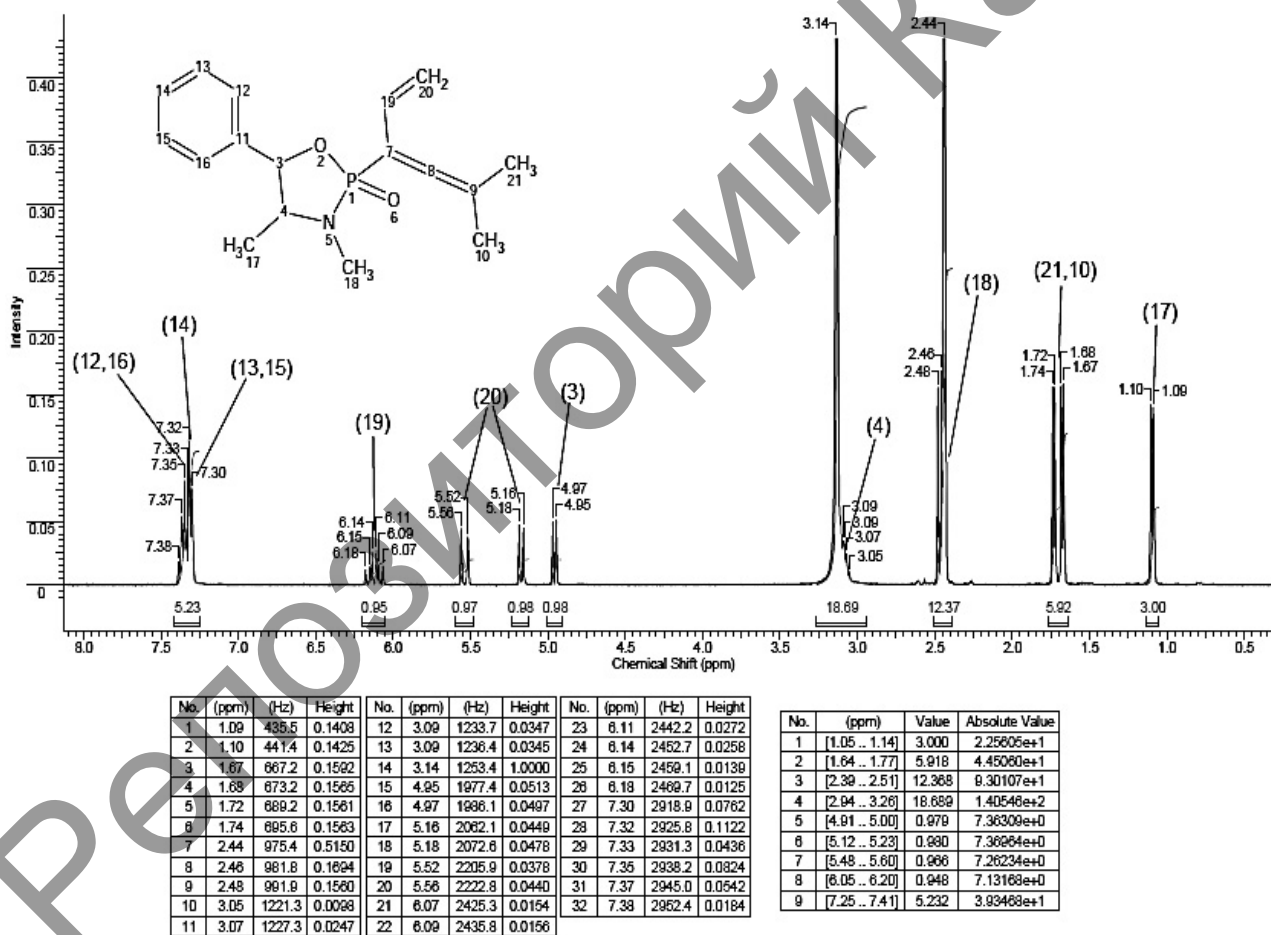


Рисунок 1. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолана (III)

С помощью двумерного спектра винилалленового оксазафосфолана (III) в формате COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) были установлены гомоядерные взаимодействия между протонами (рис. 2). Спин-спиновые корреляции протона Н4 оксазафосфоланового цикла с протонами соседней метильной группы (Н17) подтверждает кросспик при (3,04; 1,10). Также отмечены взаимодействия протонов метиновых групп

указанного цикла. Недиагональные пики с координатами (6,12; 5,17) и (6,08; 5,56) указывают на наличие спиновых взаимодействий между протонами винильной группы.

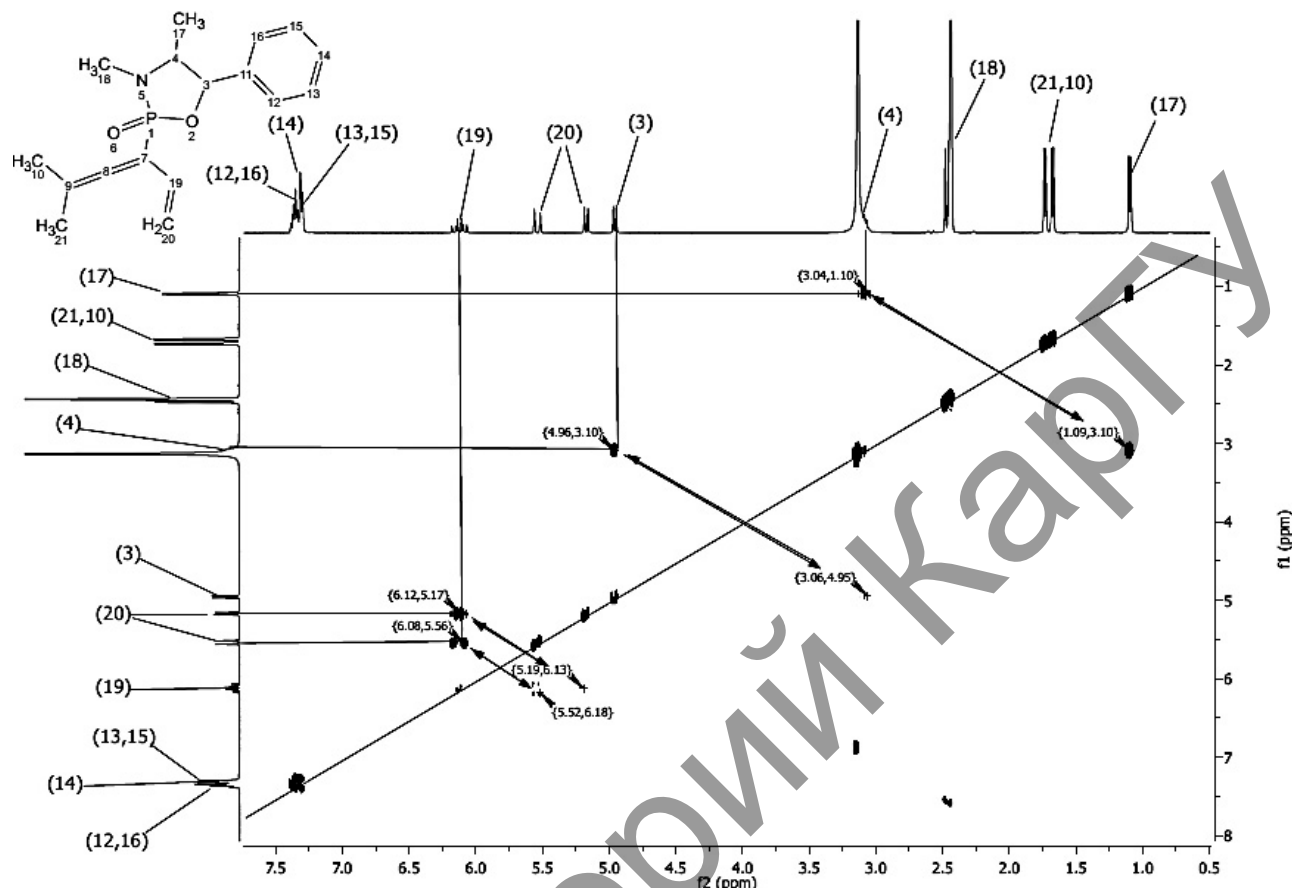


Рисунок 2. COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) ЯМР спектр 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолана (III)

Согласно литературным данным [7], производные амида кислот фосфора (V) широко применяются в различных сферах деятельности, особенно в химиотерапии опухолей. Так, в КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК исследована противоопухолевая активность 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфолана (III) на белых беспородных крысах с исходными перевиваемыми опухолевыми штаммами. Противоопухолевое действие препаратов определялось при ежедневном внутривенном введении в 20 %-ном водно-спиртовом растворе в течение 5 дней в максимально переносимой дозе (МПД). В результате проведенных исследований установлено, что соединение (III) проявило высокую противоопухолевую активность: подавляет опухолевые штаммы альвеолярного слизистого рака печени (PC-1) на 96,0 %, саркомы 45 на 94,0 %, аденокарциномы молочной железы Ca-755 на 91,0 % и лимфосаркомы Плисса на 73,0 %.

#### Экспериментальная часть

ИК-спектр снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 Nicolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (I, II) записаны на спектрометре Tesla BS 497 (100 МГц) в растворе  $\text{CDCl}_3$  и соединения (III) на Jeol 400 (400 МГц) в растворе  $\text{DMSO}-d_6$ . Температуру плавления вещества определили на приборе Voetius.

**Синтез 2-диэтиламино-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (I).** Смесь 9,54 г (0,38 М) гексаэтилтриамида фосфористой кислоты и 6,37 г (0,38 М) *d*-псевдоэфедрина нагревают в колбе Кляйзена до 120–130 °С до выделения расчетного количества диэтиламина. Остаток отгоняют в вакууме масляного насоса. Получают 8,59 г (85 %) соединения (I) с т. кип. 112 °С/1 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,5261. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,05 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ); 1,13 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3,24 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 2,56 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ); 3,10 (м, 1H,  $\text{CHN}$ ); 4,62 (д, 1H,  $\text{CHO}$ ); 7,36 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Синтез 2-хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (II).** К 3,57 г (0,013 М) соединения (I) в 30 мл абсолютного бензола добавляют по каплям 1,05 г (0,013 М) хлористого ацетила. При этом происходит повышение температуры до 50 °С. Смесь выдерживают 2 ч при комнатной температуре и отгоняют растворитель, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 0,6 г (20 %) соединения (II) с т. кип. 158 °С/0,5 мм рт. ст. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,06 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ); 2,68 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ); 3,18 (м, 1H, CHN); 4,83 (д, 1H, CHO); 7,38 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Синтез 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-2-оксо-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфолана (III).** К 1,76 г (0,016 М) диметилвинилэтинилкарбинола и 1,61 г (0,016 М) триэтиламина в 30 мл абсолютного бензола при энергичном перемешивании в токе сухого аргона и при комнатной температуре прибавляют 3,64 г (0,016 М) хлорфосфолана (II). Перемешивают 5 ч. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, отгоняют растворитель, и остаток перекристаллизовывают из абсолютного бензола. Получают 2,45 г (50,6 %) продукта (III) с т. пл. 160–161 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,10 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ); 1,67 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 1,73 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 2,47 (д, 3H,  $\text{CH}_3\text{-N}$ ); 3,18 (м, 1H, CHN); 4,96 (д, 1H, CHO); 5,16–6,18 (м, 3H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7,35 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

### Список литературы

- 1 *Белахов В.В., Юделевич В.И., Ионин Б.И., Комаров Е.В., Петров А.А.* Синтез, структура, реакционная способность и свойства 1,2-алкадиенфосфонистых кислот и их производных // Журн. общей химии. — 1988. — Т. LVIII, Вып. 6. — С. 1193–1206.
- 2 *Кондратьев Ю.А., Тарасов В.В., Васильев А.С., Шакина Н.М., Ивин С.З.* Исследования в ряду фосфорсодержащих соединений с ацетиленовыми и алленовыми группировками. IV. Синтез и термическая перегруппировка пропаргилового эфира пирокатехинфосфористой кислоты // Журн. общей химии. — 1968. — Т. 38, Вып. 7. — С. 1791–1794.
- 3 *Игнатъев В.М., Ионин Б.И., Петров А.А.* Ацетилен-алленовая изомеризация пропаргилхлорфосфитов // Журн. общей химии. — 1966. — Т. 36, Вып. 8. — С. 1505–1506.
- 4 *Ионин Б.И., Боголюбов Г.М., Петров А.А.* Фосфорорганические соединения с ацетиленовыми и диеновыми заместителями // Успехи химии. — 1967. — Т. 36. — С. 587–610.
- 5 *Нифантьев Э.Е., Кухарева Т.С., Солдатова И.А., Белостоцкая И.С., Еришов В.В., Васянина Л.К.* 3,6-Ди-трет-бутилпирокатехинфосфиты // Журн. общей химии. — 1988. — Т. 58, Вып. 10. — С. 2242–2246.
- 6 *Macomber R.S.* A stereochemical investigation of the formation and cyclization of allenicphosphonic acids. Preparation of 4-substituted 1,2-oxazaphosphol-3-enes // J. Am. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 3072–3075.
- 7 *Walker R.T., Hunston R.N., Me Crugar C., Jones A.S.* Attempts to introduce biologically active organic phosphates into living cells // Symp. Chem. heterocycl. compounds 8-th and acid components (6-th). — London, 1984. — P. 23–28.

О.А.Нуркенов, А.М.Газалиев, Т.М.Сейлханов, С.Д.Фазылов,  
А.Т.Тәжібаева, С.К.Кәбіева, Ж.Б.Сәтбаева, И.В.Кулаков

### **2-(1-Винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоланның синтезі, құрылымы және ісікке қарсы белсенділігі**

2-Хлор-3,4-диметил-5-фенил-1,3,2-оксазафосфоланның диметилвинилэтинилкарбинолмен әрекеттесуімен 2-(1-винил-3-метил-1,2-бутадиенил)-3,4-диметил-5-фенил-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоланның синтезі жүргізілген. Синтездеу үрдісі, өздігінен ацетилен-аллен-винилацетиленді қайта топтасуымен соңғы өнімді түзетін, фосфиттің түзілу кезеңінен өтетіндігі көрсетілген. Түзілген өнімнің бір өлшемді ( $^1\text{H}$ ) және екі өлшемді (COSY, HMQC) ЯМР спектрлері бойынша толық мәліметтері келтірілген. Ісікке қарсы белсенділікті анықтаудың фармакологиялық зерттеу нәтижелері бойынша винилалленді оксазафосфолан бауыр ісігінің альвеолярлы шырышты қабығының штаммын (PC-1) 96,0 %, саркоманы 45-тен 94,0 %, Ca-755 сүт безінің аденокарциномын 91,0 % және Плисс лимфосаркомасын 73,0 % төмендететіні анықталған.

O.A.Nurkenov, A.M.Gazaliev, T.M.Seilkhanov, S.D.Fazylov,  
A.T.Takibayeva, S.K.Kabieva, Zh.B.Satpaeva, I.V.Kulakov

## Synthesis, structure and antitumor activity of 2-(1-vinyl-3-methyl-1,2-butadienyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-2-oxo-1,3,2-oxazaphospholane

Synthesis of 2-(1-vinyl-3-methyl-1,2-butadienyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-2-oxo-1,3,2-oxazaphospholane was actualized due to reaction of 2-chlorine-3,4-dimethyl-5-phenyl-1,3,2-oxazaphospholane with the dimethyl-vinylethynylcarbinol. It is shown that the process proceeds via the formation of vinylacetylenephosphite which was allowed to form the desired product due to acetylene-allene rearrangement. One-dimensional ( $^1\text{H}$ ) and two-dimensional (COSY, HMQC) NMR spectra of the final product were interpreted in detail. As a result of pharmacological researches on antitumoral activity it is shown that vinylalleneoxazaphospholane suppresses tumoral strains of an alveolar mucous cancer of liver (RS-1) for 96.0 %, sarcomas 45 for 94.0 %, adenocarcinomas of a mammary gland of Ca-755 for 91.0 % and Pliss's limfosarkoma for 73.0 %.

### References

- 1 Belakhov V.V., Yudelevich V.I., Ionin B.I., Komarov E.V., Petrov A.A. *Journal General Chem.*, 1988, 58, 6, p. 1193–1206.
- 2 Kondratyev Yu.A., Tarasov V.V., Vasiliev A.S., Shakina N.M., Ivin S.Z. *Journal General Chem.*, 1968, 38, 7, p. 1791–1794.
- 3 Ignatiev V.M., Ionin B.I., Petrov A.A. *Journal General Chem.*, 1966, 36, 8, p. 1505–1506.
- 4 Ionin B.I., Bogolyubov G.M., Petrov A.A. *Russian Chem. Reviews.*, 1967, 36, p. 587–610.
- 5 Nifantiev E.E., Kukhareva T.S., Soldatova I.A., Belostotskaya I.S., Ershov V.V., Vasyanina L.K. *Journal General Chem.*, 1988, 58, 10, p. 2242–2246.
- 6 Macomber R.S. *J.Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, p. 3072–3075.
- 7 Walker R.T., Hunston R.N., Me Crugar C., Jones A.S. *Symp. Chem. Heterocycl. Compounds 8-th and acid components (6-th)*, London, 1984, p. 23–28.