

На правах рукописи



Винюков Алексей Владимирович

**ОДИНАРНОЕ, ДВОЙНОЕ И ЦИКЛИЧЕСКОЕ
АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ ГИДРОФОСФОРНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Черноголовка – 2017

Работа выполнена в Лаборатории элементоорганических биоизостеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН)

Научный руководитель:

Рагулин Валерий Владимирович

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИФАВ РАН

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Грачев Михаил Константинович**,
и.о. заведующего кафедры органической химии Института биологии и химии
ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»;
кандидат химических наук **Осипова Елена Юрьевна**, научный сотрудник
лаборатории механизмов реакций ФГБУН Института элементоорганических
соединений им А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
промышленных технологий и дизайна», г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «27» июня 2017 г. в 14⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 002.102.01 при ИФАВ РАН по адресу: 142432,
Московская обл., г. Черноголовка, ул. Северный проезд, д. 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на
сайте ИФАВ РАН.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук



С.В. Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Синтез и изучение свойств веществ, являющихся структурными аналогами природных соединений, является приоритетным направлением развития современной органической химии. Одним из успешных подходов к поиску физиологически активных веществ является встраивание фосфоизостеров природных аминокислот в пептидную цепочку олигомерного характера с получением Р-терминальных фосфоно- и фосфинопептидов. Замена карбоксильной функции в молекуле аминокислоты на дигидроксифосфорильный фрагмент является эффективной и позволяет получать ряд аминокислот, обладающих широким спектром физиологической активности. Другой подход заключается в замене амидной связи в молекуле дипептида негидролизующим метилфосфорильным фрагментом, что широко используется в синтезе ингибиторов металлопротеиназ и аспартилпротеиназ, а также может привести к новым производным с повышенной ферментативной метаболической стабильностью и модифицированными свойствами.

Область применения аминокислот, аминокислотных кислот и фосфиновых кислот псевдо-пептидов главным образом относится к ингибированию отдельных групп ферментов: лигазы, гидролазы, металлозависимые протеазы.

В частности, различные α -аминофосфиновые кислоты и фосфиновые псевдопептиды являются сильными ингибиторами различных ферментов, таких как аспарагиновая пептидаза, D-аланил-D-аланин-лигаза, коллагеназа, глутамин-синтетаза, глутатион-синтетаза, глутатионилспермидин синтетаза, ВИЧ протеаза, лейцинаминопептидаза, матричная металлопротеиназа, Zn-металлопротеаза, ренин.

Большой интерес представляет структурная фосфиновая модификация коллагеновой тройки аминокислот ProGlyPro – нелинейного фрагмента ноотропного препарата гептапептида Семакс, подвергающегося гидролитическому воздействию пептидаз, которое значительно понижает его эффективность.

Степень разработанности темы исследования. Опубликованные в литературе сведения российских и зарубежных авторов позволили сделать вывод о необходимости поиска удобных одностадийных методов амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, позволяющих ввести в молекулу аминофосфорильную функцию с сохранением защитной группы при атоме азота.

Цель настоящей работы заключалась в разработке методик трехкомпонентного одинарного и двойного вариантов реакции амидоалкилирования на примере простейших гидрофосфорильных соединений; изучении двух версий циклического двухкомпонентного амидоалкилирования путем сочетания двух реакционных центров в одной молекуле – либо гидрофосфорильной функции и амидного фрагмента, либо амидной и карбонильной функций.

Научная новизна. В ходе исследования разработана удобная одностадийная процедура амидоалкилирования фосфористой кислоты с получением N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфоновых кислот с хорошими выходами на основе ранее предложенного «карбаматного» варианта реакции Кабачника-Филдса. Использование N-защищенных α -аминофосфоновых кислот в качестве «строительных блоков» для пептидного синтеза позволяет получать короткие пептиды с повышенной ферментативной метаболической стабильностью и модифицированными свойствами.

При изучении двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты разработан простой одностадийный метод синтеза бис(N-алкилоксикарбонил)- α -аминофосфиновых кислот симметричного строения, которые могут быть использованы как в качестве основы для пептидного синтеза, так и для получения непептидных аналогов ингибитора ВИЧ -1 протеазы.

Исследовано два варианта двухкомпонентной трехцентровой версии амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, открывающих возможность синтеза фосфоизостеров циклических аминокислот - фосфиновых кислотных изостеров пептидов, которые представляют интерес для синтеза олигопептидов в

соответствии с последовательностью, заложенной в адренокортикотропном гормоне и препарате Семакс, но содержат фосфиновый кислый изостерный фрагмент.

На основании проведенных исследований предложены наиболее вероятные механизмы одинарного, двойного и циклического вариантов реакции амидоалкилирования.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты диссертационного исследования вносят теоретический вклад в химию фосфорорганических соединений, поскольку представлены более удобные по сравнению с описанными в литературе одностадийные методы получения потенциально физиологически активных соединений: α -аминофосфоновых кислот, бис(N-алкилоксикарбонил- α -аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения и фосфоизостеров циклических аминокислот ряда пролина. Полученные данные позволили подтвердить предложенный ранее механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, согласно которому ключевая стадия образования связи фосфор-углерод протекает по типу реакции Арбузова, а именно в результате атаки нуклеофильного атома трехвалентного фосфора соответствующего P^{III} -OAc интермедиата, генерируемого *in situ* из гидрофосфорильного соединения, на положительно заряженный атом углерода ацилиминиевого катиона, также генерируемого *in situ* из алкилиденбискарбамата в условиях кислотного катализа.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена по классической схеме, включающей обоснование актуальности темы, постановку целей и задач, выбор и реализацию экспериментальных методик, анализ и интерпретацию полученных данных, обсуждение результатов и формулировку выводов.

При выполнении диссертационной работы использовались классические и современные подходы органической и фосфорорганической химии, а также комплекс инструментальных физико-химических методов исследования: LCMS (жидкостная хромато-масс-спектрометрия), ТСХ (тонкослойная хроматография),

элементный анализ, ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , в том числе двумерные эксперименты.

Основные положения, выносимые на защиту.

- Разработка удобной одностадийной процедуры амидоалкилирования фосфористой кислоты с получением α -аминофосфоновых кислот.
- Разработка эффективного одностадийного метода синтеза бис(N-алкилоксикарбонил- α -аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения путем двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты.
- Исследование механизма одинарного и двойного амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений на примере трехкомпонентной реакции амидоалкилирования фосфористой и гипофосфористой кислот.
- Изучение двух вариантов сочетания реакционных центров амидного варианта реакции Кабачника-Филдса в одной молекуле для осуществления циклической версии амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.
- Создание одностадийного варианта синтеза фосфоизостеров циклических аминокислот и дипептидов ряда пролина.
- Исследование механизма циклической двухкомпонентной трехцентральной версии реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Достоверность исследования подтверждается выполнением экспериментов на высоком научно-методическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа, сравнением полученных данных с литературными сведениями по указанной тематике, анализом собственных результатов, а также их публикацией в рецензируемых изданиях – российских и международных научных журналах.

Основное содержание работы изложено в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Отдельные результаты исследования были апробированы на Международном Конгрессе «KOST-2015» (Москва, 2015), на кластерном мероприятии IV Всероссийская конференция по органической химии и XVII Молодежная школа-конференция по органической химии (Москва, 2015).

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 95 страницах и состоит из введения, обзора литературных данных по амидоалкилированию гидрофосфорильных соединений, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающей 103 наименования. Работа содержит 5 рисунков, 45 схем и 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обсуждение собственных результатов автора состоит из трех разделов. В первом разделе описана процедура синтеза N-защищенных α -аминофосфоновых кислот путем одинарного амидоалкилирования фосфористой кислоты и данные по исследованию механизма амидоалкилирования фосфористой кислоты. Во втором разделе представлены синтез N-защищенных бис(α -аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения и изучение механизма двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты. Третья часть посвящена циклическому карбаматному варианту амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений и состоит из четырех подразделов. В первом подразделе рассмотрена возможность сочетания гидрофосфорильной функции и амидного фрагмента в одной молекуле для осуществления циклического варианта реакции амидоалкилирования. Во втором подразделе представлены данные по совмещению карбонильной функции и амидного фрагмента в молекуле алкилиден-бис(карбамата). Показано, что такой подход не обеспечивает необходимого условия циклизации, поскольку оба реакционных центра непосредственно связаны друг с другом. В третьем и четвертом подразделах рассмотрена циклическая амидная версия реакции амидоалкилирования, осуществленная при совмещении карбонильной функции и амидного фрагмента в молекуле 4-N-Cbz-аминобутиральдегида, и получение псевдо-пролилглицинового пептидного блока.

1. Синтез N-защищенных α -аминофосфоновых кислот путем одинарного амидоалкилирования фосфористой кислоты

Разработка удобной методики амидоалкилирования фосфористой кислоты как простейшего гидрофосфорильного соединения, не содержащего эфирных связей, является одной из актуальных проблем фосфорорганической химии. В пионерской работе Олексижина 1981 года описан синтез свободных α -аминофосфоновых кислот из фосфористой кислоты в кипящем уксусном ангидриде с последующим кислотным гидролизом. Нами предложена модификация этого подхода с целью сохранения защитной группы на атоме азота α -аминофосфоновой кислоты. В качестве карбонильной компоненты исследованы альдегиды с заместителем, изостерным соответствующей природной аминокислоте (рис.1)*.

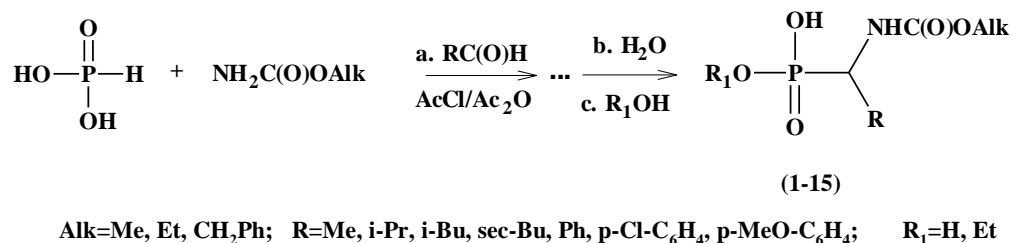


Рис.1. Амидоалкилирование фосфористой кислоты

Примечание. * Для удобства восприятия субстраты, интермедиаты и нецелевые продукты пронумерованы на соответствующих схемах, а для целевых соединений использована сквозная нумерация арабскими цифрами.

В данной работе осуществлено взаимодействие фосфористой кислоты с соответствующими альдегидами и метил-, этил- и бензилкарбаматами в качестве амидной компоненты в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида (1:1) (табл. 1) при комнатной температуре. Данные условия синтеза позволяют сохранить защитную функцию на атоме азота и получить N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфоновые кислоты **1-14** и их моноэфир **15** (табл. 1), а также аммониевые соли **1а,б**, **2а,б**, **3а** и **4а** (табл. 2) с хорошими выходами. Предложенный подход к посторению α -аминофосфорильной функции с сохранением защитной группы на атоме азота может быть полезен в дальнейшем пептидном синтезе.

Первые попытки получить N-алкилоксикарбонил- α -аминофосфоновые кислоты в одну стадию путем амидоалкилирования фосфористой кислоты в уксусном ангидриде в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты (TFA) или *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) оказались малоэффективными. Возможно, причиной этого является неполное ацилирование исходной фосфорной компоненты с образованием P^{III} -OAc-нуклеофильного интермедиата с трехвалентным атомом фосфора из фосфористой кислоты, содержащего три P-OH функции. Кислоты TFA и TsOH, по-видимому, могут катализировать только образование ацилиминиевого катиона, но не генерирование производного P^{III} -OAc с трехвалентным атомом фосфора.

Таблица 1. Продукты амидоалкилирования фосфористой кислоты

Соед.	R	Alk	R ₁	Выход, %
1	CH ₃	CH ₃	H	67
2	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	75
3	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ CH ₂	H	64
4	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃ CH ₂	H	71
5	C ₆ H ₅	CH ₃	H	92
6	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	H	87
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	H	81
8	CH ₃	PhCH ₂	H	^a 63.7, ^b 66.8, ^b 34.4
9	(CH ₃) ₂ CH	PhCH ₂	H	^a 64.5, ^г 67.7, ^д 54.3
10	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	PhCH ₂	H	^a 75.3, ^b 74.7, ^д 54.1
11	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	PhCH ₂	H	^a 56.0, ^д 41.5
12	C ₆ H ₅	PhCH ₂	H	^a 75.5, ^b 72.5, ^г 65.6, ^е 54.5
13	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	PhCH ₂	H	^a 81.0, ^е 58.0
14	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	PhCH ₂	H	^a 77.0, ^е 58.5
15	C ₆ H ₅	PhCH ₂	CH ₃ CH ₂	31.3

Примечание. Соотношение Ac₂O/AcCl составляет: 1:1 (а), 1:4 (б), 5:1 (в), 1:2 (г), 2: (д), 9:1 (е).

Мы предполагаем, что фосфорилирующим агентом в реакции служит триацетилфосфит **2.1** (рис.2), который образуется в результате взаимодействия фосфористой кислоты с уксусным ангидридом и ацетилхлоридом. При этом в первом случае побочным продуктом является уксусная кислота, а во втором –

хлористый водород, достаточно сильный катализатор, необходимый для генерирования *in situ* ацилиминиевого катиона **2.2** из стабильного интермедиата реакции – алкилиденбис(алкилкарбамата) **2.3**. В пользу формирования *in situ* триацетилфосфита свидетельствует сигнал 120 м.д. в ЯМР-спектре на ядрах ^{31}P реакционной смеси на начальных стадиях синтеза (рис.2). Ацилиминиевый ион в данном случае можно рассматривать как активную заряженную форму основания Шиффа, способную взаимодействовать с относительно слабым нуклеофилом с образованием фосфониевого катиона **2.4** и затем фосфоната **2.5** по типу реакции Арбузова. Обработка реакционной смеси водой или спиртом приводит к целевым N-защищенным α -аминофосфоновым кислотам **1-14** и их моноэфиру **15** (рис. 2).

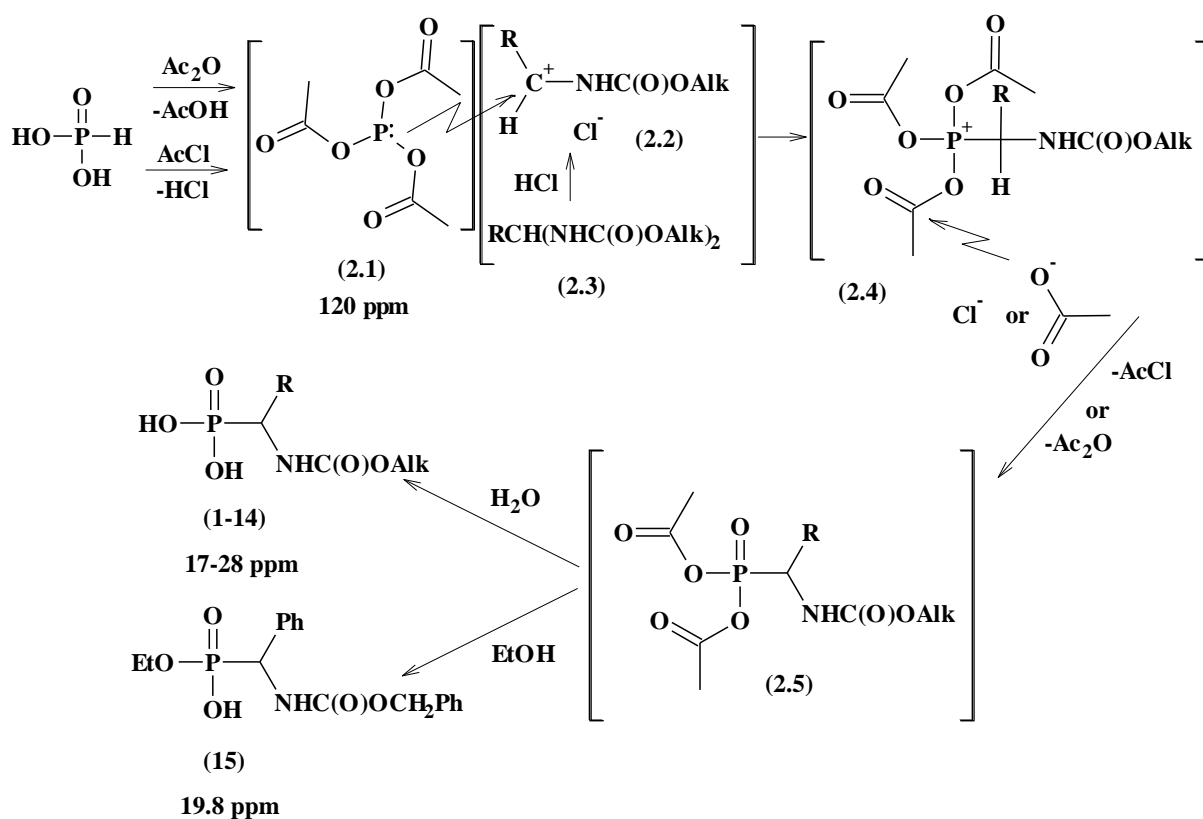


Рис.2. Механизм амидоалкилирования фосфористой кислоты

Примечание. * Здесь и далее для удобства восприятия субстраты, интермедиаты и нецелевые продукты пронумерованы в соответствии со схемами, а для целевых соединений использована сквозная нумерация арабскими цифрами.

Дальнейшая обработка полученных аминфосфоновых кислот бензиламином (БА) и циклогексиламином (ЦГА) позволила выделить с хорошим выходом ряд аммониевых солей соответствующих кислот (табл.2).

Таблица 2. Аммониевые соли N-защищенных α-аминофосфоновых кислот

Соединение	R	Alk	Соль	Выход, %
1a	CH ₃	CH ₃	ЦГА	73
1б	CH ₃	CH ₃	БА	81
2a	CH ₃	CH ₃ CH ₂	ЦГА	83
2б	CH ₃	CH ₃ CH ₂	БА	76
3a	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ CH ₂	БА	70
4a	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃ CH ₂	БА	87

2. Синтез N-защищенных бис(α-аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения путем двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты

Введение в реакцию гипофосфористой кислоты в качестве гидрофосфорильной компоненты позволило осуществить одностадийное двойное амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений с образованием бис(N-алкилоксикарбонил-α-амино)фосфиновых кислот симметричного строения **16-22** с хорошими выходами (рис.3). *

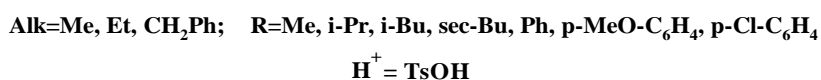
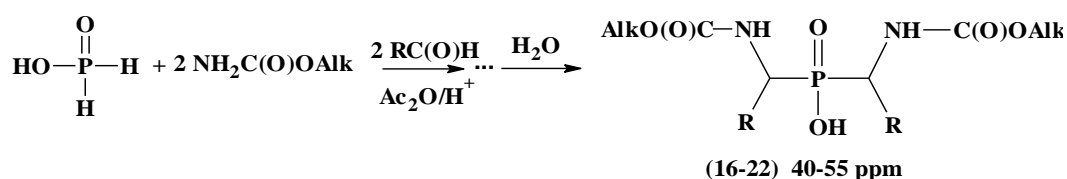


Рис.3. Схема амидоалкилирования гипофосфористой кислоты

Примечание. * Здесь и далее цифры под интермедиами и целевыми соединениями показывают область сигналов в ЯМР-спектре на ядрах ³¹P в шкале дельта, м.д. (ppm).

С использованием полученных данных и проведенных ранее исследований предложен вероятный механизм процесса, включающий последовательное

образование двух связей фосфор-углерод, который был подтвержден с помощью ЯМР-спектроскопии на нескольких стадиях синтеза. Как и в предыдущем случае, формирование двух фосфор-углеродных связей осуществляется по типу реакции Арбузова в результате двух последовательных атак нуклеофильного атома фосфора P^{III} -OAc-производных **4.1**, **4.5** (рис.4), генерируемых *in situ*, ацилиминиевым катионом **4.2**, генерируемым также *in situ*, с последующим постадийным образованием соответствующих фосфониевых катионов **4.4**, **4.7** и фосфонатов **4.5**, **4.8**. Первоначальным фосфорилирующим агентом, по-видимому, является диацетилгипофосфит **4.1**, который образуется при взаимодействии гипофосфористой кислоты с уксусным ангидридом, а побочным продуктом – уксусная кислота. В пользу промежуточного P^{III} -OAc-диацетилгипофосфита свидетельствуют данные спектроскопии на ядрах ^{31}P . На начальной стадии синтеза в спектрах зарегистрированы сигналы трехвалентного фосфора в области $\delta_P = 146$ -148 м.д. (в зависимости от условий). Ацилиминиевый ион **4.2** в данном случае образуется из алкилиденбис(карбамата) **4.3** в условиях кислотного катализа (рис.4).

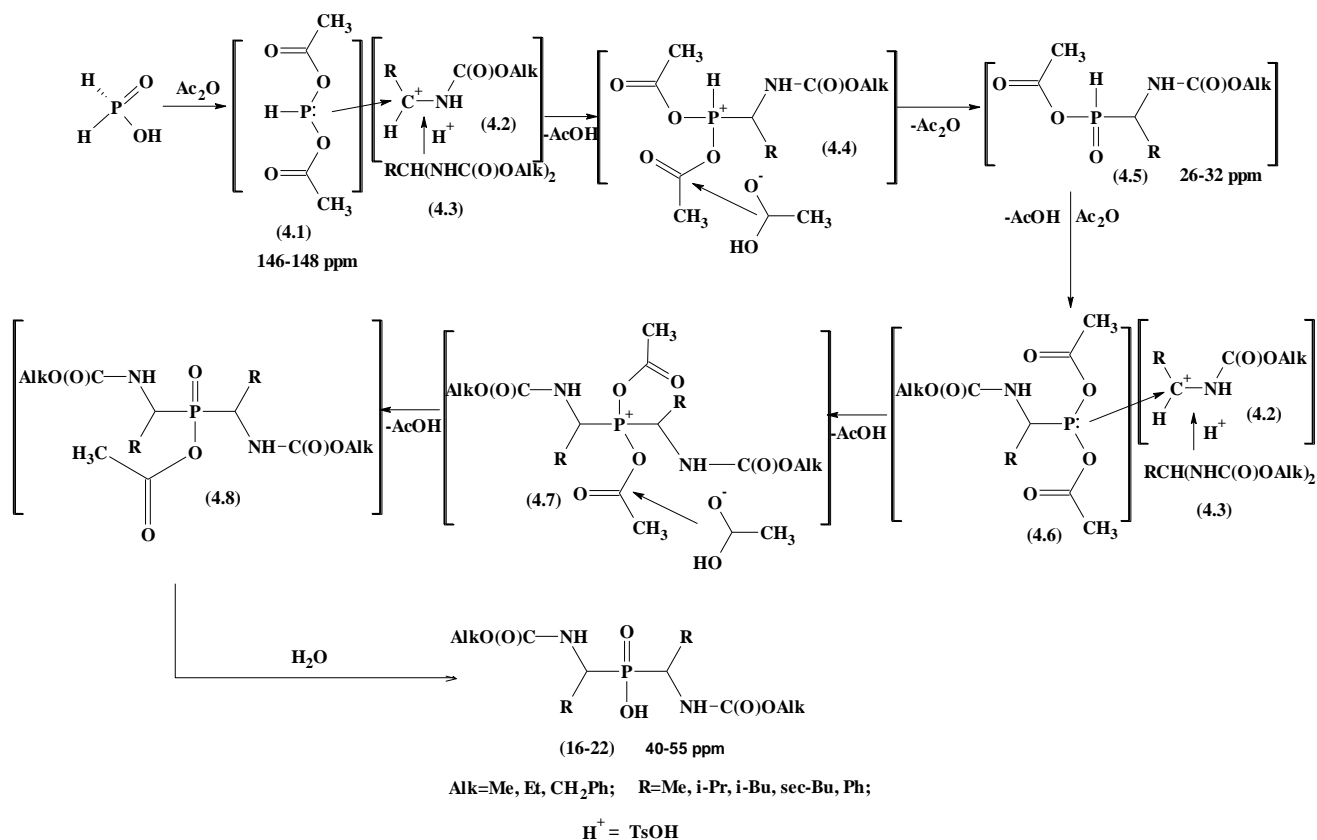


Рис.4. Механизм амидоалкилирования гипофосфористой кислоты

Однако использование даже совсем небольших количеств ацетилхлорида в качестве кислотного катализатора в этой реакции малоэффективно, что, скорее всего, связано с низкой устойчивостью гипофосфористой кислоты в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида при комнатной температуре и с протеканием побочных процессов различной природы (например, диспропорционирования и окисления). Показано, что при небольшом охлаждении реакционной смеси (до 0-15^oC) на начальной стадии синтеза и использовании в качестве кислотного катализатора TsOH вместо ацетилхлорида побочные процессы протекают с незначительной скоростью и не влияют на ход основной реакции. Обработка реакционной смеси водой приводит к целевым N-защищенным бис(α -аминоалкил)фосфиновым кислотам симметричного строения **16-22** с умеренными выходами (табл.3).

Таблица 3. N-Защищенные бис(α -аминоалкил)фосфиновые кислоты симметричного строения

Соединение	R	Alk	Выход, %
16	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	73
17	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ CH ₂	63
18	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃ CH ₂	68
19	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂	72
20	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	CH ₃ CH ₂	65
21	C ₆ H ₅	CH ₃	70
22	CH ₃	PhCH ₂	53

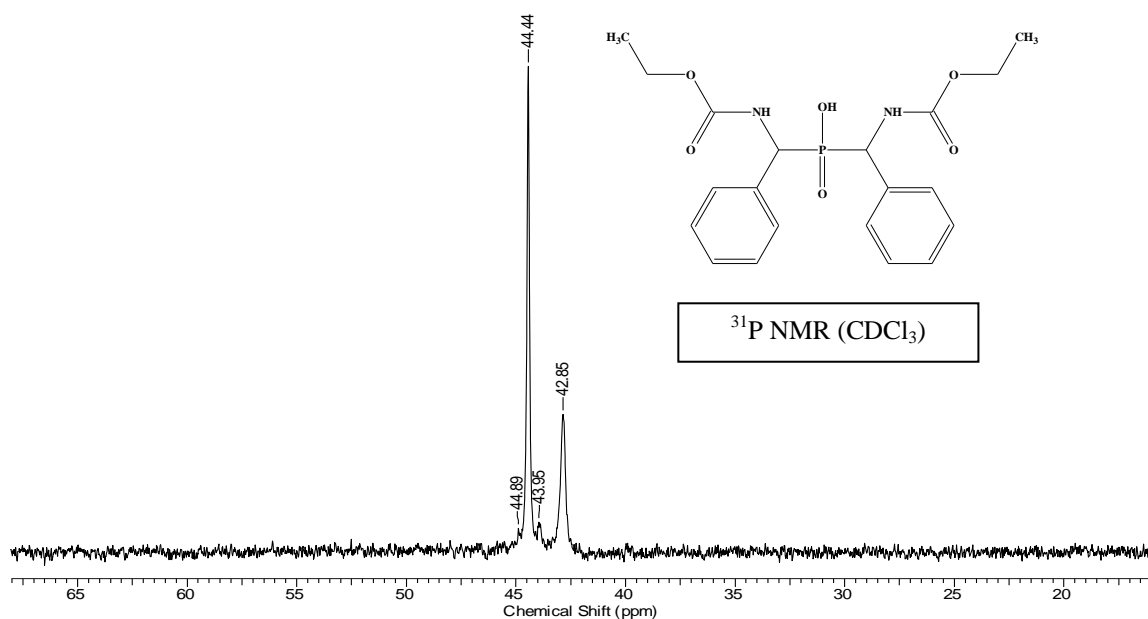


Рис.5. Спектр ЯМР ^{31}P бис{(α-(этилоксикарбонил)аминобензил)}фосфиновой кислоты **16**

Особенностью N-защищенных бис(α-аминоалкил)фосфиновых кислот симметричного строения является наличие двух диастереомеров, что обусловлено присутствием двух асимметрических атомов углерода. Этот факт объясняет наличие двух сигналов (44.44 и 42.85 м.д.) в спектре ЯМР ^{31}P , приведенном на рис.5. Дополнительные сигналы меньшей интенсивности в этой же области спектра могут быть обусловлены наличием конформеров. Существование диастереомеров и конформеров подтверждают также ЯМР-спектры ^1H и ^{13}C N-защищенных бис(α-аминоалкил)фосфиновых кислот **16-22**.

3. Циклический амидный вариант амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений

Создание новых удобных методов образования фосфор-углеродных связей, имитирующих пептидную связь, является одной из основных задач в развитии методологии синтеза фосфоизостеров пептидов. Наибольшую сложность представляет получение фосфоизостеров циклических аминокислот, например ряда пролина и родственных соединений.

Разработка методов синтеза негидролизующихся фосфоизостеров коротких физиологически активных пептидов может стать эффективным подходом к поиску препаратов нового типа, устойчивых к разрушающему воздействию пептидаз.

Полезным синтетическим инструментом для решения этой проблемы служит неклассическая амидная версия реакции Кабачника-Филдса (реакция Олексижина), перспективная в плане выхода к N-защищенным α -аминофосфорильным соединениям.

В общем случае подход к циклической амидной версии реакции Кабачника-Филдса заключается в использовании трех различных вариантов её модификации, а именно превращения трехкомпонентной трехцентровой реакции (с участием алкилкарбаматов, карбонильной и гидрофосфорильной компонент) в двухкомпонентную трехцентровую амидную реакцию.

Первый подход заключается в сочетании двух реакционных центров - карбонильной и амидной (карбаматной) функций - в одной молекуле, которая взаимодействует с гидрофосфорильной компонентой в качестве третьего реакционного центра. Второй подход может быть осуществлен путем совмещения гидрофосфорильной и карбонильной компонент (в защищенном виде) в одной молекуле, вступающей в последующую реакцию с алкилкарбаматом. Третий подход предусматривает совмещение фосфорильной и амидной (карбаматной) функций в одной молекуле, которая далее взаимодействует с карбонильной компонентой.

3.1. Совмещение гидрофосфорильной функции и амидного фрагмента в одной молекуле

На первом этапе была исследована возможность одновременного генерирования *in situ* электрофильного и нуклеофильного реакционных центров посредством совмещения гидрофосфорильной функции и амидного фрагмента в одной молекуле, которую вводили в реакцию с карбонильной компонентой с целью осуществления циклического варианта реакции амидоалкилирования. В качестве исходных соединений для этой версии амидоалкилирования были предложены N-защищенные ω -аминоалкилфосфонистые кислоты **6.1** (рис.6).

Мы полагали, что при действии альдегида на N-защищенные ω -аминоалкилфосфонистые кислоты в среде уксусного ангидрида в присутствии

кислотного катализатора (TsOH) будут созданы условия для протекания внутримолекулярной циклизации по типу реакции Арбузова с образованием P,N-гетероциклических соединений (α -аминокарбонных α -аминофосфиновых кислот) – фосфоизостеров аминокислот ряда пролина.

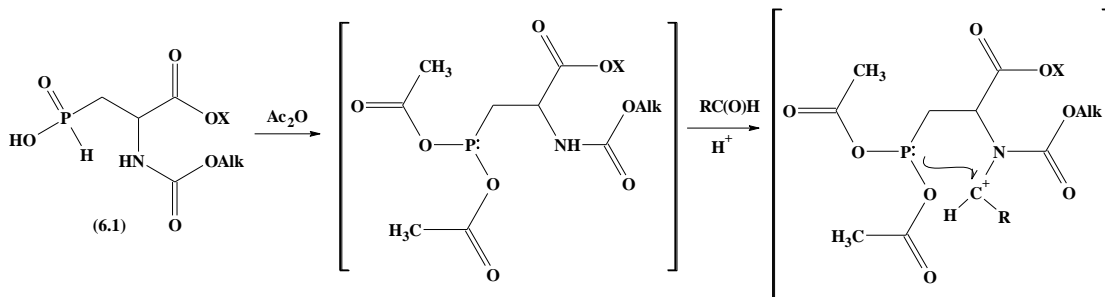


Рис.6. Совмещение гидрофосфорильной функции и амидного фрагмента в молекуле N-защищенных ω -аминоалкилфосфонистых кислот

Однако оказалось, что в этих условиях внутримолекулярная реакция Арбузова с образованием P,N-гетероциклических соединений **7.1** не осуществляется, и образуются нециклические фосфиновые кислоты **7.2** (рис.7).

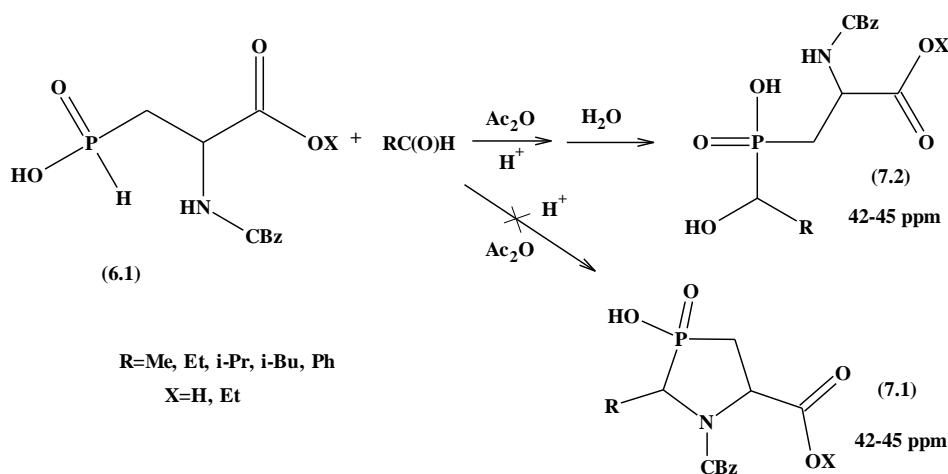


Рис.7. Схема взаимодействия N-Cbz-защищенных аминоалкилфосфонистых кислот (6.1) с альдегидами

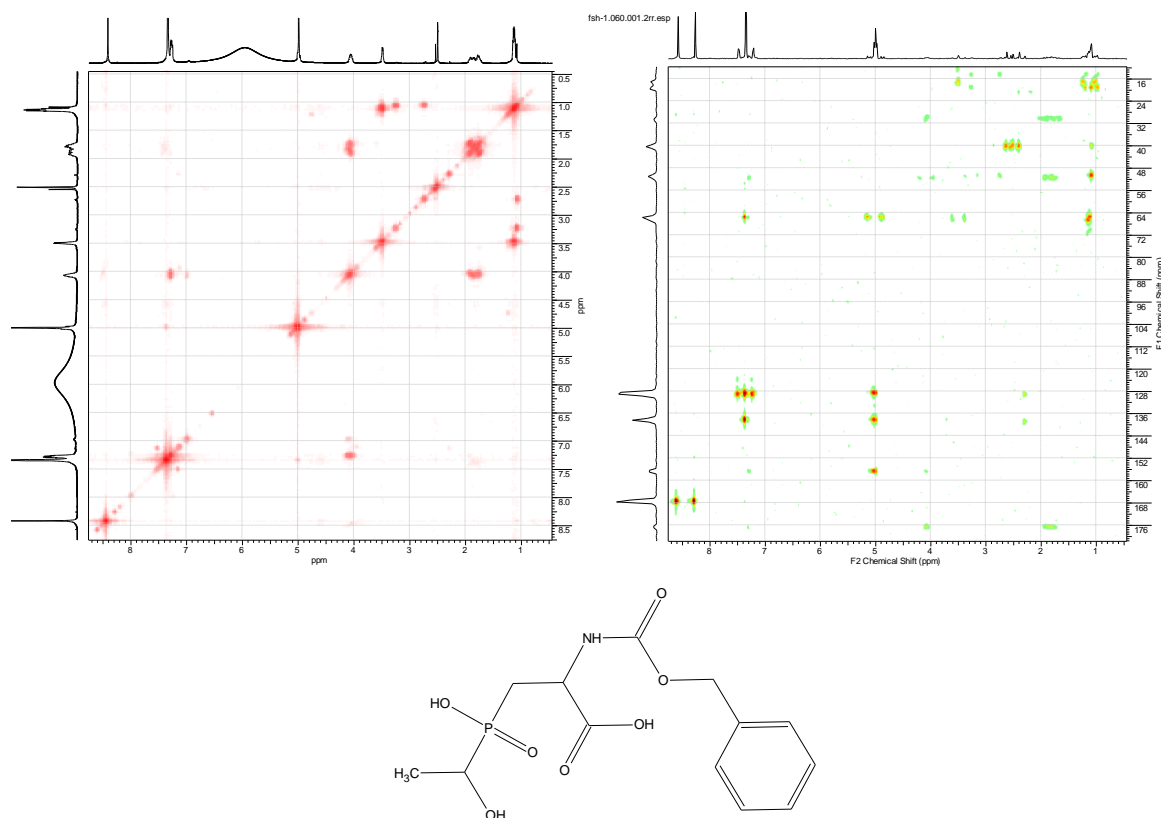


Рис.8. Двухмерные спектры ЯМР ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C COSY соединения **7.2** (X=H, R=CH₃)

В результате этого взаимодействия в случае X=H, R=CH₃ был выделен единственный продукт, структура которого была установлена спектральными методами. Метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии позволил обнаружить ион с молекулярной массой 198.23, что соответствует и моногидрату целевого продукта **7.1**, и побочному продукту **7.2**, что также наблюдалось при использовании всех альдегидов. Поскольку сигналы в ЯМР-спектрах ^1H и ^{31}P соединений **7.1** и **7.2** (X=H, R=CH₃) близки (сигналы атомов фосфора находятся в области 42-45 м.д.), для установления структуры продукта были использованы методы двухмерной ЯМР-спектроскопии. С использованием ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C COSY подтверждена структура соединения **7.2** (рис.8), вследствие чего был сделан вывод о протекании процесса по типу реакции Абрамова.

3.2. Совмещение карбонильной функции и амидного фрагмента в молекуле алкилиденбис(алкилкарбамата)

Этот подход не обеспечивает необходимого условия циклизации, поскольку оба реакционных центра непосредственно связаны в молекуле бискарбамата,

однако он позволяет выработать стратегию для синтеза производных, в которых указанные реакционные центры находятся на достаточном для циклизации расстоянии друг от друга.

С целью поиска оптимальных условий по совмещению карбонильной функции и амидного фрагмента в одной молекуле в качестве исходных веществ были выбраны ранее упоминавшиеся алкилиденбис(алкилкарбаматы). Таким образом были синтезированы производные псевдо-аланилаланина и псевдо-метионилглутамата.

Амидоалкилирование (этилоксикарбонил)фосфонистой кислоты **9.1** проводили путем взаимодействия с *N,N'*-этилиденбис(бензилкарбаматом) **9.2**, в молекуле которого были совмещены карбонильная и амидная компоненты. Это приводило к образованию этилового эфира *N*-защищенного фосфинового кислого псевдо-аланилаланина **23** (*N*-Cbz-Ala-ψ[P(O)(OH)CH₂]-Ala-OEt). Последний является ингибитором *D*-Ala-*D*-Ala-лигазы - бактериального фермента, участвующего в биосинтезе клеточной стенки (рис.9).

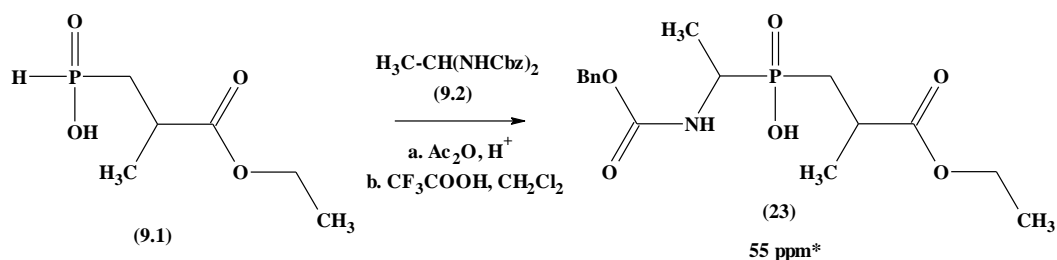


Рис.9. Синтез фосфинового кислого изомера аланилаланина

Примечание. * Здесь и на рис.10 приведены сигналы основных диастереомеров в ³¹P ЯМР спектрах **23** и **24** (ppm).

Для получения фосфоизомера метионилглутамата **24**, который может представлять интерес для синтеза олигопептидов в соответствии с последовательностью, заложенной в адренокортикотропном гормоне и препарате Семакс, содержащих фосфиновый кислый изостерный фрагмент, мы использовали предварительно синтезированный *N,N'*-метилтиопропилиденбис(бензилкарбамат) **10.1**. Это соединение вводили в реакцию амидоалкилирования фосфонистой кислоты **10.2**, содержащей структурный изостер глутаминовой кислоты (рис.10).

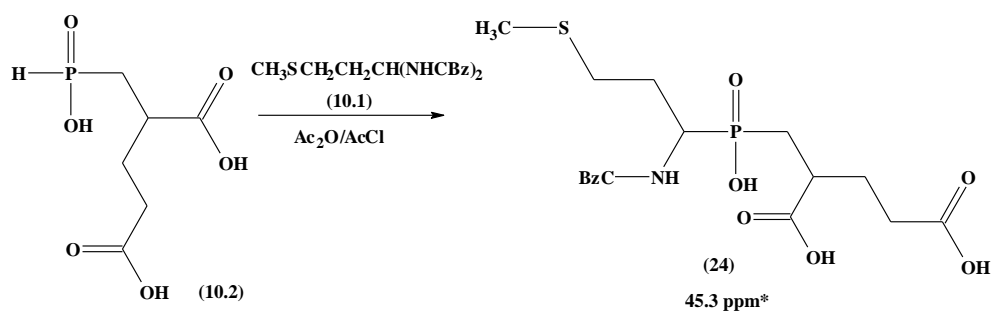


Рис.10. Синтез фосфинового кислого изомера метионилглутамата

Структура полученных соединений была доказана спектральными методами.

3.3. Совмещение карбонильной функции и амидного фрагмента в молекуле 4-N-Cbz-аминобутиральдегида

Соединения, образующиеся при совмещении карбонильной функции и амидного фрагмента в одной молекуле, являются труднодоступными фосфоизоэстерами пролина и пролинсодержащих дипептидов.

Выбор 4-аминобутиральдегида в качестве исходного соединения, содержащего в молекуле одновременно карбонильную и амидную функции с бензилоксикарбонильной защитной группой при атоме азота, был обусловлен тем, что длина углеводородной цепочки в случае предполагаемого процесса циклизации соответствует образуемому пролиновому циклу. Кроме того, из литературы известно о склонности α,ω -аминоальдегидов к циклизации.

Нами предложена оптимальная методика взаимодействия 4-N-Cbz-аминобутиральдегида **11.1** с гидрофосфорильными соединениями в уксусном ангидриде в условиях кислотного катализа (2-5% TsOH) при комнатной температуре. В результате были получены соответствующие N-Cbz-защищенные фосфоновые и фосфиновые аналоги аминокислот пролинового ряда **11.2** (рис.11).

Мы предполагаем, что исходный альдегид **11.1** способен образовать 1-гидроксипирролидин **11.3**, который в данных условиях может быть проацилирован с образованием OAc-промежуточной формы **11.4**. Последняя в условиях кислотного катализа может превращаться в высокореакционноспособное положительно заряженное циклическое основание Шиффа **11.5**. Генерируемые *in situ* P-OAc-производные трехвалентного фосфора **11.6** выступают в качестве

нуклеофилов при образовании фосфор-углеродной связи по типу реакции Арбузова (рис.11).

В качестве гидрофосфорильной компоненты были изучены фосфористая и гипофосфористая кислоты (как наиболее простейшие гидрофосфорильные соединения), диэтилфосфит, метилфосфонистая и оксиметилфосфонистая кислоты, а также дифенилфосфинистая кислота. В качестве кислотного катализатора мы исследовали трифторуксусную кислоту, *n*-толуолсульфокислоту и ацетилхлорид.

В результате была получена фосфоновая кислота **25** - N-защищенный фосфоновый аналог пролина, который представляет собой удобный «строительный блок» для синтеза фосфоновых изостеров пролинсодержащих терминальных пептидов.

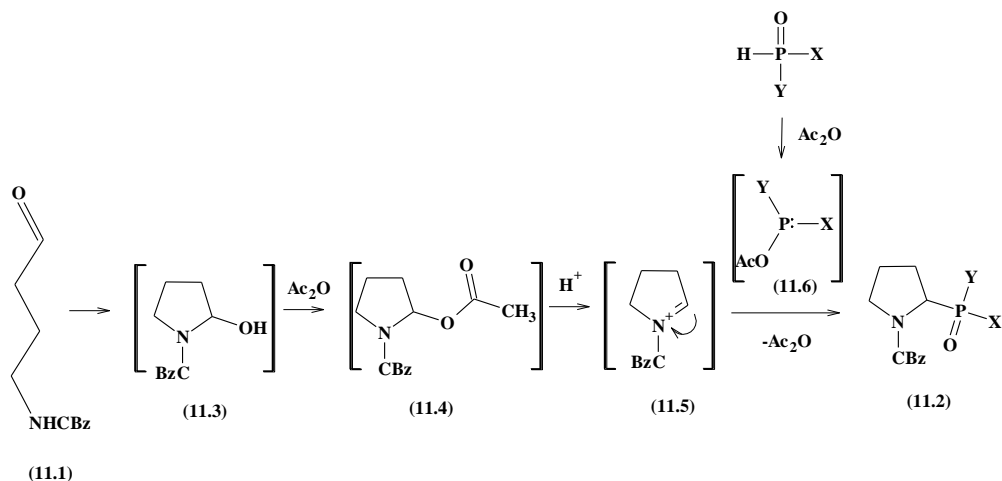


Рис.11. Схема взаимодействия 4-N-Cbz-аминобутиральдегида с гидрофосфорильными соединениями в уксусном ангидриде в условиях кислотного катализа

Эфир фосфоновой кислоты **26** (рис.12) может быть использован в качестве исходного соединения для пептидного синтеза. В аналогичных условиях были получены фосфиновые аналоги пролина **27-29** и фосфиновый аналог дипептида псевдо-пролилглутамата, а также его производные **30а-в** (см. рис.12).

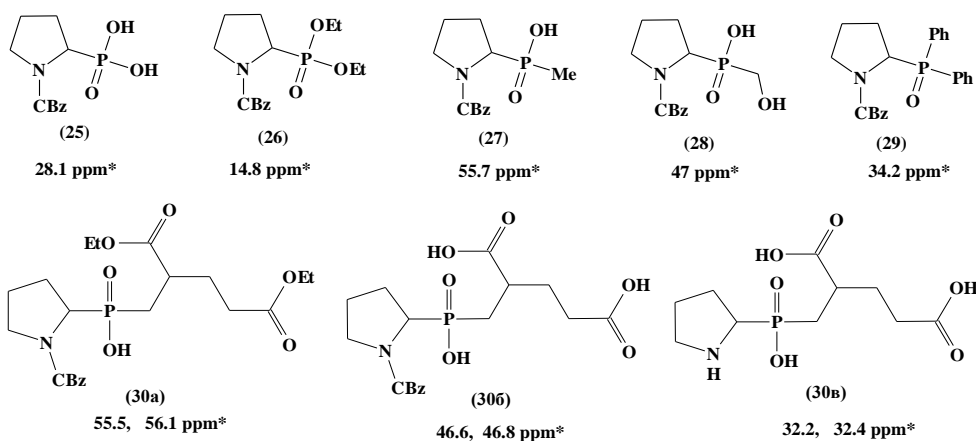


Рис.12. Фосфоизостеры пролина и пролинсодержащих дипептидов
Примечание. * Здесь и далее приведены сигналы основных изомеров в ^{31}P ЯМР спектрах (ppm) соединений, содержащих фосфиновый и фосфинный изостер пролина, представляющих собой смесь диастереомеров и конформеров.

Таблица 4. Фосфоизостеры пролина и пролинсодержащих дипептидов

Соединение	Y	X	Выход, %
25	ОН	ОН	70
26	ОEt	ОEt	64
27	ОН	Me	65
28	НОСН ₂	ОН	75
29	Ph	Ph	67
30a	EtOC(O)CH ₂ CH ₂ CH(C(O)OEt)CH ₂	ОН	71
30б	НОС(O)CH ₂ CH ₂ CH(C(O)ОН)CH ₂	ОН	65
**30в	НОС(O)CH ₂ CH ₂ CH(C(O)ОН)CH ₂	ОН	58

Примечание. ** Свободная аминокислота

При введении в эту реакцию гипофосфористой кислоты (0.5 экв.) удалось выделить с выходом 65% продукт «двойной циклизации» - фосфиновую кислоту симметричного строения **31** (рис.13).

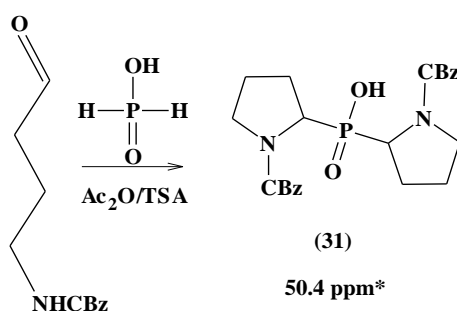


Рис.13. Схема образования продукта «двойной циклизации»

4. Синтез фосфинового P,N-защищенного псевдо-пролилглицинового блока

Описанный выше подход, предварительно опробованный с использованием простых гидрофосфорильных соединений, позволил осуществить циклическую трехцентровую двухкомпонентную амидную версию реакции Кабачника-Филдса. В качестве исходного соединения был выбран 4-N-Cbz-аминобутиральдегид **14.1**, который в среде уксусного ангидрида, вероятно, превращается в N-Cbz-1-ацетилоксипирролидин **14.2** и затем в условиях кислотного катализа в заряженную форму циклического основания Шиффа **14.3**. Последнее фосфорилируется бис(ацетилокси)фосфонитом **14.4**, который генерируется *in situ* в среде уксусного ангидрида из фосфонистой кислоты **14.5**, содержащей структурный изостер глицина. Взаимодействие циклического шиффова катиона **14.3** с фосфонитом **14.4** по типу реакции Арбузова приводит к образованию ацетилоксифосфината **14.6** (рис.14).

Аналогичный результат может быть получен и при атаке фосфонитом **14.4** непосредственно 1-ацетилоксипирролидина **14.2** по циклическому углеродному атому, содержащему хорошую уходящую ацетилокси-группу. Однако, генерируемый *in situ* бис(ацетилокси)фосфонит **14.4** является относительно слабым нуклеофилом, и образование фосфор-углеродной связи представляется более вероятным в результате атаки неподеленной пары атома фосфора фосфонита **14.4** по углеродному атому высоко реакционноспособного положительно заряженного циклического основания Шиффа **14.3**. Это подтверждается значительным ускорением реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в уксусном ангидриде в условиях кислотного катализа. Кроме того, наблюдение за процессом взаимодействия амидоальдегида **14.1** и фосфонистой кислоты **14.5** с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P в среде уксусного ангидрида в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфо кислоты также подтверждает кислотнокатализируемый характер реакции (рис.14).

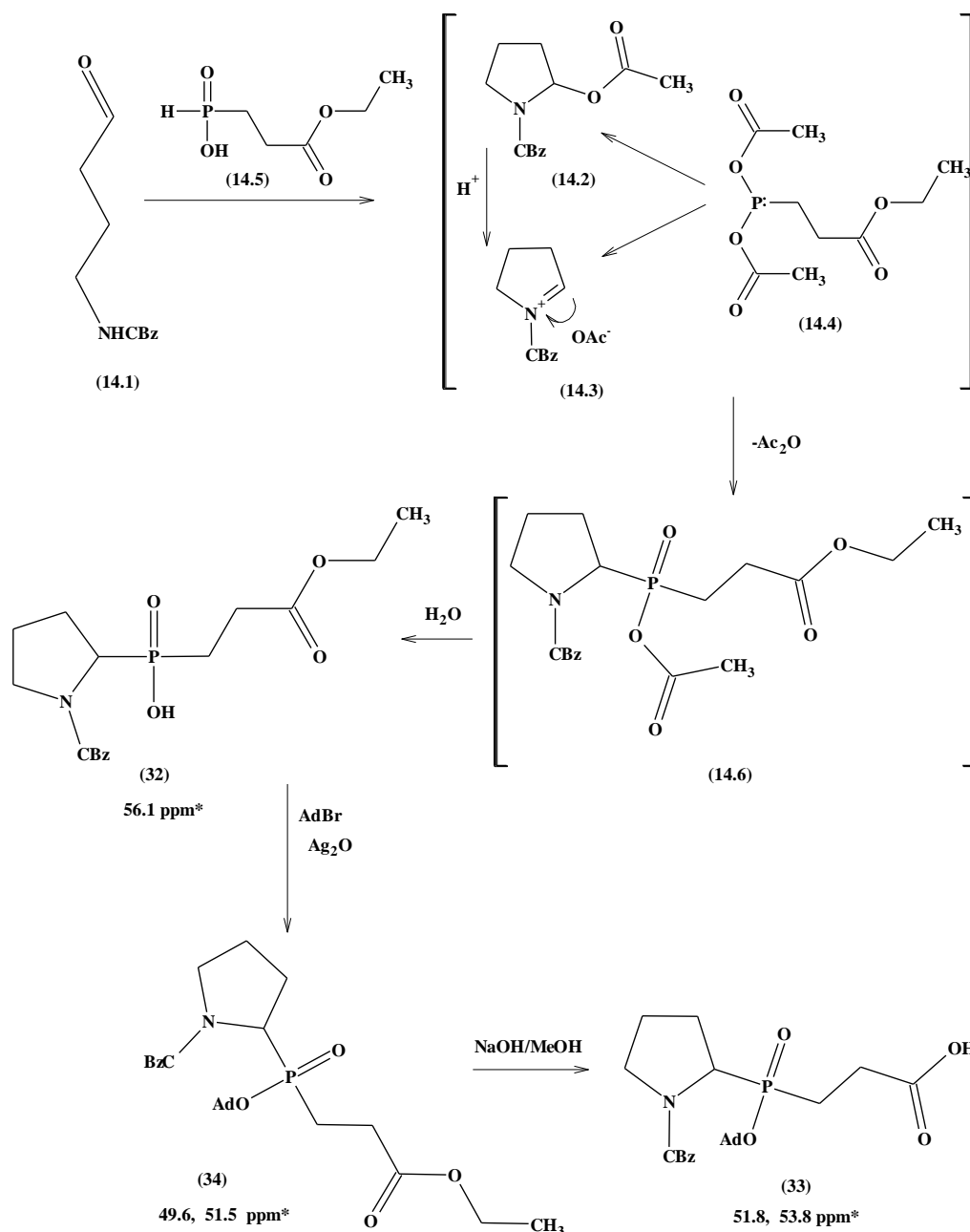


Рис.14. Синтез псевдо-пролилглицинового блока

Образующийся ацетилоксифосфинат **14.6** после мягкой водной обработки дает фосфиновую кислоту **32**. Это соединение представляет собой этиловый эфир N-защитенного фосфинового кислого псевдо-пролилглицина, N-Cbz-Pro- ψ [P(O)(OH)CH₂]-Gly-OEt. Эфирокислота **32** была использована как исходное соединение в получении «строительного блока» для пептидного синтеза **33** (рис.14).

Обработкой фосфиновой кислоты **32** смесью адамантилбромидом и оксида серебра в хлороформе был получен адамантиловый эфир фосфиновой кислоты **34** в

соответствии с известной методологией защиты гидроксифосфорильной функции. Последующий селективный гидролиз карбонильной функции позволил выделить N-защищенный P-адамантиловый эфир фосфинопропионовой кислоты N-Cbz-Pro- ψ [P(O)(OAd)CH₂]-Gly-OH **33**, который может быть использован в качестве C-компоненты для образования более сложных соединений пептидного характера. Кроме того, мягкое удаление N-Cbz-защиты может позволить получить соответствующий «строительный блок» в качестве потенциальной N-компоненты для пептидного синтеза (рис.14).

Таблица 5. Псевдо-пролилглициновые производные

Соединение	Название	Выход, %
32	N-(Бензилоксикарбонил)пирролидин-2-ил-2-(этилоксикарбонил)этилфосфиновая кислота	67
33	P-Адамантиловый эфир N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил-2-(гидроксикарбонил)этилфосфиновой кислоты	95
34	P-Адамантиловый эфир N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил-2-(этилоксикарбонил)этилфосфиновой кислоты	64

ВЫВОДЫ

В результате выполненного диссертационного исследования:

1. Разработан простой одностадийный метод синтеза N-защищенных α -аминофосфоновых кислот - удобных «строительных блоков» для пептидного синтеза.
2. Предложена одностадийная процедура двойного амидоалкилирования гипофосфористой кислоты, с помощью которой синтезированы бис(N-алкилоксикарбонил- α -аминоалкил)фосфиновые кислоты симметричного строения.
3. Исследовано два варианта двухкомпонентной трехцентровой версии амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений с целью синтеза фосфоизостеров циклических аминокислот ряда пролина.
4. Осуществлен синтез N-защищенных фосфиновых изостеров псевдоаланилаланина и метионилглутамата.

5. Получен ряд фосфоизостеров пролина и пролинсодержащих дипептидов.

6. Разработан метод синтеза фосфоизостера пролилглицина путем трехцентральной двухкомпонентной амидной версии реакции Кабачника-Филдса с совмещением амидного и карбонильного фрагментов в молекуле 4-N-Cbz-аминобутиральдегида. Получен соответствующий P,N-защищенный псевдопролилглициновый блок со свободной карбоновой функцией, предназначенный для дальнейшего использования в качестве C-компоненты в пептидном синтезе.

7. Предложены наиболее вероятные механизмы одинарного, двойного и циклического амидоалкилирования, согласно которым образование фосфор-углеродной связи происходит по типу реакции Арбузова в результате атаки нуклеофильного атома фосфора генерированного *in situ* P^{III}-OAc-производного на положительно заряженный углеродный атом генерированного *in situ* ацилиминиевого катиона.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Винюков, А.В. Амидоалкилирование фосфористой кислоты / **А.В. Винюков**, М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин // Журнал общей химии. -2015. -Т.85. -№ 2. -С.192-195.

2. Дмитриев, М.Э. Синтез псевдометионилглутамата / М.Э. Дмитриев, **А.В. Винюков**, В.В. Рагулин, Н.Ф. Мясоедов // Журнал общей химии. -2015. -Т.85. -№ 9. -С.1576-1579.

3. Винюков, А.В. Синтез псевдоаланилаланина / **А.В. Винюков**, М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин // Журнал общей химии. -2016. -Т.86. -№ 12. -С.2085-2088.

4. Винюков, А.В. Синтез фосфинового P,N-защищенного псевдопролилглицинового блока / **А.В. Винюков**, М.Э. Дмитриев, А.В. Афанасьев, В.В. Рагулин, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов / Журнал общей химии. -2017. -Т.87. -№ 2. -С.291-294.

5. Vinyukov, A.V. One-pot synthesis of N-Cbz- α -aminophosphonic acids / **A.V. Vinyukov**, M.E. Dmitriev, V.V. Ragulin // Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related elements. -2016. -V.192. -№ 4. -P.437-441.

Тезисы докладов:

1. **Винюков А.В.**, Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. Циклическая версия реакции Кабачника-Филдса // Тезисы международного конгресса "KOST-2015 Heterocyclic congress", 18-23 октября, 2015. МГУ им.Ломоносова, Москва, Россия, 2015. С.228.

2. **Винюков А.В.**, Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. Простой синтез N-защищенных α -аминофосфоновых кислот // Сборник тезисов докладов IV Всероссийской конференции по органической химии, 22 - 27 ноября, 2015г. ИОХ РАН, Москва, Россия, 2015, С. 122.

Автор глубоко признателен и благодарен своему научному руководителю, Рагулину Валерию Владимировичу, за постоянное внимание, действенную помощь, дискуссии и стимулирующую критику. Автор выражает благодарность коллективам лабораторий прикладной спектроскопии и элементоорганических биоизостеров ИФАВ РАН.

Особая благодарность выражается Афанасьеву А. В. (ООО «ChemBridge») за помощь в регистрации спектров ЯМР ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C COSY и хроматографический анализ ряда веществ.