

На правах рукописи

Дмитриев Максим Эдуардович

**АМИНО- И АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ
ГИДРОФОСФОРИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Черноголовка – 2014

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

кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник ИФАВ РАН

Официальные оппоненты:

Грачев Михаил Константинович,

д.х.н., профессор кафедры органической химии

ФГБОУ ВПО Московского государственного педагогического университета

Кочетков Константин Александрович,

д.х.н., зав. лаборатории ФГБУН Института элементоорганических

соединений Российской академии наук им. Несмеянова (ИНЭОС РАН)

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров

Защита диссертации состоится « » февраля 2014 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 « ____ » _____ 2014 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук

С.В. Афанасьева

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Одним из приоритетных направлений развития современной органической химии является синтез и изучение свойств веществ, являющихся структурными аналогами природных соединений. Замена карбоксильной функции ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$) в молекуле аминокислоты на дигидроксифосфорильный фрагмент ($-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) является известным подходом к конструированию молекул аминокислотных псевдопептидов, обладающих широким спектром биологической активности. Другой подход заключается в замене одной пептидной связи ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$) в молекуле пептида на структурно изостерный негидролизуемый метилфосфорильный фрагмент ($\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{CH}_2$) и приводит к фосфиновым кислотным псевдопептидам – структурным изостерам дипептидов. Эта процедура представляет собой имитацию переходного состояния гидролиза пептидной связи с тетракоординированным углеродным атомом, а также стабильную модель субстрата в переходном состоянии для некоторых биологических процессов с участием по крайней мере двух больших классов гидролитических ферментов, Zn – металлопротеиназ и аспарагиновых протеиназ. Разработка удобных методов синтеза фосфиновых кислотных изостеров пептидов – потенциальных ингибиторов ферментов, является актуальной проблемой в современной биохимии и органической химии.

Цель настоящей работы заключается в разработке новых методов введения в молекулу аминокислотной функции на основе модифицированной реакции Кабачника - Филдса.

Научная новизна. В ходе данного исследования впервые разработана процедура аминоалкилирования гидрофосфорильных соединений с образованием двух несимметричных фосфор-углеродных связей, которая заключается в поэтапном присоединении силиловых эфиров трехвалентного фосфора *in situ* к различным непредельным соединениям по типу реакции Михаэля-Пудовика.

Предложен новый «амидный» вариант реакции Кабачника-Филдса с участием алкилкарбаматов, альдегидов и гидрофосфорильных соединений различного строения в уксусном ангидриде при комнатной температуре.

При проведении амидного (карбаматного) варианта реакции Кабачника-Филдса:

а) впервые обнаружены, выделены и идентифицированы N,N' -алкилиденбискарбаматы в качестве стабильных интермедиатов реакции,

б) исследовано взаимодействие гидрофосфорильных соединений с предварительно синтезированными бискарбаматами в среде уксусного ангидрида и других растворителей,

в) изучено влияние строения бискарбаматов и гидрофосфорильного компонента, а также кислотного катализа на протекание двухкомпонентной реакции.

Предложен новый механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, включающий стадию образования бискарбамата. Показано, что формирование фосфор-углеродной связи соединения происходит по типу реакции Арбузова с участием генерированных *in situ* в условиях реакции N - (алкилоксикарбонил)иминиевого катиона и $P-OAc$ производного трехвалентного фосфора из бискарбамата и гидрофосфорильного соединения соответственно.

Практическая значимость работы заключается в разработке удобных методов amino- и амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, которые позволяют значительно расширить структурный ряд синтезируемых α -аминофосфиновых псевдопептидов - потенциальных ингибиторов ферментов. Предложена новая процедура амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в органических растворителях, приводящая к N -защищенным псевдо- α,α' -дипептидам, труднодоступным с использованием других методов.

Публикации и апробация работы. Основное содержание работы изложено в шести статьях и шести тезисах докладов. Отдельные результаты были представлены и докладывались на «X Молодежной конференции по органической химии» (Уфа, 2007), «XV International Conference of Chemistry of Phosphorus Compounds» (St.-Petersburg, 2008), «Chemistry of Compounds with Multiple-Carbon Bonds» (St.-Petersburg, 2008), «Медицинская химия для медицины» (Черноголовка, 2008), «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» (Волгоград, 2011).

Структура работы. Материал диссертации изложен на 121 странице и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающей 124 наименования.

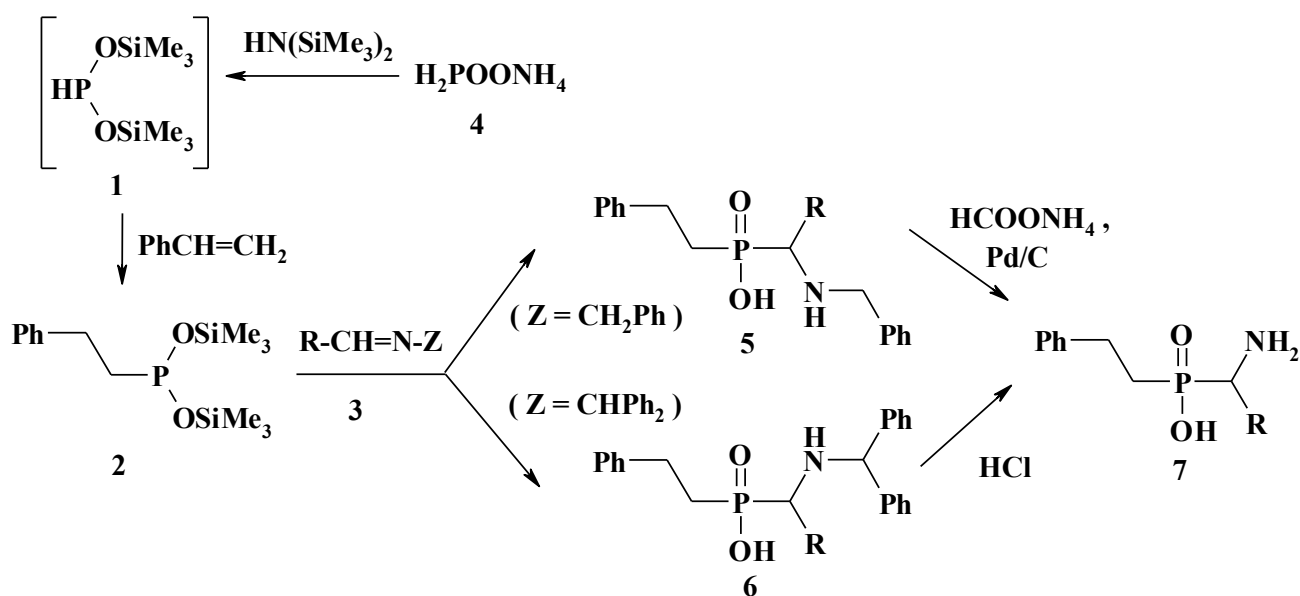
Глава обсуждения результатов состоит из пяти разделов. В первом разделе описан разработанный нами метод синтеза α -аминофосфиновых кислот на основе гипофосфитов с последовательным присоединением образующихся силиловых эфиров трехвалентного фосфора *in situ* к разноименным непредельным соединениям по механизму реакции Михаэля и Пудовика (модификация реакции Кабачника-Филдса). Была исследована каталитическая активность солей кобальта. Во втором разделе представлены трехкомпонентные реакции гидрофосфорильных соединений с карбамидами и альдегидами в уксусном ангидриде с применением кислотного катализа, описаны методы выделения и исследования интермедиатов реакции. Третья часть посвящена двухкомпонентному синтезу α -аминофосфиновых кислот взаимодействием бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями в уксусном ангидриде. В четвертой части обсужден механизм трехкомпонентной конденсации альдегида, карбамата и гидрофосфорильного соединения в уксусном ангидриде. В пятой части описан предложенный нами новый подход к синтезу труднодоступных фосфоизостеров аминокислот и пептидов из ацеталей малостабильных альдегидов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез α -аминофосфиновых кислот (АФК) из бис(триметилсилил)гипофосфита *in situ*

Первый подход к синтезу α -аминофосфорильных соединений основан на превращении гидрофосфорильных соединений в силиловые эфиры кислот трехвалентного фосфора. Нами предложена “one-pot” процедура последовательного образования двух фосфор-углеродных связей. Формирование первой связи P-C происходит при присоединении гипофосфита (1) *in situ* к стиrolу, приводя к силилфосфонитам (2). Вторая связь P-C образуется в результате присоединения фосфонитов (2) к основанию Шиффа (3) по типу реакции Михаэля-Пудовика (схемы 1 и 3).

Схема 1



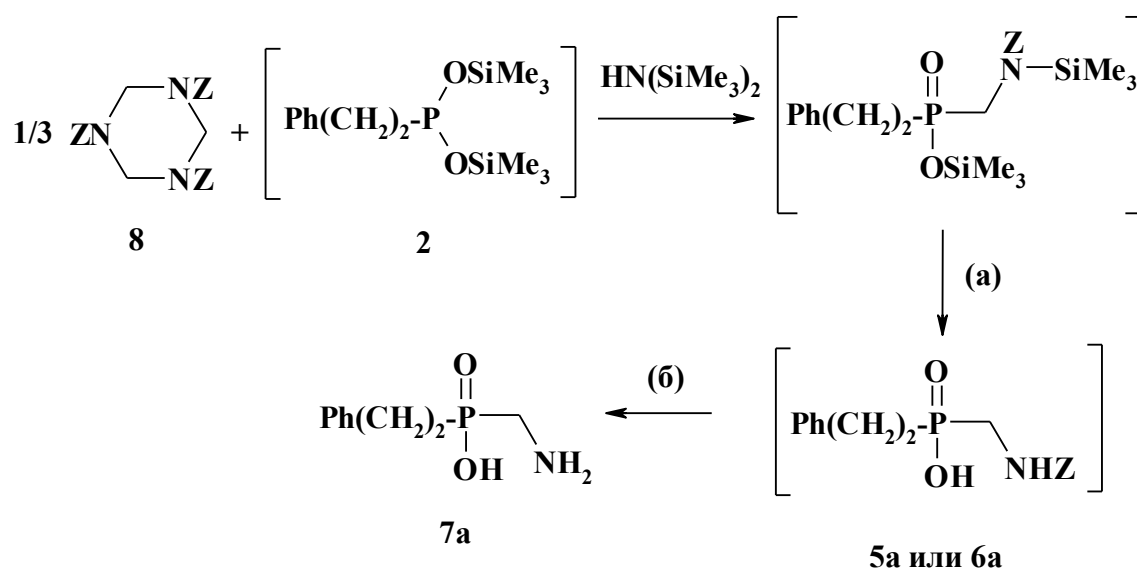
Высокая эффективность предлагаемой цепочки превращений обусловлена высокой реакционной способностью бис(триметилсилил)гипофосфита (1) и его легким образованием в результате силилирования гипофосфита аммония (4).

На схеме 1 в качестве промежуточно образующегося фосфонитового компонента предложен бис(триметилсилиловый) эфир фенетилфосфонитовой

кислоты (2) *in situ*. Это связано с тем, что бис(триметилсилил) гипофосфит (1) образует со стиролом только продукт присоединения в соотношении 1:1, в отличие от акрилатов, которые могут давать продукты присоединения как 1:1, так и 1:2 в зависимости от условий реакции.

Для получения фосфиновых аналогов глицина нами использованы иминиевые тримеры – 1,3,5-трис(*Z*)-гексагидро-*s*-триазины (8). Например, аминометил-фенетилфосфиновая кислота (7a) синтезирована по следующей схеме.

Схема 2



(a) - EtOH/H₂O; (б) - HCOONH₄, Pd/C или HCl (HBr)

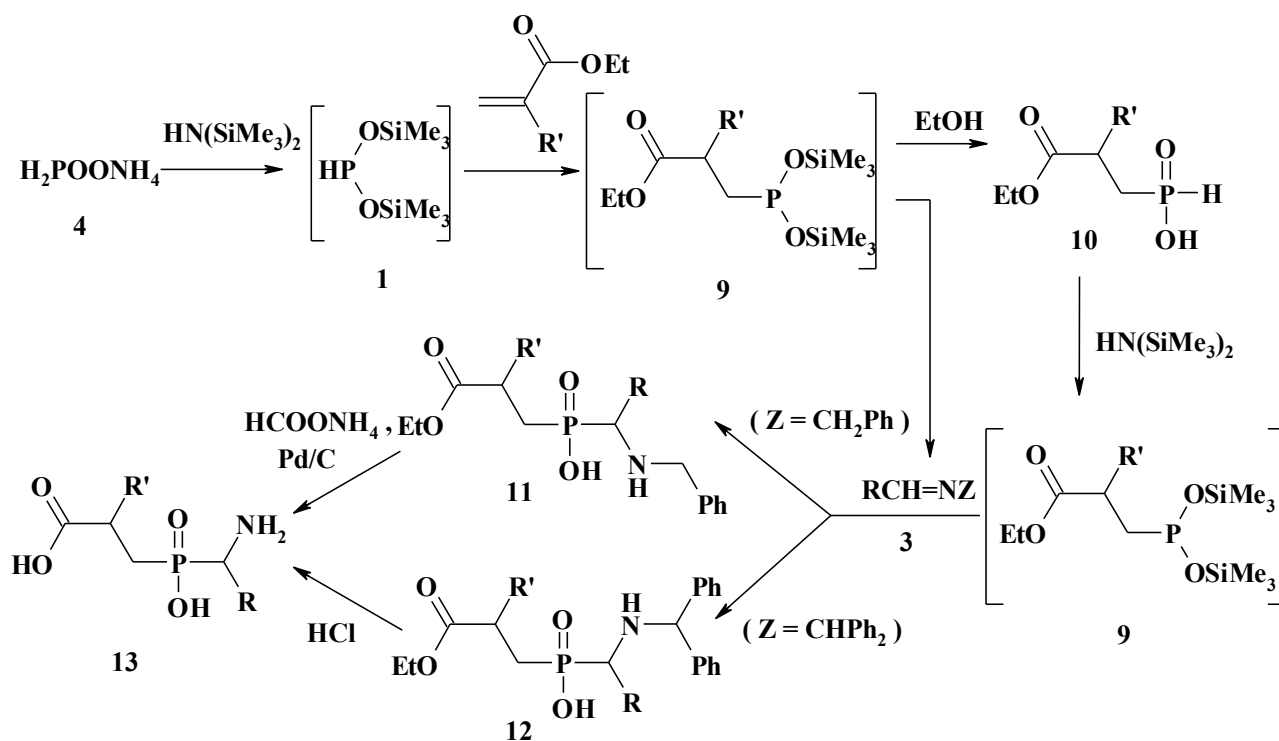
Z = CH₂Ph, CPh₂

Нами предпринята попытка увеличения выхода продуктов присоединения силилового эфира фенетилфосфонистой кислоты к *N*-бензил замещенным шиффовым основаниям в присутствии каталитических количеств галогенидов кадмия и никеля. Действительно, при использовании солей кадмия в качестве катализатора наблюдается небольшое увеличение выхода *N*-(бензил)- α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот (5), однако такой эффект не зафиксирован в случае солей никеля.

Применение акрилатов в аналогичной процедуре было изучено в *one-pot* варианте синтеза, а также и в постадийном варианте, включающем

стадию гидролиза промежуточного силилфосфонита (9) с выделением алкилфосфонистых кислот (10) (схема 3). Более высокие выходы продуктов получены во втором случае, поскольку при постадийном синтезе возможно использование избытка бис(триметилсилил) гипофосфита (1), который впоследствии может быть удален, что значительно уменьшает или исключает образование побочного продукта 1:2 присоединения бис(триметилсилил)гипофосфита (1) к акрилату.

Схема 3



R = H, Me, i-Pr, i-Bu, Ph; (3) RCH=NZ; Z = CH₂Ph, CHPh₂

В таблице 1 представлены данные синтеза соединений общей формулы

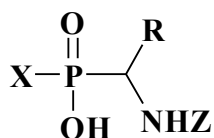


Таблица 1. 1-(*N*-алкиламино)алкил-фенетилфосфиновые (5а-д, 6, 7а-д) и 1-(*N*-алкиламино)алкил-2-этоксикарбонил-этилфосфиновые кислоты (11а-б, 12, 13а-б).

| № | Соед. | X | R | Z | Выход, % (метод) |
|----|-------|--|------|--------------------|----------------------------------|
| 1 | 5а | PhCH ₂ CH ₂ | H | PhCH ₂ | 62.0 |
| 2 | 5б | PhCH ₂ CH ₂ | Me | PhCH ₂ | 47.8, * 53.8 |
| 3 | 5в | PhCH ₂ CH ₂ | i-Pr | PhCH ₂ | 41.4, * 53.7 |
| 4 | 5г | PhCH ₂ CH ₂ | i-Bu | PhCH ₂ | 41.3, * 46.6 |
| 5 | 5д | PhCH ₂ CH ₂ | Ph | PhCH ₂ | 43.7, * 55.3 |
| 6 | 6 | PhCH ₂ CH ₂ | i-Pr | Ph ₂ CH | 32.6 |
| 7 | 7а | PhCH ₂ CH ₂ | H | H | 52.3 (32.4) (А); (13.8) (Б) |
| 8 | 7б | PhCH ₂ CH ₂ | Me | H | 61.9 (29.6) (А) |
| 9 | 7в | PhCH ₂ CH ₂ | i-Pr | H | 71.0 (29.4) (А); 25.4 (8.3) (Б) |
| 10 | 7г | PhCH ₂ CH ₂ | i-Bu | H | 57.3 (23.7) (А) |
| 11 | 7д | PhCH ₂ CH ₂ | Ph | H | 68.4 (29.9) (А) |
| 12 | 11а | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | i-Bu | PhCH ₂ | 15.5, ** 27.9 |
| 13 | 11б | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | Ph | PhCH ₂ | 20.3, ** 32.7 |
| 14 | 12 | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | i-Bu | Ph ₂ CH | 25.3, ** 31.0 |
| 15 | 13а | НОС(O)CH ₂ CH ₂ | i-Bu | H | 48.9 (7.6) (АБ); 48.2 (12.2) (Б) |
| 16 | 13б | НОС(O)CH ₂ CH ₂ | Ph | H | 56.0 (11.4) (АБ) |

Примечание. * - Указаны выходы в присутствии катализатора CdCl₂; ** - постадийный вариант синтеза с выделением и очисткой соединения (**10**); метод снятия защитной группы (А) – гидрогенолиз на Pd/C, (Б) – гидролиз конц. HCl или HBr и выделение аминокислоты из водного спирта эпоксипропаном. В скобках указан суммарный выход исходя из гипофосфита аммония в *one pot* процедуре .

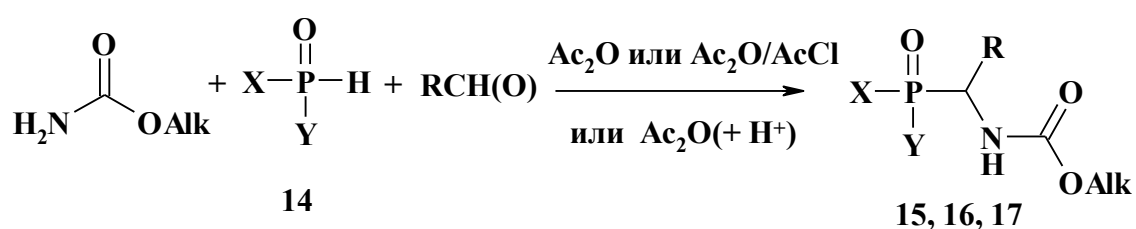
Обнаружена бóльшая реакционная способность *N*-бензил-замещенных шиффовых оснований в сравнении с *N*-дифенилметил производными. Кроме того, метод синтеза свободных аминокислот путем кислотного гидролиза продуктов присоединения (**6**, **12**) оказался значительно проще гидрогенолиза на палладии *N*-бензил-замещенных продуктов присоединения (**5**, **11**).

Трудность выделения и низкие выходы акрилатных производных обусловили поиск более удобного способа формирования α-аминофосфорильной функции.

2. Трехкомпонентная карбаматная версия реакции Кабачника-Филдса

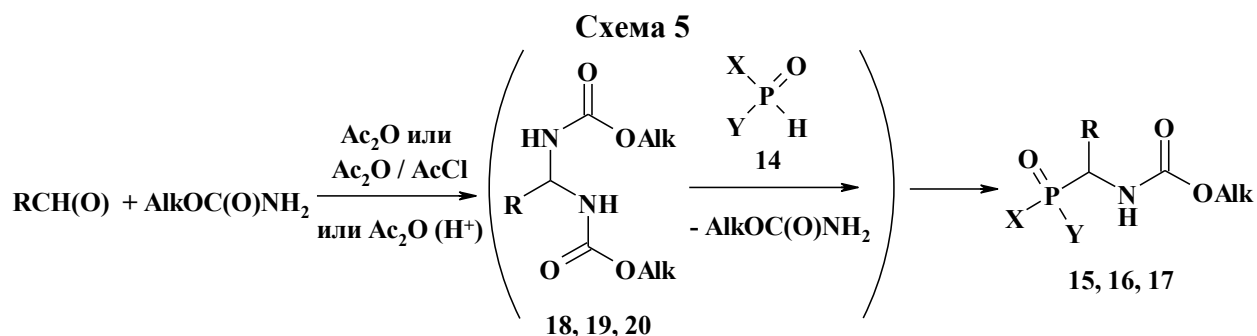
Нами разработана удобная методика взаимодействия метил-, этил-, и бензилкарбаматов в качестве амидного компонента и альдегидов с различными гидрофосфорильными соединениями. *N*-Алкилоксикарбонил- α -аминоалкилфосфорильные соединения образуются с хорошими и удовлетворительными выходами в уксусном ангидриде при комнатной температуре (схема 4).

Схема 4



Выходы соединений (**15-17**) и условия реакции указаны в таблице 2.

Следует заметить, что выделение производных бензилкарбаматов (**17**) облегчается их более легкой кристаллизацией по сравнению с производными метилкарбамата (**15**). Мягкие условия амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений с участием алкилкарбаматов позволили *впервые обнаружить, выделить и охарактеризовать* интермедиаты реакции – *N,N'*-алкилиденбискарбаматы (**18, 19, 20**) (схема 5).



Alk = Me, Et, CH₂Ph.

Полученные данные стали хорошим обоснованием для изучения двухкомпонентной реакции предварительно синтезированных бискарбаматов (**18-20**) с гидрофосфорильными соединениями (**14**).

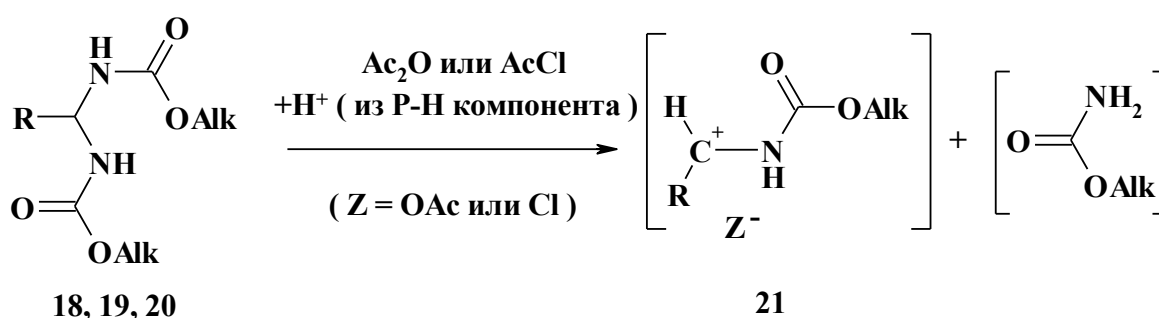
Таблица 2. *N*-Алкоксикарбонил- α -аминоалкилфосфоновые соединения (**15**, **16**, **17**).

| № | Соед. | X | Y | R | Alk | Выход, % (метод) |
|----|-------|--|-----|------------------------------------|-----|--|
| 1 | 15а | Me | ОН | Ph | Me | 79(А), 61(Г) |
| 2 | 15б | Me | ОН | i-Pr | Me | 31(А) |
| 3 | 15в | Me | ОН | i-Bu | Me | 32(А), 51(В) |
| 4 | 15г | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | ОН | i-Bu | Me | 32(А) |
| 5 | 16а | MeO | MeO | Ph | Et | 70(А), 67(В), 63(Г) |
| 6 | 16б | BuO | BuO | Ph | Et | 71(В), 53(Г) |
| 7 | 16в | Me | ОН | Ph | Et | 59(А), 73(Б), 77(В), 52(Г), 58(Ж) |
| 8 | 16г | Me | ОН | i-Bu | Et | 33(А), 38(Б), 48(В), 28(Г), 63(Ж), 55(И) |
| 9 | 16д | Me | ОН | (CH ₂) ₂ Ph | Et | 51(И) |
| 10 | 16е | HOCH ₂ | ОН | Ph | Et | 54(А) |
| 11 | 16ж | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | ОН | Ph | Et | 57(А), 65(Б), 71(В), 59(Ж) |
| 12 | 16и | Et | Et | Ph | Et | 54(А) |
| 13 | 17а | MeO | MeO | Ph | Bn | 63(А), 73(Б), 69(В), 56(Г) |
| 14 | 17б | Me | ОН | Ph | Bn | 69(Б), 76(В), 61(Г), 63(Д), 69(Д ^А), 62(Ж) |
| 15 | 17в | Me | ОН | Me | Bn | 67(В), 51(Д), 62(Д ^А), 27(Е), 67(Ж), 53(И) |
| 16 | 17г | Me | ОН | Et | Bn | 61(В), 31(Г), 59(Ж) |
| 17 | 17д | Me | ОН | i-Pr | Bn | 57(В), 30(Г), 52(Ж) |
| 18 | 17е | Me | ОН | i-Bu | Bn | 46(Б), 53(В), 33(Г), 41(Д), 59(Д ^Б), 64(Ж) |
| 19 | 17ж | Me | ОН | s-Bu | Bn | 50(Ж) |
| 20 | 17з | Me | ОН | CH ₂ OBn | Bn | 53(И) |
| 21 | 17и | Me | ОН | CH ₂ CO ₂ Et | Bn | 68(И) |
| 22 | 17к | PhCH ₂ CH ₂ | ОН | Et | Bn | 59(В), 35(Г) |
| 23 | 17л | PhCH ₂ CH ₂ | ОН | i-Pr | Bn | 63(В), 29(Г) |
| 24 | 17м | PhCH ₂ CH ₂ | ОН | i-Bu | Bn | 31(А), 68(В) |
| 25 | 17н | HOCH ₂ | ОН | Ph | Bn | 42(А) |
| 26 | 17п | HOCH ₂ | ОН | i-Bu | Bn | 33(А) |
| 27 | 17р | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | ОН | Ph | Bn | 56(Ж) |
| 28 | 17с | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | ОН | i-Pr | Bn | 52(Ж) |
| 29 | 17т | EtOC(O)CH ₂ CH ₂ | ОН | i-Bu | Bn | 49(Ж) |
| 30 | 17у | EtOC(O)CH(Me)CH ₂ | ОН | Ph | Bn | 54(А), 63(Б), 69(В), 43(Г) |
| 31 | 17ф | EtOC(O)CH(Me)CH ₂ | ОН | Me | Bn | 33(А), 57(В), 38(Ж) |
| 32 | 17х | EtOC(O)CH(Me)CH ₂ | ОН | i-Bu | Bn | 28(Ж) |
| 33 | 17ц | EtOC(O)CH(Me)CH ₂ | ОН | s-Bu | Bn | 31(Ж) |
| 34 | 17ч | Et | Et | Ph | Bn | 51(А), 67(В), 41(Г) |

Примечание. Выходы соединений для трехкомпонентного варианта синтеза (**15**, **16**, **17**) даны при катализе (А) – TFA (10% mol) в уксусном ангидриде; (Б) - TsOH (2% mol) в уксусном ангидриде; для реакции в среде (В) - AcCl/Ac₂O (1:4) или в среде (Г) - Ac₂O в отсутствии катализатора; (Д) - считая на Р-Н компоненту, для двухкомпонентного варианта синтеза – взаимодействия метилфосфонистой кислоты с соответствующим бискарбаматом (**18**, **19**, **20**) в уксусном ангидриде; (Д^А) - для двухкомпонентного варианта синтеза в уксусном ангидриде при катализе TFA (10% mol); (Д^Б) - для двухкомпонентного варианта синтеза в уксусном ангидриде при катализе TsOH (2% mol); (Е)- с использованием диэтилацетата уксусного альдегида при катализе TFA (10% mol); (Ж)- полученные взаимодействием бискарбаматов с гидрофосфорильным соединением в инертном растворителе в присутствии одного моль-эквивалента трифторуксусного ангидрида, (И)- реакция в присутствии 1 экв.(мол.) ТФАА с бискарбаматами, предварительно полученными из труднодоступных диалкилацеталей. Продукты амидоалкилирования гидроксиметил фосфонистой кислоты гидролизованы, даны выходы свободных аминокислот в пересчете на бензилкарбамат

Результаты исследований позволяют заключить, что амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений представляет собой многостадийный процесс. Стадией, определяющей скорость реакции, вероятно, является протонирование атомов кислорода C=O или азота в амидном фрагменте молекулы интермедиата – бискарбамата (18-20) с последующим выделением молекулы алкилкарбамата и образованием промежуточного реакционноспособного *N*-(алкилоксикарбонил)иминиевого катиона (21) (схема 6).

Схема 6



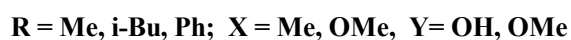
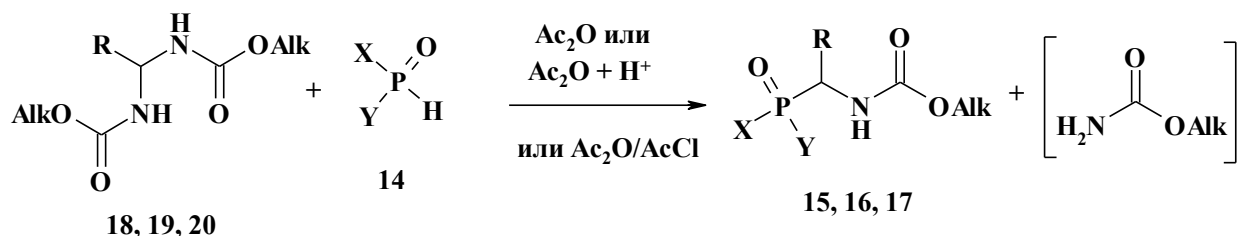
Мы предполагаем, что все последующие стадии процесса амидоалкилирования протекают чрезвычайно быстро и не влияют на скорость реакции. В избытке уксусного ангидрида возможно генерирование интермедиата - соли (21) (Z = OAc). По-видимому, в момент образования катиона (21) атом трехвалентного фосфора атакует положительно заряженный углеродный атом *N*-(бензилоксикарбонил)иминиевого катиона (21) с последующим формированием связи фосфор – углерод.

3. Двухкомпонентная реакция гидрофосфорильных соединений с бискарбаматами

Нами найдено, что предварительно синтезированные бискарбаматы (18-20) способны реагировать на холоду с гидрофосфорильными соединениями (14) в среде уксусного ангидрида или в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (соотношение 1:4) с образованием целевых α-аминоалкилфосфорильных соединений (15, 16, 17) (схема 7). Контроль за

ходом реакции с использованием ЯМР ^{31}P спектроскопии позволил обнаружить бóльшую реакционную способность бензилиденбискарбаматов по сравнению с алкилиденбискарбаматами.

Схема 7



Выходы соединений (**15-17**) и условия реакции указаны в таблице 2.

Оказалось, что *N,N'*-бензилиденбис(бензилкарбамат) (**20а**, $\text{R} = \text{Ph}$) реагирует с метилфосфонистой кислотой, образуя (**17б**) с бóльшими выходами, чем *N,N'*-изоамилиденбис(бензилкарбамат) (**20д**, $\text{R} = i\text{-Bu}$) в аналогичной реакции как в среде уксусного ангидрида, так и в среде $\text{Ac}_2\text{O} - \text{AcCl}$ (4:1). Эти данные указывают на электрофильную природу бискарбаматов (**18-20**). Однако, необходимо отметить, что при исследовании гидрофосфорильных соединений (**14**) различного строения в ряду изменения их нуклеофильности (диметилфосфит – алкилфосфонистые кислоты – диэтилфосфинистая кислота) нам не удалось обнаружить явного нуклеофильного характера фосфорного компонента, как в трехкомпонентном, так и в двухкомпонентном вариантах синтеза.

Взаимодействие бискарбаматов (**18-20**) с $\text{P}(\text{O})\text{H}$ компонентом (**14**) в уксусном ангидриде ускоряется в присутствии кислотных катализаторов, что отличается от ранее опубликованных данных для трехкомпонентного варианта. Добавление трифторуксусной кислоты (TFA), *пара*-толуолсульфо кислоты (TsOH) к смеси реагентов в уксусном ангидриде или проведение реакции в смеси ацетилхлорида и уксусного ангидрида (1:4) приводит не только к заметному увеличению скорости реакции, но и к

увеличению выхода продуктов. Например, взаимодействие бискарбаматов (18-20) с P(O)H соединениями в уксусном ангидриде протекает удовлетворительно при комнатной температуре в отсутствие катализа, скорость реакции увеличивается при добавлении кислотного катализатора (TFA или TsOH), этот же эффект наблюдается и в смеси уксусного ангидрида и ацетилхлорида, а также в ацетилхлориде, однако в последнем случае происходит заметное дезалкилирование алкоксифосфорильного и алкоксикарбонильного фрагментов.

Влияние кислотного катализа на взаимодействие метилфосфонистой кислоты с *N,N'*-3-метил-бутилиден-бис(этилкарбаматом) (схема 8) представлено на рис. 1.

Схема 8

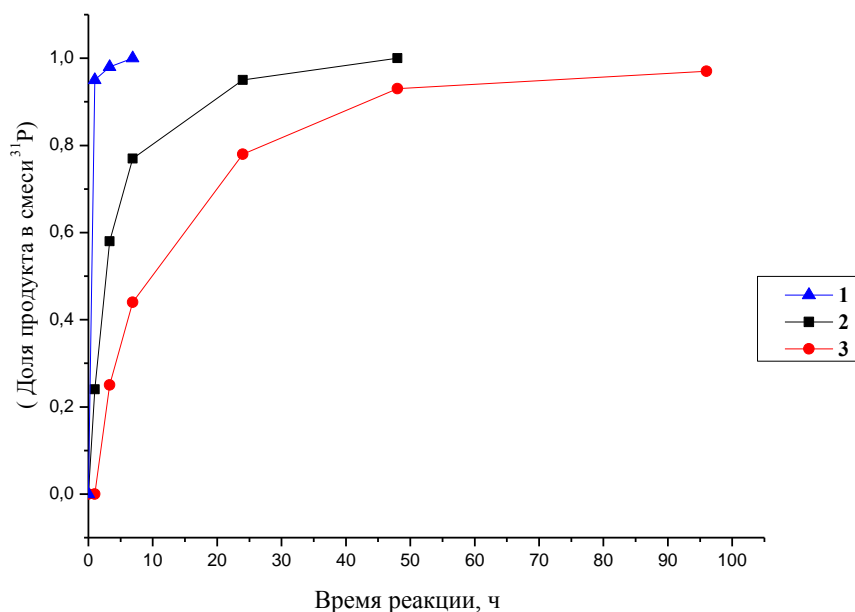
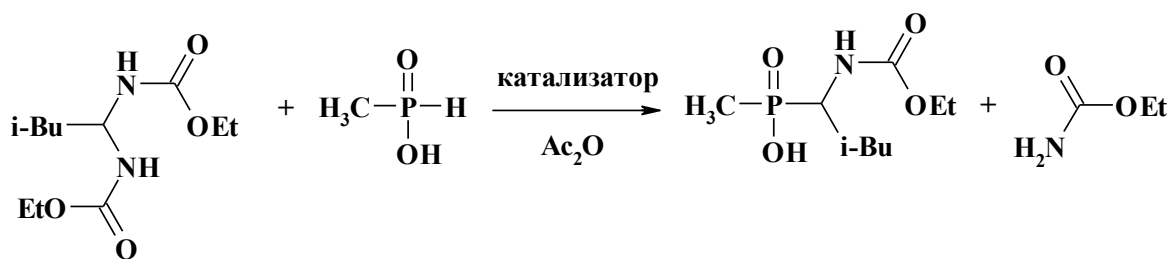
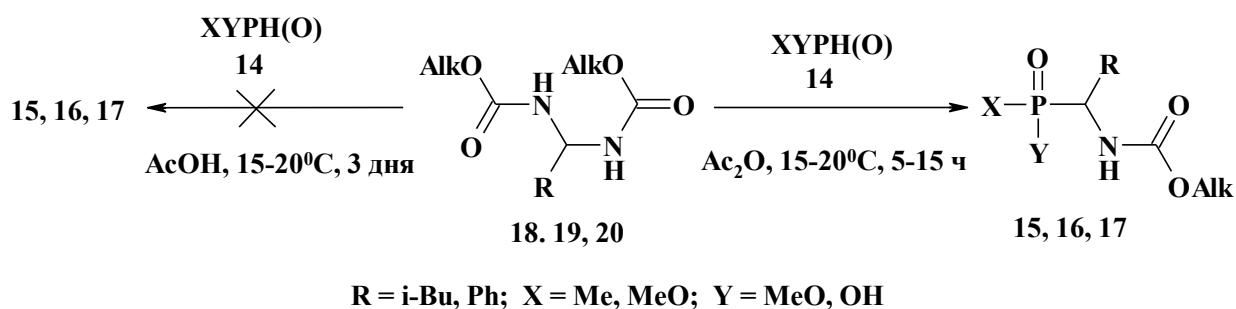


Рисунок 1. Зависимость содержания продукта реакции (16г) в реакционной смеси (соотношение интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции и кислотного катализа в уксусном ангидриде: **1** - *p*-толуолсульфокислота (2 мол.%), **2** – трифторуксусная кислота (10 мол.%), **3** – в отсутствие катализатора

Найдено, что использование TsOH в качестве катализатора оказывает более значительное влияние на скорость реакции бискарбаматов (18-20) с гидрофосфорильными соединениями (14) в уксусном ангидриде, чем TFA. Важно отметить, что в среде бензола или толуола, этанола, диоксана, тетрагидрофурана бискарбаматы (18-20) с гидрофосфорильными соединениями не реагируют. В этой связи чрезвычайно важен тот факт, что бискарбаматы (18-20) взаимодействуют с метилфосфонистой кислотой или диметилфосфитом в уксусном ангидриде при комнатной температуре и в отсутствие кислотного катализатора, в то время как в уксусной кислоте образования соответствующих α -амидоалкилфосфорильных соединений (15-17) не наблюдается (схема 9).

Схема 9



Отсутствие реакции в среде уксусной кислоты и ее замедление в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты по сравнению с проведением процесса в уксусном ангидриде наглядно подтверждается взаимодействием *N,N'*-изоамилиден-бис(этилкарбамата) с метилфосфонистой кислотой (рис. 2).

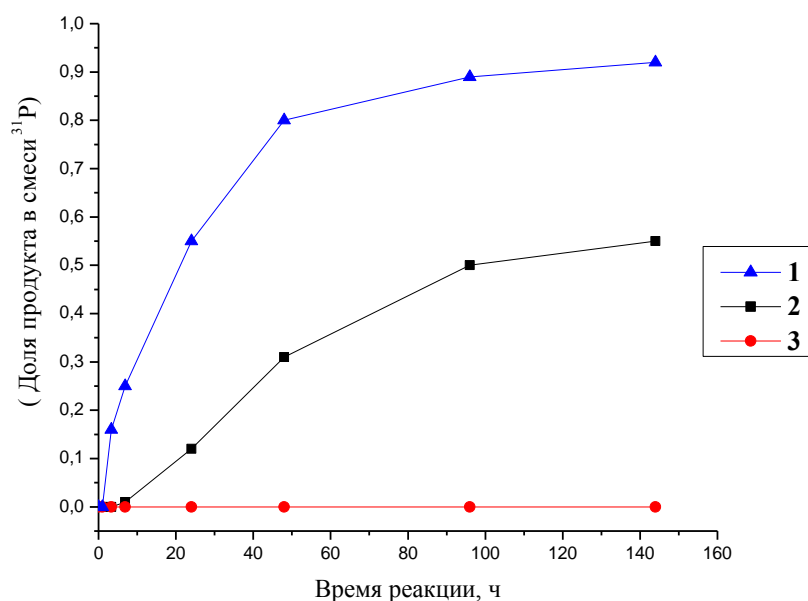


Рисунок 2. Зависимость доли продукта реакции (**16г**) в реакционной смеси (соотношения интегральных интенсивностей сигналов продукта и суммы сигналов продукта и метилфосфонистой кислоты в спектре ^{31}P ЯМР) от продолжительности реакции при разбавлении толуолом в соотношении (1:1) в: **(1)** уксусном ангидриде, **(2)** смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты и **(3)** в уксусной кислоте.

Необходимо отметить, что в обоих случаях ($\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ и Ac_2O) кислотный катализ имеет одинаковую природу и обусловлен присутствием уксусной кислоты, или используемой в качестве компонента среды, или образующейся в процессе взаимодействия $\text{P}(\text{O})\text{H}$ компонента с уксусным ангидридом.

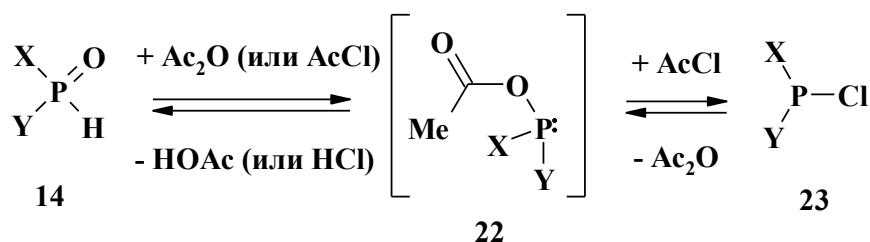
Этот результат может свидетельствовать о следующем:

- 1) исходный $\text{P}(\text{O})\text{H}$ компонент (**14**) и промежуточный – бискарбамат (**18-20**) непосредственно не участвуют в образовании целевой фосфор-углеродной связи,
- 2) относительно слабая уксусная кислота способна обеспечить генерирование промежуточного ацилиминиевого катиона (**21**) в соответствии со схемой б,
- 3) взаимодействие исходного $\text{P}(\text{O})\text{H}$ компонента и образующегося *in situ* ацилиминиевого иона при кислотном катализе уксусной кислотой не приводит к формированию $\text{P}-\text{C}$ связи,
- 4) фосфорсодержащий исходный $\text{P}(\text{O})\text{H}$ компонент в среде уксусного ангидрида, вероятно, образует более реакционноспособное соединение по отношению к ацилиминиевому катиону (**21**).

4. Предположительный механизм трехкомпонентной конденсации альдегида, алкилкарбамата и гидрофосфорильного соединения.

Мы предполагаем, что соединением, непосредственно взаимодействующим с ацилиминиевым катионом (21), может быть P-OAc производное трехвалентного фосфора (22) (схема 10).

Схема 10

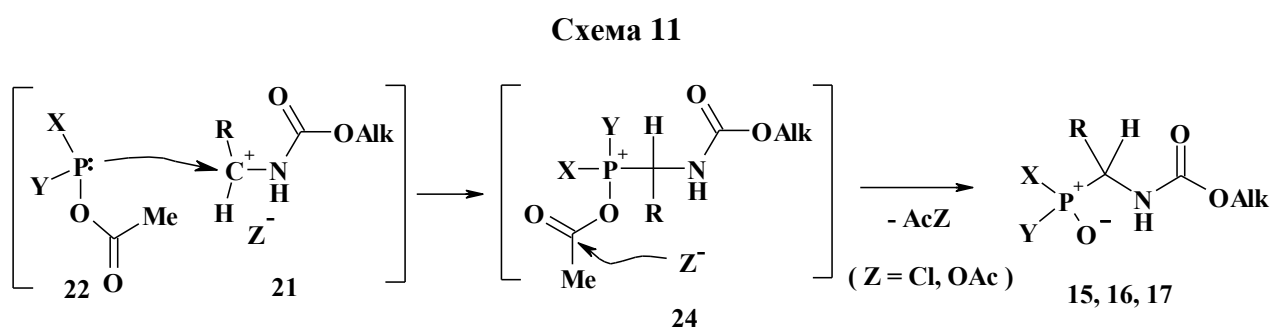


По-видимому, в среде ацетилхлорида гидрофосфорильные соединения (14) превращаются в соответствующие хлориды трехвалентного фосфора (23) с первоначальным образованием соединений, содержащих группу P-OAc (22) (схема 10). Такую форму (22) можно рассматривать как промежуточную между крайними формами «P(O)H» и «P-Cl», участвующими в равновесном процессе, который протекает в системе AcOH-Ac₂O-AcCl (схема 10). Если увеличение содержания ацетилхлорида в смеси сдвигает равновесие в сторону образования хлоридов трехвалентного фосфора (23), то накопление уксусной кислоты способствует образованию гидрофосфорильной формы (14). Уксусный ангидрид, вероятно, является уникальным растворителем-реагентом, способным генерировать реакционный P-OAc интермедиат (22) (схема 10).

В спектрах ЯМР ³¹P растворов метилфосфонистой кислоты в ацетилхлориде и метилдихлорфосфина в уксусном ангидриде обнаружено два сигнала атома фосфора в области, характерной для соединений P^(III). Один сигнал в области δ 198 м.д. соответствует атому фосфора метилдихлорфосфина. Мы предполагаем, что второй сигнал в области δ 185 м.д. может соответствовать одному из двух возможных P-OAc производных

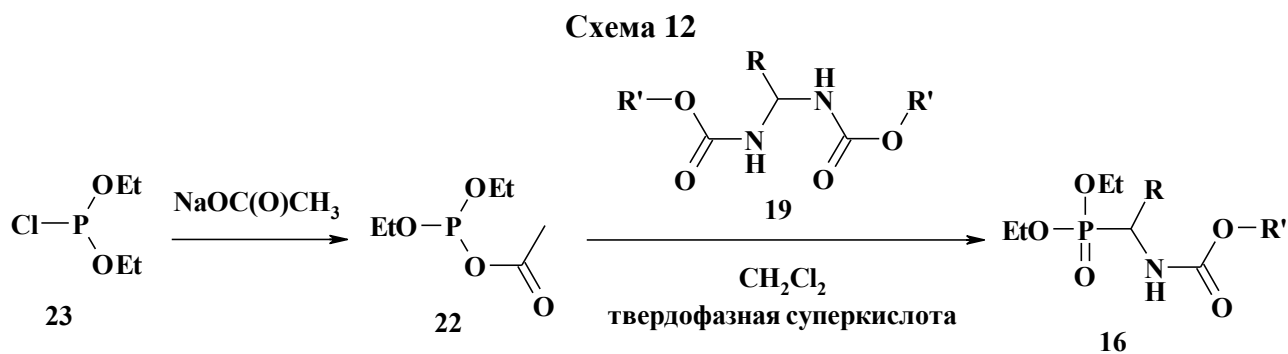
метилфосфонистой кислоты - $\text{MeP}(\text{OAc})\text{Cl}$ или $\text{MeP}(\text{OAc})_2$. Образование последнего соединения в избытке уксусного ангидрида представляется более вероятным.

Ацилпроизводные трехвалентного фосфора (**22**) могут быть более реакционноспособны по отношению к катионам (**21**) по сравнению с исходными $\text{P}(\text{O})\text{H}$ соединениями (**14**). Эти соединения содержат в структуре как нуклеофильный атом фосфора, так и электрофильный углеродный атом AcO группы и, следовательно, могут легко вступать в превращения по типу реакции Арбузова (схема 11).



Нуклеофильный атом фосфора способен атаковать положительно заряженный атом углерода генерируемого иминиевого катиона (**21**) с образованием фосфор-углеродной связи. Последующая атака аниона Z на электрофильный углеродный атом AcO -фрагмента промежуточно образующегося фосфониевого катиона (**24**) приводит к продуктам (**15-17**) (схема 11).

Мы нашли, что бискарбаматы (**18, 19, 20**) не взаимодействуют с гидрофосфорильными соединениями (**14**) в толуоле, хлороформе или хлористом метиле. Кроме того, эта реакция не протекает в уксусной кислоте при комнатной температуре. По-видимому, отрицательный результат обусловлен отсутствием условий для генерирования *in situ* фосфорилирующего интермедиата – P-OAc производного трехвалентного фосфора. По этой причине в реакцию с бискарбаматом как источником ацилиминиевого катиона было решено ввести предварительно синтезированный диэтилацетилфосфит (схема 12).



Обнаружено, что бискарбамат (**19**, R=Ph, R'=Et) и ацилфосфит (**22**) в апротонном растворителе в отсутствие кислотного катализа не реагируют. Было предположено, что превращение бискарбамата в иминиевый катион (**21**) в присутствии твердофазной суперкислоты как источника протона в инертном растворителе позволит получить целевой продукт. Действительно, при использовании сульфатированной твердой суперкислоты ($\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$) наблюдалось сравнительно быстрое образование продукта. В течение 1-2 часов в спектре ^{31}P ЯМР реакционной массы исчезал сигнал $\delta_{\text{P}} \sim 135$ м.д. ацетилфосфита (**22**) и появлялся сигнал $\delta_{\text{P}} \sim 22$ м.д. α -аминофосфоната (**16**). Образовавшийся фосфонат (**16**, R=Ph, R'=Et) был выделен в чистом виде и охарактеризован спектральными методами.

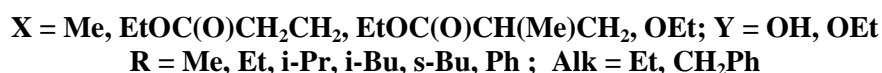
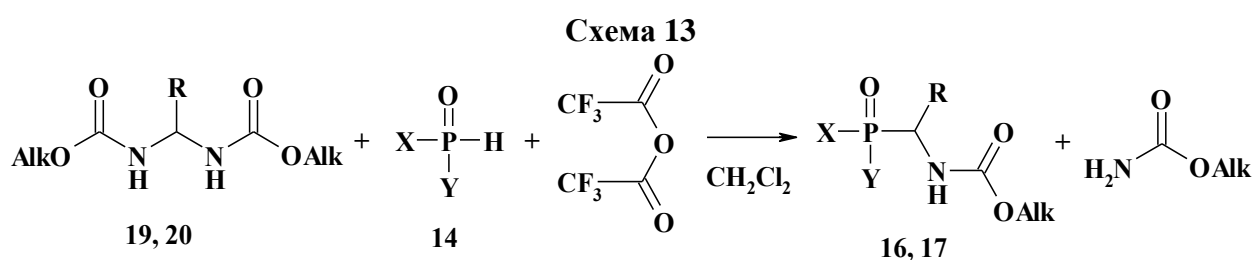
Точное установление механизма реакции требует дополнительных исследований, однако, мы считаем, что образование промежуточного ацилоксипроизводного трехвалентного фосфора при амидоалкилировании гидрофосфорильных соединений представляется вполне вероятным (см. схему 11). Этим обстоятельством можно объяснить уникальную роль уксусного ангидрида (или уксусной кислоты для хлоридов трехвалентного фосфора или ацетилхлорида в случае гидрофосфорильных соединений) в протекании обсуждаемого типа реакций.

Таким образом, в процессе амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в среде уксусного ангидрида обнаружены, выделены и идентифицированы в качестве интермедиатов *N,N'*-алкилиденбискарбаматы (**18**, **19**, **20**). Кроме того, исследована двухкомпонентная реакция -

взаимодействие гидрофосфорильных соединений (14) с предварительно синтезированными бискарбаматами (18-20) в различных средах (уксусном ангидриде и органических растворителях), изучено влияние на ее протекание различных факторов: природы строения бискарбаматов (18-20) и фосфорного компонента (14), а также наличие кислотного катализа.

Результаты исследований позволяют предложить новую версию механизма трехкомпонентной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений. Этот многостадийный процесс включает стадию образования бискарбаматов (18-20) и стадию формирования фосфор-углеродной связи. Последняя протекает по типу реакции Арбузова с участием промежуточно образующихся *N*-(бензилоксикарбонил) иминиевого катиона (21) и Р-ОАс производного трехвалентного фосфора (22) (см. схему 11).

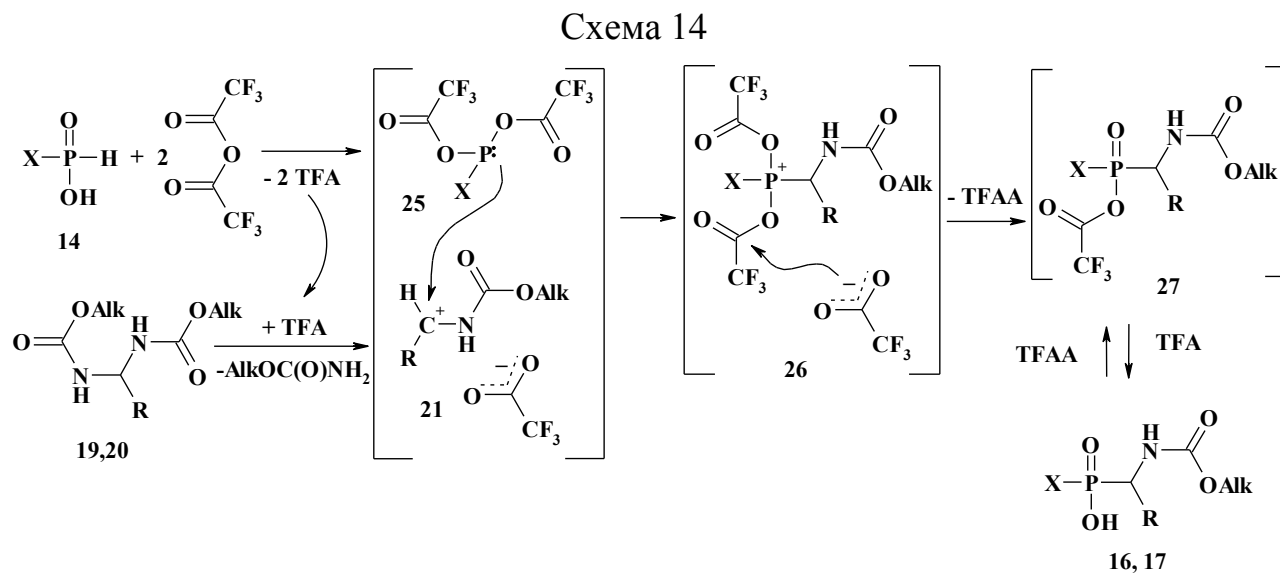
На основе нового взгляда на механизм реакции была разработана методика синтеза фосфиновых изостеров аминокислот и пептидов (16,17), которая заключается в генерировании *in situ* реакционных интермедиатов (21) и (22) при добавлении трифторуксусного ангидрида (ТФАА) в раствор гидрофосфорильного соединения и алкилиденбискарбамата в толуоле или хлористом метиле (схема 13).



Выходы соединений (16, 17) и условия реакции указаны в таблице 2.

Установлено, что оптимальным соотношением реагентов – фосфонистая кислота : *N,N'*-алкилиден-бис(алкилкарбамат) : ТФАА является 1 : 1 : 1. Это может быть косвенным подтверждением того, что трифторуксусный ангидрид выступает не только в качестве катализатора

реакции, но и как реагент. В соответствии с предложенным механизмом трифторацетильный фрагмент должен входить в состав образующихся соединений, что было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР (схема 14).



К недостаткам предложенной методики можно отнести высокую чувствительность реакционной смеси к присутствию следов влаги. Необходимо тщательное высушивание исходных реагентов и растворителей, также эффективно соупаривание в вакууме исходных гидрофосфорильных соединений с укусным ангидридом при комнатной температуре перед введением в реакцию.

5. Синтез N-защищенных аминфосфиновых кислот из ацеталей

Попытки ввести в трехкомпонентную реакцию амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений некоторые малостабильные альдегиды не привели к положительному результату, использование ацеталей альдегидов также оказалось безуспешным, а в некоторых случаях - малоэффективным. В этой связи *N,N'*-алкилиденбискарбаматы были использованы в качестве стабильных синтетических эквивалентов малостабильных альдегидов при взаимодействии с гидрофосфорильными соединениями. В соответствии с предложенной нами процедурой генерирования взаимодействующих по

реакции Арбузова иминиевого катиона (**21**) и $P^{(III)}$ -OC(O)CF₃ производного трехвалентного фосфора (**24**) (см. схему 14), трифторуксусный ангидрид (ТФАА) добавляли к смеси бискарбамата и P-H компонента (соотношение 1:1:1) в органическом растворителе. Этот подход открывает возможность для синтеза ряда труднодоступных фосфорильных аналогов аминокислот и пептидов.

Таблица 3. *N,N'*-Бензилиден- и *N,N'*-алкилиденбис(алкилкарбаматы) [Alk=Me (**18a**), Et (**19a**, **19б**), CH₂Ph (**20a-20ж**)].

| № | Соед. | R | Alk | Выход, % (метод) |
|----|-------|---|-------------------|------------------|
| 1 | 18a | Ph | Me | 61 (А) |
| 2 | 19a | Ph | Et | 72 (А) |
| 3 | 19б | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | Et | 57 (А), 67 (Б) |
| 4 | 19в | CH ₂ Ph | Et | 61 (Б) |
| 5 | 20a | Ph | PhCH ₂ | 76 (А) |
| 6 | 20б | CH ₃ | PhCH ₂ | 64 (А), 71 (Б) |
| 7 | 20в | CH ₂ CH ₃ | PhCH ₂ | 67 (А) |
| 8 | 20г | CH(CH ₃) ₂ | PhCH ₂ | 77 (А) |
| 9 | 20д | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | PhCH ₂ | 63 (А) |
| 10 | 20е | CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | PhCH ₂ | 53 (А) |
| 11 | 20ж | CH ₂ OCH ₂ Ph | PhCH ₂ | 53 (Б) |

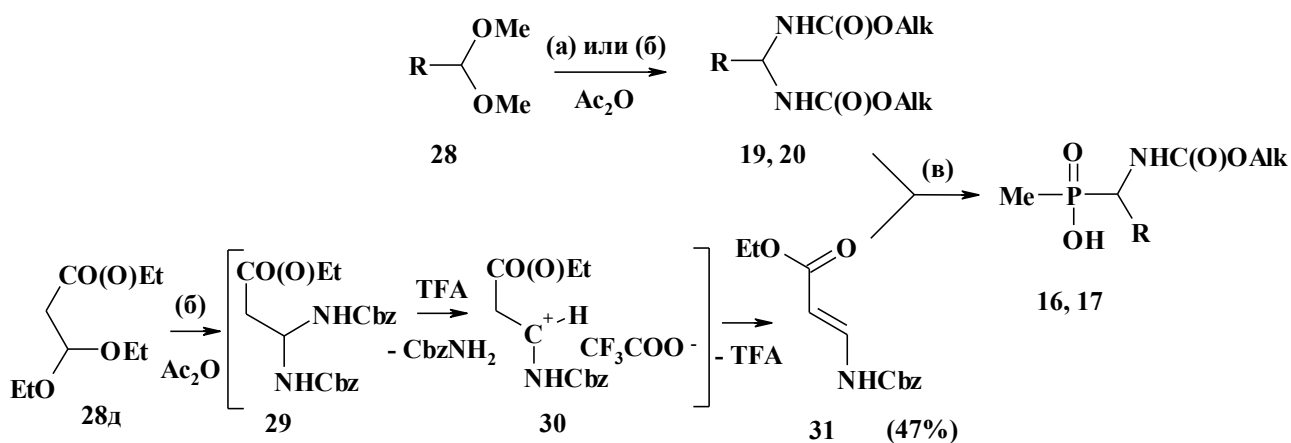
Примечание Выходы соединений (**18**, **19**, **20**) приведены для следующих реакций: (А) – взаимодействие альдегидов с карбаматами в уксусном ангидриде при кислотном катализе TFA (5-10 мол. %); (Б) – взаимодействие диалкилацеталей с карбаматами в уксусном ангидриде при кислотном катализе TFA (50-250 мол. %);

В качестве исходных соединений были исследованы ацетали уксусного, изовалерианового, бензилоксиуксусного, фенилуксусного и этилоксикарбонилуксусного альдегидов (**28a-д**). Интерес к использованию последних обусловлен поиском удобного метода введения изостеров серинового, фенилаланинового и аспарагинового фрагментов в молекулу фосфинового псевдо-пептида или фосфорильного аналога соответствующей аминокислоты. В качестве гидрофосфорильного компонента была изучена метилфосфонистая кислота.

Ацетали уксусного, изовалерианового, фенилуксусного и бензилоксиуксусного альдегида, как и ожидалось, взаимодействуют в

уксусном ангидриде с двумя эквивалентами алкилкарбамата в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) с образованием соответствующего *N,N'*-алкилиденбискарбамата (**19, 20**).

Схема 15



(a): 2EtOC(O)NH₂ + TFA; (б): 2Cbz-NH₂ + TFA; (в): 1) MePH(O)OH + TFAA; 2) H₂O
Alk = Et, Bn; R = Me, *i*-Bu, BnOCH₂, Bn, CH₂C(O)OEt

Однако, попытка синтеза аналогичного бискарбамата с участием диэтилацетала этилоксикарбонилуксусного альдегида (**28д**) и 2 экв. бензилкарбамата в присутствии 2.5 экв. TFA в среде уксусного ангидрида неожиданно привела к этиловому эфиру β-(*N*-бензилоксикарбонил)аминоакриловой кислоты (**31**) (схема 15). По-видимому первоначально образующийся бискарбамат (**29**) в условиях кислотного катализа (TFA) превращается в *N*-Cbz-β-аминоакрилат (**31**). Этому предшествует выделение молекулы бензилкарбамата, которое приводит к формированию интермедиата – *N*-(бензилоксикарбонил)-иминиевого катиона (трифторуксусной соли) (**30**). Превращению последнего в акрилат (**31**) способствует наличие электроноакцепторной сложноэфирной группы (см. схему 15). Такой результат может служить подтверждением предположенного нами кислотнокатализируемого образования *N*-(алкилоксикарбонил)иминиевых ионов из *N,N'*-алкилиденбискарбаматов в многостадийной реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений.

Взаимодействие бискарбаматов (19, 20) и акрилата (31) с метилфосфонистой кислотой и трифторуксусным ангидридом осуществляли в толуоле или хлористом метиле при комнатной температуре. В результате последующего гидролиза в мягких условиях были получены *N*-защищенные аминофосфиновые кислоты, в том числе трудно доступные аналоги фенилаланина, серина и аспарагиновой кислоты.

Результаты исследования амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в различных условиях суммированы в таблице 2.

ВЫВОДЫ

1. Предложена “*one-pot*” процедура постадийного образования двух Р-С связей путем последовательного присоединения образующихся *in situ* силиловых эфиров трехвалентного фосфора к разноименным активированным непредельным соединениям.
2. Разработана новая методика синтеза *N*-защищенных α -аминофосфиновых кислот с использованием карбаматов в уксусном ангидриде при комнатной температуре.
3. Впервые обнаружены, выделены и охарактеризованы *N,N'*-алкилиденбискарбаматы в качестве стабильных интермедиатов реакции.
4. Показано влияние строения бискарбаматов и Р(О)Н компонента, а также кислотного катализатора на взаимодействие бискарбаматов с гидрофосфорильными соединениями.
5. Предложен механизм амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений, включающий первоначальную стадию образования бискарбаматов. Показано, что связь фосфор-углерод формируется в результате нуклеофильной атаки атома ацетилоксипроизводного трехвалентного фосфора на положительно заряженный атом углерода иминиевого катиона, генерируемых *in situ* в условиях реакции.

6. Впервые синтезированы труднодоступные *N*-защищенные псевдо- α,α' -дипептиды путем амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений в органических растворителях при комнатной температуре.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

Статьи:

1. Dmitriev, M. E. New opinions on the amidoalkylation of hydrophosphorylic compounds / M. E. Dmitriev, V. V. Ragulin // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51. – N 19. – P. 2613–2616.
2. Дмитриев, М. Э. Метод синтеза фосфиновых кислот на основе гипофосфитов. VIII. Синтез α -аминоалкил-фенетилфосфиновых кислот / М.Э. Дмитриев, В. В. Рагулин // *Журнал общей химии*. – 2010. – Т. 80. – Вып. 9. – С.1446–1451.
3. Дмитриев, М. Э. Амидоалкилирование гидрофосфорильных соединений / М. Э. Дмитриев, Е. А. Россинец, В. В. Рагулин // *Журнал общей химии*. – 2011. – Т. 81. – Вып. 6. – С. 898–910.
4. Дмитриев, М. Э. Ацетали и *N,N'*-алкилиденбискарбаматы в синтезе *N*-защищенных α -аминофосфиновых кислот / М. Э. Дмитриев, В. В. Рагулин // *Журнал общей химии*. – 2012. – Т. 82. – Вып. 11. – С. 1919–1922.
5. Dmitriev, M. E. Arbuzov-type reaction of acylphosponites and *N*-alkoxycarbonylimine cations generated in situ with trifluoroacetic anhydride / M.E. Dmitriev, V. V. Ragulin // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53. – N 13. – P.1634–1636.
6. Дмитриев, М. Э. Ацилоксипроизводные трехвалентного фосфора в реакции амидоалкилирования гидрофосфорильных соединений / М. Э. Дмитриев, В. В. Рагулин // *Журнал общей химии*. – 2013. – Т. 83. – Вып. 10. – С. 1681–1687.

Тезисы докладов на конференциях:

7. Дмитриев, М. Э. Синтез 2-фенилэтил- α -аминофосфиновых кислот // X Молодежная конференция по органической химии. Уфа, 2007. – С. 151.
8. Dmitriev, M. E., Ragulin, V. V. Synthesis of phosphinic pseudo- α, α' -dipeptides // Book of Abstracts of XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICPCP-XV). S.-Petersburg, 2008. – P.125
9. Dmitriev, M. E., Ragulin, V. V. Acrylates in the synthesis of phosphinic acid pseudo-peptides // Proceedings of International Conference on Organic Chemistry “Chemistry of Compounds with Multiple-Carbon Bonds”. S.-Petersburg, 2008. – P.193–194.
10. Dmitriev, M. E., Ragulin, V. V. Synthesis of α -aminophosphinic pseudo-peptides // Proceedings of International Conference “Organic Chemistry for Medicine”. Chernogolovka, 2008. – P.79–80.
11. Dmitriev, M. E., Ragulin, V. V. Synthesis of pseudo-peptides by amidoalkylation of phosphonous acids containing isostere of amino acid // Международная конференция по химии “Основные тенденции развития химии в начале XXI века”. Санкт-Петербург, 2009. – С. 352.
12. Дмитриев, М. Э., Рагулин, В. В. Методология синтеза фосфиновых пептидов // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград, 2011. – Т.1, С.188.

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