

УДК 547.241

АМИНОКИСЛОТЫ В КАТАЛИТИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ α -АМИНОФОСФОНАТОВ

Е.Д. Матвеева, Т.А. Подругина, М.В. Присяжной, Н.С. Зефиоров

(кафедра органической химии; e-mail: matveeva@org.chem.msu.ru)

Изучено взаимодействие ацетофенона с оптически активными α -аминокислотами и их эфирами в каталитическом [one-pot] трехкомпонентном синтезе α -аминофосфонатов. Показано, что соответствующие α -аминофосфонаты образуются с высокими выходами в виде смеси диастереомеров.

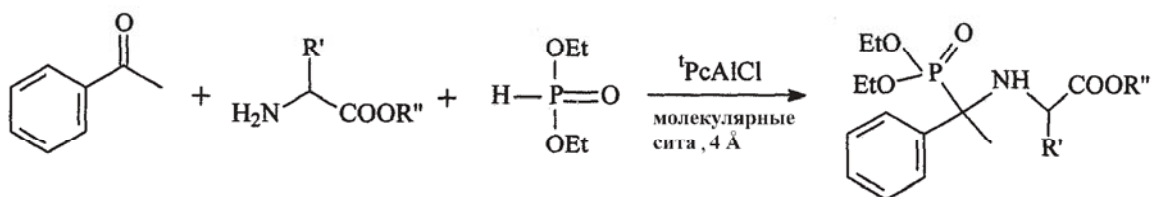
Глутаматные рецепторы, осуществляющие передачу нервного импульса, являются одной из важнейших биомолекул в медицинской химии. Установлено, что 1-аминоиндан-1,5-дикарбоновая кислота является селективным антагонистом метаботропных глутаматных рецепторов. Биоизостерическая замена карбоксильной группы на фосфонатную приводит к лигандам метаботропных глутаматных рецепторов [1, 2], способным проявлять аналогичную антагонистическую активность. Известно, что некоторые олигопептиды способны улучшать познавательные функции мозга [3], один из таких олигопептидов – препарат СЕ-МАКС – используется в медицинской практике.

Цель настоящей работы – синтез потенциального двойного лекарства, объединяющего олигопептидный и аминофосфонатный фрагменты. Для этого мы воспользовались предложенным ранее “one-pot” трехкомпонентным каталитическим методом (карбонильное соединение, амин, диэтилфосфит) синтеза α -аминофосфонатов с применением металлсодержащих *трет*-бутилфталацианинов в качестве катализаторов [4, 5]. На примере ацетофенона была изучена возможность использования в этой реакции в качестве аминной компоненты аминокислот и их эфиров (схема).

В литературе описаны отдельные случаи получения α -аминофосфонатов на основе некоторых аминокислот [6, 7]. Однако классическая реакция Кабачника–Филдса протекает только для формальдегида, и попытки распространить эту реакцию на алифатические альдегиды и кетоны окончились неудачей [6, 7].

Установлено, что некоторые кетоны в условиях трехкомпонентного каталитического синтеза [8] реагируют с этиловыми эфирами аминокислот с образованием соответствующих α -аминофосфонатов, однако основным процессом при этом является циклизация двух молекул эфира аминокислоты с образованием дикетопиперазина. Использование *трет*-бутиловых эфиров аминокислот, стерические затруднения в которых препятствуют протеканию циклоконденсации, позволяет избежать этого побочного процесса. На примере ацетофенона реакция была изучена в различных растворителях, и было показано, что наилучшими являются хлористый метилен и метанол. Так, ацетофенон с *трет*-бутиловым эфиром аланина и фенилаланина в хлористом метиле при комнатной температуре образует целевые аминофосфонаты **1** и **2** с выходами 95 и 80% соответственно (см. таблицу).

Схема



- 1 R' = CH₃, R'' = t-Bu
- 2 R' = CH₃, R'' = H
- 3 R' = CH₂Ph, R'' = t-Bu
- 4 R' = CH₂Ph, R'' = H

Аминокислоты (эфиры) и выходы α -аминофосфонатов

Аминокислота или эфир	Карбонильное соединение	Условия реакции: растворитель, время реакции (ч)	Номер α -аминофосфоната	Выход, %
		CH ₂ Cl ₂ , 24	1	95
		CH ₂ Cl ₂ , 48	2	80
		CF ₃ CH ₂ OH, 120	3	60
		CF ₃ CH ₂ OH, 120	4	55

Как было установлено, не только эфиры аминокислот, но и сами аминокислоты вступают в эту реакцию. Однако реакцию ацетофенона с аланином (фенилаланином) и диэтилфосфитом проводили в 2,2,2-трифторэтанол в связи с низкой растворимостью аминокислот в хлористом метиле и даже в метаноле. В результате были получены искомые α -аминофосфонаты **3** и **4** со свободной карбоксильной группой. Наряду с целевыми аминокислотами **3** и **4** в этой реакции образуются 2,2,2-трифторэтиловые эфиры этих соединений в результате этерификации карбоксильной группы аминокислоты трифторэтанолом.

Структуры полученных α -аминофосфонатов подтверждены данными ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P-спектров. Поскольку в данном процессе мы использовали оптически активные эфиры аминокислот, продукты **1**–**4** (таблица) представляют собой смесь диастереомеров, и в спектрах ЯМР ³¹P, ¹H и ¹³C этих соединений наблюдалось удвоение всех сигналов. Все синтезированные α -аминофосфонаты в спектрах ЯМР ³¹P имеют два сигнала в области 25,49–26,24 м.д., соответствующие диалкиламинофосфатным группам диастереомеров.

Таким образом, на примере ацетофенона показано, что трехкомпонентная реакция с α -аминокислотами и

диэтилфосфитом в присутствии ¹⁸CrAlCl может служить удобным методом синтеза фосфорсодержащих производных α -аминокислот на основе кетонов ароматического ряда.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H (400,13 МГц), ¹³C (100,61 МГц) и ³¹P (161,98 МГц) регистрировали в растворе CDCl₃ на приборе “Bruker Avance 400” относительно тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта (¹H, ¹³C) и 85% H₃PO₄ в качестве внешнего стандарта (³¹P). ИК-спектры получены на приборе “UR-20” в CCl₄. Элементный анализ проводили на анализаторе “Vario-II CHN”, хроматографическое разделение – на колонках с силикагелем “Merck 60” (70–230 mesh ASTM).

Получение α -аминофосфонатов **1-2** (общая методика). К раствору 3,1 ммоль гидрохлорида эфира аминокислоты в 40 мл воды добавляли 3,3 ммоль гидроксида натрия. Смесь трижды экстрагировали в делительной воронке хлористым метилом порциями по 20 мл, органический слой отделяли и выдерживали над безводным сульфатом натрия. Сульфат натрия отфильтровывали; фильтрат концентрировали в вакууме.

К раствору 3 ммоль полученного эфира аминокислоты в 3 мл хлористого метилена добавляли 2 ммоль ацетофенона, молекулярные сита 4 Å и 0,1 ммоль ${}^1\text{PcAlCl}$. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке 3 ч, затем вносили 3 ммоль диэтилфосфита. Ход реакции контролировали ТСХ (продолжительность реакции указана в таблице).

Молекулярные сита отфильтровывали, промывали смесь CH_2Cl_2 -MeOH (10:1, 3×2 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток растворяли в минимальном количестве смеси CH_2Cl_2 -MeOH (соотношение 50:1) и хроматографировали на колонке с силикагелем (длина 20 см, диаметр 2,5 см); в качестве элюента использовали смесь CH_2Cl_2 -MeOH (50:1).

Трет-бутил N-{1-(диэтоксифосфорил)-1-фенилэтил}аланининат (1)

Выход 95%, $R_f = 0,62$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1). Найдено (%): С (59,35); Н (8,40); N (3,65). $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено (%): С (59,17); Н (8,39); N (3,65). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (δ , м.д., J/Гц): 1.12, 1.17, 1.27, 1.37 (все т., 6 Н, 2 Me POEt, $J = 7.0$); 1.21, 1.25 (оба д., 3 Н, Me Ala, $J = 7.0$); 1.31, 1.41 (оба с., 9 Н, 3 Me, ${}^1\text{Bu}$); 1.68, 1.74 (оба д., 3 Н, Me, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.3$, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.7$); 2.90 (уш. м., 1 Н, NH); 2.97, 3.27 (оба кв., 1 Н, Ala, $J = 6.9$); 3.75–4.15 (м., 4 Н, 2 OCH_2); 7.18–7.36, 7.54–7.61 (оба м., 5 Н, аром). Спектр ЯМР ${}^{31}\text{P}$ (δ , м.д.): 25.72. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (δ , м.д., J/Гц): 16.18, 16.28 (оба д., Me, POEt, ${}^3J_{\text{C,P}} = 5.4$); 19.89, 20.86 (оба с., Me, Ala); 21.29, 22.04 (оба с., Me); 27.68, 27.75 (оба с., Me, ${}^1\text{Bu}$); 51.51, 53.30 (оба д., CH, Ala, $J = 13.4$, $J = 13.4$); 58.81, 59.99. (оба д., C(1), ${}^1J_{\text{C,P}} = 150.4$, ${}^1J_{\text{C,P}} = 155.8$); 62.97–63.21 (м., OCH_2), 80.49, 80.53 (оба с., C, ${}^1\text{Bu}$); 127.13, 127.83, 128.27, 140.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 175.24, 175.35 (оба с., C=O, Ala). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1250 (P=O); 1730 (C=O); 3340, 3450 (NH).

Трет-бутил N-{1-(диэтоксифосфорил)-1-фенилэтил}фенилаланининат (2)

Выход 80%, $R_f = 0,68$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1). Найдено (%): С (65,22); Н (7,92); N (3,21). $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_5\text{P}$. Вычислено (%): С (65,03); Н (7,88); N (3,03). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (δ , м.д., J/Гц): 1.08, 1.19, 1.23, 1.25 (все т., 6 Н, 2 Me POEt, $J = 7.0$); 1.15, 1.31 (оба с., 9 Н, 3 Me, ${}^1\text{Bu}$); 1.63, 1.70 (оба д., 3 Н, Me, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.7$, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.3$), 2.80 (уш. м., 1 Н, NH); 2.82–2.94 (м., 2 Н, Phe), 3.13, 3.53 (оба т., 1 Н, Phe, $J = 7.1$, $J = 6.9$), 3.63–4.11 (все м., 4 Н, 2 OCH_2); 7.13–7.18, 7.20–7.33, 7.56–7.58 (все м., 5 Н, аром). Спектр ЯМР ${}^{31}\text{P}$ (δ , м.д.): 25.49, 25.64. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (δ , м.д., J/Гц):

16.22–16.48 (м., Me, POEt); 20.15, 21.24 (оба с., Me); 27.63, 27.73 (оба с., Me, ${}^1\text{Bu}$); 41.84, 42.06 (оба с., CH_2 , Phe), 57.45, 57.92 (оба д., CH, Phe, ${}^3J_{\text{C,P}} = 13.2$, ${}^3J_{\text{C,P}} = 16.1$); 59.79, 60.81. (оба д., C(1), ${}^1J_{\text{C,P}} = 156.7$, ${}^1J_{\text{C,P}} = 152.2$); 62.91–63.20 (м., OCH_2), 80.78, 80.84 (оба с., α -C, ${}^1\text{Bu}$); 126.46, 127.19, 127.31, 127.87, 128.01, 128.11, 128.42, 129.86, 137.57, 137.90, 138.67, 140.32 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 174.18, 175.36 (оба с., C=O, Phe). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1250 (P=O); 1730 (C=O); 3330, 3450 (NH).

Получение α -аминофосфонатов 3–4. К раствору 2 ммоль карбонильного соединения в 4 мл растворителя добавляли 2,2 ммоль аминокислоты, 500 мг молекулярных сит 4 Å, ${}^1\text{PcAlCl}$ (0,1 ммоль) и каталитическое количество (0,2 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч, затем вносили 3 ммоль диэтилфосфита. Ход реакции контролировали ТСХ (продолжительность реакции указана в таблице). Дальнейшую обработку проводили в соответствии с общей методикой.

N-{1-(диэтоксифосфорил)-1-фенилэтил}аланин (3)

Выход 60%, $R_f = 0,46$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (δ , м.д., J/Гц): 1.16, 1.18, 1.32, 1.39 (все т., 6 Н, 2 Me, POEt, $J = 7.1$); 1.37, 1.41 (оба д., 3 Н, Me Ala, $J = 7.3$); 1.73, 1.81 (оба д., 3 Н, Me, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.0$, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.4$); 3.20, 3.48 (оба кв., 1 Н, Ala, $J = 7.1$); 3.75 – 4.12 (м., 4 Н, 2 OCH_2); 7.09 (уш. м., 2 Н, NH, OH); 7.21–7.62 (м., 5 Н, аром). Спектр ЯМР ${}^{31}\text{P}$ (δ , м.д.): 25.93, 26.07. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (δ , м.д., J/Гц): 16.18–16.35 (м., Me, POEt); 19.36, 20.13 (оба с., Me, Ala); 21.76, 22.24 (оба с., Me); 52.29, 54.59 (оба д., CH, Ala, $J = 13.4$, $J = 15.2$); 58.71, 59.34 (оба д., C(1), ${}^1J_{\text{C,P}} = 151.2$, ${}^1J_{\text{C,P}} = 155.7$); 63.13–63.59 (м., OCH_2); 127.31, 127.41, 127.98, 128.21, 139.86, 139.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 177.38, 177.43 (оба с., C=O, Ala). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1250 (P=O); 1720 (C=O); 2400–3500 (OH), 3300, 3420 (NH).

N-{(диэтоксифосфорил)-1-фенилэтил}фенилаланин (4)

Выход 55%, $R_f = 0,52$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1). Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (δ , м.д., J/Гц): 1.13, 1.19, 1.22, 1.26 (все т., 6 Н, 2 Me POEt, $J = 7.0$); 1.53, 1.67 (оба д., 3 Н, Me, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.6$, ${}^2J_{\text{H,P}} = 16.3$); 2.71 – 2.83 (м., 2 Н, Phe); 3.10–3.30 (м., 1 Н, Phe); 3.63–4.00 (м., 4 Н, 2 OCH_2); 6.32 (уш. м., 2 Н, NH, OH); 7.09–7.51 (м., 10 Н, аром). Спектр ЯМР ${}^{31}\text{P}$ (δ , м.д.): 25.76, 26.24. Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (δ , м.д., J/Гц): 16.20, 16.25 (оба д., Me, POEt, ${}^3J_{\text{C,P}} = 5.6$); 22.14, 22.25 (оба с., Me); 41.62,

41.96 (оба с., CH₂, Phe); 57.95, 58.32 (оба д., CH, Phe, ³J_{C,P} = 14.1, ³J_{C,P} = 16.3); 59.72, 60.81 (оба д., C(1), ¹J_{C,P} = 151.9, ¹J_{C,P} = 156.4); 63.04, 63.44 (оба д., OCH₂, ²J_{C,P} = 7.32, ²J_{C,P} = 6.83); 126.92, 127.36, 127.67, 128.20, 128.28, 128.38, 128.43, 129.47, 129.77, 137.80, 138.23, 140.43 (C_{аром}); 177.22, 177.56 (оба с., C=O, Phe). ИК спектр, ν/см⁻¹: 1250 (P=O); 1720 (C=O); 2400–3500 (OH), 3320, 3420 (NH).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 05-03-33054), целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (грант РНП.2.1.1.7779), грантов РАН: 1-ОХНМ, 10-ОХНМ РАН и гранта Президиума РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Зефирова О.Н., Алексеев А.С., Бачурин С.О., Pellicciari R., Зефиров Н.С. // *ЖОрХ*. 2002. **38**. С. 1825.
2. Kukhar V.P., Hudson H.R. // *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*. 2000.
3. Mileusnic R., Lancashire C.L., Johnston A.N.B., Rose S.P.R. // *Eur. Journal of Neuroscience*. 2000. **12**. P. 4487.
4. Matveeva E.D., Podrugina T.A., Tishkovskaya E.V., Zefirov N.S. // *Synlett*. 2003. N 15. P. 2321.
5. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Присяжной М.В., Зефиров Н.С. // *Изв. РАН. Сер. Хим.* 2006. **55**. С. 1164.
6. Приценко А.А., Новикова О.П., Ливанцов М.В., Григорьев Е.В. // *ЖОХ*. 1995. **65**. С. 1747.
7. Приценко А.А., Ливанцов М.В., Новикова О.П., Ливанцова Л.И., Лузиков Ю.Н. // *ЖОХ*. 1995. **65**. С. 1749.
8. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Присяжной М.В., Зефиров Н.С. // *Изв. РАН. Сер. хим.* (в печати).

Поступила в редакцию 09.04.07

AMINOACIDS IN THE CATALYTIC SYNTHESIS OF α-AMINOPHOSPHONATES

Ye.D. Matveeva, T.A. Podrugina, M.V. Prisiazhnoi, N.S. Zefirov

(Division of Organic Chemistry)

Acetophenone interaction with chiral α-aminoacids and their esters in catalytic one-pot three-components synthesis of α-aminophosphonates is studied. The formation of corresponding α-aminophosphonates (as a mixture of diastereomeres) was found to proceed in the high yields.