

Сочетание амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот с последующим пептидным синтезом

Иванов Д.Е., Вакуленко С.Р., Бородачев А.В., Дмитриев М.Э., Рагулин Валерий Владимирович

Исследование механизма образования фосфор-углеродной связи в молекуле фосфинового псевдо-дипептида **1** в процессе амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот **2** позволило предложить гипотезу образования нестабильного спирофосфорана **3** и последующее его превращение в смешанный фосфо-карбоновый ангидрид (фосфолактон) **4** (рис.1). Строение **4** было доказано с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{31}P , включая использование двумерной гомо- и гетероядерной ЯМР спектроскопии.

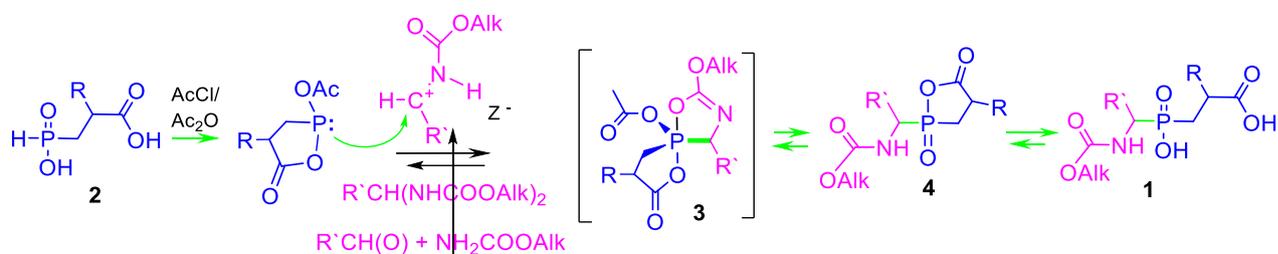


Рис.1. Механизм образования P-C связи в амидоалкилировании кислот **2**

Результаты исследований позволили предложить новый подход к синтезу более сложных фосфиновых пептидов путем образования классической пептидной связи в результате атаки активированной карбоновой функции смешанного ангидрида (фосфолактона) **4** атомом азота аминокислотной компоненты **5-7**. Последнюю вводили в реакционную сферу при полном завершении процесса амидоалкилирования кислот **2**.

One-pot сочетание процессов амидоалкилирования и последующего пептидного синтеза дает возможность получения новых фосфиновых три- и тетра-псевдопептидов **9** различного строения. Проводится поиск оптимальной процедуры синтеза с введением в реакцию различных биоактивных аминов, аминокислот и пептидов (фенетиламин, дофамин, серотонин, карнозин, фенилаланин, DOPA и др.) (рис.2). Использование α,ω -алкилендиаминов позволяет получить необычные бисфосфиновые псевдопептиды. Развиваемый подход имеет значительный синтетический потенциал.

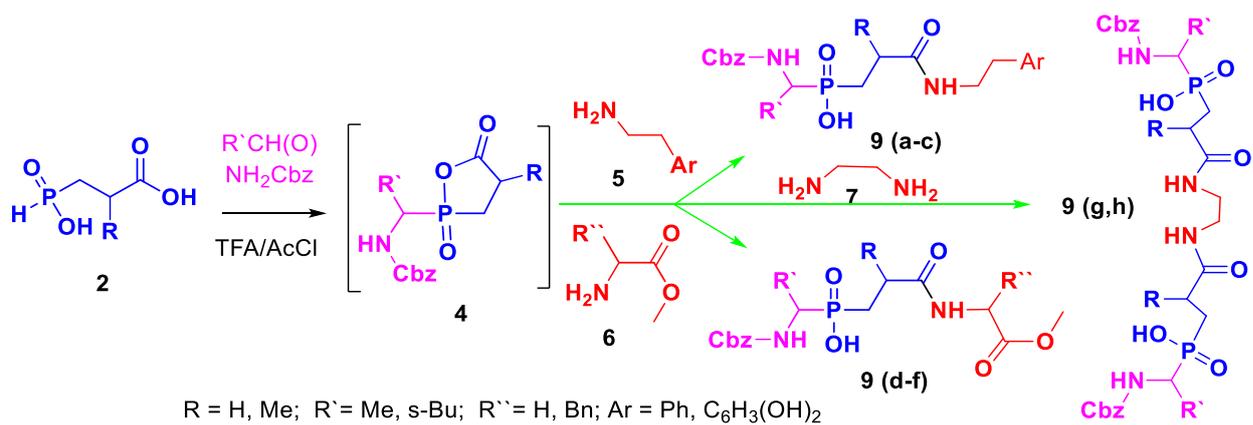


Рис.2. One-pot синтез коротких фосфиновых псевдопептидов **9**

Dmitry E. Ivanov, Sofia R. Vakulenko, Alexei V. Borodachev, Maxim E. Dmitriev, Valery V. Ragulin. Lactone Motif in Amidoalkylation of Phosponous Carboxylic Acids. New Approach to the Synthesis of Phosphinic Pseudotriptides. The Journal of Organic Chemistry. 2025. in press*