

СИНТЕЗ ФОСФИНОВЫХ ИЗОСТЕРОВ ЛЕЙЦИЛ- И ИЗОЛЕЙЦИЛГЛИЦИНОВ

© 2020 г. С. Р. Головаш, М. Э. Дмитриев, В. И. Шестов, В. В. Рагулин*

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия
*e-mail: rvalery@dio.ru

Поступило в Редакцию 26 марта 2020 г.

После доработки 26 марта 2020 г.

Принято к печати 8 апреля 2020 г.

Получены фосфиновые изомеры лейцилглицина и изолейцилглицина амидоалкилированием в ацетилхлориде (3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонистой кислоты, включающей структурный изостерный фрагмент бензилового эфира глицина. Исследована трехкомпонентная амидная версия реакции Кабачника–Филдса с участием метил- и (бензил)карбаматов и 2(3)-метилбутаналей в условиях ацилирования исходной (3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонистой кислоты и генерирования *in situ* бисацетилпроизводного трехкоординированного фосфора, образование которого зафиксировано с помощью ЯМР ^{31}P .

Ключевые слова: псевдолейцилглицин, псевдоизолейцилглицин, ацетилхлорид, амидоалкилирование, бисацетил(3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонит

DOI: 10.31857/S0044460X20090085

Фосфиновые пептиды являются изостерами природных пептидов, в молекуле которых пептидная связь NHC(O) замещена хелатирующим цинк метилфосфорильным фрагментом $\text{CH}_2\text{P(O)(OH)}$, имитирующим природную пептидную связь в переходном состоянии пептидного гидролиза с тетракоординированным атомом углерода [1–3]. Фосфиновые пептиды, включающие негидролизуемый фосфиновый фрагмент, связывающий две аминокислотные компоненты дипептида, – эффективные ингибиторы Zn -металлопротеиназ [3, 4].

Преобладающая на данный момент $\text{NP}+\text{C}$ -стратегия синтеза фосфиновых дипептидов базируется на исследованиях в компании «Ciba–Geigy» [5, 6] методов получения N,P -защищенных строительных блоков, представляющих собой фосфонистый изостер природной аминокислоты. Присоединение последних по Михаэлю–Пудовику к соответствующим α -замещенным акрилатам приводит к образованию фосфиновых пептидов [3, 4].

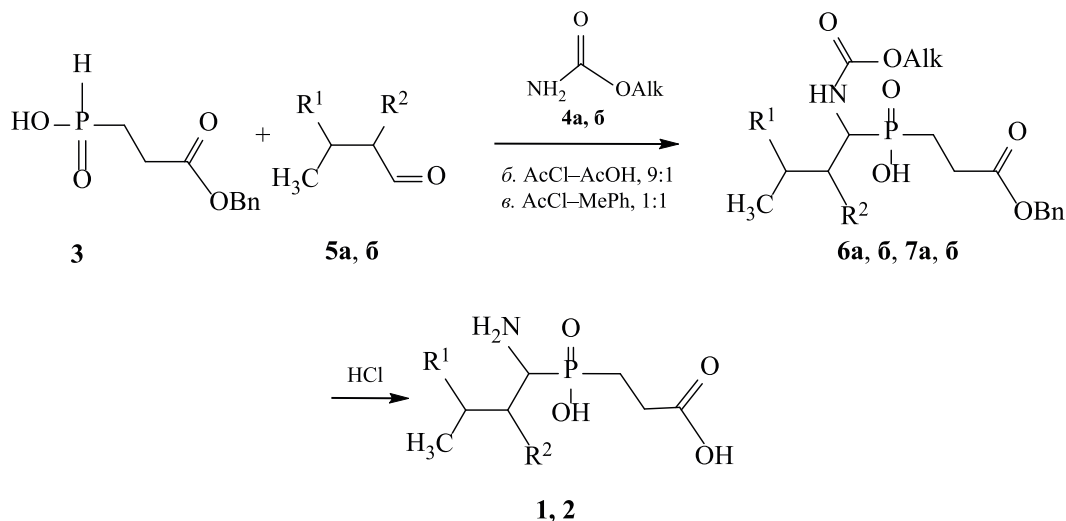
Развиваемая нами более короткая перспективная $\text{N}+\text{PC}$ -стратегия синтеза фосфиновых пептидов с обратным порядком построения молекул 1

или 2 (схема 1) [7–9] заключается в амидоалкилировании фосфонистых кислот 3 (PC-компоненты), включающих структурный изостер аминокислоты (на схеме 1 – изостер глицина), с использованием алкилкарбаматов 4 и альдегидов 5. При этом образуются N -защищенные аминокислоты 6а, б и 7а, б, гидролиз которых приводит к целевым фосфиновым псевдопептидам 1 и 2 (схема 1).

В развитие предложенной ранее стратегии синтеза фосфоизостеров пептидов из гипофосфитов [7–12] нами получены псевдолейцил- $\psi[\text{P(O)(OH)CH}_2]\text{глицин}$ 1 и псевдоизолейцил- $\psi[\text{P(O)(OH)CH}_2]\text{глицин}$ 2 (схема 1) – перспективные ингибиторы матриксных металлопротеиназ, представляющих собой семейство Zn -эндопротеаз, вовлеченных в разнообразные биологические процессы [2–4, 13, 14].

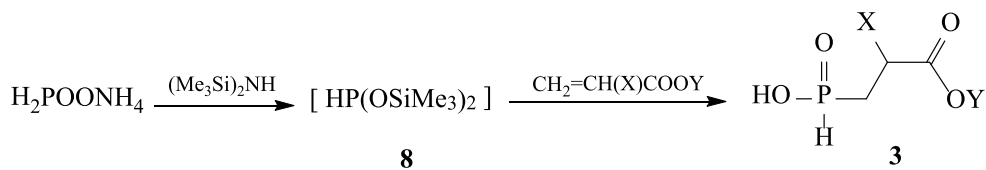
Предложенный нами ранее [7–10] подход к синтезу PC-компоненты 3 основан на способности гипофосфитов к эффективному образованию одной или двух фосфор-углеродных связей симметричного и несимметричного характера [15, 16]. Генерируемый *in situ* из солей гипофос-

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**, **5a**, **6a**, **6**); $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**2**, **5b**, **7a**, **6**); Alk = Me (**4a**, **6a**, **7a**), Bn (**4b**, **6b**, **7b**).

Схема 2.



X = H, Alk, Y = Et, Bn.

фосфористой кислоты бис(триметилсилил)гипофосфит **8** в мягких условиях при определенном соотношении реагентов образует продукт присоединения (1:1) к α-замещенным акрилатам (схема 2) [11, 12, 16]. В молекуле фосфонистых кислот **3** присутствует структурный изостерный фрагмент соответствующей аминокислоты, строение которой определяется заместителем X (схема 2). Нами получена (3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонистая кислота **3**, включающая структурный изостер глицина (X = H, Y = Bn) в качестве PC-компоненты синтеза.

Уксусный ангидрид – мягкий растворитель-реагент для амидоалкилирования производных фосфиновых кислот в условиях кислого катализа [8, 9]. Ацетилхлорид более эффективен по сравнению с уксусным ангидридом, однако амидоалкилирование в этом случае может осложняться побочными реакциями с участием карбонильной компоненты, а также частичным дезалкилированием сложноэфирных функций. Попытка получить в среде ацетилхлорида описанную ранее 1-[(бен-

зилоксикарбонил)амино]-2-метилбутил}[2-(этоксикарбонил)этил]фосфиновую кислоту [17], этоксикарбонильный аналог кислоты **7b**, привела к частичному дезалкилированию этоксикарбонильной функции и образованию (до 20%) фосфиновой кислоты с карбоксильной функцией. Это усложняет защиту фосфорильного фрагмента молекулы и синтез N,P-защищенной C-компоненты с целью последующего получения фосфинового трипептида [3, 4].

В качестве PC-компоненты синтеза нами исследована (3-бензилокси-3-оксопропил)фосфонистая кислота **3** в среде хлористого ацетила или в его смеси с уксусной кислотой или абсолютным толуолом (схема 1). Амидоалкилирование кислоты **3** происходит достаточно быстро (в течение 1–3 ч в зависимости от среды). О завершении реакции судили по исчезновению сигнала исходного соединения (~40 м. д.) в спектре ЯМР ^{31}P реакционной массы. На начальном этапе реакции удалось зафиксировать в области, характерной для соединений трехкоординированного фосфора, сигнал с δ_{P}

0.93 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 1.40–1.80 м (3H, CH₂ + CH), 1.95–2.20 м (2H, PCH₂), 2.55–2.80 м [2H, CH₂C(O)], 3.66 с (3H, CH₃O), 3.90–4.10 м (1H, PCH), 5.04 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 10$ Гц), 5.11 уш. с (2H, CH₂O), 5.86 уш. с (1H, POOH), 7.33 уш. с (5H, Ph). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃ + 1–2 капли CF₃COOH), δ , м. д.: 0.88 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 0.96 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 1.25–1.85 м (3H, CH₂ + CH), 2.24 д. т (2H, PCH₂, $^2J_{\text{PH}} = 11.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 2.86 д. т [2H, CH₂C(O), $^2J_{\text{PH}} = 15.9$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц], 3.74 с и 3.81* с (3H, CH₃O), 4.05–4.30 м (1H, PCH), 5.18 уш. с (2H, CH₂O), 5.70 д (NH, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Гц), 6.41* д (NH, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц), 7.25–7.50 уш. с (5H, Ph). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы минорной формы – диастереомера или конформера. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 0.80 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 0.87 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 1.25–1.65 м (3H, CH₂ + CH), 1.82 д. т (2H, PCH₂, $^2J_{\text{PH}} = 12.2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 2.40–2.65 м [2H, CH₂C(O)], 3.51 с (3H, CH₃O), 3.55–3.80 м (1H, PCH), 5.09 уш. с (2H, CH₂O), 7.35 уш. с (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 11.45* и 11.59, 14.88, 16.52 д ($^3J_{\text{PC}} = 9.6$ Гц), 22.66 д ($^1J_{\text{PC}} = 91.8$ Гц) и 22.94* д ($^1J_{\text{PC}} = 93.3$ Гц), 24.63, 26.31, 27.40 д ($^2J_{\text{PC}} = 11.8$ Гц), 34.03 и 34.92*, 51.69 д ($^1J_{\text{PC}} = 101.7$ Гц) и 54.03* ($^1J_{\text{PC}} = 98.4$ Гц), 66.83, 128.22, 128.28, 128.51, 135.52, 157.14 д ($^3J_{\text{PC}} = 5.5$ Гц), 172.07 д ($^3J_{\text{PC}} = 15.1$ Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl₃), δ_{P} , м. д.: 54.6* (11%), 56.1 (89%). Спектр ^{31}P ЯМР (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 46.7* (7%), 47.2 (93%). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 372.5 [*M* + H⁺]. Найдено, %: C 54.80; H 7.18. C₁₇H₂₆NO₆P. Вычислено, %: C 54.98; H 7.06. *M*_{выч} 371.4

(3-Бензилокси-3-оксопропил){1-[(бензилоксикарбонил)амино]-3-метилбутил}фосфиновая кислота (6б). Выход 64%, т. пл. 105–107°C, *R*_f 0.25 (CHCl₃–MeOH–AcOH, 10:2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.88 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Гц), 0.91 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц), 1.40–1.80 м (3H, CH₂ + CH), 1.90–2.20 м (2H, PCH₂), 2.50–2.75 м [2H, CH₂C(O)], 3.95–4.15 м (1H, PCH), 4.95–5.25 уш. м (5H, NH + 2CH₂O), 7.15–7.45 м (10H, 2Ph), 10.26 уш. с (1H, POOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃ + 1–2 капли CF₃COOH), δ , м. д.: 0.80* д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), ~0.86* д (сигнал дублета второй группы CH₃ минорной формы перекрыт сигналами двух групп CH₃ основной формы), 0.88 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 0.95 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц),

1.45–1.85 м (3H, CH₂ + CH), 2.05–2.30 м (2H, PCH₂), 2.65–2.92 м [2H, CH₂C(O)], 4.10–4.30 м (1H, PCH), 5.05–5.25 м (4H, 2CH₂O), 5.72 д и 6.47* д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$), 7.20–7.50 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 20.64* и 21.00, 23.40, 23.45 д ($^1J_{\text{PC}} = 97.0$ Гц), 24.19, 26.29, 36.12 и 36.76, 47.68 д ($^1J_{\text{PC}} = 106.5$ Гц) и 48.77 д ($^1J_{\text{PC}} = 105.0$ Гц), 67.24, 66.73 и 67.67*, 127.97, 128.21, 128.50, 135.61, 136.12, 156.08 д ($^3J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц), 171.94 д ($^3J_{\text{PC}} = 15.7$ Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl₃), δ_{P} , м. д.: 53.8* (7%), 55.8 (93%). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 448.6 [*M* + H⁺]. Найдено, %: P 7.18. C₂₃H₃₀NO₆P. Вычислено, %: P 6.92. *M*_{выч} 447.5.

(3-Бензилокси-3-оксопропил){2-метил-1-[(метоксикарбонил)амино]бутил}фосфиновая кислота (7а). Выход 53%, т. пл. 128–130°C, *R*_f ~0.20 [CHCl₃–Me₂C(O), 5:1]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.88* т (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 0.90 т (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 0.98 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 1.01* д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 1.15–1.47 м (2H, CH₂), 1.92–2.18 м (3H, PCH₂ + CH), 2.56–2.74 м [2H, CH₂C(O)], 3.67 с (3H, CH₃O), 3.89* д. д. д (1H, PCH, $^2J_{\text{PH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$, $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 4.03 д. д. д (1H, PCH, $^2J_{\text{PH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц), 5.10 с (2H, CH₂O), 5.16 уш. с (1H, NH), 7.32 уш. с (5H, Ph), 8.42 уш. с (1H, POOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 0.78* т (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 0.82 т (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 0.92 д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 0.95* д (3H, CH₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Гц), 1.15–1.47 м (2H, CH₂), 1.02–1.22 м (1H, CH₂CH), 1.22–1.45 м (1H, CH₂CH), 1.70–1.97 м (3H, PCH₂ + CH), 2.45–2.56 м [2H, CH₂C(O)], 3.52* с и 3.53 с (3H, CH₃O), 3.59* д. д. д и 3.75 д. д. д (1H, PCH, $^2J_{\text{PH}} = 12.2$, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Гц), 5.09 с (2H, CH₂O), 7.20–7.45 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 11.48* и 11.59, 14.64* д ($^3J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 14.87 д ($^3J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц) и 16.53* д ($^3J_{\text{PC}} = 9.6$ Гц), 22.72 д ($^1J_{\text{PC}} = 92.2$ Гц) и 22.99* д ($^1J_{\text{PC}} = 92.5$ Гц), 24.60* д ($^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц) и 26.28 д ($^2J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц), 27.41 ($^3J_{\text{PC}} = 11.8$ Гц), 34.00 и 34.90*, 51.62 д ($^1J_{\text{PC}} = 103.6$ Гц) и 53.88* д ($^1J_{\text{PC}} = 104.3$ Гц), 52.65, 66.73, 128.20, 128.24, 128.49, 135.58, 157.05 д ($^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц), 171.92 д ($^3J_{\text{PC}} = 16.2$ Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl₃), δ_{P} , м. д.: 54.8* (10%), 56.1 (90%). Спектр ^{31}P ЯМР (DMCO-*d*₆), δ_{P} , м. д.: 46.4* (5%), 46.9 (75%), 47.4* (20%). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 372.4 [*M* + H⁺]. Найдено, %: P 8.45. C₁₇H₂₆NO₆P. Вычислено, %: P 8.34. *M*_{выч} 371.4.

(3-Бензилокси-3-оксопропил){1-[(бензилоксикарбонил)амино]-2-метилбутил}фосфиновая кислота (76). Выход 47%, т. пл. 118–120°C, R_f 0.25 (CHCl_3 –MeOH–AcOH, 10:2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86* т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 0.89 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 0.96 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 1.01* д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.12–1.47 м (CH_2 , 2H), 1.92–2.15 м (3H, $\text{PCH}_2 + \text{CH}$), 2.52–2.72 м [2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$], 3.90* д. д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{PH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 4.04 д. д. д (1H, PCH , $^2J_{\text{PH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$, $^3J_{\text{HH}} = 2.9$ Гц), 5.09 с (4H, 2CH_2), 5.19 уш. д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц), 7.32 уш. с (5H, Ph), 8.69 уш. с (1H, POOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.46* и 11.58, 14.57* д ($^3J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц) и 14.87 д ($^3J_{\text{PC}} = 2.2$ Гц) и 16.53* д ($^3J_{\text{PC}} = 9.2$ Гц), 22.81 д ($^1J_{\text{PC}} = 92.2$ Гц) и 23.07* д ($^1J_{\text{PC}} = 92.6$ Гц), 24.61* д ($^2J_{\text{PC}} = 3.3$ Гц) и 26.32 д ($^2J_{\text{PC}} = 2.6$ Гц), 27.42 ($^3J_{\text{PC}} = 11.7$ Гц), 33.96 и 34.90*, 51.66 д ($^1J_{\text{PC}} = 105.8$ Гц) и 53.86* д ($^1J_{\text{PC}} = 105.4$ Гц), 66.72, 67.34, 128.00, 128.20, 128.50, 135.60, 136.05*, 156.37* д ($^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц) и 156.42 д ($^3J_{\text{PC}} = 5.9$ Гц), 171.78* д ($^3J_{\text{PC}} = 15.2$ Гц) и 171.88 д ($^3J_{\text{PC}} = 16.7$ Гц). Спектр ^{31}P ЯМР (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 54.6* (9%), 55.9 (55%), 56.0* (36%). Масс-спектр (ESI), m/z : 448.5 [$M + \text{H}^+$]. Найдено, %: C 61.53; H 6.90; P 7.08. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: C 61.74, H 6.76, P 6.92. $M_{\text{выч}}$ 447.5.

Соединения 1, 2 получали гидролизом фосфиновых кислот **6** и **7** в кипящей 6 н. соляной кислоте. После упаривания реакционной массы в вакууме остаток смешивали с водой, упаривали и хроматографировали на катионите (элюент – 0.5 н. HCl). Фракции с положительной реакцией на нингидрин упаривали, смешивали с водой и упаривали, остаток обрабатывали окисью пропилена в водном спирте (1:4–7). Продукт реакции кристаллизовали из водного спирта (1:4), и выделяли (67–83%) псевдодипептиды **1** и **2**.

3-[(1-Амино-3-метилбутил)(гидроксифосфорил)пропановая кислота (псевдолейцилглицин) (1). Т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.81 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 0.86 д (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 1.43–1.66 м (3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1.70–1.92 м (2H, PCH_2), 2.40–2.60 м (2H, CH_2CO), 3.16 д. т (1H, PCHN , $^2J_{\text{PH}} = 7.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 19.97, 22.31, 22.55 д ($^1J_{\text{PC}} = 95.5$ Гц), 24.00 д ($^3J_{\text{PC}} = 8.9$ Гц), 26.50 д ($^2J_{\text{PC}} = 3.7$ Гц), 36.08, 48.27 д ($^1J_{\text{PC}} = 92.9$ Гц),

177.22 д ($^3J_{\text{PC}} = 14.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} 35.9 м. д. Найдено, %: C 42.68; H 8.32; N 6.33. $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 43.05; H 8.13; N 6.28.

3-[(1-Амино-2-метилбутил)(гидроксифосфорил)пропановая кислота (псевдо-изолейцилглицин) (2) получена аналогично, константы и аналитические данные значительно не отличались от приведенных ранее [17].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Часть работы выполнена в рамках государственного задания Института физиологически активных веществ РАН на 2020 г. (тема № 0090-2019-0008) при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 18-03-00959, 18-03-01123).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Collinsova M., Jiracek J. // Curr. Med. Chem. 2000. Vol. 7. N 6. P. 629. doi 10.2174/0929867003374831
2. Dive V., Georgiadis D., Matziari M., Makaritis A., Beau F., Cuniasse P., Yiotakis A. // Cell. Mol. Life Sci. 2004. Vol. 61. P. 2010. doi 10.1007/s00018-004-4050-y
3. Mucha A. // Molecules. 2012. Vol. 17. P. 13530. doi 10.3390/molecules171113530
4. Georgiadis D., Dive V. // Top Curr. Chem. 2015. Vol. 360. P. 1. doi 10.1007/128_2014_571
5. Baylis E.K., Campbell C.D., Dingwall J.G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1984. P. 2845. doi 10.1039/P19840002845
6. McCleery P.P., Tuck B. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1989. P. 1319. doi 10.1039/P19890001319
7. Rozhko L.F., Ragulin V.V. // Amino Acids. 2005. Vol. 29. P. 139. doi 10.1007/s00726-005-0194-9
8. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. N. 19. P. 2613. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.020
9. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N. 13. P. 1634. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.094
10. Kurdyumova N.R., Ragulin V.V., Tsvetkov E.N. // Mendeleev Commun. 1997. N 2. P. 69. doi 10.1070/MC1997v007n02ABEN000721
11. Ragulin V.V., Rozhko L.F., Saratovskikh I.V., Zefirov N.S. Pat. 18568. 2000 (Japan); C. A. 2001. AN 2001:552806.
12. Ragulin V.V., Rozhko L.F., Saratovskikh I.V., Zefirov N.S. Pat. 18581. 2000 (Japan); C. A. 2001. AN 2001:574226.

13. Xiong Z.M., Kitagawa K., Nishiuchi Y., Kimura T., Inagaki C. // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 419. N 3. P. 247. doi 10.1016/j.neulet.2007.04.022
14. Xiong Z.M., Kitagawa K., Nishiuchi Y., Kimura T., Nakamura T., Inagaki C. // *Life Sci.* 2009. Vol. 84. P. 132. doi 10.1016/j.lfs.2008.11.011
15. Рагулин В.В., Цветков Е.Н. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1988. № 11. С. 2652; Ragulin V.V., Tsvetkov E.N. // *Russ. Chem. Bull.* 1988. Vol. 37. N 11. P. 2393. doi 10.1007/BF00959918
16. Курдюмова Н.Р., Рожко Л.Ф., Рагулин В.В., Цветков Е.Н. // *ЖОХ.* 1997. Т. 67. № 12. С. 1965.
17. Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. № 9. С. 1511; Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 9. P. 2091. doi 10.1134/S1070363215090121

Synthesis of Phosphinic Isosteres of Leucyl- and Isoleucylglycines

S. R. Golovash, M. E. Dmitriev, V. I. Shestov, and V. V. Ragulin*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

*e-mail: rvalery@dio.ru

Received March 26, 2020; revised March 26, 2020; accepted April 8, 2020

Phosphinic isosteres of leucylglycine and isoleucylglycine were obtained by amidoalkylation of (3-benzyloxy-3-oxopropyl)phosphonous acid bearing the structural isostere fragment of glycine benzyl ester with acetyl chloride. A three-component amide version of the Kabachnik–Fields reaction involving methyl (benzyl) carbamates and 2(3)-methylbutanals was studied. The reaction proceeded under the conditions of acylation of the starting (3-benzyloxy-3-oxopropyl)phosphonous acid and *in situ* generation of a bisacetyl derivative of three-coordinated phosphorus, the formation of which was detected using NMR ³¹P.

Keywords: pseudo-leucylglycine, pseudo-isoleucylglycine, acetyl chloride, amidoalkylation, bisacetyl(3-benzyloxy-3-oxopropyl)phosphonite