

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

им. М. В. ЛОМОНОСОВА



003067035

Химический факультет

На правах рукописи

**Зобнина Елена Валентиновна**

**ДВУХ – И ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ  
 $\alpha$ -АМИНОФОСФОНАТОВ И ЭФИРОВ ФОСФОНАМИНОКИСЛОТ.  
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2006

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
доцент **Кабачник М. М.**

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор **Офицеров Е. Н.**  
доктор химических наук,  
профессор **Коротеев М. П.**

Ведущая организация: Институт Элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова, РАН

Защита состоится «28» февраля 2007 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.69 по химическим наукам при Московском Государственном Университете им. М. В. Ломоносова по адресу: 119992, ГСП-2 Москва, Ленинские Горы, МГУ, Химический факультет, аудитория 337.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ.

Автореферат разослан «26» января 2007 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор химических наук



Магдесиева Т.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

В последнее время заметно возрос интерес к синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов и  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, являющихся аналогами  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот и обладающих различной биологической активностью. Так, например, среди различных аминофосфоновых кислот и их производных найдены соединения, обладающие значительной антибактериальной, канцеростатической, цитотоксической и другой фармакологической активностью, а также препараты, обладающие сильными гербицидными свойствами.

Разнообразная биологическая активность  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот и их производных, хоть и является наиболее привлекательным и важным свойством этих соединений, далеко не ограничивает область их применения. Будучи полифункциональными фосфорорганическими соединениями,  $\alpha$ -аминофосфонаты могут выступать в качестве моно- и бидентатных лигандов, что нашло свое применение в создании новых ионселективных электродов, экстрагентов, транспортных агентов и во многом другом.

Особый интерес представляет введение в молекулы  $\alpha$ -аминофосфонатов субстратов природного происхождения, таких как порфирины, аминокислоты, пептиды, сахара и другие. Однако далеко не для всех природных объектов приемлемы достаточно жесткие условия, которые требуются для синтеза этого класса фосфорорганических соединений.

Существует два основных подхода к синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов – реакция протекающая в трехкомпонентной системе: альдегид – амин – кислый фосфит (реакция Кабачника-Филдса), и реакция в двухкомпонентной системе: азотин – кислый фосфит (реакция Пудовика). Известно, что реакции в двух- и трехкомпонентных системах могут быть проведены в присутствии как кислых, так и основных катализаторов. Однако несмотря на разнообразие методов синтеза аминофосфонатов сложного строения, область их применения зачастую ограничена трудностью их получения. Так, если более реакционноспособные альдегиды и альдимины ароматического ряда вступают в реакции Кабачника – Филдса и Пудовика достаточно легко, то менее активные соединения либо, такие как кетимины, совсем не вступают в эти реакции, либо требуют применения более жестких условий (длительное высокотемпературное нагревание, проведение реакции в запаянных ампулах или применение сложных катализаторов).

В последние годы в синтетической органической химии для повышения региоселективности процессов, ускорения реакций и увеличения выходов продуктов реакции широко используется микроволновое облучение. Причем этот метод нашел применение как в тонком органическом синтезе, так и в химии элементоорганических соединений. Кроме того, проведение реакций при микроволновом содействии позволяет осуществить синтез различных

классов органических соединений в отсутствие растворителей, что соответствует требованиям "Green chemistry".

В связи с этим, поиск новых эффективных методов синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов различного строения и эфиров фосфонаминокислот, совместимых с требованиями "Green chemistry", является актуальным.

### **Цель работы.**

Целью настоящей работы является разработка новых универсальных методов синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов алифатического, ароматического и гетероароматического рядов и эфиров фосфонаминокислот в условиях двух- и трехкомпонентных реакций, а также синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе природных порфиринов и изучение их биологической активности.

### **Научная новизна и практическая ценность работы.**

Разработан универсальный метод синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов алифатического, ароматического и гетероароматического рядов, а так же на основе природных порфиринов и аминокислот в присутствии каталитических количеств различных кислот Льюиса, в частности  $CdI_2$ , при микроволновом содействии.

Осуществлено сравнение проведения реакции в двухкомпонентной системе при нагревании и при микроволновом облучении.

Показано, что использование сочетания катализа кислотами Льюиса и микроволнового содействия при проведении реакции альд- и кетиминнов с O,O-диэтилфосфитом позволяет многократно сократить время реакции и значительно увеличить выходы конечных продуктов. Синтезирован ряд новых  $\alpha$ -аминофосфонатов алифатического, ароматического и гетероароматического рядов.

Впервые осуществлено введение фармакогенного  $\alpha$ -аминофосфонатного фрагмента в молекулы природных порфиринов.

Разработан эффективный метод синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов в трехкомпонентной системе при микроволновом содействии.

Синтезирован ряд неизвестных ранее  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе кетонов сложного строения, в том числе на основе адамантана-2, 7-метокси-2-тетралона, 3-метокси-андроста-3,5-диен-17-она и кетона на основе природного порфирина – диметилового эфира-3,8-диацетилдигетеропорфирина-IX.

Предложен препаративный метод синтеза эфиров фосфонаминокислот с использованием микроволнового содействия. Синтезирован широкий круг эфиров фосфонаминокислот. Проведено сравнение регио- и стереонаправленности процесса при проведении реакции в двух- и трехкомпонентной системах. Найдено, что проведение реакции имина на основе

бензальдегида и  $\beta$ -L-фенилаланина с O,O-диэтилфосфитом в разработанных нами условиях в отличие от трехкомпонентной системы приводит к образованию только одного диастериомера.

Проведены биологические исследования синтезированных в работе  $\alpha$ -аминофосфонатов. Впервые обнаружена способность  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов фотосенсибилизировать гемолиз эритроцитов крови человека. Проведено сравнение фотосенсибилизирующей способности формильных производных протопорфирина IX,  $\alpha$ -аминофосфонатов на их основе и  $\alpha$ -аминофосфонатов ароматического строения.

#### Публикации.

По теме диссертации опубликовано 5 статей и 2 тезиса докладов

#### Апробация работы.

Материалы диссертации доложены на Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов – 2005» (Москва 2005) и на XIV Conference on the chemistry of phosphorous compounds (Казань 2005).

#### Объем и структура работы.

Работа изложена на **124** страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, посвященного синтезу и биологической активности фосфорзамещенных аминокислот и пептидов, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Диссертация содержит **13** таблиц, список цитируемых работ включает **166** наименований.

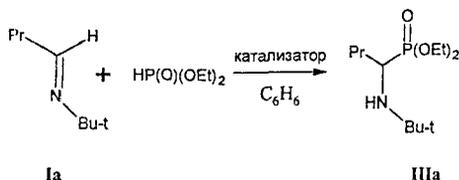
Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 04-03-32710.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Взаимодействие O,O-диэтилфосфита с альд- и кетимином в присутствии $CdI_2$ .

Анализ литературных данных показал, что двухстадийный синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе азотиннов часто оказывается предпочтительнее трехкомпонентного одnoreакторного процесса.

В работе впервые исследована реакция альд- и кетиминов с O,O-диэтилфосфитом в присутствии  $CdI_2$  и проведено сравнение каталитической активности этого катализатора с другими кислотами Льюиса. Для сравнения каталитического действия кислот Льюиса в качестве модели была выбрана реакция O,O-диэтилфосфита с N-*трет*-бутилбутиральминном (Ia).



Ia

IIIa

Указанную реакцию исследовали в присутствии каталитических количеств (5 мол.%) кислот Льюиса –  $ZnCl_2$ ,  $CdI_2$ ,  $PdCl_2$ ,  $NiCl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $LaCl_3$ . Взаимодействие диэтилфосфита с имином проводили в среде абсолютного бензола при соотношении реагентов 1:1 в интервале температур от 20 до 70°C. В таблице 1 приведено время завершения реакции в зависимости от используемого катализатора и температуры реакции.

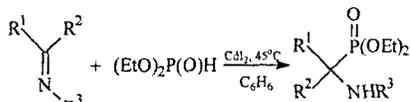
**Таблица 1.** Взаимодействие О,О-диэтилфосфита с *N*-*трет*-бутилбутиральмином в присутствии кислот Льюиса

Катализатор (5 мол. %)	Время реакции при 20°C, ч	Время реакции при 40- 45°C, ч
-	11 суток	40
$CdI_2$	20	4.5
$ZnCl_2$	>48	7
$LaCl_3$	>60	11
$AlCl_3$	20	4.5
$NiCl_2$	-	5
$PdCl_2$	22	6

Найдено, что при 20 °С для завершения процесса требуется от 20 до 60 часов в зависимости от используемой кислоты Льюиса. Оптимальной оказалась температура 40–45 °С, нагревание смеси выше этой температуры практически не влияет на выход соединения IIIa. Наилучшими катализаторами реакции оказались  $CdI_2$  и  $AlCl_3$  (таблица 1). При использовании этих кислот Льюиса взаимодействие О,О-диэтилфосфита с *N*-*трет*-бутилбутиральмином легко проходит при 40–45 °С за 4.5 ч. В то же время, без катализатора реакция завершается при комнатной температуре за 11 суток, а при 40–45 °С – за 40 ч.

В дальнейшем в работе в качестве катализатора был использован  $CdI_2$  (5 мол.%), поскольку использование  $CdI_2$  более удобно с препаративной точки зрения: в отличие от  $AlCl_3$ , перекристаллизованная и обезвоженная соль кадмия может долго храниться без изменений. Разработанные нами условия взаимодействия *N*-*трет*-бутилбутиральмина с О,О-диэтилфосфитом в присутствии  $CdI_2$  позволили получить ряд  $\alpha$ -аминофосфонатов как алифатического, ароматического, так и гетероциклического рядов (таблица 2).

Таблица 2. Синтез  $\alpha$ -аминофосфатов в присутствии  $CdI_2$  при нагревании



$R^1 = \text{Alk, Aryl, Het, } R^2 = \text{H}$   
 $R^1, R^2 = \text{Alk, Aryl, Het}$

Iа-з  
 IIа-з

IIIа-з  
 IVа-з

№ $\alpha$ -аминофосфата	исходный альдимин (I а-з, II а-з)			Время реакции, ч	Спектр ЯМР $^{31}P$ , $\delta$ , м.д.	выход, % (после выделения)
	$R^1$	$R^2$	$R^3$			
IIIа	Pr	H	<i>t</i> -Bu	4.5	29.0	77
IIIб	Et	H	<i>t</i> -Bu	3.5	25.9	83
IIIв	Et	H	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	4	25.5	80
IIIг	Pr	H	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	4	26.9	80
IIIд	Pr	H	CH(Ph)CH <sub>3</sub>	7	28.5	83
IIIе	Pr	H	CH(Ph)CH <sub>3</sub>	7	24.8	82
IIIж	Ph	H	Ph	4	24.6	75
IIIз	Py-3	H	Ph	3	22.6	88
IVа	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	6	27.6	76
IVб	<i>п</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>		<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	7.5	19.2	50
IVв	<i>п</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>		CH(Ph)CH <sub>3</sub>	6	37.3	81
IVг	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		CH(Ph)CH <sub>3</sub>	5.5	32.4	58
IVд	Pr	Pr	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	8	23.8	63
IVе	Et	Me	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	7	28.5	77
IVж	Ph	Ph	<i>п</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	30	26.9	~5*
IVз	5-Me-Fur-2	Me	<i>t</i> -Bu	> 30	21.6	< 10*

\* Выходы соединений определяли по данным спектров ЯМР  $^{31}P$ .

Следует отметить, что несмотря на всю привлекательность разработанного метода: простота использования, относительно небольшое время завершения реакции, в случае кетиминов выходы конечных продуктов оказались несколько ниже по сравнению с соответствующими альдимидами.

## 2. Взаимодействие альд- и кетиминнов с О,О-диэтилфосфитом в присутствии $CdI_2$ при микроволновом содействии.

В настоящее время широкое применение в синтетической органической и элементарной химии нашло микроволновое облучение. Проведение реакций при

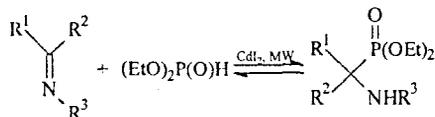
микроволновом содействии многократно уменьшает время реакции, увеличивает селективность процессов и выходы конечных продуктов. Кроме того, проведение реакций в условиях микроволнового облучения удовлетворяет требованиям “Green Chemistry”, позволяя проводить синтез различных органических соединений в отсутствие растворителей.

С целью оптимизации условий синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов как алифатического, так и ароматического рядов, нами исследовано взаимодействие различных альд- и кетиминов с диэтилфосфитом в присутствии  $CdI_2$  в качестве катализатора при микроволновом содействии.

Реакция азометиннов с диэтилфосфитом под действием микроволнового излучения проводилась без растворителя в присутствии 5 мол. %  $CdI_2$  в бытовой микроволновой печи (102 Вт). В таблице 3 представлены сравнительные данные по проведению реакции диэтилфосфита с азометинами в присутствии  $CdI_2$  при микроволновом излучении и в условиях нагревания до 45 °С. Найдено, что использование сочетания катализа  $CdI_2$  и микроволнового содействия позволяет многократно сократить время реакции (с 3-8 ч до нескольких минут, а иногда и секунд) и значительно увеличить выходы конечных продуктов (таблица 3).

Анализ спектров ЯМР  $^{31}P$  реакционной смеси показал, что реакция азометиннов как алифатического, ароматического, так и гетероциклического рядов, в условиях микроволнового облучения проходит практически с количественным выходом.  $\alpha$ -Аминофосфонаты после выделения получены с высокими выходами (86-95%). Отметим, что выход конечных продуктов зависит от строения исходных азометиннов лишь в незначительной степени. Следует особо подчеркнуть, что выход  $\alpha$ -аминофосфонатов, полученных при микроволновом содействии, во всех случаях выше, чем при нагревании (таблица 3). В случае менее реакционноспособных кетиминнов реакция с диэтилфосфитом также легко проходит при микроволновом содействии в присутствии  $CdI_2$ , однако для завершения процесса требуется несколько более длительное облучение (до 10 мин). Так, если *N*-*mpem*-бутилбутиральминин (Ia) или *N*-циклогексилбутиральминин (Iг) реагируют с *O,O*-диэтилфосфитом в условиях микроволнового излучения за 45 с, то кетиминны на основе этих же аминов реагируют с диэтилфосфитом с образованием соответствующих  $\alpha$ -аминофосфонатов за ~2-10 мин.

**Таблица 3.** Синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов в условиях микроволнового содействия и при нагревании



$R^1 = \text{Alk, Ar, Het, } R^2 = \text{H}$

$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar, Het}$

$R^2 = \text{t-Bu, Ph, CH(Ph)CH}_3, \text{ u-C}_6\text{H}_{11}$

Ia-ж  
IIa-д,з

IIIa-ж  
IVa-д,з

№ α-аминофосфоната	исходный азометин (Iа-ж, IIа-д, з)			MW		нагревание 45°C	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	время реакции, мин	выход, %	время реакции, ч	выход, %
IIIа	Pr	H	<i>t</i> -Bu	0.75	92	4.5	77
IIIб	Et	H	<i>t</i> -Bu	0.67	92	3.5	83
IIIв	Et	H	<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0.83	93	4	80
IIIг	Pr	H	<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0.75	89	4	80
IIIд	Pr	H	CH(Ph)CH <sub>3</sub>	5	95	7	83
IIIе	Pr	H	CH(Ph)CH <sub>3</sub>	7.5	91	7	82
IIIж	Ph	H	Ph	2.5	93	4	75
IVа	<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1.75	91	6	76
IVб	<i>ц</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>		<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3	95	7.5	50
IVв	<i>ц</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>		CH(Ph)CH <sub>3</sub>	8	88	6	81
IVг	<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		CH(Ph)CH <sub>3</sub>	8	93	5.5	58
IVд	Pr	Pr	<i>ц</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	9.5	86	8	63
IVз	5-Me-Fur-2	Me	<i>t</i> -Bu	10	89	>30	<10

Найдено, что фосфонилирование *N*-*трет*-бутилметил-(5-метил-2-фурил)-имида (IIз) при нагревании до 45 °С в течение 1 суток проходит менее, чем на 10 %. В то же время, в разработанных нами условиях при микроволновом содействии реакция заканчивается за 10 мин и дает возможность получить соответствующий аминофосфонат с высоким выходом. Отметим, что в отсутствие CdI<sub>2</sub> реакция азометинов с О,О-диэтилфосфитом при микроволновом облучении протекает за большее количество времени, однако отсутствие катализатора незначительно сказывается на выходах конечных продуктов. Все полученные соединения были охарактеризованы данными ЯМР <sup>31</sup>P и <sup>1</sup>H спектроскопии.

Таким образом, нами показано, что проведение реакции азометинов с О,О-диэтилфосфитом в условиях катализа CdI<sub>2</sub> и микроволнового облучения не только многократно ускоряет реакцию, но и дает возможность получать α-аминофосфонаты различного строения с высокими выходами.

### 3. Синтез α-аминофосфонатов в трехкомпонентной системе: R<sup>1</sup>C(O)R<sup>2</sup> – (EtO)<sub>2</sub>P(O)H – RNH<sub>2</sub> при микроволновом облучении в условиях отсутствия катализатора.

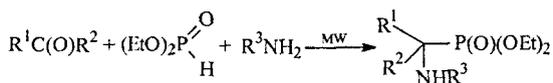
Синтез α-аминофосфонатов по реакции Кабачника – Филдса хорошо изучен и детально обсуждается в литературе. Этот метод широко применяется как для альдегидов, так и для

кетонов. Однако меньшая реакционная способность кетонов по сравнению с альдегидами приводит к необходимости применения в этой реакции жестких условий (нагревание в запаянной ампуле), либо сложных катализаторов.

В продолжение работ, посвященных изучению методов синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов в условиях микроволнового излучения, мы исследовали возможность как каталитического, так и некаталитического синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов и аминокислот в трехкомпонентной системе (карбонильное соединение - диэтилфосфит - первичный амин) при микроволновом содействии.

В реакцию были введены кетоны как алифатического и ароматического, так и гетероциклического и карбоциклического строения (таблица 4). Реакцию проводили в бытовой микроволновой печи (102 W) при соотношении реагентов 1:1:1 в присутствии молекулярных сит (4Å). Найдено, что реакция с диэтилфосфитом и первичными аминами при микроволновом облучении позволяет не только получать  $\alpha$ -аминофосфонаты сложного строения с высокими выходами, но и многократно сократить время реакции, как и в случае двухкомпонентной системы (таблица 4).  $\alpha$ -Аминофосфонаты были выделены с выходами 70-92%. В ЯМР  $^{31}\text{P}$   $\alpha$ -аминофосфонаты имеют сигналы в области 19.5-32.5 м.д. В таблице 4 представлены сравнительные данные по синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе кетонов в условиях микроволнового излучения и при нагревании до 45 °С.

Таблица 4. Синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе кетонов в условиях микроволнового облучения и при нагревании



Ша.ж. IVа,и-с

№ $\alpha$ -аминофосфоната	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MW		Нагревание (45 °С)	
				время реакции, мин	выходы $\alpha$ -аминофосфонатов, % (после выделения)	время реакции, ч	выходы $\alpha$ -аминофосфонатов, % (после выделения)
IVа	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	8	70	6	47
IVи	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		PhCH <sub>2</sub>	10	92	9	64
IVк	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	PhCH <sub>2</sub>	20	73	72	0*
IVл	Ph	Ph	PhCH <sub>2</sub>	20	81	72	0*
IVм	Ph	Me	<i>t</i> -Bu	18	66	72	2*
IVн	5-Me-Fur-2	Me	PhCH <sub>2</sub>	19	84	24	50
IVо	5-Me-тиофен-2-ил	Me	PhCH <sub>2</sub>	9	83	12	57

IVп	Nph	Me	PhCH <sub>2</sub>	28	72	72	1.5*
IVр	7-MeO-1,2,3,4-тетрагидронафтил-2		PhCH <sub>2</sub>	19	75	72	1*
IVс	Ad-2		PhCH <sub>2</sub>	22	74	72	0*

\* Выходы соединений определяли по данным спектров ЯМР <sup>31</sup>P.

Найдено, что добавление в реакционную смесь катализаторов, в частности кислот Льюиса AlCl<sub>3</sub> или CdI<sub>2</sub>, как и в случае двухкомпонентной системы, несколько уменьшает время реакции при микроволновом содействии, но практически не сказывается на выходе конечных продуктов. Следует особенно отметить, что строение кетонов несущественно влияет на скорость изучаемого процесса при микроволновом облучении. В то же время этот метод позволяет с одной стороны вводить в реакцию малоактивные кетоны, такие как бензофенон, и с другой стороны значительно повысить выход α-аминофосфонатов в случае 7-метокси-2-тетралона или адемантанона-2.

В реакцию впервые удалось ввести стероид 3-метокси-андроста-3,5-диен-17-он (V).

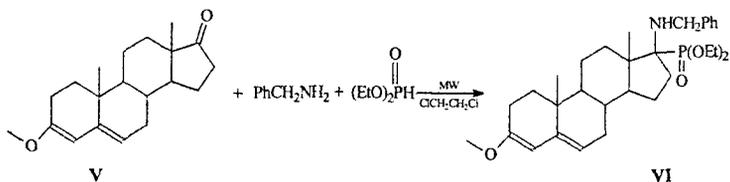
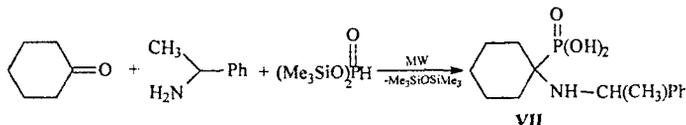


Схема 2.

Стероид V был введен в реакцию с бензиламином и диэтилфосфитом. Реакцию проводили в дихлорэтано, при микроволновом облучении в течение 24 минут. Соответствующий α-аминофосфонат VI был выделен с выходом 79%. В спектре ЯМР <sup>31</sup>P α-аминофосфоната VI наблюдали 2 сигнала в области 23.0 и 23.5 м.д., соответствующий двум стереоизомерам.

С целью получения α-аминофосфоновых кислот была исследована возможность взаимодействия кетонов в присутствии первичных аминов с гексаметилдисилилфосфитом при микроволновом облучении. Известно, что десилилирование гексаметилдисилилфосфонатов легко проходит при действии метанола, приводя к образованию соответствующих фосфоновых кислот. Проведение реакции между циклогексаноном, гексаметилдисилилфосфитом и первичным амином при микроволновом содействии показало, что триметилсилилокси группа удаляется прямо в процессе реакции. Так, взаимодействие циклогексанона с гексаметилдисилилфосфитом и α-фенилэтиламином без растворителя при микроволновом облучении в течение 18 минут приводит к α-аминофосфоновой кислоте VII с выходом 81%.



Таким образом, нами был представлен новый некаталитический вариант реакции Кабачника-Филдса, позволяющий быстро, легко и с высокими выходами получать  $\alpha$ -аминофосфонаты на основе кетонов различного строения.

#### 4. Синтез $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов в двух- и трехкомпонентных системах при микроволновом содействии.

В последние годы производные гемоглобина вызывают большой интерес в качестве исходных соединений для создания новых биологически активных препаратов широкого спектра действия. Наиболее ярким примером успешного клинического применения производных гемоглобина являются препараты Photofrin II<sup>TM</sup> и Vusidyne<sup>TM</sup>, используемые, соответственно, в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака и в офтальмологии. К недостаткам этих препаратов следует отнести невысокую эффективность препарата Photofrin II<sup>TM</sup> и сложность синтеза препарата Vusidyne<sup>TM</sup>. Именно поэтому создание новых биологически активных соединений на основе производных природных порфиринов исключительно актуально.

С целью соединения в одной молекуле фототерапевтического потенциала порфиринов и уникальной биологической активности  $\alpha$ -аминофосфонатов, нами была изучена возможность синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов, содержащих порфириновый фрагмент.

Нам впервые удалось разработать метод образования периферической C–P(IV) связи в молекуле производных природных порфиринов на основе реакций Пудовика и Кабачника-Филдса.

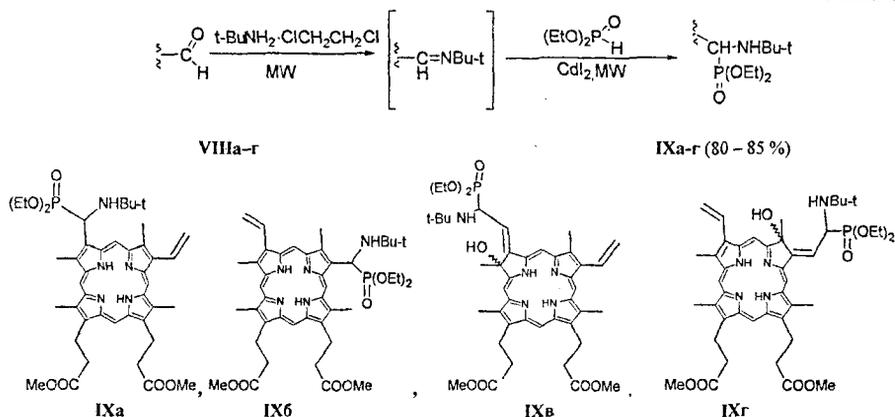
Для синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов в качестве альдегидной компоненты были выбраны изомерные пары формилпорфиринов VIIIв,г и формилхлоринов VIIIа,б\*. Выбор O,O-диэтилфосфита и *трет*-бутиламина в качестве, соответственно, фосфорной и аминной компонент был обусловлен легкостью идентификации их фрагментов в  $\alpha$ -аминофосфонатах с использованием доступных методов ЯМР-спектроскопии.

\* Исходные порфирины, содержащие периферическую карбонильную группу, были предоставлены д.х.н. Г. В. Пономаревым (Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича Российской Академии Медицинских Наук).

Следует отметить, что использование реакции Пудовика в ее классическом варианте при нагревании в случае формилтетрапиролов VIIIa-г оказалось неэффективным, что связано с нестабильностью соответствующих азометинов. Проведение реакции в трехкомпонентной системе (карбонильное соединение – амин – O,O-диэтилфосфит) при продолжительном нагревании приводило к образованию продуктов неустановленного строения.

Проведение реакции при микроволновом содействии (5 мол. % CdI<sub>2</sub>) без промежуточно выделения образующегося азометина позволило с успехом провести реакцию фосфонилирования формильных производных порфиринов. Реакцию проводили в бытовой микроволновой печи при мощности излучения 102 Вт. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Первоначально в реакцию были введены *tert*-бутиламин и формилпорфирины в дихлорэтано. После микроволнового облучения в течение 5 минут методом ТСХ фиксировали образование соответствующих азометинов. Далее в реакционную смесь добавляли диэтилфосфит. Взаимодействие O,O-диэтилфосфита с образующимися *in situ* азометинами при микроволновом облучении в течение 9 – 10 минут приводило к образованию α-аминофосфонатов IXa-г с выходами 80 – 85%.

Схема 4.

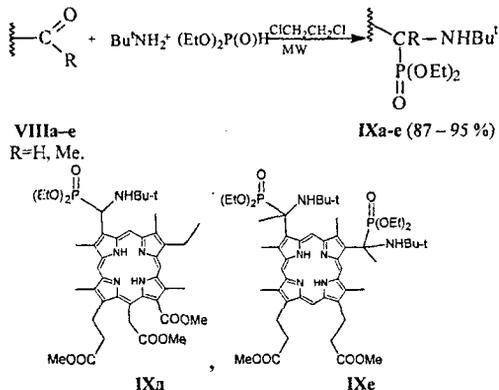


Таким образом, реакция O,O-диэтилфосфита с альдимидами в присутствии каталитических количеств иодида кадмия при микроволновом содействии позволила ввести фармакогенную α-аминофосфонатную группировку в молекулу природного порфирина. Получены первые примеры α-аминофосфонатов на основе природных порфиринов.

В продолжение этих исследований нами изучена возможность синтеза α-аминофосфонатов на основе природных порфиринов в трехкомпонентной системе. В качестве исходных карбонильных соединений были использованы альдегиды VIIIa-д, а также диацетил производное порфирина VIIIe. Реакцию проводили в присутствии молекулярных сит

(4А) при соотношении реагентов: 1:1:1 в бытовой микроволновой печи при мощности облучения 102 Вт в течение 4–9 минут (схема 5).

Схема 5.



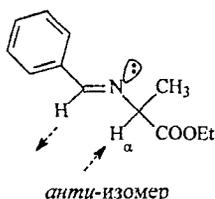
Выходы полученных  $\alpha$ -аминофосфонатов после выделения составили 87-95 %. Соединения **IXa-e** охарактеризованы совокупностью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, а также ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединений **IXa-e** регистрируется синглетный сигнал в области  $\delta$  19.5-25.8 м.д. Следует отметить, что сигнал порфиринов **IXa,б,д** где фосфонатная группа непосредственно связана с макроциклом, смещается в область более сильного поля ( $\delta$  19.5-21.2 м. д.). В масс-спектрах производных порфиринов **IXв,г** присутствует пик молекулярного иона  $[\text{M}]^+$  (100%) с  $m/z$  816.1 и дочернего иона  $[\text{M}-18]^+$  (13%) с  $m/z$  798.2, соответствующего перегруппировке хлоринового макроцикла в более устойчивый порфириновый за счет элиминирования молекулы воды. Масс-спектры аминофосфонатов **IXa,б,д** не содержат пика молекулярного иона. Основными пиками являются пики ионов  $[\text{M}-\text{Bu}^t]^+$  с  $m/z$  729.2 и 777.4 соответственно, которые образуются при элиминировании *tert*-бутильной группы аминофосфонатного заместителя. Более глубокую деструкцию претерпевает  $\alpha$ -аминофосфонат **IXe** в масс-спектре которого зарегистрирован осколочный ион со значением  $m/z$  624.7, соответствующий элиминированию  $\text{Bu}^t$ - и  $(\text{EtO})_2\text{P(O)}$ -групп из обоих  $\alpha$ -аминофосфонатных заместителей.

Таким образом, разработанные нами условия фосфонилирования производных природных порфиринов – первый пример создания периферической C–P(IV) связи в молекулах природных порфиринов и первый пример синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе этих соединений. Часть синтезированных нами соединений была в дальнейшем исследована нами в качестве фотосенсибилизаторов фотодинамической терапии рака методом гемолиза эритроцитов крови человека (см. раздел 6).



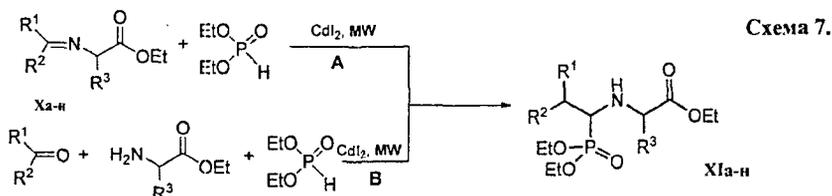
Известно, что основания Шиффа существуют в виде *син*- и *анти*-изомеров, причем большая часть альд- и кетиминов при комнатной температуре существует в более термодинамически стабильной *анти*-форме. Однако для азометинов на основе аминокислот такие исследования проведены не были. Строение этилового эфира *N*-бензилиденаланина было изучено нами методом ЯМР  $^1\text{H}$ . Был исследован ядерный эффект Оверхаузера для этого соединения. При облучении сигнала  $\alpha$ -протона остатка аланина мы наблюдали эффект Оверхаузера, равный 14%, что говорит о том, что данный протон находится в *цис*-положении с протоном при  $\text{CH}=\text{N}$  связи, т.е. полученный азометин находится в *анти*-форме (рис. 1).

Рис. 1.



Можно предположить, что остальные синтезированные нами азометины также имеют *анти*-конфигурацию, однако в каждом конкретном случае необходимо специальное исследование.

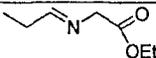
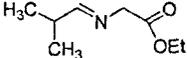
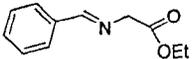
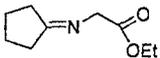
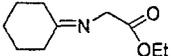
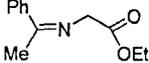
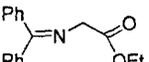
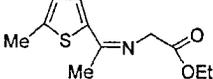
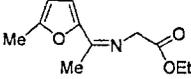
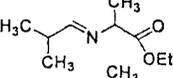
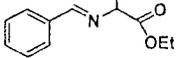
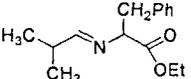
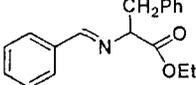
На основе разработанных нами методов синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов при микроволновом содействии была исследована возможность синтеза эфиров фосфонаминокислот. С целью оптимизации условий синтеза этого класса соединений, как алифатического, так и ароматического и гетероароматического рядов, нами исследованы оба подхода к синтезу этого класса фосфорорганических соединений: в двух- и трехкомпонентной системах. Первоначально был исследован двухкомпонентный подход к синтезу эфиров фосфонаминокислот (схема 7, путь А), а именно взаимодействие различных иминов **Xa-n** на основе эфиров  $\alpha$ -аминокислот с диэтилфосфитом в присутствии  $\text{CdI}_2$  при микроволновом содействии.



Реакция азометинов **Xa-n** с диэтилфосфитом под действием микроволнового облучения проводилась без растворителя, в присутствии 5 мол%  $\text{CdI}_2$ . Эфиры фосфонаминокислот **XIa-n** были получены с выходами от 48 до 91 % (таблица 5). Отметим, что выход конечных продуктов в определенной степени зависит от строения исходных азометинов. Если альд- и

кетимины алифатического ряда вступают в реакцию довольно легко, образуя эфиры фосфонаминокислот с высокими выходами (75–91 %), то менее реакционноспособные ароматические кетимины **XIе,ж** образуют соответствующие фосфонаминокислоты со значительно меньшими выходами (48, 56 %, соответственно) (таблица 5).

Таблица 5. Синтез эфиров фосфонаминокислот в двухкомпонентной системе при микроволновом облучении

№ α-аминофосфоната	имин Ха-н	время реакции, мин.	Выходы эфиров фосфонаминокислот, %. (после выделения)
XIа		14	91
XIб		18	83
XIв		25	78
XIг		35	88
XIд		25	83
XIе		45	48
XIж		50	56
XIз		35	75
XIи		40	78
XIк		20	75
XIл		30	80
XIм		25	86
XIн		40	81

Нами была исследована возможность синтеза эфиров фосфонаминокислот в трехкомпонентной системе в присутствии  $CdI_2$  при микроволновом содействии (схема 7, путь В). Реакцию проводили в отсутствии растворителя при соотношении реагентов: карбонильное соединение / эфир  $\alpha$ -аминокислоты / O,O-диэтилфосфит = 1:1:1. Было найдено, что в этих условиях реакция проходит несколько дольше, чем в двухкомпонентной системе и выходы конечных продуктов в некоторых случаях значительно ниже (таблица 6).

Таблица 6. Синтез эфиров фосфонаминокислот в трехкомпонентной системе

№ $\alpha$ -аминофосфоната	карбонильное соединение	эфир аминокислоты	время реакции, мин.	Выходы эфиров фосфонаминокислот, % (после выделения)
XIa			15	75
XIб			20	62
XIв			35	37
XIг			40	56
XIд			25	80
XIе			60	27
XIж			60	21
XIз			50	30
XIи			50	35
XIk			32	63
XIl			45	35
XIm			40	58

XIh			50	53
-----	--	--	----	----

Известно, что при выборе стратегии синтеза фосфоаминокислот и фосфопептидов важное значение имеет возможность осуществления стереоконтролируемой реакции. Для того, чтобы проверить диастереоселективность аминифосфонирования, мы исследовали синтез эфиров фосфоаминокислот на основе L- $\alpha$ -аланина и L- $\beta$ -фенилаланина.

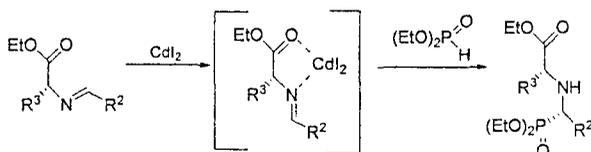
Таблица 7. Стереоселективный синтез эфиров фосфоаминокислот

№	Двухкомпонентная система		Трехкомпонентная система	
	Соотношение диастереомеров* (ЯМР <sup>31</sup> P, $\delta$ , м.д.)	д.и., %	Соотношение диастереомеров* (ЯМР <sup>31</sup> P, $\delta$ , м.д.)	д.и., %
XIk	29:71 (27.47:26.20)	42	33:67 (27.67:26.30)	34
XLl	67:33 (22.90:22.67)	34	55:45 (23.09:22.88)	10
XIm	73:27 (27.68:27.18)	46	63:37 (27.60:27.10)	26
XIn	100 (22.34)	~100	94:6 (22.36:22.16)	88

\*Соотношение диастереоизомеров определяли методом ЯМР<sup>31</sup>P.

Как видно из таблицы 7, в большинстве случаев диастереомерный избыток не превышает 46 %, и лишь в случае синтеза эфира фосфоаминокислоты XIh нам удалось получить практически один диастереомер (100 и 88 % д. и.). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>31</sup>P соединений XIk-м наблюдалось по два набора сигналов, соответствующих двум диастереомерам, в соотношении указанном в таблице 7. Следует отметить, что при проведении реакции в двухкомпонентной системе наблюдается более высокий диастереомерный избыток, нежели в случае трехкомпонентной системы. Можно предположить, что более высокий д.и. в этом случае связан с координацией CdI<sub>2</sub> с азотинами, образованием хелатного комплекса и атакой диэтилфосфита со стороны, противоположной образуемому комплексу, что обуславливает стереоспецифичность процесса (рис. 2).

Рис. 2



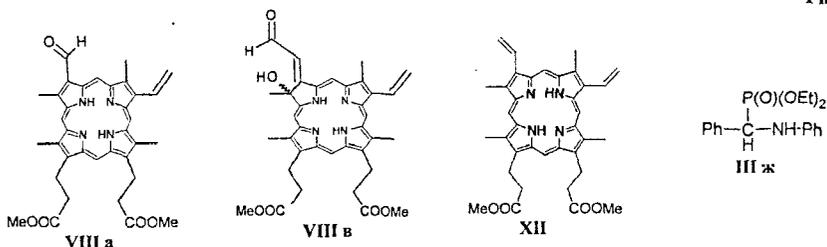
Таким образом, изучив два подхода к синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов и эфиров фосфоаминокислот при микроволновом содействии: в двух- и трехкомпонентной системах.

можно сделать вывод о том, что каждый из этих методов имеет свои явные преимущества. Иминный метод (двухкомпонентная система) более предпочтителен с точки зрения стереоконтроля реакции, в то время как использование трехкомпонентной системы часто имеет свои преимущества в синтезе  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе природных соединений, например, производных природных порфиринов.

### 6. Изучение биологической активности $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов.

Впервые нами была исследована возможность использования синтезированных в работе  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов фотодинамической терапии рака. Как объект исследований была выбрана модель гемолиза эритроцитов крови человека. В работе впервые была изучена темновая и фототоксическая активность  $\alpha$ -аминофосфонатов. Для того, чтобы оценить вклад аминофосфонатной группы и порфириновой части молекулы в активность соединений **IXa** и **IXв** было проведено сравнение мембранотоксических эффектов протопорфирина IX (**XII**), формильных производных хлорина  $e_8$  и протопорфирина IX (**VIIIa**, **VIIIв**), не содержащих аминофосфонатные группы, фосфорсодержащих производных порфиринов (**IXa**, **IXв**), а так же  $\alpha$ -аминофосфоната ароматического ряда (**IIIж**) (рис. 3).

Рис. 3.



Суспензию эритроцитов ( $C=1.7 \cdot 10^7$  кл/мл) в присутствии 2  $\mu$ M фотосенсибилизатора (ФС) **VIIIa,в**, **IXa,в**, **XII**, **IIIж** облучали УФ-излучением с максимальной длиной волны 365 нм. Гемолиз оценивали по изменению мутности (пропускания) суспензии эритроцитов при длине волны 750 нм.

Обычно стандартные кривые темнового и фотосенсибилизированного гемолиза имеют форму сигмоиды. В наших экспериментах подобную форму имели кривые гемолиза сенсибилизированного соединениями **VIII a**, **VIII в**, **IX a** и **XII** (рис. 4).

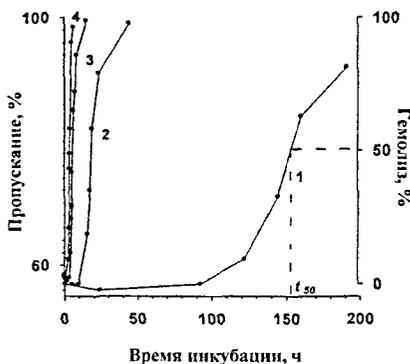


Рис. 4. Типичные кривые гемолиза, сенсibilизированного  $\alpha$ -аминофосфонатом IXa. Суспензию эритроцитов облучали с интенсивностями излучения 0, 17, 35, 44 кДж/м<sup>2</sup> (кривые 1, 2, 3, 4, соответственно) в присутствии 2  $\mu$ M  $\alpha$ -аминофосфоната IXa.

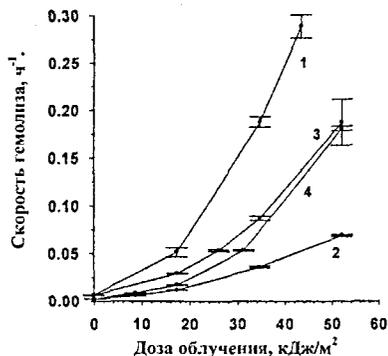


Рис. 5. Дозовые зависимости скорости гемолиза, сенсibilизированного соединениями VIII a, VIII в, IX a и XII (кривые 1, 2, 3, 4, соответственно). Суспензию эритроцитов облучали в присутствии 2  $\mu$ M каждого сенсibilизатора.

Для количественной оценки гемолиза был использован стандартный параметр скорости гемолиза:  $V = 1/t_{50}$ , где  $t_{50}$  – время, за которое лизируют в процессе гемолиза 50% клеток (рис. 4).

Дозовая зависимость скорости гемолиза описывается уравнением 1:

$$V = V_0 + aD^x \quad (1),$$

в котором  $V_0$  скорость темнового гемолиза. В этом уравнении показатель степени при дозе облучения  $x$  несет информацию о количестве квантов света, необходимых для одного акта повреждения мембраны. Коэффициент перед дозой  $a$ , характеризующий гемолитическую эффективность ФС, зависит от концентрации ФС, коэффициента поглощения  $(1-T)$  при данной длине волны, способности ФС связываться с мембраной, фотофизических и фотохимических свойств ФС. Поскольку все соединения имеют разное значение коэффициента поглощения при 365 нм, мы ввели величину  $a_T = a/(1-T)_{365}$ . Коэффициент  $a_T$  зависит только от способности ФС связываться с мембраной и их физико-химических свойств.

Дозовая зависимость скорости гемолиза для соединений VIIIa, в, IXa и XII представляет стандартную квадратичную зависимость, т.е.  $x$  равен 2 (рис. 5). Это свидетельствует о том, что для одного акта повреждения мембраны рассматриваемые соединения имеют одинаковую мишень повреждения. Однако скорость темнового гемолиза и коэффициенты  $a_T$  для этих соединений сильно отличаются.

Таблица 8: Основные характеристики фотогомолиза.

Фотосенсибилизатор	$x$	$a, 10^{-5},$ $\text{м}^4/(\text{кДж}^2 \cdot \text{ч})$	$a_T, 10^{-5},$ $\text{м}^4/(\text{кДж}^2 \cdot \text{ч})$	$V_0, 10^{-2}, \text{ч}^{-1}$
соединение IX а	$1.92 \pm 0.01$	$3.70 \pm 0.28$	$97.4 \pm 7.3$	$0.66 \pm 0.01$
соединение VIII а	$1.75 \pm 0.02$	$11.72 \pm 1.720$	$217.0 \pm 31.9$	$0.23 \pm 0.01$
соединение IX в				
“быстрый” гемолиз	$\leq 2$ (предположительно)	$\geq 95,4$	$\geq 497$	$49.3 \pm 2.7$
“медленный” гемолиз	$2.55 \pm 0.08$ (полученное значение) $2$ (предположительно)	$0.0089 \pm 0.007$ $5$ $\approx 8.88$	$0.046 \pm 0.039$ $\approx 45.9$	$6.03 \pm 0.13$
соединение VIII в	$1.77 \pm 0.02$	$7.47 \pm 1.03$	$70.5 \pm 9.7$	$0.63 \pm 0.05$
соединение XII	$1.90 \pm 0.03$	$1.40 \pm 0.19$	$11.9 \pm 1.6$	$0.26 \pm 0.01$
нет ФС				$0,21 \pm 0,01$

Соединение XII увеличивает скорость темного гемолиза по сравнению со скоростью спонтанного гемолиза эритроцитов (контроль без ФС) примерно на 25 %. Соединение VIIIа практически не обладает темновым гемолитическим эффектом: скорость темного гемолиза в его присутствии лишь на 10 % больше скорости в контроле. Введение аминофосфонатной группы в молекулу порфирина приводит к увеличению скорости темного гемолиза эритроцитов, индуцированного соединением IXа, более чем на 300 % (таблица 8). Таким образом, как темновой гемолизин соединения IXа значительно эффективнее, чем его химический предшественники - соединения VIIIа или соединения XII.

При облучении гемолитические действия этих соединений существенно различаются. Коэффициент  $a_T$  аминофосфоната IXа почти в 8 раз выше, чем у протопорфирина IX (XII), но в 2 раза меньше, чем у альдегида VIIIа. Таким образом, в этом ряду соединений более эффективным ФС является альдегид VIIIа. Но так или иначе, аминофосфонат IXа оказался более эффективным, чем протопорфирин IX (XII), и как темновой гемолизин, и как ФС.

При выбранной нами концентрации 2  $\mu\text{M}$  кривые гемолиза, сенсibilизированного аминофосфонатом IXв, оказались отличными от всех остальных сенсibilизаторов (рис.6). Их сложная форма указывает на осуществление нескольких процессов, приводящих к гемолизу. Можно выделить две компоненты: «быстрый» гемолиз (ранний компонент) и «медленный» гемолиз (поздний компонент), как показано на рис.6 (кривая 1).

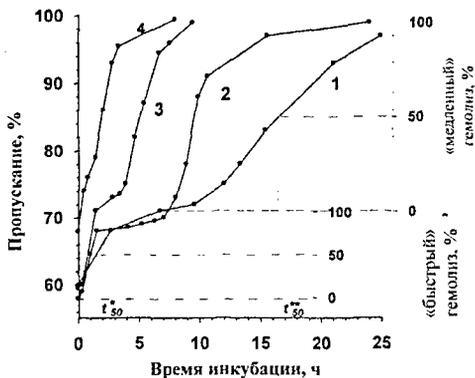


Рис. 6. Типичные кривые гемолиза, сенсibilизированного  $\alpha$ -аминофосфонатом IXв. Суспензия эритроцитов облучали с интенсивностями излучения 0, 26, 35, 52 кДж/м<sup>2</sup> (кривые 1, 2, 3, 4, соответственно) в присутствии 2 мМ  $\alpha$ -аминофосфоната IXв.

Дозовая зависимость скорости гемолиза правомерна, если  $t_{50}$  много больше длительности облучения. Если они сравнимы, то это означает, что часть клеток лизирует в процессе облучения и значение  $t_{50}$  оказывается заниженным. Это будет приводить к кажущемуся повышению скорости гемолиза и, соответственно, повышению показателя степени при дозе. Для  $\alpha$ -аминофосфоната IXв  $t_{50}$  «быстрого» гемолиза без облучения составляла примерно 2 часа. Длительность облучения в случае ФС IXв составляла 15, 20 и 30 мин (кривые 2, 3, 4, соответственно). При наибольшей дозе облучения 52 кДж/м<sup>2</sup> половина клеток лизировала под лучом и определить скорость гемолиза было невозможно, т.к.  $t_{50}$  оказалось равным 0. Только при наименьшей дозе облучения 26 кДж/м<sup>2</sup>  $t_{50}$  было в 7 раз больше длительности облучения. Таким образом, значения  $a$  и  $a_T$  были нами определены только для наименьшей дозы. Если принять, что для «быстрого» гемолиза, так же как для остальных ФС, показатель степени  $x$  равнялся 2, то полученные значения  $a$  и  $a_T$  будут составлять  $95.4 \cdot 10^{-5}$  и  $497 \cdot 10^{-5} \text{ м}^4/\text{кДж}^2 \cdot \text{ч}$ , соответственно. Для «медленного» гемолиза формально можно построить дозовую кривую (рис. 7). Как видно из рисунка 7 скорость гемолиза при дозе облучения 52 кДж/м<sup>2</sup> (на рис. 7 отмечена \*) расположена высоко, т.к.  $t_{50}$  всего в 4 раза больше длительности облучения, и, следовательно, значение скорости гемолиза завышено. В этом случае показатель  $x$  оказался больше 2 (таблица 8). По-видимому, здесь, как и в других случаях, мы имеем дело с квадратичной зависимостью скорости гемолиза от дозы и двухфотонным механизмом фотоповреждения мембран эритроцитов.

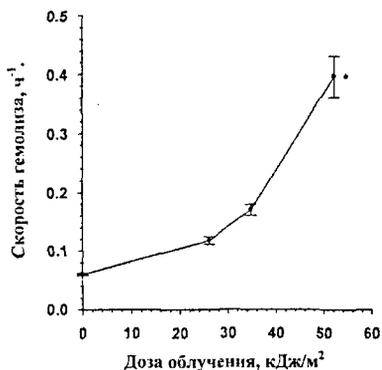


Рис. 7. Дозовая зависимость скорости «медленного» фотогемолиза, сенсibilизированного  $\alpha$ -аминофосфонатом IXв. Суспензия эритроцитов облучали в присутствии 2 мМ сенсibilизатора.

Найдено, что повышение температуры инкубации до 37 °С при концентрации соединения **IXв** 2 мМ приводит к исчезновению «быстрой» компоненты. Если при этой температуре увеличивать концентрацию ФС, то при достижении пороговой концентрации (2.5 мМ) опять появляется «быстрая» компонента гемолиза и доля клеток, вовлеченных в «быстрый» гемолиз может меняться от 0 до 100% в зависимости от концентрации ФС (данные не приведены). При понижении температуры пороговая концентрация аминоксидоната **IXв** сдвигается в область меньших величин, что мы наблюдаем при наших условиях (рис. 6). Из литературы известно, что аналогичной формы (двухкомпонентной) кривые гемолиза получаются при добавлении к суспензии эритроцитов детергента Na-додецилсульфата. Существует концентрация детергента, начиная с которой на кривых гемолиза появляется «быстрая» компонента. При повышении температуры эта концентрация Na-додецилсульфата увеличивается, а доля клеток, вступающих в «быстрый» гемолиз уменьшается. Таким образом, можно считать, что аминоксидонат **IXв** обладает детергентоподобным гемолитическим эффектом, характеризующимся наличием «быстрой» и «медленной» компонент. Следует подчеркнуть, что кривые для соединения **VIIIв** (химический предшественник  $\alpha$ -аминоксидоната **IXв**) имеют сигмоидную форму кривых гемолиза и коэффициенты его гемолитической активности могут быть оценены стандартным методом. Как видно из таблицы 8, для соединения **VIIIв а** и **а<sub>г</sub>** равны  $(7.47 \pm 1.03) \cdot 10^{-5}$  и  $(70.5 \pm 9.7) \cdot 10^{-5} \text{ м}^4/\text{КДж}^2 \cdot \text{ч}$ , соответственно. Таким образом, введение аминоксидонатной группы в молекулу порфирина **VIIIв** позволило увеличить фотогемолитическую эффективность фотосенсибилизатора почти в 13 раз.

Для того, чтобы оценить вклад порфириновой части в гемолитический эффект исследуемых соединений, было исследовано мембранотоксическое действие  $\alpha$ -аминоксидоната ароматического ряда, не содержащего порфиринового ядра (**IIIж**). Оказалось, что соединение **IIIж** не обладает темновым гемолитическим действием в диапазоне концентраций от 0.1 до 10 мМ/л. Более того, было установлено, что  $\alpha$ -аминоксидонат **IIIж** снижает скорость спонтанного лизиса клетки, т.е. стабилизирует цитоплазматическую мембрану эритроцитов. Найдено, что  $\alpha$ -аминоксидонат **IIIж** не обладает фотогемолитическим действием, т.к. не поглощает при используемой длине волны (365 нм).

В настоящее время продолжают работы по исследованию механизма действия  $\alpha$ -аминоксидонатов в качестве ФС. Можно предположить, что схожесть  $\alpha$ -аминоксидонатной группы с  $\alpha$ -аминокислотными группировками позволяет ФС более

прочно связываться с мембраной клетки, что и объясняет большую фотосенсибилизирующую активность этих соединений.

## ВЫВОДЫ

1. Изучены два подхода к синтезу  $\alpha$ -аминофосфонатов в двух- и трехкомпонентных системах в присутствии  $CdI_2$  в условиях микроволнового облучения. Получен обширный ряд неизвестных ранее  $\alpha$ -аминофосфонатов различного строения.
2. Впервые осуществлено региоселективное аминифосфонилирование производных природных порфиринов. Показано, что синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе формильных производных протопорфирина IX и кето-производных природных порфиринов может быть осуществлен только при микроволновом содействии. Получен ряд неизвестных ранее  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов.
3. Разработан универсальный метод синтеза эфиров фосфонаминокислот в условиях микроволнового содействия. Проведено сравнение двух подходов к синтезу этого класса соединений: в двух- и трехкомпонентных системах. Показаны преимущества синтеза эфиров фосфонаминокислот в двухкомпонентной системе. Синтезирован широкий круг эфиров фосфонаминокислот.
4. Впервые проведено исследование биологической активности  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов. Изучена возможность использования  $\alpha$ -аминофосфонатов в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии рака. Показано, что введение  $\alpha$ -аминофосфонатной группы в молекулу порфирина во много раз увеличивает фотосенсибилизирующее действие этих соединений.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях.**

1. М. М. Кабачник, Т. Н. Терновская, Е. В. Зобнина, И. П. Белецкая. Взаимодействие гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа в присутствии  $CdI_2$ . *ЖОрХ*, **2002**, 38 (4), 504–507.
2. V. Yu. Pavlov, M. M. Kabachnik, E. V. Zobnina, G. V. Ponomarev, I. P. Beletskaya. Microwave-assisted synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates derived from formylporphyrins of natural origin. *Synlett*, **2003**, 14, 2193–2198.
3. М. М. Кабачник, Е. В. Зобнина, В. Ю. Павлов, И. О. Константинов, Г. В. Пономарев, И. П. Белецкая. Первый пример синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов на основе производных природных порфиринов по реакции Кабачника-Филдса. *Известия Академии наук; Серия Химическая*, **2005**, 1, 256–259.
4. М. М. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya. Catalyst-Free Microwave-Assisted Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates in Three-Component System; ketone-(EtO) $_2$ P(O)H-RNH $_2$ . *SynLett*, **2005**, 9, 1393–1396.
5. М. М. Кабачник, Е. В. Зобнина, И. П. Белецкая. Взаимодействие альд- и кетиминов с О,О-диэтилфосфитом в присутствии  $CdI_2$  при микроволновом содействии. *ЖОрХ*, **2005**, т. 41 (4), 517–519.
6. М. М. Kabachnik, E. V. Zobnina, I. P. Beletskaya. Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates based on derivatives of natural porphyrins. XIV Conference on the chemistry of phosphorous compounds, **2005**, P. 67.
7. Е. В. Зобнина, М. М. Кабачник. Синтез и биологическая активность  $\alpha$ -аминофосфонатов. Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов – 2005», Секция Химия, том 1, с. 147.

Подписано в печать *16.11.* 200*6* года. Заказ № *59.*  
Формат 60x90/<sub>16</sub>. Усл. печ. л. *1,5*. Тираж *100* экз.  
Отпечатано на ризографе в отделе оперативной печати и информации  
Химического факультета МГУ.