



УДК 577.164.13+541.634

СИНТЕЗ 5'-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ
ПИРИДОКСАЛЬ-5'-ФОСФАТА

Степанова С. В., Львова С. Д., Гунар В. И.

Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва

Осуществлен синтез *цис*-2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилвинилфосфоновой кислоты, а также диэтиловых эфиров 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты и *цис*-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновой кислоты, из которых дезалкилированием с помощью триметилбромсилана получены соответствующие фосфоновые кислоты.

В продолжение наших исследований по синтезу непредельных аналогов пиридоксаль-5'-фосфата [1] нами изучалась возможность получения 5'-модифицированных фосфонатных аналогов с тройной связью (схема 1).

Для синтеза этинильного аналога пиридоксаль-5'-фосфата (VIII) в качестве исходного соединения использовали дибромолефин (I) [1], который дегидробромировали *n*-бутиллитием. Образовавшееся литиевое производное ацетилена (II) без выделения конденсировали с диэтилхлорфосфатом. Основным продуктом этой реакции являлся диэтиловый эфир 3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (III), наличие тройной связи в котором подтверждено присутствием в ИК-спектре полосы поглощения при 2160 см^{-1} . Наряду с основным веществом (III) в реакционной смеси обнаружен 3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилацетилен, получающийся после обработки водой не вступившего в реакцию литиевого производного (II), а также 1-(3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридил)-1-бромэтилен, образование которого отмечено и в случае синтеза карбоксильного аналога пиридоксаль-5'-фосфата [1].

Удаление изопропилиденовой защитной группы из соединения (III) осуществляли кратковременным нагреванием с 10% водным раствором трифторуксусной кислоты. Окисление полученного при этом диэтилового эфира фосфоновой кислоты (IV) с помощью активированной двуокиси марганца [2] приводило к образованию диэтилового эфира 2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (VIII).

Присутствие тройной связи в соединениях (IV) и (VIII) делает их настолько лабильными, что все попытки получения фосфоновых кислот путем кислотного гидролиза их диэтиловых эфиров вызвали деструкцию молекулы. Гидролиз диэтилового эфира фосфоновой кислоты (III) 1 н. NaOH приводил к расщеплению лишь одной эфирной связи и образованию соответствующего моноэфира, нагревание которого с 10% трифторуксусной кислотой позволяло получить моноэтиловый эфир 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (VII).

Нами была исследована другая возможность удаления этильных защитных групп, а именно дезалкилирование эфира (III) действием триметилбромсилана [3]. Реакцию проводили кратковременным нагреванием эфира (III) с 1,5-кратным избытком триметилбромсилана и последующим

Схема 1

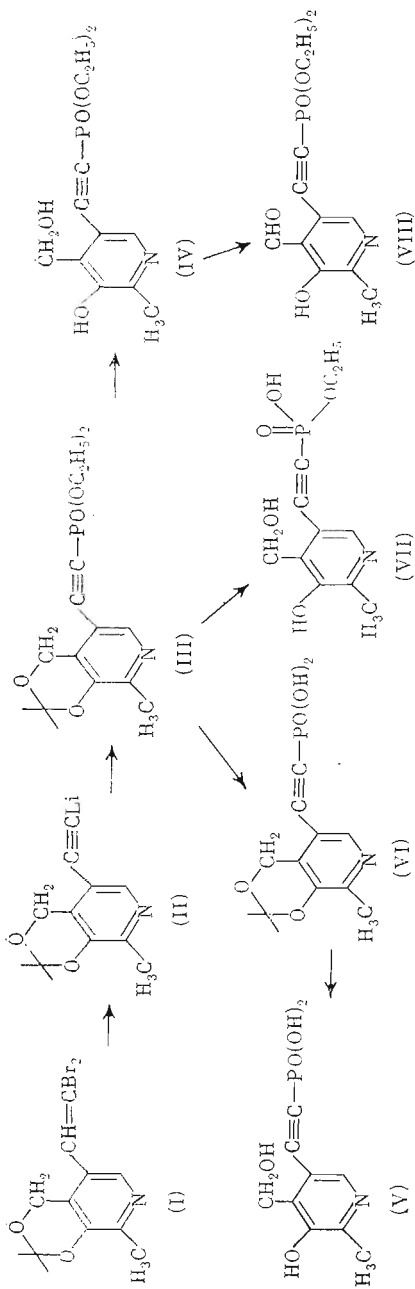
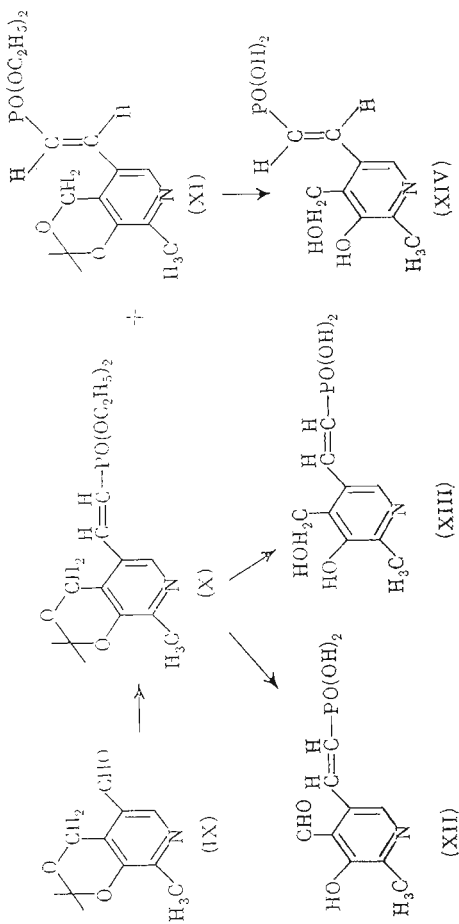


Схема 2



разложением образующегося бистриметилсилилового эфира этанолом. Обработка фосфоновой кислоты (VI) 10% трифторуксусной кислотой приводила к образованию 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (V).

Этот же метод дезалкилирования фосфонатных эфиров с помощью триметилбромсилана был применен нами для получения непредельных фосфонатных аналогов пиридоксаль-5'-фосфата (XIII) и (XIV) с *цис*- и *транс*-конфигурацией двойной связи (схема 2).

Исходные диэтиловые эфиры (X) и (XI) получены конденсацией 3,4'-О-изопропилиденизопиридоксаля с диэтиловым эфиром триметилсилилметилфосфоновой кислоты по описанной методике [4]. Дезалкилирование триметилбромсиланом проводили в условиях, аналогичных используемым для этилфосфоната (VI). Мягкие условия реакции позволили сохранить конфигурацию двойной связи, что подтверждалось данными спектров ПМР. Так, в спектре *цис*-изомера (XIII) протоны при двойной связи проявлялись в виде двух дублетов дублетов, при этом сигнал от α -протона обнаруживался при 6,37 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия *цис*-протонов, равной 13 Гц, и константой взаимодействия протона с геминальным атомом фосфора, равной 17 Гц. Сигнал β -протона представлен дублетом дублетов при 7,32 м. д. с константой взаимодействия протонов 13 Гц и константой взаимодействия протонов с *транс*-расположенным атомом фосфора, равной 45 Гц, что характерно для соединений такого строения [5].

В спектре ПМР *транс*-изомера (XIV) протоны при двойной связи также проявлялись в виде двух дублетов дублетов. Сигнал от α -протона представляет собой дублет дублетов при 6,36 м. д., причем константа спин-спинового взаимодействия *транс*-протонов составляла 17 Гц, а константа взаимодействия протона с геминальным атомом фосфора равнялась 16 Гц. Сигнал β -протона проявлялся в виде дублета дублетов при 7,24 м. д. с константой взаимодействия протонов, равной 17 Гц, и константой взаимодействия протона с вицинальным атомом фосфора, равной 20 Гц, что характерно для *цис*-расположения атомов водорода и фосфора при двойной связи.

Цис-винильный аналог пиридоксаль-5'-фосфата (XII) получен из диэтилового эфира (X) путем последовательного удаления изопропилиденовой защитной группы, окисления полученного спирта и кислотного гидролиза по методу, описанному ранее для *транс*-фосфонатного аналога [6].

Нами исследована возможность окисления фосфоновых кислот (V), (VII) и (XIII) различными методами, аналогичными используемым при получении пиридоксаль-5'-фосфата: активированной двуокисью марганца в воде, разбавленной серной кислоте или фосфатном буфере, смесями хромовый ангидрид — пиридин и диметилсульфоксид — дициклогексилкарбодимид. Однако все попытки были неудачными, что объясняется, очевидно, чувствительностью образующейся формильной группы к перекислению. Аналогичный результат имел место и при описанной ранее попытке окисления *транс*-фосфонатного аналога (XIV) [6].

Экспериментальная часть

ИК-спектры (суспензии в вазелиновом масле) снимали на спектрофотометре Specord UR-10 (ГДР). Спектры ПМР получены на приборе Hitachi R-20A (Япония) с рабочей частотой 60 МГц, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан для соединений (III), (IV), (VIII) и *трет*-бутиловый спирт для соединений (V), (VII), (XII)—(XIV). УФ-спектры измерены на приборе Specord UV-VIS (ГДР). ТСХ осуществляли на пластинках Siluful UV₂₅₄ в системах растворителей: эфир (А); *n*-пропиловый спирт — 25% аммиак — вода, 7 : 1 : 2 (В); *n*-бутиловый спирт — 1 н. уксусная кислота, 5 : 1 (В) и на бумаге Filtrak FN 3 (ГДР) в системе

трет-бутиловый спирт — муравьиная кислота — вода, 7 : 1,5 : 1,5 (Г). Обнаружение пятен осуществляли в УФ-свете и обработкой реактивом Гиббса.

Диэтиловый эфир 3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (III). К раствору 2 г 3,4'-О-изопропилиден-5-пиридоксилдендибромметана (I) [1] в 20 мл безводного эфира при -74° и перемешивании в токе азота прибавляли по каплям 6,2 мл 1,8 М раствора *n*-бутиллития в эфире, перемешивали 1 ч при -74° и 1 ч без охлаждения. Затем реакционную массу вновь охлаждали до -74° и прибавляли по каплям 1,24 г свежеперегнанного диэтилхлорфосфата, перемешивали 1 ч при -74° и 3 ч без охлаждения. Реакционную массу выливали в охлажденный 10% раствор поташа, эфирный слой отделяли, водный экстрагировали эфиром (4×20 мл). Соединенные эфирные растворы промывали водой, сушили сернокислым натрием. Растворитель удаляли в вакууме, остаток (2,25 г) хроматографировали на колонке ($34 \times 2,5$ см) с силикагелем Л 100/160 μ , элюировали эфиром. Из первых 150 мл элюата выделяли 460 мг смеси 3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилацетилен и 1-(3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридил)-1-бромэтилена [1]. Следующие 500 мл элюата содержали 1,06 г (53,8%) соединения (III) в виде масла, R_f 0,35 (A); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 2160, 1590, 1550, 1270, 1210, 1160, 1140, 1080, 1020; ПМР (CCl_4), δ , м. д.: 1,26 (6H, т, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7,5 Гц), 1,52 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,36 (3H, с, $2-\text{CH}_3$), 4,08 (4H, квинтет, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7,5 Гц), 4,80 (2H, с, $4-\text{CH}_2$), 8,14 (1H, с, 6-H).

Пикрат: т. пл. $138-140^{\circ}$ (из этанола). Найдено, %: С 46,58; Н 4,54; N 9,85; P 5,16. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 46,48; Н 4,43; N 9,86; P 5,45.

Диэтиловый эфир 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (IV). К 0,2 г соединения (III) добавляли 3 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты и нагревали 10 мин при 60° . Растворитель удаляли в вакууме. Получали 0,15 г (84,9%) соединения (IV) в виде масла; R_f 0,71 (B); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 2150, 1640, 1580, 1540, 1250, 1210, 1150, 1080, 1020.

Пикрат: т. пл. $160-162^{\circ}$ (из этанола); ПМР ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ , м. д.: 1,30 (6H, т, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7 Гц), 2,65 (3H, с, $2-\text{CH}_3$), 4,23 (4H, квинтет, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7 Гц), 5,33 (2H, с, $4-\text{CH}_2$), 8,42 (1H, с, 6-H), 9,03 (2H, м, пикриновая кислота). Найдено, %: С 43,21; Н 4,29; N 10,92; P 5,93. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 43,19; Н 4,01; N 10,60; P 5,86.

Диэтиловый эфир 2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (VIII). К раствору 0,07 г соединения (IV) в 4 мл хлороформа добавляли 250 мг активированной двуокиси марганца [2] и перемешивали 2 ч при 20° . Двуокись марганца отфильтровывали, промывали хлороформом. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке ($35 \times 1,5$ см) с силикагелем Л 100/160 μ , вещество элюировали хлороформом. Фракции, содержащие альдегид (VIII), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Получали 0,04 г (57,7%) соединения (VIII) в виде масла; R_f 0,85 (B); ИК, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1} : 2160, 1670, 1580, 1540, 1250, 1160, 1080, 1030; УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{спирт}}$, нм (ϵ): 213 (5800), 221 (5400), 230 (5100), 245 (3600), 256 (3500), 308 (3100), 345 (400).

Пикрат: т. пл. $102-103^{\circ}$ (из этанола); ПМР ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), δ , м. д.: 1,34 (6H, т, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7 Гц), 2,31 (3H, с, $2-\text{CH}_3$), 4,07 (4H, квинтет, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J 7 Гц), 8,53 (1H, с, 6-H), 9,03 (2H, м, пикриновая кислота), 10,62 (1H, с, СНО). Найдено, %: С 43,43; Н 3,97; N 10,70; P 5,88. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 43,36; Н 3,64; N 10,64; P 5,88.

2-Метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновая кислота (V). Смесь 150 мг соединения (III) и 0,14 мл триметилбромсилана нагревали 1 ч при 80° в атмосфере азота. Реакционную массу разбавляли 2 мл 96% этилового спирта, растворитель удаляли в вакууме, к остатку добавляли

2 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты и нагревали 10 мин при 60°. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке (4 × 2 см) с силикагелем Л100/160μ. Вещество элюировали системой растворителей В. Получали 50 мг (46,2%) соединения (V); т. пл. > 270°; R_f 0,20 (Б); ИК, ν_{макс}, см⁻¹: 2180, 2070, 1600, 1530, 1285, 1240, 1215, 1190, 1140, 1070, 1020; УФ, λ_{макс}, нм (ε): 0,1 н. NaOH — 222 (12 700), 244 (7700), 260 (4350), 322 (4800); 0,1 н. HCl — 212 (12 400), 257 (1900), 299 (6300); 0,2 М фосфатный буфер, pH 7,2—209 (12 600), 253 (5000), 296 (2700), 334 (3700); ПМР (1 н. NaOD), δ, м. д.: 2,41 (3H, с, 2-CH₃), 4,84 (2H, с, 4-CH₂), 7,84 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 44,17; Н 4,31; N 5,89; P 12,91. C₉H₁₀NO₅P. Вычислено, %: С 44,46; Н 4,15; N 5,76; P 12,74.

Моноэтиловый эфир 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилэтинилфосфоновой кислоты (VII). К 0,1 г соединения (III) прибавляли 2 мл 1 н. водного раствора NaOH, выдерживали 12 ч при 20°. Затем нейтрализовали 5 н. HCl до pH ~ 7. Растворитель удаляли в вакууме, прибавляли 2 мл абс. этанола, NaCl отделяли, растворитель упаривали. К остатку добавляли 2 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты, нагревали 15 мин при 60°. Растворитель упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из спирта. Получали 45 мг (58%) соединения (VII); т. пл. > 270°; R_f 0,45 (Б); ИК, ν_{макс}, см⁻¹: 2195, 2105, 1615, 1540, 1290, 1245, 1225, 1185, 1060, 1030; УФ, λ_{макс}, нм (ε): 0,1 н. NaOH — 225 (12 000), 244 (19 800), 260 (14 100), 328 (7400); 0,1 н. HCl — 228 (30 600), 257 (6600), 308 (11 500); 0,2 М фосфатный буфер, pH 7,2—216 (19 100), 232 (16 700), 245 (15 300), 253 (14 800), 302 (3700), 340 (4300); ПМР (1 н. NaOD), δ, м. д.: 1,34 (3H, т, —OCH₂CH₃, J 7 Гц), 2,37 (3H, с, 2-CH₃), 4,07 (2H, квинтет, —OCH₂CH₃, J 7 Гц), 4,81 (2H, с, 4-CH₂), 7,77 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 48,53; Н 5,35; N 5,41; P 11,58. C₁₁H₁₄NO₅P. Вычислено, %: С 48,72; Н 5,20; N 5,16; P 11,42.

Транс-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновая кислота (XIV). Смесь 150 мг диэтилового эфира *транс*-3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновой кислоты [4] и 0,15 мл триметилбромсилана нагревали 10 мин при 80° в атмосфере азота. Реакционную массу разбавляли спиртом и упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из ацетона. К полученным 120 мг (95,5%) *транс*-3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновой кислоты добавляли 2 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты и нагревали 20 мин при 80°. Растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из спирта, получали 90 мг (90,3%) соединения (XIV); т. пл. > 270°; R_f 0,15 (Б); ИК, ν_{макс}, см⁻¹: 1635, 1600, 1530, 1270, 1245, 1215, 1140, 1100, 1040, 1015, 965, 935; ПМР (1 н. NaOD), δ, м. д.: 2,36 (3H, с, 2-CH₃), 4,77 (2H, с, 4-CH₂), 6,36 (1H, дд, —CH=CHPO(OH)₂, J_{HH} 17 Гц, J_{HR} 16 Гц), 7,24 (1H, дд, —CH=CHPO(OH)₂, J_{HH} 17 Гц, J_{HR} 20 Гц), 7,71 (1H, с, 6-H).

Цис-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновая кислота (XIII). Смесь 0,2 г диэтилового эфира *цис*-3,4'-О-изопропилиден-2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-пиридилвинилфосфоновой кислоты [4] и 0,2 мл триметилбромсилана нагревали 10 мин при 80°. Добавляли 3 мл спирта, упаривали в вакууме, остаток растворяли в 2,5 мл 10% водного раствора трифторуксусной кислоты и нагревали 15 мин при 60°. Растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола. Выход соединения (XIII) 0,12 г (85,7%), т. пл. 198—198,5° (из этанола); R_f 0,10 (Б); ИК, ν_{макс}, см⁻¹: 1620, 1540, 1245, 1230, 1170, 1075, 1015, 940; УФ, λ_{макс}, нм (ε): 0,1 н. NaOH — 225 (19 800), 319 (7300); 0,1 н. HCl — 209 (18 100), 296 (9500); 0,2 М фосфатный буфер, pH 7,2 — 224 (17 500), 331 (7600); ПМР (D₂O), δ, м. д.: 2,68 (3H, с, 2-CH₃), 4,93 (2H, с, 4-CH₂), 6,37 (1H, дд, —CH=CHPO(OH)₂, J_{HH} 13 Гц, J_{HR} 17 Гц), 7,32 (1H, дд, —CH=CHPO(OH)₂, J_{HH} 13 Гц, J_{HR} 45 Гц), 8,09 (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 44,20; Н 5,02;

N 5,59; P 12,72. $C_9H_{12}NO_5P$. Вычислено, %: C 44,09; H 4,93; N 5,71; P 12,63.

Cis-2-метил-3-окси-4-формил-5-пиридилвинилфосфоновая кислота (XII). К 0,35 г соединения (X) добавляли 5 мл 10% водного раствора муравьиной кислоты и нагревали при кипении 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток (0,3 г) растворяли в 10 мл безводного хлороформа и окисляли с помощью 1 г активированной двуокиси марганца при 20° в течение 4 ч. Двуокись марганца отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, к остатку (0,28 г) добавляли 5 мл 5,7 н. HCl и нагревали 12 ч на кипящей водяной бане. Растворитель упаривали в вакууме, остаток наносили на колонку (1,8 × 53 см) с амберлитом IRC-50, вещество элюировали водой. Фракции 15—18 объединяли и лиофилизировали, получали 45 мг соединения (XII), следующие фракции 19—27 объединяли, лиофилизировали и повторно хроматографировали на колонке с амберлитом IRC-50. Получали 20 мг соединения (XII). Общий выход альдегида (XII) 65 мг (26,9%), R_f 0,43 (R); ИК, ν_{\max} , cm^{-1} : 1675, 1620, 1540, 1285, 1230, 1150, 1045, 940; УФ, λ_{\max} , nm (ϵ): 0,1 п. NaOH — 222 (16 100), 286 (2600), 404 (4700); 0,1 н. HCl — 209 (12 950), 302 (5300), 347 (1500); 0,2 М фосфатный буфер, pH 7,08—213 (14 500), 256 (5600), 333 (2700), 390 (3500); ПМР (D_2O), δ , м. д.: 2,65 (3H, с, 2- CH_3), 6,46 (1H, дд, —CH=CHPO(OH) $_2$), J_{HH} 13,5 Гц, J_{HP} 16,7 Гц), 7,19 (1H, дд, —CH=CHPO(OH) $_2$), J_{HH} 13,5 Гц, J_{HP} 43,2 Гц), 8, 11 (1H, с, 6-H). Найдено, %: C 41,18; H 4,69; N 5,23; P 11,56. $C_9H_{10}NO_5P \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 41,39; H 4,63; N 5,36; P 11,86.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова С. В., Львова С. Д., Лапшина Е. А., Гунар В. И. (1977) Биоорганическая химия, 3, 764—767.
2. Mancera O., Rosenkranz G., Sondheimer F. (1953) J. Chem. Soc., 2189—2192.
3. McKenna C. E., Higa M. T., Cheung N. H., McKenna M. C. (1977) Tetrahedron Lett., 155—158.
4. Львова С. Д., Мамонтова Т. А., Гунар В. И. (1976) Ж. орган. химии, 12, 448—452.
5. Kenyon G. L., Westheimer F. H. (1966) J. Amer. Chem. Soc., 88, 3557—3561.
6. Hullar T. L. (1969) J. Med. Chem., 12, 58—63.

Поступила в редакцию
29.IX.1977

SYNTHESIS OF PHOSPHONIC ACID ANALOGS OF PYRIDOXAL 5'-PHOSPHATE MODIFIED AT 5'-POSITION

STEPANOVA S. V., L'VOVA S. D., GUNAR V. I.

All-Union Vitamin Research Institute, Moscow

Cis-2-methyl-3-hydroxy-4-formyl-5-pyridylvinylphosphonic acid as well as diethyl 2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylethynylphosphonate and diethyl *cis*-2-methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridylvinylphosphonate have been synthesized. The latter two were dealkylated into corresponding phosphonic acids by treatment with trimethylbromosilane.