

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова»

Химический факультет

На правах рукописи



Яшин Николай Владимирович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ
ЦИКЛОПРОПАНОВОГО РЯДА – КОНФОРМАЦИОННО-ЖЕСТКИХ
И БИОИЗОСТЕРНЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Официальные оппоненты:

Васин Виктор Алексеевич

Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии

ФГБОУВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»

Формановский Андрей Альфредович

Доктор химических наук, заведующий лабораторией органического синтеза

ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова

Офицеров Евгений Николаевич

Доктор химических наук, профессор, декан факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов

ФГБОУВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Ведущая организация:

ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита состоится 29 марта 2017 года в 11 часов 00 минут на заседании Диссертационного совета Д.501.001.69 по химическим наукам при ФГБОУВО МГУ имени М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет МГУ, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУВО МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте химического факультета МГУ <http://www.chem.msu.ru/>.

Автореферат разослан _____ 20__ года

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д.501.001.69

доктор химических наук, профессор



Магдесиева Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Химия циклопропановых соединений является одним из важнейших разделов современной органической химии. Широко известны многолетние обширные исследования в области химии циклопропановых соединений акад. Н.С. Зефинова с сотр. Важным этапом этих работ явилось создание химии нового класса высоконапряженных триангуланов – углеводородов, построенных исключительно из спиросочлененных трехчленных циклов. Класс уникальных триангулановых соединений оказался многочисленным и разнообразным. Были разработаны удобные методы их получения, в результате чего обширное семейство разнообразных триангуланов стало синтетически доступным классом углеводородов. Дальнейшее развитие химии этого класса необычных соединений связано с изучением подходов к функциональнозамещенным триангулановым структурам с целью развития их химии и поиска соединений с необычными свойствами. Так, учитывая высокие энергии напряжения и теплоты сгорания триангуланов, представляло интерес введение в их молекулы эксплозиофорных групп для получения новых высокоэнергетических соединений. Другим интересным аспектом химии триангуланов являются исследования по созданию методов синтеза полиспироциклических циклопропановых аминокислот и их биоизостерных аналогов.

Среди природных α -аминокислот, входящих в состав растительных и животных клеток, важную роль играют аминокислоты, содержащие циклопропановый фрагмент, поскольку они обладают разнообразной физиологической активностью и выполняют важные функции в живых организмах.

Циклопропановые аминокислоты входят в состав высокоэффективных фармацевтических препаратов, играют важную роль в изучении процессов метаболизма и механизмов действия ферментов. Встроенные в пептидные последовательности, они изменяют структуру белка и, как следствие, биологические свойства. Это связано с тем, что наличие в молекуле трехчленного кольца ограничивает вращение вокруг С–С-связи. Заместители оказываются жестко закрепленными в пространстве, но при этом, в отличие от непредельных аминокислот, сохраняют асимметрические центры. Введение таких кислот в состав пептидов создает участок цепи, более устойчивый к гидролизу.

В настоящее время актуальным направлением в современной медицинской химии и в тонком органическом синтезе является поиск и конструирование новых конформационно-жестких аналогов природных аминокислот с целью увеличения их активности и селективности. В данной работе эту задачу предполагается решать введением спирановых и гетероциклических фрагментов в структуры важнейших аминокислот следующих типов: 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (АЦК), циклопропилглицина (ЦПГ), глутаминовой (Глу) и γ -аминомасляной кислот (ГАМК) (Рисунок 1).

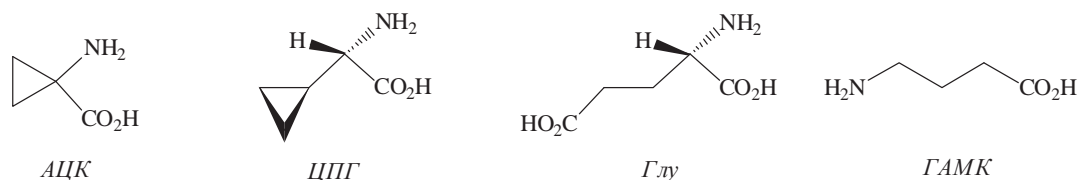


Рисунок. 1. Примеры природных аминокислот.

Наряду с ограничением конформационной подвижности молекул, эффективным методом в дизайне новых физиологически-активных соединений является биоизостерная замена, позволяющая модифицировать соединение-лидер с целью улучшения фармакологических характеристик. Одной из наиболее распространенных биоизостер карбоксильной группы является фосфонатный фрагмент. 1-Аминофосфоновые кислоты и их производные, как аналоги соответствующих аминокарбоновых кислот, в настоящее время находят все большее применение в качестве регуляторов роста растений, антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов, нейропротекторов, гербицидов, активаторов иммунной системы. Тетраэдрическая структура фосфонатной группы позволяет использовать аминокислоты в качестве «аналогов переходного состояния», что сделало возможным создание новых ингибиторов ферментативных реакций и построение трехмерных структур ряда важнейших ферментов. Аминокислоты нашли применение и в других областях химии. Обладая сильными комплексообразующими свойствами, они способны выступать в роли лигандов, что сделало возможным их применение для создания ионселективных электродов, комплексонов и экстрагентов редкоземельных металлов, транспортных агентов и ионообменных смол.

Цель работы – разработка общих методов синтеза неприродных полициклических циклопропановых одно- и двухосновных аминокарбоновых кислот и биоизостерных им фосфоновых кислот, которые являются конформационно-жесткими аналогами важнейших природных аминокислот, таких как, 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота, циклопропилглицин, глутаминовая и γ -аминомасляная кислоты (Рисунок 1) и содержат в своем составе напряженные малые циклы, спиросочлененные и 1,2-аннелированные трехчленные циклы, гетероциклические фрагменты для увеличения конформационной жесткости.

Методология и методы исследования

Основное внимание в работе уделено карбеновым методам синтеза целевых аминокислот, включающим реакции [1+2]-циклоприсоединения диазоацетатов и диазофосфонатов к алкенам, содержащим малые циклы. Особый интерес представляет присоединение к молекуле олефина карбенов, содержащих фрагмент, который можно легко трансформировать в аминокислотный. Одним из перспективных источников таких карбенов являются эфиры нитро(диазо)уксусной и нитро(диазо)фосфоновой кислот, которые в реакциях с алкенами образуют нитроциклопропанкарбоксилаты и

нитроциклопропанфосфонаты, являющиеся непосредственными синтетическими предшественниками соответствующих циклопропановых аминокислот. Указанные приемы предполагалось реализовать для направленного синтеза и дизайна перспективных биологически высокоактивных соединений, к которым относятся циклопропановые аминокислоты.

В работе поставлены и решены следующие **основные задачи**: изучение реакционной способности функциональнозамещенных diazo-реагентов – нитро(диазо)уксусного и diazo-метилфосфонового эфиров, нитро – и *трет*-бутоксикарбонилзамещенных diazo-фосфонатов – по отношению к многочисленным алкенам, содержащим малые циклы, и создание на этой основе универсальных препаративных методов синтеза:

- а) полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых и 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот, а также циклопропилглицинов и их биоизостерных аналогов, содержащих в своем составе спиросочлененные и 1,2-аннелированные малые циклы, – конформационно-жестких аналогов АЦК и ЦПГ;
- б) двухосновных спиропентановых и спирогексановых аминокислот – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов глутаминовой кислоты, которые согласно данным молекулярного докинга, представляют интерес в качестве лигандов метаболотропных глутаматных рецепторов;
- в) карбоновых и фосфоновых аминокислот спиранового и изоксазольного рядов – конформационно-жестких аналогов ГАМК;
- г) нитрополиспироциклопропанов (нитротриангуланов) и изучение их термодинамических свойств.

Научная новизна

Разработаны препаративно удобные методики получения нитро(диазо)реагентов – этил(нитро)диазоацетата и диэтил[нитро(диазо)]метилфосфоната – и впервые изучена их реакционная способность в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения к олефинам, в т.ч. содержащими малые циклы. Показано, что нитрокарбены, содержащие этоксикарбонильный и диэтоксифосфорильный фрагменты, наряду с основным направлением реагирования – [1+2]-циклоприсоединением к алкенам – могут выступать в качестве 1,3-диполя или перегруппировываться в нитрозокетоны в зависимости от строения исходного алкена. Разработан общий метод синтеза полициклических α -нитрокарбоксилатов и α -нитрофосфонатов, в том числе уникального триангуланового строения.

Изучены методы восстановления 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов различного строения до соответствующих циклопропановых и спирановых аминоэфиров. Определен выбор реагентов и оптимизированы условия восстановления полициклических циклопропановых нитроэфиров в зависимости от их структурных особенностей.

Разработан общий метод синтеза 1-аминоциклопропанкарбоновых и фосфоновых кислот на основе реакции этил(нитро)диазоацетата и диэтил[нитро(диазо)метил]фосфоната с алкенами с последующим восстановлением полученных циклопропановых нитроэфиров и гидролизом в соответствующие аминокислоты. Синтезирован большой ряд неприродных полициклических циклопропановых аминокислот – полициклических аналогов АЦК.

Предложен метод синтеза замещенных циклопропилглицинов на основе функциональных превращений эфиров циклопропановых аминокислот. Синтезирована серия полициклических аминокислот циклопропилглицинового ряда.

Впервые подробно изучена реакция аминифосфорилирования альдегидов, содержащих циклопропильные и циклобутильные заместители. Получен ряд эфиров α -амино- α -циклопропилметилфосфоновой кислот, непосредственных синтетических предшественников биоизостерных аналогов циклопропилглицина.

Разработаны методы синтеза ряда новых спироаннелированных циклопропановых аминокислот – конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты и перспективных лигандов ГАМК-рецепторов. Для отдельных полученных аминокислот были изучены физиологические свойства и найдена высокая транквилизирующая и анксиолитическая активность.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны универсальные методы синтеза различных классов циклопропановых аминокарбоновых и аминифосфоновых кислот, которые являются конформационно-жесткими полициклическими аналогами важнейших природных аминокислот.

Значительно расширена область применения нитро(диазо)эфиров в органическом синтезе, разработан новый препаративный метод получения диэтил[нитро(диазо)метил]фосфоната, сделавший данный реагент доступным для синтетической практики. На основе реакций [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного и нитро(диазо)метилфосфонового эфиров к алкенам разработан общий препаративный метод синтеза полициклических и биоизостерных фосфоновых аналогов АЦК. Метод позволяет использовать широкий круг алкенов, в том числе, содержащих малые циклы и различные функциональные группы, что привело к осуществлению структурного дизайна новых 1-аминоциклопропановых кислот.

На основе реакций [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира к метиленициклоалканам был разработан универсальный подход к неизвестным ранее нитротриангуланам, которые согласно проведенным экспериментальным термодинамическим исследованиям представляют интерес в качестве новых перспективных высокоэнергетических соединений.

Другим направлением синтетического использования реакций каталитического циклопропанирования с участием этил(нитро)диазоацетата и эфиров метиленициклоалканкарбоновых кислот стало получение конформационно-жестких

аналогов ГАМК спиропентанового и спирогексанового рядов, показавших высокую физиологическую активность по данным *in vivo* испытаний. Изученные нами реакции [1+2]-циклоприсоединения диазофосфонового эфира к метиленициклоалканкарбоксилатам позволяют получать спирановые биоизостерные фосфоновые аналоги ГАМК.

Разработан метод синтеза гетероциклических аналогов ГАМК – новых 5-аминоизоксазол-3-карбоновой и 5-аминоизоксазол-3-фосфоновой кислот – на основе реакции гетероциклизации коммерчески доступных винилфосфоната и винилацетатов с тетранитрометаном в присутствии триэтиламина.

В целом разработан набор универсальных синтетических методов, которые позволяют целенаправленным образом синтезировать разнообразные по строению циклопропановые аминокислоты и аминокислоты.

На защиту выносятся следующие положения:

- Разработаны универсальные синтетические подходы для целенаправленного синтеза циклопропановых карбоновых и фосфоновых аминокислот, содержащих в своем составе структурно-жесткие спироконденсированные и 1,2-аннелированные карбоциклические, а также гетероциклические фрагменты и представляющие интерес в качестве конформационно-жестких аналогов важнейших природных аминокислот.
- Для большой выборки олефиновых субстратов были изучены реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира (ЭНДА), в результате чего была получена серия уникальных 1-нитроциклопропанкарбоксилатов триангуланового строения.
- Предложен новый препаративный метод синтеза эфира нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты (НДМФ) – перспективного диазореагента для получения α -нитроциклопропанфосфонатов – предшественников аминокислот циклопропанового ряда. Сравнение трех диазофосфонатов – диазометилфосфонового эфира (ДМФ), *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (БФДА) и НДМФ – в реакциях циклопропанирования алкенов различного строения показало, что НДМФ существенно более реакционноспособен и препаративно более удобен для синтеза α -аминоциклопропанфосфоновых кислот.
- Впервые установлено, что, в зависимости от структуры исходного алкена в реакциях ЭНДА и НДМФ с олефинами, в том числе содержащими малые циклы, реализуются три направления взаимодействия, основным из которых является реакция [1+2]-циклоприсоединения, приводящая к образованию 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов.
- На основе реакций каталитического циклопропанирования алкенов под действием ЭНДА и НДМФ и дальнейшего восстановления и гидролиза получаемых нитрозамещенных циклопропанкарбоксилатов и циклопропанфосфонатов разработаны универсальные методы синтеза циклопропановых аминокислот различного строения, в

т.ч. двух- и трехосновных аминокислот, являющихся конформационно-жесткими аналогами глутаминовой кислоты.

– На основе метиленциклобутанов и метиленциклопропанов, содержащих сложноэфирную и нитрильную группы, с использованием реакций циклопропанирования алкенов под действием **НДФ**, **ДФ** и этил(диазо)ацетата с последующей трансформацией функциональных групп синтезированы спиропентановые и спирогексановые аминокарбоновые и аминокислотные кислоты, являющиеся конформационно-жесткими аналогами ГАМК. Для отдельных аминокислот этого ряда установлена высокая транквилизирующая и анксиолитическая активность.

– Предложен универсальный метод получения новых энергоемких соединений – нитротриангуланов – на основе реакций гидролиза и декарбоксилирования полиспирановых нитроэфиров. Экспериментальным путем определены термодинамические параметры для серии нитроциклопропанов, содержащих спирановые фрагменты.

– Изучена реакция аминокислотирования в ряду альдегидов, содержащих малые циклы, в результате чего был синтезирован ряд новых аминокислотных циклопропанового и циклобутанового рядов – синтетических предшественников биоизостерных фосфоновых аналогов циклопропилглицина.

– Разработан метод синтеза циклопропилглицинов, исходя из циклопропанкарбоксилатов, с помощью которого был синтезирован 2-метиленциклопропилглицин и ряд циклопропилглициновых аминокислот, содержащих циклооктановый фрагмент.

– На основе реакции гетероциклизации акцепторнозамещенных алкенов с тетранитрометаном в присутствии Et_3N разработаны подходы к синтезу новых конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК в ряду изоксазольных аминокислотных и аминокислотных кислот.

Личный вклад автора заключается в сборе и анализе литературных данных, постановке задач и разработке их методов решения, проведении в рамках заявленной тематики экспериментальных работ, выполнении спектральных исследований, подготовке к публикации статей по теме диссертационной работы, выступлении с докладами на профильных научных конференциях, обобщении и интерпретации полученных результатов и формулировке выводов.

Экспериментальные исследования физиологической активности аминокислот проводились в Центре психического здоровья РАН. Термодинамические параметры нитроспиранов были экспериментально установлены в лаборатории термодинамики кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Расчетные исследования по молекулярному моделированию рецепторов и докингу аминокислот выполнены в лаборатории медицинской химии кафедры МХиТОС химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова под руководством зав. лаб. к.х.н. В.А. Палюлина.

Выражаю свою благодарность д.х.н. Ю. К. Гришину за проведение ЯМР-исследований и консультации по установлению строения полученных соединений.

Благодарю всех соавторов своих публикаций, принимавших участие в выполнении отдельных этапов данной работы.

Выражаю искреннюю благодарность и признательность своим глубокоуважаемым учителям д.х.н. Т.С. Кузнецовой и д.х.н. Е. Б. Авериной за помощь при выполнении данной работы, а также ценные советы и замечания при подготовке диссертации.

Выражаю глубокую признательность академику РАН Н.С. Зефирову за интерес и плодотворное сотрудничество на всех этапах работы.

Степень достоверности и апробация результатов

Синтезированные новые соединения охарактеризованы широким набором современных физико-химических методов анализа, в том числе спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Публикации. Основные результаты работы опубликованы в 21 оригинальной статье в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК РФ, а также 2 патентах и 1 статье в тематическом сборнике по органической химии.

Результаты работы были представлены на следующих научных конференциях: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2016), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2016» (2016), IV Всероссийская конференция по органической химии (2015), 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry «MedChem 2015» (2015), XVII Молодежная школа-конференция по органической химии «Современные проблемы органической химии» (2014), III Всероссийская конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (2014), Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (2014), The 5th International Symposium «The Chemistry of Aliphatic Diazo Compounds: Advances and Outlook» (2011), International Conference «Advanced Science in Organic Chemistry» (2010), XII Молодежная конференция по органической химии (2009), International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (YSCOS-3, InterYCOS-2005, InterYCOS-2009) «Universities contribution in the Organic Chemistry Progress» (2002, 2005, 2009), всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем», Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2009, 2008, 2007, 2005, 2002), IX Научная школа конференции по органической химии (2006), XV Международная конференция по химической термодинамике в России (2005), Научная конференция «Ломоносовские чтения» (2005),

Всероссийский научный симпозиум по термодинамике и калориметрии (2004), Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (2004), Юбилейная научная конференция «Герасимовские чтения» (2003), Международная конференция VII Conference on the Chemistry of Carbenes and Related Intermediates (2003) и отражены в 25 тезисах докладов вышеперечисленных конференций.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, 3-х глав (литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части), выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 323 страницах, содержит 19 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками и 204 схемами, список цитируемой литературы насчитывает 449 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

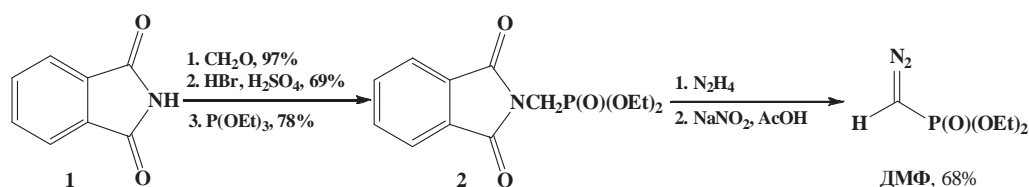
Реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения были положены в основу создания методов получения полиспироциклических циклопропановых аминокарбоновых кислот и их биоизостеров – соответствующих аминокислот, а также для направленного синтеза библиотек новых биологически активных соединений с учетом данных компьютерного моделирования. При разработке карбеновых подходов было важно выбрать для присоединения к олефиновым субстратам такие карбены, аддукты с которыми можно было бы на последующих стадиях трансформировать в целевые соединения. Анализ синтетических методов показал, что этим требованиям удовлетворяют такие diazo-реагенты, как этил(нитро)диазоацетат (ЭНДА) и диэтил[нитро(диазо)метил]фосфонат (ДМФ). Кроме этого, учитывая, что реакционная способность диазофосфонатов по отношению к алкенам изучена в гораздо меньшей степени, чем аналогичные реакции с участием эфиров диазосоединений, мы предварительно изучили реакции диазометилфосфонатов с олефинами различного строения.

1. Изучение реакционной способности нитро(диазо)уксусного эфира и эфиров диазофосфоновой кислоты по отношению к алкенам

1.1. Реакции диэтил(диазометил)фосфоната (ДМФ) с алкенами

Разработка подходов к синтезу аминокислот спиранивого ряда – биоизостерных конформационно-жестких аналогов ГАМК и глутаминовой кислоты – предполагает получение соединений, содержащих циклопропанфосфонатный фрагмент, для конструирования которых наиболее целесообразно использовать реакции циклопропанирования метиленикклоалканов под действием ДМФ. Нами было предпринято исследование реакционной способности ДМФ по отношению к олефинам различного строения. ДМФ был получен по известному методу из фталимида **1** (схема 1).

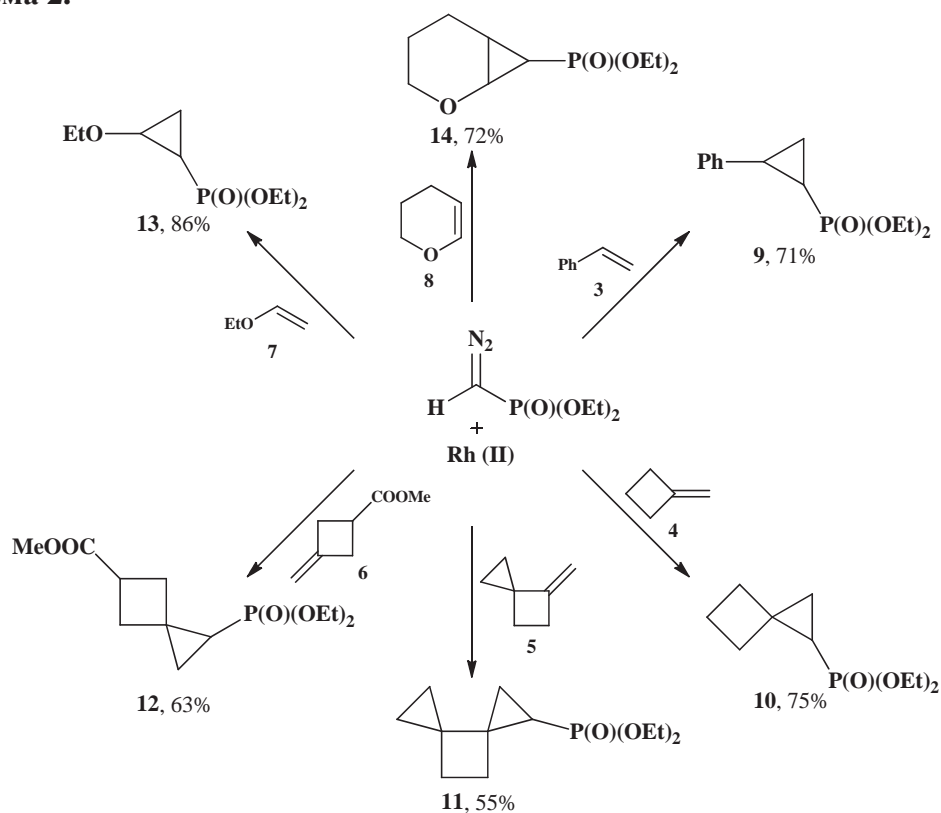
Схема 1.



До наших работ были описаны реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к нескольким олефинам, преимущественно к стиrolам. Мы изучили реакционную способность ДМФ по отношению к олефинам различного строения, в том числе к олефинам, содержащим малые циклы, в условиях реакций [1+2]-циклоприсоединения с использованием в качестве катализатора тетраацетата диродия. Было найдено, что ДМФ гладко присоединяется к алкенам **3–6** с пространственно

незатрудненной двойной связью, образуя соответствующие циклопропановые аддукты **9–12** с хорошими выходами (схема 2). Аналогичные результаты были получены и для донорных олефинов – этилвинилового эфира **7** и дигидропирана **8**.

Схема 2.



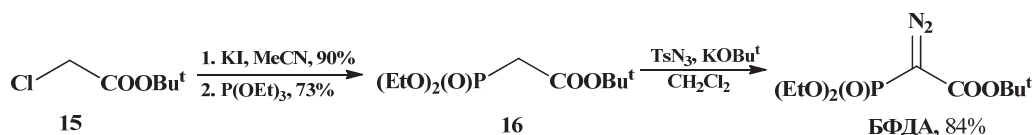
По мере увеличения стерической нагруженности олефинового субстрата выход циклопропанов резко снижается. Так, выход циклоаддукта в реакции с участием гексена-1 по данным спектроскопии ЯМР ^{31}P составляет менее 15%, а в случае циклогексена образования циклопропанфосфоната зафиксировано не было. Аналогичная ситуация наблюдается и для тетразамещенных алкенов – дициклопропилидена и дициклобутилидена.

Таким образом, мы изучили реакционную способность диазоэфира **ДМФ** по отношению к ряду алкенов алициклического строения и на этой основе разработали препаративно удобную методику синтеза циклопропанфосфонатов, в том числе спиранового строения.

1.2. Реакции трет-бутил[диэтоксифосфорил(диазо)]ацетата (**БФДА**) с алкенами

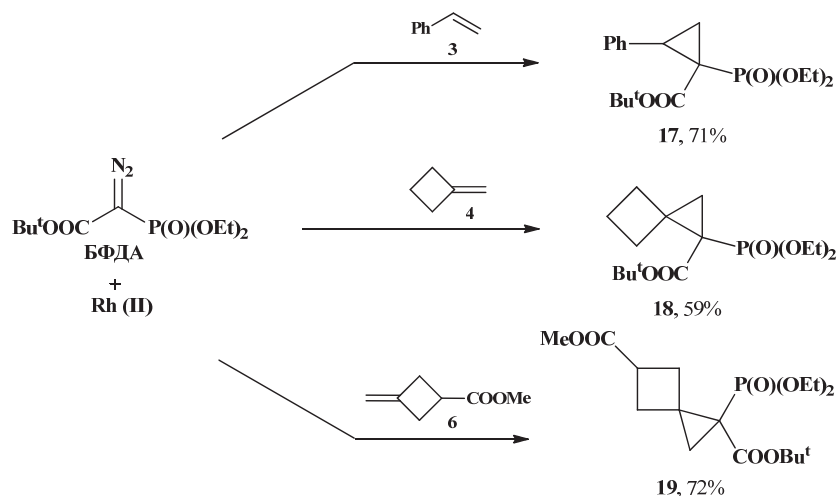
Следующий этап нашей работы был связан с изучением реакций [1+2]-циклоприсоединения **БФДА** к алкенам с целью получения циклопропанфосфонатов, содержащих трет-бутоксикарбонильную группу, которую можно трансформировать в аминогруппу. Синтез **БФДА** был проведен на основе коммерчески доступного трет-бутилового эфира хлоруксусной кислоты **15** по известному методу (схема 3).

Схема 3.



Изучая поведение **БуФДА** в условиях каталитического [1+2]-циклоприсоединения к различным олефинам, мы обнаружили, что данный диазореагент обладает неожиданно низкой реакционной способностью. Выделить и охарактеризовать удалось лишь три новых представителя ряда *трет*-бутоксифосфоноциклопропанов **17–19**, образующиеся из пространственно незатрудненных алкенов **3, 4, 6** при нагревании с **БуФДА** в присутствии тетраацетата диродия. (схема 4).

Схема 4.



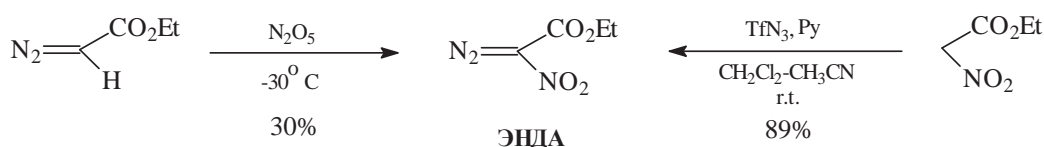
Таким образом, несмотря на доступность **БуФДА**, использование этого реагента для получения циклопропановых α -аминофосфоновых кислот в большинстве случаев является невозможным по причине его низкой активности, что ограничивает круг алкенов, вступающих в реакции циклопропанфосфонирования.

1.3. Изучение реакций этил(нитро)диазоацетата и диэтил[нитро(диазо)метил]фосфоната с алкенами, содержащими малые циклы

Каталитическое циклопропанирование алкенов нитро(диазо)эфирами может служить эффективным методом получения 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов – синтетических предшественников 1-аминоциклопропанкарбоновых и, биоизостерно аналогичных им, 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот. С целью синтеза циклопропановых α -нитроэфиров различного строения мы изучили реакции [1+2]-циклоприсоединения этилового эфира нитро(диазо)уксусной кислоты (**ЭНДА**) и нитро(диазо)метилфосфонового эфира (**НДМФ**) с большой серией полициклических непредельных соединений, содержащих малые циклы, в присутствии тетраацетата диродия.

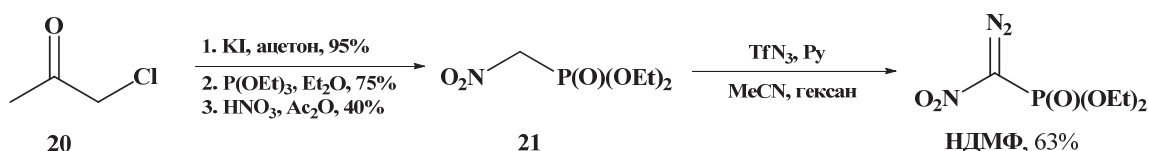
Для получения ЭНДА мы использовали два подхода, первый из которых заключался в нитровании диазоуксусного эфира оксидом азота (V), генерированным из N_2O_4 в атмосфере озона. Препаративно более удобной для синтеза ЭНДА оказалась реакция диазопереноса с участием нитроуксусного эфира и трифлил азида (схема 5).

Схема 5.



В литературе описан единственный пример получения НДМФ. Этот метод синтеза НДМФ основан на реакции нитрования ДМФ оксидом азота (V) и имеет ряд существенных недостатков, таких как низкий выход продукта нитрования, неселективность данной реакции и сложность выделения НДМФ из реакционной смеси. Видимо, именно этими факторами определяется то, что реакционная способность НДМФ оказалась неизученной до настоящего времени. Нами был разработан альтернативный, препаративно более удобный метод синтеза НДМФ из коммерчески доступного хлорацетона **20** (схема б). Реакции Финкельштейна и Арбузова с участием хлорида **20** последующими нитрованием и деацилированием приводят к нитрометилфосфоновому эфиру **21**, введение которого в реакцию диазопереноса с трифторметансульфонилазидом в присутствии пиридина позволяет получать НДМФ с хорошим выходом.

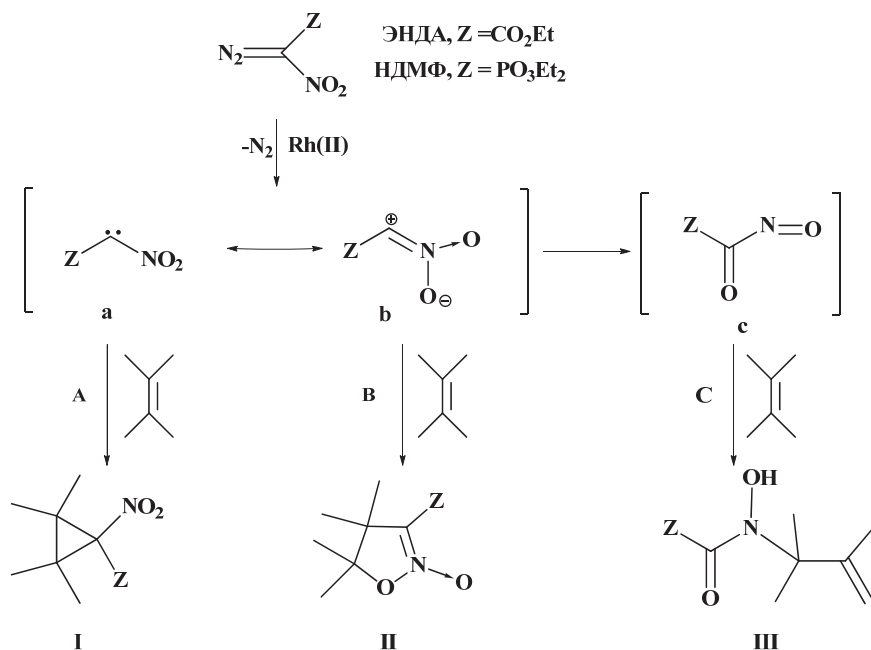
Схема 6.



Мы провели изучение широкого ряда алкенов в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения с ЭНДА и НДМФ в присутствии тетраацетата диридия. Было установлено, что в зависимости от строения непредельного субстрата могут реализовываться три направления взаимодействия этих диазофилов с олефинами (схема 7, пути А, В и С).

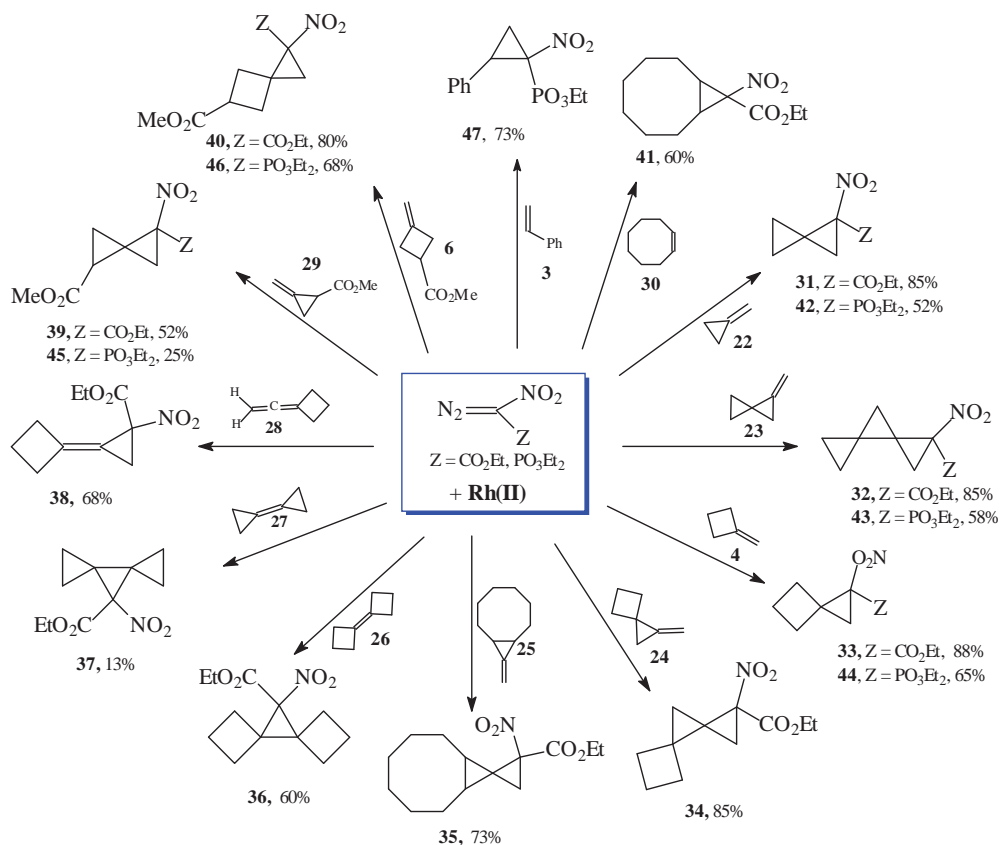
В соответствии с предложенной схемой, при взаимодействии с родиевым катализатором ЭНДА и НДМФ теряют молекулу азота с образованием нитрокарбена **а**. [1+2]-Циклоприсоединение интермедиата **а** к олефинам, приводящее к получению α -нитроциклопропанкарбоксилатов и фосфонатов типа **I**, является основным направлением взаимодействия (путь А) для большинства изученных олефинов. В ряде случаев карбен **а** способен реагировать как 1,3-диполь **б** с образованием изоксазолин-N-оксидов типа **II** (путь В, реакция [3+2]-циклоприсоединения), или необратимо перегруппировываться в ацилнитрозопроизводное **с**, которое далее реагирует как енофил с образованием производных гидроксамовых кислот типа **III** (путь С, еновая реакция).

Схема 7.



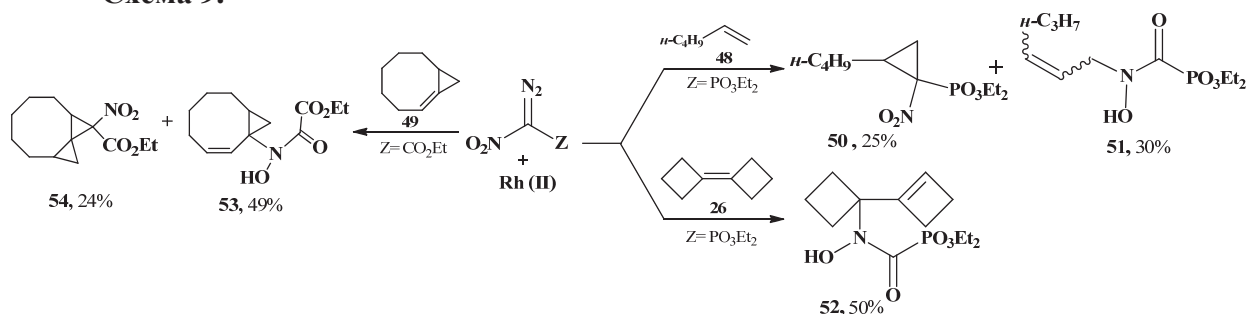
Мы установили, что ЭНДА и НДМФ, в большинстве случаев, гладко присоединяются к олефинам с пространственно незатрудненной двойной связью в присутствии каталитических количеств $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ с образованием циклопропановых нитроэфиров **31–47** с выходами от умеренных до высоких (схема 8). Изучение в этой реакции алкенов с малыми циклами представляет особый интерес, поскольку образующиеся циклопропановые аддукты являются перспективными синтетическими предшественниками новых α -аминокислот циклопропанового и триангуланового рядов.

Схема 8.



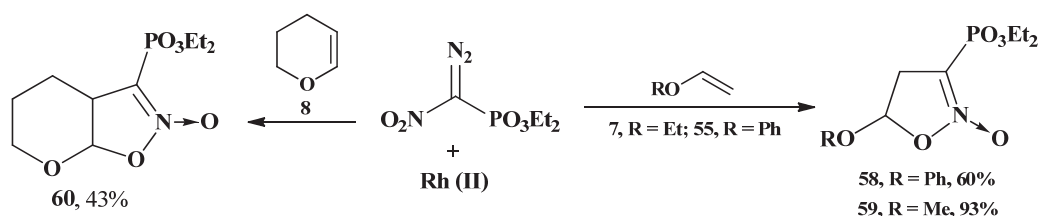
По мере возрастания стерических затруднений в олефиновом субстрате и, соответственно, падения его реакционной способности, выходы циклопропановых аддуктов понижаются, и, вместе с этим, наблюдается образование побочных продуктов и продуктов разложения нитрокарбенов. В этих случаях нами найдены примеры необычной реакционной способности нитро(диазо)эфиров. Так, для гексена-1 **48** в реакции с НДМФ и циклозамещенного метиленициклопропана **49** в реакции с ЭНДА выходы циклопропанов **50**, **54** не превышают 25%, а основными продуктами этих реакций являются производные гидроксамовых кислот **51** и **53**, образующиеся в результате изомеризации карбенов в нитрозосоединения, которые далее вступают с алкенами в еновую реакцию. В случае бициклобутилидена **26** в реакции с НДМФ циклопропанфосфонат не образуется и единственным продуктом является гидроксикарбоимилфосфонат **52** (схема 9). При взаимодействии НДМФ с циклогексеном и дициклопропилиденом в реакционных смесях были зафиксированы только продукты разложения диазофосфоната.

Схема 9.



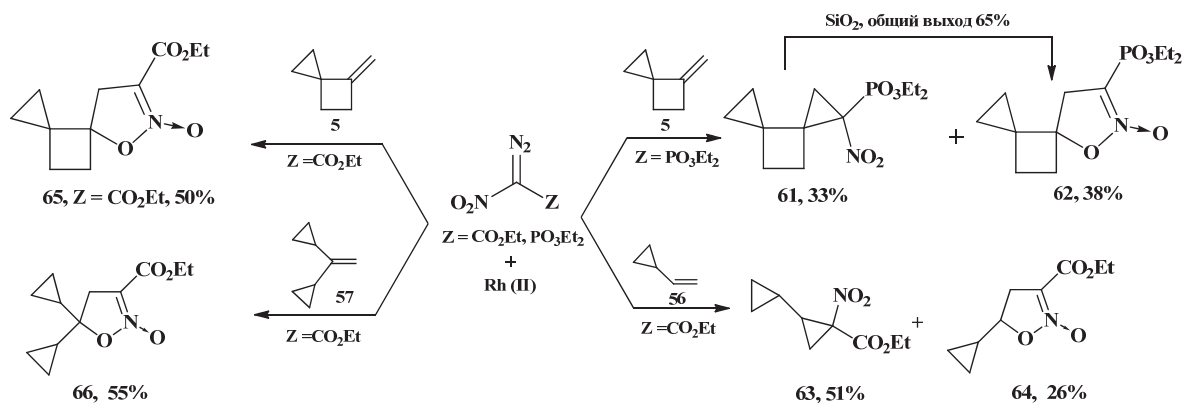
Реакции ЭНДА и НДМФ с виниловыми эфирами **7**, **8**, **55** и винилциклопропанами **5**, **56**, **57** протекают с образованием продуктов реакций [3+2]-циклоприсоединения – изоксазолин-*N*-оксидов **58–60**, **62**, **64–66** (схемы 10 и 11). Так, в случае донорных алкенов – виниловых эфиров **7**, **8**, **55** – *N*-оксиды изоксазолинов **58–60** являются единственными продуктами реакции с НДМФ (схема 10).

Схема 10.



В результате реакций винилциклопропанов **5**, **56** и **57** с НДМФ и ЭНДА, изоксазолин-*N*-оксиды **62**, **64–66**, зачастую, образуются в смеси с бициклопропановыми нитроэфирами **61** и **63** (схема 11).

Схема 11.



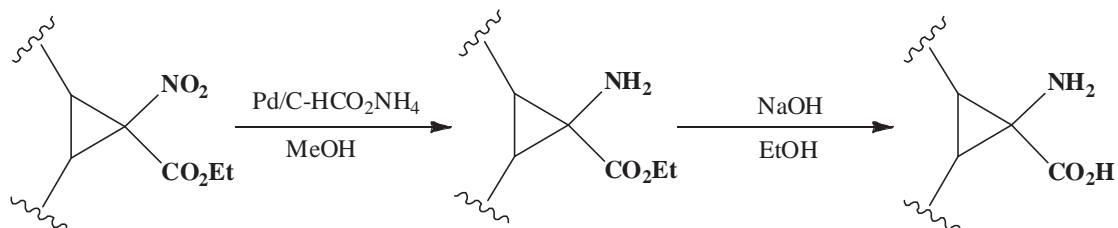
Установлено, что в процессе разделения полученной смеси *N*-оксида **62** и нитроциклопропанфосфоната **61**, последний количественно перегруппировывается в *N*-оксид **62**. По-видимому, движущей силой процесса изомеризации нитроциклопропанов в изоксазолин-*N*-оксиды является уменьшение напряжения в циклическом фрагменте при переходе от трехчленного цикла к пятичленному.

Таким образом, мы изучили реакционную способность диазоэфиров: ЭНДА, ДМФ, НДМФ и БДМФ по отношению к алкенам алициклического строения и разработали препаративно удобный подход к 1-нитроциклопропанкарбоксилатам и фосфонатам. Следующий этап нашей работы был связан с изучением возможности использования полученных нитроэфиров в синтезе полиспироциклических 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот типа АЦК и их биоизостерных фосфорных аналогов.

2. Синтез полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых и 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот

В результате реакций [1+2]-циклоприсоединения ЭНДА и НДМФ к олефинам был получен большой ряд новых нитроциклопропановых аддуктов **31–46**, **50**, **54**, **61**, **63**, которые далее были использованы в синтезе 1-аминоциклопропановых кислот. Ключевой стадией превращения 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов в соответствующие аминокислоты является стадия восстановления нитрогруппы до аминогруппы. Сложность выбора восстановителя в случае соединений данного типа связана с наличием лабильного трехчленного цикла, который может раскрываться в условиях гидрогенолиза. На примере α -нитроэфиров циклопропанкарбоновых кислот было проведено изучение серии известных восстановительных систем, таких как формиат аммония–Pd/C, $N_2H_4 \cdot HCO_2H$, $NaBH_4$ –Pd/C, H_2 –Ni–Ra, H_2 –Pd/C. Наилучшие результаты были получены для системы HCO_2NH_4 –Pd/C, которая в дальнейшем была использована для успешного восстановления целого ряда полициклических циклопропановых нитрокарбоксилатов **33**, **35**, **36**, **40**, **41**, **54**, **63**. Аминоэфиры **68–74** образуются с высокими выходами, а их последующее омыление в щелочной среде гладко приводит к соответствующим полициклическим аминокислотам **75–81** (Таблица 1).

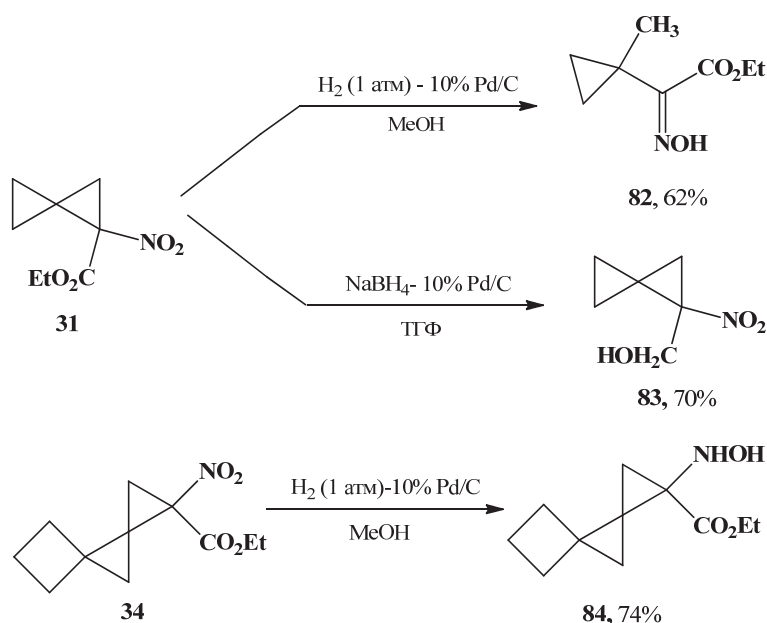
Таблица 1. Восстановление α -нитроциклопропанкарбоксилатов с использованием системы $\text{HCO}_2\text{NH}_4\text{-Pd/C}$ и гидролиз полученных аминоэфиров. Синтез спиранных аминокарбоновых кислот.



Нитроэфир	Аминоэфир	Выход, %	Аминокислота	Выход, %
 33	 68	82	 75	89
 36	 69	88	 76	84
 40	 70	73	 77	69
 41	 71	79	 78	65
 63	 72	71	 79	92
 35	 73	89	 80	87
 54	 74	68	 81	70

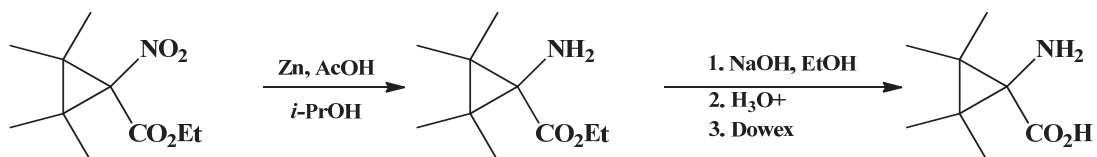
Однако ряд 1-аминоциклопропанкарбоксилатов триангуланового строения не может быть получен аналогичным образом, т.к. оказалось, что использование системы $\text{HCO}_2\text{NH}_4\text{-Pd/C}$ для восстановления нитрогруппы в субстратах, содержащих лабильные спиропентановые фрагменты, приводит к сложным смесям продуктов раскрытия трехчленных циклов. Так, восстановление 1-нитроспиропентанкарбоксилатов **31**, **34** водородом в присутствии Pd/C протекает с образованием оксима **82** и гидроксилamina **84**, соответственно. При использовании системы $\text{NaBH}_4\text{-Pd/C}$ в случае нитроэфира **31** происходит селективное восстановление сложноэфирной группы в спиртовую с сохранением нитрогруппы (схема 12).

Схема 12.



Восстановить нитроэфиры триангуланового ряда в соответствующие аминопроизводные с сохранением спиропентанового фрагмента нам удалось при использовании в качестве восстановителя системы $\text{Zn-AcOH}^i\text{-PrOH}$. Возможности реакции были продемонстрированы на примере восстановления нитроциклопропанкарбоксилатов **31**, **32**, **34** и **39** (Таблица 2). Аминоэфиры **85–88** были синтезированы с высокими выходами, их последующий гидролиз в щелочной среде приводит к образованию целевых спиропентановых аминокислот **89–92**.

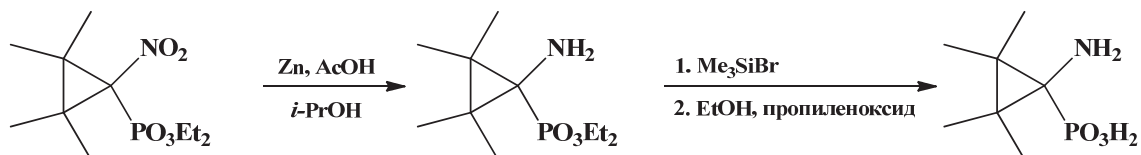
Таблица 2. Восстановление α -нитроциклопропанкарбоксилатов спиропентанового ряда с использованием системы $Zn-AcOH-i-PrOH$ и гидролиз полученных аминоэфиров. Синтез аминокарбоновых кислот со спиросочлененными малыми циклами.



Нитроэфир	Аминоэфир	Выход, %	Аминокислота	Выход, %
 31	 85	89	 89	87
 32	 86	91	 90	90
 34	 87	76	 91	85
 39	 88	80	 92	90

Оказалось, что система $Zn-AcOH-i-PrOH$ для восстановления нитрогруппы триангулановых α -нитро(этоксикарбонил)циклопропанов является эффективной и в случае восстановления α -нитроциклопропанфосфонатов **17, 42–45, 50** (Таблица 3). При этом соответствующие аминофосфонаты **93–98** образуются с высокими выходами и являются непосредственными синтетическими предшественниками целевых фосфоновых аминокислот. Было установлено, что расщепление диэтоксифосфорильного фрагмента аминофосфонатов **93–98** под действием триметилсиллбромидом с последующей обработкой спиртовым раствором пропиленоксида приводит к получению аминокциклопропанфосфоновых кислот **99–104** с практически количественными выходами.

Таблица 3. Восстановление α -нитроциклопропанфосфонатов с использованием системы $Zn-AcOH-i-PrOH$ и гидролиз полученных аминофосфоновых эфиров. Синтез 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот со спиросочлененными малыми циклами.



Нитроэфир	Аминоэфир	Выход, %	Аминокислота	Выход, %
 17	 93	81	 99	93
 44	 94	86	 100	95
 42	 95	91	 101	94
 43	 96	89	 102	92
 45	 97	85	 103	78*
 50	 98	91	 104	87

* Выход указан после реакции гидролиза метоксикарбонильной группы под действием 1N HCl.

Таким образом, нами был разработан препаративно удобный трехстадийный метод синтеза спирановых α -аминоциклопропановых кислот на основе реакций: 1) каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитродиазоэфиров к олефинам, содержащим малые циклы, 2) восстановления α -нитроэфиров циклопропанового ряда до соответствующих аминоэфиров и 3) последующего гидролиза. Было получено 17 новых α -аминоциклопропановых кислот, среди которых особый интерес представляют аминокислоты **77**, **92** и **103**, которые являются конформационно-жесткими и биоизостерными аналогами глутаминовой кислоты.

3. 1,1-Динитроциклопропан и нитроциклопропаны спиранового строения.

Синтез и термохимические свойства

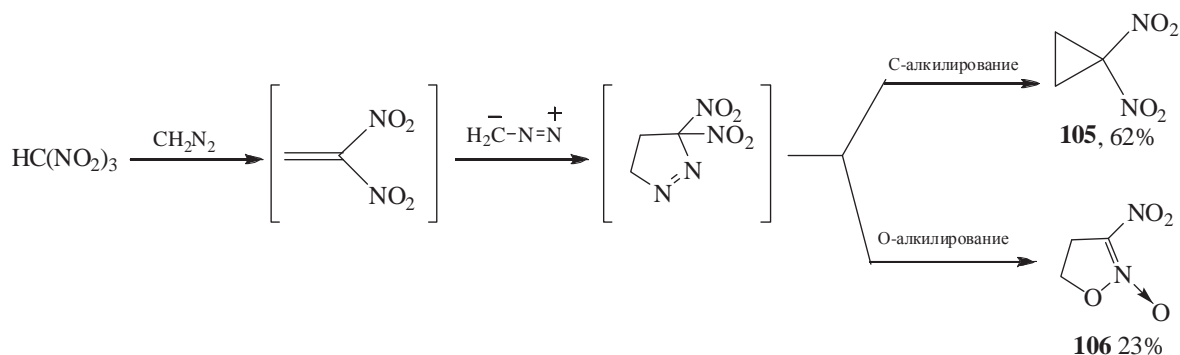
В процессе работы мы нашли еще одно новое направление синтетического использования 1-нитроциклопропанкарбоксилатов – разработали на их основе методы получения полиспироциклических нитроциклопропанов.

Полиспирановые нитросоединения, содержащие малые циклы, являются новыми энергоемкими соединениями, в молекулах которых напряженные циклопропановые и полиспироциклические фрагменты сочетаются с высокоэнергетической нитрогруппой. Однако синтез таких нитросоединений – экспериментально сложная задача, и до выполнения наших исследований в этой области были получены лишь единичные представители этого ряда соединений – нитроциклопропан и некоторые его производные, а также 1,2-динитроспиропентан.

Принципиальной задачей являлось получение другого базового соединения ряда нитроциклопропанов – *гем*-динитроциклопропана **105**, для которого в литературе были известны, по крайней мере, три неудачных синтетических подхода. Циклизация 1-иод-3,3-динитропропана под действием оснований протекает как реакция *O*-алкилирования и приводит к *N*-оксиду изоксазолина **106**.^[1] Взаимодействие динитрокарбена, генерируемого из солей тринитрометана, с алкенами протекает как реакция [3+2]-циклоприсоединения и также приводит к образованию *N*-оксидов 3-нитроизоксазолинов.^[2] Попытки электрофильного нитрования по α -углеродному атому нитроциклопропанов не приводят к замещению, а дают в условиях генерирования циклопропильного аниона продукты его димеризации.^[3]

Мы разработали метод синтеза уникального соединения **105** реакцией нитроформа с диазометаном в бензоле и впервые получили *гем*-динитроциклопропан, который оказался достаточно высокоплотным и вполне стабильным соединением (схема 13).

Схема 13.



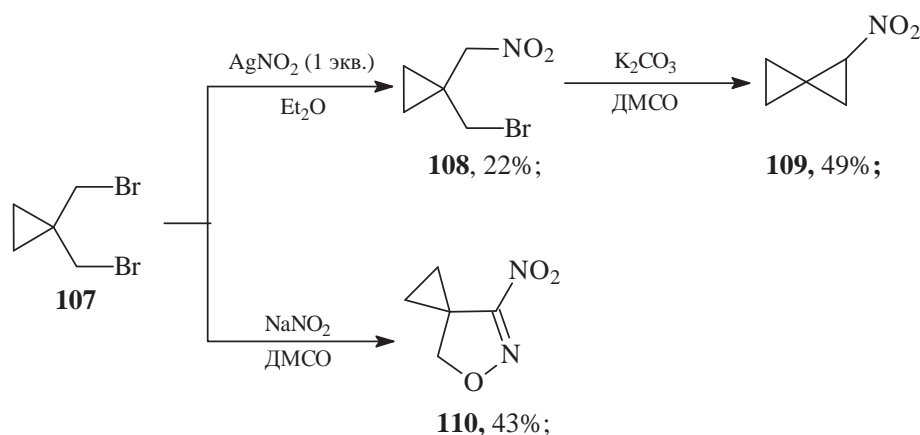
^[1] В.А. Тартаковский, В.Г. Грибов, И.А. Савостьянова, С.С. Новиков // *Изв. АН, Сер. Хим.* **1965**, (9), 1644.

^[2] И.Е. Членов, М.В. Кашутина, С.Л. Иоффе, С.С. Новиков, В.А. Тартаковский // *Изв. АН, Сер. Хим.* **1969**, (4), 2085.

^[3] Y. Kai, P. Knochel, S. Kwiatkowski, J. D. Dunitz, D. Seebach, H.-O. Kalinowski // *Helv. Chim. Acta*, 1982, **65**, 137.

Простейший нитротриангулан – нитроспиро[2.2]пентан **109** до наших работ также не был известен. Мы изучили возможность его синтеза на основе реакции 1,3-дегидрогалогенирования 1-бромметил-1-нитрометилциклопропана **108** (схема 14).

Схема 14.

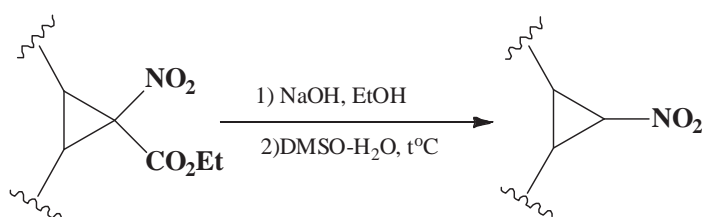


Очевидно, что использование реакции 1,3-дегидрогалогенирования в синтезе нитрополиспироциклоалканов более сложного строения является препаративно нерешаемой задачей.

Мы разработали общий подход к получению нитрополиспиранов на основе последовательности реакций омыления и декарбоксилирования полициклических нитро(этоксикарбонил)циклопропанов **31–34, 36** (Таблица 4). В этих реакциях не образуются побочные продукты и целевые нитросоединения выделяются с высокими выходами. Таким образом, нами были синтезированы первые представители нитроспироциклопропанов (нитротриангуланов) **111, 112, 114**, а также другие нитрозамещенные полиспироциклоалканы **113** и **115**. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод об универсальности этого подхода для получения 1-нитроспироциклоалканов различного строения.

Синтезированные нами нитросоединения относятся к новым высокоэнергетическим структурам, и следующим этапом нашей работы явилось изучение их термохимических свойств. Учитывая, что многие нитросоединения являются взрывчатыми веществами и, что в литературе до наших работ отсутствовали экспериментальные данные по теплотам сгорания даже для базового нитроциклопропана **116**, термохимические исследования в ряду нитроциклопропанов и нитрополиспиранов представляют значительный интерес для теоретической и прикладной химии.

Таблица 4. Синтез нитротриангуланов.



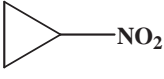
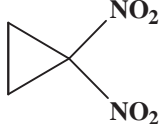

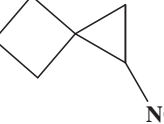
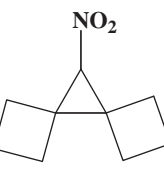
Нитроэфир	Нитроциклопропан	Выход, %
 31	 111	78
 32	 112	52
 33	 113	82
 34	 114	56
 36	 115	89

В настоящей работе нами совместно с лабораторией термодинамики химического факультета МГУ впервые экспериментальным путем были найдены теплоты сгорания и надежно определены стандартные энтальпии образования нитро- и *гем*-динитроциклопропанов **116** и **105**, а также трех нитроспиранов **111**, **113**, **115** (Таблица 5).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что синтезированные нами нитроспираны действительно являются соединениями с высокими

положительными значениями энтальпий образования. Вместе с этим, они отличаются стабильностью как по отношению к повышенным температурам, так и при хранении, и имеют достаточно высокие значения плотностей.

Таблица 5. Термохимические свойства нитроциклопропанов.

Соединение	d , г/см ³	$-\Delta_{cu}^{\circ}$, Дж/г	$-\Delta_c H_m^{\circ}$, кДж/моль	$\Delta_f H_m^{\circ}(ж)$, кДж/моль	$\Delta_{var} H_m^{\circ}$, кДж/моль	$\Delta_f H_m^{\circ}(г)$, кДж/моль
 116	1.135	21570 ±35	1877.7 ±3.1	-17.4 ±3.1	44.7	27.3
 105	1.423	13570 ±47	1787.3 ±7.8	35.1 ±7.8	52.7	87.8
 111	1.181	27355 ±39	3094.9 ±4.4	126.9 ±4.4	47.7	174.6
 113	1.172	29493 ±47	3751.7 ±5.9	104.4 ±5.9	49.7	154.1
 115	1.211	33114 ±47	5609.1 ±7.8	-76.2 ±7.8	80.3	4.1

4. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда и их биоизостерных фосфоновых аналогов

Следующий этап нашего исследования был посвящен синтезу неприродных полициклических аминокислот, содержащих циклопропилглициновый фрагмент (аминокислоты типа ЦПГ, Рисунок 1), на основе метиленициклопропана и олефинов циклооктанового ряда. Особый интерес представляло изучение возможности введения второй карбоксильной группы в молекулы синтезируемых аминокислот, поскольку такие соединения, согласно компьютерному прогнозу, могут рассматриваться как конформационно-жесткие аналоги лигандов глутаматных рецепторов.

Для создания циклопропилглицинового фрагмента в молекулах аминокислот мы предложили использовать реакцию каталитического присоединения диазоуксусного

эфира к соответствующим алкенам и далее для получаемых аддуктов проводили серию функциональных превращений сложноэфирной группы в аминокислотную. Ключевой стадией такой схемы является модифицированная реакция Штреккера для получения гидантоинов.

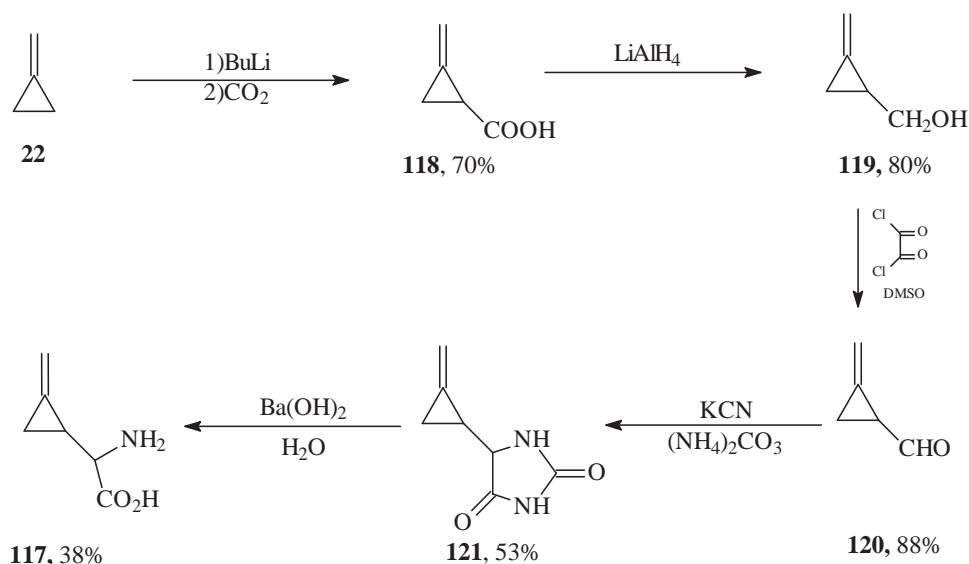
Следует отметить, что адаптация известных классических стадий синтеза аминокислот к получению полициклических циклопропилглицинов потребовала дополнительных исследований и доработки методик из-за специфики химического поведения циклопропановых соединений и, особенно, спиропентанов, ввиду легко протекающих реакций раскрытия малых циклов и изомеризации.

4.1. Синтез α -(метиленициклопропил)глицина

Природный α -(метиленициклопропил)глицин **117** впервые был получен из незрелых плодов *Blighia sapida* и обладает высокой физиологической активностью, в частности, способен вызывать гипогликемию у животных. К началу выполнения данной работы был известен единственный пример получения аминокислоты **117** восьмистадийным синтезом из *L*-аллилглицина.

В качестве универсального подхода к аминокислотам циклопропилглицинового ряда мы разработали схему синтеза рацемического α -(метиленициклопропил)глицина **117** из коммерчески доступного метиленициклопропана **22** в соответствии со схемой 15.

Схема 15.



Метиленициклопропанкарбоновая кислота **118** была синтезирована депротонированием метиленициклопропана **22** под действием BuLi с последующей обработкой литиевого производного твердым CO₂. Трансформацию карбокси-группы в альдегидную осуществляли восстановлением кислоты **118** в соответствующий карбинол

119 и окислением последнего до лабильного альдегида **120**. Гидантоин **121** был синтезирован стандартным образом согласно схеме 15, а последующий гидролиз его 1N раствором гидроксида бария приводит к глицину **117** с выходом 38%. Согласно данным спектроскопии ЯМР аминокислота **117** и гидантоин **121** были выделены в виде смеси 2-х диастереомеров в примерно равном соотношении.

4.2. Синтез полициклических циклопропилглицинов на основе олефинов циклооктанового ряда

Серия новых неприродных полициклических аминокислот циклопропилглицинового ряда была синтезирована нами из циклооктена **122**, бицикло[6.1.0]нон-2-ена **123**, а также циклооктадиенов **124** и **125** (Таблица 6) на основе схемы 15.

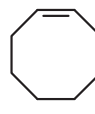
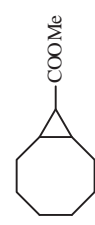


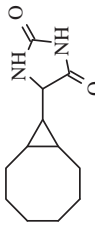

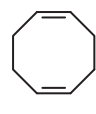
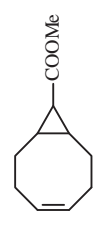
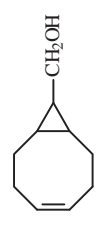
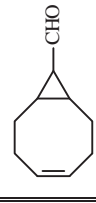
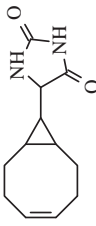

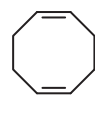
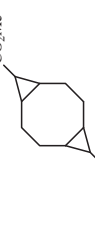

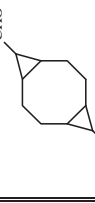
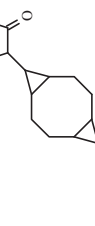
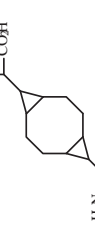
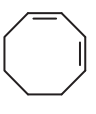
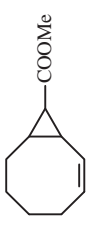
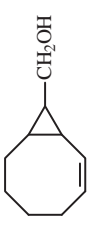

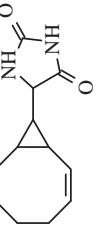
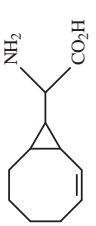
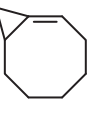



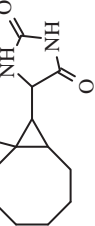

Мы получили пять полициклических моно- и дикарбоксициклопропанов **126–130** – исходных соединений для синтеза целевых аминокислот – реакцией [1+2]-циклоприсоединения диазоуксусного эфира к олефинам и диенам циклооктанового ряда. Восстановление сложных эфиров **126–130** алюмогидридом лития протекает с количественными выходами спиртов **131–135**, которые далее использовались нами без дополнительной очистки (Таблица 6).

Окисление спиртов **131–135** до альдегидов проводили с использованием комплекса ДМСО–оксалил хлорид (метод Сверна) или хлорхромата пиридиния (реагент Кори). Альдегиды **136–140** были синтезированы с высокими выходами (79–94 %).

Для синтеза 5-циклопропилзамещенных гидантоинов **141–145** из альдегидов **136–140** нами была использована реакция Штреккера – взаимодействие альдегидов с KCN и карбонатом аммония при нагревании в водном этаноле. В результате этой реакции были получены гидантоины **141–145** с высокими выходами (75–90%). Последующий гидролиз гидантоинов проводили в щелочных условиях с использованием Ba(OH)₂, в результате которого были выделены аминокислоты **146–150** с удовлетворительными выходами (42–52%).

Таким образом, на основе доступных олефинов и диенов циклооктанового ряда, согласно схеме 15, были синтезированы пять новых неприродных циклопропилглицинов, содержащих циклооктановые фрагменты.

Таблица 6. Синтез циклопропилглицинов, содержащих циклооктановый фрагмент.

Олефин	Эфир	Выход, %	Спирт	Выход, %	Альдегид	Выход, %	Гидантоин	Выход, %	Аминокислота	Выход, %
 122	 126	51	 131	74	 136	79**	 141	75	 146	43
 124	 127	53	 132	91	 137	91***	 142	80	 147	52
 124	 128	7*	 133	98	 138	88***	 143	82	 148	42
 125	 129	51	 134	94	 139	91***	 144	89	 149	49
 123	 130	63	 135	97	 140	94**	 145	91	 150	44

* Дикарбоксилат **128** был выделен в качестве побочного продукта при получении монокарбоксилата **127**.

** Альдегиды синтезированы по методу Сверна (ДМСО-оксалилхлорид).

*** Альдегиды синтезированы по методу Кори (хлорхромат пиридиния).

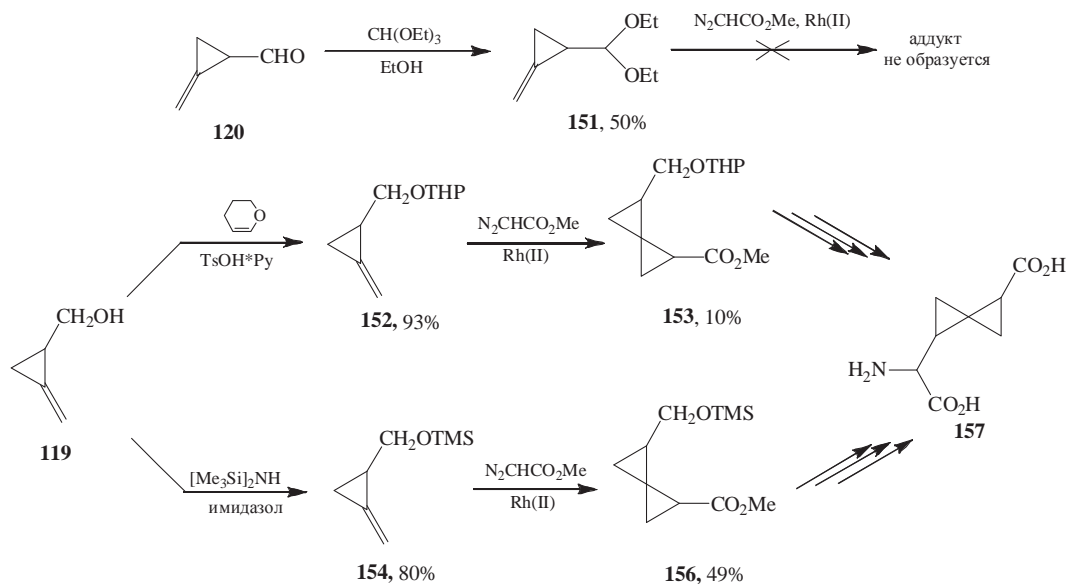
4.3. Разработка подходов к синтезу двухосновных полициклических аминокислот – гомологов глутаминовой кислоты

Направленный дизайн новых высокоэффективных физиологически активных соединений рассматривается как одна из важнейших проблем современной органической химии. Актуальным направлением в рамках этой проблемы является конструирование новых лигандов глутаматных рецепторов, включающее структурные модификации известных лигандов и способствующее увеличению их активности и селективности. В рамках данной работы в качестве важного этапа в разработке подходов к перспективным аминокислотам были изучены возможности введения второй карбоксильной группы в молекулы циклопропилглицинов и, соответственно, синтез двухосновных полициклических аминокислот – аналогов глутаминовой кислоты. Очевидно, что при переходе к синтезам двухосновных аминокислот спироциклического строения существенно возрастает сложность экспериментальных подходов.

На первоначальном этапе мы изучили реакции присоединения диазоуксусного эфира к двойной связи защищенных по функциональной группе спиртов или альдегидов с последующей серией превращений функциональных групп. В качестве модельных соединений для изучения подходов к двухосновным аминокислотам нами были выбраны карбинол **119** и альдегид **120**.

Введение ацетальной защиты в молекулу альдегида **120** происходит с умеренным выходом, однако образующийся ацеталь **151** не вступает далее в реакцию [1+2]-циклоприсоединения с диазоуксусным эфиром (схема 16). Причиной этому, по-видимому, является чувствительность реакции присоединения этоксикарбонилкарбеноида к стерическим особенностям молекулы ацетала **151**.

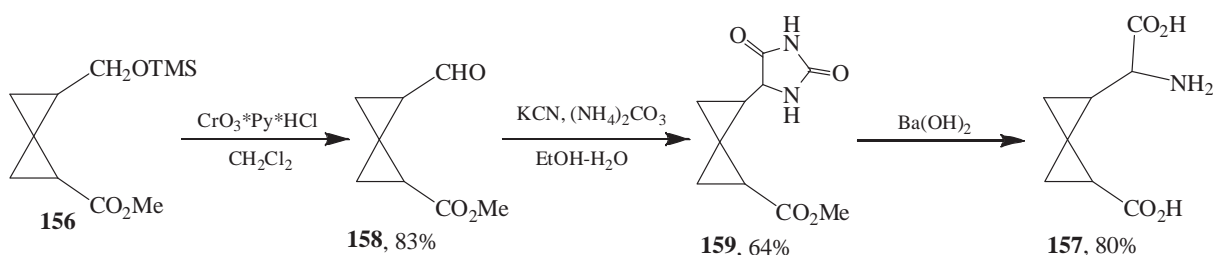
Схема 16.



Для защиты гидроксильной группы метиленициклопропилкарбинола **119** мы использовали тетрагидропиранильную и триметилсилильную защитные группы. Реакция непредельного спирта **119** с дигидропираном протекает в мягких условиях с почти количественным выходом эфира **152**, однако последующее присоединение к нему диазоуксусного эфира происходит с низким выходом аддукта **153**, не превышающим 10% даже после многократной обработки реакционной смеси карбоксиметилкарбеноидом.

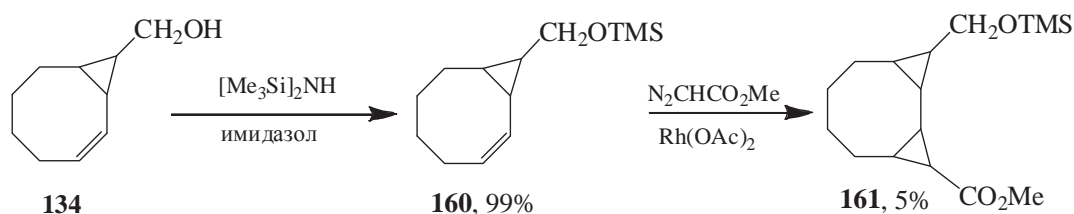
Более успешным оказалось использование триметилсилильной защиты. В этом случае образование сложного эфира **156** протекает с существенно большим выходом (схема 16). Далее эфир **156** был использован для получения целевой 4-(аминокарбоксиметил)спиропентанкарбоновой кислоты (**157**) – нового перспективного лиганда метаботропных глутаматных рецепторов согласно компьютерному прогнозу (схема 17).

Схема 17.



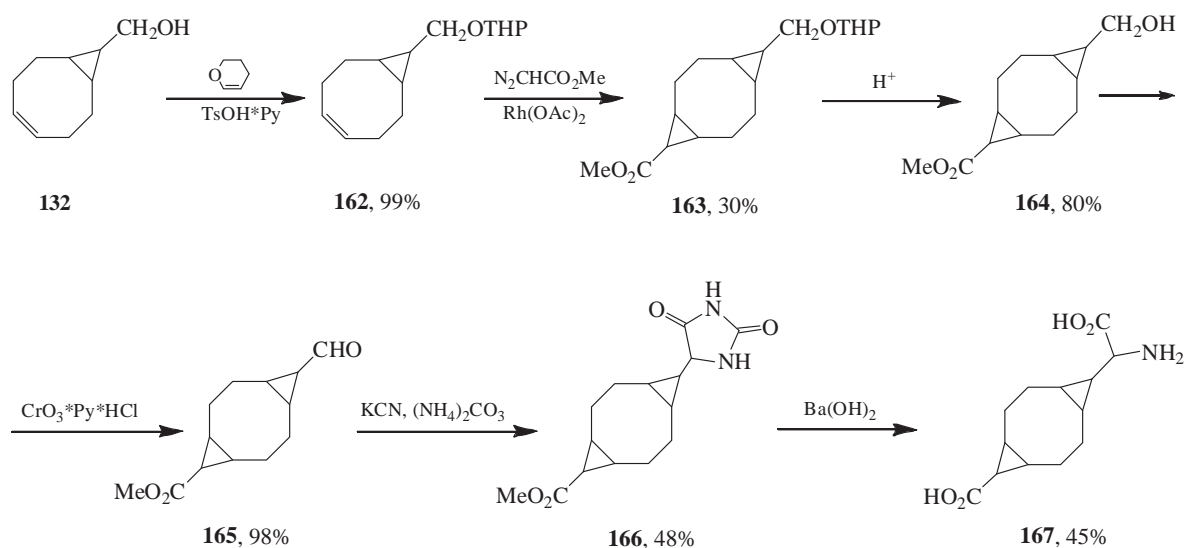
Данный синтетический подход был использован для получения полициклических двухосновных аминокислот циклооктанового ряда. Оказалось, что триметилсилильное производное **160** присоединяет диазоуксусный эфир с очень низким выходом (схема 18), что послужило препятствием для получения соответствующей аминокислоты.

Схема 18.



Для циклопропилкарбинола **132** была опробована тетрагидропиранильная защита гидроксильной группы. Взаимодействие олефина **162** с диазоуксусным эфиром происходит с удовлетворительным выходом (30%), и далее путем стандартных превращений из эфира **163** была получена целевая двухосновная аминокислота **167** (схема 19).

Схема 19.

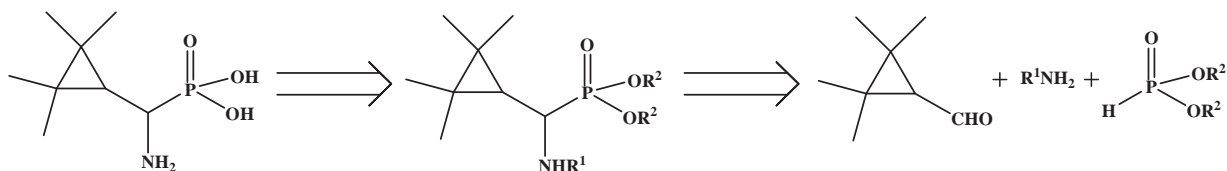


Таким образом, мы разработали синтетический подход для введения второй карбокси-группы в молекулы аминокислот циклопропилглицинового ряда и показали, что для этой цели предпочтительно использование непредельных спиртов с триметилсилильной или тетрагидропиранильной защитой.

4.4. Синтез α -циклопропил- α -аминофосфонатов – конформационно-жестких биоизостерных аналогов циклопропилглицина

Анализ литературных данных показал, что к настоящему времени отсутствуют универсальные методы получения биоизостерных аналогов циклопропилглицинов. Мы предположили, что для синтеза α -циклопропилзамещенных α -аминофосфонатов может быть реализована нижеприведенная ретросинтетическая схема, в которой в качестве исходных соединений выступают циклопропанкарбальдегиды (схема 20).

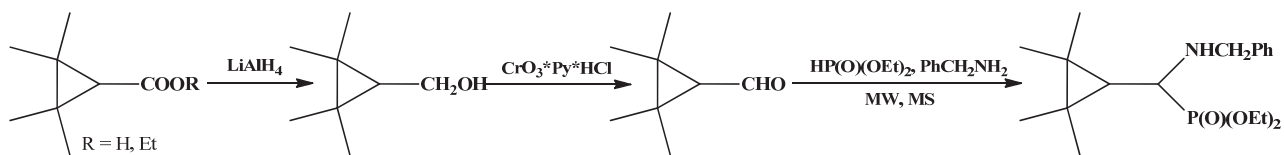
Схема 20.


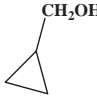

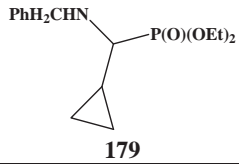



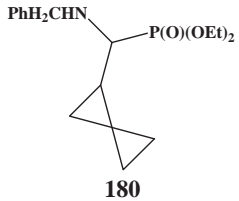
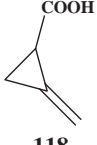
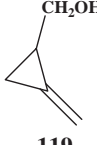
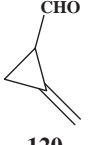
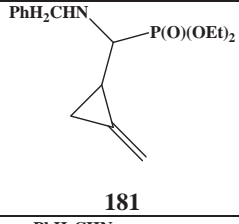
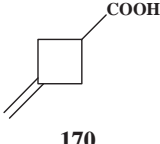
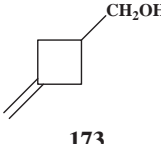
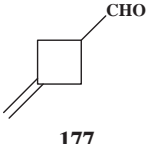
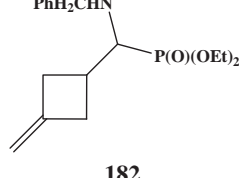
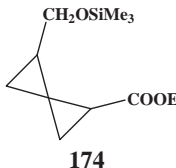
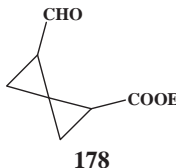
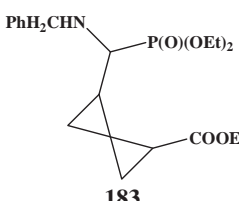


Одним из препаративных методов синтеза эфиров α -аминофосфоновой кислоты является реакция Кабачника-Филдса, основанная на взаимодействии карбонильных соединений с первичными аминами и диалкилфосфитами. Однако, согласно литературным данным, реакционная способность альдегидов, содержащих малые циклы, в этой реакции ранее не исследовалась. Мы впервые изучили серию

нетривиальных альдегидов **120**, **175–178**, содержащих малые циклы в своей структуре, в реакции Кабачника-Филдса (Таблица 7).

Таблица 7. Синтез аминометилфосфонатов, содержащих малые циклы.



Карбоновая кислота	Спирт	Выход, %	Альдегид	Выход, %	Аминофосфонат	Выход, %
 168	 171	96	 175	44	 179	70
 169	 172	86	 176	54	 180	74
 118	 119	80	 120	88	 181	71
 170	 173	90	 177	38	 182	68
	 174		 178	95	 183	66

Альдегиды, содержащие малые циклы, были синтезированы из соответствующих карбоксилатов **118**, **168–170** в соответствии с двухстадийной схемой: восстановление–окисление (Таблица 7). На первом этапе синтеза проводили восстановление циклопропанкарбоксилатов под действием LiAlH_4 до спиртов, которые далее окисляли пиридиний хлорхроматом до альдегидов с удовлетворительными выходами. При получении спиропентанового альдегида **178** в реакцию окислению вводили триметилсилильное производное **174** (Таблица 7).

Получение α -аминофосфонатов на основе альдегидов в соответствии с реакцией Кабачника-Филдса хорошо изучено и подробно представлено в литературе. Как правило, использование этого подхода предполагает проведение реакций в довольно жестких условиях с применением в качестве катализаторов активных кислот Льюиса (хлориды алюминия и цинка и т.п. реагенты) или при длительном нагревании. Такие условия проведения реакции делают невозможным ее использование в случае лабильных альдегидов, содержащих трехчленные циклы. Нам удалось осуществить аминофосфорилирование серии альдегидов **120, 175–178** под действием диэтилфосфита и бензиламина в условиях микроволнового содействия в присутствии иодида кадмия в качестве катализатора. Для удаления из реакционной среды образующейся воды применялись молекулярные сита 4 Å. Этот метод позволяет за короткое время (в течение 5–20 мин) в мягких условиях получать целевые α -аминофосфонаты. В результате нами был синтезирован ряд α -аминофосфонатов **179–183** в рацемической форме с хорошими выходами (Таблица 7).

Полученные аминофосфонаты могут быть превращены в соответствующие α -аминофосфоновые кислоты с помощью стандартных методов в результате удаления бензильной защитной группы и гидролиза фосфонатного фрагмента. Особо следует отметить синтез спиропентанового аминофосфоната **183**, являющегося непосредственным предшественником для получения биоизостерного аналога синтезированной в данной работе двухосновной аминокислоты **157**.

5. Синтез аминокислот спиранового и изоксазольного рядов – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК

ГАМК является важнейшим тормозным нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС) человека и млекопитающих, принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге, отвечает за процессы, связанные с регуляцией сна и памяти, играет ведущую роль в патогенезе тревоги, судорог и многих других патологических состояний ЦНС. ГАМК действует на три класса молекулярных рецепторов – ионотропные ГАМК_A и ГАМК_C и метаботропные ГАМК_B рецепторы.

В настоящее время разработаны подходы только к отдельным представителям конформационно-жестких аналогов ГАМК, содержащих алициклические или гетероциклические фрагменты. Примеры синтеза спирановых биоизостерных фосфоновых конформационно-жестких аналогов ГАМК в настоящее время в литературе отсутствуют.

В ходе компьютерного поиска¹ новых потенциальных лигандов ГАМК-рецепторов на основе моделей структуры лиганд-связывающего домена ГАМК_C-рецептора был проведен докинг новых потенциально активных соединений, в т.ч. аминокислот спираинового ряда. Наилучшие результаты предсказываемой активности лигандов по отношению к рецептору были получены для 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой (**184**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (**185**). Было показано, что аммонийные группы данных аминокислот участвуют в образовании солевых мостиков с остатками *Glu196* рецептора, а карбоксигруппы образуют солевой мостик с остатками *Arg104*. Все стереоизомеры спиропентановой аминокислоты **184** имеют предсказанную афинность одного порядка с ГАМК. Для спирогексановой аминокислоты **185** наблюдается сходная картина предсказанной афинности, однако большее расстояние между катионным и анионным центрами позволяет предположить, что данное соединение способно проявлять антагонистическую активность. Структуры стереоизомеров аминокислот **184** и **185**, для которых была предсказана наибольшая активность, приведены на Рисунке 2.

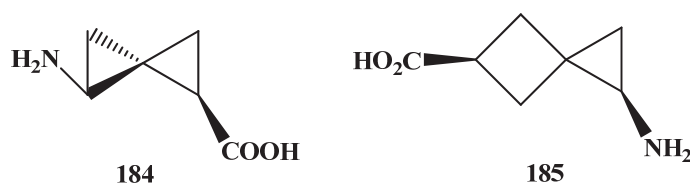


Рисунок 2. 4-Аминоспиро[2.2]пентанкарбоновая (**184**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновая кислоты (**185**).

Нами были разработаны подходы к синтезу аминокислот, содержащих спиропентановый, спирогексановый или гетероциклический фрагменты, которые, согласно данным компьютерного моделирования, являются перспективными потенциальными лигандами ГАМК-рецепторов.

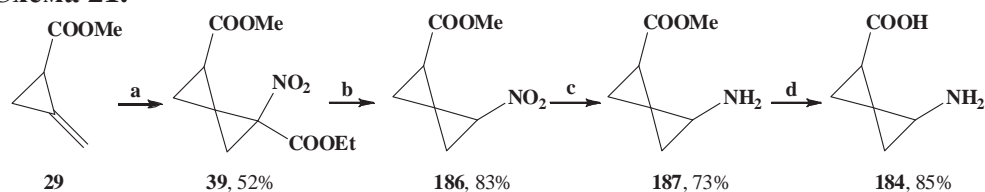
5.1. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (**184** и **185**)

Реакции каталитического циклопропанирования алкенов с участием ЭНДА были использованы нами при получении еще двух перспективных аминокислот, являющихся конформационно-жесткими аналогами ГАМК – 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (**184**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (**185**). Принципиальным отличием синтеза этих аминокислот от схемы получения 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот **75–81, 89–92** является наличие стадий

¹ Работы по молекулярному докингу были выполнены в лаб. медицинской химии под руководством к.х.н., зав. лаб. В.А. Палюлина.

селективного гидролиза и декарбоксилирования сложноэфирной группы, расположенной в α -положении к нитрогруппе (схемы 21 и 22, стадия **b**). Мы нашли, что обработка α -нитрокарбоксилата **39** 0.5 экв спиртового раствора NaOH позволяет селективно гидролизовать этоксикарбонильную группу в этом соединении. При дальнейшем нагревании полученной соли в смеси ДМСО–вода происходит реакция декарбоксилирования, которая приводит к образованию 4-нитроспиро[2.2]пентан-1-карбоксилата (**186**) с высоким выходом. Для восстановления нитросоединения **186** была использована система Zn–AcOH–*i*-PrOH, в результате чего соответствующий аминоэфир **187** был получен с высоким выходом. Дальнейший гидролиз аминоэфира **187** спиртовым раствором NaOH позволил получить целевую спиропентановую аминокислоту **184** (схема 21).

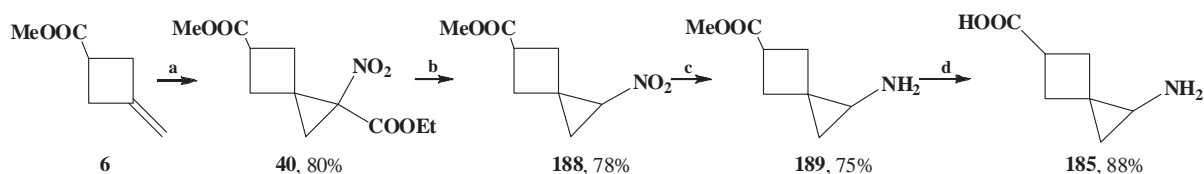
Схема 21.



a - ЭНДА, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; b - 1) NaOH, MeOH; 2) DMSO–H₂O, 60°C; c - Zn, AcOH, *i*-PrOH; d - NaOH, EtOH

Аналогичный подход был использован нами для получения спирогексановой аминокислоты **185** (схема 22), которая наряду с аминокислотой **184** относится к новым конформационно-жестким аналогам ГАМК.

Схема 22.



a - ЭНДА, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$; b - 1) NaOH, MeOH; 2) DMSO–H₂O, 60°C; c - Zn, AcOH, *i*-PrOH; d - NaOH, EtOH

Для синтезированных аминокислот **184** и **185** были проведены *in vivo* испытания,² в которых оценка анксиолитической активности изучаемых соединений проводилась на модели агрессивного поведения крыс, спровоцированного электроболевым раздражением через электрический пол. Изучаемые аминокислоты **184** и **185** в трех дозах (0.1, 1 и 10 мг/кг) вводили экспериментальным животным внутривенно. Критерием агрессивной реакции служила «драка» пары животных в стойке на задних лапах на протяжении 1–2 минут. Результаты эксперимента приведены в табл. 8. Для обеих аминокислот **184** и **185** была зафиксирована значимая

² Исследования физиологической активности синтезированных аминокислот проводились в Центре психического здоровья РАН.

анксиолитическая активность, которая для аминокислоты **184** превышает соответствующие показатели фармпрепарата феназепам (Таблица 8).

Таблица 8. Исследования физиологической активности аминокислот **184** и **185**

Препарат	Доза мг/кг	Порог агрессивности	
		М±м, секунд	% к контролю
Контроль (вода для инъекций)	1 мл/кг	30.5±2.3	100
Феназепам	1.0	58.3±4.1	191
Аминокислота 184	0.1	61.3±8.9	201
	1.0	50.2±3.5	165
	10	69.1±5.7	227
Аминокислота 185	0.1	35.5±2.8*	116
	1.0	47.8±3.3	157
	10	59.1±3.4	194

* отличия от показателей контрольной группы животных статистически не существенны, $p \geq 0.05$.

5.2 Синтез 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой (192) и 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислот (194)

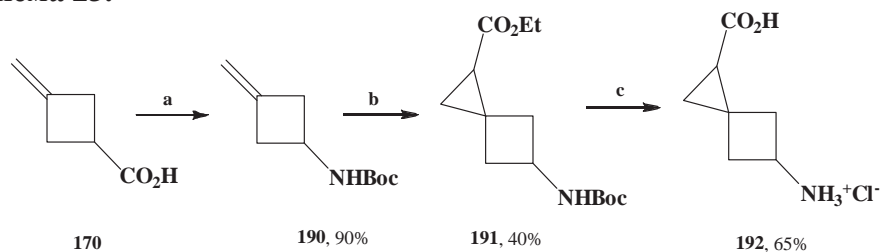
Следующая синтетическая задача, представлявшая интерес в рамках разработки подходов к синтезу новых конформационно-жестких аналогов ГАМК, заключалась в создании препаративных методов синтеза 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты **192** и ее биоизостерного фосфонового аналога – 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты **194**, т.к. эти аминокислоты во многом изоструктурны спиранным аминокислотам **184** и **185**, показавшим высокую физиологическую активность.

Результаты докинга изомеров аминокислотных спирогексановых кислот **192** и **194** к ГАМК_c-рецептору указывают, что «развернутые» изомеры этих аминокислот, в которых аминогруппа максимально удалена от карбоксильной или фосфонатной групп, способны образовывать устойчивые солевые мостики с *Arg104* и *Glu196* фрагментами рецептора, требуемые для проявления активности лигандов по отношению к биомишени. Было установлено, что энергии связывания для фосфонатов несколько более выгодны вследствие наличия дополнительных водородных связей. Исследования по молекулярному моделированию показали, что спирановая аминокислотная кислота **192** должна проявлять скорее агонистическую активность, в то время как для фосфоновой аминокислоты **194** существует вероятность проявления антагонистической активности.

Для получения аминокислотной спирогексановой кислоты **192** нами была разработана синтетическая схема, включающая: 1) превращение карбоксилатной группы

3-(метилен)циклобутанкарбоновой кислоты **170** в Вос-защищенную аминогруппу в соответствии с модифицированной реакцией Курциуса, 2) реакцию [1+2]-циклоприсоединения диазоуксусного эфира по двойной связи непредельного амида **190** и 3) удаление *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы с последующим гидролизом этоксикарбонильного фрагмента (схема 23).

Схема 23.



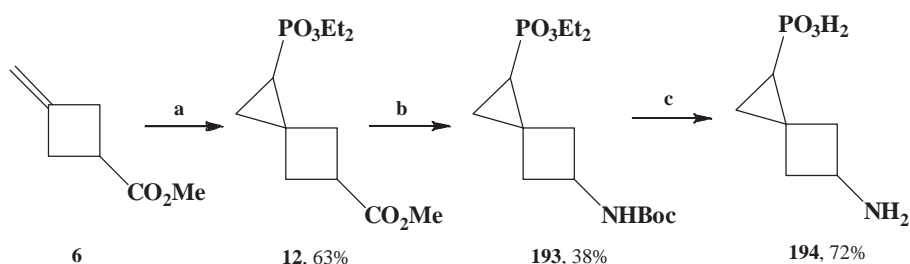
a - 1) ClCO_2Et , Et_3N ; 2) NaN_3 , H_2O ; 3) $t\text{-BuOH}$, 82°C ; b - $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 42°C ;
c - 1) 5N HCl , Et_2O ; 2) NaOH , H_2O ; 3) H_3O^+ .

При этом было показано, что для превращения непредельной циклобутановой кислоты **170** в соответствующий амин вместо классического варианта с участием реакции Курциуса, где на первой стадии из карбоновой кислоты образуется хлорангидрид, или одностадийного превращения с участием дифенилфосфорилиазида (DPPA), предпочтительно использовать предложенную Вейнштоком последовательность проводимых без выделения промежуточных продуктов реакций, включающую на первой стадии превращение карбоновой кислоты под действием этилхлорформиата в смешанный ангидрид, этоксикарбонилсигруппа которого далее замещается на азидогруппу с последующей реакцией Курциуса. Данный метод позволил с количественным выходом провести получение амида **190** из непредельной кислоты **170** (схема 23).

Присоединение диазоуксусного эфира по двойной связи непредельного амида **190** протекает с умеренным выходом, что обусловлено объемным *трет*-бутоксикарбонильным заместителем. Принимая во внимание данные о меньшей активности в этой реакции диазофосфонового эфира по сравнению с диазоуксусным эфиром, при получении спирогексановой аминокислоты **194** (схема 24) сначала было проведено каталитическое циклопропанирование эфира метиленициклобутанкарбоновой кислоты **6** диазофосфонатом, а далее, после гидролиза, карбоксилатная группа спирогексанового аддукта **12** была трансформирована в *трет*-бутоксикарбонильную с использованием модифицированной реакции Курциуса, которая применялась нами ранее в синтезе аминокислоты **192**. Удаление защитной группы и расщепление диэтоксифосфорильного фрагмента гладко приводят к

получению целевой аминофосфоновой кислоты **194** (схема 24). Отметим простоту синтеза этой аминокислоты с использованием доступных исходных соединений.

Схема 24.

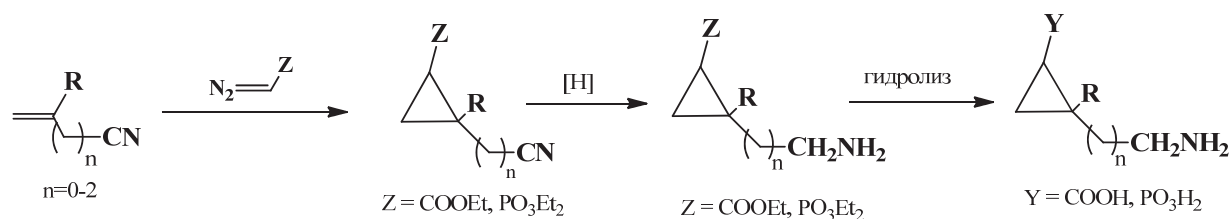


a - $\text{N}_2\text{CHPO}_3\text{Et}_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 42°C ; b - 1) 1N HCl ; 2) ClCO_2Et , Et_3N ; 3) NaN_3 , H_2O ;
c - 1) 5N HCl , Et_2O ; 2) Me_3SiBr , CH_2Cl_2 ; 3) пропиленоксид, этанол.

5.3. Изучение реакционной способности диазоэфиров по отношению к алкенилзамещенным нитрилам. Синтез 5-аминометилспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты (209)

В качестве удобного подхода к синтезу конформационно-жестких аналогов ГАМК, содержащих в своей структуре циклопропанкарбоксилатный (или циклопропанфосфонатный) и алкиламинный фрагменты, нами была предложена синтетическая схема, включающая реакции присоединения диазоуксусного и диазофосфонового эфиров по двойной связи алкенилзамещенных нитрилов, с последующим восстановлением цианогруппы и гидролизом сложноэфирного фрагмента (схема 25). О взаимодействии диазоуксусного эфира с алкенами, содержащими цианогруппу, в литературе имеются немногочисленные данные, свидетельствующие о конкурентном характере присоединения диазоэфиров к таким олефинам, а реакционная способность диазофосфонатов по отношению к цианоалкилэтиленам ранее не изучалась. Поэтому нами были изучены особенности реакций [1+2]-циклоприсоединения диазоуксусного и диазофосфонового эфиров с алкенами, содержащими цианогруппу.

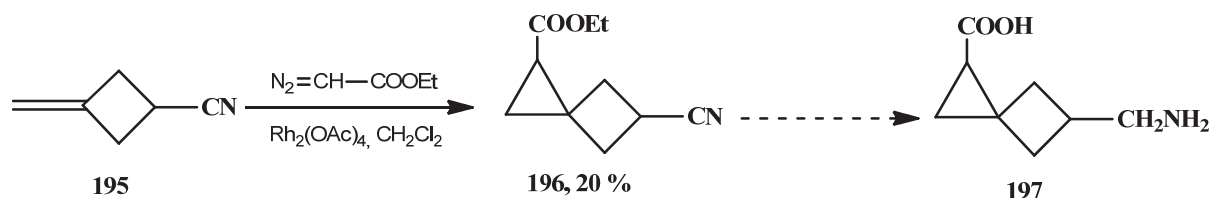
Схема 25.



Установлено, что реакция каталитического циклопропанирования 3-циано(метил)ен)циклобутана **195** диазоуксусным эфиром, действительно, протекает с

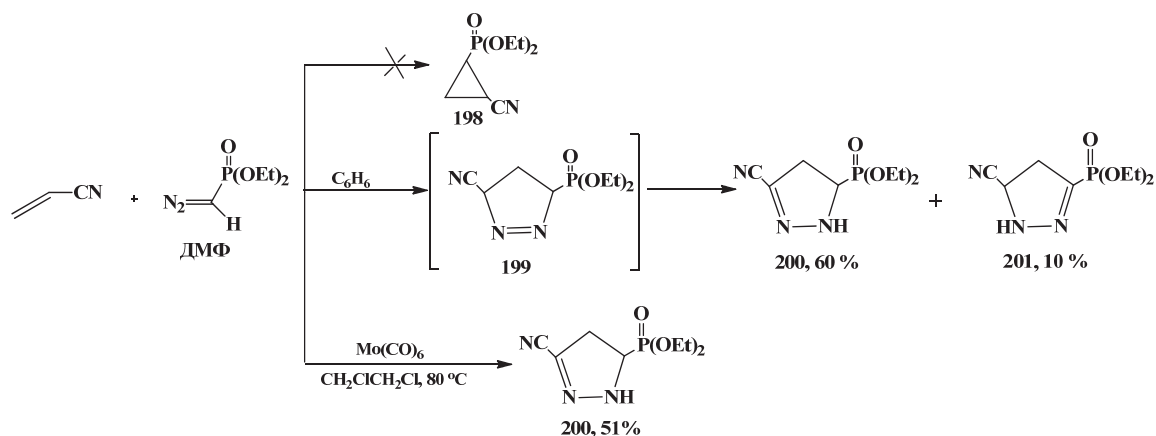
образованием сложноразделимой смеси продуктов реакции, среди которых нами с низким выходом был выделен цианоэфир **196** (схема 26). Варьирование условий не привело к заметному увеличению селективности реакции присоединения диазоацетата к алкену **195**, которая при этом сопровождалась заметным отравлением катализатора (предположительно, за счет образования комплекса ацетата родия с исходным нитрилом **195**). Поэтому, несмотря на получение цианоспирогексанкарбоксилата **196**, который является синтетическим предшественником соответствующей перспективной спирогексановой аминокислоты **197**, использование реакций диазоуксунного эфира с алкенилцианидами в рамках предложенной выше синтетической схемы 25 следует признать нерациональным.

Схема 26.



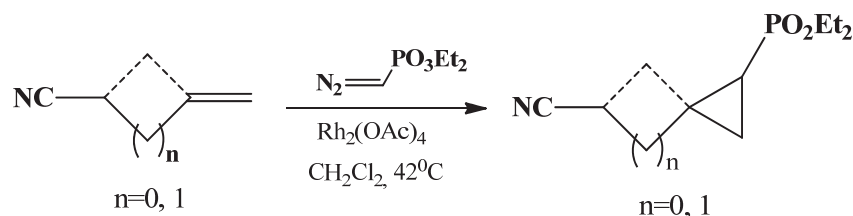
Первым примером изучения реакционной способности ДМФ по отношению к цианозамещенным этиленам стала реакция этого диазофосфоната с акрилонитрилом. Реакция циклопропанирования акцепторнозамещенной двойной связи акрилонитрила ДМФ протекает по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 27). Предполагалось, что образующийся на первой стадии пиразолин-1 **199**, способен с выбросом молекулы азота превращаться в циклопропан **198**. Однако оказалось, что термодинамически более выгодным процессом в данном случае является гидридный сдвиг в образующемся пиразолине **199**, приводящий к пиразолинам-2 **200** и **201** в соотношении 6:1, соответственно. Из литературных источников известно, что ингибирование процесса изомеризации пиразолинов-1 в пиразолины-2 происходит в присутствии катализатора $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (от 5 до 20 мол. %). Однако и при использовании данного комплекса молибдена нами не был зафиксирован циклопропановый аддукт **198**; вместо него образуется пиразолин-2 **200** с умеренным выходом (схема 27).

Схема 27.



Далее нами были изучены реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к алкенилзамещенным нитрилам **202–204**. Оказалось, что в случае ациклических алкенилцианидов **202** и **203** реакции циклопропанирования в присутствии тетраацетата диродия протекают с низкими выходами циклопропанфосфонатов **205** и **206**, в то время как для метиленициклобутанкарбонитрила **204** реакция протекает с умеренным выходом цианоспирогексанфосфоната **207** (Таблица 9). Использование в качестве катализатора октаноата родия не привело к увеличению селективности реакции.

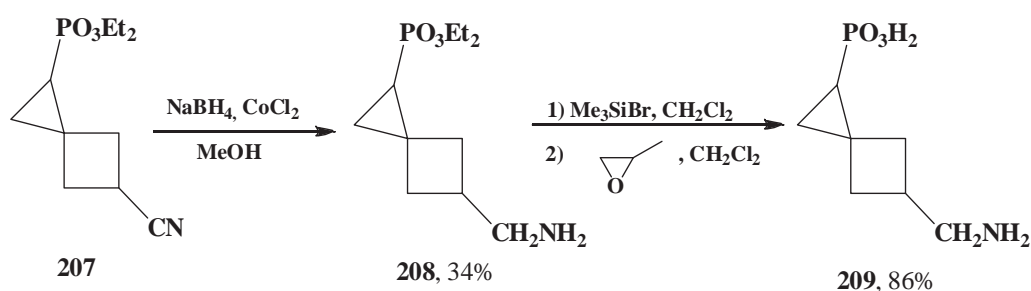
Таблица 9. Реакции циклопропанирования алкенилзамещенных нитрилов под действием ДМФ.



Нитрил	Аддукт	Выход, %
 202	 205	33
 203	 206	35
 204	 207	49

С целью получения спирогексановой аминорфосфоновой кислоты **209** – конформационно-жесткого биоизостерного аналога ГАМК – нами были изучены реакции восстановления нитрильной группы цианофосфоната **207** в различных восстановительных системах (LiAlH_4 , $\text{H}_2\text{-Pd/C}$, $\text{NaBH}_4\text{-CoCl}_2\text{-MeOH}$). Наиболее удачным вариантом оказалось использование NaBH_4 в присутствии хлорида кобальта (II). С помощью данного метода удалось селективно восстановить цианогруппу нитрила **207** в аминотетильный фрагмент; при этом образующийся в реакции аминорфосфонат **208** не содержал примесей и не требовал дополнительной очистки. Расщепление фосфонатной группы соединения **208** под действием триметилсилилбромида с последующей обработкой пропиленоксидом в этаноле приводит к получению целевой аминорфосфоновой кислоты **209** (схема 28).

Схема 28.

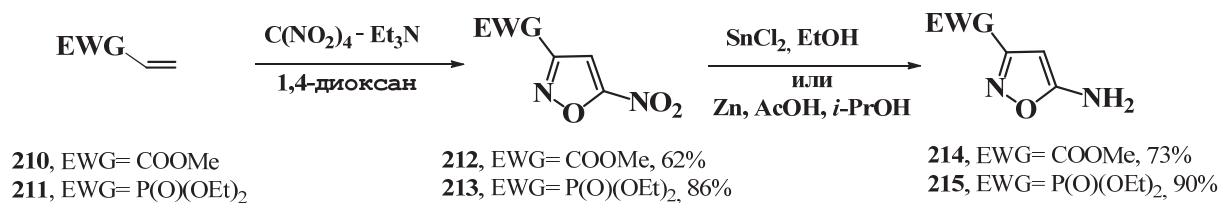


5.4 Синтез конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК изоксазольного ряда

Для получения конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК, содержащих изоксазольный фрагмент, были изучены новые аспекты найденной нами ранее реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием тетранитрометана (ТНМ) в присутствии триэтиламина, приводящей к функционализированным 5-нитроизоксазолам. Данная реакция является универсальным препаративным методом, позволяющий конструировать гетероциклы с разнообразными электроноакцепторными заместителями в 3-м положении 5-нитроизоксазолов.

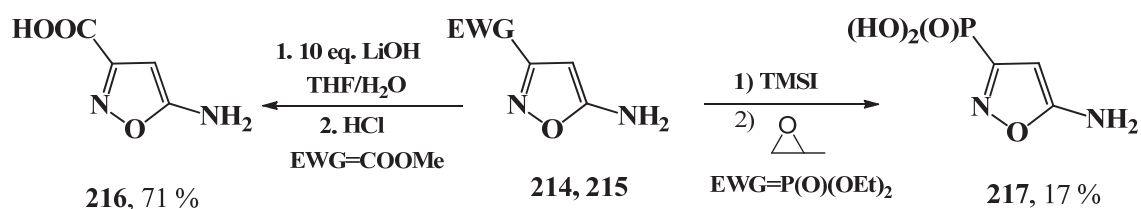
Вовлечение в данную реакцию метилакрилата **210** и винилфосфоната **211** приводит к получению с высокими выходами метоксикарбонил- и диэтоксифосфорилзамещенных 5-нитроизоксазолов **212** и **213**. Было найдено, что для восстановления нитроизоксазолов **212** и **213** до соответствующих аминопроизводных **214** и **215** могут быть использованы системы $\text{SnCl}_2\text{-EtOH}$ и $\text{Zn-AcOH-}i\text{-PrOH}$; использование в качестве восстановителя хлорида олова (II) приводит к лучшим выходам аминэфиров **214** и **215** (схема 29).

Схема 29.



В результате гидролиза 5-аминоизоксазолов **214** и **215** были получены целевые 5-аминоизоксазолкарбоновая и 5-аминоизоксазолфосфоновая кислоты **216** и **217**, которые являются конформационно-жесткими (и биоизостерными) аналогами ГАМК (схема 30).

Схема 30.



Все полученные в этой работе аминокарбоновые и аминокислоты являются представителями нескольких типов аминокислот с ограниченной конформационной подвижностью и представляют значительный интерес как объекты для сравнительного изучения их физиологических свойств при поиске новых перспективных лигандов селективного действия по отношению к различным биомишеням. К настоящему времени проведено изучение физиологических свойств ряда аминокислот, полученные результаты однозначно свидетельствуют об их высокой активности.

Основные результаты и выводы

1. Разработаны общие методы синтеза нового поколения конформационно-жестких циклопропановых аминокислот и биоизостерных им фосфоновых кислот, которые являются аналогами важнейших природных аминокислот, таких как 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота, циклопропилглицин, глутаминовая и γ -аминомасляная кислоты. На основе предложенных подходов синтезированы представительные серии циклопропановых аминокислот, содержащих в своем составе напряженные малые циклы, спиросочлененные и 1,2-аннелированные трехчленные циклы, гетероциклические фрагменты для увеличения конформационной жесткости. С использованием разработанных методов был осуществлен направленный синтез ряда целевых циклопропановых аминокислот, для которых на

основании данных компьютерного моделирования была предсказана высокая активность по отношению к рецепторам глутаминовой и γ -аминомасляной кислот.

2. В результате изучения реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира (**ЭНДА**) на большой выборке субстратов из числа олефинов, содержащих малые циклы, установлены закономерности таких реакций и разработан эффективный способ получения полициклических 1-нитроциклопропанкарбоксилатов, содержащих малые циклы в различных сочетаниях.
3. Разработан новый препаративный метод получения эфира нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты (**НДМФ**) – перспективного diazo-реагента для синтеза α -нитроциклопропилфосфонатов – предшественников аминокислот циклопропанового ряда. Сравнение реакционной способности трех diazo-фосфонатов – diazo-метилфосфоновый эфир (**ДМФ**), *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)diazo-ацетата (**БФДА**) и **НДМФ** – в реакциях циклопропанирования алкенов различного строения показало, что **НДМФ** существенно более реакционноспособен и более удобен для синтеза α -аминоциклопропанфосфоновых кислот.
4. Установлено, что в зависимости от структуры непредельного субстрата в реакциях **ЭНДА** и **НДМФ** с алкенами, в том числе содержащими малые циклы, реализуются три направления взаимодействия:
 - а) реакции [1+2]-циклоприсоединения, приводящие к образованию 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов (основное направление реакции);
 - б) реакции [3+2]-циклоприсоединения с образованием изоксазолин-*N*-оксидов, содержащих малые циклы (в случае винилциклопропанов и виниловых эфиров);
 - в) изомеризация нитрокарбенов в нитрозосоединения, реагирующие с олефинами с образованием производных гидроксамовых кислот (в случае алкенов с пространственно затрудненной двойной связью).
5. Изучено восстановление α -нитроэфиров циклопропанового ряда и разработан общий трехстадийный метод получения циклопропановых аминокислот различного строения, в том числе аминокислот триангуланового ряда, а также двух- и трехосновных аминокислот, являющихся конформационно-жесткими аналогами глутаминовой кислоты.
6. На основе спиранных нитроэфиров предложен подход к синтезу 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой

кислот – новых конформационно-жестких аналогов ГАМК-рецепторов – проявивших (по данным *in vivo* испытаний) высокую анксиолитическую и транквилизирующую активность.

7. Предложен универсальный метод получения новых энергоемких соединений – нитротриангуланов на основе реакций гидролиза и декарбоксилирования полиспиранных 1-нитроциклопропанкарбоксилатов. Экспериментальным путем определены термодинамические параметры для серии модельных нитроциклопропанов, содержащих спиранные фрагменты.
8. Разработан метод синтеза циклопропилглицинов, исходя из циклопропанкарбоксилатов, с помощью которого был синтезирован рацемат метиленициклопропилглицина и впервые получен ряд аминокислот циклопропилглицинового ряда, содержащих циклооктановый фрагмент.
9. Впервые изучена реакция аминифосфорилирования в ряду альдегидов, содержащих малые циклы, с использованием которой был синтезирован ряд новых аминометилфосфонатов циклопропанового и циклобутанового рядов – синтетических предшественников биоизостерных фосфоновых аналогов циклопропилглицина.
10. Разработаны методы введения второй карбоксильной группировки в молекулы полициклических аминокислот, с помощью которых была синтезирована 4-(аминокарбоксиметил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота – перспективное соединение для дальнейшего изучения в качестве лиганда глутаматных рецепторов.
11. На основе реакции гетероциклизации акцепторнозамещенных алкенов с тетранитрометаном в присутствии Et_3N разработаны подходы к синтезу новых конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК в ряду изоксазольных аминокислот и аминифосфоновых кислот.
12. На основе метиленициклобутанов, содержащих сложноэфирную и нитрильную группы в 3-ем положении, с использованием реакций циклопропанирования под действием ДМФ и этил(диазо)ацетата и трансформации функциональных групп получаемых аддуктов были разработаны методы синтеза новых конформационно-жестких спирогексановых аналогов ГАМК – 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой, 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой и 5-аминометилспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислот.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Иванова, О.А. Синтез нитрозамещенных триангуланов / О. А. Иванова, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова, Н.С. Зефирова // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. – № 11. – С. 2008–2012.
2. Будынина, Е.М. Реакция диэтилового эфира 1,1-циклопропандикарбоновой кислоты с гидразингидратом. Синтез и кристаллическая структура 1-*N*-амино-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты / Е. М. Будынина, Н. В. Яшин, О. А. Иванова, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Р. В. Шпанченко, Н. С. Зефирова // Докл. АН. – 2001. – Т. 381, № 1. – С. 63–65.
3. Аверина, Е. Б. Новый подход к синтезу α -(метиленициклопропил)глицина / Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефирова // Вестник МГУ. Сер. 2. – Химия. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 246–247.
4. Yashin, N.V. Catalytic cyclopropanation of methylenecyclobutanes using ethyl nitrodiazoacetate. Synthesis of spirohexane amino acids / N. V. Yashin, E. B. Averina, S. M. Gerdov, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Tetrahedron Lett. – 2003. – V. 44, № 45. – P. 8241–8244.
5. Пименова, С.М. О стандартных энтальпиях образования нитроциклопропана и нитроспиропентана / С. М. Пименова, С. В. Мельханова, В. П. Колесов, Н. В. Яшин, Т. С. Кузнецова // Журн. Физ. Хим. – 2003. – Т. 77, № 11. – С. 2106–2107.
6. Budynina, E. M. The first synthesis of 1,1-dinitrocyclopropane / E.M. Budynina, E.B. Averina, O.A. Ivanova, N.V. Yashin, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov // Synthesis. – 2004. – № 16. – P. 2609–2610.
7. Аверина, Е.Б. Синтез полициклических аминокислот циклопропилглицинового ряда / Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, Е. Б. Шворина, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова // Вестник МГУ. Сер. 2 Химия. – 2005. – Т. 46, № 5. – С. 314–328.
8. Yashin, N.V. Reduction of 1-nitrospiro[2.2]pentanecarboxylates: Convenient synthesis of novel polyspirocyclic cyclopropane amino acids / N. V. Yashin, E. B. Averina, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Synthesis. – 2006. – № 2. – P. 279–284.
9. Averina, E. B. Synthesis of (\pm)-(2-methylenecyclopropyl)glycine and (\pm)-4-[(amino(carboxy-methyl)]spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid / E. B. Averina, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Synthesis. – 2006. – № 5. – P. 880–884.
10. Курская, А. А. Стандартные энтальпии образования нитросоединений с малыми циклами / А. А. Курская, С. В. Мельханова, С. М. Пименова, Н. В. Яшин // Журн. Физ. Хим. – 2006. – Т. 80, № 11. – С. 2106–2107.

11. Чемагин, А. В. Новый метод получения 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты / А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефирова // Докл. АН. – 2008. – Т. 419, № 6. – Р. 772–774.
12. Yashin, N.V. Synthesis of novel α -aminophosphonates containing small rings / N. V. Yashin, E. V. Villemson, A. V. Chemagin, E. B. Averina, M. M. Kabachnik, T. S. Kuznetsova // Synthesis. – 2008. – № 3. – Р. 464–468.
13. Аверина, Е.Б. Нитроциклопропаны: синтез и свойства / Е.Б. Аверина, Н.В. Яшин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова // Усп. Хим. – 2009. – Т. 78, № 10. – С. 963–979.
14. Мельханова, С.В. Определение стандартных энтальпий образования 1-нитродиспиро[2.0.2.1]гептана и 1-нитродиспиро[2.0.3.1]октана / С. В. Мельханова, С. М. Пименова, Н. В. Яшин // Журн. Физ. Хим. – 2009. – Т. 83, № 7. – С. 1396–1398.
15. Chemagin, A.V. Diethyl Nitrodiazomethylphosphonate: Synthesis and Reactivity towards Alkenes / A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Synthesis. – 2010. – № 2. – Р. 259–266.
16. Chemagin, A.V. Synthesis of α -Aminocyclopropylphosphonic Acids / A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Synthesis. – 2010. – № 19. – Р. 3379–3383.
17. Пат. 2468000 Российская Федерация, МПК А61К 31/195, А61Р 25/18, С07С 229/46. Spirocyclic cyclopropanoic amino acids – analogues of aminobutyric acid with limited conformational mobility and pharmaceutical compositions based thereon / N. V. Yashin, A. V. Chemagin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov; заявитель и патентообладатель М.Э. Запольский. – 20110108063/20110303; заявл. 03.03.2011; опубл. 27.11.2012, бюл. изобр. № 33. – 8 с.: ил.
18. Кузнецова, Т. С. Химия циклопропановых соединений: достижения и перспективы / Т. С. Кузнецова, Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, К. Н. Седенкова // Органическая химия в работах Н.С. Зефирова. Сборник обзоров. Уфа: Гилем, 2012. С. 31–71.
19. Пат. WO2012/118409 A2, МПК С07С229/50, С07С2103/94. Spirocyclic cyclopropanoic amino acids – analogues of gamma-aminobutyric acid, with limited conformational mobility, and drugs on the basis of thereof / N. V. Yashin, A. V. Chemagin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov; заявитель и патентообладатель М. Е. Zapolsky. – WO2012RU00146/20120229; заявл. 29.02.2012; опубл. 07.09.2012. – 18 с.: ил.
20. Яшин, Н.В. Синтез циклопропилфосфонатов на основе реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазометилфосфоновых эфиров к алкенам / Н. В. Яшин, А. В. Чемагин, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефирова // Докл. АН. – 2013. – Т. 450, № 2. – С. 547–552.

21. Яшин, Н.В. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда / Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, К. Н. Седенкова, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефилов // Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 4. – С. 929–952.
22. Yashin, N. V. Synthesis of conformationally restricted analogs of γ -aminobutyric acid / N. V. Yashin, T. N. Chmovzh, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // Rev. J. Chem. – 2014. – V. 4, № 4. – P. 253–275.
23. Яшин, Н.В. Синтез новых конформационно-жестких циклопропансодержащих аминокислот спиранового ряда / Н.В. Яшин, Е.Б. Аверина, А.В. Чемагин, М.Э. Запольский, Ю.К. Гришин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефилов // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 9. – С. 2178–2181.
24. Яшин, Н.В. Методы получения и синтетическое применение α -дiazометилфосфонатов / Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефилов // Изв. АН. Сер. хим. – 2016. – № 4. – С. 877–909.