

Синтез и свойства 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты и соединений, содержащих ее в качестве фрагмента

В.П.Краснов, М.А.Королёва, Г.Л.Левит

Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук
620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 20, факс (343) 274–1189

Проанализированы методы синтеза производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты, в том числе карбо- и гетероциклических соединений и пептидов. Особое внимание уделено методам получения индивидуальных стереоизомеров производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты, основанным на использовании диастереоселективных процессов или энантимерно чистых исходных веществ. Рассмотрены превращения производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты, приводящие к соединениям с потенциальной биологической активностью.

Библиография — 87 ссылок.

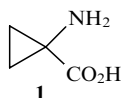
Оглавление

I. Введение	379
II. Методы синтеза рацемических производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты	380
III. Методы синтеза индивидуальных стереоизомеров 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты	386
IV. Свойства производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты	390
V. Пептиды, содержащие 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновую кислоту	391

I. Введение

Производные аминокислот, содержащие циклопропановый фрагмент, привлекают внимание химиков и биохимиков в связи с попытками создания на их основе пептидомиметиков. За прошедшее десятилетие опубликованы обзоры^{1–3}, посвященные методам получения и свойствам природных и синтетических циклопропановых аминокислот.

Простейший представитель этого уникального класса соединений — 1-аминоциклопропан-1-карбоновая кислота (**1**) — является непосредственным предшественником этилена при биосинтезе его в растениях.



Из природных источников выделены циклопропановые аминокислоты: карнозадин^{4,5} (компонент красной морской водоросли *Grateloupia carnosa*), коронамовая кислота⁶ (составная часть токсина, выделяемого бактериями *Pseudo-*

monas corona-faciens), гипоглицин **A** и *транс*- α -карбоксициклопропилглицин^{7,8} (выделены из плодов *Blighia sapinda*, первый вызывает эффект гипогликемии у животных).

Являясь конформационно жесткими биоизостерическими аналогами аминокислот, производные 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты при включении в пептидную цепь закрепляют ее пространственную структуру.^{9,10} В частности, из-за стерических напряжений между C=O-группой и циклопропановым кольцом ограничивается торсионный угол вращения вокруг связи C α —C(O). Изменение конформационных параметров сказывается на взаимодействии пептида с соответствующим рецептором,¹¹ что может быть использовано для изучения структуры рецептора и механизмов связывания его с лигандом.

Способность циклопропансодержащих аминокислот закреплять конформацию, определяющую биологическую активность пептидов, влияет также на их взаимодействие с ферментами. Например, введение 1,2,3-тризамещенных циклопропанов в структуру модельных трипептидов приводит к получению сильных ингибиторов ренина — протеолитического фермента, высвобождающего ангиотензин.¹² Исследования взаимодействия ферментов с пептидными аналогами субстратов, содержащими циклопропановые производные аминокислот, позволили установить, что такие фрагменты увеличивают гидролитическую устойчивость пептидов.^{13,14}

Особое место среди производных соединения **1** занимает 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновая (2,3-метаноаспарагиновая, циклоаспарагиновая, VAsp)[†] кислота (**2**), которая является конформационно жестким аналогом аспарагиновой кислоты, а ее *Z*- и *E*-изомеры — моноконформационными

В.П.Краснов. Доктор химических наук, заведующий лабораторией химии аминокислот ИОС УрО РАН. Телефон: (343)249–3057, e-mail: ca@ios.uran.ru

М.А.Королёва. Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (343)249–3057, e-mail: ca@ios.uran.ru

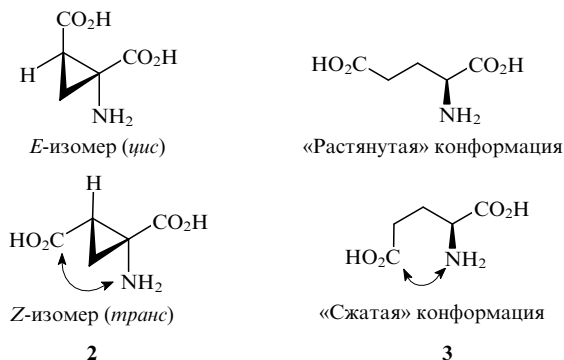
Г.Л.Левит. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (343)249–3057, e-mail: ca512@ios.uran.ru

Область научных интересов авторов: асимметрический синтез, аминокислоты, физиологически активные вещества.

Дата поступления 12 июля 2002 г.

[†] Префиксы «2,3-метано-» и «цикло-» были использованы Стаммером¹ и Бургессом² для обозначения циклопропановых аналогов аминокислот.

аналогами «сжатой» и «растянутой» конформаций глутаминовой кислоты (**3**) в отношении расстояния между амино- и 5-карбоксильной группами.



Аспарагиновая и глутаминовая кислоты играют важную роль в метаболических процессах, происходящих в живых организмах. Они являются нейромедиаторами центральной нервной системы,¹⁵ с нарушениями деятельности которых связаны болезни Альцгеймера, Хантингтона и эпилепсия.¹⁶ Синтетические агонисты и антагонисты рецепторов аспарагиновой и глутаминовой кислот могут иметь терапевтическое значение.

При изучении метаболитов глутаматных рецепторов (mGluRs), регулирующих передачу электрических сигналов нервных клеток при помощи взаимодействующих мембранных белков, было сделано предположение, что они активируются L-глутаминовой кислотой, находящейся в «растянутой» конформации.¹⁷ Изучение биологического действия этих рецепторов ограничено низкой активностью, селективностью и биодоступностью известных в настоящее время агонистов и антагонистов mGluRs. Карбо- и гетероциклические соединения, молекулы которых включают фрагмент кислоты **2**, являются потенциальными селективными антагонистами рецепторов глутамата и представляют интерес для изучения взаимосвязи структура – активность.^{18–22}

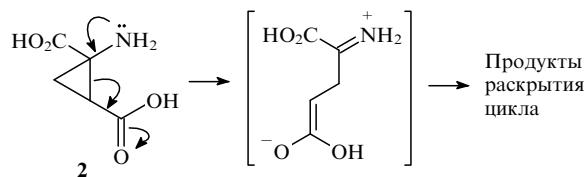
Кроме того, известно, что (±)-*цис*-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновая кислота является агонистом N-метил-D-аспаратного рецептора.²³

Настоящий обзор посвящен методам синтеза производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты, в том числе разнообразных карбо- и гетероциклических соединений, а также пептидов. Особое внимание уделено способам получения индивидуальных стереоизомеров указанных соединений, часть из которых обладает фармакологической активностью.

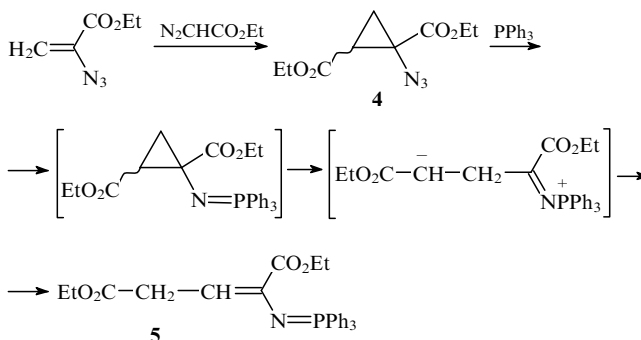
II. Методы синтеза рацемических производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты

Синтез соединения **2** осложнен тем, что сама кислота и ее эфиры со свободной аминогруппой являются нестабильными соединениями.¹ Первоначально полученные результаты по синтезу кислоты **2** (см.²⁴) не подтвердились последующими исследованиями.^{2, 25–27}

Способность циклопропанового фрагмента вступать в сопряжение и передавать влияние присоединенных к нему функциональных групп²⁸ обеспечивает легкость протекания пуш-пульных процессов в 1-амино-2-карбоксициклопропане. Кислота **2** подвергается спонтанному раскрытию цикла, при этом неподеленная пара электронов атома азота участвует в образовании двойной связи, что приводит к иминам.^{29, 30}



Так, при попытке синтеза аминокислоты **2** действием трифенилфосфина на смесь *цис*- и *транс*-1-азидоциклопропан-1,2-дикарбоксилатов (**4**), полученных в результате циклоприсоединения этилдиазоацетата к α-азидоакрилату, авторы работы²⁵ наблюдали образование диэтилового эфира 2-трифенилфосфиниминопент-2-ен-1,5-диовой кислоты (**5**).

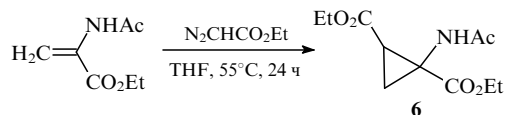


Однако в последнее время удалось синтезировать ряд стабильных соединений, содержащих функционально замещенное циклопропановое кольцо. Известные методы получения кислоты **2** и ее производных можно разделить на несколько групп: 1,3-диполярное циклоприсоединение диазосоединений по ненасыщенным связям, присоединение илидов серы к диполярофилам, реакции внутримолекулярной циклизации.

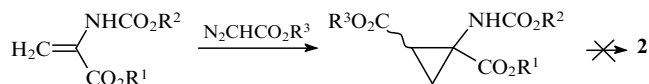
1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазосоединений по ненасыщенным связям

Метод присоединения диазосоединений к алкенам, алкинам и гетероциклам — классический способ,³¹ широко применяемый в синтезе циклопропановых аминокислот.^{3, 13, 32–38} В ходе реакции первоначально образуется дигидропиразол, который при термическом воздействии или облучении разлагается с выделением азота и замыканием циклопропанового кольца.

Возможность получения производных кислоты **2** присоединением диазоацетатов к защищенному α,β-дегидроаланину показана авторами работы³⁹. Этиловый эфир N-ацетил-α,β-дегидроаланина реагирует с этилдиазоацетатом с образованием диэтилового эфира N-ацетилциклоаспарагиновой кислоты (**6**) с выходом 12.5%, причем установить конфигурацию полученного стереоизомера не удалось.

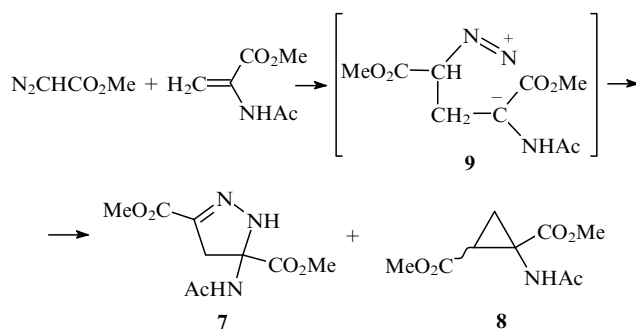


Циклоприсоединение диазоацетатов к производному дегидроаланина с последующим снятием защитных групп было предпринято Стаммером,¹ но в свободном виде кислоту **2** выделить не удалось.



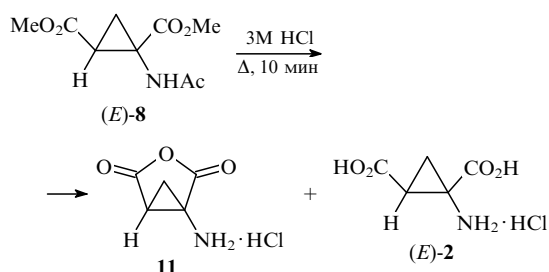
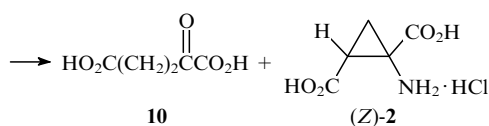
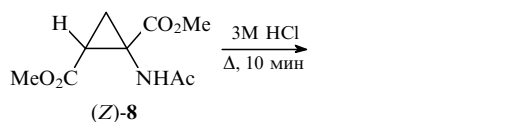
Низкие выходы производных кислоты **2** и трудность получения целевого продукта стимулировали дальнейшие исследования реакций алкилдиазоацетатов с *N*-защищенными α -аминоакрилатами.⁴⁰

В работе⁴¹ установлено, что метилдизаоацетат реагирует с метиловым эфиром 2-ацетиламиноакриловой кислоты в дихлорметане при комнатной температуре с образованием дигидропиразола **7** (выход 60%) и смеси *Z*- и *E*-изомеров диметилового эфира 1-ацетиламиноциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (**8**) с общим выходом 30%. По-видимому, замыкание цикла происходит через промежуточный цвиттер-ион **9**.

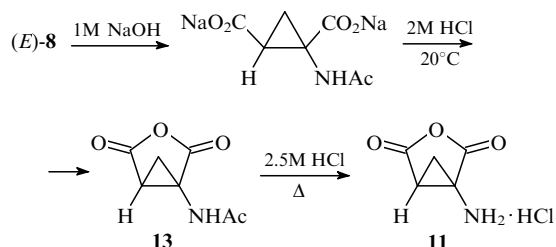
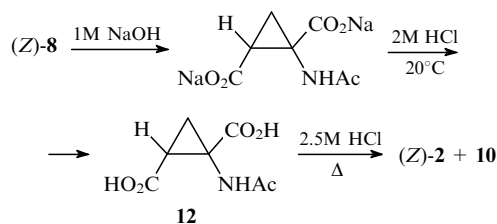


При проведении реакции в хлороформе выходы производных циклопропана возрастают до 70%.⁴² При использовании двукратного избытка метилдизаоцетата соотношение *Z*- и *E*-изомеров составило 1:3 в дихлорметане и 1:1 в хлороформе.

Показано,^{4,5} что гидролиз *Z*-изомера **8** действием 3М HCl сопровождается образованием 2-кетоглutarовой кислоты (**10**) с выходом 60% и гидрохлорида (*Z*)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (**2**) с выходом 8%. *E*-Изомер **8** в тех же условиях образует более устойчивый гидрохлорид ангидрида **11** и гидрохлорид *E*-изомера кислоты **2** с выходами 60 и 6% соответственно.

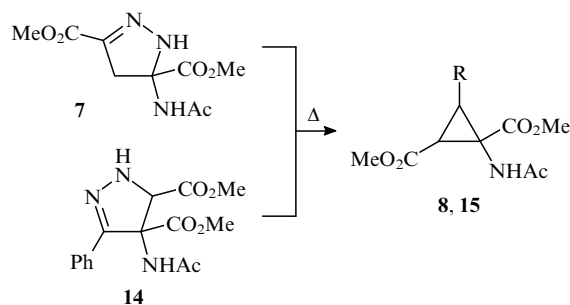


Удаление метильных защитных групп в *Z*- и *E*-изомерах соединения **8** обработкой 1М NaOH при 22°C в течение 10 ч и последующее подкисление динатриевых солей до pH 5–6 приводит к (*Z*)-1-ацетиламиноциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоте (**12**) и ангидриду (*E*)-1-ацетиламиноциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (**13**) соответственно.



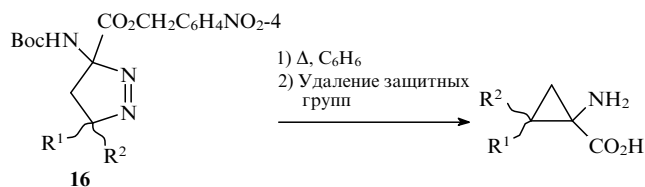
При дальнейшем подкислении до pH 2 и кипячении *Z*-изомера **12** образуется соединение (*Z*)-**2** (выход 15%) и нециклический продукт **10**, тогда как единственным продуктом гидролиза *E*-изомера в аналогичных условиях является гидрохлорид ангидрида **11**.

Дигидропиразолы **7** и **14** разлагаются при кипячении в ДМФА в течение 40–60 мин с образованием соответствующих *N*-ацетиламиноциклопропан-1,2-дикарбоксилатов **8** и **15** с выходами 50 и 40% соответственно.⁴⁴



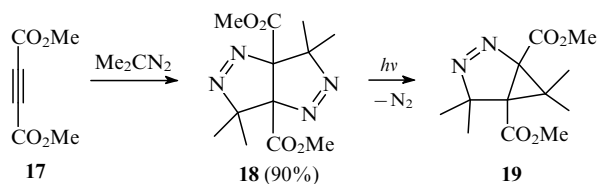
R = H (**8**), Ph (**15**).

Циклоприсоединение диазосоединений к *n*-нитробензиловому эфиру *N*-*трет*-бутилоксикарбонил- α,β -дегидроаланина приводит к дигидропиразолам **16**. При разложении соединений **16** с последующим удалением защитных групп получены циклопропановые аминокислоты, которые были использованы для создания пептидов, представляющих интерес в качестве ингибиторов ренина, анальгетиков и заменителей сахара.⁴⁵

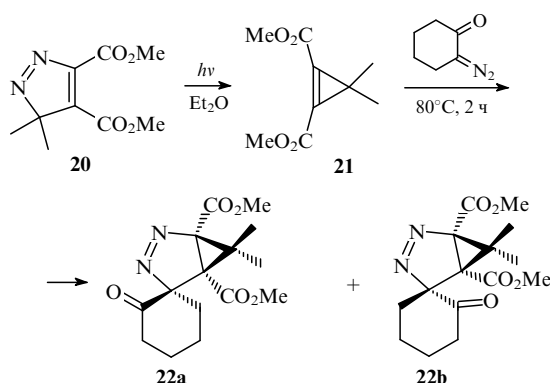

$$R^1, R^2 = H, \text{Alk}, \text{Ar}; \text{Boc} = \text{CO}_2\text{Bu}^t.$$

Гетероциклические соединения, содержащие фрагмент 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты, являются примерами систем, в которых циклопропановый фрагмент стабилизирован. Кроме того, их перегруппировки приводят к продуктам, обладающим полезными свойствами. Поэтому разработка методов синтеза этих соединений привлекает внимание исследователей.

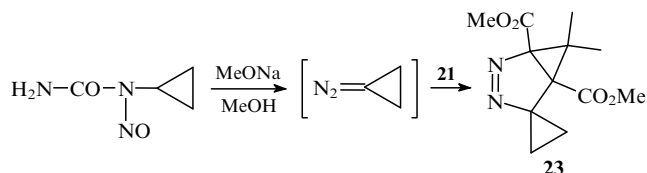
При взаимодействии 2-диазопропана с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (**17**) получен с высоким выходом аддукт **18**, который при фотооблучении превращается с выделением азота в дигидропиразол **19** — бициклическое производное кислоты **2**, являющееся удобным синтоном для получения циклопропенов и диенов.⁴⁶



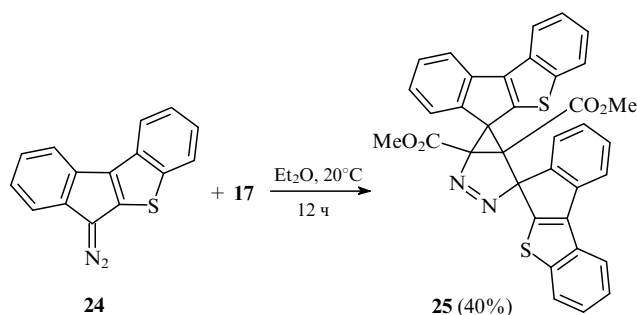
1,2-Ди(метоксикарбонил)-3,3-диметилциклопропен (**21**), полученный фотолизом 3*H*-пиразола **20**, реагирует с α -дiazоциклогексаном в бензоле с образованием изомерных трициклических аддуктов **22a** и **22b** в соотношении 3:1 с общим выходом 70%.⁴⁷



Циклопропен **21** вводили в реакцию с диазоциклопропаном, генерируемым *in situ* из *N*-нитрозо-*N*-циклопропилмочевины под действием метилата натрия в метаноле. Spiроциклический аддукт **23** получен с выходом 48%.⁴⁸

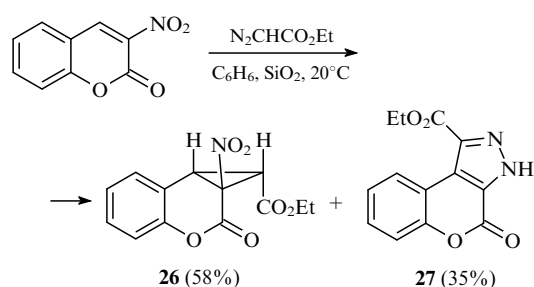


Диазоиндено[2,3-*b*]бензотиофен **24** присоединяется к ацетилендикарбоксилату **17** с образованием стабильного полициклического дигидропиразола **25**, стереоконфигурацию которого не определяли.⁴⁹

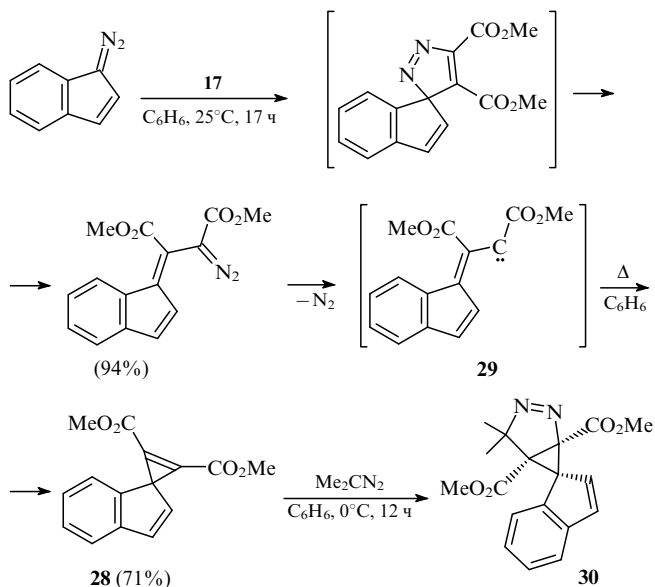


В результате циклоприсоединения этилдиазоацетата к 3-нитрокумарину в присутствии силикагеля образуется смесь этилового эфира 4,5-бензо-1-нитро-2-оксо-3-оксаби-

цикло[4.1.0]гепт-4-ен-7-карбоновой кислоты (**26**) и хромено[3,4-*c*]пиразола **27**. Соединение **26** по данным спектроскопии ЯМР ¹H представляет собой *эндо*-изомер с *цис*-расположением двух протонов циклопропанового кольца и содержит в качестве фрагмента нитроаналог соединения **2**.⁵⁰



Спироциклопропен **28**, полученный присоединением диазоиндена к диметилowму эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (**17**) с последующим элиминированием молекулы азота и циклизацией винилкарбениевого интермедиата **29**, реагирует с 2-диазопропаном с образованием спиropyро-изводного **30**.⁵¹

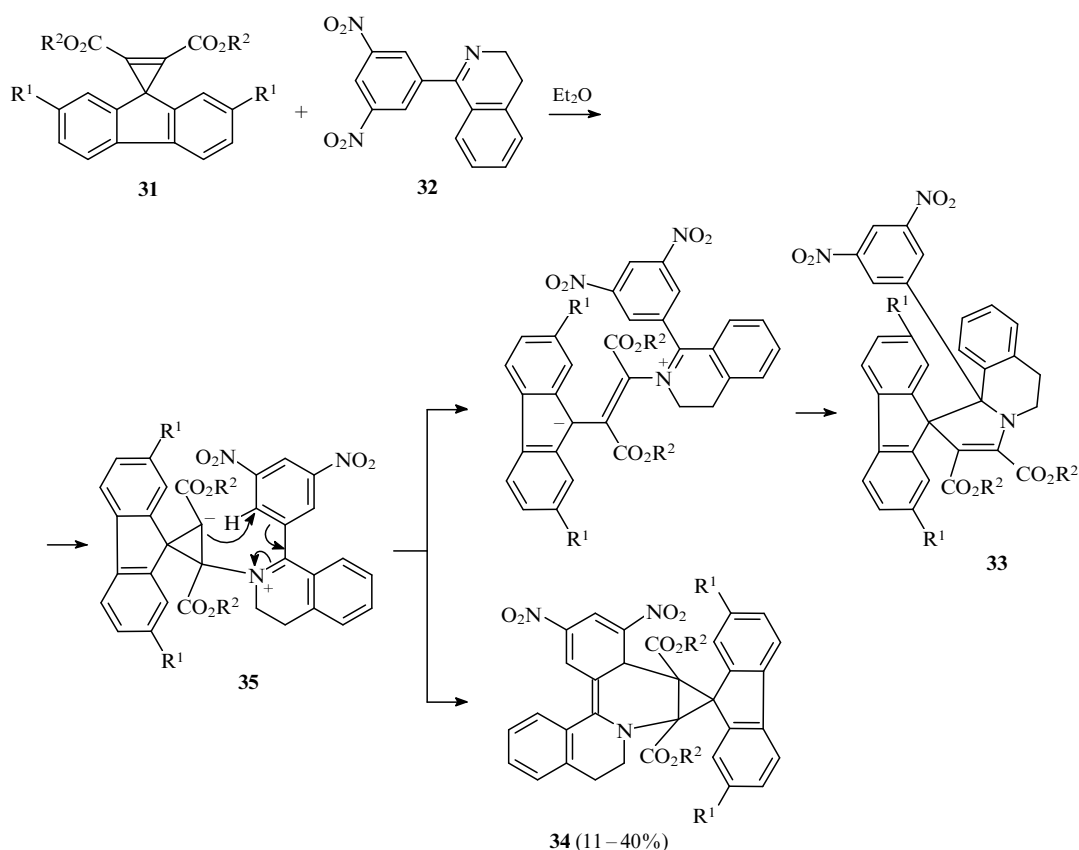


Авторами работы⁵² исследована реакция замещенных флуоренспирициклопропенов **31** с 1-(3,5-динитрофенил)-3,4-дигидроизохинолином (**32**) в безводном диэтиловом эфире. Помимо ожидаемых продуктов — тетрагидроиндолизинов **33** — в результате реакции получены новые флуоренспириазаноркарены **34**, которые образуются при внутримолекулярной 1,6-циклизации интермедиата **35** (схема 1).

Строение соединений **34** установлено методами рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР. Азаноркарены **34** ($R^1 = H$, $R^2 = Me$) обладает ацидохромными свойствами. Его раствор в этаноле имеет зеленую окраску и изменяет цвет до интенсивно фиолетового при добавлении водного раствора NaOH.

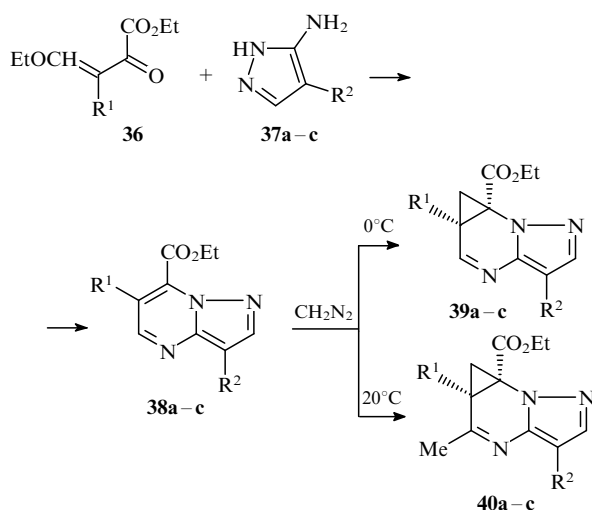
Присоединение диазометана к oleфиновому фрагменту гетероциклических систем исследовано при получении замещенных трициклических азотсодержащих соединений.^{53–55} Конденсацией производных кетокислот **36** с 5-аминопиразолами **37a–c** получены пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **38a–c**, которые при 0°C реагируют с диазометаном с об-

Схема 1



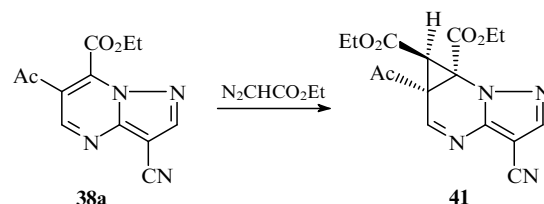
$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{C}_6\text{H}_{13}; \text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R}^2 = \text{Et}.$

разованием 6*H*-циклопропа[е]пирозоло[1,5-*a*]дигидропиримидинов **39a–c** с выходами 61–100%. При проведении реакции при комнатной температуре образуются исключительно 5-метилированные производные **40a–c**.⁵³

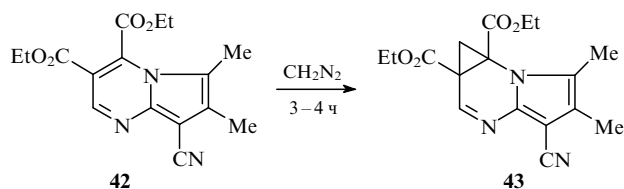


$\text{R}^1 = \text{Ac, CO}_2\text{Et}; \text{R}^2 = \text{CN (a), CONH}_2 \text{ (b), CONHMe (c)}.$

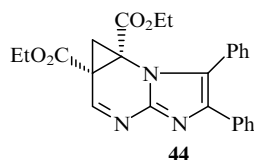
Соединение **38a** ($\text{R}^1 = \text{Ac}$) реагирует с этилдиазоацетатом в диоксане при 70°C в присутствии меди в качестве катализатора с образованием 6-этоксикарбонил-6*H*-циклопропа[е]пирозоло[1,5-*a*]дигидропиримидина **41**, стереоконфигурация которого отнесена к *транс*-форме на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H .⁵³



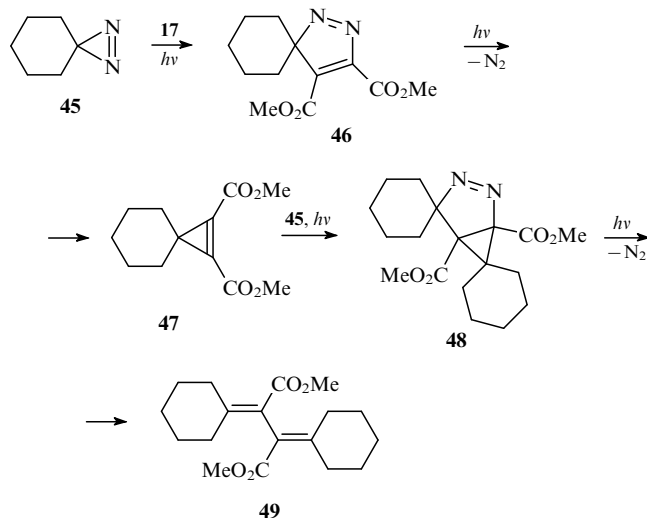
Синтезированы циклопропановые производные частично гидрированных пирроло[1,2-*a*]пиримидинов, которые могут быть использованы в качестве катализаторов в производстве полиуретанов. Например, диэтиловый эфир 6,7-диметил-8-цианопирроло[1,2-*a*]пиримидин-3,4-дикарбоновой кислоты (**42**) реагирует с избытком диазометана при комнатной температуре с образованием соответствующего циклопропанового производного пирролопиримидина **43** с выходом 40%.⁵⁴



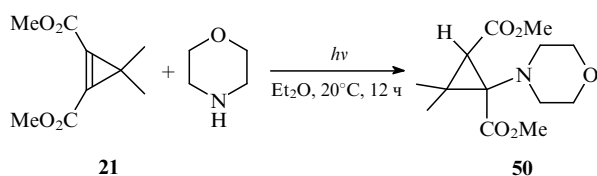
Аналогично получено циклопропановое производное имидазо[1,2-*a*]пиримидина **44** — представитель интересного класса соединений, среди которых найдены вещества с анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и противосудорожным действием.⁵⁵



При селективном облучении ($\lambda = 250–350$ нм) раствора спиранового диазирина **45** и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (**17**) в абсолютном толуоле образуется пиразол **46**, который превращается с выделением азота в спиросочлененный циклопропен **47**. Присоединение к этому продукту еще одной молекулы диазирина **45** дает циклопропдигидропиразол **48**, выход которого после колоночной хроматографии на силикагеле составил 12%. Дальнейшее облучение сопровождается раскрытием циклопропанового кольца и элиминированием азота, в результате чего соединение **48** превращается в диен **49**.⁵⁶



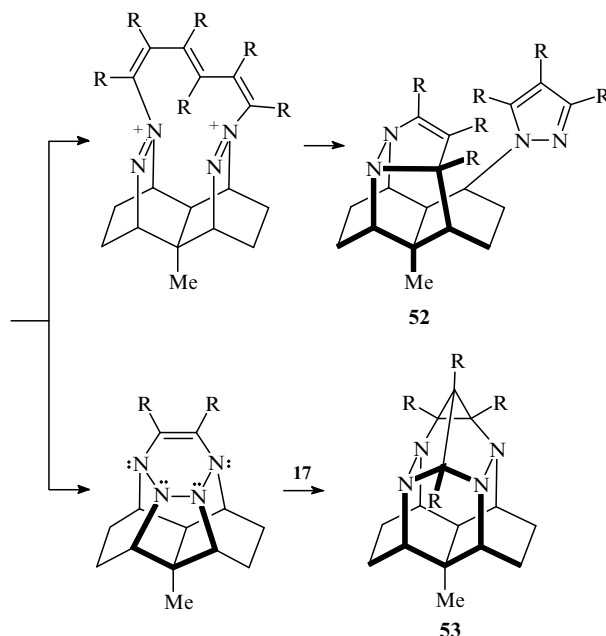
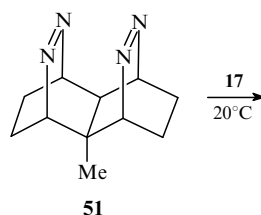
Взаимодействием циклопропена **21** с морфолином в безводном диэтиловом эфире при облучении ртутной лампой получен морфолиноциклопропан **50** — потенциальный пиретроид — в виде смеси двух диастереомеров (по данным спектроскопии ЯМР ^1H) с общим выходом 54%.⁵⁷



2. Реакции ацетилендикарбоксилатов с другими азотсодержащими соединениями

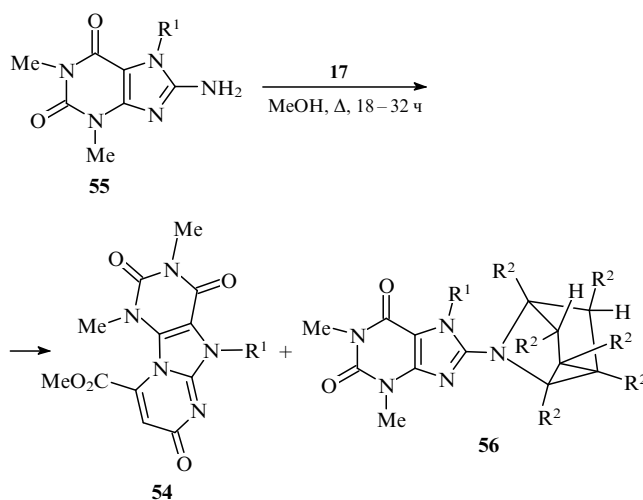
1-Амино-1,2-дикарбоксикicloпропановая система может быть создана в результате взаимодействия электрофильных алкинов с бисдиазинами.

Реакционная способность циклических бисдиазинов в реакциях нуклеофильного циклоприсоединения изучена на примере взаимодействия соединения **51** с ацетилендикарбоксилатом **17** в CH_2Cl_2 в атмосфере азота.^{58,59} В ходе реакции помимо несимметричного аддукта **52** состава 1 : 3 образуется симметричный аддукт **53** состава 1 : 2, содержащий в качестве фрагмента 1,2-диаминоциклопропан-1,2,3-трикарбоновую кислоту.



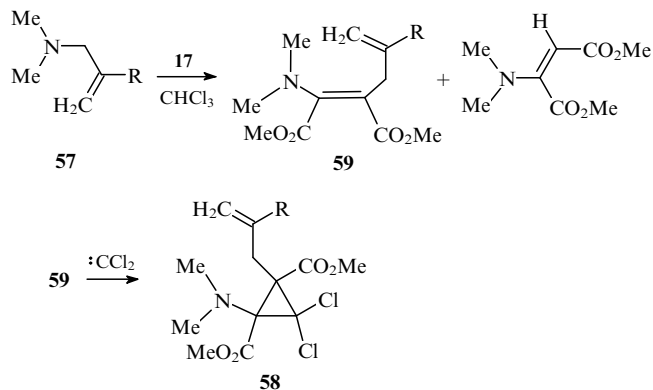
$\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}$.

Пиримидо[1,2-*e*]пурины **54** получены при взаимодействии 7-алкил-8-амино-1,3-диметилксантинов (**55**) с ацетилендикарбоксилатом **17**. Помимо соединений **54** в этой реакции образуются также ксантины **56** — продукты присоединения двух молекул алкина **17** по аминогруппе ксантина **55** и последующей внутримолекулярной циклизации с участием еще одной молекулы соединения **17**. Строение последних было подтверждено данными масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.⁶⁰



$\text{R}^1 = \text{Pr}, \text{Bu}; \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$.

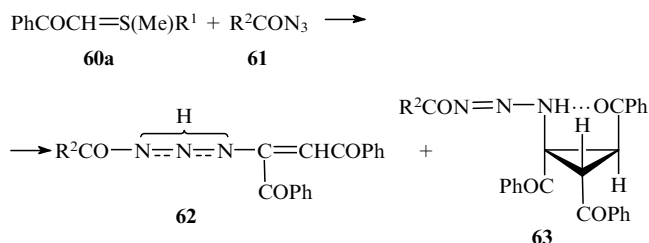
При взаимодействии аллиламинов **57** с ацетилендикарбоксилатом **17** в хлороформе в качестве побочных продуктов с низкими выходами образуются 3,3-дихлорпроизводные 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты **58**. Это происходит в результате присоединения дихлоркарбена, генерируемого из хлороформа, по двойной связи енаминового фрагмента соединения **59**.⁶¹



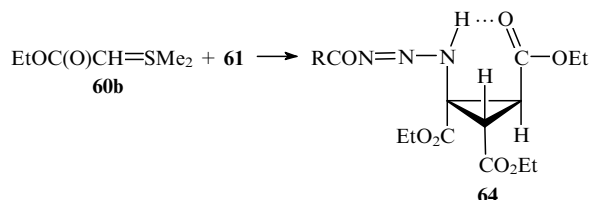
R = H (18%), Me (10%).

3. Присоединение стабилизированных илидов серы к дипольярофилам

Фенацилиденсульфураны **60a** реагируют с ацилазидами **61** в бензоле при 20°C с образованием аддуктов **62** состава 2 : 1 и азидааналогов 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты **63**. При взаимодействии этилазидоформата (**61**, R² = OEt) с этоксикарбонилметилендиметилсульфураном (**60b**) образуется только производное **64** (R = OEt) с *транс*-расположением протонов циклопропанового кольца и внутримолекулярной водородной связью согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H. Реакции соединения **60b** с бензоилазидами **61** также приводят к производным циклопропана **64**, а не к аддуктам состава 2 : 1.⁶²



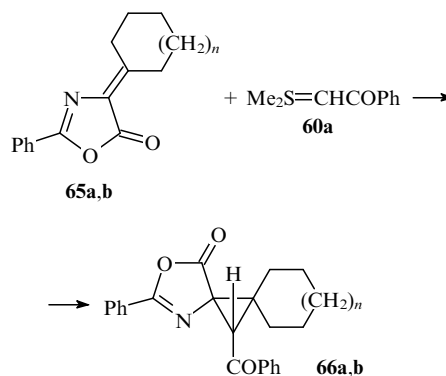
R¹ = Me, Ph; R² = OEt, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄.



R = OEt (60%), 4-MeOC₆H₄ (25%), 4-MeC₆H₄ (57%), 4-ClC₆H₄ (32%).

С целью получения спироциклопропанов с функциональными группами, способных при нагревании перегруппировываться в производные неприродных аминокислот, была исследована реакция дигидрооксазолонов с метилямидами серы.⁶³ 4-Циклогексилиден- и 4-циклопептилен-2-фенил-4,5-дигидрооксазол-5-оны **65a,b** реагируют с фенацилидендиметилсульфураном (**60a**, R¹ = Me) в сухом ТГФ при 0°C с

образованием спиросоючленных циклопропанов **66a,b** с выходами 84 и 35% соответственно. На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H предполагают, что в обоих случаях основной изомер имеет *транс*-расположение карбонильных групп.

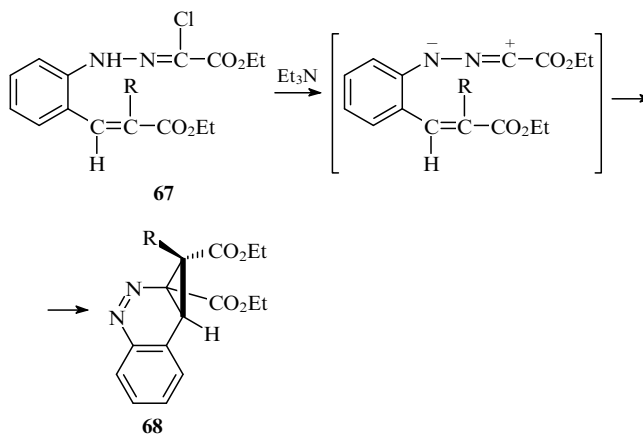


n = 1 (a), 2 (b).

Реакция дигидрооксазолона **65a** с этоксикарбонилметилендиметилсульфураном (**60b**) в тех же условиях дает смесь диастереомеров в соотношении 3 : 1 (по данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C) с общим выходом 97%.⁶³

4. Реакции внутримолекулярной циклизации

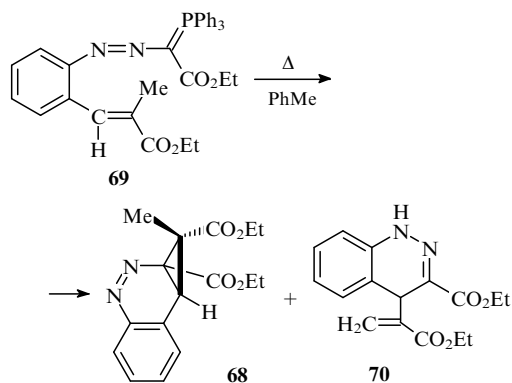
Замещенные имины подвергаются реакциям [1 + 1]-циклоприсоединения по связи C=C с образованием циклопропанов. На основе производных **67**, синтезированных из *орто*-замещенных анилинов диазотированием и последующей конденсацией с этилхлорацетатом, получены циклопропанины **68**. *эндо*-Расположение группы R в структуре полученных соединений установлено методом спектроскопии ЯМР ¹H.⁶⁴



R = Me, Et.

Соединения **68** интересны тем, что при кипячении их растворов происходят перегруппировки, которые приводят к гетероциклическим структурам с потенциальной биологической активностью.^{65,66}

Легкодоступные азозамещенные илиды фосфора также подвергаются внутримолекулярной реакции циклоприсоединения по двойной связи. Фосфоран **69** при нагревании в толуоле теряет PPh₃-группу с образованием циклопропанина **68** (R = Me) и продукта его термической перегруппировки **70** с выходами 10 и 43% соответственно.⁶⁷

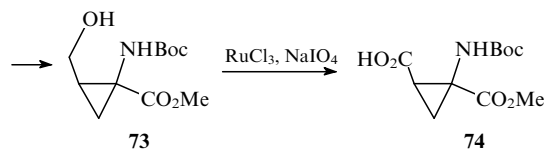
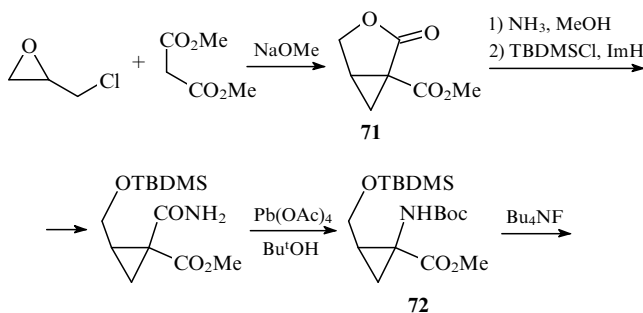


III. Методы синтеза индивидуальных стереоизомеров 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты

Существующая потребность во всех четырех диастереомерах циклоаспарагиновой кислоты **2** объясняется тем, что включение их в пептидную структуру приводит к изменению конформации и, следовательно, биологической активности пептида в отношении его связывания с рецептором. Однако методы получения отдельных стереоизомеров производных соединения **2** очень немногочисленны. Ниже рассмотрены появившиеся в последние годы методы синтеза, основанные на диастереоселективных реакциях, использовании хиральных исходных веществ и катализаторов.

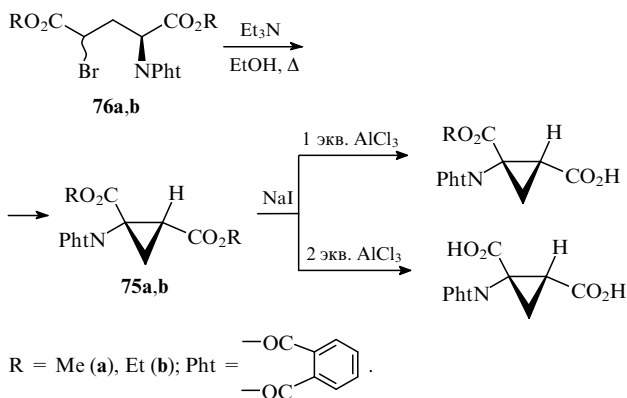
1. Синтез на основе диастереоселективных реакций

Авторами работы⁶⁸ описано получение *транс*-изомера *N*-*трет*-бутилоксикарбонильного производного кислоты **2**. Метилловый эфир (1*RS*,5*SR*)-2-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты (**71**) синтезирован конденсацией эпихлоргидрина с диметилмалонатом в присутствии свежеприготовленного метилата натрия в качестве катализатора. Аммонолиз бициклического лактона **71**, защита свободной гидроксильной группы действием *трет*-бутилдиметилсилилхлорида в присутствии имидазола и последующая перегруппировка по типу перегруппировки Гофмана под действием тетраацетата свинца в *трет*-бутиловом спирте приводили к *N*-Вос-защищенному циклопропану **72**, селективным деблокированием гидроксильной группы в котором получен спирт **73** с выходом 85%. Следующий этап состоял в мягком окислении первичного спирта в нейтральной среде с использованием генерируемого *in situ* RuO₄, при этом сохраняются циклопропановое кольцо и защищенная аминогруппа. Монометилловый эфир **74** с *транс*-расположением карбоксильных групп был получен с выходом 60%. Этим методом можно также получать изомеры с определенной абсолютной конфигурацией, исходя из оптически активного эпихлоргидрина.

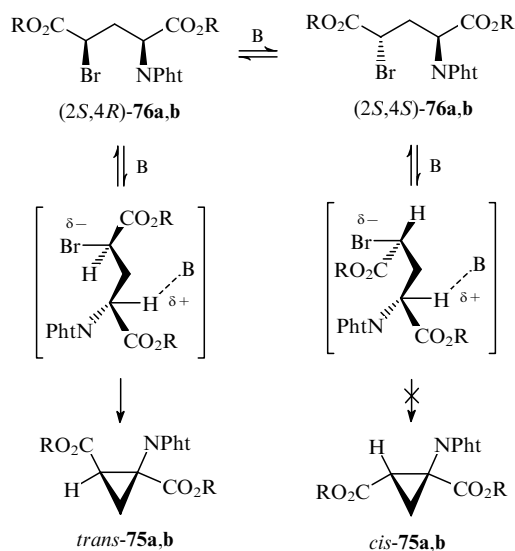


TBDMS = Bu^tMe₂Si, ImH — имидазол.

Диалкиловые эфиры 1-фталимидоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты **75a,b** *транс*-конфигурации получены, исходя из диалкиловых эфиров *N*-фталойл-4-бромглутаминовой кислоты **76a,b** при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина.⁶⁹ Эфиры **75a,b** под действием 1 или 2 экв. AlCl₃ в присутствии NaI превращаются в моноалкиловые эфиры 1-фталимидоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты или в свободную дикислоту соответственно. Согласно данным рентгеноструктурного анализа,⁶⁹ спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектрометрии,⁷⁰ диалкиловые эфиры **75a,b** представляют собой индивидуальные изомеры с *транс*-расположением сложноэфирных групп относительно циклопропанового кольца, хотя исходные бромпроизводные **76a,b** были взяты в виде смеси диастереомеров.



Методом ВЭЖХ установлено,⁷⁰ что (2*S*,4*S*)-изомеры соединений **76** значительно медленнее реагируют с основаниями, чем (2*S*,4*R*)-изомеры. Реакция сопровождается эимеризацией по атому C(4) глутаминовой кислоты. Авторы предположили, что механизм отщепления протона и бромид-иона согласованный и подобен механизму E₂. Реакция начинается с атаки основанием протона при атоме C(2) с образованием переходного состояния.



B = Et₃N, KOH.

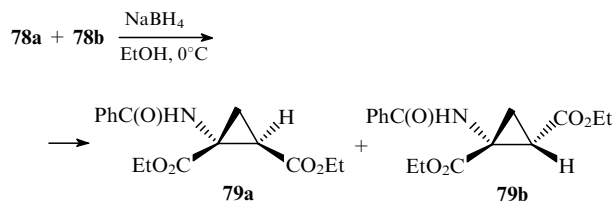
Требование копланарности атомов C(1)–C(5) в переходном состоянии и *анти*-отщепления протона и бромид-иона приводит к тому, что энергии активации реакций *трео*-изомеров (2*S*,4*S*)-**76a,b** значительно выше, чем *эритро*-изомеров, по-видимому, в силу вынужденного заслоненного расположения C(5)-карбоксильной и фталимидной групп в переходном состоянии от *трео*-изомера. Поэтому превращение смеси диастереомеров соединений **76a,b** в производные кислоты **2** протекает стереоспецифично с образованием исключительно *транс*-изомеров.

Предложен²⁶ оригинальный метод синтеза производных кислоты **2**, основанный на диастереоселективном циклоприсоединении стабилизированных илидов серы к замещенным 4-метиленоксазолидин-5-онам.

Так, обработка соединения **77** этил(диметилсульфонио)-ацетатом в ТГФ при 0°C приводит к образованию смеси трех диастереомерных циклопропановых аддуктов. Разделение смеси колоночной хроматографией дает (1*R*,3*R*,6*R*)- и (1*S*,3*R*,6*R*)-изомеры 7-бензоил-4-оксо-6-фенил-1-этоксикарбонил-5-окса-7-азаспиро[2.4]гептана (**78a** и **78b**) в соотношении 9:1 с общим выходом 55% и диастереомерно чистый продукт **78c** с выходом 6%. Отнесение стереоконфигурации полученных изомеров проводили на основании данных PCA и спектроскопии ЯМР (схема 2).

При действии на смесь изомеров **78a,b** боргидрида натрия в этаноле происходит раскрытие цикла оксазолидинонов, в

результате чего получают смесь диастереомеров производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты **79a** и **79b** в соотношении 9:1.



Попытки гидролизовать сложноэфирные группы изомеров **78a** и **78b** действием 6 М HCl оказались безуспешными, поскольку сопровождалась раскрытием циклопропанового кольца.²⁶

Метод получения производных (*E*)-2,3-метаноаспарагиновой кислоты, предложенный в работе⁷¹, основан на использовании хирального циклопропана с заместителями, которые легко трансформируются в amino- и карбоксильные функциональные группы (схема 3). При взаимодействии 1-фенилселено-2-триэтилсилилэтена (**80**) с ди-*тrem*-бутиловым эфиром метилденмалоновой кислоты (**81**) в присутствии ZnBr₂ в CH₂Cl₂ при –30–0°C с высоким выходом образуется ди-*тrem*-бутиловый эфир 2-[(фенилселено)(триэтилсилил)метил]циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты

Схема 2

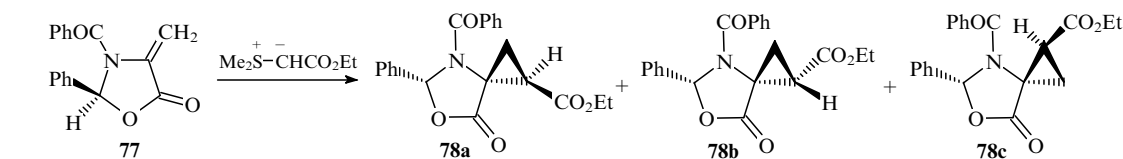
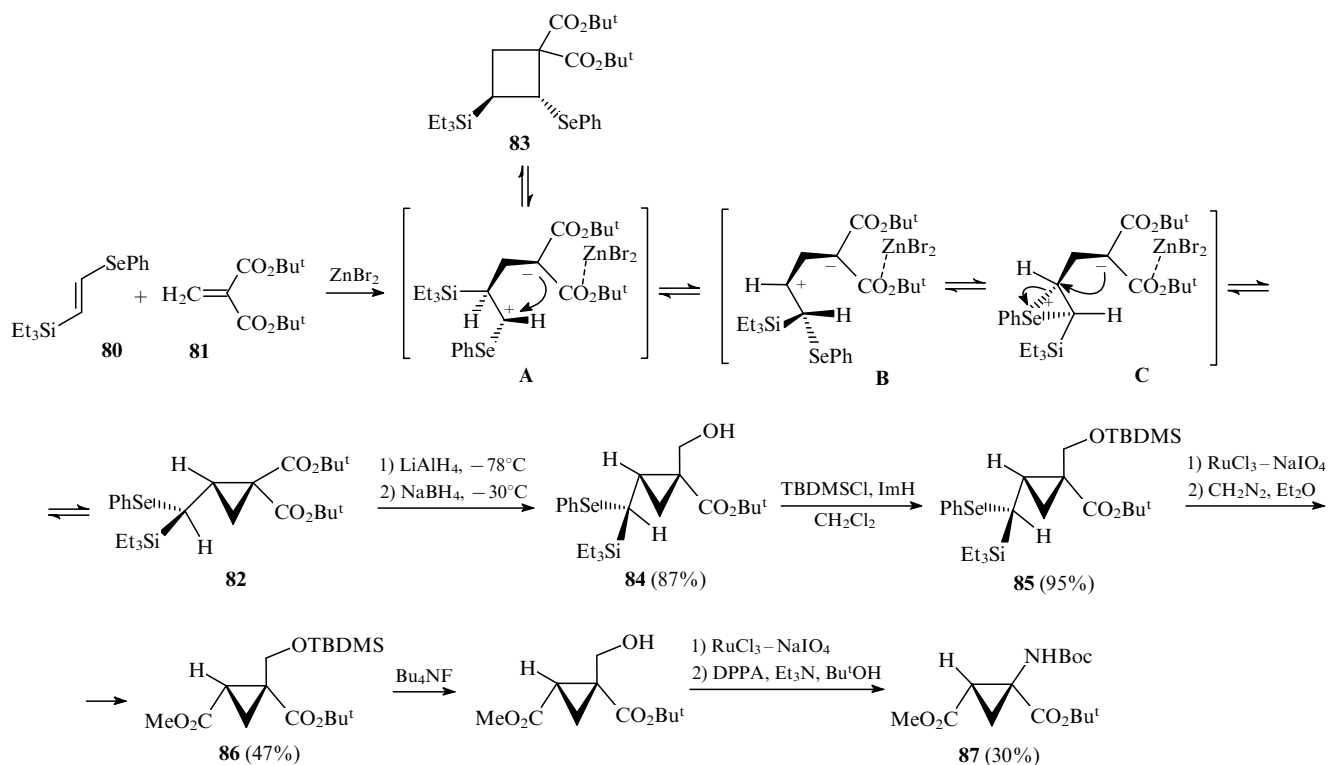


Схема 3



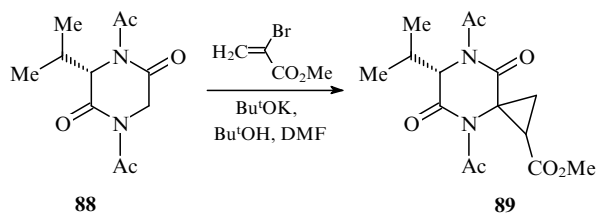
DPPA = (PhO)₂P(O)N₃.

Схема 4

(82) в смеси с замещенным циклобутаном 83 в соотношении 7:3. Авторы работы⁷² полагают, что механизм циклоприсоединения аналогичен описанному в статье⁷³ для виниловых кетонов. Нуклеофильный селенид 80 атакует электрофильный олефин 81, активированный кислотой Льюиса, с образованием цвиттер-иона А, циклизация которого приводит к замещенному циклобутану 83. Интермедиат А также подвергается перегруппировке, превращаясь в другой цвиттер-ион В, который может трансформироваться в электронно-стабилизированный интермедиат С с селеновым мостиком. Последний циклизуется с образованием соединения 82, стереохимия которого определена методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C как (*S,S*) или (*R,R*).

Стереоселективное восстановление в соединении 82 менее заслоненной сложноэфирной группы, находящейся в *trans*-положении по отношению к заместителю при атоме C(2), приводило к спирту 84. Образовавшийся после защиты гидроксильной группы в спирте 84 продукт 85 окисляли смесью $\text{RuCl}_3\text{--NaIO}_4$. Обработка полученной кислоты диазометаном в эфире приводила к соединению 86. Удаление защитной *tert*-бутилдиметилсилильной группы, окисление первичного спирта до кислоты и последующее взаимодействие с дифенилазидофосфатом, сопровождающееся перегруппировкой Курциуса и присоединением *tert*-бутилового спирта к образующемуся изоцианату, приводили к диалкиловому эфиру ($\pm$)-(*E*)-1-[(*N-tert*-бутилоксикарбонил)амино]циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (87), стереохимия которого установлена методом ЯМР.

Описана⁷⁴ диастереоселективная реакция присоединения diketопиперазина 88 по двойной связи метил-2-бромакрилата. При элиминировании молекулы бромоводорода образуется циклический дипептид 89, содержащий в качестве фрагмента защищенную кислоту 2.

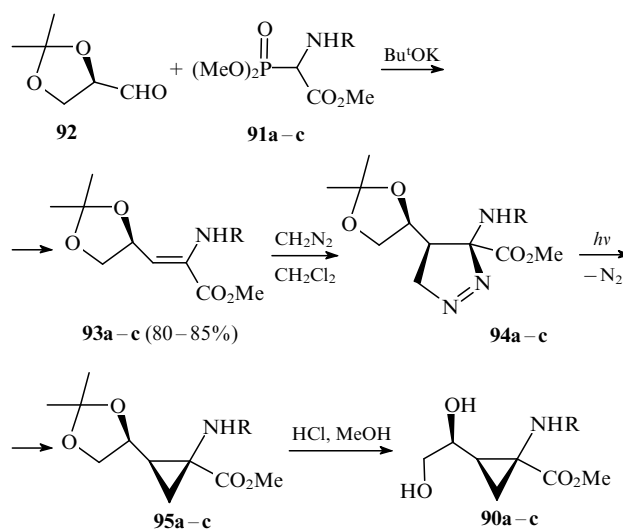


2. Синтез с использованием хиральных исходных веществ

Методы синтеза индивидуальных стереоизомеров циклопропановых аминокислот с использованием оптически активных исходных веществ оказываются нередко более эффективными, чем методы, основанные на стереоселективных реакциях. Применение коммерчески доступных оптически активных синтонов позволяет сократить количество стадий, увеличить выход продукта и степень его оптической чистоты.

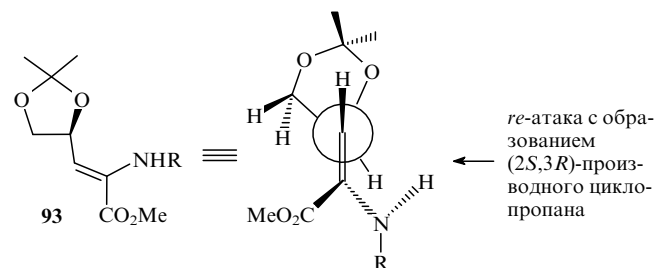
В работах^{75,76} предложен синтез (2*S*,3*R*)-метил-*N*-бензилоксикарбонилциклоаспарагината из хиральных диолов 90. Последние получали по схеме 4.

Конденсацией Виттига–Хорнера фосфонатов 91а–с с изопропилиден-*D*-глицеральдегидом (92), который, в свою очередь, был получен из *D*-маннита, синтезировали производные (*Z*)-дегидроаминокислот 93а–с с одним хиральным центром. Присоединение диазометана по двойной связи интермедиатов 93а–с приводило к дигидропиразолам 94а–с, фотохимическое разложение которых давало оптически чистые (по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C) производные циклопропана 95а–с с количественным выходом.



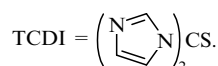
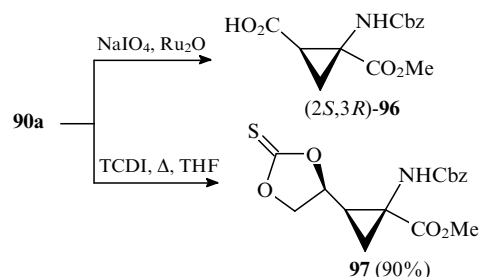
R = Cbz (a), Boc (b), Ac (c); Cbz = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC(O)}$;

Диастереоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана по двойной связи авторы работы⁷⁵ объясняли тем, что атака диазометана предпочтительна с менее заслоненной *re*-стороны атома C(2) соединения 93.



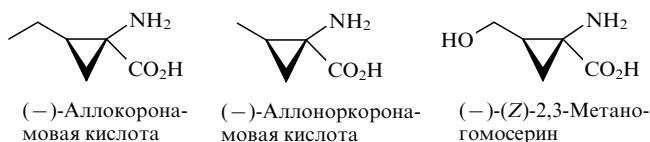
Удаление изопропилиденовой защитной группы в соединениях 95а–с проводили в мягких условиях, чтобы избежать раскрытия циклопропанового кольца и эпимеризации образующихся диолов. Обработка производных 95а–с 5%-ной HCl в метаноле при комнатной температуре в течение 4–4.5 ч приводило с количественным выходом к хиральным диолам 90а–с, отнесение стереоконфигурации которых проведено на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H . Гидролиз в тех же условиях в течение более длительного времени способствовал эпимеризации хиральных центров циклопропана с образованием (2*R*,3*S*)-энантиомеров диолов 90.

Окисление диола 90а периодатом натрия в присутствии оксида рутения при комнатной температуре дает моноэфир дикарбоновой кислоты (2*S*,3*R*)-96 с выходом 63%.^{75,76}



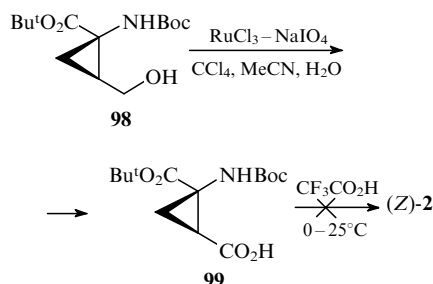
При взаимодействии соединения **90a** с тиокарбонилдиимидазолом получен (2*S*,3*R*)-тиокарбонат **97**, абсолютная конфигурация которого однозначно установлена методом PCA.

Исходя из диолов **90**, были синтезированы и другие циклопропановые аминокислоты: (–)-аллокоронамовая, (–)-аллоноркоронамовая и (–)-(Z)-2,3-метаногомосерин,^{75,76} что свидетельствует о возможности применения соединений **90** в качестве энантиомерных синтонов в стереоконтролируемом синтезе природных веществ, содержащих циклопропановый фрагмент, и метаноаналогов белковых аминокислот.



В качестве исходных соединений в синтезе производных 2,3-метаноаминокислот могут быть использованы энантиомерно чистые аминокислоты, которые подвергаются химическим превращениям без потери оптической активности.

Так, защищенное по амино- и карбоксильной группам производное 2,3-циклогомосерина **98** окисляли смесью RuCl_3 и NaIO_4 с образованием соединения **99** с выходом 51%. Однако попытки деблокирования аминогруппы приводили к разрушению циклопропанового кольца.²



3. Применение комплексов металлов

Хиральные комплексы металлов широко применяют для получения энантиомерно чистых замещенных циклопропанов,⁷⁷ в том числе и аминокислот. В частности, этот подход используют для синтеза стереоизомеров производных циклоаспарагиновой кислоты.

Реакция метилового эфира *N*-защищенной 2-аминоакриловой кислоты (**100**), полученного дегидратацией метилового эфира серина, с этилдиазоацетатом протекает с образованием смеси четырех циклопропанов, представляющих собой продукты присоединения этоксикарбонилкарбена по двойной связи защищенной кислоты **100** ((*E*)- и (*Z*)-**101**) и последующего внедрения его в N–H-связь циклопропанов **101** ((*E*)- и (*Z*)-**102**) (схема 5).⁷⁸

В качестве катализаторов в этой реакции применяли ахиральный комплекс ацетилацетоната меди (**A**) и хиральный медный комплекс семикоррина (комплекс Пфальца, **B**). В обоих случаях преобладали *Z*-изомеры продуктов, причем использование комплекса Пфальца позволило несколько увеличить их содержание. Выходы замещенных циклопропанов **101** и **102** зависят как от количества этилдиазоацетата, так и от типа катализатора. Так, реакция соединения **100** с 1.3 экв. этилдиазоацетата в присутствии катализатора **A** приводила к смеси *E*- и *Z*-изомеров соединений **101** (соотношение **101a** : **101b** составляло 45 : 55, общий выход — 15%) и **102** (соотношение **102a** : **102b** составляло 41 : 59, общий выход — 8%). При проведении реакции в присутствии 2.5 экв. этилдиазоацетата и катализатора Пфальца была получена смесь *E*- и *Z*-изомеров соединений **101** и **102** в соотношении 1 : 4 с общим выходом 40 и 20% соответственно.

Чтобы избежать образования продуктов **102**, был синтезирован метиловый эфир дегидроаланина **103** с двумя *tert*-бутилоксикарбонильными группами у атома азота, который под действием 8-кратного избытка этилдиазоацетата в присутствии катализатора Пфальца давал только *Z*-изомер 1-[ди(*tert*-бутилоксикарбонил)амино]-1-метоксикарбонил-2-этоксикарбонилциклопропана (**104**) с выходом 85%. Удаление одной *Boc*-группы в соединении **104** достигалось обработкой триметилсилилхлоридом в смеси метанол – дихлорметан или 4-кратным избытком трифторуксусной кислоты в присутствии триэтилсилана и приводило к *Z*-изомеру производного **101**. В тех же условиях под действием 13 экв. трифторуксусной кислоты от соединения **104** отщеплялись две *Boc*-группы с образованием трифторацетата **105**. При омылении диэфира **104** целочью последовательно получены соединение **106** со свободной α-карбоксильной группой и дикарбоновая кислота **107**.

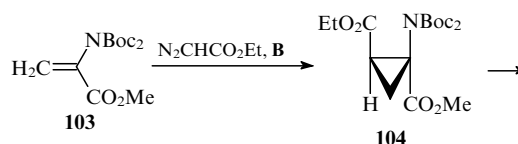
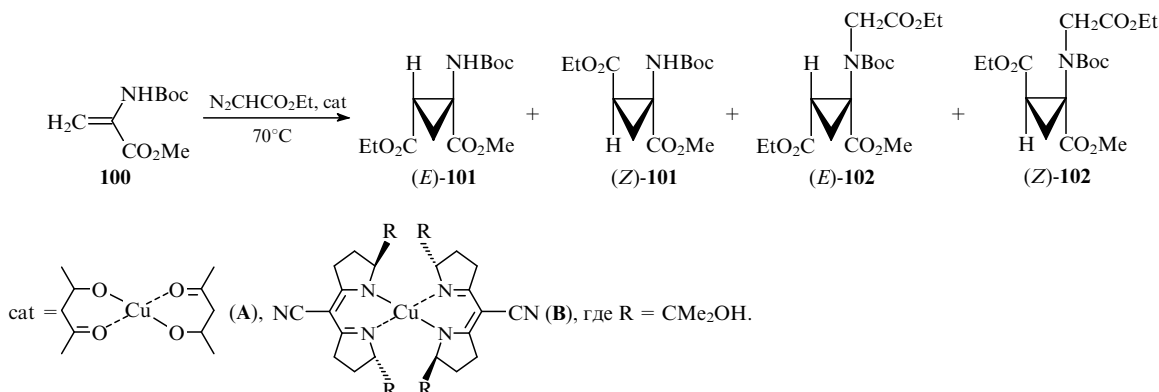
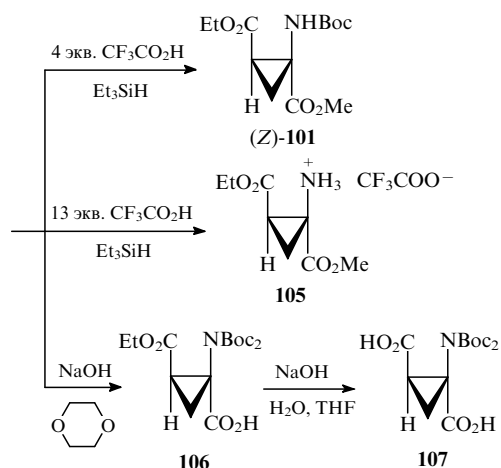
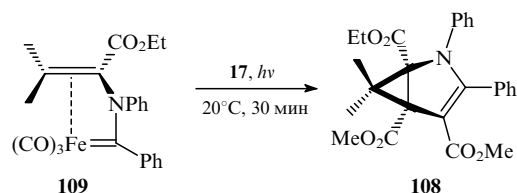


Схема 5





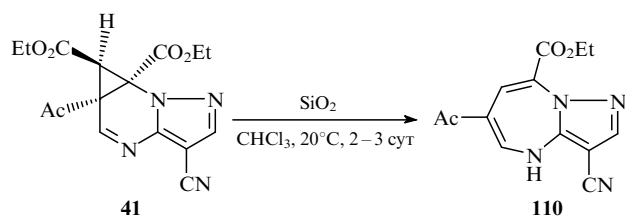
6,6-Диметил-4,5-бис(метоксикарбонил)-2,3-дифенил-1-этоксикарбонил-2-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен (**108**), хиральное производное кислоты (*E*)-**2**, получен с выходом 62% в результате фотоиницируемой реакции *N*-виниламинокарбенового комплекса железа **109** с ацетилендикарбоксилатом **17**.⁷⁹



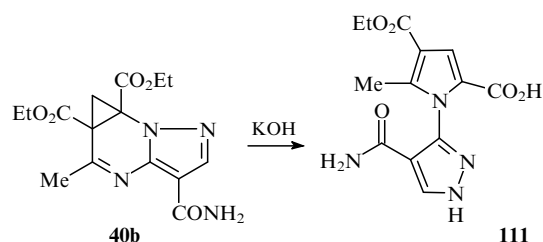
IV. Свойства производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты

Исследованы перегруппировки соединений **40** и **41**, приводящие к диазепинам, которые обладают потенциальной биологической активностью.^{80, 81}

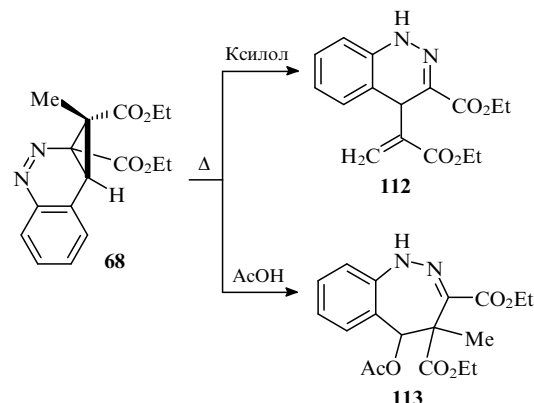
Так, соединение **41** в присутствии силикагеля в хлороформе превращается в диазепин **110** с отщеплением одной этоксикарбонильной группы, что подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .⁸⁰



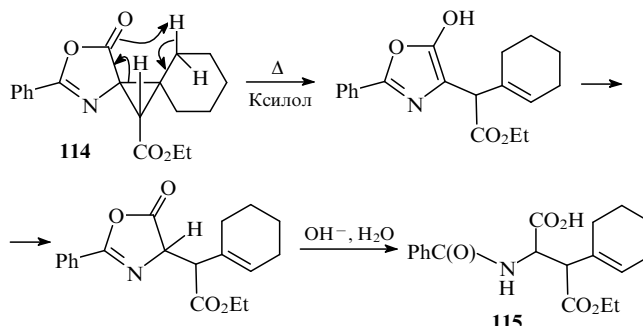
Действие KOH в этаноле на диэтиловый эфир **40b** ($\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$) приводит к глубокой перестройке молекулы и образованию замещенного пиразолилпиррола **111** в результате раскрытия циклопропанового кольца и перегруппировки.⁸¹



При кипячении 1-метил-1,1а-бис(этоксикарбонил)-1а,7b-дигидроциклопропа[с]диннолина (**68**, $\text{R} = \text{Me}$) в ксилоле образуется производное 1,4-дигидроциннолина **112** с выходом 60%,⁶⁵ а в уксусной кислоте — ацетоксипроизводное диазепина **113** (выход 60%), представляющее собой индивидуальный изомер, пространственное строение которого не установлено.⁶⁶

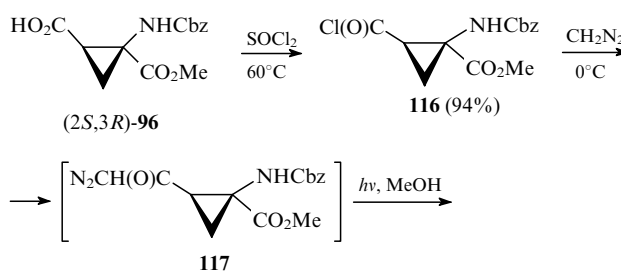


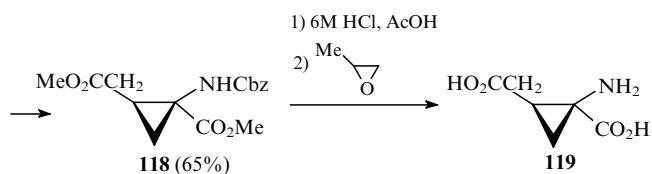
Термолиз спироциклопропана **114** в кипящем ксилоле с последующим щелочным гидролизом приводит к смеси стереоизомеров аминокислоты **115** неустановленной конфигурации.⁶³



Защищенную (*Z*)-циклоаспарагиновую кислоту (2*S*,3*R*)-**96** использовали в качестве оптически чистого исходного вещества в энантиоселективном синтезе (–)-(*Z*)-2,3-метано-*L*-глутаминовой кислоты.⁸²

Реакция кислоты **96** с тионилхлоридом в толуоле дает хлорангидрид **116**, из которого при обработке раствором диазометана в эфире получен соответствующий диазокетон **117**. Фотолиз раствора соединения **117** в метаноле сопровождался перегруппировкой Вольфа с образованием метилового эфира **118**. Последующий гидролиз эфира **118** 6*M* HCl в присутствии нескольких капель ледяной уксусной кислоты при 90°C в течение 6 ч и обработка пропиленоксидом при 35°C давали свободную аминокислоту **119** с количественным выходом.





V. Пептиды, содержащие 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновую кислоту

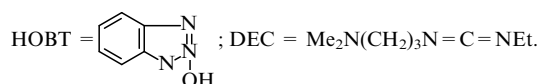
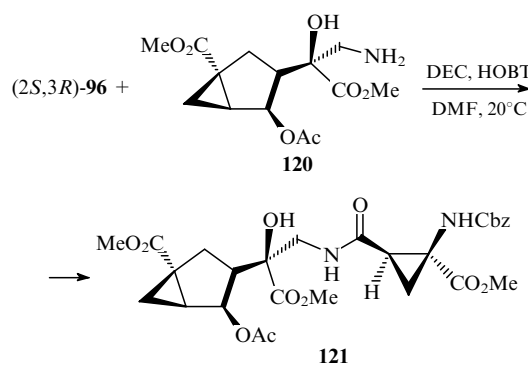
В литературе имеются сведения о синтезе содержащих 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновую кислоту пептидов, которые обладают сладким вкусом.⁸³

Ниже приведены выходы ди- и трипептидов, в состав которых входит остаток кислоты **2**, полученных путем окисления периодатом натрия в присутствии RuCl_3 пептидов, содержащих $(\pm)$ -(Z)-2,3-метаногомосерин.⁸⁴

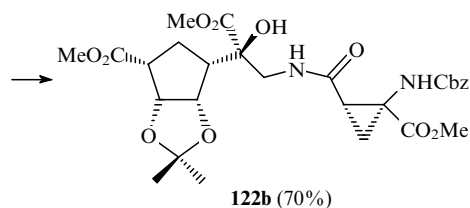
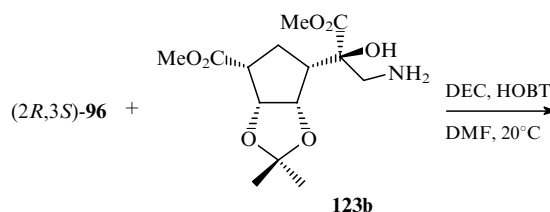
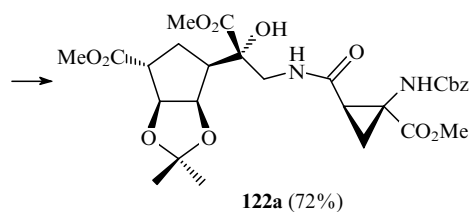
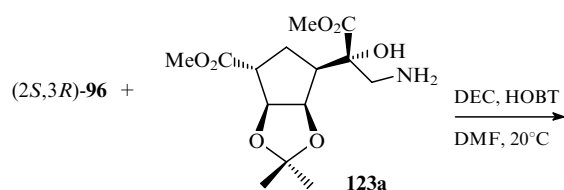
Пептид	Выход, %
Boc- ∇ Asp-L-Phe-OMe	8
Bz- ∇ Asp-L-Phe-OMe	59
$\text{CF}_3\text{CO-}\nabla$ Asp-L-Phe-OMe	82
Ac- ∇ Asp-L-Phe-OMe	36
Boc-Gly- ∇ Asp-OMe	45
Bz-Gly- ∇ Asp	51
Bz-Gly- ∇ Asp-Gly-OMe	42
Bz-Gly- ∇ Asp-L-Phe-OMe	62

Возможность удаления *N*-защитных групп в пептидах, где циклоаспарагиновая кислота не является концевой, а также наличие свободных карбоксильных групп в боковой цепи позволяют включать эти короткие фрагменты в более сложные пептиды.

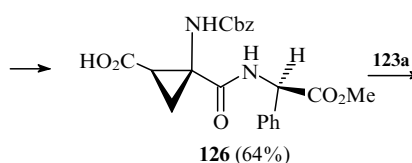
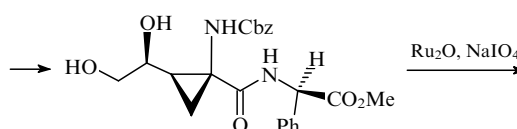
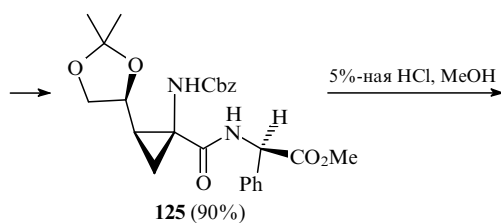
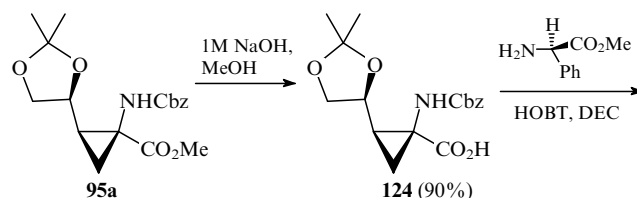
Конденсация (2*S*,3*R*)-изомера кислоты **96** с амином **120** в присутствии 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида (DEC) в качестве активирующего агента и 1-гидроксибензотриазола (HOBT) в качестве катализатора приводит к конформационно жесткому дипептиду **121** с выходом 64%.⁸⁵

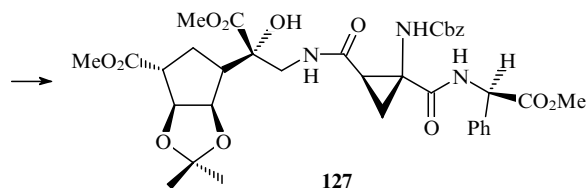


Аналоги дипептидов **122a,b** синтезированы авторами работы⁸⁶ реакцией энантиомеров кислоты **96** с хиральными α -замещенными производными изосерина **123a,b**.



Взаимодействие (1*S*,2*R*,4'*S*)-1-[*N*-(бензилоксикарбонил)-амино]-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (**124**), полученной при омылении эфира **95a** 1*M* NaOH в метаноле, с метиловым эфиром (*R*)-фенилглицина дает дипептид **125**. Удаление изопропилиденовой защиты в пептиде **125** 5%-ной HCl в метаноле с последующим окислением диола приводит к продукту **126**. Конденсацией соединения **126** с α -замещенным производным изосерина **123a** синтезирован трипептид **127**.⁸⁶





Введение циклоаспарагинового звена в пептидную цепь обеспечивает помимо конформационной жесткости наличие дополнительной карбоксильной группы в боковой цепи, что может влиять на связывание пептида с активным центром фермента или рецептором. Некоторые пептиды, содержащие циклоаспарагиновую кислоту, действуют как анальгетики и ингибиторы ренина, а также проявляют противовирусную активность в отношении вируса гепатита С.⁸⁷ Они могут использоваться в качестве заменителей сахара.⁴⁵

* * *

1-Аминоциклопропан-1,2-дикарбоновая кислота занимает особое место в ряду 2,3-метаноаминокислот, в первую очередь, вследствие того, что она является структурным аналогом глутаминовой и аспарагиновой кислот, играющих исключительно важную роль в метаболических процессах, протекающих в живых организмах. Несмотря на нестабильность самой аминокислоты, найдены оригинальные методы получения большого числа ее производных, часть из которых обладает физиологической активностью. Использование современных синтетических подходов позволило разработать элегантные методы получения индивидуальных стереоизомеров производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты на основе как диастереоселективных процессов, так и доступных энантиомерных исходных веществ. Конформационно ограниченные пептиды, содержащие 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновую кислоту, служат молекулярными «зондами» для изучения биохимических процессов. Вместе с тем потенциал производных 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты для исследования механизмов биохимических реакций и создания физиологически активных соединений исчерпан далеко не полностью. Поэтому в ближайшее время можно ожидать дальнейшего развития этой области химии аминокислот.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 00-15-97390, 01-03-96424, 01-03-07007, 02-03-06107, 00-03-40142и).

Литература

1. C.H.Stammer. *Tetrahedron*, **46**, 2231 (1990)
2. K.Burgess, K.-K.Ho, D.Moye-Sherman. *Synlett*, 575 (1994)
3. A.Alami, M.Calmes, J.Daunis, R.Jacquier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **130**, 5 (1993)
4. T.Wakamiya, H.Nakamoto, T.Shiba. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4411 (1984)
5. T.Wakamiya, Y.Oda, H.Fujita, T.Shiba. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2143 (1986)
6. A.Ichihara, K.Shiraishi, S.Sakamura. *Tetrahedron Lett.*, 365 (1979)
7. S.R.Landor, Ph.D.Landor, M.Kalli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2921 (1983)
8. N.Kurokawa, Y.Ohfune. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 83 (1985)
9. K.Burgess, K.-K.Ho, B.M.Pettitt. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 54 (1995)
10. K.Burgess, Ch.-Y.Ke. *J. Org. Chem.*, **61**, 8627 (1996)
11. D.Lim, K.Burgess. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9632 (1997)
12. S.F.Martin, R.E.Austin, C.J.Oalman, W.R.Baker, S.L.Condon, E.deLara, S.H.Rosenberg, K.P.Spina, H.H.Stein, J.Cohen, H.D.Kleinert. *J. Med. Chem.*, **35**, 1710 (1992)
13. C.Mapelli, L.F.Elrod, E.M.Holt, C.H.Stammer. *Tetrahedron*, **45**, 4377 (1989)
14. C.Mapelli, L.F.Elrod, F.L.Switzer, C.H.Stammer. *Biopolymers*, **28**, 123 (1989)
15. Л.Б.Пиотровский. *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 773 (1987)
16. R.L.Johnson, J.F.Koerner. *J. Med. Chem.*, **31**, 2057 (1988)
17. T.Knöpfl, R.Kuhn, H.Allgeier. *J. Med. Chem.*, **38**, 1417 (1995)
18. K.Yamanoi, Y.Ohfune. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1181 (1988)
19. K.Shimamoto, Y.Ohfune. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3803 (1989)
20. R.Pellicciari, B.Natalini, M.Marinozzi. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 139 (1990)
21. K.Shimamoto, M.Ishida, H.Shinozaki, Y.Ohfune. *J. Org. Chem.*, **56**, 4167 (1991)
22. О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Журн. орг. химии*, **36**, 1273 (2000)
23. Л.И.Дейко, К.В.Варлыго. В кн. *Физиология и биохимия глутаматергических синапсов*. (Под ред. Ю.Е.Мандельштама). Наука, Ленинград, 1989. С. 25
24. G.A.Kraus, H.Kim, P.J.Thomas, D.E.Metzler, C.M.Metzler, J.E.Taylor. *Synth. Commun.*, **20**, 2667 (1990)
25. E.C.Taylor, B.H.Hu. *Synth. Commun.*, **26**, 1041 (1996)
26. S.G.Pyne, K.Schafer, B.W.Skelton, A.H.White. *Aust. J. Chem.*, **51**, 127 (1998)
27. R.Beumer, C.Bubert, C.Cabrele, O.Vielhauer, M.Pietzsch, O.Reiser. *J. Org. Chem.*, **65**, 8960 (2000)
28. Л.А.Яновская, В.А.Домбровский, А.Х.Хусид. В кн. *Циклопропаны с функциональными группами*. (Под ред. В.Ф.Кучерова). Наука, Москва, 1989. С. 106
29. J.G.Cannon, J.E.Garst. *J. Org. Chem.*, **40**, 182 (1975)
30. L.Dechoux, E.Doris. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2017 (1994)
31. R.Huisgen. *Angew. Chem.*, **75**, 604 (1963)
32. I.Bregovec, T.Jakovčič. *Monatsh. Chem.*, **103**, 288 (1972)
33. T.Hyama, M.Kai. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2103 (1982)
34. J.M.Bland, C.H.Stammer, K.I.Varughese. *J. Org. Chem.*, **49**, 1634 (1984)
35. C.Cativiela, M.D.Diaz de Villegas, E.Melendez. *Tetrahedron*, **42**, 583 (1986)
36. J.Bland, A.Shah, A.Bortolussi, C.H.Stammer. *J. Org. Chem.*, **53**, 992 (1988)
37. A.M.P.Koskinen, L.Muñoz. *J. Org. Chem.*, **58**, 879 (1993)
38. H.M.L.Davies, P.R.Bruzinski, D.H.Lake, N.Kong, M.J.Fall. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6897 (1996)
39. H.Horikawa, T.Nishitani, T.Iwasaki, I.Inoue. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2193 (1983)
40. Н.А.Анисимова, Т.Я.Паперно, Л.И.Дейко. В кн. *Синтез, структура и химические превращения органических соединений азота: нитрозосоединений, аминов и аминокислот*. (Под ред. Н.А.Соловьева). Рос. гос. пед. ун-т им. А.И.Герцена, Ленинград, 1991. С. 97
41. Н.А.Анисимова, Г.А.Беркова, Л.И.Дейко. *Журн. общ. химии*, **68**, 1165 (1998)
42. Н.А.Анисимова, Г.А.Беркова, Л.И.Дейко, В.П.Поздняков. *Журн. общ. химии*, **69**, 1529 (1999)
43. Н.А.Анисимова, Г.А.Беркова, Л.И.Дейко. *Журн. общ. химии*, **72**, 93 (2002)
44. Н.А.Анисимова, Л.И.Дейко, Г.А.Беркова. *Журн. орг. химии*, **35**, 160 (1999)
45. WO PCT 8500809; *Chem. Abstr.*, **103**, 215811 (1985)
46. M.Franck-Neumann, D.Martina, C.Dietrich-Buchecker. *Tetrahedron Lett.*, 1763 (1975)
47. M.Franck-Neumann, C.Buchecker. *Angew. Chem.*, **85**, 259 (1973)
48. М.А.Кузнецов, И.Д.Кучук. *Журн. орг. химии*, **33**, 1628 (1997)
49. S.Mataka, T.Ohshima, M.Tashiro. *J. Org. Chem.*, **46**, 3960 (1981)
50. A.Bojilova, I.Videnova, C.Ivanov, N.A.Rodios, A.Terzis, C.P.Raptopoulou. *Tetrahedron*, **50**, 13023 (1994)
51. A.Padwa, S.I.Goldstein. *Can. J. Chem.*, **62**, 2506 (1984)
52. Y.Tan, S.A.Ahmed, H.Dürr, V.Huch, A.Abel-Wahab. *Chem. Commun.*, 1246 (2001)
53. T.Kurihara, K.Nasu, F.Ishimori, T.Tani. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 163 (1981)
54. T.Kurihara, K.Nasu, Y.Adachi. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 81 (1983)
55. T.Kurihara, K.Nasu, J.Byakuno, T.Tani. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1289 (1982)
56. H.Gstach, H.Kisch. *Chem. Ber.*, **115**, 2586 (1982)

57. M.Franck-Neumann, M.Miesch, H.Kempf. *Tetrahedron*, **44**, 2933 (1988)
58. G.Fischer, D.Hunkler, H.Prinzbach, G.Rihs, H.Fritz. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2459 (1984)
59. K.Exner, G.Fischer, N.Bahr, E.Beckmann, M.Lugan, F.Yang, G.Rihs, M.Keller, D.Hunkler, L.Knothe, H.Prinzbach. *Eur. J. Org. Chem.*, 763 (2000)
60. T.Ueda, Y.Kawabata, N.Murakami, S.Nagai, J.Sakakibara, M.Goto. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 270 (1991)
61. A.L.Schwan, J.Warkentin. *Can. J. Chem.*, **66**, 1686 (1988)
62. E.Van Loock, G.L'abbé, G.Smets. *Tetrahedron*, **28**, 3061 (1972)
63. O.Tsuge, M.Noguchi, H.Moriyama. *Heterocycles*, **19**, 1823 (1982)
64. L.Garanti, A.Vigevani, G.Zecchi. *Tetrahedron Lett.*, 1527 (1976)
65. L.Garanti, G.Zecchi. *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 509 (1978)
66. L.Garanti, G.Zecchi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1195 (1979)
67. A.Alemagna, P.Del Buttero, E.Licandro, S.Maiorana. *Gazz. Chim. Ital.*, **111**, 285 (1981)
68. L.Wick, C.Tamm, T.Boller. *Helv. Chim. Acta*, **78**, 403 (1995)
69. В.Х.Краснов, В.Н.Биошкин, Т.И.Малиновский, В.П.Краснов, Т.В.Матвеева. *Докл. АН СССР*, **311**, 622 (1990)
70. В.П.Краснов, М.А.Королёва, Т.В.Матвеева, Е.А.Жданова, А.Н.Гришаков, Н.А.Клюев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 619 (2001)
71. S.Yamazaki, T.Inoue, T.Namada, T.Takada, K.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **64**, 282 (1999)
72. S.Yamazaki, M.Tanaka, T.Inoue, N.Morimoto, H.Kumagai, K.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **60**, 6546 (1995)
73. S.Yamazaki, M.Tanaka, A.Yamaguchi, S.Yamabe. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2356 (1994)
74. X.A.Zhang, M.M.Campbell, D.W.Brown. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **8**, 377 (1992)
75. J.M.Jiménez, J.Rifé, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 537 (1996)
76. J.M.Jiménez, J.Rifé, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1849 (1995)
77. M.P.Doyle, M.N.Protopopova. *Tetrahedron*, **54**, 7919 (1998)
78. K.El Abdioui, J.Martinez, P.Viallefont, Y.Vidal. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **106**, 425 (1997)
79. R.Aumann, B.Trentmann, C.Krüger, F.Lutz. *Chem. Ber.*, **124**, 2595 (1991)
80. T.Kurihara, E.Kawasaki, K.Nasu. *Heterocycles*, **20**, 1913 (1983)
81. T.Kurihara, T.Tani, K.Nasu, M.Inoue, T.Ishida. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3214 (1981)
82. J.M.Jiménez, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3203 (1996)
83. M.Tamura, J.A.Park, C.H.Stammer. *Pept. Chem.*, 705 (1998)
84. E.Godier-Marc, D.J.Aitken, H.-P.Husson. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4065 (1997)
85. M.Díaz, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 3465 (1996)
86. M.Díaz, J.M.Jiménez, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2465 (1997)
87. WO PCT 0009558; *Chem. Abstr.*, **132**, 175808 (2000)

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 1-AMINOCYCLOPROPANE-1,2-DICARBOXYLIC ACID AND COMPOUNDS CONTAINING IT AS A FRAGMENT

V.P.Krasnov, M.A.Korolyova, G.L.Levit

Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

20, Ul. S.Kovalevskoi, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)274-1189

Methods of synthesis of 1-aminocyclopropane-1,2-dicarboxylic acid derivatives including carbo- and heterocyclic compounds and peptides are analysed. The attention is focused on methods for the synthesis of individual stereoisomers of 1-aminocyclopropane-1,2-dicarboxylic acid derivatives based on diastereoselective processes or enantiomerically pure initial substances. The transformations of 1-aminocyclopropane-1,2-dicarboxylic acid derivatives giving rise to compounds with potential biological activities are considered.

Bibliography — 87 references.

Received 12th July 2002