

Конформационно жесткие циклические α -аминокислоты в дизайне пептидомиметиков, моделей пептидов и биологически активных соединений

И.В.Комаров, А.О.Григоренко, А.В.Туров, В.П.Хиля

Киевский Национальный университет им. Тараса Шевченко, Химический факультет
01033 Киев, ул. Владимирская, 64, Украина, факс +38(044)226–1273

Рассмотрен класс конформационно жестких циклических α -аминокислот, используемых для синтеза пептидомиметиков, моделей пептидов и биологически активных соединений. Показано, что жесткий каркас таких аминокислот позволяет «фиксировать» строго определенные торсионные и валентные углы, а следовательно, предсказывать и контролировать конформацию полипептидной цепи. Представлены данные о строении и методах синтеза таких аминокислот.

Библиография — 259 ссылок.

Оглавление

I. Введение	849
II. Конформационно затрудненные и конформационно жесткие молекулы	850
III. Принципы дизайна пептидомиметиков и моделей пептидов, включающих конформационно жесткие аминокислоты	851
IV. Конформационно жесткие циклические и спироциклические аминокислоты, содержащие трех- и четырехчленные циклы	853
V. Би- и полициклические конформационно жесткие аминокислоты с атомом азота в цикле	863
VI. Би- и полициклические конформационно жесткие аминокислоты с атомом азота вне цикла	869
VII. Заключение	873

I. Введение

Синтез соединений, молекулы которых имеют ограниченную конформационную подвижность, все чаще привлекает внимание химиков. Полагают, что ограничение конформационной подвижности молекулы путем структурных модификаций может быть эффективным инструментом управления и изучения многих свойств соединений. Например, «фиксируя» молекулу лиганда в так называемой биоло-

гически активной конформации, можно добиться высокой активности и селективности его взаимодействия с рецептором. Ограничивая конформационную подвижность хиральных лигандов в металлокомплексных катализаторах, можно повысить энантиоселективность каталитических асимметрических реакций.¹

Пожалуй, наибольшее число работ, в которых использовался данный подход, относится к области синтеза пептидомиметиков и моделей пептидов. Пептидомиметики получают с целью улучшения свойств природных пептидов, прежде всего их биологической активности,² а модели пептидов — с целью изучения свойств пептидов и белков. Например, модифицируя структуру аминокислот, входящих в состав биологически активного природного пептида, можно получить пептидомиметик с улучшенными фармакологическими характеристиками (растворимостью, биоселективностью, устойчивостью к деградации *in vivo* и т.п.). Примером моделей пептидов могут служить соединения, с помощью которых исследуют механизм ферментативного катализа.³

Пептидомиметики и модели пептидов могут иметь как пептидную, так и непептидную природу. Один из принципов их дизайна — введение в пептидную цепь аналогов природных аминокислот, молекулы которых являются конформационно затрудненными или жесткими.

К настоящему времени синтезировано множество конформационно затрудненных и конформационно жестких аминокислот, а на их основе — пептидомиметиков и синтетических пептидов. Методам получения этих соединений и их биохимическим свойствам посвящены многочисленные

И.В.Комаров. Доктор химических наук, профессор КНУ.
Телефон: +38 (044)239–3315, e-mail: ik214@yahoo.com
Область научных интересов: стереохимия, синтез модельных соединений для решения задач стереохимии, физической органической химии, катализа; синтез биологически активных соединений.
А.О.Григоренко. Студент КНУ. Телефон: +38 (044)239–3315, e-mail: gregor@univ.kiev.ua
Область научных интересов: органический синтез, синтез модельных соединений, биоорганическая химия, биохимия.
А.В.Туров. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник КНУ. Телефон: +38 (044)239–3321, e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua
Область научных интересов: исследование строения органических соединений, спектроскопия ЯМР, проблемы стереохимии.
В.П.Хиля. Член-корреспондент НАН Украины, профессор КНУ.
Телефон: +38 (044)239–3315, e-mail: vkhilya@hotmail.com
Область научных интересов: химия природных соединений, биохимические, химические и стереохимические аспекты.

Дата поступления 18 марта 2004 г.

обзоры,^{4–15} однако в них почти не затрагивались вопросы, касающиеся структурных особенностей и конформационных свойств этих соединений, а также дизайна пептидомиметиков и моделей пептидов, включающих конформационно затрудненные аминокислоты. Настоящий обзор призван восполнить данный пробел.

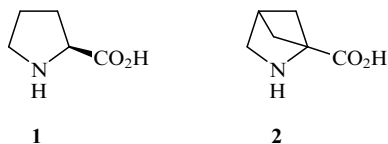
Из всего арсенала известных аминокислот, молекулы которых имеют ограниченную конформационную подвижность, можно выделить класс конформационно жестких α -аминокислот. Под конформационно жесткими α -аминокислотами (КЖА) здесь подразумеваются соединения, молекулы которых находятся в одной единственной конформации.[†] К классу КЖА отнесены также аминокислоты, в молекулах которых жестким является только определенный фрагмент. Конформационно жесткие аминокислоты имеют ряд преимуществ перед конформационно затрудненными, но не жесткими аминокислотами в дизайне пептидомиметиков и моделей пептидов. Жесткие молекулы или жесткие фрагменты имеют «фиксированные» валентные и торсионные углы, величины которых или известны, или могут быть с достаточной точностью рассчитаны методами молекулярной механики. Величины этих углов практически не зависят от строения и конформации остальной части полипептидной цепи. Более того, жесткие фрагменты полипептидной цепи, образованные КЖА, могут «диктовать» определенную конформацию цепи в ближайшем от них окружении. Это упрощает дизайн пептидомиметиков или синтетических пептидов с желаемыми структурными характеристиками.

Такой подход ограничивает набор используемых для дизайна аминокислот, тем не менее структурное разнообразие КЖА, как будет показано далее, достаточно велико. Многие из теоретически возможных КЖА до сих пор не синтезированы, и одна из задач данного обзора — привлечь внимание химиков к их синтезу.

Поскольку понятие «конформационная жесткость» является ключевым в данном обзоре, оно нуждается в более подробном рассмотрении.

II. Конформационно затрудненные и конформационно жесткие молекулы

Термины «конформационно затрудненный» (conformationally restricted, conformationally constrained) и «конформационно жесткий» (conformationally rigid) довольно часто встречаются в литературе и считаются интуитивно понятными. В качестве примера конформационно затрудненной и конформационно жесткой молекул можно привести молекулы L-пролина (**1**) и его бициклического аналога — 2,4-метанопротина (**2**).



Наличие пятичленного цикла значительно ограничивает конформационную подвижность как самой молекулы **1**, так и пептидов, включающих остаток L-пролина. Тем не менее существует определенный набор конформаций пролина, между которыми возможен переход, не требующий больших

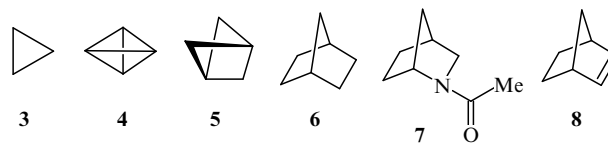
[†] В данном обзоре используется обобщенное понятие конформации, а именно, под конформацией подразумевается любое расположение совокупности составляющих молекулу ядер в пространстве друг относительно друга, которое может быть достигнуто без нарушения целостности молекулы.^{16–19}

энергетических затрат.²⁰ В то же время конформация молекулы **2** является жестко зафиксированной.

В Химическом энциклопедическом словаре²¹ приводится следующее определение термина «жесткая молекула»: «Жесткие молекулы характеризуются тем, что для перехода из одной их равновесной конфигурации в другую требуется затрата значительной энергии (более 100 кДж·моль^{–1})... В жестких молекулах возможны лишь такие перестановки ядер, которые осуществляются жесткими вращениями и отражениями молекулы как целого, без разрыва химических связей.» Главный недостаток такого определения, на наш взгляд, — введение конкретного численного значения максимальной энергии конфигурационных (конформационных) переходов — 100 кДж·моль^{–1}. Даже если не учитывать субъективности выбора этого значения, использование указанного выше определения затруднено тем, что в большинстве случаев для конкретной молекулы не известен энергетический профиль ее конформационных превращений.

Здесь уместно привести пример ароматических и гетероароматических соединений. Считалось (см., например, работы^{21–23}), что эти соединения представляют собой жесткие структуры. Однако недавние расчетные и экспериментальные работы указывают на значительную гибкость бензольного²⁴ и пиримидинового²⁵ колец: изменение торсионных углов на 20° в подобных ароматических системах приводит к возрастанию энергии не более, чем на 13 кДж·моль^{–1}. Не могут быть признаны конформационно жесткими олефины и фрагменты, содержащие тройную связь. Как подтверждают теоретические и экспериментальные исследования,²⁶ валентные и торсионные углы в ненасыщенных соединениях могут подвергаться значительным искажениям, хотя энергия, требуемая для этого, не превышает 20 кДж·моль^{–1}.

Более строгим и универсальным является топологический подход к определению конформационной жесткости, основанный на теории графов. Согласно этому подходу, жесткие молекулы можно описать с помощью жестких графов с ребрами фиксированной длины.²⁷ Следует подчеркнуть, что, используя теорию графов, можно строить разнообразные конформационно жесткие молекулы, которые могут оказаться нестабильными или даже нереальными. Трехчленные циклы **3** относятся к конформационно жестким, что очевидно. Граф **4** также является жестким, однако незамещенный тетраэдр, имеющий такой скелет, настолько нестабилен, что до сих пор не получен, несмотря на многочисленные попытки его синтеза.²⁶



В настоящее время не существует четкого определения конформационной жесткости молекул, поэтому в дальнейшем отнесение той или иной аминокислоты к классу конформационно жестких будет основываться прежде всего на литературных данных о строении и конформационной подвижности их молекул. Анализ литературных данных позволяет заключить, что жесткими чаще всего называют циклические и полициклические каркасы с фиксированными значениями торсионных и валентных углов в структурном фрагменте CR₄ (что связано с высокими значениями силовых констант для связей и углов), а также фрагменты, состоящие из sp²- и sp-гибридизованных атомов, рассмотрение которых выходит за рамки данного обзора. В частности, к жестким структурам относятся все полициклические молекулы с мостиками, состоящими из 0 или 1 атома, например моле-

кула 5. В литературе довольно часто к жестким относят также полициклические соединения с двухатомными мостиками (например, соединение 6), особенно если их структура дополнительно «упрочнена» амидным фрагментом или кратными связями (например, структуры 7 и 8).

Ниже приведены типы структур КЖА, которые будут в дальнейшем считаться жесткими:

- 1) моно- и спироциклические соединения, содержащие трех- и четырехчленные циклы;
- 2) бициклические соединения с короткими мостиками (длина мостиков 0–2 атома);
- 3) трициклические и полициклические соединения с достаточно короткими мостиками.

В последующих разделах основное внимание будет уделено рассмотрению соединений, являющихся конформационно жесткими аналогами природных α -аминокислот. Это обусловлено в первую очередь тем, что при конструировании конформационно затрудненных пептидомиметиков или моделей пептидов природные аминокислоты в нативном пептиде стремятся заменить на наиболее близкие им структурные аналоги, так называемые «топомеры», или «топологически эквивалентные» аминокислоты. Принципы такого «топографического» дизайна пептидов были сформулированы сравнительно недавно.^{28,29} Очевидно, что в этом случае интерпретация результатов конформационных и биологических исследований будет более простой, так как появляется возможность опираться на накопленный ранее экспериментальный материал для природных аминокислот.

Значительный практический и теоретический интерес представляет также синтез КЖА, не являющихся аналогами природных α -аминокислот. В структуре КЖА могут присутствовать фрагменты двух или нескольких природных аминокислот (такие аминокислоты получили название «химерные»).

Литературный поиск был проведен с использованием электронных баз данных (Beilstein Crossfire, SciFinder) и Кембриджского банка структурных данных (КБСД).³⁰

III. Принципы дизайна пептидомиметиков и моделей пептидов, включающих конформационно жесткие аминокислоты

Дизайн пептидомиметиков и моделей пептидов на основе КЖА базируется прежде всего на знаниях структурных характеристик элементов вторичной структуры пептидов. В настоящее время выделяют три типа вторичных структур пептидов: спирали (I), β -складчатые структуры (II) и изгибы (III) (рис. 1).^{28,31–33}

Конформацию полипептидной цепи, соответствующую каждому из элементов вторичной структуры, можно описать в терминах торсионных углов φ , ψ , ω , а конформацию боковых цепей аминокислот — с помощью углов χ_1 , χ_2 , χ_3 , ... (рис. 2).

На основании анализа большого массива структурных данных, а также компьютерных расчетов найдены типичные (усредненные, или «стандартные») значения углов φ , ψ и ω для элементов вторичной структуры пептидов и белков (табл. 1).^{28,32} Исходя из величин углов φ , ψ и ω , приведенных в табл. 1, можно в первом приближении предсказать, какое влияние на конформацию пептидного фрагмента окажет замена той или иной природной аминокислоты на ее конформационно жесткий аналог с фиксированными торсионными углами (чаще всего фиксированным оказывается торсионный угол φ). Следует отметить, что торсионные углы оказывают решающее влияние на конформацию всего фрагмента, содержащего КЖА. Если торсионные углы у пептидной связи, образующей КЖА, близки к соответствующим углам того или иного элемента вторичной структуры нативного

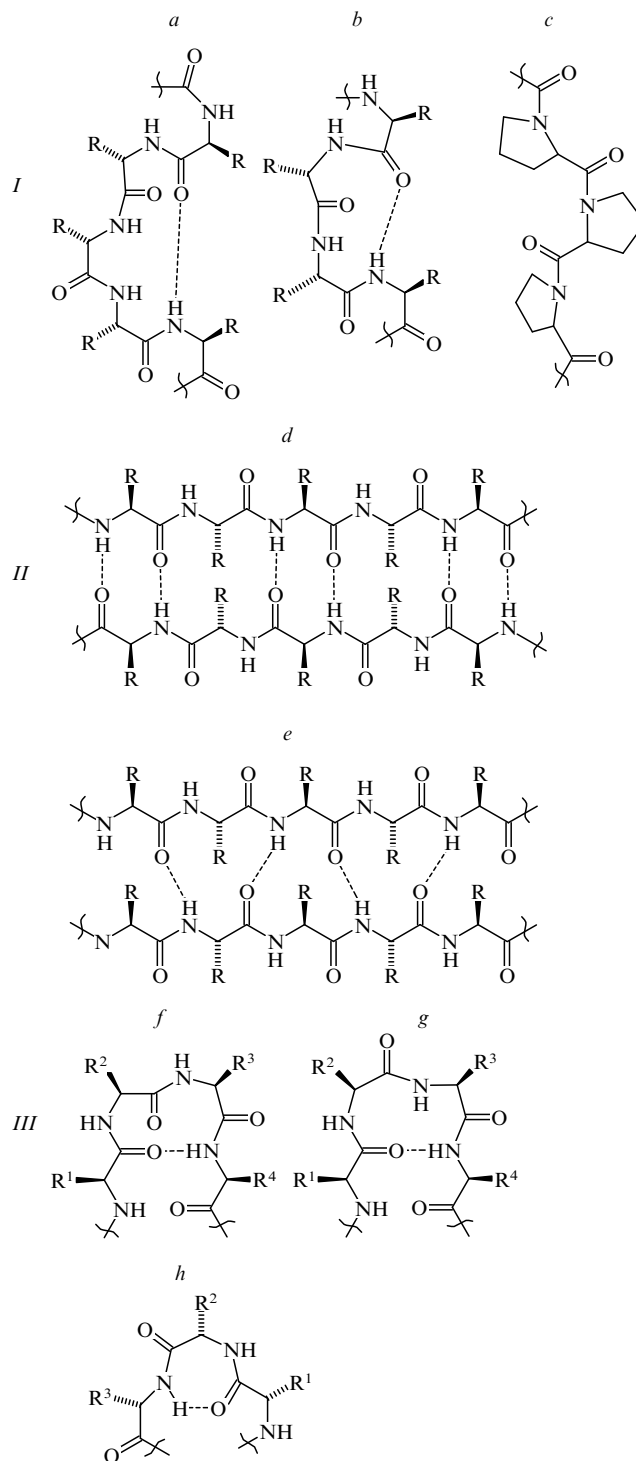


Рис. 1. Наиболее часто встречающиеся элементы вторичной структуры пептидов и белков:

I — спирали: α -спираль (правая) (a), 3_{10} -спираль (правая) (b), спираль полипролина II (левая) (c); II — β -складчатые структуры: антипараллельная (d), параллельная (e); III — изгибы: β -изгиб типа I (f), β -изгиб типа II (g), γ -изгиб (h).

пептида, можно ожидать стабилизации этого элемента. В противном случае будет наблюдаться дестабилизация соответствующего структурного элемента, причем можно с достаточной степенью вероятности предсказать изменение его конформации.

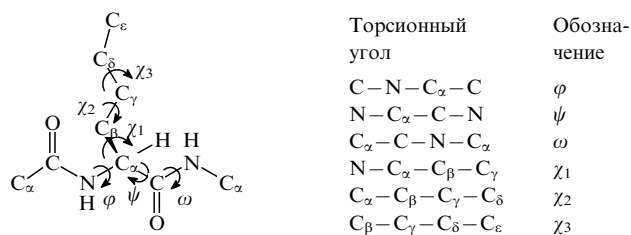


Рис. 2. Торсионные углы φ, ψ, ω и χ в пептидах.

Таблица 1. Усредненные значения торсионных углов φ, ψ и ω (град.), характерные для разных элементов вторичной структуры пептидов и белков.

Элемент вторичной структуры	φ	ψ	ω
Спирали			
α-спираль	−57	−47	180
3 ₁₀ -спираль	−60	−30	180
спираль полипролина I	−83	158	0
спираль полипролина II	−76	146	180
β-Складчатые структуры			
параллельная	−119	113	—
антипараллельная	−139	135	—
вытянутая цепь	180	180	—
β-Изгибы ^a			
тип I	−60 (φ _{i+1}); −90 (φ _{i+2})	−30 (ψ _{i+1}); 0 (ψ _{i+2})	
тип I'	60 (φ _{i+1}); 90 (φ _{i+2})	30 (ψ _{i+1}); 0 (ψ _{i+2})	
тип II	−60 (φ _{i+1}); 80 (φ _{i+2})	120 (ψ _{i+1}); 0 (ψ _{i+2})	
тип II'	60 (φ _{i+1}); −80 (φ _{i+2})	−120 (ψ _{i+1}); 0 (ψ _{i+2})	
тип III	−60 (φ _{i+1}); 60 (φ _{i+2})	−30 (ψ _{i+1}); 30 (ψ _{i+2})	
тип III'	60 (φ _{i+1}); 60 (φ _{i+2})	30 (ψ _{i+1}); 30 (ψ _{i+2})	
γ-Изгиб	−65 (φ _{i+1})	120 (ψ _i); 80 (ψ _{i+1}); −120 (ψ _{i+2})	

^a По определению β-изгиб включает четыре остатка аминокислот. Они пронумерованы, начиная с N-конца, с *i*-го по *i*+3-й остаток. Индексы при торсионных углах в таблице соответствуют этой нумерации.

Аналогичные рассуждения касаются также углов χ, характеризующих расположение боковых цепей пептидов в пространстве. Знание этих углов представляется исключительно важным для понимания функций пептидов. К сожалению, работ, в которых обсуждаются значения углов χ в природных пептидах, недостаточно.

В некоторых случаях удалось создать «стереобиблиотеки» КЖА, т.е. получить диастереомерные ряды аминокислот, являющихся близкими структурными аналогами соответствующих природных аминокислот. В таких рядах жестко фиксированные торсионные углы меняются от соединения к соединению. Синтезируя на их основе ряды пептидомиметиков или модельных пептидов, можно изучать зависимость свойств пептидов от их конформации и вести поиск биологически активных соединений и лекарственных средств.

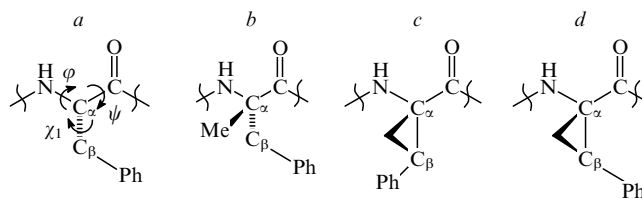
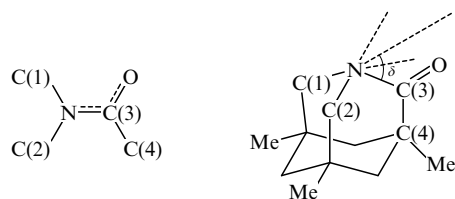


Рис. 3. Структурные модификации остатка L-фенилаланина.

Однако не только торсионные углы в КЖА определяют конформацию соответствующего пептидного фрагмента. Любая, даже минимальная структурная модификация природной аминокислоты в той или иной степени влияет на все углы, описывающие конформацию пептидного фрагмента вблизи места модификации. Рассмотрим для примера диастереомерный ряд аминокислот, являющихся аналогами L-фенилаланина (рис. 3).

Введение в пептидную цепь вместо остатка L-фенилаланина (рис. 3,а) остатка его α-метильного производного (рис. 3,б) создает стерические затруднения для свободного вращения вокруг связей C_α—N, C_α—C и C_α—C_β соответственно. Такая модификация затрагивает примерно в одинаковой мере торсионные углы φ, ψ и χ. Введение конформационно жестких аналогов L-фенилаланина, содержащих циклопропановый фрагмент (рис. 3,с и 3,д), приводит к фиксации угла χ₁. Введение циклопропанового фрагмента скажется также и на значениях углов φ и ψ, причем у аналога, изображенного на рис. 3,с, будет затруднено вращение вокруг связи C_α—N, а у изображенного на рис. 3,д — вокруг связи C_α—C. Кроме того, известный «ненасыщенный» характер циклопропанового кольца приведет также к уменьшению значений угла ψ благодаря эффекту сопряжения кольца с π-системой карбонильной группы. К сожалению, подробный конформационный анализ пептидных фрагментов, содержащих КЖА, проведен далеко не для всех известных КЖА.

Рассмотрим теперь, как влияет изменение угла ω на конформацию пептидного фрагмента вблизи места модификации. Дело в том, что угол ω не всегда точно отражает структурные особенности пептидной связи NH—CO. В идеальном случае (плоский фрагмент C_α—C—N—C_α) этот угол равен 0° для *цис*-конфигурации пептидной связи и 180° — для *транс*-конфигурации. В большинстве аминокислотных остатков природных белков пептидные связи имеют *транс*-конфигурацию, но иногда встречаются также связи с *цис*-конфигурацией, более того, фрагмент NH—CO может быть неплоским. *цис*—*транс*-Изомеризация пептидных связей связана со многими биологически важными процессами, прежде всего с процессами формирования и нарушения третичной структуры белков.^{34,35} Было показано, что в амидах циклических аминокислот, в которых атом азота входит в цикл (такие аминокислоты образуют вторичные амидные фрагменты в пептидах), наблюдается заметная пирамидализация атомов азота и углерода пептидной связи NH—CO, а также «скручивание» вокруг этой связи. Для количественного описания конформации неплоского амидного фрагмента было предложено использовать угол скручивания τ (τ — угол между плоскостями, образованными атомами C(1)NC(2) и OC(3)C(4)),^{36–39} параметры ω₀(N), ω₀(C), отражающие пирамидализацию связей при атомах азота и углерода, и угол наклона (δ) связи N—C(3) к плоскости, образованной атомами C(1)C(2)N. Пирамидализация связей при атоме азота и «скручивание» амидной связи особенно ярко выражены в стерически напряженных системах, например, в производном 1-азаадамantan-2-она **9**, поэтому далее при рассмотрении пептидных фрагментов, в состав которых входят КЖА, будут обсуждаться углы τ, ω₀(N) (далее — просто ω₀) и δ



$$(\tau = \delta = 0^\circ, \\ \omega_0(\text{N}) = 360^\circ)$$

$$\mathbf{9} (\tau = 90^\circ, \delta = 57^\circ, \\ \omega_0(\text{N}) = 326^\circ)$$

$$\tau = (\angle \text{C}(4)\text{C}(3)\text{NC}(2) + \angle \text{OC}(3)\text{NC}(1)) / 2;$$

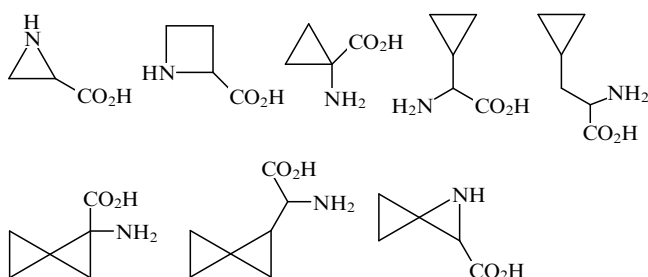
$$\omega_0(\text{N}) = \angle \text{C}(1)\text{NC}(2) + \angle \text{C}(2)\text{NC}(3) + \angle \text{C}(1)\text{NC}(3).$$

(если такая информация приводится в оригинальных статьях).

Наконец, при дизайне пептидомиметиков и моделей пептидов, содержащих КЖА, следует учитывать изменения химических свойств соответствующих пептидных фрагментов, вызываемые заменой природных аминокислот на КЖА.

IV. Конформационно жесткие циклические и спироциклические аминокислоты, содержащие трех- и четырехчленные циклы

Ниже представлены известные типы фрагментов аминокислот, конформационная жесткость которых обусловлена наличием малых (трех- и четырехчленных) циклов.

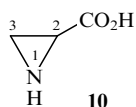


Следует отметить, что четырехчленный цикл в свободной азетидин-2-карбоновой кислоте является конформационно подвижным, однако в составе пептида этот цикл приобретает жесткость, благодаря тому, что атом азота азетидинового цикла одновременно входит в состав амидной связи. Поэтому азетидин-2-карбоновую кислоту также относят к КЖА.

Общей особенностью КЖА, описанных в данной главе, является значительное угловое напряжение в малых циклах, которое накладывает отпечаток не только на структурные характеристики, но и на химические свойства как самих кислот, так и их производных.

1. Азиридин-2-карбоновая кислота и ее производные

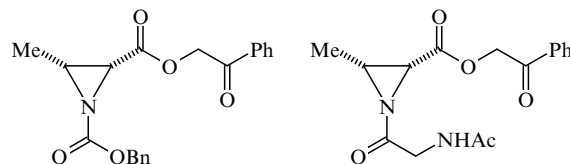
Азиридин-2-карбоновую кислоту (**10**)[‡] можно отнести как к α -, так и к β -аминокислотам. В ее остатке жестко фиксированными являются углы φ и χ .



10

[‡] Остаток азиридин-2-карбоновой кислоты в пептидах обозначают Azy.

К сожалению, структурных исследований производных кислоты **10** было проведено немного, а рентгеноструктурных данных о строении пептидов, содержащих остатки этой кислоты, нет. Тем не менее о возможных конформационных свойствах таких пептидов можно судить по результатам рентгеноструктурных исследований соединений **11** и **12**.³⁴



11

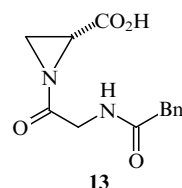
12

Полученные данные свидетельствуют о значительной пирамидализации атома азота, что, очевидно, является следствием углового напряжения в трехчленном цикле. Угол δ в молекулах **11** и **12** составляет $37-38^\circ$, т.е. конфигурация атома азота является практически тетраэдрической, как при sp^3 -гибридизации.

Рентгеноструктурные исследования соединений **11** и **12**, а также амидов азиридина показывают, что следствием стерического напряжения в трехчленном цикле является не только пирамидализация связей у атома азота, но также скручивание амидной связи. Такие соединения могут служить моделями для изучения переходного состояния *цис-транс*-изомеризации амидов — процесса, который является ключевым при укладке молекул белков.

Скручивание амидной связи может привести к существенным изменениям свойств амидного фрагмента, что было продемонстрировано на примере производного 1-азаадамantan-2-она (**9**).³⁹ Так, было найдено, что при скручивании возрастает реакционная способность амидной связи по отношению к нуклеофилам, а также основность атома азота (pK_a соединения **9** в воде составляет 5.2). Расчеты⁴⁰ показали, что в отличие от ненапряженных амидов, которые малоосновны, амиды азиридина в физиологических условиях могут протонироваться по атому азота. Этот факт является очень важным при дизайне пептидомиметиков и модельных пептидов.

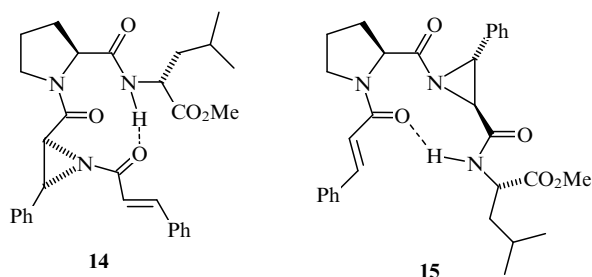
Рассмотрим результаты еще одного модельного исследования, проведенного с использованием *N*-(фенилацетил)глицил-D-азиридин-2-карбоновой кислоты (**13**).⁴¹



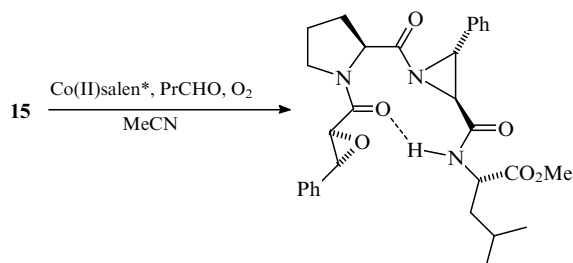
13

Это соединение с неплоской амидной группой оказалось субстратом β -лактамаз, что подтвердило гипотезу об эволюции DD-пептидаз в β -лактамазы. В процессе этой эволюции произошла такая модификация активного центра фермента, которая позволила более эффективно связывать неплоские β -лактамы (природные субстраты β -лактамаз) по сравнению со связыванием ненапряженных плоских амидов.

Имеются спектральные данные о строении нескольких пептидов, содержащих фрагмент азиридин-2-карбоновой кислоты. Так, исследования методом ЯМР растворов трипептидов **14** и **15**, содержащих остатки 3-Ph-Azy (конформационно жесткого аналога фенилаланина) и L-пролина, показали, что концевые остатки аминокислот образуют 10-членный цикл с участием водородной связи $\text{NH} \cdots \text{OC}$, характерный для β -изгибов.⁴²



Трипептид **15** был использован в качестве модельного соединения для установления причины высокой диастереоселективности кобальт(II)-катализируемого эпексидирования двойной связи в пептидах на основе производных *N*-циннамоил-L-пролина.⁴³ Считалось, что основной причиной стереоселективности эпексидирования таких пептидов является наличие в них γ - и β -изгибов, направляющих атаку реагента строго с одной стороны плоскости двойной связи. Высокая диастереоселективность реакции эпексидирования трипептида **15**, имеющего конформацию, аналогичную конформации пептидов в области β -изгибов, подтвердило правильность данной гипотезы.



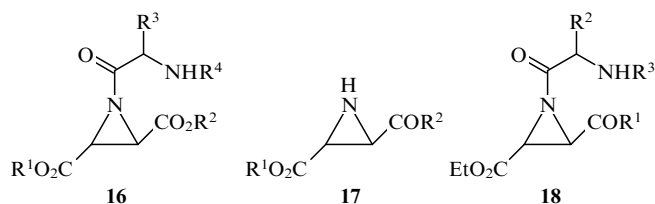
Co(II)salen* — комплекс Co(II)salen, нанесенный на полианилин.

Описанные выше модельные исследования, однако, являются единичными и несистематическими. Чаще используется другое свойство производных азиридин-2-карбоновой кислоты, а именно, легкость раскрытия напряженного трехчленного цикла под действием нуклеофилов.⁸ Это свойство позволяет применять азиридин-2-карбоновую кислоту и ее аналоги в качестве необратимых ингибиторов ферментов, в основе механизма действия которых лежат реакции нуклеофильных групп. Так, сама кислота **10** используется в качестве ингибитора цистеин-протеаз. Она селективно дезактивирует тиольную группу, не реагируя с другими нуклеофильными группами в активном центре протеаз.⁴⁴

К сожалению, из-за высокой реакционной способности Азу пептиды, содержащие этот остаток, проявляют токсичность, что препятствует их применению как лекарственных препаратов.

Позже был открыт целый ряд ингибиторов цистеин-протеаз, производных азиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (Azi, **16–18**). Общим в строении этих ингибиторов является наличие пептидного фрагмента и реакционноспособного азиридинового кольца. Пептидный фрагмент связывается с активным центром фермента, а азиридиновое кольцо необратимо реагирует с тиольной группой.^{45, 46} К сожалению, в работах^{45, 46} не анализируется влияние жесткого остатка азиридин-2,3-дикарбоновой кислоты на конформацию изучаемых молекул, хотя именно конформация ингибитора может определять эффективность его связывания с активным центром ферментов.

§ Следует отметить, что в пептидах остаток Азу или ее производных дополнительно активирован благодаря наличию электроноакцепторной карбонильной группы, связанной с атомом азота.



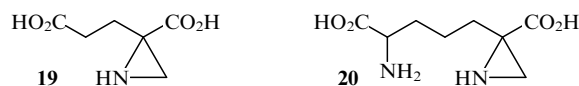
$R^1 = \text{Et, H};$
 R^3 — остаток аминокислоты;
 R^4 — защитная группа, остаток аминокислоты или дипептида.

$R^1 = \text{Et, H};$
 R^2 — остаток аминокислоты или пептида.

R^1 — остаток аминокислоты или пептида;
 R^2 — боковая группа аминокислоты;
 R^3 — защитная группа.

Недавно было изучено влияние свободной карбоксильной группы в молекулах подобных ингибиторов на эффективность ингибирования.⁴⁷

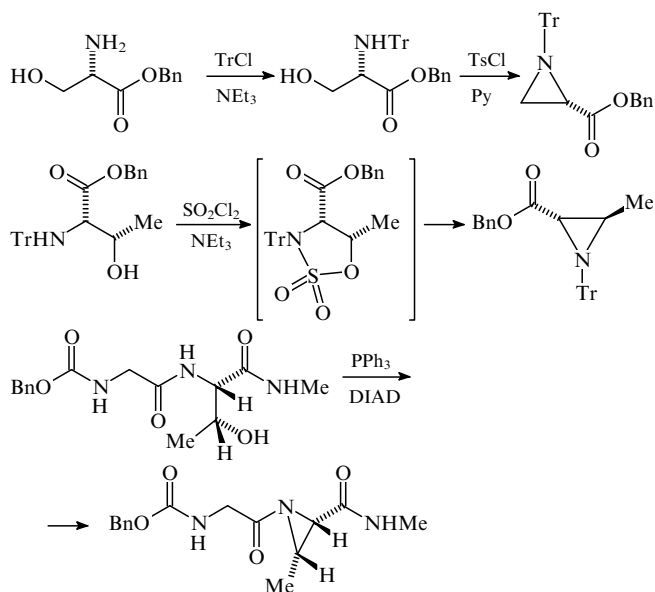
Среди других ингибиторов ферментов следует упомянуть 2-(2-карбоксиэтил)- (**19**)⁴⁸ и 2-(4-амино-4-карбоксибутил)азиридин-2-карбоновые кислоты (**20**)⁴⁹ — необратимые ингибиторы глутамат-рацемазы и эпимеразы диаминопимелиновой кислоты соответственно.



Разработано достаточно много методов получения азиридинкарбоновой кислоты и ее производных, причем основное внимание уделялось стереоселективным синтезам. Стимулом для разработки новых методов получения этих соединений послужила возможность их использования не столько в качестве конформационно жестких аналогов природных аминокислот в синтезе пептидомиметиков и моделей пептидов, сколько в качестве удобных исходных соединений в синтезе алкалоидов, β -лактамов антибиотиков и других биологически активных соединений.⁷ Эти методы основаны, прежде всего, на легкости и селективности нуклеофильного раскрытия азиридинового кольца.

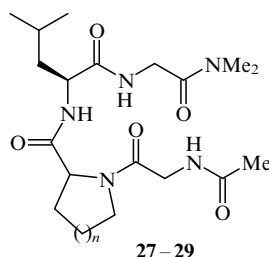
Основным методом синтеза азиридинкарбоновой кислоты и ее производных является циклизация α -амино- β -гидрокси кислот (схема 1), в частности серина и трео-

Схема 1



Tr = Ph₃C, Ts = SO₂C₆H₄Me-4,
 DIAD — диизопропилазодикарбоксилат.

содержащих пептидов будет различной.⁶⁸ Исследование методом ЯМР с применением методики NOESY модельных тетрапептидов **27–29** показывает, что в структурах всех исследованных пептидов имеются β-изгибы, но в азетидин-содержащем пептиде ($n = 0$) расстояние между концевыми остатками аминокислот больше, чем в пролинсодержащем ($n = 1$).⁶⁹



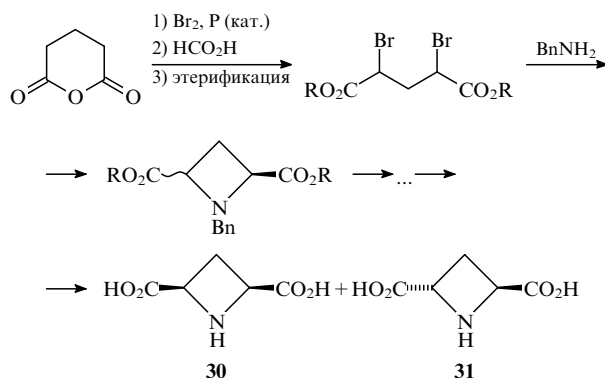
$n = 0$ (**27**), 1 (**28**), 2 (**29**).

Введение остатка Aze в состав пептида предоставляет широкие возможности контроля конформации боковых цепей благодаря жесткой фиксации торсионных углов χ в молекуле Aze. В работах^{64,70} приведены значения жестко зафиксированных торсионных углов χ в остатке Aze в некоторых пептидах (данные КБСД).

Несмотря на то что методика получения азетидин-2-карбоновой кислоты (в виде рацемата), исходя из γ-бутиро-лактона, разработана давно,^{71–73} синтез энантиомерно чистой азетидин-2-карбоновой кислоты был осуществлен лишь в 2003 г.⁷⁴ Эффективных стереоселективных методов синтеза ее производных, замещенных по положению 3 или 4, также известно немного.

Для получения изомеров **30** и **31** азетидин-2,4-дикарбоновой кислоты (аналогов глутаминовой кислоты) использовали методику, аналогичную методике получения незамещенной кислоты **21** (схема 3).⁷⁵

Схема 3

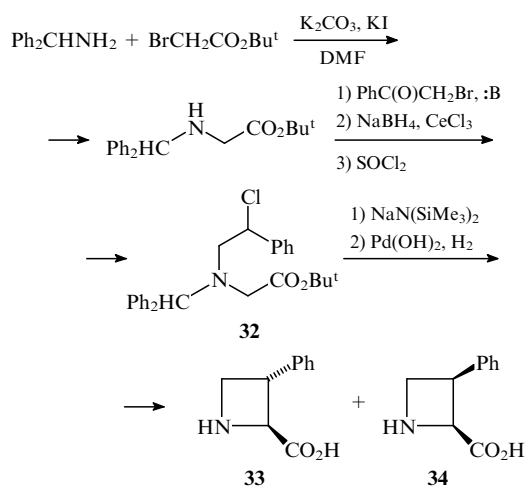


В работе⁷⁶ для построения азетидинового цикла была применена внутримолекулярная нуклеофильная циклизация. Так, в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома Cl в соединении **32** были получены диастереомеры 3-фенилазетидин-2-карбоновой кислоты † **33** и **34** (схема 4).

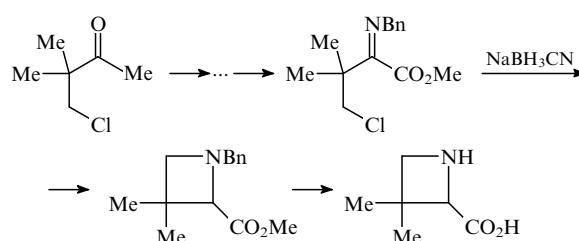
В обоих случаях рацемические диастереомерные продукты разделяли методом жидкостной хроматографии на силикагеле.

† 3-Фенилазетидин-2-карбоновая кислота является аналогом фенил-аланина (Phe).

Схема 4

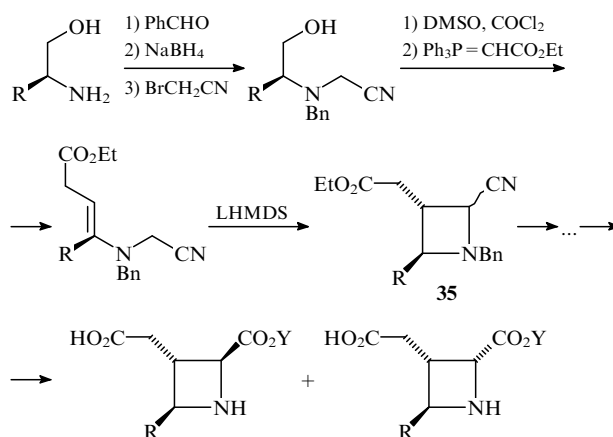


Внутримолекулярная нуклеофильная циклизация была применена также при получении 3,3-диметилазетидин-2-карбоновой кислоты (аналога Leu).⁷⁷



Недавно осуществлен асимметрический синтез 2-цианоазетидинов **35**, предшественников различных замещенных азетидин-2-карбоновых кислот. Для циклизации использовали стереоселективную внутримолекулярную реакцию Михаэля.⁷⁸ Применение оптически чистых β-аминоспиртов в качестве исходных соединений обеспечивает энантиомерную чистоту конечных аминокислот (схема 5).

Схема 5



LHMDS — литийгексаметилдисилазан.

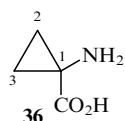
Учитывая, что энергия напряжения четырехчленного цикла намного меньше таковой для трехчленного цикла, можно было ожидать, что производные азетидин-2-карбоновой кислоты окажутся более подходящими соединениями для дизайна пептидомиметиков и моделей пептидов, чем реакционноспособные производные азиридин-2-карбоновой кислоты. Однако отсутствие общих стереоселективных методов синтеза производных азетидин-2-карбоновой

кислоты препятствовало их широкому использованию. Исключением является незамещенная аминокислота **21**, которая относительно доступна.

Остаток кислоты **21** очень часто вводили в пептидомиметики в процессе систематического поиска лекарственных средств. Примером может быть исследование⁷⁹ зависимости структура–активность в трипептидных ингибиторах тромбина — фермента, проявляющего важную биорегуляторную функцию в процессе свертывания крови. В частности, было показано, что конформация центрального аминокислотного остатка заметно влияет на ингибирующую активность трипептидов. Учитывая это, в работе⁷⁹ была осуществлена модификация известного ингибитора тромбина — трипептида Boc-D-Phe-Pro-Arg-H — путем замены составляющих его остатков аминокислот на конформационно затрудненные аналоги, в том числе заменой Pro на Aze. Замена Pro в указанном трипептиде на конформационно жесткий Aze привела к двукратному увеличению ингибирующей активности, и наоборот, замена Pro на конформационно подвижный остаток пиперолин-2-карбоновой кислоты привела к снижению ингибирующей активности модифицированного трипептида примерно на два порядка.

3. 1-Аминоциклопропанкарбоновая кислота и ее производные

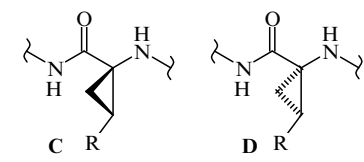
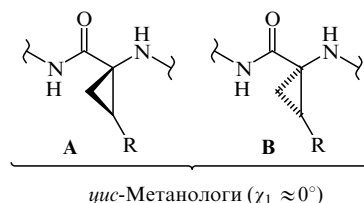
В отличие от описанной выше азиридин-2-карбоновой кислоты и ее производных, 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота (**36**, АЦК) и ее замещенные аналоги очень часто использовались в качестве КЖА в синтезе пептидомиметиков и моделей пептидов.



К настоящему времени получены циклопропановые аналоги всех природных аминокислот (так называемые 2,3-метаноаналоги, или циклопропанолгоны α -аминокислот), а также многочисленные не природные α -аминокислоты, содержащие циклопропановое кольцо. На основе этих аминокислот были синтезированы различные пептиды, для которых проведены структурные исследования и конформационный анализ. Изучена биологическая активность таких модельных пептидов. Причин такой «популярности» АЦК и ее производных несколько. Прежде всего, конформационная жесткость производных АЦК (жестко зафиксированным в производных АЦК является угол χ_1) достигается путем минимальной структурной модификации соответствующих конформационно подвижных аналогов, а именно, введением метиленового мостика между α - и β -углеродными атомами, что упрощает интерпретацию результатов конформационных и биохимических исследований.

Введение заместителей в циклопропановое кольцо обеспечивает огромное структурное разнообразие КЖА этого типа, в результате появляется возможность получать ряды стереоизомерных структурно подобных аминокислот («стереобиблиотеки» КЖА).

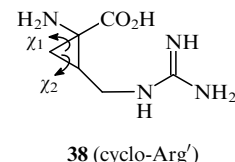
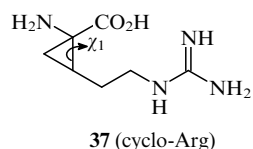
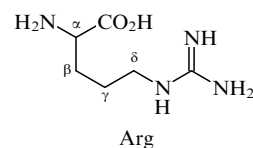
Например, 3-замещенные АЦК могут существовать в виде четырех стереоизомеров **A–D**. Остаток каждого стереоизомера в пептидной цепи характеризуется углом χ_1 , величину которого несложно оценить с помощью расчетов методами молекулярной механики.



trans-Метаноаналоги ($\chi_1 \approx -145^\circ$ и 145° соответственно)

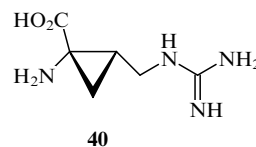
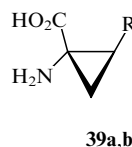
Для аминокислот с длинной боковой цепью (например, для аргинина, Arg) можно получить два типа метаноаналогов **37** и **38**, отличающихся длиной боковой цепи, что увеличивает число доступных топомеров природных аминокислот.

В соединении **37** (2,3-метаноаргинин, cyclo-Arg) циклопропановый фрагмент был получен добавлением метиленового мостика по связи $C_\alpha-C_\beta$, а в соединении **38** (cyclo-Arg') — замыканием связи $C_\alpha-C_\gamma$. В результате в cyclo-Arg «зафиксированным» является угол χ_1 , а в cyclo-Arg' — углы χ_1 и χ_2 . Таким образом, аминокислота **38** обладает меньшей конформационной подвижностью, чем кислота **37**.



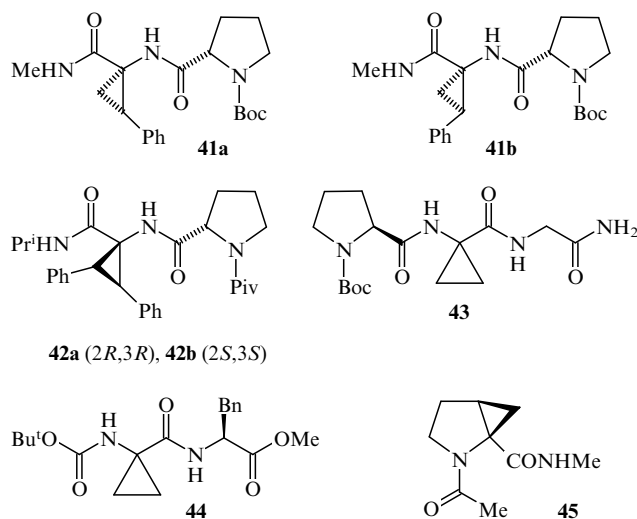
Еще одной причиной широкого использования АЦК и ее производных в дизайне пептидомиметиков и моделей пептидов является их доступность. Разработано много эффективных методов синтеза этих аминокислот, в том числе в граммовых количествах.

Наконец, следует отметить, что и сама 1-аминоциклопропановая кислота (**36**), и некоторые ее производные встречаются в природе. Кислота **36** является предшественником гормона растений — этилена, она является важным промежуточным соединением метаболизма метионина в растениях.⁸⁰ Алкилзамещенные АЦК — коронамовая (**39a**, R = Et) и норкоронамовая (**39b**, R = Me) кислоты — были выделены после гидролиза бактериальных токсинов коронатина и норкоронатаина (в *Pseudomonas coronafaciens* и *Pseudomonas syringae*).^{81, 82} Аналог аргинина, карносадин (**40**), содержится в красных водорослях *Grateloupia carmasa*.^{83, 84}



Хотя арсенал известных метаноаналогов природных аминокислот в настоящее время является достаточно обширным,

детальных структурных и конформационных исследований пептидов, содержащих остатки этих кислот, проведено относительно немного. Наиболее изученными являются пептиды, содержащие метанологи метионина,^{85–87} фенилаланина^{88,89} и дифенилзамещенных АЦК.^{90–92} Проведенные исследования выявили ряд конформационных особенностей пептидов на основе производных АЦК, обусловленных наличием в их молекулах напряженного конформационно жесткого трехчленного цикла. Рентгеноструктурный анализ модельных дипептидов R¹CO-L-Pro-c₃Phe-NHR² (c₃Phe — фенилзамещенные 1-аминоциклопропанкарбоновые кислоты) **41a,b** (см.^{88,89}) и **42a,b** (см.⁹²) показал, что угол χ_1 в этом ряду соединений мало меняется от соединения к соединению и составляет в среднем $7 \pm 3^\circ$ и $136 \pm 1^\circ$ для двух диастереомеров. Отличия величин углов φ и ψ от средних значений объясняются стерическим отталкиванием заместителей в циклопропановом кольце дипептидов **41a,b** и **42a,b** от атомов, образующих полипептидную цепь. Абсолютное значение угла φ в соединениях **41a,b**, **42a,b**, **43–45** в среднем равно 83° ; разброс в значениях этого угла небольшой — $\sim 7^\circ$ (см.^{88,89,92–95}). Угол ψ в большинстве случаев близок к 0° . Это свидетельствует о том, что молекулы АЦК и ее производных являются не только χ -, но и φ -жесткими. Рентгеноструктурное исследование соединения **45**, являющегося 2,3-метанолом пролина, показало,⁹⁵ что угол φ (-76°) в нем практически не отличается от такового в остатке L-Pro. Таким образом, *cis*-L-Pro может быть использован в дизайне пептидомиметиков и моделей пептидов как конформационно жесткий аналог пролина.

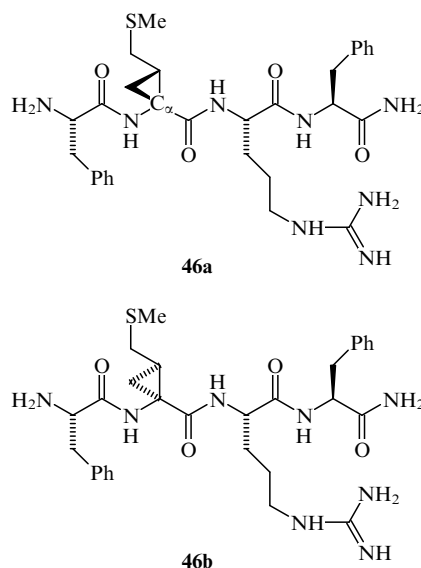


Соединение	Торсионные углы, град			Ссылки
	φ	ψ	χ_1	
41a	89	-4.5	135	88
41b	77	-11	-4	89
42	86	-20	7 (138)	92
43	84	-8.5	—	93
44	-84.5	0	—	94
45	-76	-7	—	95

Приведенные выше средние значения углов φ и ψ позволили авторам работ^{93,94} сделать вывод о том, что пептиды, содержащие остатки АЦК, склонны к образованию β -изгибов, причем АЦК занимают в них $i+2$ положение. Несомненно, конформация пептидов в растворах может быть

другой, поэтому в работах^{88,89} для их изучения помимо рентгеноструктурного анализа применяли также ЯМР, ИК-спектроскопию и компьютерные расчеты. Были сделаны следующие выводы. Аналог фенилаланина — 2,3-метано-фенилаланин — индуцирует образование β -изгибов в пептидах, причем тип изгиба (β -I или β -II) в значительной мере определяется ориентацией заместителя (Ph) у атома C(3) циклопропанового кольца, диктуемой жестко зафиксированным углом χ_1 . На примере модельных дипептидов **41a,b** было впервые экспериментально показано, что ориентация боковой цепи полипептида может индуцировать определенную конформацию полипептидной цепи.

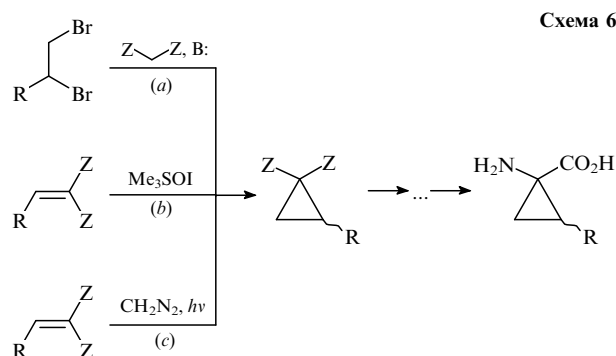
Влияние *cis*- и *trans*-метанологов метионина на конформацию пептидов было изучено на примере пептидомиметиков **46a,b**.^{85–87} Конформация соединений **46a,b** в растворах была исследована методами спектроскопии ЯМР и кругового дихроизма, а также с помощью компьютерных расчетов.^{86,87} Обнаружено, что введение метанологов метионина в состав пептида приводит к образованию γ -изгибов в этих пептидах, независимо от того, какой из изомеров аналога метионина входит в их состав. Предполагается, что склонность к образованию γ -изгибов связана не только с фиксированными значениями торсионных углов φ и ψ , но и с большим значением валентного угла N—C α —C(O), который в этих соединениях равен 117° , что значительно превышает его значение в остатках ненапряженных аминокислот ($\sim 112^\circ$, согласно данным КСБД).



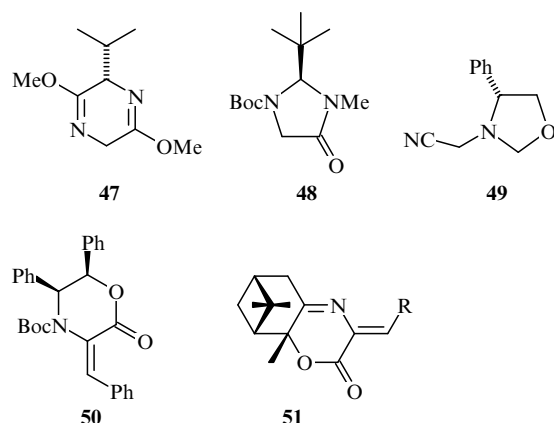
Синтез метанологов природных аминокислот, а также других аминокислот, содержащих циклопропановый фрагмент, подробно описан в обзорах^{4,6}, поэтому в данном обзоре мы ограничимся лишь простым перечислением известных способов получения АЦК, а более подробно рассмотрим только методы, предложенные в последнее время.

Из наиболее часто используемых методов синтеза АЦК следует отметить бисалкилирование (*a*), присоединение сульфоксонийилидов (*b*) и 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана (*c*) (схема 6).⁶

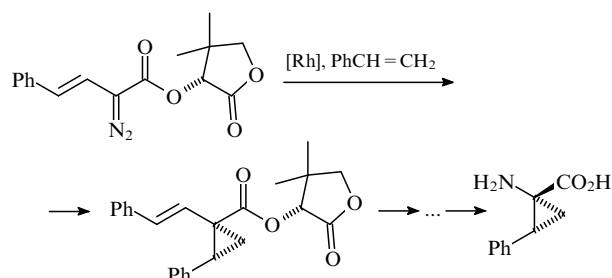
Для получения оптически активных аминокислот были разработаны диастereo- и энантиоселективные синтезы, основанные на применении хиральных вспомогательных групп. В этих синтезах, по сути, используются асимметрические модификации реакций *a–c* (схема 6). Например, бисалкилирование (*a*) проводилось с хиральными эквивалентами глицина — бислактимными эфирами Шолькопфа (**47**),⁹⁶



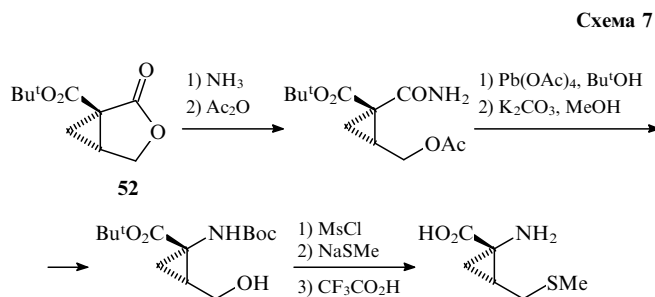
имидазолидинонами Зеебаха (**48**)⁶ или с хиральными производными 1,3-оксазолидина (**49**);⁶ диастереоселективное присоединение сульфоксонилидов с последующим образованием метанологов аминокислот (**b**) было осуществлено с производным тетрагидрооксаина **50**, а 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана (**c**) — с производным терпеноида **51**.⁶



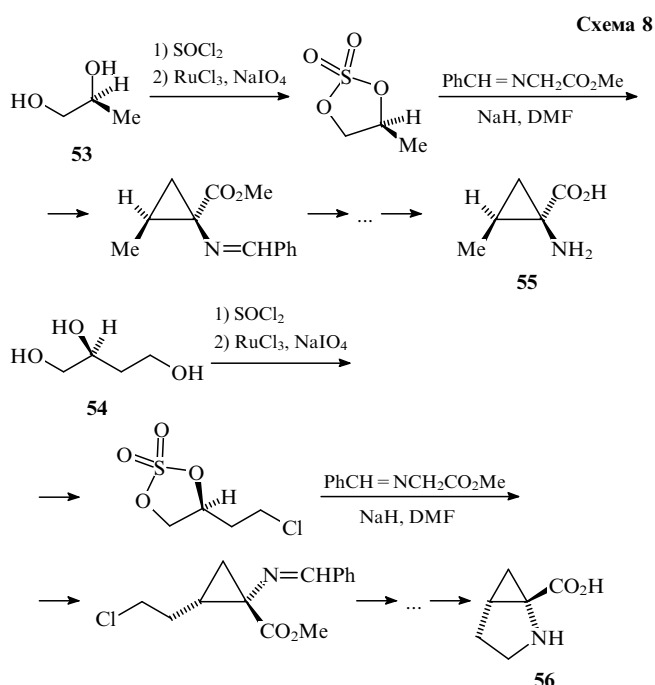
Значительным достижением в данной области следует считать разработку методов синтеза АЦК и ее производных, позволяющих получать их в мультиграммовых количествах. Среди таких методов следует отметить получение (2*R*,3*R*)-cyclo-Phe, катализируемое комплексами родия.⁶



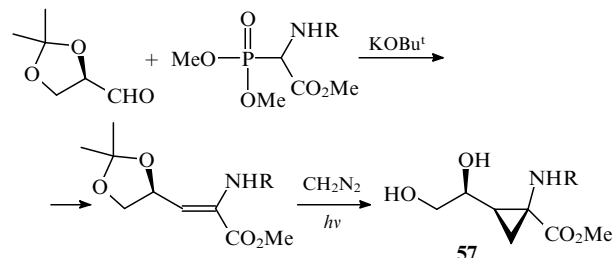
Исключительно эффективными оказались синтезы производных АЦК, в которых в качестве хирального исходного соединения использовали лактон **52**. Последний можно синтезировать из доступного природного хирального соединения — D-маннита.⁶ Этим путем были получены cyclo-Met, cyclo-Arg, cyclo-Arg', cyclo-Glu, cyclo-Gln, cyclo-Lys. Стратегия синтеза производных АЦК с использованием лактона **52** проиллюстрирована на примере получения (Z)-cyclo-Met (схема 7).



В последнее время появилось много работ, в которых для стереоселективного синтеза производных АЦК использовали доступные хиральные соединения. Например, оптически активные спирты **53** и **54** были исходными соединениями в синтезах алло-норкоронамовой кислоты (**55**) и (2*S*,3*R*)-метанопрлина (**56**) соответственно (схема 8). Ключевой стадией в этих синтезах является конденсация соответствующих циклических сульфатов с метилбензилдентглицинатом.^{97,98}



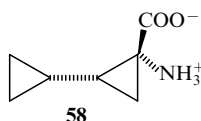
Некоторые метанологи природных аминокислот были получены функционализацией дигидроксипроизводного **57**, синтезированного из D-глицеринового альдегида.⁹⁹



Часто в стереоселективных синтезах производных АЦК используются комплексы переходных металлов (как катализаторы или как реагенты). В работах^{100,101} описано применение палладиевых комплексов в синтезе функционализированных производных циклопропана, а в работе¹⁰² —

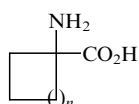
стереоселективное циклопропанирование олефинов диалкиламинокарбеновыми комплексами Фишера.

Биохимических исследований АЦК, ее производных и синтезированных на их основе пептидомиметиков и моделей пептидов проведено очень много. Здесь мы приведем только наиболее яркие примеры. Как уже отмечалось выше, АЦК является предшественником в биосинтезе этилена. Этот процесс катализируется железосодержащим ферментом — АЦК-оксидазой. В работе¹⁰³ обсуждаются два механизма действия этого фермента — нитриновый и радикальный. Сейчас получены веские доказательства того, что биохимическое превращение АЦК в этилен идет с участием свободных радикалов. Непрямым подтверждением этому служит образование пента-1,4-диена при окислении 2-циклопропилзамещенной АЦК (**58**) в присутствии фермента.¹⁰⁴



Российские исследователи¹⁰⁵ обнаружили образование тетрахлорфеноксильного радикала при ферментативном окислении АЦК *in vitro* в присутствии ингибитора — тетрахлоргидрохинона, что также говорит в пользу радикального механизма действия АЦК-оксидазы. Сама АЦК,¹⁰⁶ ее различные алкилзамещенные производные,^{107–109} cyclo-Pro,⁹⁵ а также соответствующая гидроксомувая кислота¹¹⁰ были использованы для исследования топологии активного центра АЦК-оксидазы и механизма ее действия.

Интересным примером исследований с использованием пептидов, содержащих АЦК или ее алкилпроизводные, может быть изучение факторов, ответственных за проявление сладкого вкуса аспарагинсодержащих дипептидов. Замена остатка L-Phe в Аспартаме® (L-Asp-L-Phe-OMe) на остаток АЦК или ее гомологов — 1-аминоциклоалканкарбоновых кислот **59–63** — позволил выявить зависимость вкусовых свойств соответствующих дипептидов от стерического объема С-остатка дипептида. Так, при замене L-Phe на остатки АЦК (**36**) и ее гомологов **59** и **60** сладкий вкус дипептида сохраняется. Замена L-Phe на остатки кислот **61** и **62** приводит к образованию горьких дипептидов, а на остаток **63** — к дипептиду без вкуса.¹¹¹



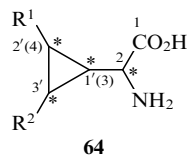
59–63

$n = 1$ (**59**), 2 (**60**), 3 (**61**), 4 (**62**), 5 (**63**).

Позже был проведен конформационный анализ аналогичных дипептидов, содержащих остатки метил-, диметил- и триметилзамещенных производных АЦК.¹¹² Был сделан вывод, что наблюдающиеся различия во вкусе дипептидов определяются их конформацией, которая зависит от конфигурации циклопропансодержащей КЖА, входящей в состав дипептида.

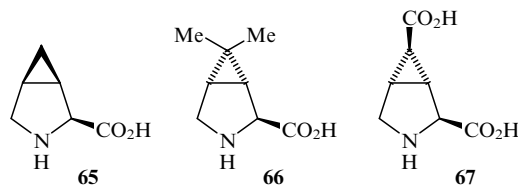
4. 3,4-Метано-α-аминокислот

3,4-Метано-α-аминокислоты **64** являются структурными изомерами рассмотренных выше 2,3-метано-α-аминокислот.



64

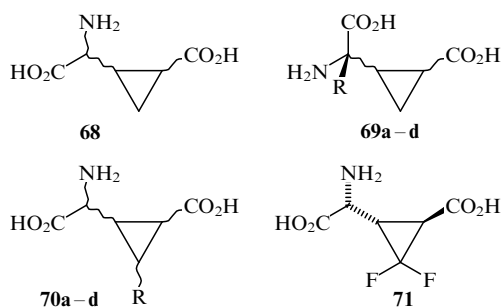
Если в молекулах 2,3-метаноаминокислот фиксированными являются торсионные углы $\chi_{1(2)}$, то в молекулах их 3,4-циклопропильных аналогов жестко фиксированными являются углы $\chi_{2(3)}$. Наличие циклопропанового фрагмента в таких аминокислотах накладывает лишь небольшие ограничения на угол χ_1 и практически не влияет на углы полипептидной цепи в соответствующих пептидах. Исключением является соответствующий аналог пролина, один из изомеров которого — *cis*-3,4-метил-*L*-пролин (**65**) — найден в природе. Его строение было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа и встречным синтезом.¹¹³



В 3,4-метано-α-аминокислотах пролина фиксированными являются также углы ϕ и χ . Этот факт с успехом был использован для построения миметиков спирали полипролина II, играющего важную роль в процессах передачи клеточных сигналов.¹¹⁴ Были изучены химерные аминокислоты **66** и **67**. Первая из них является одновременно аналогом пролина и лейцина, а вторая — пролина и глутаминовой кислоты. Детальный конформационный анализ ди- и трипептидов, полученных на основе кислот **66** и **67**, показал, что торсионные углы ϕ , ψ , χ_1 и χ_2 в них, равные соответственно -70° , 131° , -57° и -158° , согласуются с типичными углами для левой спирали полипролина II (см. табл. 1).^{115,116} Конформационный анализ в указанных работах проводился с использованием данных спектроскопии ЯМР (для соединения **66**) и результатов компьютерных расчетов (для соединений **66**, **67**). Примечательно, что расчеты методом молекулярной механики (ММХ) и *ab initio* (HF/6-31G*) приводят практически к идентичным геометрическим параметрам исследованных молекул. Это может быть иллюстрацией преимуществ использования КЖА в дизайне пептидомиметиков: строение содержащих их пептидных фрагментов может быть предсказано с использованием простых расчетных методов.

Для 3,4-метано-α-аминокислот также имеется возможность создания «стереобиблиотек» — диастереомерных рядов аминокислот, отличающихся конфигурацией хиральных центров. Так, 2'-замещенные производные могут существовать в виде восьми стереоизомеров, а 2',3'-дизамещенные аналоги аминокислот — в виде шестнадцати.

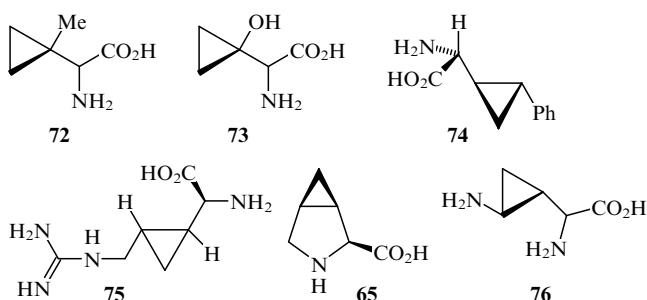
Наличие большого числа стереоизомеров у 3,4-метано-α-аминокислот было использовано при исследовании нейрорецепторов, активируемых L-глутаминовой кислотой. В настоящее время различают несколько типов рецепторов, с которыми реагирует эта аминокислота. Было высказано предположение, что L-глутаминовая кислота взаимодействует с различными рецепторами в разных конформациях. Серьезным подтверждением этой гипотезы явился синтез и исследование всех диастереомеров 2-(карбоксиметилциклопропил)глицина (КЦГ) **68**.^{117,118}



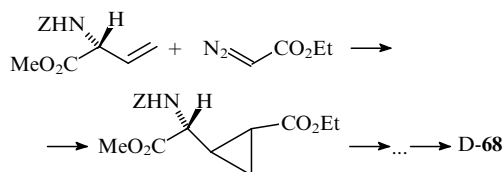
R = Alk (a), Ph (b), CH₂OMe (c), CO₂H (d).

Установлено, что их действие на различные нейрорецепторы является во многих случаях селективным. Дальнейшим подтверждением указанной гипотезы и весомым вкладом в изучение механизмов нейрофизиологических процессов был синтез и биологические исследования α -замещенных аналогов КЦГ — соединений **69a–d**,^{119, 120} а также создание «стереобиблиотек» для 2',3'-дизамещенных производных **70a–d**^{121–125} и синтез дифторзамещенного аналога **71**.¹²⁶ Для 2'-карбокси-3'-фенилциклопропилглицина (**70b**) были получены все 16 стереоизомеров.

Синтезированы также аналоги других природных аминокислот, среди которых следует отметить соединения **72–75**, **65** и **76** — аналоги валина, серина,¹²⁷ гомофенилаланина,¹²⁸ аргинина,¹²⁹ пролина¹³⁰ и орнитина.¹³¹

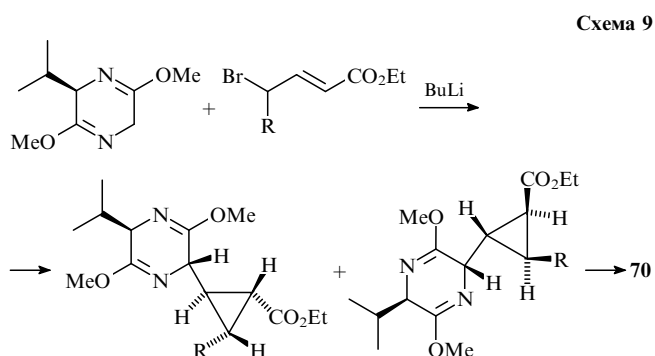


Методы синтеза, которые использовались для получения 3,4-метанологов аминокислот, аналогичны методам синтеза 2,3-метанологов. И в этом случае ключевыми, как правило, являются стадии построения циклопропанового кольца, поэтому основные усилия исследователей были направлены на достижение приемлемой диастереоселективности соответствующих превращений. Наиболее часто применяется циклопропанирование двойной связи C=C — присоединение карбенов или карбеноидов. В качестве примера приведем синтез D-2-(карбоксициклопропил)глицина.¹¹⁸

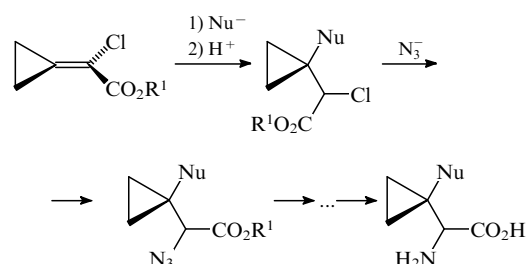


При получении производных глицина (например, соединений **70**) для построения циклопропанового кольца использовали также присоединение по Михаэлю с последующим элиминированием бромид-иона (схема 9).¹²¹

Оригинальный метод синтеза данного класса КЖА предложен де Майером и соавт.¹²⁷ Он заключается в 1,4-присоединении нуклеофилов к 2-хлор-2-циклопропилиден-



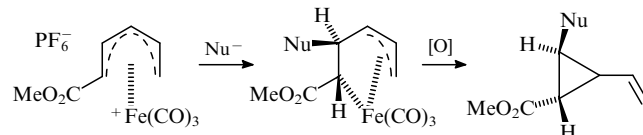
ацетатам, последующем замещении хлорид-иона азид-ионом, восстановлении и снятии защиты.



Nu = H, Me, NH₂, CH₂CO₂H, SMe.

В синтезе 3,4-метанологов пролина¹³⁰ ключевой стадией является построение пирролидинового кольца в результате внутримолекулярного внедрения карбена (циклопропилидена) в C—H-связь.

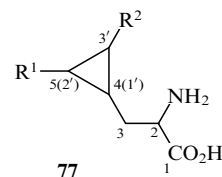
Новый, оригинальный подход к синтезу производных карбоксициклопропилглицина и многих других производных циклопропана заключается в присоединении стабилизированных C-нуклеофилов к катиону трикарбонил(1-метоксикарбонилпентадиенил)железа.¹³²



Nu — синтетический эквивалент глицина.

5. 4,5-Метаноги α -аминокислот

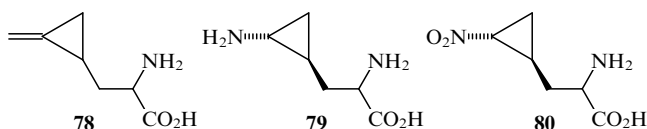
Более удаленные циклопропанологи α -аминокислот — 4,5-метано- α -аминокислоты (**77**) — гораздо реже применяются в синтезе пептидомиметиков и биологически активных соединений, что неудивительно, поскольку фиксированным в них является торсионный угол χ_3 , который расположен достаточно далеко от полипептидной цепи.



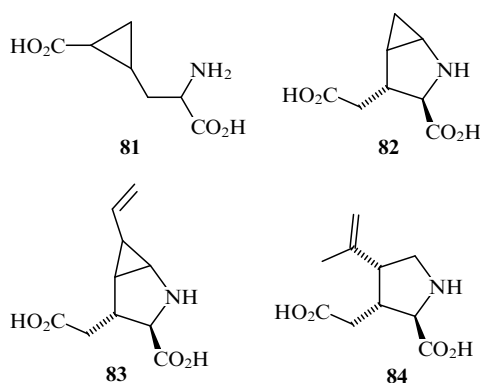
4,5-Метаноги аминокислот можно отнести к КЖА только по формальным признакам. Наличие циклопропанового фрагмента в 4,5-метано- α -аминокислотах накладывает лишь небольшие ограничения на торсионный угол χ_2 и

практически не влияет на торсионные углы φ и ψ полипептидной цепи, а также угол χ_1 в соответствующих пептидах.

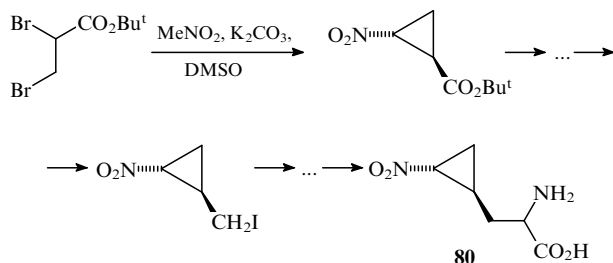
И хотя 4,5-метанологи аминокислот не привлекли особого внимания исследователей, в природе они встречаются довольно широко. Например, соединение **78**, так называемый гипоглицин А, встречается в некоторых неспелых плодах.¹³³ *транс*-(2-Аминоциклопропил)аланин (**79**) является ключевым составляющим нового противоракового антибиотика — беластозина А.¹³⁴ *транс*-(2-Нитроциклопропил)аланин (**80**) — редкий пример природного соединения, содержащего нитрогруппу,¹³⁵ — входит в состав макролидного антибиотика гормонамицина.



К этому классу соединений относятся также синтезированный аналог 2-аминоадипиновой кислоты **81**¹³⁶ и химерные аминокислоты **82** и **83**, являющиеся одновременно аналогами глутаминовой кислоты и пролина (кислота **83** содержит также фрагмент α -каиновой кислоты **84** — природной непротеиногенной аминокислоты).¹³⁷

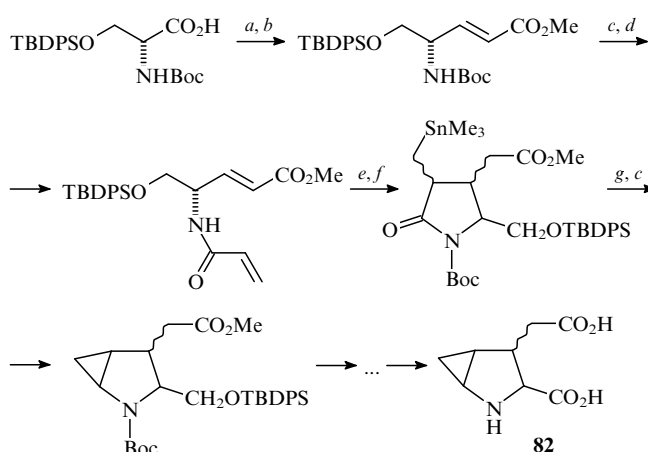


Ключевой стадией в синтезе соединений **78–83**, так же как в синтезе 3,4-метанолов, является построение циклопропанового кольца (а для соединений **82** и **83** — бициклического фрагмента). При получении соединения **80** для построения трехчленного цикла применялась реакция Анри — алкилирование нитрометана.



При получении соединений **82** и **83** последовательно проводят построение пятичленного, а затем трехчленного циклов. Например, кислоту **82** получают по схеме 10.

Схема 10

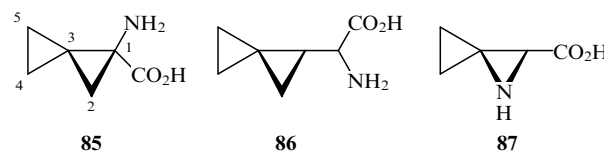


TBDPS — *tert*-бутилдифенилсилил;

a — Bu_2AlH ; b — $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$; c — $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; d — $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$; e — Me_3SnCl , NaBH_3CN , азобисизобутиронитрил; f — Boc_2O , 4-диметиламинопиридин, Et_3N ; g — LiBHEt_3 .

6. Производные спиро[2.2]пентана

Синтезированы три типа спироциклических КЖА (соединения **85–87**).



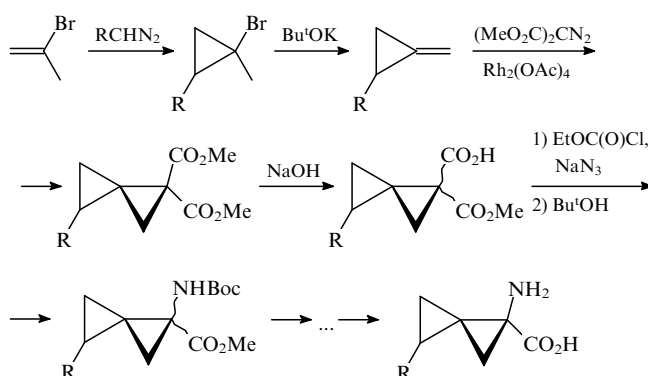
В молекуле **85** со спиро[2.2]пентановым каркасом значения длин связей и валентных углов сильно искажены по сравнению со стандартными.^{26, 138} Так, связи $\text{C}-\text{C}$ с участием спироатома $\text{C}(3)$ укорочены в среднем на $0.07 \text{ \AA}$, а валентные углы искажены еще больше (значения углов изменяются от 59° до 135°).

Структурные данные для соединения **87** с 1-азаспиро[2.2]пентановым каркасом отсутствуют. Значения торсионных углов в молекуле **85** приведены в работе¹³⁸, а в молекуле **87** их можно оценить лишь приблизительно, комбинируя данные для азиридина и спиро[2.2]пентана.

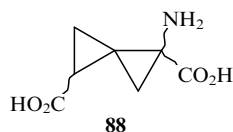
Методы синтеза соединений со спиро[2.2]пентановым и 1-азаспиро[2.2]пентановым фрагментами различаются.

Для получения 2-аминоспиро[2.2]пентан-2-карбоновой кислоты используют две последовательные реакции [2 + 1]циклоприсоединения с участием карбеновых или карбеноидных интермедиатов (схема 11).¹³⁹

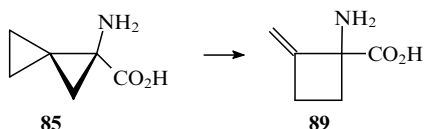
Схема 11



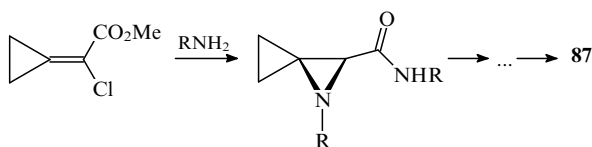
Таким путем были синтезированы соединения **85** и **86**, а также 4-карбоксизамещенное производное **88** — аналог глутаминовой кислоты. Последнее соединение было получено в виде четырех диастереомерных пар.



Следует отметить, что соединение **85** в свободном виде неустойчиво и в водном растворе за 2 недели перегруппировывается в производное циклобутана **89**.¹³⁹



1-Азаспиро[2.2]пентан-2-карбоновая кислота (**87**) образуется при взаимодействии эфира 2-хлор-2-циклопропиленкарбоновой кислоты с первичным амином или аммиаком.



Аминокислота **87** оказалась относительно стабильной, на ее основе был синтезирован дипептид, содержащий остаток глицина.¹⁴⁰

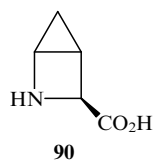
Диастереомеры **88** были изучены на предмет их связывания с типичными представителями ионотропных и метаболитных рецепторов глутаминовой кислоты. Однако все они, по-видимому, имели энергетически невыгодное для глутаминовой кислоты расположение функциональных групп в пространстве, потому что во всех случаях результаты биологических тестов оказались отрицательными. Незначительное связывание наблюдалось лишь с ионотропным *N*-метил-D-аспаратным (NMDA) рецептором.¹³⁸

V. Би- и полициклические конформационно жесткие аминокислоты с атомом азота в цикле

Рассматриваемые в этом и последующих разделах аминокислоты являются би- или полициклическими, поэтому в них можно зафиксировать большее количество торсионных углов, чем в описанных выше моноциклических КЖА.

В данном разделе рассмотрены аминокислоты, пептидный атом азота которых одновременно является частью полицикла. В результате в таких пептидах жестко фиксируется угол φ . Кроме того, в них фиксированным будет угол χ_1 (а чаще всего — и другие углы χ).

Такие аминокислоты удобно классифицировать по размеру цикла, в который входит атом азота. Примеров соединений, содержащих трех- и четырехчленные циклы C_nN ($n = 2, 3$), известно немного. Кроме рассмотренных выше спироциклических соединений, описана также 2-азабицикло[2.1.0]пентан-3-карбоновая кислота (или 3,4-метаноазетидин-2-карбоновая кислота, **90**).¹⁴¹



Аминокислоты, содержащие циклы C_nN большого размера ($n \geq 6$), не являются жесткими (кроме того, такие аминокислоты редко встречаются). Таким образом, остаются аминокислоты с пяти- и шестичленными циклами C_nN ($n = 4, 5$) — аналоги пролина и пиперидиновой кислоты соответственно.

1. Аналоги пролина

Среди протеиногенных аминокислот пролин занимает особое место, что обусловлено его строением. Атом азота аминогруппы этой аминокислоты входит в состав пятичленного цикла, что приводит к следующим изменениям в конформации пролинсодержащей полипептидной цепи:

- из-за отсутствия атома водорода при атоме азота утрачивается способность последнего к образованию водородных связей;

- *транс*-конфигурация полипептидной цепи становится лишь ненамного выгоднее *цис*-конфигурации;^{142–144}

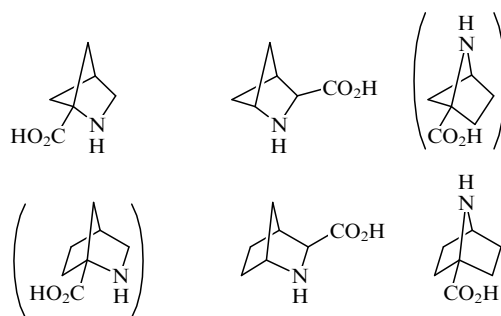
- значения торсионного угла φ из-за конформационных затруднений в пятичленном цикле варьируют в диапазоне значений $-75^\circ \pm 30^\circ$ (см.²⁰) (из-за стерических требований диапазон значений угла ψ также ограничен);

- вследствие стерического напряжения происходит заметная пирамидализация атома азота и скручивание амидной связи;^{142, 145}

- утрачивается способность полипептида образовывать α -спирали, усиливается тенденция к образованию β -изгибов (особенно в случае *цис*-конфигурации пептидной связи), что и определяет повышенное содержание пролина в активных центрах и центрах связывания пептидов.¹⁴⁴

Следует отметить, что перечисленные выше особенности в той или иной мере характерны для всех аминокислот, в которых атом азота полипептидной цепи входит в цикл. Ярче они проявляются в аминокислотах с напряженными циклами.

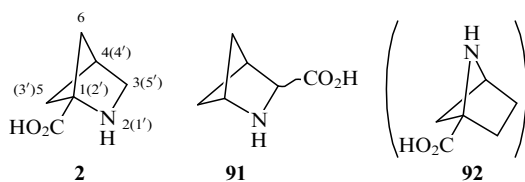
Для того чтобы пятичленный пролиновый цикл стал конформационно жестким, необходимо ввести в молекулу пролина мостики с числом атомов 1 или 2. При соединении таким мостиком соседних положений в цикле образуются метаноаналоги пролина, рассмотренные выше. Другие примеры теоретически возможных бициклических аминокислот — аналогов пролина — приведены ниже (здесь и далее в круглых скобках даны не описанные в литературе типы структур):



Полициклические аналоги пролина с числом циклов больше двух будут рассмотрены отдельно.

а. Производные 2-азабицикло[2.1.1]гексана

В 1980 г. из растения семейства бобовых *Ateleia herbert smithii* был выделен ряд новых аминокислот, одной из которых оказалась 2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота (**2**) (в скобках дана нумерация атомов, соответствующая пролину).¹⁴⁶ Недавно эта кислота была выделена также из растения *Bocoa alterna*.¹⁴⁷



2,4-Метанопролин (2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновая кислота (**2**), остаток этой аминокислоты в пептидах обозначается 2,4-MePro) — один из немногих природных аналогов пролина. Помимо 2,4-метанопролина, возможно существование еще двух аналогов пролина, содержащих азабицикло[2.1.1]гексанный каркас, — *экзо*-3,5-метанопролина (*exo*-**91**) и 2,5-метанопролина (**92**).

экзо-3,5-Метанопролин был получен относительно недавно наряду с 2,4-метанопролином **2**,¹⁴⁸ тогда как 5-аза-аналог **92** пока не синтезирован.

Длины связей в молекуле 2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (**2**) не отличаются от соответствующих длин связей в пролине, в то время как валентные углы в этих молекулах несколько различаются (табл. 2).^{145, 149} Самое большое различие наблюдается для углов C(2')—C(3')—C(4') и C(2')—C(6)—C(4'), что вызвано напряжением в циклобутановом фрагменте. Различия в значениях углов C(3')—C(4')—C(5') и C(3')—C(4')—C(6) являются следствием искажения каркаса, речь о котором пойдет ниже.

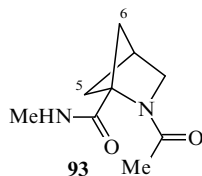
Таблица 2. Значения валентных углов в молекулах 2,4-метанопролина и пролина (нумерация атомов соответствует пролину).

Угол	Значение угла (град.)	
	2,4-MePro	Pro
N—C(5')—C(4')	97.0	103
C(3')—C(4')—C(5')	103.1	103
C(3')—C(4')—C(6)	100.5	103
C(2')—C(3')—C(4')	82.4	103
C(2')—C(6)—C(4')	81.9	

В полипептидах, содержащих остаток 2,4-MePro, жестко фиксированными являются торсионные углы φ и χ (значения этих углов можно найти в работах^{149, 150}).

Структурные данные для 3,5-метанопролина отсутствуют, однако, учитывая жесткость бициклического каркаса, можно их предсказать, основываясь на соответствующих данных для 2,4-изомера.

Предположив, что 2-азабицикло[2.1.1]гексанный каркас в остатке 2,4-MePro симметричен, а амидный фрагмент имеет плоское строение, получим для угла φ значение 0°. Однако экспериментальное значение этого угла в *N*-ацетил-2,4-метанопролин-*N'*-метиламиде (**93**)[‡] составляет 29° (см.¹⁵⁰).



Отклонение от идеального значения 0° вызвано искажением 2-азабицикло[2.1.1]гексанового каркаса молекулы **93**, в

[‡] Соединения такого типа довольно часто применяют для получения моделей пептидов с целью оценки торсионных углов в полипептидной цепи.

результате которого атомы C(5) и C(6) утрачивают эквивалентность.

Сумма валентных углов при атоме азота в соединении **93** составляет 356°, т.е. пирамидализация атома азота практически отсутствует. Это подтверждает предположение, что искажение угла φ возникает за счет искривления каркаса. Многочисленные структурные данные, полученные при изучении растворов незамещенной аминокислоты **2**, показывают, что молекулы кислоты **2** существуют в виде двух энантиомеров, при этом, строго говоря, жесткость по углу φ утрачивается.

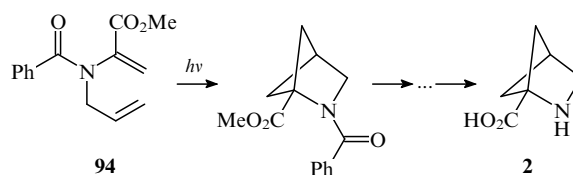
В пептидах, содержащих остаток *экзо*-3,5-метанопролина (**91**), значение угла φ (с учетом того, что бициклический каркас симметричен, а амидная связь — плоская) должно составлять −60°. Однако и в этом случае следует ожидать искажения бициклического каркаса молекулы.

Угол наклона (δ) амидной связи (при третичном атоме азота) в соединении **93** составляет 16°, а угол скручивания $\tau = 10^\circ$.

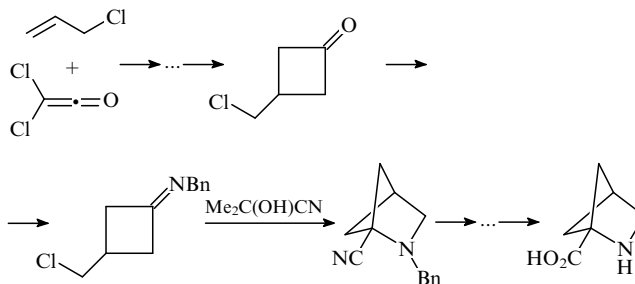
Угол ω в соединении **93** равен −178° (в кристаллическом состоянии это соединение существует в виде *транс*-изомера). Показано, что и в кристаллическом состоянии, и в растворе *транс*-изомер соединения **93** стабильнее *цис*-изомера.^{149, 150}

Существует несколько подходов к синтезу 2,4-метанопролина. Все они основываются на реакциях [2+2]циклоприсоединения.

В ранних работах^{151–153} применяли фотохимическую циклизацию диена **94** (предложенные методики различались лишь способом получения диена **94**).



В основе описанного недавно метода синтеза 2,4-метанопролина лежит реакция [2+2]циклоприсоединения с участием дихлоркетена и последующая циклизация.¹⁵⁴

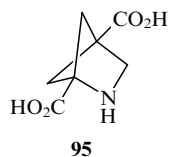


Перегруппировку 2-азабицикло[2.2.0]гекс-5-енов при присоединении брома¹⁵⁵ редко используют для получения 2,4-метанопролина, что связано со сложностью введения 1-карбоксихруппы. Тем не менее эта реакция является весьма перспективной как метод построения скелета 2-азабицикло[2.1.1]гексана.

Несмотря на то что 2-азабицикло[2.1.1]гексан известен давно, он редко использовался для синтеза аминокислот. Например, реакцию карбоксилирования незамещенного 2-азабицикло[2.1.1]гексана нельзя рассматривать как способ получения 2,4-метанопролина, поскольку в результате нее образуется эквимольная смесь 2,4- и 3,5-метанопролинов (хотя 3,5-изомер **91** был получен именно этим способом).¹⁴⁸

Из производных 2,4-метанопролина был получен лишь аналог глутаминовой кислоты — соединение **95**. Он образуется в результате фотохимической [2+2]циклизации соот-

ветствующего диенового предшественника¹⁵⁶ (аналогично синтезу кислоты **2** из диена **94**).

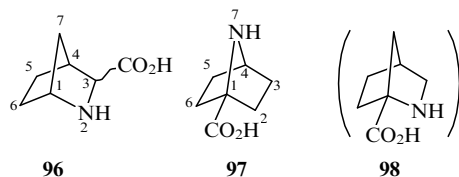


Как и все функционализированные аналоги пролина, аминокислота **95** является химерной, поскольку она имитирует одновременно глутаминовую кислоту и пролин.

Биологическая активность 2,4-метанопролина и его производных изучена довольно хорошо. В частности, 2,4-метанопролин был введен вместо пролина в олигопептиды брадикинин и ангиотензин II¹⁵⁷ — нейротрансмиттеры, имеющие огромное значение для регулирования кровяного давления и работы сердца. К сожалению, полученные аналоги оказались менее активны, чем исходные олигопептиды. Соединение **95** было исследовано как ингибитор глутаматного натрий-зависимого транспортного белка.¹⁵⁶

6. Производные 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой и 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислот

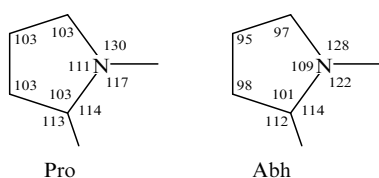
Соединения с норборнановым скелетом широко используют в синтезе самых разнообразных конформационно жестких соединений. В частности, азапроизводные норборнана были применены в дизайне КЖА — аналогов пролина. В принципе, возможны три варианта включения пролина в норборнановый каркас (соединения **96**–**98**).



На данный момент синтезированы лишь 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая (**96**) и 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая (**97**) кислоты и их производные.

2-Азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота (**96**) (ее остаток в пептидах предложено обозначать Abh) получена относительно давно.¹⁵⁸ Она была одним из первых синтетических конформационно жестких аналогов пролина.

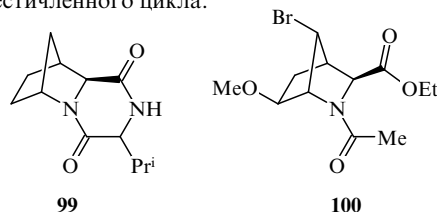
Анализ рентгеноструктурных данных показал, что существуют различия в значениях валентных углов в пирролидиновом цикле в молекулах пролина¹⁴⁵ и соединения **96**,¹⁵⁹ тогда как значения длин связей близки. Ниже приведены значения валентных углов (в град.) в модельных пептидах, содержащих остатки Pro и Abh.



Благодаря жесткому каркасу молекулы 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты торсионный угол φ в пептидах, содержащих остаток Abh, оказывается фиксированным. То же относится к углам χ (значения торсионных углов в *экзо*-изомере **96** приведены в работах^{159, 160}, в *эндо*-изомере они должны иметь близкие значения).

Если принять, что бициклический каркас молекулы **96** симметричен, а амидная связь — плоская, то получим $\varphi = -60^\circ$. Несмотря на то что специальных исследований

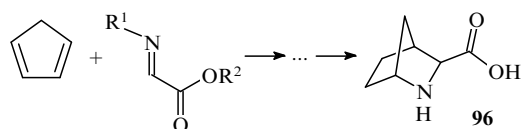
по этому поводу не проводилось, имеющиеся данные для соединений **99** ($\varphi = -39^\circ$)¹⁶⁰ и **100** ($\varphi = -73^\circ$)¹⁵⁹ позволяют предположить, что реальное значение этого угла в соединении **96** будет отклоняться от идеального значения (-60°). Большое отклонение значения угла φ от -60° в соединении **99** можно отчасти объяснить присутствием шестичленного цикла.



Пирамидализация атома азота в соединениях **99** и **100** незначительна ($\omega_0 \approx 358^\circ$), но амидная связь неплоская. О неплоском строении амидной связи свидетельствуют углы δ и τ : $\delta = 14^\circ$, $\tau = 8^\circ$ (для соединения **99**); $\delta = 14^\circ$, $\tau = 6^\circ$ (для соединения **100**).

В кристаллическом состоянии соединение **100** существует в виде *транс*-изомера ($\omega = -177^\circ$); данные о конфигурации амидной связи в рассматриваемых соединениях в растворе отсутствуют.

Основным методом синтеза 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты является реакция Дильса–Альдера с участием цикlopentадиена (в качестве диена) и имина (в качестве диенофила), получаемого обычно *in situ*.^{158, 161, 162}

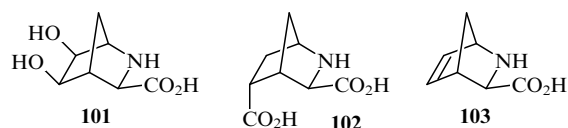


С помощью данной реакции была получена также оптически активная 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота (*exo*-**96**) в граммовых количествах.¹⁶¹

Замещенные аминокислоты образуются путем модификации двойной связи, возникающей на стадии циклоприсоединения.

Другие методы получения аминокислоты **96** основаны на различных внутримолекулярных циклизациях, однако их применение ограничено.¹⁶³

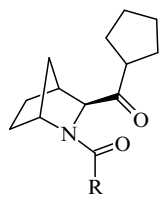
Несмотря на кажущуюся легкость получения производных 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты, таких соединений известно немного. Кроме незамещенного соединения **96**, были синтезированы аналоги гомосерина и глутаминовой кислоты — соединения **101** (и его защищенные производные)¹⁶⁴ и **102**¹⁶³ соответственно.



Получено также соединение **103**, которое было выделено лишь в защищенном виде, так как в кислой среде оно склонно к перегруппировкам.¹⁶⁵

2-Азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновая кислота (**96**) широко применяется в асимметрическом синтезе.¹⁶⁶ Она была использована также для получения аналогов фрагментов фактора роста опухолей TGF α (см.¹⁶⁷) и ингибиторов пролилэндопептидазы § **104**–**107** (см.¹⁶⁸).

§ Пролілэндопептидаза — единственный фермент, способный расщеплять С-терминальную пептидную связь, образованную пролином. Данный фермент расщепляет нейропептиды, связанные с процессами обучения и запоминания, поэтому он является одной из мишеней при лечении болезни Альцгеймера и амнезии.



104–107

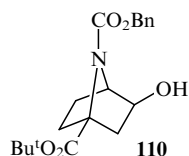
R = Ph(CH₂)₃ (**104**), PhCHCH₂CHCH₂ (**105**), (cyclo-C₃H₅)₂CH(CH₂)₃ (**106**), Bu^tO (**107**).

В отличие от 2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (**96**), 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота (**97**) была синтезирована сравнительно недавно.^{169, 170}

Анализ структурных данных показывает, что значения длин связей и валентных углов в 7-азабицикло[2.2.1]гептане практически не отличаются от соответствующих значений в пролине (за исключением углов при атоме азота).¹⁴⁵ Некоторые отклонения последних (до 7°) от значений, характерных для пролина, вызваны пирамидализацией атома азота.

Рассмотрение двугранных углов показывает, что в молекуле 7-азабицикло[2.2.1]гептана угол φ , а также все углы χ (значения этих углов можно найти в работах^{171, 172}) являются фиксированными.

Исходя из симметричности каркаса и плоского строения амидного фрагмента, можно рассчитать значение угла φ , которое будет составлять 0°. С целью изучения строения полипептидов были синтезированы модельные дипептиды, содержащие в качестве одного из остатков соединение **97** (для остатка кислоты **97** предложено обозначение Ahc). Методом рентгеноструктурного анализа было показано, что в полученных защищенных дипептидах Piv-Ahc-L-Ser-NHMe (**108**) и Piv-L-Ser-Ahc-NHMe (**109**), как и в случае дипептидов, содержащих остаток 2,4-метанопролина, имеют место довольно значительные отклонения угла φ от рассчитанного значения 0°: $\varphi = -36^\circ$ (для соединения **108**), 40° и 44° (для двух кристаллических модификаций соединения **109**). В соединении **110** это отклонение еще больше ($\varphi = \pm 51^\circ$).¹⁷²



110

В соединениях **108–110** норборановый каркас не искажен, а отклонение угла φ от 0° возникает за счет пирамидализации атома азота. Жесткость молекулы по углу φ , строго говоря, утрачивается и в этом случае.

Значение параметра ω_0 для Piv-Ahc-L-Ser-NHMe составляет 346°. Известно очень немного примеров амидов с таким низким значением ω_0 (например, производные азиридина). Параметры амидной связи в соединении **108**: $\delta = 34^\circ$, $\tau = 5^\circ$. Для соединения **110** соответствующие параметры равны 335° (ω_0), 43° (δ) и 17° (τ).

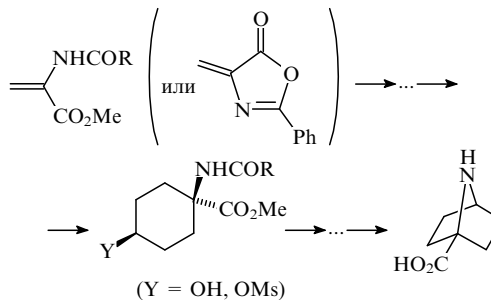
Угол ω в кристалле **110** равен 133°, что соответствует *транс*-конфигурации. В дипептидах **108** и **109** значение угла ω близко к $\pm 180^\circ$.

Показано, что введение остатка Ahc в пептидную цепь вместо пролина стабилизирует β -изгиб (типа I).¹⁷¹

Существует несколько синтетических подходов к созданию 7-азабицикло[2.2.1]гептанового каркаса. Впервые аминокислота **97** была получена в результате радикальной циклизации 1-(*o*-бромбензоил)-2-(проп-2-енил)пирролидинонов^{169, 170} вместе с другими продуктами, среди которых были также производные 8-азабицикло[3.2.1]октана. Данный метод малоэффективен для получения аминокислоты **97**; он

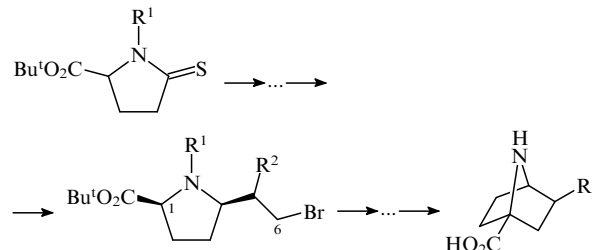
применяется лишь для синтеза 7-азабицикло[2.2.1]гептана, незамещенного по положению 1.

В основе другого метода лежит реакция нуклеофильного замещения, сопровождающаяся образованием связи между атомами азота и углерода C(4). Для построения 6-членного цикла используют реакцию Дильса–Альдера, в которой в качестве диена выступает, как правило, диен Данишевского (CH₂=C(OSiMe₃)CH=C(OMe)H) или 3-метоксибута-1,3-диен, а в качестве диенофила — замещенные 2-ацетиламиноакрилаты. Общая схема синтеза представлена ниже.^{173–177}



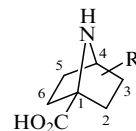
Данный метод удобен для получения 2-замещенных производных.

В работе¹⁷² предложен еще один подход к синтезу 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты, который включает образование связи между атомами C(1) и C(6) путем алкилирования соответствующего енолят-аниона.



Этим способом был получен ряд химерных 3-замещенных аминокислот.

Следует отметить, что все аминокислоты, содержащие 7-азабицикло[2.2.1]гептановый каркас, кроме незамещенной аминокислоты **97**, являются химерными, поскольку, помимо природной аминокислоты, целенаправленным аналогом которой они являются, они имитируют также пролин. Так, осуществлен синтез 2- и 3-замещенных химерных аминокислот **111–121** — аналогов фенилаланина, 4-гидроксипролина, глутаминовой кислоты, гомофенилаланина, орнитина, аргинина, лизина, серина и др.^{172–174, 177, 178}



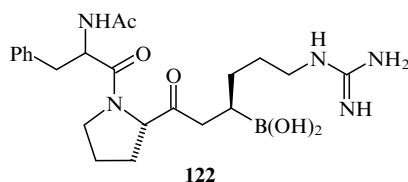
111–121

R = 2-Ph (**111**),¹⁷⁴ 2-CH₂CO₂H (**112**),¹⁷⁷ 3-OH (**113**),¹⁷⁷ 3-Ph (**114**),¹⁷² 2-CO₂H (**115**),¹⁷³ 2-Prⁿ (**116**),¹⁷³ 3-CO₂H (*exo*- и *endo*-**117**),¹⁷² 2-OH (*exo*- и *endo*-**118**),¹⁷⁸ 3-CH₂NH₂ (*exo*- и *endo*-**119**),¹⁷² 3-CH₂NHC(=NH)NH₂ (*exo*- и *endo*-**120**),¹⁷² 3-CH₂CH₂NH₂ (**121**).¹⁷²

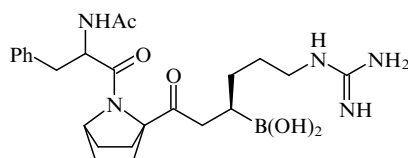
Аминокислоты **117**, **119–121** были получены только в защищенном виде.¹⁷²

Незамещенная аминокислота **97** была использована в синтезе пептидомиметиков. Так, при замене пролина в пептиде Ac-D-Phe-Pro-boroArg-OH (**122**, DuP714) — ингибиторе

тромбина — на Ahs был получен пептидомиметик **123**, который проявил в 30 раз меньшее сродство к тромбину, чем исходный пептид **122**. На этом основании был сделан вывод о несоответствии конформаций объекта исследования и модельного соединения в связанном состоянии.¹⁷⁹



122

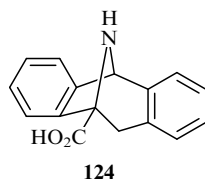


123

Бензильное производное аминокислоты **113** было введено в пролинсодержащий ингибитор ВИЧ-1 протеазы. Полученный миметик проявил довольно высокую степень связывания с ферментом.¹⁸⁰

в. Другие аналоги пролина

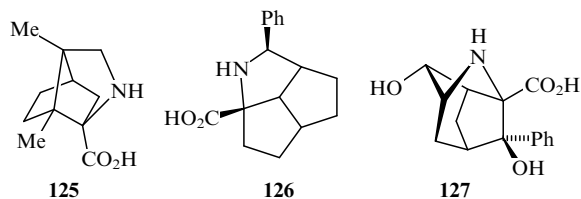
Выше говорилось, что длина мостиков в бициклических КЖА должна составлять 0, 1 или 2 атома, причем наличие sp^2 -гибридизированных атомов в мостике придает некоторую дополнительную конформационную жесткость молекуле КЖА. Введение π -связей в мостик позволяет увеличить его длину до трех атомов. Так, аналог пролина — соединение **124**^{181, 182} — с 2,5-мостиком относится к КЖА.



124

Соединение **124** было получено с целью изучения его как лиганда для NMDA рецептора, однако формально его можно рассматривать как аналог пролина.

Трициклические аминокислоты **125**–**127** также являются аналогами пролина.



125

126

127

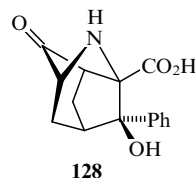
Соединение **125** было получено из камфоры в несколько стадий.¹⁸³ Молекула **125** является в высшей степени жесткой. Этот факт, а также повышенная гидрофобность соединения **125** делают его привлекательным для синтеза пептидомиметиков.

Соединение **126** образуется в результате внутримолекулярной реакции [3+2]циклоприсоединения и является ключевым интермедиатом в синтезе гуанидиновых алкалоидов.¹⁸⁴ Оно было получено только в защищенном виде.

Особый интерес представляет соединение **127**, которое по праву можно назвать «гиперхимерной» аминокислотой. Оно одновременно является аналогом пролина, серина, гомосе-

рина, фенилаланина, треонина, изолейцина, валина и 4-гидроксипролина.¹⁸⁵

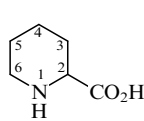
Структурные данные для соединений **124**–**127** отсутствуют, но имеются данные рентгеноструктурного исследования¹⁸⁵ предшественника соединения **127** — аминокислоты **128**.



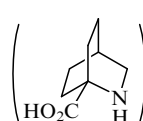
128

2. Аналоги пипекониновой кислоты

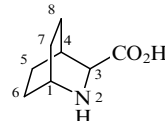
Пипекониновая кислота **129** — неприродная циклическая α -аминокислота, являющаяся гомологом пролина.



129



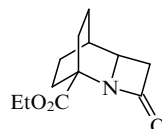
130



131

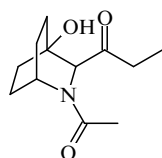
Для того чтобы скелет пипекониновой кислоты стал жестким, необходимо включить его в состав бицикла, причем мостик должен соединять положения 2 и 5 (либо 3 и 6). Вариант, когда упомянутый мостик содержит лишь один атом, рассмотрен выше (это скелет 2-азанорборнана). Если мостик состоит из двух атомов, то возможны два типа структур — **130** и **131**.

К настоящему времени синтезировано лишь соединение **131** с карбоксильной группой в положении 3. Соединение **130** получено не было, но описано его β -лактажное производное.¹⁸⁶

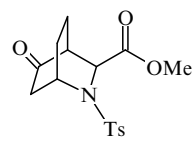


2-Азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновая кислота (**131**) довольно часто используется для замены остатка пролина, хотя на самом деле она является аналогом пипекониновой кислоты (для остатка этой аминокислоты введено обозначение Abo). Ее сравнительно легко получить в энантиомерно чистом виде.

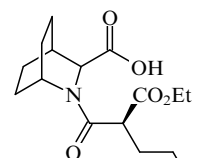
Специальных исследований строения 2-азабицикло[2.2.2]октанового каркаса молекулы **131** не проводилось, однако имеются рентгеноструктурные данные о строении амида **132** (см.¹⁸⁷), тозилного производного **133** (см.¹⁸⁸) и лекарственного препарата забициприла (S 9650-3) **134** (см.¹⁸⁹).



132



133



134

Анализ этих данных показывает, что связи C—C в пиперидиновых циклах 2-азабицикло[2.2.2]октанового каркаса немного (примерно на 0.03 Å) длиннее, чем в молекуле пипекониновой кислоты;¹⁹⁰ значительных отклонений в валентных углах не наблюдается.

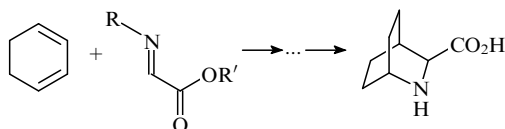
Формально в молекуле **131** можно выделить два пиперидиновых цикла: C(1)NC(3)C(4)C(5)C(6) и C(1)NC(3)C(4)C(8)C(7). Как показывают экспериментальные данные,¹⁹⁰ значения торсионных углов в этих циклах не совпадают по абсолютной величине, что свидетельствует о некотором искажении каркаса (как это имело место в случае 2,4-метанопролина).

Предполагаемое значение угла φ в производных 2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты при отсутствии искажений амидной связи и симметрии каркаса должно составлять -60° . Из рентгеноструктурных данных следует, что в соединении **133** этот угол равен -65° (т.е. отклонение от предполагаемого значения невелико). В забициприле **134** соответствующий угол составляет -63° .

Параметр пирамидализации (ω_0) атома азота в соединении **132** составляет 359.7° . Искжение амидной связи также незначительно ($\tau = 4^\circ$ и $\delta = 9^\circ$), т.е. амидная связь в производных 2-азабицикло[2.2.2]октана имеет практически плоскую геометрию.

Комплексных исследований конфигурации амидной связи в производных **131** не проводилось. По данным рентгеноструктурного анализа в соединениях **132** и **134** эта связь имеет *транс*-конфигурацию ($\omega = -172^\circ$ (для **132**) и 174° (для **134**)).

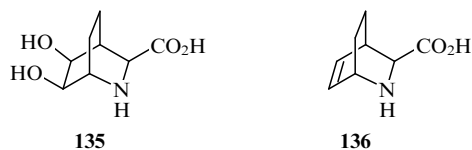
Аминокислоту **131** и ее производные можно получить несколькими способами. Основным методом построения рассматриваемого каркаса, как и в случае азанорборнана, остается реакция Дильса–Альдера.^{189, 191}



Функционализированные производные образуются в результате модификации двойной связи, формирующейся при циклоприсоединении.¹⁹¹

Среди других методов синтеза следует отметить реакцию 1,2-дигидропиперидинов с диенофилами,¹⁹² внутримолекулярные реакции Дикмана и Михаэля,¹⁹³ внутримолекулярное S_N2-раскрытие эпоксида.¹⁹⁴

Несмотря на кажущуюся легкость построения каркаса 2-азабицикло[2.2.2]октана, получено лишь небольшое число химерных аминокислот с таким остовом. К ним относятся дигидроксипроизводное **135** и его защищенные аналоги, а также ненасыщенная кислота **136**.¹⁹¹

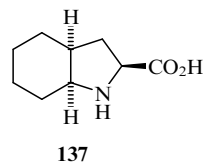


Производные 2-азабицикло[2.2.2]октан-3-карбоновой кислоты нашли широкое применение в асимметрическом синтезе.^{191, 195}

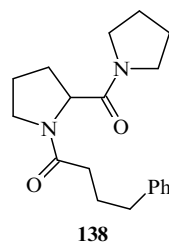
Синтезированы многочисленные пептидомиметики на основе Abo, в частности, упомянутый выше забициприл **134** — эффективный ингибитор АСЕ (ангиотензинконвертазы) — фермента, играющего чрезвычайно важную роль в регулировании кровяного давления.¹⁹⁶ Миметик ангиотензина II (**134**) является весьма перспективным антигипертензивным препаратом.¹⁸⁹ Это пример удачного дизайна пептидомиметика: полученный пептидомиметик сохраняет активность нативного пептида и в то же время устойчив к биодegradации, что дает сильный пролонгирующий эффект.

Аминокислота **131** часто используется при комплексном исследовании пептидомиметиков на предмет их биологи-

ческой активности, наряду с рассмотренной выше кислотой **96** (Abh) и затрудненной, но не жесткой пергидроиндол-2-карбоновой кислотой **137** (Phi).



Например, при исследовании ингибиторов пролилэндопептидазы имитировали препарат SUAM 1221 (**138**) — производное пролина.¹⁶⁸

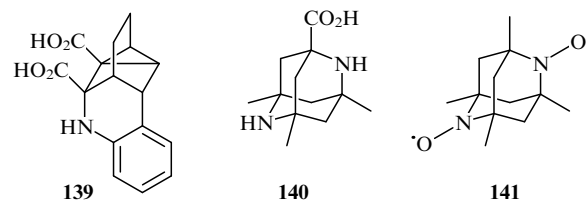


Помимо модификаций, затрагивающих боковую цепь кислотного остатка,[†] меняли также центральный остаток пролина. Лучшие результаты были получены при замене остатка пролина на остаток Phi, однако замена Pro на Abo и Abh также оказалась перспективной.

В работе¹⁹⁷ те же аминокислоты были использованы для замены пролина в трипептидах Val-Pro-Val и Val-Pro-Lys с целью получения эффективных и селективных ингибиторов эластазы лейкоцитов человека (HLE). Образовавшиеся пептидомиметики оказались довольно перспективными в качестве действующих ингибиторов пульмонального разрушения тканей, связанного с HLE.

Аминокислота **131** была использована также для получения антагонистов тетрапептида тахикина. Введение остатка Abo в пептидомиметик привело к пролонгированию действия полученного антагониста.¹⁹⁸

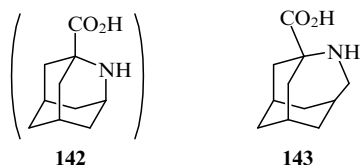
Среди других аналогов пипекколиновой кислоты следует отметить полициклические соединения **139** и **140**. Полициклическое соединение **139** является аналогом пипекколиновой и глутаминовой кислот. Оно было получено в защищенном виде в результате палладий(II)-катализируемой реакции замещенного бицикло[2.2.2]гексадиена с *o*-иоданилином с небольшим выходом.¹⁹⁹ (Данное соединение вряд ли является перспективным для синтеза пептидомиметиков.)



Соединение **140** образуется в качестве промежуточного продукта в синтезе бирадикала **141** — органического ферромагнетика.²⁰⁰ Можно предположить, что присутствие дополнительного атома азота придаст интересные свойства полученным на его основе биологически активным соединениям.

[†] Данные модификации проводились с привлечением принципов конформационно жесткого закрепления (путем введения циклопропановых фрагментов), что дало в ряде случаев положительный результат.

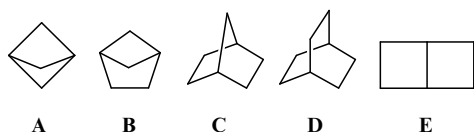
Интересно, что нефункциализированное производное 2-азаадамантина **142** до сих пор не получено, несмотря на то что адамантан часто используется в синтезе КЖА. Известен только его гомолог **143**,²⁰¹ который, однако, не является жестким.



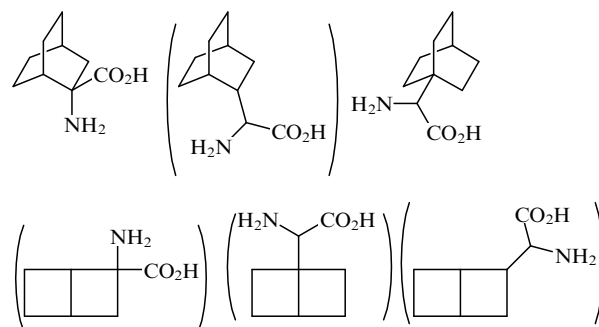
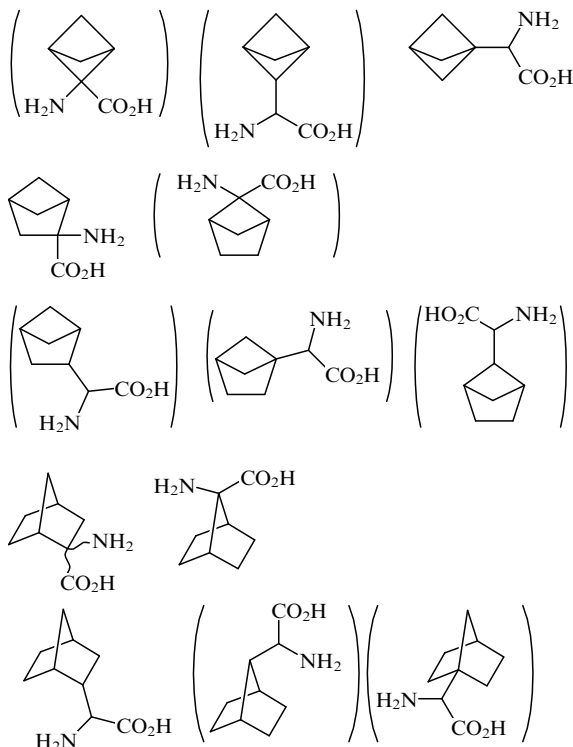
VI. Би- и полициклические конформационно жесткие аминокислоты с атомом азота вне цикла

В отличие от рассмотренных ранее би- и полициклических КЖА, жесткость которых достигалась за счет включения азотсодержащего цикла в состав полипептидной цепи, циклические аминокислоты с атомом азота вне цикла не фиксируют торсионные углы полипептидной цепи, а являются χ -жесткими.

Жестких бициклических каркасов немного. К ним относятся структуры бицикло[1.1.1]пентана (**A**), бицикло[2.1.1]гексана (**B**), норборнана (**C**), бицикло[2.2.2]октана (**D**) и бицикло[2.2.0]гексана (**E**) с длиной мостиков не более двух атомов (сюда не включены рассмотренные выше производные циклопропана):



Для всех приведенных бициклических систем известны соответствующие аминокислоты (исключением является бицикло[2.2.0]гексан)

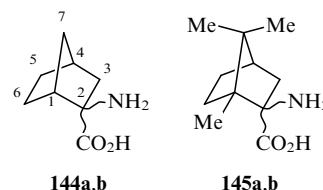


Следует отметить, что бициклический каркас может закреплять либо все углы χ , либо только некоторые из них. Поэтому целесообразно в дальнейшем разграничивать χ_1 -жесткие аминокислоты и другие χ_n -жесткие аминокислоты ($n \geq 2$).

Помимо бициклических аминокислот встречаются также полициклические, однако примеров таких кислот в литературе немного (к ним относятся производные адамантана, кубана и фуллерена C_{60}).

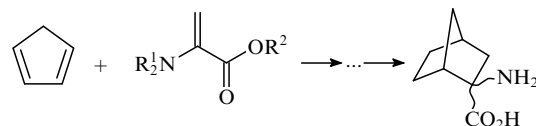
1. Производные норборнана

2-Аминонорборнан-2-карбоновая кислота (**144**) (для ее остатка в пептидах принято обозначение Bch) известна с середины прошлого века,^{202, 203} а о синтезе ее триметильного производного — камфорного аналога **145** — сообщалось еще раньше.²⁰⁴ Уже тогда предполагалось, что кислота **144** является биологически активной.²⁰⁵



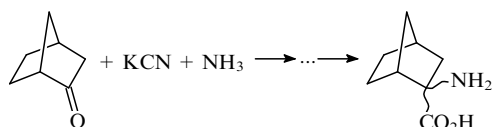
Значения торсионных углов в каркасе бицикло[2.2.1]гексана приведены в работах^{206, 207}. Введение функциональных групп в норборнановый каркас приводит лишь к незначительному (максимум 15°) изменению значений торсионных углов, при этом затрагиваются в основном углы с участием заместителей. Влияние норборнанового каркаса на торсионные углы в полипептидной цепи четко не прослеживается.

Методы синтеза аминокислот ряда норборнана подробно описаны в работах^{11, 12}, поэтому здесь мы лишь перечислим их. В основе самого распространенного метода лежит реакция циклоприсоединения Дильса–Альдера с участием цикlopentadiена и производных α, β -ненасыщенных α -аминокислот.^{202, 203, 208 – 216}

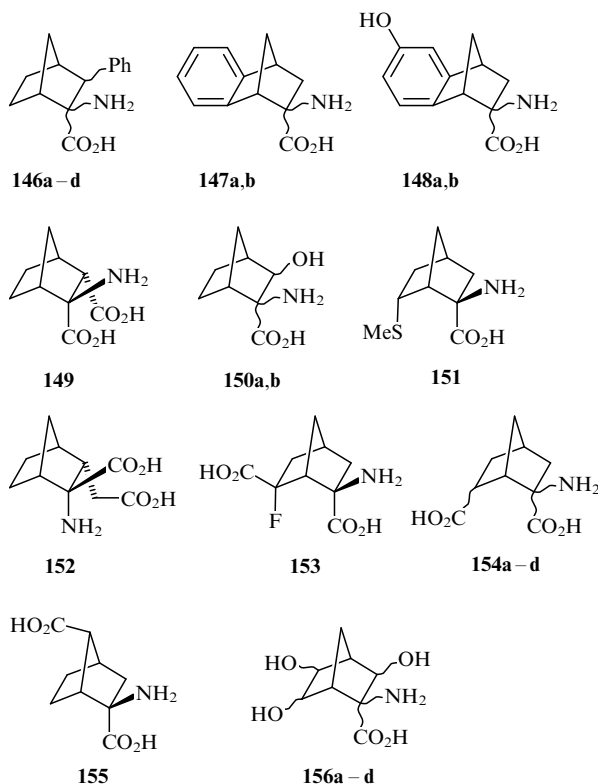


В данную реакцию можно вводить также замещенные по β -положению диенофилы. Способ отработан в диастерео- и энантиоселективных вариантах.

В другом подходе используются классические реакции Штрекера и Бухерера–Либха,^{204, 205, 217, 218} причем исходный 2-норборнанон, в свою очередь, получают по реакции Дильса–Альдера.

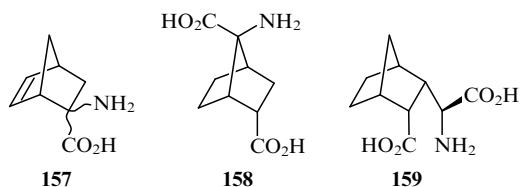


Получено большое количество КЖА с норборнанным каркасом. Кроме незамещенной кислоты **144** синтезированы многочисленные замещенные производные **146–155** — соответствующие аналоги фенилаланина,^{208, 209, 217} тирозина,²¹⁷ аспарагиновой кислоты,^{211, 212} серина,²¹³ метионина,²¹⁹ глутаминовой кислоты,^{211, 219–221} — а также полигидроксильные соединения **156a–d**.²¹⁶ Все они (за исключением соединения **152**) являются полностью χ -жесткими (кислота **152** относится к χ -жестким кислотам).



Для синтеза 3-замещенных производных обычно используют соответствующий замещенный цикlopentadiен, а замещенные в положениях 6 и 7 производные получают в результате функционализации двойной связи.

Ненасыщенное производное **157** было получено только в защищенном виде.



Осуществлен синтез 7-аминонорборнан-2,7-дикарбоновой кислоты **158**, также являющейся аналогом глутаминовой кислоты.²²¹

Из производных норборнилглицина известен лишь аналог глутаминовой кислоты[†] — соединение **159**.²¹¹ Аmino-

[†] Интерес к аналогам глутаминовой кислоты особенно велик,²²² поэтому они синтезированы в наибольшем количестве.

кислоты этого типа не являются χ -жесткими; этим, по-видимому, и объясняется небольшой интерес к ним.

Биологическая активность незамещенной 2-аминонорборнан-2-карбоновой кислоты (**144**) была изучена на многих примерах. Так, было показано, что она селективно транспортируется натрий-независимыми системами, предназначенными для транспорта гидрофобных аминокислот, практически во все клетки.²²³ Было показано, что эта аминокислота способна накапливаться в тканях и практически не участвует в метаболизме. Наиболее точно Bch имитирует свойства лейцина (в меньшей степени — изолейцина и валина), что дает возможность использовать ¹⁴C-меченную Bch для отслеживания путей транспорта лейцина в тканях, а также для его ингибирования. Так, с помощью кислоты **144** была установлена идентичность натрий-независимой транспортной системы для фенилаланина и лейцина. Найдено, что транспортная система обладает селективностью по отношению к одному из диастереомеров **144a** или **144b**.

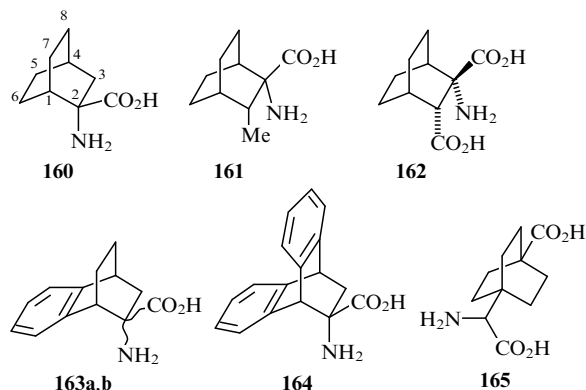
В процессе изучения транспорта диастереомеров **144a** и **144b** была обнаружена их гипогликемическая активность, характерная также для лейцина,²²⁴ причем снижение уровня глюкозы в крови было пролонгировано. Среди побочных эффектов можно отметить снижение концентрации по меньшей мере пяти аминокислот в плазме крови. При исследованиях на крысах найдено, что кислота **144** нетоксична; практически вся введенная аминокислота выводилась с мочой.

Иная активность была обнаружена при введении кислоты **144** в препарат митохондрий крыс: Bch стимулировала катаболизм глутамата путем активации митохондриальной глутаминатазы (для лейцина такая активность не наблюдалась).²²⁵ Показано, что процессы высвобождения инсулина и активации глутаминатазы под действием Bch являются сопряженными.²²⁶

Исследована также биологическая активность кислоты **154** — аналога глутаминовой кислоты. Обнаружена активность этой кислоты по отношению к метаболитным рецепторам глутаминовой кислоты mGluR1 и mGluR2.²²⁰

2. Производные бицикло[2.2.2]октана

По количеству полученных производных аминокислоты с бицикло[2.2.2]октановым каркасом можно отнести к наиболее изученным. Известна как незамещенная кислота **160**,²²⁷ так и ее производные **161–164**.^{203, 228–231}

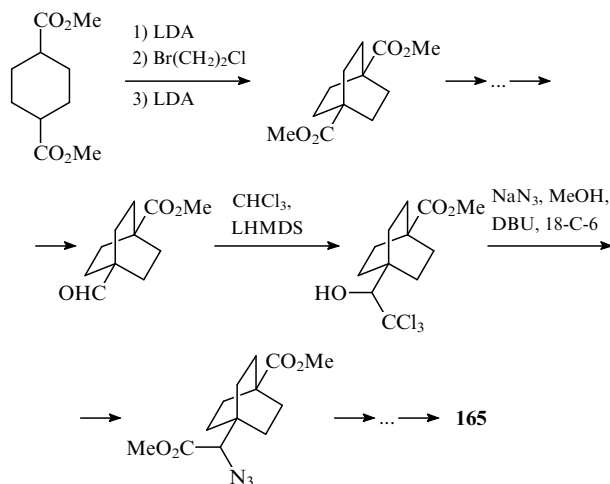


Значения торсионных углов в бицикло[2.2.2]октановом каркасе приведены в работах^{228, 232}. Анализ структурных данных показывает, что для аминокислот с бицикло[2.2.2]октановым каркасом (особенно при наличии объемистых заместителей) характерно искажение торсионных углов.

Получена также аминокислота **165**, у которой атом C_α не входит в состав бицикло[2.2.2]октанового каркаса.²³³

Методы синтеза аминокислот с бицикло[2.2.2]октановым каркасом в общем аналогичны рассмотренным для производных норборнана: это реакция Дильса–Альдера 1,3-циклогексадиена с α,β -дегидроаланинами, а также реакции Штрекера и Бухерера.^{228–230} Кислота **165** образуется в результате алкилирования енолятов (схема 12).

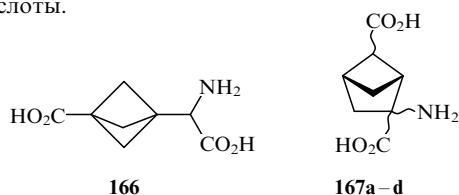
Схема 12



Незамещенная аминокислота **160** проявляет активность, аналогичную 2-аминорборнан-2-карбоновой кислоте **144**.²³⁴ Соединения **163a,b** были исследованы как аналоги фенилаланина на предмет ингибирования фенилаланил-гидроксилазы и фенилаланилдекарбоксилазы.

3. Производные бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.1.1]гексана

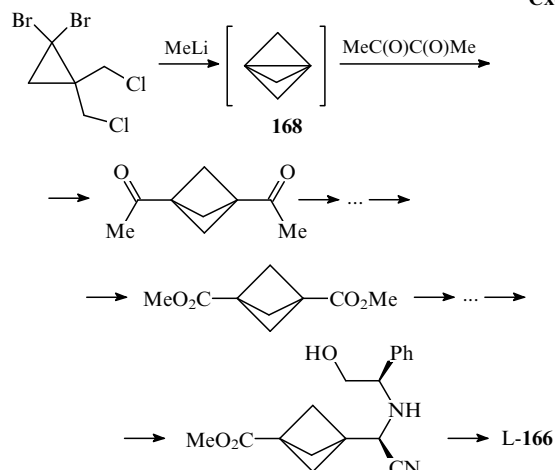
На сегодняшний день известна лишь одна КЖА **166** с бицикло[1.1.1]пентановым каркасом²³⁵ и одна кислота **167** (четыре диастереомера) с бицикло[2.1.1]гексановым каркасом.^{236,237} Обе они являются аналогами глутаминовой кислоты.



Значения торсионных углов в бицикло[1.1.1]пентане приведены в работах^{238,239}, а в бицикло[2.1.1]гексане — в работах^{240,241}. Данные каркасы заслуживают особого внимания, так как они, во-первых, в высшей степени жесткие, а во-вторых, занимают сравнительно небольшой объем, поэтому можно надеяться, что в будущем будут синтезированы другие аминокислоты с такими каркасами. Проблема состоит в трудности синтеза этих соединений. Диастереомеры **167a–d** были получены в результате внутримолекулярной фотохимической реакции [2+2]циклоприсоединения из соответствующим образом замещенного 1,5-диена,²³⁶ а также сужением системы норборнана при помощи реакции фотохимического разложения α -дiazокетон²³⁷. Для синтеза аминокислоты **166** использовали [1.1.1]пропеллан (**168**) (схема 13).²³⁵

Аминокислоты **166** и **167** были исследованы на предмет связывания с соответствующим рецептором. Соединение **166** оказалось довольно эффективным селективным антагонистом метаботропных рецепторов глутаминовой кислоты mGluR1, а один из стереоизомеров **167a–d** проявил актив-

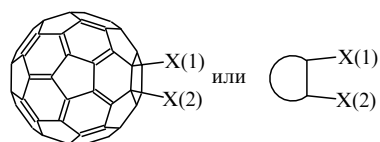
Схема 13



ность как общий агонист всех исследованных рецепторов mGluR.

4. Производные фуллерена

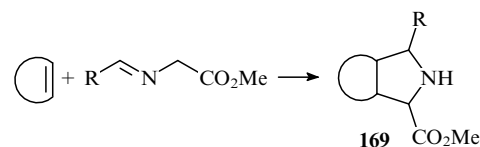
В последнее десятилетие появилось огромное количество работ, тем или иным образом связанных с изучением фуллерена C_{60} . Учитывая жесткость каркаса бакминстерфуллерена, можно было ожидать, что его включение в боковые цепи аминокислот будет способствовать жесткому закреплению углов χ . Однако из-за определенных ограничений, связанных как со строением молекулы C_{60} , так и со способами модификации фуллерена, на сегодняшний день известны лишь χ_2 -КЖА, полученные присоединением функциональных групп по соседним положениям каркаса фуллерена.



Таким образом, каркас фуллерена жестко фиксирует только один двугранный угол, а именно угол, образованный атомами $X(1)-C(1)-C(2)-X(2)$. Очевидно, что значение этого угла должно быть близко к 0° , однако структурные данные для подобных КЖА отсутствуют.

Известны два способа введения α -аминокислотного фрагмента в каркас фуллерена.

В основе первого способа лежит реакция [3+2]циклоприсоединения, которая приводит к аналогам пролина.^{242,243} Таким путем были синтезированы защищенные аналоги пролина **169** с $R = H$ (см.²⁴²) и Ph (см.²⁴³).

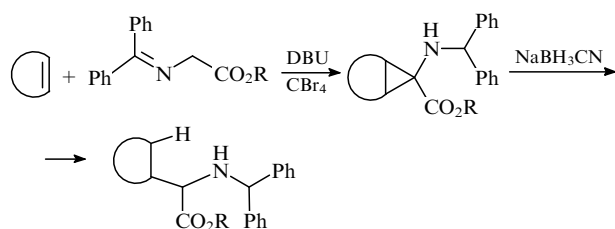


$R = H, Ph$.

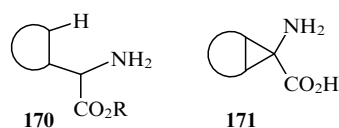
Аналоги пролина можно получать также в результате прямой фотохимической реакции фуллерена с эфирами аминокислот.²⁴⁴ Образующиеся в этом случае продукты аналогичны рассмотренным выше, однако механизмы этих двух реакций различны. Фотохимическая реакция идет через образование радикальных интермедиатов. Она использовалась

для получения защищенного аналога пролина **169** с $R = CO_2Me$.²⁴⁴

Другой способ основан на реакции, которая формально выглядит как [2 + 1]циклоприсоединение, хотя механизм ее другой.²⁴⁵



Таким путем были получены 1,2-дигидро[60]фуллеренилглицин (**170**) и аминометано[60]фуллеренкарбоновая кислота (**171**).



Этот способ с успехом был применен также в синтезе бисметано[60]фуллеренилглицинов, при восстановлении которых образуется монозамещенный 1,2-дигидрофуллерен.

Упомянутые в этом разделе аминокислоты проявляют широкий спектр интересных биологических свойств, особенно в областях фотодинамической терапии, разработки ингибиторов ВИЧ-протеазы²⁴⁶ и препаратов с противобактериальным действием.²⁴⁷

5. Другие конформационно жесткие полициклические аминокислоты

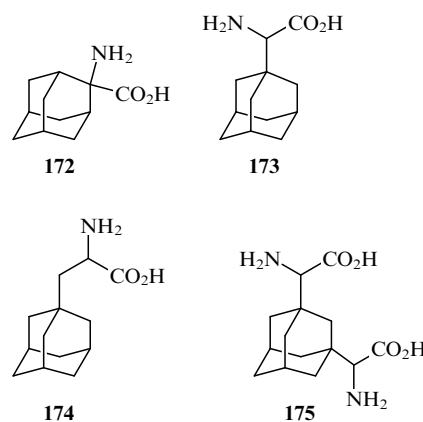
В предыдущих разделах были рассмотрены КЖА, в которых боковые остатки представляют собой довольно объемистые каркасы, не несущие функциональных групп. На примере 2-аминонорборнан-2-карбоновой кислоты довольно подробно были описаны биологические свойства этих соединений. Показано, что такие КЖА могут рассматриваться как аналоги гидрофобных протеиногенных аминокислот, в частности изолейцина, перед которым они имеют ряд преимуществ. Во-первых, они практически не поддаются метаболизму; во-вторых, при сравнительно большой молекулярной массе благодаря конформационной жесткости их молекулы относительно компактны; в-третьих, они обладают большой липофильностью, что позволяет им проникать через различные внутри- и межклеточные барьеры. Поэтому неудивительно, что поиск новых каркасных аминокислот продолжается. Новые каркасы могут предоставить новые возможности для дизайна функциональных аминокислот с определенной конформацией боковой цепи.

Среди жестких полициклических углеводородов особое место занимают адамантан и кубан — высокосимметричные структуры. Синтезу КЖА на основе адамантана посвящено довольно много работ, в то время как кубан пока остается вне зоны внимания исследователей.

Значения торсионных углов в адамантановом каркасе соответствующих аминокислот и их производных приведены в работах^{248, 249}, а в кубановом фрагменте — в работах^{250, 251}. Полученные данные свидетельствуют, что искажения адамантанового и кубанового каркасов практически отсутствуют.

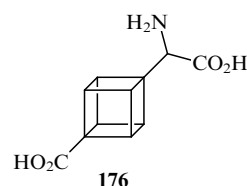
Известны три незамещенные аминокислоты с адамантановым каркасом — 2-аминоадамантан-2-карбоновая кислота (**172**),^{252, 253} (1-адамантил)глицин (**173**)²⁵⁴ и 3-(1-ада-

мантил)аланин (**174**)²⁵⁵ (последний может быть отнесен к КЖА только по формальным признакам; столь удаленная χ_3 -жесткость становится весьма условной), а также дикислота — 1,3-адамантилидендиглицин (**175**).²⁵⁶ Получены также метилированные по узловым атомам углерода аналоги кислот **172–174**.

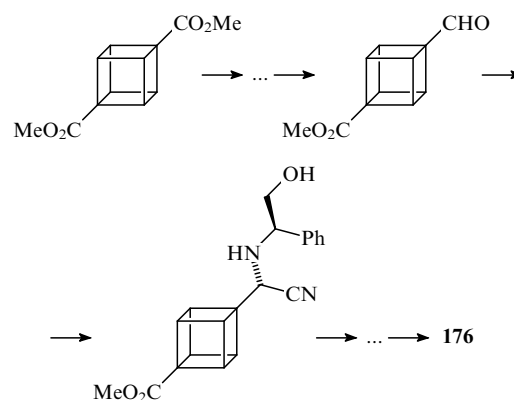


Исходными соединениями в синтезе аминокислот **172–174** служат соединения, в которых уже присутствует адамантановый скелет. Так, аминокислота **172** была получена из 2-адамантанона с использованием классических реакций Штрекера и Бухерера — Либа,^{252, 253} а соединения **173** и **174** синтезированы соответственно из адамантилуксусной и адамантилпропионовой кислот путем α -галогенирования (например, по Геллю — Фольгарду — Зелинскому) с последующей заменой атома галогена на аминогруппу.²⁵⁵ Аналогичным образом было получено соединение **175**.²⁵⁶

На данный момент для кубана известна лишь одна КЖА **176** — аналог глутаминовой кислоты.²⁵⁷



Исходным веществом для ее синтеза послужил диметилэфир 1,4-кубандикарбоновой кислоты. Методика аналогична рассмотренной выше методике получения производного бицикло[1.1.1]пентана (**166**).

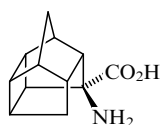


(1-Адамантил)глицин (**173**) проявляет значительную активность как ингибитор транспорта лейцина и метионина (аналогично 2-аминонорборнан-2-карбоновой кислоте), однако введение его в дефектные клетки не дало ожидаемого авторами противоопухолевого эффекта.²⁵⁴

При введении аминокислоты **173** в небольшие пептиды было обнаружено, что полученные модельные соединения при комнатной температуре находятся преимущественно в конформации, характерной для γ -изгиба.²⁵⁸ Это редкость, так как обычно КЖА стабилизируют разнообразные β -изгибы.

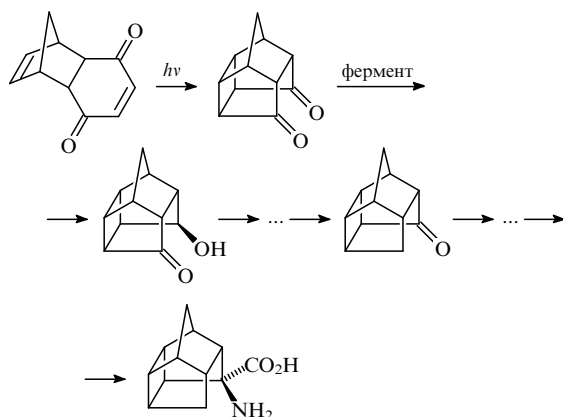
Для соединений **173–175** была обнаружена противовирусная активность, вызванная, однако, присутствием самого адамантового радикала.²⁵⁵ Соединение **176** было изучено на предмет связывания с метаболитными глутаматными рецепторами, оно оказалось селективным антагонистом mGluR1.²⁵⁷

Рассмотрение полициклических аминокислот с атомом азота вне цикла будет неполным, если не упомянуть еще об одном соединении — пентациклической КЖА **177**, являющейся производным пентацикло[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]ундекана.²⁵⁹



177

Соединение **177** было получено из аддукта циклопентадиена и *n*-бензохинона в несколько стадий.



VII. Заключение

Арсенал конформационно жестких циклических аминокислот, которые можно использовать для дизайна пептидомиметиков, моделей пептидов и биологически активных соединений, в настоящее время достаточно широк. Некоторые теоретически возможные типы структур до сих пор не реализованы, и в ближайшем будущем следует ожидать пополнения списка доступных для дизайна КЖА, а также появления новых стереоселективных методов синтеза известных амоникислот, поскольку интенсивность исследований в этой области очень высока. Эта активность обусловлена в первую очередь возможностью с помощью КЖА получать пептиды с высокой селективностью биологического действия, устойчивостью к деградации, а значит — с перспективой использования их как лекарственных препаратов. Введение остатков КЖА в полипептидную цепь имеет определенные преимущества в плане дизайна пептидомиметиков и моделей пептидов, благодаря особенной конформационной жесткости этих остатков. Показано, что остатки КЖА могут стабилизировать или дестабилизировать определенные элементы вторичной структуры пептидов, что позволяет в некоторой степени предсказывать их конформацию и управлять биологическим действием.

Литература

1. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. (Ed. E.N.Jacobsen). Springer-Verlag, Heidelberg, 1999
2. J.Gante. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1699 (1994)
3. A.J.Kirby. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 707 (1996)
4. C.H.Stammer. *Tetrahedron*, **46**, 2231 (1990)
5. A.Alami, M.Calmes, J.Daunis, R.Jacquier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **130**, 5 (1993)
6. K.Burgess, K.-K.Ho, D.Moye-Sherman. *Synlett*, 575 (1994)
7. D.Tanner. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 599 (1994)
8. M.Goodman, H.Shao. *Pure Appl. Chem.*, **68**, 1303 (1996)
9. S.Hanessian, G.McNaughton-Smith, H.-G.Lombart, W.D.Lubell. *Tetrahedron*, **53**, 12789 (1997)
10. C.Cataviela, M.D.Díaz-de-Villegas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3517 (1998)
11. S.E.Gibson, N.Guillo, M.J.Tozer. *Tetrahedron*, **55**, 585 (1999)
12. C.Cataviela, M.D.Díaz-de-Villegas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 645 (2000)
13. L.Peterlin-Mašič, D.Kikelj. *Tetrahedron*, **57**, 7073 (2001)
14. K.-H.Park, M.J.Kurth. *Tetrahedron*, **58**, 8629 (2002)
15. K.Undheim, J.Efskind, G.B.Hoven. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 279 (2003)
16. В.И.Соколов. *Введение в теоретическую стереохимию*. Наука, Москва, 1982
17. Н.С.Зефиоров. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **22**, 261 (1977)
18. D.H.R.Barton, R.Cookson. *Quart. Rev.*, **10**, 44 (1956)
19. S.I.Miller. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **6**, 185 (1968)
20. A.A.Adzhubei, M.J.E.Sternberg. *J. Mol. Biol.*, **229**, 472 (1993)
21. *Химический энциклопедический словарь*. (Под ред. И.И.Кнунянца). Советская энциклопедия, Москва, 1983
22. G.Ferenczy, L.Harsányi, B.Rozsondai, I.Hargittai. *J. Mol. Struct.*, **140**, 71 (1986)
23. L.Clowney, S.C.Jain, A.R.Srinivasan, J.Westbrook, W.K.Olson, H.M.Berman. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 509 (1996)
24. O.V.Shishkin, K.Yu.Pichugin, L.Gorb, J.Leszczynski. *J. Mol. Struct.*, **616**, 159 (2002)
25. O.V.Shishkin, L.Gorb, J.Leszczynski. *Chem. Phys. Lett.*, **330**, 603 (2000)
26. И.В.Комаров. *Успехи химии*, **70**, 1123 (2001)
27. *Rigidity Theory and Applications*. (Eds M.F.Thorpe, P.M.Duxbury). Kluwer Academic, New York, 1999
28. Ю.А.Овчинников. *Биоорганическая химия*. Просвещение, Москва, 1987
29. V.J.Hruby, F.Al-Obeidi, W.Kazmierski. *Biochem. J.*, **268**, 249 (1990)
30. F.H.Allen, J.E.Davies, J.J.Gallo, O.Johnson, O.Kennard, C.F.Macrae, E.M.Mitchell, G.F.Mitchell, J.M.Smith, D.G.Watson. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **31**, 187 (1991)
31. K.I.Varughese, A.R.Srinivasan, C.H.Stammer. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **26**, 1673 (1985)
32. G.D.Rose, L.M.Gierasch, J.A.Smith. *Turns in Peptides and Proteins. Advances in Protein Chemistry*. Academic Press, New York, 1985
33. J.B.Ball, R.A.Hughes, P.F.Alewood, P.R.Andrews. *Tetrahedron*, **49**, 3467 (1993)
34. H.Shao, X.Jiang, P.Gantzel, M.Goodman. *Chem. Biol.*, **1**, 231 (1994)
35. G.Fischer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1415 (1994)
36. J.D.Dunitz, F.K.Winkler. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **31**, 251 (1975)
37. S.Yamada. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1083 (1993)
38. V.Somayaji, R.S.Brown. *J. Org. Chem.*, **51**, 2676 (1986)
39. A.J.Kirby, I.V.Komarov, N.Feeder. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 522 (2001)
40. S.J.Cho, C.Z.Cui, J.Y.Lee, J.K.Park, S.B.Suh. *J. Org. Chem.*, **62**, 4068 (1997)
41. B.P.Murphy, R.F.Pratt. *Biochemistry*, **30**, 3640 (1991)
42. E.N.Prabhakaran, J.P.Nandy, S.Shukla, A.Tewari, S.K.Das, J.Iqbal. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6461 (2002)

43. J.P.Nandy, E.N.Prabhakaran, S.K.Kumar, A.C.Kunwar, J.Iqbal. *J. Org. Chem.*, **68**, 1679 (2003)
44. L.Moroder, H.-J.Musioli, R.Scharf. *FEBS Lett.*, **299**, 51 (1992)
45. V.Martichonok, C.Plouffe, A.C.Storer, R.Ménard, J.B.Jones. *J. Med. Chem.*, **38**, 3078 (1995)
46. T.Schirmeister. *J. Med. Chem.*, **42**, 560 (1999)
47. T.Schirmeister, M.Peric. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1281 (2000)
48. M.E.Tanner, S.C.Miao. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4073 (1994)
49. F.Gerhart, W.Higgins, C.Tardif, J.B.Ducep. *J. Med. Chem.*, **33**, 2157 (1990)
50. K.Nakajima, F.Takai, T.Tanaka, K.Okawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1577 (1978)
51. P.Wipf, C.P.Miller. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6267 (1992)
52. E.Kuyl-Yeheskieli, M.Lodder, G.A.van der Marel, J.H.van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3013 (1992)
53. D.Tanner, C.Birgersson, H.K.Dhaliwal. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1903 (1990)
54. F.A.Davis, H.Liu, P.Zhou, T.Fang, G.V.Reddy, Y.Zhang. *J. Org. Chem.*, **64**, 7559 (1999)
55. J.Legters, L.Thijs, B.Zwanenburg. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4881 (1989)
56. J.Legters, L.Thijs, B.Zwanenburg. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **111**, 1 (1992)
57. D.A.Evans, M.M.Faul, M.T.Bilodeau, B.A.Anderson, D.M.Barnes. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 5328 (1993)
58. G.Cardillo, L.Gentilucci, C.Tomasini, M.P.V.Castejon-Bordas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 755 (1996)
59. G.Cardillo, L.Gentilucci, A.Tolomelli. *Chem. Commun.*, 167 (1999)
60. L.Fowden. *Adv. Enzym.*, **29**, 89 (1967)
61. K.Isono, K.Asahi, S.Suzuki. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7490 (1969)
62. S.Hanessian, J.-M.Fu, Y.Tu, K.Isono. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4153 (1993)
63. M.Cesari, L.D'llario, E.Giglio, G.Perego. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **31**, 49 (1975)
64. R.H.Blessing, G.D.Smith. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **38**, 1203 (1982)
65. P.J.S.S.van Eijk, W.P.Trompenaars, D.N.Reinhoudt, S.Harkema. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **107**, 52 (1988)
66. S.Hanessian, J.-M.Fu, J.-L.Chiara, R.di Fabio. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4157 (1993)
67. D.Kern, M.Schutkowski, T.Drakenberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8403 (1997)
68. P.Y.Chou, G.D.Fasman. *J. Mol. Biol.*, **115**, 135 (1977)
69. T.Hayashi, T.Asai, H.Ogoshi. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3039 (1997)
70. M.Teng, J.W.Lauher, F.W.Fowler. *J. Org. Chem.*, **56**, 6840 (1991)
71. R.M.Rodebaugh, N.H.Cromwell. *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 309 (1968)
72. R.M.Rodebaugh, N.H.Cromwell. *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 435 (1969)
73. H.H.Wasserman, B.H.Lipshutz, A.W.Tremper, J.S.Wu. *J. Org. Chem.*, **46**, 2991 (1981)
74. F.Couty, G.Evano, N.Rabasso. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 2407 (2003)
75. A.P.Kozikowski, W.Tückmantel, I.J.Reynolds, J.T.Wroblewski. *J. Med. Chem.*, **33**, 1561 (1990)
76. D.J.Blythin, M.J.Green, M.J.R.Lauzon, H.-J.Shue. *J. Org. Chem.*, **59**, 6098 (1994)
77. N.De Kimpe, M.Boeykens, D.Tourwé. *Tetrahedron*, **54**, 2619 (1998)
78. A.Carlin-Sinclair, F.Couty, N.Rabasso. *Synlett*, 726 (2003)
79. R.T.Shuman, R.B.Rothenberg, C.S.Campbell, G.F.Smith, D.S.Gifford-Moore, J.W.Paschal, P.D.Gesellchen. *J. Med. Chem.*, **38**, 4446 (1995)
80. L.F.Burroughs. *Nature (London)*, **179**, 360 (1957)
81. S.Sakamura, A.Ichihara, K.Shiraishi, H.Sato, K.Nishiyama, R.Sakai, A.Furusaki, T.Matsumono. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 636 (1977)
82. R.E.Mitchell. *Phytochemistry*, **24**, 1485 (1985)
83. T.Wakamiya, H.Nakamoto, T.Shiba. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4411 (1984)
84. T.Wakamiya, Y.Oda, H.Fujita, T.Shiba. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2143 (1986)
85. K.Burgess, K.-K.Ho, B.M.Pettitt. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 799 (1994)
86. K.Burgess, C.-Y.Ke. *J. Org. Chem.*, **61**, 8627 (1996)
87. K.Burgess, K.-K.Ho, B.M.Pettitt. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 54 (1995)
88. A.I.Jiménez, R.Vanderesse, M.Marraud, A.Aubry, C.Cataviola. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7579 (1997)
89. A.I.Jiménez, C.Cataviola, A.Aubry, M.Marraud. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9452 (1998)
90. D.Moye-Sherman, S.Jin, I.Ham, D.Lim, J.M.Scholtz, K.Burgess. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9435 (1998)
91. D.Moye-Sherman, S.Jin, S.M.Li, M.B.Welch, J.Reibenspies, K.Burgess. *Chem. Eur. J.*, **5**, 2730 (1999)
92. A.I.Jiménez, C.Cataviola, M.Marraud. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5353 (2000)
93. N.Fabiano, G.Valle, M.Crisma, C.Toniolo, M.Saviano, A.Lombardi, C.Isernia, V.Pavone, B.Di Blasio, C.Pedone, E.Benedetti. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **42**, 459 (1993)
94. E.Benedetti, B.Di Blasio, V.Pavone, C.Pedone, A.Santini, V.Barone, F.Fraternali, F.Lelj, A.Bavoso, M.Crisma, C.Toniolo. *Int. J. Biol. Macromol.*, **11**, 353 (1989)
95. F.L.Switzer, H.Van Halbeek, E.M.Holt, C.H.Stammer, M.E.Saveit Jr. *Tetrahedron*, **45**, 6091 (1989)
96. U.Schöllkopf, U.Groth, C.Deng. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 798 (1981)
97. A.Hercouet, B.Bessières, M.Le Corre. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 283 (1996)
98. A.Hercouet, B.Bessières, M.Le Corre. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1267 (1996)
99. J.M.Jiménez, J.Rifé, R.M.Ortuño. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 537 (1996)
100. K.Estieu, J.Ollivier, J.Salaün. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2975 (1995)
101. P.Dorizon, G.F.Su, G.Ludvig, L.Nikitina, R.Paugam, J.Ollivier, J.Salaün. *J. Org. Chem.*, **64**, 4712 (1999)
102. J.Barluega, F.Aznar, I.Gutiérrez, S.García-Granda, M.A.Llorca-Baragaño. *Org. Lett.*, **4**, 4273 (2002)
103. А.М.Серебряный, Г.А.Крашениникова, Л.В.Вахнина. *Биохимия*, **60**, 1005 (1995)
104. M.C.Pirrung, G.M.McGeehan. *Angew. Chem.*, **97**, 1074 (1985)
105. А.М.Серебряный, В.И.Бинюков, В.В.Каспаров, Н.К.Татарская, А.Л.Коварский. *Докл. АН*, **370**, 770 (2000)
106. J.Zhou, A.M.Rocklin, J.D.Lipscomb, L.Que Jr., E.I.Solomon. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4602 (2002)
107. N.E.Hoffman, S.F.Yang, S.F.Ichihara, S.Sakamura. *Plant Physiol.*, **70**, 195 (1982)
108. J.E.Baldwin, R.M.Adlington, B.J.Rawlings. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 481 (1985)
109. M.C.Pirrung, G.M.McGeehan. *J. Org. Chem.*, **51**, 2103 (1986)
110. M.C.Pirrung, J.Cao, J.Chen. *J. Org. Chem.*, **60**, 5790 (1995)
111. J.W.Tsang, B.Schmied, R.Nyfel, M.Goodman. *J. Med. Chem.*, **27**, 1663 (1984)
112. Y.-F.Zhu, T.Yamasaki, J.W.Tsang, S.Lok, M.Goodman. *J. Org. Chem.*, **57**, 1074 (1992)
113. Y.Fujimoto, F.Irreverre, J.M.Karle, I.L.Karle, B.Witkop. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3471 (1971)
114. G.Siligardi, A.F.Drake. *Biopolymers*, **37**, 281 (1995)
115. R.Zhang, J.S.Madalengoitia. *J. Org. Chem.*, **64**, 330 (1999)
116. A.Mamai, R.Zhang, A.Natarajan, J.S.Madalengoitia. *J. Org. Chem.*, **66**, 455 (2001)
117. K.Shimamoto, M.Ishida, H.Shinozaki, Y.Ohfuné. *J. Org. Chem.*, **56**, 4167 (1991)
118. R.Pellicciari, B.Natalini, M.Marinozzi, J.B.Monahan, J.P.Snyder. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 139 (1990)
119. D.Ma, Z.Ma, J.Jiang, Z.Yang, C.Zheng. *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 889 (1997)
120. P.L.Ornstein, T.J.Bleisch, M.B.Arnold, R.A.Wright, B.G.Johnson, D.D.Schoepp. *J. Med. Chem.*, **41**, 346 (1998)
121. A.Mazón, C.Pedregal, W.Prowse. *Tetrahedron*, **55**, 7057 (1999)
122. R.Pellicciari, M.Marinozzi, B.Natalini, G.Costantino, R.Luneia. *J. Med. Chem.*, **39**, 2259 (1996)
123. S.Shimamoto, Y.Ohfuné. *J. Med. Chem.*, **39**, 407 (1996)
124. D.Ma, Y.Cao, W.Wu, Y.Jiang. *Tetrahedron*, **56**, 7447 (2000)

125. M.Marinozzi, R.Pellicciari. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9125 (2000)
126. A.Shibuya, M.Kurishita, C.Ago, T.Taguchi. *Tetrahedron*, **52**, 271 (1996)
127. L.Wessjohann, N.Krass, D.H.Yu, A.de Meijere. *Chem. Ber.*, **125**, 867 (1992)
128. P.de Frutos, D.Fernández, E.Fernández-Alvarez, M.Bernabé. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 541 (1991)
129. D.Fishlock, J.G.Guillemette, G.A.Lajoie. *J. Org. Chem.*, **67**, 2352 (2002)
130. V.V.Tverezovsky, M.S.Baird, I.G.Bolesov. *Tetrahedron*, **53**, 14773 (1997)
131. J.Zindel, A.de Meijere. *Synthesis*, 190 (1994)
132. Y.K.Yun, K.Godula, Y.Cao, W.A.Donaldson. *J. Org. Chem.*, **68**, 901 (2003)
133. J.E.Baldwin, R.M.Adlington, D.Bebbington, A.T.Russel. *Tetrahedron*, **50**, 12015 (1994)
134. M.Brandl, S.I.Kozhushkov, K.Loscha, O.V.Kokoreva, D.S.Yufit, J.A.K.Howard, A.de Meijere. *Synlett*, **12**, 1741 (2000)
135. O.V.Larionov, T.F.Sav'eva, K.A.Kochetkov, N.S.Ikonnikov, S.I.Kozhushkov, D.S.Yufit, J.A.K.Howard, V.N.Khrustalev, Y.N.Belokon, A.de Meijere. *Eur. J. Org. Chem.*, 869 (2003)
136. R.Pellicciari, B.Natalini, M.Marinozzi, B.M.Sadeghpour, A.A.Cordi, T.H.Lanthorn, W.F.Hood, J.B.Monahan. *Farmaco*, **46**, 1991 (1243)
137. S.Hanessian, S.Ninkovic, U.Reinhold. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8971 (1996)
138. R.Pellicciari, M.Marinozzi, E.Camaioni, M.del C.Núñez, G.Costantino, F.Gasparini, G.Giorgi, A.Macchiarulo, N.Subramanian. *J. Org. Chem.*, **67**, 5497 (2002)
139. A.de Meijere, K.Ernst, B.Zuck, M.Brandl, S.I.Kozhushkov, M.Tamm, D.S.Yufit, J.A.K.Howard, T.Labahn. *Eur. J. Org. Chem.*, 3105 (1999)
140. M.Tamm, M.Thutewohl, C.B.Ricker, M.T.Bes, A.de Meijere. *Eur. J. Org. Chem.*, 2017 (1999)
141. *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 2279 (1979)
142. S.S.Zimmerman, H.A.Scheraga. *Macromolecules*, **9**, 408 (1976)
143. D.E.Stewart, A.Sarkar, J.E.Wampler. *J. Mol. Biol.*, **214**, 253 (1990)
144. S.H.Choi, Y.J.Yu, J.K.Shin, M.S.Jhon. *J. Mol. Struct.*, **323**, 233 (1994)
145. A.Avenoza, J.H.Busto, J.M.Peregrina, F.Rodríguez. *J. Org. Chem.*, **67**, 4241 (2002)
146. E.A.Bell, M.Y.Qureshi, R.J.Pryce, D.H.Janzen, P.Lemke, J.Clardy. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1409 (1980)
147. G.C.Kite, H.Ireland. *Phytochemistry*, **59**, 163 (2002)
148. G.R.Krow, S.B.Herzon, G.L.Lin, F.Qiu, P.E.Sonnet. *Org. Lett.*, **4**, 3151 (2002)
149. L.Piela, G.Némethy, H.A.Scheraga. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4477 (1987)
150. S.Talluri, G.T.Montellione, G.van Duyne, L.Piela, J.Clardy, H.A.Scheraga. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4473 (1987)
151. P.Hughes, M.Martin, G.Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4579 (1980)
152. P.Hughes, G.Clardy. *J. Org. Chem.*, **53**, 4793 (1988)
153. M.C.Pirrung. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4577 (1980)
154. T.Rammeloo, C.V.Stevens, N.De Kimpe. *J. Org. Chem.*, **67**, 6509 (2002)
155. G.R.Krow, G.Lin, D.Rapolu, Y.Fang, W.S.Lester, S.B.Herzon, P.E.Sonnet. *J. Org. Chem.*, **68**, 5292 (2003)
156. C.S.Esslinger, H.P.Koch, M.P.Kavanaugh, D.P.Philips, A.R.Chamberlin, C.M.Thompson, R.J.Bridges. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3101 (1998)
157. P.Juvvadi, D.J.Dooley, C.C.Humblet, G.H.Lu, E.A.Lunney, R.L.Panek, R.Skeean, G.R.Marshall. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **40**, 163 (1992)
158. D.E.Gaitanopoulous, J.Weinstok. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 957 (1985)
159. M.B.Hursthouse, K.M.A.Malik, D.E.Hibbs, S.M.Roberts, A.J.H.Seago, V.Sik, R.Storer. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2419 (1995)
160. M.Jäger, K.Polborn, W.Steglich. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 861 (1995)
161. V.I.Tararov, R.Kadyrov, Z.Kadyrova, N.Dubrovina, A.Börner. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 25 (2002)
162. H.Waldmann, M.Braun. *Liebigs Ann. Chem.*, 1045 (1991)
163. L.Bunch, T.Liljefors, J.R.Greenwood, K.Frydenvang, H.Bräuner-Osborne, P.Krogsgaard-Larsen, U.Madsen. *J. Org. Chem.*, **68**, 1489 (2003)
164. P.Pinho, P.G.Andersson. *Chem. Commun.*, 597 (1999)
165. T.Kobayashi, K.Ono, H.Kato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 61 (1992)
166. P.Brandt, P.G.Andersson. *Synlett*, **8**, 1092 (2000)
167. J.M.Mellor, N.G.J.Richards, K.J.Sargood, D.W.Anderson, S.G.Chamberlin, D.E.Davies. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6765 (1995)
168. B.Portevin, A.Benoist, G.Rémond, Y.Hervé, M.Vincent, J.Lepagnol, G.De Nanteuil. *J. Med. Chem.*, **39**, 2379 (1996)
169. T.Sato, T.Mori, T.Sugiyama, H.Ishibashi, M.Ikeda. *Heterocycles*, **37**, 245 (1994)
170. T.Sato, Y.Kugo, E.Nakaumi, H.Ishibashi, M.Ikeda. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1801 (1995)
171. J.A.Campbell, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **61**, 6313 (1996)
172. F.Theobald, N.Rodier, T.Lakhli, A.Sedqui, B.Laude. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **46**, 1074 (1990)
173. A.Avenoza, C.Cataviela, J.H.Busto, J.M.Peregrina. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7123 (1995)
174. E.Buñuel, A.M.Gil, M.D.Diaz-de-Villegas, C.Cataviela. *Tetrahedron*, **57**, 6417 (2001)
175. A.Avenoza, C.Cataviela, J.H.Busto, M.A.Fernández-Recio, J.M.Peregrina, F.Rodríguez. *Tetrahedron*, **57**, 545 (2001)
176. A.Avenoza, C.Cataviela, M.A.Fernández-Recio, J.M.Peregrina. *Synthesis*, 165 (1997)
177. B.P.Hart, H.Rapoport. *J. Org. Chem.*, **64**, 2050 (1999)
178. A.Avenoza, J.I.Barriobero, J.H.Busto, C.Cataviela, J.M.Peregrina. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 625 (2002)
179. W.Han, J.C.Pelletier, L.J.Mersinger, C.A.Kettner, C.N.Hodge. *Org. Lett.*, **1**, 1875 (1999)
180. W.Han, J.C.Pelletier, C.N.Hodge. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3615 (1998)
181. J.A.Monn, K.C.Rice. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 911 (1989)
182. J.A.Monn, A.Thurkauf, M.V.Mattson, A.E.Jacobson, K.C.Rice. *J. Med. Chem.*, **33**, 1069 (1990)
183. M.V.Gorichko, O.O.Grygorenko, I.V.Komarov. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9411 (2002)
184. L.E.Overman, J.E.Tellew. *J. Org. Chem.*, **61**, 8338 (1996)
185. P.Wessig. *Synlett*, **9**, 1465 (1999)
186. G.M.Bright, M.F.De, M.S.Kellogg. *Heterocycles*, **14**, 1251 (1980)
187. H.-J.Teuber, C.Tsaklakidis, J.W.Bats. *Liebigs Ann. Chem.*, 461 (1992)
188. T.N.Birkinshaw, A.B.Tabor, A.B.Holmes, P.Kaye, P.M.Mayne, P.R.Raithby. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1599 (1988)
189. M.Vincent, C.Pascard, M.Cesario, G.Rémond, J.-P.Bouchet, Y.Charton, M.Laubie. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7369 (1992)
190. I.D.Rae, C.L.Raston, A.H.White. *Aust. J. Chem.*, **33**, 215 (1980)
191. W.Maison, D.Küntzer, D.Grohs. *Synlett*, **11**, 1795 (2002)
192. H.Tomisawa, H.Nakano, H.Hongo. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1692 (1988)
193. T.Imanishi, N.Yagi, M.Hanaoka. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4202 (1985)
194. M.Asaoka, N.Ohkura, M.Yokota, S.Sonoda, H.Takei. *Heterocycles*, **38**, 2455 (1994)
195. M.J.Södergren, P.G.Andersson. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7577 (1996)
196. D.H.Rich. *Compr. Med. Chem.*, **2**, 400 (1990)
197. B.Portevin, M.Lonchamp, E.Canet, G.De Nanteuil. *J. Med. Chem.*, **40**, 1906 (1997)
198. N.Kucharczyk, C.Thurieu, J.Paladino, A.D.Morris, J.Bonnet, E.Canet, J.E.Krause, D.Regoli, R.Couture, J.L.Fauchere. *J. Med. Chem.*, **36**, 1654 (1993)
199. K.Saito, K.Ono, M.Sano, S.Kiso, T.Takeda. *Heterocycles*, **57**, 1781 (2002)
200. R.Chiarelli, A.Rassat, P.Rey. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1081 (1992)
201. T.Sasaki, S.Eguchi, T.Okano. *J. Org. Chem.*, **46**, 4474 (1981)
202. S.Umezawa, M.Kinoshita, H.Yanagisawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 209 (1967)
203. M.Kinoshita, H.Yanagisawa, S.Dot, E.Kaji, S.Umezawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 194 (1969)

204. H.L.Hoyer. *Chem. Ber.*, **83**, 491 (1950)
205. H.S.Tager, H.N.Christensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 968 (1972)
206. R.S.Glass, M.Sabahi, W.P.Singh. *J. Org. Chem.*, **57**, 2683 (1992)
207. E.Bunuel, C.Cativila, M.D.Díaz-De-Villegas, J.A.Gálvez. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **53**, 626 (1997)
208. A.Avenoza, C.Cativila, J.A.Mayoral, M.A.Roy. *Tetrahedron*, **45**, 3923 (1989)
209. C.Cativila, M.D.Díaz-de-Villegas, J.A.Mayoral, A.Avenoza, J.M.Peregrina. *Tetrahedron*, **49**, 677 (1993)
210. E.Buñuel, C.Cativila, M.D.Díaz-de-Villegas. *Tetrahedron*, **49**, 7287 (1993)
211. J.Ezquerria, C.Pedregal, I.Collado, B.Yruretagoyena, A.Rubio. *Tetrahedron*, **51**, 10107 (1995)
212. E.Buñuel, C.Cativila, M.D.Díaz-de-Villegas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1521 (1996)
213. F.Clerici, M.L.Gelmi, A.Gambini. *J. Org. Chem.*, **65**, 6138 (2000)
214. B.A.Burkett, C.L.L.Chai. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6661 (2000)
215. F.Clerici, M.L.Gelmi, A.Gambini. *J. Org. Chem.*, **66**, 4941 (2001)
216. T.Abellán, B.Mancheño, C.Nájera, J.M.Sansano. *Tetrahedron*, **57**, 6627 (2001)
217. W.J.Layton, S.L.Smith, P.A.Crooks, T.Deeks, R.D.Waigh. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1283 (1984)
218. H.Ito, A.Saito, A.Kakuuchi, T.Taguchi. *Tetrahedron*, **55**, 12741 (1999)
219. R.S.Glass, M.Hojjat, M.Sabahi, L.K.Steffen, G.S.Wilson. *J. Org. Chem.*, **55**, 3797 (1990)
220. F.Teller, F.Acher, I.Brabet, J.-P.Pin, R.Azerad. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 195 (1998)
221. F.Teller, F.Acher, I.Brabet, J.-P.Pin, R.Azerad. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2627 (1995)
222. H.Bräuner-Osborne, J.Egebjerg, E.Ø.Nielsen, U.Madsen, P.Krogsgaard-Larsen. *J. Med. Chem.*, **43**, 2609 (2000)
223. H.N.Christensen, M.R.Handlogten, I.Lam, H.S.Tager, R.Zand. *J. Biol. Chem.*, **244**, 1510 (1969)
224. H.N.Christensen, A.M.Cullen. *J. Biol. Chem.*, **244**, 1521 (1969)
225. J.Zaleski, D.F.Wilson, M.Ercińska. *J. Biol. Chem.*, **261**, 14091 (1986)
226. U.Panten, S.Zielmann, J.Langer, B.J.Zunkler, S.Lenzen. *Biochem. J.*, **219**, 189, (1984)
227. S.G.Pine, G.Safaeri. *J. Chem. Res.*, **3**, 160 (1996)
228. E.Bunuel, C.Cativila, M.D.Díaz-De-Villegas, J.A.Gálvez. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **52**, 2292 (1996)
229. W.J.Layton, S.L.Smith, P.A.Crooks, T.Deeks, R.D.Waigh. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1283 (1984)
230. G.L.Grunewald, S.H.Kuttub, M.A.Pleiss, J.B.Mangold, P.Soine. *J. Med. Chem.*, **23**, 1980 (1980)
231. S.Kotha, A.K.Ghosh, M.Behera. *Indian J. Chem., Sect. B.*, **41**, 2330 (2002)
232. E.Buñuel, C.Cativila, M.D.Díaz-de-Villegas. *Tetrahedron*, **51**, 8923 (1995)
233. S.R.Baker, T.C.Hancox. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 781 (1999)
234. R.Zand, O.Z.Sellinger, R.Water, R.Harris. *J. Neurochem.*, **23**, 1201 (1974)
235. R.Pellicciari, M.Raimondo, M.Marinozzi, B.Natalini, G.Costantino, C.Thomsen. *J. Med. Chem.*, **39**, 2874 (1996)
236. A.P.Kozikowski, D.Steensma, G.L.Araldi, W.Tückmantel, S.Wang, S.Pshenichkin, E.Surina, J.T.Wroblewski. *J. Med. Chem.*, **41**, 1641 (1998)
237. P.Conti, A.P.Kozikowski. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4053 (2000)
238. P.Luger, M.Weber, G.Szeimies, M.Pätzel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1956 (2001)
239. R.E.Marsh. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **53**, 317 (1997)
240. B.Tinant, J.-P.Declercq. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **46**, 904 (1990)
241. R.H.Blaauw, J.-F.Brière, R.de Jong, J.C.J.Benningshof, A.E.van Ginkel, J.Fraanje, K.Goubitz, H.Schenk, F.P.J.T.Rutjes, H.Hiemstra. *J. Org. Chem.*, **66**, 233 (2001)
242. L.Gan, D.Zhou, C.Luo, H.Tan, C.Huang, M.Lü, J.Pan, Y.Wu. *J. Org. Chem.*, **61**, 1954 (1996)
243. L.-H.Shu, G.-W.Wang, S.-H.-Wu., H.-M.Wu, X.-F.Lao. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3871 (1995)
244. L.Gan, J.Jiang, W.Zhang, Y.Su, Y.Shi, C.Huang, J.Pan, M.Lü, Y.Wu. *J. Org. Chem.*, **63**, 4240 (1998)
245. G.A.Burley, P.A.Keller, S.G.Pyne, G.E.Ball. *J. Org. Chem.*, **67**, 8316 (2002)
246. T.Da Ros, M.Prato. *Chem. Commun.*, 663 (1999)
247. F.Pellarini, D.Pantarotto, T.Da Ros, A.Giangaspero, A.Tossi, M.Prato. *Org. Lett.*, **3**, 1845 (2001)
248. L.Quere, G.Longfils, R.Boige grain, B.Labeeuw, D.Gully, F.Durant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 653 (1998)
249. L.Quéré, R.Boige grain, F.Jeanjean, D.Gully, G.Evrard, F.Durant. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2639 (1996)
250. O.Ermer, J.Lex. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 447 (1987)
251. H.Irtinger, S.Strack, F.Gredel. *Liebigs Ann. Chem.*, 311 (1996)
252. H.T.Nagasawa, J.A.Elberling, F.N.Shirota. *J. Med. Chem.*, **16**, 823 (1973)
253. M.Paventi, F.L.Chubb, J.T.Edward. *Can. J. Chem.*, **65**, 2114 (1987)
254. K.Bott. *Tetrahedron Lett.*, **9**, 3323 (1968)
255. П.А.Красуцкий, И.Г.Семёнова, М.И.Новикова, А.Г.Юрченко, Н.А.Леонтьева, Т.В.Веселовская. *Хим.-фарм. журн.*, **7**, 825 (1985)
256. П.А.Красуцкий, И.Г.Семёнова, М.И.Новикова, А.Г.Юрченко. *Журн. орг. химии*, **21**, 1905 (1985)
257. R.Pellicciari, G.Costantino, E.Giovagnoni, L.Matolli, I.Brabet, J.-P.Pin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1569 (1998)
258. Y.Kuroda, H.Ueda, H.Nozaawa, H.Ogoshi. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7901 (1997)
259. F.J.C.Martins, A.M.Viljoen, H.G.Kruger, L.Fourie, J.Roscher, A.J.Joubert, P.L.Wessels. *Tetrahedron*, **57**, 1601 (2001)

CONFORMATIONALLY RIGID CYCLIC α -AMINO ACIDS IN THE DESIGN OF PEPTIDOMIMETICS, PEPTIDE MODELS, AND BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

I.V.Komarov, A.O.Grigorenko, A.V.Turov, V.P.Khilya

Department of Chemistry, Kyiv National Taras Shevchenko University
64, Ul. Vladimirska, 01033 Kyiv, Ukraine, Fax +38(044)226-1273

The class of conformationally rigid cyclic α -amino acids used for the synthesis of peptidomimetics, peptide models, and biologically active compounds is considered. It is shown that the rigid framework of such amino acids allows one to «fix» strictly definite torsion and valence angles and, hence, to predict and control the conformation of the polypeptide chain. Data on the structures and the methods of synthesis of these amino acids are presented.

Bibliography — 259 references.

Received 18th March 2004