

НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВЫХ α -АМИНОКИСЛОТ

Кроме 20 обычных и нескольких редких α -аминокислот, входящих в состав белков, к настоящему времени открыто более 500, которые встречаются в природе как в свободном, так и в связанном виде. Среди них имеются галогено-, серо-, селено-, фосфорсодержащие, карбо- и гетероциклические производные α -аминокислот. Заметное место среди них принадлежит α -аминокислотам циклопропанового ряда (ЦАК), обладающим разнообразной физиологической активностью и выполняющим важные функции в растительных и животных организмах [1–3].

Наиболее изучена как в отношении путей биосинтеза, так и в отношении ее роли в жизни растительных организмов родоначальник этого ряда 1-аминоциклопропанкарбонвая кислота (I) [1, 2, 4]. Установлено, что она образуется при энзиматическом разложении комплекса метионина с аденозином и служит источником фитогормона роста—этилена; кроме того, эта кислота оказывается основным источником азота для бактерий рода *Pseudomonas*, которые расщепляют (I) на аммиак и 2-оксомасляную кислоту [5–9]. В 1990 г. опубликованы данные о взаимодействии кислоты (I) с рецепторно-канальным комплексом NMDA (N-метил-D-аспаратного типа) в мозгу млекопитающих [10, 11].

Гомологи (I)—*E*-2-метил- и *E*-2-этил-1-аминоциклопропанкарбонвые кислоты, найденные в бактериях *Pseudomonas facience saratropur*, входят в состав выделяемых этими бактериями фитотоксинов [1, 2].

Гуанидиновое производное кислоты (I)—1-амино-2-гуанидинметилциклопропанкарбонвая кислота—выделено в 1984 г из красной водоросли *Gratelauria carrosa* [12]. Позднее эта же кислота была обнаружена в конском каштане и семенах *Blighia* [1].

В 1954 г. в семенах незрелых плодов *Blighia sapida* были найдены 2-амино-3-(2-метиленциклопропил)-пропионовая кислота (гипоглицин А, II) и ее дипептид с глутаминовой кислотой (Глу) (гипоглицин В).

Низший гомолог (II)—2-амино-3-(2-метиленциклопропил)-уксусная кислота—была выделена позднее из *Litchi chinensis* [2]. Другой гомолог кислоты (II)—2-амино-3-(2-метиленциклопропил)-масляная кислота, по данным [13], содержится в семенах *Aesculus californica*. Все эти соединения обладают ярко выраженным гипогликемическим эффектом (резко понижают содержание сахара в крови млекопитающих) [13–23]. Из *Micromonospora migakonensis* выделен *L*-2-(1-метилциклопропил)-глицин. Показано [24], что он проявляет антимикробную активность.

Наряду с производными кислот (I) и (II) в природе обнаружены также циклопропановые аналоги дикарбонových аминокислот. Так, из гриба *Coprinus atromentopius* выделен N-(1-гидроксициклопропил)-*L*- γ -глутамин (коприн), который примечателен своим антабузным действием (вызыва-

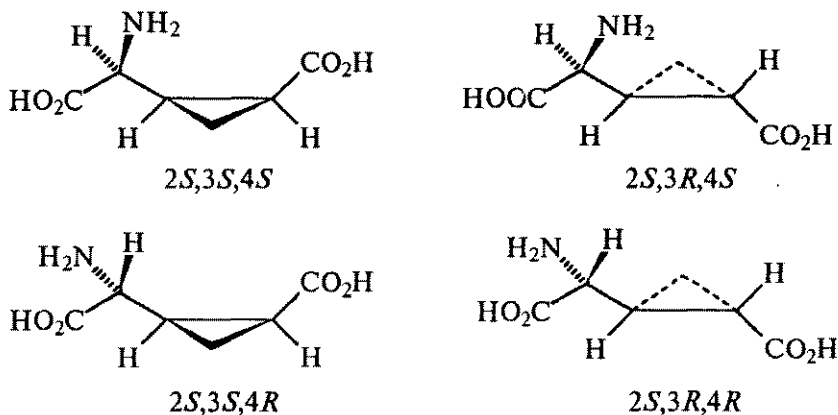
ет непереносимость алкоголя) [25]. В семенах *Aesculus parviflora* найден *Z*-изомер 2-амино-(2-карбоксициклопропил)-уксусной кислоты (3,4-метаноглутаминовой, III), в то время как *E*-изомер этой кислоты обнаружен в семенах *Blighia sapida* [1,15]. Гомолог последней—2-амино-2-(2-карбоксиметилциклопропил)-уксусная кислота (2-амино-3,4-метаноадипиновая, IV), а также *L*-экзо-(*E*)-3,4-метанопролин обнаружены в *Blighia imjugata* [1].

Как видно из приведенных данных, ЦАК встречаются в природе и обладают широким спектром практически полезных свойств. В связи с этим понятны усилия химиков, направленные на получение синтетических аналогов этих кислот. К настоящему времени осуществлен химический синтез как многих найденных в природе ЦАК, так и их аналогов с целью исследования их физиологической активности. В ряде работ [3, 26–30] приводятся данные об их действии на различные биологические объекты. Так, авторами [6, 7] показано, что циклический аналог фенилаланина (V) является обратимым ингибитором 3,4-дигидроксифенилаланин-(ДОФА)-декарбоксилазы и тирозинаминотрансферазы. Аналогичное действие на ДОФА-декарбоксилазу оказывает 3-гидрокси-2,3-метанофенилаланин. По данным авторов [29], слабый ингибирующий эффект на гистидиндекарбоксилазу оказывает *Z*-2,3-метанотиронин, а его 3,5-дибромпроизводные проявляют слабую тироксиновую активность. Опубликованы сообщения [27, 28] о новых ингибиторах биосинтеза этилена—1-аминоциклопропен- и 2-циклопропил-1-аминоциклопропанкарбоновых кислотах. Интересно отметить, что фосфоновый аналог (I)—1-аминоциклопропанфосфоновая кислота—является ингибитором (I)-деаминазы из *Pseudomonas* и (I)-аланинрацемазы из *B. spearothersophilus* [30].

В литературе имеются многочисленные данные о том, что алкил- и особенно арилзамещенные ЦАК входят в состав пептидов, существенным образом изменяя структуру последних и тем самым их биологические свойства. Это связано с тем, что наличие трехуглеродного кольца в молекуле этих аминокислот ограничивает вращение вокруг связи С—С. Заместители при этой связи оказываются жестко закрепленными в пространстве, но, в отличие от дегидро- α -аминокислот, кислоты циклопропанового ряда сохраняют асимметрические центры. При этом стерические препятствия, испытываемые карбоксильной группой, оказываются промежуточными между препятствиями в α -незамещенных и α -алкилзамещенных аминокислотах. Введение таких кислот в состав пептидов создаст участок цепи, более устойчивый к гидролизу. Кроме того, наличие жесткого электрофильного трехуглеродного кольца может привести к ковалентному связыванию пептидов (или ЦАК) с активными центрами энзимов.

В последние годы большое внимание химиков-синтетиков и фармакологов привлекает исследование системы нейрорецепторов, активируемых *L*-Глу и рядом ее аналогов: аспарагиновой, каиновой, *N*-метил-*D*-аспарагиновой (NMDA), иботеновой и другими, известными как возбуждающие аминокислоты. Это обусловлено их ярко выраженным возбуждающим действием на нейроны центральной нервной системы млекопитающих и нервномышечные синапсы насекомых [31–35]. Для изучения строения глутаматных рецепторов, по мнению авторов [36–38], пред-

ставляют интерес жесткие структурные аналоги возбуждающих аминокислот, в том числе содержащие трехуглеродный цикл. Синтез и исследование физиологической активности циклопропановых аналогов возбуждающих аминокислот интересны также и для выявления взаимосвязи между структурой и активностью их агонистов и антагонистов. Наличие такой связи подтверждают экспериментальные данные о действии 8 синтетических диастереомеров кислоты (III) на различные типы глутаматных рецепторов на изолированных спинальных нейронах мозга крысы методом радиолигандного связывания [38–40]. Приведем здесь изомеры (III) только 2 *S*-ряда:



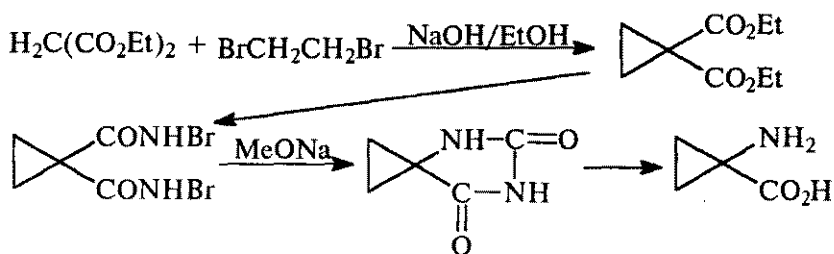
Было установлено, что 2*R*,3*S*,4*R*-изомер (III) является самым сильным и селективным агонистом NMDA-рецепторов, в то время как его зеркальный изомер, наряду с возбуждающим эффектом, имеет более низкую селективность относительно того же типа рецепторов по сравнению с 2*R*,3*S*,4*R*-изомером. Изомер 2*S*,3*S*,4*S*, по данным авторов [38], значительно потенцирует ответы *L*-Глу, что важно при изучении механизмов обучения и памяти. Этот же изомер (III) на 1–3 порядка превосходит все остальные при активации нейронов африканской пиявки [39].

Исходя из сказанного можно ожидать такого же тонкого различия физиологической активности циклопропановых аналогов других дикарбоновых аминокислот в зависимости от их стереохимии. Поэтому синтез таких кислот, в частности метаноаспарагиновой (VI), и кислоты (IV) представляет большой интерес для поиска новых эффективных и селективных агонистов или антагонистов возбуждающих аминокислот, а также лекарственных препаратов.

В последние годы появились многочисленные данные о методах синтеза ЦАК. Эти методы можно разделить на две группы. К первой относятся способы введения карбоксильной и аминогрупп в соединения, уже содержащие трехчленное кольцо. Эти методы общеизвестны, широко представлены в литературе [41–43] и в настоящем обзоре рассматриваться не будут. Вторую группу составляют методы создания трехуглеродного кольца в предшественнике ЦАК, либо уже содержащем готовые карбоксильную и аминогруппы, либо имеющем в своем составе группы, способные к превращению в требуемые функции.

Среди способов образования трехуглеродного цикла, которые наиболее часто используются в синтезе ЦАК, можно выделить следующие: 1) циклоалкилирование подходящим образом замещенных СН-кислот; 2) циклопропанирование дегидро- α -аминокислот или соответствующих замещенных алкенов; 3) циклоприсоединение алифатических диазосоединений к дегидро-аминокислотам и разложение образовавшихся при этом производных пиразолина.

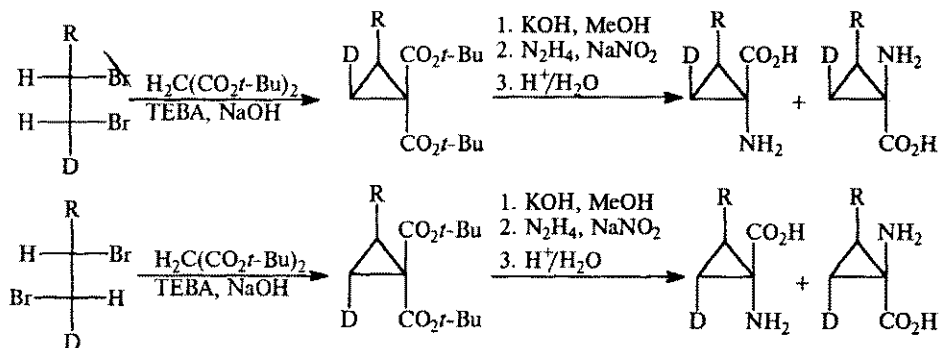
Наиболее известный метод получения ЦАК, широко используемый для их синтеза до сих пор, включает циклоалкилирование диалкилмалоната виц-дибромалканами по методу Перкина и последующее превращение одной из карбоксильных групп в аминогруппу. Именно этим способом была впервые синтезирована Ингольдом [44] в 1922 г. кислота (I); превращение карбоксильной группы в аминогруппу осуществлено методом Гофмана через спирогидантоиновое производное:



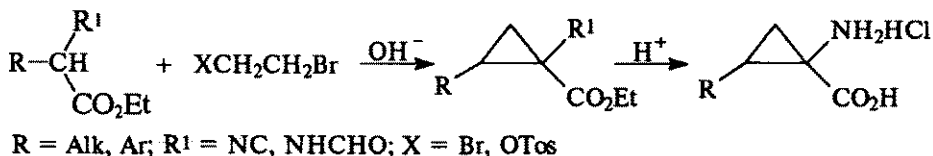
I

Использование на первой стадии реакции вместо малонового ацетоуксусного или циануксусного эфира (модификация Дарапского [42]) также позволяет получать ЦАК, однако их выход при этом не превышает 10–45% [45,46].

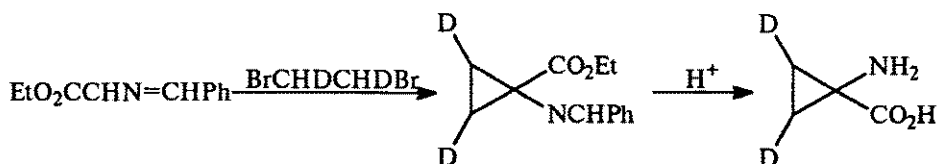
Проведя реакцию циклоалкилирования в условиях межфазного катализа, авторы [47] синтезировали дейтерированные диастереомеры 2-алкил-1-аминоциклопропан-1-карбоновых кислот с удовлетворительным выходом в результате взаимодействия монодейтерированных эритро- и treo-изомеров дибромалканов с дитрет.-бутилмалонатом (использовать диэтилмалонат в условиях межфазного катализа не представляется возможным, поскольку в этом случае гидролиз сложноэфирных групп предшествует депротонированию); введение аминогруппы в полученные эфиры гем.-дикарбоновых циклопропановых кислот осуществлялось методом Курциуса:



Более элегантный метод синтеза кислоты (I) и ее гомологов по сравнению с приведенными был предложен авторами [48]. Он состоит в циклоалкилировании этиловых эфиров N-формилглицина или изоциануксусной кислоты, содержащих готовую защищенную аминогруппу, 1,2-дибромэтаном или 2-хлорэтилтозилатом, что позволяет исключить стадию амидной перегруппировки. Выход кислоты (I) достигает 70%.

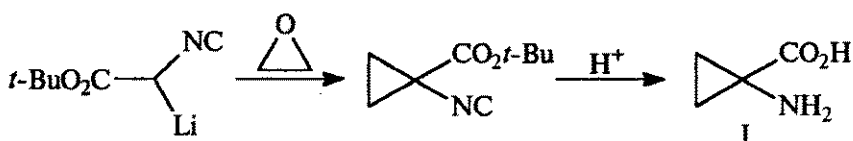


Аминогруппа эфира глицина может быть защищена также с помощью образования Шиффова основания с бензальдегидом; циклоалкилирование стереоизомерными 1,2-дейтеро-1,2-дибромэтанами такого производного глицина было осуществлено в присутствии диизопропиламида лития (LDA) в тетрагидрофуране и привело к образованию стереоизомерных дейтерированных производных кислоты (I) [49]:

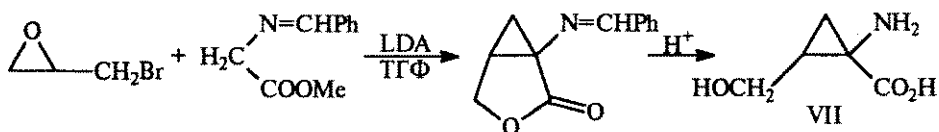


Снятие защитной группы достигается гидролизом.

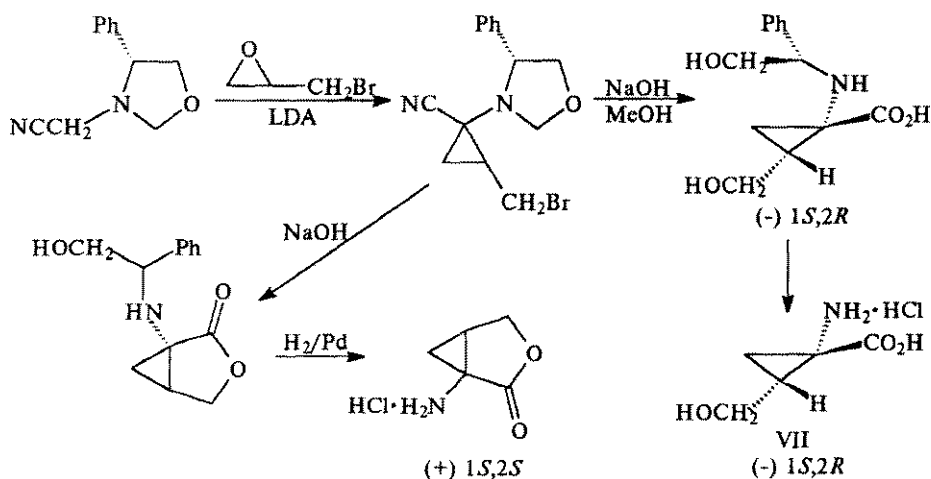
Вместо дигалогеналканов в реакции циклоалкилирования часто используют также окись этилена или эпигалогенгидрины [50–52]. Так, кислота (I) была получена авторами [50] с выходом 50% в результате взаимодействия литиевого производного трет.-бутилового эфира изоциануксусной кислоты с окисью этилена по схеме



Циклоалкилирование метилового эфира Шиффова основания глицина дибромгидрином в присутствии LDA и последующий гидролиз продукта реакции позволили авторам [51] синтезировать 2,3-метаногомосерин (VII):

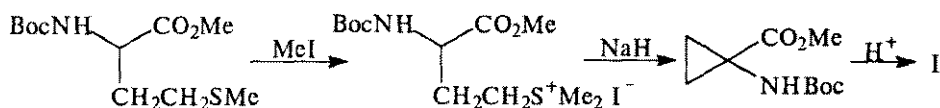


Оптически чистые энантиомеры этой же кислоты с более высоким выходом были получены так называемым CNRS-методом [52]:



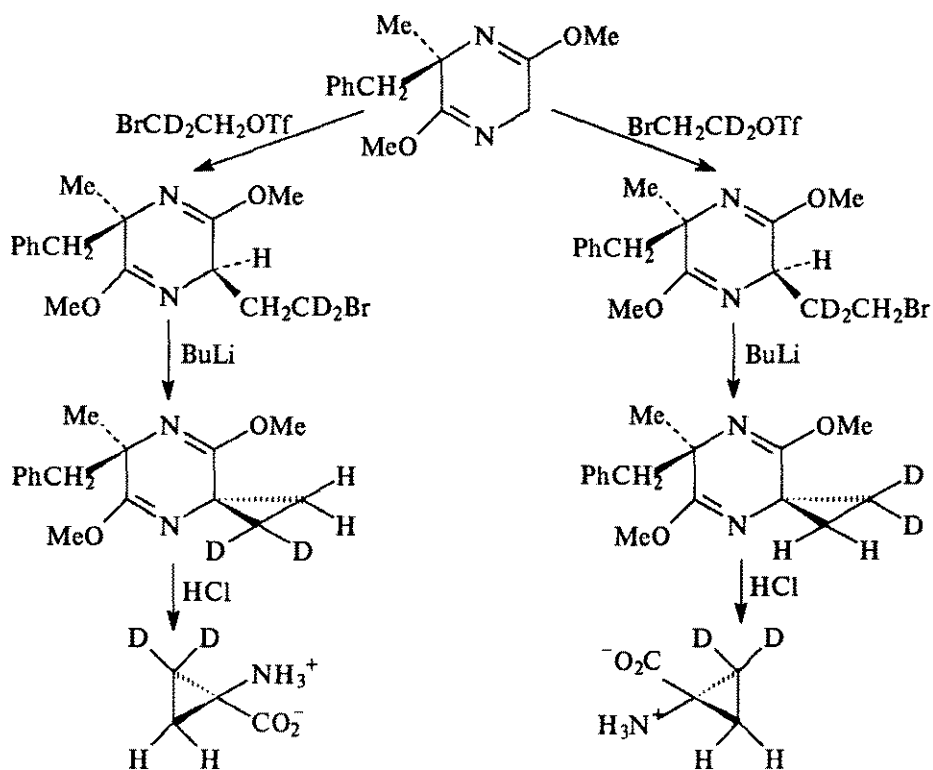
Этот метод получил свое название на том основании, что в качестве исходного соединения в нем используется *R*- или *S*-изомер *N*-цианометил-4-фенилоксазолидина, который при взаимодействии с эпибромгидрином в присутствии LDA образует диастереомерную пару производных циклопропана. После гидролиза и снятия защитной группы получают легко разделяемые хроматографированием на силикагеле диастереомерные кислоты (VII) (*E*-изомер—в форме лактона).

В ряде работ исходными соединениями для синтеза ЦАК методом циклоалкилирования были различным образом замещенные эфиры 4-*X*-2-аминобутановых кислот. В качестве уходящей группы *X*, помимо брома, использовались диметилсульфониевая и четвертичная аммонийная группы (в этих случаях выход циклопропановых производных существенно увеличивался) [53–54]. Получение кислоты (I) через сульфоний-катион близко имитирует путь биосинтеза этого соединения [55]:



Аминогруппа в эфирах замещенных 2-аминобутановых кислот должна быть защищена; в качестве защитных групп применяются трет.-бутоксикарбонильная (Boc) [54, 56], фталильная (Pht) [57], кроме того, используются синтетические эквиваленты *NH*-группы—изоциано- или азидогруппа, что позволяет увеличить выход ЦАК до 30–40% [58, 59]. Следует отметить, что восстановление азидогруппы и снятие упомянутых защитных групп идут с выходом от 80 до 95%.

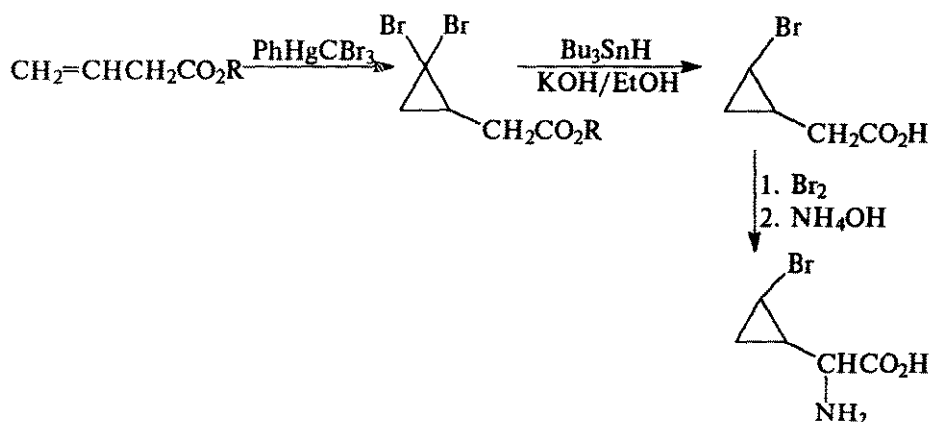
Стереоселективный синтез *R*- и *S*-изомеров 1-амино-2,2-²H₂-циклопропан-1-карбоновой кислоты удалось осуществить авторам [60, 61] с помощью хирального интермедиата (*R*)-(-)-2,5-диметокси-3-метил-3,6-дигидропиразина и дейтерированного 2-бромэтилтрифлата:



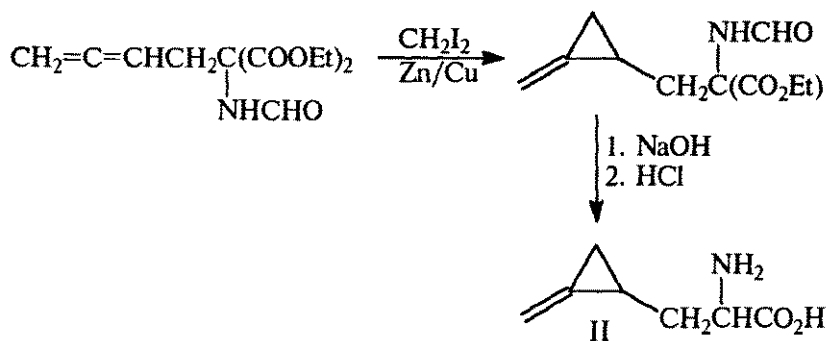
Выход на первой стадии составляет 88%, на второй—около 46%. Причину региоселективности первой стадии авторы [60] видят в способности трифлатной группы к отщеплению, которая в $1,5 \cdot 10^5$ раз превышает таковую бромид-иона.

Циклопропанирование непредельных соединений карбенами и их синтетическими эквивалентами—один из современных методов создания трехуглеродных циклов—нашел широкое применение в синтезе ЦАК. Основными источниками карбенов являются алифатические диазосоединения, из которых они генерируются каталитическим разложением [62–64]. Известны и другие источники карбенов и их эквивалентов [65–77].

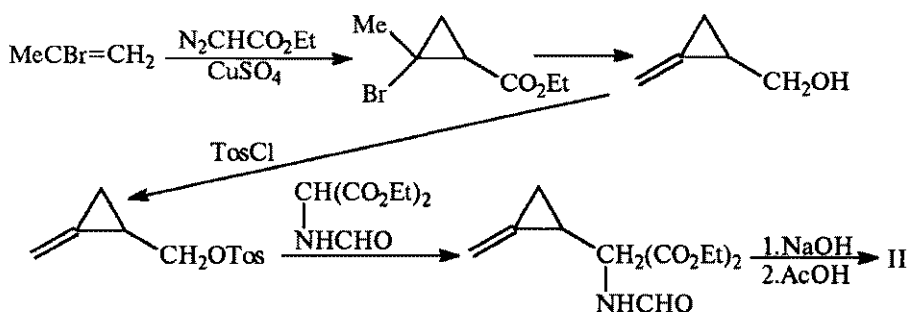
Так, присоединение дибромкарбена к алкил-3-бутенату с последующим введением аминогруппы позволило авторам [65] синтезировать 2-амино-3-(2-бромциклопропил)уксусную кислоту с выходом 56%:



Действие диодметана на ненасыщенные соединения в присутствии цинк-медной пары (реакция Симмонса—Смита)—один из наиболее распространенных методов построения циклопропанового кольца. В реакцию легко вступают алкены, содержащие различные функциональные заместители (OH, OR, NHCHO, NR, COOR) в цепи [2]. Однако в синтезе ЦАК эта реакция не нашла широкого распространения; имеются лишь единичные данные об ее использовании для синтеза 2-амино-3-циклопропилпропионовой кислоты и гипоглицина А (II) по схеме [66, 67]

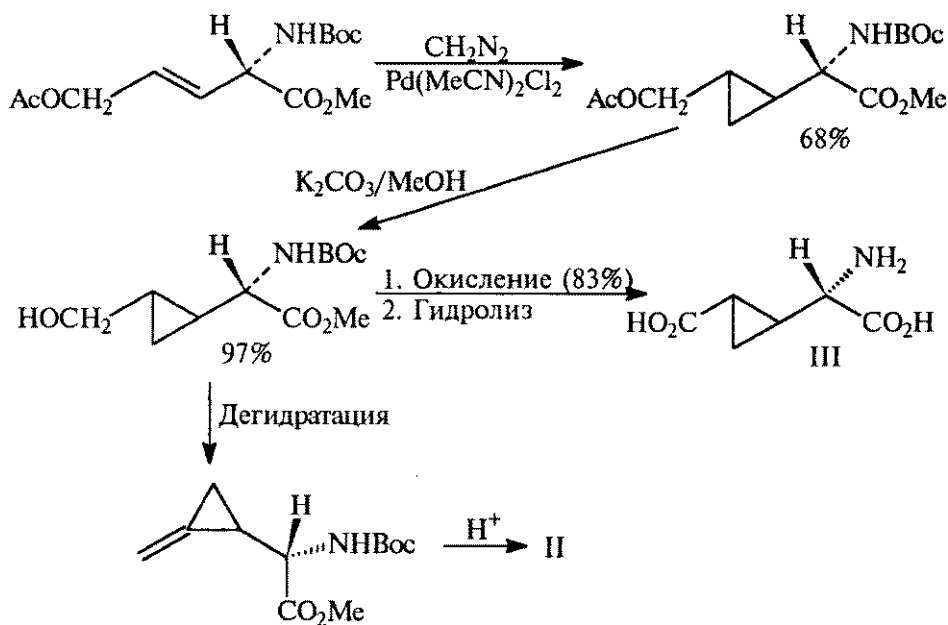


Напротив, каталитическое разложение алифатических диазосоединений в среде электрофильных алкенов находит все более широкое применение для синтеза природных ЦАК и их синтетических аналогов [38, 39, 68–73]. В качестве катализаторов используют соединения переходных, непереходных и редкоземельных металлов (Cu, Ni, Zr, Cr, Rh, Pd) [2, 64]. Впервые таким способом получена кислота (II) из 2-бромпропена и этилдиазоацетата в присутствии сульфата меди [68]:

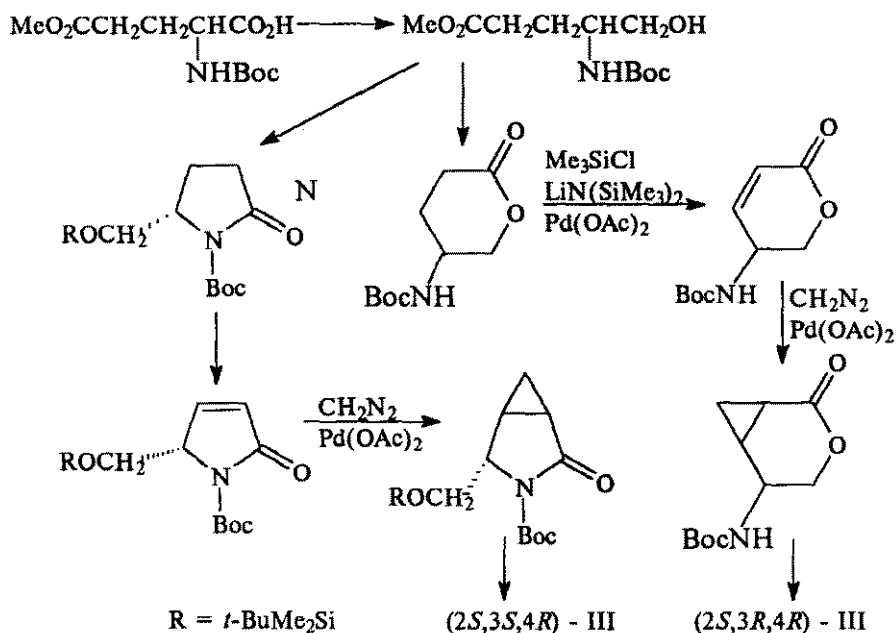


Низкий выход продукта циклопропанирования в присутствии этого катализатора существенно ограничивает применение данного метода для синтеза ЦАК.

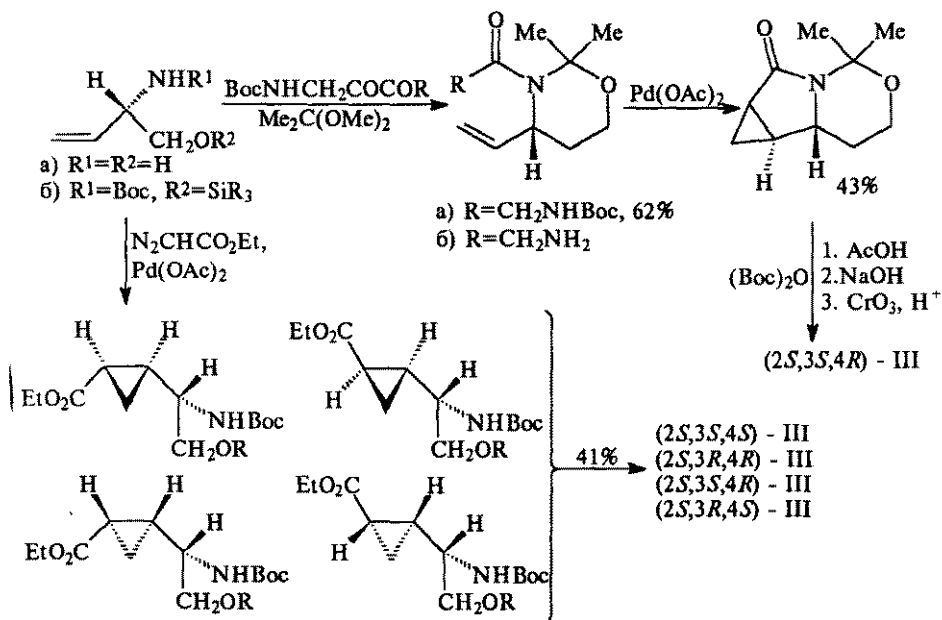
Прямое циклопропанирование замещенных дегидроаминокислот диазоалканами с использованием других катализирующих агентов позволило несколько упростить процесс и существенно повысить выход целевых аминокислот. Так, в 1985 г циклопропанированием защищенного трео-изомера 5-гидрокси-2-аминобутеноата в присутствии дихлорида (бис-ацетонитрила) палладия (II) японскими химиками получены (2*S*,3*S*,4*S*) и (2*S*,3*R*,4*R*)-изомеры кислоты (III) и (2*S*,3*S*)- и (2*S*,3*R*)-изомеры кислоты (II) [69]:



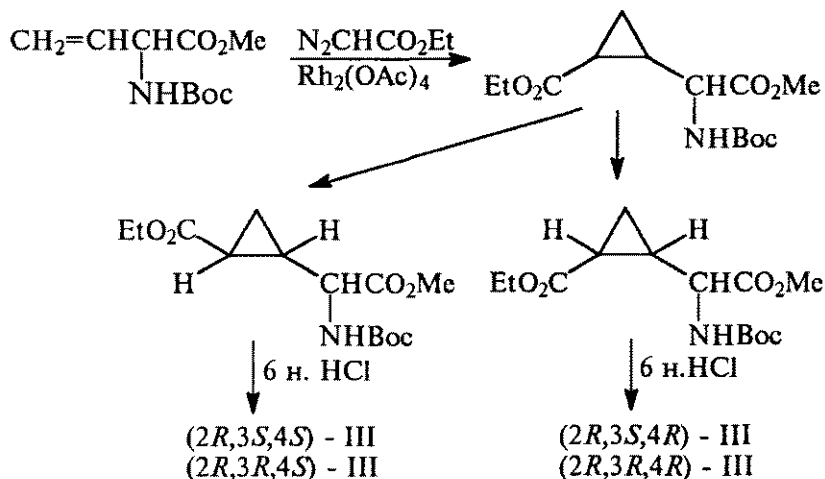
Несколько позже (2*S*,3*S*,4*R*)- и (2*S*,3*R*,4*S*)-изомеры кислоты (III) с общим выходом 36 и 14% соответственно были синтезированы авторами [38] циклопропанированием диазометаном в присутствии диацетата палладия (II) производных α,β -ненасыщенного пирролидона или γ -амино- δ -лактона, полученных из коммерчески доступного γ -моноалкилового эфира Глу:



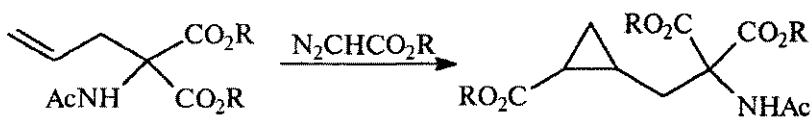
Использование в качестве источника карбена алкилдиазоацетатов обеспечивает наряду с образованием трехуглеродного кольца введение сложноэфирной группы, что существенно расширяет границы применения этой реакции и позволяет синтезировать циклопропановые аналоги дикарбоновых аминокислот. Так, в 1988 г. Яманои и Офун [39] синтезировали стерео-однородные изомеры кислоты (III) 2*S*-ряда циклопропановым аналогом защищенного (2*S*)-2-амино-3-бутенола-1 этилдиазоацетатом в присутствии диацетата палладия и последующим окислением спиртовой группы до карбоксильной с общим выходом около 40% по схеме



4 других изомера кислоты (III) (2*R*-ряда) синтезированы авторами [40] в 1990 г. циклопропанированием метилового эфира *N*-бензоилокси-карбонил-*D*-винилглицина этилдиазоацетатом в присутствии тетраацетата диродия (II). Разделение полученной смеси цис- и транс-изомеров (III) достигалось жидкостной хроматографией на силикагеле, снятие защитных групп—солянокислым гидролизом:



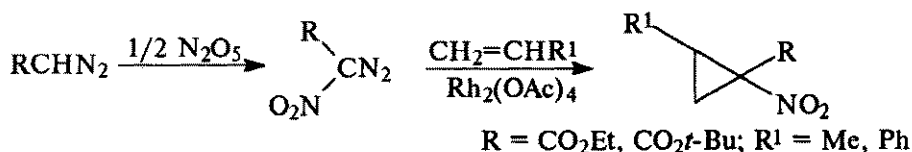
Следует отметить, что использование в качестве катализатора тетраацетата диродия (II) и установление оптимальных соотношений исходных реагентов (этилдиазоацетат : дегидро-аминокислота : катализатор = 40:10:1) позволило авторам [40] получить продукты циклопропанирования с высокими выходами. В тех же условиях образуются эфиры *N*-ацетиламино-2-алкоксикарбонил-4,5-метаноадипиновой кислоты с выходом около 40%, исходя из диэтилацетиламиноаллилмалоната и алкилдиазоацетатов:



Этот эфир после гидролиза сложноэфирных групп и снятия защитной амидной группы с одновременным декарбоксилированием дал с выходом 55% кислоту (IV) [70, 71]. Соответствующие эфиры *N*-ацетилметаноаспартата в этих условиях получаются с выходом всего 3–5%, что объясняется, по-видимому, электрофильным характером двойной связи исходного эфира *N*-ацетилдегидроаланина, сопряженной с карбоксильной группой [71].

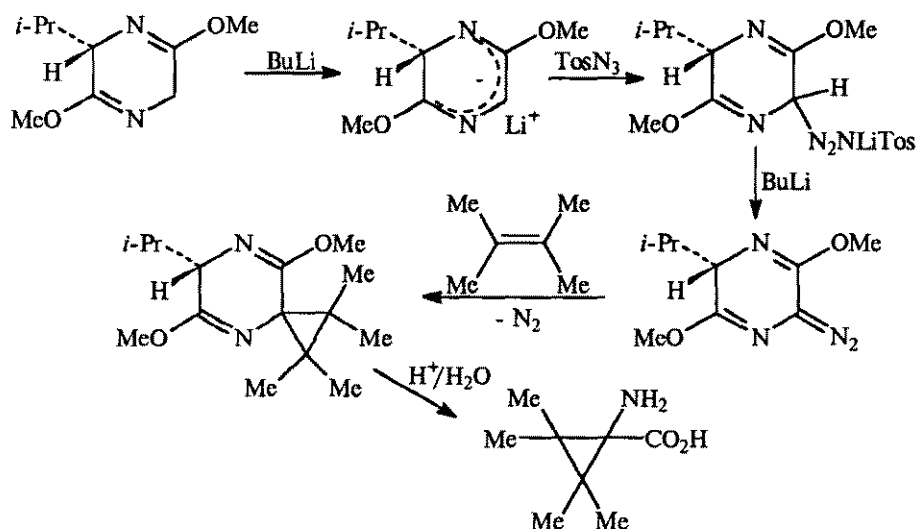
Другим источником карбена, позволяющим ввести одновременно с образованием трехуглеродного кольца две новые функциональные группы, является нитродиазоуксусный эфир, получаемый нитрованием алкилдиазоацетата оксидом азота (V). Так, в 1989 г. авторами [72] осуществлен синтез предшественников 1-амино-2-метилциклопропанкарбоно-

вой кислоты и кислоты (V) циклопропанированием соответствующих непредельных соединений нитродиазоацетатом в присутствии тетраацетата диридия (II):

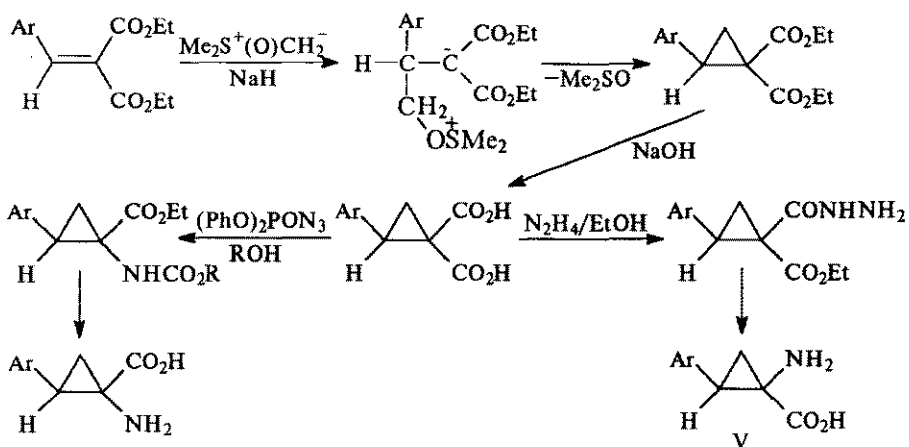


Реакция может быть распространена на другие замещенные алкены и дает хорошие (от 50 до 80%) выходы продуктов циклоприсоединения. На выход конечных продуктов большое влияние оказывает структура исходного алкена: с более высоким выходом получены циклоаддукты со стерически незатрудненной и нуклеофильной двойной связью. Что касается превращения нитрогруппы при трехчленном кольце в аминогруппу, то этот процесс гладко осуществляется путем каталитического (на палладии) гидрирования и не сопровождается заметным раскрытием кольца [73].

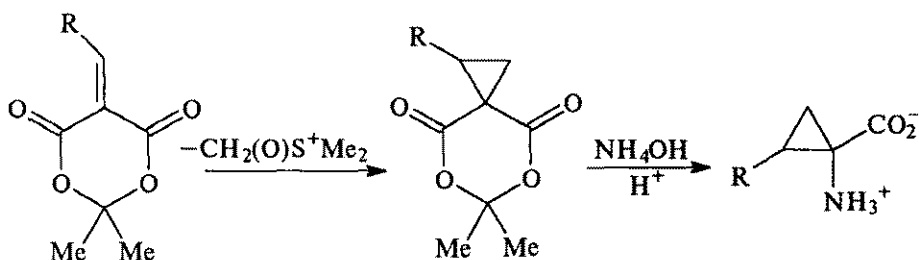
К новым источникам карбенов можно отнести замещенный 6-диазопиперазиндион, полученный из хирального диметилового эфира енольной формы 3-изопропилпиперазиндиона и успешно примененный для синтеза метаноаланина и его гомологов [74]:



Сульфимиды также широко используются как синтетические эквиваленты карбена [75, 76–80]. Однако эти источники карбенов образуют продукты циклоприсоединения с хорошими выходами только при взаимодействии с активированной двойной связью, например в этилцианакрилате или алкилиден-(арилиден)-малонатах [77]:

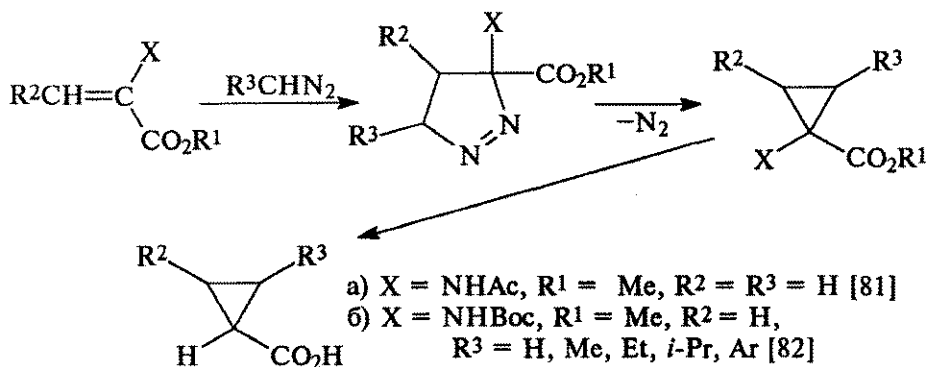


Другим примером таких реакций является циклопропанирование производных кислот Мельдрума—5-алкилиден(арилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов диметилсульфоксоний-метиридом в абсолютном диметилформамиде, приводящее к образованию замещенных спироциклопропанов, которые далее обычным способом превращаются в аминокислоты [75]:



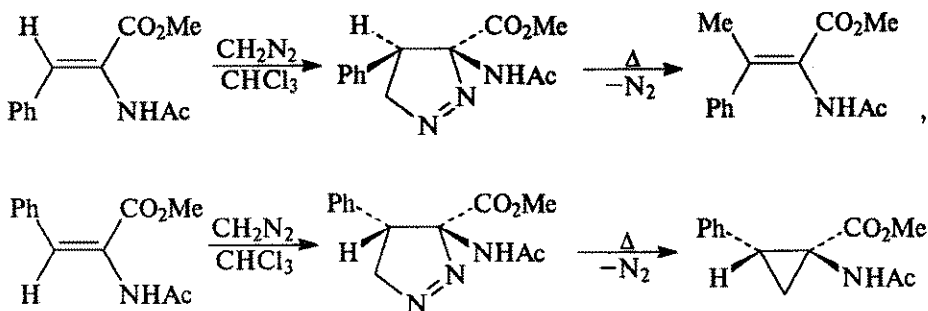
Эфиры N-замещенных непредельных аминокислот либо вовсе не реагируют с диметилсульфидами, либо образуют продукты циклоприсоединения с низким выходом. Использование в качестве исходных непредельных соединений алкил-2-арилэтилиден-5-(4*H*)-оксазолонов также не приводит к желаемым результатам из-за протекания конкурирующей реакции ильда с электрофильной группой оксазолона [76].

Синтез ЦАК может быть достигнут, как было сказано ранее, путем [2+3]-циклоприсоединения диазоалканов к эфирам N-замещенных дегидро-аминокислот или оксазолонов и последующего внутримолекулярного элиминирования азота, например:



По данным Штаммера с сотр. [82], таким способом может быть получена с количественным выходом только кислота (I); введение в непредельную кислоту алкильных и особенно арильных заместителей существенно снижает выход целевых продуктов. Аналогичные закономерности отмечены и другими авторами при получении ЦАК из 2-азидо-2-алканоатов ($X=N_3$) и диазометана ($R=H$) [83].

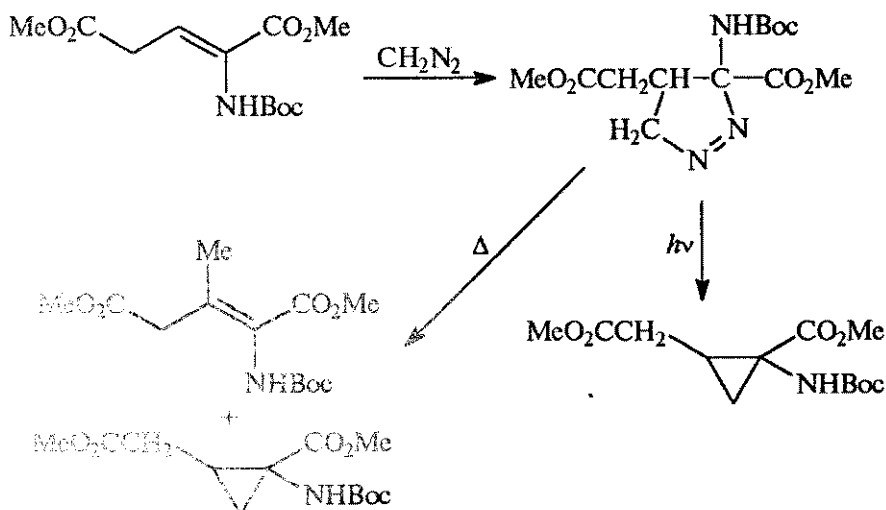
В работе [84] показано, что взаимодействие *Z*- и *E*-изомеров метилового эфира 2-ацетиламиноричной кислоты с диазометаном в хлороформе протекает региоселективно, несмотря на наличие донорной амидной группы, и завершается образованием *Z*- и *E*-изомеров 3-ацетиламино-3-метоксикарбонил-4-фенил- Δ^1 -пиразолина. Однако разложение последних при 200 °C в этиленгликоле протекает по-разному. Из *Z*-изомера образуется преимущественно непредельный гомолог исходной кислоты, а из *E*-изомера—*E*-изомер алкилового эфира 1-ацетиламино-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты:



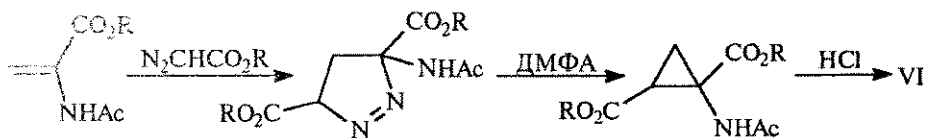
В 1989 г. опубликованы сообщения [85, 86] о синтезе 2,3-метано-*l*-глутаминовой и 2,3-метано-*p*-ро-*l*-глутаминовой кислот из диметилового эфира *N*-бензилоксикарбонил-2,3-дегидроглутаминовой кислоты и диазометана. Изучение авторами этих работ процесса элиминирования азота при термическом и фотохимическом расщеплении промежуточного метоксикарбонилметил-3-бензилоксикарбониламино-3-карбометокси- Δ^1 -пиразолина показало, что его фотолиз приводит только к диметил-*N*-бензилок-

сикарбонил-2,3-метаноглутамату с количественным выходом, в то время как при кипячении в бензоле образуется смесь равных количеств этого производного циклопропана и диметил-N-бензилоксикарбонил-3-метил-2,3-дегидроглутамата.

Ранее кислоту (III) тем же методом получил Вакамия с сотр. [87]:

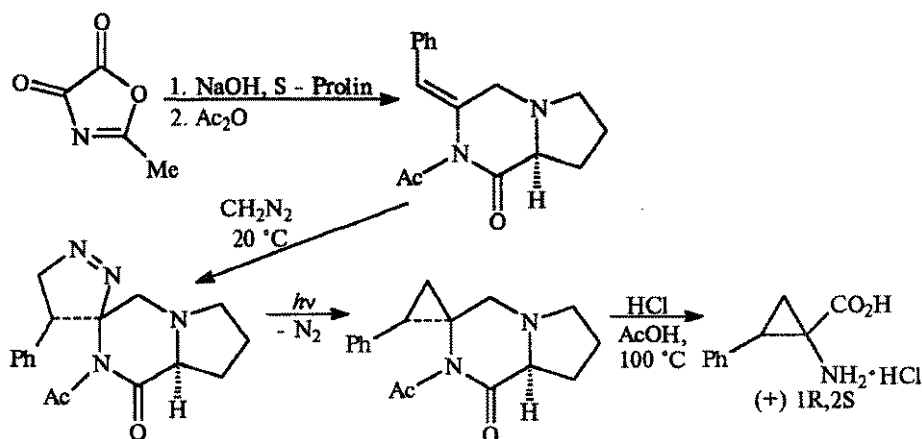


Синтез ЦАК через пиразолины использовался и в ряде других случаев. Так, в работе [3] упоминается о синтезе *Z*- и *E*-изомеров кислоты (VI) присоединением алкилдиазоацетатов к производным дегидроаланина. Однако авторам не удалось снять защитные группы и выделить кислоту (VI) в свободном виде. В опытах авторов [3] гидролиз амидной и сложноэфирной групп сопровождался раскрытием трехуглеродного кольца и образованием кетосоединений. Выделить кислоту (VI) в свободном виде удалось авторам [71]. Соответствующий пиразолин был получен взаимодействием алкилдиазоацетата с эфиром *N*-ацетилдегидроаланина в четыреххлористом углероде с выходом около 98%, а разложение его проводилось в диметилформамиде. Выход смеси *цис*- и *транс*-изомеров эфира *N*-ацетилметаноаспарагиновой кислоты составил 50%. Далее изомеры разделяли хроматографированием на силикагеле и защитные группы снимали гидролизом в соляной кислоте по методу, приведенному в работе [81]:

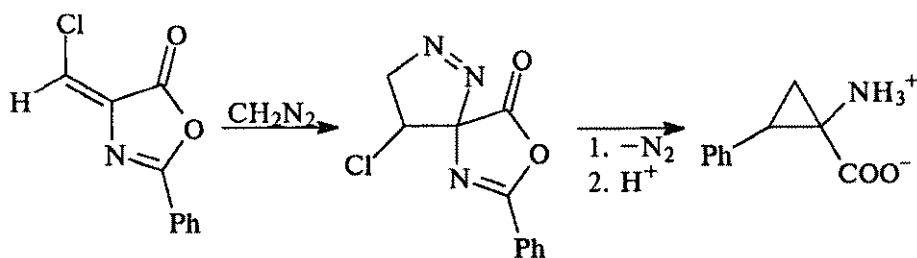


Тем же способом была получена солянокислая соль метанофенилаланина (V) [71] с выходом на последней стадии 50%.

В 1989 г. Бернабе с сотр. [89] предложили недорогой общий метод синтеза энантиомерных 1-амино-2-арилциклопропанкарбоновых кислот из 4-бензилиден-2-метил-5(4*H*)-оксазолон и диазометана. Метод состоит в превращении *Z*-бензилиденоксазолон с помощью *S*-пролина или (-) *N*-метилэфедрина в хиральный дикетопиперазин или соответственно в эфир, который в первом случае реагирует с диазометаном стереоселективно, а во втором—дает смесь диастереомерных соединений, из которой выделяют нужный изомер [38, 88, 89]:

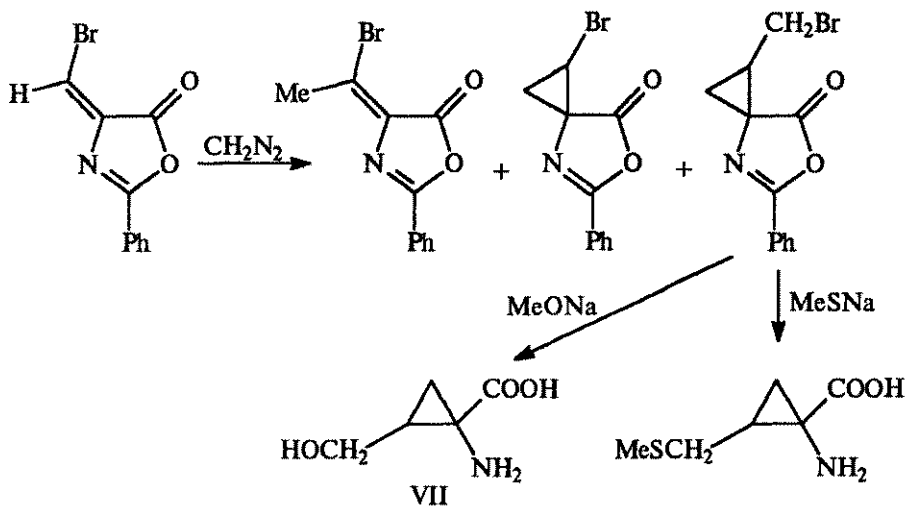


Из замещенных метиленоксазолонов, введенных в реакцию с диазометаном, следует упомянуть хлор- и бромпроизводные. *E*-изомер хлорметиленоксазолон в реакции с диазометаном дает смесь *Z*- и *E*-изомеров спироциклопропанов, которые после метанолиза в присутствии диметиламинопиридина образуют аминоэфир *E*-конфигурации. Второй изомер был получен (в смеси с *Z*-изомером) после фотоизомеризации изомерного оксазолон в его *Z*-изомер [90, 91]:



Что касается бромометиленоксазолонов, то они в реакции с диазометаном образуют сложную смесь продуктов, из которой были выделены гомологичные бромометилензамещенные спираны. Обработка послед-

них метилтиолятом или метилатом натрия приводит к образованию 2,3-метанометионина или 2,3-метаногомосерина (VII) соответственно [91]:



Многие другие циклопропановые аналоги аминокислот были синтезированы из 4-арилиден-2-алкил(арил)-5(4*H*)-окса(тиа)золонов и диазометана: среди них производные метанофенилаланина, содержащие различные заместители в бензольном кольце [92–96], 2,3-метанотирозин, 2,3-метаногистидин.

Итак, существует ряд способов синтеза ЦАК. Осуществление синтеза новых соединений этого класса сулит получение веществ, обладающих многими ценными биологическими свойствами.

Указатель литературы

1. Wagner I., Musso H. // *Angew. Chem.* 1983. Bd 95. N 11. S. 827.
2. Яновская Л.А., Домбровский В.А., Хусид А.Х. Циклопропаны с функциональными группами. М., 1987. С. 197.
3. Stammer C.H. // *Tetrahedron.* 1990. Vol. 46. N 7. P. 2231.
4. Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl. Bd IV/4. S. 449.
5. Lurssen K., Naumann K., Schroder R. // *Naturwissenschaften.* 1979. Bd 66. S. 264.
6. Amrhein N., Schonbeck D., Skorupka H. // *Naturwissenschaften.* 1981. Bd 68. N 12. S. 619.
7. Honma M., Shimomura T. // *Agric. Biol. Chem.* 1978. Vol. 42. P. 1825.
8. Hungwen Liu., Auchus R., Walsh Sh.T. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1984. Vol. 106. N 1. P. 5335.
9. Wiesendanger R., Martinoni B., Boller Th., Arigoni D. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1986. N 3. P. 238.

10. Nadler V., Kloog Y., Sokolovsky M. // *Europ. J. Pharm. Mol. Pharmacol. Sect.* 1990. Vol. 188. N 23. P. 97.
11. Thomson A.M. // *Progress in Neurobiology.* 1990. Vol. 35. P. 53.
12. Wakamiya T., Nakamoto H., Shibo T. // *Tetrahedron Lett.* 1984. Vol. 25. N. 39. P. 4411.
13. Fowden L., Smith A., Millington D.S., Sheppard R.C. // *Phytochemistry.* 1969. Vol. 8.

N 2. P. 437. 14. Gray D.O., Fowden L. // *Biochem. J.* 1962. Vol. 82. N 3. P. 385. 15. Fowden L., Anderson J.W., Smith A. // *Phytochemistry.* 1970. Vol. 9. N 11. P. 2349. 16. Hassal C.H., Reyle K. // *Nature.* 1954. Vol. 173. N 4399. P. 356. 17. Hassal C.H., Reyle K. // *Biochem. J.* 1955. Vol. 60. N 2. P. 334. 18. Ropp R.S., Van Metter J.C., De Renzo E.C., McKerns K.W. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. Vol. 80. N 4. P. 1004. 19. Holt C.V., Leppla W., Kroner B., Holt L.V. // *Naturwissenschaften.* 1956. Bd 43. N 12. S. 278.

20. Holt C.V., Leppla W. // *Angew. Chem.* 1958. Bd 70. N 1. S. 25. 21. Wilkinson S. // *Chem. and Ind.* 1958. Vol. 4. P. 17. 22. Renner U., Johe A., Stoll W.G. // *Helv. Chim. Acta.* 1958. Vol. 4. N 2. P. 588. 23. Ellingtoh E.V., Hassal C.H., Plimmer J.R., Seaforth C.E. // *J. Chem.Soc.* 1959. N. 1. P. 80. 24. Lindberg P., Bergman R., Wickberg B. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1975. N 22. P. 946. 25. Shoji I., Sakazaki R., Kato T. // *J. Antibiot.* 1985. Vol. 34. N. 4. P. 370. 26. Bernabe M., Fernandez O.C., Fernandez-Alvares E. // *Ann. de Quim.* 1979. Vol. 75. P. 977. 27. Arenal I., Bernabe M., Fernandez-Alvares E., Gibello A.M. // *Ann. de Quim.* 1983. Vol. 79. N 1. P. 65. 28. Pirrung M.C., Trinks U.P. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1989. N 13. P. 857. 29. Pages R.A., Burger A.I. // *Europ. J. Med. Chem.* 1966. Vol. 9. N 5. P. 766.

30. Erion M.D., Walsh C.T. // *Biochemistry.* 1986. N 12. P. 3417. 31. Glutamate as a neurotransmitter / New York, 1982. 32. Манделыштам Ю.Е. Нейрон и мышца насекомого. Л., 1983. 33. Дамбинова С.А. Нейро-рецепторы глутамата. Л., 1989. 34. Пиотровский Л.Б. // *Хим. фармацевт. журн.* 1987. Т. 21. N 21. С. 773. 35. Дейко Л.И., Варлыго К.В. // *Материалы конф. "Исследование глутаматэргических синапсов: теоретические и прикладные аспекты"*. Л., 1989. С. 25. 36. Hansen J.J., Krogsgaard-Larsen P. // *J. Chem. Soc. Perkin 1.* 1980. N 8. P. 1826. 37. Clements A.N., May T.E. // *J. Exp. Biol.* 1974. Vol. 61. N 2. P. 421. 38. Shimamoto K., Ohfuné Y. // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30. N 29. P. 3803. 39. Yamanoi K., Ohfuné Y. // *Tetrahedron Lett.* 1988. Vol. 29. N 10. P. 1181.

40. Pellicciari R., Natalini B., Marinozzi M. // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31. N 1. P. 139. 41. Гринштейн Дж., Виниц М. / *Химия аминокислот и пептидов.* М., 1965. С. 47. 42. *Общая органическая химия.* / Под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д. М., 1983. Т. 10. С. 233. 43. Кочетков К.А., Беликов В.М. // *Успехи химии.* 1987. Т. 56. N 11. С. 1832. 44. Ingold C.K., Sako S., Thorpe J.F. // *J. Chem. Soc.* 1922. Vol. 121. P. 1177. 45. Shu H., Guo G. // *Youji Haugxue.* 1982. N 2. P. 153; С.А. 1985: Vol. 103. (25)-214881g. 46. Pirrung M. S., McGeehan G.M. // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51. P. 2103. 47. Baldwin I.E., Adlington R.M., Rawlings B.I. // *Tetrahedron Lett.* 1985. Vol. 26. N 4. P. 481. 48. Schollkopf U., Harms R., Hoppe D. // *Lieb. Ann. Chem.* 1973. Bd 3. N 4. S. 611. 49. O'Donnel M.J., Polt R.J. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. N 13. P. 2663.

50. Schollkopf U., Hupfeld H., Gull R. // *Angew. Shem.* 1986. Bd 98. N 8. S. 755. 51. Bland J., Shah A., Bortolussi A., Stammer C.H. // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. N 5. P. 992. 52. Aitken D.J., Royer J., Husson H. // *Tetrahedron Lett.* 1988. Vol. 29. N 27. P. 3315. 53. Riderknecht H.,

Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. N 9. P. 4259.
54. Brandenburg, Van Loon // Tetrahedron Lett. 1982. Vol. 23. P. 2103.
55. Rich D.N., Tam J.D. // Synthesis. 1978. N 1. P. 47. 56. Prochazka Z.,
Budesinsky M., Smolikova J. // Collect. Czech. Chem. Comm. 1982.
Vol. 47. N 7. P. 2291. 57. Logucsh E.W. // Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27.
N 49. P. 5935. 58. Schollkopf U., Hoppe D., Jentsch R. // Chem. Ber. 1975.
Bd 108. N 5. S. 1580. 59. DuBois G.E., Crosby G.A., McGarraugh G.V. e.a.
// J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 7. P. 1319.

60. Subramanian P.K., Woodard R.W. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53.
N 1. P. 15. 61. Subramanian P.K., Kalvin Д.М., Pamalingam К.М., Woodard
R.W. // J. Org. Chem. 1989. Vol. 54. N 2. P. 270. 62. Дьяконов И.А. Али-
фатические diazosоединения. Л., 1958. С. 152. 63. Манделыштам Т.В. //
Современные проблемы органической химии. Л., 1976. Вып. 5. С. 87.
64. Джемилев У.М., Докичев В.А., Султанов С.З. // Изв. АН СССР,
Сер. хим. 1989. N 8. С. 1861. 65. Kaisha M.S. // P. (Japan). 8139.064-C.A.
1981. Vol. 95. 115258U. 66. Black D.K., Landor S.R. // Tetrahedron Lett.
1963. N 16. P. 1065. 67. Black D.K., Landor S.R. // J. Chem. Soc. (C). 1968.
P. 288. 68. Carbon J.A., Martin W.B., Sweett L.R. // J. Amer. Chem. Soc.
1958. Vol. 80. N 4. P. 1002. 69. Kurokawa H., Ohfune Y. // Tetrahedron Lett.
1985. Vol. 26. N 1. P. 83.

70. Анисимова Н.А., Паперно Т.Я., Дейко Л.И. // Синтез, строение
и химические превращения органических соединений азота: нитросоеди-
нений, аминов и аминокислот. Л., 1991. С. 97. 71. Дейко Л.И., Аниси-
мова Н.А., Перекалин В.В. // Organiniu Medzigu ir Maisto Chemija ir
Technologija. 1992. S. 104. 72. O'Bannon R.E., Daileu P. // Tetrahedron Lett.
1989. Vol. 30. P. 4197. 73. Halner R., Seebach D. // Chimia. 1985. Vol. 39.
N 11. P. 356. 74. Schollkopf U., Hauptreif M. // Angew. Chem. 1986. Bd 98.
N 2. S. 187. 75. Adlington R.M., Baldwin I.E., Rawlings B.I. // J. Chem. Soc.
Chem. Comm. 1983. N 6. P. 290. 76. Mappelic C., Switzer F.L., Turocy G.,
Stammer C.H. // J. Org. Chem. 1989. Vol. 54. N 1. P. 145. 77. Liu H.,
Auschus R., Walsh O.H. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. Vol. 106. N 18.
P. 5335. 78. Izquierdo M.L., Arena I., Bernabe M., Fernandez-Alvares E.
// Tetrahedron. 1985. Vol. 41. N 1. P. 215. 79. Jonson S.R., Schroeck C.W. //
J. Amer. Chem. Soc. 1968. Vol. 90. N 24. P. 6852.

80. Tsude O., Noguchi M., Moriyama H. // Heterocycles. 1981. Vol. 16.
P. 209. 81. Bregoves J., Jakovic T. // Monatsh. Chem. 1972. Bd 103. N 1.
S. 288. 82. Suzuki M., Goach E.E., Stammer C.U. // Tetrahedron Lett. 1983.
Vol. 24. N 36. P. 3839. 83. Higama T., Kai M. // Tetrahedron Lett. 1982.
Vol. 23. N 20. P. 2103. 84. Cativiela C., Diaz De Willegas M.D., Melendez E.
// Tetrahedron. 1986. Vol. 42. N 2. P. 583. 85. Elrod L.F., Holt E.M.,
Mappelli C., Stammer C.H. // J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1988. N 4.
P. 252. 86. Mapelly C., Elrod L.F., Holt E.M., Stammer C.H. // Tetrahedron.
1989. Vol. 45. N 14. P. 4377. 87. Wakamija T., Oda Y., Fugita H., Shiba T. //
Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27. N 19. P. 2143. 88. Arenal I., Bernabe M.,
Fernandez-Alvares E. e.a. // J. Heterocycl. Chem. 1983. Vol. 20. N 3. P. 607.
89. Fernandez M.D., de Frutos M.P., Marco J.L., Bernabe M. // Tetrahedron
Lett. 1989. Vol. 30. N 23. P. 3101.

90. Bland J.M., Stammer C.H. // J. Org.Chem. 1984. Vol. 49. N 9. P. 1634. 91. Bland J., Shah A., Bortolussi A., Stammer C.H. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. N 5. P. 992. 92. Award W.I., Fateen A.K., Zaued M.A. // Tetrahedron. 1964. Vol. 20. N 4. P. 891. 93. Hines J.W., Brithalle E.G., Sato M., Stammer C.H. // J. Org. Chem. 1976. Vol. 41. N 8. P. 1466. 94. Arenal I., Bernabe H., Fernandez-Alvarez E., Penades S. // Synthesis. 1985. N 85. P. 773. 95. Arenal I., Bernabe M., Cuevas O., Fernandez-Alvarez E. // Tetrahedron. 1983. Vol. 39. N 8. P. 1387. 96. Bernabe M., Cuevas O., Alvatez E., Fernandez M. // Tetrahedron Lett. 1977. N 11. P. 856.