

50  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. М. В. ЛОМОНОСОВА

---

Химический факультет



004612005

На правах рукописи

*Семагин*

**Чемагин Андрей Валерьевич**

**СИНТЕЗ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ЦИКЛОПРОПАНОВЫХ  
АМИНОКАРБОНОВЫХ И АМИНОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ**

02.00.03 — органическая химия  
02.00.08 — химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**28 ОКТ 2010**

Москва — 2010

*61*

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета  
МГУ им. М.В. Ломоносова.

Научные руководители:

доктор химических наук, вед. научн. сотр.  
**Кузнецова Т. С.**

кандидат химических наук, ст. научн. сотр.  
**Яшин Н. В.**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук  
**Лермонтов Сергей Андреевич**

доктор химических наук, профессор  
**Коротев Михаил Петрович**

Ведущая организация:

Институт Элементоорганических Соединений  
им. А. Н. Несмеянова РАН

Защита состоится «10» ноября 2010 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.69 по химическим наукам при Московском Государственном Университете им. М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ.

Автореферат разослан « 8 » октября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор химических наук



Магдесиева Т.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Ограничение конформационной подвижности является на сегодняшний день одним из наиболее широко используемых приемов в медицинской химии при выборе перспективных в качестве лигандов тех или иных рецепторов структур для синтеза. Применение данного подхода позволяет создавать физиологически активные вещества с улучшенными параметрами активности, биодоступности и селективности. Одним из наиболее часто используемых методов ограничения подвижности является введение в молекулы перспективных соединений циклических фрагментов, в частности, малых циклов. В настоящее время актуальным направлением является поиск новых конформационно жестких аналогов природных аминокислот. Аминокислоты, содержащие циклопропановый фрагмент, входят в состав высокоэффективных фармацевтических препаратов, играют важную роль в изучении процессов метаболизма и механизмов действия ферментов. Встроенные в пептидные последовательности, они изменяют структуру белка и, как следствие, биологические свойства. В отличие от непредельных аминокислот, циклопропановые аминокислоты сохраняют асимметрические центры.

Еще одним мощным инструментом создания физиологически активных веществ является биозостерическая замена, позволяющая модифицировать соединение-лидер с целью улучшения фармакологических характеристик. Для карбоксильной группы в качестве одной из наиболее распространенных биозостерных групп можно выделить фосфонатную.  $\alpha$ -Аминофосфоновые кислоты как аналоги соответствующих аминокислот в последнее время находят все большее применение в качестве антибактериальных препаратов, гербицидов и регуляторов роста растений. Тетраэдрическая структура фосфонатной группы делает возможным использование аминокислот в качестве «аналогов переходного состояния», что было использовано для создания ингибиторов ферментов. Область применения аминокислот не ограничивается созданием физиологически активных веществ. Как полифункциональные соединения, они могут выступать в роли лигандов, что позволяет их использовать при создании ионселективных электродов, селективных комплексонов и экстрагентов, транспортных агентов и ионообменных смол.

Особый интерес представляют циклопропановые  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты как биозостерные, с уменьшенной конформационной подвижностью, аналоги соответствующих аминокислот. Анализ литературных данных показал, что этим соединениям уделяется существенно меньше внимания, по сравнению с циклопропановыми аминокислотами, и с ациклическими аминокислотами. Более того, отсутствует общий метод синтеза аминокислот, содержащих малые циклы. Поэтому разработка общего универсального подхода к таким соединениям является актуальной задачей.

**Целью настоящей работы** явился целенаправленный синтез двухосновных аминокислот спиропентанового ряда — потенциальных лигандов глутаматных рецепторов — 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой и 4-амино(карбоксии)метилспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислот, синтез конформационно жестких аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, изучение реакционной способности diaзофосфонатов по отношению к алкенам с разработкой на этой основе общих синтетических подходов к  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам, содержащим малые циклы.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Разработаны и выполнены синтезы новых двухосновных аминокислот спиропентанового ряда — 4-(амино(карбоксии)метил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты и 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты, перспективных потенциальных лигандов глутаматных рецепторов.

Предложены методы синтеза спиросочлененных циклопропановых аминокислот — конформационно жестких аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и перспективных лигандов ГАМК-рецепторов.

Изучена реакционная способность diaзофосфонатов по отношению к олефинам различного строения в условиях каталитического [1+2]-циклоприсоединения. Выявлены закономерности протекания реакции в зависимости от строения исходных субстратов.

Предложен новый метод синтеза перспективного diaзореагента для получения циклопропановых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот — нитро(dиазо)метилфосфоната и изучены его реакции с алкенами. Показано, что, в зависимости от строения олефина, нитрофосфонокарбен наряду с основным направлением реагирования — [1+2]-циклоприсоединением к алкенам с образованием  $\alpha$ -нитроциклопропанфосфонатов — может выступать в качестве 1,3-диполя или перегруппировываться в нитрокарбонилфосфонат.

Разработан препаративно-удобный общий метод синтеза  $\alpha$ -аминоциклопропанфосфоновых кислот, основанный на восстановлении нитрофосфонатов с последующим гидролизом диэтоксифосфорильного фрагмента. Получен ряд новых циклопропановых и триангулановых аминофосфоновых кислот.

Впервые изучена реакция аминофосфорилирования в ряду альдегидов, содержащих малые циклы. Получен ряд  $\alpha$ -амино- $\alpha$ -циклопропилфосфонатов, непосредственных синтетических предшественников биоизостерных аналогов циклопропилглицина.

**Апробация работы.** Основные материалы диссертации были представлены в виде устных докладов на международных конференциях студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2007» (Москва, 2007) и «Ломоносов-2009» (Москва, 2009),

на пятой международной конференции молодых ученых по органической химии InterY-COS 2009 (St.-Petersburg, 2009), Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2009), XII Молодежной конференции по органической химии (Суздаль, 2009), а также на Международном Симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Мисхор, 2010).

Данная работа была выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 05-03-32906), Российской Академии Наук (программа «Биомолекулярная и медицинская химия») и Минобрнауки РФ (гранты НШ 2552.2006.3 и МК 3156.2005.3).

**Публикации.** По результатам работы опубликовано 4 статьи и 13 тезисов докладов.

**Структура работы.** Диссертация изложена на 157 страницах и состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза и реакционной способности диазосоединений, содержащих фосфонатную группу, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа содержит 95 схем, 45 таблиц и 6 рисунков, библиографический список состоит из 202 литературных ссылок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Экспериментальные исследования, выполненные в работе, проводились в двух направлениях. Первая часть работы посвящена целенаправленному синтезу спироциклических циклопропановых аминокислот — конформационно жестких аналогов глутаминовой и  $\gamma$ -аминоасляной кислот. Во второй части диссертационной работы была изучена реакция Кабачника-Филдса в ряду циклопропил- и циклобутилкарбальдегидов, исследованы реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазофосфонатов к олефинам и разработаны подходы к циклопропановым  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам различного строения.

### 1. Синтез спироциклических циклопропановых аминокислот.

Синтез целевых спиросочлененных циклопропановых аминокислот 1–4 (Рис. 1) был осуществлен на основе реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазоацетатов к замещенным метиленициклоалканам, содержащим сложноэфирные группировки в малом цикле, с последующей трансформацией полученных аддуктов в конечные соединения.

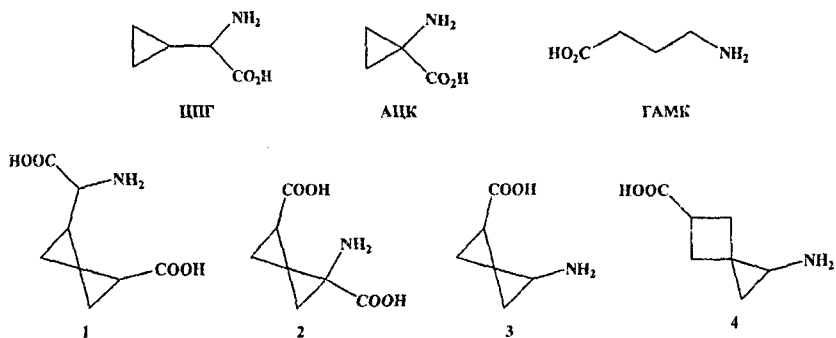


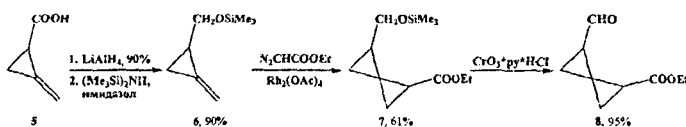
Рисунок 1. Целевые циклопропановые аминокислоты 1–4.

Следует подчеркнуть, что аминокислоты 1 и 2 являются представителями двух разных типов циклопропановых аминокислот. Так, 4-амино(карбокси)метилспиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота (1) может быть рассмотрена, как производное циклопропилглицина (ЦПГ), в то время, как 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновая кислота (2) относится к ряду 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (АЦК). В соответствии с этим, методы синтеза данных соединений имеют существенные различия.

### 1.1. Синтез 4-(амино(карбокси)метил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (1).

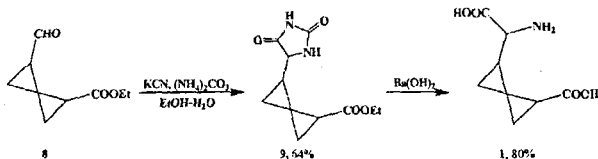
Ранее в нашей лаборатории было показано, что препаративно-удобным методом синтеза циклопропилглидинов является реакция Штреккера в модификации Бухерера-Берга с использованием в качестве исходных соединений альдегидов, содержащих малые циклы. Мы применили эту стратегию в синтезе двухосновной аминокислоты **1**, с использованием спиропентанового альдегида **8**. Это соединение было получено окислением аддукта **7**, получаемого [1+2]-циклоприсоединением диазоуксусного эфира к защищенному по гидроксильной группе метиленициклопропанкарбинолу **6** (Схема 1).

Схема 1.



Из альдегида **8** был получен непосредственный предшественник целевой аминокислоты **1** — гидантоин **9**, гидролиз которого до целевой аминокислоты **1** может быть осуществлен с применением как щелочных, так и кислотных реагентов (Схема 2). Поскольку гидантоин **9** содержит лабильный спиропентановый фрагмент, то использовать кислотный гидролиз нецелесообразно ввиду возможного раскрытия трехчленных циклов напряженной спиропентановой системы.

Схема 2.



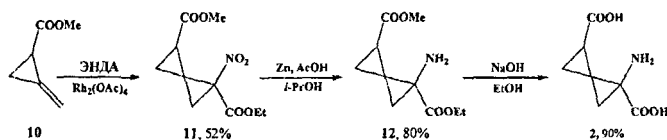
Поэтому мы выбрали метод разложения гидантоина **9** в щелочной среде с использованием гидроксида бария, что позволило нам получить двухосновную спиропентановую аминокислоту **1** с высоким выходом.

### 1.2. Синтез 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты (2).

Вторым перспективным соединением, представляющим интерес в качестве лиганда глутаматных рецепторов, является 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновая кислота (**2**), являющаяся производным АЦК. Предложенный нами метод включает реакцию [1+2]-циклоприсоединения этилнитродиазоацетата (ЭНДА) к метиленициклопропанкарбоксилату, и эта реакция позволяет вводить в молекулу исходного олефина трехчленный цикл, содер-

жащий функциональные группы, превращаемые в аминокислотный фрагмент с помощью традиционных препаративных методов (Схема 3).

Схема 3.

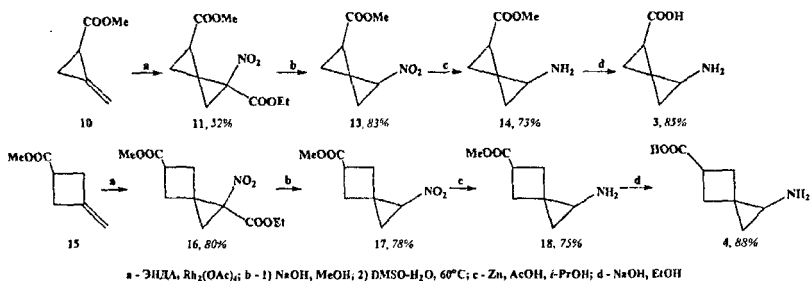


Реакция каталитического [1+2]-циклоприсоединения протекает с образованием аддукта **11** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 с умеренным выходом. Важным моментом является выбор подходящего восстановителя для нитрогруппы, с учетом лабильности спиропентанового фрагмента соединения **11**. При оптимизации условий осуществления этой реакции мы нашли, что при восстановлении нитроэфира **11** в системе  $\text{Zn}-\text{AcOH}-i\text{-PrOH}$  в мягких условиях с высоким выходом образуется соответствующий аминокислотопропанкарбоксилат **12**, при омылении которого спиртовым раствором NaOH была получена целевая аминокислота **2** с высоким выходом.

### 1.3. Синтез конформационно жестких аналогов $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

Реакция каталитического [1+2]-циклоприсоединения этилнитродиазоацетата была использована нами в синтезе еще двух перспективных аминокислот — конформационно жестких аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты — 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (**3**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (**4**) (Рис. 1). Принципиальное отличие синтеза этих аминокислот от схемы получения аминокислоты **2** заключается в наличии стадии декарбоксилирования сложноефирной группы, расположенной в положении к нитрогруппе (Схема 4, стадия **b**).

Схема 4.



a - EtNDA,  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ; b - 1) NaOH, MeOH, 2)  $\text{DMSO}-\text{H}_2\text{O}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; c - Zn, AcOH, *i*-PrOH; d - NaOH, EtOH



Обработка  $\alpha$ -нитрокарбоксилатов **11** и **16** 0.5 экв спиртового раствора NaOH позволяет селективно гидролизовать COOEt-группу в этих соединениях. При последующем нагревании полученных солей во влажном ДМСО протекает декарбоксилирование, приводящее к образованию метил-4-нитроспиро[2.2]гексан-1-карбоксилата (**13**) и метил-1-нитроспиро[2.3]гексан-5-карбоксилата (**17**) с высокими выходами. Для восстановления нитросоединений **13** и **17** была использована система Zn-AcOH-*i*-PrOH, соответствующие амины **14** и **18** были получены с высокими выходами. Гидролиз спиртовым раствором NaOH позволил получить целевые спиросоочлененные циклопропановые аминокислоты **3** и **4**, относящиеся к новым конформационно жестким аналогам  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Образцы синтезированных аминокислот **3** и **4** в настоящее время переданы на испытания физиологической активности.

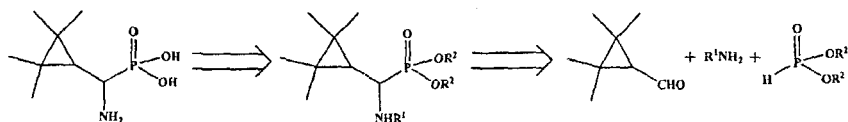
## 2. Изучение реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазофосфонатов к олефинам. Синтез циклопропановых $\alpha$ -аминофосфоновых кислот.

Следующим этапом проводимых в данной работе исследований явилась разработка общих синтетических подходов к биоизостерным аналогам циклопропановых аминокислот —  $\alpha$ -аминофосфоновым кислотам, содержащим малые циклы. Как и в случае карбоксилатов, аминофосфонаты можно разделить на две большие группы — биоизостерные аналоги циклопропилглицина и биоизостерные аналоги 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты. Соответственно, подходы к синтезу соединений из этих групп различны — для аналогов ЦПГ мы использовали реакцию Кабачника-Филдса, а для аналогов АЦК были разработаны карбеновые методы синтеза.

### 2.1. Синтез $\alpha$ -циклопропил- $\alpha$ -аминофосфонатов.

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время отсутствуют общие методы синтеза биоизостерных аналогов циклопропилглицинов. Мы предположили, что синтез  $\alpha$ -циклопропилзамещенных  $\alpha$ -аминофосфонатов может быть реализован в соответствии с нижеприведенной ретросинтетической схемой (Схема 5).

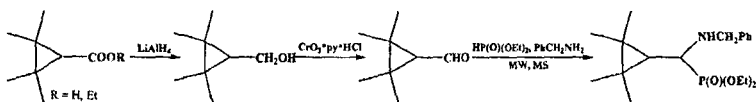
Схема 5.



\*Изучение физиологической активности проводится в рамках сотрудничества с Центром психического здоровья РАМН.

Препаративно-удобным методом синтеза 1-аминофосфонатов различного строения является реакция Кабачника-Филдса, основанная на взаимодействии карбонильных соединений с первичными аминами и диалкилфосфитами. Однако, согласно литературным данным, изучение реакционной способности альдегидов, содержащие малые циклы, в этой реакции ранее не проводилось. Поэтому представляло интерес изучить в реакции Кабачника-Филдса следующих альдегидов циклоалканового ряда 8, 19–22 (Табл. 1).

Таблица 1. Синтез аминофосфонатов, содержащих малые циклы.



Карбоксилат	Спирт	Выход, %	Альдегид	Выход, %	Аминофосфонат	Выход, %
 23	 26	96	 19	44	 30	70
 24	 27	86	 20	54	 31	74
 5	 28	90	 21	88	 32	71
 25	 29	90	 22	38	 33	68
	 7		 8	95	 34	66

Альдегиды, содержащие малые циклы, были получены из соответствующих карбоксилатов 5, 23–25 по двухстадийной схеме: восстановление—окисление (Табл. 1). Первоначально выполняли восстановление циклопропилкарбоксилатов алюмогидридом лития

до спиртов, которые затем окисляли по методу Кори до альдегидов с удовлетворительными выходами. Альдегид **8** был получен ранее при выполнении синтеза двухосновной аминокислоты **1**.

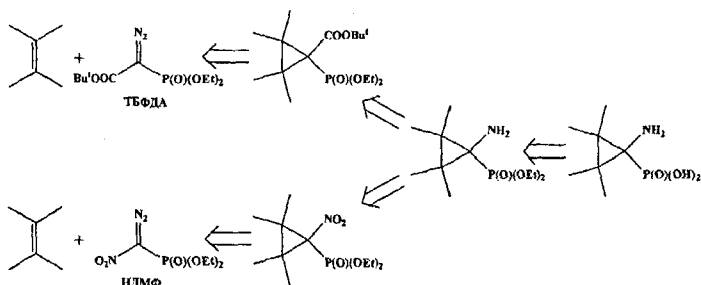
Синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов из альдегидов по реакции Кабачника-Филдса хорошо изучен и подробно представлен в литературе. Как правило, использование этого метода предполагает проведение реакций в сравнительно жестких условиях с использованием в качестве катализаторов активных кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  и т.д.) или при длительном нагревании. Такие особенности проведения реакции делали невозможным ее использование для альдегидов, содержащих лабильные циклопропановые группировки. Нам удалось осуществить аминофосфорилирование серии альдегидов **8**, **19–22**, применив метод синтеза  $\alpha$ -аминофосфонатов в условиях микроволнового содействия в присутствии катализатора  $\text{CdI}_2$ . Этот метод, разработанный М.М. Кабачник и Е.В. Зобниной, позволил нам быстро (в течение 5–20 мин) в мягких условиях получить  $\alpha$ -аминофосфонаты. Мы применили данный метод для получения циклопропил- и циклобутилзамещенных 1-аминофосфонатов из лабильных альдегидов **8**, **19–22**, введя их в реакцию с диэтилфосфитом и бензиламином в присутствии  $\text{CdI}_2$  при микроволновом облучении. Для удаления образующейся в ходе реакции воды были использованы молекулярные сита с размером пор 4 Å. В результате была получена серия  $\alpha$ -аминофосфонатов **30–34** в рацемической форме с хорошими выходами в мягких условиях (Табл. 1).

Синтезированные фосфонаты могут быть превращены в соответствующие  $\alpha$ -аминофосфоновые кислоты традиционным способом в результате снятия бензильной защитной группы и гидролиза диэтоксифосфорильного фрагмента. Особо следует отметить синтез спиропентанового аминофосфоната **34**, являющегося предшественником биоизо-стерного аналога синтезированной в данной работе двухосновной аминокислоты **1**.

## 2.2. Изучение реакционной способности диазофосфонатов по отношению к олефинам.

При разработке методов получения циклопропансодержащих аминофосфоновых кислот — аналогов АПК — основное внимание было направлено на изучение карбеновых подходов к соединениям данного типа. В этом случае ключевым моментом является выбор соответствующего диазосоединения. Перспективное диазосоединение должно содержать функциональные группы, которые можно доступным образом трансформировать в аминофосфонатный фрагмент. Наиболее распространенными предшественниками аминогруппы являются нитро- и *трет*-бутоксикарбонильная группы, поэтому мы остановили свой выбор на двух диазореагентах — *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетате (ТБФА) и диэтил(нитро(диазо)метил)фосфонате (НДМФ) (Схема 6).

Схема 6.

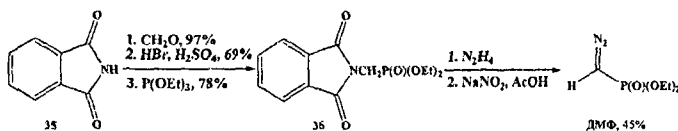


Прежде, чем приступить к изучению реакционной способности вышеуказанных диазосоединений, было предпринято исследование реакционной способности незамещенного диазофосфоната — диэтилфиазометилфосфоната (ДМФ) по отношению к олефинам различного строения, поскольку в литературе отсутствует достаточное количество информации по данному вопросу.

### 2.2.1. Реакции диэтил(дiazометил)фосфоната с алкенами.

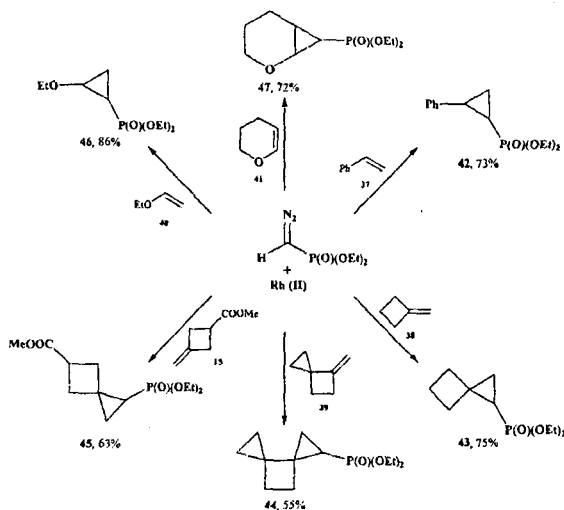
Незамещенный диазофосфонат (ДМФ) синтезировали по литературной методике из фталимида (Схема 7). До наших работ было описано каталитическое присоединение ДМФ к некоторым алкенам, преимущественно к стиrolам, в присутствии медных или родиевых катализаторов с образованием соответствующих фосфоноциклопропанов.

Схема 7.



Мы изучили реакционную способность ДМФ в условиях каталитического [1+2]-циклоприсоединения по отношению к олефинам различного строения с использованием в качестве катализатора ацетата родия (II), в том числе к олефинам, содержащим малые циклы. Было найдено, что этот реагент гладко присоединяется к олефинам с пространственно незатрудненной двойной связью 15, 37–39 с образованием соответствующих циклопропановых аддуктов 42–45 с хорошими выходами (Схема 8). Такие же результаты наблюдаются и для донорных алкенов — винилэтилового эфира 40 и дигидропирана 41.

Схема 8.

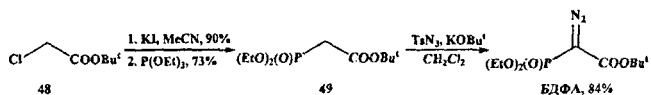


При возрастании стерической нагруженности непредельного субстрата выход циклопропана резко падает. Так, в реакционной смеси гексена-1 доля циклопропана, по данным спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$ , не превышает 15%. В случае циклогексена — алкена с 1,2-дизамещенной двойной связью — образования циклопропана не происходит вообще, аналогичная ситуация наблюдается и для тетразамещенных алкенов — бициклопропилидена и бициклобутилидена.

### 2.2.2. Реакции *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата с алкенами.

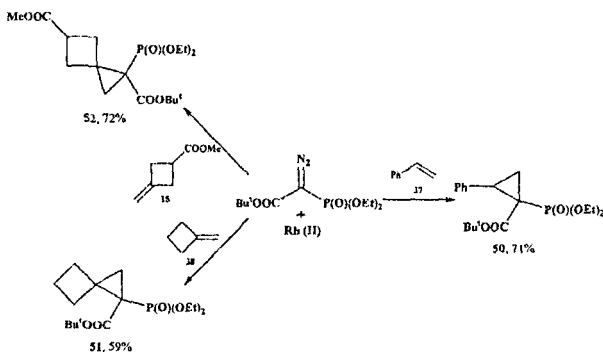
На следующем после изучения реакции ДМФ с олефинами этапе работы, нами была исследована реакционная способность замещенных диазофосфонатов, содержащих дополнительную функциональную группу, являющуюся синтетическим эквивалентом аминогруппы. В литературе описано несколько методик синтеза различных диэтоксифосфорилдиазоацетатов, а также единичные примеры участия этих соединений в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения. Синтез диазофосфоната, содержащего *трет*-бутоксикарбонильную группу (ТБФА) был осуществлен из коммерчески доступного *трет*-бутилхлорацетата 48 по известной методике (Схема 9).

Схема 9.



Изучая поведение ТБФДА в условиях каталитического [1+2]-циклоприсоединения к различным олефинам, мы обнаружили, что данный диазореагент обладает неожиданно низкой реакционной способностью — циклопропаны удалось получить лишь из пространственно незатрудненных алкенов при существенном нагревании. Выделить и охарактеризовать удалось лишь три новых представителя ряда *tert*-бутоксифосфоноциклопропанов 50–52 (Схема 10).

Схема 10.

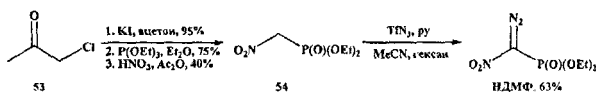


Таким образом, несмотря на доступность исходного диазосоединения ТБФДА разработка общего подхода к получению циклопропановых  $\alpha$ -аминофосоновых кислот на его основе представляется нецелесообразным, поскольку круг алкенов, активных в реакции циклофосфонирования, сильно ограничен.

### 2.2.3. Реакции диэтил(нитро(диазо)метил)фосфоната с алкенами.

В литературе описан единичный пример синтеза диэтил(нитро(диазо)метил)фосфоната (НДМФ), рассматриваемого нами в качестве перспективного реагента для синтеза циклопропановых аминофосоновых кислот. Этот метод получения НДМФ основан на нитровании незамещенного диазосоединения пентаоксидом азота и имеет ряд существенных недостатков, таких как невысокий выход продукта нитрования и сложность его выделения из реакционной смеси. По-видимому, именно с этими факторами связано то, что реакционная способность и синтетический потенциал нитродиазосоединения не были изучены до настоящего времени. Нами был разработан альтернативный, более простой метод синтеза НДМФ из коммерчески доступного хлорацетона 53 (Схема 11).

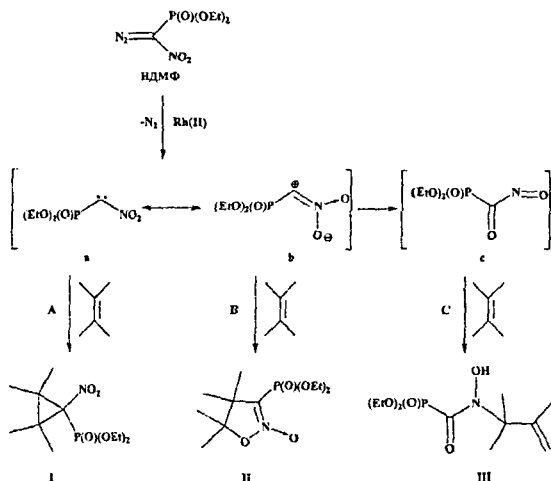
Схема 11.



Реакции Финкельштейна и Арбузова с последующим нитрованием приводят к нитрофосфонату **54**, введение которого в реакцию диазопереноса с трифлилазидом в присутствии пиридина приводит к образованию диазосоединения НДМФ с хорошим выходом.

Мы изучили широкий ряд олефинов в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения с НДМФ в присутствии  $Rh_2(OAc)_4$ . Было установлено, что, в зависимости от строения исходного алкена могут реализовываться три пути взаимодействия НДМФ с олефинами (Схема 12).

Схема 12.

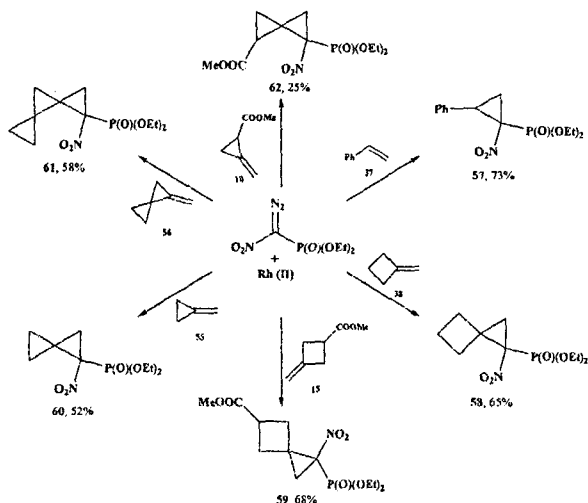


В соответствии с предложенной схемой, при взаимодействии с родиевым катализатором НДМФ теряет молекулу азота с образованием нитро(диэтоксифосфорил)карбена **a**. [1+2]-Циклоприсоединение этого карбена к алкенам, приводящее к получению  $\alpha$ -нитроциклопропилфосфонатов **I**, является основным направлением реакции (путь **A**) для большинства изученных алкенов. Кроме этого, в отдельных случаях карбен **a** может реагировать как 1,3-диполь, образуя N-оксиды изоксазолинов **II** (путь **B**, реакция [3+2]-циклоприсоединения), или необратимо перегруппировываться в ацилнитрозонтермедиат **c**, который далее реагирует как снотиф с образованием производных гидроксикарбамоилфосфоновой кислоты **III** (путь **C**, еновая реакция).

Мы обнаружили, что НДМФ, в целом, гладко присоединяется к пространственно незатрудненным алкенам в присутствии каталитических количеств ацетата родия (II) с образованием нитроциклопропилфосфонатов **57–62** с выходами от умеренных до высоких (Схема 13). Изучение в этой реакции олефинов с малыми циклами представляло особый

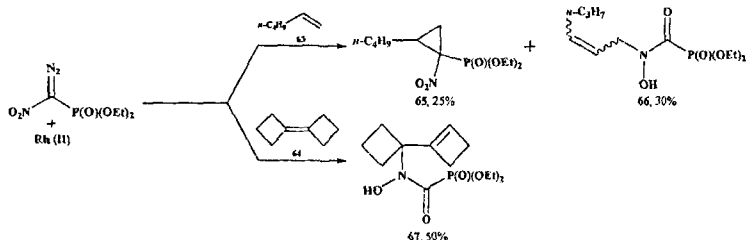
интерес, поскольку образующиеся аддукты являются непосредственными предшественниками новых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот циклопропанового и триангуланового рядов.

Схема 13.



По мере возрастания стерических затруднений в олефиновом субстрате и, соответственно, падения реакционной способности алкена, выходы циклопропанов понижаются и наблюдается образование побочных продуктов и продуктов разложения нитрофосфорилкарбена. Так, уже для гексена-1 выход циклопропана **65** составляет 25%, а основным продуктом является производное гидроксикарбамоилфосфоновой кислоты **66**, образующееся в результате изомеризации карбена в нитрозосоединение, которое далее вступает с алкенами в еновую реакцию (Схема 14). В случае бициклобутилидена **64** образования циклопропана не происходит и единственным продуктом является фосфонат **67**, в то время как в реакционных смесях циклогексена с НДМФ и бициклопропилидена с НДМФ присутствуют лишь продукты разложения диазоагента.

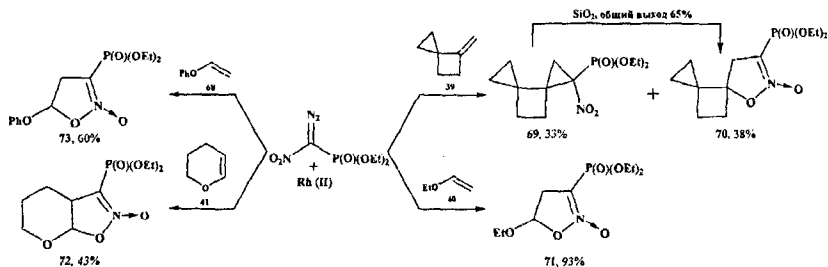
Схема 14.





Необычную реакционную способность НДМФ проявляет по отношению к олефинам **39–41**, **68** (Схема 15). Так, в случае донорных алкенов — виниловых эфиров **40**, **41**, **68** — единственными продуктами реакции с НДМФ являются N-оксиды изоксазолинов **71–73**, которые образуются в результате каталитического [3+2]-циклоприсоединения. Согласно данным спектроскопии ЯМР, в реакционной смеси метилениспирогексана **39** присутствуют сигналы как циклопропана **69**, так и изоксазолина **70** в примерно равных соотношениях.

Схема 15.



Однако, при попытке разделить смесь хроматографически, нитроциклопропилфосфонат **69** в чистом виде выделить не удалось, а N-окись **70**, напротив, была выделена с удвоенным выходом. Этот факт свидетельствует о полной изомеризации циклопропана **69** в изоксазолин **70** на силикагеле. В литературе имеются примеры подобного поведения нитроциклопропанкарбоксилатов. Кроме того, описана реакция изомеризации циклопропанов в N-оксиды при нагревании или под действием кислот Льюиса. По-видимому, движущей силой процесса изомеризации с раскрытием трехчленного цикла является уменьшение напряжения в циклопропановом фрагменте.

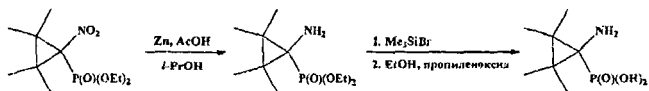
### 2.3. Синтез α-аминоциклопропилфосфоновых кислот.

Сравнивая данные, полученные в результате изучения реакционной способности НДМФ и ТБФДА по отношению к алкенам, мы пришли к выводу, что наиболее целесообразным для синтеза циклопропановых аминокислот является использование именно НДМФ, который гладко и предсказуемо реагирует с олефинами, содержащими малые циклы, и на основе которого удалось получить достаточно многочисленный ряд новых циклопропановых α-нитрофосфонатов **57–62**, **65**.

Полученные при циклопропанировании олефинов НДМФ нитроциклопропановые аддукты **57–62**, **65** были использованы в синтезе α-аминоциклопропанфосфоновых кислот. Ключевой стадией их синтеза является восстановление нитрогруппы до аминогруппы. Сложность выбора восстановителя, как и в случае ранее синтезированных циклопропано-

вых аминокислот, связана с наличием лабильного трехчленного цикла, который может раскрываться в условиях гидрогенолиза. Мы показали, что  $\alpha$ -нитрофосфонаты, содержащие циклопропановый фрагмент, гладко восстанавливаются в системе  $Zn-AcOH-i-PrOH$  до аминокфосфонатов 74–79 в мягких условиях с высокими выходами без образования побочных продуктов (Табл. 2). Следует также отметить, что эти реакции являются первыми примерами восстановления нитросоединений, содержащих фосфонатную группировку в  $\alpha$ -положении к нитрогруппе.

Таблица 2. Восстановление и гидролиз  $\alpha$ -нитроциклопропанфосфонатов.



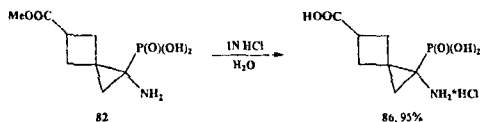
Нитрофосфонат	Аминофосфонат	Выход, %	Аминофосфоновая кислота	Выход, %
 57	 74	81	 80	93
 58	 75	86	 81	95
 59	 76	85	 82	82
 60	 77	91	 83	94
 61	 78	89	 84	92
 65	 79	91	 85	87

Для расщепления дитоксифосфорильной группы известны два основных метода — кипячение с концентрированной кислотой и обработка триметилсилилгалогенидами. Для напряженных циклопропановых систем применение сильнокислых сред нежелательно, поскольку это может приводить к раскрытию малого цикла, поэтому мы решили использовать для гидролиза фосфонатной группы триметилсилильные реагенты. Было показано, что циклопропановые  $\alpha$ -аминофосфонаты при взаимодействии с триметилсилилбромидом в мягких условиях с последующей обработкой смесью этанола и пропиленоксида

образуют целевые  $\alpha$ -аминоциклопропанфосфоновые кислоты **80–85** с выходами, близкими к количественным (Табл. 2).

Для получения спирогексановой кислоты **86**, представляющей интерес в качестве биоизостерного конформационно жесткого аналога глутаминовой кислоты, потребовалась дополнительная стадия гидролиза СООМе-группы в соединении **82** (Схема 16). Эта задача была успешно решена путем обработки сложного эфира разбавленной соляной кислотой, в результате чего с практически количественным выходом была получена целевая аминокислотная кислота **82** в виде гидрохлорида.

Схема 16.



Таким образом, нами был разработан препаративно удобный карбеновый метод синтеза циклопропановых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот, являющихся биоизостерными аналогами  $\alpha$ -аминоциклопропанкарбоновых кислот. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности и универсальности предложенного подхода.

### Выводы

1. Разработаны и осуществлены синтезы двухосновных аминокислот спиропентанового ряда — 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой и 4-(амино(карбокси)метил)-спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислот — перспективных лигандов глутаматных рецепторов.
2. Предложен подход к синтезу 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот — новых конформационно жестких лигандов ГАМК-рецепторов.
3. Выполнено комплексное исследование реакционной способности диазофосфонатов по отношению к различным олефинам. Проведено сравнение реакционной способности трех диазофосфонатов — диазометилфосфоната (ДМФ), *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (ТБФДА) и диэтил(нитро(диазо)метил)фосфоната (НДМФ). Показано, что НДМФ существенно более реакционноспособен и, ввиду этого, более удобен для синтеза  $\alpha$ -аминоциклопропанфосфоновых кислот.

4. Разработан новый удобный метод синтеза диэтил(нитро(диазо)метил)фосфоната (НДМФ) — перспективного diazoreagenta для получения  $\alpha$ -нитроциклопропилфосфонатов — предшественников аминокислот циклопропанового ряда.
5. Изучены основные закономерности каталитического взаимодействия НДМФ с олефинами, в том числе содержащими малые циклы. Установлено, что, в зависимости от структуры исходного алкена, реализуются три направления реагирования:
  - а. реакции [1+2]-циклоприсоединения, приводящие к образованию нитрофосфоциклопропанов (основное направление реакции);
  - б. реакции [3+2]-циклоприсоединения с образованием N-оксидов изоксазолинов (для донорных алкенов);
  - в. изомеризация карбена в нитрозосоединение, реагирующее с алкенами с образованием гидроксикарбамилфосфонатов.
6. Разработан препаративно-удобный метод синтеза  $\alpha$ -аминоциклопропилфосфонатов, включающий восстановление нитрогруппы и расщепление фосфонатного фрагмента. Синтезирована серия циклопропановых  $\alpha$ -аминофосфонатов.
7. Впервые изучена реакция аминокислотирования в ряду альдегидов, содержащих малые циклы, в результате чего синтезирован ряд новых аминокислот циклопропанового и циклобутанового рядов — предшественников биозостерных аналогов циклопропилглицина.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефилов. Новый метод получения 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты. *ДАН*, **2008**, *419* (6), 772–774.
2. N. V. Yashin, E. V. Villemson, A. V. Chemagin, E. B. Averina, M. M. Kabachnik, T. S. Kuznetsova. Synthesis of novel  $\alpha$ -aminophosphonates containing small rings. *Synthesis*, **2008**, (3), 464–468.
3. A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov. Diethyl Nitrodiazomethylphosphonate: Synthesis and Reactivity towards Alkenes. *Synthesis*, **2010**, (2), 259–266.
4. A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov. Synthesis of  $\alpha$ -Aminocyclopropylphosphonic Acids. *Synthesis*, **2010**, (19), 3379–3383.
5. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин. Синтез 4-(аминокарбоксиметил)-спиро[2.2]пентанкарбоновой кислоты. XII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005», Москва, 12–15 апреля **2005**, 192.
6. A. V. Chemagin, N. V. Yashin, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov. The first synthesis of racemic 4-(aminocarboxymethyl)-spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid. 4th International Youth Conference on Organic Synthesis, Saint-Petersburg, Russia, June 27–30 **2005**, 248.
7. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова. Подходы к получению двухосновных аминокислот спиропентанового ряда. Синтез 4-(амино(карбоксиметил)спиро[2.2]пентанкарбоновой кислоты. IX Научная школа-конференция по органической химии, Звенигород, 11–15 декабря **2006**, 394.
8. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин. Подходы к получению двухосновных аминокислот спиропентанового ряда. XIV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2007», Москва, 11–14 апреля **2007**, 311.
9. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова. Синтез новых 1-аминофосфонатов, содержащих малые циклы. X Молодежная конференция по органической химии, Уфа, 26–30 ноября **2007**, 67.

10. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин. Синтез новых неприродных спироциклических аминокислот, содержащих малые циклы. XV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2008», Москва, 8–11 апреля 2008, 533.
11. Н. В. Яшин, А. В. Чемагин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова. Синтез  $\alpha$ -аминофосфонатов циклопропанового ряда. XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград, 3–6 июня 2008, 87.
12. Н. В. Яшин, А. В. Чемагин, Е. Б. Аверина. Синтез новых аминокислот спиропентанового и спирогексанового рядов — потенциальных лигандов mGluRs и GABA-рецепторов. XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград, 3–6 июня 2008, 166.
13. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин. Диэтилнитродиазометилфосфонат: получение и изучение его реакционной способности по отношению к олефинам. XV Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2009», Москва, 13–18 апреля 2009.
14. A. V. Chemagin, N. V. Yashin, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova. Diethyl nitrodiazomethylphosphonate: synthesis and reactivity towards olefins. 5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists, Saint-Petersburg, Russia, June 22–25, 2009, 36.
15. Н.В. Яшин, А.В. Чемагин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова. Диэтилнитродиазометилфосфонат: синтез и изучение реакционной способности по отношению к алкенам. Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем», Москва, 21–23 октября 2009, 52.
16. А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефирова. Диэтилнитродиазометилфосфонат: получение и изучение реакционной способности по отношению к олефинам. XII Молодежная конференция по органической химии, Суздаль, 7–11 декабря 2009, 184.
17. А.В. Чемагин, Н.В. Яшин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова. Диэтил(нитро(диазо)метил)фосфонат: получение и использование в синтезе циклопропановых  $\alpha$ -аминофосфоновых кислот. International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry», Miskhor, June 21–25, 2010, С-231.

Отпечатано в копицентре « СТ ПРИНТ »  
Москва, Ленинские горы, МГУ, 1 Гуманитарный корпус.  
e-mail: [globus9393338@yandex.ru](mailto:globus9393338@yandex.ru) тел.: 939-33-38  
Тираж 110 экз. Подписано в печать 07.10.2010 г.