

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

Химический факультет

На правах рукописи



Яшин Николай Владимирович

**Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда –
конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных
аминокислот**

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2016

Содержание

Список используемых сокращений	6
Введение	8
Глава 1. Синтез циклопропановых аминокислот и конформационно-жестких аналогов γ-аминомасляной кислоты (литературный обзор).....	16
1.1. Синтез производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты.....	16
1.1.1. Реакции алкилирования глициновых эквивалентов 1,2-электрофилами.....	17
1.1.2. Внутримолекулярная циклизация производных γ -замещенных аминокислот ...	26
1.1.3. Циклопропанирование алкенов под действием диазосоединений, илидов и карбеновых интермедиатов	29
1.1.4. Другие методы синтеза 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот.....	44
1.2. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда.....	46
1.2.1. Производные циклопропилглицина	46
1.2.2. (2-Карбоксициклопропил)глицины	55
1.2.3. 3,4-Метанопролины.....	64
1.3. Синтез конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).....	73
1.3.1. Аминокислоты, содержащие двойную связь.....	74
1.3.2. Аминокислоты, содержащие циклопропановый фрагмент.....	75
1.3.3. Циклобутановые конформационно-жесткие аналоги ГАМК	79
1.3.4. Аминокислоты, содержащие циклопентановый фрагмент	84
1.3.5. Аминокислоты, содержащие циклогексановый фрагмент.....	88
1.3.6. Аминокислоты гетероароматического ряда	94
Глава 2. Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот (обсуждение результатов).....	99
2.1. Изучение реакционной способности нитро(диазо)уксусного эфира и эфиров диазофосфоновой кислоты по отношению к алкенам	101
2.1.1. Реакции диэтил(диазометил)фосфоната (ДМФ) с алкенами.....	102
2.1.2. Реакции трет-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (БФДА) с алкенами.....	106
2.1.3. Изучение реакций этил(нитро)диазоацетата с олефинами, содержащими малые циклы	110
2.1.3.1. Реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения этил(нитро)диазоацетата (ЭНДА) к непредельным соединениям	112
2.1.3.2. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитродиазоуксусного эфира к олефинам. Перегруппировка нитро(этоксикарбонил)карбена в нитрозокетон.....	116
2.1.4. Синтез диэтил[нитро(диазо)метил]фосфоната (НДМФ) и изучение его реакций [1+2]-циклоприсоединения к алкенам.....	119
2.1.4.1. Реакции [1+2]-циклоприсоединения НДМФ к алкенам	122
2.1.4.2. Изомеризация нитро(диэтоксифосфорил)карбена в нитрозокетон.....	124
2.1.4.3. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)метилфосфоната к алкенам	126
2.2. Синтез полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых и 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот.....	128

2.2.1. Изучение реакций восстановления 1-нитроциклопропанкарбоксилатов. Синтез полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот	128
2.2.2. Синтез α -аминоциклопропанфосфоновых кислот	137
2.3. 1,1-Динитроциклопропан и нитроциклопропаны спиралинового строения. Синтез и термодинамические свойства.....	140
2.3.1. Изучение термодинамических свойств нитроциклопропанов и нитроспироциклоалканов	145
2.4. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда и их биозостерных фосфоновых аналогов	147
2.4.1. Синтез α -(метиленциклопропил)глицина	147
2.4.2. Синтез полициклических циклопропилглицинов на основе алкенов циклооктанового ряда	149
2.4.2.1. Синтез циклопропанкарбоксилатов бицикло[6.1.0]нонанового ряда	149
2.4.2.2. Синтез циклопропанкарбинолов бицикло[6.1.0]нонанового ряда.	152
2.4.2.3. Синтез циклопропанкарбальдегидов бицикло[6.1.0]нонанового ряда	154
2.4.2.4. Синтез полициклических гидантоинов и циклопропилглицинов бицикло[6.1.0]нонанового и трициклодеканового рядов	156
2.4.3. Разработка подходов к синтезу двухосновных полициклических аминокислот (167 и 177) – производных глутаминовой аминокислоты.....	158
2.4.4. Синтез α -циклопропил- α -аминофосфонатов – конформационно-жестких биозостерных аналогов циклопропилглицина	163
2.4.4.1. Синтез альдегидов, содержащих малые циклы	164
2.4.4.2. Изучение альдегидов, содержащих малые циклы, в реакции Кабачника- Филдса. Синтез α -аминофосфонатов циклопропанового и циклобутанового рядов	166
2.5. Синтез конформационно-жестких аналогов ГАМК – аминокислот спиропентанового, спирогексанового и изоксазольного рядов и их биозостерных аналогов.....	169
2.5.1. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5- карбоновой кислот (195 и 196).....	170
2.5.2. Синтез 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой (201) и 5- аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой (202) кислот.....	173
2.5.3. Изучение реакционной способности диазоэфиров по отношению к алкилзамещенным нитрилам. Синтез 5-аминометилспиро[2.3]гексан-1-фос- фоновой кислоты (213)	183
2.5.4. Синтез конформационно-жестких и биозостерных аналогов ГАМК изоксазольного ряда	187
Глава 3. Экспериментальная часть	192
3.1. Реакции ДМФ с олефинами. Синтез циклопропанфосфонатов 11–16 [422].....	193
3.2. Реакции БДМФ с олефинами Синтез циклопропанфосфонатов 20–22 [422] *	196
3.3. Реакция ЭНДА с олефинами. Синтез циклопропанкарбоксилатов 43–55, 59 , изоксазолин-N-оксидов 56–58 , гидроксамовой кислоты 60 [423, 424]*	198
3.4. Синтез НДМФ [425]*	206

3.5. Взаимодействие НДМФ с алкенами. Синтез 1-нитроциклопропанфосфонатов 65–71 , гидроксамовых кислот 72 и 73 , изоксазолин-N-оксидов 75–79 [425]*	206
3.6. Восстановление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов с использованием системы формиат аммония–Pd/C. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоксилатов 80–86 [424]*	214
3.7. Восстановление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов под действием системы Zn–уксусная кислота. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоксилатов 100–103 [426, 427]*	219
3.8. Гидролиз 1-аминоциклопропанкарбоксилатов. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот 87–93, 104–107 [424, 426, 427]*	221
3.9. Восстановление α -нитроциклопропанфосфонатов. Синтез 1-аминоциклопропанфосфонатов 108–113 [429]*	224
3.10. Гидролиз α -аминоциклопропанфосфонатов. Синтез 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот 114–120 [429]*	227
3.11. Синтез 1,1-динитроциклопропана 121 [430]* и нитроспиранов 123, 127–130 [423]*	230
3.11.1. Гидролиз 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и декарбоксилирование натриевых солей 1-нитроциклопропанкарбоновых кислот. Синтез нитроспиранов 127–130 [423]*	232
3.12. Получение аминокислот циклопропилглицинового ряда	234
3.12.1. Присоединение диазоуксусного эфира к олефинам. Синтез циклопропанкарбоксилатов 39, 40, 138–141 [431, 432]*	234
3.12.2. Восстановление полициклических сложных эфиров. Синтез циклопропанкарбинолов 134, 142–146 [431, 432]*	237
3.12.3. Окисление полициклических спиртов. Синтез циклопропанкарбальдегидов 135, 148–151 [431, 432]*	239
3.12.4. Синтез гидантоинов 136, 152–156 [431, 432]*	241
3.12.5. Получение аминокислот из гидантоинов 132, 157–161 [431, 432]*	243
3.13. Синтез двухосновных полициклических аминокислот – конформационно-жестких аналогов глутаминовой аминокислоты [432, 442]*	246
3.13.1. Введение тетрагидропиранильной защиты. Синтез тетрагидропиранов 163 и 172	246
3.13.2. Введение триметилсилильной защиты. Синтез TMS-защищенных спиртов 165 и 170	247
3.13.3. Синтез 4-(амино(карбокси)метил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (167) [442]*	248
3.13.4. Синтез 10-(амино(карбокси)метил)трицикло[7.1.0.0 ^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты (177) [432]*	252
3.14. Синтез α -циклопропил- α -аминофосфонатов [443]*	254
3.14.1. Восстановление карбоксилатов до спиртов 186–189	254
3.14.2. Окисление спиртов до альдегидов 178–181	255
3.14.3. Получение α -аминофосфонатов 190–194	256
3.15. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой (195) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (196) [446–448]*	259

3.15.1. Омыление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и декарбоксилирование натриевых солей 1-нитроциклопропанкарбоновых кислот. Синтез нитроэфиров 197 и 198	259
3.15.2. Восстановление нитроциклопропанкарбоксилатов. Синтез аминоэфиров 199 и 200	260
3.15.3. Гидролиз аминокциклопропанкарбоксилатов. Синтез аминокислот 195 и 196	261
3.16. Синтез 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой (201) и 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислот (202).....	262
3.16.1. Модифицированная реакция Курциуса. Синтез Вос-производных аминов 205 , 209 , 210	263
3.16.2. Удаление Вос-защиты. Синтез аминоэфиров 204 и 212	266
3.17. Реакции diazoэфиров с алкенилзамещенными нитрилами. Синтез 5-аминометилспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты (213).....	268
3.17.1. Взаимодействие ДМФ с акрилонитрилом. Синтез пиразолинов 219 и 220	268
3.17.2. Реакции [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к алкенилзамещенным нитрилам. Синтез циклопропанфосфонатов 224–226	269
3.18. Гетероциклизация ненасыщенных эфиров кислот под действием системы тетранитрометан–триэтиламин Синтез 5-нитроизоксазолов 233–238	273
3.19. Восстановление 5-нитроизоксазолов. Синтез 5-аминоизоксазолов 237 и 239	274
Основные результаты и выводы	277
Список литературы	279

Список используемых сокращений

- АЦК – 1-аминоциклопропанкарбоновые кислоты;
- БФДА – *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетат;
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;
- ГАМК – γ -аминомасляная кислота;
- ГАМК-АТ – ГАМК-аминотрансфераза;
- Глу – глутаминовая кислота;
- ДМСО – диметилсульфоксид;
- ДМФ – диэтиловый эфир diaзометилфосфоновой кислоты;
- ДМФА – *N,N*-диметилформамид;
- КССВ – константы спин-спинового взаимодействия;
- КХ – колоночная хроматография;
- НДМФ – диэтиловый эфир нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты;
- ПТСК – *n*-толуолсульфо кислота;
- ПТСХ – *n*-толуолсульфохлорид;
- ПЭ – петролейный эфир;
- ТГФ – тетрагидрофуран;
- ТНМ – тетранитрометан;
- ТСХ – тонкослойная хроматография;
- ТЭБАХ – триэтил(бензил)аммоний хлорид;
- ЦАК – циклопропансодержащие аминокислоты;
- ЦПГ – циклопропилглицин;
- ЭА – этилацетат;
- ЭНДА – этиловый эфир нитро(диазо)уксусной кислоты;
- АВО – 5-метил-2,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октил;
- АСС – 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота;
- AIBN – азобисизобутиронитрил;
- CAN – церий аммоний нитрат;
- Cbz – бензилоксикарбонил;
- COD – циклооктадиен;
- DAST – Et₂NSF₃;
- DBDMH – *N,N*-дибромдиметилгидантоин;
- DBU – диазобициклоундецен;
- DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон;

DCC – дициклогексилкарбодиимид;
DIAD – азодикарбоновой кислоты диизопропиловый эфир;
DIBAL-H – диизобутилалюмогидрид;
DIEA – диизопропил(этил)амин;
DMAP – 4-диметиламинопиридин;
DME – диметоксиэтан;
DPPA – дифенилфосфорилазид;
EDC – *N*-этил-*N'*-диметиламинопропилкарбодиимид;
Fmoc – флуоренилметилоксикарбонил;
HOBT – 1-гидроксибензотриазол;
GSPRs – рецепторы, сопряженные с G-белком;
KHMDS – гексаметилдисилазиламид калия;
LDA – диизопропиламид лития;
LiHMDS – гесаметилдисилазиламид лития;
mGluRs – метаботропные глутаматные рецепторы;
MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота;
Mts – мезитилсульфонил;
Mtt – 4-метилтритил;
MW – микроволновое облучение;
NBS – *N*-бромсукцинимид;
NMM – *N*-метилморфолин;
NMP – *N*-метилпирролидин;
PCC – пиридиний хлорхромат;
TBS – *трет*-бутилдиметилсилил;
TBTU – [бензотриазол-1-илокси(диметиламино)метилен]диметилазаниа
тетрафторборат;
TFA – трифторуксусная кислота;
TMS – триметилсилил.

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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

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

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

В настоящее время актуальным направлением в современной медицинской химии и в тонком органическом синтезе является поиск и конструирование новых конформационно-жестких аналогов природных аминокислот с целью увеличения их активности и селективности. В данной работе эту задачу предполагается решать введением спироциклических и гетероциклических фрагментов в структуры важнейших

аминокислот следующих типов: 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (АЦК), циклопропилглицина (ЦПГ), глутаминовой (Глу) и γ -аминомасляной кислот (ГАМК) (Рисунок1).

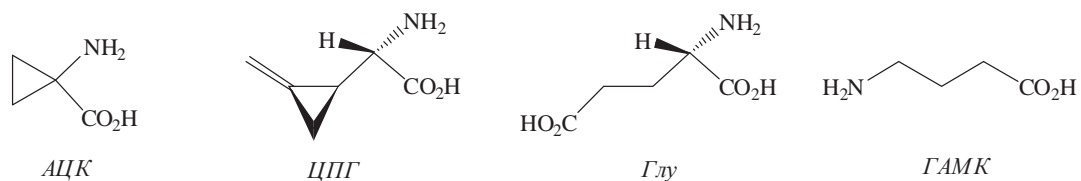


Рисунок 1. Примеры природных аминокислот.

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

Цель работы – разработка общих методов синтеза природных полициклических циклопропановых одно- и двухосновных аминокислот и биоизостерных им фосфоновых кислот, которые являются конформационно-жесткими аналогами важнейших природных аминокислот, таких как, 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота, циклопропилглицин, глутаминовая и γ -аминомасляная кислоты (Рисунок1) и содержат в своем составе напряженные малые циклы, спиросочлененные и 1,2-аннелированные трехчленные циклы, гетероциклические фрагменты для увеличения конформационной жесткости.

Методология и методы исследования

Основное внимание в работе уделено карбеновым методам синтеза целевых аминокислот, включающим реакции [1+2]-циклоприсоединения диазоацетатов и диазофосфонатов к алкенам, содержащим малые циклы. Особый интерес представляет

присоединение к молекуле олефина карбенов, содержащих фрагмент, который можно легко трансформировать в аминокислотный. Одним из перспективных источников таких карбенов являются эфиры нитро(диазо)уксусной и нитро(диазо)фосфоновой кислот, которые в реакциях с алкенами образуют нитроциклопропанкарбоксилаты и нитроциклопропанфосфонаты, являющиеся непосредственными синтетическими предшественниками соответствующих циклопропановых аминокислот. Указанные приемы предполагалось реализовать для направленного синтеза и дизайна перспективных биологически высокоактивных соединений, к которым относятся циклопропановые аминокислоты.

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

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

Научная новизна

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

нитрокарбоксилатов и α -нитрофосфонатов, в том числе уникального триангуланового строения.

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

содержащих малые циклы и различные функциональные группы, что привело к осуществлению структурного дизайна новых 1-аминоциклопропановых кислот.

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

Другим направлением синтетического использования реакций каталитического циклопропанирования с участием этил(нитро)диазоацетата и эфиров метиленициклоалканкарбоновых кислот стало получение конформационно-жестких аналогов ГАМК спиропентанового и спирогексанового рядов, показавших высокую физиологическую активность по данным *in vivo* испытаний. Изученные нами реакции [1+2]-циклоприсоединения диазофосфонового эфира к метиленициклоалканкарбоксилатам позволяют получать спиранные биоизостерные фосфоновые аналоги ГАМК.

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

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

На защиту выносятся следующие положения:

- Разработаны универсальные синтетические подходы для целенаправленного синтеза циклопропановых карбоновых и фосфоновых аминокислот, содержащих в своем составе структурно-жесткие спироконденсированные и 1,2-аннелированные карбоциклические, а также гетероциклические фрагменты и представляющие интерес в качестве конформационно-жестких аналогов важнейших природных аминокислот.
- Для большой выборки олефиновых субстратов были изучены реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира (ЭНДА), в результате чего была получена серия уникальных 1-нитроциклопропанкарбоксилатов триангуланового строения.
- Предложен новый препаративный метод синтеза эфира нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты (НДФ) – перспективного диазореагента для получения α -нитроциклопропанфосфонатов – предшественников аминокрбоновых кислот циклопропанового ряда. Сравнение трех диазофосфонатов – диазометилфосфонового эфира (ДФ), *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (БФДА) и НДФ – в

реакциях циклопропанирования алкенов различного строения показало, что **НДМФ** существенно более реакционноспособен и препаративно более удобен для синтеза α -аминоциклопропанфосфоновых кислот.

– Впервые установлено, что, в зависимости от структуры исходного алкена в реакциях **ЭНДА** и **НДМФ** с олефинами, в том числе содержащими малые циклы, реализуются три направления взаимодействия, основным из которых является реакция [1+2]-циклоприсоединения, приводящая к образованию 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов

– На основе реакций каталитического циклопропанирования алкенов под действием **ЭНДА** и **НДМФ** и дальнейшего восстановления и гидролиза получаемых нитрозамещенных циклопропанкарбоксилатов и циклопропанфосфонатов разработаны универсальные методы синтеза циклопропановых аминокислот различного строения, в т.ч. двух- и трехосновные аминокислоты, являющихся конформационно-жесткими аналогами глутаминовой кислоты.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

Результаты работы были представлены на следующих научных конференциях: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2016), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2016» (2016), IV Всероссийская конференция по органической химии (2015), 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry «MedChem 2015» (2015), XVII Молодежная школа-конференция по органической химии «Современные проблемы органической химии» (2014), III Всероссийская конференция с

международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (2014), Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (2014), The 5th International Symposium «The Chemistry of Aliphatic Diazo Compounds: Advances and Outlook» (2011), International Conference «Advanced Science in Organic Chemistry» (2010), XII Молодежная конференция по органической химии (2009), International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (YSCOS-3, InterYCOS-2005, InterYCOS-2009) «Universities contribution in the Organic Chemistry Progress» (2002, 2005, 2009), Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем», Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2009, 2008, 2007, 2005, 2002), IX Научная школа конференции по органической химии (2006), XV Международная конференция по химической термодинамике в России (2005), Научная конференция «Ломоносовские чтения» (2005), Всероссийский научный симпозиум по термохимии и калориметрии (2004), Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (2004), Юбилейная научная конференции «Герасимовские чтения» (2003), Международная конференция VII Conference on the Chemistry of Carbenes and Related Intermediates (2003) и отражены в 25 тезисах докладов вышеперечисленных конференций.

Объем и структура диссертационной работы

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

Глава 1. Синтез циклопропановых аминокислот и конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты (литературный обзор)

В последние десятилетия разработке новых методов синтеза циклопропансодержащих аминокислот (ЦАК) уделялось значительное внимание. Современные подходы к синтезу ЦАК включают образование циклопропанового кольца в комбинации с химическими превращениями присутствующих в соединениях функциональных групп в аминокислотный фрагмент, что позволяет получать аминокислоты самого разнообразного строения.

В литературном обзоре рассматриваются в основном не вошедшие в опубликованные ранее обзоры [1–5] работы 2000-х годов, посвященные методам получения 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот (АЦК), аминокислот циклопропилглицинового ряда (ЦПГ), а также конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), в т.ч. включающих алициклические и гетероциклические фрагменты.

1.1. Синтез производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты

АЦК на протяжении долгового времени представляют интерес для исследователей. Многие представители этого ряда аминокислот, например, 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота (**1**) (ACC) [6], коронамовая ((S, S)-**2**) [7], норкоронамовая ((S, S)-**3**) [8], *allo*-коронамовая ((R, S)-**2**) [9] и *allo*-норкоронамовая ((S, R)-**3**) [10] кислоты выполняют важные функции в метаболизме растений (Рисунок 1). В медицинской химии интерес к АЦК обусловлен возможностью их использования в качестве конформационно-ограниченных аналогов физиологически активных природных аминокислот [11, 12], а также создания пептидомиметиков с их участием [13, 14].

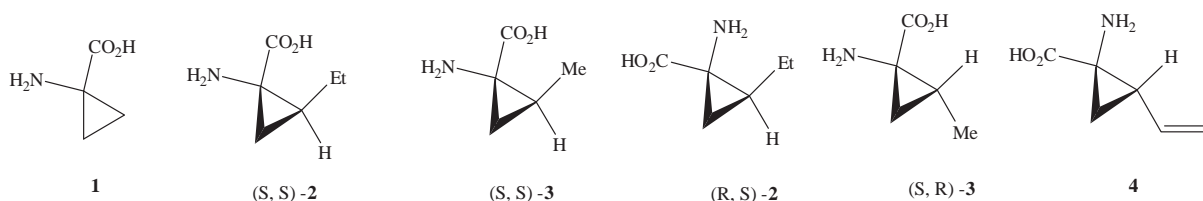


Рисунок 1. Примеры важнейших АЦК.

В качестве последнего достижения в области медицинской химии, связанного с применением АЦК, следует отметить создание нового класса противовирусных препаратов, содержащих в качестве функционального фрагмента остаток дегидрокоронамовой кислоты (**4**), которые проявляют исключительно высокую активность против NS3/4A

протеазы вируса гепатита С. На сегодняшний день можно выделить, по меньшей мере, шесть различающихся по строению действующего вещества активно используемых в медицинской практике лекарственных препаратов (симепревир [15], данопревир [16], асунапревир [17], фалдапревир [18], цилупревир [19] и гразопревир [20]), содержащих в своей структуре фрагмент аминокислоты **4**, при этом несколько новых соединений проходят заключительные этапы испытаний [21–23].

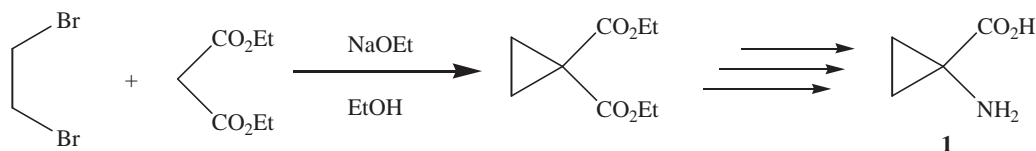
Ключевой стадией синтеза АЦК различного строения являются реакции создания трехчленного цикла. В рамках данного обзора будут рассмотрены основные методы создания циклопропанового кольца в молекулах, содержащих аминокислотные фрагменты, а именно:

- 1) реакции алкилирования глициновых эквивалентов 1,2-электрофилами;
- 2) реакции внутримолекулярной циклизации γ -замещенных производных аминокислот;
- 3) реакции циклопропанирования алкенов под действием диазосоединений, илидов и карбеновых интермедиатов;
- 4) другие методы синтеза.

1.1.1. Реакции алкилирования глициновых эквивалентов 1,2-электрофилами

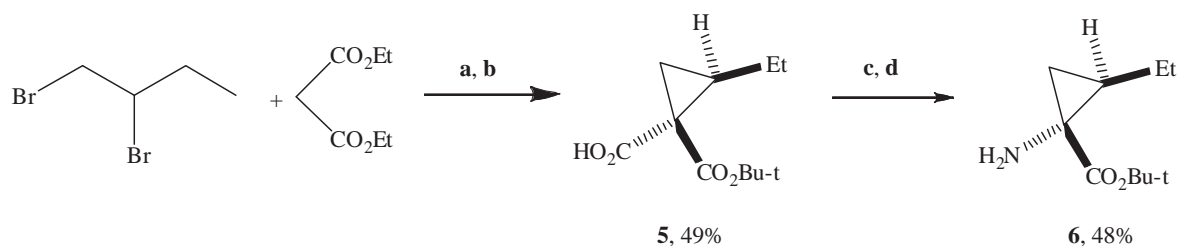
Данный метод синтеза производных АЦК известен, начиная с классической работы Ингольда [24] начала прошлого столетия, в которой впервые была синтезирована 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота (**1**) реакцией алкилирования малонового эфира 1,2-дибромэтаном с дальнейшей трансформацией сложноэфирного фрагмента получаемого аддукта в аминогруппу с использованием перегруппировки Гофмана (схема 1).

Схема 1.



Алкилирование эфиров малоновой кислоты под действием 1,2-дигалогеналканов успешно используется и в современных методах получения производных АЦК. В частности, циклопропанирование ди-*трет*-малоната 1,2-дибромбутаном, с последующим превращением одной из трет-бутокикарбонильных групп в аминную позволяет получить *трет*-бутиловый эфир коронамной кислоты **6** в рацемической форме (схема 2) [25].

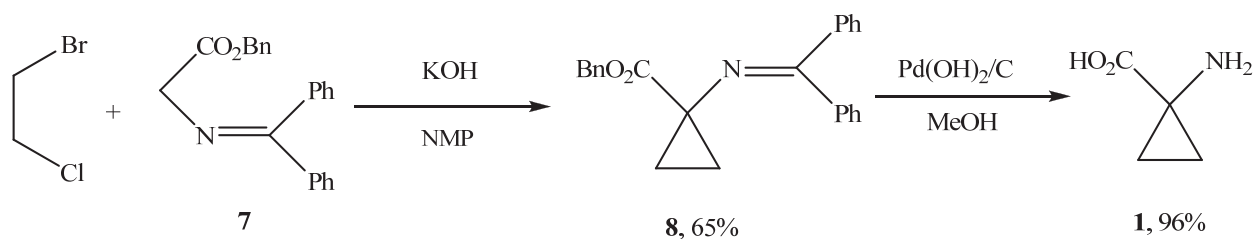
Схема 2.



a – NaOH, ТЭБАХ, H₂O; **b** – 1) KO^tBu, H₂O–Et₂O; **c** – Et₃N, дифенилфосфорилазид (DPPA), C₆H₆, 2-триметилсилилэтанол; **d** – V₄NF, тетрагидрофуран (ТГФ).

Более удобным субстратом для получения аминокислоты **1** является иминное производное безилового эфира глицина **7** (реактив О'Доннела [26]), алкилирование которого под действием 1-бром-2-хлорэтана в щелочной среде с последующим гидролизом эфирной группы и иминного фрагмента с хорошим выходом приводит к получению целевого соединения **1** [27] (схема 3).

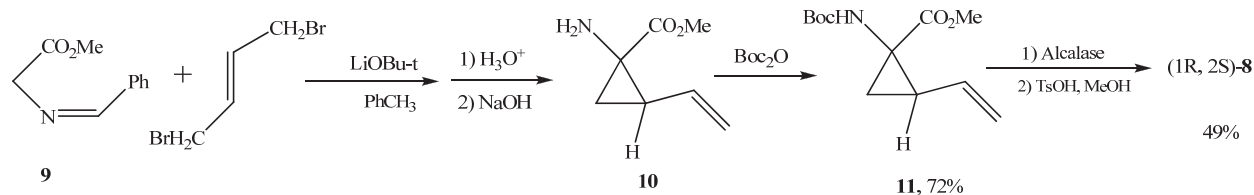
Схема 3.



NMP – *N*-метилпиролидин.

Диалкилирование основания Шиффа **9**, полученного из эфира глицина и бензальдегида, *транс*-1,4-дибром-2-бутеном в присутствии *трет*-бутилата лития в толуоле с последующим щелочным гидролизом приводит к получению рацемата эфира дегидрокоронамной кислоты **10** [28] (схема 4), фрагмент которой входит в структуру многих современных противовирусных препаратов эффективных в лечении гепатита С. Авторы работы [28] предложили метод выделения основного (1*R*, 2*S*)-изомера аминокислоты **8** с использованием ферментативного расщепления Вос-производного **11**.

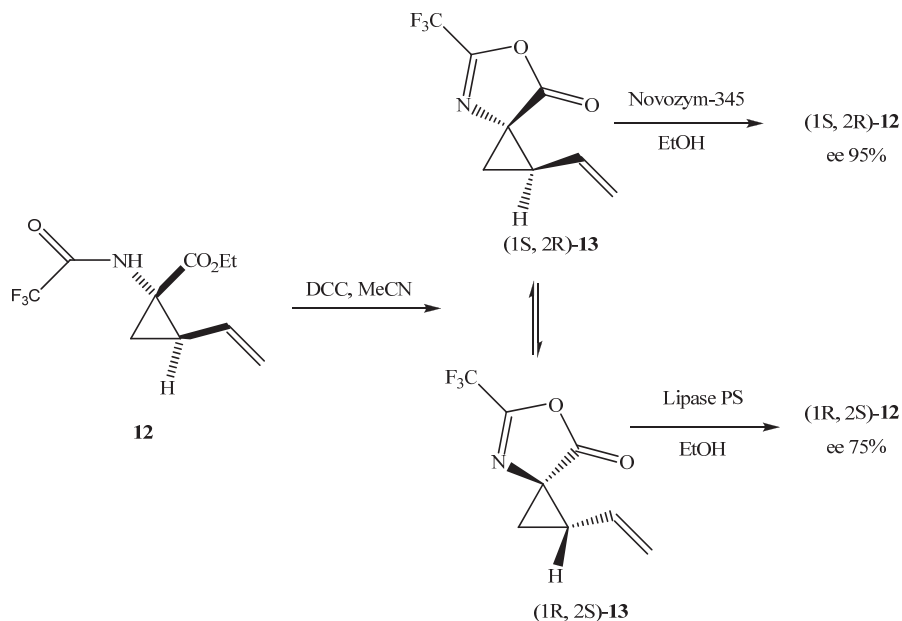
Схема 4.



Существенную трудность в выделении *N*-ацилзамещенных аминокислот дегидрокоронамной кислоты представляет их рацемизация вследствие циклизации защищенной аминогруппы и сложноэфирного фрагмента в азалактон, энантиомеры

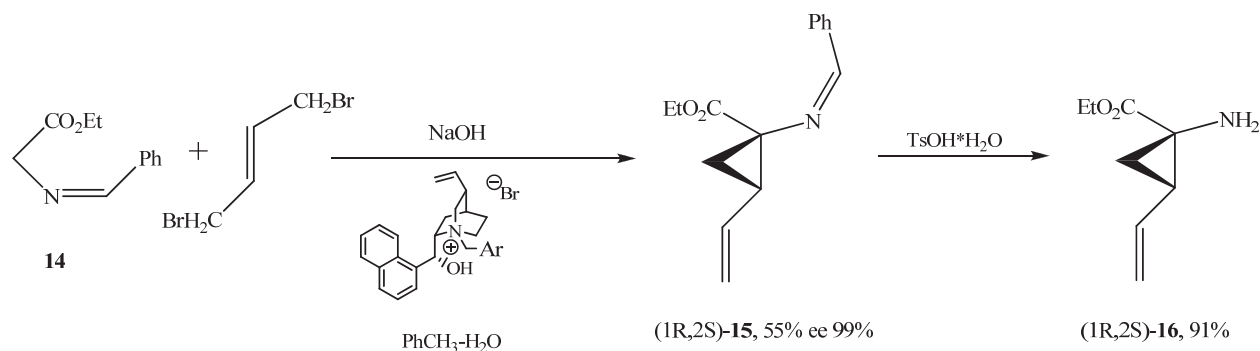
которого находятся в динамическом равновесии. Использование ферментативных реакций расщепления лактонов **13** с участием энзимов Lipase PS или Novozym-365 позволило получить индивидуальные (1R, 2S)- и (1S, 2R)- изомеры *N*-трифторацетильных производных аминокислот дегидрокоронамной кислоты **12**, соответственно [29] (схема 5).

Схема 5.



Позднее был предложен энантиоселективный вариант циклопропанирования имина **14** *транс*-1,4-дибром-2-бутеном в щелочной среде при участии *N*-бензильных производных дегидроцинхонидина в качестве хиральных катализаторов межфазного переноса [30, 31]. Образование циклопропанкарбоксилата **15** происходит с умеренным выходом и высокой стереоселективностью, а его гидролиз в присутствии *p*-толуолсульфонокислоты (ПТСК) с количественным выходом приводит к получению (1R, 2S)-изомера этилового эфира дегидрокаронамной кислоты **16** (схема 6) [30].

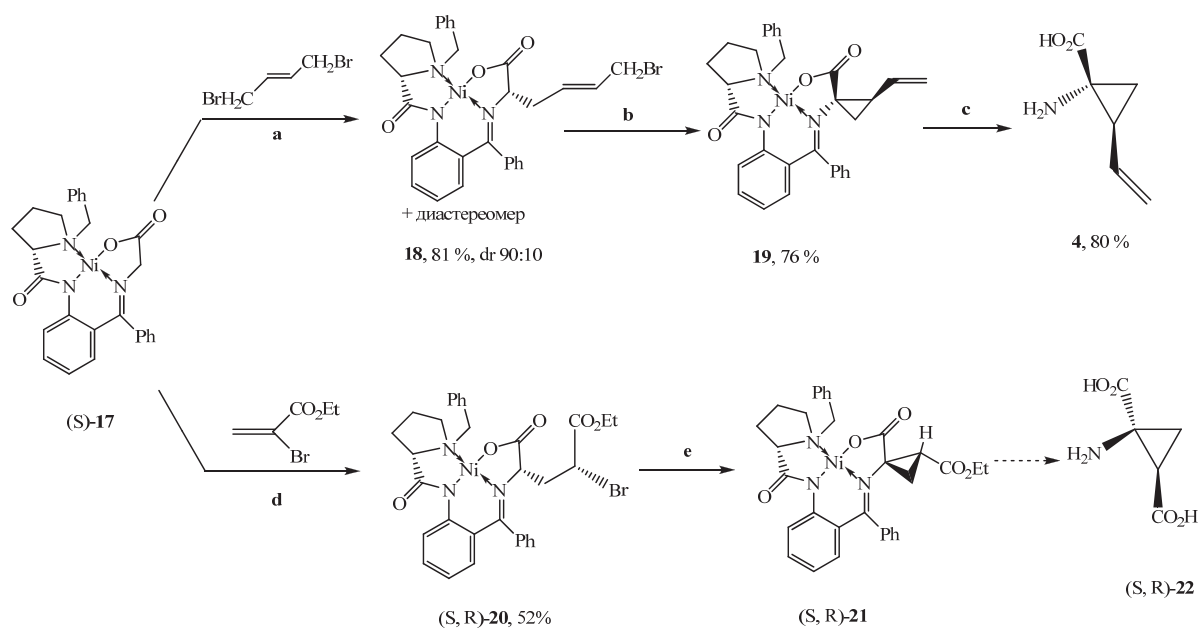
Схема 6.



При алкилировании хирального никелевого комплекса *N*-бензилпролинового производного *N*-дибензилиденглицина **17**, под действием 1,2-дибромометилэтилена в

щелочной среде в условиях межфазного катализа с хорошим выходом и умеренной диастереоселективностью образуется моноалкилированный продукт **18**, внутримолекулярная циклизация которого под действием *трет*-бутилата калия приводит к образованию винилциклопропана **19**. В результате обработки комплекса **19** раствором HCl происходит образование дегидрокоронамной кислоты **4** [32] (схема 7). Реакция Михаэля комплекса **17** с этиловым эфиром 2-бромакриловой кислоты с последующим внутримолекулярным алкилированием под действием диазобициклоундецена (DBU) приводит к получению комплекса **21**, являющегося синтетическим предшественником 1-амино-2-карбокси-циклопропанкарбоновой кислоты **22** [33]. Существенным преимуществом использования в синтезе производных АЦК никелевых комплексов *N*-дибензилиденглицина, разработанных Белоконом с сотр. [34], является изначально заданная конфигурация стереоцентра аминокислотного фрагмента.

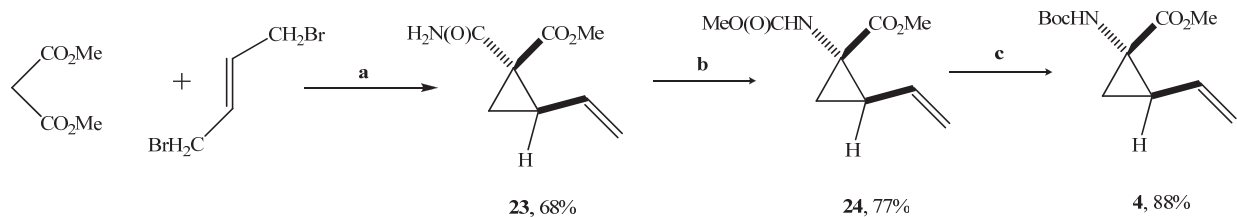
Схема 7.



a – NaOH, *n*-Bu₄NI, CH₂Cl₂; **b** – 1) NaOBu-*t*, ТГФ; 2) хроматография; **c** – 1N HCl, H₂O–MeOH; **d** – *i*-PrNH, EtOH; **e** – DBU. EtOH.

Наряду с основаниями Шиффа на основе глицина, возможно введение в реакцию циклопропанирования под действием 1,4-дибромбут-2-ена малонового эфира, что позволяет после реакции селективного амидирования одной из сложноэфирных групп полученного аддукта синтезировать винилциклопропанкарбоксилат **23**, дальнейшее превращение амидной группы которого в аминогруппу по модифицированной реакции Гофмана приводит к рацемату Вос-производного эфира дегидрокоронамной кислоты **4** (схема 8) [35].

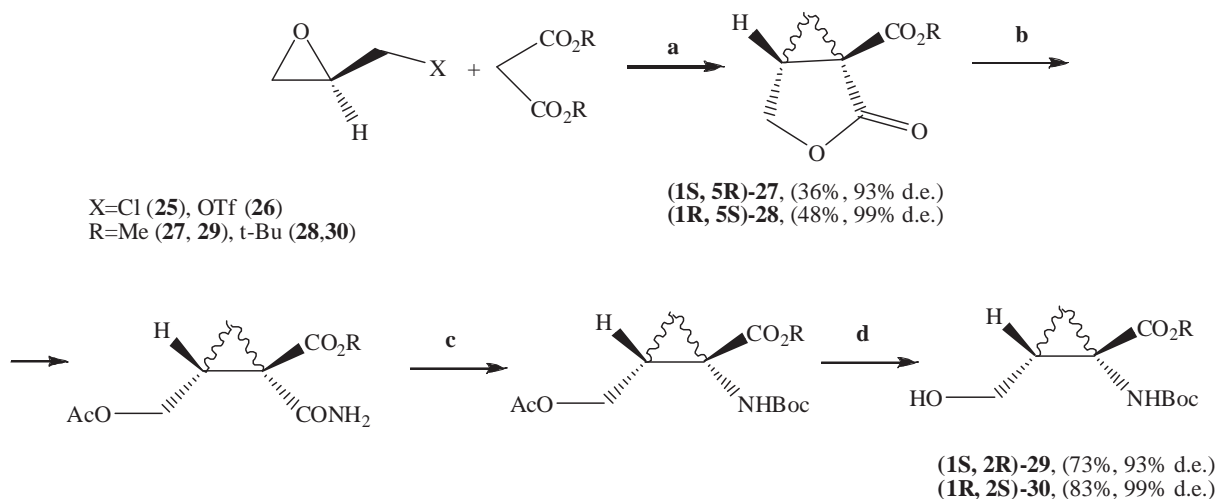
Схема 8.



a – 1) NaOMe, MeOH; 2) NH₃, NaOMe, MeOH; **b** – трихлорциануровая кислота, DBU, MeOH; **c** – 1) Voc₂O, ТГФ-4-диметиламинопиридин (DMAP); 2) NaOMe, MeOH.

Асимметрический вариант алкилирования глициновых эквивалентов под действием оптически активных 1,2-электрофилов, таких как циклические сульфаты или эпоксиды, был предложен в работах Бургесса и соавт. [36–39] в конце прошлого столетия и к настоящему времени является одним из наиболее эффективных подходов к получению производных АЦК. Так, циклопропанирование эфиров малоновой кислоты с помощью энантиомерно чистых эпихлоргидрина **25** или глицидил трифлата **26** приводит к получению хиральных лактонов **27** и **28**, которые были использованы для синтеза ряда АЦК. В результате взаимодействия лактонов с аммиаком, дальнейшего ацилирования и перегруппировки полученных амидов были получены производные 2-гидрокси-АСС **29** и **30** с высокой диастереомерной чистотой [36, 37] (схема 9).

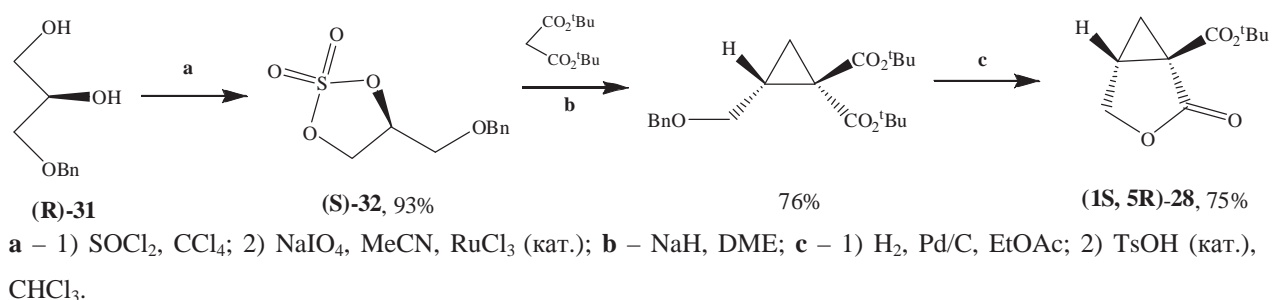
Схема 9.



a – NaOMe/MeOH для **8**; NaH, C₆H₆, 15-краун-5, r.t. для **9**; **b** – 1) NH₃/CH₃OH; 2) Ac₂O; **c** – Pb(OAc)₄, ^tBuOH; **d** – K₂CO₃, MeOH, 70°C;

Использование в качестве 1,2-электрофилов циклических сульфатов (**R**)- и (**S**)-**32**, полученных из доступных энантиомерно чистых *O*-бензилглицеринов (**S**)- и (**R**)-**31**, также приводит к получению ключевых интермедиатов для синтеза хиральных производных АЦК – лактонов (**1R, 5S**)- и (**1S, 5R**)-**28** (на схеме 10 приведен синтез (**S**)-**32**) [38, 39].

Схема 10.

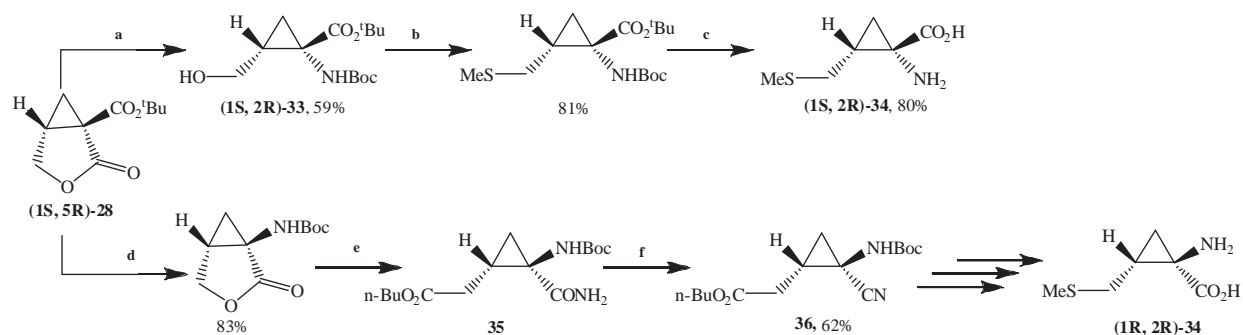


Из энантимеров лактона **28** были синтезированы все четыре изомера 1-амино-2-метилтиометилциклопропанкарбоновой кислоты (метанометионина) [37]. Трансформация лактона **(1S, 5R)-28** в производное **(1S, 2R)-2-гидрокси-АСС 33** происходит в соответствии со схемой 9, дальнейшее замещение гидроксигруппы в соединении **33** на тиометильную группу приводит к получению **(1S, 2R)-2,3-метанометионина 34** (схема 11).

Для получения диастереомера **(1R, 2R)-метанометионина 34** *tert*-бутоксикарбонильная группа лактона **(1S, 5R)-28** была превращена в аминную. После раскрытия лактонного цикла и дегидрирования амида **35** до нитрила **36** серией стандартных химических превращений была синтезирована аминокислота **(1R, 2R)-34** (схема 11) [37].

Аналогичным образом из **(1R, 2S)-изомера лактона 28** были получены два других изомера метанометионина **34**.

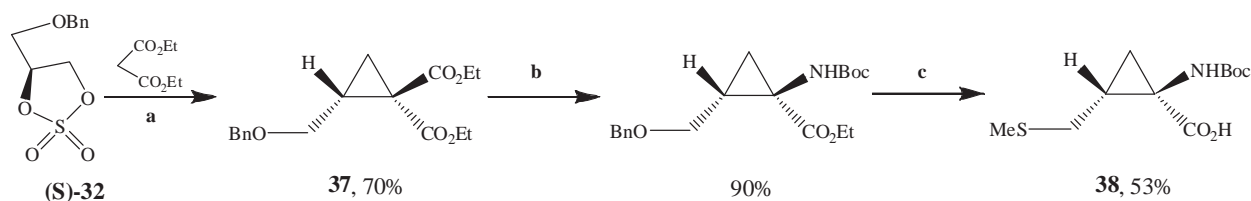
Схема 11.



a – 1) NH_4OH ; 2) Ac_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , кат. DMAP ;3) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $t\text{-BuOH}$; 4) K_2CO_3 , MeOH, 70 °C; **b** – 1) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; 2) NaSMe , диметилформамид (ДМФА); **c** – 1) TFA, CH_2Cl_2 ; 2) Dowex- H^+ ; **d** – 1) трифторуксусная кислота (TFA), CH_2Cl_2 ; 2) DPPA, NEt_3 , $t\text{-BuOH}$; **e** – 1) NH_4OH ; 2) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$, NEt_3 , DMAP; **f** – TsCl, Py.

Более удобным подходом к синтезу (1R, 2R)-метанометионина **34** является синтетическая схема, в которой образование лактона **28** в результате циклизации малонового эфира и сульфата (S)-**32** не происходит [39]. Ключевыми стадиями синтеза являются селективный гидролиз менее пространственно затрудненной этоксикарбонильной группы эфира **37** и дальнейшая перегруппировка Курциуса. Дальнейшая стандартная последовательность химических превращений приводит к образованию непосредственного предшественника (1R, 2R)-метанометионина – Воспроизводного (1R, 2R)-**38** (схема 12).

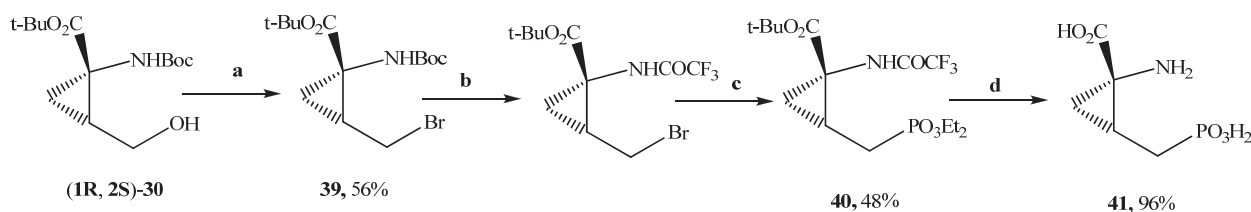
Схема 12.



a – NaN, диметоксиэтан (DME); **b** – 1) Na₂CO₃, EtOH; 2) DPPA, NEt₃, t-BuOH; **c** – 1) H₂, Pd/C, EtOAc; 2) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; 3) NaSMe, ДМФА; 4) NaOH, EtOH.

Производное гомосерина (1R, 2S)-**30** было использовано в синтезе биоизостерного фосфонового конформационно-жесткого аналога глутаминовой кислоты **41**. С этой целью OH-группа гидроксипроизводного **30** была замещена на атом брома и далее по реакции Арбузова на фосфонатный фрагмент. Последующее снятие защитной группы и гидролиз сложноэфирных фрагментов фосфоната **40** в кислой среде приводит к целевой аминокислоте **41** (схема 13). Введение в данную последовательность реакций других стереоизомеров аминоксифира **30** позволило получить все изомеры трехосновной аминокислоты **41** [40].

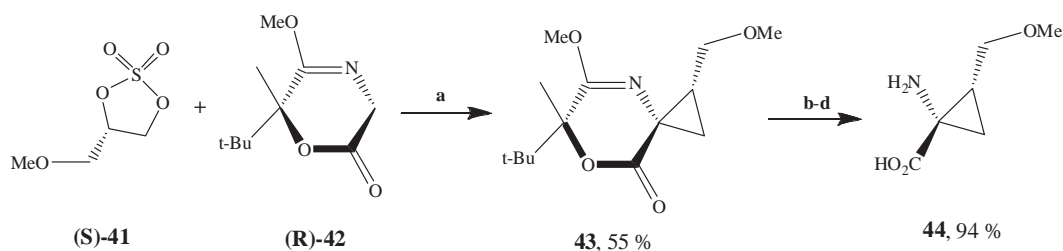
Схема 13.



a – PPh₃, CBr₄, Et₃N; **b** – 1) HCl/AcOEt; 2) TFA, CH₂Cl₂; **c** – P(OMe)₃, Δ; **d** – 1) 6M HCl; 2) Dowex.

Реакция алкилирования оксазинового производного **42**, выступающего в роли глицинового эквивалента, циклическим сульфатом **41** с последующим расщеплением гетероциклического фрагмента в кислой среде приводит к получению метоксиметильного производного АЦК **44**. Метод позволяет получать все 4 стереоизомера аминокислоты **44**, используя различные энантиомеры оксазина **42** и сульфата **41** (схема 14) [41].

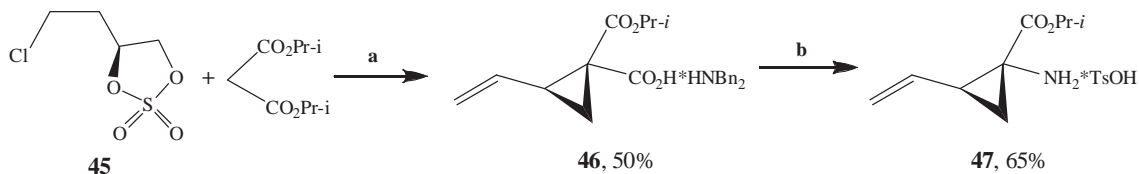
Схема 14.



a – NaHMDS, ТГФ; **b** – 1) HCl, H₂O, микроволновое содействие (MW); 2) NaOH, MeOH, MW; 3) Dowex.

Препаративный метод синтеза эфира дегидрокоронамной кислоты **47**, состоящий из двух *one-pot* процессов, был предложен на основе 2-хлорэтилзамещенного циклического сульфата **45** [42]. На первой стадии синтеза в результате реакций циклизации, элиминирования и селективного гидролиза образуется винилциклопропан **46**, карбоксигруппа которого по модифицированной реакции Курциуса была трансформирована в аминогруппу аминоэфира **47** (схема 15).

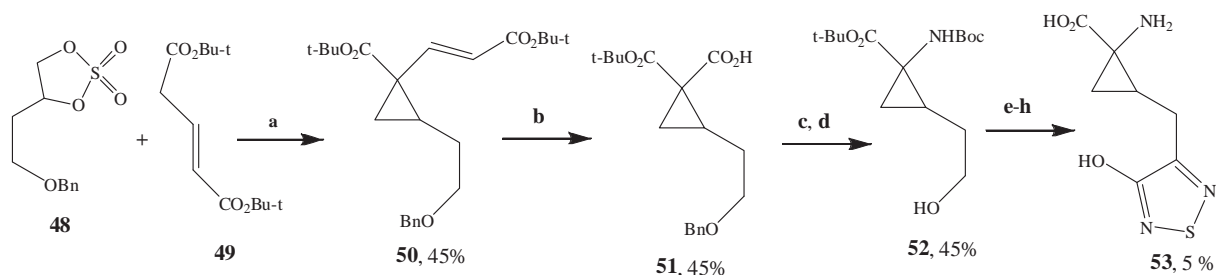
Схема 15.



a – 1) LiOBu-t, толуол; 2) гексаметилдисилазамид калия (KHMDs), изопропанол; 3) Me₄NOH; 4) Bn₂NH; **b** – 1) 15-% H₃PO₄; 2) ClCOOEt, NaN₃, t-BuOH; 3) TsOH.

Еще одним глициновым эквивалентом, используемым в реакциях с сульфатами является ди-*трет*-бутилглюконат **49**. Алкилирование диэфира **49** сульфонатом **48** в присутствии гидрида натрия приводит к получению смеси диастереомеров винилциклопропана **50**, окислительное расщепление двойной связи которого приводит к кислоте **51**, которая с использованием модифицированной реакции Курциуса была превращена в гидроксизамещенный аминоэфир **52**. Спиртовая группа **52** была окислена до альдегидной, после чего по реакции Штреккера получен соответствующий аминонитрил, гетероциклизация которого до тиадиазолилциклопропана и удаление защитных групп приводит к аминокислоте **53**, которая является перспективным лигандом метаботропных глутаматных рецепторов (схема 16) [43].

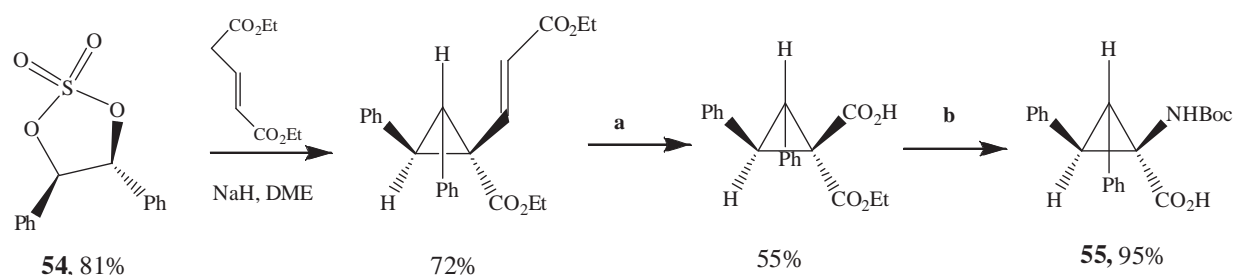
Схема 16.



a – NaH, DME; **b** – NaIO₄, RuCl₃·H₂O, MeCN–H₂O; **c** – 1) ClCO₂Et, Et₃N, ТГФ; 2) NaN₃, H₂O; 3) t-BuOH; **d** – K₂CO₃, MeOH; **e** – реагент Десса–Мартина, CH₂Cl₂; 2) KCN, NH₄OH, MeOH; **f** – NaOH, H₂O₂, ТГФ–EtOH; **g** – *N*-тиониланилин, Py; **h** – CF₃COOH, CH₂Cl₂.

Диэтилглюконат также использовался в качестве нуклеофила в реакциях циклизации с 3,4-дифенилзамещенным циклическим сульфатом **54**, полученным из (1*R*, 2*R*)-1,2-дифенил-1,2-этандиола [44]. В этом случае с высоким выходом было получено Вос-производное (1*S*, 2*S*)-2,3-дифенил-АСС **55** (схема 17).

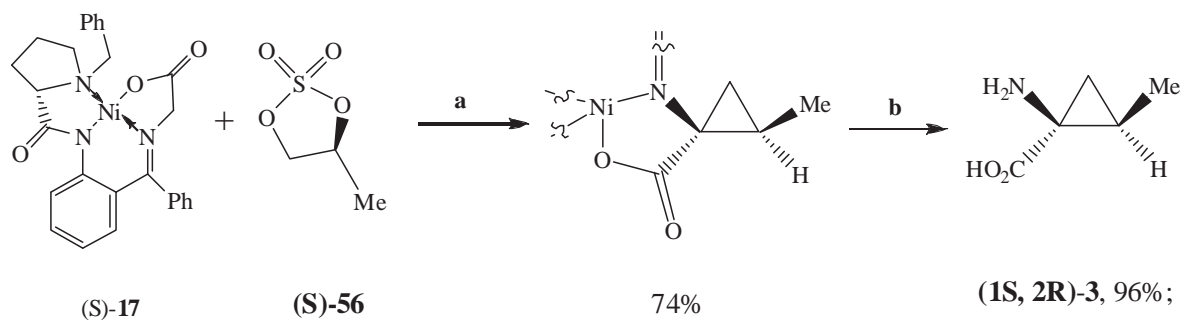
Схема 17.



a – NaIO₄, MeCN, RuCl₃ (кат.); **b** – 1) DPPA, NEt₃, t-BuOH; 2) NaOH, MeOH;

Еще одним примером использования никелевого комплекса Белокопя (*S*)-**17** в синтезе производных АЦК является его взаимодействие с циклическим сульфатом (*S*)-**56**. Реакция протекает стереоселективно с образованием единственного (1*S*, 2*R*)-диастереомера *allo*-норкоронамной кислоты **3** (схема 18) [45].

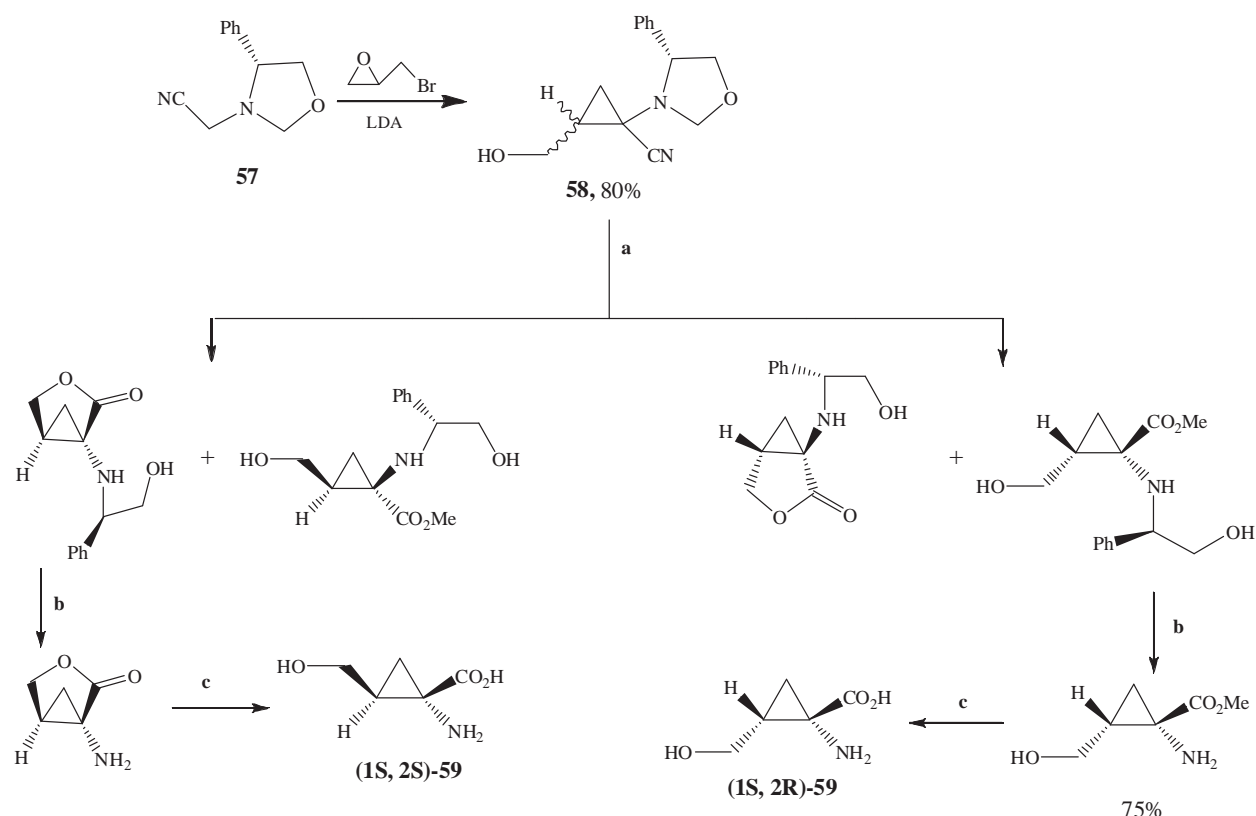
Схема 18.



a – t-BuOK, ТГФ; **b** – 1) 2*N* HCl; 2) Dowex-50;

Для диастериоселективного синтеза 2,3-метаногомосерина Хансон с сотр. [46] использовали реакцию диалкилирования хирального оксазолина **57** рацемическим эпихлоргидрином, которая приводит ко всем 4-м возможным диастереомерным формам аддукта **58**. Диастереомеры были разделены комбинацией химических превращений и колоночной хроматографии (КХ), в результате чего были получены в энантиомерно чистой форме аминокислоты **(1S, 2S)-59** и **(1S, 2R)-59** (схема 19).

Схема 19.

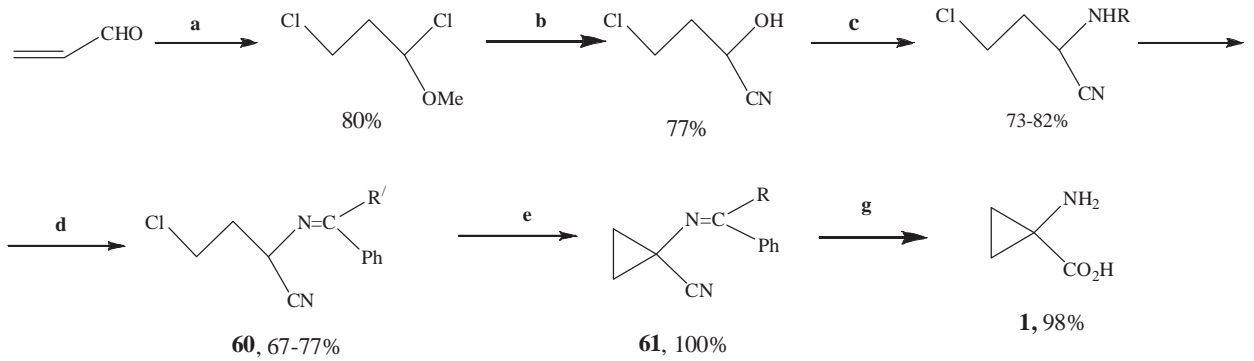


a – 1) КХ; 2) NaOH; 3) HCl; 4) SOCl₂/MeOH; **b** – 1) H₂, Pd/C; 2) КХ; **c** – NaOH.

1.1.2. Внутримолекулярная циклизация производных γ -замещенных аминокислот

Внутримолекулярную циклизацию предшественников аминокислот, содержащих в γ -положении хорошую уходящую группу, следует рассматривать как частный случай реакции диалкилирования глициновых эквивалентов. Так, реакция внутримолекулярной циклизации лежит в основе метода получения АЦК **1** из акролеина [47] (схема 20). Подход заключается в трансформации исходного непредельного альдегида в цианоимин **60**, циклизация которого под действием основания приводит к цианоциклопропану **61**. В результате последующего гидролиза соединения **61** с количественным выходом образуется аминокислота **1**.

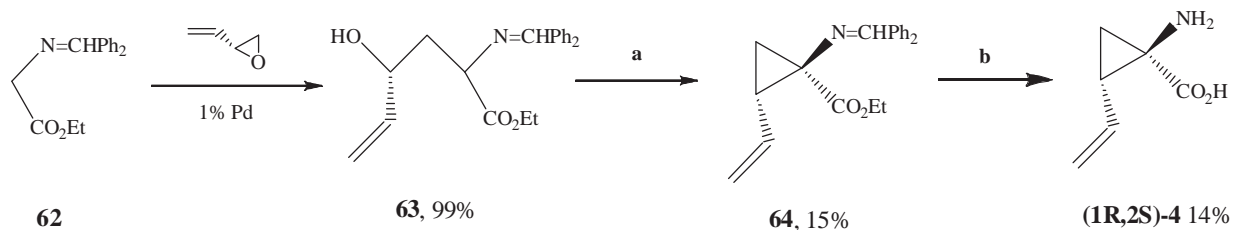
Схема 20.



a – HCl, MeOH; **b** – HCl, NaCN, ТГФ; **c** – NH₂R, MeOH, R=H, Bn; **d** - 1) HCl; 2) (C₆H₅)₂C=NH (R=H) или 1) диметилсульфоксид (ДМСО), (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂ (R = Bn); **e** - K₂CO₃; **g** – 1) 1N HCl; 2) 6N HCl, Δ; 3) K₂CO₃, MeOH.

Для получения (1R, 2S)-изомера дегидрокоронамной кислоты **4** было использовано γ-гидроксипроизводное аминоэфира **63**, полученное в результате протекающего с количественным выходом палладий катализируемого раскрытия оксиранового цикла 3,4-эпокси-1-бутена имином **62** (схема 21) [48]. Превращение спиртовой группы **63** в мезилатный фрагмент с последующей циклизацией полученного мезилата под действием гидрида натрия и гидролиз эфира **64** приводят с низким выходом к целевой аминокислоте (1R, 2S)-4.

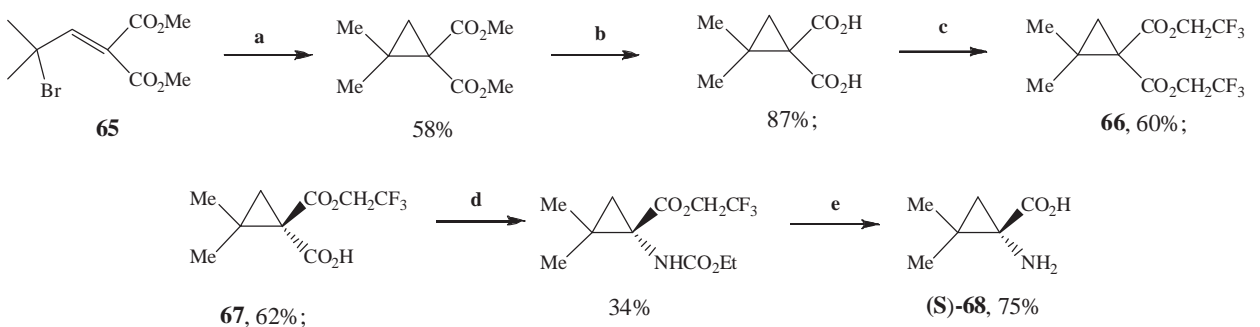
Схема 21.



a – 1) MsCl, Et₃N; 2) NaN, ТГФ; **b** – 1) HCl_(aq); 2) K₂CO₃, MeOH.

γ-Бромзамещенные предшественники аминокислот также легко циклизуются в основной среде. Эта реакция была использована для получения (S)-2,3-метановалина **68** [49] из бромида **65** (схема 22).

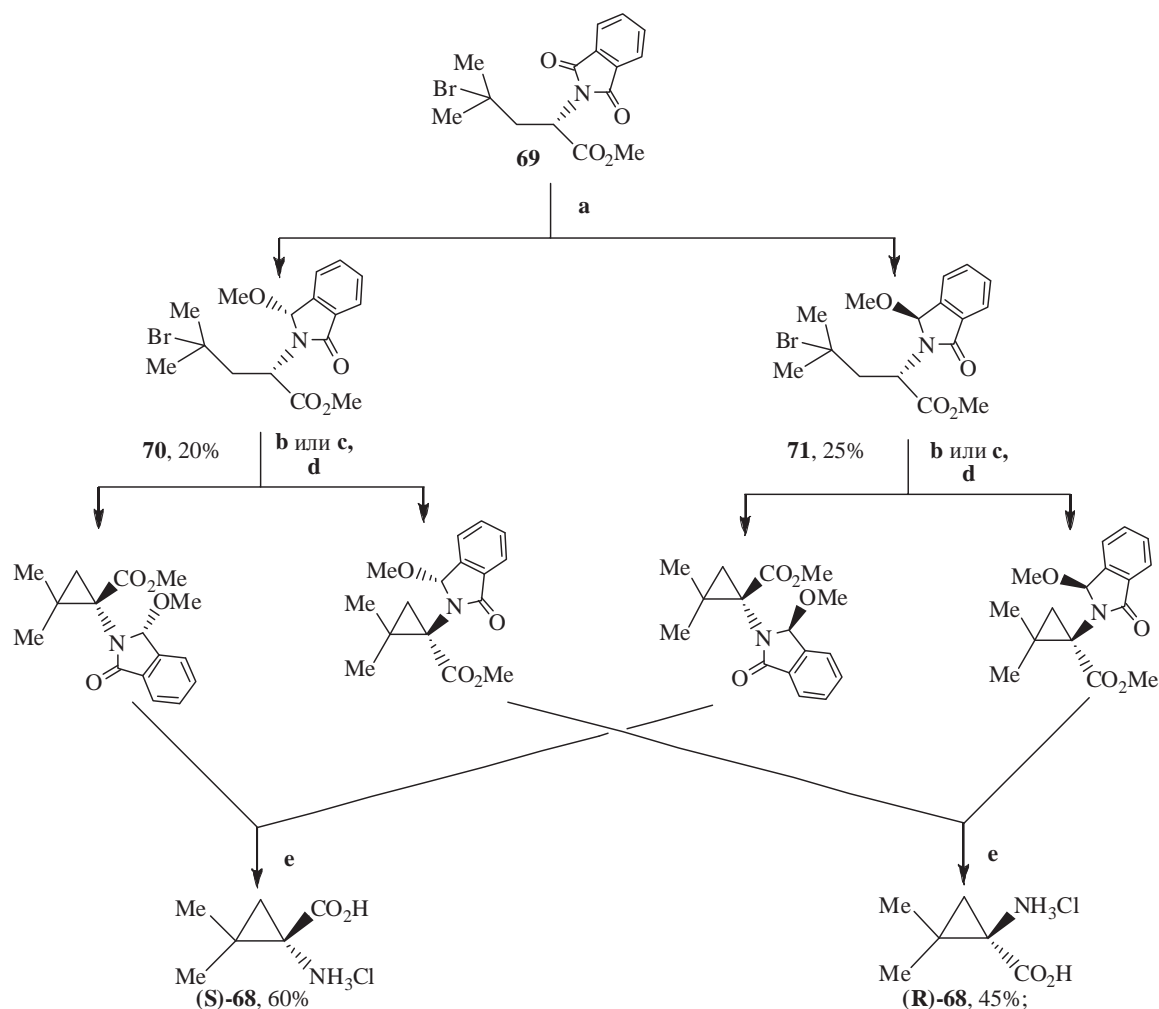
Схема 22.



a – NaBH₄, MeOH; **b** – 1M NaOH, MeOH; CF₃CH₂OH, DCC, DMAP; **c** – эстераза; **d** – 1) DPPA, Et₃N, толуол; 2) EtOH; **e** – 6 N NaOH;

В работе Истона с сотр. [50] сообщается об использовании γ -бромозамещенного (*S*)-лейцина для синтеза двух энантиомеров 2,3-метановалина **68**. Обработка фталимида **69** боргидридом натрия приводит к получению двух диастереомеров α -метоксиамидов **70**, **71**, которые далее были разделены методом препаративной колоночной хроматографии и введены в реакцию циклизации под действием NaH с образованием производных 2,3-метановалина. Повторное разделение диастереомеров, дальнейшее окисление и гидролиз приводят к образованию гидрохлоридов соответствующих (1*R*)- и (1*S*)-изомеров аминокислоты **68** (схема 23).

Схема 23.

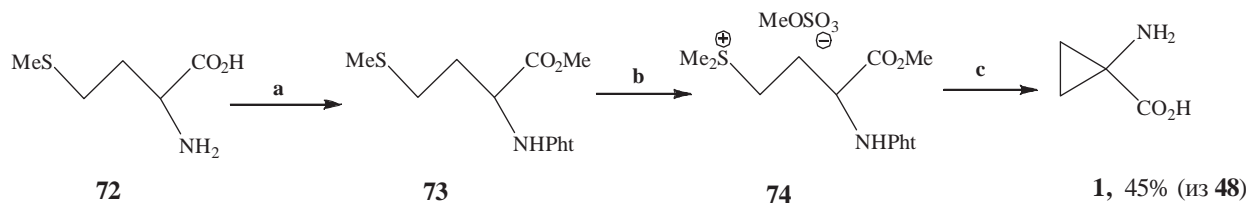


a – 1) NaBH₄; 2) SOCl₂; 3) высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ); **b** – NaH, ТГФ; **c** – NaOMe, MeOH; **d** – радиальная хроматография; **e** – 1) NaBrO₃, CAN; 2) NaBH₄, H₂O; 3) HCl;

Аналогичный подход был использован в синтезе АЦК **1** на основе коммерчески доступного D, L-метионина **72** [51]. Метод включает введение в аминокислоту **72** фталимидной защитной группы, этерификацию карбоксильного фрагмента и алкилирование эфира **73** диметилсульфатом с образованием метилсульфониевой соли **74**,

внутримолекулярная циклизация которой под действием NaH и гидролиз позволяют получить целевую аминокислоту **1** (схема 24).

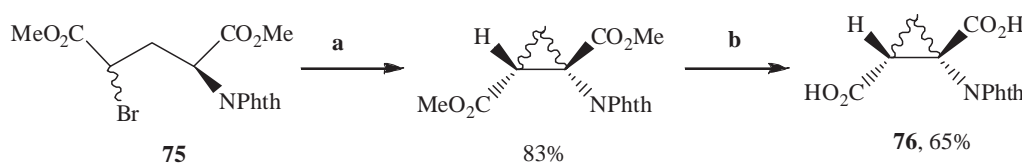
Схема 24.



a – 1) фталевый ангидрид, t°C; 2) SOCl₂; 3) MeOH; **b** – Me₂SO₄, PhMe; **c** – 1) NaH, ДМФА; 2) HCl_(aq).

На примере эфира 4-бромоглутаминовой кислоты было показано, что циклизация его фталимидного производного **75** под действием триэтиламина протекает стереоселективно с образованием исключительно *транс*-изомера 1-фталимидо-1,2-дикарбоновой кислоты **76** (схема 25) [52].

Схема 25.



a – NEt₃, EtOH; **b** – NaI, AlCl₃;

1.1.3. Циклопропанирование алкенов под действием диазосоединений, илидов и карбеновых интермедиатов

Диазосоединения

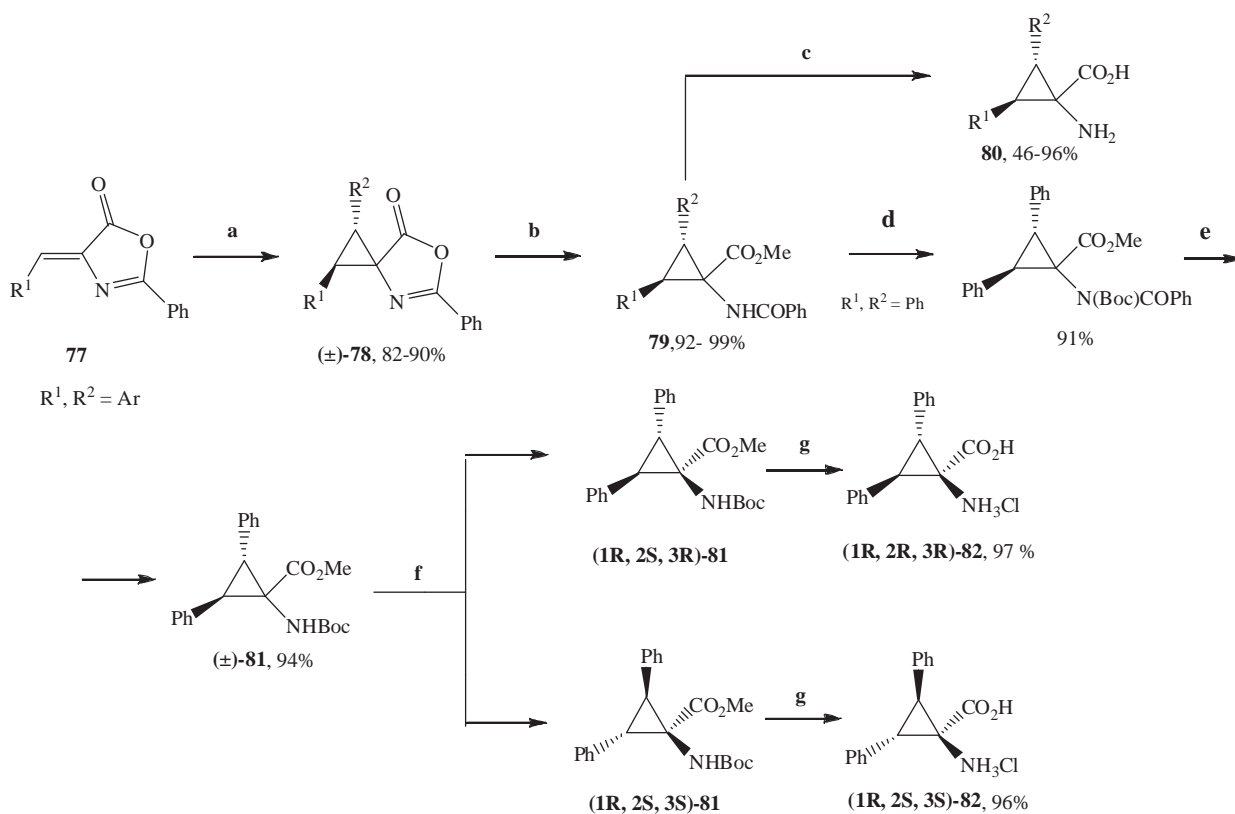
Присоединение диазосоединений к олефинам является широко распространенным подходом к получению АЦК. В синтетической практике наиболее часто применяются такие реагенты, как диазометан, диазоэфиры и диазамещенные глициновые эквиваленты. Одним из широко распространенных направлений в синтезе производных АЦК являются реакции диазосоединений с производными α,β-дидегидроаминокислот или их синтетическими аналогами.

Присоединение диазосоединений к α,β-непредельным предшественникам аминокислот, как правило, протекает в две стадии, которые включают 1,3-диполярное присоединение диазосоединения с образованием пиразолинов и последующее термическое или фотолитическое разложение последних, приводящее к соответствующим циклопропановым аддуктам. Диастереоселективность циклоприсоединения при этом определяется строением субстрата и условиями проведения реакции.

Присоединение арилдиазометанов к оксазолонам **77** протекает с образованием исключительно *транс*-1,2-диарилциклопропанов **78** [53–54]. Нуклеофильное раскрытие оксазолонового цикла и гидролиз циклопропанкарбоксилата **79** приводит к получению

серии рацемических 2,3-диарилзамещенных АЦК **80** [53]. С помощью реакций амидирования и гидролиза **79** ($R^1, R^2 = Ph$) было получено *N*-Вос-производное *транс*-1,2-дифенил-АЦК **81** [54], разделение смеси энантиомеров которого методом ВЭЖХ с использованием хиральных носителей позволяет выделить в индивидуальном виде изомеры (**1R, 2S, 3R**)- и (**1R, 2S, 3S**)-**81**. Дальнейшее удаление Вос-защитной группы приводит к энантиомерно чистым аминокислотам **82** (схема 26) [54–56].

Схема 26.



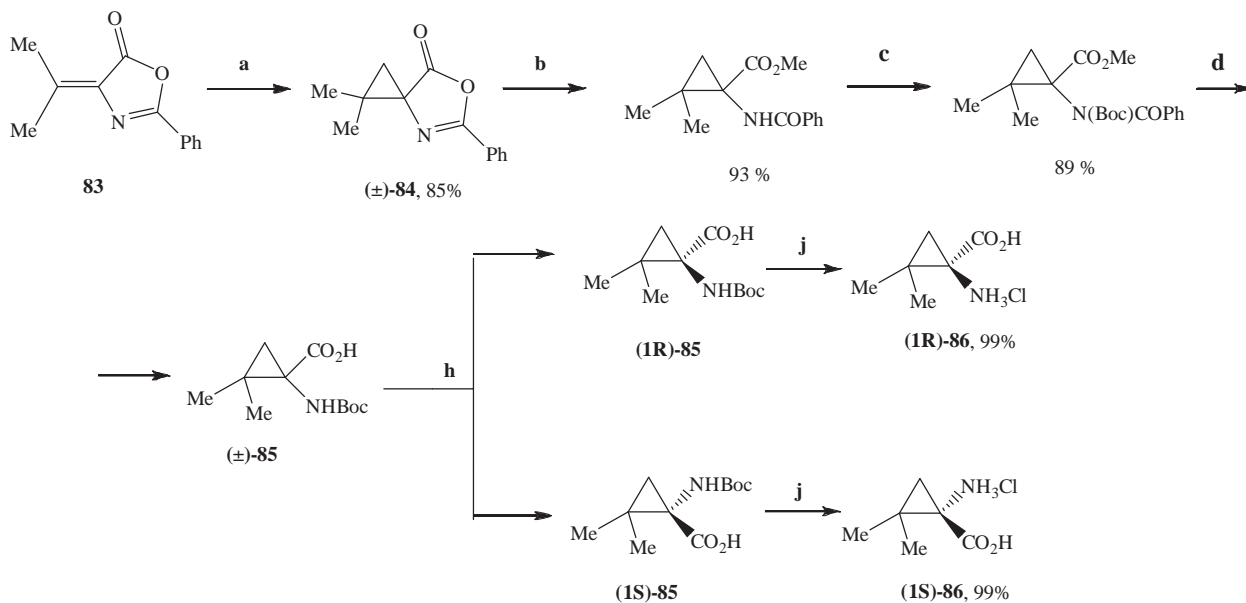
a – $PhCHN_2$, Et_2O ; **b** – $MeONa$, $MeOH$; **c** – 1) $4N\ HCl$, $AcOH$; **d** – Boc_2O , $DMAP$; **e** – NH_2NH_2 ; **f** – ВЭЖХ; **g** – 1) KOH , $MeOH$; 2) $HCl_{(aq)}$.

Использование изопропилидензамещенного оксазолон **83** в качестве исходного соединения в данной синтетической схеме позволяет получать метановалин **86**. Реакция циклопропанирования оксазолон **83** протекает нестереоселективно, поэтому для получения энантиомеров аминокислоты **86** в индивидуальном виде потребовалось разделение оптических изомеров в рацемате аминоэфира **85** [57] (схема 27).

Реакции циклопропанирования большой серии (>20 примеров) алкилиден- и арилиденазалактонов **87** трифтордиазометаном были изучены в работе китайских авторов [58]. При этом образование спироаддуктов **88** происходит с высокой стереоселективностью, а их гидролиз в кислой среде позволяет получать 2-трифторметилзамещенные АЦК в рацемической форме (схема 28). Авторы отмечают возможность получения отдельных энантиомеров целевых аминокислот с помощью

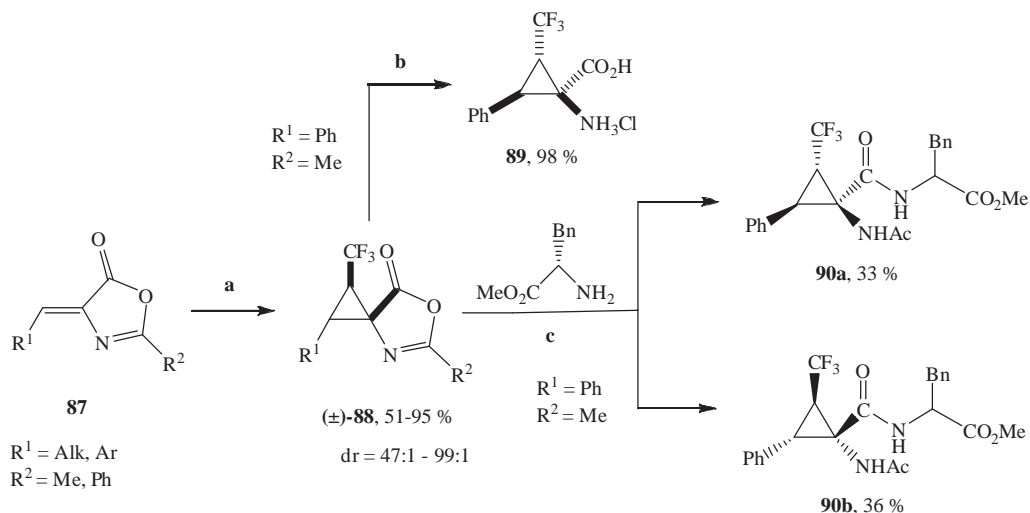
взаимодействия спироазалактонов **88** с оптически активным метиловым эфиром (*S*)-2-бензилглица и дальнейшего разделения диастереомеров **90a** и **90b**.

Схема 27.



a – CH_2N_2 , EtOAc; **b** – MeONa, MeOH; **c** – Boc_2O , DMAP; **d** – $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; **h** – ВЭЖХ; **j** – 1) KOH, MeOH; 2) 3N HCl, EtOAc.

Схема 28.

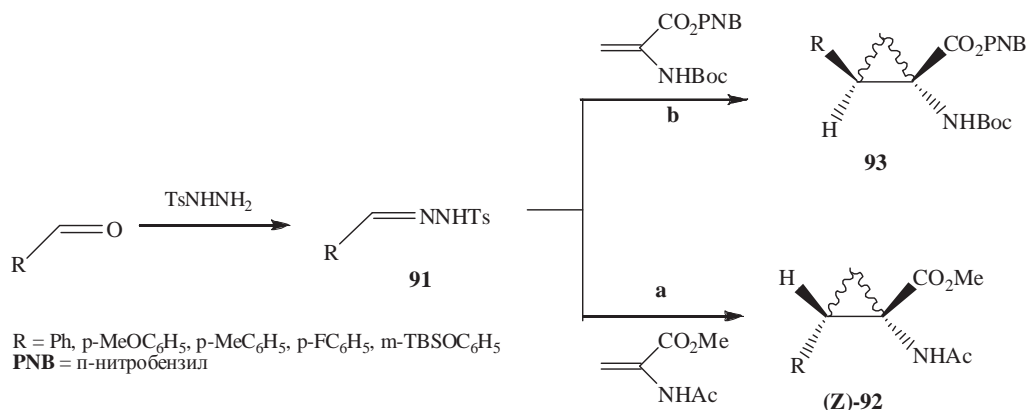


a – MeCN, 80°C, 9μл нас. р-ра NaCl; **b** – 1N HCl, 80°C; **c** – 1) 120 °C; 2) колоночная хроматография.

В работах [59, 60] исследовались реакции производных α,β -непредельных аминокислот с солями различных тозилгидразонов **91**, которые являются синтетическими эквивалентами карбенов. Было установлено, что в случае использования метил 2-ацетиламиноакрилата и порфириновых комплексов железа в качестве катализатора происходит преимущественно *цис*-присоединение диазосоединения к олефину с образованием производных 2-замещенных АЦК **92**, в то время как проведение данной

реакции с 2-Вос-аминоакрилатом без катализатора приводит главным образом к *транс*-аддуктам **93** (схема 29).

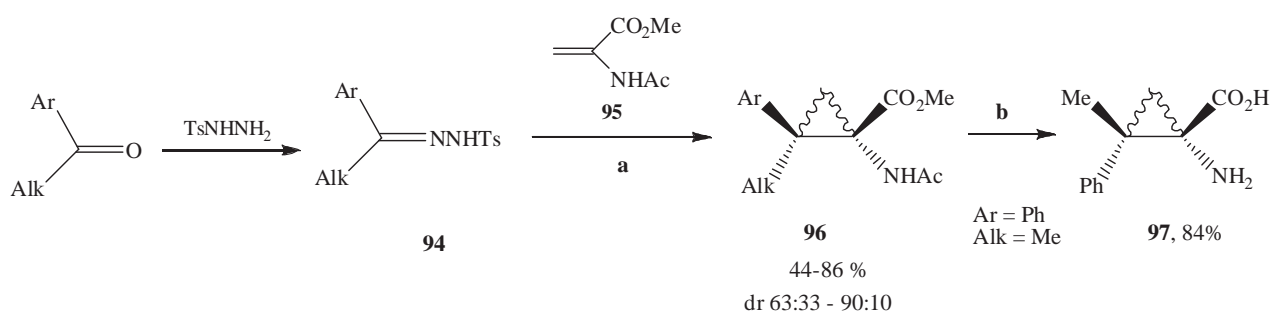
Схема 29.



a – 1) гесаметилдисилазиламид лития (LiHMDS), ТГФ, -78°C ; 2) ClFeTPP (0.01 экв.), ТЭБАХ, толуол; **b** – 1) LiHMDS, ТГФ, -78°C ; 2) ТЭБАХ, толуол.

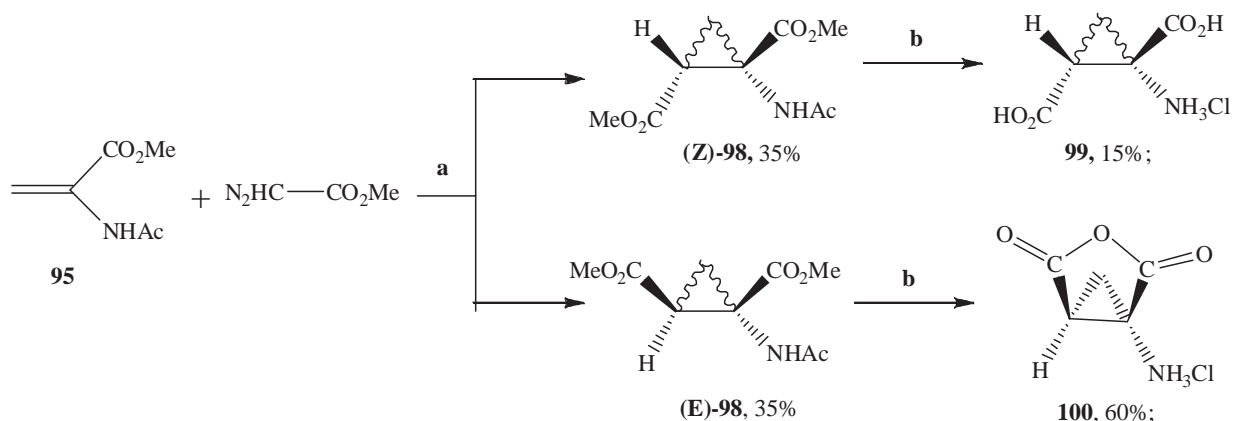
Реакция тозилгидразонов с метилензамещенными производными глицина чувствительна к стерическим особенностям гидразонов. Взаимодействие 2-(*N*-ацетиламино)акрилата **95** и тозилгидразонов алкиларилкетонов протекает стереоспецифично с образованием аддуктов с *цис*-расположением арильного и метоксикарбонильного заместителя (схема 30). Гидролиз циклопропанкарбоксилатов **96** позволяет с высокими выходами получать соответствующие 2-алкил-2-арилзамещенные АЦК [61].

Схема 30.



Использование диазоэфиров в реакциях с α,β -непредельными производными аминокислот позволяет получить конформационно-жесткие аналоги глутаминовой кислоты. Присоединение метилдиазоацетата к 2-(*N*-ацетиламино)акрилату **95** протекает неселективно и приводит к эквимольной смеси *цис*- и *транс*-изомеров производных аминокислот **98**, которые далее были разделены хроматографически. Гидролиз (*Z*)- и (*E*)-изомеров **98** приводит к получению аминокислоты **99** и ангидрида **100**, соответственно [62] (схема 31).

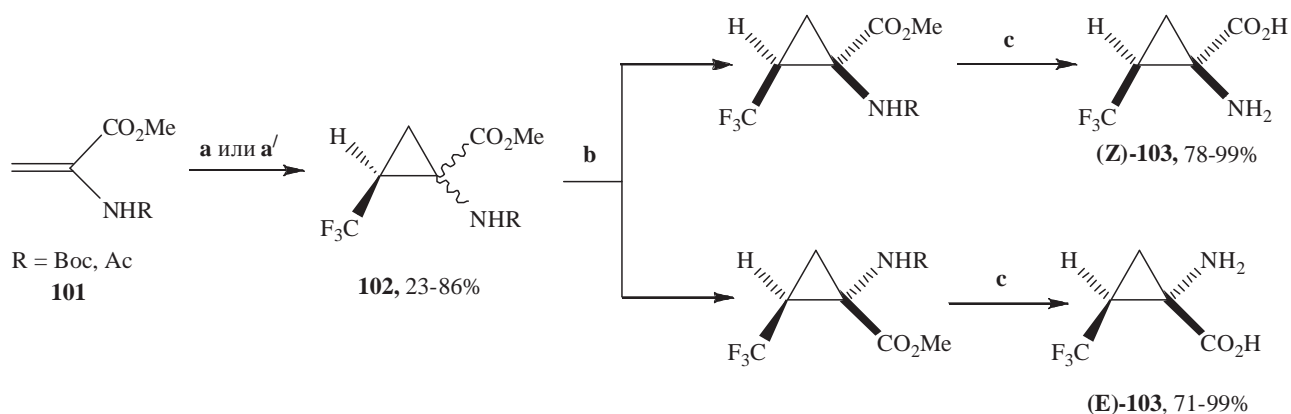
Схема 31.



a – 1) CHCl_3 , r.t.; 2) KX ; **b** – 1) NaOH , H_2O ; 2) 2N HCl .

Присоединение диазосоединений к акцепторнозамещенным алкенам, как правило, проводят как реакцию [3+2]-циклоприсоединения с последующим термическим (реже, фотохимическим) деазотированием. Реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения в этом случае менее эффективны, вследствие низкой реакционной способности двойной связи олефина к карбеноиду, образуемому в ходе взаимодействия катализатора и диазореагента. Данное правило получило подтверждение в работах украинских химиков [63, 64], целью которых было получение трифторноркоронамной кислоты с помощью реакции циклопропанирования ацил- и Вос-защищенных аминокрилатов **101**. Присоединение трифторметилкарбена к олефинам **101** в присутствии тетраацетата диродия протекает с низким выходом [63], в то время как реакция циклопропанирования без участия катализатора при нагревании приводит к получению соответствующих аддуктов с выходами от умеренных до количественных [64] (схема 32). Дальнейшее разделение диастереомеров и гидролиз амидоэфиров **102** в кислой среде позволяют получить (Z)- и (E)-изомеры аминокислоты **103** в рацемической форме.

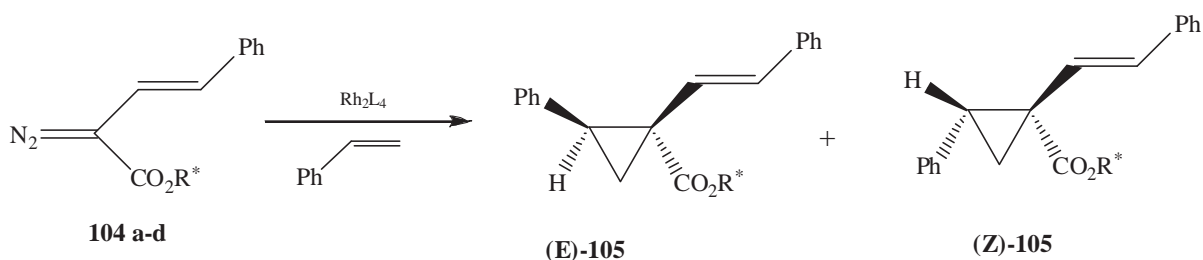
Схема 32.

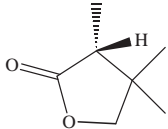


a – 1) CF_3CHN_2 , Rh_2OAc_4 , CH_2Cl_2 ; **a'** – 1) CF_3CHN_2 , CH_2Cl_2 , 70°C ; **b** – KX ; **c** – 1) 6N HCl .

Серия работ посвящена изучению реакций присоединения α -винилдиазоацетатов к олефинам в условиях асимметрического синтеза [65–68]. В качестве элементов хиральности авторы использовали заместители в сложноэфирном фрагменте диазосоединения или лиганды в родиевом катализаторе. Присоединение хиральных α -винилдиазоацетатов **104 a-d** к стиролу происходит селективно с образованием (E)-аддуктов **105**. Максимальная диастереоселективность была достигнута в реакции (R)-лактонатзамещенного диазоэфира **104 d** со стиролом с использованием Rh_2Oct_4 в качестве катализатора. Во всех случаях реакции протекают исключительно энантиоселективно [65] (схема 33).

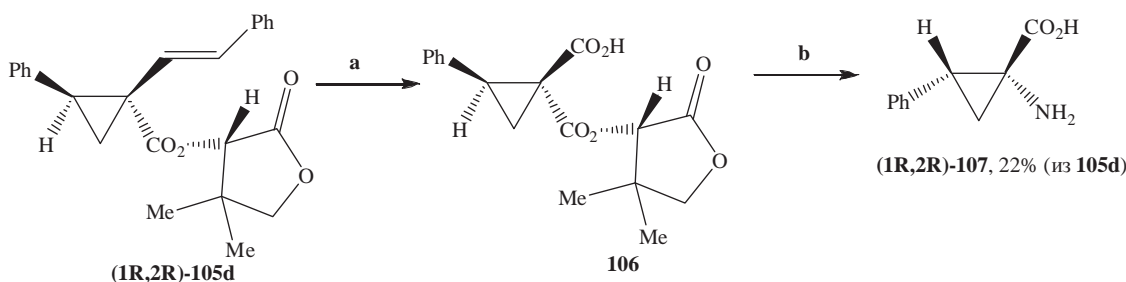
Схема 33.



104	R*	L	105, E/Z
a	(S)-CH(CH ₃)CO ₂ Me	OAc	84/16
b	(S)-CH(iPr)CO ₂ Me	OAc	89/11
c	(S)-CH(iBu)CO ₂ Me	OAc	90/10
d		O ₂ C(CH ₂) ₆ CH ₃	97/3

Окислительное расщепление олефина (**1R, 2R**)-**105d** и последующий гидролиз сложноэфирной группы в продукте **106** приводят к энантиомерно чистому (1R, 2R)-2-фенилпроизводному ACC **107** (схема 34) [65].

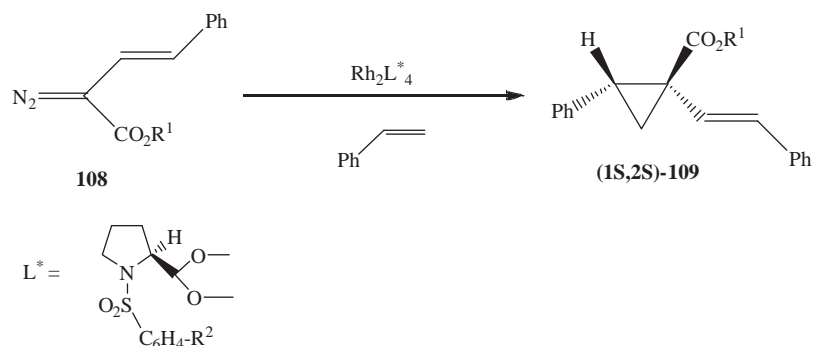
Схема 34.



a – NaIO₄, MeCN, RuCl₃; b – 1) DPPA, NEt₃, t-BuOH; 2) 6N HCl.

Для нахождения оптимальных условий проведения энантиоселективного синтеза всех четырех стереоизомеров 2-фенил-АСС были изучены различные хиральные родиевые комплексы [66, 67]. Оказалось, что использование *N*-(арилсульфонил)-(*S*)-пролинатов родия в реакции ахиральных диазосоединений **108** со стирилом позволяет получить исключительно (*E*)-изомер циклопропанкарбоксилата **109** с высокой энантиоселективностью. Асимметрической индукции способствует использование неполярных растворителей и проведение реакции при низких температурах, при этом объемные заместители у карбоксигруппы диазоэфира, напротив, снижают энантиоселективность реакции циклоприсоединения (схема 35).

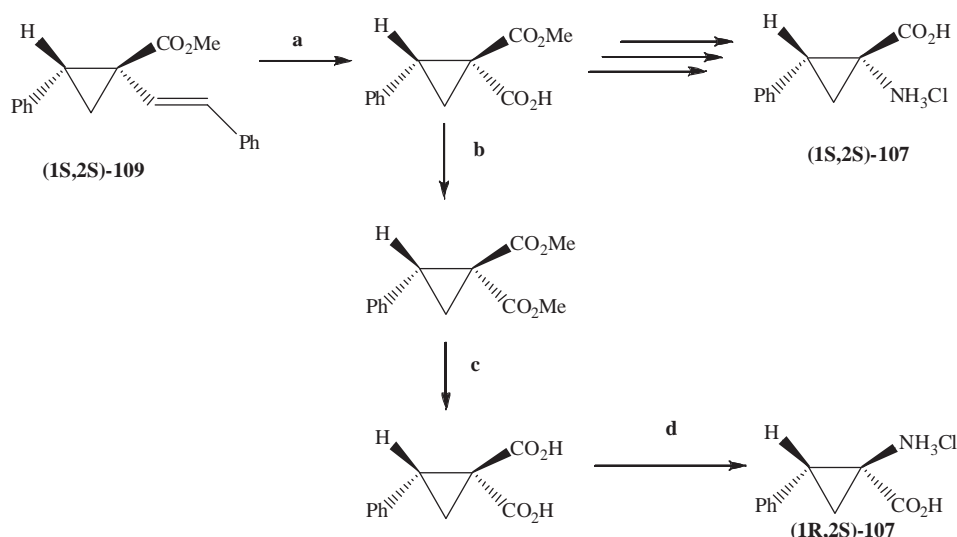
Схема 35.



R^1	R^2	T °C	Растворитель	ee, %, 131
Me	4- ^t Bu-	25	CH ₂ Cl ₂	73
Me	4- ^t Bu-	25	пентан	90
ⁱ Pr	4- ^t Bu-	25	CH ₂ Cl ₂	43
ⁱ Pr	4- ^t Bu-	25	пентан	76
^t Bu	4- ^t Bu-	25	CH ₂ Cl ₂	9
^t Bu	4- ^t Bu-	25	пентан	50
Me	4-Me (CH ₂) ₁₁	-78	пентан	98
Me	4-Cl-C ₆ H ₄	-78	пентан	97

Циклопропановый аддукт (**1*S*, 2*S*)-109** был использован для получения (*1*S*, 2*S*)- и (*1*R*, 2*S*)-*диастереомеров 2-фенил-АЦК **107** селективной трансформацией винильной и сложноэфирной групп (схема 36). Аналогично были получены два других диастереомера (**1*R*, 2*R*)-** и (**1*S*, 2*R*)-107** из циклопропанкарбоксилата (**1*R*, 2*R*)-109**, образующегося в результате присоединения диазоэфиров к стирилу в присутствии (*R*)-пролилатных комплексов Rh [66, 67].*

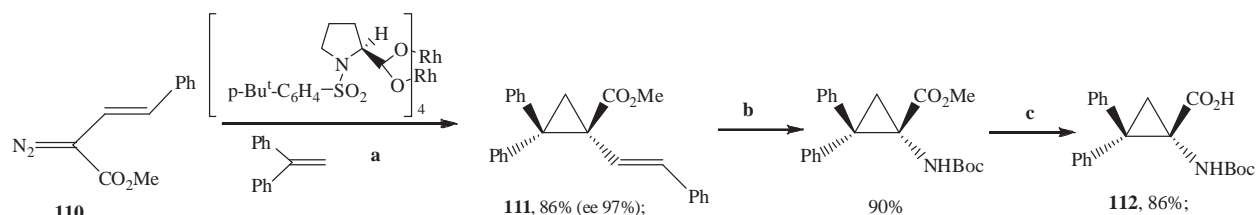
Схема 36.



a – $\text{RuCl}_3/\text{NaJO}_4$; **b** – K_2CO_3 , Me_2SO_4 ; **c** – OH^- ; **d** – DPPA, NEt_3 , $t\text{-BuOH}$.

Циклопропанирование 1,1-дифенилэтилена в описанных выше условиях также протекает стереоселективно с образованием *S*-изомера циклопропанкарбоксилата **111**, который был далее трансформирован в Вос-производное 2,2-дифенил-АСС **112** [68] (схема 37).

Схема 37.



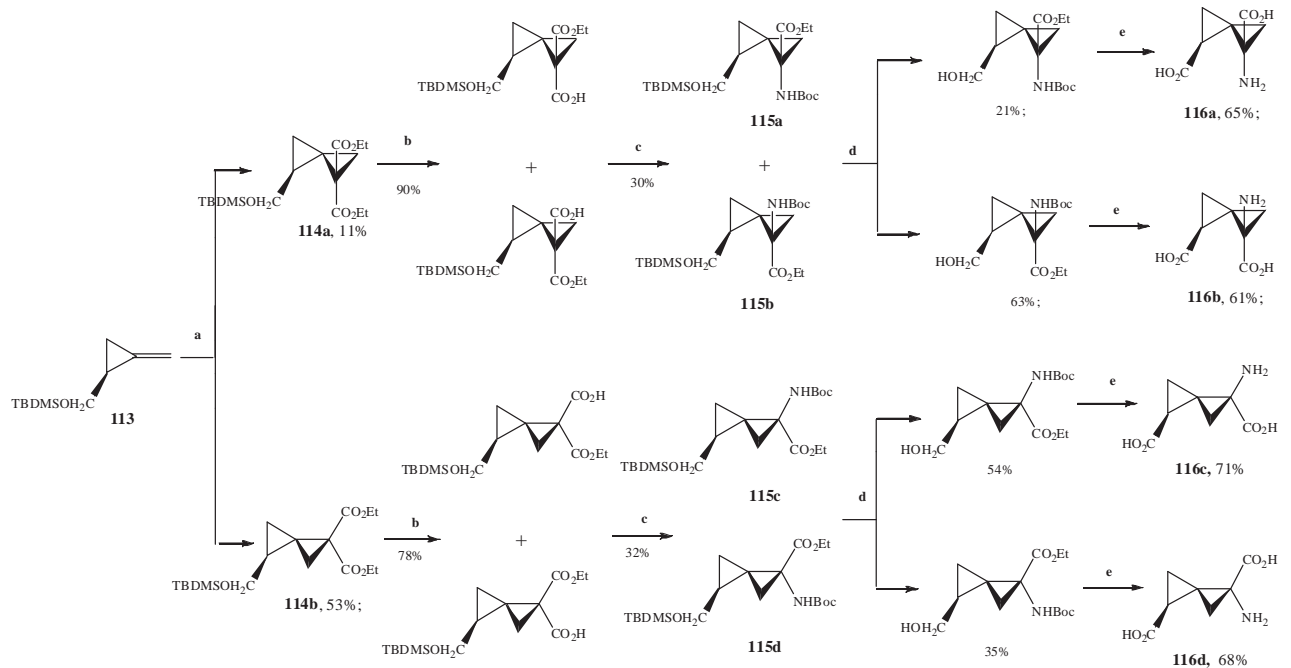
a – 0°C , 24 ч; **b** – 1) NaIO_4 , MeCN , RuCl_3 ; 2) DPPA, NEt_3 , $t\text{-BuOH}$; **c** – LiOH , MeOH .

Сравнительно новым в синтезе АЦК является подход, включающий использование реакций циклопропанирования олефинов под действием diazosоединений, содержащих в своей структуре фрагменты, которые далее трансформируются в аминную и карбоксильную группу. Как правило, такие реакции протекают по механизму каталитического [1+2]-циклоприсоединения. К числу diazoреагентов, используемых в рамках данного подхода, следует отнести diazomalonoновый и нитродиазоуксусный эфиры.

Присоединение diazomalonoнового эфира к замещенному метиленициклопропану **113** протекает с образованием двух диастереомерных пар диэфиров **114a** и **114b**, которые были разделены методом ВЭЖХ [69]. Стандартная трансформация одной из сложноэфирных групп диэфира **114a** с последующим хроматографическим разделением изомеров (**115 a** и **115 b**) приводит к получению рацемических аминокислот **116 a** и **116 b**. Аналогичная последовательность превращений в случае диэфира **114b** приводит к двум

другим диастереомерным парам 1-амино-4-карбоксиспиропентанкарбоновой кислоты **116 c** и **116 d** (схема 38).

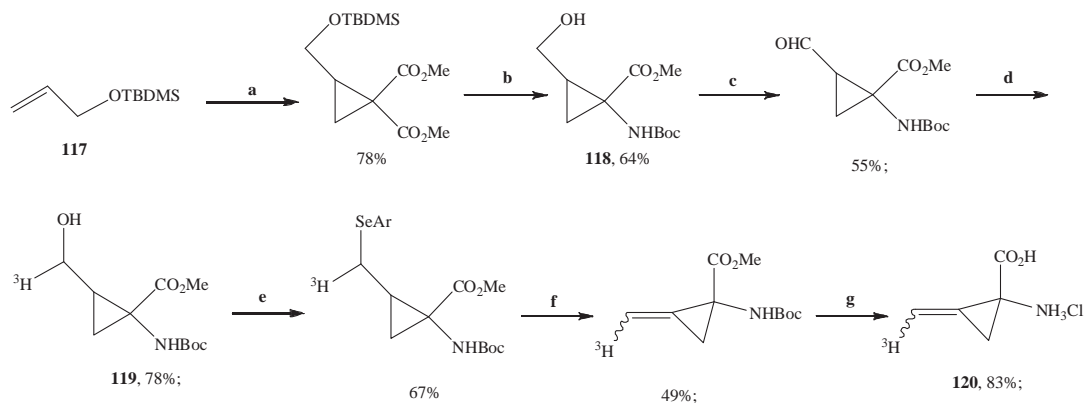
Схема 38.



a – 1) $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{CN}_2$, $\text{Rh}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 ; 2) ВЭЖХ; **b** – NaOH , EtOH ; **c** – EtOCOC_2Cl , NaN_3 , ТГФ; 2) *t*-BuOH; **d** – 1) Bu_4NF , ТГФ; 2) ВЭЖХ; **e** – 1) реагент Джонса; 2) 6 N HCl; 3) Dowex;

Реакция каталитического присоединения диазомалонового эфира к защищенному непредельному спирту **117** лежит в основе синтеза 2-метилен-АСС **120** [70]. Как и в предыдущих примерах, селективный гидролиз одной карбоксилатной группы и ее последующие химические превращения приводят к получению производного 2-гидроксиметил-АСС **118** (схема 39).

Схема 39.



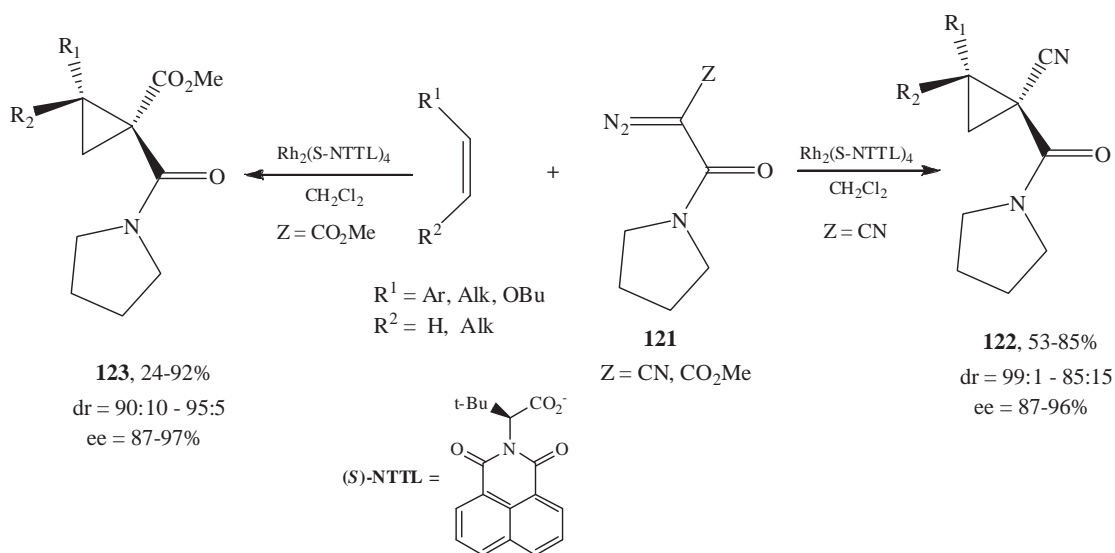
a – $\text{N}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$, $\text{Rh}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$; **b** – 1) NaOH , MeOH ; 2) $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaN_3 , $^i\text{BuOH}$; 3) DPPA, NEt_3 , *t*-BuOH; 4) DOWEX-20W; **c** – 1) *N*-бромсукцинимид (NBS), Ph_3P , CH_2Cl_2 ; 2) пиридиний хлорхромат (PCC), CH_2Cl_2 ; **d** – NaB^3H_4 , MeOH , ТГФ; **e** – 1) NBS, Ph_3P , CH_2Cl_2 ; 2) 2- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SeCN}$, NaNH_4 , EtOH ; **f** – *m*-хлорнадбензойная кислота (MCPBA), $^i\text{Pr}_2\text{NH}$, PhMe ; **g** – 1) NaOH ; 2) 5% HCl.

В результате последовательности реакций окисления спирта **118** и дальнейшего восстановления в его молекулу была введена тритиевая метка. Дегидратация меченого

спирта **119** приводит к получению 2-метилен-АСС **120**, содержащей атом трития в метиленовой группе (схема 39).

Интересной альтернативой диазомалоному эфиру в синтезе АЦК могут стать диазоацетамиды **121** с метоксикарбонильной [71] и нитрильной [72] группой в α -положении, присоединение которых к донорным (главным образом, арилзамещенным) алкенам реализовано в асимметрическом варианте (схема 40) с участием катализатора $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$. Наличие в аддуктах **122** и **123** двух различных функциональных групп в заданной конфигурации относительно заместителей во 2-ом положении должно упростить дальнейшее превращение этих соединений в соответствующие производные АЦК, т.к. в этом случае не требуется разделения стереоизомеров.

Схема 40.



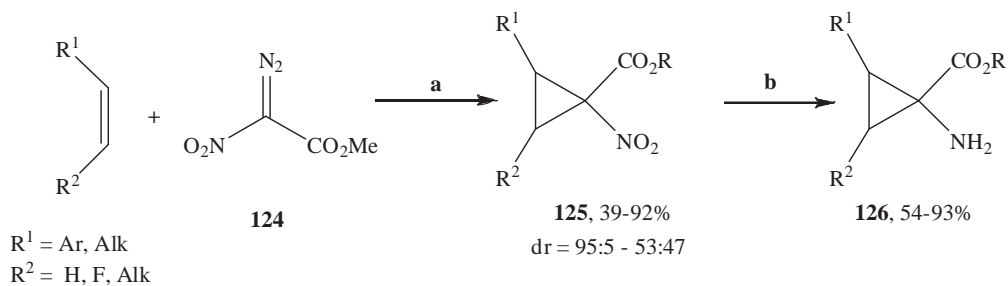
a – Rh_2Oct_4 ($\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ в случае $\text{R}^1 = \text{Alk}$, $\text{R}^2 = \text{F}$), CH_2Cl_2 ; **b** – Zn , HCl , $i\text{-PrOH}$.

Более удобным диазореагентом для синтеза производных АЦК, несомненно, являются эфиры нитро(диазо)уксусной кислоты, поскольку, в отличие от практики применения малонового эфира, в данном случае отсутствует необходимость в проведении селективного гидролиза одной из сложноэфирных групп циклопропановых аддуктов, получаемых в процессе реакции присоединения диазосоединения к олефину. Однако, несмотря на кажущуюся простоту селективного восстановления NO_2 -группы в α -нитроциклопропанкарбоксилатах, лишь в начале 21 века были разработаны универсальные методы превращения этих соединений в соответствующие 1-амициклопропанкарбоксилаты (подробно вопрос восстановления циклопропановых нитроэфиров будет рассматриваться в главе Обсуждение результатов).

Одним из примеров успешного применения нитро(диазо)ацетатов в синтезе АЦК являются работы Шаретта с сотр. Присоединение нитро(диазо)ацетата **124** к монозамещенным алкенам, содержащим донорные (главным образом, арильные)

заместители, в присутствии карбоксилатов Rh (II) [73, 74] и дальнейшее восстановление полученных 1-нитроциклопропанкарбоксилатов **125** в системе Zn–HCl–i-PrOH позволяет получить аминоэфиры **126**, являющиеся непосредственными синтетическим предшественниками соответствующих АЦК [74, 75] (схема 41).

Схема 41.

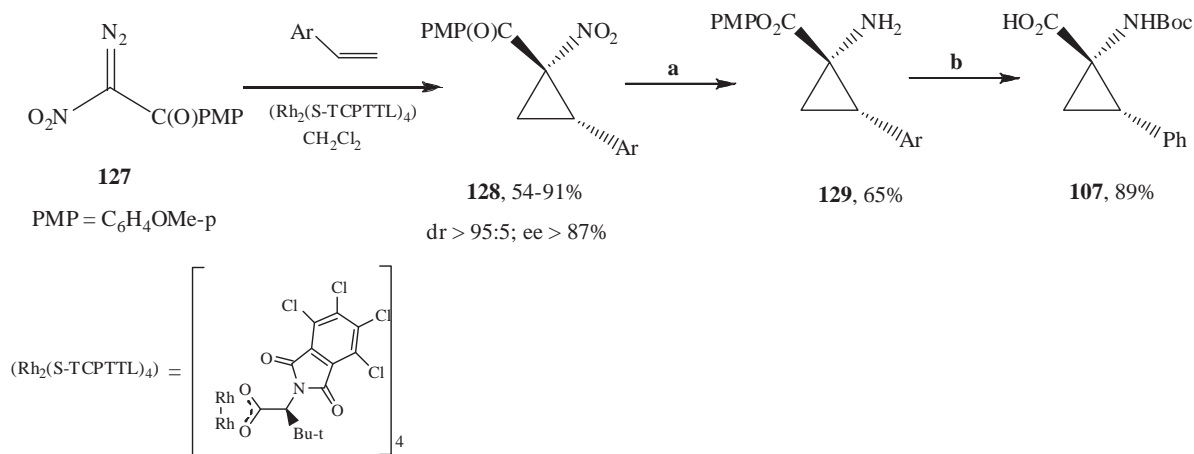


a – Rh₂Oct₄ (Rh₂(OPiv)₄ в случае R¹ = Alk, R² = F), CH₂Cl₂; **b** – Zn, HCl, i-PrOH.

Использование хиральных катализаторов на стадии присоединения нитро(диазо)ацетатов к алкенам делает возможным использовать данный подход для получения производных АЦК в энантимерно чистом виде. Применение хиральных бис-оксазолиновых медных катализаторов и карбоксилатов родия не позволяет обеспечить одновременно высокую диастерео- и энантиоселективность реакций циклопропанирования с участием нитро(диазо)карбонильных соединений [76]. Хороших результатов по стереоселективности (dr > 90:10, ee > 90 %) удалось достичь для циклопропанирования стиролов алкил[(нитро)диазо]ацетатами в присутствии хиральных порфириновых комплексов кобальта (II) [77], которые в настоящее время являются одним из наиболее перспективных классов катализаторов для присоединения различных диазосоединений с акцепторными заместителями в α-положении [78–80]. Однако присоединение нитро(диазо)эфиров к алкилзамещенным алкенам в данных условиях протекает с меньшей энантиоселективностью [77].

Использование α-нитродиазоацетофенона **127** в реакциях каталитического циклопропанирования со стиролами в присутствии хирального карбоксилата родия (Rh₂(S-TCP TTL)₄) позволяет получать с высокой диастерео- и энантиоселективностью Z-α-нитроциклопропилзамещенные кетоны **128** (схема 42), в то время как наиболее характерными продуктами присоединения нитро(диазо)карбонильных соединений к олефинам являются нитроциклопропаны с E-конфигурацией. Окисление полученных аддуктов **128** по Байеру-Виллигеру и дальнейшее восстановление нитро-группы под действием индия в HCl с последующим гидролизом сложноэфирного фрагмента приводит к получению соответствующих аминокислот [81].

Схема 42.

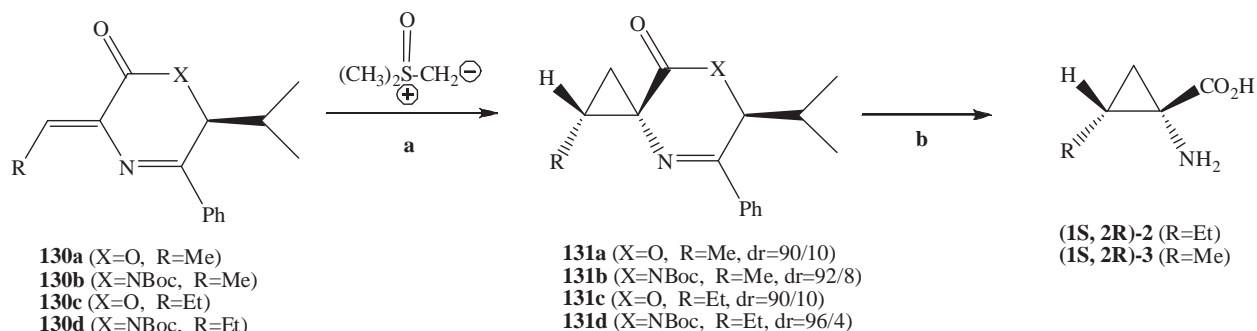


Илиды серы, иода и фосфора

Циклопропанирование α,β -непредельных производных аминокислот с помощью илидов серы, также является одним из методов получения 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот. Высокая стереоселективность реакций присоединения илидов по двойной связи α -метиленглицинов или их синтетических эквивалентов позволяет использовать данный подход для асимметрического синтеза 2-замещенных производных АЦК.

Циклопропанирование α,β -дидегидроаминокислотных производных **130 a–d** под действием илида Кори проходит с высокой стереоселективностью с образованием спиросоединений **131 a–d**. Гидролиз полученных аддуктов позволяет получать (1S, 2R)-2-алкил-АЦК **2** и **3** [82, 83] (схема 43).

Схема 43.

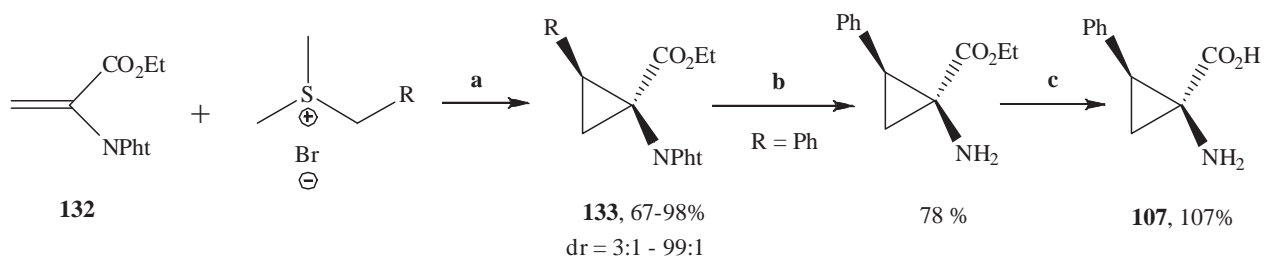


a – **a** – NaH, ТГФ; **b** – 1) HCl; 2) пропиленоксид, EtOH.

Присоединение различных илидов на основе диметилсульфида к фталоилзамещенному аминокрилату **132** позволяет синтезировать ряд 1-фталоиламиноциклопропанкарбоксилатов **133** – предшественников важнейших АЦК (схема 44). Возможность превращения аддуктов в аминокислоты была продемонстрирована на примере получения фенол-АСС **107**. Использование сульфониевой соли, содержащей хиральный гидроксинорборнанный фрагмент, позволяет

в отдельных случаях осуществлять присоединение илида к алкенам **132** с высокой энантиоселективностью [84].

Схема 44.

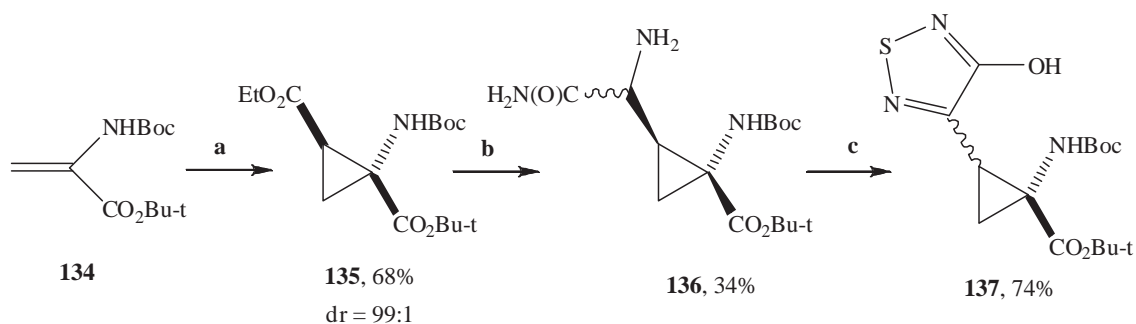


R = C(O)NAlk₂, C(O)Ph, Ar,
 CH₂=CH, PhCH=CH, TMSCH=CH

a – Cs₂CO₃, DME; **b** – NH₂NH₂*H₂O, MeOH–CH₂Cl₂; **c** – 4M HCl.

4-Гидрокситиадиазольное производное **137** было синтезировано на основе реакции циклопропанирования *N*-Вос- α -метиленглицина **134** этоксикарбонилзамещенным илидом, которая протекает более селективно по сравнению с использованием вместо илида соответствующего диазоацетата. Превращение этоксикарбонильной группы аддукта **135** в тиadiaзольных фрагмент проведено аналогично ранее описанному на схеме 16 синтезу (схема 45). Получаемый *E*-изомер тиadiaзолилзамещенной АСС **137** подвергается эпимеризации в водной среде, сопровождающейся раскрытием/замыканием трехчленного цикла [43].

Схема 45.

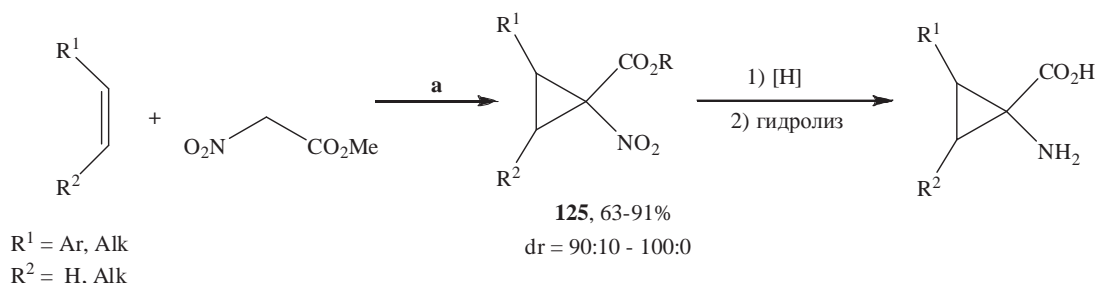


a – Me₂S=CHCO₂Et, PhH; **b** – 1) диизобутилалюминий гидрид (DIBAL-H), Et₂O; 2) реагент Десса–Мартина, CH₂Cl₂; 3) KCN, NH₄OH, MeOH; 4) NaOH, H₂O₂, ТГФ–EtOH; **c** – 1) *N*-тиониланилин, Py; 2) 4M HCl, H₂O.

Новым направлением в синтезе АЦК стало использование иодониевых илидов, получаемых *in situ* из нитроуксусного эфира и фенилиоддиацетата, в реакциях каталитического циклопропанирования алкенов [85] (схема 46). Данная реакция является аналогом каталитическому [1+2]-циклоприсоединению нитро(диазо)ацетатов к олефинам, которое обсуждалось в предыдущем разделе, однако в данном случае не требуется отдельной стадии получения нитро(диазо)эфира. Кроме того, присоединение нитро(алкоксикарбонил)карбенов, генерируемых из соответствующих иодониевых илидов, к алкенам может быть осуществлено в диастерео- и энантиоселективно в случае

использование доступных бис-оксазолиновых медных катализаторов [86]. Восстановление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов **125** и гидролиз аминокэфиров позволяет получать соответствующие АЦК.

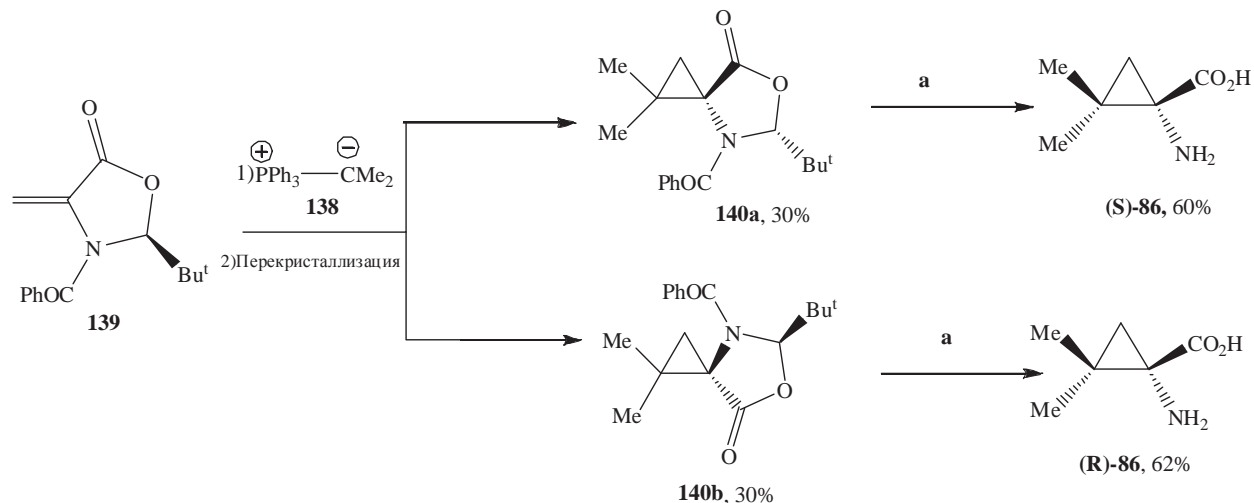
Схема 46.



a – $\text{PhI}=\text{O}$ (или $\text{PhI}(\text{OAc})_2$), $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$, Na_2CO_3 , PhH .

Примером использования илидов фосфора в синтезе 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот является реакция фосфорана **138** с оксазолидиноном **139** [87]. Циклопропанирование протекает неселективно, и диастереомеры **140 a** и **140 b** образуются в примерно равном соотношении. Разделение диастереомеров **140 a** и **140 b** методом перекристаллизации и последующий гидролиз приводит к получению энантимерно чистых 2,3-метановалинов (**R**)- и (**S**)-**86** (схема 47).

Схема 47.



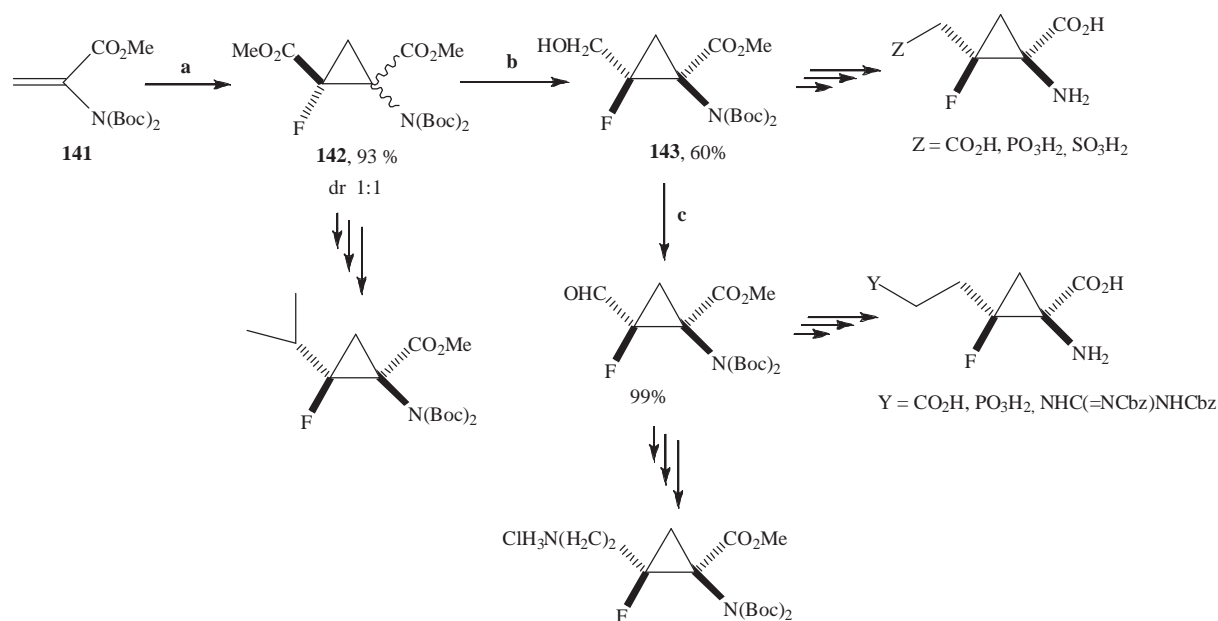
a – 6N HCl, Δ ; 2) пропиленоксид, EtOH.

Другие реакции с участием карбеновых интермедиатов

Реакция присоединения фтор(метоксикарбонил)карбена, генерируемого из дибромфторацетата в присутствии диэтилцинка, к Вос-защищенному 2-аминоакрилату **141** протекает нестереоселективно с образованием фтор-замещенного производного АЦК **142**, однако этоксикарбонильная группа **Z-142** может быть селективно гидролизована, что позволяет разделить **Z**- и **E**-диастереомеры (схема 48, дальнейшие превращения

приведены для одного из диастереомеров). Селективное восстановление карбоксильной группы боргидридом натрия в **Z-142** приводит к спиртам **143**, которые далее в результате стандартных превращений по 2-гидроксиметильному фрагменту были трансформированы в 2-фторзамещенные конформационно-жесткие и биоизостерные (сульфоновые и фосфонатные) аналоги важнейших природных аминокислот (глутаминовой кислоты, метионина, лейцина, лизина и аргинина) [88, 89].

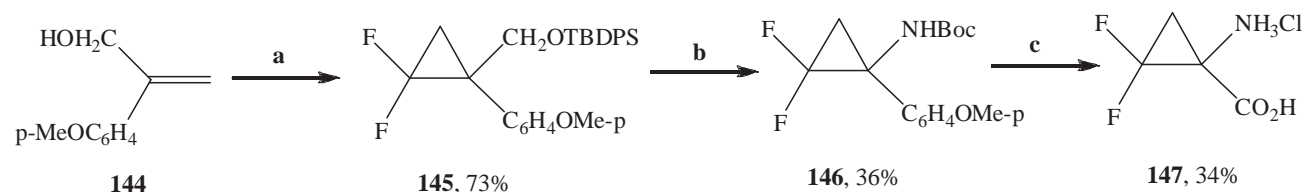
Схема 48.



a – 1) Et_2Zn , ТГФ; **b** – 1) LiOH , ТГФ– H_2O ; 2) этилхлорформат, Et_3N , ТГФ; 3) NaBH_4 , MeOH ; **c** – 2-иодоксибензойная кислота, EtOAc .

Для карбенового синтеза 2,2-дифторзамещенной АЦК **147** в качестве исходного алкена был выбран 2-(*p*-метоксифенил)проп-2-енол **144**, к которому после защиты спиртовой группы был с высоким выходом присоединен дифторкарбен, генерируемый из соли дифторхлоруксусной кислоты. Спиртовая группа адуукта **145** была окислена до карбоксильной группы с последующим превращением в NHBoc -фрагмент. Арильный заместитель аминокicloпропана **146** был окислен до карбоксильного фрагмента и после удаления Boc -защиты была получена целевая аминокислота **147** (схема 49) [90], которая проявляет значительную активность в физиологических процессах, связанных с метаболизмом АСС в растительных клетках.

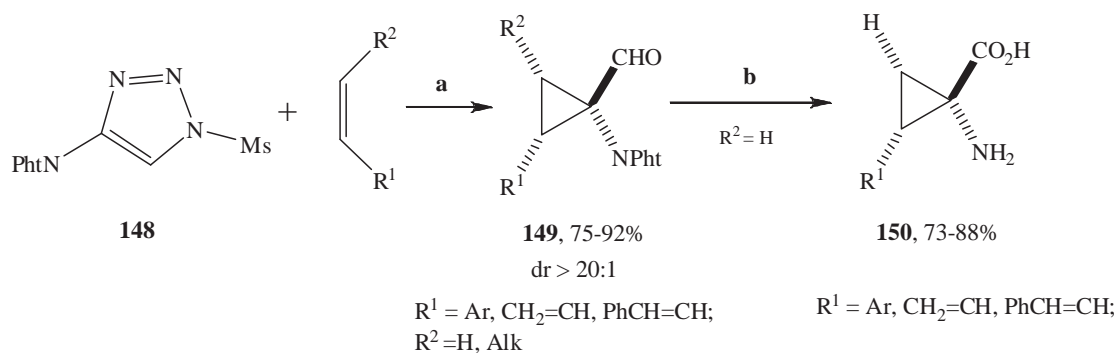
Схема 49.



a – 1) DMAP , $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$, CH_2Cl_2 ; 2) $\text{ClF}_2\text{CO}_2\text{Na}$, диглим; **b** – 1) Bu_4NF , ТГФ; 2) CrO_3 , H_2O – H_2SO_4 ; 4) DPPA , Et_3N , PhMe ; 5) $t\text{-BuOH}$, PhMe ; **c** – 1) RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 , MeCN – H_2O ; 2) 5% HCl .

Необычным прекурсором для генерирования ацил(фталимидо)карбена является 4-фталимидо-*N*-мезил-1,2,3-триазол **148**, реакция которого с алкенами протекает предположительно по механизму [1+2]-циклоприсоединения, однако, в отличие от большинства аналогичных карбеновых реакций не требует катализа комплексами переходных металлов (схема 50) [91]. Реакция протекает с хорошей диастереоселективностью, однако некаталитический характер циклопропанирования ограничивает возможность его проведения в асимметрическом варианте. Аддукты **149** могут быть легко превращены в соответствующие аминокислоты **150** в результате окисления формильной группы и удаления фталоильного фрагмента.

Схема 50.



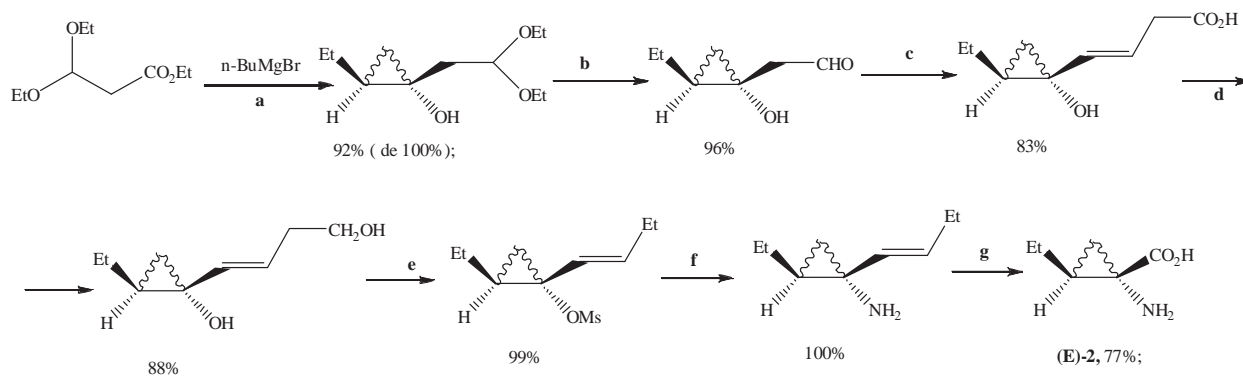
a – 1) 1,2-дихлорэтан, 55°C; 2) SiO₂; **b** – 1) NaClO₂, NaH₂PO₄, ТГФ–H₂O–*t*-BuOH; 2) 3М HCl, 100°C.

1.1.4. Другие методы синтеза 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот

Одним из эффективных методов получения циклопропанов является реакция Кулинковича, которая заключается во взаимодействии эфиров карбоновых кислот с алкилмагниггалогенидами в присутствии изопрропилата титана (IV). Эта реакция применяется в синтезе различных классов циклопропансодержащих органических соединений, в том числе предшественников АЦК.

В работе [92] в реакции Кулинковича была изучена большая серия α,β -оксиэфиров и β -галоэфиров, и было показано, что в большинстве случаев преимущественно образуются (Е)-изомеры 1,2-дизамещенных циклопропанолов. Эти соединения в дальнейшем были использованы в синтезе 1-винил-1-гидроксициклопропанов, которые являются удобными синтетическими предшественниками АЦК. Данная синтетическая последовательность показана на примере 3,3-диэтоксипропионата на схеме 51.

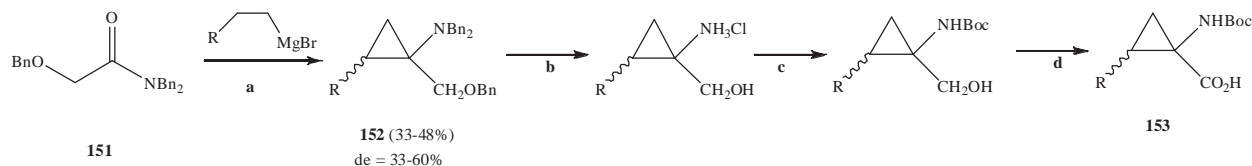
Схема 51.



a – $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$; **b** – 1) Ac_2O , DMAP; 2) HCOOH ; **c** – малоновая кислота, SiO_2 , MW; **d** – LiAlH_4 , ТГФ; **e** – 1) MsCl ; 2) LiAlH_4 ; **f** – NaN_3 , $\text{Pd}(0)$; **g** – 1) $(\text{CH}_2\text{SH})_2$; 2) O_3 , H_2O_2 ;

Использование в качестве исходных соединений в реакции Кулинковича амидов или нитрилов позволяет в одну стадию синтезировать замещенные циклопропиламины, которые могут быть легко превращены в производные АЦК. Недостаток метод заключается в том, что циклопропанирование α -бензилоксиацетамидов **151** происходит с низким выходом и умеренной диастереоселективностью [93] (схема 52).

Схема 52.

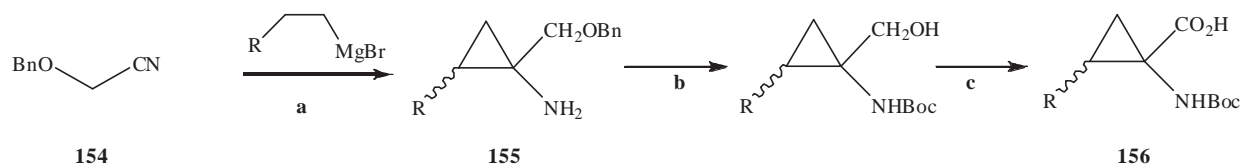


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}, (\text{CH}_2)_2\text{OBn}$

a – $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$; **b** – H_2 , Pd/C , MeOH , HCl ; **c** – $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH , триэтиламин; **d** – KMnO_4 , $t\text{-BuOH}$, NaOH ;

Использование в реакции Кулинковича вместо амидов **151** бензилоксинитрила **154** приводит к увеличению выхода циклопропиламинов **155**, однако диастереоселективность этой реакции также не превышает 50 % ($\text{E}:\text{Z} = 70:30$ в случае $\text{R} = \text{Et}$). Стандартная последовательность химических превращений бензилоксиметильного фрагмента приводит к производным АЦК **156** [94] (схема 53).

Схема 53.



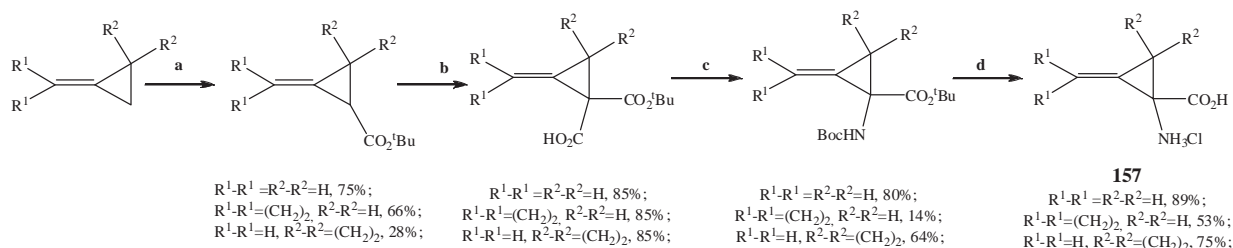
$\text{R} = \text{H}, \text{Et}, \text{Bn}$;

a – $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$; **b** – 1) H_2 , Pd/C , MeOH , HCl ; 2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, MeOH , триэтиламин; **c** – KMnO_4 , $t\text{-BuOH}$, NaOH

Интересный метод синтеза 2-метиленпроизводных АЦК, основанный на высокой кислотности протонов циклопропанового кольца в метиленициклопропанах, предложен в

работе С.И. Кожушкова с сотр. [95]. Последовательное введение двух карбоксильных групп в метиленициклопропаны и последующая трансформация одной из них приводит к 1-амино-2-метиленициклопропанкарбоновым кислотам **157** (схема 54).

Схема 54.



a – 1) BuLi, ТГФ, 0°C; 2) CO_2 Вu; **b** – 1) диизопропиламид лития (LDA), ТГФ, -78°C; 2) CO_2 , -78°C; **c** – 1) CO_2 Et, ацетон, NaN_3 ; 2) t-BuOH, PhMe, 0°C; **d** – 6N HCl, Et_2O .

1.2. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда

В данном разделе систематизированы современные методы синтеза α -циклопропилзамещенных аминокислот (ЦПГ), так называемых, 3,4-метаноаминокислот или циклопропилглицинов¹. Литература по методам получения ЦПГ была рассмотрена в обзорах [2, 96], которые достаточно полно охватывают публикации до начала 2000-х годов. Однако в последние 10–15 лет появилось свыше 100 новых работ по данной тематике, которые включают, в том числе, новые оригинальные методики, позволяющие синтезировать более эффективно как хорошо известные ЦПГ, так и новые уникальные соединения этого ряда.

Методы синтеза ЦПГ представлены в трех подразделах, первый из которых рассматривает циклопропилглицины, содержащие различные заместители, за исключением карбоксигруппы. Два других посвящены получению 2-(карбокси)циклопропилглицинов и 3,4-метанопролинов.

1.2.1. Производные циклопропилглицина

Производные циклопропилглицина образуют большую группу природных и синтетических α -аминокислот, которые обладают широким спектром биологических свойств и находят применение в различных областях медицинской химии и фармацевтики [2, 5]. В частности, фрагменты циклопропилглицина присутствуют в структурах многих пептидомиметиков, которые используются в качестве лигандов для рецепторов, сопряженных с G-белком (GSPRs) [97], применяются для изучения механизмов ферментативных реакций [98]. Производные циклопропилглицина проявляют

¹ При написании данного раздела использовались материалы обзора: Яшин Н. В., Аверина Е. Б., Седенкова К. Н., Кузнецова Т. С., Зефирова Н. С. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда // Изв. АН., сер. хим. 2013. № 4. С. 929–952.

антибактериальные, обезболивающие свойства, противосудорожное действие, антимитотическое (противораковое) действие, используются для лечения нейродегенеративных заболеваний [99–103].

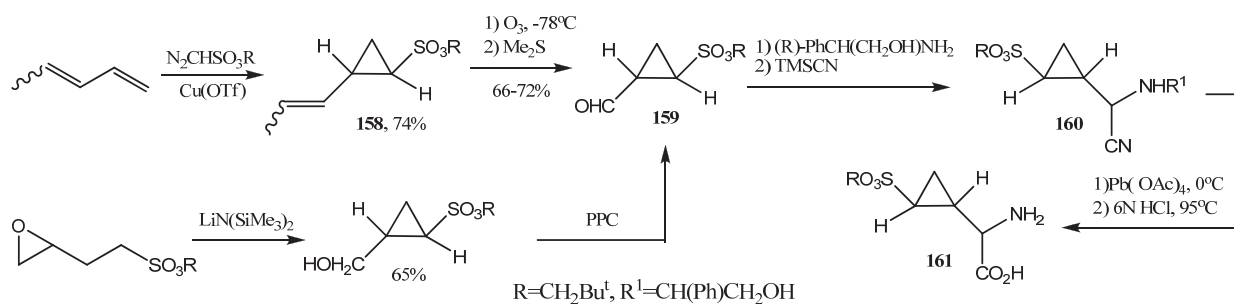
Современные методы получения циклопропилглицинов можно разделить на несколько основных групп включающие: 1) формирование циклопропанового фрагмента с последующей модификацией присутствующих в молекуле функциональных групп; 2) функционализацию метиленициклопропанов; 3) модификацию функциональных групп замещенных циклопропанов; 4) введение циклопропильного заместителя в синтетические эквиваленты глицинов.

Формирование циклопропанового фрагмента

Один из наиболее часто используемых методов конструирования трехчленного цикла заключается в присоединении карбенов к олефинам, при этом для получения ЦПГ необходимо вводить в реакцию непредельные соединения, содержащие фрагменты, удобные для их дальнейшего превращения в глициновый фрагмент.

В работе [104] Пелличчиари с сотр. был предложен метод получения сульфозамещенного циклопропилглицина путем присоединения α -дiazосульфонового эфира к 1,3-пентадиену с использованием трифлата меди (I) в качестве катализатора. Реакция протекает региоселективно с образованием продукта циклоприсоединения **158** по наименее замещенной двойной связи алкена в виде смеси диастереомеров (схема 55). Последующий озонлиз двойной связи **158** приводит смеси диастереомеров альдегида **159**. Альтернативный метод синтеза, позволяющий получить альдегид **159** диастереоселективно, заключается во внутримолекулярной циклизации продукта раскрытия оксиранового кольца 2-оксиран-2-ил-этансульфоната, происходящей под действием основания.

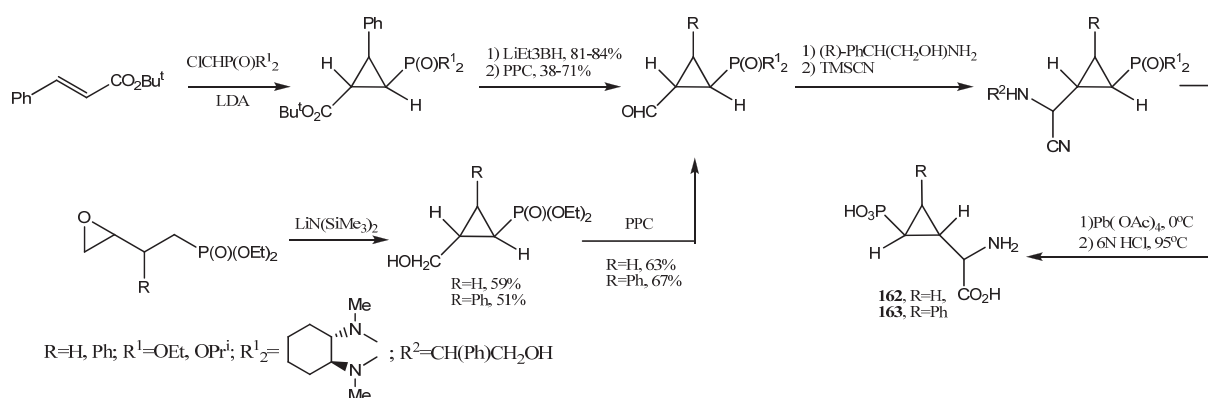
Схема 55.



Аминокислота **161** была получена в виде 8 индивидуальных стереоизомеров путем хроматографического разделения диастереоизомеров аминонитрила **160**, полученного из альдегида **159** асимметрической реакцией Штреккера с использованием (*R*)- α -фенилглицинола [104].

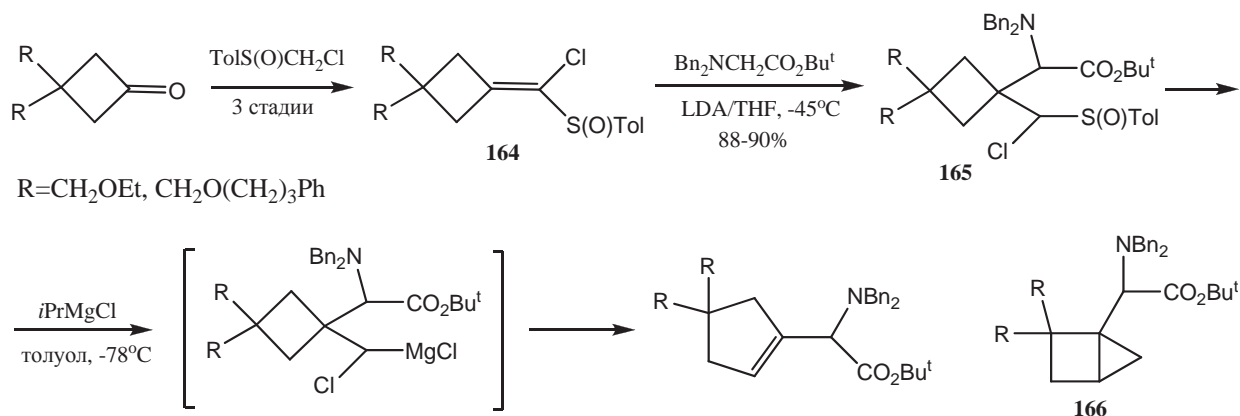
Циклопропилглицины, содержащие фосфонатный заместитель в трехчленном цикле, были получены этими же авторами с использованием аналогичных синтетических последовательностей [105, 106]. Формирование циклопропанового кольца с образованием предшественников аминокислот **162** и **163** происходит в ходе внутримолекулярной циклизации продукта раскрытия диэтилового эфира эпоксибутилфосфоната или в результате так называемой MIRC (MIRC – Michael Initiated Ring Closure, циклизация, инициированная присоединением по Михаэлю) реакции *tert*-бутилового эфира коричной кислоты с анионом, генерируемым из α -хлорметилфосфоната (схема 56). Выделение индивидуальных стереомеров аминокислот проводилось путем хроматографического разделения диастереомеров их предшественников, полученных по асимметрической реакции Штреккера из соответствующих альдегидов.

Схема 56.



Напряженные структуры циклопропилглицинового ряда, содержащие в молекуле конденсированные трехчленный и четырехчленный циклы, удалось синтезировать в ходе изучения реакционной способности магниевых карбеноидов, полученных из циклических кетонов [107–109]. При взаимодействии литиевого енолята глицинового эквивалента с хлорвинилсульфоксидами **164**, полученными на основе замещенных циклобутанонов, образуются аддукты **165**, при последующей обработке которых реактивом Гриньяра генерируется хлормагниевый карбеноид [108]. Дальнейшая реакция 1,2-C–C или 1,3-C–N внедрения карбеноида приводит к смеси продуктов, из которой были выделены ЦПГ **166** (схема 57).

Схема 57.

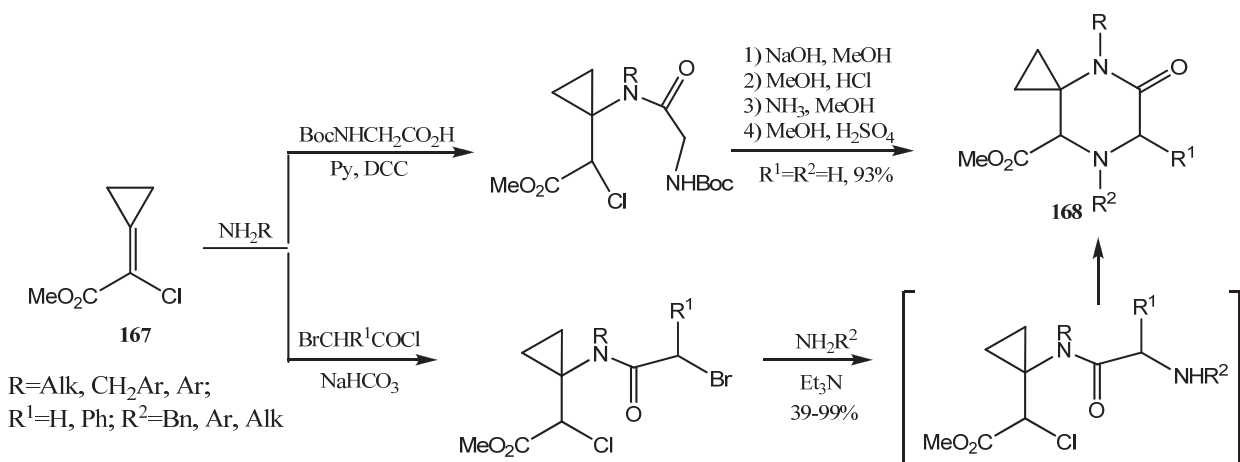


Синтезы с участием соединений метиленициклопропанового ряда

В последнее десятилетие для формирования циклопропилглицинового фрагмента широко используются функционализированные метиленициклопропаны, используемые в качестве акцепторов Михаэля и диполярофилов, а также алкены в реакциях [4+2]-циклоприсоединения.

Серия работ де Мейере с сотр. посвящена разработке синтетического подхода к циклопропилглицинам на основе 2-замещенных 2-циклопропилиденацетатов [110–115]. В случае 2-хлорциклопропилиденацетата **167** используется присоединение по Михаэлю нуклеофилов к двойной связи и последующая внутримолекулярная циклизация полученных аддуктов. При использовании первичных аминов в качестве нуклеофилов требуется их последующее ацилирование, и в зависимости от ацилирующего агента можно получать оксопиперазины **168**, замещенные по одному или по обоим атомам азота. Предложенный синтетический подход позволил получить большую серию оксопиперазинов, которые представляют собой циклические производные циклопропилглицина (схема 58) [110, 111].

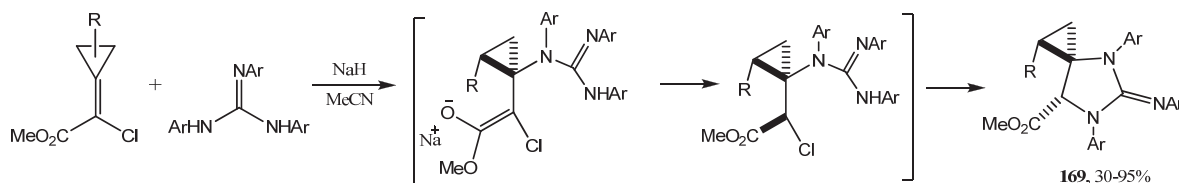
Схема 58.



DCC – дициклогексилкарбодимид.

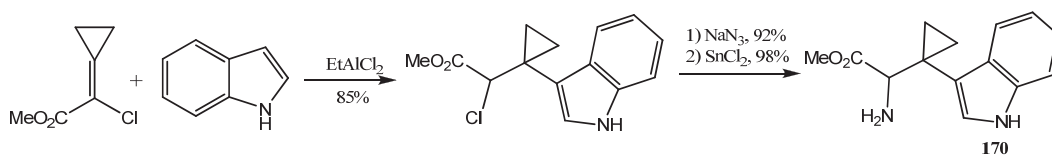
При введении замещенных циклопропилиденацетатов в реакцию Михаэля с триарилгуанидинами внутримолекулярная циклизация происходит без промежуточного выделения аддукта за счет нуклеофильного замещения атома хлора на вторую аминогруппу гуанидина (схема 59). Данная реакция протекает диастереоселективно с образованием двух диастереомеров гетероцикла **169** из четырех возможных [112].

Схема 59.



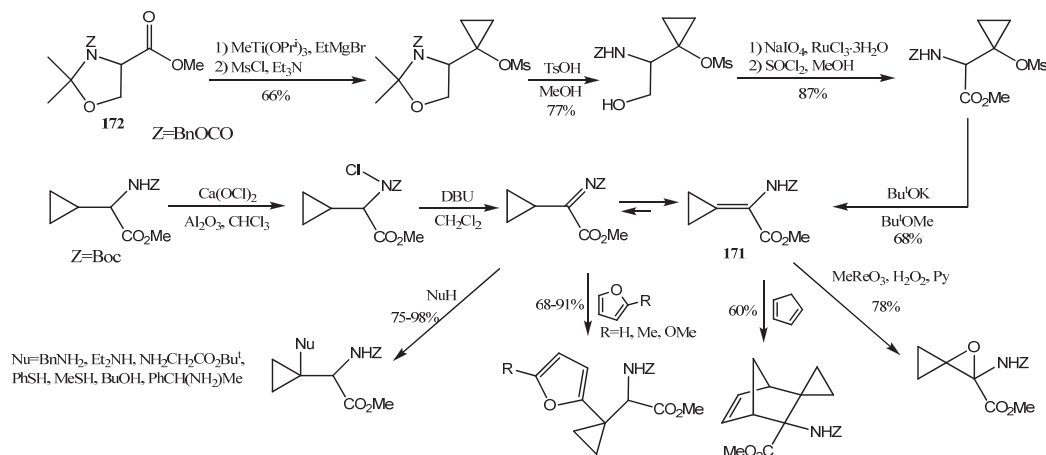
Следует отметить, что индол в присутствии кислоты Льюиса присоединяется по двойной связи циклопропилиденацетата как C-нуклеофил. Последующее замещение атома хлора в аддукте Михаэля на азидогруппу и ее дальнейшее восстановление приводит с высоким выходом к циклопропанованному метиловому эфиру триптофана **170**, который использовался для получения индолсодержащих алкалоидов (схема 60) [113].

Схема 60.



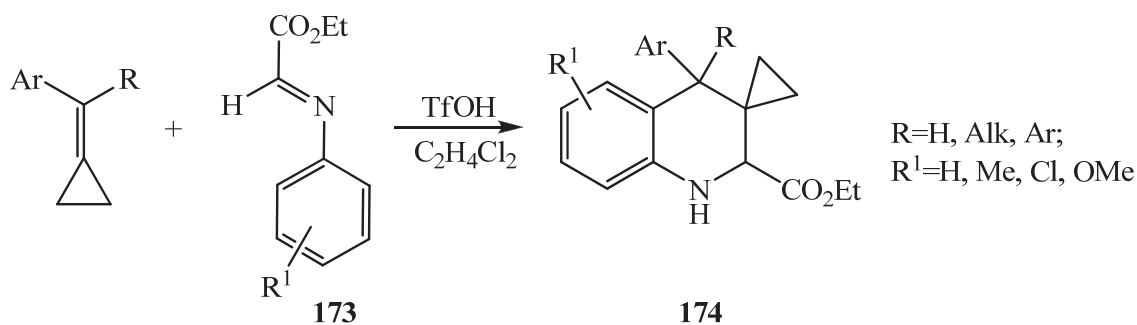
Более удобным реагентом для получения аминокислот циклопропилглицинового ряда представляется 2-ацетиламинозамещенный циклопропилиденацетат **171**. Этот реагент был получен непосредственно из циклопропилглицина [114], а также из оксазолидинкарбоксилата **172** с использованием реакции Кулинковича для формирования трехчленного цикла (схема 61) [115]. Последующее введение соединения **171** в реакции нуклеофильного присоединения и Дильса-Альдера позволило получить серию производных циклопропилглицина различного строения [114, 115].

Схема 61.



Недавно разработанная новая синтетическая стратегия использования метиленциклопропанов в каталитической реакции аза-Дильса-Альдера [116–118] позволяет получать производные циклопропилглицина на основе *N*-арилиминоацетатов **173**, которые являются диенофилами и выступают в качестве глицинового эквивалента (схема 62) [118]. Реакция протекает при катализе различными кислотами Льюиса или Бренстеда исключительно для моно- или диарилзамещенных метиленциклопропанов с образованием тетрагидрохинолинов **174**. Диалкилметиленциклопропаны и *N*-алкилиминоацетаты не вступают в данную циклизацию.

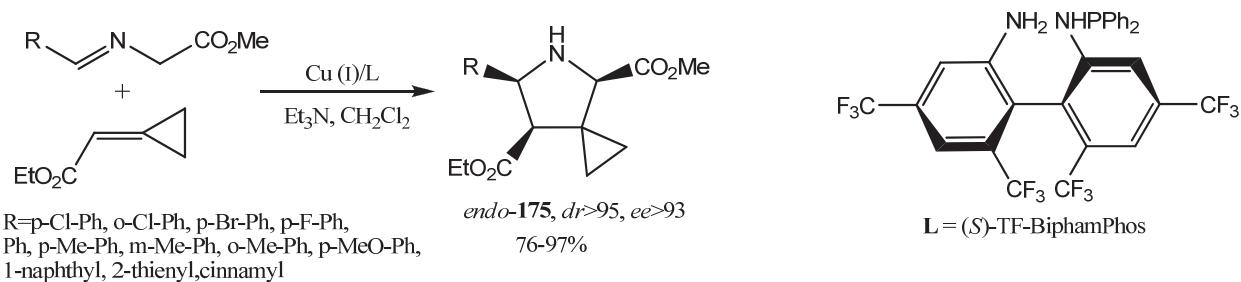
Схема 62.



Введение метиленциклопропанов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием в качестве 1,3-диполей иминоэфиров, полученных на основе глицина, или нитронов, содержащих подходящую функциональную группу, например, сложноэфирную, также позволяет получать соответствующие полициклические циклопропилглицины [119–121].

В работе [119] использовался асимметрический вариант 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинов глицина к метиленциклопропанкарбоксилату. Реакция протекала с высокой диастереоселективностью и энантиоселективностью при катализе комплексами меди (I) с хиральным лигандом (L) и приводила к производным 5-аза-спиро[2,4]гептана **175** с высокими выходами (схема 63).

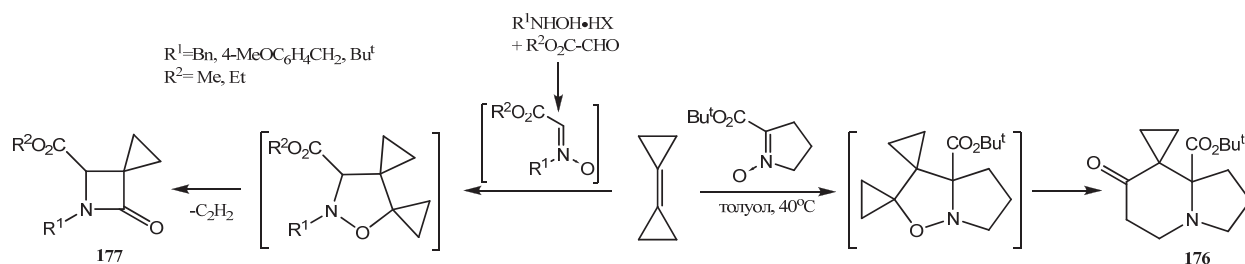
Схема 63.



При взаимодействии метиленциклопропанов с нитронами образуются 5-спироциклопропанизоксазолидины, которые в результате термической перегруппировки в нейтральных условиях изомеризуются в тетрагидропиридоны (расширение цикла), а при

нагревании в кислой среде за счет элиминирования молекулы этилена превращаются в азетидиноны (сужение цикла) [120–123]. Эти реакции в применении к бисциклопропилидену позволили получить спироциклопропанпиперидон **176** [120] и 3-спироциклопропаназетидиноны **177** [121], содержащие циклопропилглициновый фрагмент в молекуле (схема 64). В качестве диполей использовались циклические нитроны, содержащие сложноэфирную группу, или генерируемые *in situ* нитроны из соответствующих гидроксилamines и альдегидов.

Схема 64.

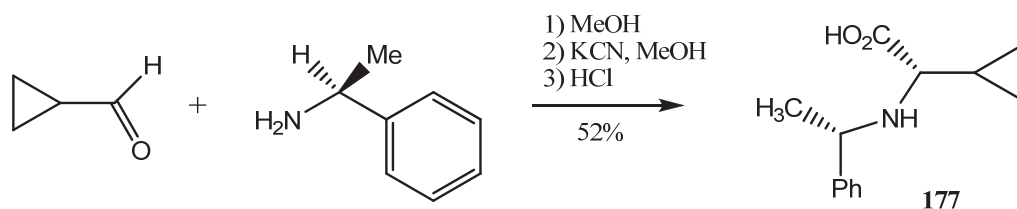


Химические превращения функциональных групп замещенных циклопропанов

Среди методов, используемых в современной синтетической практике для формирования аминокислотного фрагмента на основе присутствующих в циклопропановых соединениях функциональных групп, можно отметить как классические реакции Бухерера-Берга и Штрекера, в том числе, в асимметрическом варианте, так и оригинальные методики, предложенные синтетиками в последнее десятилетие.

Хиральные производные циклопропилглицина **177** были получены в условиях реакции Штрекера с использованием для аминирования циклопропанкарбальдегида (*S*)-фенилэтиламина [124, 125] (схема 65) или путем хроматографического разделения диастереомеров, полученных конденсацией циклопропилглицина с хиральным дипептидом [98].

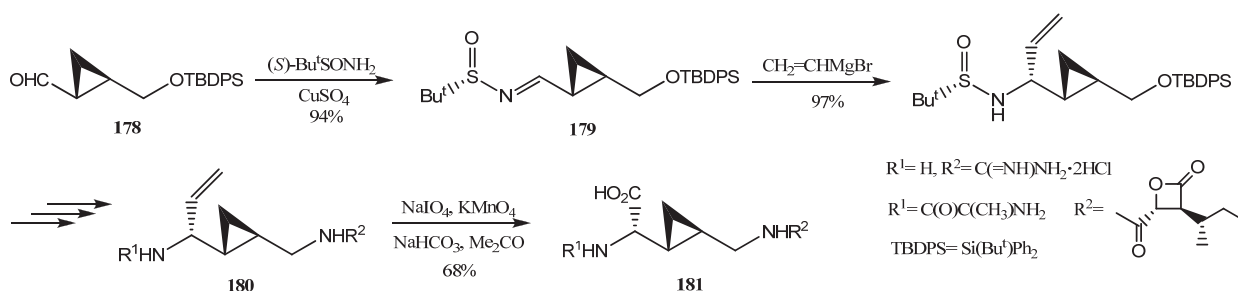
Схема 65.



Стереоселективный метод синтеза производных циклопропилглицина, который является ключевым фрагментом в молекулах региоизомера белактозина А (belactosin А) [126] и конформационно жестким аналогом аргинина [127], был предложен японскими авторами на основе стереоизомеров циклопропанкарбальдегидов, синтезированных ими ранее из (*R*)- и (*S*)-эпихлоргидринов [128]. Метод заключается в обработке

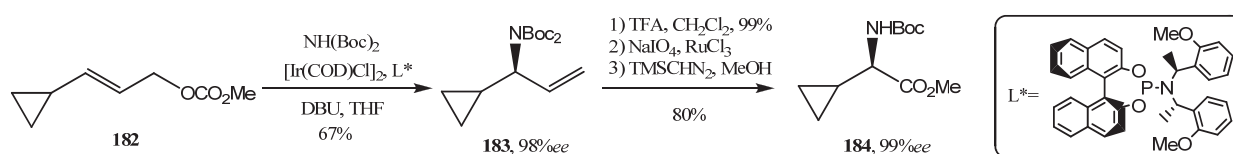
соответствующих альдегидов **178** (*S*)-*tert*-бутилсульфинамидом и последующем диастереоселективном взаимодействии образующихся иминов **179** с винилмагнийбромидом [129]. Дальнейшее окисление двойной связи субстратов **180** приводит к получению энантимерно чистых производных циклопропилглицина **181**, содержащих дополнительный 2-аминометильный фрагмент (на схеме 66 приведен синтез одного диастереомера).

Схема 66.



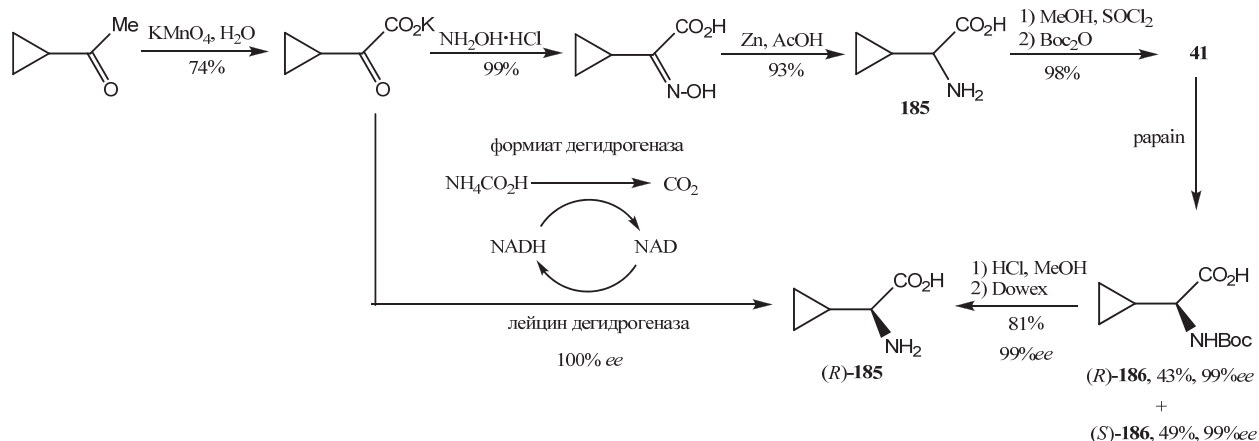
В ряде работ последних лет предложены новые методы синтеза энантимерно чистого циклопропилглицина [114, 130–132]. В работе [130] для получения производного циклопропилглицина используется предложенный ранее энантиоселективный метод амидирования аллилкарбонатов при катализе комплексами иридия (i) с циклооктадиеном (COD) в присутствии хиральных лигандов.⁴⁵ Реакция циклопропилаллилкарбоната **182** с ди-*tert*-бутилиминодикарбонатом протекает с высокой регио- и стереоселективностью с образованием преимущественно продукта **183**, который в результате окисления двойной связи превращается в производное аминокислоты **184** с высокой энантимерной чистотой (схема 67).

Схема 67.



Описан также препаративный метод синтеза рацемического циклопропилглицина **185** на основе коммерчески доступного метилциклопропилкетона и неорганических реагентов с последующим ферментативным разделением энантимеров [114]. При использовании энзима *para*in, выделенного из *Carica papaya*, (*R*)- и (*S*)-энантимеры **186** были получены с высоким выходом и энантимерной чистотой (99% *ee*) (схема 68). Применение аминокислотных дегидрогеназ, в том числе лейцин дегидрогеназы, с участием коэнзима NADH позволяет сократить число стадий и получить индивидуальный (*R*)-энантиомер циклопропилглицина **185** (100% *ee*). Формиат дегидрогеназа используется в синтезе для регенерации NADH [132].

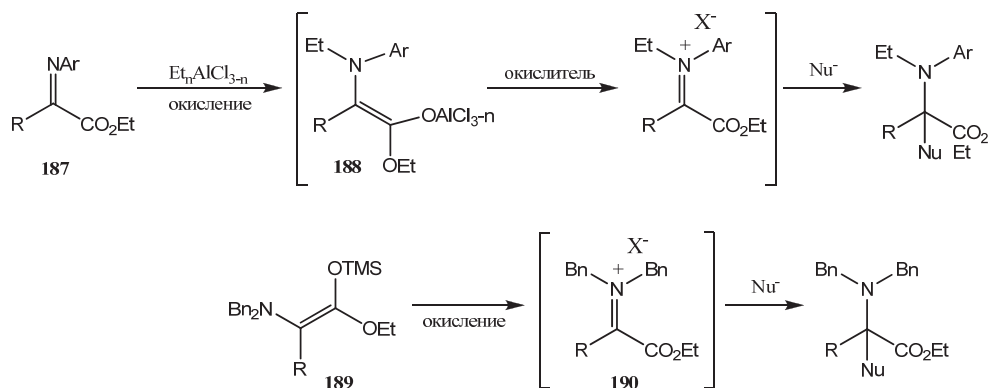
Схема 68.



Использование циклопропильной группы в качестве нуклеофила

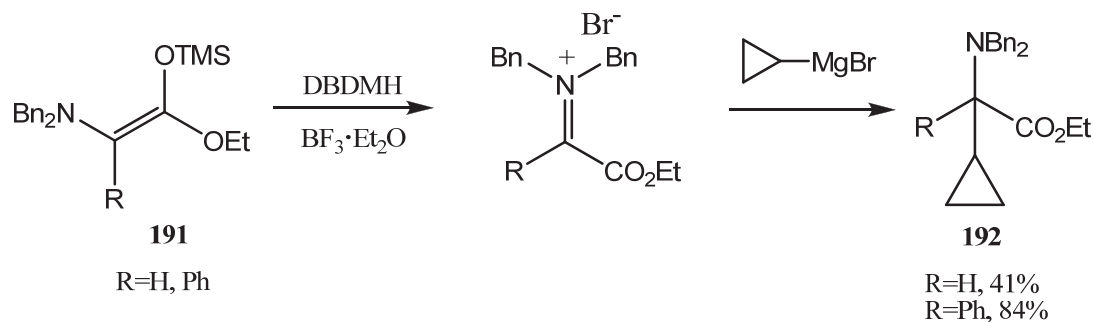
Одним из общих методов синтеза α -аминокислот, в том числе, циклопропанового ряда, является алкилирование защищенных по аминогруппе электрофильных или нуклеофильных глициновых эквивалентов, в качестве которых широко используются имины глициновых эфиров (реактив О'Доннелла) [26, 133]. Недавно была предложена новая методология генерирования высоко реакционно-способных электрофильных глициновых интермедиатов, позволяющая получать различные α -моно- и α,α -дизамещенные α -аминокислоты [134–137]. В качестве исходных субстратов используются α -иминоэфиры или ацетали аминокетенов, из которых под действием окислителя генерируются иминовые соли, легко взаимодействующие с нуклеофильными реагентами. В случае иминоэфиров **187** осуществляется тандемный процесс *N*- и *C*-алкилирования под действием сначала алюминийорганических, а затем других металлоорганических соединений, сопровождающийся окислением промежуточно образующегося енолята **188** под действием различных окислителей (например, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ), *N,N*-дибромдиметилгидантоина (DBDMH) и др.). При использовании стабильных енолов – ацеталей аминокетенов **189** – иминовая соль **190** генерируется непосредственно при действии окислителя, а последующее ее взаимодействие с реагентами Гриньяра приводит к замещенным α -аминокислотам (схема 69).

Схема 69.



Для получения замещенных циклопропилглицинов **192** согласно описанному выше методу в реакцию с ацетальами аминокетенов **191** в качестве нуклеофильного реагента вводили циклопропилмагний бромид, в качестве окислителей использовались DDQ и DBDMH (схема 70) [135–137].

Схема 70.



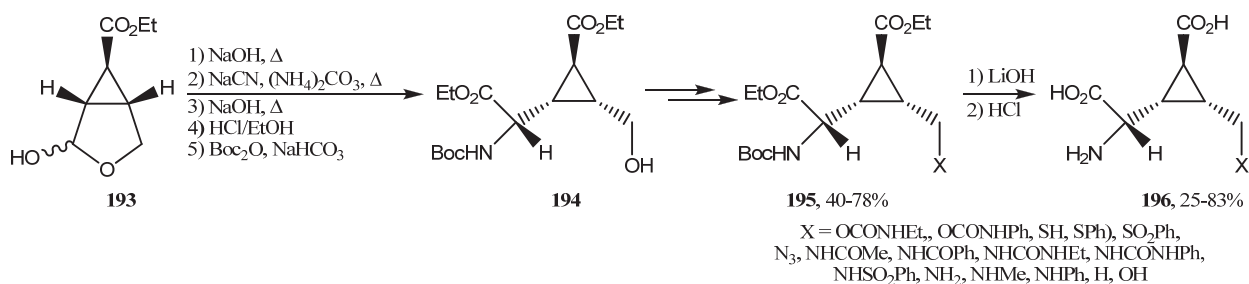
1.2.2. (2-Карбоксициклопропил)глицины

2-Карбоксициклопропилглицины представляют интерес, в первую очередь, как конформационно-жесткие аналоги глутаминовой кислоты, и могут быть использованы в качестве лигандов метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs). В связи с этим значительная часть публикаций по синтезу циклопропансодержащих аминокислот посвящена разработке подходов к новым перспективным структурам на основе карбоксициклопропилглицинового фрагмента.

Синтез производных (2-карбоксициклопропил)глицина

В работе [138] описан синтез большого ряда C3-*цис*-замещенных карбоксициклопропилглицинов в виде рацемических смесей с целью изучения эффективности их применения в качестве лигандов mGluRs. Универсальным предшественником в синтезе библиотеки аминокислот данного типа явился лактол **193** и полученное из него ранее [139] производное 3-(гидроксиметил)замещенного карбоксициклопропилглицина **194** (схема 71). Аналогичный метод синтеза 2-алкил-2-карбоксициклопропилглицинов был предложен в работе [140].

Схема 71.

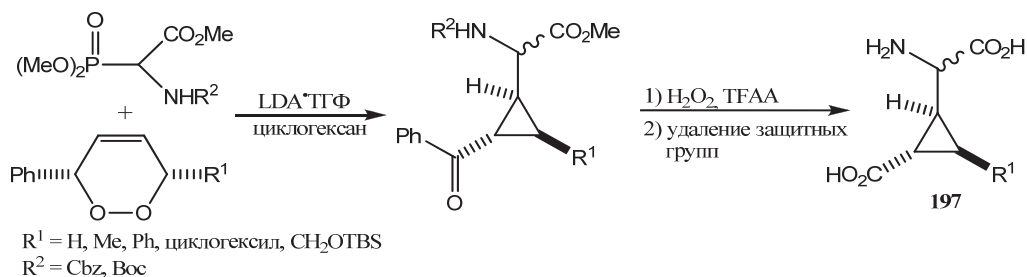


Замещенные аминокислоты **196** были синтезированы либо непосредственно из карбинола **194** заменой гидроксигруппы на другие нуклеофилы, либо последовательностью функциональных превращений гидроксиметильного фрагмента. В частности, 3-аминометилзамещенные карбоксициклопропилглицины ($X = \text{NHCO}_R$) были получены из азидометильного производного **196** ($X = \text{CH}_2\text{N}_3$), синтезированного из карбинола **194** в условиях реакции Мицунобу. Ключевой стадией в синтезе 3-этилзамещенной аминокислоты **196** ($X = \text{Et}$) явилась реакция Виттига с лактолом **193** и последующим восстановлением двойной связи.

Для изучения механизмов взаимодействия лигандов с mGluRs была синтезирована аминокислота **196** ($X = \text{CH}_2\text{OH}$), содержащая тритиевую метку в гидроксиметильном заместителе [141], которая была изучена в качестве селективного радиолиганда для 2-ой и 3-ей групп mGluRs. Позднее появилась работа по синтезу меченого диметилового эфира (S,S,S)-2-(2-карбоксициклопропил)-2-(3-[^{11}C]метоксибензил)глицина для *in vivo* биологических испытаний [142].

Новый эффективный подход к синтезу карбоксициклопропилглицинов, замещенных в 3-ем положении трехчленного цикла, был предложен группой австралийских и американских химиков [143, 144]. Сообщается, что реакция замещенных фосфоглицинатов с серией 3,6-дизамещенных 1,2-диоксинов гладко приводит к получению аналогов глутаминовой кислоты **197** (схема 72).

Схема 72.



В работе был выполнен подбор оснований для оптимизации условий данной реакции, и установлено, что наилучшие результаты были получены при использовании монокомплекса ТГФ·LDA в гексане или циклогексане. Все циклопропаны были получены с хорошими выходами и с сохранением конфигурации стереоцентров в трехчленном цикле. Данная методология успешно использовалась в работе [144] для синтеза двух новых 3-циклоалкилзамещенных карбоксициклопропилглицинов **199** и **200** (Рисунок 2). В целом, замещением в 3-е положение трехчленного цикла в карбоксициклопропилглицинах можно инвертировать их активность по отношению к глутаматным рецепторам, т.е. переключать ее от агонистической к антагонистической по мере увеличения размера циклоалкильного заместителя. Аминокислота **198** показала агонистическую активность по отношению к

mGluR2, но более слабую, чем стандартная аминокислота **200**, а кислота **199** показала слабую антагонистическую активность. Введение фенил- и ксантилметильной групп в C3-положение карбоксициклопропилглицинов однозначно приводит к получению антагонистов [145].

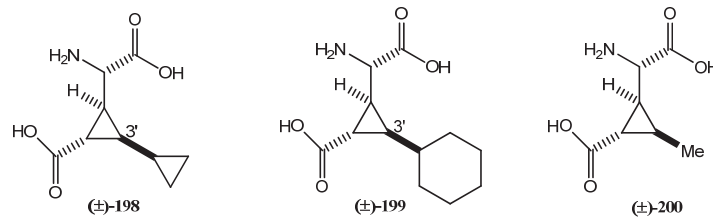
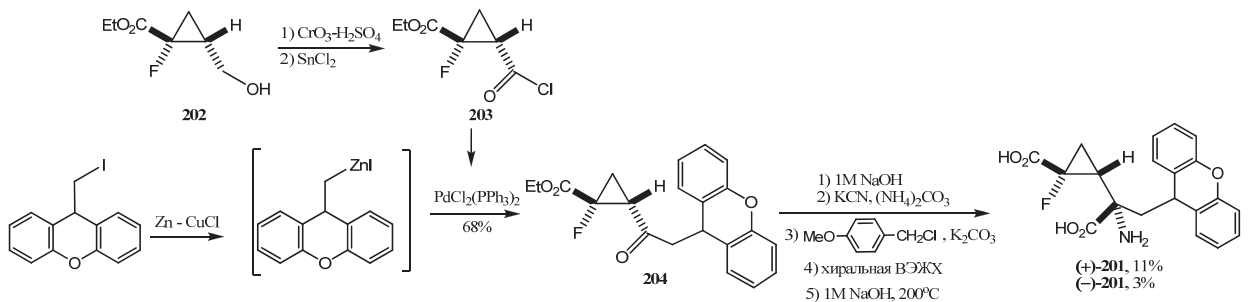


Рисунок 2. 3-Алкилзамещенные карбоксициклопропилглицины.

Стереоселективное введение объемистого ксантилметильного заместителя в α -положение к аминокислотной функции также привело к получению сильного антагониста – LY341495 [146]. В работе японских авторов [147] сообщается о синтезе аналогичной аминокислоты **201** (схема 73), содержащей атом фтора в α -положении к карбоксильной группе, входящей в циклопропановое кольцо. Авторы адаптировали ранее разработанный ими способ получения 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты **202** [148] для совмещения в одной молекуле циклопропанового и ксантилметильного фрагментов, используя Pd-катализируемую реакцию соответствующего цинк-содержащего реагента с ацилхлоридом **203** для получения аддукта **204** (схема 73). Далее соединение **204** реагирует в условиях реакции Бухерера-Берга [149] с образованием двух диастереомерных гидантоинов. Для разделения смеси диастереомеров последние были превращены в *n*-метоксибензилгидантоины и разделены колоночной хроматографией на силикагеле [147]. Выделение энантиомерно чистых гидантоинов проводили с использованием ВЭЖХ на хиральных сорбентах, их последующий гидролиз 1M NaOH при 200°C в запаянных ампулах приводит к энантиомерно чистым аминокислотам (+)-**201** и (-)-**201**.

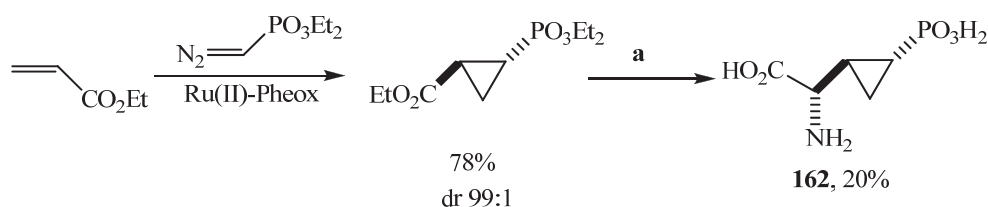
Схема 73.



Разработка подхода к синтезу трехосновной аминокислоты **162** – биоизостерного фосфонового аналога 2-карбоксициклопропилглицина – является предметом публикации работ [150, 151] (схема 74). Синтез включает диастереоселективное присоединение

дiazофосфонового эфира к этилакрилату в присутствии комплекса рутения с последующим превращением этоксикарбонильного фрагмента полученного аддукта в аминокислотный.

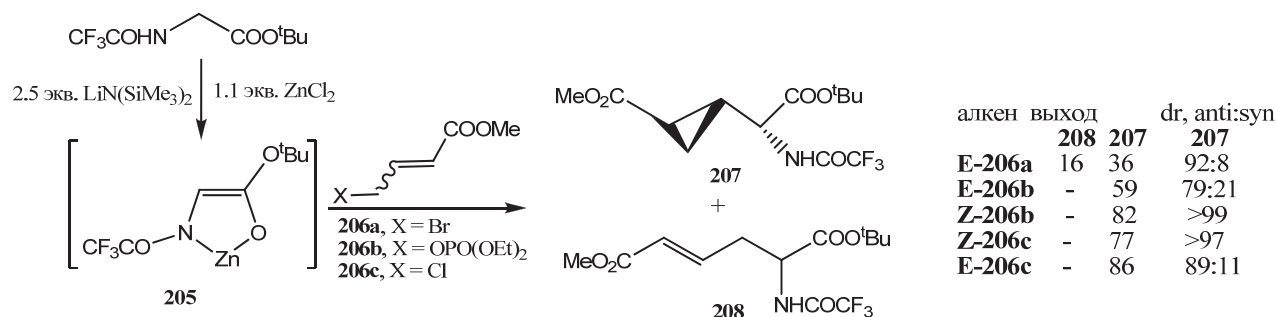
Схема 74.



a – 1) LiBH₄, MeOH, ТГФ; 2) CrO₃, Py; 3) (S)-p-TolS(O)NH₂; 4) EtAl(OPr-i)CN; 5) KX; 6) HCl, 6M.

Эффективным стереоселективным способом получения (2-карбоксициклопропил)глицинов являются домино-реакции, включающие в себя присоединение по Михаэлю с последующим замыканием трехчленного цикла (MIRC-реакции) [152]. Этот подход использовался в последнее время в аминокислотном синтезе в целом ряде публикаций [153–156]. Ключевой стадией в осуществлении этих реакций является использование металл-хелатированных енолятов глициновых эфиров как нуклеофилов в сопряженном присоединении к электрофильным алкенам с последующей циклизацией. Такой подход позволяет генерировать ЦАК с высокой диастереоселективностью. В работе [154] авторы использовали цинк-хелатированный енолят трифторацетил-замещенного эфира глицина **205** в качестве нуклеофила и β-замещенные метилакрилаты **206a-c** в качестве акцепторов Михаэля (схема 75). Реакция приводит к получению целевого циклопропанового продукта **207** с исключительно *транс*-ориентацией заместителей в трехчленном цикле.

Схема 75.



В качестве примеси образуется продукт прямого замещения **208**, однако его получения удается избежать в случае использования сопряженных алкенов с плохой

уходящей группой, например фосфонатной **206b** (схема 75). Установлено, что акцепторы Михаэля с уходящей группой в аллильном положении гладко образуют циклопропановые двухосновные аминокислоты с высокой диастереоселективностью [154].

Карбоксибицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновые кислоты

Важной группой семейства карбоксициклопропилглицинов являются аминокислоты, в структурах которых глутаминовая кислота встроена в бицикло[3.1.0]гексановый скелет. Основное число публикаций за последнее время посвящено как синтезу, так и изучению физиологических свойств карбоксибицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновых кислот.

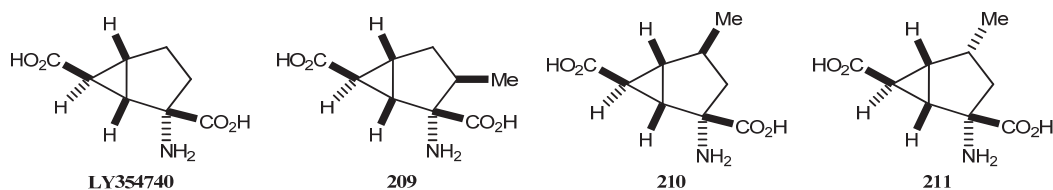
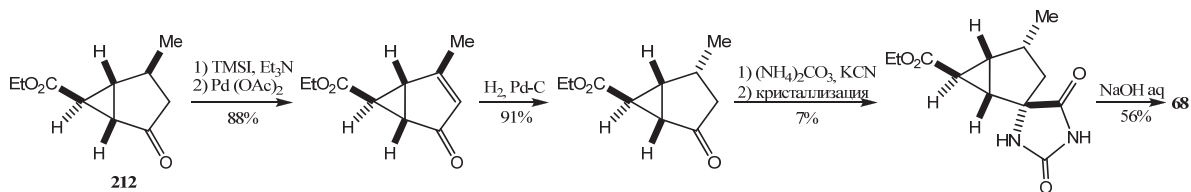


Рисунок 3. Аминокислота LY354740 и ее метилзамещенные аналоги.

Так, работа [157] посвящена получению C3- и C4-метилзамещенных аналогов аминокислоты LY354740 **209–211** (Рисунок 3). В качестве исходного соединения для их синтеза использовался 2-оксобицикло[3.1.0]-гексан-6-карбоксилат **212**, получение которого было описано ранее [158]. В качестве примера приводим схему синтеза хиральной аминокислоты **211**, исходя из кетона **212** (схема 76).

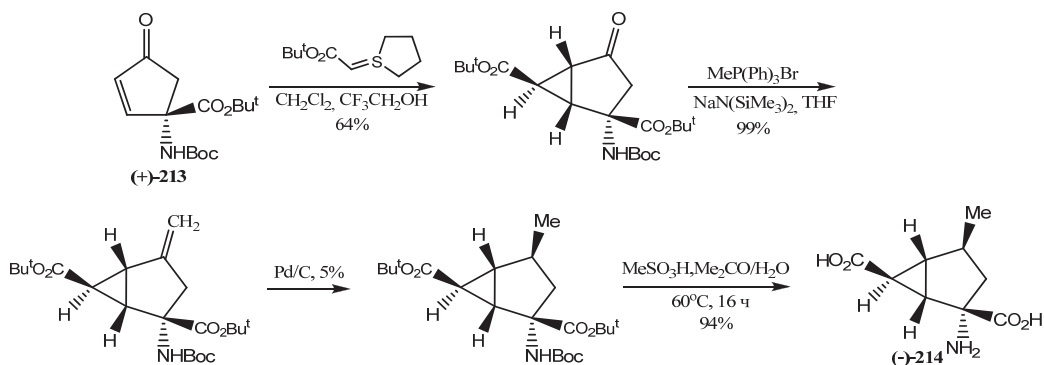
Схема 76.



Для полученных аминокислот были проведены *in vitro* фармакологические испытания и найдено, что введение метильного заместителя в положения C3 или C4 бициклогексанового фрагмента приводит к появлению неожиданных свойств, таких как двойственная mGlu2/3 агонистическая, двойственная mGlu2/3 антагонистическая и смешанная mGlu2 агонистическая–mGlu3 антагонистическая виды активности.

Недавно были опубликованы работы [159–162], в которых сообщалось об улучшенном синтезе 4-метил-[159], 4-диалкил-[160], 4-амино-[161] и 4-тиатриазолилпроизводных [162] базовой аминокислоты LY4354740. Синтез энантиомерно чистой аминокислоты (-)-**213**, исходя из хирального исходного субстрата – енона (+)-**214** приведен на схеме 77.

Схема 77.



В целом, авторами работы [159] предложен новый стереоселективный метод синтеза фармакологически перспективных замещенных по 4-му положению бициклических аминокислот, имеющий несомненные преимущества перед ранее описанной методикой их синтеза [157].

Для осуществления клинических испытаний авторами статьи [163] были синтезированы меченые изотопами водорода, углерода и азота (+)-2-аминобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновые кислоты **215a-c** и их гетероциклические 2-окси- и 2-тиазамещенные аналоги **216** и **217** (Рисунок 4). По этим синтетическим подходам авторы опубликовали предварительные сообщения [164, 165], а в статье [163] содержится детальное описание и обсуждение синтезов перечисленных меченых аминокислот.

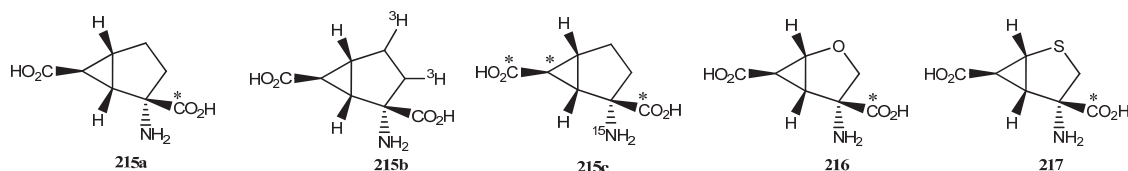
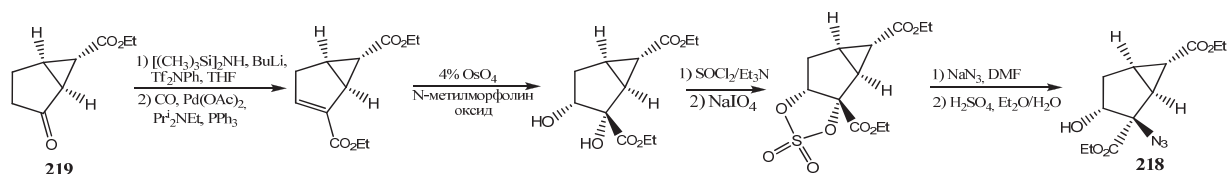


Рисунок 4 (+)-2-Аминобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновые кислоты и их гетероциклические аналоги.

В работе [166] описаны химические превращения функциональных групп при C3 атоме соединений бицикло[3.1.0]гексанового ряда, которые привели к получению большой серии 3-алкокси-, 3-бензилтио- и 3-бензиламинозамещенных 2-аминобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновой кислот, относящихся к селективным антагонистам mGluR2. На схеме 78 представлен синтез ключевого интермедиата **218**, исходя из хирального этоксикарбонилбициклогексанона **219**.

Схема 78.



Для полученных аминокислот были проведены фармакокинетические испытания, изучены агонистические и антагонистические свойства, а также отношения структура–свойство.

В работах последних лет показано, что значительная часть синтезированных функционально замещенных аминокислот с бицикло[3.1.0]гексановым скелетом являются mGluR2/3 агонистами селективного действия. Общие формулы таких аминокислот показаны на рис.5.

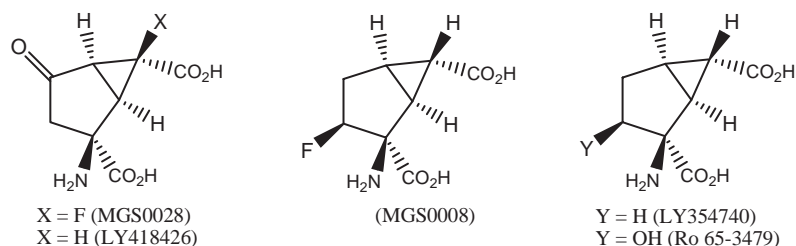
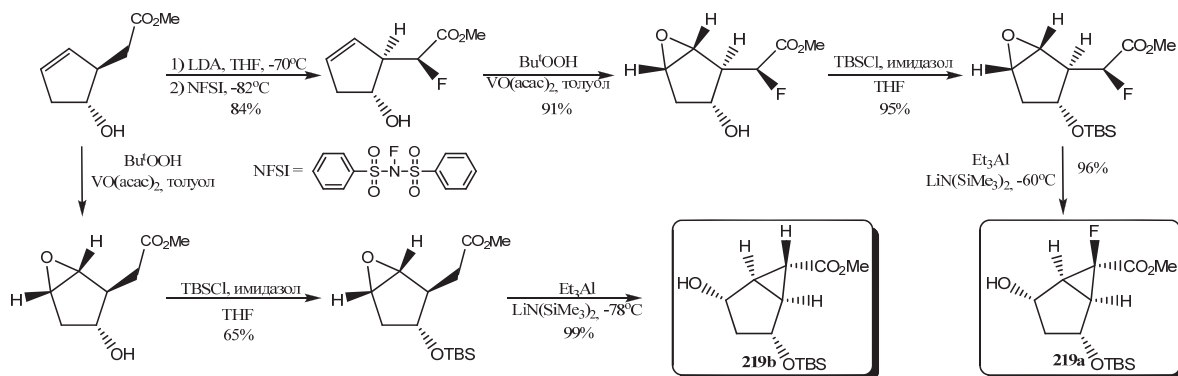


Рисунок 5. Функционально замещенные бицикло[3.1.0]гексановые аминокислоты.

Общая стратегия и синтез высокофункционализированных аминокислот бицикло[3.1.0]гексанового ряда – перспективных агонистов mGluR2/3 – представлены в обстоятельном исследовании американских авторов [167]. В этой работе сообщается также о получении в больших количествах аминокислоты MGS0028 (Рисунок 5) – одного из наиболее селективных и перспективных агонистов глутаматных рецепторов. Функционализированные энантимерно чистые монозамещенные диолы **219a,b** были получены Et_3Al -инициируемым циклопропанированием с высокими выходами (схема 79). Эта ключевая трансформация позволяет гладко вводить различные функциональные группы в бициклогексановые молекулы.

Схема 79.



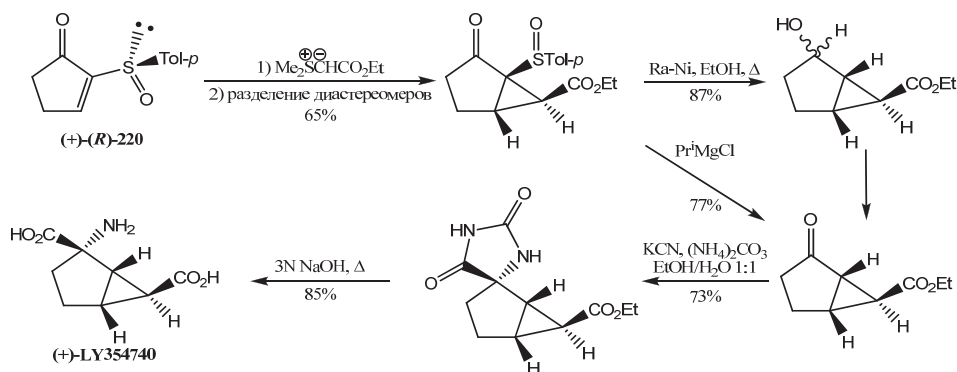
TBS – *трет*-бутилдиметилсилил.

Применение разработанной авторами стратегии для синтеза MGS0028 (рис. 5) – агониста mGluR2/3 – позволило получить эту аминокислоту с общим выходом 43% в результате 10-стадийного синтеза.

Синтез и фармакокинетика (-)-4-амино-2-тиабицикло[3.1.0]гексан-4,6-дикарбоновой кислоты (LY389795) и ее S-окисленных аналогов обсуждаются в работе [168]. Эти аминокислоты показали себя как перспективные агонисты для mGluR2/3 и как медицинские препараты для лечения психических расстройств. Особое место среди этих аминокислот отводится энантимерно чистой аминокислоте, содержащей фрагмент сульфона в пятичленном цикле. Учитывая это, в работе [169] была разработана новая схема ее синтеза, в которой образование бициклического базового фрагмента основано на реакции каталитического циклоприсоединения этилдиазоацетата к тиофену с последующим гидроксिलированием второй кратной связи и окислением соответствующего спирта SO_3 /пиридином в среде EtOAc–DMCO с выходом 75%. В статье предлагаются оригинальные, хорошо проработанные методики по выделению и разделению диастереомерных гидантоинов, а также по окислению серусодержащих бициклических соединений 35%-ной перекисью водорода при контролируемом pH 5–6. Предложенный метод синтеза аминокислоты LY404039 позволяет получать ее в больших количествах.

Предметом повышенного интереса химиков на протяжении многих лет оставался асимметрический синтез аминокислот. Учитывая важное значение аминокислоты LY354740 (рис. 3) как перспективного и селективного агониста 2mGluR, значительный интерес приобретает работа [170], представляющая новый стереоселективный четырехстадийный синтез этой кислоты с общим выходом 27%, исходя из хирального (+)-(R)-(п-толилсульфинил)циклопент-2-енона **220** (схема 80).

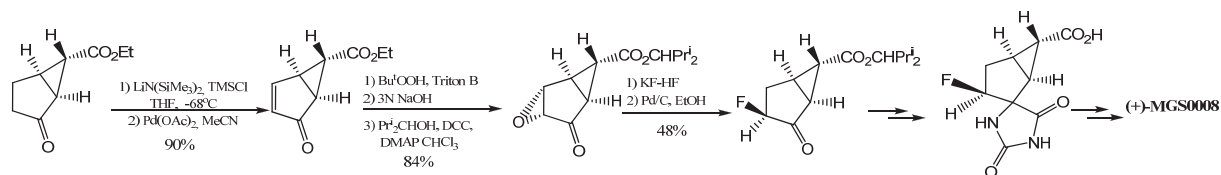
Схема 80.



Аналогичная схема была применена для первого синтеза биоизостерного аналога аминокислоты LY354740 – энантимерно чистой (+)-2-амино-6-фосфонобицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты – с 46% общим выходом.

Синтезу еще одного перспективного агониста II группы mGluRs, (+)-2-амино-3-фторбицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновой кислоты (MGS0008), посвящается работа японских химиков [171]. При этом принципиальную важность имеет асимметрический синтез этой аминокислоты. В результате многопланового поискового эксперимента авторы разработали оптимальную схему синтеза оптически чистой (+)-MGS0008 аминокислоты (было получено около 30 г чистого соединения) с общим выходом 6.7% (схема 81).

Схема 81.



(+)-2-Аминобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновая кислота, известная как LY354740 (рис. 3), является известным агонистом II группы mGluRs, и протестирована в клинических условиях. В ряде случаев эта кислота используется как исходный субстрат для получения более сложных и активных аминокислот. Последние достижения в биотехнологии и пептидном синтезе привели к синтезу и использованию на практике пептидов и пептидомиметиков как потенциальных лекарств. В работе [172] были синтезированы олигомеры вышеуказанной кислоты. При этом имеются три возможности сочленения молекул LY354740 между собой, и, соответственно, были получены ди- и *N*-пептиды, представляющие интерес как потенциальные пролекарства. В других работах [173, 174] сообщается о трехстадийном синтезе 2-(2-амино)пропиониламинобицикло[3.1.0]гексан-2,6-дикарбоновой кислоты с высокими выходами исходя из аминокислоты LY354740. Ключевой стадией является получение триметилсилилового эфира этой кислоты с последующим ацилированием.

В аминокислотном синтезе широко распространено использование защитных групп. Проблема выбора эффективных методов защиты и их удаления является очень важной в синтезах этоксикарбонилциклопропилглицинов. В статье [175] сообщается о новом эффективном методе превращения защищенных аминокислот в соответствующие им цвиттерионные соединения на примерах кислот LY354740 и **210** (рис. 3). Защищенные аминокислоты подвергались гидролизу в течение 24–48 часов в сильно кислотных (48% HBr) или в сильно основных средах (3N NaOH) при повышенных температурах (100°C) с последующим изоэлектрическим осаждением или анион-обменной колоночной хроматографией (AG1-X8 смола, ацетатная форма, элюент: 10% AcOH в воде). В случае удаления таких защитных групп как *tert*-бутоксид или Вос требуются более мягкие условия с использованием кислот средней силы с последующим изоэлектрическим

осаждением. В ряде случаев целесообразно использование микроволнового облучения. Приведенные в статье рекомендации по снятию защитных групп, безусловно, полезны для использования в синтезах аминокислот для повышения эффективности этих методик и ускорения выделения целевых аминокислот.

Вместе с синтетическими исследованиями по изучению карбоксициклопропилглицинов практически всегда выполняются работы по изучению их физиологической активности, и эти два раздела обычно вместе присутствуют в публикациях. Кроме того, в литературе есть ряд статей, посвященных исключительно изучению фармакологических свойств карбоксициклопропилглицинов. Поскольку такие исследования не входят в тематику нашего исследования, то мы ограничимся только перечнем указанных работ [176–185].

1.2.3. 3,4-Метанопролины

С точки зрения структурной химии 3,4-метанопролины можно рассматривать как конформационно ограниченные производные циклопропилглицина, содержащие жесткий бицикло[3.1.0]гексановый фрагмент. По этой причине для получения 3,4-метанопролинов используются два основных синтетических подхода, первый из которых заключается в формировании трехчленного кольца с использованием реакций циклопропанирования двойной связи 3-пирролина под действием карбенов и илидов. Другой подход предполагает образование пирролидинового и циклопропанового фрагментов в одной синтетической последовательности. Очевидно, что рассматриваемая группа циклопропановых аминокислот характеризуется высокой биологической активностью в связи с наличием двух фармакофорных – циклопропилглицинового и пролинового – фрагментов в молекуле. Традиционно интерес к 3,4-метанопролинам определялся использованием их в роли селективных ингибиторов метаболизма пролина [186, 187], однако в последние 5–10 лет появились новые тенденции в структурном дизайне 3,4-метанопролинов, что связано с разработкой компанией Merck нового фармпрепарата Боцепревира (Bocoprevir) – первого орального медикаментозного средства для лечения гепатита С (Рисунок 6) [188–190]. Боцепревил представляет собой трипептид, состоящий из четырех значимых с точки зрения фармацевтических свойств фрагментов (**P1–P3** и **Cap**), где **P1** – является рацемическим β-аминоамидом, **P2** – хиральным 3,4-(диметилметано)пролином, **P3** – *трет*-бутильным производным (*S*)-лейцина, **Cap** – *трет*-бутоксикарбонильная группа. Внедрение боцепревира в клиническую практику инициировало создание ряда новых подходов к асимметрическому синтезу 3,4-метанопролинов на основе доступных исходных соединений, а также получение обширных библиотек трипептидов, включающих циклопропанопролиновый фрагмент [191–204].

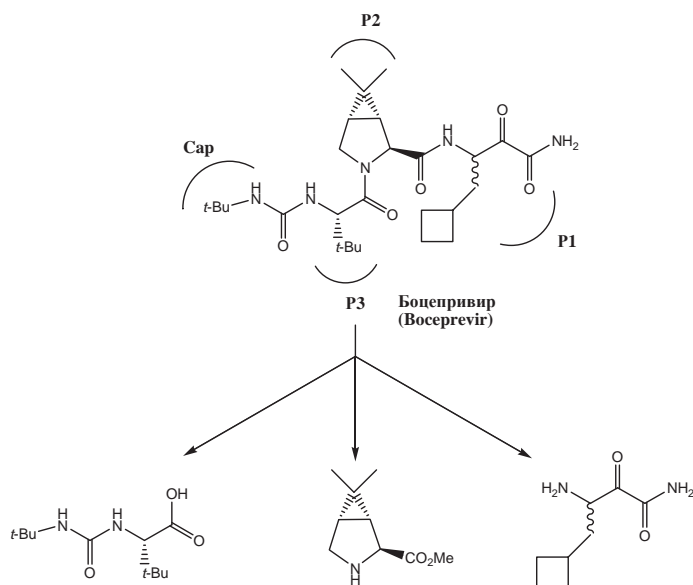


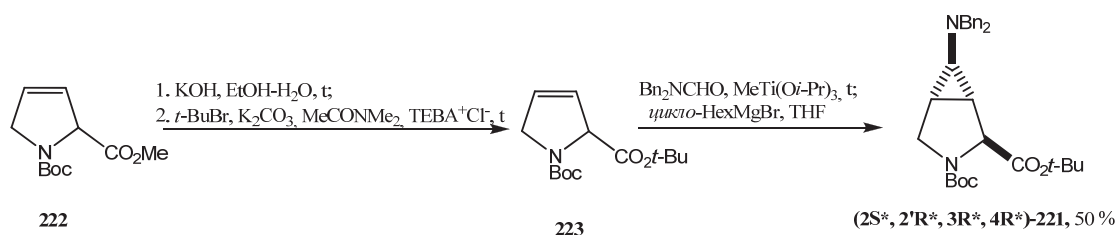
Рисунок 6. Основные структурные фрагменты Боцепривира.

Реакции циклопропанирования 2,5-дигидро-1*H*-пирролов

В качестве исходных соединений для синтеза 3,4-метанопролинов наиболее распространенными являются 2,5-дигидропирролы, содержащие во втором положении пятичленного цикла фрагменты, которые можно трансформировать в карбоксильную группу. При проведении асимметрического синтеза такой фрагмент, как правило, является хиральным и определяет стереоселективность реакции циклопропанирования.

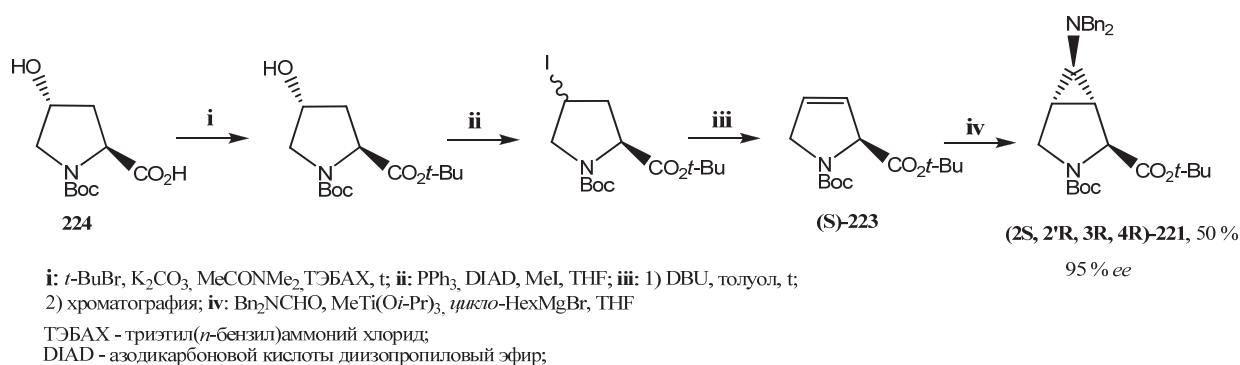
Наиболее доступным реагентом из числа 2,5-дигидро-1*H*-пирролов являются эфиры 3-пирролин-2-карбоновой кислоты. В работе А. Де Мейере с сотрудниками [205] был предложен метод получения производного 3,4-(аминометано)пролина **221** на основе метилового эфира пирролин-2-карбоновой кислоты **222** (схема 82). Ключевой стадией синтеза является модифицированная реакция Кулинковича, включающая циклопропанирование *N,N*-дибензилкарбоксиамида под действием генерируемого *in situ* из эфира **223** и изопрропилата титана титаноциклопропанового интермедиата. Реакция протекает стереоселективно с образованием единственного диастереомера аминокэфира **223**.

Схема 82.



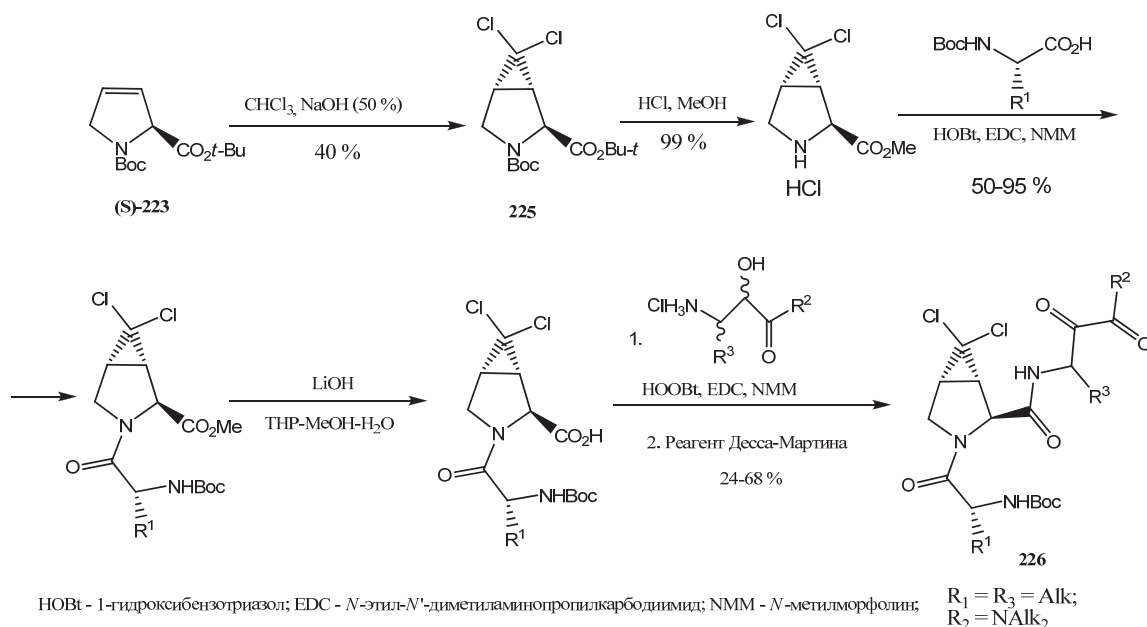
Для реализации данного подхода в асимметрическом варианте в реакции циклопропанирования был использован (*S*)-изомер непредельного эфира **223**, синтез которого был осуществлен на основе коммерчески доступного гидроксипролина **224** путем последовательности реакций иодирования и дегидрогалогенирования (схема 83) [205]. Взаимодействие эфира (*S*)-**223** с *N,N*-дибензилкарбоксамидом в условиях реакции Кулинковича–де Мейере протекает с умеренным выходом с образованием исключительно (*2S*, *2'R*, *3R*, *4R*)-изомера аминокислоты **221**.

Схема 83.



Взаимодействие (*S*)-изомера эфира **223** с дихлоркарбеном, генерируемым в условиях реакции Макоши, также протекает стереоселективно с умеренным выходом с образованием дихлорметанопролина **225**, который был далее успешно использован в синтезе трипептидов типа **226** – аналогов Боцепревира (схема 84) [206].

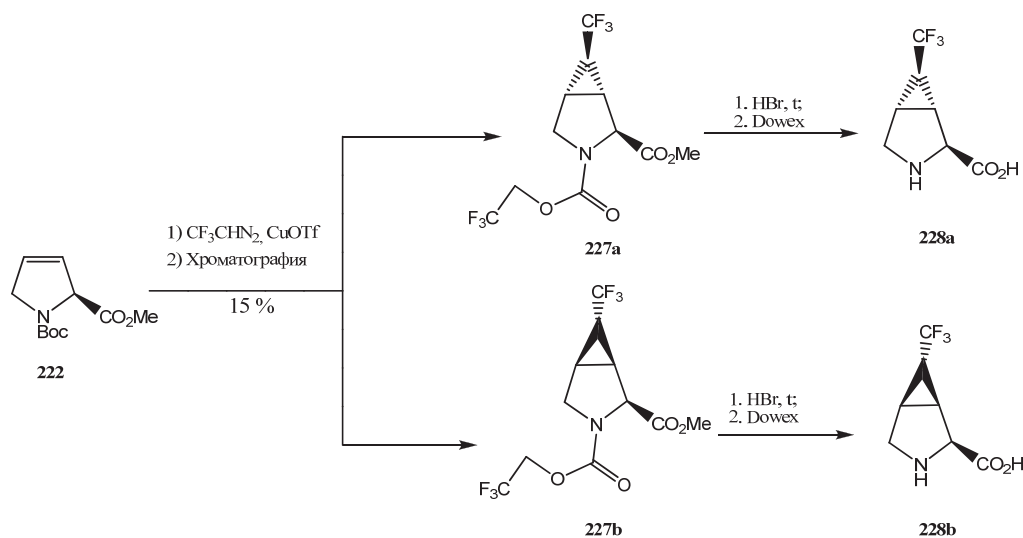
Схема 84.



С существенно более низким выходом происходит взаимодействие метилового эфира Вос-производного пирролин-2-карбоновой кислоты **222** с 2,2,2-трифтордiazометаном в присутствии трифлата меди (I), причем реакция сопровождается

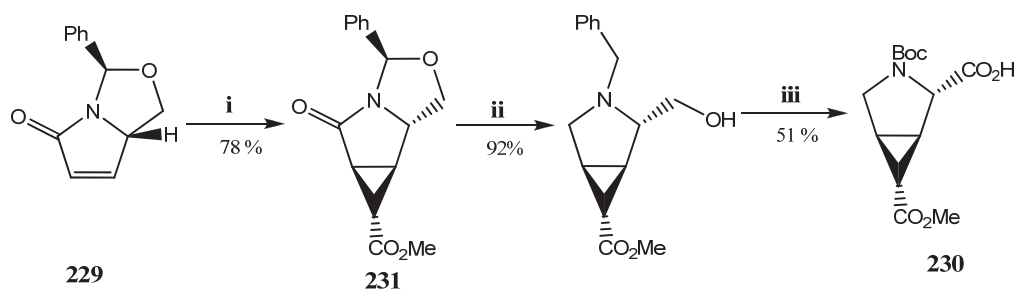
перезэтерификацией *tert*-бутоксикарбонильного фрагмента (схема 85). Образование аддукта **227** происходит нестереоселективно, и для выделения индивидуальных стереоизомеров **227a,b** требуется хроматографическое разделение. Дальнейший гидролиз амидного и сложноэфирного фрагмента приводит к получению трифторзамещенных производных 3,4-метанопролина **228 a,b** [207].

Схема 85.



В ряде работ в качестве исходного соединения для синтеза 3,4-метанопролинов используется ненасыщенный *N,O*-ацеталь пироглутаминовой кислоты **229** [208–212]. Впервые циклопропанирование двойной связи пирролинона **229** (схема 86) под действием различных илидов серы было детально изучено в работе [208]. Продукт взаимодействия алкена **229** с метоксикарбонилметилидом диметилсульфония был использован в дальнейшем для получения метанопролина **230**. Следует отметить, что реакция циклопропанирования протекает неселективно, и циклопропанкарбоксилат **231** образуется в виде смеси двух диастереомеров в равном соотношении, которые были разделены хроматографически.

Схема 86.

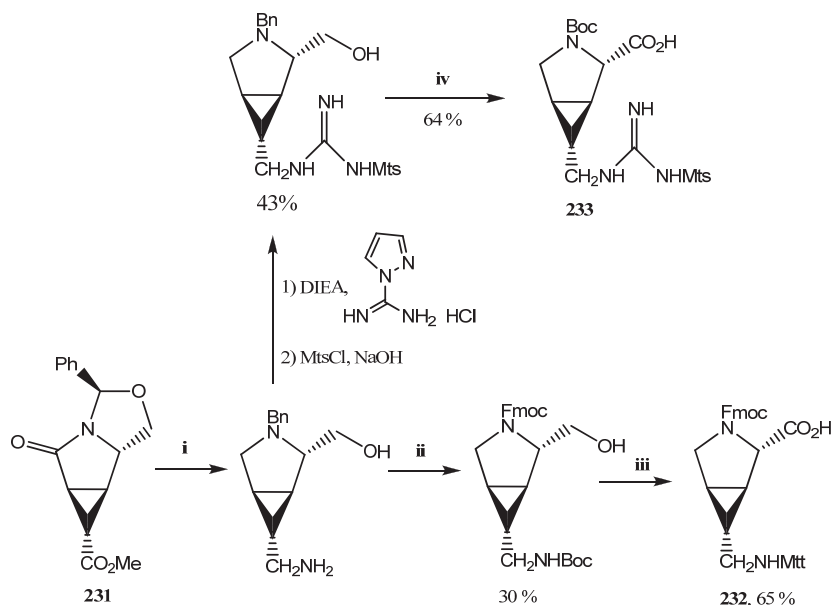


i: 1) $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CHCO}_2\text{Me}$, DMSO; 2) хроматография; ii: 1) BH_3 , THP, t; 2) MeOH, HCl; iii: 1) H_2 , Pd/C, Boc_2O , EtOAc; 2) PDC.

Трансформация метоксикарбонильной группы циклоаддукта **231** в аминометильный фрагмент была использована для получения

аминометилметанопролинов **232** и **233**, которые являются базовыми соединениями в синтезе пептидов (схема 87) [209–210].

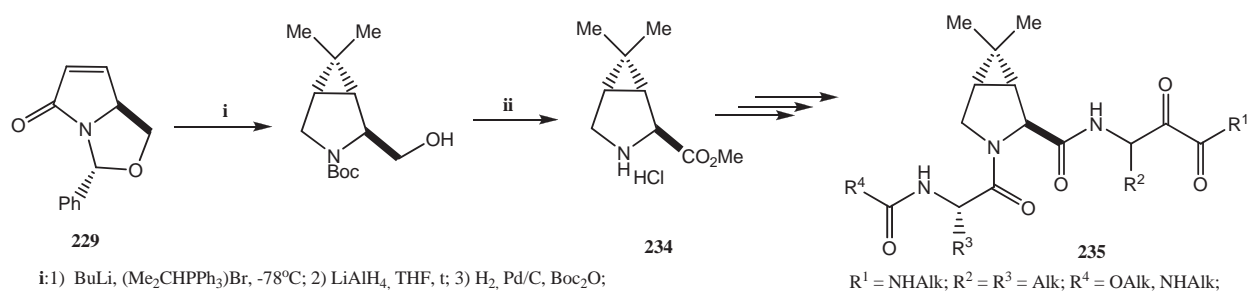
Схема 87.



i: 1) NH_3 , MeOH; 2) LiAlH_4 , THF, t; ii: 1) Boc_2O ; 2) H_2 , Pd/C; 3) FmocCl; iii: 1) TEMPO, NaClO_2 , NaOCl; 2) TFA; 3) MttCl, Et_3N ; 4) MeOH; iv: 1) HCO_2NH_4 , Pd/C; 2) Boc_2O ; 3) $(\text{ClCO})_2$, Et_3N ; 4) NaClO_2 , $\text{с}^{\text{с}}\text{а}^{\text{с}}\text{а}^{\text{с}}\text{а}^{\text{с}}\text{а}^{\text{с}}\text{а}^{\text{с}}$.
DIEA - диизопропил(этил)амин; Mts - мезитилсульфонил; Fmoc - 9-флуоренилметоксикарбонил;
Mtt - 4-метилтриптил;

Для циклопропанирования двойной связи пироллинона **229** также применяются илidy фосфора. В частности, в работе [211] диметилметанопролин **234** был получен взаимодействием алкена **229** с изопропилфосфоний илidem и последующей трансформацией гидроксиметильного фрагмента в метоксикарбонильную группу (схема 88). Метанопролин **234** далее был использован для синтеза серии трипептидов типа **235**, отдельные представители которой выступали в качестве соединений-лидеров при разработке препаратов, активных против вируса гепатита С.

Схема 88.



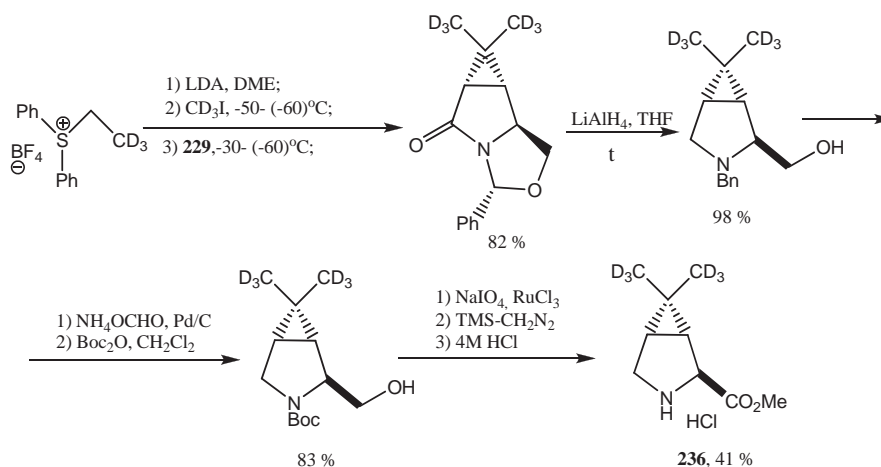
i: 1) BuLi, $(\text{Me}_2\text{CHPPH}_3)\text{Br}$, -78°C ; 2) LiAlH_4 , THF, t; 3) H_2 , Pd/C, Boc_2O ;
ii: 1) реагент Джонса; 2) TMS- CH_2N_2 ; 3) HCl, диоксан.

$\text{R}^1 = \text{NHAlk}$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Alk}$; $\text{R}^4 = \text{OAlk}$, NHAlk;

Предложенная методология превращения субстрата **229** в метанопролины была успешно применена для получения дейтерированного аналога эфира **234** – диметиламинопролина **236** [212]. В данном случае на стадии циклопропанирования использовался генерируемый *in situ* гексадейтероизопропилид дифенилсульфония (схема

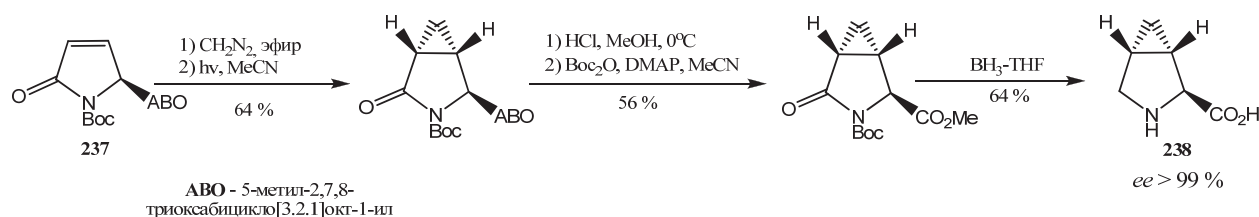
89). На основе соединения **236** были получены содержащие дейтериевые метки аналоги боцепревира, для которых далее проводились исследования кинетики метаболических реакций.

Схема 89.



Отметим, что циклопропанирование ненасыщенного пироглутамата **237** диазометаном, в отличие от илдов серы и фосфора, происходит с высокой диастереоселективностью за счет наличия в молекуле объемной 5-метил-2,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октильной (ABO) группы [213]. Реакция протекает как 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана к двойной связи с последующим фотолитическим разложением промежуточно образующегося пиразолина. При использовании в качестве исходного субстрата *L*-пироглутамата **237** 3,4-метанопролин **238** был получен с энантиомерной чистотой более 99% (схема 90).

Схема 90.

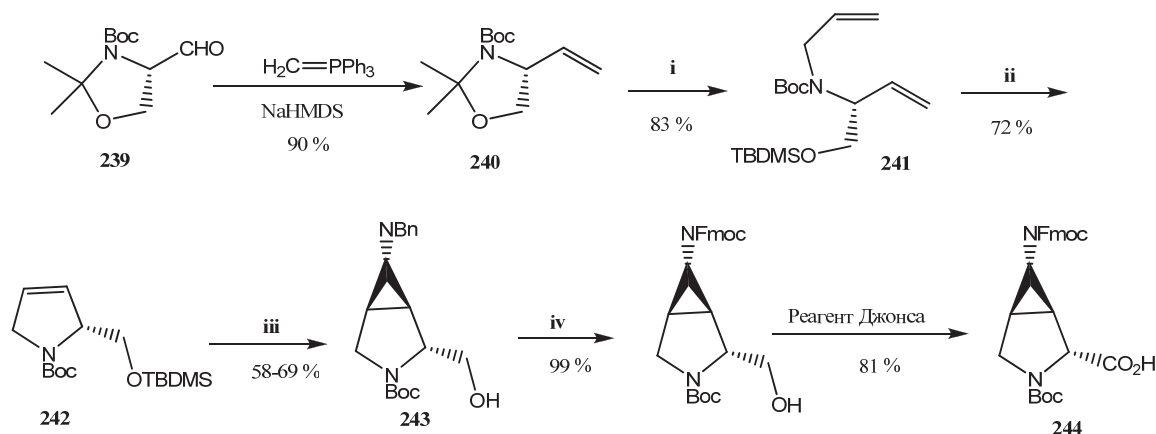


Образование пирролидинового и циклопропанового фрагментов

Для конструирования пирролидинового и циклопропанового фрагментов хиральных 3,4-метанопролинов препаративно удобным исходным соединением является альдегид Гарнера **239**, который может быть получен четырехстадийным синтезом из (*S*)-серина. Олефинирование альдегида **239** по Виттигу трифенилфосфонийметилдом с количественным выходом приводит к циклическому винилглицинолу **240**, который далее подвергается раскрытию оксазолидинового цикла и аллилированию аминогруппы (схема 91) [214]. Ключевой стадией построения пролинового фрагмента является протекающая с

высоким выходом и стереоселективностью реакция метатезиса диена **241** на катализаторе Граббса, приводящая к образованию производного 3,4-дегидропролинола **242**. В результате последующего циклопропанирования алкена **242** в условиях реакции Кулинковича–де Мейере с высокой стереоселективностью образуется бициклический диамин **243**, окисление гидроксиметильной группы которого позволяет получить единственный (*2R,1'S,3S,4S*)-изомер аминометанопролина **244**.

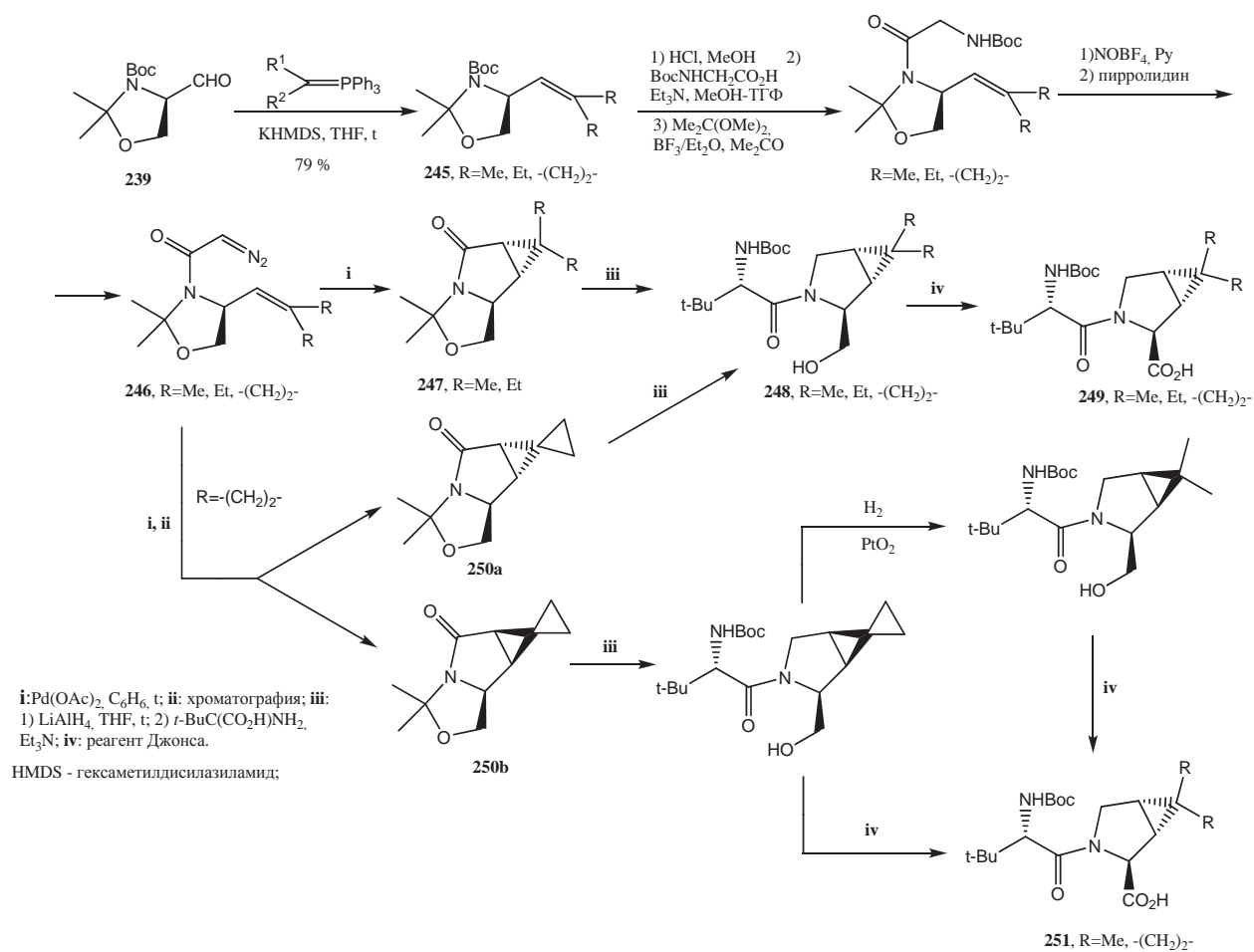
Схема 91.



i: 1) *p*-TsOH; 2) TBDMSCl, Im; 3) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, KOt-Bu ii: кат-р Граббса; iii: 1) Bn_2NCHO , $\text{MeTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, цикло- HexMgBr , THF; 2) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$; iv: 1) H_2 , Pd/C; 2) FmocOSu, NaHCO_3 ;
Fmoc - флуоренилметоксикарбонил; TBDMMS - *трет*-бутил(диметил)силил; HMDS - гексаметилдисилазиламид;

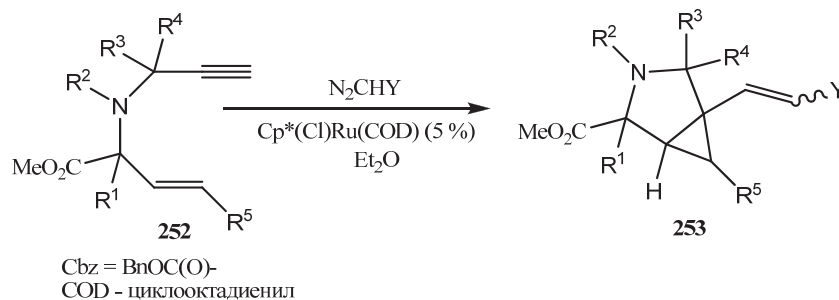
Серия диалкилзамещенных 3,4-метанопролинов также была получена на основе хирального альдегида Гарнера с использованием на первой стадии реакции олефинирования, однако дальнейшая стратегия синтеза предусматривала одновременное создание трехчленного и пятичленного циклов [215]. Для этой цели была удалена *N,O*-ацетальная защита глицинола **245** и проведена реакция по аминогруппе с Boc-защищенным глицином (схема 92). В результате последующего диазотирования аминогруппы глицинового фрагмента образуется диазосоединение **246**, внутримолекулярная циклизация которого в присутствии ацетата палладия приводит к производному 3,4-метанопролинола **247**. Окисление гидроксиметильного фрагмента позволяет получать на основе циклопропанопиррола **248** замещенные метанопролины **249**, являющиеся предшественниками боцепревира и его аналогов. Следует отметить, что образование в реакции циклизации спиропентановых аддуктов **250 a,b** происходит неселективно, и для выделения индивидуальных диастереомеров требуется хроматографическое разделение. Данное обстоятельство позволило авторам получить второй диастереомер для каждого из циклопропанопролинов **249** и **251**.

Схема 92.



Недавно был разработан новый метод синтеза метанопролинового фрагмента на основе тандемной реакции алкенилирования-циклопропанирования енинов типа **252**, протекающей под действием диазосоединений в присутствии циклопентадиенильного комплекса хлорида рутения (II). Было установлено, что в присутствии диазосоединения рутениевый комплекс $\text{Cr}^*(\text{Cl})\text{Ru}(\text{COD})$ не катализирует реакцию метатезиса, а участвует в образовании карбеноидной частицы, которая далее способствует переносу карбена к терминальному атому углерода тройной связи и внутримолекулярной циклизации за счет имеющейся в молекуле двойной связи. Эти превращения приводят к одновременному образованию циклопропанового кольца и пролинового фрагмента и характеризуются высокой стереоселективностью циклизации. Использование в данной реакции диазоуксусного эфира приводит к получению *транс*-изомера метоксикарбонилметанопролинов **253** ($\text{R}^5 = \text{CO}_2\text{Me}$), в то время как в случае триметилсилазида образуются олефины с *цис*-конфигурацией двойной связи (схема 93). Установлено, что для увеличения стереоселективности циклизации субстрат должен содержать третичный атом азота и полизамещенную двойную связь [216–218].

Схема 93.



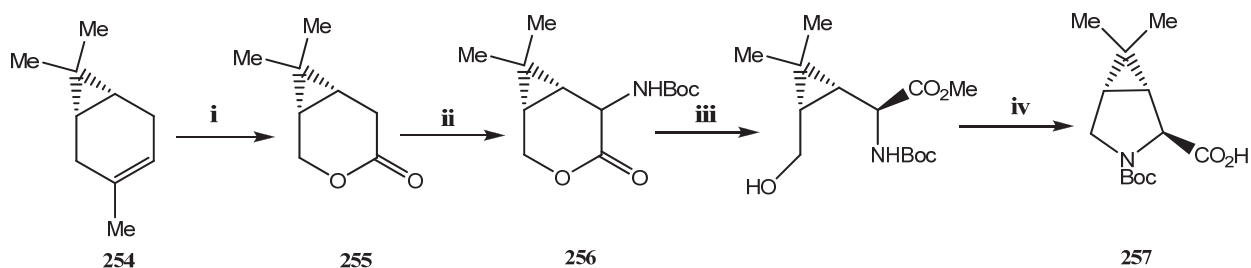
Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	Z/E	dr, цис/ транс	Ист.
SiMe ₃	CF ₃	Cbz	H	H	H	64	100:0	55:45	[216–217]
SiMe ₃	CF ₃	Ts	H	H	H	73	100:0	67:33	[216–217]
SiMe ₃	CF ₃	Boc	H	H	H	68	100:0	50:40	[216–217]
SiMe ₃	H	H	H	H	E-Ph	- *	-	-	[218]
SiMe ₃	H	Me	-(CH ₂) ₅ -	H	E-Ph	- *	-	-	[218]
SiMe ₃	H	Me	H	H	E-Ph	60	100:0	95:5	[218]7
SiMe ₃	H	Me	H	H	E- <i>H</i> -Bu	60	100:0	100:0	[218]
SiMe ₃	H	Cbz	H	H	E-Ph	77	100:0	100:0	[218]
CO ₂ Me	CF ₃	Cbz	H	H	H	64	0:100	55:45	[216–217]
CO ₂ Me	CF ₃	Ts	H	H	H	73	0:100	67:33	[216–217]
CO ₂ Me	CF ₃	Boc	H	H	H	68	0:100	50:50	[216–217]

* Реакция не протекает.

Другие методы

При получении диметилметанопролина на основе природного (+)-3-карена **254** происходит формирование пирролидинового цикла за счет функционализации циклопропанового фрагмента [219]. Ключевыми этапами предложенной синтетической последовательности являются окислительное расщепление двойной связи карена **254** с последующим образованием лактона **255**, его дальнейшее оксимирование под действием системы NaNO₂–AcOH и восстановление 5-оксимолактона до 5-аминолактона **256** (схема 94). Соединение **256** является циклическим производным циклопропилглицина, метанолиз которого и последующая рециклизация в условиях реакции Митсунобу приводит к хиральному производному диметилметанопролина **257**. Следует отметить, что на всех стадиях сохраняется конфигурация исходных стереоцентров, и конечный продукт **257** был выделен в энантимерно чистом виде.

Схема 94.

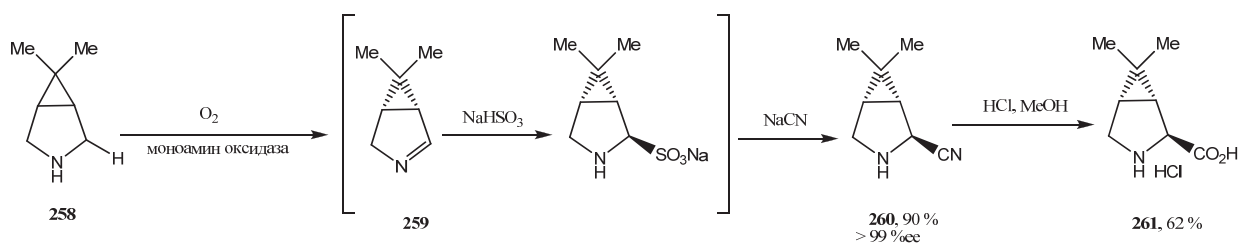


i: 1) RuCl_3 , NaIO_4 ; 2) MeI , Cs_2CO_3 ; 3) *m*-CPBA; 4) DBU, ксилол, t; ii: 1) EtOCHO , KOt-Bu , -70°C ; 2) AcOH , NaNO_2 , -40°C ; 3) Cs_2CO_3 , MeOH ; 4) H_2 , Pd/C , Boc_2O ; iii: K_2CO_3 , MeOH ; iv: 1) DIAD, PPh_3 ; 2) LiOH , H_2O -диоксан;

m-CPBA - *m*-хлорнадбензойная кислота; DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;

Чрезвычайно привлекательным представляется новый асимметрический метод синтеза диметиламинопролина на основе ферментативной окислительной реакции Штрекера, позволяющий использовать в качестве исходного субстрата симметричный 3-азабицикло[3.1.0]гексан [220]. Асимметрическое окисление кислородом бициклического амина **258** происходит в присутствии фермента моноаминоксидазы. Образующийся при этом хиральный имин **259** далее *in situ* с количественным выходом превращается в цианамин **260**, гидролиз которого в кислой среде приводит к получению целевой аминокислоты **261** (схема 95). Данный метод существенно упрощает синтез хирального метанопролина **261**, являющегося ключевым соединением в синтезе боцепревира.

Схема 95.



1.3. Синтез конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)

γ -Аминомасляная является одним из важнейших тормозных нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС) человека и млекопитающих [221–223].² Ингибирование нервного импульса происходит при связывании аминокислоты с рецепторами ГАМК_A, ГАМК_B, и ГАМК_C. ГАМК также участвует в активации энергетических процессов мозга, повышает дыхательную активность тканей, улучшает кровоснабжение, улучшает утилизацию глюкозы мозгом [224–227]. Лиганды ГАМК рецепторов рассматриваются как вещества, предназначенные для лечения различных

² При написании данного раздела использовались материалы обзора: Yashin N. V., Chmovzh T. N., Averina E. B., Kuznetsova T. S., Zefirov N.S. Synthesis of conformationally restricted analogs of γ -aminobutyric acid // Rev. J. Chem. 2014. V. 4. P. 253–275.

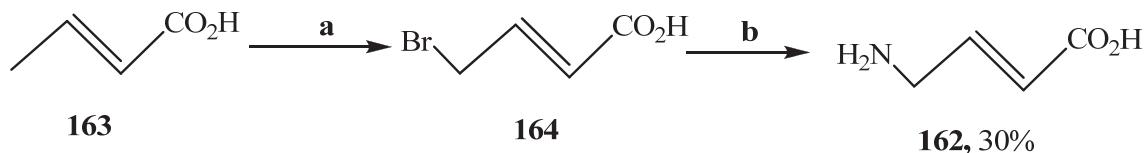
заболеваний нервной системы, таких как, болезни Паркинсона и Альцгеймера, бессонница, эпилепсия [228–230].

На сегодняшний день в медицинской химии значительное внимание уделяется созданию конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК, которые проявляют различную активность по отношению к ГАМК-рецепторам. Большинство современных методов синтеза конформационно-жестких аналогов ГАМК основаны на реакциях образования малых и средних циклов в комбинации с трансформацией присутствующих в молекуле функциональных групп в аминокислотный фрагмент. Эти приемы позволяют синтезировать широкий круг конформационно-жестких аналогов ГАМК. В данном разделе рассматриваются возможные пути получения таких соединений путем создания в целевых структурах малых и средних циклов, связанных с аминокислотным фрагментом. Введение циклических фрагментов (или кратных связей) позволяет достигать ограничения конформационной подвижности в молекулах целевых аминокислот, и этот прием широко используется в современной медицинской химии в дизайне перспективных структур, обладающих высокой селективностью по отношению к ГАМК рецепторам.

1.3.1. Аминокислоты, содержащие двойную связь

Наиболее простой и распространенный способ ограничения конформационной подвижности в целевых аминокислотах заключается во введении в молекулу природного агониста двойной связи. Авторы работ [231–233] предложили простые методы получения соединения **162**, представляющего собой аналог ГАМК с двойной связью в α -положении (схема 96). В работах [231, 232] приводится двухстадийный синтез аминокислоты **162** на основе кротоновой кислоты **163**, которая вначале подвергалась радикальному бромированию под действием *N*-бромсукцинимиды, а затем образовавшийся бромид **164** вводился в реакцию нуклеофильного замещения с водным раствором аммиака. В результате целевая аминокислота **162** была получена с умеренным выходом (схема 96).

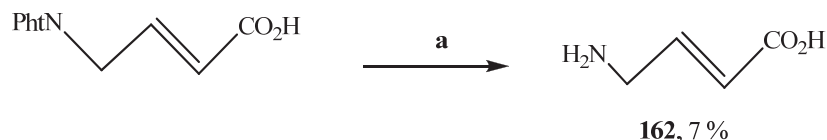
Схема 96.



a – NBS, азобисизобутиронитрил (AIBN), CCl_4 ; **b** – NH_3 (aq).

Аминокислота **162** была также получена по методу Габриэля с участием γ -фталимидокротоновой кислоты и гидразин-гидрата, однако данная реакция протекает с крайне низким выходом [233] (схема 97).

Схема 97.



a – $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH.

1.3.2. Аминокислоты, содержащие циклопропановый фрагмент

Авторы работы [234] разработали стереоселективные методы синтеза перспективных конформационно-жестких циклопропановых аналогов ГАМК: 2,3-метанопроизводных **165a–d** и 3,4-метанопроизводных **166a–d** (Рисунок 7).

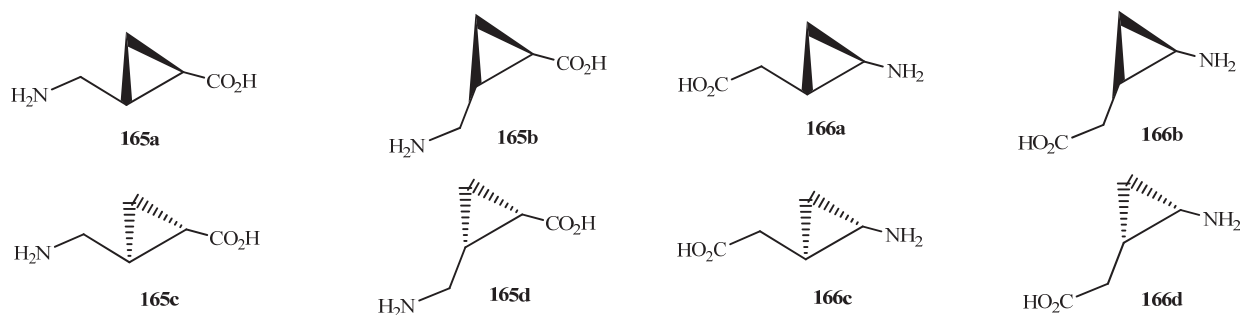
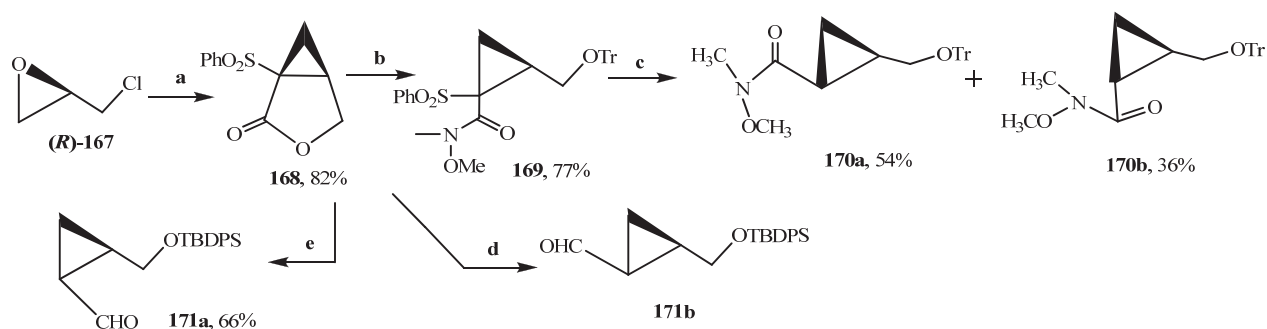


Рисунок 7. 2,3- и 3,4-метанопроизводные ГАМК.

В качестве исходного соединения для получения циклопропановых аминокислот **165a,b** и **166a,b** был использован энантимерно чистый (*R*)-эпихлоргидрин **167** [235], на основе которого были получены трифенилметоксиметилкарбомоилциклопропаны **170a,b**, а также циклопропанкарбальдегиды **171a,b** (Схема 100). На первой стадии из эпоксида **167** под действием фенилсульфонилacetонитрила в присутствии этилата натрия был получен лактон **168**, раскрытие которого *N,O*-диметилгидроксиламином с последующим трифенилметилированием гидроксигруппы приводит к получению энантимерно чистого (*1R, 2S*)-**169**. Восстановительное десульфонилирование циклопропана **169** под действием Mg протекает не селективно и приводит к получению *цис*- и *транс*-изомеров **170a,b**, которые были разделены хроматографически (схема 98).

Схема 98.

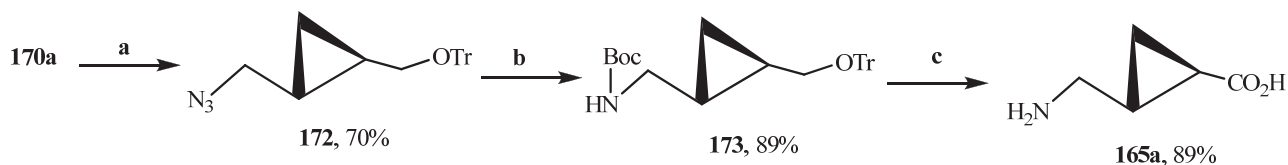


a – 1) $\text{SO}_2\text{PhCH}_2\text{CN}$, NaOEt/EtOH ; 2) AcOH ; **b** – 1) $\text{Me(MeO)NH}_2\text{Cl}$, Et_3N , AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; 2) TrCl , пиридин, CH_2Cl_2 ; **c** – 1) Mg , ТГФ, MeOH ; 2) KX ; **d** – 1) NaBH_4 , MeOH , ТГФ; 2) $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$, имидазол, ДМФА; 3) Mg , MeOH ; 4) $(\text{COCl})_2$, ДМСО; **e** – 1) Mg , MeOH ; 2) DIBAL-H , CH_2Cl_2 ; 3) $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$, Et_3N , DMAP , ТГФ.

Восстановление лактона **168** боргидридом натрия в соответствующий диол, селективная защита одной из гидроксигрупп которого и восстановительное десульфонилирование с последующим окислением второй гидроксильной группы по Сверну селективно приводит к *цис*-циклопропанкарбальдегиду **171a**. Для получения *транс*-изомера **171b** была использована другая последовательность реакций: десульфонилирование с последующим восстановлением лактона под действием DIBAL-H до циклического полуацетала и превращение последнего в защищенный по спиртовой группе гидроксизамещенный альдегид **171b**.

С целью получения *транс*-2,3-метано-ГАМК **165a** амидная группа соединения **170a** была вначале трансформирована в гидроксильную группу под действием LiAlH_4 в ТГФ и NaBH_4 в ТГФ. Дальнейшее прибавление азид натрия в присутствии Ph_3P и CBr_4 в ДМФА приводит к образованию азида **172**. При помощи каталитического гидрирования под действием водорода на Pd/C в присутствии Woc_2O в ТГФ был получен Вос-защищенный амин **173**. Последовательное удаление защитной Tr-группы с гидроксильного фрагмента, окисление последней до карбокси-группы реагентом Десса-Мартина и хлоритом натрия, снятие Вос-защиты с амино-группы в кислой среде приводят к получению целевой аминокислоты **165a** (схема 99).

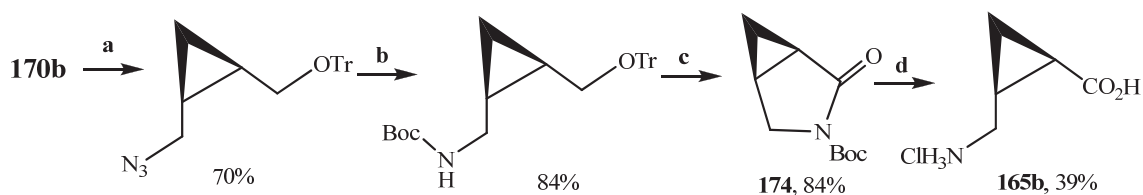
Схема 99.



a – 1) LiAlH_4 , ТГФ, 0 °С; 2) NaBH_4 , ТГФ, MeOH; 3) NaN_3 , PPh_3 , CBr_4 , ДМФА, 0 °С; **b** – H_2 , Pd/C, Woc_2O , ТГФ, MeOH; **c** – 1) 80% AcOH ; 2) реагент Десса-Мартина, CH_2Cl_2 ; 3) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-метил-2-бутен, *t*-BuOH; 4) HCl , EtOAc.

цис-2,3-Метано-ГАМК **165b** была получена аналогично вышеприведенному методу. Отличия заключались в использовании реагента Джонса для окисления спиртовой группы, что приводило к образованию лактама **174**. Снятие Вос-защиты проводилось под действием трифторуксусной кислоты. Раскрытие лактамного цикла осуществляли в кислой среде с образованием гидрохлорида аминокислоты **165b** (схема 100).

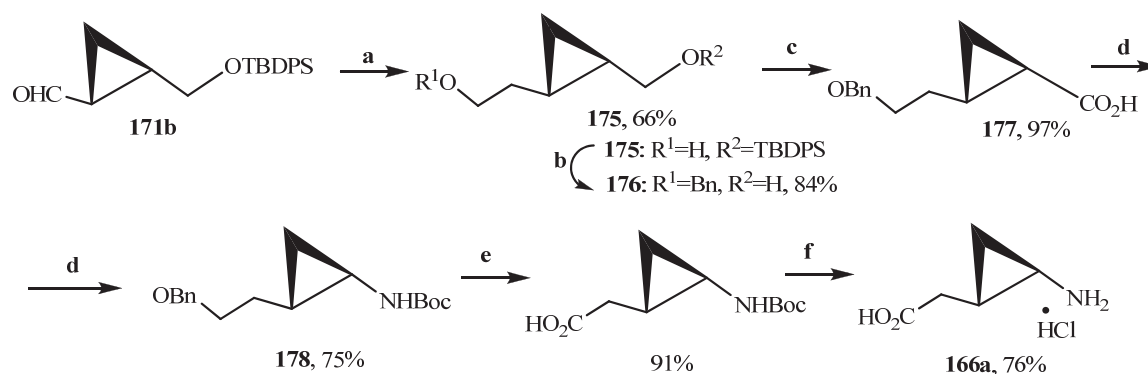
Схема 100.



a – 1) LiAlH_4 , ТГФ, 0 °С; 2) NaBH_4 , MeOH, ТГФ; 3) NaN_3 , PPh_3 , CBr_4 , ДМФА; **b** – H_2 , Pd/C, Woc_2O , ТГФ, MeOH; **c** – 1) 80% AcOH ; 2) CrO_3 , H_2SO_4 , ацетон, 0 °С; **d** – 1) TFA, CH_2Cl_2 ; 2) 1 N HCl.

Синтез *транс*-3,4-метано-ГАМК был осуществлен на основе циклопропанкарбальдегида **171b** (схема 101). На первом этапе при помощи модифицированной реакции Виттига с участием $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ боковая цепь альдегида была увеличена на один метиленовый фрагмент, после чего СНО-группа была восстановлена NaBH_4 с образованием спирта **175**. Введение бензильной защиты по свободной ОН-группе и удаление *трет*-бутилдифенилсилильного фрагмента с последующим двухступенчатым окислением незащищенной спиртовой группы до карбоксильной с высоким выходом приводят к получению циклопропанкарбоновой кислоты **177**, которая в результате реакции Курциуса под действием DPPA была превращена в Вос-замещенный циклопропиламин **178**. Снятие бензильной защиты в стандартных условиях, окисление спиртовой группы по вышеописанной схеме и удаление Вос-защиты привело к получению целевой аминокислоты **166a**.

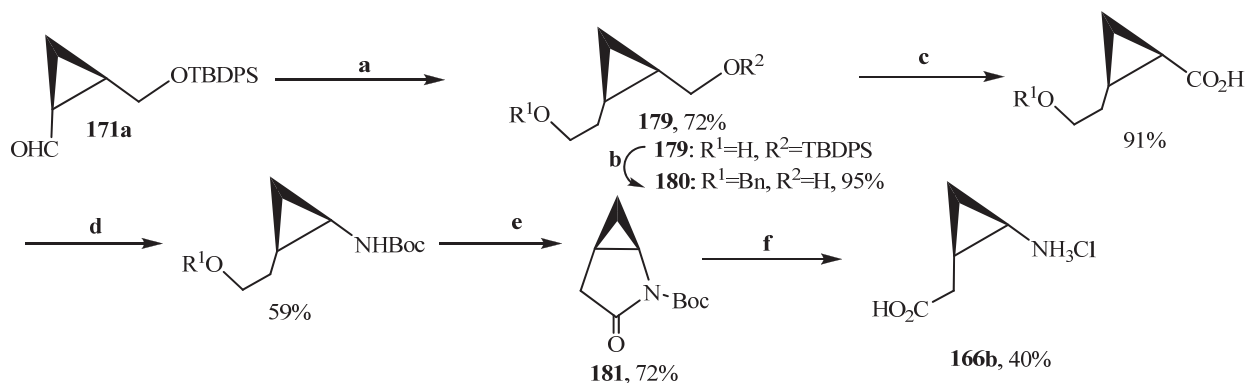
Схема 101.



a – 1) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, NaHMDS , ТГФ, 0 °С; 2) HCl , ТГФ, 0 °С; 3) NaBH_4 , ТГФ, MeOH ; **b** – 1) BnBr , NaNH , Bu_4NI , ДМФА, ТГФ, -10 °С; 2) Bu_4NF , ТГФ; **c** – 1) Реагент Десса–Мартина, CH_2Cl_2 , 0 °С; 2) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-метил-2-бутен, *t*-BuOH; **d** – 1) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; 2) *t*-BuOH, t °С; **e** – 1) H_2 , Pd/C , ТГФ, MeOH ; 2) реагент Десса–Мартина, CH_2Cl_2 , 0 °С; 3) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-метил-2-бутен, *t*-BuOH; **f** – HCl .

Для получения *цис*-аминокислоты **166b** была применена похожая синтетическая схема на основе *цис*-циклопропанкарбальдегида **171a** (схема 102). В данном случае окисление второй гидроксильной группы протекает в более жестких условиях (CrO_3 , H_2SO_4) с образованием лактама **181**, снятие защитной группы с которого приводит к *цис*-3,4-метано-ГАМК **166b**. Аминокислоты **165c** и **165d** были синтезированы по вышеописанным методам из энантиомерных форм соединений **170a** и **170b**, а аминокислоты **166c** и **166d** – из энантиомерных форм альдегидов **171b** и **171a**, соответственно.

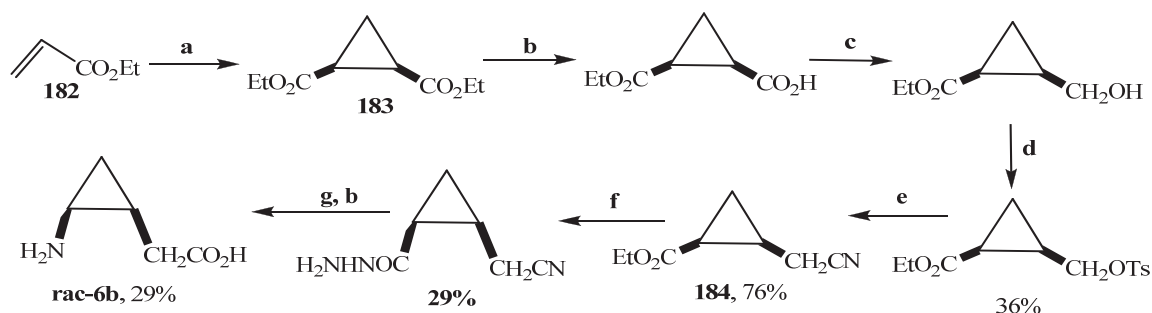
Схема 102.



a – 1) $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$, NaHMDS , ТГФ, $0\text{ }^\circ\text{C}$; 2) HCl , ТГФ, $0\text{ }^\circ\text{C}$; 3) NaBH_4 , ТГФ, MeOH ; **b** – 1) BnBr , NaNH , Bu_4NI , ДМФА, ТГФ, $-10\text{ }^\circ\text{C}$; 2) Bu_4NF , ТГФ; **c** – 1) реагент Десса-Мартина, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; 2) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-метил-2-бутен, $t\text{-BuOH}$; **d** – 1) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; 2) $t\text{-BuOH}$, $t\text{ }^\circ\text{C}$; **e** – 1) H_2 , Pd/C , ТГФ, MeOH ; 2) CrO_3 , H_2SO_4 , ацетон, $0\text{ }^\circ\text{C}$; **f** – HCl , $70\text{ }^\circ\text{C}$.

Альтернативный метод получения 3,4-метано-ГАМК **167b**, основан на проведении стереоселективной реакции циклопропанирования этилакрилата **182** под действием этилхлорацетата в присутствии гидрида натрия, приводящей к *цис*-изомеру диэфира 1,2-циклопропандикарбоновой кислоты **183** [136] (схема 103).

Схема 103.



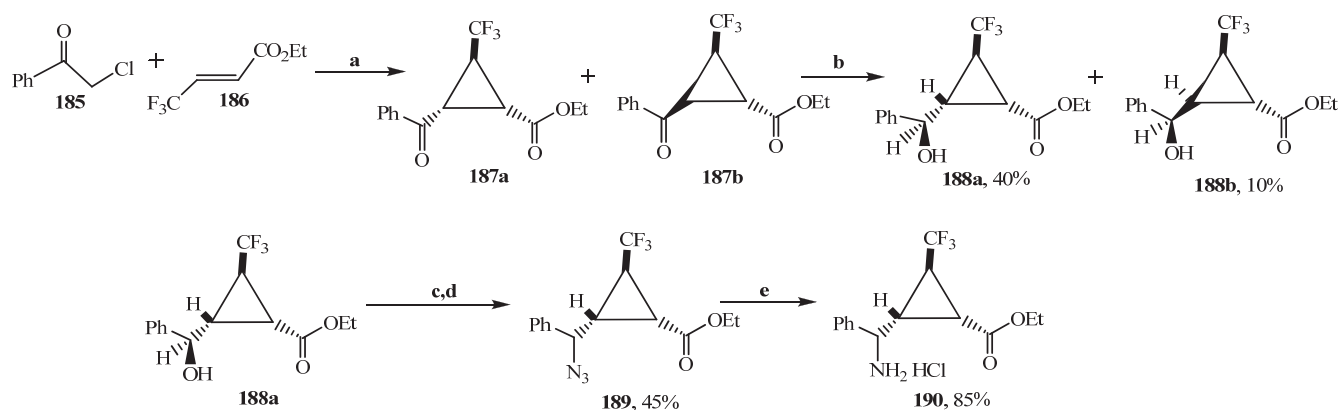
a – $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Et}-\text{NaN}$; **b** – NaOH , EtOH ; **c** – $\text{BH}_3^*\text{ТГФ}$; **d** – $t\text{ }^\circ\text{C}$, $n\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ -пиридин; **e** – KCN -ДМСО; **f** – $\text{NH}_2\text{NH}_2^*\text{H}_2\text{O}$; **g** – 1) NaNO_2 , HCl ; 2) $t\text{ }^\circ\text{C}$; 3) MeOH .

Данная реакция протекает как тандемный процесс, где на первой стадии происходит реакция Михаэля с участием аниона этилхлорформиата и акрилового эфира, а далее происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома галогена с образованием трехчленного цикла. Дальнейшая трансформация одной из сложноэфирных групп диэфира **183** до цианометильного фрагмента включает стадии селективного гидролиза и восстановления карбоксигруппы до спиртовой, с последующим двухстадийным замещением OH -группы на нитрильную. Превращение этоксикарбонильной группы эфира **184** в ацилгидразидную с последующим ее диазотированием и перегруппировкой Курциуса, сопровождается гидролизом нитрильной группы до карбоксильной с образованием целевой аминокислоты **6b** в рацемической форме с низким выходом. *транс*-3,4-Метано-ГАМК **6a** была синтезирована в

рацемической форме по аналогичной схеме, исходя из коммерчески доступного диэтилового эфира *транс*-циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты с выходом 65% (схема 103).

Аналогичный подход был использован для формирования трехчленного цикла в синтезе производного 2,3-метано-ГАМК **190**, содержащего фенильный и трифторметильный заместители [237]. В данном случае реакция циклизации с участием фенилацилхлорида **185** и CF₃-замещенного *транс*-акрилата **186** протекает неселективно с образованием двух диастереомеров **187a,b** с умеренным выходом. Последующее восстановление кетогруппы происходит селективно с образованием исключительно изомеров **188 a,b** с (*R*)-конфигурацией при новом хиральном центре, которые были успешно разделены методом флеш-хроматографии. Гидроксильная группа основного диастереомера **188a** была в 2 стадии (с рацемизацией) заменена на азидо-группу, восстановление которой водородом на Pd/C с высоким выходом приводит к получению целевого эфира **190** в виде смеси двух диастереомеров (схема 104).

Схема 104.

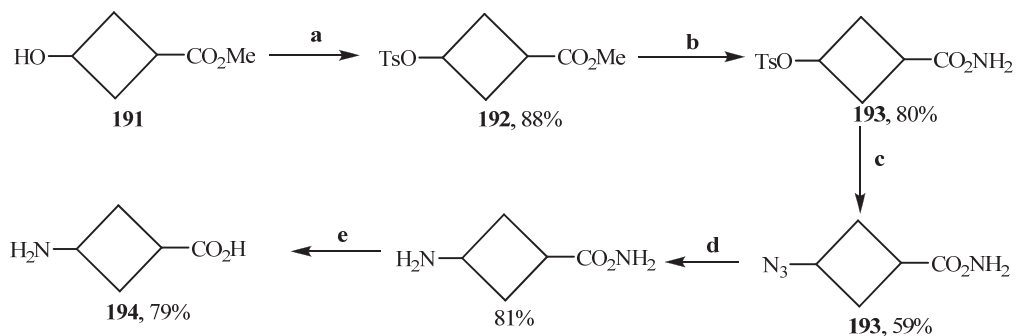


a – K₂CO₃, ДМФА, 80 °С; **b** – 1) NaBH₄, CeCl₃; MeOH/H₂O; 2) хроматография; **c** – SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂; **d** – NaN₃, KI, ДМФА, t °С; **e** – H₂ Pd/C, EtOH.

1.3.3. Циклобутановые конформационно-жесткие аналоги ГАМК

Авторы работы [238] разработали метод получения 3-аминоциклобутанкарбоновой кислоты – 2,4-метано-ГАМК – из 3-гидроксициклобутанкарбоксилата **191**. Для получения целевого соединения на первом этапе проводилась защита гидроксильной группы при помощи тозилхлорида, который после аминолиза эфира **192** подвергался нуклеофильному замещению при действии NaN₃ с образованием азида **193**. Азидная группа была восстановлена водородом до аминогруппы с использованием гетерогенного катализа. Гидролиз амида до карбоновой кислоты под действием HCl приводит к получению целевого аналога ГАМК **194** (схема 105).

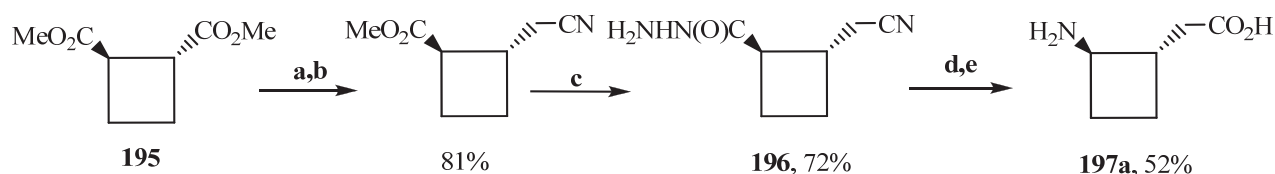
Схема 105.



a – TSCl, пиридин; **b** – NH₄Br, NH₃ (aq); **c** – NaN₃, MeOH/H₂O, t °C; **d** – H₂, PtO₂, MeOH; **e** – HCl, H₂O, t °C.

Для синтеза другого циклобутаного аналога ГАМК – *транс*-2-аминоциклобутилуксусной кислоты **197a** – был использован коммерчески доступный *транс*-диэфир **195** [236, 239]. Одна из сложноэфирных групп диэфира **195** была селективно трансформирована в цианометильный фрагмент с образованием цианокарбоксилата **196**, этоксикарбонильный фрагмент которого с использованием реакции Курциуса был превращен в аминогруппу (схема 106).

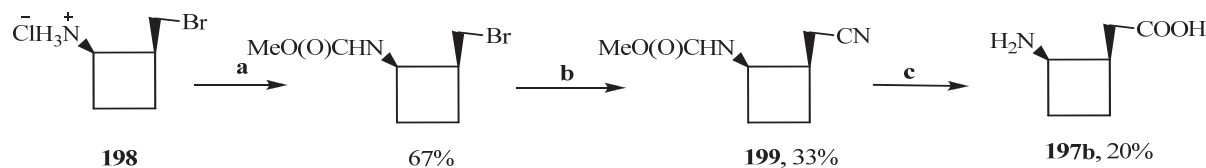
Схема 106.



a – 1) NaOH/EtOH; 2) BH₃*ТГФ/Et₂O; 3) TSCl/пиридин; **b** – KCN/DMCO.

цис-2-Аминоциклобутилуксусную кислоту **197b** получали из аммониевой соли **198**, которая была синтезирована в несколько стадий из *цис*-циклобутан-1,2-дикарбоновой кислоты. Ввиду раскрытия циклобутанового кольца бромида **198** в условиях реакции нуклеофильного замещения брома на цианид-ион, аммонийная группа соединения **198** предварительно была превращена в карбомильную. После проведения нуклеофильного замещения карбомильная группа амида **199** была гидролизована в щелочной среде вместе с нитрильной группой с образованием целевой аминокислоты **197b** (схема 107).

Схема 107.

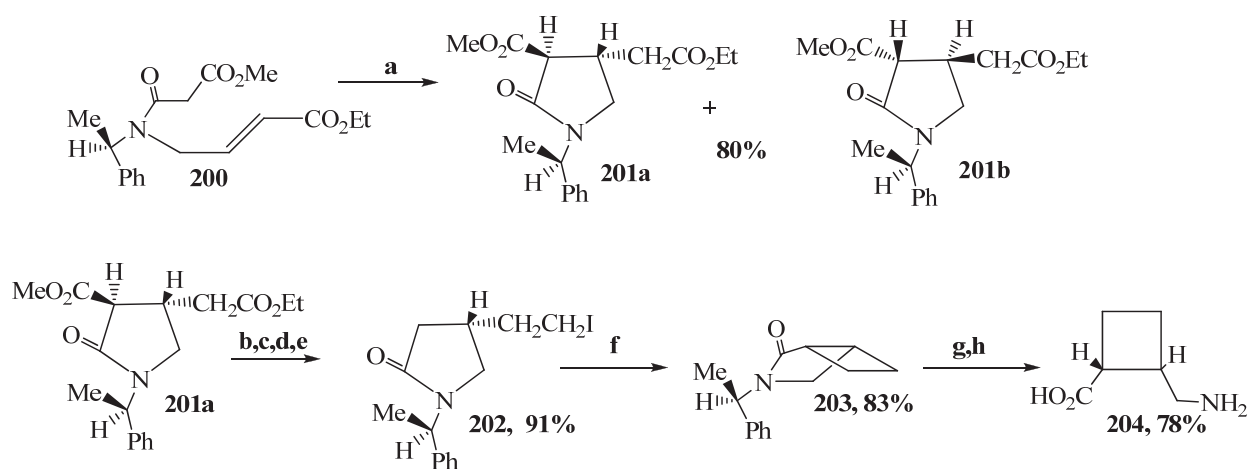


a – ClCO₂Me/пиридин/Et₂O; **b** – KCN, ДМСО; **c** – NaOH/ EtOH.

Авторы работы [240] предложили энантиоселективный способ получения *цис*-2-аминометилциклобутанкарбоновой кислоты **204**. Наличие хирального заместителя у атома азота соединения **200**, определяет образование смеси 2-х из 4-х возможных диастереомеров

201a и **201b** в соотношении 4:1 при обработке соединения **200** NaH в ТГФ. Использование в качестве основания NaOEt/EtOH ухудшает диастереоселективность реакции (**201a:201b** = 30:70), в которой основным продуктом становится **201b**. Диастереомеры **201a** и **201b** далее были разделены хроматографически. Для формирования четырехчленного цикла карбоксилат **201a** трансформировали в 4 стадии в иодид **202** с циклизацией последнего в лактам **203**. После снятия фенилэтильной защиты и гидролиза амида **203** была получена целевая аминокислота (1*R*,2*S*)-**204**. (1*S*,2*R*)-Энантиомер аминокислоты **204** был получен по аналогичной синтетической схеме из амида **201b** (схема 108).

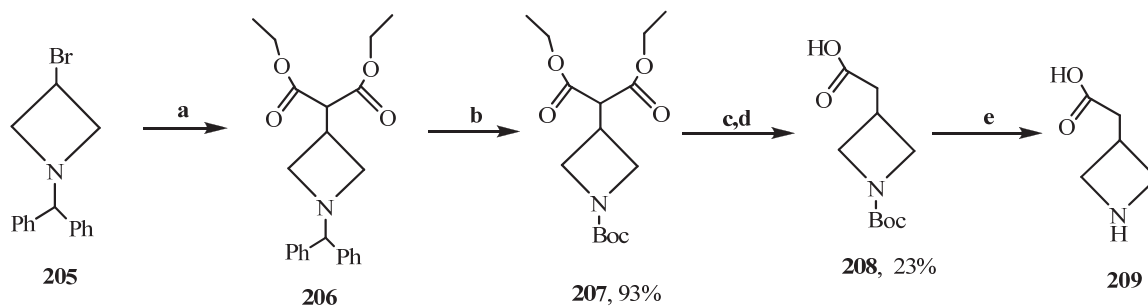
Схема 108.



a – NaH, ТГФ, -78 °С; **b** – ДМФА, NaCl, 80 °С; **c** – LiBH₄, ТГФ, 0 °С; **d** – MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °С; **e** – NaI, ацетон; **f** – LiHMDS, ТГФ, -15 °С; **g** – Li-NH₃, -78 °С; **h** – 1M HCl, 80 °С.

В работах [241–243] были изучены условия получения γ -азетидинуксусной кислоты **209** – аналога ГАМК с азотистым гетероциклом. Авторы работы [241] предложили метод ее синтеза из бромида **205**. На первом этапе производилось замещение брома на фрагмент малонового эфира с образованием диэфира **206** (схема 109).

Схема 109.

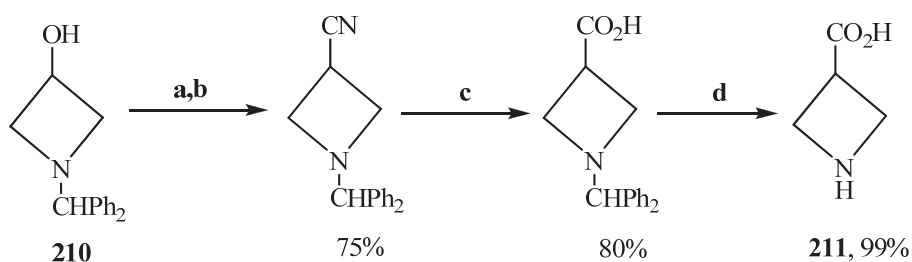


a – NaH, ДМФА; **b** – (Boc)₂O, H₂/ Pd(OH)₂/C, EtOAc, 1 атм; **c** – KOH, EtOH; **d** – t °С; **e** – 4N HCl, CF₃COOH, диоксан или CF₃COOH.

Далее при помощи каталитического гидрогенолиза в *трет*-бутаноле бензильная защитная группа была заменена на *трет*-бутоксикарбоомильную. Щелочной гидролиз диэфира **207** с последующим декарбоксилированием привели к образованию кислоты **208**. Снятие Вос-защиты проводили с использованием либо 4N HCl, CF₃COOH в диоксане [242, 243] либо CF₃COOH [241]. Оба способа приводят к образованию целевой аминокислоты **209** (схема 109).

Считается, что азетидинкарбоновые кислоты, в которых амино-группа расположена в α-, или в β-положении по отношению к карбоксилу, также считаются конформационно-жесткими аналогами ГАМК, поскольку могут выступать в качестве лигандов ГАМК-рецепторов. Для получения 3-азетидинкарбоновой кислоты был предложен 4-стадийный синтез на основе гидроксизетидина **210** [244]. На первом этапе было произведено замещение гидроксильной группы на нитрильную, омыление которой в щелочных условиях с последующим снятием бензильной защиты с аминогруппы гладко приводит к получению азетидинкарбоновой кислоты **211** (схема 110).

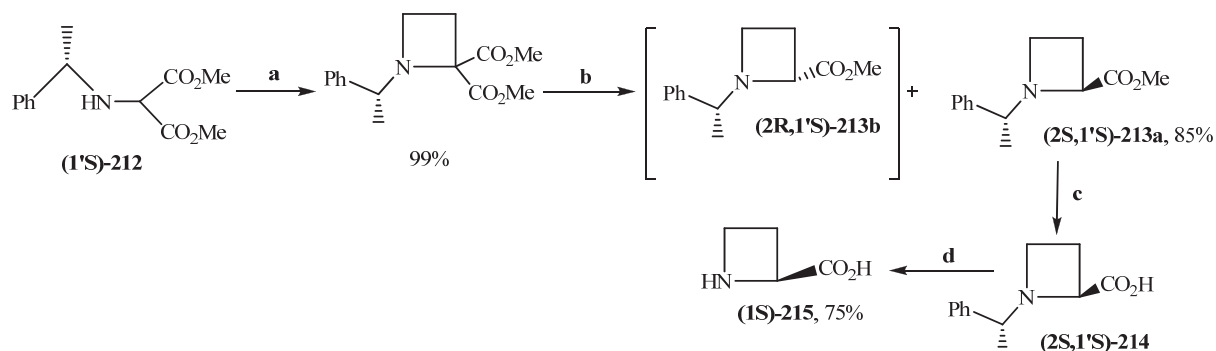
Схема 110.



a – *n*-толуолсульфохлорид (ПТСХ), пиридин, –10 °С; b – NaCN, ДМФА, H₂O; c – KOH, H₂O, моноэтоксиэтанол; d – H₂, Pd/C, MeOH.

Авторами работы [245] был предложен четырехстадийный синтез (1*S*)-2-азетидинкарбоновой кислоты **215** на основе хирального амина **212**. Для формирования 4-членного цикла была использована реакция циклоалкилирования амина **212** дибромэтаном в щелочной среде. Декарбоксилирование привело к получению смеси двух диастереомеров **213a** и **213b**, причем после действия ЛДА содержание изомера **213a** в смеси удалось увеличить до 85 %; полное разделение диастереомеров **213a** и **213b** было осуществлено хроматографически. Дальнейший гидролиз основного изомера **213a** и гидрогенолиз аминокислоты **214** привели к получению (*S*)-изомера целевой аминокислоты **215** (схема 111).

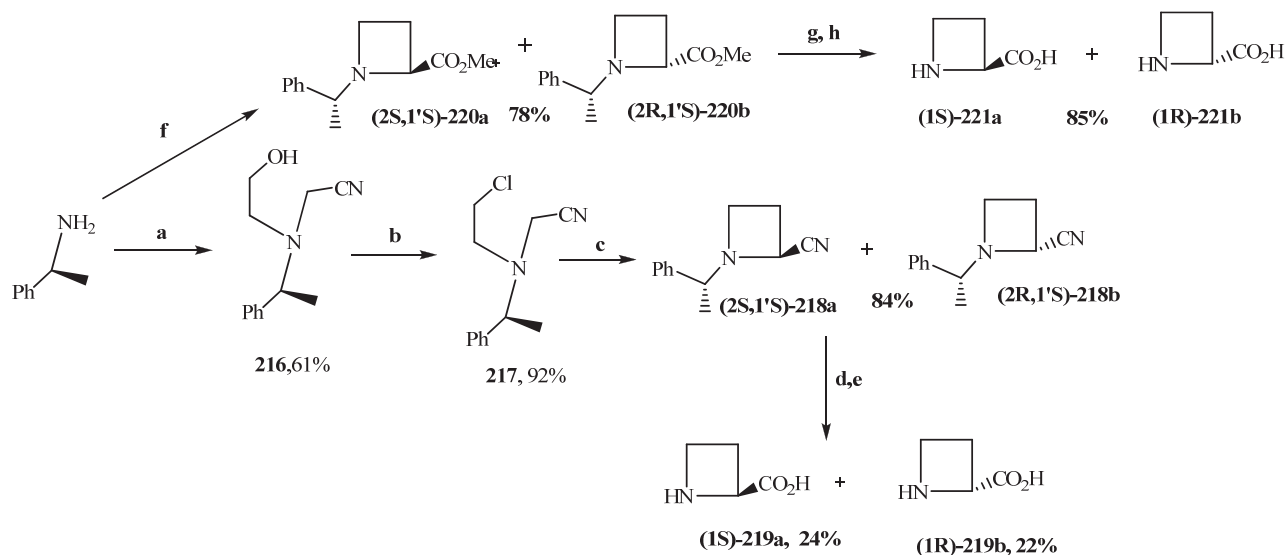
Схема 111.



a – Cs_2CO_3 , $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$; **b** – 1) LiCl , 2,6-ди-*мет*-бутил-4-метил-фенол, $140\text{ }^\circ\text{C}$; 2) LDA , ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 3) NH_4Cl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, хроматография; **c** – *Chirazyme* L-2, H_2O ; **d** – H_2 , Pd/C , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Также известен и альтернативный подход к получению азетидин-2-карбоновой кислоты. В качестве исходного соединения авторами статей [246, 247] использовался коммерчески доступный α -метилбензиламин. В первом случае [246] к аминогруппе были последовательно введены гидроксиэтильный и цианометильный заместители с образованием амина **216**, в котором OH -группа была заменена на атом хлора и произведена циклизация хлорида **217** в азетидин **218a,b** под действием основания (схема 112). После хроматографического разделения диастереомеров **218a,b**, гидролиза нитрильной группы и снятия фенилэтильной группы были получены оба изомера 2-азетидинкарбоновой кислоты **219a,b** в индивидуальном виде.

Схема 112.



a – 1) $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, DMCO ; 2) BrCH_2CN , Et_3N ; **b** – SOCl_2 , CH_2Cl_2 , $t\text{ }^\circ\text{C}$; **c** – $t\text{-BuOK}$, ТГФ; **d,e** – 35% HCl , $50\text{ }^\circ\text{C}$; **e** – H_2 , Pd/C , MeOH ; **f** – $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CHBrCOOEt}$, K_2CO_3 ; **g** – 5 N HCl ; **h** – H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 95%-обоих диастереомеров.

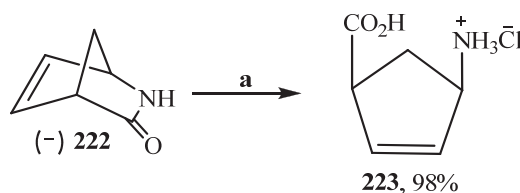
Более удобным методом получения 2-азетидинкарбоновой кислоты **221 a,b** является одностадийная циклизация α -метилбензиламина под действием эфира 2,4-дибромбутановой кислоты, приводящая с высоким выходом к смеси эфиров **220a** и **220b**,

которая была успешно разделена хроматографически. Дальнейшее превращение эфиров в целевую аминокислоту **221** осуществлялось аналогично описанному выше методу для нитрилов **218** (схема 112) [247].

1.3.4. Аминокислоты, содержащие циклопентановый фрагмент

Одним из первых примеров [248] циклопентановых аналогов ГАМК, к которым был проявлен интерес, стала *цис*-4-аминоциклопент-2-енкарбоновая кислота **223**. Считалось, что аминокислота **223** способна ингибировать ГАМК-аминотрансферазу (ГАМК-АТ) и обеспечивать поддержание постоянной концентрации ГАМК в организме. Авторами работ [249, 250], был предложен простой метод синтеза аминокислоты **223** кислотным гидролизом циклического хирального бициклического лактама **222** [251], который в настоящее время коммерчески доступен (схема 113). В этой связи нелогичным представляется результат недавней работы [252], где оба изомера *цис*-**223** были получены из рацемического лактама **222**, а затем были разделены с помощью (*R*)-фенилэтиламина.

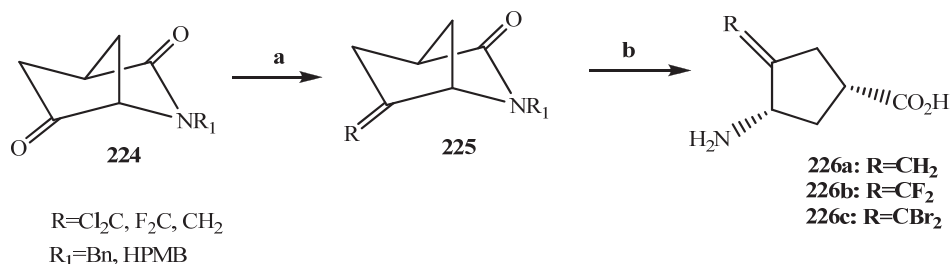
Схема 113.



a – HCl, H₂O, t °C, 98%.

Далее было показано [248], что непредельная аминокислота **223** не обладает ингибирующим действием по отношению к ГАМК-АТ, и был предпринят ряд попыток синтеза структурно близких аналогов этой аминокислоты на основе различных лактонов бицикло[2.2.1]гептенового ряда. Согласно компьютерным расчетам [253] было показано, что для достижения хорошего связывания аминокислот типа **223** с ГАМК-АТ более предпочтительно наличие экзоциклической двойной связи в 3-м положении пятичленного цикла. Удобными прекурсорами для синтеза аминокислот **226a–c** оказались бицикло[2.2.1]гептаноны, на основе которых были получены дионы **224**, одна из кетогрупп которых была успешно превращена в метиленовые фрагменты при помощи реакции Виттига, в результате чего были получены алкены **225**, снятие защитной группы и гидролиз которых позволил получить целевые аминокислоты **226a–c** [254, 255] (схема 114). Хорошие результаты по связыванию с ГАМК-АТ показало дифторпроизводное **226b**.

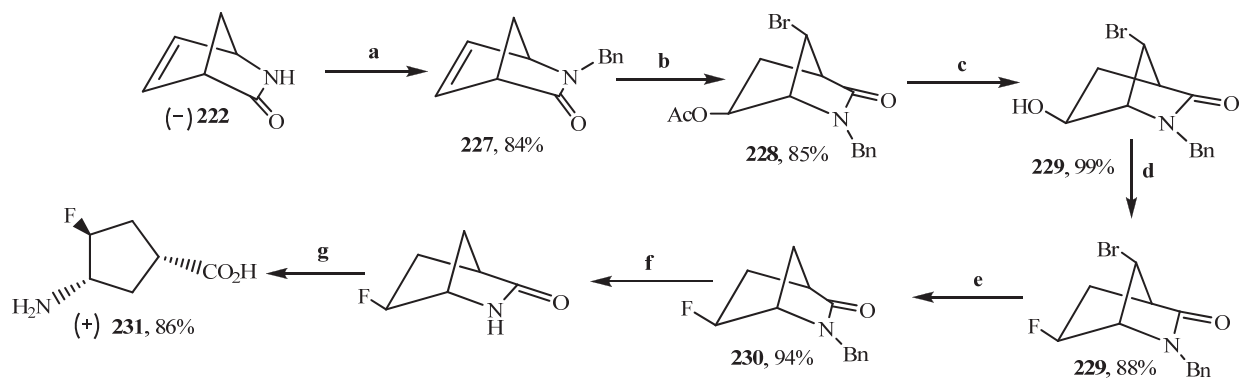
Схема 114.



$R = \text{CH}_2$, $R_1 = \text{Bn}$: a – 1) $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$, -30°C ; 2) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMAP, Bu_4NBr , KF; b – 1) $\text{Na}/\text{NH}_3/ t\text{-BuOH}$; 2) 4N HCl . $R = \text{Cl}_2\text{C}, \text{F}_2\text{C}$, $R_1 = n\text{-MeOBn}$: a – 1) $\text{R}_2\text{HPO}(\text{OEt})_2$, BuLi ; 2) церий аммоний нитрат (CAN); (b) 4N HCl .

Для получения различных энантимерно чистых моно- и дигалогенпроизводных *cis*-3-аминоциклопентанкарбоновой кислоты был использован неопределенный лактам (–)-**222**. Для получения 4-фторзамещенной аминокислоты **231** аминогруппа лактама **227** была защищена бензильной группой [256]. Взаимодействие алкена **227** с 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином в среде уксусной кислоты приводило в результате реакции электрофильного присоединения к бромиду **228**, ацетатная группа которого была в 2 стадии заменена на атом фтора с образованием фторида **229**. Селективное дебромирование **230** было проведено под действием Bu_3SnH по радикальному механизму. Удаление бензильной защиты с лактама **230** под действием Na в жидком аммиаке с последующим гидролизом амидного фрагмента гладко приводит к целевой аминокислоте **231** (схема 115).

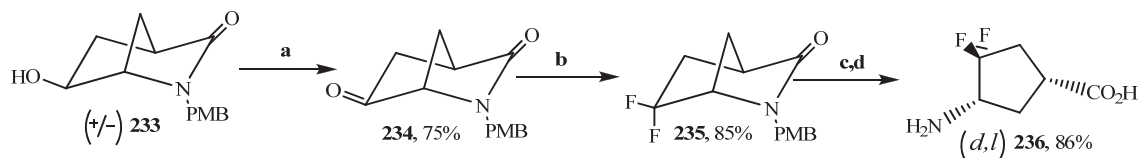
Схема 115.



a – BnBr , KOH , ДМСО, тетрабутиламмоний иодид; **b** – 1,3-дибром-5,5-диэтилгидантоин, AcOH ; **c** – K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; **d** – 1) (диэтиламино)сульфурил трифторид, 0°C ; 2) RT , 88%; **e** – Bu_3SnH , AIBN, бензол, $t^\circ\text{C}$; **f** – $\text{Na}/\text{NH}_3/ t\text{-BuOH}$; **g** – 2M HCl , 65°C .

Дифторзамещенный аналог **236** был получен по аналогичной схеме с использованием в качестве исходного соединения полученный из лактона **222** спирт **233**, который был далее окислен до diketона **234** [256] при помощи тетрапропиламмоний перрутената. Фторирование кетогруппы проводили под действием DAST (Et_2NSF_3) с образованием дифторзамещенного лактама **235**, который по стандартной схеме был далее трансформирован в целевое соединения **236** (схема 116).

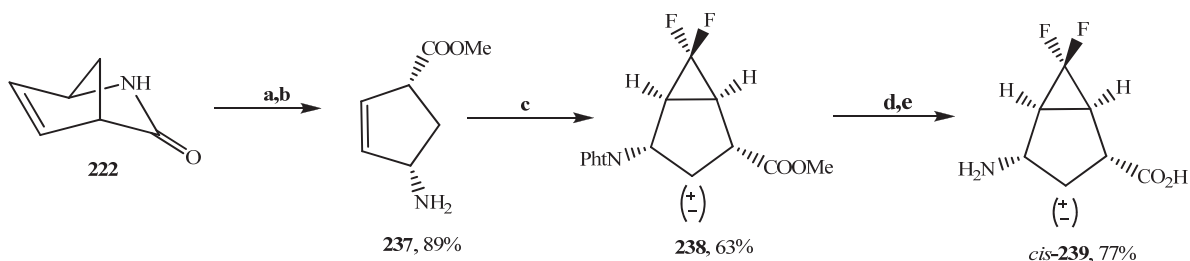
Схема 116.



a – тетрапропиламмоний перрутентат, 4-метилморфолин *N*-оксид, CH_2Cl_2 , 75%; **b** – DAST, бензол, 85%; **c** – $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, 64%; **d** – 2М HCl , 86%.

Другим примером использования лактама **222** в синтезе ингибиторов ГАМК-АТ является метод получения 4,5-дифторциклопропановой бициклической аминокислоты **239** [257]. Раскрытие лактама проводили с образованием аминоэфира **237**, который после защиты аминогруппы фталимидным фрагментом дифторциклопропановали с образованием бициклического аминоэфира **238**, гидролиз и снятие защитной группы которого с хорошим выходом приводит к аминокислоте *цис*-**239**. Эфир **238** был также эпимеризован с образованием смеси *цис*- и *транс*-изомеров; последний после разделения смеси изомеров был далее превращен в целевую аминокислоту *транс*-**239** аналогично *цис*-изомеру (схема 117).

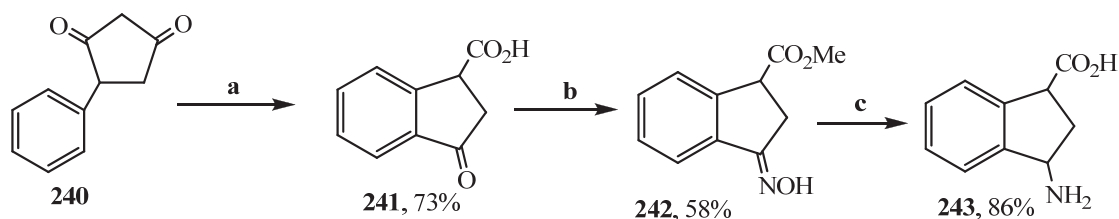
Схема 117.



a – CH_3OH , HCl (кат), t °C, 89%; **b** – 1) HCl (1N); 2) CH_3OH , HCl (кат), t °C; 3) фталиевый ангидрид; **c** – $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{COOSiMe}_3$, NaF , толуол, t °C; **d** – LiOH , ТГФ/ H_2O ; **e** – 1) NaBH_4 , *i*- PrOH / H_2O , 2) AcOH , 80 °C.

Для получения 4,5-бензозамещенного аналога 3-аминоциклопентанкарбоновой кислоты авторами работы [258] был предложен метод, включающий внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса с участием ангидрида **240** с дальнейшим превращением карбоксильной группы кетона **241** в оксимную. Восстановление оксима **242** водородом на Pd/C и последующий гидролиз эфирной группы с высоким выходом приводят к получению целевой аминокислоты **243** (схема 118).

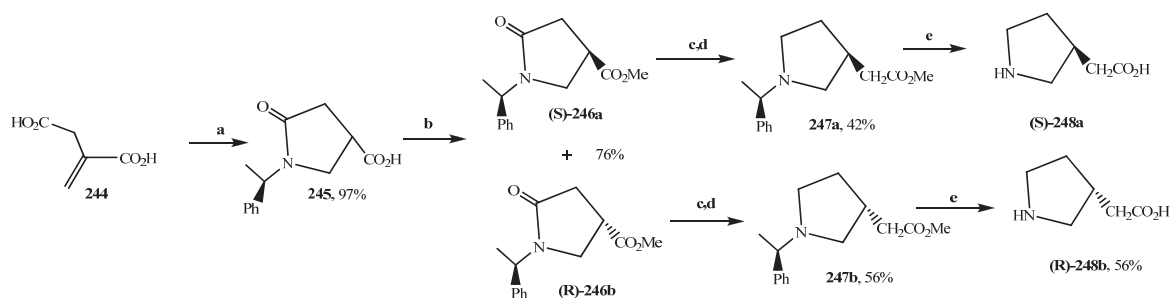
Схема 118.



a – AlCl_3 , 73%; **b** – 1) MeOH , HCl ; 2) H_2NOH ; 3) H_2 , Pd/C ; **c** – HCl , 86%.

Большое значение в медицинской химии играют гомо- β -пролины, которые являются агонистами ГАМК-рецепторов. Удобным прекурсором для синтеза пролинов **248** является непредельная дикарбоновая кислота **244**, введение которой в реакцию с хиральным α -метилбензиламином с последующей этерификацией кислоты **245** приводит к смеси двух диастереомеров оксопролина **246**, разделенных далее хроматографически [259]. В результате последовательности функциональных превращений функциональных групп сложноэфирная группа аминокэфиров **246** была превращена в этоксикарбонилметильный фрагмент соединения **247**, гидрогенолиз и гидролиз которого приводит к получению β -гомопролинов **248** (схема 119).

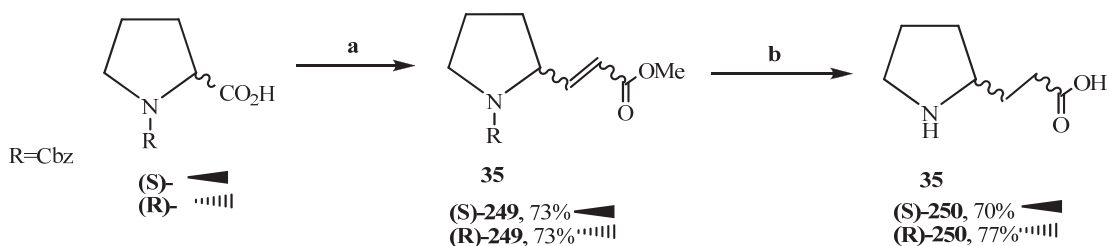
Схема 119.



a – α -метилбензиламин, 160 °C, 97%; **b** – 1) HCl/ MeOH, t °C, 76%; 2) KX; **c** – 1) LiAlH₄, Et₂O; 2) SOCl₂, CHCl₃, t °C; 3) NaCN, H₂O, 100 °C; **d** – 1) MeOH/HCl; 2) H₂O; **e** – (1) H₂/Pd/C; 2) ионообменная смола.

Более простой подход к получению β -гомопролинов основан на использовании коммерчески доступных энантиомеров пролина [260]. В данном случае после постановки Cbz-защиты карбоксигруппа пролина трансформируется в альдегидную группу, которая олефинируется по Виттигу с образованием непредельного эфира **249**, восстановление которого с одновременным удалением защитной группы приводит к получению энантиомерно чистых гомо-пролинов **250** (схема 120).

Схема 120.

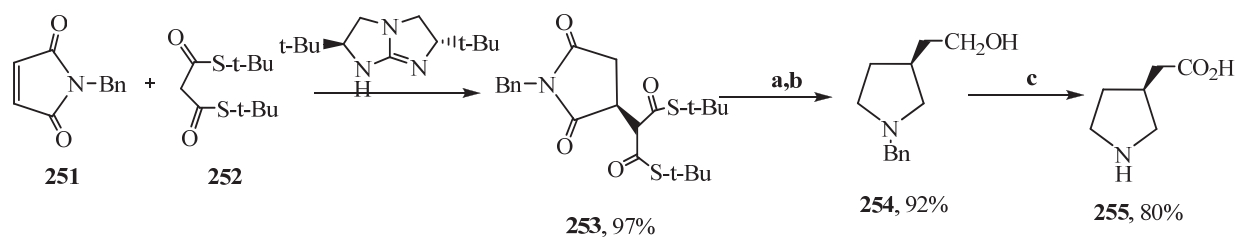


a – 1) DIBAL-H, толуол, -60 °C; 2) LiCl, i-Pr₂EtN, Me₂O₃PCH₂CO₂Me; **b** – 1) NaOH, EtOH; 2) H₂, Pd/C.

Альтернативный метод получения (S)-гомо- β -пролина основан на энантоселективном присоединении по Михаэлю дитиомалоната **252** к N-бензилмалеимиду **251**, катализируемом хиральным гуанидином, в результате которого был получен (S)-имид **253** [261]. Дальнейшее декарбоксилирование имида **253** с последующим восстановлением тиоацетата под действием LiAlH₄ является удобным

методом синтеза спирта **254**, окисление которого реагентом Джонса с последующим дебензилированием приводит к получению целевого гомо-пролина **255** (схема 121).

Схема 121.

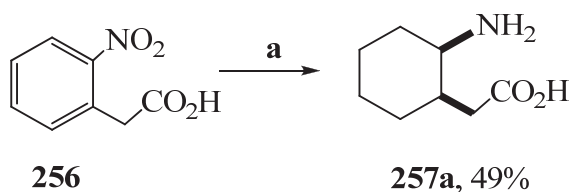


a – NaCl, ДМСО/Н₂O (10:1), 110 °С; **b** – LiAlH₄, ТГФ, t °С; **c** – 1) НООНН₄, Pd/С, MeOH, t °С; 2) CbzCl, K₂CO₃, ТГФ/Н₂O, -10 °С; 3) реагент Джонса, ацетон, -10 °С; 4) H₂, Pd/С, MeOH, 80%.

1.3.5. Аминокислоты, содержащие циклогексановый фрагмент

Одной из аминокислот циклогексанового ряда – аналогов ГАМК является (2-аминоциклогексил)уксусная кислота **257** [262]. Наиболее простым способом синтеза *цис*-изомера аминокислоты **257a** в рацемической форме является каталитическое восстановление 2-нитрофенилуксусной кислоты **256** водородом на Rh/С, протекающее с умеренным выходом (схема 122).

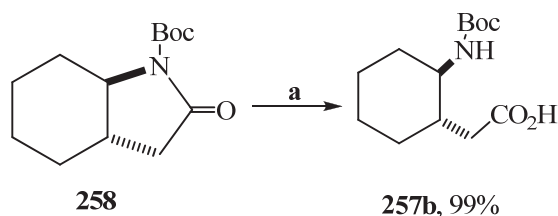
Схема 122.



a – H₂, Rh/С, EtOH, 60 °С, 49%.

транс-Изомер **257b** был получен в виде Вос-производного в результате гидролиза лактама **258** в щелочной среде [262] (схема 123).

Схема 123.

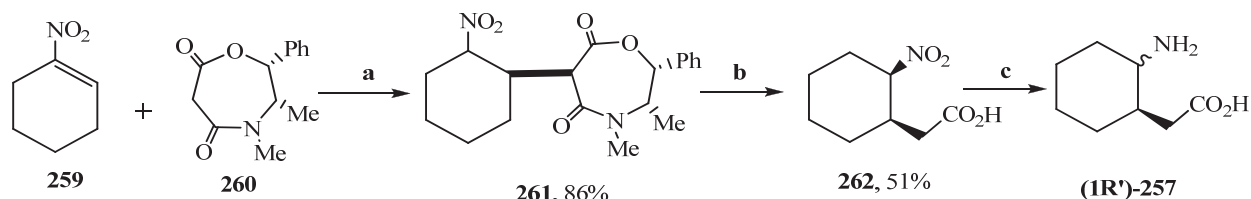


a – LiOH·H₂O, ТГФ, Н₂O, 99%.

Энантиоселективная реакция присоединения оксазепина **260** по двойной связи нитроциклогексена **259**, была использована в синтезе (1^ʳ)-изомера аминокислоты **257** [263]. Образование (1^ʳ)-оксазепина **261** происходит в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Дальнейший гидролиз аддукта **261** протекает с образованием (2-

нитроциклогексил)уксусной кислоты **262**, восстановление которой приводит к аминокислоте ($1'R$)-**257** в виде смеси двух диастереомеров (схема 124).

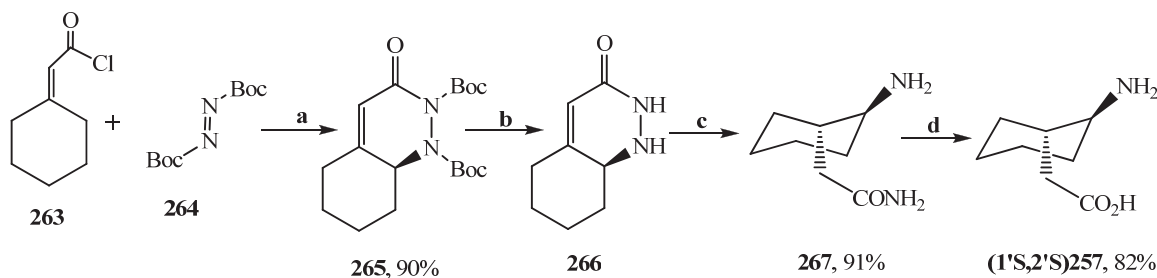
Схема 124.



a – t -BuOK, дициклогексил-18-краун-6, 86%; **b** – H_3O^+ , 51%; **c**) H_2 , Pd/C.

Для получения ($1'S,2'S$)-**257** была использована энантиоселективная реакция диэфира азадикарбоновой кислоты **264** и непредельного ангидрида **263**, приводящая к S -изомеру циклоаддукта **265**, Вос-фрагменты которого были удалены под действием трифторуксусной кислоты, что привело к получению дегидропиридазинона **266** [264]. Восстановление последнего водородом на никеле Реннея протекает стереоселективно с образованием единственного ($1'S,2'S$)-изомера амида **267**, который был далее гидролизован в щелочной среде до целевой аминокислоты ($1'S,2'S$)-**257** (схема 125).

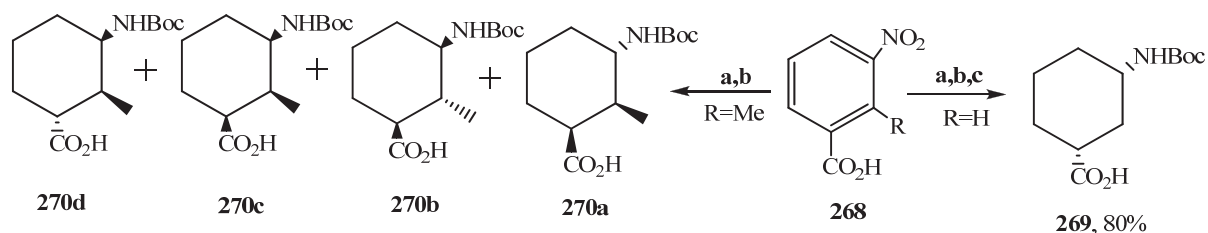
Схема 125.



a – TMS-QD*HCl (5 mol %), Et_3N , 90%; **b** – трифторуксусная кислота, дихлорметан; **c** – $H_2/Ni-Re$ (5атм), $EtOAc/EtOH$, 91%; **d** – NaOH, ТГФ, 82%.

Другими типом конформационно-жестких циклогексановых аналогов ГАМК являются 3-аминоциклогексанкарбоновые кислоты. Для получения *цис*-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты **269** и ее 2-метилпроизводных была использована реакция восстановления 3-нитробензойной кислоты **268** водородом на никеле Реннея. Полученная смесь энантиомеров *цис*-**270** была переведена в Вос-производное и раскристаллизована с использованием хирального фенолэтиламина. Восстановление 2-метил-3-нитробензойной кислоты в данных условиях протекает с образованием четырех возможных диастереомеров, которые были переведены в Вос-производные и разделены методом флеш-хроматографии [252] (схема 126).

Схема 126.

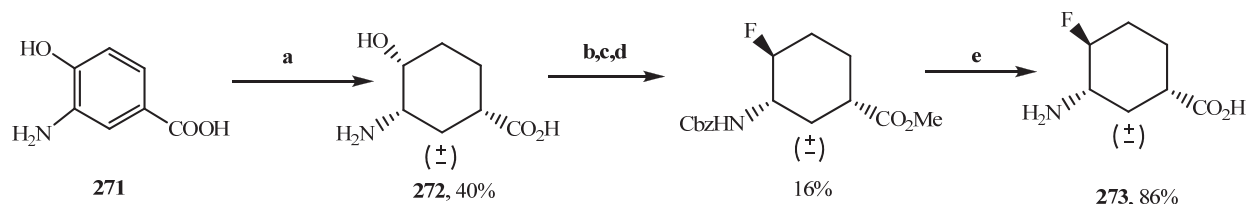


R=H; **a** – H₂, Ni-Ra, NaOH, H₂O, 150 °C, 80%; **b** – (Boc)₂, диизопропиламин, H₂O/диоксан, 80%; **c** – (R)-фенилэтиламин, CHCl₃/гексан, 131-(80)%,

R=Me; **a** – H₂, Ni-Re, NaOH, H₂O, 150 °C, 80%; **b** – (Boc)₂, диизопропиламин, H₂O/диоксан, 80%.

Восстановление бензольного кольца также было использовано для синтеза 4-фтор-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты **273** из доступной аминокислоты **271** [257]. Восстановление арена **271** водородом на Rh/Al₂O₃ протекает исключительно стереоселективно с образованием (*цис, цис*)-аминокислоты **272**. После защиты аминогруппы, было проведено замещение гидроксильного фрагмента на атом фтора. Удаление Cbz-защиты с высоким выходом приводит к получению целевой аминокислоты **273** (схема 127).

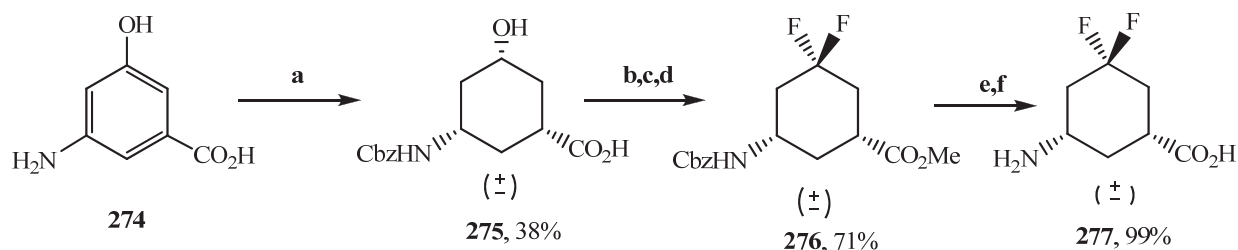
Схема 127.



a – H₂ (100 атм), Rh/Al₂O₃, H₂O, 140 °C; **b** – PhCH₂OCOCl, Na₂CO₃, H₂O; **c** – MeOH, H₂SO₄(кат), t °C; **d** – DAST, CH₂Cl₂; **e** – Me₃SiCl, NaI, CN₃CN.

Аналогичный подход был реализован для синтеза 5,5-дифтор-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты **277**. После стереоселективного восстановления ароматической аминокислоты **274**, гидроксиметильный фрагмент циклогексанола **275** был в 2 стадии превращен в диформетиленовую группу аминоэфира **276**, гидролиз которого и снятие защитной группы гладко приводят к получению целевой аминокислоты **277** (схема 128).

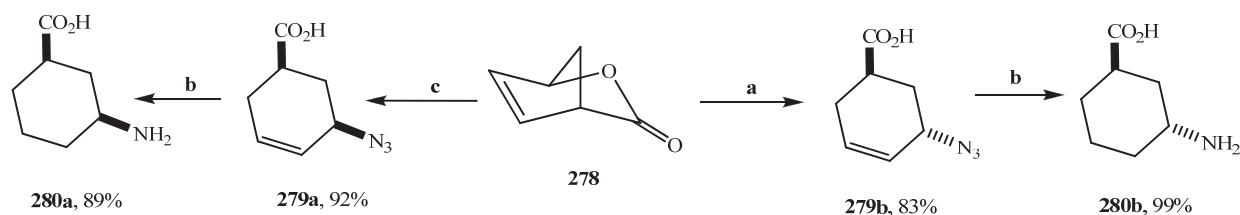
Схема 128.



a – 1) H₂ (100 атм), Rh/Al₂O₃, H₂O, 90 °C; 2) PhCH₂OCOCl, Na₂CO₃, H₂O, 38%; **b** – MeOH, H₂SO₄(кат), t °C, 99%; **c** – Реагент Десса–Мартина, 93%, **d** – DAST, бензол, t °C, 71%; **e** – LiOH, ТГФ/Н₂О, 52%; **f** – H₂, Pd/C, MeOH, 99%.

Альтернативный способ диастереоселективного получения аминокислоты **280a,b** основан на реакции нуклеофильного раскрытия бициклического лактона **278** [265], который под действием азидата натрия в присутствии комплекса ацетат палладия–PPh₃ селективно образует *cis*-азид **279a**, а в отсутствие данного комплекса – *trans*-азид **279b**. Каталитическое восстановление азидов **279a,b** водородом с количественными выходами приводит к аминокислотам **280a,b** (схема 129).

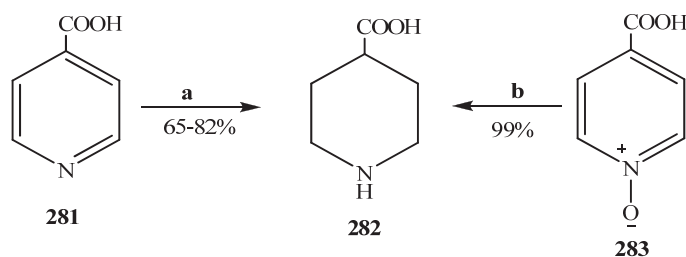
Схема 129.



a – NaN₃, ТГФ, 50 °С; **b** – H₂/PtO₂; **c** – 1) NaN₃, ТГФ, Pd(OAc)₂; 2) PPh₃.

Ещё одним типом циклогексановых аналогов ГАМК являются пиперидинкарбоновые кислоты. Основным методом синтеза пиперидин-4-карбоновой кислоты **282** является восстановление изоникотиновой кислоты **281** при помощи водорода на PtO₂ [266], RuO₂ [267], Rh/C [268], Rh/Al₂O₃ [269]; также можно отметить протекающее количественно восстановление пиридин-*N*-оксида **283** формиатом аммония в присутствии Pd/C [270] (схема 130). Ввиду коммерческой доступности аминокислоты **282**, менее препаративно значимые методы [271–274] ее синтеза далее не будут рассмотрены.

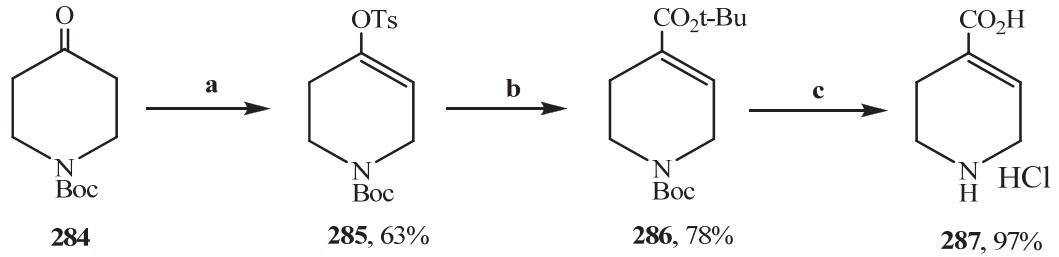
Схема 130.



a – H₂/PtO₂, H₂O, или H₂/RuO₂, H₂O, или H₂/Rh/C, H₂O, или H₂/ Rh/Al₂O₃, H₂O; **b** – HCOONH₄/ 10%-Pd/C, MeOH.

Работа [275] посвящена получению неопределённого циклогексанового аналога ГАМК – изогувацина **287** – агониста ГАМК рецепторов, для получения которого использовался трехстадийный синтез на основе циклического кетона **284**. На первом этапе кетогруппа была трансформирована в неопределённый тозилат **285**, который был подвергнут каталитическому алкоксикарбонилированию с получением эфира **286**. После снятия защитной группы и гидролиза сложноэфирного фрагмента целевая аминокислота **287** была получена с высоким выходом (схема 131).

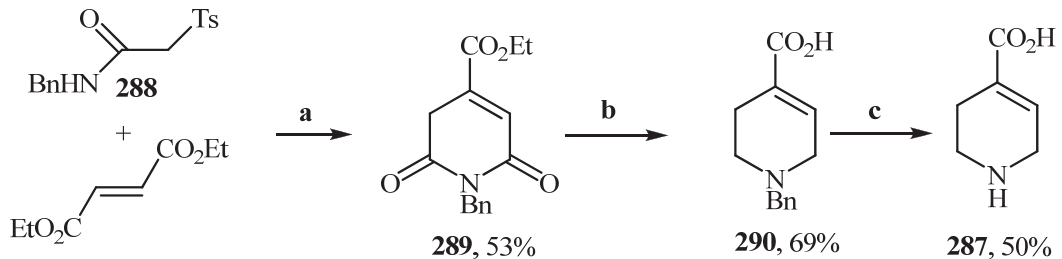
Схема 131.



a – KHMDS, Ts₂O, ТГФ, -15 °С, 63%; **b** – Pd(OAc)₂/CH₃CP(Ph)₂CH₂C(Ph)₂CH₃, *t*-BuOH, CO, K₃PO₄, толуол, 100 °С, 78%; **c** – HCl, диоксан, 97%.

Другой метод получения изогувацина **287** основан на реакции гетероциклизации диэтилфумарата и тозилацетамида **288** [276]. Дальнейшее восстановление пиперидона **289** с последующей трансформацией спиртовой группы в карбоксильную приводит к получению *N*-бензилзамещенной аминокислоты **290**, снятие бензильной защиты с которой позволяет получить аминокислоту **287** (схема 132).

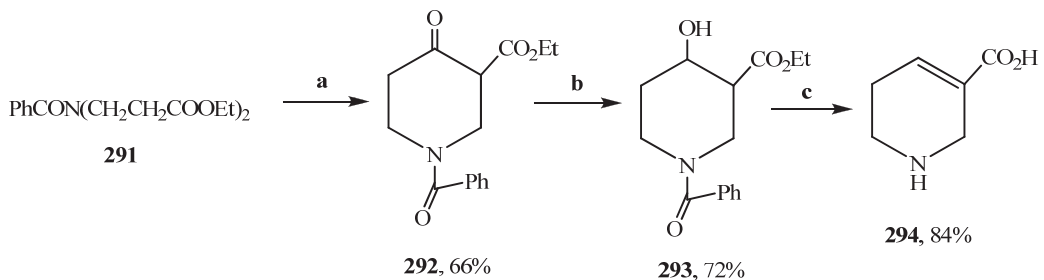
Схема 132.



a – NaH, ТГФ, 53%; **b** – 1) LiAlH₄, ТГФ, 50%; 2) (COCl)₂, ДМСО, CH₂Cl₂, 58%; 3) RuCl₃, NaIO₄, CCl₄, 69%; **c** – 1) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C; 2) HCl, H₂O, 50 %.

Гувацин **294**, являющийся β-аминокислотой, также считается конформационно жестким аналогом ГАМК. Его препаративный метод синтеза основан на внутримолекулярной конденсации Кляйзена амидоэфира **291** с последующим восстановлением кетогруппы пиперидинона **292** до спиртовой. Элиминирование OH-группы спирта **293** протекает селективно с образованием гувацина **294** [277] (схема 133).

Схема 133.

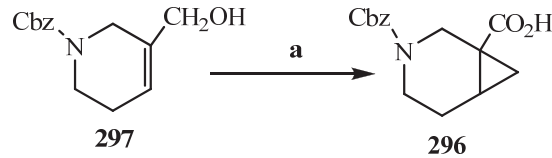


a – NaOEt/ EtOH, *t* °С, 66%; **b** – H₂, Ni-Ra, 120 °С, р (атм), 72%; **c** – HCl, 84%.

Циклопропановым аналогом гувацина, имеющим большую липофильность, является 3-азабицикло[4.1.0]гептанкарбоновая кислота (**295**). Впервые эта аминокислота в

виде Cbz-производного **296** была получено в рацемической форме циклопропанированием двойной связи 3-гидроксиметилтетрагидропиридина **297** хлоридметаном в присутствии Sm–Hg с последующим окислением спиртовой группы реактивом Джонса [278] (схема 134).

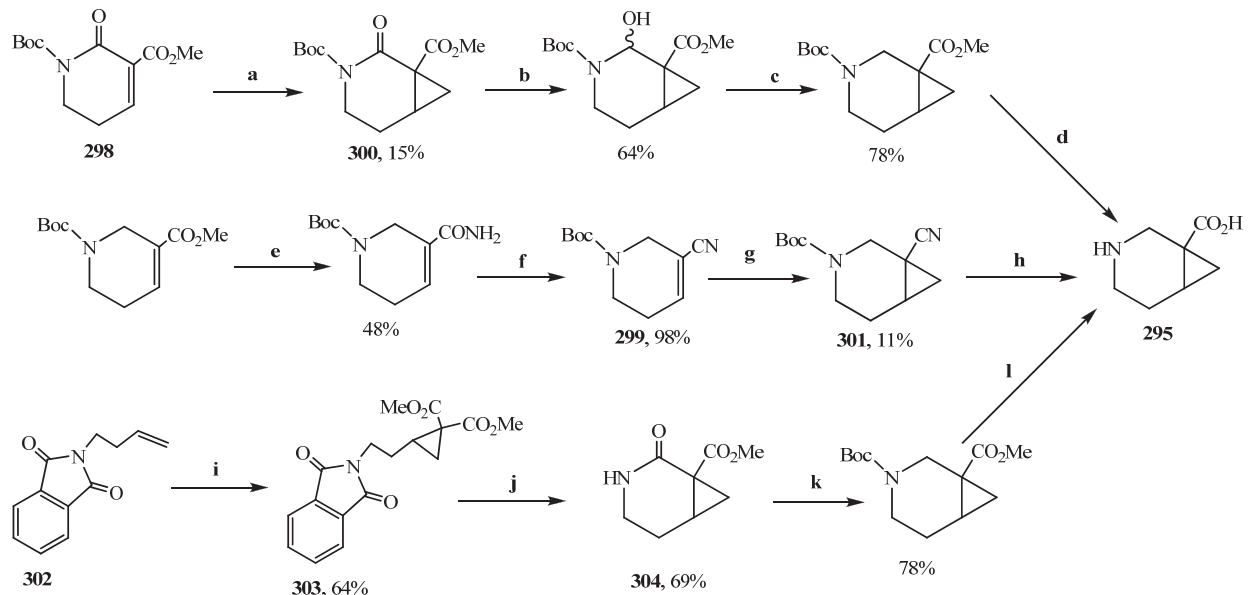
Схема 134.



a – 1) Hg–Sm, CH₂Cl₂, ТГФ; 2) CrO₃, H₂SO₄, ацетон.

Три различных способа синтеза аминокислоты **295** предложены в работе [279] (схема 135). Первые два подхода включают циклопропанирование тетрагидропиридинов **298** и **299** в условиях реакции Кори-Чайковского, протекающей с образованием циклопропанов **300** и **301**, соответственно, которые далее были трансформированы в целевую аминокислоту **295**. Третий подход заключается в формировании шестичленного цикла на основе *N*-бут-3-енилфталимида **302**, который был с умеренным выходом проциклопропанован диазомалоновым эфиром с образованием диэфира **303**, удаление фталимидной защиты которого сопровождается образованием шестичленного цикла лактама **304**, последующие реакции восстановления и гидролиз которого приводит к аминокислоте **295**.

Схема 135.



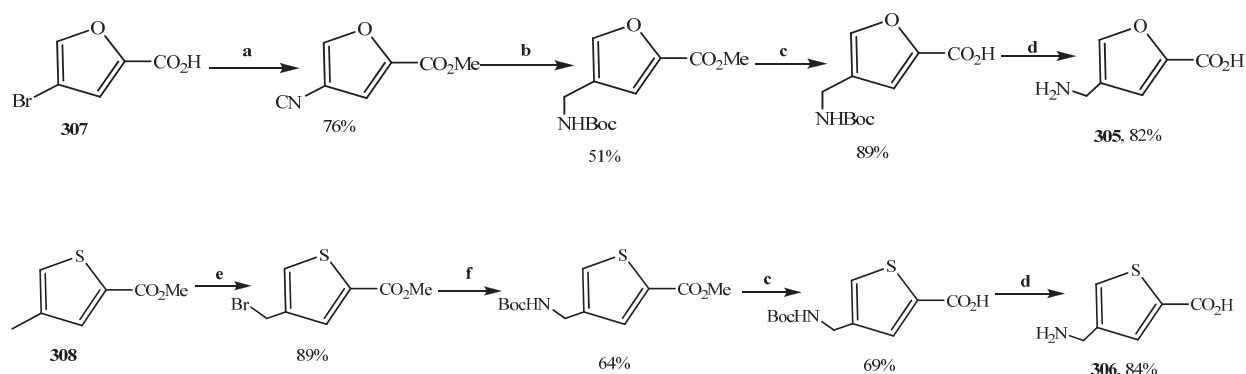
a – PhS⁺(O)N(CH₃)₂CH₂⁻, NaH, ДМСО, 15%; **b** – супергидрид, ТГФ, 64%; **c** – BF₃*Et₂O, Et₃SiH, CH₂Cl₂, 78%; **d** – 1) LiOH, H₂O/MeOH/ТГФ; 2) TFA, CH₂Cl₂, 90%; **e** – 1) LiOH, H₂O/MeOH; 2) HMDS, TBTU, *i*-Pr₂EtN, CH₂Cl₂, 48%; **f** – Cl₃CCOCl, Et₃N, ДМФА, 98%; **g** – PhS⁺(O)N(CH₃)₂CH₂⁻, NaH, ДМСО, 11%; **h** – HCl, mw, 100 °C; **i** – (MeOOC)₂=N₂, Rh₂(OAc)₄, PhCl, t °C, 64%; **j** – N₂H₄*H₂O, MeOH, t °C, 69%; **k** – 1) Вос₂O, ДМАР, толуол/CH₂Cl₂; 2) супергидрид, ТГФ; 3) BF₃*Et₂O, Et₃SiH, CH₂Cl₂, 78%; **l** – 1) LiOH, H₂O/MeOH/ТГФ; 2) ТГФ, CH₂Cl₂, 90%. TBTU – [бензотриазол-1-илокси(диметиламино)метилен]диметилазаниа тетрафторборат.

1.3.6. Аминокислоты гетероароматического ряда

Гетероциклические соединения, содержащие заместители, включающие амино- и карбоксильную группы, также активно изучаются в качестве лигандов ГАМК-рецепторов. Синтез таких соединений, как правило, различается способами построения гетероцикла.

С целью получения аминокислот **305**, **306** авторы публикации [280] разработали методы введения 4-аминометильного заместителя в гетероциклическое кольцо фуран-2- и тиофен-2-карбоновых кислот **307** и **308**. В случае фурана **307** проводили замещение атома брома на циано-группу и ее дальнейшее восстановление, а тиофен **308** подвергали аллильному бромированию с последующим замещением атома брома на аминогруппу (схема 136).

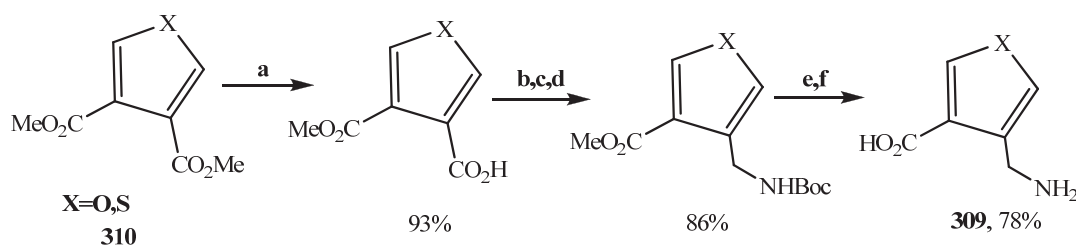
Схема 136.



a – Pd(PPh₃)₄, Zn(CN)₂, ДМФА; **b** – Boc₂O, NaBH₄, NiCl₂·6H₂O (кат.), MeOH; **c** – LiOH H₂O, MeOH, H₂O; **d** – 6 N HCl; **e** – NBS, перекись бензоила, CCl₄; **f** – 1) NaN₃, ДМФА; 2) Boc₂O, H₂, Pd-C, EtOAc.

Для получения фурановых и тиофеновых аналогов ГАМК **309**, содержащих карбоксильный заместитель в 3-м положении гетероцикла, использовалась последовательность превращений одной из метоксикарбонильных групп диэфира **310** в аминоэтильный фрагмент, ключевой стадией которой является селективная реакция гидролиза сложноэфирного фрагмента в исходном дикарбоксилате **310** (схема 137) [280].

Схема 137.

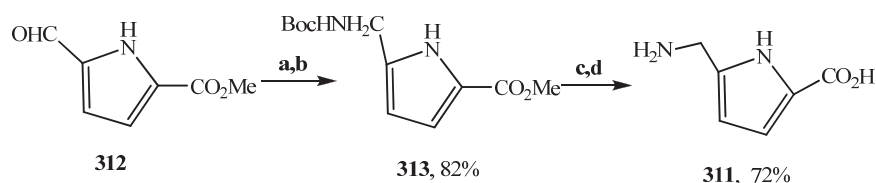


X=O; **a** – NaOH, MeOH, 93%; **b** – BH₃ ТГФ, ТГФ, 86%; **c** – PPh₃, CCl₄, CH₂Cl₂, 86%; **d** – 1) NaN₃, ДМФА; 2) Boc₂O, H₂, 86%; **e** – LiOH H₂O, MeOH, H₂O, 86%; **f** – 6 N HCl, 78%.

X=S; **a** – NaOH, MeOH, 87%; **b** – BH₃ ТГФ, ТГФ, 62%; **c** – PPh₃, CBr₄, CH₂Cl₂, 64%; **d** – 1) NaN₃, ДМФА; 2) Boc₂O, H₂, 72%; **e** – LiOH H₂O, MeOH, H₂O, 90%; **f** – 6 N HCl, 82%.

Для получения 5-аминометилпиррол-2-карбоновой кислоты **311** в качестве исходного соединения был использован 5-формилпиррол **312**, альдегидная группа которого была превращена в аминотильную через промежуточное образование Воспроизводного **313** (схема 138). Аналогично из соответствующего 4-формилзамещенного пиррола была получена 4-аминометилпиррол-2-карбоновая кислота [280].

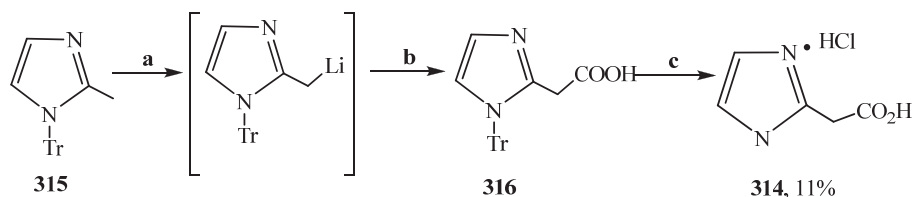
Схема 138.



a – NH₂OH HCl, K₂CO₃, H₂O, 57%; **b** – Вос₂O, H₂, 82%; **c** – LiOH H₂O, MeOH, H₂O, 84%; **d** – 6 N HCl, 72%.

В работе [281] приведены методы получения ряда имидазольных аналогов ГАМК. Для синтеза 2-аминометилимидазола **314** использовали 2-метилимидазол **315**, который подвергался карбоксилированию с образованием аминокислоты **316**, а последующее удаление защитной группы в кислой среде приводило к целевой аминокислоте **314** (схема 139) [281].

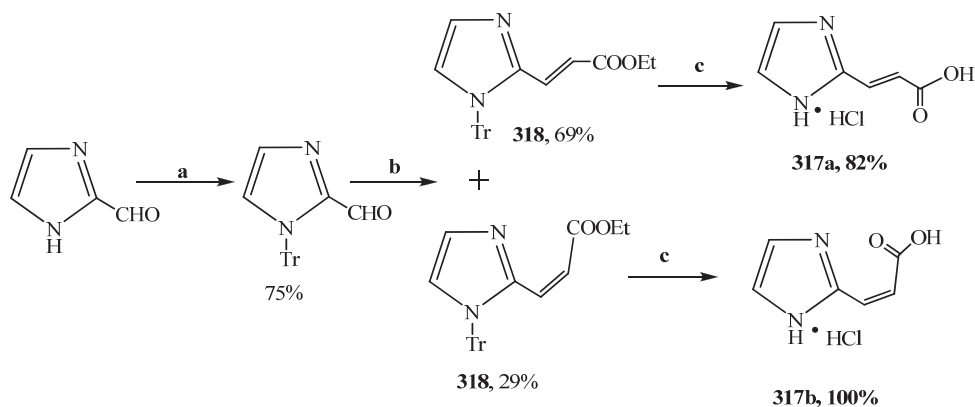
Схема 139.



a – nBuLi, ТГФ, -40 °С; **b** – CO₂, ТГФ, -40 °С; **c** – 1 М HCl, t °С, 11%.

На схеме 46 представлен синтез стереоизомеров производных акриловой кислоты **317 a,b**, которые были получены на основе реакции Хорнера–Эммонса. Данная реакция приводит к смеси акрилатов **318 a,b**, которая была разделена хроматографически, а последующий гидролиз сложноэфирной группы *цис*- и *транс*-изомеров **318** позволил получить целевые аминокислоты **317a,b**. [281] (схема 140).

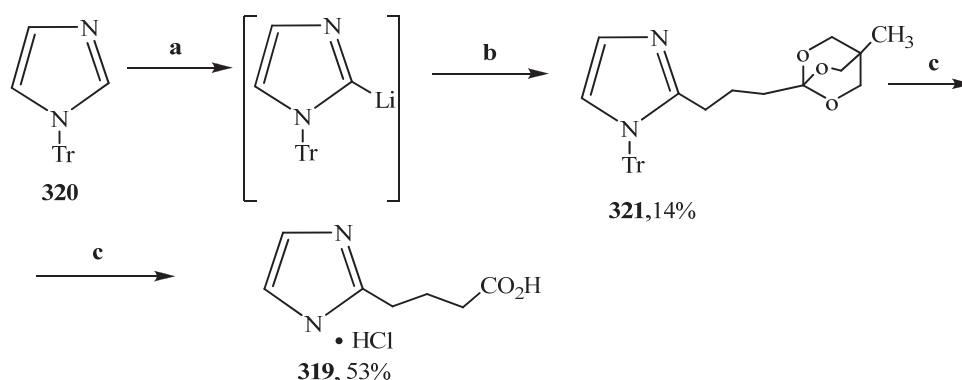
Схема 140.



a – TrCl, NEt₃, ДМФА, 75%; **b** – 1) PO₃Et₂CH₂COOEt, NaN; 2) ДМФА, t °С; 3) t °С хроматография; **c** – 1 М HCl, t °С.

Для получения аминокислоты **319** была использована функционализация *N*-замещенного имидазола **320** по положению C2 путем введения пропилтриоксабициклооктанового фрагмента. Гидролиз в кислой среде промежуточного соединения **321** приводит к целевой аминокислоте **319** с хорошим выходом (схема 141) [281].

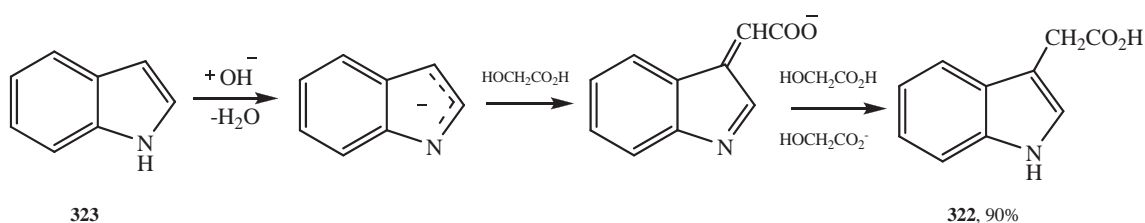
Схема 141.



a – nBuLi, ТГФ, -15 °С; **b** – 1-(3-иодпропил)-4-метил-2,6,7-триоксабицикло[2.2.2]октан, ТГФ, -10 °С, 14%; **c** – 1M HCl, t °С, 53%.

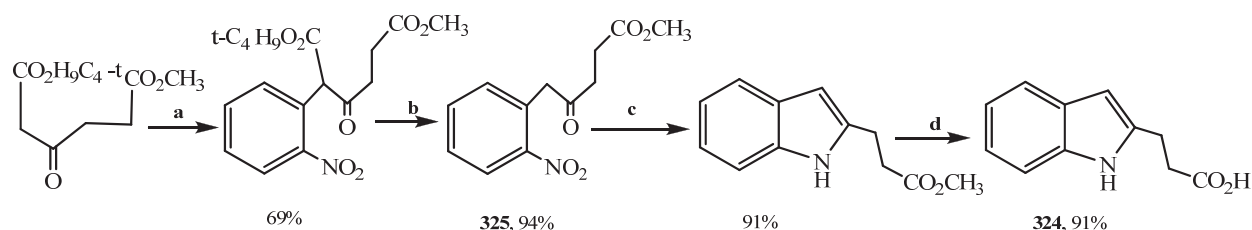
Эффективный одностадийный метод синтеза индолзамещенного аналога ГАМК **322** был предложен на основе индола **323**, который с количественным выходом алкилируется гидроксиуксусной кислотой в щелочных условиях (схема 142) [282].

Схема 142.



Для получения 2-карбоксиэтилзамещенного индола **324** была использована синтетическая последовательность, ключевой стадией которой является тандемная реакция восстановления–циклизации нитрокетона **325** под действием Fe–AcOH, протекающая с количественным выходом (схема 143) [283].

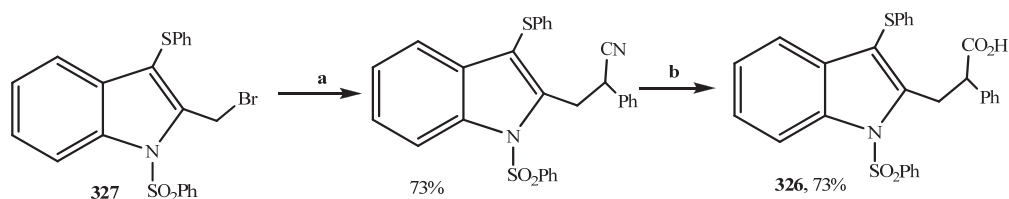
Схема 143.



a – NaH, CH(O)NEt₂, 2-фтор-1-нитробензол, 55-60 °С; **b** – CF₃CO₂H, (C₂H₅)₃SiH, CH₂Cl₂, 22 °С; **c** – Fe, CH₃CO₂H, 115 °С; **d** – NaOH, диоксан.

Получение 3-фенилтиозамещенного производного 3-(индол-2-ил)пропионовой кислоты **326** основано на конденсации бромида **327** с бензилнитрилом и последующем гидролизе цианогруппы до карбоксильной в щелочной среде [284] (схема 144).

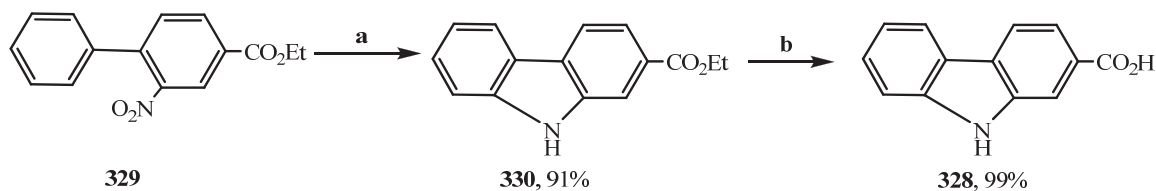
Схема 144.



a – PhCH₂CN, NaH, ТГФ, 73%; **b** – NaOH, EtOH, 73%.

Авторы работ [285, 286] предложили методы получения карбазола **328** – еще одного гетероциклического конформационно-жесткого аналога ГАМК. Обе работы посвящены восстановительной циклизации бифенила **329** под действием катализатора [286] или в его отсутствие [285]. На схеме 52 приведен некаталитический метод получения целевой аминокислоты **328** основанный на восстановлении бифенила **329** под действием PPh₃ с дальнейшим гидролизом сложноэфирного фрагмента. Использование в данной гетероциклизации MoO₂Cl₂(DMFA)₂ в качестве катализатора [286] не приводит к увеличению выхода карбазола **330** (схема 145).

Схема 145.



a – PPh₃, *o*-дихлорбензол, 91%; **b** – NaOH, H₂O, EtOH, 99%.

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время разработано множество синтетических схем для получения ЦАК, что однозначно свидетельствует об актуальности и большой значимости проведения исследования в этом направлении. В подавляющем числе рассмотренных примеров речь идет о разработке того или иного подхода или методики для получения конкретных аминокислот, как правило, простого строения. При этом, на основе данных методов не представляется возможным создание общих стратегий для получения различных типов ЦАК. Разработка подходов с достаточной степенью универсальности представляется возможной на основе карбеновых реакций с участием диазомалонового и нитро(диазо)уксусного эфиров. Однако известно, что реакционная способность диазомалонатов остается пониженной даже в случае присоединения их к обычным нуклеофильным алкенам, что сильно ограничивает число используемых непредельных субстратов в таких реакциях, как по разнообразию, так по сложности строения. Нитро(диазо)уксусный эфир рассматривается

нами как более перспективный и универсальный реагент для разработки общих подходов к синтезу ЦАК сложного строения, так как в случае его использования возможно одновременное введение в молекулы целевых структур двух функциональных групп, которые могут быть превращены в аминокислотный фрагмент путем стандартных превращений. До наших работ оставался неясным вопрос о возможности использования в реакциях с нитро(диазо)уксусным эфиром олефинов различного строения, поэтому изучение его реакционной способности при взаимодействии с широким кругом алкенов, в том числе содержащих напряженные малые циклы, представляется нам актуальной задачей.

Глава 2. Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот (обсуждение результатов)

Введение

Одним из наиболее перспективных направлений в химии циклопропановых соединений, возникших за последние десятилетия, являются исследования, проводимые акад. РАН Н.С. Зефирова с сотр., посвященные химии триангуланов – уникальному семейству напряженных углеводородов необычного полиспироциклопропанового строения [287–289].

Данная работа посвящена созданию нового направления в циклопропановой и триангулановой тематике и связана с изучением химии циклопропановых аминокислот (ЦАК), которые представляют собой конформационно-жесткие аналоги ряда важнейших природных аминокислот. Ограничение конформационной подвижности в синтезируемых аминокислотах создается введением в их структуры следующих фрагментов: 1) малых карбоциклов, 2) спиросочлененных малых циклов, 3) 1,2-аннелированных малых циклов, 4) введением гетероциклических заместителей.

Интерес к созданию циклопропановых аминокислот подобного строения обусловлен бурным развитием в последнее время медицинской химии, где подходы, связанные с ограничением конформационной подвижности природных лигандов являются важнейшим инструментом в создании новых соединений-лидеров и, в дальнейшем, лекарственных препаратов на их основе [11, 12, 290, 291].

На основании компьютерного моделирования³ [292–294] среди ЦАК, содержащих малые циклы, нами был выделен ряд структур, являющихся перспективными лигандами метаботропных глутаматных рецепторов. К таким аминокислотам относятся спирановые производные 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (АСС) и циклопропилглицина (ЦПГ), содержащие дополнительную карбоксильную группу (Рисунок 1).

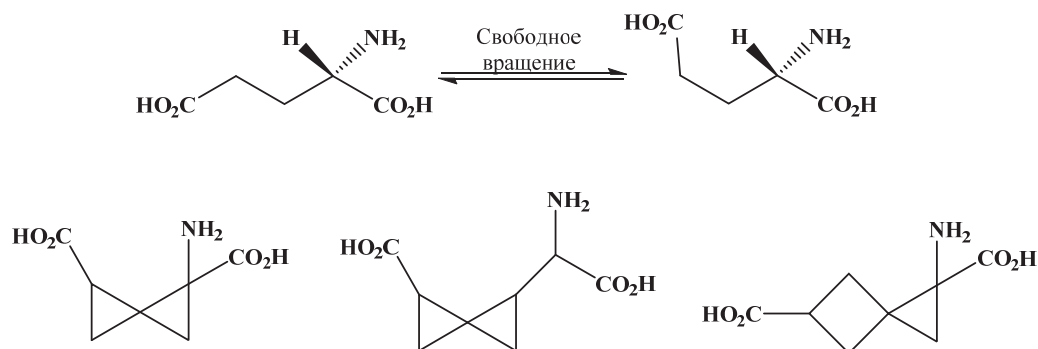


Рисунок 1. Глутаминовая кислота и ее конформационно-жесткие аналоги.

³Работы по моделированию структуры рецепторов и молекулярному докингу аминокислот выполнены на кафедре Медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова под руководством зав. лаб. В.А. Палюлина.

Другой важной биомишенью, по отношению к которой согласно данным компьютерного моделирования ЦАК могут проявлять значительную активность, являются ГАМК-рецепторы [293–294]. На Рисунке 2 представлены примеры перспективных аминокислот, в которых базовые функциональные группы соединены жесткими спиропентановым или спирогексановым линкерами.

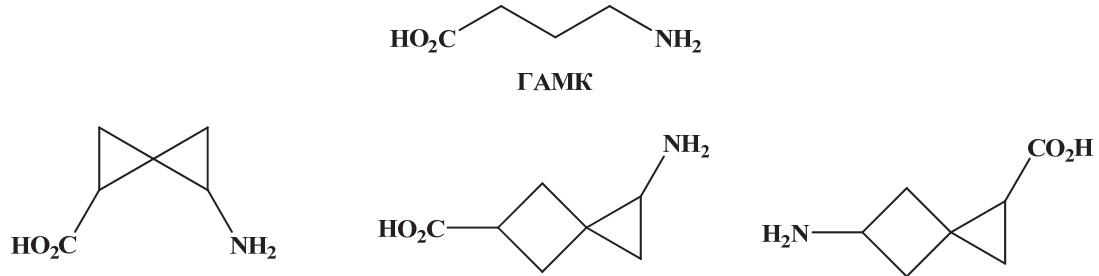


Рисунок 2. Конформационно-жесткие аналоги ГАМК.

Наряду с ограничением конформационной подвижности молекул, эффективным методом в дизайне новых физиологически-активных соединений является биоизостерная замена [295, 296]. В роли наиболее распространенных биоизостерных аналогов карбоновых кислот выступают соответствующие фосфонаты. Поэтому с целью создания новых лигандов для различных биомишеней развитие химии ЦАК должно быть связано с созданием удобных универсальных методов синтеза аминокислот, содержащих циклопропановые и спирановые фрагменты, примеры которых приведены на Рисунке 3. В отличие от аминокислот циклопропанового ряда изучению методов получения аминокислот циклопропанфосфонатов уделялось существенно меньшее внимание и к настоящему времени в литературе [297–306] представлены немногочисленные примеры синтетических подходов к таким соединениям.

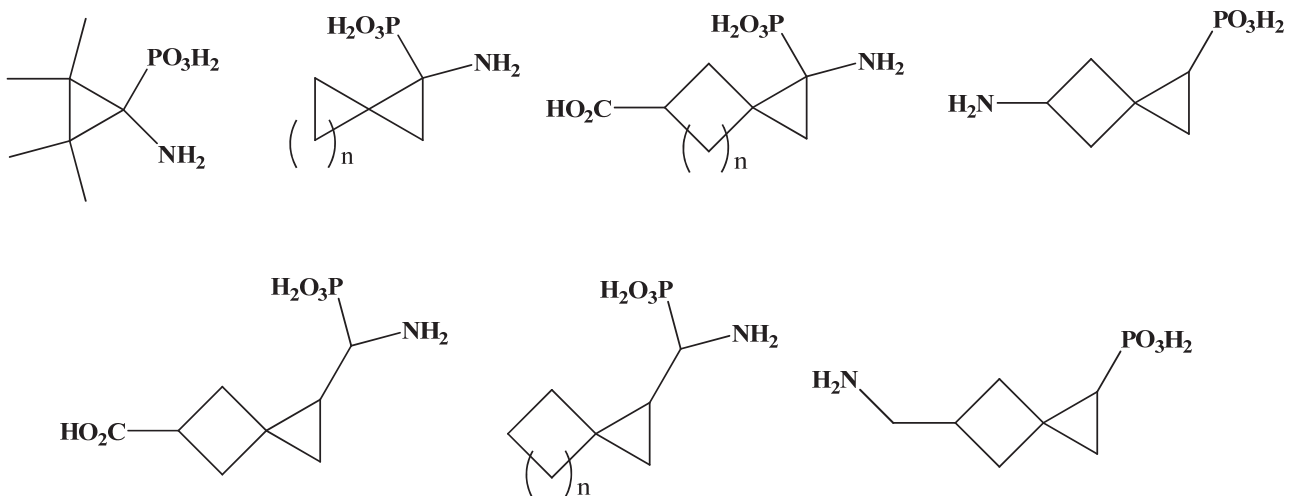


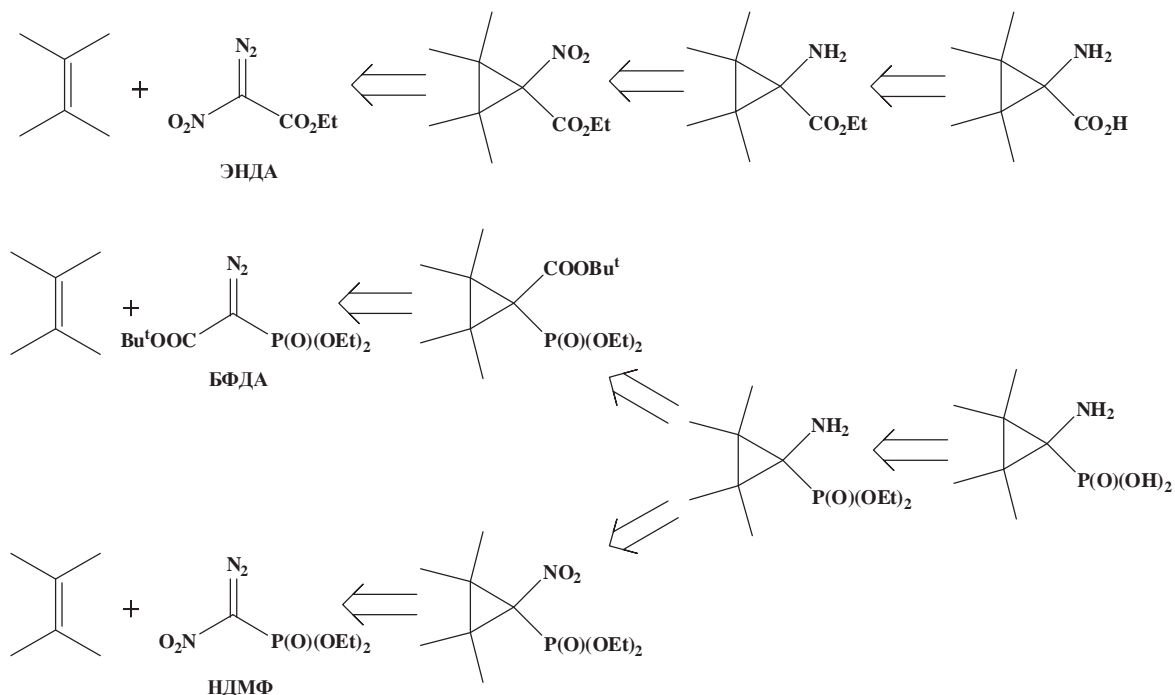
Рисунок 3. Циклопропановые α -аминофосфоновые кислоты

В связи с этим, целью настоящего исследования является разработка новых методов получения трех типов ЦАК – конформационно-жестких аналогов АСС, ЦПГ и ГАМК, а также биоизостерных им аминоксфонатов. Особый интерес представляет синтез ЦАК, содержащих спиросочлененные, 1,2-аннелированные и гетероциклические фрагменты, ограничивающих их конформационную подвижность. Решение поставленной задачи неразрывно связано с созданием новых общих подходов к синтезу целевых ЦАК. Среди наиболее перспективных подходов для введения в молекулы синтезируемых аминокслот циклопропановых фрагментов следует признать реакции каталитического циклопропанирования соответствующих алкенов под действием карбенов (карбеноидов), генерируемых из diazo-реагентов. При этом наиболее целесообразным является использование diazo-реагентов, содержащих функциональные группы, которые на последующих стадиях синтеза можно трансформировать в аминокслотные фрагменты, а в качестве субстратов – различные алкены, содержащие малые циклы, такие как метиленициклопропаны и метиленициклобутаны, в. т.ч. содержащие сложноэфирные или защищенные аминные заместители в малых циклах.

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

Реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения были положены нами в основу создания методов получения полиспироциклических циклопропановых аминоксботоновых кислот и их биоизостерных аналогов – соответствующих аминоксботоновых кислот – для направленного синтеза новых биологически активных соединений с учетом данных компьютерного моделирования. При разработке карбеновых подходов было важно выбрать для присоединения к олефиновым субстратам такие карбены, аддукты с которыми можно было бы на последующих стадиях трансформировать в целевые соединения. Анализ синтетических методов показал, что этим требованиям удовлетворяют такие diazo-реагенты, как этил(нитро)диазоацетат (ЭНДА), трет-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетат (БФДА) и диэтил[(нитро)диазометил]фосфонат (НДМФ). Ретросинтетические схемы с участием данных diazo-эфиров, приводящие к целевым аминоксботоновым и аминоксботоновым кислотам приведены на схеме 1.

Схема 1.



2.1.1. Реакции диэтил(диазометил)фосфоната (ДФ) с алкенами

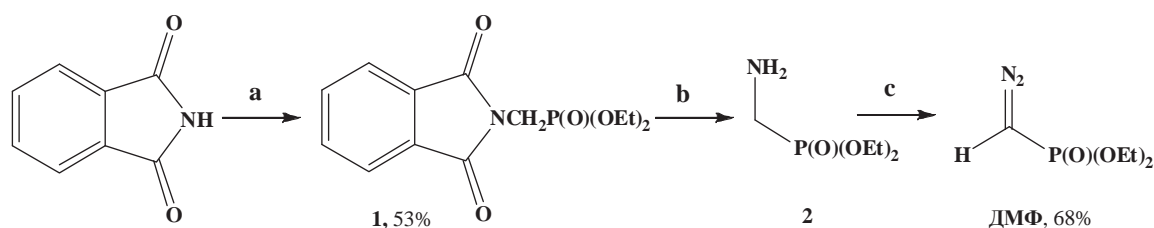
Учитывая, что реакционная способность диазофосфонатов по отношению к алкенам изучена в гораздо меньшей степени, чем аналогичные реакции с участием эфиров диазокарбоновых кислот, мы предварительно изучили реакции **ДФ** с олефинами различного строения.

Разработка подходов к синтезу аминофосфоновых кислот спиранового ряда – биоизостерных конформационно-жестких аналогов ГАМК и глутаминовой кислоты – предполагает получение соединений, содержащих циклопропанфосфонатный фрагмент, для конструирования которых наиболее целесообразно использовать реакции циклопропанирования метиленициклоалканов под действием **ДФ**. Этот диазофосфонат, известный в качестве реагента Сейферта-Гилберта [307], нашел широкое применение в органическом синтезе как удобный реагент для получения алкинов из альдегидов. Кроме того, в литературе описаны реакции внедрения диэтоксифосфорилкарбена, генерированного из **ДФ**, по связям C—H, Se—Se [308, 309], C—S [310] и S—S [308], получение гетероциклов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к замещенным алкенам, а также примеры синтеза циклопропанов по реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения [307, 311]. Нами было предпринято исследование реакционной способности **ДФ** по отношению к олефинам различного строения.

Опираясь на уже имеющиеся данные по реакциям каталитического [1+2]-циклоприсоединения реагента Сейферта-Гилберта к алкенам, мы предприняли более детальное исследование поведения данного диазосоединения в реакциях с олефинами, учитывая тот факт, что алкены, содержащие малые циклы, ранее в подобных реакциях не изучались.

Синтез ДМФ был осуществлен в соответствии с известной литературной методикой [312] (схема 2). Ключевой стадией в этой схеме является реакция Габриэля, приводящая к диэтил(аминометил)фосфонату **2**, который далее без выделения вводится в реакцию диазотирования. Использование препаративной колоночной хроматографии при выделении ДМФ, вместо предложенной авторами работы [312] вакуумной перегонки, позволяет получать целевой диазосоединения с удовлетворительным выходом, и делает синтез этого соединения безопасным.

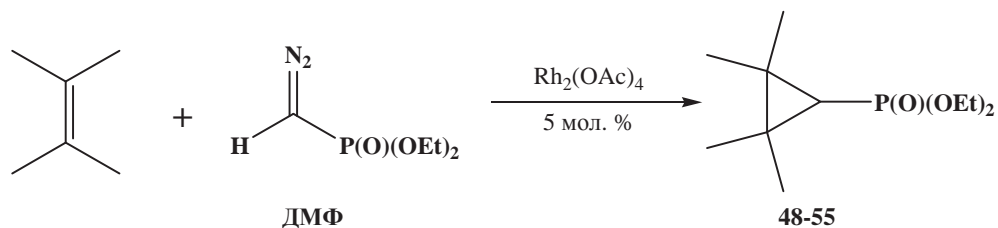
Схема 2.

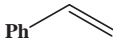
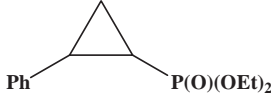
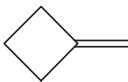
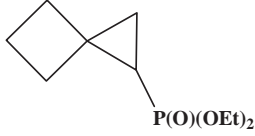
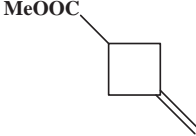
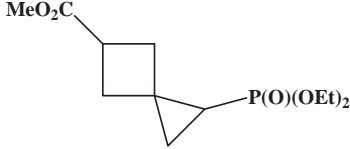
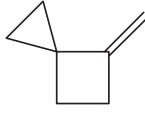
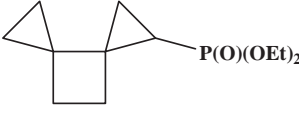
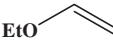
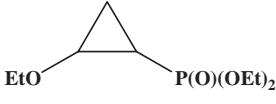
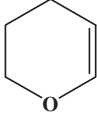
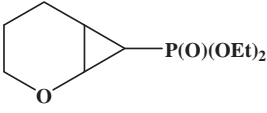

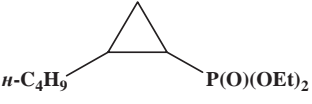

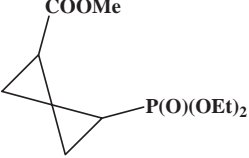


a - 1) CH₂O; 2) HBr, H₂SO₄; 3) P(OEt)₃; b - N₂H₄; c - NaNO₂, AcOH

Первоначально мы изучили взаимодействие ДМФ со стиролом **3** в стандартных для данного типа реакций условиях – при комнатной температуре в хлористом метиле в присутствии ацетата родия (II) в качестве катализатора (Таблица 1). В результате нам удалось выделить соответствующий циклопропанфосфонат **11** в виде смеси 2-х диастереомеров в соотношении 54:46 с общим выходом 71%. В спектре ЯМР ¹H полученного циклопропанового аддукта **11** присутствуют характерные сигналы протонов трехчленного цикла в сильном поле при δ_H 1.2–2.5 м.д. В спектре ЯМР ¹³C в сильном поле наблюдаются сигналы циклопропановых атомов углерода в области δ_C 6.06–14.88 м.д. Образование циклопропанового фрагмента было также доказано наличием в спектре ЯМР ¹³C без развязки от протонов сигналов с типичными для циклопропанов КССВ равными ¹J_{CH} = 164–166 Гц. Характеристичными являются также сигналы третичных циклопропановых атомов углерода, связанных с фосфором, которые наблюдаются при δ_C 13.54 и 14.88 м.д. и имеют константы ¹J_{CP} 191 и 195 Гц. В слабом поле спектра ЯМР ¹³C в области δ_C 126.12–140.0 м.д. наблюдаются сигналы, соответствующие фенильной группе.

Таблица 1. Циклопропанирование алкенов с использованием ДМФ.



Алкен	Фосфонат	Выход, % [*]
 3	 11	71 (dr = 54:46)
 4	 12	75
 5	 13	63 (dr = 58:42)
 6	 14	55 (dr = 53:47)
 7	 15	86 (dr = 52:42)
 8	 16	72 ^{**} (dr = 62:38)
 9	 17	17 ^{**}
 10	 18	15 ^{**}

* Выход определен после выделения веществ методом колоночной хроматографии.

** Выход определен по данным спектроскопии ЯМР ³¹P.

Наличие у сигналов фенильных четвертичных атомов обоих диастереомеров констант ${}^3J_{C,P}$ позволяет установить взаимное расположение заместителей – константа ${}^3J_{C,P} = 8$ Гц соответствует *цис*-изомеру, в то время как *транс*-изомеру отвечает константа ${}^3J_{C,P}$ с меньшим значением, равным 3 Гц. Исходя из величин интегральных интенсивностей сигналов в спектре ЯМР ${}^{13}C$ можно сделать вывод, что в результате реакции преимущественно образуется *цис*-изомер фосфоната **11**. В спектре ЯМР на ядрах ${}^{31}P$ сигналы атомов фосфора, отвечающие *цис*- и *транс*-изомерам, присутствуют при δ_P 27.71 и 28.79 м.д., соответственно.

При введении в реакцию с ДМФ олефинов **4–10**, представленных в Таблице 1, нами был синтезирован ряд новых замещенных циклопропанфосфонатов. Соединения **12–18** были выделены методом препаративной колоночной хроматографии с хорошими выходами и полностью охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР и элементного анализа. В спектрах ПМР, как и в случае фенилциклопропанфосфоната **11**, характеристичными являются сигналы протонов образующегося в процессе реакции трехчленного цикла, которые наблюдаются в сильном поле при δ_H 1–3 м.д., в то время, как в спектрах ЯМР ${}^{13}C$ образование циклопропанов подтверждается сильнополюсными сигналами атомов углерода метиленовых и метиновых групп с КССВ ${}^1J_{C,H} = 160–170$ Гц. Кроме того, в углеродном спектре также присутствуют сигналы в области 13–17 м.д. с ${}^1J_{C,P} = 190–200$ Гц, соответствующие атомам углерода, непосредственно связанным с фосфором. Соединения **13–15** были получены в виде смесей двух диастереомеров в примерно равном соотношении.

Аддукт **16** также образуется в виде смеси двух диастереомеров, однако при его очистке методом колоночной хроматографии был выделен только один из них. Это можно объяснить неустойчивостью бициклического циклопропанфосфоната **16**, который разлагается на силикагеле. Взаимное расположение заместителей – диэтоксифосфорильной группы и циклогексанового фрагмента – в циклопропановом кольце фосфоната **16** было установлено с помощью спектроскопии ЯМР 1H на основании данных констант спин-спинового взаимодействия ${}^3J_{H^1 H^2} = 10.6$, ${}^3J_{H^3 P} = 3.1$ Гц (Рисунок 4). Указанные значения констант однозначно свидетельствуют в пользу того, что все протоны циклопропанового кольца полученного аддукта **16** находятся в *цис*-конфигурации друг относительно друга.

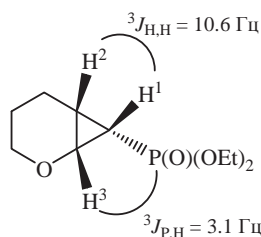


Рисунок 4. Константы спин-спинового взаимодействия в *цис*-изомере фосфоната **16**

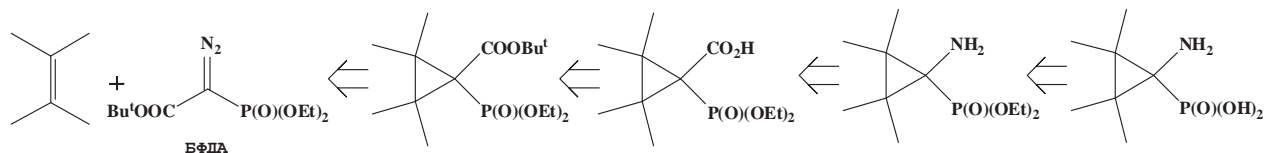
Также было установлено, что реакция [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к алкенам очень чувствительна к природе заместителей у кратной связи. Так, в случае пространственно незатрудненных алкенов **3**, **4**, **7** и **8** с электронодонорными заместителями при двойной связи реакция протекает гладко и соответствующие циклопропанфосфонаты образуются с хорошими выходами. В то же время, для 1,2-дизамещенного циклогексена и тетразамещенных алкенов – дициклопропилидена и дициклобутилидена – образования циклопропанов не происходит, а в реакционной смеси присутствуют исключительно продукты распада и димеризации diazo-реагента на катализаторе. Для гексена-1 **9** и метиленициклопропанкарбоксилата **10** продукты циклопропанирования **17** и **18**, согласно данным спектроскопии ЯМР ^{31}P , образуются в незначительном количестве, а их выделение не представляется возможным ввиду наличия в реакционной смеси большого количества побочных продуктов.

Таким образом, мы изучили реакционную способность diazo-эфира ДМФ по отношению к ряду алкенов алициклического строения и на этой основе разработали препаративно удобные методики синтеза циклопропанфосфонатов, в том числе спироциклического строения.

2.1.2. Реакции *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (БФДА) с алкенами

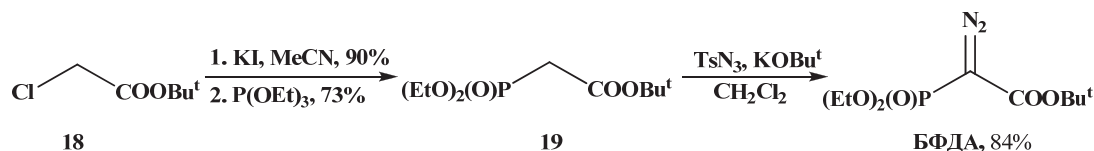
Следующий этап нашей работы был связан с изучением реакций [1+2]-циклоприсоединения БФДА к алкенам с целью получения циклопропанфосфонатов, содержащих *трет*-бутоксикарбонильную группу, которую можно после гидролиза и перегруппировки Курциуса трансформировать в аминогруппу, что дает возможность рассматривать данную синтетическую последовательность в качестве подхода к получению 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот (схема 3).

Схема 3.



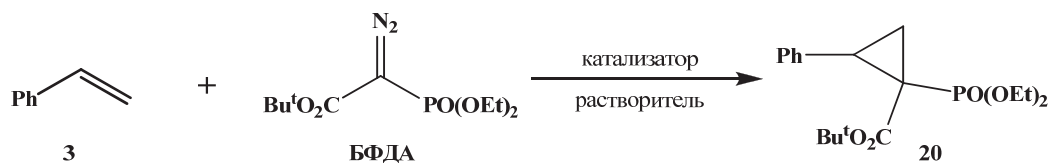
Синтез **БФДА** был осуществлен из коммерчески доступного *трет*-бутилхлорацетата **18** по известной методике [313] (схема 4). Нуклеофильная замена хлора на йод с последующим фосфорилированием гладко приводят к фосфонату **19**, введение которого в реакцию диазопереноса позволяет с высоким выходом получить требуемое диазосоединение.

Схема 4.



Мы исследовали реакционную способность **БФДА** по отношению к разнообразным олефинам, в том числе содержащим малые циклы. Однако оказалось, что при проведении реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения **БФДА** к стиролу в стандартных условиях – при комнатной температуре в присутствии ацетата родия (II) – циклопропанфосфонат **20** образуется в незначительных количествах. В связи с этим, мы провели оптимизацию условий реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения **БФДА** с использованием стирола в качестве модельного непредельного субстрата (Таблица 2). Было установлено, что наибольшие выходы аддукта **20** достигаются при проведении реакции в кипящем дихлорэтано в присутствии тетраацетата диродия в качестве катализатора в количестве 5 мольных процентов. Следует отметить, что данные условия являются весьма жесткими для проведения реакций циклопропанирования, катализируемых солями родия.

Таблица 2. Оптимизация условий взаимодействия **БФДА** со стиролом.

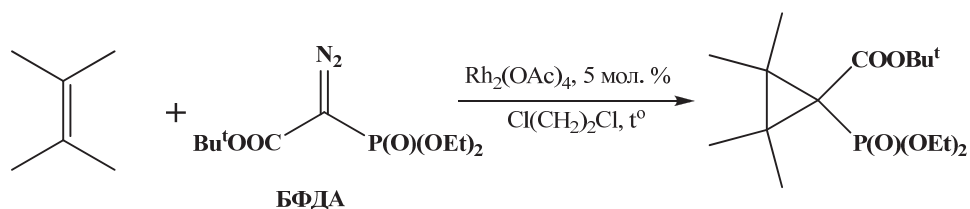


№	Олефин	Растворитель	t °C	Катализатор	Выход 20 , %
1	10 экв	CH ₂ Cl ₂	25	Rh ₂ (OAc) ₄	15
2	10 экв	CH ₂ Cl ₂	42	Rh ₂ (OAc) ₄	50
3	10 экв	Cl(CH ₂) ₂ Cl	60	Rh ₂ (OAc) ₄	71
4	10 экв	CH ₂ Cl ₂	25	CuOTf	0
5	10 экв	Cl(CH ₂) ₂ Cl	60	CuOTf	0

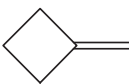
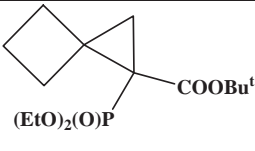
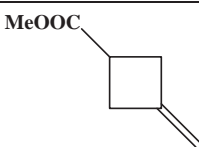
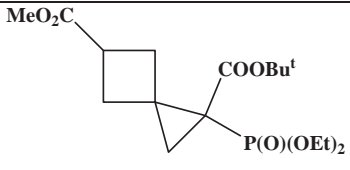
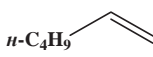
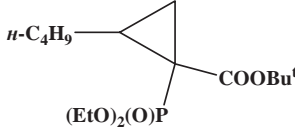
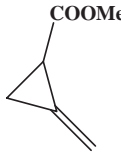
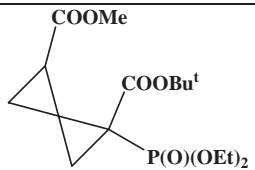
Медные катализаторы, традиционно используемые в реакциях циклопропанирования [307, 314, 315], в этом случае не проявили заметной активности – даже после продолжительного кипячения циклопропановых аддуктов зафиксировано не было, а исходное diazosоединение было выделено в неизменном виде (Таблица 2).

Мы изучили поведение **БФДА** по отношению к различным олефинам в оптимизированных условиях (Таблица 3). Особый интерес для синтеза спирановых циклопропановых аминофосфоновых кислот представляли алкены, содержащие малые циклы. Оказалось, что **БФДА** обладает умеренной реакционной способностью по отношению к олефинам при нагревании. Так, реакции протекают с хорошими выходами лишь в случае стирола, а также двух алкенов метиленикклобутанового ряда **4** и **5**. Полученные циклопропанфосфонаты **20–22** были выделены в индивидуальном состоянии и полностью охарактеризованы данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , а также элементным анализом. Соединения **20** и **22**, согласно данным спектров ЯМР, были получены в виде смесей диастереомеров, при этом значимой стереоселективности реакции зафиксировано не было. В спектрах ЯМР ^1H аддуктов **20–22** характеристичными являются сигналы образующегося трехчленного цикла, наблюдаемые в сильном поле в области δ_{H} 1.5–3.0 м.д. Сигналы метиленовых групп циклопропановых атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C также проявляются в сильном поле при δ_{C} 16–25 м.д и имеют характеристичные константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^1J_{\text{CH}}$ 160–170 Гц, что подтверждает образование в данной реакции именно циклопропанового фрагмента. Кроме того, следует отметить сигналы, соответствующие связанным с фосфонатной и сложноэфирной группами четвертичных атомов углерода, наблюдаемые в области δ_{C} 29–33 м.д. Наличие связи циклопропанового кольца и атома фосфора подтверждается дублетной формой данных сигналов с константами $^1J_{\text{C,P}}$ = 185–195 Гц. В спектрах ЯМР ^{31}P сигналы атомов фосфора полученных фосфонатов **20–22** присутствуют в области δ_{P} 20–25 м.д.

Таблица 3. Циклопропанирование алкенов с использованием **БФДА**.



Алкен	Фосфонат	Выход, %*
 3	 20	71 (dr = 59:41)

 <p>4</p>	 <p>21</p>	59
 <p>5</p>	 <p>22</p>	72 (dr = 58:42)
 <p>9</p>	 <p>23</p>	6 ^{**}
 <p>10</p>	 <p>24</p>	10 ^{**}

* Выход определен после выделения веществ методом колоночной хроматографии.

** Выход определен по данным спектроскопии ЯМР ³¹P

В том случае, когда в олефине присутствуют объемные или электроноакцепторные заместители, выход циклопропановых аддуктов резко снижается и наблюдается образование побочных продуктов разложения диазореагента. Так, уже для гексена-1 **9** выход продукта **23** составляет не более 6% по данным спектроскопии ЯМР ³¹P, тогда как для 1,2-дизамещенного и тетразамещенного алкенов – циклогексена и дициклобутилидена – в реакционной смеси были зафиксированы лишь продукты распада БФДА. В случае метиленициклопропанкарбоксилата **10** двойная связь дезактивирована наличием объемной электроноакцепторной метоксикарбонильной группы. По этой причине содержание продукта **24** в реакционной смеси не превышает 10%, о чем свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР ³¹P. Выделить продукт этой реакции в индивидуальном виде, как и в случае гексена-1, не представлялось возможным.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что БФДА обладает пониженной активностью по отношению к олефинам, которая уступает даже такому малореакционноспособному реагенту, как диазомалоновый эфир. Это обстоятельство делает невозможным реализацию общего метода синтеза α-аминоциклопропанфосфоновых кислот с использованием этого диазофосфонового эфира, поскольку круг активных алкенов по отношению к нему в значительной степени ограничен. В связи с этим закономерно возникает потребность в альтернативном,

обладающем большей реакционной способностью, диазофосфонате, использование которого позволило бы разработать универсальный метод получения 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот (см. раздел 2.1.4).

2.1.3. Изучение реакций этил(нитро)диазоацетата с олефинами, содержащими малые циклы

Несмотря на то, что впервые этил(нитро)диазоацетат (ЭНДА) был получен в середине прошлого столетия [316], изучение реакционной способности этого диазоэфира с непредельными углеводородами было впервые осуществлено намного позднее в работах О`Бэнона и Дэйли, в которых ЭНДА исследовался в реакциях с простейшими олефинами [317–319] и ацетиленами [320]. Было показано, что ЭНДА присоединяется к алкенам с электронодонорной двойной связью, образуя соответствующие 1-нитроциклопропанкарбоксилаты, в то время как в реакциях с олефинами с пространственно затрудненной двойной связью ЭНДА циклопропановых аддуктов не образует.

С целью получения полициклических 1-нитроциклопропанкарбоксилатов, предшественников аминокислот циклопропанового ряда, мы исследовали ЭНДА в реакциях с различными непредельными соединениями, содержащими трех-, четырех- и восьмичленные циклы с эндо- и экзоциклическими двойными связями (Рисунок 5).

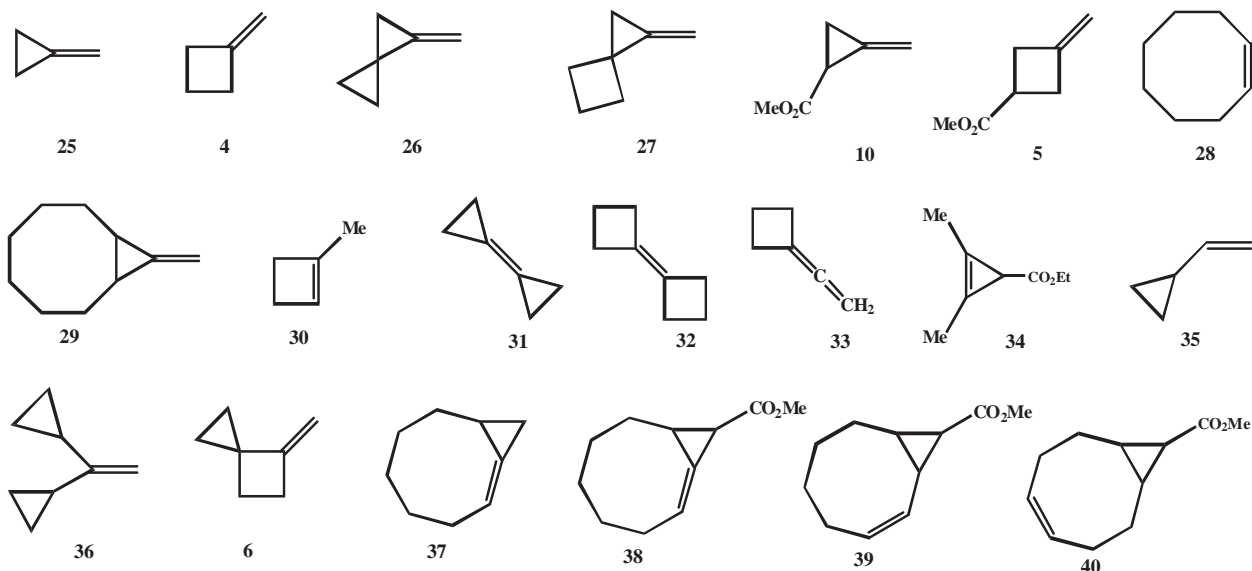
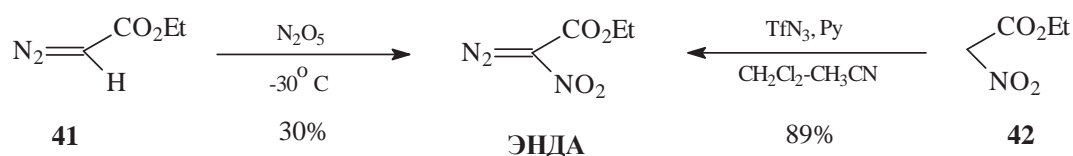


Рисунок 5. Алкены, изученные в реакциях с ЭНДА.

В настоящее время известны два подхода к синтезу нитро(диазо)уксусного эфира (схема 5). Мы опробовали их в своей работе и нашли, что первый подход [316], заключающийся в нитровании диазоуксусного эфира оксидом азота (V), является малоэффективным. Основными его недостатками следует считать трудоемкость, низкий

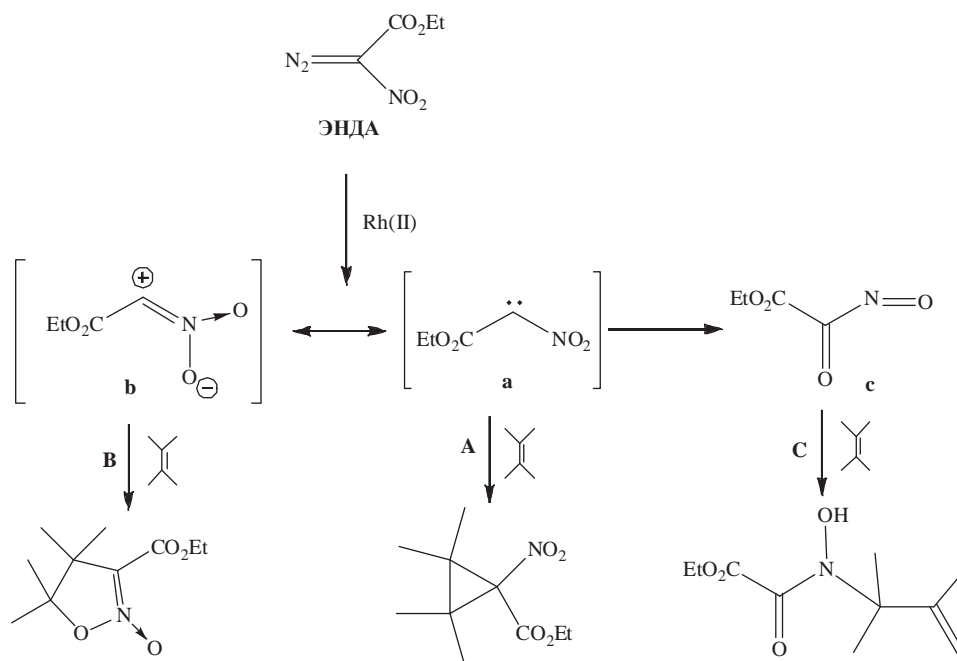
выход ЭНДА и большое количество побочных продуктов реакции. Второй подход, основанный на протекающей с количественным выходом реакции диазопереноса с участием трифлилазида и нитроуксусного эфира в присутствии пиридина в качестве основания [321, 322], является препаративно более удобным подходом к синтезу ЭНДА (схема 5). Именно этот метод использовался в нашей работе для получения этого диазоэфира.

Схема 5.



Было установлено, что в зависимости от строения исходного олефина в реакциях с ЭНДА реализуются три направления реагирования (схема 6).

Схема 6.



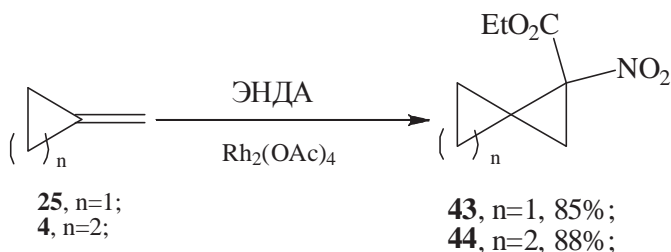
Согласно схеме 6 реакция [1+2]-циклоприсоединения нитро(этоксикарбонил)карбена к олефинам с образованием 1-нитроциклопропанкарбоксилатов (путь А) является основным направлением взаимодействия ЭНДА с большинством изученных алкенов. В случае алкенов с пространственно затрудненной двойной связью нитро(этоксикарбонил)карбен присоединяется к непредельному соединению как 1,3-диполь, давая изоксазолин N-оксиды (путь В), или перегруппировывается в нитрозокетон, который взаимодействует с

олефином, образуя производные гидроксамовой кислоты (путь С). Реакции ЭНДА с олефинами, представленными на рис. 5, были нами подробно изучены.

2.1.3.1. Реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения этил(нитро)диазоацетата (ЭНДА) к непредельным соединениям

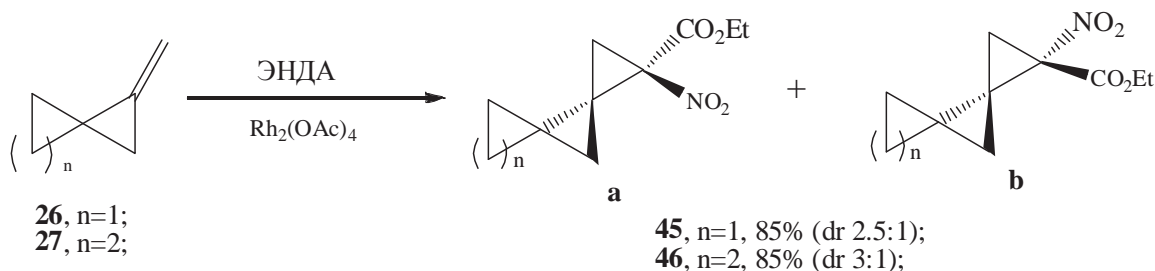
Мы обнаружили, что ЭНДА в присутствии тетраацетата диродия гладко присоединяется к пространственно незатрудненным олефинам, содержащим трех-, четырех- и восьмичленные циклы с образованием соответствующих нитро(этоксикарбонил)циклопропанов. Так, метиленициклопропан **25** и метиленициклобутан **4** присоединяют ЭНДА, образуя соответствующие спиропентановые и спирогексановые нитроэфиры **43**, **44** с высокими выходами (схема 7). В спектрах ЯМР ^1H полученного нитроэфира **43** наблюдаются характерные дублеты при δ_{H} 2.13 и 2.38 м.д., соответствующие протонам метиленовой группы образовавшегося в результате реакции трехчленного цикла. В спектре ЯМР ^{13}C спиропентана **43** присутствуют характерные сигналы нитро(этоксикарбонил)замещенного циклопропана при δ_{C} 22.4 м.д. (атом углерода метиленового фрагмента), δ_{C} 25.7 м.д. (спироуглеродный атом) и δ_{C} 70.3 м.д. (четвертичный атом углерода $\text{C}(\text{NO}_2)(\text{CO}_2\text{Et})$ группы). Спектры ЯМР нитроэфира **44** имеют аналогичные сигналы и приведены в экспериментальной части.

Схема 7.



Метиленспиропентан (**26**) и метиленспирогексан (**27**) в реакции с этил(нитро)диазоацетатом также с высокими выходами образуют диастереомерные нитроэфиры **45** и **46** с умеренной дистереоселективностью (схема 8).

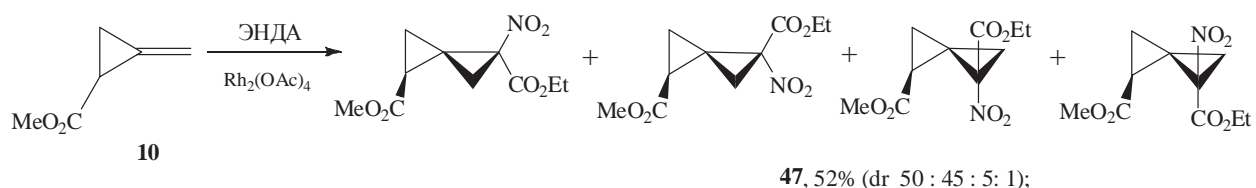
Схема 8.



Метоксикарбонильная группа, присутствующая в исходном олефиновом субстрате, не препятствует присоединению нитро(этоксикарбонил)карбена, и эфиры **10** и **5** образуют аддукты **47** и **48**, содержащие в своей структуре по две карбоксильные группы. Нитроэфиры этого типа являются синтетическими предшественниками аминокислот, которые представляют интерес как потенциальные лиганды метаботропных глутаматных рецепторов [323].

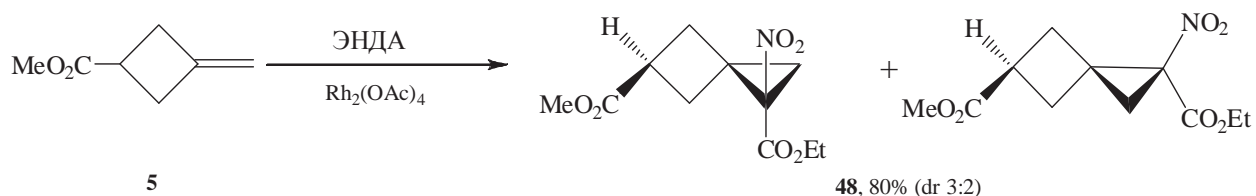
Реакция ЭНДА с метиловым эфиром 2-метиленциклопропанкарбоновой кислоты (**10**) протекает с образованием соответствующего нитроэфира **47** с умеренным выходом (52 %). По данным спектров ЯМР, соотношение четырех возможных диастереомеров спиропентанового нитроэфира **47** составляет 50 : 40 : 5 : 1, что свидетельствует о большей по сравнению с алкенами **26** и **27** стереоселективности реакции [1+2]-циклоприсоединения ЭНДА к менее реакционноспособному олефину **10** (схема 9).

Схема 9.



В случае каталитического циклопропанирования циклобутанового аналога **5** под действием ЭНДА выход аддукта **48** существенно выше и составляет 80 %. Такая разница в реакционной способности олефинов **5** и **10** может быть обусловлена более близким расположением метоксикарбонильной группы к двойной связи в случае непредельного эфира **10**. Спирогексановый нитроэфир **48** был получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:2 (схема 10). Более низкая диастереоселективность в данном случае обусловлена более слабым влиянием сложноэфирной группы на реакционную способность двойной связи в исходном алкене.

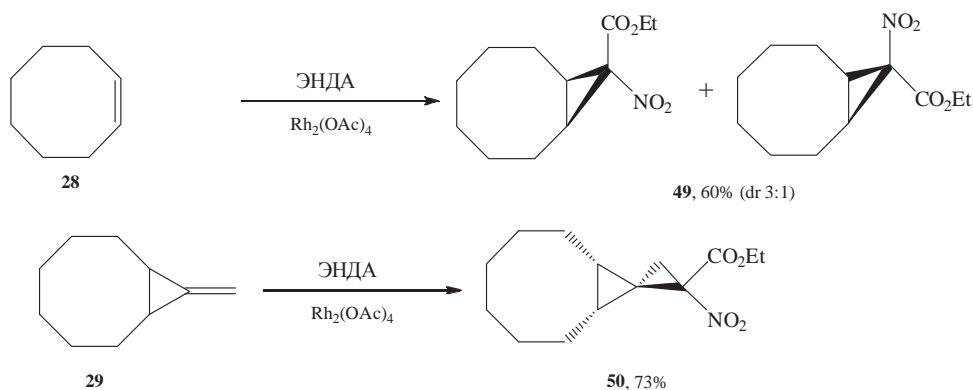
Схема 10.



1,2-Дизамещенные циклические олефины по сравнению с метиленциклоалканами проявляют меньшую реакционную способность по отношению к ЭНДА, что, по-видимому, связано с меньшей стерической доступностью эндоциклической двойной связи

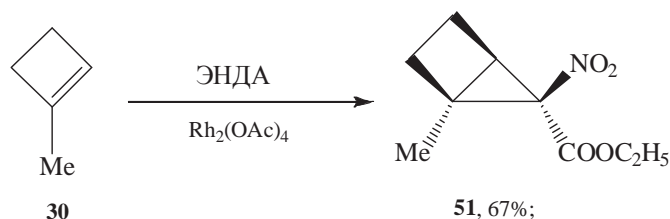
алкена. Так, *цис*-циклооктен (**28**) присоединяет ЭНДА с образованием бициклического нитроэфира **49** в виде смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров с умеренным выходом (60%). В то же время метиленициклопропан **29**, содержащий восьмичленный цикл, присоединяет нитро(этоксикарбонил)карбен с более высоким выходом (70%) и стереоселективно образует аддукт **50** (схема 11), который по стерическим причинам, по-видимому, является *экзо*-изомером.

Схема 11.



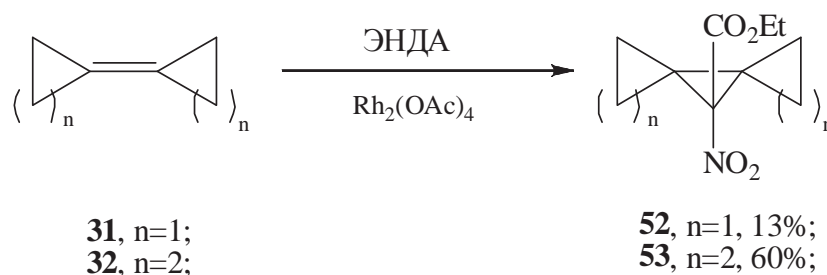
1-Метилциклобутен (**30**), тризамещенную двойную связь которого можно считать достаточно “открытой”, реагирует с ЭНДА с образованием бициклического нитроэфира **51** с достаточно высоким выходом. Вместе с этим, наличие объемного метильного заместителя при двойной связи олефина **30** делает реакцию исключительно диастереоселективной, и по данным спектров ЯМР в реакции было зафиксировано образование только одного диастереомера (схема 12). Установить точную конфигурацию нитроэфира **51** по данным спектров ЯМР не представляется возможным, однако на основании литературных данных можно предположить образование *цис*-циклопропанкарбоксилата **51**, т.к. известно, что присоединение нитро(этоксикарбонил)карбена к олефинам происходит таким образом, что более объемный заместитель двойной связи алкена находится в *цис*-расположении по отношению к этоксикарбонильной группе [317–319].

Схема 12.



Согласно литературным данным тетразамещенные алкены, такие как тетраметилэтилен, не присоединяют ЭНДА [317–319]. Однако нами было обнаружено, что тетразамещенные циклические олефины **31** и **32** взаимодействуют с этим диазоацетатом с образованием циклопропановых нитроэфиров **52** и **53**. Основной причиной таких различий в реакционной способности дициклоалкилиденов по сравнению со своими ациклическими аналогами является сравнительно меньшая стерическая доступность двойной связи в таких олефинах для атаки нитро(этоксикарбонил)карбеном. В случае бициклобутилидена (**32**) выход нитроэфира **53** достигает 60%, а циклопропанирование дициклопропилидена (**31**) протекает с более низким выходом, что, по-видимому, связано с неустойчивостью исходного алкена в условиях проведения реакции. Тем не менее, диспирогептановый аддукт **52** был нами выделен и полностью охарактеризован с помощью данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (13).

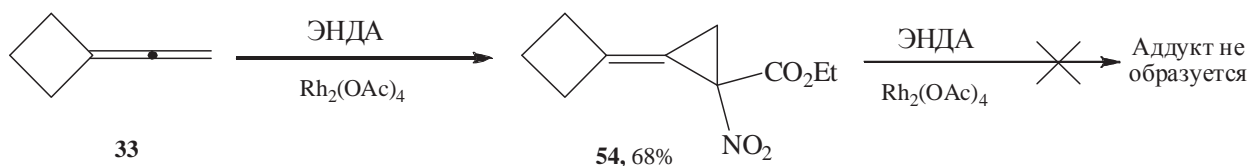
Схема 13.



Следует отметить, что циклопропен **34** (см. Рисунок 5), в молекуле которого тетразамещенная экзоциклическая двойная связь сближена с этоксикарбонильной группой не вступает в реакцию с ЭНДА и был выделен из реакционной смеси в неизменном виде.

Этенилиденциклобутан **33** присоединяет ЭНДА по терминальной двойной связи с образованием дициклоалкилиденового нитроэфира **54** с достаточно высоким выходом (схема 14). Дальнейшего циклопропанирования двойной связи аддукта **54** под действием ЭНДА не происходит, что обусловлено стерическим фактором и влиянием двух сильных электроноакцепторных групп, дезактивирующих двойную связь.

Схема 14.



Таким образом, нами было показано, что нитро(этоксикарбонил)карбен, как правило, гладко присоединяется к напряженным олефинам, содержащим малые циклы в различных сочетаниях с кратной связью. Наибольшую активность в этих реакциях

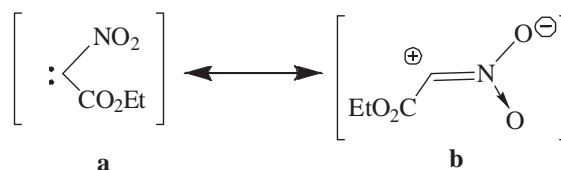
проявляют олефины с терминальной двойной связью – метиленициклопропаны и метиленициклобутаны. В этой части работы нами была получена большая серия новых полициклических нитро(этоксикарбонил)циклопропанов, которая была далее изучена в химических превращениях с участием обеих функциональных групп.

Однако поведение нитро(этоксикарбонил)карбена в реакциях с алкенами не ограничивается реакцией каталитического [1+2]-циклоприсоединения. В зависимости от структуры субстратов, возможны случаи изменения направления протекания реакции ЭНДА с олефинами, обусловленные перегруппировкой нитрокарбена или его двойственной реакционной способностью.

2.1.3.2. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитродиазоуксусного эфира к олефинам. Перегруппировка нитро(этоксикарбонил)карбена в нитрозокетон

Отличительной особенностью нитрокарбенов является их двойственная реакционная способность, связанная со сдвигом электронной плотности в молекуле от занятой орбитали атома углерода к атому кислорода нитрогруппы. Трансформация нитро(этоксикарбонил)карбена **a** в 1,3-диполь **b** аналогична способности амбидентного нитрометильного аниона претерпевать таутомерный переход в *аци*-форму (схема 15).

Схема 15

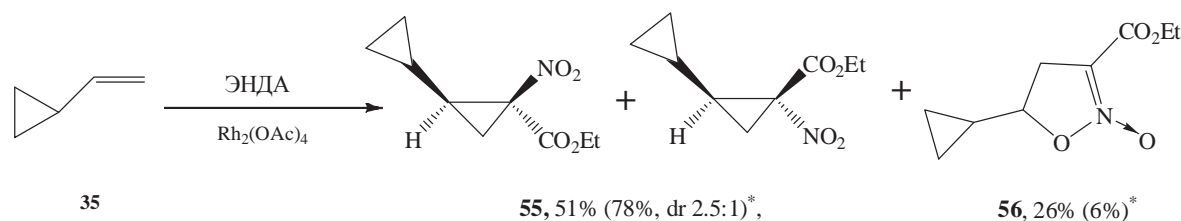


В литературе ранее не упоминались реакции, в которых нитро(этоксикарбонил)карбен выступает в качестве 1,3-диполя, хотя известно, что циклопропановые аддукты олефинов и нитро(этоксикарбонил)карбена могут превращаться в изоксазолин-*N*-оксиды при нагревании или под действием кислот Льюиса [319], а также в некоторых случаях в процессе хроматографирования аддуктов на силикагеле [74, 85, 322].

Мы обнаружили, что для олефинов, содержащих винилциклопропановый фрагмент, образование *N*-оксидов изоксазолинов наблюдается непосредственно в процессе реакции этих алкенов с ЭНДА (схема 6, путь В). Так, при взаимодействии винилциклопропана **35** с нитро(диазо)уксусным эфиром наряду с основным продуктом **55** было зафиксировано образование *N*-оксида **56** в незначительном количестве (6%) (схема 16). После хроматографирования реакционной смеси содержание этого *N*-оксида существенно возрастает и соотношение продуктов **55** и **56** становится равным 2:1 за счет нитроциклопропан-изоксазолиновой перегруппировки на силикагеле.

Дициклопропановый нитроэфир **55** был выделен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2.5:1 (схема 16)⁴.

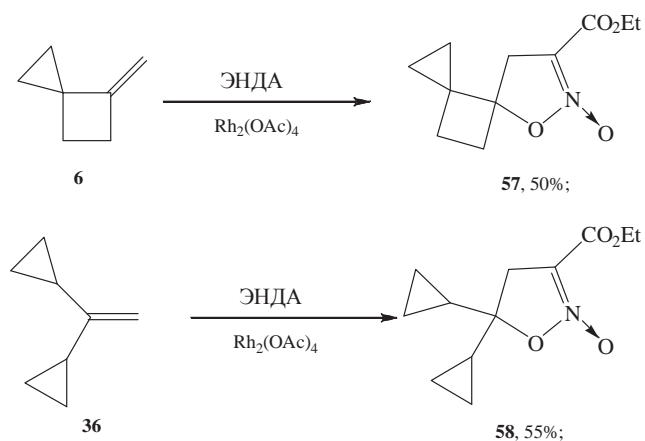
Схема 16.



Известно, что в случае реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов к несимметричным алкенам атом кислорода образует связь с более замещенным атомом углерода двойной связи [324]. Действительно, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C изоксазолин-*N*-оксида **56** наблюдается один набор сигналов, что свидетельствует об образовании только одного региоизомера. В спектрах ЯМР ¹H соединения **56** метиленовой группе изоксазолинового цикла соответствуют два дублета дублетов при δ_{H} 3.11 (²*J* = 16.3, ³*J* = 7.2) и 3.38 (²*J* = 16.3, ³*J* = 9.3) м.д. В спектре ЯМР ¹³C соединения **56** сигнал атома углерода этой метиленовой группы наблюдается при δ_{C} 35.44 м.д., в то время как четвертичному атому углерода гетероцикла отвечает сигнал в слабом поле при δ_{C} 108.35 м.д., что хорошо согласуется с литературными данными для аналогичных 3-этоксикарбонил-замещенных *N*-оксидов изоксазолинов [319, 322].

Реакции ЭНДА с метиленспирогексаном **6** и дициклопропилэтиленом **36** протекают исключительно как [3+2]-циклоприсоединение, что приводит к получению с умеренными выходами *N*-оксидов **57** и **58**, соответственно (схема 17). Взаимодействие ЭНДА с олефинами **6** и **36**, также как и с винилциклопропаном, происходит региоселективно с образованием 5-замещенных *N*-оксидов изоксазолинов, что подтверждается данными ЯМР-спектров (см. экспериментальную часть).

Схема 17.

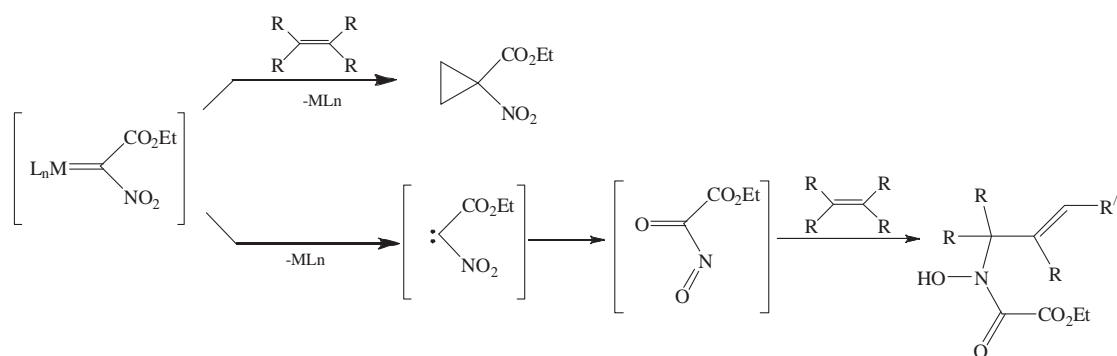


⁴ В скобках указаны выходы (по данным ЯМР) соединений до их очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нитро(этоксикарбонил)карбен способен взаимодействовать с некоторыми олефинами в виде своей резонансной 1,3-дипольной формы. Такое поведение данного нитрокарбена было установлено нами только для олефинов, содержащих винилциклопропановый фрагмент. Из наших предыдущих работ известно, что винилциклопропаны проявляют повышенную реакционную способность в реакциях [3+2]-циклоприсоединения к *N*-оксидам [325].

Еще один путь реагирования ЭНДА реализуется в реакциях с участием пространственно затрудненных олефинов и связан с перегруппировкой нитрокарбена в нитрозосоединения (схема 6, путь С). Ранее об этой перегруппировке сообщалось в работах О'Беннона и Дейли [317–319]. Было показано, что в случае низкой реакционной способности алкена по отношению к диазосоединениям π -комплекса между алкеном и карбеноидом не образуется и последний диссоциирует с образованием нитрокарбена, который далее необратимо перегруппировывается в нитрозокетон (схема 18). Нитрозокетоны способны взаимодействовать с пространственно затрудненной двойной связью олефинов с образованием производных гидроксамовых кислот [317–319].

Схема 18.

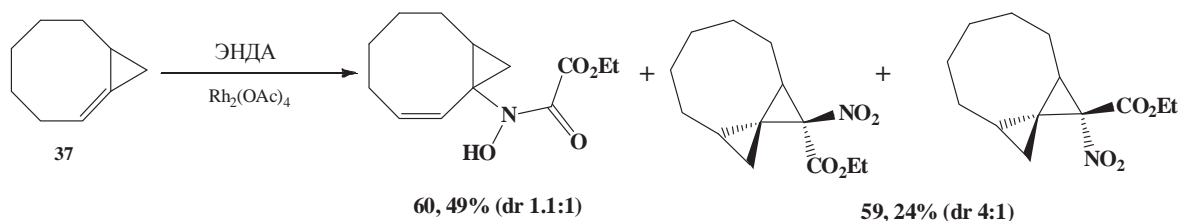


Мы наблюдали такой процесс лишь в случае тризамещенного алкена **37**, который в реакции с ЭНДА, наряду с циклопропановым аддуктом **59**, в качестве основного продукта образует эфир гидроксамовой кислоты **60** (схема 19).

По данным спектров ЯМР гидроксамовая кислота **60** существует в виде двух ротамеров в соотношении 1:1; минорный нитроэфир **59** был выделен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 4:1. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **60** присутствуют сигналы атомов углерода, соответствующие двум парам СН-групп двойной связи (δ_{C} 121–122 и δ_{C} 137–138). В области карбонильных атомов углерода наблюдаются по два сигнала при δ_{C} 157–163 м.д. для каждого из ротамеров соединения **60**, что также подтверждает его строение. В спектре ЯМР ^1H эфира гидроксамовой кислоты **60** характеристичными являются слабополярные сигналы в области δ_{H} 5.6–5.9 м.д., отвечающие протонам

дизамещенной двойной связи, а также уширенный синглет при δ_{H} 8.1 м.д, соответствующий протонам гидроксилламинной группы.

Схема 19.



Наличие метоксикарбонильного заместителя полностью дезактивирует тризамещенный алкен **38** (см. Рисунок 5) в реакции с нитродиазоуксусным эфиром. Дизамещенные алкены **39** и **40** (см. Рисунок 5), содержащие аналогичный метоксикарбонилциклопропановый фрагмент, также не реагируют с **ЭНДА** и были выделены из реакционной смеси в неизменном виде.

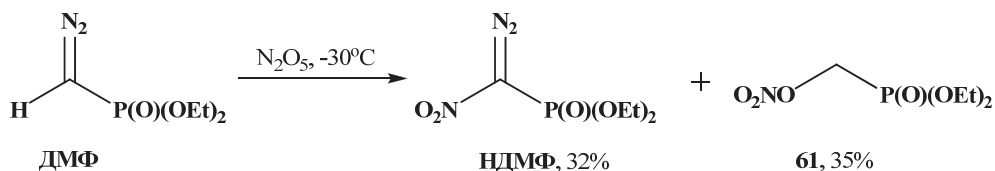
Таким образом, мы изучили реакционную способность **ЭНДА** по отношению к различным алкенам, содержащим малые циклы и разработали препаративно удобный метод синтеза 1-нитроциклопропанкарбоксилатов – исходных соединений для получения 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот и циклопропановых нитроспиранов. Следует отметить, что наличие объемных заместителей при двойной связи олефина может изменить направление его реакции с **ЭНДА** или сделать алкен неактивным в условиях реакции [1+2]-циклоприсоединения.

2.1.4. Синтез диэтил[нитро(диазо)метил]фосфоната (НДМФ) и изучение его реакций [1+2]-циклоприсоединения к алкенам

Для синтеза фосфонатных биоизостерных аналогов полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот представляло интерес изучение **НДМФ** в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения к олефинам, содержащим малые циклы.

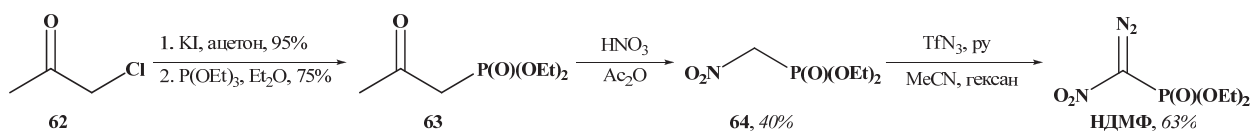
До наших исследований был известен единственный пример синтеза данного диазосоединения [326], но его реакционная способность ранее не изучалась. По-видимому, это связано с труднодоступностью данного диазосоединения, вызванной сложностью предложенного в работе [326] синтеза. Описанный в литературе подход к **НДМФ**, основанный на нитровании незамещенного диазофосфоната пентаоксидом азота, имеет ряд существенных недостатков, таких как невысокий выход продукта нитрования и сложность его выделения из смеси с побочно образующимся нитратом **61** (схема 20).

Схема 20.



Нами был разработан альтернативный, более простой метод синтеза **НДМФ** на основе коммерчески доступного хлорацетона **62** в качестве исходного соединения (схема 21).

Схема 21.

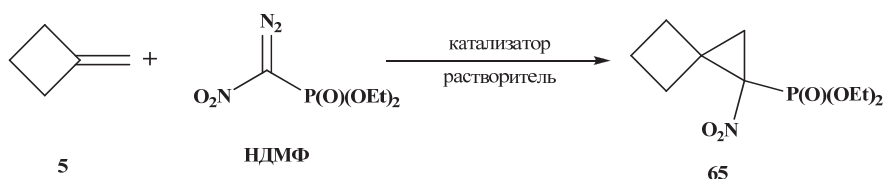


Реакции Финкельштейна и Арбузова протекают с высокими выходами, приводя к получению ацетилметилфосфоната **63**. Реакции нитрования и последующего деацилирования этого соединения ацетилнитратом позволяют надежно получать нитрометилфосфоновый эфир **64** с умеренным выходом. Для успешной реализации последней стадии в схеме 21 – реакции диазопереноса – нами был выбран трифторметансульфонилазид, который был ранее успешно использован в синтезе этил(нитро)диазоацетата. Нами было обнаружено, что обработка нитрометилфосфонового эфира **64** в присутствии пиридина гладко приводит к получению целевого **НДМФ** с хорошим выходом.

С целью синтеза новых α -нитроциклопропанфосфонатов мы изучили реакционную способность **НДМФ** по отношению к различным олефинам. Учитывая меньшую активность diazometилфосфоновых эфиров в реакциях каталитического [1+2]-циклоприсоединения к олефинам мы провели оптимизацию условий данной реакции, выбрав в качестве модельного соединения метилениклубутан **4**. Анализ реакционных смесей проводили с помощью метода ЯМР ^{31}P спектроскопии. Степень конверсии диазореагента, а также количество образующегося аддукта оценивали, исходя из интегральных интенсивностей сигналов, отвечающих исходному и конечному соединениям. Лучшие выходы в реакции были получены в кипящем дихлорметане в присутствии катализатора тетраацетата диродия (II) в количестве 5-ти мольных процентов (Таблица 4).

Медные катализаторы, использующиеся в реакциях циклопропанирования, в случае изучаемой реакции не показали заметной активности – даже после продолжительного кипячения реакционной смеси, согласно данным спектроскопии ЯМР ^{31}P , исходный **НДМФ** оставался неизменным.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции [1+2]-циклоприсоединения **НДМФ** к метиленциклобутану.

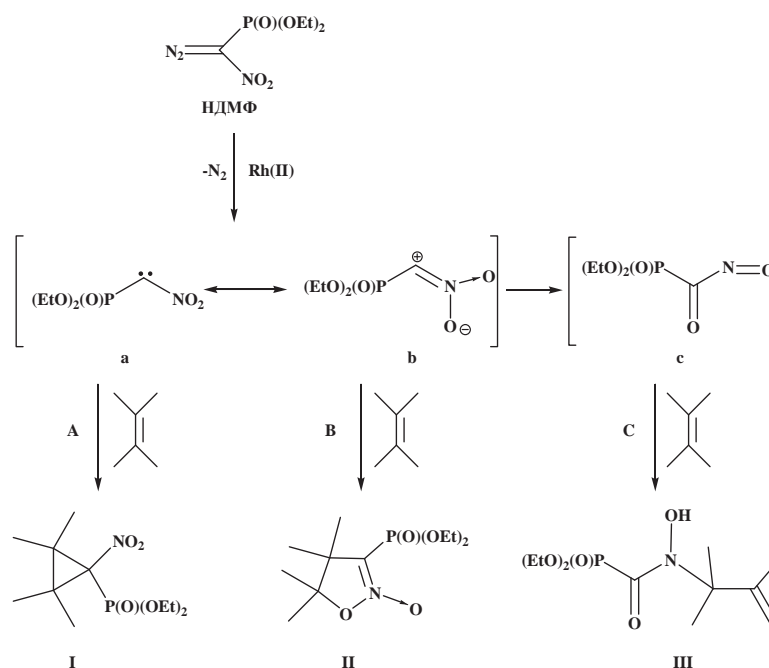


№	Алкен 5	Растворитель	t	Катализатор	Выход 65 (%)
1	5 экв.	CH ₂ Cl ₂	0°C	Rh ₂ (OAc) ₄	30
2	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	0°C	Rh ₂ (OAc) ₄	45
3	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	25°C	Rh ₂ (OAc) ₄	53
4	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	42°C	Rh ₂ (OAc) ₄	70
5	10 экв.	Cl(CH ₂) ₂ Cl	60°C	Rh ₂ (OAc) ₄	65
6	10 экв.	C ₆ H ₆	80°C	Rh ₂ (OAc) ₄	32
7	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	0°C	CuOTf	0
8	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	42°C	CuOTf	0
9	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	0°C	CuI	0
10	10 экв.	CH ₂ Cl ₂	42°C	CuI	0

Нами было изучено поведение большого ряда олефинов в оптимизированных условиях, учитывая, что реакционная способность алкенов, содержащих малые циклы, представляет особый интерес для получения биоизостерных конформационно-жестких аналогов аминокислот.

Было установлено, что, также как и в случае этил(нитро)диазоацетата, в зависимости от строения исходного олефина в реакциях с **НДМФ** возможна реализация трех направлений его реагирования (схема 22), среди которых основным направлением является реакция [1+2]-циклоприсоединения с образованием 1-нитроциклопропанфосфонатов **I** (путь А).

Схема 22.

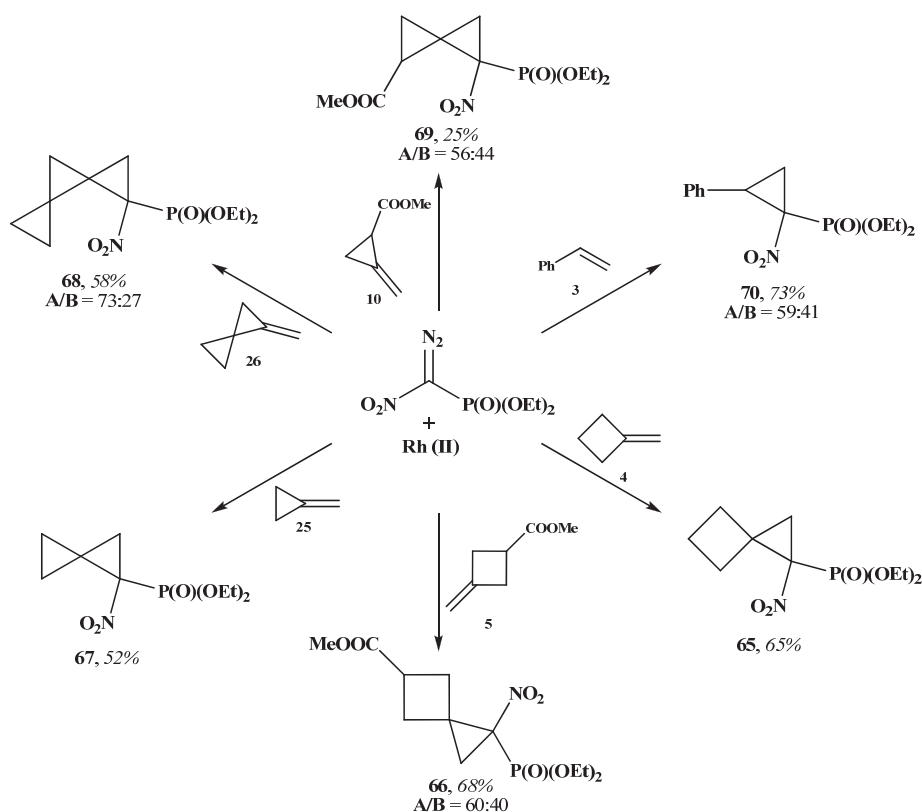


В случае донорных алкенов реакция протекает как [3+2]-циклоприсоединение с образованием *N*-окисей изоксазолинов **II** (путь В), в случае алкенов с пространственно затрудненной двойной связью происходит перегруппировка нитрофосфокарбена в нитрозопроизводное, которое присоединяется к алкену с образованием гидроксикарбамоилфосфонатов **III** (путь С).

2.1.4.1. Реакции [1+2]-циклоприсоединения НДМФ к алкенам

Мы обнаружили, что **НДМФ** присоединяется к алкенам **3–5**, **10**, а также к метиленициклопропану **25** и метиленспиропентану **26** в присутствии каталитических количеств ацетата родия (II) с образованием нитрофосфоновых эфиров **65–70** с выходами от умеренных до высоких (схема 23).

Схема 23.



Строение полученных циклопропанфосфонатов было подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Характеристичными сигналами в ПМР-спектрах циклопропанов **65** и **67** являются сигналы протонов образовавшегося в условиях реакции трехчленного цикла, проявляющиеся в виде дублетов дублетов при δ_{H} 1.6–2.7 м.д. Такая мультиплетность сигналов обусловлена 2-мя факторами. Во-первых, это спин-спиновое взаимодействие друг с другом неэквивалентных геминальных протонов с КССВ $^2J_{\text{H,H}}$, равными 5–6 Гц. Во-вторых, это спин-спиновое взаимодействие атома фосфора с обоими протонами трехчленного цикла. В этом случае в спектрах наблюдаются как *цис*-, так и

транс-константы ${}^3J_{\text{H,P}}$, диапазоны значений которых находятся в областях 9–12 Гц и 3–6 Гц, соответственно. В спектрах ЯМР ${}^{13}\text{C}$ однозначным доказательством образования нитрофосфоциклопропанов являются сигналы связанных с нитро- и диэтоксифосфорильной группами четвертичных атомов углерода, проявляющиеся при δ_{C} 64–67 м.д. и имеющие КССВ с атомом фосфора ${}^1J_{\text{C,P}} = 213$ и 214 Гц, а также сигналы атомов углерода метиленовой группы трехчленного цикла, наблюдаемые в спектре ЯМР ${}^{13}\text{C}$ без развязки от протонов в виде триплета с константами ${}^1J_{\text{C,H}} = 160$ –170 Гц. В отдельных случаях также наблюдаются дальние константы ${}^2J_{\text{C,P}}$ и ${}^3J_{\text{C,P}}$, равные 3–5 Гц. В спектрах ЯМР ${}^{31}\text{P}$ химические сдвиги сигналов полученных циклопропанфосфонатов **65** и **67** расположены в области δ_{P} 10–14 м.д.

Метиленспиропентан **26** имеет такую же реакционную способность по отношению к НДМФ, как и алкены **4** и **25**; соответствующий циклопропановый аддукт **68** образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 73:27, что было определено путем сравнения интегральных интенсивностей сигналов, присутствующих в спектре ЯМР ${}^{31}\text{P}$ реакционной смеси при δ_{P} 11.51 и 12.05 м.д. Оба полученных изомера были выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии и полностью охарактеризованы методом спектроскопии ЯМР.

В отличие от незамещенных олефинов, метиленициклобутана и метиленициклопропана, дающих близкие выходы 1-нитроциклопропанфосфонатов, реакционная способность непредельных эфиров **5** и **10** существенно различается. Так, для метиленициклобутанкарбоксилата **5** введение метоксикарбонильной группы не отражается на активности двойной связи, и соответствующий циклопропанфосфонат **66** образуется с хорошим выходом в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 60:40. В случае метиленициклопропанкарбоксилата **10** выход существенно падает, что, по видимому, связано с близостью объемной метоксикарбонильной группы к двойной связи, а также с ее электроноакцепторной природой. Аналогичное различие в реакционной способности было зафиксировано нами и при изучении реакций алкенов **5** и **10** с этил(нитро)диазоацетатом. Следует особо отметить, что в реакции олефина **10** с НДМФ образуются только два диастереомера продукта **69** в соотношении 56:44, тогда как для этого спиропентана всего возможно существование 4-х диастереомерных пар. Несмотря на то, что разделить изомеры аддуктов **66** и **69** не удалось, отнесение сигналов было произведено благодаря различному содержанию изомеров, а, следовательно, и различной интенсивности их сигналов в спектрах ЯМР.

При присоединении нитро(диэтоксифосфорил)карбена к стиролу заметной стереоселективности также не наблюдается; аддукт **70** представляет собой смесь изомеров

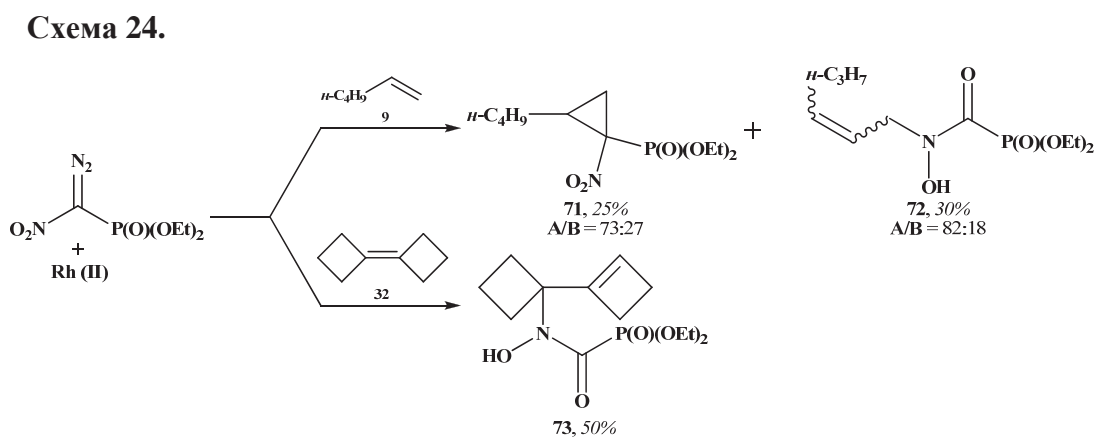
в отношении 59:41. Характеристичными для соединения **70** являются сигналы протонов и атомов углерода циклопропанового кольца, наблюдающиеся в сильных полях спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , соответственно. В ПМР-спектре спиновая система циклопропановых протонов имеет более сложный характер по сравнению с ранее описанными соединениями по причине наличия дополнительного атома водорода. Сигналы атомов фосфора, как и для всех нитроциклопропанфосфонатов, наблюдаются в спектре ЯМР ^{31}P в области δ_{P} 10–14 м.д.

Как уже упоминалось выше, поведение нитро(фосфо)карбена в реакциях с алкенами не ограничивается лишь реакцией [1+2]-циклоприсоединения. В зависимости от структуры олефинов, возможны отдельные случаи протекания реакций по еновому механизму или как процесса [3+2]-циклоприсоединения.

2.1.4.2. Изомеризация нитро(диэтоксифосфорил)карбена в нитрозокетон

По мере возрастания стерических затруднений при двойной связи алкена и, соответственно, падения его реакционной способности, выход циклопропановых аддуктов снижается, наблюдается образование побочных продуктов и продуктов разложения нитро(диэтоксифосфорил)карбена. В реакциях с участием неактивных пространственно затрудненных алкенов зачастую происходит перегруппировка нитрокарбена в нитрозосоединение (схема 22, путь С).

В случае изучаемой реакции **НДМФ** с алкенами, уже для гексена-1 выход циклопропанфосфоната **71** составляет 25%. Кроме циклопропана, в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси присутствует сигнал гидроксикарбамоилфосфоновой кислоты **72**, а также сигналы, отвечающие продуктам разложения диазофосфонового эфира. Методом препаративной колоночной хроматографии нам удалось выделить и охарактеризовать оба синтезированных продукта **71** и **72** (схема 24).



Аддукт **71** образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 70:30. Спектры ЯМР данного соединения находятся в полном соответствии со спектрами описанных выше 1-нитроциклопропанфосфонатов. Гидроксамовая кислота **72** также образуется в виде смеси диастереомеров с явным преобладанием одного из них. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **72** характеристичными являются сигналы протонов двойной связи при δ_{H} 5.44–5.55 и 5.63–5.81 м.д., а также уширенный синглет N–ОН-группы при δ_{H} 10.05 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C также присутствуют сигналы, соответствующие атомам углерода двойной связи при δ_{C} 120–135 Гц, кроме того, характеристичны сигналы атомов углерода гидроксикарбонильной группы при δ_{C} 163.73 и 163.80 м.д. Химические сдвиги атомов фосфора в спектре ЯМР ^{31}P существенно отличаются от таковых для циклопропановых аддуктов и находятся при δ_{P} 0 м.д.

Для алкена с тетразамещенной двойной связью – бициклобутилидена **32** – образования циклопропана не происходит вообще; в спектре ЯМР ^{31}P присутствуют лишь сигнал гидроксамовой кислоты **73** при δ_{P} –0.21 м.д., а также сигналы продуктов распада **НДМФ** (схема 24). С помощью метода колоночной хроматографии карбонилфосфонат **73** был выделен в чистом виде и полностью охарактеризован методом спектроскопии ЯМР и элементным анализом. Как и для соединения **72**, наиболее показательными в спектрах ЯМР являются сигналы, отвечающие протонам и атомам углерода двойной связи, уширенный синглет гидроксигруппы в спектре ЯМР ^1H , а также сигнал карбонильной группы в слабом поле углеродного спектра ЯМР ^{13}C .

В спектрах реакционной смеси **НДМФ** и дициклопропилидена **31** (Рисунок 5) присутствуют исключительно сигналы продуктов разложения диазосоединения; образования как циклопропана, так и карбонилфосфоната зафиксировать не удалось. Аналогичной является и реакционная способность циклических алкенов – циклопентена и циклогексена, которые также оказались инертны по отношению и к нитро(диэтоксифосфорил)карбену, и к нитрозокетону.

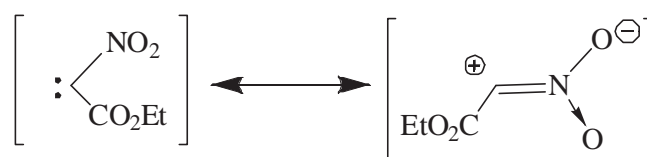
Установлено, что реакционная способность **НДМФ** по отношению к алкенам, также как и в случае **ЭНДА**, в значительной степени чувствительна к стерическим препятствиям в непредельном субстрате. Наличие объемных заместителей при двойной связи олефина изменяет направление протекания реакции или же делает реагенты **ЭНДА** и **НДМФ** инертными. Нам удалось получить целый ряд перспективных циклопропановых нитрофосфонатов, которые представляют непосредственный интерес в качестве синтетических предшественников целевых циклопропановых α -аминофосфоновых кислот.

2.1.4.3. Реакции [3+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)метилфосфоната к алкенам

При дальнейшем изучении синтетического потенциала **НДМФ** мы ввели этот diaзореагент в реакции с донорными алкенами в оптимизированных условиях и обнаружили, что в этом случае реализуется третье направление взаимодействия – 1,3-диполярное циклоприсоединение (схема 22, путь **В**).

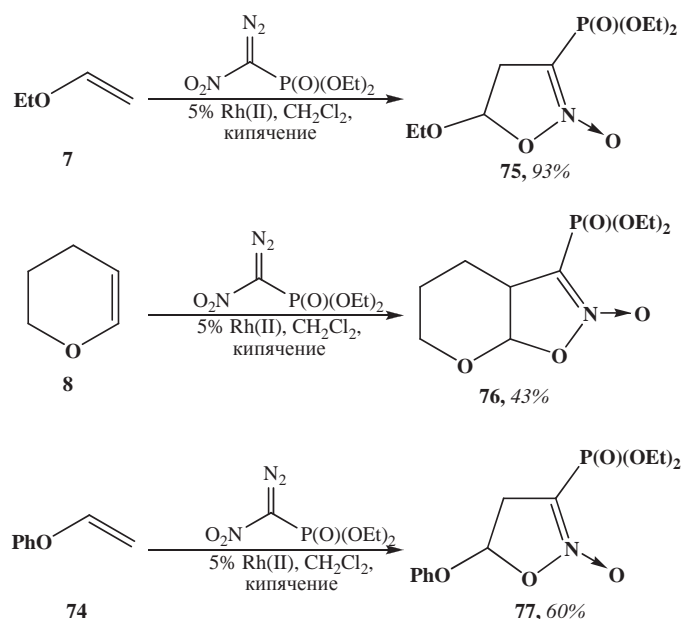
Ранее на примере взаимодействия **ЭНДА** с винилциклопропанами мы показали, что нитро(этоксикарбонил)карбену свойственна двойственная реакционная способность. Помимо участия в реакциях [1+2]-циклоприсоединения с образованием нитроциклопропанов, нитрокарбены могут также выступать и в виде 1,3-диполей. Для нитро(диэтоксифосфорил)карбена можно предложить резонансную структуру (схема 25), которая реализуется за счет сдвига электронной плотности в карбене от атома углерода к кислородному атому нитрогруппы; образующийся при этом 1,3-диполь способен взаимодействовать с алкенами по механизму [3+2]-циклоприсоединения.

Схема 25.



Мы нашли, что при введении в реакцию с **НДМФ** донорных алкенов – виниловых эфиров **7**, **8**, **74** в качестве единственных продуктов реакции образуются *N*-оксиды изоксазолинов **75–77** (схема 26).

Схема 26.

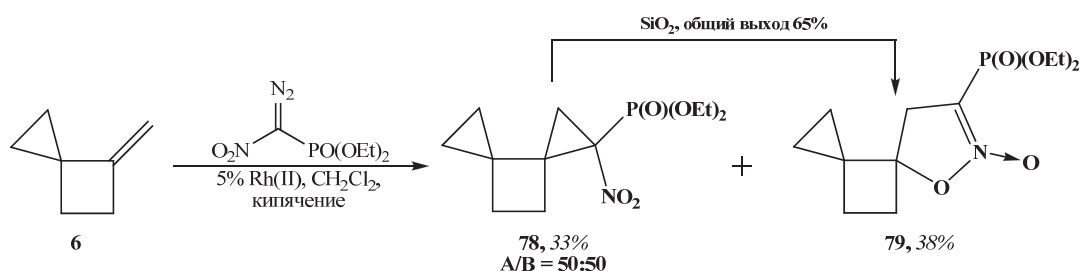


В соответствии с особенностями реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов к несимметричным олефинам [327] циклоаддукты **75–77** образуются в виде

одного из двух возможных региоизомеров, при этом атом кислорода карбена образует связь с более замещенным атомом углерода двойной связи. Этот факт подтверждается данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , в которых наблюдается по одному набору сигналов для каждого из синтезированных изоксазолинов. Характеристичными сигналами для *N*-оксидов **75** и **77** в спектрах ЯМР ^1H являются дублеты дублетов в области δ_{H} 3–4 м.д., отвечающие протонам CH_2 -группы изоксазолинового цикла и дублеты дублетов фрагмента CH-O при $\delta_{\text{H}} = 5-6$ м.д. В спектре бициклического аддукта **76** важны сигналы, соответствующие протонам CH -групп, принадлежащих обоим циклам, при δ_{H} 3.85 и 5.77 м.д. В ^{13}C ЯМР спектре, помимо сигналов C=N -группы в области δ_{C} 103–107 м.д. с КССВ $^1J_{\text{C,P}}$ порядка 215 Гц, образование пятичленного цикла подтверждается наличием сигналов CH_2 - и OCHN -групп при 39–45 м.д. и 96–98 м.д., соответственно. Для сигналов, отвечающих CH_2 -группам, наблюдаются также константы $^2J_{\text{C,P}} = 12$ Гц. Химические сдвиги атомов фосфора полученных *N*-оксидов **75–77** в спектрах ЯМР ^{31}P отличаются как от циклопропан-, так и от гидроксикарбамоилфосфонатов и находятся в интервале 2–4 м.д.

Несколько необычной оказалась реакционная способность такого алкена, как метиленспирогексан **6**. По данным спектров ЯМР ^{31}P , в реакционной смеси данного олефина с **НДМФ** присутствуют и циклопропанфосфонат **78**, и *N*-оксид **79** в примерно равных соотношениях (схема 27).

Схема 27.



Однако при попытке разделения данных соединений методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, выделить циклопропановый аддукт **78** не удалось. Единственным полученным продуктом оказался изоксазолин **79**; однако его количество оказалось удвоенным по сравнению с его содержанием в реакционной смеси. Этот результат свидетельствует о протекающей на силикагеле перегруппировке нитроциклопропана **78** в *N*-оксид изоксазолина **79**, что согласуется с упомянутыми выше литературными данными для 1-нитроциклопропанкарбоксилатов.

Таким образом, мы изучили реакционную способность **НДМФ** по отношению к различным алкенам, в том числе содержащим малые циклы, и разработали препаративно

удобный метод синтеза 1-нитроциклопропанфосфонатов – исходных соединений для синтеза 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот.

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

2.2.1. Изучение реакций восстановления 1-нитроциклопропанкарбоксилатов. Синтез полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот

Восстановление эфиров 1-нитроциклопропанкарбоновых кислот до соответствующих аминопроизводных является ключевой стадией предложенного нами синтетического подхода к получению производных АЦК (схема 1). Специфика восстановления 1-нитроэфиров циклопропанового ряда в 1-аминоциклопропанкарбоксилаты заключается в большом количестве факторов, которые необходимо учитывать при выборе восстановительной системы. Особого внимания требуют как восстановитель, так и условия проведения реакции, среда и катализатор, если таковой используется. Прежде всего, следует отметить, что циклопропансодержащие, спироанеллированные и 1,2-конденсированные полициклические 1-нитрокарбоксилаты легко подвергаются гидрогенолизу в обычных условиях реакций восстановления, а также к раскрытию циклопропановых фрагментов под действием кислот. Вместе с этим для восстановления нитросоединений до аминов требуется достаточно сильный восстановитель; в противном случае возможно образование продуктов неполного восстановления нитрогруппы – оксимов и гидроксиламинов. При этом этоксикарбонильная группа также подвергается восстановлению в случае использования некоторых восстановительных систем. Компромиссным подходом в решении этой проблемы является использование активных восстановителей, способных в мягких условиях в отсутствие сильноокислых сред, нагрева и повышенного давления осуществить полное восстановление нитрогруппы до аминной.

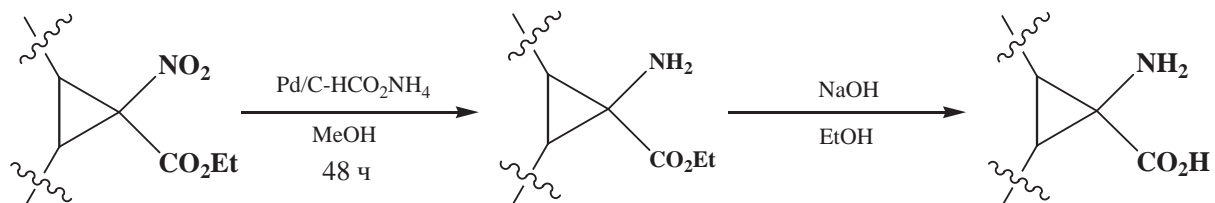
Анализ литературных данных подтверждает трудность поставленной задачи: восстановление полициклических циклопропановых α -нитроэфиров до наших работ не проводилось, единственный пример восстановления 1-нитроциклопропанкарбоксилата описан в работе [324]⁵, где в качестве восстановительной системы используется H_2 -Pd/C- $MeOH-HCl$. Для восстановления ациклических нитроэфиров в соответствующие аминоэфиры обычно используются следующие системы: NH_4CO_2H -Pd/C [328–329], H_2

⁵ Параллельно с публикациями наших работ по данной тематике вышла статья А. Шаретта [74], в которой для восстановления нитроэфиров циклопропанового ряда была использована система $Zn-HCl$.

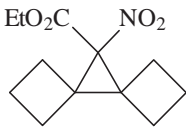
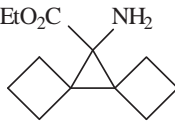
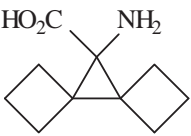
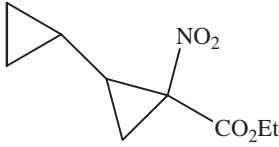
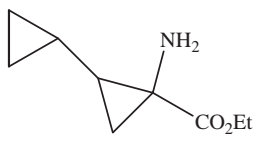
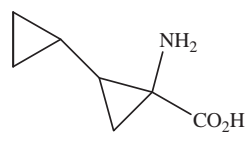
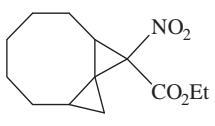
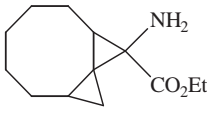
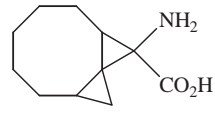
(2 атм.)–Ni-Ra [329–331], Zn–AcOH [330, 332, 333], олово–HCl (конц) [333, 334], NaBH₄–Pd/C [335], HCO₂H–Ni-Ra [336]. Восстановление нитроциклопропанов до аминокциклопропанов проводится гидрированием водородом (1–3.5 атм.) с использованием в качестве катализаторов Pd/C [337–338], Pt/C [338] и Ni-Ra [339]. Среди других систем для восстановления алифатических нитросоединений можно также отметить Ni-Ra–N₂H₄×HCO₂H [340] и NaBH₄–Ni₂B [341].

Некоторые из вышеперечисленных систем были опробованы нами при восстановлении модельного ациклического нитроэфира – этилнитроацетата до метилового эфира глицина. Наилучшие результаты были получены для системы Pd/C–HCO₂NH₄–MeOH, которая в дальнейшем была успешно использована нами при восстановлении ряда полициклических циклопропановых нитрокарбоксилатов **44**, **48**, **49**, **50**, **53**, **55**, **59**. Соответствующие аминокциклопропанкарбоксилаты **80–86** были получены с высокими выходами (Таблица 5), их строение и состав были подтверждены данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. По сравнению с химическими сдвигами 1-нитро(этоксикарбонил)циклопропанов в ЯМР-спектрах полученных аминокэфиров наблюдается характерное смещение в сильное поле сигналов, отвечающих протонам и атомам углерода трехчленного цикла, связанного с амино- и CO₂Et-группой. Этот факт обусловлен отсутствием сильного дезэкранирующего эффекта у аминогруппы в отличие от нитрогруппы. Так, в спектре ЯМР ¹H аминокэфира **80** дублеты, соответствующие метиленовой группе трехчленного цикла (δ_{H} 0.92 и 1.49 м.д.), смещены на $\Delta\delta_{\text{H}} = 0.7–0.9$ м.д. в сильное поле по сравнению с сигналами того же фрагмента в молекуле нитроэфира **44** (δ_{H} 1.83 и 2.14 м.д.). В спектре ЯМР ¹³C соединения **80** характеристичным является сигнал, отвечающий четвертичному атому углерода, связанному с аминогруппой (δ_{C} 41.07 м.д.), а также сигналы атомов углерода CH₂-фрагмента циклопропанового кольца (δ_{C} 29.05 м.д.) и спироуглеродного атома (δ_{C} 35.41 м.д.). В масс-спектре аминокциклопропанкарбоксилата **80** присутствует пик молекулярного иона с $m/z = 169$ и сигналы отвечающие фрагментам $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, $[\text{M}-\text{Et}]^+$ и $[\text{M}-\text{Et}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ средней интенсивности с $m/z = 141$, 140 и 112, соответственно. Отметим, что выброс молекулы этилена при распаде под действием электронного удара является характерной особенностью большинства проанализированных нами циклобутановых соединений. Максимальную интенсивность имеет пик, соответствующий фрагменту $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ с $m/z = 96$, что также характерно и для эфиров ациклических аминокислот [342].

Таблица 5. Восстановление α -нитроциклопропанкарбоксилатов с использованием системы Pd/C–HCO₂NH₄ и гидролиз полученных аминоэфиров. Синтез спирановых аминокарбоновых кислот.



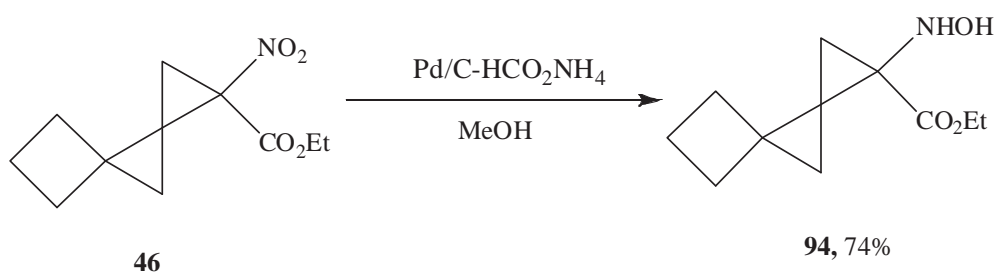
Нитроэфир	Аминоэфир	Выход, % (d.r.)	Аминокислота	Выход, % (d.r.)
 44	 80	82	 87	89
 48	 81	73 (3:2)	 88	69 (7:5)
 49	 82	79 (3.5:1)	 89	65 (10:1)
 50	 83	89	 90	87

 <p>53</p>	 <p>84</p>	88	 <p>91</p>	84
 <p>55</p>	 <p>85</p>	71 (3:1)	 <p>92</p>	92 (5:1)
 <p>59</p>	 <p>86</p>	68 (5:1)	 <p>93</p>	70*

*Соотношение диастереомеров по спектрам ЯМР установить не удалось.

Оказалось, что система Pd/C–HCO₂NH₄ не пригодна для восстановления более напряженных спиропентановых нитроэфиров **43**, **45–47** (схемы 7–9) и неопределенного нитроэфира **54** (схема 14) вследствие их лабильности в условиях реакции. При использовании данного метода восстановления нитроэфиры **43**, **45** и **46** дают сложную смесь соединений, которая содержит продукты раскрытия трехчленных циклов. На примере диспирооктанового нитроэфира **46** мы изучили особенности протекания реакции восстановления нитроэфиров спиропентанового ряда под действие формитата аммония в присутствии Pd/C.

Схема 28.



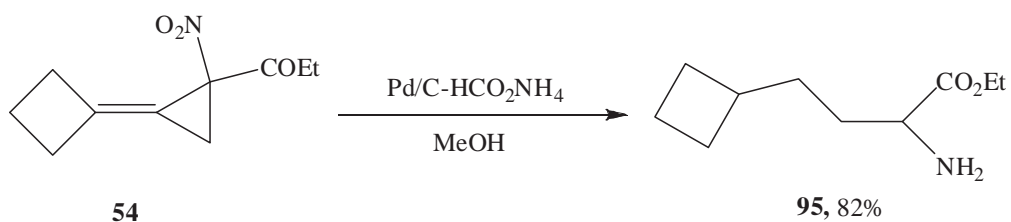
Оказалось, что при сокращении времени реакции с 48 ч до 2–7 ч, происходит восстановление соединения **46** до гидросиламина **94** (схема 28). В спектре ЯМР ¹³C последнего наблюдается сигнал четвертичного атома углерода, связанного с гидросиламинной группой, при δ_c 50.84 м.д. Смещение сигнала этого атома углерода в слабopольную область на ≈10 м.д. по сравнению с сигналами соответствующих эфиров α-

аминокислот является отличительной особенностью α -гидроксиламинокарбоксилатов [321]. В масс-спектре гидроксиламина **94** наблюдается пик молекулярного иона с $m/z = 211$. Дальнейшее увеличение времени реакции восстановления приводит к смеси продуктов раскрытия трехчленных циклов, идентификация которых представляется затруднительной. Варьирование избытка восстановителя и количества катализатора по отношению к нитроэфиру **46** в этой реакции также не дали положительных результатов.

Отметим, что спиропентановые нитроэфиры **50** и **59**, содержащие в своей структуре восьмичленный цикл, были успешно восстановлены с использованием системы Pd/C–HCO₂NH₄–MeOH до соответствующих аминоэфиров **83** и **86** (Таблица 5). Таким образом, присутствие циклооктанового фрагмента в этих 1-нитроциклопропанкарбоксилатах приводит к стабилизации спиропентановой системы в условиях реакции восстановления.

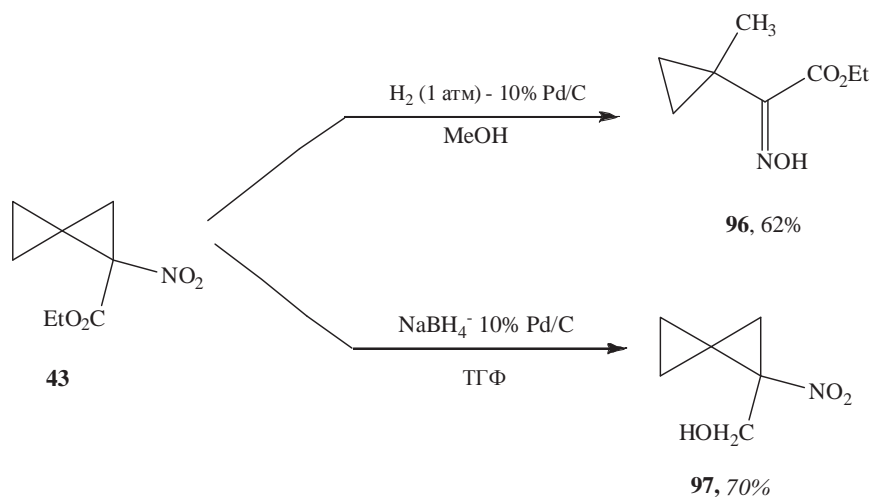
Восстановление метиленициклопропанового нитроэфира **54** сопровождается раскрытием трехчленного цикла и гидрированием двойной связи субстрата, приводя к образованию (2-циклобутил)этилглицина **95** (схема 29).

Схема 29.



Лабильность спиропентанового фрагмента во многих рассмотренных выше субстратах по отношению к восстановительной системе Pd/C–HCO₂NH₄–MeOH привела к необходимости поиска других условий для восстановления аминоэфиров. Оказалось, что каталитическое гидрирование водородом в присутствии Pd/C нитроэфира **43** приводит к оксиму **96**, т.е. происходит неполное восстановление нитрогруппы исходного соединения, сопровождаемое гидрогенолизом одного из трехчленных циклов спиропентановой системы (схема 30). Строение и состав полученного оксима **96** были подтверждены с помощью методов ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В спектре ЯМР ¹H характеристичными для данного соединения являются сигналы, соответствующие атомам водорода метильной (δ_H 1.29 м.д) и оксимной (δ_H 9.8 м.д) групп. Четвертичному атому углерода, связанному с атомом азота, в спектре ЯМР ¹³C отвечает сигнал в характерной для оксимов области при δ_C 154.03 м.д. Восстановление нитроспиропентанкарбоксилата **43** при повышенной температуре (40°C) и давлении (2–30 атм.) приводит к сложной смеси продуктов раскрытия обоих трехчленных циклов.

Схема 30.



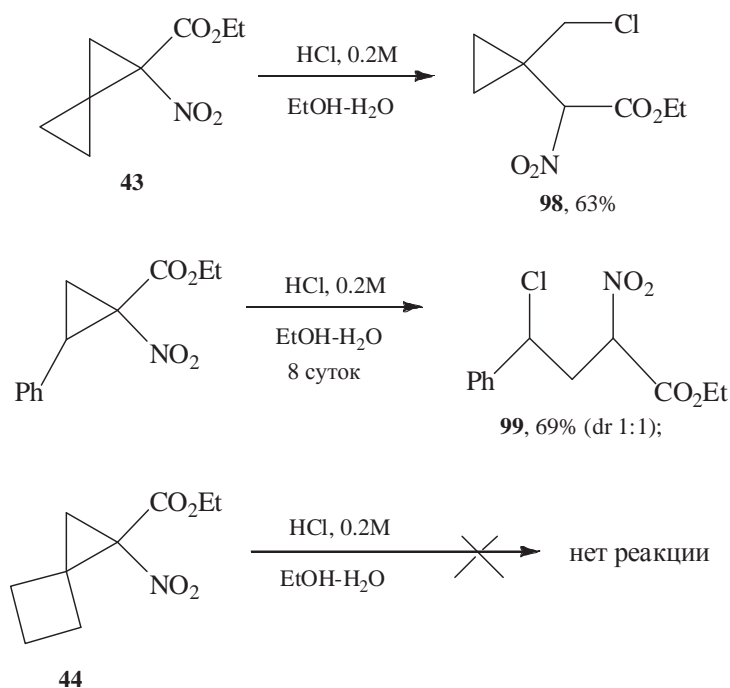
При использовании системы $\text{NaBH}_4\text{-Pd/C}$ для восстановления нитро(этоксикарбонил)циклопропана **43** происходит селективное восстановление сложноэфирной группы соединения **43** до спиртовой, а нитрогруппа при этом не затрагивается (схема 30). Образование гидроксиметилциклопропанола **97** подтверждается отсутствием в ЯМР-спектрах сигналов, отвечающих этоксикарбонильной группе. Кроме того, в спектре ЯМР ^1H полученного спирта **97** появляются два дублета при δ_{H} 3.96 и 4.29 м.д, которые отвечают протонам гидроксиметильной группы, связанной с тетразамещенным трехчленным циклом. В спектре ЯМР ^{13}C этой группе соответствует сигнал в характерной для первичных спиртов области δ_{C} 63.07 м.д.

Таким образом, при использовании различных восстановителей в присутствии Pd/C в качестве катализатора образуются продукты неполного восстановления 1-нитроспиропентанкарбоксилатов. По-видимому, водород не является достаточно активным восстановителем нитро-группы в условиях проведения реакции, а деструкция спиропентановой системы не позволяет использовать более жесткие условия (повышенные температура и давление) при гидрировании. Также не удалось осуществить синтез аминоэфира при восстановлении нитросоединения **43** водородом или формиатом гидразина в присутствии никеля Ренея (H_2 (1 атм.)–Ni-Ra или $\text{N}_2\text{H}_4 \times \text{HCO}_2\text{H}$). В обоих случаях были зафиксированы продукты раскрытия трехчленных циклов.

В качестве следующего подхода к спиропентановым аминоэфирам мы изучили реакцию восстановления нитроэфиров с использованием системы металл–кислота. Существенным ограничением этого метода является лабильность трехчленного цикла в кислой среде [319], причем оказалось, что наибольшую склонность к раскрытию проявляют именно спиропентановые нитроэфиры. Мы изучили устойчивость таких нитроэфиров в кислых средах. При этом в качестве начального этапа использовалась система: 0.2 М водно–спиртовой раствор HCl. Было установлено, что раскрытие

трехчленного цикла спиропентанового субстрата **43** полностью протекает за 3 ч и сопровождается образованием хлорметилзамещенного циклопропана **98**. В случае этилового эфира 1-нитро-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты за это же время образуются лишь незначительные количества ациклического хлорида **99**; полная конверсия в этой реакции достигается за 8 суток. Важно отметить, что в реакционной смеси спирогексанового нитроэфира **44** в водно-спиртовой HCl даже через 10 суток не было зафиксировано продуктов раскрытия трехчленного цикла и изомеризации спирогексанового фрагмента (схема 31). Строение и состав полученных хлоридов **98** и **99** были однозначно установлены с помощью методов ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Характер раскрытия циклопропанового кольца в нитроэфире **43** и в его фенилзамещенном аналоге на первый взгляд различен: если в случае донорно-акцепторного фенилциклопропана разрывается связь между наиболее замещенными атомами углерода, то в случае спиропентана **43** такая связь сохраняется. При этом взаимодействие с HCl в обоих случаях начинается с присоединения протона к атому углерода, связанному с двумя акцепторными группами, что сопровождается разрывом соответствующей C–C связи трехчленного цикла, протекающим с образованием наиболее устойчивых промежуточных карбокатионов циклопропилметильного или бензильного типа.

Схема 31.



В реакции нитроэфира **43** с более слабой уксусной кислотой раскрытия циклопропанового кольца не происходит. Поэтому для восстановления спиропентановых нитроэфиров далее нами была изучена возможность использования системы Zn–AcOH.

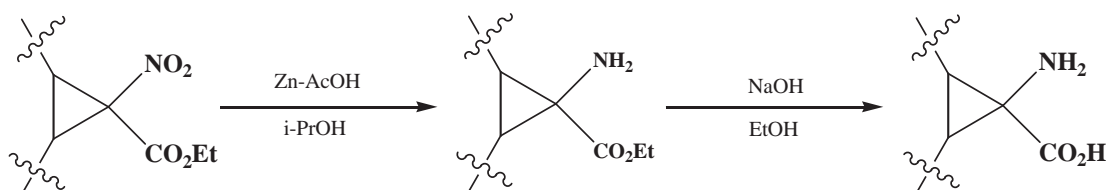
Оказалось, что применение этой системы позволяет осуществить восстановление нитроэфиров **43**, **45–47** до соответствующих аминов **100–103** с высокими выходами без деструкции спиропентанового фрагмента (Таблица 6).

Таким образом, нами были разработаны препаративные методики восстановления различных по строению полициклических 1-нитроциклопропанкарбоксилатов, в том числе и триангуланового строения, до соответствующих аминоэфиров.

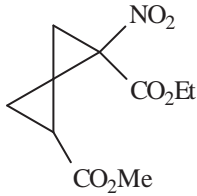
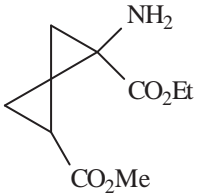
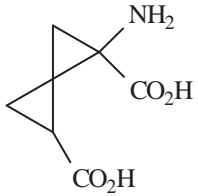
Для щелочного гидролиза полученных 1-аминоциклопропанкарбоксилатов мы опробовали два подхода. При гидролизе аминоэфира **80** (Таблица 5) в системе LiOH–ТГФ–H₂O исходное соединение было выделено из реакционной смеси в неизменном виде.

Омыление аминоэфиров **80–86**, **100–103** (Таблицы 5 и 6) под действием спиртового раствора NaOH протекает количественно при комнатной температуре в течение 2-х суток.

Таблица 6. Восстановление α -нитроциклопропанкарбоксилатов спиропентанового ряда с использованием системы Zn–AcOH–*i*-PrOH и гидролиз полученных аминоэфиров. Синтез спиропентановых аминокарбоновых кислот.



Нитроэфир	Аминоэфир	Выход, % (d.r.)	Аминокислота	Выход, % (d.r.)
 43	 100	89	 104	87
 45	 101	91 (4:1)	 105	90 (3:1)
 46	 102	76 (8:1)	 106	85*

 <p>47</p>	 <p>103</p>	80 (1:1)	 <p>107</p>	90 (1:1)
--	---	-------------	---	-------------

* В реакцию гидролиза вводили один изомер аминоэфира **102**.

Выделение и очистка большинства полученных аминокислот проводились с использованием метода ионообменной хроматографии с последующей перекристаллизацией из системы EtOH–H₂O. В случае циклооктановых аминокислот **89, 90** и **93** дополнительной очистки не требуется, т.к. при подкислении реакционной смеси разбавленной водной HCl после завершения гидролиза эти аминокислоты выпадают в осадок вследствие низкой растворимости в системе этанол–вода. В реакции гидролиза аминокислоты **87–93, 104–107** в основном были выделены с высокими выходами (Таблицы 5 и 6). Строение и состав полученных аминокислот были однозначно подтверждены с помощью данных ЯМР-спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии.

В ЯМР-спектрах полученных аминокислот **87–93, 104–107** по сравнению с исходными аминоэфирами закономерно отсутствуют сигналы, отвечающие этильному заместителю сложноэфирной группы. Химические сдвиги остальных фрагментов аминоэфиров и аминокислот в ЯМР ¹H и ¹³C спектрах, соответственно, близки. В масс-спектрах полученных аминокислот пики молекулярных ионов имеют низкую интенсивность. Для аминокислот под действием электронного удара наиболее характерно элиминирование частицы COOH, в результате чего пик иона [M–COOH]⁺ имеет максимальную интенсивность.

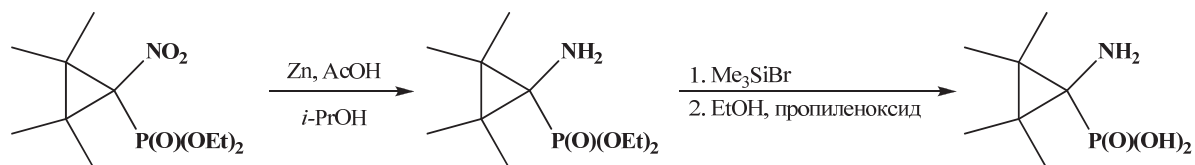
Таким образом, нами был разработан препаративно удобный трехстадийный метод синтеза полициклических 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот, основанный на реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения ЭНДА к алкенам, с последующими стадиями восстановления полученных 1-нитро(этоксикарбонил)циклопропанов и гидролиза эфиров циклопропановых аминокислот. Возможности данного подхода были продемонстрированы на многочисленных примерах различных аминоциклопропанкарбоновых кислот, содержащих в своей структуре спиросочлененные и конденсированные полициклические фрагменты. Особый интерес в качестве

конформационно-жестких лигандов глутаматных рецепторов представляют аминокислоты **88** и **107**, которые имеют в своей структуре вторую карбоксильную группу.

2.2.2. Синтез α -аминоциклопропанфосфоновых кислот

Сравнивая данные, полученные в результате изучения реакционной способности **НДФ** (см. раздел 2.1.2) и **БФДА** (см. раздел 2.1.4) по отношению к олефинам, мы пришли к выводу, что целесообразным в синтезе 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот является использование именно нитро(диазо)метилфосфоната, на основе которого нам удалось получить ряд новых α -нитрофосфонатов циклопропанового ряда **65–68, 70, 71**, которые и были использованы в дальнейшем синтезе α -аминоциклопропанфосфоновых кислот

Ключевой стадией синтеза аминфосфоновых кислот является восстановление 1-нитроциклопропанфосфоновых эфиров до соответствующих аминфосфонатов. Сложность выбора восстановителя, как и в случае синтезированных ранее 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот, определяется наличием в молекулах исходных субстратов лабильного трехчленного цикла, который может раскрываться в условиях гидрогенолиза. Кроме того, в литературе отсутствуют данные о восстановлении нитросоединений, содержащих фосфонатную группу в α -положении. Основываясь на положительных результатах, полученных нами при синтезе α -аминоциклопропанкарбоксилатов, мы остановились на использовании системы $Zn-AcOH-i-PrOH$. Мы нашли, что α -нитрофосфонаты, содержащие циклопропановый фрагмент, гладко восстанавливаются в этих условиях (Таблица 7), реакции протекают при комнатной температуре без образования побочных продуктов, амины **108–113** были выделены в свободном виде с хорошей чистотой (более 95% по данным спектров ЯМР 1H ^{31}P) и практически количественными выходами. Спектры ЯМР 1H полученных аминов **108–113** отличаются от спектров исходных нитросоединений наличием уширенных синглетов NH_2 -группы в области 1.5–2.5 м.д. Сигналы четвертичных атомов углерода, связанных с азотом и фосфором, находятся в более сильнополюсной области спектров ЯМР ^{13}C по сравнению с нитросоединениями и имеют химические сдвиги при δ_C 32–36 м.д. В спектрах ЯМР ^{31}P , напротив, происходит смещение сигналов в более слабое поле – в то время, как атомы фосфора нитроциклопропанфосфонатов наблюдаются при δ_P 10–14 м.д., сигналы полученных аминов **108–113** присутствуют в области δ_P 25–30 м.д.

Таблица 7. Восстановление и гидролиз α -нитроциклопропанфосфонатов.

Нитрофосфонат	Аминофосфонат	Выход, % (d.r.)	Аминофосфоновая кислота	Выход, % (d.r.)
 65	 108	86	 114	95
 66	 109	85 (2:1)	 115	82 (7:3)
 67	 110	91	 116	94
 68	 111	89 (2:1)	 117	92 (4:1)
 70	 112	81 (2:1)	 118	93 (7:3)
 71	 113	91 (3:2)	 119	87 (1:1)

Следующей стадией получения целевых аминциклопропанфосфоновых кислот **114–119** являлся гидролиз диэтоксифосфорильной группы. Известны два основных метода проведения данной реакции: во-первых, обработка диалкилфосфонатов концентрированными кислотами при высокой температуре [305, 343] и, во-вторых, их обработка триметилсилилгалогенидами [301, 304, 305].

Существенным ограничением первого метода гидролиза для фосфонатов, содержащих в своей структуре напряженные циклопропановые системы, является легкость раскрытия трехчленного цикла в кислой среде. Несмотря на то, что простейшая α -аминциклопропанфосфоновая кислота была получена в результате длительного кипячения соответствующего фосфонового эфира в 6N HCl, применение данного подхода к спиросочлененным циклопропановым фосфонатам рассматривалось нами как

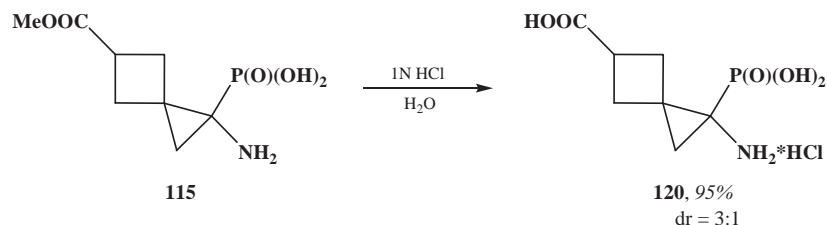
нежелательное, поскольку на примере синтеза спиропентановых аминокислот (см. раздел 2.1.1) было показано, что полиспироциклопропаны способны претерпевать раскрытие цикла при нагревании в значительно более разбавленных растворах кислот.

Применение триметилсилилгалогенидов для расщепления фосфонатной группы позволяет избежать кислых сред, что является оптимальным для циклопропановых и триангулановых субстратов. Кроме того, реакции с применением триметилсилильных реагентов, как правило, протекают при умеренных температурах. Учитывая особенности строения полученных нами циклопропанфосфонатов, было принято решение использовать для гидролиза их фосфонатной группы именно триметилсилилгалогениды. Оказалось, что циклопропановые α -аминофосфоновые эфиры **108–113** вступают в реакцию с триметилсилилбромидом при комнатной температуре. После удаления растворителя и последующей обработки реакционной смеси раствором пропиленоксида в этаноле образуются целевые α -аминофосфоновые кислоты **114–119** с выходами, близкими к количественным (Таблица 7). Несомненным достоинством данного подхода является легкость выделения целевых аминокислот, поскольку все синтезируемые аминокислоты выпадают в осадок после добавления пропиленоксида к растворенным в этаноле полупродуктам, полученным при обработке аминов **108–113** триметилсилилбромидом. С помощью дополнительной очистки методом перекристаллизации из этанола целевые аминокислоты **114–119** были получены в аналитически чистом виде. Следует особо отметить тот факт, что по причине отсутствия примесей неорганических солей не требуется дополнительная очистка полученных аминокислот методом ионообменной хроматографии. Строение синтезированных аминокислот было убедительно доказано методом спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C гидролиз диэтоксифосфорильного фрагмента однозначно подтверждается отсутствием сигналов протонов и атомов углерода этокси-групп. Химические сдвиги сигналов остальных групп исходных и конечных соединений в протонных и углеродных спектрах, соответственно, близки, а в спектрах ЯМР ^{31}P происходит сильнополюсный сдвиг сигналов атомов фосфора в область с δ_{P} 9–15 м.д.

Для получения спирогексановой кислоты **120**, представляющей интерес в качестве биоизостерного конформационно жесткого аналога глутаминовой кислоты, потребовалась дополнительная стадия гидролиза метоксикарбонильной группы в аминокислоте **115**, поскольку сложноэфирная группа является инертной по отношению к Me_3SiBr . Эта задача была успешно решена с помощью обработки карбоксилата **115** разбавленным раствором HCl (схема 32). Гидролиз эфира **115** протекает нацело в

результате 5-минутного перемешивания в 1N водной HCl, что подтверждается исчезновением сигналов сложноэфирной метильной группы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Целевая аминокислота **120** была выделена в виде гидрохлорида с выходом, близким к количественному.

Схема 32.



Таким образом, нами был разработан препаративноудобный трехстадийный метод синтеза полициклических 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот, основанный на реакциях каталитического циклопропанирования алкенов с помощью **НДФ**, восстановления полученных нитрофосфоциклопропанов и гидролиза аминокциклопропанфосфонатов. Возможности данного подхода были продемонстрированы на примере синтеза различных циклопропановых аминокислот, содержащих в своей структуре спироновые и замещенные циклопропановые фрагменты. Особый интерес в качестве конформационно-жесткого биоизостерного аналога глутаминовой кислоты представляет трехосновная аминокислота **120**, которая, наряду с аминокислотным фрагментом, имеет в своей структуре дополнительную карбоксильную группу.

2.3. 1,1-Динитроциклопропан и нитроциклопропаны спиронового строения. Синтез и термодинамические свойства

Важным направлением синтетического использования нитро(этоксикарбонил)циклопропанов, синтезированных нами, является разработка подходов к новым высокоэнергетическим нитроциклопропанам на их основе.

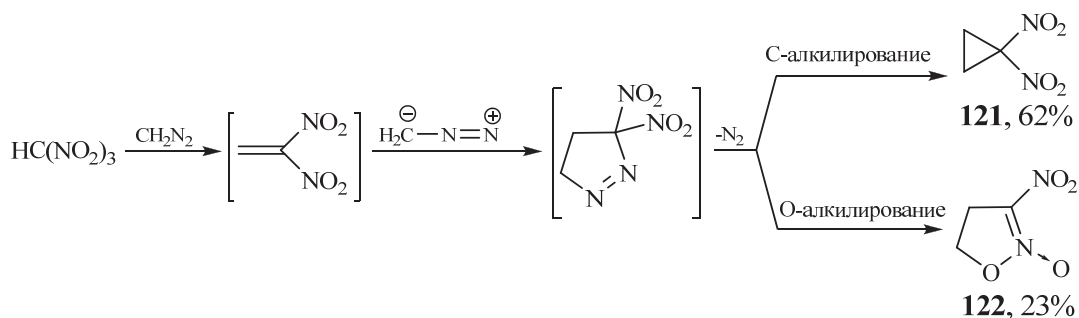
Полиспироциклические нитросоединения, содержащие малые циклы, являются новыми энергетическими соединениями, в молекулах которых напряженные циклопропановые и полиспироциклические фрагменты сочетаются с высокоэнергетической взрывоопасной нитрогруппой. Однако синтез таких нитросоединений – экспериментально сложная задача, и до выполнения наших исследований в этой области были получены лишь единичные представители этого ряда соединений – нитро- [339, 344–346] и 1,2-динитроциклопропаны [348], 1,2-динитроспиропентан [349] и отдельные их производные [349–352]. Традиционным методом синтеза нитроциклопропанов служит реакция 1,3-дегидрогалогенирования

соответствующих 1-галоген-3-нитропропанов. На основе этой реакции из 1-иод-3-нитропропана был получен нитроциклопропан [347].

Принципиальной задачей являлось получение другого базового соединения ряда нитроциклопропанов – *гем*-динитроциклопропана **121**, по поводу синтеза которого в литературе сообщалось, по крайней мере, о трех неудачных попытках. Реакция 1,3-дегидрогалогенирован 1-иод-3,3-динитропропана под действием оснований, в отличие от синтеза нитроциклопропана, протекает как реакция *O*-алкилирования и приводит к *N*-оксиду изоксазолина **122** [353]. Взаимодействие динитрокарбена, генерируемого из солей тринитрометана, с алкенами протекает как реакция [3+2]-циклоприсоединения и также приводит к образованию *N*-оксидей 3-нитроизоксазолинов [354]. Попытки электрофильного нитрования по α -углеродному атому нитроциклопропанов не приводят к замещению, а дают в условиях генерирования циклопропильного аниона продукты его димеризации [355].

Мы разработали метод получения уникального соединения **121** реакцией нитроформа с диазометаном в бензоле (схема 33) и впервые синтезировали *гем*-динитроциклопропан, который оказался достаточно высокоплотным (d_{20}^4 1.43 г/см³) и вполне стабильным соединением, способным перегоняться без разложения при 80⁰С (9 мм. рт. ст) и устойчивым при нагревании до 150⁰С в течение 40 мин.

Схема 33.



Следует отметить, что в литературе [356–358] ранее упоминалось о том, что реакция нитроформа с диазометаном в бензоле протекает в основном по схеме *O*-алкилирования амбидентного аниона нитроформа с преимущественным образованием его *O*-метилового эфира (подтверждено получением аддуктов с олефинами). Также сообщалось об образовании в этой реакции 1,1,1-тринитроэтана (зафиксирован в реакционной смеси спектрофотометрически) и *N*-окиси 3-нитроизоксазолина [356–358]. При этом ни в одном случае авторам не удалось выделить или зафиксировать 1,1-динитроциклопропан.

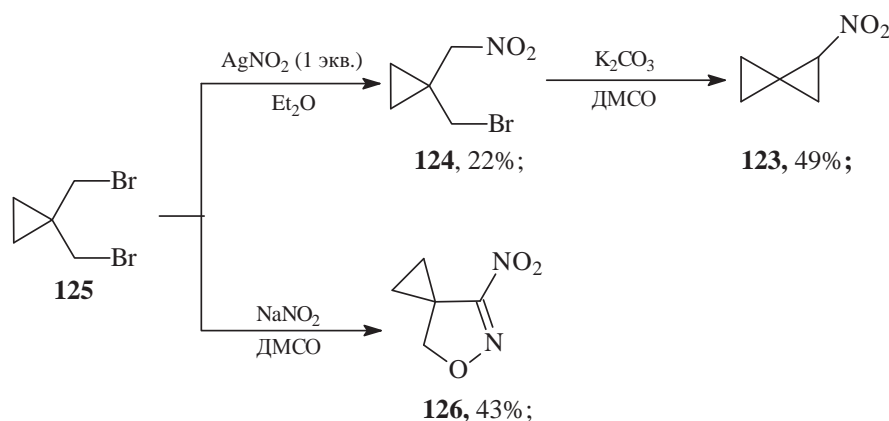
Нами было установлено, что реакция нитроформа с диазометаном в соотношении 1:2 в бензоле при 5⁰С приводит к образованию *гем*-динитроциклопропана **121** в качестве

основного продукта реакции, а также *N*-оксида изоксазолина **122** в качестве побочного продукта. Предположительно на первом этапе процесса нитроформ взаимодействует с диазометаном, в результате чего генерируется динитроэтилен. Далее этот интермедиат вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения со второй молекулой диазометана, образуя нестабильный пиразолин-1, который способен к самопроизвольному элиминированию молекулы азота, что приводит к образованию либо продукта внутримолекулярного *S*-алкилирования, а именно, динитроциклопропана **121**, либо продукта *O*-алкилирования – *N*-оксида 3-нитроизоксазолина **122**.

Продукты реакции были выделены методом препаративной колоночной хроматографии. Динитроциклопропан **121** также может быть выделен с выходом не менее 50% из реакционной смеси вымораживанием гетероциклического компонента **122**. В спектре ЯМР ^1H соединения **121** содержится один синглет при δ_{H} 2.29 м.д. Более информативным является углеродный спектр, содержащий сигнал двух эквивалентных метиленовых групп при δ_{C} 19.1 и характеристичный слабополюный сигнал четвертичного атома углерода $\text{C}(\text{NO}_2)_2$ группы при δ_{C} 94.92 м.д. Большая величина константы $J_{\text{CH}} = 172$ Гц дополнительно подтверждает наличие сильных электроакцепторных заместителей в циклопропановом кольце. Масс-спектр и данные элементного анализа также однозначно подтверждают образование соединения **121**.

Простейший нитротриангулан – 1-нитроспиропентан **123** – до наших работ также не был известен. Мы изучили возможность его синтеза с использованием реакции 1,3-дегидрогалогенирования 1-бромметил-1-нитрометилциклопропана **124** (схема 34).

Схема 34.



Исходный нитробромид **124** был получен с выходом 22% в результате взаимодействия 1,1-бис(бромметил)циклопропана **125** с 1 экв. AgNO_2 в эфире, реакция дибромида **125** с NaNO_2 в DMCO независимо от соотношения исходных реагентов приводит к нитроспироциклопропилизоксазолину **126** в качестве единственного продукта. Циклизация нитробромида **124** под действием безводного K_2CO_3 в DMCO дает нитроспиропентан **123** с выходом 50%. Строение последнего было доказано с помощью

данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H соединения **123** сигнал протона группы CHNO_2 находится в относительно слабом поле при δ_{H} 4.52 м.д. и представляет собой дублет дублетов ($^3J = 2.8$, $^3J = 6.5$ Гц) за счет спин-спинового взаимодействия с протонами CH_2 -группы замещенного трехчленного цикла. Эти протоны также заметно дезэкранированы (δ_{H} 1.66 и 2.15 м.д.) вследствие влияния электроноакцепторного заместителя и имеют типичную для циклопропановых соединений *gem*-константу ($^2J = 5.4$ Гц). В спектре ЯМР ^{13}C атому углерода, связанному с нитрогруппой, соответствует слабополюсный сигнал при δ_{C} 60.6 м.д. и большая КССВ $^1J_{\text{C,H}} = 191$ Гц. Сигналы остальных атомов углерода находятся в обычной для спиропентанов сильнополюсной области, при этом метиленовые группы имеют характерные для них значения КССВ ($^1J_{\text{C,H}} = 164\text{--}166$ Гц).

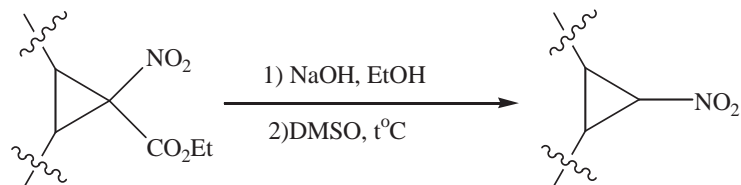
Очевидно, что применение реакции 1,3-дегидрогалогенирования в синтезе нитроспироалканов более сложного строения является препаративно нерешаемой задачей.

Мы разработали общий подход к получению нитрополиспиранов на основе полициклических нитро(этоксикарбонил)циклопропанов с использованием реакций гидролиза и последующего декарбоксилирования. В этих реакциях не происходит образования побочных продуктов и целевые нитросоединения были выделены с высокими выходами (Таблица 8). Данный подход является препаративно более удобным методом синтеза нитроциклопропанов по сравнению с одностадийным присоединением незамещенного нитрокарбена к алкенам ввиду исключительно высокой взрывчатости нитро(диазо)метана.

Реакции гидролиза и декарбоксилирования нитро(этоксикарбонил)циклопропанов **43–46, 53** (Таблица 8) осуществляли в одну препаративную стадию по известным методикам с использованием спиртового раствора NaOH и последующим нагреванием натриевой соли нитроциклопропановой кислоты во влажном диметилсульфоксиде (0.5 ч, 70–80 $^{\circ}\text{C}$). Нитрополиспираны **123, 127–130** были выделены методом препаративной колоночной флеш-хроматографии, выходы приведены в Таблица 8. Гидролиз и декарбоксилирование нитро(этоксикарбонил)спиропентана **43** приводит к нитроспиропентану **123**, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C которого полностью идентичны спектрам этого же соединения, полученного из бромметил(нитрометил)циклопропана **124**. Нитроспираны **127, 129** и **130**, содержащие спироциклобутановый заместитель были получены из нитроэфиров **44, 46** и **53** с высокими выходами, данные их ЯМР-спектров приведены в экспериментальной части.

Несимметричные нитротриангуланы с двумя спироточками **128** и **129** были получены в виде смеси двух стереоизомеров с соотношениями 7:5 и 3:1, соответственно, их строение и состав были однозначно установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии (см. Экспериментальную часть).

Таблица 8. Синтез нитротриангуланов.



Нитроэфир	Нитроциклопропан	Выход, %
 43	 123	78
 44	 127	82
 45	 128	52 (7:5)
 46	 129	56 (7:5)
 53	 130	89

Таким образом, нами были впервые получены нитротриангуланы **123**, **128** и **129** и их гомологи **127** и **130**, что свидетельствует об универсальности нашего подхода для получения 1-нитроспироциклоалканов различного строения на основе 1-нитро(этоксикарбонил)полиспиранов.

2.3.1. Изучение термодимических свойств нитроциклопропанов и нитроспироциклоалканов

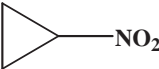
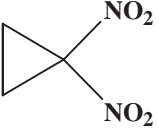
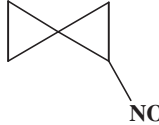
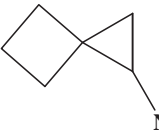
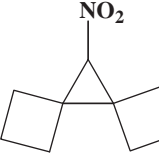
Фундаментальными характеристиками напряженных соединений являются стандартные энтальпии образования, рассчитываемые на основании экспериментально найденных теплот сгорания. В ряду незамещенных триангуланов ранее было выполнено экспериментальное определение термодимических данных для четырех углеводородов. В ходе этого исследования был определен спироинкремент, равный 8.4 ккал/моль. В молекулах триангуланов с увеличением числа спироточек происходит аккумуляция энергии, поскольку величина спироинкремента остается практически постоянной независимо от длины спироцепи [359].

Синтезированные нами нитрозамещенные циклопропаны и полиспироциклоалканы относятся к новым энергоемким веществам, поэтому термодимические исследования этих соединений представляют значительный интерес для теоретической и прикладной химии. Несмотря на то, что нитроциклопропан известен давно [339], в литературе отсутствовали его экспериментальные термодимические данные; известны лишь результаты квантово-химических расчетов энтальпии образования этого соединения в газообразном состоянии, оценка которой составила $26.86 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ [360].

Для впервые синтезированных нами нитроциклопропанов и полиспиранов **121**, **123**, **127**, **130**, а также для нитроциклопропана **131** в лаборатории термодимии Химического факультета МГУ были выполнены термодимические исследования, результаты которых приведены в Таблице 9. Предварительно для каждого из исследуемых соединений подбирался метод выделения образца с чистотой 99.9%, как правило, с использованием метода препаративной газовой хроматографии и определялись их физико-химические свойства (температуры кипения и замерзания, плотность, термостабильность).

В настоящей работе впервые экспериментальным путем были определены теплоты сгорания для серии подготовленных нитросоединений в жидкостном калориметре с изотермической оболочкой с использованием бензойной кислоты в качестве вспомогательного вещества. На основании полученных экспериментальных данных были рассчитаны стандартные энтальпии образования нитросоединений в жидком и газообразном состояниях (Таблица 9).

Таблица 9. Термохимические свойства нитроциклопропанов.

Соединение	d , г/см ³	$-\Delta_c u^\circ$, Дж/г	$-\Delta_c H^\circ_m$, кДж/моль	$\Delta_f H^\circ_m(\text{ж})$, кДж/моль	$\Delta_{\text{vap}} H^\circ_m$, кДж/моль	$\Delta_f H^\circ_m(\text{г})$, кДж/моль
 131	1.135	21570 ±35	1877.7 ±3.1	-17.4 ±3.1	44.7	27.3
 121	1.423	13570 ±47	1787.3 ±7.8	35.1 ±7.8	52.7	87.8
 123	1.181	27355 ±39	3094.9 ±4.4	126.9 ±4.4	47.7	174.6
 127	1.172	29493 ±47	3751.7 ±5.9	104.4 ±5.9	49.7	154.1
 130	1.211	33114 ±47	5609.1 ±7.8	-76.2 ±7.8	80.3	4.1

Анализ представленных в Таблице 9 результатов свидетельствует о том, что изученные нитроциклопропаны являются действительно высоконапряженными соединениями с высокими положительными энтальпиями образования. При этом, нитроциклопропаны и нитроспираны отличаются стабильностью как по отношению к повышенным температурам, так и при хранении, а также имеют достаточно высокие значения плотностей.

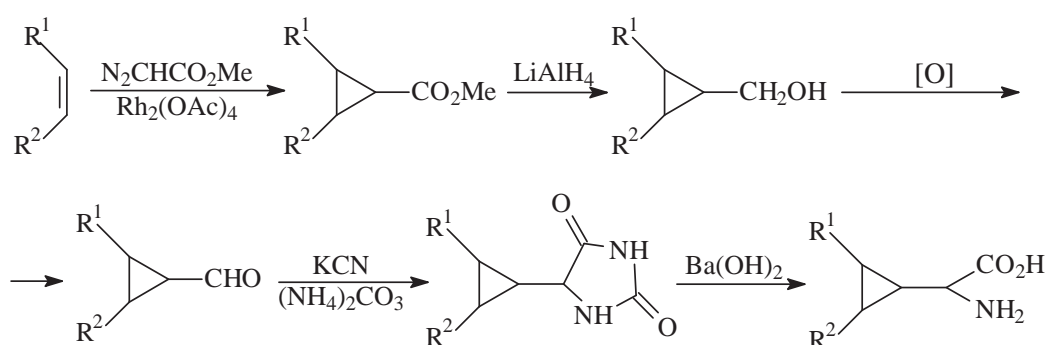
Полученные нами термохимические данные использовались для получения надежных значений инкрементов нитро- и *гем*-динитроциклопропановых групп и других структурных элементов, представляющих интерес для предсказательных расчетов и быстрой оценки энергетики напряженных полициклических нитросоединений.

2.4. Синтез аминокислот циклопропилглицинового ряда и их биоизостерных фосфоновых аналогов

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

Для создания циклопропилглицинового фрагмента в молекулах аминокислот мы предложили использовать реакцию каталитического присоединения диазоуксусного эфира к соответствующим алкенам и затем для получаемых аддуктов выполнять серию функциональных превращений сложноэфирной группы в аминокислотную. Ключевой стадией такой синтетической схемы является модифицированная реакция Штреккера для получения гидантоинов (схема 35).

Схема 35.



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

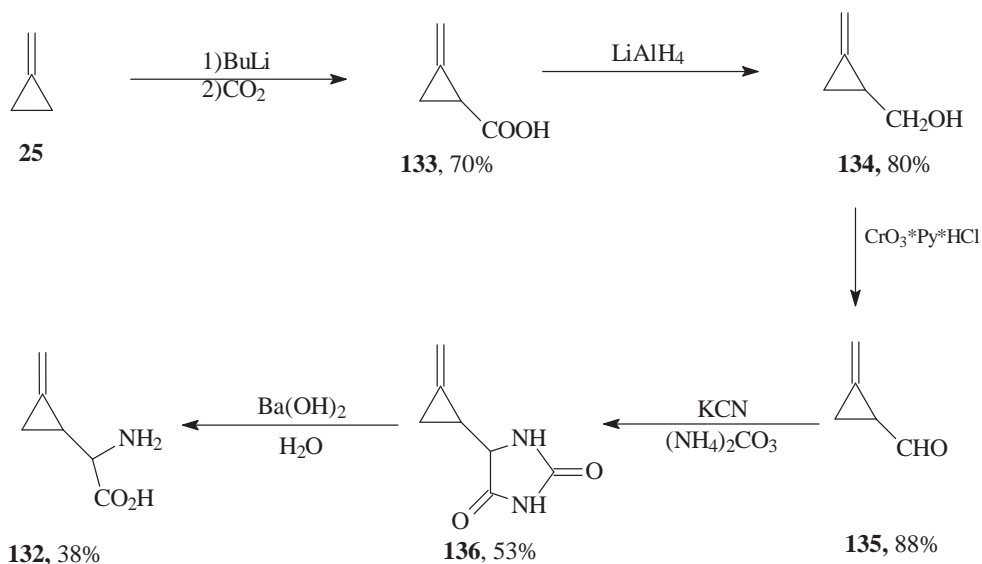
2.4.1. Синтез α -(метиленициклопропил)глицина

Природный α -(метиленициклопропил)глицин впервые был получен из незрелых плодов *Blighia sapida* и обладает высокой биологической активностью, в частности, вызывает гипогликемию у животных. К началу выполнения данной работы был известен

лишь один пример получения этой аминокислоты восьмистадийным синтезом из *L*-аллилглицина.

В качестве базового подхода к аминокислотам циклопропилглицинового ряда мы разработали схему синтеза рацемического α -(метиленициклопропил)глицина **132** на основе коммерчески доступного метиленициклопропана **25** (схема 36).

Схема 36.



Метиленициклопропанкарбоновая кислота **133** была получена депротонированием метиленициклопропана **25** под действием бутиллития с последующей обработкой литиевого производного твердым CO₂. Трансформация карбоксильной группы в альдегидную была осуществлена восстановлением кислоты **133** в соответствующий карбинол **134** и окислением последнего по методу Сверна [361] до малостабильного альдегида **135**.

Гидантоин **136** был получен реакцией Штреккера с умеренным выходом в виде смеси двух диастереомеров в примерно равном соотношении и охарактеризован с помощью данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Наличие гидантоинового фрагмента в молекуле подтверждается присутствием в спектрах ЯМР ¹³C сигналов атомов углерода, характерных для карбонильных групп гидантоинов [362, 363], при δ_C 168.51, 168.88 и 185.43, 186.15 м.д. для двух диастереомеров. Кроме того, в спектре ЯМР ¹³C отсутствует сигнал альдегидной группы, и появляются сигналы, отвечающие метиновому атому углерода гетероцикла (δ_C 61.63 и 62.10 м.д.). В масс-спектре гидантоина **136** присутствует пик молекулярного иона с m/z 152.

Гидролиз гидантоинов с образованием аминокислот может быть проведен как в щелочных (водные растворы NaOH, KOH, Ba(OH)₂), так и в кислотных (конц. HCl, HBr, HI, 60%-ная H₂SO₄, смесь уксусной и соляной кислот) условиях [364–367].

Очевидно, что для гидантоинов, содержащих в своей структуре циклопропановый фрагмент, не представляется возможным использование кислотного гидролиза, поскольку в этих условиях трехчленный цикл легко раскрывается. Поэтому мы выбрали метод разложения гидантоинов в щелочной среде с использованием гидроксида бария.

Гидролиз гидантоина **136** под действием 1N раствора $\text{Ba}(\text{OH})_2$ позволяет получить целевой (метиленциклопропил)глицин **132** с выходом 38%. Очистку аминокислоты **132** от неорганических примесей проводили с помощью метода перекристаллизации из системы $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$. Согласно данным спектров ЯМР соединение **132** было получено в виде смеси двух диастереомеров в том же соотношении, как и в исходном гидантоине **136**. ЯМР-спектры синтезированного нами α -(метиленциклопропил)глицина **132** полностью соответствуют литературным данным [368, 369].

2.4.2. Синтез полициклических циклопропилглицинов на основе алкенов циклооктанового ряда

На основе схемы 36, разработанной для получения α -(метиленциклопропил)глицина **132**, нами была синтезирована серия новых неприродных полициклических аминокислот циклопропилглицинового ряда исходя из циклооктена **28**, бицикло[6.1.0]нон-2-ена **37**, а также циклооктадиенов **136** и **137** (Таблица 10).

2.4.2.1. Синтез циклопропанкарбоксилатов бицикло[6.1.0]нонанового ряда

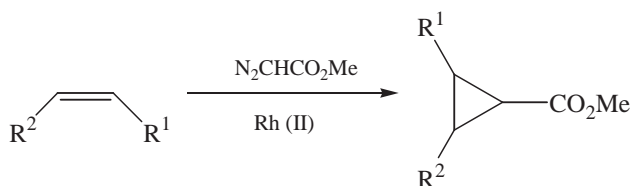
Реакция [1+2]-циклоприсоединения диазоацетата к алкенам и диенам циклооктанового ряда в присутствии $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ приводит к получению ряда полициклических моно- и диметоксикарбонилциклопропанов **39**, **40**, **138–141** (Таблица 10).

В этих реакциях в небольших количествах также образуются продукты димеризации диазоацетата - сложные эфиры малеиновой и фумаровой кислот, которые были отделены от целевых эфиров при перегонке. Для уменьшения количества побочных продуктов использовался избыток исходного олефина, который впоследствии можно регенерировать. Присоединение диазоуксусного эфира к циклическим алкенам протекает с хорошими выходами (51–63%). Отметим, что в случае циклооктадиенов-1,5 и -1,3, несмотря на двукратный избыток непредельных соединений, в реакции кроме продуктов моноприсоединения **40** и **39** происходит образование бисаддуктов **139** и **141**, соответственно, которые были выделены перекристаллизацией из реакционной смеси после отгонки исходных диенов и моноаддуктов. Диэфир **139** был также синтезирован путем повторного введения в реакцию с диазоуксусным эфиром непредельного моноэфира **40**.


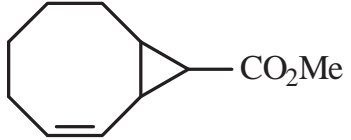
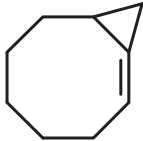

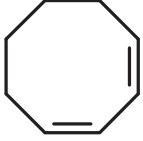
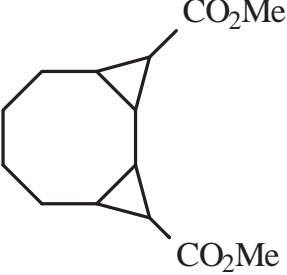
Известно, что реакции [1+2]-каталитического циклоприсоединения алкоксикарбонилкарбенов к двойной углерод–углеродной связи, как правило, приводят к образованию смеси геометрических и оптических стереоизомеров [370]. В случае олефинов циклооктанового ряда происходит образование *син*- и *анти*-стереоизомеров, причем *анти*-изомер, как менее стерически затрудненный, является основным.

Действительно, по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C моноэфиры были синтезированы в виде смеси двух диастереомеров в соотношении примерно 3:2 для соединений **40**, **138**, **140** и 3:1 – в случае эфира **39**. Диэфир **139** образуется в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 1:2:2:4 согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C реакционной смеси, однако в результате перекристаллизации был выделен только один из этих изомеров. Интересно отметить, что присоединение второй молекулы диазоэфира к моноэфиру **39** протекает с большей стереоселективностью по сравнению с соединением **40** и образуются только два из четырех возможных стереоизомеров трициклического диэфира **140**.

Таблица 10. Реакции циклопропанирования циклооктенов под действием диазоуксусного эфира.



Олефин	Эфир	Выход, %	dr**
 28	 138	51	1.7:1
 136	 40	53	1.7:1
 136	 139	7*	1:2:2:4

 137	 39	51	3:1
 37	 140	63	1.6:1
 137	 141	1*	—***

*Трициклические диэфиры **139** и **141** выделены в качестве побочных продуктов в синтезе моноэфиров **40** и **39**, соответственно.

** Соотношение изомеров определялось по данным ЯМР ^1H спектров.

*** Продукт выделен в виде одного изомера.

По-видимому, в данном случае большая стереоселективность реакции определяется наличием объемного метоксикарбонилциклопропанового фрагмента в соседнем положении с двойной связью.

Строение полученных сложных эфиров **39**, **40**, **138–141** было убедительно подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а для впервые полученных соединений **39**, **139**, **140** также выполнен элементный анализ. В спектрах ЯМР ^1H эфиров **39**, **40**, **138–141** в сильном поле (δ_{H} 0.7–1.1 м.д.) присутствуют сигналы, соответствующие циклопропановым протонам, а также наблюдаются синглеты метильных протонов сложноэфирной группы (δ_{H} 3.5–3.6 м.д.). Для непредельных эфиров **39** и **40** присутствуют сигналы протонов при двойной связи (δ_{H} 5.4–5.8 м.д.).

В спектрах ЯМР ^{13}C эфиров **39**, **40**, **138–141** в сильном поле (δ_{C} 20–29 м.д.) присутствуют сигналы с характерными для циклопропанового фрагмента значениями КССВ $^1J_{\text{C-H}}$ (155–167 Гц). Метильные атомы углерода сложноэфирных групп имеют химические сдвиги в области δ_{C} 50–52 м.д. с константами $^1J_{\text{C-H}} = 146–147$ Гц, четвертичным атомам углерода карбоксилатов отвечают слабополярные сигналы в области δ_{C} 171–175 м.д. В спектрах ЯМР эфиров **39** и **40** наблюдаются сигналы атомов углерода двойной связи при δ_{C} 123–135 м.д.

Таким образом, реакция [1+2]-циклоприсоединения этилдиазоацетата к алкенам и диенам циклооктанового ряда приводит к полициклическим моно- и дикарбоксициклопропанам – исходным соединениям для синтеза целевых циклопропилглициновых аминокислот.

2.4.2.2. Синтез циклопропанкарбинолов бицикло[6.1.0]нонанового ряда.

В синтезе спиртов наиболее распространена реакция восстановления эфиров карбоновых кислот под действием LiAlH_4 . Этот метод не осложнен побочными реакциями и позволяет синтезировать необходимые продукты восстановления с высокими выходами.

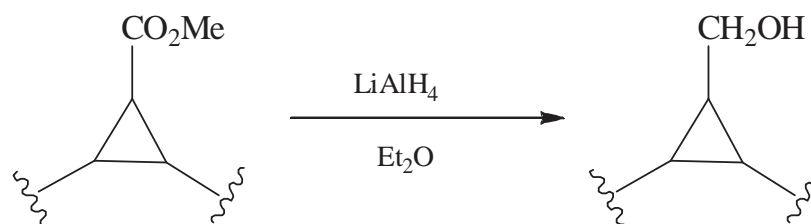
Восстановление полициклических сложных эфиров **39**, **40**, **138–140** до соответствующих спиртов **142–146** проводили LiAlH_4 по стандартной методике [371–373]. Во всех случаях реакции проходили с выходами, близкими к количественным (Таблица 11). Циклопропанкарбинол **142** был выделен из реакционной смеси перегонкой, в то время как спирты **143–146** использовали для спектрального и элементного анализов, а также в дальнейших химических превращениях без дополнительной очистки.

Соединения **142–146** были полностью охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{13}C , для впервые синтезированных спиртов **144** и **146** был проведен элементный анализ. Кроме того, структура спирта **143** дополнительно подтверждена с помощью методов гомо- и гетероядерной корреляции ($\text{COSY } ^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$), что позволило однозначно выполнить отнесение всех сигналов для каждого изомера (см. экспериментальную часть). Согласно ЯМР-спектрам, полученные соединения **142**, **143**, **145** и **146** представляют собой смеси двух изомеров в том же соотношении, что и у их синтетических предшественников – соответствующих сложных эфиров. Диол **144**, который был синтезирован из индивидуального изомера диэфира **139**, был выделен также в виде одного изомера.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C спиртов **142–146** подтверждают сохранение циклопропанового фрагмента в молекуле в процессе восстановления, при этом в протонных спектрах наблюдается сильнополюсное смещение сигналов, отвечающих циклопропановым протонам, на $\Delta\delta_{\text{H}}$ 0.3–0.4 м.д. по сравнению с соответствующими сигналами сложных эфиров. Для соединений **142–144** в спектрах ПМР сигналы протонов гидроксильной группы проявляются при δ_{H} 2.77, 2.85 и 1.24 м.д., соответственно, для спиртов **145** и **146** сигналы протонов гидроксильной группы перекрываются с сигналами протонов циклооктанового фрагмента. Кроме того, для всех полученных спиртов в области δ_{H} 3.3–3.6 м.д. присутствуют дублеты CH_2OH -группы с константами $^3J_{\text{H-H}} = 6.4\text{--}7.7$ Гц. В спектрах ЯМР ^1H спиртов **143** и **145** наблюдаются также сигналы протонов двойной связи восьмичленного цикла при δ_{H} 5.56 и 5.58 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных гидроксиметилциклопропанов в сильном поле (δ_{C} 17–28 м.д.) присутствуют сигналы циклопропановых атомов углерода с характерными КССВ $^1J_{\text{C-H}}$ 153–160 Гц. В области δ_{C} 59–67 м.д. присутствуют сигналы атомов углерода карбинольной группы с КССВ $^1J_{\text{C-H}} = 141\text{--}144$ Гц. Для спиртов **143** и **145** в области δ_{C} 122–136 м.д. спектр ЯМР ^{13}C содержит сигналы, отвечающие метиновым атомам углерода двойной связи.

Таблица 11. Восстановление циклопропанкарбоксилатов.



Эфир	Спирт	Выход, %	Соотношение изомеров**
 138	 142	74	1.8:1
 40	 143	91	1.7:1
 139	 144	98*	-
 39	 145	94	3:1
 140	 146	97	1.6:1

* В реакции восстановления использовался только один изомер циклопропанкарбоксилата **139**.

** Соотношение изомеров определялось по данным ЯМР ^1H спектров.

По причине плохой растворимости диэфира **139** в эфире для получения спирта **144** использовали обратное прибавление алюмогидрида лития к суспензии субстрата. Затем полученную реакционную смесь обрабатывали согласно стандартной методике.

2.4.2.3. Синтез циклопропанкарбальдегидов бицикло[6.1.0]нонанового ряда

Первоначально окисление спиртов **142–146** предполагалось проводить в системе ДМСО–оксалилхлорид, которая успешно использовалась в синтезе α - (метиленциклопропил)карбальдегида **135**. Действительно, карбинол **142** гладко окисляется комплексом оксалилхлорид–ДМСО, а альдегид **147** выделяется из реакционной смеси перегонкой с высоким выходом (79%). Однако оказалось, что данный метод не пригоден для синтеза более лабильных альдегидов **148–151**, поскольку для их выделения в индивидуальном виде из реакционной смеси требуется перегонка при довольно высоких температурах. Так, провести выделение полученного при окислении спирта **146** альдегида **151** (зафиксирован методом ЯМР-спектроскопии) не удалось из-за полного разложения соединения **151** в процессе перегонки.

Более удобным для получения полициклических альдегидов оказался метод Кори, в котором в качестве окислителя используется хлорхромат пиридиния [374]. В этом случае продукты реакции были легко выделены без перегонки фильтрованием реакционной смеси через силикагель.

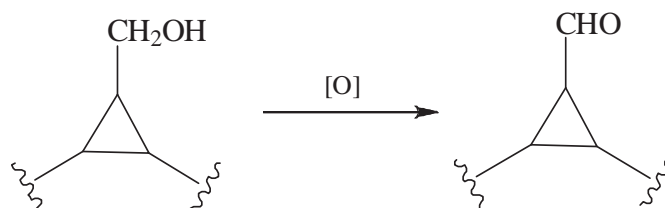
Реакции окисления спиртов **143–146** по методу Кори, адаптированные к получению циклопропанкарбальдегидов, протекали с количественными выходами (88–92%) (Таблица 12), однако все полученные альдегиды **148–151** характеризуются низкой устойчивостью при хранении и легко окисляются до соответствующих кислот в присутствии кислорода воздуха.

Все полученные в работе альдегиды **147–151** полностью охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{13}C , а впервые синтезированные соединения **148**, **149** и **151** также методом масс-спектрометрии и элементным анализом. Отметим, что на основании данных ЯМР можно сделать вывод, что в процессе окисления спиртов в соответствующие альдегиды соотношения стереоизомеров сохраняются.

В спектрах ПМР альдегидов **147–151** в сильном поле сигналы протонов трехчленного цикла перекрываются с сигналами протонов циклооктанового фрагмента, в слабом поле при δ_{H} 8.9–9.5 м.д. присутствуют сигналы, отвечающие протонам альдегидной группы, с характерными константами $^3J_{\text{H-H}} = 4.9\text{--}6.6$ Гц. Для подтверждения строения диальдегида **149** был использован метод двойного резонанса. В спектрах ЯМР ^{13}C в области δ_{C} 8–39 м.д. присутствуют сигналы атомов углерода циклопропановых и

циклооктановых фрагментов с КССВ $^1J_{C-H} = 154\text{--}168$ Гц и $119\text{--}129$ Гц, соответственно. Следует отметить, что сигналы, соответствующие циклопропановым атомам углерода, связанным с карбонильной группой, в значительной степени смещены в слабое поле (δ_C 30–39 м.д.) по сравнению с незамещенными атомами углерода (δ_C 7–15 м.д.). Сигналы атомов углерода альдегидной группы наблюдаются в характеристичной для них области (δ_C 199–202 м.д.) с КССВ $^1J_{C-H}$ 166–170 Гц.

Таблица 12. Реакции окисления циклопропанкарбинолов.



Спирт	Альдегид*	Выход, %	dr**
 142	 147	79	2.1:1
 143	 148	91	1.8:1
 144	 149	88***	—
 145	 150	91	3:1
 146	 151	94	1.6:1

*Альдегиды **147** и **151** получены по методу Сверна (ДМСО–оксалил хлорид), альдегиды **148–150** – по методу Кори (хлорхромат пиридиния).

** Соотношение изомеров определялось по данным ЯМР 1H спектров.

*** В реакции восстановления был использован только один изомер спирта **73**.

Альдегиды **148** и **151** были также охарактеризованы данными масс-спектрального анализа. Для обоих соединений в спектрах присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^+$ низкой интенсивности с m/z 150 и 164, соответственно. Распад альдегидов **148** и **151** под действием электронного удара является характерным для данного класса соединений, в частности, в обоих спектрах присутствует пик $[M-CHO]^+$ средней интенсивности с m/z 121 и 135, соответственно.

Таким образом, мы показали, что наиболее эффективным методом получения полициклических циклопропанкарбальдегидов является реакция окисления соответствующих циклопропанкарбинолов хлорхроматом пиридиния в хлористом метиле.

2.4.2.4. Синтез полициклических гидантоинов и циклопропилглицинов бицикло[6.1.0]нонанового и трициклодеканового рядов

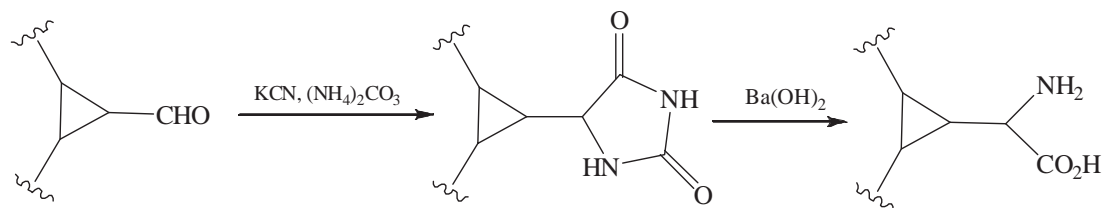
Для получения 5-замещенных гидантоинов **152–156** из альдегидов **147–151** мы использовали реакцию Штреккера в модификации Бухерера-Берга [375, 376] – взаимодействие альдегидов с KCN и $(NH_4)_2CO_3$ при нагревании до 60 °С в 50%-ном водно-спиртовом растворе.

Гидантоины **152–156** были получены с высокими выходами (75–90 %) (Таблица 13), однако вследствие их невысокой стабильности, мы не выделяли их в индивидуальном состоянии, а лишь отделяли от неорганических примесей и далее использовали в синтезе аминокислот.

Строение полученных нами гидантоинов **152–156** убедительно доказано методами ЯМР 1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **152–156** в слабом поле отсутствуют сигналы, соответствующие альдегидным атомам углерода, но появляются по две группы сигналов, отвечающих четвертичным атомам углерода пятичленного гетероцикла в области δ_C 158–170 и δ_C 176–188 м.д. Эти значения химических сдвигов карбонильных атомов углерода гидантоинов находятся в полном соответствии с известными литературными данными [364].

Кроме того, дополнительным подтверждением образования гидантоинов из соответствующих альдегидов является наличие сигналов метиновых групп в области δ_C 56–63 м.д. В соединениях **153** и **155** зафиксировано сохранение двойной связи (δ_C 123–137 м.д.).

Таблица 13. Синтез циклопропилглицинов, содержащих циклооктановый фрагмент.



Альдегид	Гидантоин	Выход	Аминокислота	Выход
 147	 152	75	 157	43
 148	 153	80	 158	52
 149	 154	82	 159	42
 150	 155	89	 160	49
 151	 156	91	 161	44

Следует отметить, что в процессе получения гидантоинов из альдегидов возникает новый асимметрический углеродный центр, поэтому количество изомеров увеличивается вдвое, а их соотношение в продуктах может отличаться от исходных карбонильных соединений (см. экспериментальную часть).

Гидролиз гидантоинов **152–156** под действием гидроксида бария проводили в течение нескольких дней, в результате чего были получены аминокислоты **157–161** с удовлетворительными выходами (43–52%) (Таблица 13).

Основной трудностью при получении аминокислот, зачастую, является выделение их из реакционной смеси в индивидуальном состоянии. Мы исходили из того, что используемый нами в качестве щелочного реагента $\text{Ba}(\text{OH})_2$ может быть легко удален из реакционной смеси добавлением избытка $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, который полностью осаждает

катионы бария. Однако оказалось, что маточный раствор помимо синтезированных аминокислот содержит неорганические примеси. Кроме того, полициклические аминокислоты **157–161** ограниченно растворимы в воде, что также затрудняет их выделение в индивидуальном виде. Для отделения остатков Ba^{2+} аминокислоты пропускали через колонку с ионообменной смолой Dowex-50WX8-100 и многократно перекристаллизовывали из водного метанола. Полученные аминокислоты были охарактеризованы методами ЯМР 1H , ^{13}C , и масс-спектрометрии. Состав аминокислот **158** и **161** был также подтвержден данными элементного анализа.

Данные спектров ЯМР 1H и ^{13}C полностью отвечают структуре полученных аминокислот. В протонных спектрах синтезированных соединений в сильном поле наблюдаются группы сигналов, отвечающие циклопропановым и циклооктановым протонам (δ_H 0.5–2.7 м.д.), а также в области δ_H 3.5–4.2 м.д. присутствуют дублеты протонов метиновых групп аминокислотного фрагмента. На основании спектров ЯМР ^{13}C можно сделать однозначный вывод, что гидролиз гидантоинового цикла происходит количественно, поскольку в слабом поле присутствуют лишь четвертичные сигналы $COOH$ -группы (δ_C 172–179 м.д.). Как правило, количество изомеров и их соотношение в парах аминокислота–соответствующий гидантоин оставалось неизменными, поскольку в процессе гидролиза не затрагиваются асимметрические центры.

В масс-спектрах аминокислот **157–161** пики молекулярных ионов имеют низкую интенсивность (не более 1%), фрагменты $[M-NH_2]^+$ также представлены в масс-спектрах малоинтенсивными пиками. Для аминокислот наиболее характерно элиминирование частицы $COOH$, в результате чего пик иона $[M-COOH]^+$ имеет либо максимальную интенсивность (в случае аминокислот **157** и **161**), либо близкую к максимальной (в случае аминокислот **158** и **160**). Заметной интенсивностью также характеризуются пики ионов с массой $[M-74]^+$, соответствующие выбросу частицы $CH(NH_2)COOH$. Для углеводородного остатка аминокислот наблюдается сходный характер фрагментации, который определяется расщеплением циклов и выбросом частиц C_nH_{2n} и C_nH_{2n+1} [342].

Таким образом, на основе аддуктов диазоуксусного эфира и алкенов путем трансформации функциональных групп, были синтезированы пять новых неприродных полициклических циклопропилглицинов в рацемической форме.

2.4.3. Разработка подходов к синтезу двухосновных полициклических аминокислот (167 и 177) – производных глутаминовой аминокислоты

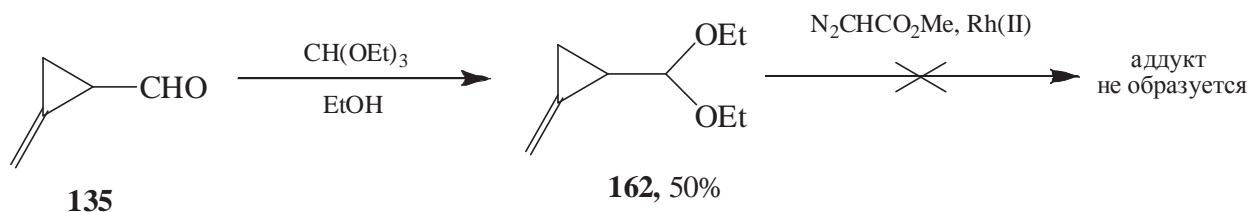
Направленный дизайн новых высокоэффективных биологически активных веществ рассматривается как одна из важнейших проблем современной органической химии. Актуальным направлением в рамках этой проблемы является конструирование новых

лигандов глутаматных рецепторов, включающее структурные модификации известных лигандов и способствующее увеличению их активности и селективности. В рамках данной работы в качестве важного этапа в разработке подходов к перспективным аминокислотам были изучены возможности введения второй карбоксильной группы в молекулы циклопропилглицинов и, соответственно, синтез двухосновных полициклических аминокислот – аналогов глутаминовой кислоты. Очевидно, что при переходе к синтезам двухосновных аминокислот спироциклического строения существенно возрастает сложность экспериментальных подходов.

На первоначальном этапе мы изучили реакции присоединения диазоуксусного эфира по двойной связи защищенных по функциональной группе спиртов или альдегидов с последующей серией превращений функциональных групп. В качестве модельных соединений для изучения подходов к двухосновным аминокислотам нами были выбраны синтетические предшественники α -(метилен)циклопропилглицина (**132**) – спирт **134** и карбальдегид **135**.

Ацеталь **162** был получен в результате реакции альдегида **135** с ортоэфиром, которая протекает с умеренным выходом. Строение ацеталя **162** было доказано с помощью данных ЯМР-спектров. В спектрах ЯМР ^1H ацеталя **162** присутствует характерный дублет, отвечающий протонам ОСНО-группы, в области δ_{H} 4.02 м.д и сигналы этоксигруппы (δ_{H} 3.38–3.62 м.д). В спектре ЯМР ^{13}C при δ_{C} 103.41 м.д. появляется сигнал метинового атома углерода ацетальной группы, а в области δ_{C} 15.16 м.д. и 60–61 м.д. – сигналы, отвечающие атомам углерода двух этоксигрупп. Однако оказалось, что образующийся ацеталь **162** не вступает далее в реакцию [1+2]-циклоприсоединения с диазоуксусным эфиром, по-видимому, из-за стерических особенностей своей молекулы и близости электроноакцепторной группы (схема 37).

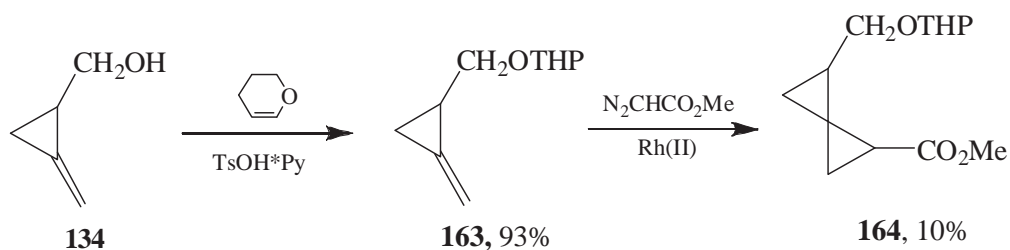
Схема 37.



При разработке синтетической схемы на основе метиленциклопропилкарбинола **134** мы использовали тетрагидропиранильную и триметилсилильную защитные группы исходного спирта. Реакция непредельного спирта **134** с дигидропираном протекает в мягких условиях, в результате чего с количественным выходом образуется

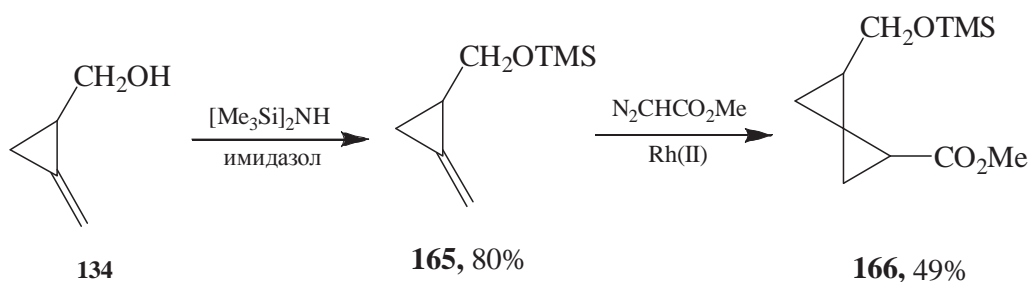
тетрагидропиранильное производное **163**, однако последующее присоединение к нему (метоксикарбонил)карбена происходит с низким выходом аддукта **164**, не превышающим 10 % даже после многократной обработки реакционной смеси этилдиазоацетатом (схема 38).

Схема 38.



Более успешным оказалось использование триметилсилильной защитной группы. В этом случае [1+2]-циклоприсоединение этилдиазоацетата к двойной связи соединения **165** с образованием аддукта **166** происходит с существенно большим выходом (схема 39).

Схема 39.



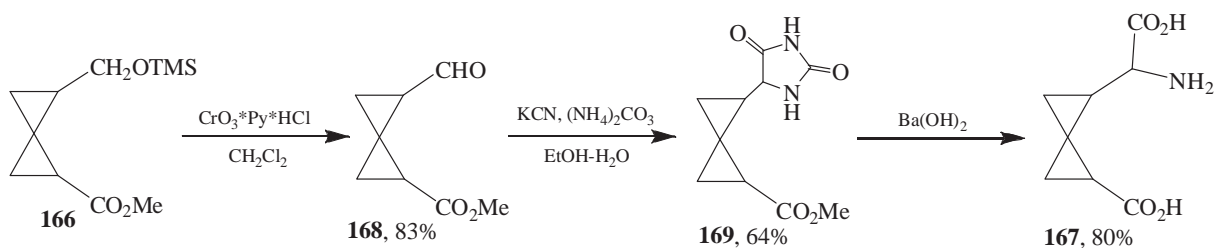
Строение и состав соединений **165** и **166** были убедительно подтверждены с помощью данных ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Согласно данным ЯМР-спектров спиропентановый эфир **166** образуется в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 4.5:3:3:1. В спектрах ПМР соединения **166** наблюдаются характерные сигналы, соответствующие протонам метильного фрагмента метоксикарбонильной группы в области δ_{H} 3.45–3.49 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы этой группы присутствуют при δ_{C} 51.06–51.10 м.д. (CH_3) и δ_{C} 173.61–174.47 м.д. ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектральным подтверждением состава и структуры полученного триметилсилильного производного **166** является присутствие в спектре пика молекулярного иона при m/z 228, а также характерных сигналов осколочных ионов $[\text{M}-\text{Me}]^+$, $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$ и $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OSiMe}_3]^+$ с m/z 213, 169 и 125, соответственно.

Далее эфир **166** был использован в синтезе целевого 4-карбоксиспиропентилглицина (**167**) (схема 40). Окисление соединения **166** пиридиний хлорхроматом с высоким выходом, приводит к лабильному альдегиду **168**, который далее был введен в реакцию гетероциклизации. Альдегид **168** был охарактеризован данными ЯМР-спектроскопии и

масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР соединения **168** присутствуют четыре набора сигналов в соотношении 3.5:3:2.5:1, соответствующие 4-м возможным диастереомерам. В ПМР-спектре протону СНО-группы формилспиропентана **168** соответствуют сигналы при δ_{H} 8.75–8.92 м.д., а атому углерода данного фрагмента – сигналы в слабopольной области углеродного спектра при δ_{C} 199.78–200.30 м.д. В масс-спектре альдегида **168** присутствует пик молекулярного иона с m/z 154.

Схема 40.



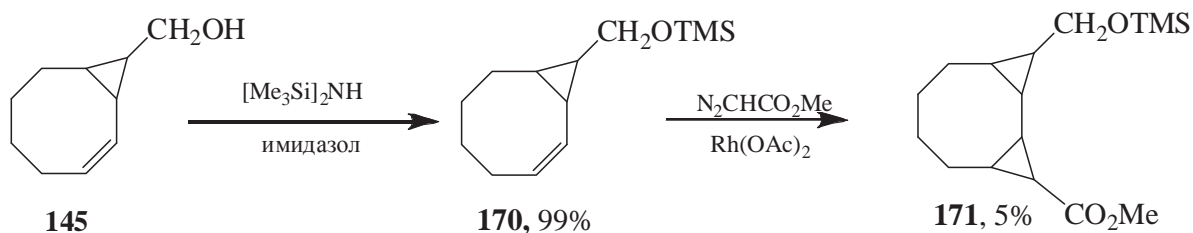
Гидантоин **169** был синтезирован из альдегида **168** с хорошим выходом. Следует отметить, что в его структуре присутствуют четыре асимметрических атома углерода. Таким образом, закономерным является наличие в спектре этого соединения восьми наборов сигналов, отвечающих 8-ми возможным диастереомерам, соотношение которых согласно данным ЯМР-спектров составляет 4:3.5:3:2.5:2:1.5:1:1. Для гетероцикла **169** характеристичными являются сигналы четвертичных атомов углерода гидантоинового фрагмента, которые наблюдаются в спектрах ЯМР ^{13}C при δ_{C} 167.99–170.21 и 184.75–186.70 м.д., а также атомов углерода метоксикарбонильной группы при δ_{C} 174.40–174.64 м.д.

Гидролиз гидантоина **169** под действием $\text{Ba}(\text{OH})_2$ с высоким выходом приводит к целевой аминокислоте **167**, синтезированной в виде смеси 8-ми диастереомеров в соотношении 8:6:5:5:4:3:1:1. Строение 4-карбоксиспиропентилглицина **167** было однозначно подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. В слабopольной области спектра ЯМР ^{13}C наблюдаются две группы сигналов при δ_{C} 172.87–173.95 и 179.07–181.17 м.д., соответствующие двум карбоксильным группам аминокислоты **167**. Атому углерода, связанному с амино- и карбокси-группой соответствуют сигналы в области δ_{C} 57.11–58.68 м.д.. В спектре ЯМР ^1H метиновые протоны амино(карбокси)метильного фрагмента проявляются в виде дублетов при δ_{H} 3.00 – 3.54 м.д. с характерными КССВ $^3J_{\text{HH}}$ равными 8.6–10.3 Гц.

Синтетический подход, основанный на циклопропанировании защищенных непредельных спиртов этилдиазоацетатом, был также использован нами для синтеза полициклических двухосновных аминокислот циклооктанового ряда (схема 41). Оказалось, что триметилсилильное производное **170**, полученное из соответствующего

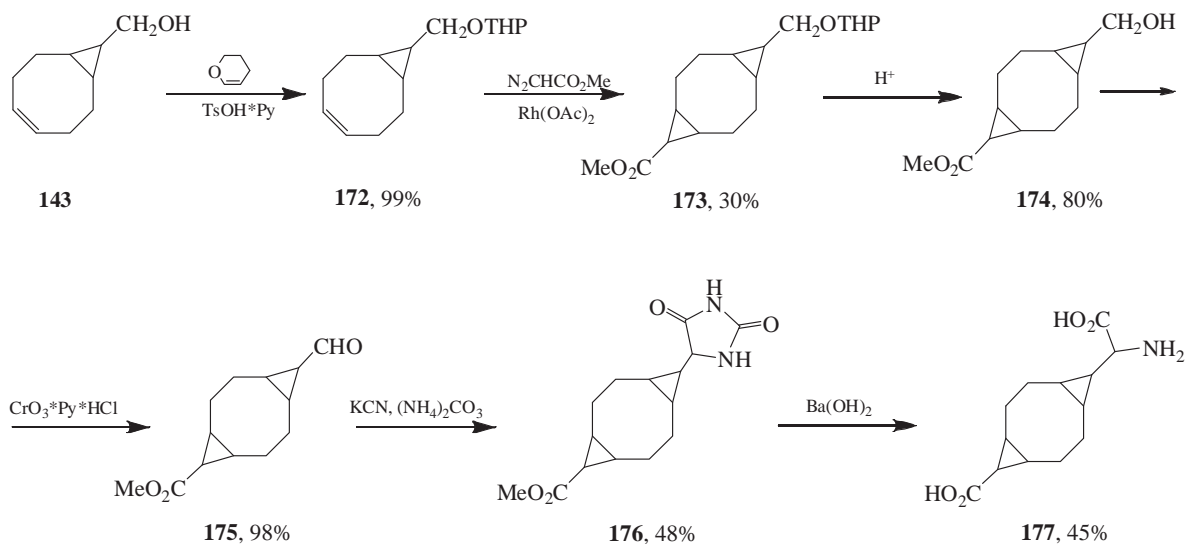
непредельного спирта **145**, присоединяет метоксикарбонилкарбен с образованием незначительных количеств аддукта **171**.

Схема 41.



В случае непредельного циклопропилкарбинола **143** следовало ожидать, что защитная группа будет в меньшей создавать стерические препятствия присоединению диазоуксусного эфира по двойной связи. Мы использовали тетрагидропиранильную защиту спиртовой группы карбинола **143** и оказалось, что взаимодействие метилдизаоацетата с алкеном **172** протекает с умеренным выходом (30%) (схема 42). Однако выделение трициклического эфира **173** из реакционной смеси оказалось препаративно сложной задачей, так как и продукт, и исходный олефин представляют собой жидкие высококипящие вещества с близкой хроматографической подвижностью. Эфир **173** был выделен в индивидуальном состоянии в результате частичной отгонки исходного алкена **172** и последующего хроматографического разделения смеси. В спектрах ЯМР соединения **173** присутствуют сигналы, отвечающие 4-м диастереомерам, в соотношении 3:3:1:0.5. Спектры аддукта **173** характеризуются отсутствием сигналов двойной связи; при этом возникают сигналы метоксикарбонильной группы при δ_{H} 3.47–3.53 м.д. и δ_{C} 51.4 для метильного заместителя и δ_{C} 174–175 м.д. для атома углерода карбонильной группы.

Схема 42.



Удаление тетрагидропиранильной защиты спиртовой группы аддукта **173** происходит в мягких условиях под действием каталитических количеств комплекса пиридин-*n*-толуолсульфокислота. Циклопропилкарбинол **174** был синтезирован в виде смеси 4-х стереоизомеров в соотношении 3.5:2:1.5:1, согласно данным ЯМР-спектров.

Окисление карбинола **174** пиридиный хлорхроматом приводит к получению альдегида **175**, строение которого было доказано с помощью данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и элементного анализа (см. экспериментальную часть). Далее из этого альдегида в результате двухстадийного синтеза по известным методикам была получена целевая двухосновная аминокислота **177**, строение и состав которой были установлены с помощью данных ЯМР-спектров и элементного анализа.

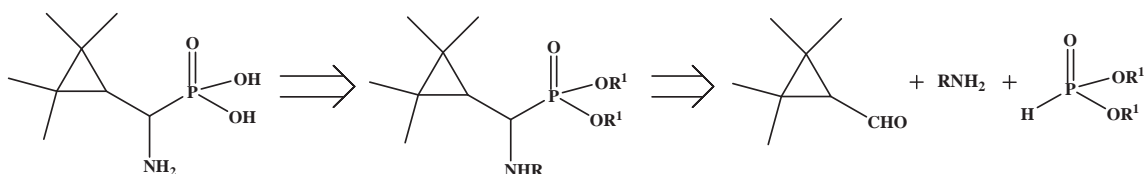
Спектр ЯМР ^1H аминокислоты **177** нехарактеристичен, поскольку происходит перекрывание сигналов восьмичленного и трехчленных циклов. В спектре ЯМР ^{13}C в сильном поле присутствуют 6 сигналов метиновых атомов углерода циклопропановых фрагментов (δ_{C} 25-27 и 28-31 м.д.); в слабом поле двум карбоксильным группам соответствуют два сигнала при δ_{C} 172.5 и 179.7 м.д.. Характеристичным также является сигнал атома углерода при δ_{C} 57.7 м.д. который отвечает СН-группе, связанной с амино- и карбоксигруппами.

Таким образом, мы разработали способы введения второй карбоксильной-группы в молекулы аминокислот циклопропилглицинового ряда и показали, что для этой цели предпочтительно использовать соответствующие циклопропилкарбинолы с триметилсилильной или тетрагидропиранильной защитой гидроксильной группы.

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

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время отсутствуют общие методы синтеза биоизостерных фосфоновых аналогов циклопропилглицинов. Мы предположили, что синтез α -циклопропилзамещенных α -аминофосфонатов может быть реализован в соответствии с нижеприведенной ретросинтетической схемой, исходя из циклопропанкарбальдегида (схема 43).

Схема 43.



Препаративно-удобным методом получения замещенных α -аминофосфонатов различного строения является реакция Кабачника-Филдса [377], основанная на трехкомпонентной реакции карбонильных соединений с первичными аминами и диалкилфосфитами. Для получения α -амино- α -циклоалканфосфонатов непосредственный интерес представляют альдегиды, содержащие малые циклы. Согласно литературным данным, реакционная способность подобных карбонильных соединений в реакциях аминифосфорилирования ранее не изучалась. Поэтому нами был синтезирован следующий ряд циклоалканкарбальдегидов **135**, **168**, **178–181** (Рисунок 6), которые далее были изучены в реакции Кабачника-Филдса.

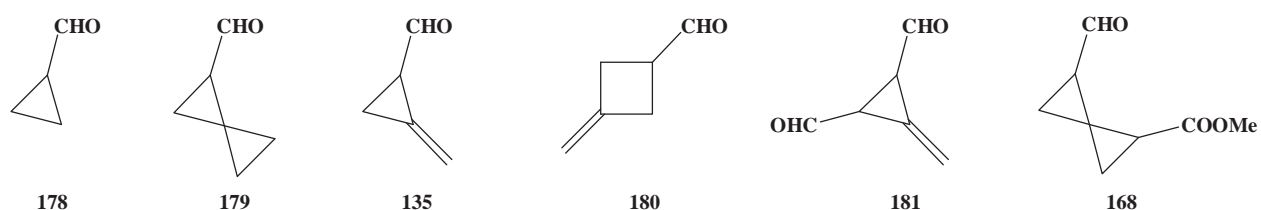


Рисунок 6. Альдегиды, содержащие малые циклы.

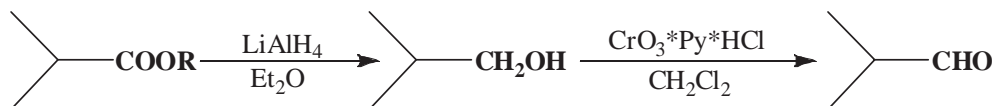
2.4.4.1. Синтез альдегидов, содержащих малые циклы

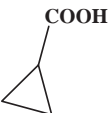
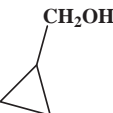
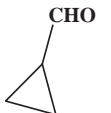



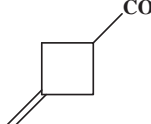
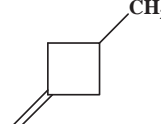
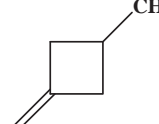
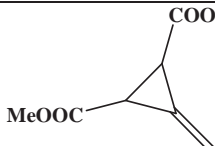
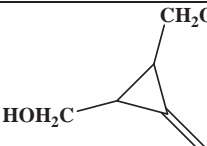
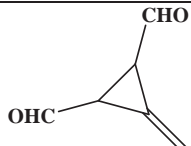
В качестве исходных соединений для синтеза карбальдегидов **178–181** мы использовали коммерчески доступную циклопропанкарбоновую кислоту **182**, а также полученные с помощью ранее известных методов метилспиропентанкарбоксилат **183** [378], 3-метиленциклобутанкарбоновую кислоту **184** [379] и сложный эфир кислоты Файста **185** [380] (Табл.14). Альдегид **135** был синтезирован нами ранее из метиленциклопропанкарбоновой кислоты **133** при получении аминокислоты **132** (см. раздел 2.4.3., схемы 26), а альдегид **168** – при получении аминокислоты **167** (см. раздел 2.4.3., схемы 30).

Синтез карбальдегидов был проведен по классической двухстадийной схеме восстановление–окисление: на первом этапе кислоты или их сложные эфиры **182–185** восстанавливали до спиртов, после чего спирты окисляли до альдегидов **178–181** в мягких условиях. Как и в случае получения циклопропилглицинов циклооктанового ряда для трансформации кислот и сложных эфиров до соответствующих альдегидов был использован алюмогидрид лития [381]. Действие данного реагента не осложнено побочными процессами и позволяет синтезировать целевые карбинолы с высокими выходами. Полученные результаты представлены в Таблице 14. Во всех случаях, кроме диэфира кислоты Файста **185**, реакции протекали с выходами, близкими к количественным. Умеренный выход диола **189**, вероятно, обусловлен присутствием в его

структуре двух спиртовых групп, что значительно увеличивает гидрофильность этого соединения и препятствует его полному извлечению при экстракции. Соединения **186–189** использовали для спектрального анализа и при проведении дальнейших химических превращений без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных циклопропанкарбинолов подтверждают их строение (см. Экспериментальную часть).

Таблица 14. Синтеза альдегидов, содержащих малые циклы.



Сложный эфир	Спирт	Выход, %	Альдегид	Выход, %
 182	 186	96	 178	44
 183	 187	86	 179	54
 184	 188	90	 180	38
 185	 189	51	 181	47

Эффективным методом получения альдегидов является реакция окисления первичных спиртов по методу Кори [374] с использованием в качестве окислителя комплекса $\text{CrO}_3 \cdot \text{Py} \cdot \text{HCl}$, в результате чего требуемый альдегид образуется без побочных продуктов и может быть легко выделен хроматографически с приемлемым выходом. Этот метод успешно применялся нами при получении полициклических циклопропанкарбальдегидов (см. раздел 2.4.2).

Введение спиртов **186–189** в реакцию окисления по методу Кори позволило нам получить искомые альдегиды **178–181** (Таблица 14). Умеренные выходы в случае альдегидов **178–180** связаны с их лабильности.

Все полученные в работе альдегиды охарактеризованы методом спектроскопии ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^1H альдегидов **178–181** в слабом поле при δ_{H} 8.6–9.8 м.д. наблюдаются сигналы, отвечающие протонам альдегидной группы, характеризующиеся КССВ $^3J_{\text{H,H}} = 5.2\text{--}6.8$ Гц. В сильном поле соединений **178**, **179**, **181** в области δ_{H} 0.9–3.1 м.д. присутствуют сигналы, соответствующие протонам циклопропанового фрагмента, а протонам четырехчленного цикла альдегида **180** в спектре этого соединения отвечают сигналы при δ_{H} 2.8–3.2 м.д. В соединениях **180** и **181** при окислении двойная связь не затрагивается ($\delta_{\text{H}} = 4.8\text{--}5.9$ м.д.).

Таким образом, осуществление последовательности реакций восстановления карбоновых кислот и сложных эфиров циклоалканового ряда и дальнейшего окисления полученных карбинолов привело к получению 6-ти альдегидов нетривиального строения, содержащих малые циклы – исходных соединений для получения новых циклопропановых аминоксидов.

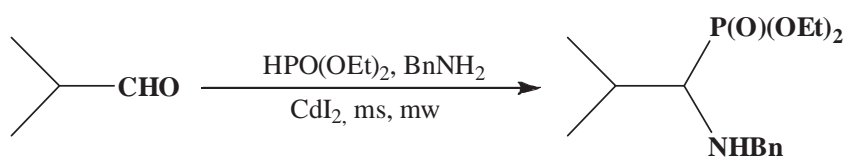
2.4.4.2. Изучение альдегидов, содержащих малые циклы, в реакции Кабачника-Филдса. Синтез α -аминофосфонатов циклопропанового и циклобутанового рядов

Получение α -аминофосфонатов по реакции Кабачника-Филдса хорошо изучено и подробно представлено в литературе. Зачастую, применение этого метода предполагает проведение реакций аминоксидирования в довольно жестких условиях (например, длительное нагревание в запаянной ампуле) и с использованием в качестве катализаторов активных кислот Льюиса [382, 383] (AlCl_3 , ZnCl_2 и др.) или металлсодержащих фталоцианинов [384–386]. Сравнительно жесткие условия проведения реакции делали невозможным использование классических методик применительно к альдегидам, содержащим лабильные циклопропановые или метиленициклоалкановые группировки. Нам удалось осуществить аминоксидирование серии альдегидов **135**, **168**, **178–181**, использовав метод синтеза α -аминофосфонатов в условиях микроволнового содействия в присутствии иодида кадмия (II), разработанный в группе М.М. Кабачник [387]. Этот метод позволил быстро (5–20 мин) и в мягких условиях синтезировать α -аминофосфонаты **190–194** с высокими выходами (Таблица 15). Для удаления образующейся в ходе реакции воды в реакционную смесь добавлялись молекулярные сита с размером пор 4 Å. На примере циклопропанкарбальдегида **178** было показано, что использование в качестве катализатора иодида кадмия (II) приводит к существенному ускорению реакции, увеличению конверсии исходных веществ и отсутствию побочных процессов. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью метода ЯМР ^{31}P . Конверсия альдегидов **135**, **168**, **178–180** в целевые 1-аминофосфонаты **190–194** при этом составила 70–80 %. Выделение синтезированных α -аминофосфонатов **190–194** осуществляли методом препаративной колоночной хроматографии. Предварительно через реакционную смесь

пропускали ток кислорода для окисления не вступившего в реакцию диэтилфосфита до хроматографически малоподвижного диэтилфосфата.

Аминофосфоновые эфиры **190–194** были синтезированы с хорошими выходами (66–75%) (Таблица 15). При вовлечении диальдегида **181** в реакцию Кабачника-Филдса в описанных выше условиях происходит образование неидентифицируемой смеси продуктов, и выделить целевой бис(1-аминофосфонат) нам не удалось. По-видимому, альдегид **181** неустойчив в условиях реакции ввиду наличия в структуре этого соединения двух формильных групп.

Таблица 15. Синтез аминофосфонатов, содержащих малые циклы.



Альдегид	Аминофосфонат	Время, мин	Выход, %
 178	 190	5	70
 179	 191	8	74
 135	 192	13	71
 180	 193	16	68
 168	 194	15	66

Все полученные в работе аминоксифосфонаты **190–194** были полностью охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{31}P и ^{13}C , а также методом масс-спектрометрии и элементным анализом. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **190** и **193** в области δ_{P} 21.81 и 26.93 м.д. присутствуют по одному сигналу, отвечающему атому фосфора диэтоксифосфорильной группы. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы, принадлежащие этокси-группам при δ_{H} 1.03–1.39 (CH_3) и 3.88–4.23 (OCH_2) м.д. и дублеты дублетов метиновой группы α -аминоксифосфонатного фрагмента при δ_{H} 2.20–2.80 м.д. с характерными КССВ $^3J_{\text{H,H}} = 8.85\text{--}9.23$ и $^3J_{\text{H,P}} 10.6\text{--}12.1$ Гц. Кроме того, в области δ_{H} 3.64–4.06 м.д. наблюдаются дублеты, соответствующие протонам бензильной группы с геминальными константами $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 13.14\text{--}13.52$ Гц, и сигналы протонов фенильной группы в области δ_{H} 7.07–7.37 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **190–194** характеристичными являются сигналы метиновых атомов углерода аминоксифосфонатной группы при δ_{C} 54.27–60.18 м.д., проявляющиеся в виде дублетов с константами $^1J_{\text{C,P}} = 145\text{--}166$ Гц, а также сигналы, соответствующие атомам углерода бензильных (δ_{C} 51–53 м.д.) и этокси-групп (δ_{C} 60–63 м.д.). В случае фосфонатов **190–192** отдельные сигналы, отвечающие циклопропановым атомам углерода, проявляются в виде дублетов с константами $^3J_{\text{C,P}} = 13.17\text{--}16.84$ Гц (см. Экспериментальную часть).

Следует отметить тот факт, что в процессе синтеза 1-аминоксифосфонатов из альдегидов возникает новый асимметрический углеродный центр, поэтому количество изомеров и их соотношение в продуктах может отличаться от исходных альдегидов. Действительно, в спектрах ЯМР аминоксифосфонатов **191** и **192**, в молекулах которых присутствуют по 2 асимметрических атома углерода, присутствуют по 2 набора сигналов, соответствующие двум диастереомерам. Отметим, что в случае метиленициклопропанкарбальдегида **135** реакция Кабачника-Филдса протекает с заметной стереоселективностью, и по данным спектров ЯМР для аминоксифосфоната **192** соотношение диастереомеров составляет 2:1. По данным спектров ЯМР ^{13}C спиропентановый аминоксифосфонат **194**, содержащий 4 асимметрических центра, был получен в виде смеси 7 диастереомеров в соотношении 28:22:17:14:9:6:2:2.

Состав соединений **190** и **194** был подтвержден с помощью метода MALDI-TOF спектрометрии высокого разрешения. Для соединения **190** присутствует пик молекулярного иона $[\text{M}]^+$ с m/z 297.1427, а для спиропентана **194** — пик $[\text{M}+1]^+$ с m/z 396.1977 соответственно. Для аминоксифосфонатов **191–193** состав был подтвержден данными элементного анализа.

Полученные α -аминофосфонаты **190–194** могут быть превращены в соответствующие α -аминофосфоновые кислоты путем стандартных превращений в результате удаления бензильной защитной группы [388] и гидролиза диэтоксифосфорильного фрагмента [304].

Таким образом, мы впервые изучили реакцию аминоксифосфорилирования в ряду альдегидов, содержащих малые циклы, в результате чего было получено пять новых аминоксифосфонатов, в том числе аминоксифосфоната **194** – непосредственного синтетического предшественника двухосновной аминоксифосфоновой кислоты, являющейся биоизостерным фосфоновым аналогом АСС и представляющей интерес в качестве потенциального лиганда метаботропных глутаматных рецепторов.

2.5. Синтез конформационно-жестких аналогов ГАМК – аминокислот спиропентанового, спирогексанового и изоксазольного рядов и их биоизостерных аналогов.

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

В настоящее время разработаны подходы только к отдельным представителям конформационно-жестких аналогов ГАМК, содержащих алициклические или гетероциклические фрагменты (см. Литературный обзор, раздел 1.3). Примеры синтеза циклических биоизостерных фосфоновых конформационно-жестких аналогов ГАМК в настоящее время в литературе отсутствуют.

В ходе компьютерного поиска новых потенциальных лигандов ГАМК-рецепторов на основе моделей структуры лиганд-связывающего домена ГАМК_C-рецептора был проведен докинг новых потенциально активных соединений, в т.ч. аминокислот циклопропанового ряда. Наилучшие результаты по предсказываемой активности лигандов по отношению к рецептору были получены для 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой (**195**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (**196**). Было показано, что аммонийные группы данных аминокислот участвуют в образовании солевых мостиков с остатками *Glu196* рецептора, а карбоксигруппы образуют солевой мостик с остатками *Arg104*. Все стереоизомеры спиропентановой аминокислоты **195** имеют предсказанную афинность одного порядка с ГАМК. Для спирогексановой аминокислоты **196** наблюдается сходная картина предсказанной афинности, однако большее расстояние между катионным и

анионным центрами позволяет предположить, что данное соединение способно проявлять антагонистическую активность. Структуры наиболее перспективных согласно компьютерному моделированию стереоизомеров аминокислот **195** и **196** приведены на Рисунке 7.

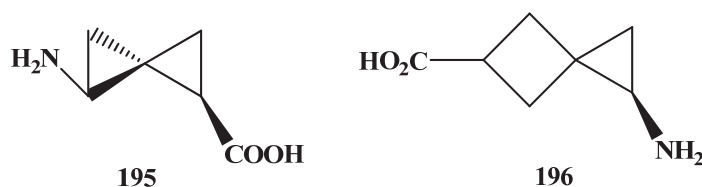


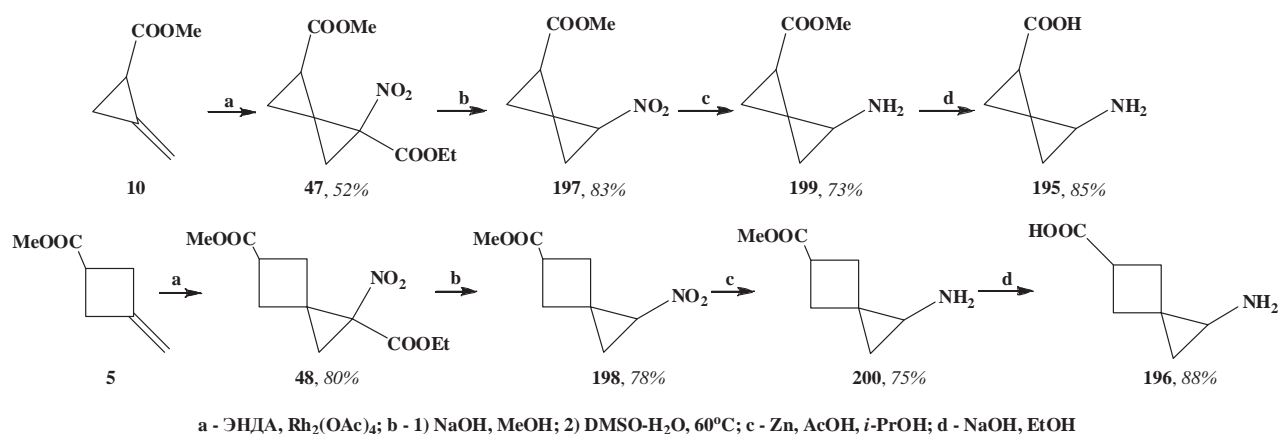
Рисунок 7. 4-Аминоспиро[2.2]пентанкарбоновая кислота (**195**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновая кислота (**196**).

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

2.5.1. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (**195** и **196**)

Реакция каталитического [1+2]-циклоприсоединения ЭНДА к алкенам, использованная нами для получения полициклических производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты (см. раздел 2.1), была положена в основу синтеза двух перспективных аминокислот, являющихся конформационно-жесткими аналогами γ -аминомасляной кислоты – 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (**195**) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (**196**) (схема 44).

Схема 44.



В данном случае принципиальное отличие от синтеза 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот заключается в удалении сложноэфирной группы, расположенной в α -положении к нитрогруппе. Для этих целей мы применили методику, которая ранее использовалась нами в синтезе нитротриангуланов (см. раздел 2.3), основанную на гидролизе и декарбоксилировании алкоксикарбонильной группы 1-нитроциклопропанкарбоксилатного фрагмента. В случае карбоксилатов **47** и **48** ситуация осложнялась тем, что в их структурах присутствуют по две сложноэфирных группы, вследствие чего существует возможность протекания гидролиза по двум положениям. По этой причине важным фактором является точный подбор условий реакции гидролиза, а именно, количества щелочи и времени проведения процесса. Мы обнаружили, что обработка 1-нитроциклопропанкарбоксилатов **47** и **48** спиртовым раствором NaOH (1 экв.) позволяет селективно омылять требуемую этоксикарбонильную группу без участия COOMe-фрагмента. При последующем нагревании полученных солей во влажном ДМСО происходит декарбоксилирование, которое приводит к получению метил-4-нитроспиро[2.2]пентан-1-карбоксилата (**197**) и метил-1-нитроспиро[2.3]гексан-5-карбоксилата (**198**) с высокими выходами. Соответствующие изменения в структурах веществ четко прослеживаются в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , в которых исчезают сигналы протонов и атомов углерода, соответствующих этоксикарбонильным группам. При этом в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **197** и **198** появляются мультиплеты в области δ_{H} 3.5–4 м.д., отвечающие связанным с нитрогруппой СН-фрагментам циклопропанового кольца. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сильнополюсный сдвиг сигнала атома углерода, связанного с нитрогруппой, на 5–7 м.д. в область с δ_{C} 60–63 м.д.

При выборе восстановительной системы для трансформации нитрогруппы в аминную перед нами стояли те же ограничения, что и в синтезе 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот (см. раздел 2.2.1). Поэтому для восстановления была использована хорошо зарекомендовавшая себя в синтезе циклопропановых аминокарбоксилатов и аминоксифонатов, система Zn–AcOH–*i*-PrOH. Нитроспираны **197** и **198** были успешно восстановлены до соответствующих аминов **199** и **200** с высокими выходами и приемлемой чистотой. Доказательством образования аминов служат уширенные синглеты амино-групп при δ_{H} 1.5–2.3 м.д. в спектрах ЯМР ^1H аминоэфиров **199** и **200**, а также заметное смещение в сильное поле сигналов, соответствующих протонам связанного с атомом азота метинового фрагмента циклопропана.

Для превращения спирановых аминокэфиров **199** и **200** в целевые аминокислоты была выбрана методика омыления сложноэфирной группы спиртовым раствором щелочи. Как и в случае 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот (см. раздел 2.2.1), реакция гидролиза протекает нацело в течение двух суток. Очистку синтезированных аминокислот **195** и **196** осуществляли методом ионообменной хроматографии с последующей перекристаллизацией из водного этанола, в результате чего целевые соединения были получены с высокими выходами (схема 44). В спектрах ЯМР полученных кислот отсутствуют сигналы, отвечающие протонам и атомам углерода метоксикарбонильной группы, в то время как остальные сигналы аналогичны сигналам аминов **199** и **200** (см. Экспериментальную часть).

Следует отметить, что синтезированные спиросочлененные циклопропановые аминокислоты **195** и **196**, принадлежат к принципиально новому классу конформационно-жестких аналогов γ -аминомасляной кислоты.

Для синтезированных аминокислот **195** и **196** были проведены *in vivo* испытания⁶, в которых оценка транквилизирующей и анксиолитической активности изучаемых соединений проводилась на модели агрессивного поведения крыс, спровоцированного электроболевым раздражением через электрический пол. Эксперименты по изучению биологической активности были выполнены на половозрелых крысах-самцах, выращенных в питомнике РАН «Рапполово». До экспериментов животных подвергали 14 дневному карантину и рандомизации.

Изучаемые аминокислоты **195** и **196** в трех дозах (0,1, 1 и 10 мг/кг) вводили экспериментальным животным внутривентрально за 40 минут до эксперимента. В качестве препарата сравнения использовали фармакопейную субстанцию Феназепам – 1 мг/кг. Контрольная группа крыс получала воду для инъекций (внутрибрюшинно – 1 мл/кг). Агрессивные реакции у крыс вызывали супрамаксимальным раздражением через электрический пол пары крыс (раздражение электрическим током величиной 1,5 мА). Критерием агрессивной реакции служила «драка» пары животных в стойке на задних лапах на протяжении 1–2 минут. Для каждой дозы исследуемой субстанции использовали группу из 6 пар животных. Результаты эксперимента приведены в Таблице 16.

⁶ Изучение физиологической активности проводилось в рамках сотрудничества с Центром психического здоровья РАН.

Таблица 16. Исследования физиологической активности аминокислот **195** и **196**

Препарат	Доза мг/кг	Порог агрессивности	
		М±м, секунд	% к контролю
Контроль (вода для инъекций)	1 мл/кг	30.5±2.3	100
Феназепам	1.0	58.3±4.1	191
Аминокислота 195	0.1	61.3±8.9	201
	1.0	50.2±3.5	165
	10	69.1±5.7	227
Аминокислота 196	0.1	35.5±2.8*	116
	1.0	47.8±3.3	157
	10	59.1±3.4	194

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

При внутрибрюшинном введении экспериментальным животным аминокислоты **195** во всех исследованных дозах наблюдали его выраженное антиагрессивное действие. Это выразилось в увеличении порогов агрессивности крыс в два раза при введении им аминокислоты **195** в дозах 0.1 мг/кг и 10 мг/кг по сравнению с показателем контрольной группы животных. В этих дозах заявленное соединение превосходило антиагрессивное действие Феназепама в дозе 1 мг/кг (Таблица 16). При внутрибрюшинном введении экспериментальным животным аминокислоты **195** в дозе 1.0 мг/кг порог агрессивности возрастал на 65% по сравнению с показателем контрольной группы животных.

Установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам аминокислоты **196** в дозе 1 мг/кг порог агрессивности увеличивался на 56% относительно показателя контрольной группы животных. При введении экспериментальным животным большей дозы (10 мг/кг), изменения порога агрессивности крыс были сравнимы с показателем порога агрессивности животных, получавших препарат сравнения – феназепам (Таблица 16).

Таким образом, в результате *in vivo* испытаний для обеих аминокислот **195** и **196** была зафиксирована значимая анксиолитическая активность, которая для аминокислоты **195** превышает соответствующие показатели фармпрепарата феназепама (Таблица 16).

2.5.2. Синтез 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой (201) и 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой (202) кислот

Следующая синтетическая задача, представлявшая интерес в рамках разработки подходов к синтезу новых конформационно-жестких аналогов ГАМК, заключалась в

создании препаративных методов синтеза 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты **201** и ее биоизостерного фосфонового аналога – 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты **202** (Рисунок 8), т.к. эти аминокислоты во многом изоструктурны спироновым аминокислотам **195** и **196**, показавшим высокую физиологическую активность.

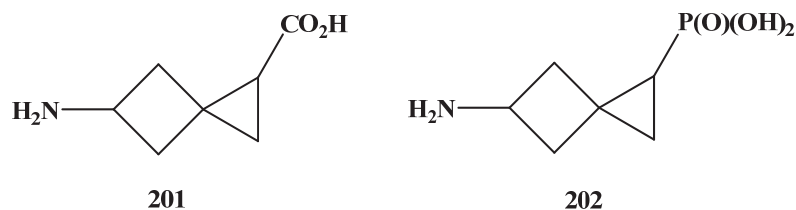


Рисунок 8. 5-Аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновая кислота (**201**) и 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновая (**202**) кислота.

Аминоспирогексанкарбоновая кислота **201** и аминоспирогексанфосфоновая кислота **202** представлены четырьмя стереоизомерами (Рисунок 9). Ключевой особенностью соединений **201 a,b** и **202a,b** является наличие сильного внутримолекулярного солевого мостика между аминогруппой и карбоксилкой функцией. В то же время, для изомеров **201 c,d** и **202 c,d** наблюдается сильно выраженное разделение зарядов. Вращение вокруг подвижных связей в аминокислотах **201 a,b** и **202a,b**, приводящее к разрыву солевого мостика, должно быть крайне невыгодным.

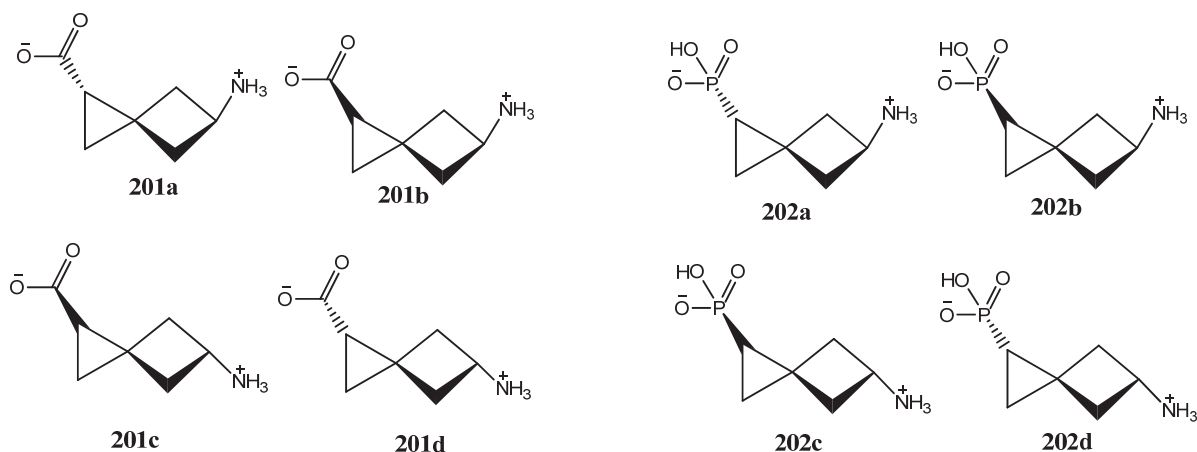


Рисунок 9. Стереизомеры аминокислот **201** и **202**.

Важно отметить, что в случае “свернутых” изомеров **201 a,b** и **202 a,b** при связывании их с рецептором внутримолекулярный солевой мостик разрушается, что дополнительно свидетельствует о невыгодности реализации такого способа связывания. В случае изомеров **201 c,d** и **202c,d** образуется солевой мостик с остатком Glu196, расположенным в глубине области связывания рецептора ГАМК_c и играющим, согласно нашей гипотезе, ключевую роль в инициации открытия канала.

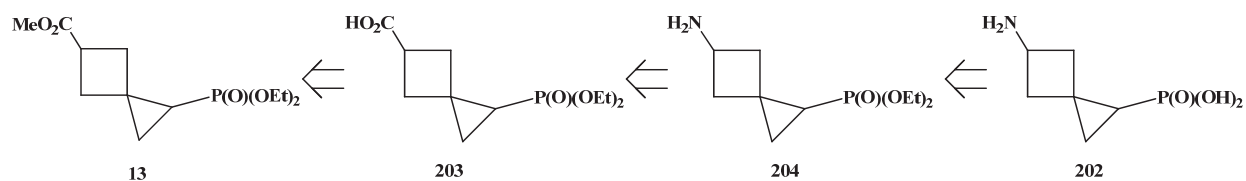
Результаты докинга изомеров аминоспирогексанкарбоновых кислот указывают, что соединения **201 a,b** не образуют оба солевых мостика с Arg104 и Glu196, а происходит связывание лигандов только по одному из этих сайтов. Такой способ связывания не позволяет утверждать, что изомеры **201 a,b** проявят достаточный уровень активности. Тогда как изомеры **201 c,d**, образуют оба солевых мостика, требуемых для проявления активности по отношению к рецептору ГАМК_c.

Аминоспирогексанфосфоновые кислоты докируются в целом аналогичным образом. Было установлено, что энергии связывания для фосфонатов несколько более выгодны вследствие наличия дополнительных водородных связей.

Исследования по молекулярному моделированию показали, что спиранивая аминокарбоновая кислота **201** должна проявлять скорее агонистическую активность, однако для фосфоновой аминокислоты **202** существует вероятность проявления антагонистической активности.

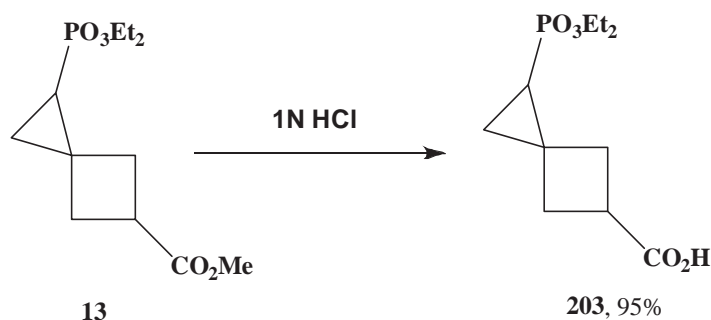
Мы разработали метод синтеза аминофосфоновой кислоты **202** из аддукта ДМФ с карбметоксиметиленциклобутаном **5**, включающий омыление метоксикарбонильного фрагмента диэфира **13**, превращение карбоксильной группы соединения **203** в аминную по реакции Курциуса и гидролиз фосфонатного фрагмента аминофосфонового эфира **204** (схема 45).

Схема 45.



Первоначально был проведен гидролиз соединения **13** до карбоновой кислоты **203** под действием разбавленной соляной кислоты (схема 46). Подтверждением образования кислоты **203** послужило отсутствие в спектрах ПМР и ЯМР ¹³C сигналов, отвечающих метильной группе сложноэфирного фрагмента, а также наличие в слабом поле протонного спектра уширенного синглета, соответствующего атому водорода карбоксильной группы. Остальные сигналы, в том числе и в спектре ЯМР ³¹P, имеют химические сдвиги, близкие к исходному эфиру **13**. Для доказательства состава полученной кислоты **203** был использован метод масс-спектрометрии высокого разрешения. В масс-спектре наблюдается сигнал молекулярного иона [M+H]⁺ при *m/z* 263.1045, соответствующий целевой кислоте **203**.

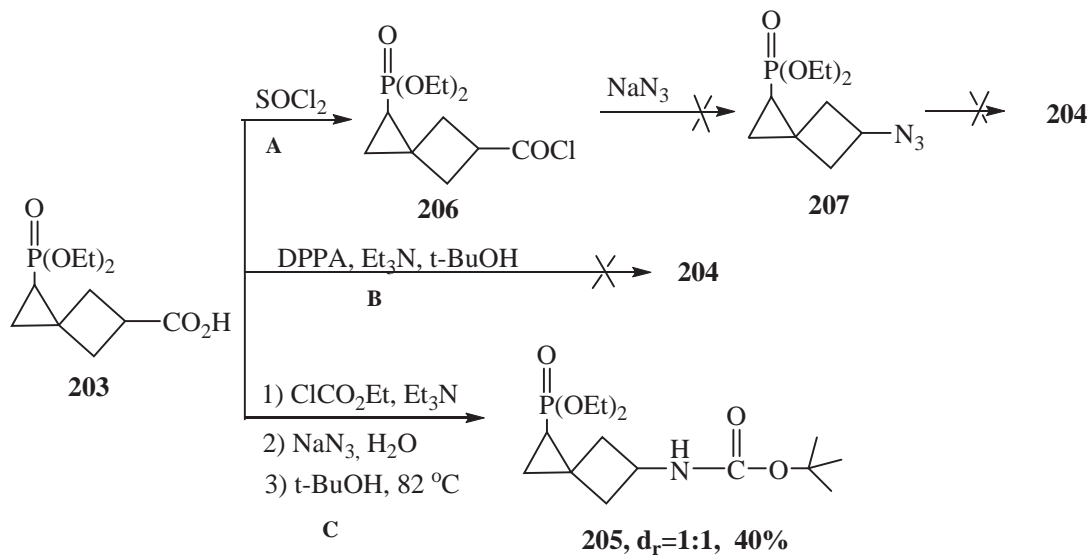
Схема 46.



Для получения аминов из карбоновых кислот в органической химии широко применяется реакция Курциуса, в основе которой лежит превращение ацилазидов в амины, либо в амиды.

Первоначально для получения спирогексанамида **205** нами была использована классическая методика [389] превращения кислот в Вос-защищенные амины, включающая получение хлорагидрида **206** из карбоновой кислоты под действием SOCl_2 . Полученный хлорангидрид **206** был охарактеризован спектрально и без дополнительной очистки был введен в реакцию с азидом натрия. Оказалось, что эта реакция протекает крайне неселективно, и выделение азида **207** приемлемой чистоты не представляется возможным (путь А, схема 47).

Схема 47.

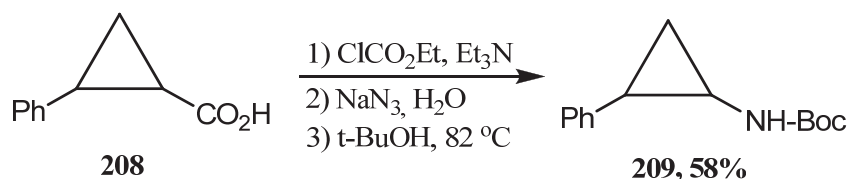


Второй подход к целевому амиду **205** заключался в использовании дифенилфосфорилазида (DPPA). Известно [343], что данный реагент ранее применялся для получения аминоксидов циклопропанового ряда. Однако мы обнаружили, что при взаимодействии кислоты **203** с DPPA в кипящем *трет*-бутаноле образуется смесь нескольких соединений, среди которых целевой амид **205** зафиксирован не был (путь В, схема 47).

Удачным подходом к получению амида **205** оказалось применение модифицированной реакции Курциуса с использованием этилхлорформиата [390]. В этом случае первоначально образуется смешанный ангидрид, который далее превращается в азид под действием азидата натрия. При этом не требуется выделения промежуточных продуктов реакции (смешанного ангидрида и азидата) в индивидуальном виде.

Данная методика была предварительно успешно отработана нами на примере модельного соединения – 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **208**, из которой в указанных условиях Вос-производное 2-фенилциклопропиламина **209** образуется с высокой чистотой без побочных продуктов раскрытия трехчленного цикла (схема 48).

Схема 48.



В оптимизированных условиях была проведена перегруппировка Курциуса для кислоты **203** (путь С, схема 47) с этилхлорформиатом с последующим термическим разложением промежуточно образующегося ацилазида в среде *трет*-бутанола. В результате нам удалось получить целевой амид **205** с умеренным выходом после хроматографической очистки. При выделении происходит частичное удаление *трет*-бутоксикарбонильной группы, что заметно снижает выход амида **205**, однако получаемый при этом аминофосфонат **204** также может далее использоваться в синтезе целевой аминофосфоновой кислоты **202**.

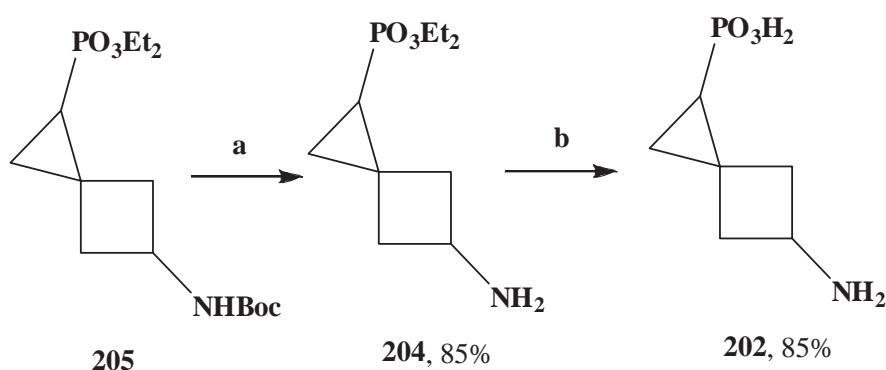
Состав и строение амида **205**, полученного в виде смеси двух диастереомеров в равном соотношении, были полностью подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектре ПМР характеристичными являются сигналы метиленового (δ_H 0.85–1.09 м.д.) и метинового (δ_H 0.70–0.80 м.д.) фрагментов циклопропанового кольца, метиленовых (δ_H 2.06–2.42 м.д.) и метинового (2.67–2.78 м.д.) сигналов циклобутанового кольца, а также сигналы метильных групп *трет*-бутильного фрагмента при δ_H 1.34 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C присутствуют характерные сигналы атомов углерода циклопропанового фрагмента, связанных с атомом фосфора, при δ_C 14.1 и 15.4 м.д. с характерной C–P-константой 192 Гц, сигналы метиленовых групп (δ_C 14.8 и δ_C 16.3 м.д.), а также сигналы, относящиеся к спироатомам углерода (δ_C 20.3 и δ_C 20.6 м.д.). Необходимо также отметить наличие сигналов при δ_C 28.3 и δ_C 79.1 м.д., отвечающих метильным группам и четвертичному атому углерода *трет*-бутильного фрагмента,

соответственно, а также сигнал атома углерода амидной группы при δ_C 155.0 м.д. В спектре ЯМР ^{31}P смещения сигналов атомов фосфора по сравнению со спектром исходной кислоты **203** не наблюдалось: присутствовали два сигнала относящиеся к двум диастереомерам при δ_P 28.35 и 28.57 м.д.

Для получения аминофосфоната **204** требуется удаление Boc-защиты, что было выполнено под действием 5N раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире согласно методике, предложенной Кожушковым с сотр. [391] для получения замещенных циклопропиламинов. Реакция протекает с высоким выходом, при этом полученный аминофосфонат **204** не требует дополнительной очистки (схема 49).

Схема 49.



a - 5N HCl, Et₂O; b - 1) Me₃SiBr, CH₂Cl₂; 2) пропиленоксид, этанол.

Доказательство структуры полученного амина **204** проводилось на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , а также масс-спектроскопии высокого разрешения. В спектрах ЯМР отсутствовали сигналы *трет*-бутильного фрагмента и амидной группы. Для сигналов, соответствующих спирогексановому фрагменту и диэтоксифосфорильной группе, существенных отличий в химсдвигах по сравнению со спектром исходного амида **205** не наблюдалось. В спектрах ЯМР ^{31}P фосфоната **204** можно отметить некоторое смещение сигналов атомов фосфора PO₃Et₂-фрагмента в сильнополюсную область до δ_P 27.2 и 27.9 м.д.

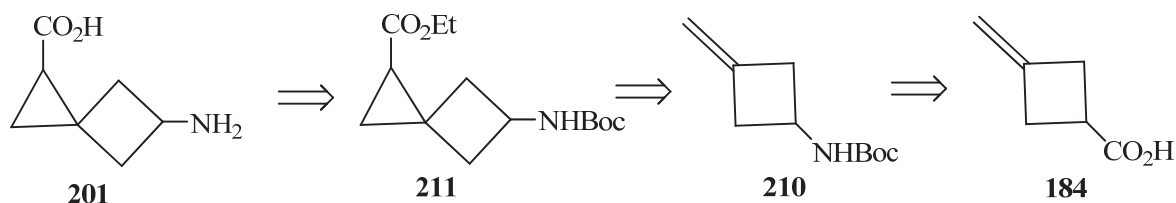
Для превращения диэтоксифосфорильной группы в фосфонатную был использован стандартный подход, основанный на взаимодействии фосфонового эфира с триметилсилилбромидом. В случае циклобутанфосфоната **204** реакция протекает с количественным выходом приводя к получению целевой аминофосфоновой кислоты **202**, которая была очищена методом перекристаллизации из смеси EtOH–вода (схема 49).

Строение полученной аминофосфоновой кислоты **202** было убедительно доказано методом спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C отсутствуют сигналы протонов и атомов углерода этильных групп, что однозначно подтверждает гидролиз фосфонатной группы. Химические сдвиги остальных групп исходных и конечных соединений как в

протонных, так и в углеродных спектрах имеют близкие значения, а в спектрах ЯМР ^{31}P наблюдается сильнополюсный сдвиг сигналов атомов фосфора до δ_{P} 26.–26.7 м.д. Состав аминокислоты **202** был подтвержден методом элементного анализа.

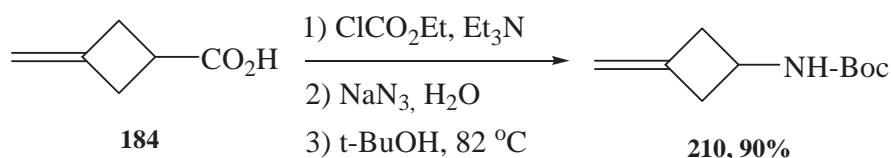
Для получения аминокислоты **201** нами была разработана синтетическая схема, включающая: 1) превращение карбоксилатной группы 3-(метилен)циклобутанкарбоновой кислоты **184** в *Boc*-защищенную аминогруппу в соответствии с реакцией Курциуса, 2) реакцию [1+2]-циклоприсоединения диазоуксусного эфира по двойной связи непредельного амида **210** и 3) удаление *tert*-бутоксикарбонильной защитной группы с последующим гидролизом этоксикарбонильного фрагмента (схема 50).

Схема 50.



Учитывая положительный опыт использования модифицированной методики проведения реакции Курциуса при получении спироциклического амида **205**, мы успешно применили ее для получения *Boc*-производного 3-метиленициклобутиламина **210** из непредельной кислоты **184** (схема 51). Строение полученного амида **210** было подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ПМР наблюдался сигнал, относящийся к метильным группам *tert*-бутильного фрагмента в сильнополюсной области при δ_{H} 1.42 м.д., а также уширенный синглет амидной группы в области δ_{H} 4.92 м.д. Двойная связь непредельной кислоты **184** не участвует в реакции, что подтверждается наличием мультиплета при δ_{H} 4.79–4.82 м.д. в спектре ЯМР ^1H полученного амида **210**, а также двух сигналов в характерной для алкенов области спектра ЯМР ^{13}C соединения **210** при δ_{C} 106.95 м.д. для метиленового и δ_{C} 142.26 м.д. – для четвертичного атома углерода. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения также наблюдались сигналы, отвечающие *tert*-бутоксикарбонильному фрагменту при δ_{C} 29.36, 79.28 и 155.11 м.д.

Схема 51.



Следующий этап синтеза аминокислоты **201** заключался в проведение реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазоуксусного эфира к защищенному по аминогруппе олефину **210**. Вначале реакцию каталитического [1+2]-циклоприсоединения данного диазоэфира к олефину **210** проводили в хлористом метиле при комнатной температуре в присутствии катализатора ацетата родия в количестве 5 мол. %. Однако оказалось, что в этих условиях присоединения этоксикарбонилкарбена к алкену **210** не происходит, а образуется исключительно смесь эфиров малеиновых и фумаровых кислот – продуктов димеризации карбена. Подобный результат означал, что двойная связь алкена **210** неактивна в карбеновых реакциях, возможными причинами чего является ее экранирование объемным *трет*-бутоксикарбониламидным заместителем и/или наличие электроноакцепторного этоксикарбонильного заместителя. Последняя причина менее вероятна, т.к. эфиры 3-метиленициклобутанкарбоновой кислоты способны присоединять диазоэфиры с высокими выходами (см. раздел 2.1).

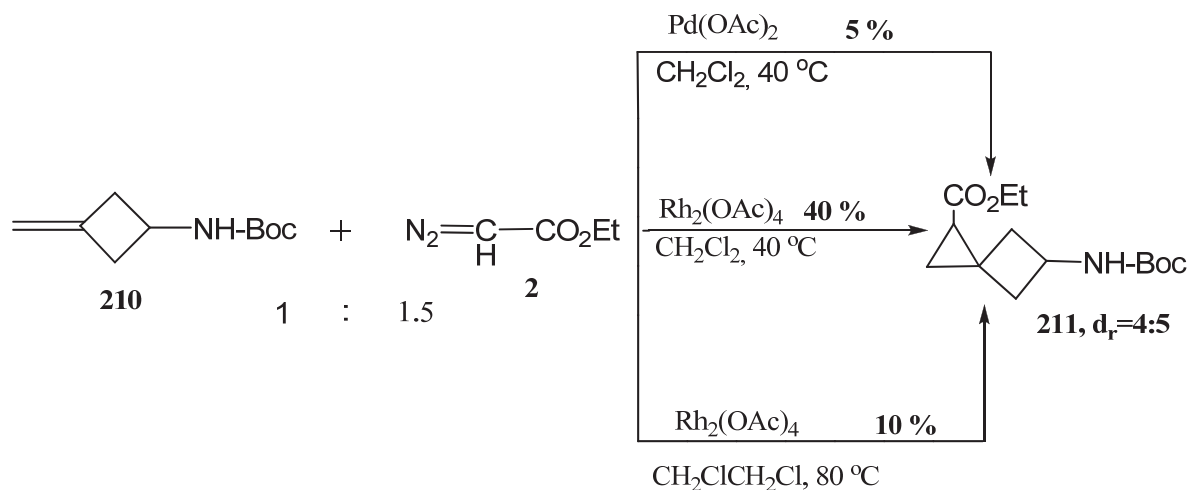
Анализ литературных данных по использованию диазоэфиров в синтезе аминокислот показал, что имеется небольшое число работ по присоединению диазоуксусного эфира к непредельным соединениям, содержащим в своей структуре амидные группы и/или объемные фрагменты [392–396]; при этом специальные исследования по оптимизации условий не проводились. В ряде случаев использовались более жесткие условия (нагревание), а также введение в реакцию с алкеном избытка диазоэфира и применение палладиевых катализаторов.

Проведение реакции алкена **210** с избытком диазоуксусного эфира сопровождается почти полной конверсией алкена, протекающей с образованием сложной смеси продуктов реакции, среди которых по спектрам ЯМР не удалось зафиксировать спиропентановый амид **211**.

Более успешным оказалось циклопропанирование алкена **210** при нагревании. Так, при использовании ацетата палладия в кипящем дихлорметане удалось зафиксировать спироаддукт **211** в следовых количествах (схема 52), а использование ацетата родия в данных условиях позволило получить спирогексан **211** с выходом 40 % после очистки с помощью метода препаративной колоночной хроматографии. Значительные потери целевого продукта **211** при выделении обусловлены трудностью разделения смеси, в которой также присутствуют продукты димеризации карбена и другие побочные продукты.

Амид **211** был получен в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 5:4, что говорит об отсутствии заметной диастереоселективности в реакции [1+2]-циклоприсоединении карбенов к 3-замещенным метиленициклобутанам.

Схема 52.

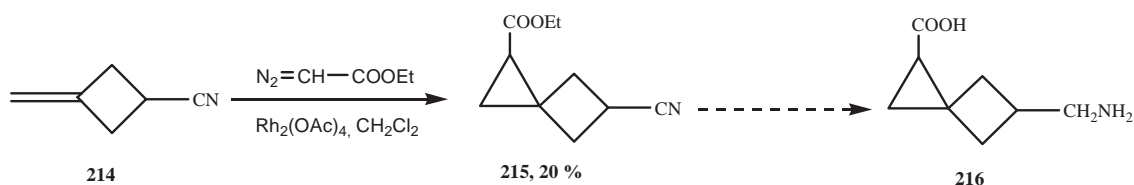


В протонном спектре полученного спироаддукта **211** характеристическими являются дублеты дублетов, принадлежащие трем различным протонам образующегося в ходе реакции циклопропанового кольца. Данные сигналы наблюдаются при δ_{H} 0.94 м.д., 1.10 м.д., 1.59 м.д. для минорного изомера и δ_{H} 1.01 м.д., 1.19 м.д., 1.55 м.д. для основного изомера. Были установлены все константы спин-спинового взаимодействия для данной системы протонов, что позволило выполнить однозначное отнесение двух из вышеуказанных сигналов к метиновым фрагментам циклопропанового кольца. Также в протонном спектре присутствуют сигналы, соответствующие сложноэфирным группам, в области δ_{H} 1.21–1.22 м.д. для протонов метильных и 4.06–4.08 м.д. для протонов метиленовых групп. Доказательством образования циклопропанового кольца является наличие в сильнополюной области спектра ЯМР ^{13}C серии сигналов, относящихся к атомам углерода трехчленного цикла, при δ_{C} 18.44 и 20.51 – для метиленовых фрагментов, δ_{C} 23.49 и 24.63 м.д. – для метиновых групп, а также два сигнала спироатомов углерода при δ_{C} 24.07 и 25.03 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C также присутствуют сигналы карбоксильных атомов углерода при δ_{C} 172.51 и 172.61 м.д., а также сигналы атомов углерода этильных фрагментов при δ_{C} 14.36 м.д. (метиленовые группы) и в области δ_{C} 60.22–60.28 м.д. (метиленовые группы). В масс-спектре высокого разрешения продукта реакции наблюдается сигнал соответствующий иону $[\text{M}+\text{Na}]^+$ при m/z 292.1519, что полностью подтверждает состав полученного спироанового эфира **211**.

Удаление Вос-защиты с амида **211** проводили под действием 5N раствора соляной кислоты в диэтиловом эфире по ранее отработанной для амида **205** методике (схема 53). Реакция протекает с хорошим выходом с образованием соответствующего гидрохлорида аминоэфира **212**, который был выделен в виде смеси двух диастереомеров. Доказательством образования гидрохлорида **212** является отсутствие в спектрах ЯМР ^1H и

образования комплекса ацетата родия с исходным нитрилом **214**. Поэтому, принимая во внимание низкий выход цианоспирогексанкарбоксилата **215**, который является синтетическим предшественником соответствующей спирогексановой аминокислоты **216**, использование реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения диазоуксунного эфира к алкенилцианидам в рамках предложенной нами синтетической схемы 55 следует признать нерациональным.

Схема 55.

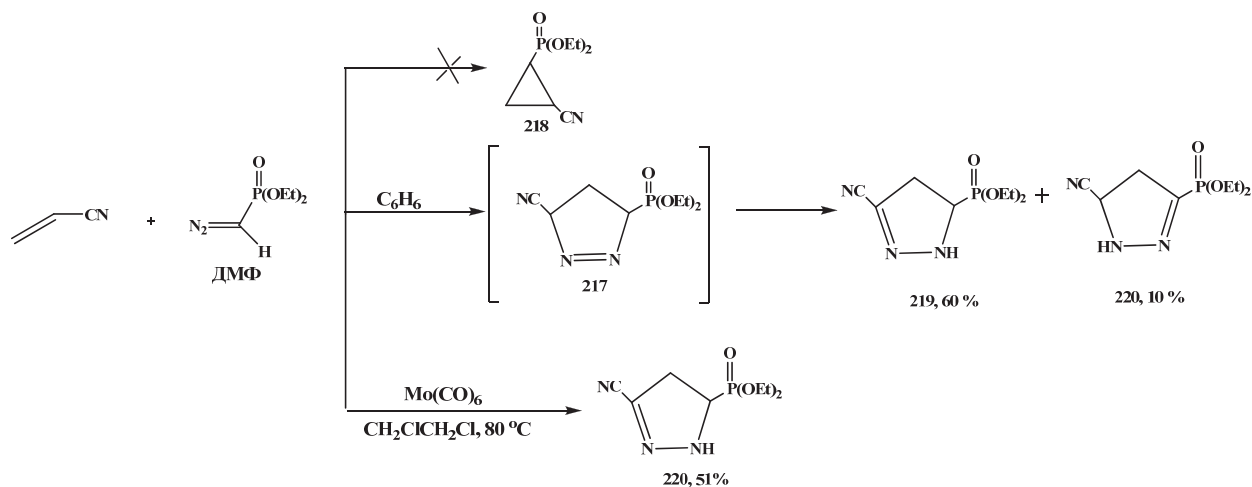


Первым примером в изучении реакционной способности ДМФ по отношению к цианозамещенным этиленам стала реакция этого диазофосфоната с акрилонитрилом. Реакция циклопропанирования акцепторнозамещенной двойной связи акрилонитрила ДМФ протекает по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 56). Предполагалось, что образующийся на первой стадии пиразолин-1 **217**, способен с выбросом молекулы азота превращаться в циклопропан **218**, поскольку такое превращение было ранее зафиксировано для продуктов взаимодействия диазоэфиров карбоновых кислот с цианоалкенами [397, 398]. Однако термодинамически более выгодным процессом в нашем случае оказался гидридный сдвиг в образующемся пиразолине **217**, приводящий к пиразолинам-2 **219** и **220** в соотношении 6:1, соответственно. Из литературных источников известно [399], что ингибирование процесса изомеризации пиразолинов-1 в пиразолины-2 происходит в присутствии гексакарбонила молибдена (от 5 до 20 мол. %). Однако и при $\text{Mo}(\text{CO})_6$ нами не был зафиксирован циклопропановый аддукт **218**; вместо него образовывался пиразолин-2 **219** с умеренным выходом (схема 56).

Строение 2-пиразолинов было доказано данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , а также результатами элементного анализа. В ПМР спектре для основного и минорного изомеров наблюдали уширенные синглеты в слабopольной области при δ_{H} 7.40 м.д. и δ_{H} 7.32 м.д., соответственно. В углеродном спектре характеристическими являлись сигналы атомов углерода, связанных с атомом фосфора, при δ_{C} 56.6 м.д. с константой $^2J_{\text{CP}} = 164$ Гц для основного изомера, и δ_{C} 143.6 м.д. с константой $^1J_{\text{CP}} = 232$ Гц для минорного изомера. В спектрах ЯМР ^{31}P химсдвиги сигналов фосфонатных групп пиразолинов **219** и **220** значительно отличаются: пиразолин **219**, содержащий алкилфосфонатный фрагмент, имеет в спектре сигнал при δ_{P} 19.82 м.д., в то время как для минорного пиразолина **220**, в

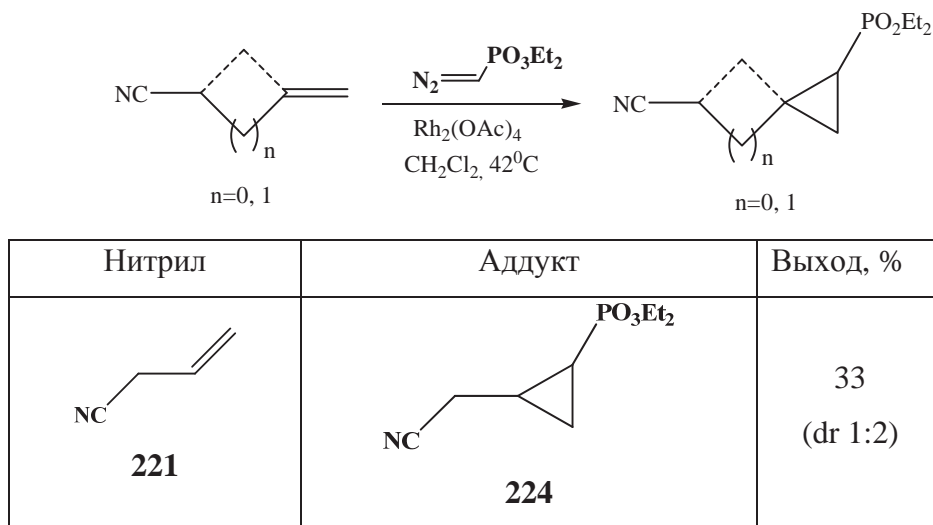
котором фосфонатная группа находится при двойной C=N-связи гетероцикла, сигнал атома фосфора наблюдается при δ_p 6.74 м.д.

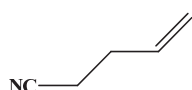
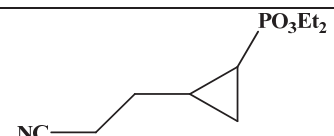

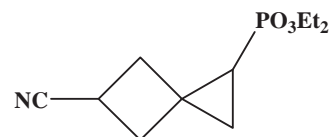
Схема 56.



Далее нами были изучены реакции каталитического [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к алкенилзамещенным нитрилам **221**–**223**. Оказалось, что в случае ациклических алкенилцианидов **221** и **222** реакции циклопропанирования в присутствии тетраацетата диродия протекают с пониженными (30–35%) выходами циклопропанфосфонатов **224** и **225**, в то время как для метиленициклобутанкарбонитрила **223** реакция протекает с умеренным выходом цианоспирогексанфосфоната **226** (Таблица 17). Использование в качестве катализатора октаноата родия не приводит к увеличению хемоселективности реакции.

Таблица 17. Реакции циклопропанирования алкенилзамещенных нитрилов под действием ДМФ.



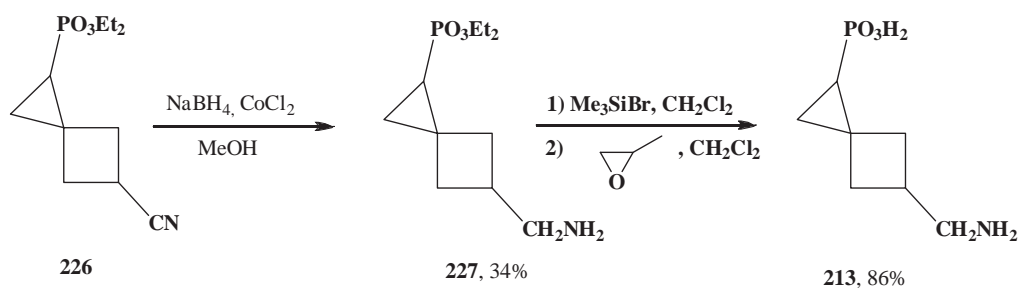
Нитрил	Аддукт	Выход, %
 <p style="text-align: center;">222</p>	 <p style="text-align: center;">225</p>	35 (dr 1:1)
 <p style="text-align: center;">223</p>	 <p style="text-align: center;">226</p>	49 (dr 1:1)

Строение циклопропанфосфонатов **224–226** было полностью подтверждено данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектре ПМР полученных аддуктов характеристичными являются сигналы образовавшегося циклопропанового кольца – метиновых фрагментов при δ_{H} 1.13–1.69 м.д., а также метиленовых фрагментов при δ_{H} 0.60–1.03 м.д. Сигналы метильных и метиленовых групп диэтоксифосфорильного фрагмента, проявляются при δ_{H} 1.26–1.34 и δ_{H} 4.09–4.21 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C следует отметить наличие характеристичных сигналов циклопропанового кольца при δ_{C} 9.35–16.71 м.д., соответствующих атомам углерода, связанным с атомами фосфора, что подтверждается наличием констант $^1J_{\text{CP}}$, равных 192 Гц, а также сигналы метиленовых и алкилзамещенных метиновых групп трехчленного цикла при δ_{C} 9.35–16.50 м.д., имеющие КССВ на атоме фосфора, составляющие 4–5 Гц; сигналы спироатомов углерода фосфоната **226** присутствуют в более слабopольной области δ_{C} 22.8–23.2 м.д. Наличие в структуре полученных соединений **224–226** цианогруппы подтверждается присутствием сигналов в слабopольной области спектра при δ_{C} 116.8–122.4 м.д. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **224–226** в характерной для циклопропанфосфонатов области при δ_{P} 27.0–27.9 м.д. присутствуют по 2 сигнала, отвечающие двум образующимся диастереомерам. Состав полученных цианофосфонатов **224–226** был подтвержден методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

С целью получения спирогексановой аминфосфоновой кислоты **213** – конформационно-жесткого биоизостерного аналога ГАМК – нами были изучены реакции восстановления нитрильной группы цианофосфоната **226** в различных восстановительных системах (LiAlH_4 [371–373], $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ [337–338], $\text{NaBH}_4\text{-CoCl}_2\text{-MeOH}$ [400, 401]).

Наиболее удачным вариантом оказалось использование NaBH_4 в присутствии хлорида кобальта (II). С помощью данного метода удалось селективно восстановить цианогруппу нитрила **226** в аминотетильный фрагмент; при этом образующийся в реакции аминофосфонат **227** не содержал примесей и не требовал дополнительной очистки (схема 57). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученного аминофосфоната **227** характеристичными являются сигналы метиленового фрагмента, связанного с аминогруппой, при δ_{H} 2.74–2.80 и δ_{C} 48.1–48.5 м.д. В спектре ЯМР ^{31}P наблюдаются сигналы при δ_{P} 30.0 и 30.1 м.д., отвечающие двум диастереомерам фосфоната **227**.

Схема 57.



Расщепление фосфонатной группы соединения **227** под действием триметилсилилбромида с последующей обработкой пропиленоксидом в этаноле гладко приводит к получению целевой аминофосфоновой кислоты **213** (схема 57), строение которой однозначно подтверждено данными ЯМР спектров (см. Экспериментальную часть).

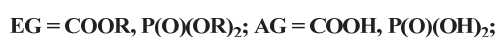
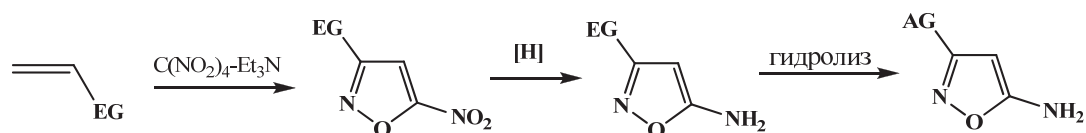
Таким образом, на основе реакции 3-метиленициклобутанкарбонитрила с диазофосфоновым эфиром был разработан метод получения новой аминотетилспирогексанфосфоновой кислоты **213** – конформационно-жесткого аналога ГАМК.

2.5.4. Синтез конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК изоксазольного ряда

Создание конформационно-жестких аналогов природных физиологически-активных веществ на основе соединений, содержащих ароматический гетероциклический фрагмент, является современным приемом медицинской химии по созданию селективных синтетических физиологически активных веществ [402]. Важную роль здесь играют изоксазолсодержащие соединения, поскольку они обладают разнообразной физиологической активностью, в частности, 5-аминотетилизоксазолы проявляют высокую агонистическую активность по отношению к ГАМК-рецепторам [403, 404].

Для получения конформационно-жестких и биоизостерных аналогов ГАМК, содержащих изоксазольный фрагмент, были изучены новые аспекты найденной нами ранее реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием тетранитрометана (ТНМ) в присутствии триэтиламина, приводящей к функционализированным 5-нитроизоксазолам [405]. Данная реакция является универсальным препаративным методом, позволяющим конструировать гетероциклы с разнообразными электроноакцепторными заместителями в 3- положении 5-нитроизоксазолов. Разработанная синтетическая схема получения целевых 5-аминоизоксазол-3-карбоновой и 5-нитроизоксазол-3-фосфоновой кислот включает также реакции восстановления 5-аминоизоксазолов и гидролиза сложноэфирной и фосфонатной групп (схема 58).

Схема 58.

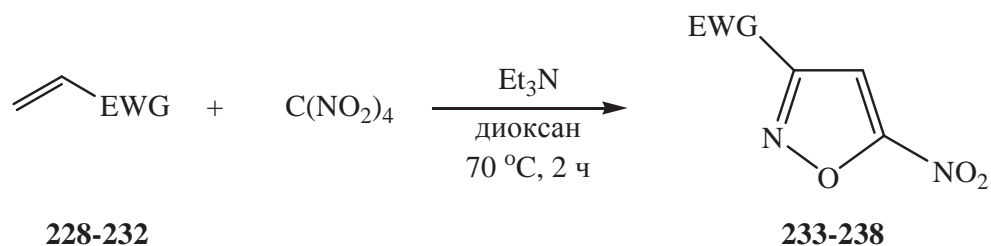


Для получения аминокислот изоксазольного ряда представляло интерес изучить реакцию гетероциклизации сложных эфиров α,β -непредельных карбоновых кислот под действием ТНМ, активированного триэтиламино. На примере модельного метилакрилата **228** было показано, что при комнатной температуре гетероциклизация протекает с выходом не превышающим 10%. Оптимальными условиями этого синтеза является нагревание реакционной смеси α,β -непредельного эфира **228** с ТНМ в присутствии триэтиламина в диоксане при 70 °С в течение 2 ч (Таблица 18).

Вовлечение в данную реакцию других эфиров акриловой кислоты **229–231**, а также винилфосфоната **232** приводит к получению с хорошими выходами алкоксикарбонил- и диэтоксифосфорилзамещенных 5-нитроизоксазолов **233–238** (Таблица 18).

В спектрах ЯМР 1H синтезированных нитроэфиров **233–237** характерным является сигнал, соответствующий протону изоксазольного цикла при δ_H 7.34–7.41 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C данных соединений – сигналы при δ_C 156.5–157.8 и 165.4–165.7 м.д., отвечающие четвертичным углеродным атомам гетероцикла.

Таблица 18.



Алкен	EWG	5-Нитроизоксазол	Выход*, %
228	CO ₂ Me	233	62
229	CO ₂ Et	234	75
230	CO ₂ CH ₂ Ph	235	60
231	CO ₂ Bu ^t	236	83
231	CO ₂ Bu- <i>n</i>	237	60
232	PO(OEt) ₂	238	86

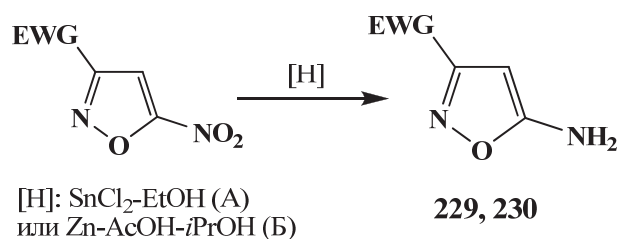
Строение диэтоксифосфорилзамещенного изоксазола **238** также было убедительно доказано с помощью данных спектров ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P. В спектре ПМР соединения **238** присутствует характеристичный сигнал метинового атома углерода изоксазольного фрагмента при δ_H 7.3 м.д., которому в спектре ЯМР ¹³C отвечает дублет при δ_C 104 м.д. с КССВ с атомом фосфора, составляющей 18 Гц. Сигналы четвертичных углеродных атомов гетероциклического кольца, связанных с фосфонатной и нитрогруппой, наблюдаются в виде дублета при δ_C 159.5 (*J*_{CP} = 211 Гц) и уширенного синглета при δ_C 165.5 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ³¹P фосфоната **238** наблюдается сигнал, отвечающий атому фосфора при δ_P -0.12 м.д.

Реакция восстановления была изучена на примерах 5-нитроизоксазолов **233** и **238**, содержащих метоксикарбонильную и фосфонатную группы в 3-м положении гетероцикла. В качестве восстановителей были опробованы известные «мягкие» системы, такие как Zn–NH₄Cl, Zn–CH₃COOH, Fe–CaCl₂, SnCl₂–HCl, SnCl₂–EtOH, гидразин-гидрат–Ni–Ra, HCO₂NH₄–Pd/C, амальгама Al.

Целевые 5-аминоизоксазолы **239** и **240** являются единственными продуктами реакции при использовании в качестве восстановителей систем SnCl₂–EtOH или Zn–AcOH–*i*-PrOH. При восстановлении нитроизоксазолов системой Zn–AcOH–*i*-PrOH наилучшие результаты были получены при проведении реакции в течение 3 ч при

температуре $-10-0^{\circ}\text{C}$ с использованием 3–4-кратного избытка цинка по отношению к нитроизоксазолу. При использовании в качестве восстановителя хлорида олова (II) оптимальным является использование 5-кратного избытка данного реагента по отношению к нитросоединению. Целевые аминокислоты были получены с наибольшими выходами, когда реакционная смесь выдерживалась при комнатной температуре в течение 20 минут. Увеличение избытка SnCl_2 и времени проведения реакции не приводило к заметному изменению выходов продуктов восстановления. В указанных условиях с высокими выходами были получены 5-аминоизоксазолы **239** и **240**, содержащие сложноэфирную или фосфонатную группы в 3-положении (Таблица 19).

Таблица 19.



5-Нитро-изоксазол	5-Амино-изоксазол	EWG	Выход, %*
233	239	COOMe	60 (А) 73 (Б)
238	240	P(O)(OEt) ₂	90 (А)

* Выходы определены после хроматографической очистки, в скобках указана восстановительная система

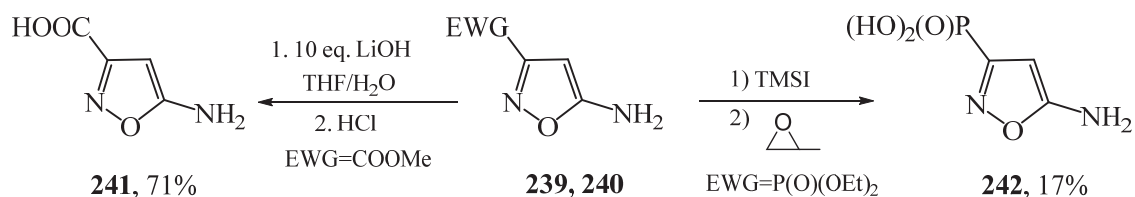
Следует отметить, что при восстановлении 5-нитроизоксазола **238** в стандартных условиях в реакционной смеси наряду с целевым амином присутствовал в соизмеримом количестве продукт неполного восстановления – 5-гидроксиламиноизоксазол. В этих случаях увеличение времени реакции (3 ч) и избытка SnCl_2 (7–10 экв.) позволяет избежать побочных процессов и приводит исключительно к целевому аминокислоту **240** с количественным выходом.

Строение и состав полученных 5-аминоизоксазолов **239** и **240** подтверждены данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрами высокого разрешения (HRMS-ESI) или элементным анализом. В спектрах ЯМР ^{13}C 5-аминоизоксазолов **239** и **240** присутствуют сигналы четвертичных атомов углерода C(3)- и C(5)-гетероцикла в близких областях δ_{C} 155–164 м.д. и δ 165–172 м.д., соответственно. Сигналы метинового атома изоксазольного кольца находятся при δ_{C} 78–82 м.д. В спектрах ПМР синтезированных аминокислот

сигнал протона гетероциклического фрагмента проявляется в необычно сильном поле для ароматических систем – при δ_{H} 5.4–5.5 м.д.

В результате гидролиза 5-аминоизоксазолов **239** и **240** в стандартных условиях (гидроксид лития и триметилсилилиодид с последующей обработкой пропиленоксидом, соответственно) были получены целевые 5-аминоизоксазолкарбоновая и 5-аминоизоксазолфосфовая кислоты **241** и **242** (схема 59).

Схема 59.



В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C полученных аминокислот **241** и **242** отсутствуют сигналы, отвечающие протонам и атомам углерода алкильных заместителей сложноэфирных фрагментов. В спектре ЯМР ³¹P аминокислотной кислоты **242** наблюдается смещение в слабое поле на ≈ 10 м.д. сигнала атома фосфора фосфорильной группы относительно химсдвига сигнала, соответствующего диэтоксифосфорильному фрагменту аминокислотного эфира **240**.

Таким образом, на основе реакций гетероциклизации коммерчески доступных эфиров акриловой кислоты и винилфосфоната под действием системы реагентов TBM–Et₃N с последующим восстановлением 5-нитроизоксазолов нами был разработан удобный метод синтеза новых аминокислот изоксазольного ряда, которые являются конформационно-жесткими и биоизостерными аналогами ГАМК.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на спектрометрах «Bruker AM-400» (рабочие частоты 400.1 и 100.6 МГц), “Varian VXR-400” (рабочие частоты 400 и 100 МГц), “Bruker DPX-300” (рабочие частоты 300 и 75 МГц), спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на спектрометре «Bruker AM-400» (рабочая частота 162.0 МГц). В качестве внутренних стандартов использовались сигналы растворителей (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.26$ м.д., DMCO-d_6 , $\delta = 2.49$ м.д., CD_3OD , $\delta = 3.31$ м.д., H_2O , $\delta_{\text{H}} 4.79$; ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.1$ м.д., DMCO-d_6 , $\delta = 39.5$ м.д., CD_3OD , $\delta = 49.0$ м.д., H_2O , $\delta_{\text{C}} 1.47$ м.д. для CH_3CN как внешнего стандарта; ^{31}P : 85% водный раствор H_3PO_4 в качестве внешнего стандарта, $\delta = 0$ м.д.). Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000 Д, калибровка — внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C. Элементный анализ был выполнен на приборе «Carlo Erba 1106». Масс-спектры получали на приборах “MC Finnigan MAT ITD-700” (энергия ионизации 70 эВ) и PE SCIX API 150 (электроспрей, положительная ионизация). Масс-спектры MALDI-TOF в положительных ионах получали на масс-спектрометре «Bruker Daltonic Ultraflex» (матрица 1,8,9-тригидроксиантрацен). Температуры плавления определяли на приборе Electrothermal 9100. Контроль за ходом реакций и чистотой химических веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (“Silufol-UV-254”). Препаративная колоночная хроматография выполнялась с использованием силикагеля 60 (230-400 mesh, Merck). Выделение и очистка полученных аминокислот проводилась методом ионообменной хроматографии с использованием смолы Dowex 50.

Все реагенты и растворители очищали и высушивали в соответствии со стандартными методиками [406].

Исходные олефины синтезировали по известным методикам: бициклопропилиден [407], 1-метилциклобутен [408], 3-метиленициклобутанкарбонитрил [409], метилениспиро[2.2]пентан [410], бицикло[6.1.0]нона-1-ен [411], винилциклопропан [412], 1,1-дициклопропилэтилен [413], 1,1-диизопропенилциклопропан [414], метиловый эфир 2-метиленициклопропанкарбоновой кислоты [415], диэтилвинилфосфонат [416].

Диазоэфиры синтезировали с использованием методик: нитродиазоуксусный эфир [321, 322], диазоуксусный эфир [418], диазофосфоновый эфир [314], трет-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетат [419]. Другие исходные соединения были получены

по следующим методикам: ТНМ [420], диэтил(нитрометил)фосфонат [421], 1,1-ди(бромметил)циклопропан [349], нитроциклопропан [347], 2-метиленциклопропанкарбоновая кислота [409].

Кроме того, в работе использовали коммерчески доступные метиленциклобутан, бициклобутилен, 4-метиленспиро[2.3]гексан, метиленциклопропан.

3.1. Реакции ДМФ с олефинами. Синтез циклопропанфосфонатов 11–16 [422]*

Общая методика. К интенсивно перемешиваемой смеси олефина (10 ммоль) и $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (11 мг, 0.025 ммоль, 5 мол % Rh) в дихлорметане (1 мл) в течение часа прибавили раствор ДМФ (178 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После окончания прибавления реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, растворитель упарили при пониженном давлении. Синтезированные циклопропанфосфонаты были выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир (ПЭ):этилацетат (ЭА) – 1:1).

Диэтиловый эфир (2-фенилциклопропил)фосфоновой кислоты (11).

Желтое масло, выход 71%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 54:46.

$R_f = 0.15$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 1.06–1.15 (3H+3H, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 1.17–1.20 (м, 1H+1H, c-Pr- CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.21–1.30 (м, 1H+1H, c-Pr- CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.33–1.41 (3H+3H, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 1.44–1.54 (м, 1H, c-Pr-CH, изомер **B**), 1.57–1.68 (м, 1H, c-Pr-CH, изомер **A**), 2.41–2.57 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры **A** и **B**), 3.60–3.89 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомер **A**), 4.08–4.16 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомер **B**), 7.09–7.11 (м, 1H+1H, Ar-CH, изомеры **A** и **B**), 7.17–7.21 (м, 1H+1H, Ar-CH, изомеры **A** и **B**), 7.24–7.29 (м, 2H+2H, Ar-CH, изомеры **A** и **B**), 7.36–7.38 (м, 1H+1H, Ar-CH, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 9.06 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 4.7$ Гц, c-Pr- CH_2), 13.54 (дд, $^1J_{\text{C,P}} = 195$ Гц, $^1J_{\text{C,H}} = 165$ Гц, c-Pr-CH), 16.19 (дкв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$ Гц, OCH_2CH_3), 16.25 (дкв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.6$ Гц, OCH_2CH_3), 21.10 (дд, $^1J_{\text{C,H}} = 162$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 3.4$ Гц, c-Pr-CH), 61.08 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 143$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.7$ Гц, OCH_2CH_3), 61.36 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 143$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Гц, OCH_2CH_3), 126.12 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 160$ Гц, Ar-CH), 126.62 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 160$ Гц, $2 \times \text{Ar-CH}$), 129.46 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 160$ Гц, $2 \times \text{Ar-CH}$), 136.76 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7.5$ Гц, Ar-C).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 12.68 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 166$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.7$ Гц, c-Pr- CH_2), 14.88 (дд, $^1J_{\text{C,P}} = 191$ Гц, $^1J_{\text{C,H}} = 165$ Гц, c-Pr-CH), 16.43 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3), 16.49 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3), 21.81 (дд, $^1J_{\text{C,H}} = 161$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 4.9$ Гц, c-Pr-CH), 61.93 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 145$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$ Гц, OCH_2CH_3), 61.96 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 145$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$ Гц, OCH_2CH_3),

* Здесь и далее по тексту символом * обозначаются ссылки на работы автора диссертации.

126.50 (д, $^1J_{C,H} = 161$ Гц, Ar-CH), 127.79 (д, $^1J_{C,H} = 160$ Гц, $2 \times$ Ar-CH), 128.53 (д, $^1J_{C,H} = 160$ Гц, $2 \times$ Ar-CH), 140.07 (д, $^3J_{C,P} = 3.06$ Гц Ar-C).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 27.71 (изомер А), 28.79 (изомер В).

Вычислено для $C_{13}H_{19}O_3P$, %: С 61.42, Н 7.48. Найдено, %: С 61.38, Н 7.53.

Диэтиловый эфир (спиро[2.3]гекс-1-ил)фосфоновой кислоты (12).

Желтое масло, выход 75%.

$R_f = 0.45$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.71 (ддд, $^3J_{H,H} = 6.4$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.8$ Гц, $^2J_{H,P} = 4.3$ Гц, 1H, c-Pr-CH), 0.93 (ддд, $^3J_{H,H} = 9.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 4.8$ Гц, $^2J_{H,P} = 9.8$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.05 (ддд, $^3J_{H,H} = 4.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 6.4$ Гц, $^2J_{H,P} = 18.7$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.27 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.30 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.93–2.14 (м, 4H, $2 \times$ c-Bu-CH₂), 2.20–2.27 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 2.43–2.56 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 3.97–4.13 (м, 4H, $2 \times$ OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 15.35 (дд, $^1J_{C,H} = 155$ Гц, $^1J_{C,P} = 192$ Гц, c-Pr-CH), 16.40 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, OCH₂CH₃), 16.46 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, OCH₂CH₃), 17.18 (дт, $^1J_{C,H} = 164$ Гц, $^2J_{C,P} = 5.7$ Гц, c-Pr-CH₂), 17.29 (д, $^2J_{C,H} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 25.64 (д, $^2J_{C,P} = 5.8$ Гц, C_{спиро}), 28.45 (д, $^2J_{C,H} = 138$ Гц, $^3J_{C,P} = 6.6$ Гц, c-Bu-CH₂), 30.89 (дт, $^2J_{C,H} = 138$ Гц, $^3J_{C,P} = 4.5$ Гц, c-Bu-CH₂), 61.24 (т, $^1J_{C,H} = 147$ Гц, OCH₂CH₃), 61.30 (т, $^1J_{C,H} = 147$ Гц, OCH₂CH₃).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 29.22.

Вычислено для $C_{10}H_{19}O_3P$, % С 55.05, Н 8.78. Найдено, %: С 54.90, Н 8.62.

Метилловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (13).

Желтое масло, выход 63%, смесь двух диастереомеров А/В = 58:42.

$R_f = 0.4$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 0.73–0.82 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры А и В), 0.90–1.16 (м, 2H+2H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.13–1.18 (м, 6H+6H, $2 \times$ OCH₂CH₃, изомеры А и В), 2.09–2.19 (м, 1H, c-Bu-CH₂, изомер А), 2.27–2.37 (м, 1H+1H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 2.39–2.48 (м, 1H+1H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 2.54–2.63 (м, 1H, c-Bu-CH₂, изомер В), 2.64–2.79 (м, 1H+1H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 3.13–3.29 (м, 1H+1H, c-Bu-CH, изомеры А и В), 3.63 (с, 3H, CO₂CH₃, изомер В), 3.64 (с, 3H, CO₂CH₃, изомер А), 3.96–4.10 (м, 4H+4H, $2 \times$ OCH₂CH₃, изомеры А и В).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер А: 16.25 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, $2 \times$ OCH₂CH₃), 16.61 (дд, $^1J_{C,P} = 192$ Гц, $^1J_{C,H} = 163$ Гц, c-Pr-CH), 16.83 (дд, $^1J_{C,H} = 162$ Гц, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, c-Pr-CH₂, изомер А), 21.99 (д, $^2J_{C,P} = 5$ Гц, C_{спиро}, изомер А), 33.30 (т, $^1J_{C,H} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 33.36 (т, $^1J_{C,H} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 33.57 (д, $^1J_{C,H} = 137$ Гц, c-Bu-CH), 51.58 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, CO₂CH₃), 61.26 (т, $^1J_{C,H} = 146$ Гц, $2 \times$ OCH₂CH₃), 175.35 (CO₂Me).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер В: 9.57 (дд, $^1J_{C,P} = 192$ Гц, $^1J_{C,H} = 165$ Гц, c-Pr-CH), 16.26 (т, $^1J_{C,H} = 162$ Гц, c-Pr-CH₂), 16.30 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, $2 \times$ OCH₂CH₃), 22.56 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, C_{спиро}), 30.92 (дт, $^1J_{C,H} = 141$ Гц, $^3J_{C,P} = 7$ Гц, c-Bu-CH₂), 32.13 (дт, $^1J_{C,H} = 138$ Гц, $^3J_{C,P} = 6$

Гц, с-Bu-CH₂), 33.45 (д, ¹J_{C,H} = 139 Гц, с-Bu-CH), 51.51 (кв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, CO₂CH₃), 61.32 (т, ¹J_{C,H} = 146 Гц, 2×OCH₂CH₃), 174.95 (CO₂Me).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 28.02 (изомеры А и В).

Вычислено для C₁₂H₂₁O₅P, % С 52.17, Н 7.66. Найдено, %: С 51.88, Н 7.62.

Диэтиловый эфир (диспиро[2.0.2.2]окт-1-ил)фосфоновой кислоты (14).

Желтое масло, выход 55%, смесь двух диастереомеров А/В = 53:47.

R_f = 0.35 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 0.08–0.13 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 0.15–0.21 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 0.24–0.30 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 0.32–0.39 (м, 1H+1H, с-Pr-CH₂), 0.40–0.43 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 0.67–0.72 (м, 1H+1H, с-Pr-CH₂), 0.77–0.82 (м, 1H+1H, с-Pr-CH₂), 0.93–1.00 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 1.13–1.18 (м, 1H, с-Pr-CH₂), 1.20–1.30 (м, 6H+6H, 2×OCH₂CH₃), 1.94–1.96 (м, 1H+1H, с-Pr-CH), 1.99–2.05 (м, 2H+1H, с-Bu-CH₂), 2.07–2.24 (м, 2H+2H, с-Bu-CH₂), 2.56–2.61 (м, 1H, с-Bu-CH₂), 3.96–4.07 (м, 4H+4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 8.30 (с-Pr-CH₂), 8.73 (с-Pr-CH₂), 9.89 (с-Pr-CH₂), 10.14 (с-Pr-CH₂), 10.36 (д, ¹J_{C,P} = 186 Гц, с-Pr-CH), 12.00 (д, ¹J_{C,P} = 192 Гц, с-Pr-CH), 13.94 (д, ²J_{C,P} = 6 Гц, с-Pr-CH₂), 14.07 (с-Pr-CH₂), 16.33 (2×OCH₂CH₃), 16.38 (2×OCH₂CH₃), 20.88 (с-Bu-CH₂), 23.22 (C_{спиро}), 24.55 (д, ³J_{C,P} = 6 Гц, C_{спиро}), 25.62 (д, ³J_{C,P} = 7 Гц, с-Bu-CH₂), 27.49 (2×с-Bu-CH₂), 30.88 (д, ²J_{C,P} = 5 Гц, C_{спиро}), 31.48 (C_{спиро}), 61.30 (2×OCH₂CH₃), 61.35 (2×OCH₂CH₃).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 28.59, 29.69.

Вычислено для C₁₂H₂₁O₃P, % С 59.00, Н 8.67. Найдено, %: С 58.81, Н 8.80.

Диэтиловый эфир (2-этоксициклопропил)фосфоновой кислоты (15).

Бесцветное масло, выход 86%, смесь двух диастереомеров А/В = 52:48.

R_f = 0.6 (ПЭ:ЭА – 1:1).

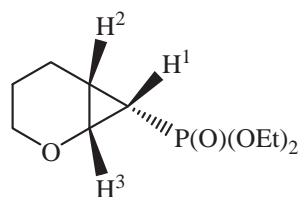
ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 0.88–1.14 (м, 2H+2H, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.17 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃, изомер В), 1.18 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃, изомер А), 1.21–1.26 (м, 1H+1H, с-Pr-CH, изомеры А и В), 1.27–1.33 (м, 6H+6H, 2×P(OCH₂CH₃), изомеры А и В), 3.48–3.62 (м, 2H+2H, с-Pr-CH₂+CH₂CH₃, изомеры А и В), 3.67–3.75 (м, 1H+1H, OCH₂CH₃, изомеры А и В), 4.01–4.17 (м, 4H+4H, 2×P(OCH₂CH₃), изомеры А и В).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 10.95 (д, ²J_{C,P} = 6 Гц, с-Pr-CH₂, изомер В), 11.13 (д, ²J_{C,P} = 5 Гц, с-Pr-CH₂, изомер А), 11.82 (д, ¹J_{C,P} = 192 Гц, с-Pr-CH, изомер А), 12.48 (д, ¹J_{C,P} = 194 Гц, с-Pr-CH, изомер В), 14.78 (OCH₂CH₃, изомеры А и В), 16.26 (д, ²J_{C,P} = 6 Гц, 2×P(OCH₂CH₃), изомеры А и В), 56.01 (д, ²J_{C,P} = 7 Гц, CНОEt, изомеры А и В), 61.40 (OCH₂CH₃, изомер А), 61.45 (OCH₂CH₃, изомер А), 61.82 (OCH₂CH₃, изомер В), 61.88 (OCH₂CH₃, изомер В), 66.43 (д, ⁴J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃, изомеры А и В).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 27.26 (изомер В), 27.36 (изомер А).

Вычислено для $C_9H_{19}O_4P$, % С 48.64, Н 8.62. Найдено, %: С 48.61, Н 8.84.

Диэтиловый эфир (2-оксабицикло[4.1.0]гепт-7-ил)фосфоновой кислоты (16).



Желтое масло, выход (72 %), смесь двух диастереомеров **A/B** = 62:38. После проведения колоночной хроматографии был выделен минорный изомер **B** с общим выходом 35%.

$R_f = 0.15$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.78 (ддд, $^3J_{H^1H^2} = 10.6$ Гц, $^3J_{H^1H^3} = 6.0$ Гц, $^2J_{H^1P} = 4.9$ Гц, $1H^1$, c-Pr-CH), 1.30 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times OCH_2CH_3$), 1.38–1.43 (м, $1H^2$, c-Pr-CH), 1.94–2.18 (м, 2H, c-HeX- CH_2), 2.19–2.27 (м, 1H, c-HeX- CH_2), 3.31–3.36 (м, 1H, CH_2O), 3.69–3.73 (м, 1H, CH_2O), 3.80–3.83 (ддд, $^3J_{H^3H^2} = 6.6$ Гц, $^3J_{H^3H^1} = 6.0$ Гц, $^2J_{H^3P} = 3.1$ Гц, $1H^3$, c-Pr-CH), 4.07–4.18 (м, 4H, $2 \times OCH_2CH_3$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 15.41 (дт, $^1J_{C,H} = 163$ Гц, $^2J_{C,P} = 5$ Гц, c-HeX-CH), 16.16 (дт, $^1J_{C,H} = 131$ Гц, $^3J_{C,P} = 6$ Гц, c-HeX- CH_2), 16.32 (кв, $^1J_{C,H} = 130$ Гц, OCH_2CH_3), 16.38 (кв, $^1J_{C,H} = 127$ Гц, OCH_2CH_3), 16.14 (дт, $^1J_{C,P} = 192$ Гц, $^1J_{C,H} = 168$ Гц, c-Pr-CH), 20.92 (т, $^1J_{C,H} = 130$ Гц, c-HeX- CH_2), 53.89 (дт, $^1J_{C,H} = 164$ Гц, $^2J_{C,P} = 7$ Гц, c-HeX-CHO), 60.92 (дт, $^1J_{C,H} = 146$ Гц, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 61.63 (дт, $^1J_{C,H} = 147$ Гц, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 64.61 (д, $^1J_{C,H} = 144$ Гц, CH_2O).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 25.99.

3.2. Реакции БДМФ с олефинами Синтез циклопропанфосфонатов 20–22 [422]*

Общая методика. К интенсивно перемешиваемой смеси олефина (10 ммоль) и тетраацетата диродия (11 мг, 0.025 ммоль, 5 мол % Rh) в дихлорэтано (1 мл) в течение часа прибавили раствор БДМФ (178 мг, 1 ммоль) в дихлорэтано (1 мл). После окончания прибавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, растворитель упаривали при пониженном давлении. Синтезированные циклопропанфосфонаты очищали методом препаративной колоночной хроматографии (элюент — ПЭ:ЭА – 1:1).

трет-Бутиловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)-2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (20).

Желтое масло, выход 71%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 59:41

$R_f = 0.50$ (50% EtOAc/ПЭ).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 1.04 (с, 9H, $3 \times CH_3$, изомер **B**), 1.07–1.10 (т, 6H, $2 \times OCH_2CH_3$, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, изомер **B**), 1.37 (т, 6H, $2 \times OCH_2CH_3$, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, изомер **A**), 1.49–1.53 (с, 9H, $3 \times CH_3$, изомер **A**), 1.75–1.92 (м, 2H, c-Pr- CH_2 , изомер **A**), 1.99–

2.13 (м, 2H, *c*-Pr-CH₂, изомер **B**), 2.84–2.93 (м, 1H, *c*-Pr-CH, изомер **A**), 2.94–3.05 (м, 1H, *c*-Pr-CH, изомер **B**), 3.53–3.88 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃, изомер **A**), 4.15–4.30 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃, изомер **B**), 7.20–7.38 (м, 5H+5H, Ph, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **A**: 16.17 (дкв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, ³J_{C,P} = 6 Гц, OCH₂CH₃), 16.23 (дкв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, ³J_{C,P} = 6 Гц, OCH₂CH₃), 17.93 (т, ¹J_{C,H} = 165 Гц, *c*-Pr-CH₂), 28.00 (кв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, 3×CH₃), 29.13 (д, ¹J_{C,P} = 197 Гц, *c*-Pr-C), 33.23 (д, ²J_{C,H} = 165 Гц, *c*-Pr-CH), 61.50 (дт, ¹J_{C,H} = 146 Гц, ²J_{C,P} = 6 Гц, OCH₂CH₃), 61.87 (дт, ¹J_{C,H} = 146 Гц, ²J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 82.10 (Me₃C), 127.15 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, Ar-CH), 127.71 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, 2×Ar-CH), 130.00 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, 2×Ar-CH), 135.20 (д, ³J_{C,P} = 5 Гц, Ar-C), 169.09 (CO₂*t*-Bu).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **B**: 15.48 (т, ¹J_{C,H} = 166 Гц, *c*-Pr-CH₂), 16.38 (дкв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, ³J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 16.45 (дкв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, ³J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 27.43 (кв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, 3×CH₃), 29.56 (д, ¹J_{C,P} = 188 Гц, *c*-Pr-C), 29.87 (д, ²J_{C,H} = 162 Гц, *c*-Pr-CH), 62.54 (дт, ¹J_{C,H} = 146 Гц, ²J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 62.60 (дт, ¹J_{C,H} = 146 Гц, ²J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 81.57 (Me₃C), 127.22 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, Ar-CH), 128.04 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, 2×Ar-CH), 129.09 (д, ¹J_{C,H} = 159 Гц, 2×Ar-CH), 134.73 (Ar-C), 165.38 (CO₂*t*-Bu).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 20.90 (изомер **A**), 23.42 (изомер **B**).

Вычислено для C₁₈H₂₇O₅P, % С 61.01, Н 7.68. Найдено, %: С 60.94, Н 7.80.

трет-Бутиловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты (21).

Растворитель — CH₂Cl₂. Бесцветное масло, выход 59 %.

R_f = 0.35 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.29–1.37 (м, 6H, 2×OCH₂CH₃), 1.47 (с, 9H, 3×CH₃), 1.56–1.59 (м, 2H, *c*-Pr-CH₂), 1.91–2.01 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂), 2.05–2.23 (м, 3H, *c*-Bu-CH₂), 2.29–2.38 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂), 2.63–2.71 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂), 4.08–4.21 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 16.30 (т, ¹J_{C,H} = 137 Гц, *c*-Bu-CH₂), 16.36 (кв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, 2×OCH₂CH₃), 25.32 (т, ¹J_{C,H} = 162 Гц, *c*-Pr-CH₂), 28.06 (кв, ¹J_{C,H} = 127 Гц, 3×CH₃), 28.72 (т, ¹J_{C,H} = 138 Гц, *c*-Bu-CH₂), 29.35 (дт, ¹J_{C,H} = 138 Гц, ²J_{C,P} = 6 Гц, *c*-Bu-CH₂), 30.38 (д, ¹J_{C,P} = 194 Гц, *c*-Pr-C), 35.07 (д, ²J_{C,P} = 3 Гц, C_{спиро}), 61.78 (дт, ¹J_{C,H} = 143 Гц, ³J_{C,P} = 7 Гц, OCH₂CH₃), 61.85 (дт, ¹J_{C,H} = 143 Гц, ³J_{C,P} = 8 Гц, OCH₂CH₃), 81.53 (Me₃C), 167.20 (д, ²J_{C,P} = 9 Гц, CO₂*t*-Bu).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 22.25.

Вычислено для C₁₅H₂₇O₅P, % С 56.60, Н 8.55. Найдено, %: С 56.52, Н 8.58.

1-трет-Бутиловый эфир 5-метилового эфира 1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-1,5-дикарбоновой кислоты (22).

Выход 72 %, смесь двух диастереомеров **A/B** = 58:42.

R_f = 0.20 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) для смеси двух изомеров: 1.30–1.38 (м, 6H+6H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 1.47 (с, 9H, $3\times\text{CH}_3$, изомер **B**), 1.48 (с, 9H, $3\times\text{CH}_3$, изомер **A**), 1.59–1.68 (м, 2H+2H, *c*-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.29–2.55 (м, 3H+2H, *c*-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.58–2.65 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂, изомер **B**), 2.87–2.94 (м, 1H+1H, *c*-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 3.14–3.30 (м, 1H+1H, *c*-Bu-CH, изомеры **A** и **B**), 3.68 (с, 3H, OCH₃, изомер **B**), 3.71 (с, 3H, OCH₃, изомер **A**), 4.07–4.18 (м, 4H+4H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 16.44 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 16.49 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 25.01 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 167$ Гц, *c*-Pr-CH₂, изомер **B**), 25.16 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 167$ Гц, *c*-Pr-CH₂, изомер **A**), 28.13 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, $3\times\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 29.76 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 194$ Гц, *c*-Pr-C, изомер **A**), 30.50 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 192$ Гц, *c*-Pr-C, изомер **B**), 31.46 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 143$ Гц, *c*-Bu-CH₂, изомер **A**), 31.96 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 140$ Гц, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, *c*-Bu-CH₂, изомер **B**), 32.23 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Гц, *c*-Bu-CH₂, изомер **A**), 32.31 (C_{спиро}, изомер **A**), 32.34 (C_{спиро}, изомер **B**), 32.96 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, *c*-Bu-CH, изомер **B**), 32.98 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, *c*-Bu-CH, изомер **A**), 33.11 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Гц, *c*-Bu-CH₂, изомер **B**), 51.80 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 149$ Гц, OCH₃, изомер **B**), 51.91 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 149$ Гц, OCH₃, изомер **A**), 61.98 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 143$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомер **A**), 62.15 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 145$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомер **B**), 82.05 (Me₃C, изомеры **A** и **B**), 166.97 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 8$ Гц, CO_2t -Bu, изомер **B**), 167.09 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 9$ Гц, CO_2t -Bu, изомер **A**), 174.87 (CO_2Me , изомер **B**), 175.66 (CO_2Me , изомер **A**).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 21.50, 21.55.

Вычислено для C₁₇H₂₉O₇P, % С 54.26, Н 7.72. Найдено, %: С 54.08, Н 7.77.

3.3. Реакция ЭНДА с олефинами. Синтез циклопропанкарбоксилатов 43–55, 59, изоксазолин-*N*-оксидов 56–58, гидроксамовой кислоты 60 [423, 424]*

Общая методика. К интенсивно перемешиваемой смеси олефина (10 ммоль) и тетраацетата диродия (11 мг, 0.025 ммоль, 5 мол % Rh) в дихлорметане (1 мл) в течение 20 мин прибавили раствор ЭНДА (160 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали еще 2 ч, растворитель упарили при пониженном давлении. 1-Нитроциклопропанкарбоксилаты (и изоксазолин-*N*-оксиды) были выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии (элюент – 0–25% EtOAc/ПЭ).

Этиловый эфир 1-нитро-спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (43).

Бесцветное масло, выход 85%.

R_f 0.45 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.12–1.26 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, *cy*-Pr), 1.30 т (3H, CH₃, $^3J = 7.1$), 2.13 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.7$), 2.38 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.7$), 4.28 к (2H, OCH₂, $^3J = 7.1$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.13 (CH_2 , *cy-Pr*), 7.92 (CH_2 , *cy-Pr*), 14.09 (CH_3), 22.45 (CH_2 , *cy-Pr*), 25.72 (C_{spiro}), 62.70 (OCH_2), 70.33 (C), 164.93 (CO_2Et).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 168 (8), 156 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 140 [$\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$] $^+$ (16), 129 (3), 111 (68), 65 [C_5H_5] $^+$ (75), 53 (30), 39 [C_3H_3] $^+$ (62), 29 [C_2H_5] $^+$ (100).

Найдено, %: С 51.71, Н 6.12 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 51.89, Н 5.95.

Этиловый эфир 1-нитро-спиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты (44).

Бесцветное масло, выход 88%.

R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 1.83 д (1H $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.8$), 1.90-2.10 м (2H, *cy-Bu*), 2.14 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.8$), 2.20-2.35 м (2H, *cy-Bu*), 2.40-2.60 м (2H, *cy-Bu*), 4.27-4.15 м (2H, OCH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 13.90 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 15.37 (CH_2 , *cy-Bu*, $^1J_{\text{C-H}} = 139$), 24.87 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 168$), 27.66 (CH_2 , *cy-Bu*, $^1J_{\text{C-H}} = 139$), 28.19 (CH_2 , *cy-Bu*, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 38.18 (C_{spiro}), 62.28 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 151$), 72.07 (C), 164.25 (COOEt).

Найдено, %: С 54.36, Н 6.67, N 7.11. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 54.26, Н 6.58, N 7.03.

Этиловый эфир 1-нитро-диспиро[2.0.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (45).

Слегка желтое масло, выход 85 %, смесь изомеров **A/B** = 2.5:1.

R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомер **A**: 0.78-0.87 м (2H, CH_2 , *cy-Pr*), 0.88-0.98 м (2H, CH_2 , *cy-Pr*), 1.24 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.50 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.0$), 1.62 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.0$), 2.01 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.0$), 2.39 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.0$), 4.20 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомер **B**: 0.78-0.87 м (2H, CH_2 , *cy-Pr*), 0.87-0.98 м (2H, CH_2 , *cy-Pr*), 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.45 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.0$), 1.61 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.0$), 2.14 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.0$), 2.25 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.0$), 4.28 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **A**: 3.15 (CH_2 , *cy-Pr*), 5.55 (CH_2 , *cy-Pr*), 12.81 (CH_2 , *cy-Pr*), 14.03 (CH_3), 15.63 (C_{spiro}), 22.11 (CH_2 , *cy-Pr*), 29.58 (C_{spiro}), 62.54 (OCH_2), 70.00 (C), 164.34 (COOEt).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **B**: 5.00 (CH_2 , *cy-Pr*), 5.60 (CH_2 , *cy-Pr*), 12.57 (CH_2 , *cy-Pr*), 13.90 (CH_3), 16.50 (C_{spiro}), 21.92 (CH_2 , *cy-Pr*), 30.38 (C_{spiro}), 62.49 (OCH_2), 70.01 (C), 164.81 (COOEt).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 194 (2), 183 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (3), 182 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ (2), 166 [$\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$] $^+$ (3), 155 (4), 91 [C_7H_7] $^+$ (86), 92 (18), 77 (34), 65 [C_5H_5] $^+$ (41), 53 (31), 39 [C_3H_3] $^+$ (47), 29 [C_2H_5] $^+$ (100).

Найдено, %: С 57.08, Н 6.30 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 56.87; Н 6.16.

Этиловый эфир 1-нитро-диспиро[2.0.3.1]октан-1-карбоновой кислоты (46).

Бесцветное масло, выход 85 %, смесь двух изомеров А/В = 3:1.

R_f 0.60 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.08 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.7$, изомер А), 1.13 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.9$, изомер В), 1.16 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.9$, изомер В), 1.22 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.7$, изомер А), 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер А), 1.32 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер В), 1.87 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.3$, изомер В), 1.87-2.30 м (6H+6H, су-Бу, для двух изомеров), 1.94 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.4$, изомер А), 2.16 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.4$, изомер В), 2.40 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.4$, изомер А), 4.27 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер А), 4.28 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер В).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **изомер А**: 13.69 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 16.78 (CH_2 , су-Бу, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 18.09 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 21.58 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 168$), 25.19 (CH_2 , су-Бу, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 27.97 (C_{spiro} , су-Pr/су-Pr), 28.28 (CH_2 , су-Бу, $^1J_{\text{C-H}} = 135$), 32.57 (C_{spiro} , су-Бу/су-Pr), 62.13 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 70.28 (C), 164.03 (CO_2Et).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **изомер В**: 13.68 (CH_3), 16.51 (CH_2 , су-Бу), 17.62 (CH_2 , су-Pr), 21.57 (CH_2 , су-Pr), 27.11 (CH_2 , су-Бу), 27.63 (CH_2 , су-Бу), 28.29 (C_{spiro} , су-Pr/су-Pr), 33.63 (C_{spiro} , су-Бу/су-Pr), 62.29 (OCH_2), 70.38 (C), 164.85 (CO_2Et).

Найдено, %: С 58.91, Н 6.62 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 58.66; Н 6.71.

4-Метилловый эфир 1-этиловый эфир 1-нитроспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты (47).

Светло-желтое масло, выход 52 %, смесь четырех изомеров А/В/С/Д = 50:45:5:1).

R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомера А: 1.22 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.67 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.0$), 1.76 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 5.6$), 2.10 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.7$), 2.30 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 8.0$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.6$), 2.43 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.7$), 3.64 с (3H, OCH_3), 4.23 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомера В: 1.23 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.65-1.70 м (2H, CH_2CH), 2.21 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.7$), 2.33 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.7$), 2.40-2.45 м (1H, CH_2CH), 3.63 с (3H, OCH_3), 4.22 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомера С: 1.33 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.58 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.2$), 1.84 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 5.4$), 2.23 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.2$), 2.37 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.2$), 2.51 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 8.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.4$), 3.64 с (3H, OCH_3), 4.35 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомера Д: 1.34 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.74 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.1$), 1.87 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.2$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 5.5$), 2.22 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.3$), 2.34 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 8.1$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.5$), 2.39 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.3$), 3.66 с (3H, OCH_3), 4.31 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера А: 13.47 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 14.24 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 168$), 21.04 (CH , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 172$), 21.22 (CH_2 *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 170$), 31.07 (C_{spiro}), 52.02 (OCH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 147$), 63.04 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 69.60 (C), 163.93 (CO_2Et), 171.07 (CO_2Me).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомер В: 13.8 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 14.9 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 167$), 20.2 (CH , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 171$), 21.3 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 170$), 30.9 (C_{spiro}), 52.1 (OCH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 147$), 62.9 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 69.4 (C), 163.6 (CO_2Et), 171.2 (CO_2Me).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера С: 14.0 (CH_3), 14.3 (CH_2 , *cy-Pr*), 21.7 (CH , *cy-Pr*), 22.3 (CH_2 , *cy-Pr*), 30.5 (C_{spiro}), 51.9 (OCH_3), 62.8 (OCH_2), 72.3 (C), 163.3 (CO_2Et), 170.5 (CO_2Me).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера D: 13.9 (CH_3), 14.2 (CH_2 , *cy-Pr*), 21.6 (CH , *cy-Pr*), 21.9 (CH_2 , *cy-Pr*), 30.6 (C_{spiro}), 51.9 (OCH_3), 62.3 (OCH_2), 67.9 (C), 164.3 (CO_2Et), 171.1 (CO_2Me).

Масс-спектр, m/z (I отн., (%)): 212 [M-OCH_3] $^+$ (6), 198 [$\text{M-OC}_2\text{H}_5$] $^+$ (7), 197 [M-NO_2] $^+$ (8), 169 (45), 167 [$\text{M-OC}_2\text{H}_5\text{-OCH}_3$] $^+$ (63), 156 (30), 137 (42), 123 (37), 65 [C_3H_5] $^+$ (42), 53 (71), 39 [C_3H_3] $^+$ (80).

5-Метилловый эфир 1-этиловый эфир 1-нитроспиро[2.3]гексан-1,5-дикарбоновой кислоты (48).

Бесцветное масло, выход 80%, смесь двух диастереомеров А/В = 60:40.

$R_f = 0.55$ (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.99 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H+3H, OCH_2CH_3 , изомеры А и В), 1.59 (д, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 7.1$ Гц, 1H, CH^aH^b , изомер А), 1.65 (д, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 6.8$ Гц, 1H, CH^aH^b , изомер В), 1.85 (д, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 7.1$ Гц, 1H, CH^aH^b , изомер А), 1.91 (д, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 6.8$ Гц, 1H, CH^aH^b , изомер В), 2.00–2.35 (м, 3H+3H, *c-Bu-H*, изомеры А и В), 2.45–2.60 м (1H+1H, *c-Bu-H*, изомеры А и В), 2.85–3.10 м (1H+1H, *c-Bu-H*, изомеры А и В), 3.37 (с, 3H, OCH_3 , изомер В), 3.41 (с, 3H, OCH_3 , изомер А), 3.98 (м, 2H+2H, OCH_2CH_3 , для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер А: 13.30 (OCH_2CH_3), 26.97 (*c-Pr-CH}_2), 30.01 (*c-Bu-CH}_2), 30.57 (*c-Bu-CH}_2), 31.73 (*c-Bu-CH*), 34.71 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 51.22 (OCH_3), 61.97 (OCH_2CH_3), 71.53 (C(NO_2)), 163.41 (CO_2Et), 174.05 (CO_2Me).***

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер В: 13.30 (OCH_2CH_3) 27.05 (*c-Pr-CH}_2), 29.94 (*c-Bu-CH}_2), 30.87 (*c-Bu-CH}_2), 31.23 (*c-Bu-CH*), 33.79 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 51.16 (OCH_3), 61.97 (OCH_2CH_3), 70.76 (C(NO_2)), 163.31 (CO_2Et), 173.38 (CO_2Me).***

Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6$, %: С 51.36, Н 5.88, N 5.45. Найдено, %: С 51.33, Н 5.90, N, 5.46.

Этиловый эфир 9-нитро-бицикло[6.1.0]нонан-9-карбоновой кислоты (49).

Бесцветное масло, выход 60%, смесь изомеров А/В = 3:1.

$R_f 0.65$ (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.16 т (3H, OCH_3 , $^3J = 7.1$, изомер В), 1.18 т (3H, OCH_3 , $^3J = 7.1$, изомер А), 1.88–1.96 м (6H+6H, *cy-Oct*, для двух изомеров), 2.03–2.44 м (8H+8H, *cy-Oct*, для двух изомеров), 4.15 м (2H+2H, OCH_2 , для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): изомер **A**: 13.49 (CH_3), 22.85 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 26.13 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 28.24 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 34.18 ($2\times\text{CH}$, *cy-Oct*), 61.21 (OCH_2), 72.33 (C), 162.17 (COOEt).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): изомер **B**: 13.43 (CH_3), 23.09 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 26.24 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 28.53 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 32.15 ($2\times\text{CH}$, *cy-Oct*), 61.16 (OCH_2), 72.32 (C), 166.64 (COOEt).

Найдено, %: C 59.94, H 7.63. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 59.75, H 7.88.

Этиловый эфир 1'-нитроспиро[бицикло[6.1.0]нонан-9,2'-циклопропан]-1'-карбоновая кислоты (50).

Бесцветное масло, выход 73%.

R_f 0.70 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.95-1.14 м (2H, *cy-Oct*), 1.25-1.65 м (10H, *cy-Oct*), 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.70-1.85 м (2H, *cy-Oct*), 1.94 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.5$), 2.17 д (1H, $\text{CH}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.5$), 4.10-4.30 м (2H, OCH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.94 (CH_3), 19.37 (CH_2 , *cy-Pr*), 22.20 (CH), 22.85 (CH), 24.08 (CH_2 , *cy-Oct*), 24.22 (CH_2 , *cy-Oct*), 26.35 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Oct*), 28.49 (CH_2 , *cy-Oct*), 28.54 (CH_2 , *cy-Oct*), 34.39 (C_{spiro}), 70.23 (C), 61.93 (OCH_2), 164.78 (CO_2Et).

Найдено, %: C 62.84, H 7.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 62.90, H 7.92.

Этиловый эфир 1-метил-5-нитро-бицикло[2.1.0]пентан-5-карбоновой кислоты (51).

Светло-желтое масло, выход 67%.

R_f 0.40 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.33 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.2$), 1.36 с (3H, CH_3), 1.47-1.54 м (1H), 1.98-2.09 м (1H), 2.18-2.36 м (2H), 2.76-2.80 м (1H), 4.35 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.2$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 12.94 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 129$), 13.98 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 128$), 18.50 (CH_2 , *cy-Bu*, $^1J_{\text{C-H}} = 140$), 27.97 (CH_2 , *cy-Bu*, $^1J_{\text{C-H}} = 142$), 37.11 (CH, *cy-Bu/cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 183$), 41.41 (C, *cy-Bu/cy-Pr*), 62.28 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 144$), 79.60 (C), 161.79 (CO_2Me).

Найдено, %: C 54.60, H 6.64. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 54.26, H 6.58.

Этиловый эфир 7-нитро-диспиро[2.0.2.1]гептан-7-карбоновой кислоты (52).

Бесцветное масло, выход 13%.

R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.00-1.06 м (2H, *cy-Pr*), 1.08-1.12 м (2H, *cy-Pr*), 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.30-1.37 м (2H, *cy-Pr*), 1.39-1.43 м (2H, *cy-Pr*), 4.29 к (2H, $^3J = 7.1$, OCH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_C , м.д.): 6.69 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Pr*), 6.97 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Pr*), 13.74 (CH_3), 28.54 ($2\times\text{C}_{\text{spiro}}$), 62.02 (OCH_2), 73.20 (C), 164.32 (CO_2Me).

Масс-спектр, m/z , (I отн., %): 211 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 183 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]$ (1), 182 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]$ (4), 166 $[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5]$ (9), 153 (29), 137 (52), 121 (24), 119 (28), 108 (42), 106 (58), 93 (72), 92 (70), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (89), 77 (77), 65 $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$ (80), 53 (69), 39 $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$ (67).

Этиловый эфир 9-нитро-диспиро[3.0.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты (53).

Бесцветное масло, выход 60%.

 R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 4:1).ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 2.20-1.95 м (8H, су-Bu), 2.40-2.25 м (4H, су-Bu), 4.23 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.2$).ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.26 (CH_3), 15.62 ($2 \times \text{CH}_2$, су-Bu), 24.42 ($2 \times \text{CH}_2$, су-Bu), 24.65 ($2 \times \text{CH}_2$, су-Bu), 42.72 ($2 \times \text{C}_{\text{spiro}}$), 62.12 (OCH_2), 74,76 (C), 164.42 (COOEt).Найдено, %: С 60.41, Н 7.19, N, 5.98. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 60.24, Н 7.16, N 5.85.**Этиловый эфир 2-циклобутилиден-1-нитроциклопропанкарбоновой кислоты (54).**

Бесцветное масло, выход 68%.

 R_f 0.45 (ПЭ:ЭА – 4:1).ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.29 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 2.05-2.15 м (2H, CH_2 , су-Bu), 2.32-2.41 м (1H, CH_2 , су-Pr), 2.43-2.49 м (1H, CH_2 , су-Pr), 2.79-2.98 м (4H, CH_2 , су-Bu), 4.27 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.2$).ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 13.94 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 128$), 17.44 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 20.60 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 169$), 30.93 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 137$), 31.19 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 62.71 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 66.27 (C), 107.81 (C=), 140.14 (=C), 164.15 (CO_2Et).Найдено, %: С 56.78, Н 6.22 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 56.86, Н 6.20.**Этиловый эфир 2-нитро-бициклопропил-2-карбоновой кислоты (55).**Бесцветное масло, выход 51%, смесь двух изомеров **A/B** = 2.5:1. R_f 0.45 (ПЭ:ЭА – 4:1).ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.20-0.35 м (2H+2H, су-Pr, для двух изомеров), 0.40-0.50 м (1H+1H, су-Pr, для двух изомеров), 0.55-0.65 м (1H+1H, су-Pr, для двух изомеров), 0.75-0.85 м (1H+1H, су-Pr, для двух изомеров), 1.25 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1.31 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 1.62 дд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.8$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 9.7$, изомер **B**), 1.68 дд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.7$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.9$, изомер **A**), 1.81 дд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.7$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 10.7$, изомер **A**), 1.87 дд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.8$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.5$, изомер **B**), 2.04 ддд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}\text{-CH}^{\text{d}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 9.7$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 8.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}} = 5.8$, изомер **B**), 2.33 ддд (1H, $\text{C-CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{-CH}^{\text{c}}\text{-CH}^{\text{d}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 8.9$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.7$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{d}}} = 6.0$, изомер **A**), 4.21-4.36 м (2H+2H, OCH_2 , для двух изомеров).Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер A**: 3.50 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 160$), 4.09 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 161$), 8.18 (CH, су-Pr, $^1J = 159$), 13.93 (CH_3 , $^1J = 127$), 21.47 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 166$), 33.51 (CH, су-Pr, $^1J = 166$), 62.58 (OCH_2 , $^1J = 147$), 70.29 (C), 163.10 (CO_2Et).Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер B**: 2.77 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 160$), 3.49 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 161$), 8.05 (CH, су-Pr, $^1J = 159$), 13.92 (CH_3 , $^1J = 127$), 20.54 (CH_2 , су-Pr, $^1J = 166$), 32.43 (CH, су-Pr, $^1J = 166$), 62.83 (OCH_2 , $^1J = 147$), 71.14 (C), 165.78 (CO_2Et).Найдено, %: С 54.65, Н 6.91 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 54.26; Н 6.58.

Этиловый эфир 2-окси-5-циклопропил-4,5-дигидро-изоксазол-3-карбоновой кислоты (56).

Желтое масло, выход 26 %.

R_f 0.15 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0,34-0,38 м (1H, cy-Pr), 0,40-0,44 м (1H, cy-Pr), 0,59-0,71 м (1H, cy-Pr), 1,10-1,21 м (2H, cy-Pr), 1,19 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 3,11 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 16.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 7.2$), 3,38 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 16.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 9.3$), 4,07-4,51 м (1H, CHO), 4,16 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.2$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.10 (CH_2 , cy-Pr), 2.96 (CH_2 , cy-Pr), 13.52, 14.07, 35.44 ($=\text{C}-\text{CH}_2$), 61.27 (OCH_2), 80.12 (OCH), 108.35 ($\text{C}=\text{N}$), 158.70 (CO_2Me).

Найдено, %: С 54.39, Н 6.41 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 54.26; Н 6.58.

Этиловый эфир 6-окси-5-окса-6-аза-диспиро[2.0.4.2]дек-6-ен-7-карбоновой кислоты (57).

Светло-желтое масло, выход 50%.

R_f 0.15 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0,67-0,50 м (3H, cy-Pr), 1,11-1,02 м (1H, cy-Pr), 1,30 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 1,86-2,10 м (2H, cy-Bu), 2,28-2,40 м (1H, cy-Bu), 2,60-2,75 м (1H, cy-Bu), 3,38 с (2H, CH_2), 4,27 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.2$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 8.95 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 10.43 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 22.55 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 140$), 29.82 (C_{spiro}), 34.27 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 137$), 39.83 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 139$), 61.79 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 147$), 84.17 ($\text{C}-\text{O}$), 109.04 (C), 159.21 (COOEt).

Найдено, %: С 58.66, Н 6.71, N, 6.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 58.86, Н 6.70, N 6.31.

Этиловый эфир 5,5-дициклопропил-2-окси-4,5-дигидро-изоксазол-3-карбоновой кислоты (58).

Светло-желтое масло, выход 55%.

R_f 0.20 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0,38-0,50 м (8H, cy-Pr), 1,01-1,10 м (2H, cy-Pr), 1,24 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 3,06 с (2H, CH_2), 4,01 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.15 ($2 \times \text{CH}_2$, cy-Pr), 1.11 ($2 \times \text{CH}_2$, cy-Pr), 14.10 (CH_3), 18.17 ($2 \times \text{CH}$, cy-Pr), 39.35 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$), 61.48 (OCH_2), 82.30 ($\text{C}-\text{O}$), 109.07 ($=\text{C}$), 158.85 (COOEt).

Найдено, %: С 60.18, Н 7.03, N, 5.57. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 60.24, Н 7.16, N 5.85.

Этиловый эфир 2-нитро-трицикло[7.1.0.0^{1,3}]декан-2-карбоновой кислоты (59).

Бесцветное масло, выход 24%, смесь двух изомеров А/В = 4:1.

R_f 0.70 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.35-2.30 м (11H+11H, Су-Ост, для двух изомеров), 0.81 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.5$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 5.6$, изомер **B**), 0.90 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.5$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 5.8$, изомер **A**), 1.02 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 5.5$, $^3J_{\text{H}^b\text{H}^c} = 9.1$, изомер **A**), 1.04 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 5.5$, $^3J_{\text{H}^b\text{H}^c} = 9.5$, изомер **B**), 1.27 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1.31 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 2.48 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b$, $^3J_{\text{HH}^a} = 6.3$, $^3J_{\text{HH}^b} = 6.4$, изомер **B**), 2.89 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b$, $^3J_{\text{HH}^b} = 5.3$, $^3J_{\text{HH}^a} = 7.6$, изомер **A**), 4.12-4.28 м (2H+2H, OCH_2 , для двух изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **изомер A**: 10.40 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 14.02 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 18.54 (CH , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 160$), 20.25 (CH_2 , су-Ост, $^1J_{\text{C-H}} = 130$), 24.14 (CH_2 , су-Ост), 25.42 (CH_2 , су-Ост), 27.89 (CH_2 , су-Ост), 31.19 (CH_2 , су-Ост), 32.55 (C_{spiro}), 34.12 (CH , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 164$), 62.24 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 148$), 72.93 (C), 163.29 (CO_2Et).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: 10.17 (CH_2 , су-Pr), 14.03 (CH_3), 18.54 (CH , су-Pr), 20.12 (CH_2 , су-Ост), 24.30 (CH_2 , су-Ост), 25.93 (CH_2 , су-Ост), 27.67 (CH_2 , су-Ост), 31.20 (CH_2 , су-Ост), 32.56 (C_{spiro}), 33.09 (CH , су-Pr), 62.61 (OCH_2), 73.84 (C), 165.57 (CO_2Et).

Найдено, %: С 61.54, Н 7.58. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.64, Н 7.56.

Этиловый эфир *N*-бицикло[6.1.0]нон-2-ен-1-ил-*N*-гидрокси-оксаламовой кислоты (60).

Выход 49% (Смесь двух ротамеров **A/B** = 1.1:1).

R_f 0.15 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.50 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 6.5$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 7.6$, изомер **A**), 0.57 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 6.1$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 6.6$, изомер **B**), 0.85-1.05 м (1H+1H, Су-Pr, для двух изомеров), 1.32 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1.38 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 1.45-2.30 м (8H+8H, Су-Ост, для двух изомеров), 2.61-2.82 м (1H+1H, Су-Ост, для двух изомеров), 4.26 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 4.37 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 5.64 д (1H, $\text{CH}^a=\text{CH}-\text{C}$, $^3J_{\text{HH}^a} = 11.8$, изомер **A**), 5.72 д (1H, $\text{CH}^a=\text{CH}-\text{C}$, $^3J_{\text{HH}^a} = 11.6$, изомер **B**), 5.81-5.96 м (1H+1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, для двух изомеров), 8.1 уш.с. (1H+1H, NOH , для двух изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **изомер A**: 14.08 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 129$), 20.90 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 162$), 22.77 (CH_2 , су-Ост, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 26.04 (CH , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 159$), 28.26 (CH_2 , су-Ост, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 29.53 (CH_2 , су-Ост, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 29.65 (CH_2 , су-Ост, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 42.14 (C), 62.78 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 121.93 ($\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 137.58 ($\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 152$), 157.14 (C=O), 161.62 (C=O).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер B**: 13.99 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 20.74 (CH_2 , су-Pr), 23.96 (CH_2 , су-Ост), 26.33 (CH , су-Pr), 28.58 (CH_2 , су-Ост), 29.54 (CH_2 , су-Ост), 29.64 (CH_2 , су-Ост), 41.62 (C), 62.30 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 150$), 122.29 ($\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 137.16 ($\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 145$), 160.97 (C=O), 163.65 (C=O).

Найдено, %: С 61.56, Н 7.86, N 5.69. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.64, Н 7.56, N 5.53.

3.4. Синтез НДМФ [425]*

Диэтил(нитрометил)фосфонат (64).

К нагретому до 32–35°C раствору диэтил-2-оксопропилфосфоната **70** (5 г, 25.8 ммоль) в As_2O (2.5 мл, 26.8 ммоль) по каплям прибавили свежеприготовленную смесь дымящей HNO_3 (1.79 г, 1.18 мл, 28.4 ммоль) и As_2O (1.79 г, 1.65 мл, 17.5 ммоль), следя, чтобы температура не поднималась выше 35°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч до достижения комнатной температуры, после чего добавили H_2O (15 мл) и перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь проэкстрагировали эфиром (3×15 мл), высушили над MgSO_4 , растворитель упарили при пониженном давлении и остаток перегнали в вакууме. Получили диэтил(нитрометил)фосфонат (2.03 г, 10.32 ммоль, 40%) в виде бледно-желтой жидкости. Т. кип. 100°C (1 мм рт. ст.) [421].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.38 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.24–4.30 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.95 (д, $^2J_{\text{P,H}} = 15.4$ Гц, $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{P}$).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.62.

Диэтил[нитро(диазо)метил]фосфонат (НДМФ).

К раствору диэтил(нитрометил)фосфоната **71** (3.3 г, 16.8 ммоль) в абс. CH_3CN (10 мл) при 0 °C в инертной атмосфере при перемешивании прибавили 0.52 М раствор трифторметансульфонилазида (35.6 мл, 18.5 ммоль) в петролейном эфире. Затем медленно при интенсивном перемешивании при 0 °C по каплям прибавили пиридин (2.87 мл, 37.0 ммоль). Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры, перемешивали в течение 10 ч, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили методом препаративной колоночной хроматографии (элюент — 50% $\text{EtOAc}/\text{ПЭ}$) и получили чистый **НДМФ** (2.36 г, 10.6 ммоль, 63%) в виде желтого масла, кристаллизирующегося при стоянии в виде желтых кристаллов. Т. пл. 35–36°C [326].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.36 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.37 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 4.32–4.34 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): –1.05.

Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$, %: С, 26.91; Н, 4.52; N, 18.83. Найдено, %: С, 26.99; Н, 4.67; N, 18.77.

3.5. Взаимодействие НДМФ с алкенами. Синтез 1-нитроциклопропанфосфонатов **65–71**, гидроксамовых кислот **72** и **73**, изоксазолин-*N*-оксидов **75–79**[425]*

Общая методика. К интенсивно перемешиваемой смеси олефина (10 ммоль) и тетраацетата диродия (11 мг, 0.025 ммоль, 5 мол % Rh) в кипящем дихлорметане (1 мл) в течение 1 ч прибавили раствор **НДМФ** (223 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (1 мл).

Реакционную смесь кипятили еще 1 ч, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты были выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии (элюент – 50% EtOAc/ПЭ).

Диэтиловый эфир (1-нитроспиро[2.3]гекс-1-ил)фосфоновой кислоты (65).

Желтое масло, выход 65%.

$R_f = 0.35$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.29 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.93 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 10.4$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.94-2.16 (м, 5H, c-Bu-H), 2.18 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 6.2$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.57-2.65 (м, 1H, c-Bu-H), 4.21-4.30 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.50 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 16.29 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 128$ Гц, OCH_2CH_3), 16.35 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 128$ Гц, OCH_2CH_3), 28.28 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 166$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, c-Pr-CH₂), 27.98 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 28.31 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 39.25 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 63.46 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 149$ Гц, OCH_2CH_3), 63.57 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 149$ Гц, OCH_2CH_3), 67.62 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 213$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$].

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 11.43.

ИК (пленка): ν 2985, 2941, 2914, 2871, 1537, 1419, 1348, 1265, 1165, 1099, 1051, 1022, 974, 860, 850, 797, 598, 567 cm^{-1} .

Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$, %: С, 45.63; Н, 6.89; N, 5.32. Найдено, %: С, 45.34; Н, 6.78; N, 5.29.

Метилловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)-1-нитроспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (66).

Желтое масло, выход 68%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 60:40.

$R_f = 0.3$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.30–1.36 (м, 6H+6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 1.90–1.98 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.19–2.23 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.33–2.60 (м, 3H+3H, c-Bu-H, изомеры **A** и **B**), 2.84–2.92 (м, 1H+1H, c-Bu-H, изомеры **A** и **B**), 3.15–3.25 (м, 1H+1H, c-Bu-H, изомеры **A** и **B**), 3.63 (с, 3H, COOCH_3 , изомер **B**), 3.66 (с, 3H, COOCH_3 , изомер **A**), 4.18-4.29 (м, 4H+4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 16.29 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 128$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 16.24 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 128$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 27.82 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 167$ Гц, c-Pr-CH₂, изомер **A**), 27.90 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 167$ Гц, c-Pr-CH₂, изомер **B**), 30.82 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂, изомер **A**), 31.30 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 140$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, c-Bu-CH₂, изомер **A**), 31.39 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂, изомер **B**), 31.83 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Гц, c-Bu-CH, изомер **B**), 32.16 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 140$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 3$ Гц, c-Bu-CH₂, изомер **B**), 32.30 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Гц, c-Bu-CH, изомер **A**), 35.31 (s, $\text{C}_{\text{спиро}}$, изомер **B**), 36.39 (s, $\text{C}_{\text{спиро}}$, изомер **B**), 51.95 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 147$ Гц,

COOCH₃), изомер **B**), 52.03 (кв, $^1J_{C,H} = 147$ Гц, COOCH₃), изомер **A**), 63.58 (дт, $^1J_{C,H} = 149$ Гц, $^3J_{C,P} = 5$ Гц, OCH₂CH₃, изомеры **A** и **B**), 63.71 (дт, $^1J_{C,H} = 149$ Гц, $^3J_{C,P} = 7$ Гц, OCH₂CH₃, изомеры **A** и **B**), 66.63 [д, $^1J_{C,P} = 211$ Гц, C(NO₂)PO(OEt)₂, изомер **B**], 67.50 [д, $^1J_{C,P} = 212$ Гц, C(NO₂)PO(OEt)₂, изомер **A**], 174.08 (s, COOCH₃, изомер **B**), 174.86 (s, COOCH₃, изомер **A**).

ЯМР ^{31}P (CDCl₃, δ , м.д.): 10.71 (изомер **B**), 10.77 (изомер **A**).

ИК (пленка): ν 2987, 2914, 2872, 1736, 1539, 1439, 1348, 1263, 1205, 1165, 1020, 976, 868, 796, 578 см⁻¹.

Вычислено для C₁₂H₂₀NO₇P, %: С, 44.86; Н, 6.27; N, 4.36. Найдено. %: С, 44.93; Н, 6.32; N, 4.33.

Диэтиловый эфир (1-нитроспиро[2.2]пент-1-ил)фосфоновой кислоты (67).

Реакцию проводили при 0 °С ввиду низкой температуры кипения метиленциклопропана.

Желтое масло, выход 52%.

R_f = 0.35 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.02–1.07 (м, 1H, c-Pr-H), 1.17–1.27 (м, 2H, c-Pr-H), 1.34 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.35 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.40–1.44 (м, 1H, cy-Pr-H), 2.22 (дд, $^2J_{H,H} = 5.2$ Гц, $^3J_{H,P} = 8.6$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.50 (дд, $^2J_{H,H} = 5.2$ Гц, $^3J_{H,P} = 3.3$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 4.21–4.31 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.): 6.45 (т, $^1J_{C,H} = 166$ Гц, c-Pr-CH₂), 8.86 (дт, $^1J_{C,H} = 166$ Гц, $^3J_{C,P} = 3$ Гц, c-Pr-CH₂), 16.35 (кв, $^1J_{C,H} = 128$ Гц, OCH₂CH₃), 16.38 (кв, $^1J_{C,H} = 128$ Гц, OCH₂CH₃), 23.04 (т, $^1J_{C,H} = 168$ Гц, c-Pr-CH₂), 27.03 (д, $^2J_{C,P} = 4$ Гц, C_{спиро}), 63.61 (т, $^1J_{C,H} = 149$ Гц, OCH₂CH₃), 63.65 (т, $^1J_{C,H} = 149$ Гц, OCH₂CH₃), 63.35 [д, $^1J_{C,P} = 214$ Гц, C(NO₂)PO(OEt)₂].

ЯМР ^{31}P (CDCl₃, δ , м.д.): 11.97.

ИК (пленка): ν 2998, 2990, 2950, 2930, 2880, 1550, 1445, 1400, 1375, 1350, 1270, 1170, 1105, 1060, 1038, 990, 940, 800, 760, 675 см⁻¹.

Вычислено для C₉H₁₆NO₅P, %: С, 43.38; Н, 6.47; N, 5.62. Найдено, %: С, 43.35; Н, 6.62; N, 5.75.

Диэтиловый эфир (1-нитродиспиро[2.0.2.1]гепт-1-ил)фосфоновой кислоты (68).

Желтое масло, выход 58%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 73:27.

R_f = 0.3 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H (CDCl₃, δ , м.д.), изомер **A**: 0.73–0.77 (м, 1H, c-Pr-H), 0.79–0.89 (м, 2H, c-Pr-H), 0.92–0.96 (м, 1H, c-Pr-H), 1.30 (дт, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, $^4J_{P,H} = 0.8$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.31 (дт, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, $^4J_{P,H} = 0.8$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.44 (д, $^2J_{H,H} = 5.1$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.64 (д, $^2J_{H,H} = 5.1$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.21 (дд, 1H, $^2J_{H,H} = 5.3$ Гц, $^3J_{H,P} = 8.4$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.31 (дд, 1H, $^2J_{H,H} = 5.3$ Гц, $^3J_{H,P} = 3.1$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 4.19–4.29 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР 1H (CDCl₃, δ , м.д.), изомер **B**: 0.83 (ддд, $^2J_{H,H} = 5.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 4.4$ Гц, 1H, c-Pr-H), 0.92 (ддд, $^2J_{H,H} = 5.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 4.4$ Гц, 1H, c-Pr-H), 1.04 (ддд, $^2J_{H,H} = 5.8$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.1$ Гц, $^3J_{H,H} = 4.3$ Гц, 1H, c-Pr-H), 1.20 (ддд, $^2J_{H,H} = 5.6$ Гц, $^3J_{H,H} = 9.6$

Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, 1Н, с-Pr-H), 1.31 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{PH}} = 0.8$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 1.32 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{PH}} = 0.6$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 1.42 (д, $^2J_{\text{H,H}} = 5.1$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂), 1.61 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.2$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 3.2$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂), 2.07 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.2$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 8.8$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂), 2.50 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.2$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 3.1$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂), 4.17–4.26 (м, 4Н, 2× OCH_2CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 2.46 (с-Pr-CH₂), 5.70 (с-Pr-CH₂), 12.92 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, с-Pr-CH₂), 14.92 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 16.33 (OCH_2CH_3), 16.39 (OCH_2CH_3), 22.52 (с-Pr-CH₂), 30.60 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 63.56 (OCH_2CH_3), 63.62 (OCH_2CH_3), 65.17 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 214$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$].

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 5.81 (с-Pr-CH₂), 6.11 (с-Pr-CH₂), 12.60 (с-Pr-CH₂), 16.28 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 16.34 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 17.23 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 22.88 (с-Pr-CH₂), 32.55 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 2$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 63.37 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 63.55 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 64.79 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 215$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$].

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 11.51.

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 12.05.

ИК (пленка): ν 2998, 2955, 2920, 2880, 1540, 1400, 1350, 1270, 1170, 1105, 1070, 1032, 990, 950, 895, 805, 780, 750 cm^{-1} .

Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$, %: С, 48.00; Н, 6.59; N, 5.09. Найдено, %: С, 48.05; Н, 6.81; N, 5.14.

Метилловый эфир 1-(диэтоксифосфорил)-1-нитроспиро[2.2]пентан-4-карбоновой кислоты (69).

Желтое масло, выход 25%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 56:44.

$R_f = 0.35$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.33–1.38 (м, 6Н, 2× OCH_2CH_3 , изомер **A**), 1.36 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3 , изомер **B**), 1.37 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3 , изомер **B**), 1.61 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **A**), 1.81 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **B**), 1.88 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **B**), 1.90 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Гц, $^4J_{\text{H,P}} = 2.6$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **A**), 2.22 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.9$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 9.0$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **A**), 2.23 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.5$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 8.8$ Гц, 1Н, с-Pr-CH, изомер **B**), 2.35 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 8.7$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **B**), 2.49 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 3.7$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **B**), 2.53 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.5$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1Н, с-Pr-CH, изомер **A**), 2.60 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.9$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 3.5$ Гц, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер **A**), 3.70 (s, 3Н, OCH_3 , изомер **A**), 3.74 (s, 3Н, OCH_3 , изомер **B**), 4.22–4.26 (м, 4Н+4Н, 2× OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 14.01 (с-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 15.95 (OCH_2CH_3 , изомер **B**), 15.98 (OCH_2CH_3 , изомер **B**), 16.25 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **A**), 16.38 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **A**), 20.46 (с-Pr-CH₂, изомер **A**), 22.02 (с-Pr-CH₂, изомер **B**), 22.32 (с-Pr-CH, изомер **A**), 22.39 (с-Pr-CH, изомер **B**), 32.38 ($\text{C}_{\text{спиро}}$, изомеры **A** и

В), 52.13 (COOCH_3 , изомер **А**), 52.33 (COOCH_3 , изомер **В**), 63.82 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **В**), 63.86 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **А**), 63.96 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **А**), 64.07 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **В**), 64.91 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 214$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$, изомер **А**], 64.96 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 212$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$, изомер **В**], 171.12 (COOCH_3 , изомер **А**), 171.52 (COOCH_3 , изомер **В**).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.38 (изомер **В**), 10.41 (изомер **А**).

ИК (пленка): ν 3000, 2978, 2942, 2928, 2880, 1735, 1550, 1435, 1400, 1350, 1280, 1210, 1185, 1060, 1050, 990, 900, 810 cm^{-1}

Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_7\text{P}$, %: С, 43.00; Н, 5.91; N, 4.56. Найдено, %: С, 43.07; Н, 5.83; N, 4.68.

Диэтиловый эфир (1-нитро-2-фенилциклопропил)фосфоновой кислоты (70).

Желтое масло, выход 73%, смесь двух диастереомеров **А/В** = 59:41.

$R_f = 0.35$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.11 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{H,P}} = 0.8$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3 , изомер **В**), 1.13 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{H,P}} = 0.8$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3 , изомер **В**), 1.40 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{H,P}} = 0.8$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3 , изомер **А**), 1.45 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3Н, $^4J_{\text{H,P}} = 0.8$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **А**), 2.19 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 10.4$ Гц, 1Н, изомер **А**), 2.38 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 10.8$ Гц, 1Н, изомер **В**), 2.54 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.0$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 3.9$ Гц, 1Н, изомер **В**), 2.69 (ддд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 6.3$ Гц, 1Н, изомер **А**), 3.32 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 13.4$ Гц, 1Н, изомер **А**), 3.45 (ддд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.4$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 6.3$ Гц, 1Н, изомер **В**), 3.78 (ддкв, $^2J_{\text{H,H}} = 10.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 9.2$ Гц, 1Н, OCH_2CH_3 , изомер **В**), 3.89 (дкв, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 8.0$ Гц, 2Н, OCH_2CH_3 , изомер **А**), 4.29–4.42 (м, 2Н + 2Н, OCH_2CH_3 , изомеры **А** и **В**), 7.24–7.41 (м, 5Н + 5Н, Ar-CH, изомеры **А** и **В**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **А**: 16.35 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 16.42 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 18.64 (с-Pr-CH₂), 33.57 (с-Pr-CH), 664.15 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 64.31 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 66.49 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 207$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 128.13 (Ar-CH), 128.59 (2×Ar-CH), 128.80 (2×Ar-CH), 131.25 (Ar-C).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **В**: 16.07 (OCH_2CH_3), 16.13 (OCH_2CH_3), 21.21 (с-Pr-CH₂), 37.17 (с-Pr-CH), 63.15 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 3.64 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 65.95 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 214$ Гц, $\text{C}(\text{NO}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 128.16 (Ar-CH), 128.51 (2×Ar-CH), 129.68 (2×Ar-CH), 132.76 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, Ar-C).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **А**: 12.52.

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **В**: 10.38.

ИК (пленка): ν 2998, 2940, 2925, 2885, 1545, 1455, 1398, 1350, 1268, 1205, 1170, 1108, 1075, 1065, 1030, 900, 870, 785, 715 cm^{-1} .

Вычислено для $C_{13}H_{18}NO_5P$, %: С, 52.18; Н, 6.06; N, 4.68. Найдено, %: С, 52.38; Н, 6.19; N, 4.79.

Диэтиловый эфир (2-бутил-1-нитроциклопропил)фосфоновой кислоты (71).

Желтое масло, выход 25%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 73:27.

$R_f = 0.3$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.88 (т, 3H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, $CH_2CH_2CH_3$, изомер **A**), 0.91 (т, 3H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, $CH_2CH_2CH_3$, изомер **B**), 1.30–1.39 (м, 3H+3H, CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.35 (т, 6H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **A**), 1.39 (т, 6H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **B**), 1.47–1.53 (м, 2H+2H, CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.64–1.70 (м, 1H+1H, CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.78–1.85 (м, 1H+1H, с-Pr-H, изомеры **A** и **B**), 1.91–2.08 (м, 2H+1H, с-Pr-H, изомеры **A** и **B**), 2.19–2.24 (м, 1H, с-Pr-H, изомер **B**), 4.17–4.25 (м, 4H+4H, $2 \times OCH_2CH_3$, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 13.75 ($CH_2CH_2CH_3$, изомер **A**), 13.86 ($CH_2CH_2CH_3$, изомер **B**), 16.24 (д, $^3J_{C,P} = 5$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 16.28 (д, $^3J_{C,P} = 5$ Гц, OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 20.55 (с-Pr- CH_2 , изомер **A**), 22.09 (CH_2 , изомер **A**), 22.16 (CH_2 , изомер **B**), (CH_2 , изомер **B**), 23.59 (с-Pr- CH_2 , изомер **A**), 26.34 (CH_2 , изомер **A**), 27.53 (CH_2 , изомер **B**), 29.55 (с-Pr-CH, изомер **A**), 30.42 (CH_2 , изомер **A**), 31.00 (CH_2 , изомер **B**), 34.84 (с-PrCH, изомер **B**), 63.58 (OCH_2CH_3 , изомер **B**), 63.64 (OCH_2CH_3 , изомер **B**), 63.89 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **A**), 64.02 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3 , изомер **A**), 64.23 (д, $^1J_{C,P} = 212$ Гц, $C(NO_2)PO(OEt)_2$, изомер **B**), 64.99 (д, $^1J_{C,P} = 213$ Гц, $C(NO_2)PO(OEt)_2$, изомер **A**).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 12.90 (изомер **B**), 13.65 (изомер **A**).

ИК (пленка): ν 2995, 2970, 2945, 2880, 1540, 1485, 1450, 1395, 1360, 1270, 1175, 1070, 1030, 985, 900, 885, 800, 760 cm^{-1} .

Вычислено для $C_{11}H_{22}NO_5P$, %: С, 47.31; Н, 7.94; N, 5.02. Найдено, %: С, 47.20; Н, 7.95; N, 5.06.

Диэтиловый эфир {[гекс-2-ен-1-ил(гидрокси)амино]карбонил}фосфоновой кислоты (72).

Красное масло, выход 30%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 82:18.

$R_f = 0.15$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.86–0.93 (м, 3H+3H, $CH_2CH_2CH_3$, изомеры **A** и **B**), 1.34–1.40 (м, 3H+3H+1H+1H, $2 \times OCH_2CH_3 + CH_2$, изомеры **A** и **B**), 1.99–2.12 (м, 2H+2H, CH_2 , изомеры **A** и **B**), 4.17–4.28 (м, 2H+2H+1H+1H, $2 \times OCH_2CH_3 + CH_2$, изомеры **A** и **B**), 5.44–5.55 (м, 1H+1H, =CH, изомеры **A** и **B**), 5.63–5.81 (м, 1H+1H, =CH, изомеры **A** и **B**), 10.06 (уш. с, 1H+1H, N—OH, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 13.61 ($CH_2CH_2CH_3$, изомер **A**), 13.67 ($CH_2CH_2CH_3$, изомер **B**), 16.24 (OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**), 16.30 (OCH_2CH_3 , изомеры **A** и **B**).

В), 22.06 (CH₂, изомер **А**), 22.54 (CH₂, изомер **В**), 30.47 (CH₂, изомер **В**), 34.31 (CH₂, изомер **А**), 50.29 (д, ³J_{C,P} = 5 Гц, CH₂N, изомер **А**), 52.23 (CH₂N, изомер **В**), 64.44 (OCH₂CH₃, изомеры **А** и **В**), 64.51 (OCH₂CH₃, изомеры **А** и **В**), 121.96 (CH=, изомер **В**), 122.18 (CH=, изомер **А**), 135.05 (CH=, изомер **В**), 136.11 (CH=, изомер **А**), 163.80 (д, ¹J_{C,P} = 233 Гц, C=O, изомер **А**), 163.73 (д, ¹J_{C,P} = 233 Гц, C=O, изомер **В**).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): -1.98 (изомер **В**), 0.47 (изомер **А**).

ИК (пленка): ν 3170, 3000, 2980, 2940, 2880, 1640, 1540, 1470, 1450, 1400, 1240, 1175, 1085, 1070, 985, 900, 815, 780 см⁻¹.

Вычислено для C₁₁H₂₂NO₅P, %: С, 47.31; Н, 7.94; N, 5.02. Найдено, %: С, 47.42; Н, 8.12; N, 5.08.

Диэтиловый эфир {[1,1'-би(циклобутан)-1'-ен-1-ил(гидрокси)амино]карбонил}-фосфоновой кислоты (73).

Красное масло, выход 50%.

R_f = 0.2 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.37 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 6H, 2×OCH₂CH₃), 1.84–1.89 (м, 2H, с-Bu-CH₂), 2.27–2.31 (м, 2H, с-Bu-CH₂), 2.36–2.38 (м, 2H, с-Bu-CH₂), 2.54–2.57 (м, 2H, с-Bu-CH₂), 2.58–2.63 (м, 2H, с-Bu-CH₂), 4.22–4.29 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃), 5.90–5.92 (м, 1H, =CH), 10.05 (br. s, 1H, N—OH).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 15.56 (с-Bu-CH₂), 16.30 (OCH₂CH₃), 16.36 (OCH₂CH₃), 25.52 (с-Bu-CH₂), 28.47 (с-Bu-CH₂), 30.04 (2×с-Bu-CH₂), 64.31 (OCH₂CH₃), 64.38 (OCH₂CH₃), 127.81 (=CH), 148.25 (=C), 164.52 (д, ¹J_{C,P} = 231 Гц, C=O).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): -0.21.

ИК (пленка): ν 3400, 3160, 3000, 2950, 2940, 2890, 2860, 1802, 1645, 1572, 1485, 1444, 1395, 1372, 1243, 1200, 1175, 1110, 1070, 1032, 990, 978, 807, 785 см⁻¹.

Вычислено для C₁₃H₂₂NO₅P, %: С, 51.48; Н, 7.31; N, 4.62. Найдено, %: С, 51.29; Н, 7.21; N, 4.93.

Диэтиловый эфир (5-этокси-2-оксидо-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)фосфоновой кислоты (75).

Желтое масло, выход 93%.

R_f = 0.35 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.22 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, CHOCH₂CH₃), 1.36 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, P(O)OCH₂CH₃), 1.37 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, P(O)OCH₂CH₃), 3.12 (ддд, ²J_{H,H} = 17.9 Гц, ³J_{H,H} = 1.1 Гц, ³J_{H,P} = 2.8 Гц, 1H, CH₂), 3.52 (ддд, ²J_{H,H} = 17.9 Гц, ³J_{H,H} = 6.3 Гц, ³J_{H,P} = 3.3 Гц, 1H, CH₂), 3.55–3.60 (м, 1H, CHOCH₂CH₃), 3.85–3.90 (м, 1H, CHOCH₂CH₃), 4.19–4.28 (м, 4H, 2×P(O)OCH₂CH₃), 5.54 (дд, ³J_{H,H} = 6.3 Гц, ³J_{H,H} = 1.1 Гц, 1H, CHOCH₂CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.73 (CHOCH₂CH₃), 16.01 (P(O)OCH₂CH₃), 16.04 (P(O)OCH₂CH₃), 39.89 (д, ²J_{C,P} = 12 Гц, CH₂C=N), 63.61 (д, ²J_{C,P} = 6 Гц, P(O)OCH₂CH₃),

63.75 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, $P(O)OCH_2CH_3$), 64.41 ($CHOCH_2CH_3$), 98.54 (д, $^3J_{C,P} = 10$ Гц, CH_2O), 104.71 (д, $^1J_{C,P} = 214$ Гц, $C=N$).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.21.

ИК (пленка): ν 2995, 2950, 2925, 1628, 1480, 1450, 1400, 1380, 1340, 1275, 1215, 1175, 1105, 1060, 1030, 990, 960, 830, 790, 745 cm^{-1} .

Вычислено для $C_9H_{18}NO_6P$, %: С, 40.45; Н, 6.79; N, 5.24. Найдено, %: С, 40.47; Н, 6.95; N, 5.17.

Диэтиловый эфир (2-оксидо-3а,5,6,7а-тетрагидро-4Н-пирано[3.2-d]изоксазол-3-ил)фосфоновой кислоты (76).

Желтое масло, выход 43%.

$R_f=0.15$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.33 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 1.34 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 1.65–1.75 (м, 3Н, CH_2), 1.82–1.91 (м, 1Н, CH_2), 2.20–2.27 (м, 1Н, CH), 3.63–3.69 (м, 1Н, CH_2O), 3.85–3.90 (м, 1Н, CH_2O), 4.15–4.25 (м, 4Н, $2 \times OCH_2CH_3$), 5.77 (д, $^3J_{H,H} = 6.3$ Гц, 1Н, $OCHO$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 16.18 (д, $^3J_{C,P} = 4$ Гц, OCH_2CH_3), 16.24 (д, $^3J_{C,P} = 3$ Гц, OCH_2CH_3), 19.82 (CH_2), 20.36 (CH_2), 44.05 (д, $^2J_{C,P} = 12$ Гц, $CHC=N$), 61.32 (CH_2O), 63.81 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 64.00 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 97.16 (д, $^3J_{C,P} = 10$ Гц, $OCHO$), 107.72 (д, $^1J_{C,P} = 212$ Гц, $C=N$).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.09.

ИК (пленка): ν 2990, 2955, 2880, 1695, 1620, 1460, 1450, 1400, 1370, 1335, 1270, 1230, 1170, 1120, 1060, 1045, 980, 915, 815, 780, 755 cm^{-1} .

Вычислено для $C_{10}H_{18}NO_6P$, %: С, 43.01; Н, 6.50; N, 5.02. Найдено, %: С, 42.94; Н, 6.69; N, 4.86.

Диэтиловый эфир (2-оксидо-5-фенокси-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)фосфоновой кислоты (77).

Желтое масло, выход 60%.

$R_f=0.3$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.35 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 1.37 (т, $^3J_{H,H} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH_2CH_3), 3.42 (ддд, $^2J_{H,H} = 18.2$ Гц, $^3J_{H,H} = 0.7$ Гц, $^3J_{H,P} = 2.8$ Гц, 1Н, CH_2), 3.73 (ддд, $^2J_{H,H} = 18.2$ Гц, $^3J_{H,H} = 6.4$ Гц, $^3J_{H,P} = 3.1$ Гц, 1Н, CH_2), 4.20–4.29 (м, 4Н, $2 \times OCH_2CH_3$), 6.10–6.12 (дд, $^3J_{H,H} = 6.4$ Гц, $^3J_{H,H} = 0.7$ Гц, 1Н, $CHOPh$), 6.96–6.99 (м, 2Н, $Ar-CH$), 7.04–7.08 (м, 1Н, $Ar-CH$), 7.26–7.30 (м, 2Н, $Ar-CH$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 16.23 (д, $^3J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 16.25 (д, $^3J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 40.39 (д, $^2J_{C,P} = 12$ Гц, $CH_2C=N$), 64.04 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 64.20 (д, $^2J_{C,P} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 96.17 (д, $^3J_{C,P} = 10$ Гц, $CHOPh$), 103.97 (д, $^1J_{C,P} = 214$ Гц, $C=N$), 117.06 ($2 \times Ar-CH$), 123.49 ($Ar-CH$), 129.69 ($2 \times Ar-CH$), 155.59 ($Ar-C$).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.72.

ИК (пленка): ν 2975, 2940, 2870, 1634, 1606, 1500, 1460, 1345, 1270, 1230, 1165, 1050, 1030, 974, 860, 810, 780 cm^{-1} .

Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{P}$, %: С, 49.53; Н, 5.75; N, 4.44. Найдено, %: С, 49.38; Н, 5.90; N, 4.46.

Диэтиловый эфир (6-оксидо-5-окса-6-азадиспиро[2.0.4.2]дец-6-ен-7-ил)фосфоновой кислоты (79).

Желтое масло, выход 65%.

$R_f=0.25$ (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.50–0.59 (м, 3H, c-Pr-CH₂), 0.98–1.03 (м, 1H, c-Pr-CH₂), 1.30 (т, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.32 (т, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.84–1.98 (м, 2H c-Bu-CH₂), 2.26–2.33 (м, 1H c-Bu-CH₂), 2.60–2.67 (м, 1H c-Bu-CH₂), 3.27–3.29 (м, 2H, CH₂), 4.12–4.21 (м, 4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.92 (т, $^1J_{\text{C,H}}=161$ Гц, c-Pr-CH₂), 10.35 (т, $^1J_{\text{C,H}}=163$ Гц, c-Pr-CH₂), 16.19 (кв, $^1J_{\text{C,H}}=128$ Гц, OCH₂CH₃), 16.25 (кв, $^1J_{\text{C,H}}=128$ Гц, OCH₂CH₃), 22.56 (т, $^1J_{\text{C,H}}=139$ Гц, c-Bu-CH₂), 29.51 (C_{спиро}), 33.81 (т, $^1J_{\text{C,H}}=138$ Гц, c-Bu-CH₂), 41.95 (дт, $^1J_{\text{C,H}}=139$ Гц, $^2J_{\text{C,P}}=11$ Гц, CH₂C=N), 63.72 (дт, $^1J_{\text{C,H}}=149$ Гц, $^2J_{\text{C,P}}=5$ Гц, OCH₂CH₃), 63.76 (дт, $^1J_{\text{C,H}}=149$ Гц, $^2J_{\text{C,P}}=6$ Гц, OCH₂CH₃), 85.19 (д, $^3J_{\text{C,P}}=8$ Гц, C_{спиро}), 106.31 (д, $^1J_{\text{C,P}}=215$ Гц, C=N).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.66.

ИК (пленка): ν 3000, 2950, 2880, 1620, 1460, 1400, 1340, 1270, 1200, 1175, 1165, 1100, 1070, 1060, 990, 845, 800, 756 cm^{-1} .

Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$, %: С, 49.83; Н, 6.97; N, 4.84. Найдено, %: С, 49.80; Н, 7.07; N, 4.90.

3.6. Восстановление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов с использованием системы формиат аммония–Pd/C. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоксилатов 80–86 [424]*

Общая методика. К смеси 1 ммоль 1-нитроциклопропанкарбоксилата и 10%-ного Pd/C (40 мг, 10 мольн. %) в абс.м метаноле (10 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере прибавили HCO_2NH_4 (10 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получали соответствующий аминоэфир в виде темно-желтого масла, который без дальнейшей очистки использовали в реакции гидролиза.

Этиловый эфир 1-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты (80).

Желтое масло, выход 82%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.92 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, Cy-Pr, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}}$ 4.7), 1.22 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.49 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, Cy-Pr, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}}$ 4.7), 1.79 уш.с. (2H, NH_2), 1.81-2.19 м (5H, cy-Bu), 2.29-2.42 м (1H, cy-Bu), 4.01-4.19 м (2H, OCH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 14.44 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 137$), 15.55 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 26.35 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 135$), 28.21 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 136$), 29.05 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 162$), 35.41 (C_{spiro}), 41.07 (C), 60.65 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 145$), 174.87 (COOEt).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 169 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (0.5), 141 (8), 140 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (15), 113 (2), 112 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (23), 96 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 95 (11), 94 (22), 81 (8), 68 (11), 67 (21), 54 (6), 53 (6), 42 (12), 41 (14), 39 (9), 28 (10).

5-Метилловый эфир 1-этиловый эфир 1-амино-спиро[2.3]гексан-1,5-дикарбоновой кислоты (81).

Желтое масло, выход 73%, смесь изомеров **A/B** = 3:2.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) 0,78 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}}$ 5.1, изомер **A**), 0,84 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}}$ 4,8, изомер **B**), 1,04 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1,05 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 1,30 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}}$ 5.1, изомер **A**), 1,32 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}}$ 4,8, изомер **B**), 1,92-2.20 м (1H+1H, cy-Bu, для двух изомеров), 2,22 уш.с. (2H+2H, NH_2 , для двух изомеров), 2,47-2.52 м (1H+1H, cy-Bu, для двух изомеров), 2,75-3.09 м (3H+3H, cy-Bu, для двух изомеров), 3,49 с (3H, CH_3 , изомер **B**), 3,52 с (3H, CH_3 , изомер **A**), 3,84-4.02 м (2H+2H, OCH_2 , для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер A**: 14.23 (CH_3), 27.83 (CH_2 , cy-Pr), 28.92 (CH_2 , cy-Bu), 30.87 (CH_2 , cy-Bu), 32.29 (C_{spiro}), 32.48 (CH, cy-Bu), 41.57 (C), 51.84 (OCH_3), 60.96 (OCH_2), 167.70 (COOEt), 175.56 (COOMe).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер B**: 14.24 (CH_3), 28.13 (CH_2 , cy-Pr), 29.77 (CH_2 , cy-Bu), 31.73 (CH_2 , cy-Bu), 31.83 (C_{spiro}), 32.10 (CH, cy-Bu), 41.25 (C), 51.82 (OCH_3), 60.95 (OCH_2), 167.70 (COOEt), 175.30 (COOMe).

Этиловый эфир 9-амино-бицикло[6.1.0]нонан-9-карбоновой кислоты (82).

Желтое масло, выход 79%, смесь изомеров **A/B** = 3.5:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1,19 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$, изомер **A**), 1,21 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1,20-1.75 м (14H+14H, для двух изомеров), 1,80-2.05 м (2H+2H, для двух изомеров), 4,00-4.15 м (2H+2H, OCH_2 , для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) **изомер A**: 14.30 (CH_3), 21.29 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 26.21 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 28.97 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 34.78 ($2\times\text{CH}$, cy-Oct/cy-Pr), 41.61 (C), 60.31 (OCH_2), 173.93 (COOEt).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: 14.26 (CH_3), 20.92 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 26.38 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 28.66 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 30.23 ($2\times\text{CH}$, cy-Oct/cy-Pr), 40.71 (C), 60.68 (OCH_2), 177.13 (COOEt).

Этиловый эфир 1'-аминоспиро[бицикло[6.1.0]нонан-9,2'-циклопропан]-1'-карбоновой кислоты (83).

Желтое масло, выход 89%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.85-2.03 м (16H, cy-Oct, NH_2), 1.26 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 1.54 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} 5.5$), 1.72 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} 5.5$), 4.10-4.40 м (2H, OCH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.90 (CH_3), 17.53 (CH_2 , cy-Pr), 21.90 (CH , cy-Oct/cy-Pr), 23.07 (CH , cy-Oct/cy-Pr), 25.55 (CH_2 , cy-Oct), 25.65 (CH_2 , cy-Oct), 27.71 (CH_2 , cy-Oct), 27.82 (CH_2 , cy-Oct), 30.10 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Oct), 32.35 (C_{spiro}), 40.50 (C), 62.99 (OCH_2), 172.17 (CO_2Et).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 237 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (2), 210 (1), 209 (12), 208 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 191 (5), 190 (8), 180 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (4), 165 (9), 164 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (53), 152 (5), 134 (6), 120 (13), 106 (12), 94 (22), 79 (28), 71 (11), 67 (24), 55 (30), 41 (24).

Этиловый эфир 9-нитро-диспиро[3.0.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты (84).

Желтое масло, выход 88%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.13 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.47 уш.с. (2H, NH_2), 1.75-2.15 м (12H, cy-Bu), 4.00 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.36 (CH_3), 15.02 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Bu), 22.24 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Bu), 24.11 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Bu), 39.18 ($2\times\text{C}_{\text{spiro}}$), 44.24 (C), 60.72 (OCH_2), 171.31 (COOEt).

Этиловый эфир 2-амино-бициклопропил-2-карбоновой кислоты (85).

Светло-желтое масло, выход 71%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.09-0.18 м (1H+1H, Cy-Pr, для двух изомеров), 0.19-0.31 м (1H+1H, Cy-Pr, для двух изомеров), 0.34-0.56 м (2H+2H, Cy-Pr, для двух изомеров), 0.67-0.79 м (1H+1H, Cy-Pr, для двух изомеров), 0.81-0.96 м (1H+1H, Cy-Pr, для двух изомеров), 1.06 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 9.3$, изомер **A**), 1.07 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.4$, изомер **B**), 1.20 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1.24 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 1.34 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 4.54$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 7.3$, изомер **A**), 1.38 дд (1H, $\text{C}-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}^{\text{c}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 4.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 9.5$, изомер **B**), 1.88 уш.с. (2H+2H, NH_2), 4.08 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 4.16 к (2H, OCH_2 , $^3J = 7.1$, изомер **A**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **изомер A**: 4.74 (CH_2 , cy-Pr), 5.43 (CH_2 , cy-Pr), 8.95 (CH , cy-Pr), 14.46 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 22.34 (CH_2 , cy-Pr), 36.29 (CH , cy-Pr), 40.91 (C), 60.94 (OCH_2), 175.09 (CO_2Et).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: 4.21 (CH_2 , cy-Pr), 4.61 (CH_2 , cy-Pr), 8.80 (CH , cy-Pr), 14.37 (CH_3), 23.14 (CH_2 , cy-Pr), 32.51 (CH , cy-Pr), 39.42 (C), 61.04 (OCH_2), 176.46 (CO_2Et). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 169 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 142 (1), 141 (10), 140 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (20), 122 (3), 113 (2), 112 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (23), 97 (6), 96 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 95 (11), 94 (22), 81 (8), 80 (7), 68 (11), 67 (21), 55 (7), 54 (6), 53 (6), 42 (12), 41 (14), 28 (10).

Этиловый эфир 2-амино-трицикло[7.1.0.0^{1,3}]декан-2-карбоновой кислоты (86).

Желтое масло, выход 68%, смесь двух изомеров **A/B** = 5:1.

R_f 0.70 (петр. эфир: этилацетат, 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер А**: 0.65 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.7$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 5.0$), 0.89 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 4.7$, $^3J_{\text{H}^b\text{H}^c} = 8.5$), 1.26 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.24-1.93 м (13H, Cy-Oct, NH_2), 0.89 дд (1H, $\text{C}_{\text{spiro}}\text{CH}^a\text{CH}^b\text{H}^c$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.5$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 9.1$), 4.05-4.22 м (2H, OCH_2).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **изомер В**: 0.70 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.2$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 4.4$), 0.81-0.86 м (1H, CH_2 , cy-Pr), 1.27 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.24-1.93 м (14H, Cy-Oct, NH_2), 4.05-4.22 м (2H, OCH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер А**: 8.28 (CH_2 , cy-Pr), 14.51 (CH_3), 18.06 (CH, cy-Oct/cy-Pr), 20.50 (CH_2 , cy-Oct), 24.43 (CH_2 , cy-Oct), 24.79 (C_{spiro}), 26.45 (CH_2 , cy-Oct), 27.83 (CH_2 , cy-Oct), 31.14 (CH_2 , cy-Oct), 37.90 (CH, cy-Oct/cy-Pr), 42.53 (C), 60.63 (OCH_2), 174.46 (CO_2Et).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер В**:⁷ 7.89 (CH_2 , cy-Pr), 14.71 (CH_3), 18.75 (CH, cy-Oct/cy-Pr), 20.23 (CH_2 , cy-Oct), 24.27 (CH_2 , cy-Oct), 26.60 (CH_2 , cy-Oct), 29.65 (CH_2 , cy-Oct), 31.16 (CH_2 , cy-Oct), 35.27 (CH, cy-Oct/cy-Pr), 43.72 (C), 62.49 (OCH_2).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 223 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (2), 195 (1), 194 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (61), 180 (4), 176 (8), 166 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (4), 152 (12), 150 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (100), 149 (25), 148 (55), 128 (13), 120 (12), 112 (11), 106 (34), 100 (12), 94 (30), 91 (36), 79 (33), 67 (30), 54 (34), 41 (45), 28 (35).

Этиловый эфир 1-гидроксиламино-диспиро[2.0.3.1]октан-1-карбоновой кислоты (94).

Получали восстановлением нитроэфира **46** с использованием системы $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}-\text{Pd}/\text{C}$ в соответствии с приведенной выше методикой, время проведения реакции – 2 ч.

Светло-желтое масло, выход 74%, смесь двух изомеров **A/B** = 6:1.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 0.84 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.2$, **изомер А**), 0.90 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 5.2$, **изомер А**), 0.99 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.6$, **изомер В**), 1.02 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 5.6$, **изомер В**), 1.22 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, **изомер А**), 1.34 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, **изомер В**), 1.46 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.9$, **изомер В**), 1.57 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.1$, **изомер А**), 1.72 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 4.1$, **изомер А**), 1.88 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 4.9$, **изомер В**), 1.90-2.36 м (6H+6H, cy-Bu, для двух изомеров), 4.10-4.35 м (2H+2H, CH_2O , для двух изомеров). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): **изомер А**: 13.53 (CH_3), 16.24 (CH_2 , cy-Bu), 18.26 (CH_2 , cy-Pr), 19.27 (CH_2 , cy-Pr), 27.20 (CH_2 , cy-Bu), 27.95 (C_{spiro} , cy-Pr/cy-Pr), 28.59 (CH_2 , cy-Bu), 33.54 (C_{spiro} , cy-Bu/cy-Pr), 50.84 (C), 60.84 (OCH_2), 173.33 (CO_2Et); Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 211 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (2), 194 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (1), 183 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (8), 182 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (42), 166 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}]^+$ (48), 148 (11), 138 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (26), 120 (76), 110 (29), 93 (52), 79(34), 77 (23), 71 (48), 41 (43), 29 (100).

⁷ Сигналы атомов углерода C_{spiro} и CO_2Et для минорного изомера соединения **86** не наблюдается.

Этиловый эфир 2-амино-4-циклобутил-бутановой кислоты (95).

Получали восстановлением нитроэфира **54** с использованием системы $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H-Pd/C}$ в соответствии с приведенной выше методикой, время проведения реакции – 24 ч.

Светло-желтое масло, выход 82%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1,24 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 1.33-1.48 м (2H), 1.50-1.68 м (4H), 1.70-1.87 м (3H), 1.92-2.03 м (2H), 2.14-2.29 м (2H), 3.35-3.44 м (1H, CHNH_2), 4.08-4.17 м (2H, CH_2O).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.23 (CH_3), 18.35 (CH_2), 28.12 ($2 \times \text{CH}_2$, *cy*-Bu), 32.31 (CH_2), 32.64 (CH_2), 35.69 (CH), 52.29 (CH), 60.77 (OCH_2), 176.01 (CO_2Et).

Этиловый эфир гидроксимино(1-метил-циклопропил)уксусной кислоты (96).

Смесь нитроэфира **43** (180 мг, 1 ммоль) и 10%-ного Pd/C (40 мг, 10 мольн. %) в 15 мл абсолютного метанола в течение 24 ч перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.). Катализатор отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, полученное бесцветное масло было очищено методом препаративной колоночной хроматографии (ПЭ:ЭА – 2:1). Получали 110 мг бесцветного кристаллического вещества.

R_f 0.10 (ПЭ:ЭА – 4:1), выход 62%, т.пл. 45°C.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.62-0.71 м (2H, CH_2 , *cy*-Pr), 0.77-0.84 (2H, CH_2 , *cy*-Pr), 1.29 с (3H, CH_3), 1.34 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$), 4.28 к (2H, CH_2 , $^3J = 7.1$), 9.8 уш.с ($=\text{NOH}$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.62 ($2 \times \text{CH}_2$, *cy*-Pr), 14.26 (CH_3CH_2), 21.67 (CH_3C), 22.88 (C), 61.71 (OCH_2), 154.03 ($\text{C}=\text{N}$), 163.42 (CO_2Et).

Найдено, %: C 56.00, H 7.40, N 8.12. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 56.13, H 7.65, N 8.18.

(1-Нитро-спиро[2.2]пент-1-ил)-метанол (97).

К смеси нитроэфира **43** (130 мг, 0.75 ммоль) и 10%-ного Pd/C (30 мг, 10 мольн. %) в 4 мл ТГФ при 0°C в аргоне прибавили NaNH_4 (70 мг, 1.75 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, получали 60 мг желтого масла.

Выход 70%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): 0.91-0.99 м (1H, CH_2 , *cy*-Pr), 1.01-1.05 м (1H, CH_2 , *cy*-Pr), 1.17-1.32 м (2H, CH_2 , *cy*-Pr), 1.81 д (1H, $\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.4$), 2.34 д (1H, $\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 5.4$), 3.96 д (1H, $\text{CH}^a\text{H}^b\text{OH}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 13.8$), 4.29 д (1H, $\text{CH}^a\text{H}^b\text{OH}$, $^2J_{\text{H}^b\text{H}^a} = 13.8$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 6.98 (CH_2 , *cy*-Pr), 7.86 (CH_2 , *cy*-Pr), 23.25 ($\text{CCH}_2\text{C}_{\text{spiro}}$), 27.76 (C_{spiro}), 63.07 (CH_2OH), 71.70 (C).

Этиловый эфир (1-хлорметилциклопропил)-нитроуксусной кислоты (98).

К раствору нитроэфира **43** (180 мг, 1 ммоль) в EtOH (10 мл) прибавили 2 мл 1 N HCl, полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, растворитель

упарили при пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной колоночной хроматографии (силикагель, ПЭ:ЭА – 4:1), получали 140 мг желтого масла.

R_f 0.45 (ПЭ:ЭА – 4:1), выход 63%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.83-0.95 м (2H, CH_2 , су-Pr), 1.03-1.09 м (1H, CH_2 , су-Pr), 1.12-1.21 м (1H, CH_2 , су-Pr), 1.31 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.2$), 3.61 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{Cl}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 12.3$), 3.80 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{Cl}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 12.3$), 4.18-4.36 м (2H, CH_2O), 5.07 с (1H, CH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 13.30 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 13.69 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 128$), 14.05 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 166$), 23.00 (C), 49.84 (CH_2Cl , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 63.26 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 149$), 90.36 (CH, $^1J_{\text{C-H}} = 151$), 163.23 (CO_2Et).

Найдено, %: С 43.21, Н 5.30. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 43.35, Н 5.46.

Этиловый эфир 4-хлор-2-нитро-4-фенил-бутановой кислоты (99).

Получали аналогично хлориду **99** из эфир 1-нитро-2-фенил-циклопропанкарбоновой кислоты.

R_f 0.60 (ПЭ:ЭА – 4:1), выход 69%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.1:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.30 (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 1.31 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 2.77-3.20 м (2H+2H, CHCH_2 , для двух изомеров), 4.29 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер **A**), 4.30 к (2H, CH_2O , $^3J = 7.1$, изомер **B**), 4.91 дд (1H, $\text{ClCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.9$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 10.8$, изомер **A**), 4.96 дд (1H, $\text{ClCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.8$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.3$, изомер **B**), 5.15 дд (1H, $\text{O}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.1$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 7.2$, изомер **B**), 5.56 дд (1H, $\text{O}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.4$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 3.8$, изомер **A**), 7.20-7.44 м (5H+5H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер A**: 13.95 (CH_3), 40.29 (CHCH_2), 58.58 (CHCl), 63.60 (OCH_2), 85.82 (CHNO_2), 126.87 (2 \times CH, Ph), 128.59 (CH, Ph), 129.23 (2 \times CH, Ph), 139.58 (C, Ph), 164.12 (CO_2Et).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: 13.96 (CH_3), 40.23 (CHCH_2), 58.26 (CHCl), 63.60 (OCH_2), 85.60 (CHNO_2), 127.03 (2 \times CH, Ph), 129.12 (2 \times CH, Ph), 129.49 (CH, Ph), 139.12 (C, Ph), 163.82 (CO_2Et).

Найдено, %: С 52.84, Н 4.98. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: С 53.05, Н 5.19.

3.7. Восстановление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов под действием системы Zn–уксусная кислота. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоксилатов 100–103 [426, 427]*

Общая методика. К раствору 1 ммоль 1-нитроциклопропанкарбоксилата и AcOH (600 мг, 10 ммоль) в изопропиловом спирте (20 мл) при комнатной температуре небольшими порциями в течение 30 мин прибавляли цинк (пудра). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, затем обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 до pH 8 и отфильтровывали, осадок промывали этилацетатом (10 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 \times 10мл). Объединенную

органическую фракцию промывали водой (4×5мл), сушили над MgSO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении, получали соответствующий аминоэфир в виде желтого масла, который без очистки вводили в дальнейшую реакцию гидролиза.

Этиловый эфир 1-амино-спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (100).

Желтое масло, выход 89%.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 0.78-1.02 м (4H, 2×CH₂, су-Pr), 1.24 т (3H, CH₃, ³J = 7.1), 1.31 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} = 4.9), 1.80 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^bH^a} = 4.9), 2.3 уш.с. (2H, NH₂), 4.07-4.27 м (2H, CH₂O).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., ¹J_{C-H}, Гц): 4.98 (CH₂, су-Pr, ¹J_{C-H} = 163), 7.17 (CH₂, су-Pr, ¹J_{C-H} = 162), 14.30 (CH₃, ¹J_{C-H} = 127), 22.81 (CH₂, су-Pr, ¹J_{C-H} = 161), 23.77 (C_{spiro}), 40.08 (C), 60.66 (OCH₂, ¹J_{C-H} = 149), 175.43 (CO₂Et).

Масс-спектр, m/z, (I_{отн.}, %): 155 [M]⁺• (1), 140 [M-CH₃]⁺ (1), 127 [M-C₂H₄]⁺ (12), 126 [M-C₂H₅]⁺ (100), 115 (9), 108 [M-NH₂-C₂H₅]⁺ (16), 98 [M-C₂H₄-C₂H₅]⁺ (17), 82 [M-CO₂C₂H₅]⁺ (54), 80 (26), 71 (8), 55 (24), 42 (14).

Этиловый эфир 1-амино-диспиро[2.0.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (101).

Желтое масло, выход 91%, смесь изомеров А/В = 4:1.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 0.51-0.78 м (2H+2H, CH₂, су-Pr), 0.78-1.02 м (2H+2H, CH₂, су-Pr, для двух изомеров), 0.82-0.95 м (2H+2H, C_{spiro}CH₂C_{spiro}, су-Pr, для двух изомеров), 1.13 т (3H, CH₃, ³J = 7.2, изомер В), 1.14 (3H, CH₃, ³J = 7.2, изомер А), 1.19 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} 3.5, изомер А), 1.25 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} 4.0, изомер В), 1.58 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^bH^a} 4.0, изомер В), 1.69 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^bH^a} 3.5, изомер А), 2.26 уш.с. (2H+2H, NH₂, для двух изомеров), 3.97-4.18 м (2H+2H, CH₂O, для двух изомеров).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): **изомер А**: 3.36 (CH₂, су-Pr), 4.81 (CH₂, су-Pr), 12.96 (CH₂, су-Pr), 14.22 (CH₃), 15.41 (C_{spiro}), 22.89 (CH₂, су-Pr), 28.06 (C_{spiro}), 41.48 (C), 60.63 (OCH₂), 175.21 (CO₂Et).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): **изомер В**: 4.23 (CH₂, су-Pr), 4.84 (CH₂, су-Pr), 10.36 (CH₂, су-Pr), 14.39 (CH₃), 16.17 (C_{spiro}), 22.90 (CH₂, су-Pr), 29.13 (C_{spiro}), 40.23 (C), 60.54 (OCH₂), 175.19 (CO₂Et).

Масс-спектр, m/z, (I_{отн.}, %): 181 [M]⁺• (1), 166 [M-CH₃]⁺ (2), 154 [M-C₂H₄]⁺ (2), 152 [M-C₂H₅]⁺ (10), 134 (3), 124 [M-C₂H₄-C₂H₅]⁺ (6), 109 (7), 108 [M-CO₂C₂H₅]⁺ (100), 106 (17), 93 (11), 91 (7), 81 (11), 79(14).

Этиловый эфир 1-амино-диспиро[2.0.3.1]октан-1-карбоновой кислоты (102).

Светло-желтое масло, выход 76%, смесь диастереомеров А/В = 8:1.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 0.42 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} 5.0, изомер В), 0.59 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^bH^a} 5.0, изомер В), 0.70 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} 5.2, изомер А), 0.73 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^bH^a} 5.2, изомер А), 1.29 т (3H+3H, CH₃, ³J = 7.1, для двух изомеров), 1.16 д (1H, CH^aH^b, ²J_{H^aH^b} 3.4,

изомер **A**), 1.38 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}}$ 4.1, изомер **B**), 1.41 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}}$ 3.4, изомер **A**), 1.53 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}}$ 4.1, изомер **B**), 1.55-2.32 м (6H+6H, су-Bu, для двух изомеров), 2.65 уш.с. (2H+2H, NH₂), 3.91-4.17 м (2H+2H, CH₂O, для двух изомеров).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): **изомер A**: 14.22 (CH₃), 16.83 (CH₂, су-Bu), 18.51 (CH₂, су-Pr), 22.27 (CH₂, су-Pr), 27.08 (CH₂, су-Bu), 27.46 (C_{spiro}, су-Pr/су-Pr), 29.09 (CH₂, су-Bu), 31.87 (C_{spiro}, су-Bu/су-Pr), 42.28 (C), 60.61 (OCH₂), 175.37 (C=O₂Me).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): **изомер B**: 14.06 (CH₃), 16.57 (CH₂, су-Bu), 18.97 (CH₂, су-Pr), 22.74 (CH₂, су-Pr), 27.08 (CH₂, су-Bu), 27.67 (C_{spiro}, су-Pr/су-Pr), 28.08 (CH₂, су-Bu), 34.29 (C_{spiro}, су-Bu/су-Pr), 40.46 (C), 60.75 (OCH₂), 172.83 (C=O₂Et).

Масс-спектр, m/z, (I_{отн.}, %): 195 [M]⁺ (1), 180 [M-CH₃]⁺ (1), 167 [M - C₂H₄]⁺ (20), 166 [M-C₂H₅]⁺ (35), . 138 [M-C₂H₄-C₂H₅]⁺ (94), 124 (10), 122 [M-CO₂C₂H₅]⁺ (71), 120 (73), 106 (22), 94 (100), 93 (32), 79(28), 77 (23), 67 (20), 42 (26), 29 (21).

4-Метилловый эфир 1-этиловый эфир 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты (103).

Желтое масло, выход 80%, соотношение диастереомеров **A/B** = 50:50.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 1.22 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.23 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.37 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.8$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.40-1.43 м (1H, с-Pr-CH), 1.48 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.8$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.60–1.66 м (2H, с-Pr-CH₂), 1.80 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.8$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.92 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.8$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$); 2.00–2.03 м (1H, с-Pr-CH), 2.09 (уш.с, 2H, NH₂), 2.10–2.13 м (2H, с-Pr-CH₂), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 4.09 (кв, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃), 4.16 (кв, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 13.47 (с-Pr-CH₂), 14.27 (OCH₂CH₃), 14.30 (OCH₂CH₃), 15.72 (с-Pr-CH₂), 19.34 (с-Pr-CH), 21.26 (с-Pr-CH), 22.65 (с-Pr-CH₂), 22.66 (с-Pr-CH₂), 32.51 (C_{спиро}), 32.88 (C_{спиро}), 40.67 (C(NH₂)), 40.85 (C(NH₂)), 51.68 (OCH₃), 51.79 (OCH₃), 61.16 (OCH₂CH₃), 61.21 (OCH₂CH₃), 172.77 (C=O₂Et), 173.06 (C=O₂Et), 174.28 (C=O₂Me), 174.45 (C=O₂Me).

MS MALDI-TOF: m/z = 213 [M]⁺.

3.8. Гидролиз 1-аминоциклопропанкарбоксилатов. Синтез 1-аминоциклопропанкарбоновых кислот 87–93, 104–107 [424, 426, 427]*

Общая методика. К раствору 1-аминоциклопропанкарбоксилата (1 ммоль) в EtOH (абс) (5 мл) прибавили 1 М спиртовой раствор NaOH (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и затем обрабатывали 0.2 М HCl до pH 3, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в дистиллированной воде (2 мл), хроматографировали (Dowex 50, элюент – 0.9 N раствор аммиака), растворитель упарили, кристаллический осадок дважды перекристаллизовали из системы этанол–вода (1:1).

1-Амино-спиро[2.3]гексан-1-карбоновая кислота (87).

Бесцветные кристаллы, выход 89%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): 1.71 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.9$), 1.92 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.9$), 2.10-2.50 м (4H, су-Bu), 2.52-2.75 м (2H, су-Bu).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 15.49 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 24.87 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 164$), 25.70 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 138$), 27.08 (CH_2 , су-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 136$), 33.50 (C_{spiro}), 40.28 (C), 171.95 (COOH).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 113 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (16), 96 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$] $^+$ (100), 95 (20), 68 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (21), 67 (37), 41 (26), 39 (20).

Найдено, %: C 58.61, H 7.29 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 59.56; H 7.85.

1-Амино-спиро[2.3]гексан-1,5-дикарбоновая кислота (88).

Бесцветные кристаллы, выход 69%, смесь двух изомеров **A/B** = 7:5.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): 1.87 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} 7.4$, изомер **A**), 1.93 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} 7.3$, изомер **B**), 2.03 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} 7.4$, изомер **A**), 2.09 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} 7.3$, изомер **B**), 2.62-2.95 м (4H+4H, су-Bu, для двух изомеров), 3.41-3.78 м (1H+1H, су-Bu, для двух изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер A**: 24.47 (CH_2 , су-Pr), 28.66 (CH_2 , су-Bu), 30.23 (CH_2 , су-Bu), 30.52 (C_{spiro}), 32.73 (CH, су-Bu), 40.26 (C), 171.44 (COOH), 178.97 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер B**: 24.61 (CH_2 , су-Pr), 29.14 (CH_2 , су-Bu), 30.04 (CH_2 , су-Bu), 30.95 (C_{spiro}), 32.27 (CH, су-Bu), 40.03 (C), 171.44 (COOH), 179.33 (COOH).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 140 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$] $^+$ (48), 139 (18), 113 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}$] $^+$ (100), 95 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{CO}_2\text{H}$] $^+$ (15), 94 (98), 93 (43), 68 (41), 67 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{CO}_2\text{H}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (100), 55 (31).

9-Амино-бицикло[6.1.0]нонан-9-карбоновая кислота (89).

Бесцветные кристаллы, выход 65%, Смесь двух изомеров **A/B** = 10:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.95-1.85 м (14H+14H, Су-Oct, для двух изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер A**: 21.29 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 26.42 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 28.55 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 29.97 ($2\times\text{CH}$, Су-Oct/Су-Pr), 38.59 (C), 174.15 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**:⁸ 20.83 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 26.85 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 28.64 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 29.48 ($2\times\text{CH}$, Су-Oct/Су-Pr).

Найдено, %: C 65.34, H 9.50, N 7.84. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 65.54, H 9.35, N 7.64.

1'-Аминоспиро[бицикло[6.1.0]нонан-9,2'-циклопропан]-1'-карбоновая кислота (90).

Бесцветные кристаллы, выход 87%.

ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 10:1, δ , м.д., J , Гц): 0.98-1.60 м (14H, Су-Oct), 1.51 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.9$), 1.75 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.9$).

⁸ В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода C и COOH групп минорного изомера соединения **89** не наблюдаются из-за перекрытия с сигналами основного изомера.

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{D}_2\text{O}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 10:1, δ , м.д.): 16.62 (CH_2 , *cy-Pr*), 21.21 (*cy-Oct*), 22.08 (*cy-Oct*), 24.08 (*cy-Oct*), 24.55 (*cy-Oct*), 26.52 (*cy-Oct*), 26.64 (*cy-Oct*), 28.83 (*cy-Oct*), 28.94 (*cy-Oct*), 31.30 (C_{spiro}), 39.61 (C), 173.58 (COOH).

Найдено, %: C 68.52, H 8.91. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 68.87, H 9.15.

9-Амино-диспиро[3.0.3.1]нонан-9-карбоновая кислота (91).

Бесцветные кристаллы, выход 84%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., *J*, Гц): 2.05-2.4 м (12H, *cy-Bu*).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.94 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Bu*), 22.24 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Bu*), 23.83 ($2\times\text{CH}_2$, *cy-Bu*), 38.80 ($2\times C_{\text{spiro}}$), 43.58 (C), 170.48 (COOH).

Масс-спектр, *m/z*, (*I* отн., %): 153 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (37), 136 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$] $^+$ (60), 120 [$\text{M}-\text{NH}_2-\text{CO}_2\text{H}$] $^+$ (8), 108 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^+$ (100), 107 (58), 91 (19), 79 (33), 67 (16), 53 (21), 39 (21).

2-Амино-бициклопропил-2-карбоновая кислота (92) [428].

Бесцветные кристаллы, выход 92%, смесь двух изомеров **A/B** = 5:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.35-0.55 м (2H+2H, CH_2 , *cy-Pr*, для двух изомеров), 0.60-0.75 м (2H+2H, CH_2 , *cy-Pr*, для двух изомеров), 0.9-1.05 м (1H+1H, CH, *cy-Pr*, для двух изомеров), 1.20-1.50 м (1H+1H, *cy-Pr*, для двух изомеров), 1.55-1.90 м (2H+2H, *cy-Pr*, для двух изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер А**: 4.95 (CH_2 , *cy-Pr*), 5.45 (CH_2 , *cy-Pr*), 8.23 (CH, *cy-Pr*), 18.03 (CH_2 , *cy-Pr*), 30.50 (CH, *cy-Pr*), 40.02 (C), 173.51 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер В**: 4.21 (CH_2 , *cy-Pr*), 5.04 (CH_2 , *cy-Pr*), 7.46 (CH, *cy-Pr*), 17.41 (CH_2 , *cy-Pr*), 27.87 (CH, *cy-Pr*), 39.57 (C), 175.02 (COOH).

2-Амино-трицикло[7.1.0.0^{1,3}]декан-2-карбоновая кислота (93).

Бесцветные кристаллы, выход 70 %.

ЯМР ^1H ($\text{D}_2\text{O}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 10:1, δ , м.д., *J*, Гц)⁹: 0.76 дд (1H, $\text{CH}^c\text{CH}^a\text{H}^b\text{C}_{\text{spiro}}$, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 5.0$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 5.2$), 0.98-1.60 м (13H, *cy-Oct*).

Найдено, %: C 67.52, H 8.91, N 6.63. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 67.66, H 8.78, N 7.17.

1-Амино-спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота (104) [95].

Бесцветные кристаллы, выход 87%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., *J*, Гц): 1.32-1.47 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, *cy-Pr*), 2.12 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 6.1$), 1.29 д (1H, CH^aH^b , $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 6.1$).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 5.97 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 6.80 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 169$), 19.64 (CH_2 , *cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 168$), 22.53 (C_{spiro}), 39.08 (C), 172.81 (COOH).

1-Амино-диспиро[2.0.2.1]гептан-1-карбоновая кислота (105).

Бесцветные кристаллы, выход 90%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1.

⁹ Вследствие низкой растворимости соединения **93** его ЯМР ^{13}C спектр зарегистрировать не удалось.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): 0.85-1.20 м (6H+6H, для двух изомеров), 1.85 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.3$, изомер **A**), 1.97 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.2$, изомер **B**), 2,07 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.2$, изомер **B**), 2,16 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.3$, изомер **A**).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер A**: 4.73 (CH_2 , cy-Pr), 4.99 (CH_2 , cy-Pr), 12.67 (CH_2 , cy-Pr), 15.21 (C_{spiro}), 18.98 (CH_2 , cy-Pr), 26.64 (C_{spiro}), 39.93 (C), 172.55 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер B**: 3.68 (CH_2 , cy-Pr), 4.89 (CH_2 , cy-Pr), 10.70 (CH_2 , cy-Pr), 15.38 (C_{spiro}), 18.73 (CH_2 , cy-Pr), 26.49 (C_{spiro}), 38.77 (C), 172.55 (COOH).

Найдено, %: C 62.59, H 7.11. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 62.73, H 7.24.

1-Амино-диспиро[2.0.3.1]октан-1-карбоновая кислота (106)¹⁰.

Бесцветные кристаллы, выход 85%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): 1.38 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.6$), 1.49 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.6$), 1.96 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.1$), 2.07 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.1$), 2.10-2.55 м (6H, Cy-Bu).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 15.79 (CH_2), 17.95 (CH_2), 18.36 (CH_2), 26.84 (CH_2 , cy-Bu), 27.49 (C_{spiro}), 27.91 (CH_2 , cy-Bu), 28.61 (C_{spiro}), 39.63 (C). 171.97 (COOH).

Найдено, %: C 64.79, H 7.46. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 64.65, H 7.84.

1-Аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновая кислота (107).

Бесцветные кристаллы, выход 90%, соотношение диастереомеров A/B = 50:50.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.31–1.36 (м, 2H, c-Pr- CH_2), 1.38–1.44 (м, 2H, c-Pr- CH_2), 1.53 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.3$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.61 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.1$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), δ_{B} 1.92 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.1$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.85 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.1$ Гц, 1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 1.90–1.93 (м, 1H, c-Pr-CH), 2.01–2.05 (м, 1H, c-Pr-CH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 13.89 (c-Pr- CH_2), 15.10 (c-Pr- CH_2), 18.56 (2×c-Pr-CH), 23.78 (c-Pr- CH_2), 24.57 (c-Pr- CH_2), 28.26 (2× $\text{C}_{\text{спиро}}$), 41.93(C(NH_2)), 42.05(C(NH_2)), 171.23 (CO_2H), 171.31 (CO_2H), 175.93 (2× CO_2H).

3.9. Восстановление α -нитроциклопропанфосфонатов. Синтез 1-аминоциклопропанфосфонатов 108–113 [429]*

Общая методика. К раствору нитроциклопропанфосфоната (1.0 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0.6 г, 10 ммоль) в изопропанол (20 мл) при комнатной температуре небольшими порциями в течение 30 мин прибавили порошкообразный (пудра) цинк (1.3 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, обработали насыщенным раствором карбоната калия до pH 10. Осадок отфильтровали, промыли дихлорметаном (2×5 мл), органический слой отделили, водный проэкстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фракции промыли водой (4×5 мл), высушили MgSO_4 , растворитель удалили при пониженном давлении. Полученные аминоэфиры были

¹⁰ В реакцию гидролиза вводили один изомер аминоэфира 102.

использованы далее без дополнительной очистки (чистота более 95% по данным спектроскопии ЯМР ^1H).

Диэтиловый эфир (1-аминоспиро[2.3]гекс-1-ил)фосфоновой кислоты (108).

Оранжевое масло, выход 86%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.69–0.72 (м, 1H, CH_2), 1.17–1.22 (м, 1H, CH_2), 1.25–1.29 (м, 6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.85–2.12 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.25 (уш. с, 2H, NH_2), 2.31–2.45 (м, 2H, CH_2), 3.95–4.09 (м, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.22 (с-Bu- CH_2), 16.26 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 16.32 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 25.20 (с-Bu- CH_2), 26.87 (с-Pr- CH_2), 28.37 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, с-Bu- CH_2), 31.39 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 32.69 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 218$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 62.01 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 62.11 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.01.

MS MALDI-TOF: $m/z = 234$ [$\text{M}+1$] $^+$

Метилловый эфир 1-амино-1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (109).

Оранжевое масло, выход 85%, смесь изомеров А/В = 2:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 0.60–0.64 (м, 1H, с-Pr- CH_2 , изомер А), 0.65–0.70 (м, 1H, с-Pr- CH_2 , изомер В), 1.12–1.17 (м, 1H+1H, с-Bu- CH_2 , изомеры А и В), 1.18–1.23 (м, 6H+6H, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры А и В), 1.79 (уш. с, 2H+2H, NH_2 , изомеры А и В), 2.19–2.31 (м, 2H+2H, с-Pr- CH_2 , изомеры А и В), 2.44–2.58 (м, 2H+2H, с-Bu- CH_2 , изомеры А и В), 3.00–3.05 (м, 1H, с-Bu- CH , изомер А), 3.10–3.14 (м, 1H, с-Bu- CH , изомер В), 3.55 (с, 3H, COOCH_3 , изомер В), 3.57 (с, 3H, COOCH_3 , изомер А), 3.95–4.03 (м, 4H+4H, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры А и В).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 16.35 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры А и В), 24.54 (с-Pr- CH_2 , изомер А), 24.84 (с-Pr- CH_2 , изомер В), 27.09 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$, изомер В), 27.47 ($\text{C}_{\text{спиро}}$, изомер А), 28.59 (с-Bu- CH_2 , изомер А), 29.35 (с-Bu- CH_2 , изомер В), 31.15 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 5$ Гц, с-Bu- CH_2 , изомер А), 32.00 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 5$ Гц, с-Bu- CH_2 , изомер В), 32.73 (с-Bu- CH , изомер В), 33.13 (с-Bu- CH , изомер А), 33.70 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 205$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$, изомер В], 33.97 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 206$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$, изомер А], 51.47 (COOCH_3 , изомер В), 51.56 (COOCH_3 , изомер А), 61.68 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры В), 61.77 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры А), 175.29 (COOMe , изомер В), 175.60 (COOMe , изомер А).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.37 (изомер В), 26.51 (изомер А).

MS MALDI-TOF: $m/z = 292$ [$\text{M}+1$] $^+$

Диэтиловый эфир (1-аминоспиро[2.2]пент-1-ил)фосфоновой кислоты (110).

Желтое масло, выход 91%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.82–0.91 (м, 2Н, с-Pr-CH₂), 0.94–0.98 (м, 1Н, с-Pr-CH₂), 1.01–1.06 (м, 1Н, с-Pr-CH₂), 1.10–1.12 (м, 1Н, с-Pr-CH₂), 1.28 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{P,H}} = 0.5$ Гц, 3Н, OCH₂CH₃), 1.30 (дт, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^4J_{\text{P,H}} = 0.5$ Гц, 3Н, OCH₂CH₃), 1.54–1.59 (м, 1Н, с-Pr-CH₂), 2.61 (уш. с, 2Н, NH₂), 4.04–4.15 (м, 4Н, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.32 (с-Pr-CH₂), 6.85 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, с-Pr-CH₂), 16.49 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH₂CH₃), 16.54 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH₂CH₃), 20.09 (с-Pr-CH₂), 20.14 (C_{спиро}), 32.85 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 208$ Гц, C(NH₂)PO(OEt)₂], 61.80 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH₂CH₃), 62.09 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH₂CH₃).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.28.

MS MALDI-TOF: $m/z = 220$ [M+1]⁺

Диэтиловый эфир (1-аминодиспиро[2.0.2.1]гепт-1-ил)фосфоновой кислоты (111).

Желтое масло, выход 89%, смесь изомеров А/В = 2:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.69–0.75 (м, 1Н+1Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 0.78–0.88 (м, 2Н+2Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), (0.97–1.01 (м, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер А), 1.02–1.08 (м, 1Н+1Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.11–1.14 (м, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер В), 1.19–1.25 (м, 1Н+2Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.27–1.33 (м, 6Н+6Н, 2×OCH₂CH₃, изомеры А и В), 1.38–1.39 (м, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер А), 1.42–1.46 (м, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер В), 1.57–1.61 (м, 1Н, с-Pr-CH₂, изомер А), 2.45 (уш. с, 2Н+2Н, NH₂, изомеры А и В), 4.13–4.23 (м, 4Н+4Н, 2×OCH₂CH₃, изомеры А и В).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер А: 3.43 (с-Pr-CH₂), 4.67 (с-Pr-CH₂), 12.73 (с-Pr-CH₂), 16.08 (C_{спиро}), 16.21 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 18.88 (с-Pr-CH₂), 22.84 (C_{спиро}), 34.20 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 205$ Гц, C(NH₂)PO(OEt)₂], 61.48 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер В: 5.22 (с-Pr-CH₂), 9.48 (с-Pr-CH₂), 12.79 (с-Pr-CH₂), 14.96 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 5$ Гц, C_{спиро}), 16.16 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 18.88 (с-Pr-CH₂), 24.93 (C_{спиро}), 32.55 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 209$ Гц, C(NH₂)PO(OEt)₂], 61.71 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер А: 26.45.

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер В: 26.90.

MS MALDI-TOF: $m/z = 246$ [M+1]⁺

Диэтиловый эфир (1-амино-2-фенилциклопропил)фосфоновой кислоты (112).

Коричневое масло, выход 81%, смесь изомеров А/В = 2:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH₂CH₃, изомер В), 1.15 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3Н, OCH₂CH₃, изомер В), 1.19–1.32 (м, 1Н+1Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.33–1.41 (м, 6Н, 2×OCH₂CH₃, изомер А), 1.61–1.75 (м, 1Н+1Н, с-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.87 (уш. с, 2Н+2Н, NH₂, изомеры А и В), 2.50–2.56 (м, 1Н, с-Pr-CH, изомер В), 2.67–2.75 (м, 1Н, с-Pr-CH, изомер А), 3.65–3.81 (м, 4Н, 2×OCH₂CH₃, изомер В), 4.13–4.23 (м, 4Н, 2×OCH₂CH₃, изомер А), 7.20–7.32 (м, 5Н+5Н, Ar-CH, изомеры А и В)

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 16.62 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 17.64 (с-Pr-CH₂), 27.42 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 1$ Гц, с-Pr-CH), 33.54 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 210$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 62.29 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 62.37 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 126.75 (Ar-CH), 128.14 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 129.28 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 135.30 (Ar-C).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 16.36 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 18.12 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 3$ Гц, с-Pr-CH₂), 31.93 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 3$ Гц, с-Pr-CH), 35.78 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 206$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 61.60 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 61.67 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 126.64 (Ar-CH), 127.79 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 129.70 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 136.40 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, Ar-C).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 27.63.

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 25.77.

MS MALDI-TOF: $m/z = 270$ $[\text{M}+1]^+$

Диэтиловый эфир (1-амино-2-бутилциклопропил)фосфоновой кислоты (113).

Желтое масло, выход 91%, смесь изомеров **A/B** = 3:2.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.80–0.85 (м, 3H+3H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 0.85–0.90 (м, 2H+2H, $2 \times \text{CH}_2$, изомеры **A** и **B**), 1.13–1.25 (м, 4H+4H, $4 \times \text{CH}_2$, изомеры **A** и **B**), 1.26–1.29 (м, 6H+6H, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 1.32–1.35 (м, 1H, с-Pr-H, изомер **B**), 1.40–1.50 (м, 2H+2H, с-Pr-H, изомеры **A** и **B**), 1.59–1.66 (м, 1H, с-Pr-H, изомер **A**), 2.01 (уш. с, 2H+2H, NH_2 , изомеры **A** и **B**), 4.00–4.11 (м, 4H+4H, $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**).

1 ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 14.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.45 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 22.36 (CH_2), 22.55 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 3$ Гц, с-Pr-CH₂), 26.11 (CH_2), 27.86 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, с-Pr-CH), 31.10 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 207$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 31.75 (CH_2), 61.95 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 16.41 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 16.51 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 17.96 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.83 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, с-Pr-CH₂), 22.27 (CH_2), 25.21 (CH_2), 28.07 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 3$ Гц, с-Pr-CH), 31.79 (CH_2), 32.45 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 203$ Гц, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OEt})_2$], 61.57 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3), 61.80 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 7$ Гц, OCH_2CH_3).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 29.30.

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 28.87.

MS MALDI-TOF: $m/z = 250$ $[\text{M}+1]^+$.

3.10. Гидролиз α -аминоциклопропанфосфонатов. Синтез 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот 114–120 [429]*

Общая методика. К раствору аминфосфоната (1 ммоль) в кипящем дихлорметане (3 мл) при интенсивном перемешивании по каплям прибавили раствор триметилсилилбромид (0.77 г, 5.00 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь кипятили 3 ч, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в этаноле (2 мл), после чего при

перемешивании добавили окись пропилена (5 мл). Выпавшую в осадок аминифосфоновую кислоту отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. В результате были получены чистые аминифосфоновые кислоты в виде белых порошков.

(1-Аминоспиро[2.3]гекс-1-ил)фосфоновая кислота (114).

Выход 95%, т.пл. 250–252°C.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 1.49 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.9$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 6.1$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.66 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.9$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 13.3$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.22–2.42 (м, 4H, 2×c-Bu-CH₂), 2.59–2.64 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 2.71–2.78 (м, 1H, c-Bu-CH₂).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 16.68 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 22.19 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, c-Pr-CH₂), 26.46 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 28.28 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 29.46 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 35.16 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 205$ Гц, $\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OH})_2$].

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 14.71.

Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}$: С, 40.68; Н, 6.83; N, 7.91. Найдено: С, 40.77; Н, 7.06; N, 7.85.

[1-Амино-5-(метоксикарбонил)спиро[2.3]гекс-1-ил]фосфоновая кислота (115).

Выход 82%, смесь изомеров А/В = 70:30, т. пл. 255°C (разл.).

ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.91–1.02 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.33–1.46 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 2.24–2.50 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 2.63–2.76 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 2.90–2.98 (м, 1H+1H, c-Bu-CH, изомеры А и В), 3.70 (с, 3H, COOCH_3 , изомер А), 3.72 (с, 3H, COOCH_3 , изомер В).

ЯМР ^{31}P ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 9.00 (изомер В), 9.83 (изомер А);

Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{P}$: С, 40.86; Н, 6.00; N, 5.96. Найдено: С, 40.89; Н, 6.09; N, 5.86.

(1-Аминоспиро[2.2]пент-1-ил)фосфоновая кислота (116).

Выход 94%, т.пл. 235°C (разл.).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.95–1.01 (м, 3H, c-Pr-CH₂), 1.06–1.13 (м, 1H, c-Pr-CH₂), 1.45 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 4.3$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.59 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 10.6$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 4.44 (c-Pr-CH₂), 6.60 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 3.7$, c-Pr-CH₂), 16.10 (c-Pr-CH₂), 18.05 (д, $^2J_{\text{C,P}} = 4.0$, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 33.99 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 201$ Гц, $\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OH})_2$].

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.): 13.56.

Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{P}$: С, 36.82; Н, 6.18; N, 8.59. Найдено: С, 36.74; Н, 6.25; N, 8.45.

(1-Аминодиспиро[2.0.2.1]гепт-1-ил)фосфоновая кислота (117).

Выход 92%, смесь изомеров А/В = 4:1, т. пл. 240°C (разл.).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.), для смеси двух изомеров: 0.66–0.70 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер В), 0.74–0.77 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер А), 0.82–1.00 (м, 3H+3H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.26 (А из АВ, $^2J_{\text{H,H}} = 4.4$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер А), 1.28–1.30 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.30–1.32 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер В), 1.37–1.40 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер В), 1.41–

1.43 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер В), 1.43 (В из АВ, ²J_{Н,Н} = 4.4 Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер А), 1.56–1.60 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер А).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.), изомер А: 4.72 (c-Pr-CH₂), 5.04 (c-Pr-CH₂), 12.95 (д, ³J_{C,P} = 4 Гц, c-Pr-CH₂), 14.12 (C_{спиро}), 15.36 (c-Pr-CH₂), 21.97 (д, ²J_{C,P} = 3 Гц, C_{спиро}), 35.80 [д, ¹J_{C,P} = 195 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂].

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.), изомер В: 4.99 (c-Pr-CH₂), 5.63 (c-Pr-CH₂), 10.54 (c-Pr-CH₂), 14.12 (C_{спиро}), 15.27 (c-Pr-CH₂), 22.68 (C_{спиро}), 34.40 [д, ¹J_{C,P} = 198 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂].

ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.), изомер А: 11.76.

ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.), изомер В: 11.41.

Вычислено для C₇H₁₂NO₃P: С, 44.45; Н, 6.39; N, 7.41. Найдено: С, 44.24; Н, 6.60; N, 7.28.

(1-Амино-2-фенилциклопропил)фосфоновая кислота (118).

Выход 93%, смесь изомеров А/В = 7:3, т. пл. 248–250°C.

ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.), для смеси двух изомеров: 1.60–1.72 (м, 2H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.84–1.91 (м, 1H, c-Pr-CH₂, изомер В), 2.85–2.94 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры А и В), 7.27–7.45 (м, 5H+5H, Ar-CH, изомеры А и В).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.), изомер А: 14.00 (c-Pr-CH₂), 25.94 (c-Pr-CH), 34.62 [д, ¹J_{C,P} = 196 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂], 129.00 (Ar-CH), 129.70 (2×Ar-CH), 130.57 (2×Ar-CH), 132.85 (Ar-C).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.), изомер В: 14.39 (c-Pr-CH₂), 28.10 (c-Pr-CH), 35.62 [д, ¹J_{C,P} = 198 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂], 127.96 (Ar-CH), 128.86 (2×Ar-CH), 129.96 (2×Ar-CH), 134.96 (д, ³J_{C,P} = 4 Гц, Ar-C).

ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.), изомер А: 12.95.

ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.), изомер В: 11.63.

Вычислено для C₉H₁₂NO₃P: С, 50.71; Н, 5.67; N, 6.57. Найдено: С, 50.85; Н, 5.59; N, 6.33.

(1-Амино-2-бутилциклопропил)фосфоновая кислота (119).

Выход 87%, смесь изомеров А/В = 50/50, т. пл. 263–264°C.

ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.), для смеси двух изомеров: 0.81–0.84 (м, 2H), 0.84 (м, 3H, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (м, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.01–1.08 (м, 2H), 1.20–1.49 (м, 6H+6H), 1.50–1.58 (м, 1H), 1.67–1.75 (м, 1H).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.), для смеси двух изомеров: 13.74 (кв, ¹J_{C,H} = 125 Гц, CH₂CH₂CH₃), 13.92 (q, ¹J_{C,H} = 125 Гц, CH₂CH₂CH₃), 15.64 (т, ¹J_{C,H} = 165 Гц, c-Pr-CH₂), 16.52 (т, ¹J_{C,H} = 165 Гц, c-Pr-CH₂), 21.41 (д, ¹J_{C,H} = 162 Гц, c-Pr-CH), 21.55 (т, ¹J_{C,H} = 126 Гц, 2×CH₂), 24.85 (д, ¹J_{C,H} = 160 Гц, c-Pr-CH), 26.28 (т, ¹J_{C,H} = 128 Гц, 2×CH₂), 31.29 (т, ¹J_{C,H} = 128 Гц, CH₂), 32.31 (т, ¹J_{C,H} = 128 Гц, CH₂), 33.84 [д, ¹J_{C,P} = 195 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂], 33.99 [д, ¹J_{C,P} = 196 Гц, C(NH₂)PO(OH)₂].

ЯМР ³¹P (D₂O, δ, м.д.), для смеси двух изомеров: 12.85, 14.18.

Вычислено для C₇H₁₆NO₃P: С, 43.52; Н, 8.35; N, 7.25. Найдено: С, 43.72; Н, 8.57; N, 7.30.

1-Амино-1-фосфоноспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты гидрохлорид (120).

Метилловый эфир **115** (118 мг, 0.5 ммоль) растворили в 1N водном растворе HCl (2.5 мл, 2.5 ммоль), перемешивали 5 мин, растворитель упарили и получили соединение **120** в виде белого порошка с выходом 95%.

Смесь изомеров **A/B** = 3:1, т. пл. 259–261 °C (разл.).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.), изомер **A**: 1.05 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 5.7$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.26 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.2$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 12.4$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.24–2.32 (м, 2H, c-Bu-CH₂), 2.48–2.53 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 2.71–2.76 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 3.20–3.27 (м, 1H, c-Bu-CH).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.), изомер **B**: 1.10 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 5.7$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 1.33 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, $^3J_{\text{P,H}} = 12.3$ Гц, 1H, c-Pr-CH₂), 2.36–2.40 (м, 2H, c-Bu-CH₂), 2.54–2.59 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 2.65–2.70 (м, 1H, c-Bu-CH₂), 3.31–3.38 (м, 1H, c-Bu-CH).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.), изомер **A**: 21.18 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, c-Pr-CH₂), 25.52 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 28.65 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 31.07 (дт, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, $^1J_{\text{C,H}} = 139$ Гц, c-Bu-CH₂), 33.43 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 141$ Гц, c-Bu-CH), 35.98 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 193$ Гц, $\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OH})_2$], 180.22 (CO_2H).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.), изомер **B**: 21.18 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, c-Pr-CH₂), 25.00 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 29.29 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 138$ Гц, c-Bu-CH₂), 31.74 (дт, $^3J_{\text{C,P}} = 4$ Гц, $^1J_{\text{C,H}} = 140$ Гц, c-Bu-CH₂), 32.72 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 142$ Гц, c-Bu-CH), 35.53 [д, $^1J_{\text{C,P}} = 194$ Гц, $\underline{\text{C}}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OH})_2$], 179.65 (CO_2H).

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.), изомер **A**: 10.78.

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.), изомер **B**: 10.87.

Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{PCl}$: C, 32.64; H, 5.09; N, 5.44. Найдено: C, 32.63; H, 5.17; N, 5.25

3.11. Синтез 1,1-динитроциклопропана 121 [430]* и нитроспиранов 123, 127–130 [423]***Реакция диазومتана с тринитрометаном**

Раствор диазومتана, полученный из *N*-нитрозо-*N*-метилмочевины (4.12 г, 10 ммоль), в бензоле (40 мл) в течение 1 ч прибавили к раствору тринитрометана (1.52 г, 2.5 ммоль) в бензоле (40 мл) при 5 °C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин при 5 °C. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, получали 1.30 г желтого масла, содержащего **121** и **122** в соотношении 7:3 (установлено с помощью ЯМР ^1H). *N*-Оксид **122** был выделен из реакционной смеси вымораживанием при –20 °C, получали 300 мг соединения **122**. После перегонки остатка в вакууме получали 820 мг чистого динитроциклопропана **121**.¹¹

1,1-Динитроциклопропан (121).

Светло-желтое масло, выход 62 %, т. кип. 80 °C (9 мм. рт. ст.), d_4^{20} 1.423 г/см³, $R_f = 0.66$ (CHCl_3).

¹¹ Разделение реакционной смеси методом колоночной хроматографии (силикагель, CHCl_3 –гексан, 3:1) приводит к частичному разложению соединения **121** и его выход в этом случае не превышает 34 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.29 с (4H, $2\times\text{CH}_2$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 19.11 ($2\times\text{CH}_2$, $^1J_{\text{C-H}}$ 172), 94.92 ($\text{C}(\text{NO}_2)_2$).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 133 [$\text{M}+1$] $^+$ (0.1), 132 [M] $^+$ (0.1), 86 [$\text{M}-\text{NO}_2$] $^+$ (0.4), 56 [$\text{M}-\text{NO}_2-\text{NO}$] $^+$ (6), 46 [NO_2] $^+$ (12), [$\text{M}-2\text{NO}_2$] $^+$ (32), 31 (100), 30 (87).

Найдено, %: С 27.20, Н 3.23, N 21.22. $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 27.28, Н 3.05, N 21.21.

3-Нитро-4,5-дигидро-изоксазол 2-оксид (122) [358].

Светло-желтые кристаллы, т.пл. 92 °С (EtOH), выход 23 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.82 т (2H, $=\text{CCH}_2$, $^3J = 9.0$), 4.73 т (2H, OCH_2 , $^3J = 9.0$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 28.57 ($=\text{CCH}_2$), 64.60 (OCH_2), 127.32 ($=\text{CNO}_2$).

1-(Бромметил)-1-(нитрометил)-циклопропан (124). К суспензии 2.63 г (17 ммоль) нитрита серебра в 7 мл абс. эфира, охлажденной до 0 °С, в течение 1 ч при перемешивании прибавили 3 г (13 ммоль) дибромида **125**. Реакционную смесь перемешивали еще 24 ч при 0 °С, затем отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2 ч. Осадок отфильтровали, промыли эфиром, эфирные фракции объединили, растворитель упарили при пониженном давлении. Нитропроизводное **124** было очищено методом препаративной колоночной хроматографии (петр. эфир – бензол 3:1). Получено 0.5 г продукта.

Светло-желтое масло, выход 22 %, R_f 0.4 (ПЭ:бензол – 3:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79-0.93 м (2H, CH_2 , cy-Pr), 0.95-1.05 м (2H, CH_2 , cy-Pr), 3.42 с (2H, CH_2Br), 4.38 с (2H, CH_2NO_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.38 ($2\times\text{CH}_2$, cy-Pr), 22.38 (C), 40.05 (CH_2Br), 80.00 (CH_2NO_2).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 193, 195 [M] $^{+\bullet}$ (2), 147, 149 ($\text{M}-\text{NO}_2$, 20), 119, 121 (5), 107, 109 (5), 93, 95 (5), 67 ($\text{M}-\text{NO}_2-\text{Br}$, 100).

1-Нитроспиро[2.2]пентан (123).¹²

К суспензии 0.50 г (3.6 ммоль) карбоната калия в 5 мл диметилсульфоксида при перемешивании прибавили по каплям 0.35 г (1.8 ммоль) 1-(бромметил)-1-(нитрометил)циклопропана **124** (синтез см. ниже). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч. Затем реакционную смесь вылили в 10 мл лед. воды и экстрагировали эфиром (4×10 мл). Эфирный экстракт промыли водой (4×5 мл), сушили над MgSO_4 , затем растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной газо-жидкостной хроматографии. Получали 0.10 г нитроспиропентана.

Бесцветное масло, выход 49%.

¹² Нитроспиропентан **123** также был получен из нитроэфира **43** с выходом 78% по общей методике, приведенной в разделе 3.11.1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.95-1.06 м (2H, CH_2 , cy-Pr), 1.12-1.24 м (2H, CH_2 , cy-Pr), 1.66 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.5$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.4$), 2.15 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.4$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 2.8$), 4.52 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 2.8$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.5$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 5.93 (CH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 164.$), 8.37 (CH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 17.91 (CH_2CHNO_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 166$), 21.32 (C_{spiro}), 60.63 (CHNO_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 191$).

Масс-спектр, m/z , (I отн., %): 114 $[\text{M}+1]^+$ (2), 67 $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ (22), 65 $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$ (37), 55 (28), 53 (40), 46 $[\text{NO}_2]^+$ (14), 42 (68), 39 $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$ (100).

Найдено, %: С 52.71, Н 6.52. $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 53.09, Н 6.24.

7-Нитро-5-окса-6-аза-спиро[2.4]гепт-6-ен (126).

К раствору 5.30 г (23.2 ммоль) 1,1-ди-(бромметил)циклопропана (125) в 20 мл абс. диметилформамида, охлажденному до 0–5 $^{\circ}\text{C}$, прибавили одной порцией 3.37 г (48.8 ммоль) нитрита натрия. Реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры, после чего дополнительно перемешивали в течение 15 ч. Затем диметилформамид отогнали при пониженном давлении (18 мм. рт. ст), остаток разбавили водой (10 мл) и экстрагировали бензолом (3 \times 10 мл). Экстракт сушили над MgSO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – петролейный эфир : этилацетат, 3:1).

Бесцветные кристаллы, выход 43%, т. пл. 37–38 $^{\circ}\text{C}$ (из ПЭ), R_f 0.60 (ПЭ:ЭА – 4:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.09 м (2H, CH_2 , Cy-Pr), 1.70 м (2H, CH_2 , Cy-Pr), 4.77 с (2H, CH_2O).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.64 (2 \times CH_2 , Cy-Pr), 24.62 (C_{spiro}), 81.96 (CH_2O), 165.7 ($=\text{CNO}_2$).

Найдено, %: С 42.19, Н, 3.94, N, 19.67. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 42.25, Н, 4.23, N, 19.72.

3.11.1. Гидролиз 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и декарбоксилирование натриевых солей 1-нитроциклопропанкарбоновых кислот. Синтез нитроспиранов 127–130 [423]*

Общая методика. К раствору (1.28 ммоль) 1-нитроциклопропанкарбоксилата в 1.5 мл абс. этанола при перемешивании прибавили 1.3 мл 1 М раствора гидроксида натрия в этаноле. Через 30 мин растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в 3.3 мл смеси диметилсульфоксид–вода (10:1) и нагревали при 80 $^{\circ}\text{C}$ в течение 0.5 ч. Раствор охлаждали, разбавили равным объемом воды и экстрагировали эфиром (4 \times 15 мл). Органический слой промыли водой (4 \times 10 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной колоночной флэш-хроматографии (элюент – эфир–петр. эфир, 0–10%).

1-Нитро-спиро[2.3]гексан (127).

Светло-желтое масло, выход 82%, R_f 0.65 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.36 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 7.2$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.3$), 1.85 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 3.9$), 1.99-2.43 м (6H, CH_2 , Cy-Bu), 4.06 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 3.9$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.2$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 15.95 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 136$), 23.03 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 26.64 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 140$), 28.69 (CH_2 , cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 141$), 33.29 (C_{spiro}), 63.35 (CHNO_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 191$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 99 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4$] $^{+\bullet}$ (1), 81 [$\text{M}-\text{NO}_2$] $^+$ (24), 79 (25), 57 (100), 53 (52), 41 (54), 39 [C_3H_3] $^+$ (48).

Найдено, %: C 56.61, H 7.34. $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 56.89, H 7.13.

1-Нитро-диспи́ро[2.0.2.1]гептан (128).

Светло-желтое масло, выход 52%, смесь изомеров **A/B** 7:5, R_f 0.70 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **Изомер А**: 0.84-1.04 м (4H, $2 \times \text{CH}_2$, cy-Pr), 1.39 д (1H, $^2J = 4.9$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$), 1.54 дд (1H, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.6$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.5$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$), 1.61 д (1H, $^2J = 4.9$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$), 2.19 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 3.0$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.6$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$), 4.31 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 3.0$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.5$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): **Изомер В**: 0.70-0.80 м (4H, $2 \times \text{CH}_2$, cy-Pr), 1.32 д (1H, $^2J = 4.4$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$), 1.44 д (1H, $^2J = 4.4$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$), 1.65 дд (1H, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.4$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$), 1.95 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 3.0$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.5$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$), 4.59 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 3.0$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.4$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **Изомер А**: 5.79 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 5.96 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 12.83 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 164$), 16.89 (C_{spiro}), 17.53 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 166$), 27.18 (C_{spiro}), 59.71 (CHNO_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 193$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): **Изомер В**: 2.78 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 5.40 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 12.92 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 14.74 (C_{spiro}), 17.04 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 166$), 24.70 (C_{spiro}), 60.88 (CHNO_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 196$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 139 [M] $^{+\bullet}$ (2), 93 [$\text{M}-\text{NO}_2$] $^+$ (11), 91 [C_7H_7] $^+$ (100), 77 (90), 65 [C_5H_5] $^+$ (43), 53 (83), 39 [C_3H_3] $^+$ (77).

1-Нитро-диспи́ро[2.0.3.1]октан (129).

Светло-желтое масло, выход 56%, смесь изомеров **A/B** 7:5, R_f 0.75 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.92 д (1H, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.3$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$, изомер **B**), 1.01 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.6$, изомер **A**), 1.06 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.3$, изомер **B**), 1.24 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 5.6$, изомер **A**), 1.52 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.3$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.5$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, изомер **B**), 1.65 дд (1H, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.5$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.7$, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, изомер **A**), 1.76-2.29 м (7H+7H), 4.43 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 2.8$, изомер **A**), 4.54 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}\text{NO}_2$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{a}}} = 6.3$, $^3J_{\text{H}^{\text{c}}\text{H}^{\text{b}}} = 3.0$, изомер **B**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ): **изомер А**: 16.26 (CH_2), 17.29 (CH_2), 17.80 (CH_2), 27.74 (CH_2 , Cy-Bu), 28.14 (C_{spiro} , Cy-Pr/Cy-Pr), 28.27 (CH_2 , Cy-Bu), 31.12 (C_{spiro} , Cy-Bu/Cy-Pr), 59.52 (CHNO_2).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер В**: 16.78 (CH_2), 17.11 (CH_2), 18.41 (CH_2), 25.85 (CH_2 , Cy-Bu), 26.96 (C_{spiro} , Cy-Pr/Cy-Pr), 28.55 (CH_2 , Cy-Bu), 29.06 (C_{spiro} , Cy-Bu/Cy-Pr), 61.21 (CHNO_2).

9-Нитро-диспиро[3.0.3.1]нонан (130).

Светло-желтое масло, выход 89%, R_f 0.80 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.92-2.32 м (12H, $6 \times \text{CH}_2$, Cy-Bu), 3.90 с (1H, CHNO_2). ЯМР

^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 16.75 ($2 \times \text{CH}_2$, cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 141$), 24.69 ($2 \times \text{CH}_2$, cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 139$), 26.13 ($2 \times \text{CH}_2$, cy-Bu, $^1J_{\text{C-H}} = 139$), 40.85 ($2 \times \text{C}_{\text{spiro}}$), 71.17 (CHNO_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 187$).).

Найдено, %: С 65.13, Н 8.29, N 8.31. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 64.65, Н 7.84, N 8.38.

3.12. Получение аминокислот циклопропилглицинового ряда

3.12.1. Присоединение диазоуксусного эфира к олефинам. Синтез циклопропанкарбоксилатов 39, 40, 138–141 [431, 432]*

Общая методика. К раствору алкена (0.1–0.2 моль) в сухом дихлорметане (40 мл) в присутствии тетраацетата диродия (0.3 г, 1 мольн. %) при перемешивании в инертной атмосфере прибавили 1.23 N раствор метил(диазо)ацетата (81 мл, 0.1 моль) в течение 24 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через небольшой слой силикагеля. Растворитель отогнали, остаток перегоняли в вакууме (или при пониженном давлении).

Метилловый эфир бицикло[6.1.0]нонан-9-карбоновой кислоты (138) [433, 434].

Получали из циклооктена (22 г, 0.2 моль) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 M раствора).

Бесцветное масло, выход 51%, смесь двух изомеров **А/В** = 1.7:1, т. кип. 94–98°C / 2 мм. рт. ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.92-1.08 м (3H, **изомер А**), 1.14-1.23 м (2H, **изомер В**), 1.27-1.43 м (5H+6H, для двух изомеров), 1.47-1.69 м (5H+5H для двух изомеров), 1.72-1.89 м (1H+1H, **изомер В**), 1.97-2.06 м (1H+1H, **изомер А**), 3.59 с (3H, OCH_3 , **изомер В**), 3.60 с (3H, OCH_3 , **изомер А**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) **изомера А**: 24.57 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163.7$), 25.49 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 25.74 ($2 \times \text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158$), 26.26 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 28.94 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 51.30 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 146$), 174.68 (COOMe).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) **изомера В**: 20.62 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 20.62 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 25.74 ($2 \times \text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 27.25 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 122$), 29.03 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 50.84 (CH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 146$), 172.63 (COOMe).

Метилвый эфир бицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбоновой кислоты (40) [435, 436].

Получали из 1,5-циклооктадиена (0.2 моль, 21.6 г) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 М раствора).

Бесцветное масло, выход 53% (смесь двух изомеров **A/B** = 1.7:1). Т. кип. 81-85 °С / 2 мм. рт. ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03-1.09 м (1H, изомер **A**), 1.21-1.48 м (3H+3H, для двух изомеров), 1.54-1.73 м (1H+2H, для двух изомеров), 1.94-2.22 м (5H+6H, для двух изомеров), 2.30-2.42 м (1H, CH_2 , изомер **A**), 3.49 м (3H+3H, OCH_3 , для двух изомеров), 5.41-5.51 м (2H+2H, $\text{CH}=\text{}$, для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 23.92 (CH , cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 158.9$), 26.31 ($2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct , $^1J_{\text{C-H}} = 121.4$), 27.42 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 155.0$), 27.94 ($2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct , $^1J_{\text{C-H}} = 127.2$), 51.04 (OCH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 146.3$), 129.53 ($2\times\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 153.7$), 174.21 (COOMe). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 20.64 (CH , cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 162.4$), 22.33 (2CH_2 , Cy-Oct , $^1J_{\text{C-H}} = 127.9$), 26.72 (2CH_2 , Cy-Oct , $^1J_{\text{C-H}} = 131.9$), 27.25 (2CH , cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 155.0$), 50.55 (OCH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 146.1$), 129.06 ($2\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 152.4$), 172.08 (COOMe).

Диметилвый эфир трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5,10-дикарбоновой кислоты (139) [436].

Получали из 1,5-циклооктадиена (0.2 моль, 21.6 г) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 М раствора). Остаток после отгонки исходного алкена и моноэфира **40** перекристаллизовывали из смеси петр. эфир-хлороформ (2:1), диэфир **139** (светло-желтые кристаллы) выделяли в виде одного изомера с выходом 7 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.91-1.05 м (4H, $4\times\text{CH}$, cy-Pr), 1.23 дд (2H, $2\times\text{CH}^b\text{CH}^a\text{CH}^c$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^c} = 4.5$, $^3J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 4.5$), 1.45-1.58 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct), 2.18-2.30 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct), 3.60 с (6H, $2\times\text{OCH}_3$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.; $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 27.06 ($4\times\text{CH}_2$, Cy-Oct , $^1J_{\text{C-H}} = 127.3$), 28.31 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 164.4$), 29.12 ($4\times\text{CH}$, cy-Pr , $^1J_{\text{C-H}} = 160.4$), 51.57 ($2\times\text{OCH}_3$, $^1J_{\text{C-H}} = 146.5$), 174.43 ($2\times\text{COOMe}$).

Найдено, %: С 66.75, Н 8.24. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.67, Н 7.94.

Метилвый эфир бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-карбоновой кислоты (39) [437].

Получали из 1,3-циклооктадиена (0.2 моль, 21.6 г) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 М раствора).

Бесцветное масло, выход 51% (смесь двух изомеров **A/B** = 3:1), т. кип. 82-89 °С/ 2 мм рт. ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95-1.15 м (2H+1H, CH , cy-Pr , для двух изомеров), 1.32-2.11 м (8H+9H, для двух изомеров), 2.29-2.43 м (1H+1H, для двух изомеров), 3.63 с (3H+3H, OCH_3 , для двух изомеров), 5.31-5.41 м (1H+1H, $\text{CH}=\text{}$, для двух изомеров), 5.62-5.84 м (1H+1H, $\text{CH}=\text{}$, для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **A**: 24.95 (CH_2 , Cy-Oct), 25.54 (CH , cy-Pr), 26.18 (CH , cy-Pr), 26.31 (CH_2 , Cy-Oct), 29.18 (CH_2 , Cy-Oct), 29.64 (CH , cy-Pr), 29.70 (CH_2 , Cy-Oct), 51.18 (OCH_3), 123.27 ($\text{CH}=\text{}$), 135.27 ($\text{CH}=\text{}$), 174.15 (COOMe).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **B**: 20.76 (CH , cy-Pr), 21.03 (CH_2 , Cy-Oct), 22.51 (CH , cy-Pr), 25.65 (CH_2 , Cy-Oct), 26.00 (CH , cy-Pr), 29.02 (CH_2 , Cy-Oct), 30.20 (CH_2 , Cy-Oct), 50.60 (OCH_3), 122.06 ($\text{CH}=\text{}$), 134.86 ($\text{CH}=\text{}$), 170.90 (COOMe).

Метилловый эфир трицикло[7.1.0.0^{1,3}]декан-2-карбоновой кислоты (**140**) [438].

Получали из бицикло[6.1.0]нон-2-ена (0.15 моль, 18.3 г) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 М раствора).

Бесцветное масло, выход 63% (смесь двух изомеров **A/B** = 1.6:1), т. кип. 100-102 °C / 2 мм рт. ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.51 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 5.0$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.0$, изомер **A**), 0.56 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 5.0$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.0$, изомер **B**), 0.72-0.82 м (1H+1H, 2 \times CH, Cy-Pr, для двух изомеров), 0.86-1.88 м (13H+13H, для двух изомеров), 3.48-3.57 м (3H+3H, OCH_3 , для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 9.07 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 160.8$), 17.53 (CH , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 157.7$), 22.74 (CH_2 , Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124.0$), 22.85 (CH_2 , Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124.0$), 24.23 (CH , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 166.6$), 26.84 (C_{spiro}), 27.15 (CH , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161.0$), 28.83 (CH_2 , Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 29.52 (CH_2 , Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 31.62 (CH_2 , Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 50.77 (OCH_3 , $^1J_{\text{C-H}} = 146$), 173.79 (COOMe).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 9.79 (CH_2 , cy-Pr), 17.53 (CH , cy-Pr), 20.20 (CH_2 , Cy-Oct), 23.19 (CH , cy-Pr), 23.77 (CH_2 , Cy-Oct), 24.07 (C_{spiro}), 26.10 (CH_2 , Cy-Oct), 27.47 (CH , cy-Pr), 27.56 (CH_2 , Cy-Oct), 30.59 (CH_2 , Cy-Oct), 50.52 (OCH_3), 172.37 (COOMe).
Найдено, %: C 73.98, H 9.22. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.23, H 9.28.

Диметилловый эфир трицикло[7.1.0.0^{2,4}]декан-3,10-дикарбоновой кислоты (**141**).

Остаток после перегонки реакционной смеси синтеза эфира **39** перекристаллизовали из смеси петр. эфир-хлороформ (2:1) и выделили продукт **141** (светло-желтые кристаллы) в виде одного изомера с выходом 1%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.90-1.03 м (2H, 2 \times CH, cy-Pr), 1.12-1.41 м (8H, CH_2 , Cy-Oct), 1.75-1.80 м (2H, 2 \times $\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 8.5$), 2.12-2.24 дд (2H, 2 \times $\text{CH}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.5$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 8.5$), 3.63 с (6H, 2 \times OCH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 24.44 (2 \times CH, cy-Pr), 27.08 (2 \times CH_2 , Cy-Oct), 28.38 (2 \times CH, cy-Pr), 28.38 (2 \times CH_2 , Cy-Oct), 29.12 (2 \times CH, cy-Pr), 51.04 (2 \times OCH_3), 173.43 (2 \times COOMe).

Найдено, %: C 66.74, H 8.01. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.67, H 7.94.

3.12.2. Восстановление полициклических сложных эфиров. Синтез циклопропанкарбинолов 134, 142–146 [431, 432]*

Общая методика. К суспензии LiAlH_4 (0.05 моль, 1.9 г) в абс. эфире (60 мл) в инертной атмосфере прибавили сложный эфир (0.05 моль) в эфире (20 мл) в течение 0.5 часа. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охладили до 0°C и прибавили воду (10 мл). После прекращения реакции прибавили 15 % раствор серной кислоты (45 мл). Эфирный слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром (3×15 мл). Эфирный экстракт сушили над MgSO_4 , растворитель отогнали. Остаток перегнали при пониженном давлении или использовали в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

(2-Метилден-циклопропил)-метанол (134) [373].

Бесцветная жидкость, выход 80 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 0.83-0.96 м (1H, Cy-Pr), 1.20-1.31 м (1H, Cy-Pr), 1.63-1.69 м (1H, Cy-Pr), 2.49 с (1H, OH), 3.43 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.6$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 3.2$), 3.55 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 6.4$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 3.2$), 5.38 м (1H, = CH_2), 5.44 м (1H, = CH_2).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц): 8.15 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 17.83 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 163$), 65.12 (OCH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 144$), 104.04 (=CH $_2$, $^1J_{\text{C-H}} = 160$), 133.00 (C).

Бицикло[6.1.0]нон-9-ил-метанол (142) [439].

Бесцветное масло, выход 74%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.8:1, т. кип. $100\text{--}103^\circ\text{C} / 2$ мм рт. ст.

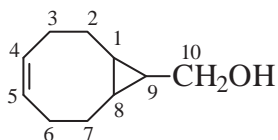
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.38-0.51 м (1H, CH, cy-Pr, изомер **A**), 0.64-0.73 м (1H, CH, cy-Pr, изомер **B**), 0.83-1.13 м (2H+2H, $2 \times \text{CH}$, cy-Pr для двух изомеров), 1.19-1.34 м (5H+5H, CH_2 , Cy-Oct, для двух изомеров), 1.40-1.64 м (5H+5H, CH_2 , Cy-Oct, для двух изомеров), 1.71-1.79 м (2H, CH_2 , Cy-Oct, изомер **B**), 1.88-1.97 м (2H, CH_2 , Cy-Oct, изомер **A**), 2.77 уш.с (1H+1H, $2 \times \text{OH}$, для двух изомеров), 3.37 д (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$, изомер **A**), 3.61 д (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$, изомер **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.; $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 21.28 ($2 \times \text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 155$), 26.14 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 157$), 26.54 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121$), 26.58 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121$), 29.69 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121$), 66.61 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 143$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.; $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 18.74 ($2 \times \text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 157$), 20.27 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 153$), 21.56 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 129$), 26.45 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121$), 29.66 ($2 \times \text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121$), 59.62 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 141$).

Бицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-ил-метанол (143) [436].

Бесцветное масло, выход 91%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.7:1, R_f 0.34 (петр. эфир: этилацетат, 5:1).



ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м.д.) изомер **A**: 0.50-0.58 м (1H, C^9H), 0.62-0.75 м (2H, $\text{C}^{1,8}\text{H}$), 1.22-1.40 м (2H, $\text{C}^{2,7}\text{H}_2$), 1.92-2.23 м (4H, $\text{C}^{2,7}\text{H}_2$, $\text{C}^{3,6}\text{H}_2$), 2.11-2.31 м (2H, $\text{C}^{3,6}\text{H}_2$), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.36 д (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$), 5.56 м (2H, $\text{CH}=\text{}$).

ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м.д.) изомер **B**: 0.88-0.94 м (2H, $\text{C}^{1,8}\text{H}$), 0.92-1.09 м (1H, C^9H , *cy-Pr*), 1.14-1.57 м (2H, $\text{C}^{2,7}\text{H}_2$), 1.81-2.15 м (4H, $\text{C}^{2,7}\text{H}_2$, $\text{C}^{3,6}\text{H}_2$), 2.20-2.40 м (2H, $\text{C}^{3,6}\text{H}_2$), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.60 д (2H, CH_2OH , $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$), 5.56 м (2H, $\text{CH}=\text{}$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 21.58 (2 \times CH, *Cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 155$), 26.58 (2 \times CH₂, *Cy-Oct*, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 28.11 (2 \times CH, *Cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 155$), 28.54 (2 \times CH₂, *Cy-Oct*, $^1J_{\text{C-H}} = 126$), 66.10 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 141$), 129.61 (2 \times CH=, $^1J_{\text{C-H}} = 153$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 18.32 (2 \times CH, *Cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 159$), 19.93 (CH, *Cy-Pr*, $^1J_{\text{C-H}} = 159$), 23.28 (2 \times CH₂, *Cy-Oct*, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 27.17 (2 \times CH₂, *Cy-Oct*, $^1J_{\text{C-H}} = 125$), 59.02 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 141$), 129.15 (2 \times CH=, $^1J_{\text{C-H}} = 153$).

(10-Гидроксиметилтрицикло[7.1.0.0^{4,6}]дек-5-ил)-метанол (144).

К суспензии 1.0 г (0.004 моль) диэфира **139** в 100 мл эфира прибавили 0.3 г (0.008 моль) LiAlH_4 и кипятили при перемешивании в течение 4 ч. Далее реакционную смесь обработали согласно общей методике восстановления сложных эфиров.

Бесцветное масло, выход 98%, R_f 0.09 (петр. эфир: этилацетат, 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.65-0.82 м (6H, 6 \times CH, *cy-Pr*), 0.90-1.03 м (4H, 2 \times CH₂, *Cy-Oct*), 1.24 уш.с (2H, 2 \times OH), 2.15-2.38 м (4H, 2 \times CH₂, *Cy-Oct*), 3.44 д (4H, 2 \times CH₂OH, $^3J_{\text{H-H}} = 6.7$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 24.12 (4 \times CH, *cy-Pr*), 28.38 (4 \times CH₂, *Cy-Oct*), 29.36 (2 \times CH, *cy-Pr*), 67.13 (2 \times CH₂OH).

Найдено, %: С 73.45, Н 10.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.47, Н 10.20.

Бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-ил-метанол (145) [440].

Бесцветное масло, выход 94%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1, R_f 0.33 (петр. эфир: этилацетат, 5:1).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **A**: 20.30 (CH, *cy-Pr*), 24.72 (CH, *cy-Pr*), 25.61 (CH₂, *Cy-Oct*), 26.36 (CH, *cy-Pr*), 27.14 (CH₂, *Cy-Oct*), 29.39 (CH₂, *Cy-Oct*), 30.95 (CH₂, *Cy-Oct*), 66.15 (CH_2OH), 125.60 (CH=), 134.45 (CH=).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **B**: 17.62 (CH, *cy-Pr*), 19.92 (CH, *cy-Pr*), 21.26 (CH, *cy-Pr*), 21.74 (CH₂, *Cy-Oct*), 25.09 (CH₂, *Cy-Oct*), 29.72 (CH₂, *Cy-Oct*), 31.05 (CH₂, *Cy-Oct*), 59.54 (CH_2OH), 122.64 (CH=), 136.39 (CH=).

Трицикло[7.1.0.0^{1,3}]дец-2-ил-метанол (146).

Бесцветное масло, выход 97%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.6:1, R_f 0.22 (петр. эфир: этилацетат, 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) 0.32 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 4.1$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.0$, изомер **A**), 0.54 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 4.2$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 4.1$ изомер **B**), 0.73 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 8.3$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 4.1$, изомер **B**), 0.79 дд (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}\text{CH}^{\text{c}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 4.2$, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 4.0$, изомер **A**), 0.97-1.73 м (11H+11H, для двух изомеров), 1.82-1.93 м (3H+3H, для двух изомеров), 3.57 д (2H, CH_2OH , $^3J = 6.6$, изомер **A**), 3.57 д (2H, CH_2OH , $^3J = 6.4$, изомер **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц)¹³ для изомера **A**: 7.45 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158$), 16.31 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 154$), 22.00 (CH, cy-Pr), 23.18 (CH, cy-Pr), 23.36 (CH_2 , Cy-Oct), 23.70 (CH_2 , Cy-Oct), 29.44 (CH_2 , Cy-Oct), 30.00 (CH_2 , Cy-Oct), 31.82 (CH_2 , Cy-Oct), 65.80 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 139$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **B**: 9.09 (CH_2 , cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 159$), 13.69 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 152$), 20.55 (CH_2 , $^1J_{\text{C-H}} = 122$), 21.84 (CH, cy-Pr), 22.00 (CH, cy-Pr), 25.14 (CH_2 , Cy-Oct), 26.67 (CH_2 , Cy-Oct), 28.15 (CH_2 , Cy-Oct), 30.92 (CH_2 , Cy-Oct), 62.06 (CH_2OH , $^1J_{\text{C-H}} = 141$).

Найдено, %: C 79.17, H 10.75. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$. Вычислено, %: C 79.52, H 10.84.

3.12.3. Окисление полициклических спиртов. Синтез циклопропанкарбальдегидов 135, 148–151 [431, 432]*

Общая методика. К суспензии пиридиний хлорхромата (6.47 г, 0.03 моль) в безводном дихлорметане (40 мл) при тщательном перемешивании быстро прибавили исходный спирт (0.02 моль), растворенный в дихлорметане (4 мл). Смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 5–6 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Растворитель отогнали, остаток очищали путем пропускания через слой силикагеля (элюент – петр. эфир: этилацетат, 5:1), растворитель отгоняли при пониженном давлении.

2-Метиленциклопропанкарбальдегид (135) [441].

После отгонки растворителя продукт перегоняли при пониженном давлении.

Желтое масло, выход 88%, т. кип. 51–52°C (60 мм рт. ст.), лит. 84–86°C (200 мм рт. ст.) [445].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.68-1.77 м (2H, Cy-Pr), 2.31-2.40 м (1H, Cy-Pr), 5.58 м (1H, = CH_2), 5.62 м (1H, = CH_2), 8,62 д (1H, $\text{OCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.4$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.07 (CH_2 , Cy-Pr), 28.25 (CH, Cy-Pr), 107.51 (=CH₂), 127.58 (C), 197.63 (CHO).

¹³ Сигналы четвертичных циклопропановых атомов углерода двух изомеров совпадают с сигналами CH_2 -групп;

Бицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-карбальдегид (148).

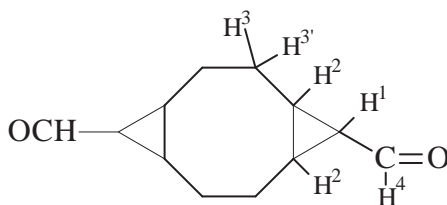
Желтое масло, выход 91%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.8:1, R_f 0.66 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.01-1.62 м (5H+5H, для двух изомеров), 1.71-2.43 м (6H+6H, для двух изомеров), 5.45-5.49 м (2H+2H, CH=, для двух изомеров), 8.90 д (1H, CHO, $^3J_{\text{H-H}} = 4.9$, изомер **A**), 9.54 д (1H, CHO, $^3J_{\text{H-H}} = 5.2$, изомер **B**).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 26.30 ($2\times\text{CH}_2$, $^1J_{\text{C-H}} = 119$, Cy-Oct), 27.21 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr), 27.54 ($2\times\text{CH}_2$, $^1J_{\text{C-H}} = 127$, Cy-Oct), 38.15 (CH, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 129.37 ($2\times\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 153$), 200.35 (CHO, $^1J_{\text{C-H}} = 169$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 23.00 ($2\times\text{CH}_2$, $^1J_{\text{C-H}} = 128$, Cy-Oct), 26.94 ($2\times\text{CH}_2$, $^1J_{\text{C-H}} = 133$, Cy-Oct), 28.09 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 167$), 30.40 (CH, cy-Pr), 129.07 ($2\times\text{CH}=\text{}$, $^1J_{\text{C-H}} = 153$), 201.94 (CHO, $^1J_{\text{C-H}} = 169$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 150 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (2), 149 $[\text{M-H}]^+$ (3), 122 (26), 121 $[\text{M-CHO}]^+$ (26), 106 (43), 93 (40), 91 (50), 83 (50), 81 (67), 80 (65), 79 (90), 78 (20), 77 (30), 70 (29), 68 (23), 67 (100), 65 (20), 55 (26), 54 (32), 53 (35), 41 (57), 39 (57).

Трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5,10-дикарбальдегид (149).

Желтое масло, выход 88%, R_f 0.33 (ПЭ:ЭА – 1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.02-1.27 ддд (4H, CH^2 , $^3J_{\text{H}^2-\text{H}^1} = 4.3$, $^3J_{\text{H}^2-\text{H}^3} = 7.7$, $^3J_{\text{H}^2-\text{H}^4} = 7.7$), 1.57 дт (2H, CH^1 , $^3J_{\text{H}^1-\text{H}^2} = 4.3$, $^3J_{\text{H}^1-\text{H}^4} = 4.5$), 1.65-1.78 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct), 2.25-2.38 м (4H, $2\times\text{CH}_2$, Cy-Oct), 9.08 д (2H, $2\times\text{CH}^4$, $^3J_{\text{H}^4-\text{H}^1} = 4.5$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц): 26.95 ($4\times\text{CH}_2$, Cy-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 128.9$), 29.03 ($4\times\text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161.1$), 39.19 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165.1$), 200.35 ($2\times\text{CHO}$, $^1J_{\text{C-H}} = 165.9$).

Найдено, %: C 75.17, H 8.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.00, H 8.33.

Бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-карбальдегид (150) [440].

Желтое масло, выход 91%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1, R_f 0.50 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц) изомера **A**: 24.56 (CH_2 , Cy-Oct), 25.86 (CH_2 , Cy-Oct), 26.11 (CH, cy-Pr), 28.88 (CH_2 , Cy-Oct), 29.25 (CH_2 , Cy-Oct), 29.42 (CH, cy-Pr), 35.97 (CH, cy-Pr), 122.19 ($\text{CH}=\text{}$), 135.45 ($\text{CH}=\text{}$), 199.86 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 21.71 (CH_2 , Cy-Oct), 24.17 (CH_2 , Cy-Oct), 25.68 (CH, cy-Pr), 28.88 (CH_2 , Cy-Oct), 30.05 (CH_2 , Cy-Oct), 30.41 (CH, cy-Pr), 35.97 (CH, cy-Pr), 120.67 ($\text{CH}=\text{}$), 136.19 ($\text{CH}=\text{}$), 201.76 (CHO).

Трицикло[7.1.0.0^{1,3}]декан-2-карбальдегид (151).

Желтое масло, выход 94%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.6:1, R_f 0.44 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.45-2.30 м (30H, для смеси двух изомеров), 8.89 д (1H, CHO, $^3J = 6.5$, изомер **A**), 8.89 д (1H, CHO, **B**, $^3J = 6.6$, изомер **A**). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**:¹⁴ 8.33 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 159$), 14.85 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158$), 22.76 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 22.91 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 26.27 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 153$), 28.61 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 29.40 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 31.53 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 34.10 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 165$), 200.79 (CHO, $^1J_{\text{C-H}} = 170$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**: 7.84 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158$), 14.69 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158$), 19.99 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 124$), 25.47 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 123$), 26.48 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 27.67 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 128$), 29.71 (CH, су-Pr, Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 162$), 31.01 (CH_2 , Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 128$), 32.84 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 167$), 201.21 (CHO, $^1J_{\text{C-H}} = 166$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 164 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 163 $[\text{M-H}]^+$ (1), 135 $[\text{M-CHO}]^+$ (9), 121 $[\text{M-CHO-CH}_2\text{-H}]^+$ (33), 120 $[\text{M-CHO-CH}_2\text{-H}]^+$ (66), 105 (23), 93 (61), 92 (37), 91 (79), 81 (28), 79 (100), 77 (551), 67 (43), 55 (24), 53 (24), 41 (46), 39 (43).

3.12.4. Синтез гидантоинов 136, 152–156 [431, 432]*

Общая методика. К раствору альдегида (0.02 моль) в 50 %-ном водном растворе этанола (150 мл) прибавляли цианид калия (0.032 моль, 4.80 г) и карбонат аммония (0.078 моль, 7.49 г). Реакционную смесь перемешивали при 58–60 °С в течение 6–24 часов, затем упарили досуха, остаток экстрагировали метанолом. Нерастворимый осадок отфильтровали, растворитель отогнали при пониженном давлении. Маточный раствор упарили. Синтезированные гидантоины использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

5-(2-Метиленциклопропил)имидазолидин-2,4-дион (136).

Коричневое масло, выход 53%, смесь двух изомеров **A/B** = 1:1).

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): для двух изомеров: 1.10-1.19 м (1H, Су-Pr), 1.25-1.31 м (1H, Су-Pr), 1.31-1.35 м (1H, Су-Pr), 1.40-2.45 м (1H, Су-Pr), 1.80-2.86 м (2H, Су-Pr), 3.60 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.8$), 3.81 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.4$), 5.50 м (1H, = CH_2), 5.53 м (1H, = CH_2), 5.58 м (1H, = CH_2), 5.66 м (1H, = CH_2).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): для двух изомеров: 6.89 (CH_2 , Су-Pr), 7.60 (CH_2 , Су-Pr), 17.78 (2 \times CH, Су-Pr), 61.73 (CHNH), 62.10 (CHNH), 105.58 (=CH₂), 106.32 (=CH₂), 132.15 (C), 132.57 (C), 168.51 (CO), 168.88 (CO), 185.43 (CO), 186.15 (CO).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 152 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (4), 113 (47), 100 (9), 81 (100), 66 (14), 53 (41), 44 (96).

¹⁴ Сигналы C_{spiro} совпадают с сигналами CH_2 -групп.

5-Бицикло[6.1.0]нон-9-ил-имидазолидин-2,4-дион (152).

Коричневой масло, выход 75%, смесь двух изомеров **A/B** = 5:1.

ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д.): 0.46 м (1H, CH, су-Pr, изомер **A**), 0.60-1.69 м (10H+11H, для двух изомеров), 1.88-2.14 м (4H+4H, для двух изомеров), 3.61 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$, изомер **B**), 3.71 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$, изомер **A**).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **A**: 18.61 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 144.0$), 19.44 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 152.9$), 23.81 (CH, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 158.6$), 25.48 (CH_2 Су-Oct), 25.27 (CH_2 Су-Oct), 25.83 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 121.5$), 28.76 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct, $^1J_{\text{C-H}} = 125.7$), 60.38 (CH, $^1J_{\text{C-H}} = 144.9$), 158.05 (C), 176.07 (C).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д., $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) изомера **B**:¹⁵ 18.07 (CH, су-Pr), 18.38 (CH, су-Pr), 20.41 (CH, су-Pr), 21.13 (CH_2), 21.99 (CH_2), 56.35 (CH), 158.05 (C), 176.40 (C).

Найдено, %: C 62.45, H 7.96, N 12.08. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.86, H 8.11, N 12.61.

5-Бицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-ил-имидазолидин-2,4-дион (153).

Коричневое масло, выход 80%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1.

ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д.): 0.60 м (2H+2H, $2\times\text{CH}$, су-Pr, для двух изомеров), 0.73-1.64 м (4H+4H, для двух изомеров), 1.95-2.46 м (6H+6H, для двух изомеров), 3.31-3.48 м (1H+1H, CH, для двух изомеров), 5.56-5.67 м (2H+2H, $2\times\text{CH}=\text{}$, для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$; δ , м.д.) изомера **A**: 20.22 (CH, су-Pr), 21.72 (CH, су-Pr), 27.61 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 27.96 (CH, су-Pr), 29.55 (CH_2 , Су-Oct), 29.66 (CH_2 , Су-Oct), 62.56 (CH), 130.81 (CH=), 130.89 (CH=), 170.23 (C), 188.03 (C).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д.) изомера **B**:¹⁶ 19.61 (CH, су-Pr), 27.34 ($2\times\text{CH}_2$), 29.25 (CH_2), 29.34 (CH_2), 58.68 (CH), 130.25 (CH=), 130.41 (CH=), 168.90 (C), 187.10 (C).

5,10-Ди(имидазолидин-2,4-дион-5'-ил)-трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан (154).

Коричневое масло, выход 82%.

ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 0.52 м (2H, $2\times\text{CH}$, су-Pr), 0.68-0.91 м (4H, $4\times\text{CH}$, су-Pr), 2.01-2.13 м (4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.48-2.52 м (4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.48 д (2H, $2\times\text{CH}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$).

ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 20.87 ($2\times\text{CH}$, су-Pr), 22.33 ($2\times\text{CH}$, су-Pr), 27.86 ($2\times\text{CH}$, су-Pr), 28.09 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 28.27 ($2\times\text{CH}_2$, Су-Oct), 60.21 ($2\times\text{CH}$), 166.77 ($2\times\text{C}$), 183.31 ($2\times\text{C}$).

5-Бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-ил-имидазолидин-2,4-дион (155).

Коричневое масло, выход 89 %, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 5:4:1:1.

ЯМР ^1H ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.52-2.51 м (11H), 3.80 м (1H, CH), 5.32-5.49 м (1H, CH=), 5.58-5.70 м (1H, CH=).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$, δ , м.д.) изомеров **A** и **B**: 18.93 (CH, су-Pr), 20.56 (CH, су-Pr), 23.56 (CH, су-Pr), 24.84 (CH, су-Pr), 26.63 ($2\times\text{CH}$, су-Pr), 26.91 (CH_2 , Су-Oct), 26.97 (CH_2 ,

¹⁵ Сигналы CH_2 -групп минорного изомера совпадают с сигналами мажорного изомера.

¹⁶ Сигнал CH, су-Pr-группы минорного изомера совпадают с сигналами мажорного изомера.

Cy-Oct), 28.27 (CH₂, Cy-Oct), 28.37 (CH₂, Cy-Oct), 30.57 (2×CH₂, Cy-Oct), 32.11 (2×CH₂, Cy-Oct), 62.38 (CH), 62.51 (CH), 126.28 (2×CH=), 135.80 (CH=), 136.01 (CH=), 168.77 ((2×C), 184.83 (C), 186.50 (C).

ЯМР ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, δ, м.д.) изомеров **C** и **D**:¹⁷ 18.93 (CH, cy-Pr), 22.29 (CH, cy-Pr), 22.90 (CH, cy-Pr), 23.00 (CH, cy-Pr), 23.36 (CH₂, Cy-Oct), 24.56 (CH₂, Cy-Oct), 26.01 (CH, cy-Pr), 26.34 (CH, cy-Pr), 31.08 (CH₂, Cy-Oct), 31.21 (CH₂, Cy-Oct), 31.73 (CH₂, Cy-Oct), 123.24 (CH=), 124.40 (CH=), 137.33 (CH=), 138.79 (CH=).

5-Трицикло[7.1.1.0^{1,3}]дец-2-ил-имидазолидин-2,4-дион (156).

Коричневое масло, выход 91 %, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3:3:2:1.

ЯМР ¹H (CD₃OD + CDCl₃, δ, м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.32–2.30 м (15H), 3.60–3.81 м (1H).

ЯМР ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, δ, м.д.) изомеров **A** и **B**: 8.57 (CH₂, cy-Pr), 9.75 (CH₂, cy-Pr), 17.51 (CH, cy-Pr), 17.69 (CH, cy-Pr), 21.83 (C_{spiro}), 22.11 (CH, cy-Pr), 22.41 (C_{spiro}), 23.14 (CH, cy-Pr), 24.17 (CH, cy-Pr), 24.36 (CH, cy-Pr), 24.44 (CH₂, Cy-Oct), 24.61 (CH₂, Cy-Oct), 26.71 (CH₂, Cy-Oct), 27.85 (CH₂, Cy-Oct), 30.22 (CH₂, Cy-Oct), 30.32 (CH₂, Cy-Oct), 31.03 (CH₂, Cy-Oct), 31.10 (CH₂, Cy-Oct), 32.95 (CH₂, Cy-Oct), 33.01 (CH₂, Cy-Oct), 62.64 (CH), 62.92 (CH), 165.71 (C), 166.38 (C), 183.28 (C), 184.53 (C).

ЯМР ¹³C (CD₃OD + CDCl₃, δ, м.д.) изомеров **C** и **D**:¹⁸ 9.94 (CH₂, cy-Pr), 10.59 (CH₂, cy-Pr), 15.29 (CH, cy-Pr), 16.31 (CH, cy-Pr), 18.83 (CH, cy-Pr), 21.49 (C_{spiro}), 21.55 (C_{spiro}), 21.83 (CH, cy-Pr), 24.44 (CH₂, Cy-Oct), 24.61 (CH₂, Cy-Oct), 29.24 (CH₂, Cy-Oct), 30.54 (CH₂, Cy-Oct), 32.15 (CH₂, Cy-Oct), 33.12 (CH₂, Cy-Oct), 60.62 (CH), 60.91 (CH), 165.20 (C), 166.01 (C), 183.13 (C), 184.53 (C).

3.12.5. Получение аминокислот из гидантоинов 132, 157–161 [431, 432]*

Общая методика. Октагидрат гидроксида бария (0.056 моль, 17.64 г) растворяли в кипящей воде (160 мл), горячий раствор прибавили к гидантоину (0.02 моль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 3 дней, затем прибавляли карбонат аммония (0.112 моль, 10.75 г) и кипятили смесь еще в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровали. Маточный раствор упарили при пониженном давлении, остаток растворили в небольшом объеме воды (3–5 мл), добавляли HCl до pH 3. Остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии (Dowex-50WX8-100) и перекристаллизации из системы метанол–вода.

¹⁷ Сигналы CH₂-групп и атомов углерода гидантоинового фрагмента изомеров (**C** + **D**) совпадают с сигналами изомеров (**A**+**B**).

¹⁸ Сигналы CH₂-групп и атомов углерода гидантоинового фрагмента изомеров (**C** + **D**) совпадают с сигналами изомеров (**A**+**B**).

Амино(2-метиленциклопропил)уксусная кислота (132) [369].

Белые кристаллы, выход 38%, смесь двух изомеров **A/B** = 1:1, т.пл. 246 °С (разл) (лит. 250 °С (разл) [171]).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): для двух изомеров: 1.30-1.40 м (1H, Cy-Pr), 1.42-1.50 м (1H, Cy-Pr), 1.64-1.73 м (2H, Cy-Pr), 1.97-2.05 м (2H, Cy-Pr), 3.46 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 9.9$), 3.60 д (1H, $\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 9.8$), 5.73 м (1H+1H, =CH₂), 5.79 м (1H+1H, =CH₂).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): для двух изомеров: 8.31 (CH₂, Cy-Pr), 8.77 (CH₂, Cy-Pr), 15.39 (CH, Cy-Pr), 15.45 (CH, Cy-Pr), 57.33 (CHNH₂), 57.57 (CHNH₂), 105.98 (=CH₂), 106.15 (=CH₂), 130.59 (C), 130.62 (C), 173.47 (COOH), 173.67 (COOH).

Амино-бицикло[6.1.0]нон-9-ил-уксусная кислота (157).

Белые кристаллы, выход 43%, смесь двух изомеров **A/B** = 4.5:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.50-1.10 м (3H+3H, 3×CH, cy-Pr, для двух изомеров), 1.28-1.69 м (10H+10H, cy-Oct, для двух изомеров), 1.89-2.08 м (4H, cy-Oct, для двух изомеров), 3.48 д (1H, CH, $^3J = 4.6$, изомер **A**), 3.88 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 4.6$, изомер **B**).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомера **A**: 22.78 (CH, cy-Pr), 23.16 (CH, cy-Pr), 23.71 (CH, cy-Pr), 25.83 (CH₂, cy-Oct), 25.96 (CH₂, cy-Oct), 26.37 (CH₂, cy-Oct), 26.42 (CH₂, cy-Oct), 29.09 (2×CH₂, cy-Oct), 57.44 (CH), 172.11 (COOH).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомера **B**:¹⁹ 19.09 (CH, cy-Pr), 19.60 (CH, cy-Pr), 20.20 (CH, cy-Pr), 21.37 (CH₂, cy-Oct), 22.10 (CH₂, cy-Oct), 52.08 (CH), 172.77 (COOH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 181 [M-NH_2]⁺ (0.7), 152 [M-COOH]⁺ (100), 123 [$\text{M-CH(NH}_2\text{)COOH}$]⁺ (4), 81 (20), 67 (18), 56 (35).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 181.1226 [M-NH_2]⁺ (0.7), 152.1439 [M-COOH]⁺ (100), 123.1170 [$\text{M-CH(NH}_2\text{)COOH}$]⁺ (4).

Амино(бицикло[6.1.0]нон-4-ен-9-ил)уксусная кислота (158).

Белые кристаллы, выход 52%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.83 м (1H, CH, cy-Pr, изомер **A**), 1.03-1.15 м (1H, CH, cy-Pr, изомер **B**), 1.17-1.32 м (1H+1H, CH, cy-Pr, для двух изомеров), 1.44-1.61 м (2H+2H, для двух изомеров), 2.03-2.48 м (7H+7H, для двух изомеров), 3.49 д (1H, CH, $^3J = 9.9$, изомер **A**), 3.89 д (1H, CH, $^3J = 4.6$, изомер **B**), 5.68-5.80 м (2H+2H, 2×CH=, для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомера **A**: 22.99 (CH, cy-Pr), 23.66 (CH, cy-Pr), 26.05 (CH, cy-Pr), 26.58 (CH₂, cy-Oct), 26.65 (CH₂, cy-Oct), 27.99 (2×CH₂, cy-Oct), 57.91 (CH), 130.96 (CH=), 131.12 (CH=), 172.59 (COOH).

¹⁹ Сигналы CH₂-групп минорного изомера совпадают с сигналами мажорного изомера.

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомера **B**: 19.13 (CH, cy-Pr), 20.42 (CH, cy-Pr), 20.59 (CH, cy-Pr), 23.41 (CH_2 , cy-Oct), 24.42 (CH_2 , cy-Oct), 26.82 (CH_2 , cy-Oct), 27.22 (CH_2 , cy-Oct), 52.27 (CH), 130.59 (CH=), 131.25 (CH=), 173.20 (COOH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн.}}$, %): 195 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1), 179 $[\text{M-NH}_2]^+$ (2), 150 $[\text{M-COOH}]^+$ (65), 133 (47), 121 $[\text{M-CH(NH}_2\text{)COOH}]^+$ (32), 93 (32), 91 (81), 79 (72), 77 (22), 74 (74), 67 (100), 56 (41), 44 (17).

Найдено, %: С 56.31, Н 7.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 57.02, Н 7.83.

Амино-[10-(аминокарбоксиметил)-трицикло[7.1.0.0^{4,6}]дец-5-ил]-уксусная кислота (159).

Белые кристаллы, выход 42%.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.82-1.48 м (8H), 1.62-1.99 м (2H), 2.21-2.38 м (4H), 8.86 д (2H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 6.3$).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 32.20 (2 \times CH, cy-Pr), 32.77 (2 \times CH, cy-Pr), 33.66 (2 \times CH, cy-Pr), 34.12(2 \times CH $_2$, cy-Oct), 34.33 (2 \times CH $_2$, cy-Oct), 64.66 (2 \times CH), 179.68 (2 \times COOH).

Амино-(бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-ил)-уксусная кислота (160).²⁰

Белые кристаллы, выход 49%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 4:4:1:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.98-2.74 м (11H), 3.92 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 10.2$), 5.77 д (1H, CH=, $^3J_{\text{H-H}} = 10.2$), 6.03-6.18 м (1H, CH=).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомеров **A** и **B**: 22.32 (CH, cy-Pr), 22.77 (CH, cy-Pr), 24.69 (CH, cy-Pr), 25.63 (CH_2 , cy-Oct), 25.77 (CH_2 , cy-Oct), 26.37 (CH, cy-Pr), 26.80 (CH, cy-Pr), 27.05 (CH_2 , cy-Oct), 27.12 (CH_2 , cy-Oct), 29.59 (CH_2 , cy-Oct), 29.69 (CH_2 , cy-Oct), 30.44 (CH_2 , cy-Oct), 30.50 (CH_2 , cy-Oct), 31.02 (CH, cy-Pr), 57.60 (2 \times CH), 124.41 (CH=), 124.49 (CH=), 136.80 (CH=), 137.07 (CH=), 172.17 (2 \times COOH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{омн.}}$, %): 195 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (1.3), 179 $[\text{M-NH}_2]^+$ (2.0), 150 $[\text{M-COOH}]^+$ (69.0), 133 (10.0), 121 $[\text{M-CH(NH}_2\text{)COOH}]^+$ (82.3), 93 (56.7), 79 (100.0), 77 (42.0), 67 (50.3), 56 (27.4), 55 (19.4), 53 (18.9), 44 (31.8).

Амино-(трицикло[7.1.0.0^{1,3}]дец-2-ил)-уксусная кислота (161).

Белые кристаллы, выход 44%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 2:1.6:1.1:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 0.78-0.85 м (1H+1H, CH_2 , cy-Pr), 0.98-1.15 м (1H+1H, CH_2 , cy-Pr), 1.09-1.22 м (1H+1H, CH, cy-Pr), 1.31-1.37 м (1H+1H, CH, cy-Pr), 1.39-2.32 м (48H), 2.38-2.49 м (4H, CH_2), 3.96 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 9.9$, изомер **A**), 4.01 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 9.6$, изомер **B**), 4.11 д (1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 11.1$, изомер **C**), 4.15 м (1H, CH, , изомер **D**).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) изомеров **A** и **B**:²¹ 7.94 (2 \times CH $_2$, cy-Pr), 8.36 (2 \times CH $_2$, cy-Pr), 17.15 (2CH, cy-Pr), 17.65 (2CH, cy-Pr), 23.56 (2CH $_2$), 25.66 (CH $_2$), 26.68 (CH $_2$), 28.85 (CH $_2$), 29.08

²⁰ Отнесение сигналов двух минорных изомеров сделать невозможно из-за низкой интенсивности сигналов вследствие низкой растворимости аминокислоты.

(CH₂), 29.87 (2×CH₂), 31.73 (2×CH₂), 57.16 (CH), 57.71 (CH), 172.76 (COOH), 173.28 (COOH).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.) изомеров **C** и **D**: 9.20 (CH₂, cy-Pr), 9.38 (CH₂, cy-Pr), 14.93 (CH, cy-Pr), 15.00 (CH, cy-Pr), 54.57 (CH), 54.81 (CH).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 209 [M]⁺ (0.3), 193 [M-NH₂]⁺ (0.3), 164 [M-COOH]⁺ (100), 147 (23), 135 [M-CH(NH₂)COOH]⁺ (38), 120 (38), 119 (28), 107 (35), 106 (30), 105 (52), 95 (32), 94 (38), 93 (79), 91 (100), 81 (56), 80 (45), 79 (97), 77 (59), 67 (76), 56 (35), 55 (37), 53 (41), 44 (47).

Найдено, %: С 68.08, Н 8.92. C₁₂H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 68.87, Н 9.15.

3.13. Синтез двухосновных полициклических аминокислот – конформационно-жестких аналогов глутаминовой аминокислоты [432, 442]*

2-Метилен-1-(диэтоксиметил)циклопропан (162).

Нитрат аммония (0.02 г, 0,25 ммоль) прибавили к раствору альдегида **135** (0.503 г, 6.1 ммоль) и СН(ОEt)₃ (1.098 г, 7.4 ммоль) в абс. этаноле (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Затем к полученной смеси прибавили карбонат натрия (0.15 г, 1.4 ммоль), растворитель упарили при пониженном давлении, остаток переконденсировали. Полученный ацеталь (0.476 г) использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

Бесцветное масло, выход 50 %, т.кип. 50–55 °С / 2 мм. рт. ст.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 0.97-1.03 м (1H, CH, cy-Pr), 1.11 т (6H, 2×CH₃), 1.16-1.22 м (1H, CH, cy-Pr), 1.67-1.77 м (1H, CH, cy-Pr), 3.38-3.62 м (4H, 2×OCH₂), 4.02 д (1H, СНО, ³*J* = 6.4), 5.30-5.42 м (2H, =CH₂).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 6,71 (CH₂, cy-Pr), 15.16 (2×CH₃), 18.56 (CH, cy-Pr), 60.98 (CH₂O), 61.22 (CH₂O), 103.41 (CH), 104.25 (=CH₂), 131.21 (=C).

3.13.1.

3.13.1. Введение тетрагидропиранильной защиты. Синтез тетрагидропиранов 163 и 172

Общая методика. Раствор спирта (0.03 моль) и дигидропирана (0.045 моль, 3.78 г) в сухом дихлорметане (200 мл), содержащий комплекс пиридин–*n*-толуолсульфоуксислота (0.77 г), перемешивали в инертной атмосфере 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промыли насыщенным раствором NaCl (3×50 мл). Органическую фазу высушили над MgSO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении.

²¹ Сигналы СН-групп изомеров (**C+D**) совпадают с сигналами изомеров (**A+B**), отнесение сигналов четвертичных атомов углерода сделать невозможно из-за низкой интенсивности сигналов вследствие плохой растворимости аминокислоты.

2-[2-(Метиленциклопропил)метокси]тетрагидро-2H-пиран (163).

Остаток после удаления растворителя перегнали при пониженном давлении.

Бесцветное масло, выход 93%, смесь двух изомеров **A/B** = 1:1, т. кип. 64–65 °С / 2 мм рт. ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.88-0.96 м (1H+1H, CH, су-Pr, для двух изомеров), 1.23-1.34 м (1H+1H, CH, су-Pr для двух изомеров), 1.42-4.89 м (6H+6H, для двух изомеров), 3.22 дд (1H, CH_2O , $^2J_{\text{H-H}} = 10.5$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$), 3.39-3.50 м (2H+2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{ТП}}$, для двух изомеров), 3.66 дд (1H, CH_2O , $^2J_{\text{H-H}} = 10.5$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.5$), 3.75-3.88 м (1H+1H, CH_2O , для двух изомеров), 4.56-4.63 м (1H+1H, OCHO для двух изомеров), 5.32-5.43 м (2H+2H, $\text{CH}_2=$ для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.; $^1J_{\text{C-H}}$, Гц) для смеси двух изомеров: 8.42 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 8.68 (CH_2 , су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 161$), 15.31 ($2\times\text{CH}$, су-Pr, $^1J_{\text{C-H}} = 168$), 19.32 ($\text{CH}_2_{\text{ТП}}$, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 19.44 ($\text{CH}_2_{\text{ТП}}$, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 25.35 ($2\times\text{CH}_2_{\text{ТП}}$, $^1J_{\text{C-H}} = 126$), 30.50 ($\text{CH}_2_{\text{ТП}}$, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 30.54 ($\text{CH}_2_{\text{ТП}}$, $^1J_{\text{C-H}} = 127$), 61.87 (CH_2O , $^1J_{\text{C-H}} = 131$), 62.03 (CH_2O , $^1J_{\text{C-H}} = 131$), 69.70 (CH_2O , $^1J_{\text{C-H}} = 136$), 69.84 (CH_2O , $^1J_{\text{C-H}} = 136$), 98.06 ($2\times\text{OCHO}$, $^1J_{\text{C-H}} = 162$), 103.83 ($\text{CH}_2=$, $^1J_{\text{C-H}} = 164$), 103.93 ($\text{CH}_2=$, $^1J_{\text{C-H}} = 164$), 132.89 ($\text{C}=\text{}$, су-Pr), 133.28 ($\text{C}=\text{}$, су-Pr).

2-(Бицикло[6.1.0]нон-4'-ен-9'-илметокси)-тетрагидропиран (172).

Остаток после удаления растворителя использовали без дополнительной очистки.

Бесцветное масло, выход 99%, смесь двух изомеров **A/B** = 1.7:1, R_f 0.4 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.55 м (1H, CH, су-Pr, изомер **B**), 0.71 м (1H, CH, су-Pr, изомер **A**), 0.91-0.99 м (2H, $2\times\text{CH}$, су-Pr, изомер **B**), 1.27-1.42 м (2H, $2\times\text{CH}$, су-Pr, изомер **A**), 1.42-2.38 м ($14\text{H}+14\text{H}$, $14\times\text{CH}_2$ для двух изомеров), 3.29-3.51 м (4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$, изомер **A**), 3.71-3.87 м (4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$, изомер **B**), 4.57 м (1H, OCHO , изомер **A**), 4.90 м (1H, OCHO , изомер **B**), 5.50-5.63 м (4H, $4\times\text{CH}=\text{}$, для двух изомеров).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **A**: 20.52 (CH_2), 22.89 (CH, су-Pr), 23.43 (CH, су-Pr), 24.74 (CH_2), 26.38 (CH_2), 26.57 (CH, су-Pr), 27.97 (CH_2), 29.89 ($2\times\text{CH}_2$), 31.63 (CH_2), 63.07 (CH_2O), 72.25 (CH_2O), 98.87 (OCHO), 130.99 ($\text{CH}=\text{}$), 131.04 ($\text{CH}=\text{}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомера **B**: 18.67 (CH, су-Pr), 19.61 (CH, су-Pr), 19.65 (CH, су-Pr), 20.52 (CH_2), 26.38 (CH_2), 27.97 (CH_2), 28.53 (CH_2), 28.59 (CH_2), 29.89 (CH_2), 31.51 (CH_2), 63.68 (CH_2O), 65.81 (CH_2O), 99.57 (OCHO), 130.49 ($\text{CH}=\text{}$), 130.56 ($\text{CH}=\text{}$).

Найдено, %: С 76.37, Н 10.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76.27, Н 10.17.

3.13.2. Введение триметилсилильной защиты. Синтез TMS-защищенных спиртов 165 и 170

Общая методика. К раствору спирта (0.020 моль) в бензоле (5 мл) прибавили гексаметилдисилазан (0.012 моль, 1.93 г) и имидазол (0.01 г). Реакционную смесь кипятили 8 ч, контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Растворитель

отгоняли, прибавили 15 мл петролейного эфира, промыли водой (3×5 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток перегоняли при пониженном давлении или использовали без дополнительной очистки.

Триметил(2-метиленциклопропилметокси)силан (165).

Бесцветная жидкость, выход 80%, т. кип. 45–50 °С / 20 мм рт. ст.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): -0.15 с (9H, 3×CH₃), 0.57-0.64 м (1H), 0.97-1.56 м (1H), 1.38-1.49 м (1H), 3.30 дд (1H, CH^cCH^aH^bO, ²J_{H^aH^b} = 12.0, ³J_{H^aH^c} = 9.1), 3.64 дд (1H, CH^cCH^aH^bO, ²J_{H^bH^a} = 12.0, ³J_{H^bH^c} = 6.2), 5.38 м (2H, CH₂=).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): -0.40 (3×CH₃), 8.55 (CH₂, су-Pr), 18.02 (CH, су-Pr), 65.42 (CH₂O), 103.82 (CH₂=), 133.35 (C=, су-Pr).

Найдено, %: С 61.40, Н 10.32. C₈H₁₆OSi. Вычислено, %: С 61.54, Н 10.26.

(Бицикло[6.1.0]нон-2-ен-9-илметокси)-триметилсилан (170).

Светло-желтое масло, выход 99%, смесь двух изомеров А/В = 2.8:1, R_f 0.82 (петр. эфир: этилацетат, 1:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 0.05 с (9H+9H, 6×CH₃, для двух изомеров), 0.45 м (1H, CH, су-Pr, изомер В), 0.64-0.74 м (2H, 2×CH, су-Pr, изомер В), 0.78 м (1H, CH, су-Pr, изомер А), 0.85-1.12 м (2H, 2×CH, су-Pr, изомер А), 1.14-1.39 м (2H+2H, CH₂, су-Oct, для двух изомеров), 1.41-1.67 м (2H+2H, 2×CH₂, су-Oct, для двух изомеров), 1.72-1.98 м (3H+3H, CH₂, су-Oct, для двух изомеров), 2.24-2.41 м (1H+1H, CH₂, су-Oct, для двух изомеров), 3.43 м (2H, CH₂O, изомер А), 3.49 м (2H, CH₂O, изомер В), 5.34 д (2H, CH=, для двух изомеров, ³J_{H-H} = 11.3), 5.51-5.61 м (1H, CH=, изомер А), 5.62-5.72 м (1H, CH=, изомер В).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) изомера А: -0.24 (3CH₃), 20.42 (CH, су-Pr), 24.98 (CH, су-Pr), 25.84 (CH₂, су-Oct), 26.51 (CH, су-Pr), 27.32 (CH₂, су-Oct), 29.56 (CH₂, су-Oct), 31.17 (CH₂, су-Oct), 66.42 (CH₂O), 125.90 (CH=), 134.46 (CH=).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) изомера В: -0.39 (3CH₃), 17.72 (CH, су-Pr), 20.09 (CH, су-Pr), 21.31 (CH, су-Pr), 21.94 (CH₂, су-Oct), 25.23 (CH₂, су-Oct), 29.95 (CH₂, су-Oct), 31.25 (CH₂, су-Oct), 59.90 (CH₂O), 122.88 (CH=), 136.34 (CH=).

Найдено, %: С 69.83, Н 10.85. C₁₃H₂₄OSi. Вычислено, %: С 69.64, Н 10.71.

3.13.3. Синтез 4-(амино(карбоксиметил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (167) [442]*

Метилловый эфир 4-(тетрагидропиран-2'-илоксиметил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (164).

Получали из алкена **163** (0.1 моль, 16.8 г) и этил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 н. раствора) по общей методике из раздела 3.12.1.

Бесцветное масло, выход 10% (смесь четырех изомеров А/В/С/Д = 3.0:2.3:1.5:1). R_f 0.7 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.66-2.00 м (12H), 3.30-3.93 м (7H), 4.46-4.63 м (1H, OCHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 10.22, 10.32, 10.48, 10.94, 12.08, 12.19, 12.86, 13.03, 13.11, 14.28, 14.55, 14.64, 16.46 (CH, cy-Pr), 16.68 (CH, cy-Pr), 17.47 (CH, cy-Pr), 17.56 (CH, cy-Pr), 17.78 (CH, cy-Pr), 17.91 (CH, cy-Pr), 17.97 (CH, cy-Pr), 18.09 (CH, cy-Pr), 19.45 (CH_2 тгп), 19.56 (CH_2 тгп), 19.62 (CH_2 тгп), 19.68 (CH_2 тгп), 25.49 (для четырех изомеров), 30.70 (для четырех изомеров), 51.56 (OCH_3 , для четырех изомеров); 62.01 (CH_2O , для двух изомеров), 62.28 (CH_2O , для двух изомеров), 69.71 (CH_2O), 70.07 (CH_2O), 70.21 (CH_2O), 70.30 (CH_2O), 98.10 (OCHO), 98.55 (OCHO), 98.68 (OCHO), 98.80 (OCHO), 173.90 (COOMe), 174.00 (COOMe), 174.06 (COOMe), 174.24 (COOMe).

4-(Триметилсиланилоксиметил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты метиловый эфир (166).

Получили из олефина **165** (0.15 моль, 15.6 г) и метил(диазо)ацетата (0.1 моль, 81 мл 1.23 н. раствора) по общей методике из раздела 3.12.1.

Бесцветное масло, выход 49%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3.5:3:2:1, т. кип. 67–70 °C / 2 мм рт.ст.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: -0.78 м (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, изомер **D**), -0.72 м (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, изомер **B**), -0.70 м (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, изомер **C**), -0.68 м (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, изомер **A**), 1.08-1.27 м (1H, CH, cy-Pr, для четырех изомеров), 1.44-1.98 м (4H, CH_2 , cy-Pr, для четырех изомеров), 2.32-2.47 м (1H, CH, cy-Pr, для четырех изомеров), 3.45-4.39 м (5H, OCH_2 , OCH_3 , для четырех изомеров).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер A**: -0.72 ($3\times\text{CH}_3$, SiMe_3), 11.74 (CH_2 , Cy-Pr), 12.38 (CH_2 , Cy-Pr), 18.71 (CH, Cy-Pr), 19.19 (CH, Cy-Pr), 21.67 (C_{spiro}), 51.07 (OCH_3), 64.79 (CH_2O), 174.47 (CO_2Me).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: -0.68 ($3\times\text{CH}_3$, SiMe_3), 9.80 (CH_2 , Cy-Pr), 12.35 (CH_2 , Cy-Pr), 19.40 (CH, Cy-Pr), 20.04 (CH, Cy-Pr), 22.66 (C_{spiro}), 51.06 (OCH_3), 65.02 (CH_2O), 174.45 (CO_2Me).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер C**: -0.74 ($3\times\text{CH}_3$, SiMe_3), 9.53 (CH_2 , Cy-Pr), 14.06 (CH_2 , Cy-Pr), 17.52 (CH, Cy-Pr), 19.80 (CH, Cy-Pr), 22.84 (C_{spiro}), 51.09 (OCH_3), 64.96 (CH_2O), 173.68 (CO_2Me).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер D**: -0.78 ($3\times\text{CH}_3$, SiMe_3), 10.00 (CH_2 , Cy-Pr), 13.73 (CH_2 , Cy-Pr), 19.08 (CH, Cy-Pr), 19.55 (CH, Cy-Pr), 21.06 (C_{spiro}), 51.10 (OCH_3), 63.29 (CH_2O), 173.61 (CO_2Me).

Масс-спектр, m/z, ($I_{\text{отн.}}$, %): 227 $[\text{M}-1]^+$ (0.1), $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (8), 181 (4), 169 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$ (14), 138 (5), 125 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OSiMe}_3]^+$ (37), 89 $[\text{OSiMe}_3]^+$ (64), 79 (29), 75 (27), 73 $[\text{SiMe}_3]^+$ (100), 59 (22), 45 (12).

Найдено, %: C 57.90, H 8.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: C 57.85, H 8.83.

Метилловый эфир 4-формилспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (168).

Получали из эфира **166** по общей методике, приведенной в разделе 3.12.3.

Выход 83% (смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3.5:3:2.5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.15-1.52 м (4H, CH, су-Pr, для четырех изомеров), 1.77-2.05 м (2H, CH_2 , су-Pr, для четырех изомеров), 3.34 с (OCH_3 , изомер **D**), 3.39 с (OCH_3 , изомер **B**), 3.42 с (OCH_3 , изомер **A**), 3.44 с (OCH_3 , изомер **C**), 8.75 д (1H, $(\text{O})\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.1$, изомер **C**), 8.76 д (1H, $(\text{O})\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.2$, изомер **A**), 8.79 д (1H, $(\text{O})\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.0$, изомер **D**), 8.92 д (1H, $(\text{O})\text{CH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 5.5$, изомер **B**).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер A**: 12.71 (CH_2 , Су-Pr), 13.92 (CH_2 , Су-Pr), 18.28 (CHCHO), 25.37 (C_{spiro}), 29.34 (CHCO_2Me), 52.03 (OCH_3), 172.49 (CO_2Me), 200.21 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер B**: 13.03 (CH_2 , Су-Pr), 13.80 (CH_2 , Су-Pr), 18.17 (CHCHO), 24.98 (C_{spiro}), 27.73 (CHCO_2Me), 52.38 (OCH_3), 172.30 (CO_2Me), 200.30 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер C**: 12.23 (CH_2 , Су-Pr), 12.83 (CH_2 , Су-Pr), 18.35 (CHCHO), 24.94 (C_{spiro}), 29.22 (CHCO_2Me), 52.08 (OCH_3), 172.60 (CO_2Me), 200.20 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер D**: 13.48 (CH_2 , Су-Pr), 14.11 (CH_2 , Су-Pr), 18.90 (CHCHO), 25.78 (C_{spiro}), 27.79 (CHCO_2Me), 51.98 (OCH_3), 172.90 (CO_2Me), 199.78 (CHO).

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн.}}$, %): 154 $[\text{M}-1]^+$ (0.1), 153 $[\text{M}-1]^+$ (5), 139 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (8), 125 $[\text{M}-\text{CHO}]^+$ (77), 123 (25), 111 $[\text{M}-\text{Me}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ (12), 95 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Me}]^+$ (100), 94 (78), 81 (12), 67 (45), 55 (79), 39 (61).

4-Метилловый эфир (2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (169).

Коричневое масло, выход 64%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D/E/F/G/H** = 4:3.5:3:2.5:2:1.5:1:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): для смеси изомеров **A, B, C, D, E** и **F**: 0.87-1.72 м (5H, Су-Pr), 1.97-2.41 м (1H, Су-Pr), 3.66 с (OCH_3 , изомер **C**), 3.67 с (OCH_3 , изомер **A**), 3.67 с (OCH_3 , изомер **E**), 3.68 с (OCH_3 , изомер **B**), 3.69 с (OCH_3 , изомер **D**), 3.66 с (OCH_3 , изомер **F**), 3.70 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.56$, изомер **B**), 3.71 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.8$, изомер **A**), 3.74 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.1$, изомер **C**), 3.74 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 6.8$, изомер **D**), 3.76 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.1$, изомер **F**), 3.79 д (1H, $\text{HNCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 7.1$, изомер **E**).²²

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер A**: 7.98 (CH_2 , Су-Pr), 13.47 (CH_2 , Су-Pr), 19.34 (CH , Су-Pr), 19.35 (CH , Су-Pr), 21.80 (C_{spiro}), 50.99 (OCH_3), 61.25 (CHNH), 167.99 (CO), 174.43 (CO_2H), 186.27 (CO).

²² Сигналы протонов OMe и CHNH групп для двух минорных изомеров не наблюдается или они совпадают с сигналами мажорных изомеров.

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер В**: 8.16 (CH_2 , Cy-Pr), 13.37 (CH_2 , Cy-Pr), 19.16 (CH , Cy-Pr), 19.26 (CH , Cy-Pr), 21.82 (C_{spiro}), 51.06 (OCH_3), 60.87 (CHNH), 170.21 (CO), 174.63 (CO_2H), 184.84 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер С**: 9.26 (CH_2 , Cy-Pr), 12.62 (CH_2 , Cy-Pr), 19.51 (CH , Cy-Pr), 19.98 (CH , Cy-Pr), 21.13 (C_{spiro}), 51.12 (OCH_3), 58.97 (CHNH), 170.11 (CO), 174.42 (CO_2H), 186.21 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер D**: 8.63 (CH_2 , Cy-Pr), 12.22 (CH_2 , Cy-Pr), 19.53 (CH , Cy-Pr), 20.01 (CH , Cy-Pr), 20.85 (C_{spiro}), 51.03 (OCH_3), 60.76 (CHNH), 170.02 (CO), 174.64 (CO_2H), 186.70 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер E**: 7.67 (CH_2 , Cy-Pr), 13.26 (CH_2 , Cy-Pr), 18.45 (CH , Cy-Pr), 18.92 (CH , Cy-Pr), 21.24 (C_{spiro}), 51.43 (OCH_3), 61.62 (CHNH), 170.64 (CO), 174.41 (CO_2H), 186.12 (CO).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): **изомер F**: 8.46 (CH_2 , Cy-Pr), 14.83 (CH_2 , Cy-Pr), 17.66 (CH , Cy-Pr), 18.18 (CH , Cy-Pr), 21.93 (C_{spiro}), 50.94 (OCH_3), 60.99 (CHNH), 170.34 (CO), 174.42 (CO_2H), 184.75 (CO).²³

4-(Амино-карбоксиметил)спиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота (167).

Белые кристаллы, выход 80%, смесь восьми изомеров **A/B/C/D/E/F/G/H** = 8:6:5:5:4:3:1:1, т. пл. 222-224 (разл).

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д., J , Гц): для смеси восьми изомеров: 0.76-1.70 м (5H, Cy-Pr), 1.75-2.10 м (1H, Cy-Pr), 3.02 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.6$, **изомер F**), 3.18 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.1$, **изомер B**), 3.23 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.3$, **изомер C**), 3.27 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 10.3$, **изомер A**), 3.29 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 8.4$, **изомер D**), 3.52 д (1H, $\text{H}_2\text{NCH}^{\text{a}}\text{CH}^{\text{b}}$, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 8.6$, **изомер E**).²⁴

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер A**: 9.93 (CH_2 , Cy-Pr), 12.45 (CH_2 , Cy-Pr), 18.94 (CH , Cy-Pr), 21.35 (CH , Cy-Pr), 23.11 (C_{spiro}), 58.25 (CHNH_2), 173.78 (COOH), 180.27 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер B**: 10.06 (CH_2 , Cy-Pr), 12.73 (CH_2 , Cy-Pr), 18.65 (CH , Cy-Pr), 21.18 (CH , Cy-Pr), 22.91 (C_{spiro}), 57.37 (CHNH_2), 173.95 (COOH), 180.88 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер C**: 10.23 (CH_2 , Cy-Pr), 12.63 (CH_2 , Cy-Pr), 18.82 (CH , Cy-Pr), 21.22 (CH , Cy-Pr), 22.49 (C_{spiro}), 57.72 (CHNH_2), 173.61 (COOH), 179.37 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер D**: 11.44 (CH_2 , Cy-Pr), 12.34 (CH_2 , Cy-Pr), 19.13 (CH , Cy-Pr), 20.09 (CH , Cy-Pr), 22.53 (C_{spiro}), 57.88 (CHNH_2), 173.55 (COOH), 180.57 (COOH).

²³ Отнесение сигналов двух минорных изомеров сделать невозможно из-за низкой интенсивности сигналов вследствие плохой растворимости гидантоина.

²⁴ Сигналы протона CHNH для двух минорных изомеров не наблюдается.

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер Е**: 10.17 (CH_2 , Cy-Pr), 13.32 (CH_2 , Cy-Pr), 19.86 (CH , Cy-Pr), 22.29 (CH , Cy-Pr), 23.02 (C_{spiro}), 57.11 (CHNH_2), 173.08 (COOH), 179.07 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер F**: 10.77 (CH_2 , Cy-Pr), 13.90 (CH_2 , Cy-Pr), 19.64 (CH , Cy-Pr), 23.02 (CH , Cy-Pr), 26.01 (C_{spiro}), 58.68 (CHNH_2), 172.87 (COOH), 181.17 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер G**: 10.01 (CH_2 , Cy-Pr), 13.46 (CH_2 , Cy-Pr), 19.29 (CH , Cy-Pr), 20.49 (CH , Cy-Pr), 22.39 (C_{spiro}), 58.64 (CHNH_2), 173.65 (COOH), 180.49 (COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): **изомер H**: 10.70 (CH_2 , Cy-Pr), 13.57 (CH_2 , Cy-Pr), 18.11 (CH , Cy-Pr), 20.53 (CH , Cy-Pr), 22.12 (C_{spiro}), 58.58 (CHNH_2), 173.07 (COOH), 179.28 (COOH).

MALDI-TOF (дитранол): $m/z = 186.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.13.4. Синтез 10-(амино(карбоксиметил)трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты (177) [432]*

Метилловый эфир 10-(тетрагидропиран-2'-илоксиметил)-трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты (173).

Получали из олефина **172** (0.1 моль, 23.6 г) и диазоуксусного эфира (0.1 моль, 81 мл 1.23 н. раствора) по общей методике, приведенной в разделе 3.12.1.

Бесцветное масло, выход 30%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3:3:1:0.5, R_f 0.3 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.50-2.25 м (20H), 3.14-3.88 м (7H), 4.52-4.60 м (1H, OCHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух мажорных изомеров: 16.76 (CH , cy-Pr), 16.84 (CH , cy-Pr), 17.33 (CH , cy-Pr), 19.58 (CH_2), 20.08 (CH_2), 22.69 (CH_2), 23.76 (CH , cy-Pr), 24.28 (CH , cy-Pr), 24.78 (CH_2), 25.06 (CH_2), 25.35 (CH_2), 25.48 ($2\times\text{CH}_2$, для двух изомеров), 25.96 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr, для двух изомеров), 26.17 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr, для двух изомеров), 27.43 (CH_2), 27.61 (CH_2), 27.75 ($2\times\text{CH}_2$, для двух изомеров), 27.94 (CH , cy-Pr), 29.28 ($2\times\text{CH}$, cy-Pr, для двух изомеров), 30.73 ($2\times\text{CH}_2$, для двух изомеров), 51.42 ($2\times\text{OCH}_3$, для двух изомеров), 62.14 (CH_2O , изомер **A**), 64.28 (CH_2O , изомер **B**), 70.78 (CH_2O , изомер **B**), 71.23 (CH_2O , изомер **A**), 98.06 (OCHO, изомер **A**), 98.48 (OCHO, изомер **B**), 174.49 (CO_2Me , изомер **B**), 174.90 (CO_2Me , изомер **A**).

Найдено, %: С 70.12, Н 9.20. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.13, Н 9.09.

10-Гидроксиметил-трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты метилловый эфир (174).

Раствор **173** (0.03 моль, 6.72 г) и (0.003 моль, 0.76 г) пиридиный *n*-толуолсульфоната в этаноле (240 мл) перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Растворитель отогнали при

пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной колоночной хроматографии.

Бесцветное масло, выход 76%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3.5:2:1.5:1, R_f 0.1 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.51-2.30 м (15H), 3.32 д (1H+1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$, CH_2OH , для двух изомеров), 3.38 д (1H+1H, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$, CH_2OH для двух изомеров), 3.54-3.58 м (3H, CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 16.55 (CH), 16.79 (CH), 19.32 (CH), 19.15 (CH_2), 19.49 (CH), 19.94 (CH), 20.43 (CH_2), 20.58 (CH), 21.45 (CH), 22.48 (CH_2), 23.11 (CH), 23.31 (CH), 23.77 (CH), 25.04 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.90 (CH), 26.14 (CH), 27.38 (CH_2), 27.57 (CH_2), 27.90 (CH), 28.08 (CH), 28.92 (CH), 29.15 (CH), 29.27 (CH), 50.96 (2 \times OMe), 51.47 (2 \times OMe), 59.10 (CH_2OH), 59.34 (CH_2OH), 66.18 (CH_2OH), 66.56 (CH_2OH), 172.70 (2 \times COOH), 174.69 (COOH), 175.08 (COOH).

Найдено, %: С 69.46, Н 8.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.64, Н 8.93.

Метилловый эфир 10-формилтрицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты (175)

Получали из спирта **174** по общей методике, приведенной в разделе 3.12.3.

Светло-желтое масло, выход 98%, смесь четырех изомеров **A/B/C/D** = 3:2:2:1, R_f 0.15 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 ; δ , м.д.) для смеси четырех изомеров: 0.69-2.33 м (14H), 3.50 с (3H, CH_3), 8.81-9.67 м (1H, CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **A**: 19.05 (2 \times CH, *cy*-Pr), 19.65 (2 \times CH, *cy*-Pr), 20.47 (CH, *cy*-Pr), 20.63 (2 \times CH_2), 22.57 (2 \times CH_2), 39.37 (CH, *cy*-Pr), 51.00 (OMe), 172.96 (COOH), 201.09 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **B**: 19.48 (2 \times CH, *cy*-Pr), 21.89 (2 \times CH, *cy*-Pr), 24.43 (CH, *cy*-Pr), 21.30 (2 \times CH_2), 27.49 (2 \times CH_2), 39.05 (CH, *cy*-Pr), (OMe), 174.80 (COOH), 201.54 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **C**: 20.76 (2 \times CH, *cy*-Pr), 24.85 (2 \times CH, *cy*-Pr), 26.94 (CH, *cy*-Pr), 26.26 (2 \times CH_2), 28.65 (2 \times CH_2), 38.37 (CH, *cy*-Pr), 51.00 (OMe), 175.14 (COOH), 202.84 (CHO).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) изомер **D**: 24.30 (2 \times CH, *cy*-Pr), 26.78 (2 \times CH, *cy*-Pr), 27.56 (CH, *cy*-Pr), 22.84 (2 \times CH_2), 26.47 (2 \times CH_2), 38.42 (CH, *cy*-Pr), 51.49 (OMe), 175.38 (COOH), 203.19 (CHO).

Найдено, %: С 70.04, Н 8.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.27, Н 8.11.

Метилловый эфир 10-(2,5-диоксо-имидазолин-4-ил)-трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновой кислоты (176).

Получали из альдегида **175** по общей методике, приведенной в разделе 3.12.4.

Коричневое масло, выход 48%, смесь двух изомеров **A/B** = 3:2.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): для смеси двух изомеров: 0.65 м (1H, CH, cy-Pr), 0.73-1.45 м (9H), 2.11-2.35 (4H), 3.52 с (3H, OMe), 3.67 д (1H, CH, $^3J = 8.6$).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.) изомер **A**: 22.38 (CH, cy-Pr), 23.99 (CH, cy-Pr), 28.79 (CH_2 , cy-Oct), 29.00 ($3 \times \text{CH}_2$, cy-Oct), 29.07 (CH, cy-Pr), 29.21 (CH, cy-Pr), 33.32 (CH, cy-Pr), 33.45 (CH, cy-Pr), 52.32 (OMe), 62.84 (CH), 174.51 (C), 183.45 (COOH), 192.18 (C).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.) изомер **B**: 22.38 (CH, cy-Pr), 20.45 (CH_2 , cy-Oct), 22.15 (CH_2 , cy-Oct), 23.99 (CH, cy-Pr), 28.79 (CH_2 , cy-Oct), 29.00 (CH_2 , cy-Oct), 29.07 (CH, cy-Pr), 29.21 (CH, cy-Pr), 33.32 (CH, cy-Pr), 33.45 (CH, cy-Pr), 52.32 (OMe), 62.84 (CH), 174.51 (C), 183.45 (COOH), 192.18 (C).

10-(Аминокарбоксиметил)трицикло[7.1.0.0^{4,6}]декан-5-карбоновая кислота (177).

Получали из альдегида **176** по общей методике, приведенной в разделе 3.12.5.

Белые кристаллы, выход 45%, выделен один диастереомер кислоты.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 1.24 м (1H, CH, cy-Pr), 1.29-1.64 м (6H), 1.68 м (1H, CH, cy-Pr), 1.89-1.98 м (2H, CH_2), 2.66 м (4H, CH_2), 3.86 д (1H, CH, $^3J = 9.9$).

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 25.45 (CH, cy-Pr), 25.80 (CH, cy-Pr), 26.99 (CH, cy-Pr), 27.04 (CH_2 , cy-Oct), 27.18 (CH_2 , cy-Oct), 27.38 (CH_2 , cy-Oct), 27.43 (CH_2 , cy-Oct), 28.62 (CH, cy-Pr), 30.81 (CH, cy-Pr), 30.87 (CH, cy-Pr), 57.75 (CH), 172.49 (COOH), 179.73 (COOH).

Найдено, %: C 61.35, H 7.42. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 61.64, H 7.56.

3.14. Синтез α -циклопропил- α -аминофосфонатов [443]*

3.14.1. Восстановление карбоксилатов до спиртов 186–189

Общая методика. К суспензии алюмогидрида лития (6.8 г, 0.18 моль) в абсолютном эфире (400 мл) при интенсивном перемешивании в течение 1.5 ч по каплям прибавили раствор карбоксилата (0.16 моль) в эфире (100 мл) так, чтобы смесь умеренно кипела. После окончания прибавления реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем охладили до 0°C и при перемешивании медленно прибавили воду (15 мл) для нейтрализации LiAlH_4 , после чего смесь подкислили 100 мл 15%-ной H_2SO_4 . Эфирный слой отделили, водный проэкстрагировали эфиром (3×100 мл). Объединенные эфирные вытяжки промыли насыщенным раствором NaCl (2×100 мл) и высушили MgSO_4 . Растворитель упарили, полученные спирты использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Циклопропилметанол (186) [444].

Светло-желтая жидкость, выход 96 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.19–0.23 (м, 2H, c-Pr- CH_2), 0.51–0.55 (м, 2H, c-Pr- CH_2), 1.07–1.13 (м, 1H, c-Pr-CH), 1.66 (уш. с, 1H, OH), 3.43–3.45 (м, 2H, CH_2OH).

(Спиро[2.2]пент-1-ил)метанол (187) [445].

Светло-желтая жидкость, выход 86%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.61–0.63 (м, 1H, c-Pr-CH₂), 0.70–0.73 (м, 2H, c-Pr-CH₂), 0.76–0.78 (м, 2H, c-Pr-CH₂), 0.94–0.98 (м, 1H, c-Pr-CH₂), 1.49–1.14 (м, 1H, c-Pr-CH), 2.11 (уш. с, 1H, OH), 3.50–3.52 (м, 1H, CH₂OH), 3.55–3.57 (м, 1H, CH₂OH).

(3-Метиленциклобутил)метанол (188).

Светло-желтая жидкость, выход 90%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.29–2.33 (м, 2H, c-Bu-CH₂), 2.25–2.40 (м, 1H, c-Bu-CH), 2.64–2.70 (м, 2H, c-Bu-CH₂), 3.51–3.53 (м, 2H, CH₂OH), 3.83 (уш. с, 1H, OH), 4.68–4.69 (м, 2H, =CH₂).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 31.58 (c-Bu-CH), 34.24 (2CH₂, 2×c-Bu-CH₂), 66.33 (CH₂OH), 106.33 (=CH₂), 146.65 (c-Bu-C=).

(3-Метиленциклопропан-1,2-диил)диметанол (189).

Светло-желтая жидкость, выход 51%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.55–1.57 м (2H, c-Pr-CH), 3.38 (дд, $^3J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{c}}} = 9.2$ Гц, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 11.4$ Гц, 1H, CH^aH^bCH^cOH), 3.57 (дд, $^3J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{c}}} = 4.4$ Гц, $^2J_{\text{H}^{\text{b}}\text{H}^{\text{a}}} = 11.4$ Гц, 1H, CH^aH^bCH^cOH), 4.90 (уш. с, 2H, 2×OH), 5.35–5.40 (м, 2H, =CH₂).

3.14.2. Окисление спиртов до альдегидов 178–181

Общая методика. К суспензии хлорохромата пиридиния (15.5 г, 72 ммоль) в дихлорметане (60 мл) прибавили раствор спирта (36 ммоль) в дихлорметане (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 5 ч, после чего добавили эфир (50 мл) и пропустили смесь через колонку с силикагелем. Растворитель отогнали при атмосферном давлении, остаток перегнали²⁵.

Циклопропанкарбальдегид (178).

Бесцветная жидкость, выход 44%, т. кип. 95–100°C (760 мм рт. ст.), лит. 97–99°C (760 мм рт. ст.) [444].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03–1.05 (м, 4H, 2×c-Pr-CH₂), 1.76–1.84 (м, 1H, c-Pr-CH), 8.87 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Гц, 1H, CHO).

Спиро[2.2]пентанкарбальдегид (179).

Светло-желтая жидкость, выход 54%, т. кип. 64–65°C (60 мм рт. ст.), лит. 90°C (125 мм рт. ст.) [445].

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89–0.91 (м, 2H, c-Pr-CH₂), 1.01–1.03 (м, 2H, c-Pr-CH₂), 1.60–1.64 (м, 2H, c-Pr-CH₂), 2.10–2.14 (м, 1H, c-Pr-CH), 8.98 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Гц, 1H, CHO).

3-Метиленциклобутанкарбальдегид (180).

Светло-желтая жидкость, выход 38%, т. кип. 69–72°C (50 мм рт. ст.).

²⁵В отдельных случаях (чистота > 95%) полученный альдегид использовали в дальнейших превращениях без очистки с помощью перегонки.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.86–3.01 (м, 4H, $2\times\text{c-Bu-CH}_2$), 3.15–3.20 (м, 1H, c-Bu-CH), 4.83–4.88 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 9.80 (с, 1H, CHO).

3-Метиленциклопропан-1,2-дикарбальдегид (181).

Время реакции 24 ч.

Желтое масло, выход 47%.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.07–3.10 (м, 2H, $2\times\text{c-Pr-CH}$), 5.92–5.93 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 8.93 (д, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Гц, 1H, CHO).

MS MALDI-TOF: $m/z = 110$ $[\text{M}]^+$.

3.14.3. Получение α -аминофосфонатов 190–194

Общая методика. В плоскодонную колбу емкостью 25 мл поместили диэтилфосфит (690 мг, 5.0 ммоль), альдегид (5.0 ммоль), бензиламин (535 мг, 5.0 ммоль), молекулярные сита (4 Å) и иодид кадмия (II) (91.5 мг, 0.25 ммоль, 5 мольных %). Реакцию проводили в микроволновой печи (Daewoo KOR-4125G, мощность 102 Вт) в течение 5–20 мин. Затем для удаления остаточного диэтилфосфита через реакционную смесь пропустили ток кислорода (5 мл/с) в течение 3 ч. α -Аминофосфонаты выделяли методом препаративной колоночной хроматографии (элюент — 25–100% EtOAc/ПЭ).

Диэтиловый эфир [(бензиламино)(циклопропил)метил]фосфоновой кислоты (190).

Время реакции 5 мин.

Светло-желтое масло, выход 70 %, $R_f = 0.45$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.17–0.21 (м, 1H, c-Pr-CH_2), 0.36–0.40 (м, 1H, c-Pr-CH_2), 0.58–0.63 (м, 2H, c-Pr-CH_2), 0.96–1.03 (м, 1H, c-Pr-CH), 1.35 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.36 (т, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 1.95 (уш. с, 1H, NHCH_2), 2.20 (дд, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.6$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 12.6$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 3.97 (д, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 13.5$ Гц, 1H, PhCH^aH^b), 4.02 (д, $^2J_{\text{H}^a\text{H}^b} = 13.5$ Гц, PhCH^aH^b), 4.18 (кв, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 4.20 (кв, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 7.22–7.34 (м, 5H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.94 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 161$ Гц, c-Pr-CH_2), 4.75 (дт, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, $^3J_{\text{C,P}} = 15$ Гц, c-Pr-CH_2), 11.15 (д, $^1J_{\text{C,H}} = 164$ Гц, c-Pr-CH), 16.50 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3), 16.57 (кв, $^1J_{\text{C,H}} = 127$ Гц, OCH_2CH_3), 51.97 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 135$ Гц, CH_2NH), 58.45 (дд, $^1J_{\text{C,H}} = 132$ Гц, $^1J_{\text{C,P}} = 157$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 62.17 (т, $^1J_{\text{C,H}} = 147$ Гц, OCH_2CH_3), 126.97 (Ar-CH), 128.13 ($2\times$ Ar-CH), 128.30 ($2\times$ Ar-CH), 139.89 (Ar-C).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.93.

MS-MALDI-TOF: $m/z = 297.1427$ $[\text{M}]^+$ (вычислено $m/z = 297.1494$).

Диэтиловый эфир [(бензиламино)(спиро[2.2]пент-1-ил)метил]фосфоновой кислоты (191).

Время реакции 8 мин.

Светло-желтое масло, выход 74%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 50:50, $R_f = 0.55$ (ЭА). ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.62–0.80 (м, 4H+4H, $2 \times \text{c-Pr-CH}_2$), 0.93–1.10 (м, 2H+2H, c-Pr-CH_2), 1.32–1.39 (м, 6H+6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.44–1.50 (м, 1H+1H, c-Pr-CH), 1.71 (уш. с, 1H+1H, NHCH_2), 2.49 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 10.2$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 11.8$ Гц, 1H, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 2.65 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 10.6$ Гц, 1H, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 3.80 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 13.3$ Гц, 1H, $\text{PhCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 3.86 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 13.3$ Гц, 1H, $\text{PhCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 3.82 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 13.1$ Гц, 1H, $\text{PhCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 3.86 (д, $^2J_{\text{H}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}} = 13.1$ Гц, 1H, $\text{PhCH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}$), 4.15–4.23 (м, 4H+4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.26–7.37 (м, 5H+5H, Ph).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.76 (c-Pr-CH_2), 3.93 (c-Pr-CH_2), 5.27 (c-Pr-CH_2), 5.73 (c-Pr-CH_2), 10.46 (c-Pr-CH_2), 11.50 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 15$ Гц, c-Pr-CH_2), 13.77 ($\text{C}_{\text{спиро}}$), 14.04 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 17$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 16.17 (OCH_2CH_3), 16.22 (OCH_2CH_3), 16.28 (OCH_2CH_3), 16.34 (OCH_2CH_3), 17.88 (c-Pr-CH), 18.30 (c-Pr-CH), 51.89 (CH_2NH), 51.96 (CH_2NH), 57.05 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 153$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 58.58 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 157$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 61.50 (OCH_2CH_3), 61.56 (OCH_2CH_3), 61.62 (OCH_2CH_3), 61.68 (OCH_2CH_3), 126.59 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 127.77 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 127.84 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 127.93 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 127.95 ($2 \times \text{Ar-CH}$), 140.04 ($2 \times \text{Ar-C}$).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 26.96, 27.18.

Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{P}$, %: С 63.14, Н 8.10, N 4.33. Найдено, %: С 63.02, Н 8.17, N 4.25.

Диэтиловый эфир [(бензиламино)(2-метиленциклопропил)метил]фосфоновой кислоты (192).

Время реакции 13 мин.

Светло-желтое масло, выход 71%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 67:33, $R_f = 0.45$ (ЭА) ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.87–0.94 (м, 1H, c-Pr-CH_2 , изомер **B**), 1.15–1.19 (м, 1H, c-Pr-CH_2 , изомер **A**), 1.33–1.37 (м, 6H+6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 1.39–1.42 (м, 2H+2H, c-Pr-CH_2 , изомеры **A** и **B**), 1.70–1.76 (м, 1H+1H, c-Pr-CH , изомеры **A** и **B**), 2.38 (уш. с, 1H+1H, NHCH_2 , изомеры **A** и **B**), 2.47 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 13.0$ Гц, 1H, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$, изомер **B**), 2.54 (дд, $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, $^3J_{\text{H,P}} = 13.1$ Гц, 1H, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$, изомер **A**), 3.91–4.06 (м, 2H+2H, CH_2Ph , изомеры **A** и **B**), 4.16–4.23 (м, 4H+4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, изомеры **A** и **B**), 5.45–5.58 (м, 2H+2H, $=\text{CH}_2$, изомеры **A** и **B**), 7.22–7.35 (м, 5H+5H, Ph, изомеры **A** и **B**).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **A**: 7.57 (c-Pr-CH_2), 15.58 (c-Pr-CH), 16.25 (OCH_2CH_3), 51.70 (CH_2NH), 57.01 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 154$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 61.70 (OCH_2CH_3), 61.80 (OCH_2CH_3), 104.52 ($=\text{CH}_2$), 126.61 (Ar-CH), 127.91 ($4 \times \text{Ar-CH}$), 133.11 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 13$ Гц, c-Pr-C=), 139.80 (Ar-C).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.), изомер **B**: 8.70 (д, $^3J_{\text{C,P}} = 15$ Гц, c-Pr-CH_2), 15.79 (c-Pr-CH), 16.30 (OCH_2CH_3), 51.60 (CH_2NH), 56.62 (д, $^1J_{\text{C,P}} = 157$ Гц, $\text{CHPO}(\text{OEt})_2$), 61.64 (OCH_2CH_3),

61.87 (OCH₂CH₃), 105.00 (=CH₂), 126.70 (Ar-CH), 127.82 (4×Ar-CH), 131.34 (c-Pr-C=), 139.87 (Ar-C).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 26.21 (изомер А), 26.08 (изомер В).

Вычислено для C₁₇H₂₆NO₃P, % С 62.12, Н 7.82, N 4.53. Найдено, %: С 62.01, Н 7.78, N 4.70.

Диэтиловый эфир [(бензиламино)(3-метиленциклобутил)метил]фосфоновой кислоты (193).

Время реакции 16 мин.

Светло-желтое масло, выход 68 %, R_f = 0.5 (ЭА)

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.35 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.36 (т, ³J_{H,H} = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.76 (уш. с, 1H, NHCH₂), 2.52–2.56 (м, 1H, c-Bu-CH), 2.61–2.72 м (4H, 2×c-Bu-CH₂), 2.88 (дд, ³J_{H,H} = 8.5 Гц, ³J_{H,P} = 10.0 Гц, 1H, CHPO(OEt)₂), 3.90 (д, ²J_{H^aH^b} = 13.1 Гц, 1H, PhCH^aH^b), 4.07 (д, ²J_{H^aH^b} = 13.1 Гц, PhCH^aH^b), 4.70–4.76 м (2H, =CH₂), 7.25–7.38 м (5H, Ph).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 16.53 (OCH₂CH₃), 16.58 (OCH₂CH₃), 31.04 (c-Bu-CH), 35.91 (2×c-Bu-CH₂), 52.74 (CH₂NH), 58.15 (д, ¹J_{C,P} = 145 Гц, CHPO(OEt)₂), 61.82 (OCH₂CH₃), 61.88 (OCH₂CH₃), 105.40 (=CH₂), 127.07 (Ar-CH), 128.30 (2× Ar-CH), 128.38 (2× Ar-CH), 140.09 (Ar-C), 145.89 (c-Bu-C=).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.): 27.81.

Вычислено для C₁₇H₂₆NO₃P, % С 63.14, Н 8.10, N 4.33. Найдено, %: С 63.20, Н 8.18, N 4.29.

Диэтиловый эфир [(бензиламино)(4-карбэтоксиспиро[2.2]пент-1-ил)метил]фосфоновой кислоты (194).

Время реакции 15 мин, R_f = 0.4 (ЭА)

Светло-желтое масло, выход 66 %, смесь восьми диастереомеров А/В/С/Д/Е/Ф/Г/Н = 28:22:17:14:9:6:2:2.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси восьми изомеров: 0.50–1.31 (м, 4H, 2×c-Pr-CH₂), 1.03–1.22 (м, 9H, 3×OCH₂CH₃), 1.32–1.50 (м, 1H, c-Pr-CH), 1.72–1.82 (м, 1H, c-Pr-CH), 2.08 (м, 1H, NHCH₂), 2.25–2.80 (м, 1H, CHPO(OEt)₂), 3.64–3.87 (м, 2H, CH₂Ph), 3.88–4.15 (м, 6H, 3×OCH₂CH₃), 7.07–7.27 (м, 5H, Ph).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер А: 12.12 (c-Pr-CH₂), 12.33 (c-Pr-CH₂), 14.12 (CO₂CH₂CH₃), 16.38 (2×P(OCH₂CH₃)), 19.16 (c-Pr-CH), 20.10 (c-Pr-CH), 23.04 (C_{спиро}), 52.88 (CH₂NH₂), 57.98 (д, ¹J_{C,P} = 168 Гц, CHPO(OEt)₂), 60.00 (CO₂CH₂CH₃), 61.96 (P(OCH₂CH₃)), 62.03 (P(OCH₂CH₃)), 126.93 (Ar-CH), 128.00 (4×Ar-CH), 139.81 (Ar-C), 173.43 (CO₂Et).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер В: 12.92 (c-Pr-CH₂), 13.05 (c-Pr-CH₂), 14.11 (CO₂CH₂CH₃), 16.44 (2×P(OCH₂CH₃)), 17.87 (c-Pr-CH), 19.72 (c-Pr-CH), 22.74 (C_{спиро}), 51.92 (CH₂NH₂), 57.12 (д, ¹J_{C,P} = 157 Гц, CHPO(OEt)₂), 60.38 (CO₂CH₂CH₃), 61.77 (P(OCH₂CH₃)), 61.86 (P(OCH₂CH₃)), 126.72 (Ar-CH), 128.21 (4×Ar-CH), 139.93 (Ar-C), 172.92 (CO₂Et).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер С: 10.94 (c-Pr-CH₂), 11.09 (c-Pr-CH₂), 14.04 (CO₂CH₂CH₃), 16.45 (2×P(OCH₂CH₃)), 18.66 (c-Pr-CH), 20.17 (c-Pr-CH), 24.03 (C_{спиро}), 52.00 (CH₂NH₂),

56.70 (д, $^1J_{C,P} = 152$ Гц, $\underline{CHPO(OEt)_2}$), 60.05 ($CO_2\underline{CH_2CH_3}$), 62.09 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 62.12 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 126.88 (Ar-CH), 128.11 ($4 \times Ar-CH$), 139.90 (Ar-C), 172.81 ($\underline{CO_2Et}$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **D**: 9.47 (c-Pr-CH₂), 9.55 (c-Pr-CH₂), 14.19 ($CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 16.50 ($2 \times P(OCH_2\underline{CH_3})$), 18.39 (c-Pr-CH), 18.52 (c-Pr-CH), 24.23 ($C_{\text{спиро}}$), 51.74 (CH_2NH_2), 54.27 (д, $^1J_{C,P} = 154$ Гц, $\underline{CHPO(OEt)_2}$), 60.09 ($CO_2\underline{CH_2CH_3}$), 62.28 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 62.35 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 126.95 (Ar-CH), 128.61 ($4 \times Ar-CH$), 140.05 (Ar-C), 173.18 ($\underline{CO_2Et}$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **E**: 9.39 (c-Pr-CH₂), 9.42 (c-Pr-CH₂), 14.00 ($CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 16.20 ($2 \times P(OCH_2\underline{CH_3})$), 18.52 (c-Pr-CH), 18.88 (c-Pr-CH), 23.21 ($C_{\text{спиро}}$), 52.07 (CH_2NH_2), 55.89 (д, $^1J_{C,P} = 154$ Гц, $\underline{CHPO(OEt)_2}$), 60.12 ($CO_2\underline{CH_2CH_3}$), 61.79 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 61.92 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 126.49 (Ar-CH), 128.11 ($4 \times Ar-CH$), 140.28 (Ar-C), 173.31 ($\underline{CO_2Et}$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **F**: 10.06 (c-Pr-CH₂), 10.83 (c-Pr-CH₂), 13.90 ($CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 16.55 ($2 \times P(OCH_2\underline{CH_3})$), 17.30 (c-Pr-CH), 19.85 (c-Pr-CH), 20.78 ($C_{\text{спиро}}$), 52.15 (CH_2NH_2), 57.40 (д, $^1J_{C,P} = 157$ Гц, $\underline{CHPO(OEt)_2}$), 60.59 ($CO_2\underline{CH_2CH_3}$), 61.56 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 62.42 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 125.00 (Ar-CH), 130.22 ($4 \times Ar-CH$), 140.09 (Ar-C), 174.32 ($\underline{CO_2Et}$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомеры **G** и **H**:²⁶ 10.14 (c-Pr-CH₂), 11.29 (c-Pr-CH₂), 13.44 (c-Pr-CH₂), 14.20 ($CO_2CH_2\underline{CH_3}$), 16.49 ($P(OCH_2\underline{CH_3})$), 16.14 ($P(OCH_2\underline{CH_3})$), 20.90 (c-Pr-CH), 21.00 (c-Pr-CH), 24.51 ($C_{\text{спиро}}$), 24.70 ($C_{\text{спиро}}$), 52.23 (CH_2NH_2), 52.99 (CH_2NH_2), 60.18 ($CO_2\underline{CH_2CH_3}$), 61.50 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 62.17 ($P(O\underline{CH_2CH_3})$), 173.05 ($\underline{CO_2Et}$), 174.09 ($\underline{CO_2Et}$).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **A**: 26.08.

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **B**: 26.11.

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **C**: 26.59.

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **D**: 26.16.

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **E**: 26.79.

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.), изомер **F**: 26.61.²⁷

HRMS-MALDI-TOF: $m/z = 396.1977$ [$M+1$]⁺ (вычислено $m/z = 396.1940$).

3.15. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой (195) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислот (196) [446–448]*

3.15.1. Омыление 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и декарбоксилирование натриевых солей 1-нитроциклопропанкарбоновых кислот. Синтез нитроэфиров 197 и 198

Общая методика. К раствору 1-нитроциклопропанкарбоксилата (1.28 ммоль) в абсолютном этаноле (1.5 мл) при перемешивании прибавили 1 М раствор NaOH в этаноле (1.3 мл). Через 30 мин растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в 3.3 мл смеси диметилсульфоксид–вода (10:1) и нагревали при 80 °С в

²⁶Отдельные сигналы минорных изомеров не наблюдаются или совпадают с сигналами мажорных изомеров.

²⁷Отдельные сигналы минорных изомеров не наблюдаются или совпадают с сигналами мажорных изомеров.

течение 0.5 ч. Раствор охладили, разбавили равным объемом воды и проэкстрагировали эфиром (4×15 мл). Органический слой промыли водой (4×10 мл) и высушили над MgSO₄. Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток очистили методом препаративной колоночной хроматографии (элюент – 10% EtOAc/ПЭ).

Метилловый эфир 4-нитроспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (197).

Светло-желтое масло, выход 83 %, смесь двух диастереомеров **A/B** = 53:47.

R_f = 0.6 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 1.55 (дд, ²J_{H,H} = 8.3 Гц, ³J_{H,H} = 5.3 Гц, 1H, изомер **B**), 1.66–1.69 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 1.76 (дд, ²J_{H,H} = 7.3 Гц, ³J_{H,H} = 5.9 Гц, 1H, изомер **A**), 1.84–1.88 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.14–2.18 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.28 (дд, ³J_{H,H} = 5.9 Гц, ³J_{H,H} = 3.1 Гц, 1H, изомер **A**), 2.32 (дд, ³J_{H,H} = 7.2 Гц, ³J_{H,H} = 5.3 Гц, 1H, изомер **B**), 3.69 (с, 3H, OCH₃, изомер **A**), 3.75 (с, 3H, OCH₃, изомер **B**), 4.56–4.61 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **A**: 15.71 (c-Pr-CH₂), 16.79 (c-Pr-CH₂), 21.64 (c-Pr-CH), 27.34 (C_{спиро}), 52.08 (CO₂CH₃), 59.88 (CH(NO₂)), 172.16 (CO₂Me).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **B**: 13.76 (c-Pr-CH₂), 16.97 (c-Pr-CH₂), 19.83 (c-Pr-CH), 27.40 (C_{спиро}), 52.22 (CO₂CH₃), 60.09 (CH(NO₂)), 171.49 (CO₂Me).

Вычислено для C₇H₉NO₄, %: C 49.12, H 5.30, N 8.18. Найдено, %: C 49.28, H 5.33, N, 7.95.

Метилловый эфир 1-нитроспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (198).

Светло-желтое масло, выход 78 %, смесь двух диастереомеров **A/B** = 55:45.

R_f = 0.55 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 1.34–1.41 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 1.79 (дд, ²J_{H,H} = 6.6 Гц, ³J_{H,H} = 4.1 Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер **B**), 1.82 (дд, ²J_{H,H} = 6.6 Гц, ³J_{H,H} = 4.1 Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер **A**), 2.23–2.38 (м, 1H+1H, c-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.39–2.47 (м, 1H+1H, c-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.52–2.64 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 3.18–3.26 (м, 1H+1H, c-Bu-CH, изомеры **A** и **B**), 3.63 (с, 3H, OCH₃, изомер **B**), 3.66 (с, 3H, OCH₃, изомер **A**), 4.18 (дд, 1H, ³J_{H,H} = 7.3 Гц, ³J_{H,H} = 4.1 Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер **B**), 4.22 (дд, 1H, ³J_{H,H} = 7.3 Гц, ³J_{H,H} = 4.1 Гц, 1H, c-Pr-CH₂, изомер **A**).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **A**: 22.53 (c-Pr-CH₂), 29.79 (c-Bu-CH₂), 30.44 (C_{спиро}), 31.81 (c-Bu-CH₂), 32.73 (c-Bu-CH), 51.97 (CO₂CH₃), 63.41 (CH(NO₂)), 174.86 (CO₂Me).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **B**: 23.04 (c-Pr-CH₂), 30.44 (C_{спиро}), 30.68 (c-Bu-CH₂), 31.94 (c-Bu-CH₂), 32.93 (c-Bu-CH₂), 51.97 (CO₂CH₃), 62.76 (CH(NO₂)), 174.59 (CO₂Me).

3.15.2. Восстановление нитроциклопропанкарбоксилатов. Синтез аминокэфиров 199 и 200

Общая методика. К раствору нитрокарбоксилата (1.0 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (630 мг, 10 ммоль) в изопропанол (15 мл) при комнатной температуре

небольшими порциями в течение 30 мин прибавили порошкообразный цинк (1.3 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до pH 8. Осадок отфильтровали, промыли дихлорметаном (10 мл), органический слой отделили, водный проэкстрагировали дихлорметаном (4×5 мл). Объединенные органические фракции промыли водой (4×5 мл), высушили MgSO₄, растворитель упарили, полученные амины использовали далее без дополнительной очистки.

Метилловый эфир 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновой кислоты (199).

Желтое масло, выход 73%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 50:50.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 0.63–0.69 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 0.98–1.11 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.30–1.39 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.90 (уш. с, 2H+2H, NH₂), 2.35–2.39 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 2.53–2.58 (м, 1H+1H, c-Pr-CH), 3.56 (с, 3H+3H, OCH₃), 3.84–3.90 (м, 1H+1H, c-Pr-CH).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 12.14 (c-Pr-CH₂), 14.54 (c-Pr-CH₂), 14.63 (c-Pr-CH₂), 15.63 (c-Pr-CH₂), 17.43 (c-Pr-CH), 20.60 (c-Pr-CH), 30.65 (c-Pr-CH), 30.73 (c-Pr-CH), 32.07 (C_{спиро}), 32.28 (C_{спиро}), 51.43 (CO₂CH₃), 51.51 (CO₂CH₃), 173.52 (CO₂Me), 174.26 (CO₂Me).

MS MALDI-TOF: $m/z = 141 [M]^+$.

Метилловый эфир 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты (200).

Желтое масло, выход 75%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 60:40.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 0.43–0.49 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 1.09–1.16 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры **A** и **B**), 1.92–2.08 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.15–2.25 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры **A** и **B**), 2.30–2.34 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры **A** и **B**), 3.02–3.10 (м, 1H+1H, c-Bu-CH, изомеры **A** и **B**), 3.51 (с, 3H+3H, OCH₃, изомеры **A** и **B**).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **A**: 19.55 (c-Pr-CH₂), 27.63 (c-Bu-CH₂), 32.84 (C_{спиро}), 32.89 (c-Bu-CH₂), 33.54 (c-Bu-CH), 33.95 (c-Pr-CH), 51.47 (CO₂CH₃), 175.62 (CO₂Me).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.), изомер **B**: 20.26 (c-Pr-CH₂), 28.28 (c-Bu-CH₂), 32.77 (c-Bu-CH₂), 33.01 (c-Bu-CH), 33.06 (C_{спиро}), 33.65 (c-Pr-CH), 51.47 (CO₂CH₃), 175.62 (CO₂Me).

MS MALDI-TOF: $m/z = 155 [M]^+$.

3.15.3. Гидролиз аминоклопропанкарбоксилатов. Синтез аминокислот 195 и 196

Общая методика. К раствору аминокарбоксилата (0.5 ммоль) в абсолютном этаноле (2 мл) прибавили 1 М спиртовой раствор гидроксида натрия (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем прибавили 0.2 М раствор HCl до pH 3, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в дистиллированной воде (1 мл) и хроматографировали (Dowex 50, элюент — 0.9 М водный

раствор аммиака). Растворитель упарили, остаток перекристаллизовали из системы этанол-вода (1:1).

4-Аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновая кислота (195).

Желто-коричневый порошок, выход 85%, т.пл. 216 °С (из 50% водн. этанола), смесь двух диастереомеров **A/B** = 50:50.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.41–1.54 (м, 2H+2H, c-Pr-CH₂), 1.56–1.61 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.70–1.75 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 2.26–2.37 (м, 1H+1H, c-Pr-CH), 3.11–3.20 (м, 1H+1H, c-Pr-CH).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 9.88 (c-Pr-CH₂), 9.98 (c-Pr-CH₂), 14.87 (c-Pr-CH₂), 18.08 (c-Pr-CH₂), 20.11 (2×c-Pr-CH), 28.41 (c-Pr-CH), 28.53 (c-Pr-CH), 30.59 (2×C_{спиро}), 175.95 (CO₂H), 176.43 (CO₂H).

MS MALDI-TOF: m/z = 129 [M+H]⁺

1-Аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновая кислота (196).

Желто-коричневый порошок, выход 88%, т.пл. 197 °С (из 50% водн. этанола), смесь двух диастереомеров **A/B** = 50:50.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.40–0.45 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 0.89–0.96 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.96–2.09 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂), 2.17–2.30 (м, 2H+2H+1H, c-Bu-CH₂ + c-Pr-CH), 2.30–2.41 (м, 1H, c-Pr-CH), 3.05–3.11 (м, 1H+1H, c-Bu-CH).

ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 19.02 (c-Pr-CH₂), 20.26 (c-Pr-CH₂), 29.64 (c-Bu-CH₂), 30.33 (c-Bu-CH₂), 32.31 (C_{спиро}), 32.47 (C_{спиро}), 33.70 (c-Bu-CH₂), 34.56 (c-Bu-CH₂), 34.96 (c-Pr-CH), 35.32 (c-Pr-CH), 37.62 (c-Bu-CH), 38.35 (c-Bu-CH), 184.41 (CO₂H), 184.68 (CO₂H).

HRMS: m/z = 142.0863 [M+H]⁺ (вычислено m/z = 142.0864).

3.16. Синтез 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой (201) и 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислот (202)

1-(Диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-5-карбоновая кислота (203)

В одnogорлую колбу емкостью 25 мл внесли 490 мг (1.77 ммоль) метилового эфира 1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты **13** и 9 мл 1N раствора HCl. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По окончании перемешивания растворитель упарили при пониженном давлении. Кислота **203** (440 мг) была выделена в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии.

Бесцветное масло, выход 95%, смесь двух диастереомеров **A/B** = 1:1.

R_f = 0.25 (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.76–0.85 м (1H+1H, *cy*-Pr), 0.92–1.07 м (1H+1H, *cy*-Pr), 1.10–1.21 м (1H+1H, *cy*-Pr), 1.24–1.34 м (6H+6H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.12–2.21 м (1H, *cy*-Bu-CH₂), 2.30–2.40 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH₂), 2.42–2.52 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH₂), 2.58–2.65 м (1H, *cy*-Bu-CH₂), 2.67–2.84 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH₂), 3.15–3.30 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH), 4.00–4.15 м (4H+4H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 8.56 уш. с (1H+1H, COOH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.6 ($^1J_{\text{CP}} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 15.6 ($^1J_{\text{CP}} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.3 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3 + 2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 16.6 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц *cy*-Pr-CH₂), 17.0 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 22.2 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 22.8 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 31.1 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 32.2 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 33.4 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 33.5 ($^3J_{\text{CP}} = 5.48$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 33.7 (*cy*-Bu-CH), 33.8 (*cy*-Bu-CH), 61.8 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 61.9 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}$), 178.2 (COOH), 178.7 (COOH).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 28.5, 28.6.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{PO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 263.1043; найдено, 263.1045.

Диэтиловый эфир [5-(хлоркарбонил)спиро[2.3]гекс-1-ил]фосфоновой кислоты (206)

Смесь карбоновой кислоты **203** (260 мг, 1.0 ммоль) и хлористый тионил (150 мг, 1.25 ммоль) перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, после чего избыток хлористого тионила отогнали при пониженном давлении. Продукт (235 мг) использовали далее без дополнительной очистки.

Желто-красное масло, выход 85%, смесь диастереомеров **A/B** = 1:1.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.87–0.91 (м, 1H+1H, *c*-Pr-CH), 1.02–1.21 (м, 2H+2H, *c*-Pr-CH₂), 1.29–1.36 (м, 6H+6H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.33–2.39 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂), 2.50–2.63 (м, 2H+2H, *c*-Bu-CH₂), 2.70–2.75 (м, 1H, *c*-Bu-CH₂), 2.85–2.96 (м, 1H+1H, *c*-Bu-CH₂), 3.65–3.74 (м, 1H+1H, *c*-Bu-CH), 4.05–4.12 (м, 4H+4H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для двух изомеров: 15.10 ($^1J_{\text{CP}} = 193$ Гц, *c*-Pr-CH), 15.69 ($^1J_{\text{CP}} = 194$ Гц, *c*-Pr-CH), 16.41 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 16.49 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 16.60 (*c*-Pr-CH₂), 16.72 (*c*-Pr-CH₂), 21.19 ($^2J_{\text{CP}} = 6$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 21.81 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, $\text{C}_{\text{спиро}}$), 31.87 ($^3J_{\text{CP}} = 6$ Гц, *c*-Bu-CH₂), 32.85 ($^3J_{\text{CP}} = 7$ Гц, *c*-Bu-CH₂), 34.05 ($2\times\text{c}$ -Bu-CH₂), 45.02 (*c*-Bu-CH), 45.21 (*c*-Bu-CH), 61.73 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 61.80 ($2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 178.06 (CO₂H), 178.47 (CO₂H).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.54 (изомеры **A** и **B**).

3.16.1. Модифицированная реакция Курциуса. Синтез Вос-производных аминов 205, 209, 210

Общая методика. В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и предварительно заполненную аргоном, внесли 1.23 ммоль кислоты, 5 мл ацетона, затем по каплям при интенсивном перемешивании при (–5 °С) внесли 76.59 мг (1.65 ммоль) триэтиламина. После 10 мин перемешивания при той же температуре в реакционную смесь внесли 227.85 мг (2.1 ммоль) этилхлорформиата.

Смесь перемешивали в течение 2 ч при ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Затем прибавили раствор 101.65 мг (2.19 ммоль) азида натрия в 0.5 мл воды при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали смесь еще 1.5 часа при той же температуре. После окончания перемешивания в реакционную смесь прибавили 100 мл ледяной воды, проэкстрагировали холодным эфиром (3×15 мл), затем дихлорметаном (3×15 мл) и высушили над MgSO_4 . Растворитель упарили при пониженном давлении, к остатку прибавили 3 мл *трет*-бутанола. Полученную смесь по каплям прибавили к 25 мл кипящего *трет*-бутанола. По окончании перемешивания растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт был выделен в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии.

***трет*-Бутиловый эфир 2-фенилциклопропанкарбаминовой кислоты (209) [390]**

Бесцветное масло, выход 58%, смесь диастереомеров А/В = 1:2.

$R_f = 0.5$ (ПЭ:ЭА – 3:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.08–1.29 м (2H+2H, *су*-Pr), 1.48 с (9H + 9H, $3\times\text{CH}_3$), 2.00–2.25 м (1H+1H, *су*-Pr), 2.67–2.94 м (1H+1H, *су*-Pr), 4.39 уш. с (1H, -NH-), 5.06 уш. с (1H, -NH-), 7.10–7.30 м (5H+5H, ArCH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 11.93 ($^1J_{\text{CH}} = 165$ Гц, *су*-Pr- CH_2) – изомер А, 16.34 ($^1J_{\text{CH}} = 165$ Гц, *су*-Pr- CH_2) – изомер В, 22.00 ($^1J_{\text{CH}} = 161$ Гц, *су*-Pr-CH) – изомер А, 24.94 ($^1J_{\text{CH}} = 161$ Гц, *су*-Pr-CH) – изомер В, 29.14 ($^1J_{\text{CH}} = 179$ Гц, *су*-Pr-CH) – изомер А, 32.49 ($^1J_{\text{CH}} = 179$ Гц, *су*-Pr-CH) – изомер В, 28.43 ($^1J_{\text{CH}} = 127$ Гц, $3\text{CH}_3 + 3\text{CH}_3$), 79.29 (C) – изомер А, 79.51 (C) – изомер В, 125.98 (CH, ArCH), 126.33 (CH, ArCH), 126.46 (CH, ArCH), 128.16 (CH, ArCH), 128.31 (CH, ArCH), 128.91 (CH, ArCH), 136.65 (C, ArC), 140.81 (C, ArC), 156.30 (C=O) – изомер А, 156.53 (C=O) – изомер В.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-(3-метиленициклобутил)карбаминовой кислоты (210)**

Бесцветные кристаллы, выход 90 %, т.пл. $62\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.65$ (ПЭ:ЭА – 2:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.42 с (9H, $3\times\text{CH}_3$), 2.50–2.62 м (2H, *су*-Bu- CH_2), 2.92–3.09 м (2H, *су*-Bu- CH_2), 4.09–4.18 м (1H, *су*-Bu-CH), 4.79–4.82 м (2H, CH_2), 4.92 уш. с (1H, -NH-).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 29.36 (3CH_3), 40.71 (*су*-Bu- CH_2), 41.70 (*су*-Bu-CH), 79.28 (C), 106.95 ($=\text{CH}_2$), 142.26 ($=\text{C}$), 155.11 (C=O).

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 206.1151; найдено, 206.1150.

***трет*-Бутиловый эфир *N*-[1-(диэтоксифосфорил)спиро[2.3]гекс-5-ил]карбаминовой кислоты (205).**

Бесцветное масло, выход 40%, смесь двух диастереомеров А/В = 1:1.

$R_f = 0.2$ (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.70–0.80 м (1H+1H, *су*-Pr), 0.85–1.09 м (2H+2H, *су*-Pr), 1.21–1.28 м (6H+6H, $2\times\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.33–1.37 м (9H+9H, $3\times\text{CH}_3$), 2.06–2.17

м. (1H+1H, *cy*-Bu-CH₂), 2.20–2.42 м (3H+3H, *cy*-Bu-CH₂), 2.67–2.78 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH), 3.90–4.11 м (4H+4H, 2×OCH₂CH₃), 4.20 уш. с. (1H, -NH-), 5.15 уш. с. (1H, -NH-).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.1 (¹J_{CP} = 192 Гц, *cy*-Pr-CH), 14.8 (²J_{CP} = 5 Гц, *cy*-Pr-CH₂), 15.4 (¹J_{CP} = 192 Гц, *cy*-Pr-CH), 16.3 (²J_{CP} = 5 Гц, *cy*-Pr-CH₂), 16.4 (2×OCH₂CH₃ + 2×OCH₂CH₃), 20.3 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 20.6 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 28.3 (3CH₃+3CH₃), 35.8 (*cy*-Bu-CH₂), 37.3 (*cy*-Bu-CH₂), 37.9 (2×*cy*-Bu-CH₂), 42.1 (*cy*-Bu-CH), 42.4 (*cy*-Bu-CH), 61.4 (2×OCH₂CH₃ + 2×OCH₂CH₃), 79.1 (2×C), 155.0 (2×C=O).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 28.35, 28.57.

HRMS (ESI, *m/z*) рассчитано для C₁₅H₂₈NO₅P [M+H]⁺, 334.1778; найдено, 334.1774.

трет-Бутиловый эфир N-[1-(этоксикарбонил)спиро[2.3]гекс-5-ил]карбаминовой кислоты (211)

В двухгорлую колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и предварительно заполненную аргоном, внесли 180 мг (0.98 ммоль) алкена **210**, 6 мл CH₂Cl₂ и 34 мг (5 мольных %) тетраацетата диуродия в 2 мл растворителя. К полученной смеси при кипячении и интенсивном перемешивании прибавили в течение 1 ч раствор 168.9 мг (1.47 ммоль) этилового эфира диазоуксусной кислоты в дихлорметане (скорость прибавления 5–10 ммоль/ч). Растворитель упарили при пониженном давлении. Аддукт **211** был выделен в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии.

Бесцветное масло, выход 40%, смесь диастереомеров А/В = 4:5.

R_f = 0.1 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 0.94 дд (²J = 4.8 Гц, ³J = 8.4 Гц, 1H, CH₂ *cy*-Pr) – для изомера А, 1.01 дд (²J = 4.5 Гц, ³J = 8.5 Гц, 1H, CH₂ *cy*-Pr) – для изомера В, 1.10 дд (²J = 4.8 Гц, ³J = 5.5 Гц, 1H, CH₂, *cy*-Pr) – для изомера А, 1.19 дд (²J = 4.5 Гц, ³J = 5.3 Гц 1H, CH₂, *cy*-Pr) – для изомера В, 1.21 т (³J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃) – для изомера В, 1.22 т (³J = 7.2 Гц, 3H, OCH₂CH₃) – для изомера А, 1.40 с (9H + 9H, 3×CH₃), 1.55 дд (²J = 5.5 Гц, ³J = 8.4 Гц, 1H, CH, *cy*-Pr) – для изомера А, 1.59 дд (²J = 5.3 Гц, ³J = 8.5 Гц, 1H, CH, *cy*-Pr) – для изомера В, 2.00–2.58 м (4H + 4H, CH₂, *cy*-Bu-CH₂), 4.06 к (³J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂CH₃) – для изомера А, 4.08 к (³J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂CH₃) – для изомера В, 4.17–4.30 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH), 4.76 уш. с. (1H, -NH-) – для изомера В, 4.82 уш. с. (1H, -NH-) – для изомера А.

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.36 (¹J_{CH} = 127 Гц, OCH₂CH₃ + OCH₂CH₃), 18.44 (¹J_{CH} = 164 Гц, *cy*-Pr-CH₂), 20.51 (¹J_{CH} = 163 Гц, *cy*-Pr-CH₂), 23.49 (¹J_{CH} = 168 Гц, *cy*-Pr-CH), 24.63 (¹J_{CH} = 167 Гц, *cy*-Pr-CH), 24.07 (C_{спиро}), 25.03 (C_{спиро}), 28.37 (¹J_{CH} = 127 Гц, 3CH₃+3CH₃), 35.59 (¹J_{CH} = 142 Гц, *cy*-Bu-CH₂), 37.39 (¹J_{CH} = 142 Гц, *cy*-Bu-CH₂), 39.20 (¹J_{CH} = 142 Гц, *cy*-Bu-CH₂), 39.33 (¹J_{CH} = 142 Гц, *cy*-Bu-CH₂), 41.76 (¹J_{CH} = 142 Гц, *cy*-

Bu-CH), 42.19 ($^1J_{CH} = 142$ Гц, су-Bu-CH), 60.22 ($^1J_{CH} = 145$ Гц, OCH₂CH₃), 60.28 ($^1J_{CH} = 145$ Гц, OCH₂CH₃), 155.01(2×C), 172.51 (-NH-C=O), 172.61 (-NH-C=O).

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₁₄H₂₃NO₄ [M+Na]⁺, 292.1516; найдено, 292.1519.

3.16.2. Удаление Вос-защиты. Синтез аминоэфиров 204 и 212

Общая методика. В одностороннюю колбу емкостью 10 мл внесли (0.148 ммоль) амида в 2 мл Et₂O. К смеси при интенсивном перемешивании при 0 °С прибавили одной порцией 9 мл 5N раствора HCl в Et₂O. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 4 ч, а затем еще 20 часов при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме над P₂O₅.

Диэтиловый эфир 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты гидрохлорид (204).

Бесцветное масло, выход 85%, смесь диастереомеров A/B = 1:1.

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 0.83–1.00 м (1H+1H, су-Pr), 1.05–1.20 м (2H+2H, су-Pr), 1.25–1.35 м (6H+6H, 2×OCH₂CH₃), 2.20–2.60 м (2H+2H, су-Bu-CH₂), 2.65–2.85 (2H+2H, су-Bu-CH₂) 2.90–3.05 м (1H+1H, су-Bu-CH), 3.95–4.20 м (4H+4H, 2×OCH₂CH₃), 8.70 уш. с (3H+3H, NH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 13.1 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, су-Pr-CH), 14.9 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, су-Pr-CH), 15.5 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, су-Pr-CH₂), 16.4 (2×OCH₂CH₃ + 2×OCH₂CH₃), 16.7 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, су-Pr-CH₂), 20.5 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, C_{спиро}), 20.9 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, C_{спиро}), 32.9 (су-Bu-CH₂), 33.0 ($^3J_{CP} = 5$ Hz, су-Bu-CH₂), 34.8 ($^3J_{CP} = 5$ Hz, су-Bu-CH₂), 35.9 ($^3J_{CP} = 5$ Гц, су-Bu-CH₂), 42.4 (2×су-Bu-CH), 61.9 (2×OCH₂CH₃ + 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 27.2, 27.9.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₁₀H₂₀NO₃P [M+H]⁺, 234.1254; найдено, 234.1263.

Этилового эфира 5-аминоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты гидрохлорид (212)

Бесцветное масло, выход 81%, смесь двух диастереомеров A/B = 2:3.

ЯМР ¹H (MeOH-d, δ, м.д.) для смеси двух изомеров: 1.02–1.32 м (1H+1H, су-Pr), 1.22 т (3H+3H, $^3J = 7$ Гц, OCH₂CH₃+ OCH₂CH₃), 1.55–1.79 м (1H+1H, су-Pr), 2.20–2.90 м (4H + 4H, су-Bu), 3.88–4.31 м (3H+3H, OCH₂CH₃ + су-Bu-CH), 8.57 уш. с (3H+3H, NH₃⁺).

ЯМР ¹³C (MeOH-d, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.30 ($^1J_{CH} = 127$ Гц, OCH₂CH₃ + OCH₂CH₃), 18.84 ($^1J_{CH} = 164$ Гц, су-Pr-CH₂), 20.17 ($^1J_{CH} = 163$ Гц, су-Pr-CH₂), 22.97 ($^1J_{CH} = 168$ Гц, су-Pr-CH), 23.80 (C_{спиро}), 24.25 ($^1J_{CH} = 167$ Гц, су-Pr-CH), 24.77 (C_{спиро}), 32.63 (су-Bu-CH₂), 34.49 (су-Bu-CH₂), 35.55 (су-Bu-CH₂), 35.78 (су-Bu-CH₂), 42.02 (су-Bu-CH), 42.42 (су-Bu-CH), 60.46 ($^1J_{CH} = 145$ Гц, OCH₂CH₃+ OCH₂CH₃), 172.16 (C=O), 172.24 (C=O).

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₉H₁₆NO₂ [M+H]⁺, 170.1179; найдено, 170.1176.

5-Аминоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновая кислота (202).

В одnogорлую колбу емкостью 10 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, внесли 30 мг (0.12 ммоль) аминофосфоната **204** в дихлорметане (0.4 мл), затем к смеси при интенсивном перемешивании по каплям прибавили раствор триметилсилилброма 91.8 мг (0.6 ммоль) в дихлорметане (0.24 мл). Реакционную смесь кипятили 7–8 ч, растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в этаноле (2 мл), после чего при перемешивании прибавили пропиленоксид (5 мл). Выпавшую в осадок аминофосфоновою кислоту (18.4 мг) отфильтровали и перекристаллизовали из этанола.

Белые кристаллы, выход 85%, т. пл. 293 °С, смесь двух диастереомеров А/В=1:1.

ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.84–0.98 м (2H+2H, су-Pr), 0.99–1.10 м (1H+1H, су-Pr), 2.28–2.57 м (3H+2H, су-Bu-CH₂), 2.66–2.76 м (1H, су-Bu-CH₂), 3.84–4.00 м (1H+1H, су-Bu-CH).²⁸

ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.68 ($^1J_{\text{CP}} = 185$ Гц, су-Pr-CH), 15.04 ($^2J_{\text{CP}}=5$ Гц, су-Pr-CH₂), 15.63 ($^2J_{\text{CP}}=5$ Гц, су-Pr-CH₂), 15.73 ($^1J_{\text{CP}} = 185$ Гц, су-Pr-CH), 19.21 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *C*_{спиро}), 19.93 ($^2J_{\text{CP}} = 5$ Гц, *C*_{спиро}), 32.12 (су-Bu-CH₂), 33.62 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Hz, су-Bu-CH₂), 34.78 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Hz, су-Bu-CH₂), 35.09 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Гц, су-Bu-CH₂), 41.68 (су-Bu-CH), 42.01 (су-Bu-CH).

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 26.6, 26.7.

Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{P}$ (%): С, 40.68; Н, 6.83; N, 7.91. Найдено: С, 40.60; Н, 6.99; N, 7.68.

5-Аминоспиро[2.3]гексанкарбоновая кислота (201)

В одnogорлую колбу емкостью 10 мл внесли 23 мг (0.11 моль) эфира **212**, 13.2 мг (0.33 моль) 1N раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, и затем обрабатывали 0.2 М HCl до pH 3, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в дистиллированной воде (2 мл), хроматографировали (Dowex 50, элюент – 0.9 N раствор аммиака), растворитель упарили, кристаллический осадок дважды перекристаллизовали из системы этанол–вода (1:1).

Стеклообразная масса, выход 80%, т.пл. 187 °С (из 50% водн. этанола), смесь двух диастереомеров А/В=2:3.

ЯМР ^1H (MeOD, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.67 дд ($^2\text{J} = 4.6$ Гц, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, 1H, CH₂ су-Pr) – для изомера А, 0.73 дд ($^2\text{J} = 4.1$ Гц, $^3\text{J} = 8.1$ Гц, 1H, CH₂ су-Pr) – для изомера В, 0.94 дд ($^2\text{J} = 4.6$ Гц, $^3\text{J} = 5.6$ Гц, 1H, CH₂, су-Pr) – для изомера А, 1.03 дд ($^2\text{J} = 4.1$ Гц, $^3\text{J} = 5.5$ Гц 1H, CH₂, су-Pr) – для изомера В, 1.41 дд ($^2\text{J} = 5.5$ Гц, $^3\text{J} = 8.1$ Гц, 1H, CH, су-Pr) – для изомера В, 1.44 дд ($^2\text{J} = 5.6$ Гц, $^3\text{J} = 8.2$ Гц, 1H, CH, су-Pr) – для изомера А, 1.91–2.52 м (4H + 4H, CH₂, су-Bu-CH₂), 3.47–3.61 м (1H+1H, су-Bu-CH).

²⁸ Сигналы протонов NH₂-группы и OH-групп не наблюдаются.

ЯМР ^{13}C (MeOD, δ , м.д.) для изомера А: 16.58 (cy-Pr-CH₂), 21.82 (C_{спиро}), 28.41 (cy-Pr-CH), 37.73 (cy-Bu-CH₂), 41.21 (cy-Bu-CH₂), 43.92 (cy-Bu-CH), 180.9 (COOH).

ЯМР ^{13}C (MeOD, δ , м.д.) для изомера В: 18.41 (cy-Pr-CH₂), 21.22 (C_{спиро}), 27.14 (cy-Pr-CH), 39.12 (cy-Bu-CH₂), 41.11 (cy-Bu-CH₂), 43.64 (cy-Bu-CH), 180.01 (COOH).

3.17. Реакции диазоэфиров с алкенилзамещенными нитрилами. Синтез 5-аминометилспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты (213)

Диэтиловый эфир 5-цианоспиро[2.3]гексан-1-карбоновой кислоты (215)

В двухгорлую колбу емкостью 25 мл, снабженную обратным холодильником и предварительно заполненную аргоном, внесли 92 мг (0.98 ммоль) алкена **214**, 6 мл CH₂Cl₂ и 34 мг (5 мольных %) тетраацетата диридия в 2 мл растворителя. К полученной смеси при кипячении и интенсивном перемешивании прибавили в течение 1 ч раствор 168.9 мг (1.47 ммоль) этилового эфира диазоуксусной кислоты в дихлорметане (скорость прибавления 5–10 ммоль/ч). Растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт (35 мг) был выделен в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии.

Бесцветное масло, выход 20 %, смесь диастереомеров А/В = 1:1.

R_f = 0.1 (ПЭ:ЭА – 4:1).

ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.09 дд ($^2J = 5.0$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH₂ cy-Pr), 1.13 дд ($^2J = 5.3$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH₂ cy-Pr), 1.22 дд ($^2J = 5.3$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц 1H, CH₂, cy-Pr), 1.23 дд ($^2J = 5.0$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, CH₂, cy-Pr), 1.26 т ($^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.27 т ($^3J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.65 дд ($^2J = 5.6$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH, cy-Pr), 1.68 дд ($^2J = 5.0$ Гц, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, CH, cy-Pr), 2.54–2.74 м (4H + 4H, CH₂, cy-Bu), 3.17–3.30 м (1H+1H, cy-Bu-CH), 4.09 к ($^3J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃), 4.14 к ($^3J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 14.33 ($^1J_{\text{CH}} = 127$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 17.61 ($^1J_{\text{CH}} = 144$ Гц, cy-Bu-CH), 17.88 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, cy-Bu-CH), 19.85 ($^1J_{\text{CH}} = 163$ Гц, cy-Pr-CH₂), 20.41 ($^1J_{\text{CH}} = 164$ Гц, cy-Pr-CH₂), 24.12 ($^1J_{\text{CH}} = 168$ Гц, cy-Pr-CH), 24.53 ($^1J_{\text{CH}} = 167$ Гц, cy-Pr-CH), 26.38 (C_{спиро}), 26.95 (C_{спиро}), 32.07 ($^1J_{\text{CH}} = 141$ Гц, cy-Bu-CH₂), 33.09 ($^1J_{\text{CH}} = 142$ Гц, cy-Bu-CH₂), 34.55 ($^1J_{\text{CH}} = 142$ Гц, cy-Bu-CH₂), 34.62 ($^1J_{\text{CH}} = 142$ Гц, cy-Bu-CH₂), 60.54 ($^1J_{\text{CH}} = 147$ Гц, OCH₂CH₃), 60.60 ($^1J_{\text{CH}} = 148$ Гц, OCH₂CH₃), 122.07 (CN), 122.40 (CN), 171.76 (C), 171.83 (C). HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₁₀H₁₃NO₂ [M+Na]⁺, 202.0843; найдено, 202.0838.

3.17.1. Взаимодействие ДМФ с акрилонитрилом. Синтез пирозолинов 219 и 220

В одногорлую колбу емкостью 25 мл внесли 1.49 г (28.09 ммоль) акрилонитрила 16 мл бензола. К полученной смеси при интенсивном перемешивании прибавили в течение 1 ч 100 мг (0.56 ммоль) диазометилфосфонового эфира. После окончания

прибавления диазоэфира реакцию смесь перемешивали еще 5 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении. Пиразолины **219** (37 мг) и **220** (6 мг) были выделены в индивидуальном состоянии, методом препаративной колоночной хроматографии.

Диэтиловый эфир [3-циано-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил]фосфоновой кислоты (219)

Бесцветное масло, выход 60 %.

$R_f = 0.45$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.28–1.34 м (6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.00–3.24 м (2H, CH_2), 4.13–4.17 м. (4H+1H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3 + \text{CH}$), 7.40 уш. с (1H, NH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.37 ($^3J_{\text{CP}} = 3$ Гц, OCH_2CH_3), 16.41 ($^3J_{\text{CP}} = 3$ Гц, OCH_2CH_3), 35.07 ($^2J_{\text{CP}} = 3$ Гц, CH_2), 56.61 ($^1J_{\text{CP}} = 164$ Гц, CH), 62.95 ($^2J_{\text{CP}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 63.70 ($^2J_{\text{CP}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 114.00 (C=), 122.85 (CN).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.82.

Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ (%): C, 41.68; H, 6.10; N, 18.18. Найдено: C, 41.48; H, 6.06; N, 18.24²⁹.

Диэтиловый эфир [5-циано-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]фосфоновой кислоты (220)

Бесцветное масло, выход 10 %.

$R_f = 0.50$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.28–1.34 м (6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.00–3.25 м (2H, CH_2), 4.54–4.58 м (1H, CH), 4.11–4.21 м (4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 7.32 уш. с (1H, NH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.23 (OCH_2CH_3) 16.32 (OCH_2CH_3), 39.67 ($^2J_{\text{CP}} = 23$ Гц, CH_2), 48.34 ($^3J_{\text{CP}} = 5$ Гц, CH), 63.13 ($^2J_{\text{CP}} = 6$ Гц, OCH_2CH_3), 63.32 ($^2J_{\text{CP}} = 6$ Гц OCH_2CH_3), 118.30 (CN), 143.62 ($^1J_{\text{CP}} = 232$ Гц, C=).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 6.74.

**3.17.2. Реакции [1+2]-циклоприсоединения ДМФ к алкенилзамещенным нитрилам.
Синтез циклопропанфосфонатов 224–226**

Общая методика. В двухгорлую колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником и предварительно заполненную аргоном, внесли 25 ммоль алкена, 5 мл CH_2Cl_2 и 115.5 мг (5 мол. %) тетраацетата диродия в 2 мл растворителя. К полученной смеси при кипячении и интенсивном перемешивании прибавили в течение 1 ч 0.88 г (5 ммоль) диэтилдиазометилфосфоната (скорость прибавления 5 ммоль/ч). После окончания прибавления реакцию смесь перемешивали при кипячении еще 2 ч. Растворитель упарили при пониженном давлении. Аддукты были выделены в индивидуальном состоянии методом препаративной колоночной хроматографии.

Диэтиловый эфир 2-(цианометил)циклопропан-1-фосфоновой кислоты (224)

Выход 33 %, соотношение диастереомеров А/В = 1:2.

²⁹ Анализ проведен для смеси изоксазолинов **219** и **220**.

Изомер А:

Бесцветное масло.

 $R_f = 0.20$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.92–1.03 м (2H, *cy*-Pr-CH₂), 1.13–1.21 м (1H, *cy*-Pr-CH), 1.29 т ($^3J=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃) 1.34 т ($^2J=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.44–1.59 м (1H, *cy*-Pr-CH), 2.78 дд ($^2J=11.0$ Гц, $^3J=7.6$ Гц, 1H, CH₂), 2.81 дд ($^2J=11.0$ Гц, $^3J=7.6$ Гц, 1H, CH₂), 4.11–4.17 м (4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.39 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 9.85 ($^2J_{CP} = 4$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 13.61 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, *cy*-Pr-CH), 17.15 ($^3J_{CP} = 5.8$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 26.34 (CH₂), 62.11 ($^2J_{CP} = 5.5$ Гц, OCH₂CH₃), 62.76 ($^2J_{CP} = 6.6$ Гц, OCH₂CH₃), 118.79 (CN).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.92.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₉H₁₆NO₃P [M+NH₄]⁺, 235.1212; найдено, 235.1206.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для C₉H₁₆NO₃P [M+H]⁺, 218.0946; найдено, 218.0941.

Изомер В:

Бесцветное масло.

 $R_f = 0.15$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.85–0.97 м (2H, *cy*-Pr-CH₂), 1.13–1.27 м (1H, *cy*-Pr-CH), 1.30 т ($^3J=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃) 1.33 т ($^2J=7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.58–1.69 м (1H, *cy*-Pr-CH), 2.58 дд ($^2J=18$ Гц, $^3J=5.7$ Гц, 1H, CH₂), 2.64 дд ($^2J=18$ Гц, $^3J=5.7$ Гц, 1H, CH₂), 4.11–4.21 м (4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.72 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 10.85 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 12.37 ($^2J_{CP} = 3.5$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.44 ($^3J_{CP} = 5.7$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 20.95 ($^3J_{CP} = 4.3$ Гц, CH₂), 62.11 ($^2J_{CP} = 5.5$ Гц, OCH₂CH₃), 62.17 ($^2J_{CP} = 5.5$ Гц, OCH₂CH₃), 116.96 (CN).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.38.

Диэтиловый эфир 2-(2-цианоэтил)циклопропан-1-фосфоновой кислоты (225)

Выход 35 %, соотношение диастереомеров А/В = 1:1.

Изомер А:

Бесцветное масло.

 $R_f = 0.25$ (ЭА).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.60–0.77 м (2H, *cy*-Pr-CH₂), 1.04–1.16 м (1H, *cy*-Pr-CH), 1.27 т ($^3J=7.1$ Гц, 6H, 2×OCH₂CH₃), 1.29–1.42 м (1H, *cy*-Pr-CH), 1.57–1.74 м (2H, CH₂), 2.44 т ($^3J=7.2$ Гц, 2H, CH₂CN), 4.11–4.17 м (4H, 2×OCH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 10.24 ($^2J_{CP} = 5.3$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 11.00 ($^1J_{CP} = 196$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.36 ($^2J_{CP} = 4.2$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.37 ($^3J_{CP} = 3.0$ Гц, OCH₂CH₃), 16.43 ($^3J_{CP} = 3.0$ Гц, OCH₂CH₃), 17.13 (CH₂CN), 29.53 (CH₂), 61.83 ($^2J_{CP} = 5.5$ Гц, 2×OCH₂CH₃), 118.88 (CN).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 28.99.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $C_9H_{16}NO_3P [M+H]^+$, 232.1103; найдено, 232.1097.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $C_9H_{16}NO_3P [M+Na]^+$, 254.0922; найдено, 254.0917.

Изомер В:

Бесцветное масло.

$R_f = 0.20$ (ЭА).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.85–0.97 м (2H, *cy*-Pr-CH₂), 1.09–1.19 м (1H, *cy*-Pr-CH), 1.33 т ($^3J = 7.1$ Гц, 6H, $2 \times OCH_2CH_3$), 1.34–1.41 м (1H, *cy*-Pr-CH), 2.02 дд (2H, $^2J = 14.2$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, CH₂), 2.50 т ($^3J = 7.2$ Гц, 2H, CH₂CN), 4.01–4.17 м (4H, $2 \times OCH_2CH_3$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 9.37 ($^1J_{CP} = 194$ Гц, $^1J_{CH} = 157$ Гц, *cy*-Pr-CH), 10.05 ($^2J_{CP} = 4.0$ Гц, $^1J_{CH} = 165$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 16.43 ($^1J_{CH} = 127$ Гц, $2 \times OCH_2CH_3$), 16.47 ($^1J_{CH} = 158$ Гц, *cy*-Pr-CH), 17.21 ($^1J_{CH} = 135$ Гц, CH₂CN), 24.79 ($^1J_{CH} = 133$ Гц, CH₂), 61.61 ($^1J_{CH} = 147$ Гц, OCH_2CH_3), 61.94 ($^1J_{CH} = 147$ Гц, OCH_2CH_3), 119.56 (CN).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 29.77.

Диэтиловый эфир 5-цианоспиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты (226)

Бесцветное масло, выход 49 %, смесь диастереомеров А/В = 1:1.

$R_f = 0.2$ (ЭА).

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.8–0.94 м (1H+1H, *cy*-Pr), 1.03–1.24 м (2H+2H, *cy*-Pr), 1.30–1.38 м (6H+6H, $2 \times OCH_2CH_3$), 2.42–3.04 м (4H+4H, *cy*-Bu-CH₂), 3.29–3.41 м (1H+1H, *cy*-Bu-CH), 4.02–4.18 м (4H+4H, $2 \times OCH_2CH_3$).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 15.04 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.71 ($^1J_{CP} = 192$ Гц, *cy*-Pr-CH), 16.2 ($^2J_{CP} = 5$ Гц *cy*-Pr-CH₂), 16.4 ($2 \times OCH_2CH_3$), 16.5 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, *cy*-Pr-CH₂), 18.1 (*cy*-Bu-CH), 18.2 (*cy*-Bu-CH), 22.8 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, *Cспиро*), 23.2 ($^2J_{CP} = 5$ Гц, *Cспиро*), 32.7 ($^3J_{CP} = 5$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 33.6 ($^3J_{CP} = 5$ Hz, *cy*-Bu-CH₂), 35.0 ($^3J_{CP} = 5$ Hz, *cy*-Bu-CH₂), 35.1 ($^3J_{CP} = 5.48$ Гц, *cy*-Bu-CH₂), 61.6 ($2 \times OCH_2CH_3$), 61.7 ($2 \times OCH_2CH_3$), 121.8 (CN), 122.3 (CN).

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 26.97, 27.07.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $C_{11}H_{18}NO_3P [M+H]^+$, 244.1103; найдено, 244.1116.

HRMS (ESI, m/z) рассчитано для $C_{11}H_{18}NO_3P [M+Na]^+$, 260.0922; найдено, 260.0930.

Диэтиловый эфир 5-(аминометил)спиро[2.3]гексан-1-фосфоновой кислоты (227)

В двухгорлую колбу, предварительно заполненную аргоном, внесли 125 мг (0.52 ммоль) нитрилфосфоната **226**, 4 мл MeOH, 14 мг (0.104 ммоль) безводного $CoCl_2$. К смеси при интенсивном перемешивании при (-30 °C) прибавили небольшими порциями 197.6 мг (5.2 ммоль) $NaBH_4$ в течение 30–40 мин. После прекращения охлаждения реакционной смеси, ее перемешивали при комнатной температуре в течение еще 24 ч. Затем к реакционной смеси прибавили $HCl_{конц.}$ до появления голубой окраски, проэкстрагировали дважды дихлорметаном (2×6 мл). К водной фазе прибавили водный раствор аммиака до

pH 9, затем упарили при пониженном давлении до образования розового твердого вещества. К полученному твердому остатку прибавили 1 мл водного раствора аммиака и 2 мл дихлорметана, смесь перемешивали в течение 1 ч, экстрагировали дихлорметаном (2×6 мл), органический слой сушили над MgSO₄. Растворитель упарили при пониженном давлении, получали 44 мг желтого масла.

Желтое масло, выход 34%, смесь диастереомеров A/B = 1:2.

ЯМР ¹H (MeOD, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 0.84–0.94 м (1H+1H, су-Pr), 0.99–1.13 м (2H+2H, су-Pr), 1.31–1.38 м (6H+6H, 2×OCH₂CH₃), 1.83–2.03 м (1H+1H, су-Bu), 2.14–2.63 м (4H+4H, су-Bu), 2.74–2.80 м (2H+2H, CH₂NH₂), 4.03–4.17 м (4H+4H, 2×OCH₂CH₃).³⁰

ЯМР ¹³C (MeOD, δ, м.д.) для изомера A: 15.81 (¹J_{CP} = 192 Гц, су-Pr-CH), 16.75 (³J_{CP} = 5 Гц, 2×OCH₂CH₃), 17.97 (²J_{CP} = 5 Гц су-Pr-CH₂), 24.22 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 32.56 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 34.14 (су-Bu-CH), 35.10 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 48.14 (CH₂NH₂), 63.05 (OCH₂CH₃), 63.10 (OCH₂CH₃).

ЯМР ¹³C (MeOD, δ, м.д.) для изомера B: 15.77 (¹J_{CP} = 192 Гц, су-Pr-CH), 16.79 (³J_{CP} = 5 Гц, 2×OCH₂CH₃), 17.82 (²J_{CP} = 5 Гц, су-Pr-CH₂), 23.72 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 33.43 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 34.35 (су-Bu-CH), 35.43 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 48.46 (CH₂NH₂), 63.05 (2×OCH₂CH₃), 63.10 (2×OCH₂CH₃).

ЯМР ³¹P (MeOD, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 29.98 – изомер B, 30.05 – изомер A.

5-(Аминометил)спиро[2.3]гексан-1-фосфоновая кислота (213)

Синтезировали по общей методике из раздела 3.10.

Белые кристаллы, выход 86 %, смесь диастереомеров A/B = 1:2, т. пл. 179–180 °С (из этанола).

ЯМР ¹H (D₂O, δ, м.д.) для смеси двух диастереомеров: 0.50–0.81 м (3H+3H, су-Pr), 1.63–1.77 (2H, 2×су-Bu-CH₂ для изомера A), 1.78–1.89 (1H, су-Bu-CH₂ для изомера B), 1.97–2.12 (3H, 2×су-Bu-CH₂ для изомера B), 2.15–2.26 (1H, су-Bu-CH₂ для изомера A), 2.39–2.62 (2H+1H, су-Bu-CH для обоих изомеров, су-Bu-CH₂ для изомера A), 2.94 д (2H, CH₂NH₂, ³J=7.4 Гц, изомер B), 2.99 д (2H, CH₂NH₂, ³J=7.3 Гц, изомер A).³¹

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.) для изомера A: 15.93 (²J_{CP} = 5 Гц, су-Pr-CH₂), 17.37 (¹J_{CP} = 180 Гц, су-Pr-CH), 21.06 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 28.08 (су-Bu-CH), 30.66 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 33.36 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 44.28 (CH₂NH₂).

ЯМР ¹³C (D₂O, δ, м.д.) для изомера B: 15.72 (²J_{CP} = 5 Гц, су-Pr-CH₂), 17.54 (¹J_{CP} = 181 Гц, су-Pr-CH), 20.71 (²J_{CP} = 5 Гц, C_{спиро}), 28.05 (су-Bu-CH), 31.45 (³J_{CP} = 7 Гц, су-Bu-CH₂), 33.57 (³J_{CP} = 5 Гц, су-Bu-CH₂), 44.28 (CH₂NH₂).

³⁰Сигнал протонов аминогруппы не наблюдаются.

³¹Сигналы протонов амино- и PO₃H₂-группы не наблюдаются.

ЯМР ^{31}P (D_2O , δ , м.д.) для смеси двух диастереомеров: 22.98 – для обоих изомеров.

3.18. Гетероциклизация ненасыщенных эфиров кислот под действием системы тетранитрометан–триэтиламин Синтез 5-нитроизоксазолов 233–238

Общая методика. К раствору 0.30 мл (2.5 ммоль) тетранитрометана в 2 мл диоксана при охлаждении до 0 °С добавили по каплям 0.28 мл (2.0 ммоль) триэтиламина. Полученную смесь дополнительно перемешивали при охлаждении 5 мин, после чего добавили 1 ммоль эфира α,β -непредельной кислоты. Затем охлаждение убрали и перемешивали реакционную смесь при 70 °С в течение 2 часов. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделили методом колоночной хроматографии (элюент – ПЭ:ЭА – 10:1; CHCl_3 :MeOH – 20:1 – в случае реакции с диэтилвинилфосфонатом).

Метилвый эфир 5-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты (233)

Бесцветные кристаллы, выход 110 мг (62%), т.пл. = 71–72 °С, R_f 0.46 (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 4.01 с (3H, CH_3), 7.40 с (1H, CH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 53.7 (CH_3), 102.4 (CH), 158.0 (C+C), 165.6 уш.с (CNO_2).

ИК (KBr): ν_{\max} 1741 (CO), 1550, 1359 (NO_2) cm^{-1} .

Найдено %: С 34.91; Н 2.19; N 16.40. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено %: С 34.90; Н 2.34; N 16.28.

Этиловый эфир 5-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты (234) [449].

Светло-желтая жидкость, выход 140 мг (75%); R_f 0.49 (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.46 т (3H, CH_3 , J 7.2), 4.52 кв (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.41 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (CH_3), 63.4 (CH_2), 102.3 (CH), 157.6 (C), 158.3 (C), 165.6 уш.с (CNO_2).

ИК (KBr): ν_{\max} 1740 (CO), 1552, 1357 (NO_2) cm^{-1} .

Найдено %: С 38.65; Н 3.24; N 15.25. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено %: С 38.72; Н 3.25; N 15.05.

Бензиловый эфир 5-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты (235).

Бесцветные кристаллы, выход 150 мг (60%), т.пл. = 61–62 °С, R_f 0.57 (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 5.47 с (2H, CH_2), 7.37–7.48 м (5H, Ph), 7.41 с (1H, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 68.8 (CH_2), 102.4 (CH), 128.9 (4CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 134.0 (C, Ph), 157.5(C), 158.1 (C), 165.7 уш.с (CNO_2).

ИК (KBr): ν_{\max} 1749 (CO), 1540, 1355 (NO_2) cm^{-1} .

Найдено %: С 53.29; Н 3.33; N 11.24. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено %: С 53.23; Н 3.25; N 11.29.

трет-Бутиловый эфир 5-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты (236).

Бесцветные кристаллы, выход 180 мг (83%), т.пл. = 57–58 °С, R_f 0.60 (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.61 с (9H, 3 CH_3), 7.34 с (1H, CH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 27.9 (3 CH_3), 85.6 (C), 102.3 (CH), 156.5 (C), 159.4 (C), 165.4 уш.с (CNO_2).

ИК (KBr): ν_{\max} 1736 (CO), 1548, 1375 (NO₂) см⁻¹.

Найдено %: С 44.98; Н 4.49; N 13.11. С₈H₁₀N₂O₅. Вычислено %: С 44.86; Н 4.71; N 13.08.

Бутиловый эфир 5-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты (237).

Светло-желтая жидкость, выход 130 мг (60%), R_f 0.55 (CHCl₃).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 0.99 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.45-1.51 м (2H, CH₂), 1.77–1.84 м (2H, CH₂), 4.46 т (2H, CH₂, J 6.7 Гц), 7.41 с (1H, CH).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 13.6 (CH₃), 19.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 67.1 (CH₂), 102.3 (CH), 157.7 (C), 158.3 (C), 165.6 уш.с (CNO₂).

ИК (KBr): ν_{\max} 1739 (CO), 1550, 1357 (NO₂) см⁻¹.

Найдено %: С 44.70; Н 4.57; N 13.19. С₈H₁₀N₂O₅. Вычислено %: С 44.86; Н 4.71; N 13.08.

Диэтил 5-нитроизоксазол-3-илфосфонат (238).

Бесцветная жидкость, выход 115 мг (86%), R_f 0.67 (CHCl₃:MeOH – 20:1).

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.41 т (6H, 2CH₃, J 7.1 Гц), 4.29-4.34 м (4H, 2CH₂), 7.27 с (1H, CH).

ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 16.2 (2CH₃, J_{PC} 6 Гц), 64.6 (2CH₂, J_{PC} 6 Гц), 104.2 (CH, J_{PC} 18 Гц), 159.5 (C, J_{PC} 211 Гц), 165.5 уш.с (CNO₂).

Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ , м.д.): –0.12.

ИК (KBr): ν_{\max} 2987 (PO), 1554, 1355 (NO₂), 1220 (PO) см⁻¹.

Найдено %: С 33.35; Н 4.30; N 11.15. С₇H₁₁N₂O₆P. Вычислено %: С 33.61; Н 4.43; N 11.20.

3.19. Восстановление 5-нитроизоксазолов. Синтез 5-аминоизоксазолов 237 и 239

Общая методика А. К раствору 5-нитроизоксазола (0.3 ммоль) в 0.5 мл абс. этанола в аргоне при перемешивании прибавили 285 мг хлорида олова (II) (1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в хлороформе и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 7–8). Водный раствор экстрагировали CHCl₃ (3×7 мл), объединенный экстракт сушили над MgSO₄, растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток выделили методом колоночной хроматографии на силикагеле, выходы приведены в Таблице 19, раздел 2.5.

Методика Б. К раствору 5-нитроизоксазола **233** (127 мг, 0.6 ммоль) и 260 мг перегнанной уксусной кислоты (4.2 ммоль) в 6 мл изопропилового спирта в атмосфере аргона при температуре –10–0°C и перемешивании прибавили 140 мг цинка (порошок) (2.2 ммоль). Реакционную смесь выдержали в течение 3 ч при этой температуре, затем отфильтровали через бумажный фильтр, изопропанол отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в 7 мл хлороформа и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8). Водный раствор экстрагировали CHCl₃ (7×3 мл), объединенный

органический слой сушили над MgSO_4 , растворитель отогнали на роторном испарителе. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, выходы приведены в Таблице 19, раздел 2.5.

Метилловый эфир 5-аминоизоксазол-3-карбоновой кислоты (239).

Бесцветные кристаллы, Т.пл = 137–139°C, R_f 0.29 (ПЭ:ЭА – 5:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.18 уш. с (2H, NH_2), 3.84 с (3H, CH_3), 5.39 с (1H, CH).

ЯМР ^{13}C ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, δ , м.д.): 52.4 (CH_3), 79.4 (CH), 156.8 (C), 161.1 (C), 171.1 (C).

ИК (Вазелин. масло): ν 1610, 1655, 1710, 3100, 3430 cm^{-1} .

Масс-спектр HRESI-MS: $m/z = 143.0451$ [(M+H)]⁺. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3^+$. Вычислено: $m/z = 143.0457$ [(M+H)]⁺.

Диэтиловый эфир (5-аминоизоксазол-3-ил)фосфоновой кислоты (237).

Бесцветные кристаллы, т.пл = 90–92°C, R_f 0.20 (CHCl_3 :MeOH – 20:1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.36 т (6H, 2CH_3 , J 7.1), 4.17–4.27 м (4H, 2CH_2), 5.19 уш.с (2H, NH_2), 5.39 с (1H, CH).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 16.2 ($2\times\text{CH}_3$, J_{CP} 6 Гц), 63.5 (2CH_2 , J_{CP} 6 Гц), 82.1 (CH, J_{CP} 22 Гц), 156.6 (C, J_{CP} 210 Гц), 169.9 (C, J_{CP} 13 Гц).

ЯМР ^{31}P (CDCl_3 , δ , м.д.): 5.46.

ИК (Вазелин. масло): ν 1590, 1650, 3350 cm^{-1} .

Масс-спектр HRESI-MS: $m/z = 221.0686$ [(M+H)]⁺. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}^+$. Вычислено: $m/z = 221.0691$ [(M+H)]⁺.

Найдено %: C 38.48; H 5.75, N 12.53 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ Вычислено %: C 38.19; H 5.95, N 12.72.

5-Аминоизоксазол-3-карбоновая кислота (241).

К раствору 50 мг (0.35 ммоль) аминоэфира **239** в 12 мл смеси ТГФ–вода (3:1) добавили одной порцией 145 мг (3.5 ммоль) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, органический слой отделяли. В водный слой добавляли 0.2 N раствор HCl до pH 5. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток растворили в дистиллированной воде (2 мл), хроматографировали (Dowex 50, элюент – 0.9 N раствор аммиака), растворитель упарили, кристаллический осадок дважды перекристаллизовали из системы этанол–вода (2:1).

Бесцветные кристаллы, выход 32 мг (71 %), т.пл = 124–125°C.

^1H ЯМР (D_2O , δ м.д.): 5.39 (с, 1H, CH).

^{13}C ЯМР (D_2O , δ м.д.): 80.4 (CH), 162.3 (C), 167.2 (C=O), 171.1 (CNH₂).

5-Аминоизоксазол-3-фосфоновая кислота (242)

В раствор 60 мг (0.28 ммоль) аминфосфоната **240** в атмосфере аргона добавили по каплям 336 мг (1.68 ммоль) триметилсилилиодида. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли при пониженном

давлении, к остатку добавили 1.0 мл метанола и 3.0 мл пропиленоксида. Реакционную смесь охладили до 0–5 °С. Выпавший осадок отфильтровали и промыли холодным метанолом (3 × 1 мл).

Бесцветные кристаллы, выход 8 мг (17 %), т.пл = 148–149°С.

^1H ЯМР (D_2O , δ м.д.): 5.50 (с, 1H, CH).

^{13}C ЯМР (D_2O , δ м.д.): 78.1 (CH), 164.5 (C), 172.6 (CNH_2).

^{31}P ЯМР (D_2O , δ м.д.): 15.22.

Основные результаты и выводы

1. Разработаны общие методы синтеза нового поколения конформационно-жестких циклопропановых аминокислот и биоизостерных им фосфоновых кислот, которые являются аналогами важнейших природных аминокислот, таких как 1-аминоциклопропанкарбоновая кислота, циклопропилглицин, глутаминовая и γ -аминомасляная кислоты. На основе предложенных подходов синтезированы представительные серии циклопропановых аминокислот, содержащих в своем составе напряженные малые циклы, спиросочлененные и 1,2-аннелированные трехчленные циклы, гетероциклические фрагменты для увеличения конформационной жесткости. С использованием разработанных методов был осуществлен направленный синтез ряда целевых циклопропановых аминокислот, для которых на основании данных компьютерного моделирования была предсказана высокая активность по отношению к рецепторам глутаминовой и γ -аминомасляной кислот.
2. В результате изучения реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира (ЭНДА) на большой выборке субстратов из числа олефинов, содержащих малые циклы, установлены закономерности таких реакций и разработан эффективный способ получения полициклических 1-нитроциклопропанкарбоксилатов, содержащих малые циклы в различных сочетаниях.
3. Разработан новый препаративный метод получения эфира нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты (НДМФ) – перспективного diazoreagenta для синтеза α -нитроциклопропилфосфонатов – предшественников аминокислот циклопропанового ряда. Сравнение реакционной способности трех diazofosfonatov – diazometilfosfonovogo эфира (ДМФ), *трет*-бутил(диэтоксифосфорил)диазоацетата (БФДА) и НДМФ – в реакциях циклопропанирования алкенов различного строения показало, что НДМФ существенно более реакционноспособен и более удобен для синтеза α -аминоциклопропанфосфоновых кислот.
4. Установлено, что в зависимости от структуры непредельного субстрата в реакциях ЭНДА и НДМФ с алкенами, в том числе содержащими малые циклы, реализуются три направления взаимодействия:
 - а) реакции [1+2]-циклоприсоединения, приводящие к образованию 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов (основное направление реакции);
 - б) реакции [3+2]-циклоприсоединения с образованием изоксазолин-*N*-оксидов, содержащих малые циклы (в случае винилциклопропанов и виниловых эфиров);
 - в) изомеризация нитрокарбенов в нитрозосоединения, реагирующие с олефинами с образованием производных гидроксамовых кислот (в случае алкенов с пространственно затрудненной двойной связью).

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

Список литературы

1. Brackmann, F. Natural Occurrence, Syntheses, and Applications of Cyclopropyl-Group-Containing α -Amino Acids. 1. 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid and Other 2,3-Methanoamino Acids / F. Brackmann, A. de Meijere // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107, № 11. – P. 4493–4537.
2. Brackmann, F. Natural Occurrence, Syntheses, and Applications of Cyclopropyl-Group-Containing α -Amino Acids. 2. 3,4- and 4,5-Methanoamino Acids / F. Brackmann, A. de Meijere // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107, № 11. – P. 4538–4583.
3. Lasa, M. Synthesis of Enantiomerically Pure 1-Amino-2-phenylcycloalkanecarboxylic Acids (c_n Phe) / M. Lasa, C. Cativiela // *Synlett.* – 2006. – № 16. – P. 2517–2533.
4. Cativiela, C. Stereoselective synthesis of quaternary α -amino acids. Part 2: Cyclic compounds / C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – V. 11, № 3. – P. 645–732.
5. Salaün J. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities / J. Salaün // *Top. Curr. Chem.* – 2000. – V. 207. – P. 1–67.
6. McDonnell, L. Ethylene levels are regulated by a plant encoded 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid deaminase / L. McDonnell, J. M. Plett, S. Andersson-Gunneras, C. Kozela, J. Dugardeyn, D. Van Der Straeten, B. R. Glick, B. Sundberg, S. Regan // *Phys. Plant.* – 2009 – V. 136, № 1. – P. 94–109.
7. Uppalapati, S. R. The phytotoxin coronatine and methyl jasmonate impact multiple phytohormone pathways in tomato / S. R. Uppalapati, P. Ayoubi, H. Weng, D. A. Palmer, R. E. Mitchell, W. Jones, C. L. Bender // *Plant J.* – 2005. – V. 42, № 2. – P. 201–217.
8. Пат. 2011/0177575 A1 США, МПК C12N1/00, C12N1/19, C12N1/21, C12P15/02. Production of hydrocarbons in microorganisms / A. K. Sing, G. M. Kishore; заявитель и патентообладатель А. К. Sing, G. M. Kishore. – US201113005691/20110113; заявл. 13.01.2011; опубл. 21.07.2011; приоритет 201113005691/20110113 (США). – 18 с.: ил.
9. Hoffman, N. E. Stereospecific Conversion of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid to Ethylene by Plant Tissues / N. E. Hoffman, S. F. Yang, A. Ichihara and S. Sakamura // *Plant Physiol.* – 1982. – V. 70, № 1 – P. 195–199.
10. Pirrung, M. C. Ethylene biosynthesis. 6. Synthesis and evaluation of methylaminocyclopropanecarboxylic acid / M. C. Pirrung, G. M. McGeehan // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51, № 11. – P. 2103–2106.
11. Vagner, J. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery / J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2008. – V. 12. – P. 292–296.

12. Talele, T. T. The “Cyclopropyl Fragment” is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules / T. T. Talele // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, № 19. P. 8712–8756.
13. Cativiela, C. Recent progress on the stereoselective synthesis of cyclic quaternary α -amino acids / C. Cativiela, M. Ordóñez // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2009. – V. 20, № 1. – P. 1–63.
14. Urman, S. The Constrained Amino Acid β -Acc Confers Potency and Selectivity to Integrin Ligands / S. Urman, K. Gaus, Y. Yang, U. Strijowski, N. Sewald, S. De Pol, O. Reiser // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46, № 21. – P. 3976–3978.
15. Rosenquist, A. Discovery and Development of Simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A Protease Inhibitor / A. Rosenquist, B. Samuelsson, P.-O. Johansson, M. D. Cummings, O. Lenz, P. Raboisson, K. Simmen, S. Vendeville, H. de Kock, M. Nilsson, A. Horvath, R. Kalmeijer, G. de la Rosa, M. Beumont-Mauviel // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 5. – P. 1673–1693.
16. Jiang, Y. Discovery of Danoprevir (ITMN-191/R7227), a Highly Selective and Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus (HCV) NS3/4A Protease / Y. Jiang, S. W. Andrews, K. R. Condroski, B. Buckman, V. Serebryany, S. Wenglowsky, A. L. Kennedy, M. R. Madduru, B. Wang, M. Lyon, G. A. Doherty, B. T. Woodard, C. Lemieux, M. Geck Do, H. Zhang, J. Ballard, G. Vigers, B. J. Brandhuber, P. Stengel, J. A. Josey, L. Beigelman, L. Blatt, S. D. Seiwert // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 5. – P. 1753–1769.
17. Scola, P. M. The Discovery of Asunaprevir (BMS-650032), An Orally Efficacious NS3 Protease Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection / P. M. Scola, L.-Q. Sun, A. X. Wang, J. Chen, N. Sin, B. L. Venables, S.-Y. Sit, Y. Chen, A. Cocuzza, D. M. Bilder, S. V. D’Andrea, B. Zheng, P. Hewawasam, Y. Tu, J. Friborg, P. Falk, D. Hernandez, S. Levine, C. Chen, F. Yu, A. K. Sheaffer, G. Zhai, D. Barry, J. O. Knipe, Y.-H. Han, R. Schartman, M. Donoso, K. Mosure, M. W. Sinz, T. Zvyaga, A. C. Good, R. Rajamani, K. Kish, J. Tredup, H. E. Klei, Q. Gao, L. Mueller, R. J. Colonno, D. M. Grasela, S. P. Adams, J. Loy, P. C. Levesque, H. Sun, H. Shi, L. Sun, W. Warner, D. Li, J. Zhu, N. A. Meanwell, F. McPhee // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 5. – P. 1730–1752.
18. Llinàs-Brunet, M. Discovery of a Potent and Selective Noncovalent Linear Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS3 Protease (BI 201335) / M. Llinàs-Brunet, M. D. Bailey, N. Goudreau, P. K. Bhardwaj, J. Bordeleau, M. Bös, Y. Bousquet, M. G. Cordingley, J. Duan, P. Forgione, M. Garneau, E. Ghiro, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, S. H. Kawai, J. Naud, M.-A. Poupart, P. W. White // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53, № 17. – P. 6466–6476.
19. Llinàs-Brunet, M. Structure–Activity Study on a Novel Series of Macrocyclic Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Leading to the Discovery of BILN 2061 / M. Llinàs-

- Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A.-M. Faucher, J. M. Ferland, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, C. Grand-Maître, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rhéaume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, № 7. – P. 1605–1608.
20. Harper, S. Discovery of MK-5172, a Macrocyclic Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitor / S. Harper, J. A. McCauley, M. T. Rudd, M. Ferrara, M. DiFilippo, B. Crescenzi, U. Koch, A. Petrocchi, M. K. Holloway, J. W. Butcher, J. J. Romano, K. J. Bush, K. F. Gilbert, C. J. McIntyre, K. T. Nguyen, E. Nizi, S. S. Carroll, S. W. Ludmerer, C. Burlein, J. M. DiMuzio, D. J. Graham, C. M. McHale, M. W. Stahlhut, D. B. Olsen, E. Monteagudo, S. Cianetti, C. Giuliano, V. Pucci, N. Trainor, C. M. Fandozzi, M. Rowley, P. J. Coleman, J. P. Vacca, V. Summa, N. J. Liverton // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 3, № 4. – P. 332–336.
21. Sun, L.-Q. Discovery of a Potent Acyclic, Tripeptidic, Acyl Sulfonamide Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3 Protease as a Back-up to Asunaprevir with the Potential for Once-Daily Dosing / L.-Q. Sun, E. Mull, B. Zheng, S. D'Andrea, Q. Zhao, A. X. Wang, N. Sin, B. L. Venables, S.-Y. Sit, Y. Chen, J. Chen, A. Cocuzza, D. M. Bilder, A. Mathur, R. Rampulla, B.-C. Chen, T. Palani, S. Ganesan, P. N. Arunachalam, P. Falk, S. Levine, C. Chen, J. Friberg, F. Yu, D. Hernandez, A. K. Sheaffer, J. O. Knipe, Y.-H. Han, R. Schartman, M. Donoso, K. Mosure, M. W. Sinz, T. Zvyaga, R. Rajamani, K. Kish, J. Tredup, H. E. Klei, Q. Gao, A. Ng, L. Mueller, D. M. Grasela, S. Adams, J. Loy, P. C. Levesque, H. Sun, H. Shi, L. Sun, W. Warner, D. Li, J. Zhu, Y.-K. Wang, H. Fang, M. I. Cockett, N. A. Meanwell, F. McPhee, P. M. Scola // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, № 17. – P. 8042–8060.
22. Meanwell, N. A. 2015 Philip S. Portoghese Medicinal Chemistry Lectureship. Curing Hepatitis C Virus Infection with Direct-Acting Antiviral Agents: The Arc of a Medicinal Chemistry Triumph / N. A. Meanwell // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, № 16. – P. 7311–7351.
23. Neelamkavil, S. F. Discovery of MK-8831, A Novel Spiro-Proline Macrocycle as a PanGenotypic HCV-NS3/4a Protease Inhibitor / S. F. Neelamkavil, S. Agrawal, T. Bara, C. Bennett, S. Bhat, D. Biswas, L. Brockunier, N. Buist, D. Burnette, M. Cartwright, S. Chackalamannil, R. Chase, M. Chelliah, A. Chen, M. Clasby, V. J. Colandrea, I. W. Davies, K. Eagen, Z. Guo, Y. Han, J. Howe, C. Jayne, H. Josien, S. Kargman, K. Marcantonio, S. Miao, R. Miller, A. Nolting, P. Pinto, M. Rajagopalan, R. T. Ruck, U. Shah, A. Soriano, D. Sperbeck, F. Velazquez, J. Wu, Y. Xia, S. Venkatraman // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 7, № 1. – P. 111–116.

24. Ingold, C. CXLIII. The influence of substituents on the formation and stability of heterocyclic compounds. Part I. Hydantoins / C. Ingold, S. Sako, J. Field-Thorp // *J. Chem. Soc, Trans.* – 1922. – V. 121. – P. 1177–1198.
25. Rancourt, J. Peptide-Based Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease: Structure-Activity Relationship at the C-Terminal Position / J. Rancourt, D. R. Cameron, V. Gorys, D. Lamarre, M. Poirier, D. Thibeault, M. Llinas-Brunet // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, № 10. – P. 2511–2522.
26. O'Donnell, M. J. The Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids by Phase-Transfer Catalysis with Achiral Schiff Base Esters / M. J. O'Donnell // *Acc. Chem. Res.* – 2004. – V. 37, № 8. – P. 506–517.
27. Allwein, S. P. Convenient Synthesis and Isolation of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid (ACC) and *N*-Protected ACC Derivatives / E. A. Secord, A. Martins, J. V. Mitten, T. D. Nelson, M. H. Kress, U. H. Dolling // *Synlett.* – 2004. – № 14. – P. 2489–2492.
28. Beaulieu, P. L. Synthesis of (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Vinyl-ACCA) Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease / P. L. Beaulieu, Beaulieu, J. Gillard, M. D. Bailey, C. Boucher, J.-S. Duceppe, B. Simoneau // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70, № 15. – P. 5869–5879.
29. Chaplin, D. A. Dynamic kinetic resolution of dehydrocoronamic acid / D. A. Chaplin, M.E. Fox, S. H. B. Kroll // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50, № 44. – P. 5858–5860.
30. Belyk, K. M. Enantioselective Synthesis of (1*R*,2*S*)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Ethyl Ester (Vinyl-ACCA-OEt) by Asymmetric Phase-Transfer Catalyzed Cyclopropanation of (*E*)-*N*-Phenylmethyleneglycine Ethyl Ester / K. M. Belyk, B. Xiang, P. G. Bulger, W. R. Leonard, J. Balsells, J. Yin, C.-Y. Chen // *Org. Process Res. Dev.* – 2010. – V. 14, № 3. – P. 692–700.
31. Lou, S. Concise asymmetric synthesis of a (1*R*, 2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid-derived sulfonamide and ethyl ester / S. Lou, N. Cuniere, B.-N. Su, L. A. Hobson // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11, № 39. – P. 6796–6805.
32. Kawashima, A. Asymmetric synthesis of (1*R*,2*S*)-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid by sequential S_N2 – S_N2' dialkylation of (*R*)-*N*-(benzyl)proline-derived glycine Schiff base Ni(II) complex / A. Kawashima, C. Xie, H. Mei, R. Takeda, A. Kawamura, T. Sato, H. Moriwaki, K. Izawa, J. Han, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5, № 2. – P. 1051–1058.
33. Belokon, Y. N. Asymmetric synthesis of enantiomerically and diastereoisomerically enriched 4-[F or Br]-substituted glutamic acids / Y. N. Belokon, V. I. Maleev, T. F.

- Saveleva, M. A. Moskalenko, D. A. Pripadchev, V. N. Khrustalev and A. S. Saghiyan // *Amino Acids*. – 2010. – V. 39, № 5. – P. 1171–1176.
34. Belokon, Y. N. (S)-2-[N-(N'-Benzylpropyl)amino]benzophenone (BPB) – a reagent for the synthesis of optically pure α -amino acids / Y. N. Belokon // *Janssen Chim. Acta*. – 1992. – V. 10, № 2. – P. 4–12.
35. Crane Z. D. Synthesis of Methyl-1-(tert-butoxycarbonylamino)-2-vinylcyclopropanecarboxylate via a Hofmann Rearrangement Utilizing Trichloroisocyanuric Acid as an Oxidant / Z. D. Crane, P. J. Nichols, T. Sammakia, P. J. Stengel // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76, № 1. – P. 277–280.
36. Burgess, K. Asymmetric syntheses of all four stereoisomers of 2,3-methanomethionine / K. Burgess, K.-K. Ho // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57, № 22. – P. 5931–5936.
37. Burgess, K. Asymmetric syntheses of protected derivatives of ornithine- and arginine-2,3-methanologs // K. Burgess, K.-K. Ho // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V. 33, № 39. – P. 5677–5680.
38. Burgess, K. Synthesis of a valuable cyclopropyl chiron for preparations of 2,3-methanoamino acids / K. Burgess, K.-K. Ho, C.-Y. Ke // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58, № 14. – P. 3767–3768.
39. Burgess, K. Large Scale Syntheses of N-Protected 2,3-Methanomethionine Stereoisomers // K. Burgess, C.-Y. Ke // *Synthesis*. – 1996. – V. 12. – P. 1463–1467.
40. Sibille, P. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Amino-2-PhosphonomethylcyclopropanecarboxylicAcids, New Group III Metabotropic Glutamate Receptor Agonists / P. Sibille, S. Lopez, I. Brabet, O. Valenti, N. Oueslati, F. Gaven, C. Goudet, H.-O. Bertrand, J. Neyton, M. J. Marino, M. Amalric, J.-P. Pin, F. C. Acher // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, № 15. – P. 3585–3595.
41. Jakubowska, A. Cyclic sulfates as useful tools in the asymmetric synthesis of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid derivatives / A. Jakubowska, G. Zuchowski, K. Kulig // *Tetrahedron. Asymmetry*. – 2015 – V. 26, № 21/22. – P. 1261–1267.
42. Tang, W. A Practical Asymmetric Synthesis of Isopropyl (1R,2S)-Dehydrocoronamate / W. Tang, X. Wei, N. K. Yee, N. Patel, H. Lee, J. Savoie, C. H. Senanayake // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15, № 5. – P. 1207–1211.
43. Nielsen, S. D. A highly selective agonist for the metabotropic glutamate receptor mGluR2 // S. D. Nielsen, M. Fulco, M. Serpi, B. Nielsen, M. B. Hansen, K. L. Hansen, C. Thomsen, R. Brodbeck, H. Bräuner-Osborne, R. Pellicciari, P.-O. Norrby, J. R. Greenwood, R. P. Clausen // *Med. Chem. Commun.* – 2011. – V. 2, № 11. – P. 1120–1124.
44. Moye-Sherman, D. Conformational Preferences of RNase A C-Peptide Derivatives Containing a Highly Constrained Analogue of Phenylalanine // D. Moye-Sherman, S. Jin, I.

- Ham, D. Lim, J.M. Scholtz, K. Burgess // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120, № 37. – P. 9435–9443.
45. Debache, A. Belokon's Ni(II) complex as a chiral masked glycine for the diastereoselective synthesis of 2-substituted 1-aminocyclopropane carboxylic acids // A. Debache, S. Collet, P. Bauchat, D. Danion, L. Euzenat, A. Hercouet, B. Carboni // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2001. – V. 12, № 5. – P. 761–764.
46. Aitken, D. J. First asymmetric Synthesis of carnosadine / D.J. Aitken, J. Royer, H.-P. Husson // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49, № 29. – P. 6375–6380.
47. Gaucher, A. Diastereoselective Preparation of Cyclopropane Amino Acids: Synthesis of Norcoronamic Acid / A. Gaucher, J. Ollivier, J. Salaun // *Synlett*. – 1991. – № 3. – P. 151–153.
48. Fox, M. E. Catalytic asymmetric synthesis of ethyl (1R,2S)-dehydrocoronamate / M. E. Fox, I. C. Lennon, V. Farina // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, № 6. – P. 945–948.
49. Salgado. A. Synthesis of (1S)-1-amino-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid via PLE mediated hydrolysis of bis (2,2,2-trifluoroethyl) 2,2-dimethylcyclopropane-1,1-dicarboxylate / A. Salgado, T. Huybrechts, A. Eeckhaut, J. Vander Eycken, Z. Szakonyi, F. Fulop, A. Tkachev, N. De Kimpe // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57, № 14. – P. 2781–2786.
50. Easton, C. Synthesis of (R)- and (S)-2,3-methanovaline as the hydrochloride salts, through manipulation of the N-phthaloyl group of an (S)-leucine derivative for the recall of stereochemistry / C. Easton, N. L. Fryer, A. J. Ivory, E. R. T. Tiekink // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1998. – №. 22. – P. 3725-3729.
51. Dobrydnev, A. V. Synthesis of the First Representatives of Spiro-1 λ^6 -isothiazolidine-1,1,4-triones / A.V. Dobrydnev, M. V. Popova, N. Saffon-Merceron, D. Listunov, Y. M. Volovenko // *Synthesis*. – 2015. – № 47. – P. 2523–2528.
52. Краснов, В.П. Стереоселективная циклизация эфиров *N*-фталойл-4-бромглутаминовой кислоты в производные циклопропана / В.П. Краснов, М.А. Королева, Т.В. Матвеева, Е.А. Жданова, А.Н. Гришаков, Н.А. Ключев // *Изв. АН, сер. хим.* – 2001. – №4. – P. 619–622.
53. Pan, C. Diastereospecific synthesis of trans-2.3-diaryl-1-aminocyclopropanecarboxylic acid / C. Pan, G. Su, J. Qin // *Org. Prep. Proc. Int.* – 2005. – V. 37, № 3. – P. 239–246.
54. Jimenez, A.I. Synthesis of 1-Deoxy-4-thio-D-ribose starting from Thiophene-2-carboxylic acid / A.I. Jimenez, P. Lopez, L. Oliveros, C. Cativiela // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57, № 28. – P. 6019–6026.
55. Casanovas, J. *N*-Acetyl-*N'*-methyleamide derivative of (2S,3S)-1-amino-2,3-diphenylcyclopropanecarboxylic acid: theoretical analysis of the conformational impact produced by the incorporation of the second phenyl group to the cyclopropane analogue of

- phenylalanine // J. Casanovas, A. I. Jimenez, C. Cativiela, J. J. Perez, C. Aleman. // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68, № 18. – P. 7088 – 7091.
56. Jimenez, A.I. A g-turn induced by a highly constrained cyclopropane analogue of phenylalanine (c3diPhe) in the solid state / A. I. Jimenez, C. Cativiela, M. Marraud // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41, № 28. – P. 5353 – 5356.
57. Jimenez, A. I. Synthesis and HPLC Enantioseparation of the Cyclopropane Analogue of Valine (C3Val) / A. I. Jimenez, P. Lopez, C. Cativiela // *Chirality.* – 2005. – V. 17, № 1. – P. 22–29.
58. Zhu, C.-L. Brine-Stabilized 2,2,2-Trifluorodiazaoethane and Its Application in the Synthesis of CF₃-Substituted Cyclopropane α -Amino Acids/ C.-L. Zhu, L.-J. Yang, S. Li, Y. Zheng, J.-A. Ma // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 14. – P. 3442–3445.
59. Adams, L.A. Diastereoselective Synthesis of Cyclopropane Amino Acids Using Diazo Compounds Generated in Situ / L.A. Adams, V.K. Aggarwal, R.V. Bonnert, B. Bressel, R.J. Cox, J. Shepherd, J. de Vicente, M. Walter, W.G. Whittingham, C.L. Winn // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68, № 24. – P. 9433–9440.
60. Aggarwal, V.K. Application of Chiral Sulfides to Catalytic Asymmetric Aziridination and Cyclopropanation with In Situ Generation of the Diazo Compound / V.K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – V. 40, № 8. – P. 1433–1436.
61. Zhu, C. Transition-Metal-Free Cyclopropanation of 2-Aminoacrylates with N-Tosylhydrazones: A General Route to Cyclopropane α -Amino Acid with Contiguous Quaternary Carbon Centers / C. Zhu, J. Li, P. Chen, W. Wu, Y. Ren, H. Jiang // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18, № 6. – P. 1470–1473.
62. Анисимова, Н.А. Гидролиз циклопропановых производных аспарагиновой и адипиновой кислот / Н.А. Анисимова, Г.А. Беркова, Л.И. Дейко // *Журн. Общ. Хим.* – 2002. – Т. 72, №1. – С. 93–97.
63. Mykhailiuk, P.K. A Convenient Route to Trifluoromethyl-Substituted Cyclopropane Derivatives / P.K. Mykhailiuk, S. Afonin, A.S. Ulrich, I.V. Komarov // *Synthesis.* – 2008. – № 11. – P. 1757–1760.
64. Artamonov, O. S. Simple and Efficient Procedure for a Multigram Synthesis of Both trans- and cis-1-Amino-2-(trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic Acid / O.S. Artamonov, P.K. Mykhailiuk, N.M. Voievoda, D.M. Volochnyuk, I. V. Komarov / *Synthesis.* – 2010. – № 3. – P. 443–446.

65. Davies, H. M. α -Hydroxy esters as chiral auxiliaries in asymmetric cyclopropanations by rhodium(II)-stabilized vinylcarbenoids / H. M. Davies, N.J.S. Huby, W.R. Cantrell, J.L. Olive // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115, № 21. – P. 9468–9479.
66. Davies, H. M. Asymmetric synthesis and fragmentation reactions of 2-alkyl- and 2, 4-dialkyl-3-iodo-1-oxocyclohexan-2, 4-carbolactones. Single enantiomer preparation of $\Delta\alpha$, β -butenolides, 2-alkyl-4-hydroxy-2-cyclohexen-1-ones and butyrolactones / H.M. Davies, N. Kong // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38, № 24. – P. 4203–4206.
67. Davies, H. M. Novel dirhodium tetraproline catalysts containing bridging proline ligands for asymmetric carbenoid reactions / H. M. Davies, S.A. Panaro // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40, № 29. – P. 5287–5290.
68. Moye-Sherman, D. Asymmetric synthesis of 3-phenyl-2,3-methanophenylalanine developed by panning catalysts in a library format / D. Moye-Sherman, M.B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess // *Chem. Commun.* – 1998. – № 21. – P. 2377–2378.
69. Pellicciari, R. Spiro[2.2]pentane as a Dissymmetric Scaffold for Conformationally Constrained Analogues of Glutamic Acid: \square Focus on Racemic 1-Aminospiro[2.2]pentyl-1,4-dicarboxylic Acids / R. Pellicciari, M. Marinozzi, E. Camaioni, M. Nunez, G. Costantino, F. Gasparini, G. Giorgi, A. Macchiarulo, N. Subramanian // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, № 16. – P. 5497–5507.
70. Zhao, Z. Synthesis of Labeled 1-Amino-2-methylenecyclopropane-1-carboxylic Acid, an Inactivator of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylate Deaminase / Z. Zhao, H. Liu // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, № 8. – P. 2509–2514.
71. Marcoux, D. *trans*-Directing Ability of Amide Groups in Cyclopropanation: Application to the Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes with Diazo Reagents Bearing Two Carboxy Groups / D. Marcoux, A.B. Charette // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47, № 52. – P. 10155–10158.
72. Marcoux, D. TfNH₂ as Achiral Hydrogen-Bond Donor Additive to Enhance the Selectivity of a Transition Metal Catalyzed Reaction. Highly Enantio- and Diastereoselective Rhodium-Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes Using α -Cyano Diazoacetamide / D. Marcoux, S. Azzi, A.B. Charette // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131, № 20. – P. 6970–6972.
73. Charette, A.B. Synthesis of α -Nitro- α -diazocarbonyl Derivatives and Their Applications in the Cyclopropanation of Alkenes and in O–H Insertion Reactions / A. B. Charette, R. P. Wurz, T. Ollevier // *Helv. Chim. Acta.* – 2002. – V. 85, № 12. – P. 4468–4484.
74. Wurz, R.P. An Expedient and Practical Method for the Synthesis of a Diverse Series of Cyclopropane α -Amino Acids and Amines / R. P. Wurz, A. B. Charette // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69, № 4. – P. 1262–1269.

75. Pons, H. Rhodium-Catalyzed Cyclopropanation of Fluorinated Olefins: A Straightforward Route to Highly Functionalized Fluorocyclopropanes / A. Pons, H. Beucher, P. Ivashkin, G. Lemonnier, T. Poisson, A. B. Charette, P. Jubault, X. Pannecoucke // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 7. – P. 1790–1793.
76. Charette, A. B. Progress towards asymmetric intermolecular and intramolecular cyclopropanations using α -nitro- α -diazo carbonyl substrates / A. B. Charette, R. Wurz // *J. Mol. Cat.* – 2003. – V. 196, № 1/2. – P. 83–91.
77. Zhu, S. Acceptor/Acceptor-Substituted Diazo Reagents for Carbene Transfers: Cobalt-Catalyzed Asymmetric Z-Cyclopropanation of Alkenes with α -Nitrodiazoacetates / S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47, № 44. – P. 8460–8463.
78. Doyle, M. P. Exceptional Selectivity in Cyclopropanation Reactions Catalyzed by Chiral Cobalt(II) Porphyrins / M. P. Doyle // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48, № 5. – P. 850–852.
79. Xu, X. Highly asymmetric intramolecular cyclopropanation of acceptor-substituted diazoacetates by Co(II)-based metalloradical catalysis: iterative approach for development of new-generation catalysts / X. Xu, J. V. Ruppel, S. Lopez de Mesa, L. Wojtas, X.P. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133, № 39. – P. 15292–15295.
80. Zhu, S. A general and efficient cobalt(II)-based catalytic system for highly stereoselective cyclopropanation of alkenes with α -cyanodiazoacetates / S. Zhu, J. A. Perman, X.P. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132, № 37. – P. 12796–12799.
81. Lindsay, V. N. G. Experimental Evidence for the All-Up Reactive Conformation of Chiral Rhodium(II) Carboxylate Catalysts: Enantioselective Synthesis of cis-Cyclopropane α -Amino Acids / V. N. G. Lindsay, W. Lin, A.B. Charette // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131, № 45. – P. 16383–16385.
82. Abellan, T. Asymmetric synthesis of α -amino acids from α,β -(Z)- didehydroamino acid derivatives with 1,2,3,6-tetrahydropyrazin- 2-one structure / T. Abellan, B. Mancheno, C. Najero, J. M. Sansano // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57, № 30. – P. 6627–6640.
83. Chinchilla, R. New Chiral Didehydroamino Acid Derivatives from a Cyclic Glycine Template with 3,6-Dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one Structure: Applications to the Asymmetric Synthesis of Nonproteinogenic α -Amino Acids / R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65, № 10. – P. 3034-3041.
84. Zhou, R. Stereoselective Synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid Derivatives via Ylide Cyclopropanation of Dehydroamino Acid Derivatives / R. Zhou, X. Deng, J. Zheng, Q. Shen, X. Sun, Y. Tang // *Chin. J. Chem.* – 2011. – V. 29, № 5. – P. 995–1000.

85. Wurz, R.P. Hypervalent Iodine (III) Reagents as Safe Alternatives to α -Nitro- α -diazocarbonyls / R.P. Wurz, A.B. Charette. // *Org.Lett.* – 2003. – V. 5, № 13. – P. 2327–2329.
86. Moreau, B. Expedient Synthesis of Cyclopropane α -Amino Acids by the Catalytic Asymmetric Cyclopropanation of Alkenes Using Iodonium Ylides Derived from Methyl Nitroacetate / B. Moreau, A.B. Charette // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, № 51. – P. 18014–18015.
87. Chinchilla, R. Synthesis of (R)- and (S)-2,3-methanovaline from (2S)-N-benzoyl-2-tert-butyl-4-methylene-1,3-oxazolidin-5-one / R. Chinchilla, C. Najera, S. Garcia-Grandas, A. Menendez-Velazquez // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34, № 36. – P. 5799–5802.
88. Milanole, G. Synthesis of Fluorinated Cyclopropyl Amino Acid Analogues: Toward the Synthesis of Original Fluorinated Peptidomimetics / G. Milanole, S. Couve-Bonnaire, J.-F. Bonfanti, P. Jubault, X. Pannecoucke // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, № 2. – P. 212-223.
89. Lemonnier, G. α -Amino- β -fluorocyclopropanecarboxylic acids as a new tool for drug development: Synthesis of glutamic acid analogs and agonist activity towards metabotropic glutamate receptor 4 / G. Lemonnier, C. Lion, J.-C. Quirio, J.-P. Pin, C. Goudet, P. Jubault // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, № 15. – P. 4716–4726.
90. Liu, C.-H. Studies of 1-Amino-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylic Acid: Mechanism of Decomposition and Inhibition of 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid Deaminase / C.-H. Liu, S.-A. Wang, M. W. Ruszczycky, H. Chen, K. Li, K. Murakami, H. Liu // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17, № 13. – P. 3342–3345.
91. Alford, J. S. Expanding the Scope of Donor/Acceptor Carbenes to *N*-Phthalimido Donor Groups: Diastereoselective Synthesis of 1-Cyclopropane R-Amino Acids / J. S. Alford, H. M.L. Davies // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14, № 23. – P. 6020–6023.
92. Racouchot, S. Titanium-Mediated Diastereoselective Formation of (E)- or (Z)-2-Substituted 1-Vinylcyclopropanols: Scope and Limitation, Applications / S. Racouchot, I. Sylvestre, J. Ollivier, Yu.Yu. Kozyrkov, A. Pukin, O.G. Kulinkovich, J. Salaun // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – № 13. – P. 2160–2176.
93. Kordes, M. A New Short Access to Amino Acids Incorporating an Aminocyclopropyl Moiety from *N,N*-Dibenzylcarboxamides / M. Kordes, H. Winsel, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 18. – P. 3235–3245.
94. Bertus, P. Ti(II)-Mediated Conversion of α -Heterosubstituted (O, N, S) Nitriles to Functionalized Cyclopropylamines. Effect of Chelation on the Cyclopropanation Step P. Bertus, J. Szymoniak // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, № 11. – P. 3965–3968.

95. Brandl, M. Convenient Preparation of α -Amino Acids with Bicyclopropylidene and Other Methylene-cyclopropane Moieties M. Brandl, S.I. Kozhushkov, M. Tamm, D.S. Yufit, A.K. Howard, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – № 12. – P. 2785–2795.
96. Анисимова, Н.А. Нахождение в природе, физиологическая активность и методы получения циклопропанкарбоновых α -аминокислот / Н.А. Анисимова, Л.И. Дейко, Т.В. Мандельштам // *Современные проблемы органической химии, Межвуз. сб. научн. тр. СПбГУ* – 1996, № 11. – С. 136–155.
97. Hoveyda, H.R. Optimization of the Potency and Pharmacokinetic Properties of a Macrocyclic Ghrelin Receptor Agonist (Part I): Development of Ulimorelin (TZP-101) from Hit to Clinic / H. R. Hoveyda, E. Marsault, R. Gagnon, A. P. Mathieu, M. Vézina, A. Landry, Z. Wang, K. Benakli, S. Beaubien, C. Saint-Louis, M. Brassard, J.-F. Pinault, L. Ouellet, S. Bhat, M. Ramaseshan, X. Peng, L. Foucher, S. Beauchemin, P. Bhérier, D. F. Veber, M. L. Peterson, G. L. Fraser // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54, № 24. – P. 8305–8320.
98. Howard-Jones, A. R. Interactions of Isopenicillin N Synthase with Cyclopropyl-Containing Substrate Analogues Reveal New Mechanistic Insight / A. R. Howard-Jones, J. M. Elkins, I. J. Clifton, P. L. Roach, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, P. J. Rutledge // *Biochemistry.* – 2007. – V. 46, № 16. – P. 4755–4762.
99. Xiong, Y. The discovery of a potent and selective lethal factor inhibitor for adjunct therapy of anthrax infection / Y. Xiong, J. Wiltsie, A. Woods, J. Guo, J. V. Pivnichny, W. Tang, A. Bansal, R. T. Cummings, B. R. Cunningham, A. M. Friedlander, C. M. Douglas, S. P. Salowe, D. M. Zaller, E. M. Scolnick, D. M. Schmatz, K. Bartizal, J. D. Hermes, M. MacCossa, K. T. Chapman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 4. – P. 964–968.
100. Vallin, K. S. A. N-1-Alkyl-2-oxo-2-aryl amides as novel antagonists of the TRPA1 receptor / K. S. A. Vallin, K. J. Sterky, E. Nyman, J. Bernström, R. From, C. Linde, A. B. E. Minidis, A. Nolting, K. Närhi, E. M. Santangelo, F. W. Sehgelmeble, D. Sohn, J. Strindlund, D. Weigelt // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 17. – P. 5485–5492.
101. Garbaccio, R. M. Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors. Part 3: Synthesis and evaluation of phenolic 2,4-diaryl-2,5-dihydropyrroles with reduced hERG binding and employment of a phosphate prodrug strategy for aqueous solubility / R.M. Garbaccio, M. E. Fraley, E. S. Tasber, C. M. Olson, W. F. Hoffman, K. L. Arrington, M. Torrent, C. A. Buser, E. S. Walsh, K. Hamilton, M. D. Schaber, C. Fernandes, R. B. Lobell, W. Tao, V. J. South, Y. Yan, L. C. Kuo, T. Prueksaritanont, D. E. Slaughter, C. Shu, D. C. Heimbrook, N. E. Kohl, H. E. Huber, G. D. Hartman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 7. – P. 1780–1783.
102. Ghidini, E. Discovery of Ipragliflozin (ASP1941): A novel C-glucoside with benzothiophene structure as a potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)

- inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus / E. Ghidini, M. Delcanale, R. De Fanti, A. Rizzi, M. Mazzuferi, D. Rodi, M. Simonato, M. Lipreri, F. Bassani, L. Battipaglia, M. Bergamaschia, G. Villetti // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14, № 10. – P. 3263–3279.
103. Cumming, J. N. Structure based design of iminohydantoin BACE1 inhibitors: Identification of an orally available, centrally active BACE1 inhibitor / J. N. Cumming, E. M. Smith, L. Wang, J. Misiaszek, J. Durkin, J. Pan, U. Iserloh, Y. Wu, Z. Zhu, C. Strickland, J. Voigt, X. Chen, M. E. Kennedy, R. Kuvelkar, L. A. Hyde, K. Cox, L. Favreau, M. F. Czarniecki, W. J. Greenlee, B. A. McKittrick, E. M. Parker, A. W. Stamford // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 7. – P. 2444–2449.
104. Pellicciari, R. Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Preliminary Pharmacological Characterization of All Possible 2-(2'-Sulfonocyclopropyl)glycine Stereoisomers as Conformationally Constrained L-Homocysteic Acid Analogs / R. Pellicciari, M. Marinozzi, A. Macchiarulo, M. C. Fulco, J. Gafarova, M. Serpi, G. Giorgi, S. Nielsen, C. Thomsen // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, № 19. – P. 4630–4641.
105. Amori, L. Synthesis and preliminary biological evaluation of (2S,1'R,2'S)- and (2S,1'S,2'R)-2-(2'-phosphonocyclopropyl)glycines, two novel conformationally constrained l-AP4 analogues / L. Amori, M. Serpi, M. Marinozzi, G. Costantino, M. G. Diaz, M. B. Hermit, C. Thomsen and R. Pellicciari // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 1. – P. 196–199.
106. Marinozzi, M. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of the four stereoisomers of (2S)-2-(2'-phosphono-3'-phenylcyclopropyl)glycine, the first class of 3'-substituted transC1'-2'-2-(2'-phosphonocyclopropyl)glycines / M. Marinozzi, M. Serpi, L. Amori, M. G. Diaz, G. Costantino, U. Meyer, P. J. Flor, F. Gasparini, R. Heckendorn, R. Kuhn, G. Giorgi, M. B. Hermit, C. Thomsen and R. Pellicciari // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15, № 9. – P. 3161–3170.
107. Satoh, T. Synthesis, including asymmetric synthesis, of 1-substituted cyclopentenes from cyclobutanones with one-carbon ring-expansion by 1,2-carbon-carbon insertion of magnesium carbenoids / T. Satoh, Y. Awata, Y. Kato, S. Ogata, M. Ishigaki, S. Sugiyama, H. Saitoh // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67, № 6. – P. 1102–1113.
108. Satoh, T. A versatile synthesis, including asymmetric synthesis, of bicyclo[n.1.0]alkanes from cyclic ketones via the magnesium carbenoid 1,3-CH insertion as a key reaction / T. Satoh, S. Ogata and D. Wakasugi // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47, № 40. – P. 7249–7253.
109. Ogata, S. A synthesis of bicyclo[n.1.0]alkanes having tert-butyl carboxylate or acetamide moiety via the intramolecular 1,3-CH insertion of magnesium carbenoids / S. Ogata, H. Saitoh, D. Wakasugi, T. Satoh // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64, № 24. – P. 5711–5720.

110. Limbach, M. High yielding selective access to spirocyclopropanated 5-oxopiperazine-2-carboxylates and 1,4-diazepane-2,5-diones from methyl 2-chloro-2-cyclopropylideneacetate / M. Limbach, V. S. Korotkov, M. Es-Sayed, A. de Meijere // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6, № 20. – P. 3816–3822.
111. Limbach, M. Facile synthesis of structurally diverse 5-oxopiperazine-2-carboxylates as dipeptide mimics and templates M. Limbach, A. V. Lygin, V. S. Korotkov, M. Es-Sayed, A. de Meijere // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7, № 16. – P. 3338–3342.
112. Nötzel, M. W. Part 151. Cyclopropyl Building Blocks for Organic Synthesis / M. W. Nötzel, D. Frank, T. Labahn, J. Magull, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 11. – P. 1683–1686.
113. Limbach, M. Addition of Indole to Methyl 2-Chloro-2-cyclopropylideneacetate en Route to Spirocyclopropanated Analogues of Demethoxyfunitremorgine C and Tadalafil / M. Limbach, S. Dalai, A. Janssen, M. Es-Sayed, J. Magull, and A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 3. – P. 610–617.
114. Larionov, O. V. Practical Syntheses of Both Enantiomers of Cyclopropylglycine and of Methyl 2-Cyclopropyl-2-N-Boc-iminoacetate O. V. Larionov, A. de Meijere // *Adv. Synth. Catal.* – 2006. – V. 348, № 9. – P. 1071–1078.
115. Limbach, M. Methyl 2-(Benzyloxycarbonylamino)-2-cyclopropylideneacetate: A Versatile Building Block for Cyclopropyl-Containing Amino Acids / M. Limbach, A. Lygin, M. Es-Sayed, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 9. – P. 1357–1364.
116. Shao, L.-X. Montmorillonite KSF-Catalyzed One-Pot, Three-Component, Aza-Diels–Alder Reactions of Methylene cyclopropanes with Arenecarbaldehydes and Arylamines / L.-X. Shao, M. Shi // *Adv. Synth. Catal.* – 2003. – V. 345, № 8. – P. 963–966.
117. Shi, M. The Lewis Acids Catalyzed Aza-Diels–Alder Reaction of Methylene cyclopropanes with Imines / M. Shi, L.-X. Shao, B. Xu // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5, № 4. – P. 579–582.
118. Zhu, Z.-B. Brønsted Acid or Solid Acid Catalyzed Aza-Diels–Alder Reactions of Methylene cyclopropanes with Ethyl (Arylimino)acetates / Z.-B. Zhu, L.-X. Shao, M. Shi. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – № 15. – P. 2576–2580.
119. Liu, T.-L. Stereoselective construction of a 5-aza-spiro[2,4]heptane motif via catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and ethyl cyclopropylidene acetate / T.-L. Liu, Z.-L. He, H.-Y. Tao, Y.-P. Cai, C.-J. Wang // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47, № 9. – P. 2616–2618.
120. Cordero, F. M. Synthesis of α -Cyclopropyl- β -homoprolines / F. M. Cordero, M. Salvati, C. Vurchio, A. de Meijere, A. Brandi // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74, № 11. – P. 4225–4231.

121. Zanolini, A. A New Three-Component Cascade Reaction to Yield 3-Spirocyclopropanated β -Lactams / A. Zanolini, A. Brandi, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 5. – P. 1251–1255.
122. Cordero, F.M. New Synthesis of β -Lactams by Ethylene Extrusion from Spirocyclopropane Isoxazolidines / F. M. Cordero, F. Pisaneschi, A. Goti, J. Ollivier, J. Salaun, A. Brandi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122, № 33. – P. 8075.
123. Brandi, A. Heterocycles from Alkylidenecyclopropanes / A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103, № 4. – P. 1213–1270.
124. Hartz, R. A. A Strategy to Minimize Reactive Metabolite Formation: Discovery of (S)-4-(1-Cyclopropyl-2-methoxyethyl)-6-[6-(difluoromethoxy)-2,5-dimethylpyridin-3-ylamino]-5-oxo-4,5-dihydropyrazine-2-carbonitrile as a Potent, Orally Bioavailable Corticotropin-Releasing Factor-1 Receptor Antagonist / R. A. Hartz, V. T. Ahuja, X. Zhuo, R. J. Mattson, D. J. Denhart, J. A. Deskus, V. M. Vrudhula, S. Pan, J. L. Ditta, Y.-Z. Shu, J. E. Grace, K. A. Lentz, S. Lelas, Y.-W. Li, T. F. Molski, S. Krishnananthan, H. Wong, J. Qian-Cutrone, R. Schartman, R. Denton, N. J. Lodge, R. Zaczek, J. E. Macor, J. J. Bronson // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52, № 23. – P. 7653–7668.
125. Leahy, D.K. Development of an Efficient Synthesis of Two CRF Antagonists for the Treatment of Neurological Disorders / D. K. Leahy, J. Li, J. B. Sausker, J. Zhu, M. A. Fitzgerald, C. Lai, F. G. Buono, A. Braem, N. de Mas, Z. Manaloto, E. Lo, W. Merkl, B.-N. Su, Q. Gao, A. T. Ng, R. A. Hartz // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2010. – V. 14, № 5. – P. 1221–1228.
126. Yoshida, K. Three-dimensional structure-activity relationship study of belactosin A and its stereo- and regioisomers: development of potent proteasome inhibitors by a stereochemical diversity-oriented strategy / K. Yoshida, K. Yamaguchi, A. Mizuno, Y. Unno, A. Asai, T. Sone, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7, № 9. – P. 1868–1877.
127. Watanabe, M. Synthesis of a series of 3,4-methanoarginines as side-chain conformationally restricted analogues of arginine / M. Watanabe, K. Yamaguchi, W. Tang, K. Yoshida, R. B. Silverman, M. Arisawa, S. Shuto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, № 20. – P. 5984–5988.
128. Kazuta, Y. Development of Versatile cis- and trans-Dicarbon-Substituted Chiral Cyclopropane Units: \square Synthesis of (1S,2R)- and (1R,2R)-2-Aminomethyl-1-(1H-imidazol-4-yl)cyclopropanes and Their Enantiomers as Conformationally Restricted Analogues of Histamine / Y. Kazuta, A. Matsuda, S. Shuto // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, № 5. – P. 1669–1677.

129. Yoshida, K. Synthesis of 2,3- and 3,4-Methanoamino Acid Equivalents with Stereochemical Diversity and Their Conversion into the Tripeptide Proteasome Inhibitor Belactosin A and Its Highly Potent Cis-Cyclopropane Stereoisomer / K. Yoshida, K. Yamaguchi, T. Sone, Y. Unno, A. Asai, H. Yokosawa, A. Matsuda, M. Arisawa, S. Shuto // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10, № 16. – P. 3571–3574.
130. Jibao, X. Synthesis of Cyclopropane-containing Building Blocks via Ir-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution Reaction / X. Jibao, Z. Chunxiang, Y. Shuli, Chin // *J. Chem.* – 2010. – V. 28, № 9. – P. 1525–1528.
131. Singh, O.V. Iridium(I)-catalyzed regio- and enantioselective allylic amidation / O. V. Singh, H. Han // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, № 40. – P. 7094–7098.
132. Parker, W. L. Preparation of (S)-1-Cyclopropyl-2-methoxyethanamine by a Chemoenzymatic Route Using Leucine Dehydrogenase / W. L. Parker, R. L. Hanson, S. L. Goldberg, T. P. Tully, A. Goswami // *Org. Process Res. Dev.* – 2012. – V. 16, № 3. – P. 464–469.
133. O'Donnell, M. J. The Synthesis of Amino Acid Derivatives by Catalytic Phase-Transfer Alkylations / M. J. O'Donnell, T. M. Eckrich // *Tetrahedron Lett.* – 1978. – V. 19, № 47. – P. 4625–4628.
134. Niwa, Y. Tandem N-Alkylation–C-Allylation Reaction of α -Imino Esters with Organoaluminums and Allyltributyltin / Y. Niwa, M. Shimizu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125, № 13. – P. 3720–3721.
135. Shimizu, M. Conjugated imines and iminium salts as versatile acceptors of nucleophiles / M. Shimizu, I. Hachiya, I. Mizota // *Chem. Commun.* – 2009. – № 8. – P. 874–889.
136. Shimizu, M. A New Synthetic Method for α -Alkoxy carbonyl Iminium Salt and Its Reaction with Nucleophiles / M. Shimizu, H. Itou, M. Miura // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, № 10. – P. 3296–3297.
137. Hata, S. Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Esters: Nucleophilic Addition to Iminium Salts Generated from Amino Ketene Silyl Acetals / S. Hata, H. Koyama, M. Shimizu // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76, № 23. – P. 9670–9677.
138. González, R. C3'-cis-Substituted carboxycyclopropyl glycines as metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists: Synthesis and SAR studies / R. González, I. Collado, B. L. de Uralde, A. Marcos, L. M. Martín-Cabrejas, C. Pedregal, J. Blanco-Urgoiti, J. Pérez-Castells, M. A. Fernández, Sh. L. Andis, B.G. Johnson, R. A. Wright, D. D. Schoepp, J. A. Monn // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13, № 23. – P. 6556–6570.
139. Collado, I. 2S,1'S,2'R,3'R)-2-(2'-Carboxy-3'-hydroxymethylcyclopropyl) Glycine Is a Highly Potent Group 2 and 3 Metabotropic Glutamate Receptor Agonist with Oral Activity / I. Collado, C. Pedregal, A. B. Bueno, A. Marcos, R. González, J. Blanco-Urgoiti, J. Pérez-

- Castells, D. D. Schoepp, R. A. Wright, B. G. Johnson, A. Kingston, E. D. Moher, D. W. Hoard // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, № 2. – P. 456–466.
140. Risgaard, R. Development of 2'-Substituted (2S,1'R,2'S)-2- (Carboxycyclopropyl)glycine Analogues as Potent N-Methyl-D-aspartic Acid Receptor Agonists / R. Risgaard, S. D. Nielsen, K. B. Hansen, C.M. Jensen, B. Nielsen, S.F. Traynelis, R.P. Clausen // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56, № 10. – P. 4071–4081.
141. Wheeler, W. G. (2S,1'S,2'R,3'R)-2(2'-Carboxy-3'-hydroxymethylcyclopropyl)glycine-[3H], a potent and selective radioligand for labeling group 2 and 3 metabotropic glutamate receptors / W. J. Wheeler, D. K. Clodfelter, P. Kulanthaivel, C. Pedregal, E. A. Stoddard, R. A. Wright, D. D. Schoepp // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15, № 2. – P. 349–351.
142. Wang, J.-Q. Radiosynthesis of PET radiotracer as a prodrug for imaging group II metabotropic glutamate receptors in vivo / J.-Q. Wang, Zh. Zhang, D. Kuruppu, A.-L. Brownell // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 5. – P. 1958–1962.
143. Avery, T. D. A Concise Route to β -Cyclopropyl Amino Acids Utilizing 1,2-Dioxines and Stabilized Phosphonate Nucleophiles / T. D. Avery, B. W. Greatrex, D. S. Pedersen, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73, № 7. – P. 2633–2640.
144. Stanley, N. J. A new metabotropic glutamate receptor agonist with in vivo anti-allodynic activity / N. J. Stanley, M. R. Hutchinson, T. Kvist, B. Nielsen, J. M. Mathiesen, H. Bräuner-Osborne, T. D. Avery, E. R. T. Tiekink, D. S. Pedersen, R. J. Irvine, A. D. Abell, D. K. Taylor // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18, № 16. – P. 6089–6098.
145. Pellicciari, R. Design, synthesis and preliminary evaluation of novel 3'-Substituted carboxycyclopropylglycines as antagonists at group 2 metabotropic glutamate receptors / R. Pellicciari, G. Costantino, M. Marinozzi, A. Macchiarulo, L. Amori, P. Josef Flor, F. Gasparini, R. Kuhn, S. Urwyler // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – V. 11, № 24. – P. 3179–3182.
146. Ornstein, P.L. 2-Substituted (2SR)-2-Amino-2-((1SR,2SR)-2-carboxycycloprop-1-yl)glycines as Potent and Selective Antagonists of Group II Metabotropic Glutamate Receptors. 1. Effects of Alkyl, Arylalkyl, and Diarylalkyl Substitution / P. L. Ornstein, T. J. Bleisch, M. B. Arnold, R. A. Wright, B. G. Johnson, D. D. Schoepp // *J. Med. Chem.* – 1998. – V. 41, № 3. – P. 346–357.
147. Sakagami, K. Synthesis, in vitro pharmacology, and pharmacokinetic profiles of 2-[1-amino-1-carboxy-2-(9H-xanthen-9-yl)-ethyl]-1-fluorocyclopropanecarboxylic acid and its 6-heptyl ester, a potent mGluR2 antagonist / K. Sakagami, A. Yasuhara, Sh. Chaki, R. Yoshikawa, Ya. Kawakita, A. Saito, T. Taguchi, A. Nakazato // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, № 8. – P. 4359–4366.

148. Saito, A. A stereoselective preparation of 1-fluorocyclopropane-1-carboxylate derivatives through radical addition of fluoroiodoacetate to alkenes followed by intramolecular substitution reaction / A. Saito, H. Ito, T. Taguchi // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57, № 35. – P. 7487–7493.
149. Bucherer, H. T. Syntheses of hydantoins I. Reactions of α -hydroxy and α -aminonitriles / H. T. Bucherer, W. J. Steiner // *J. Prakt. Chem.* – 1934. – B. 140. – S. 291–316.
150. Chanthamath, S. Highly Stereoselective Synthesis of Cyclopropylphosphonates Catalyzed by Chiral Ru(II)-Pheox Complex / S. Chanthamath, S. Ozaki, K. Shibatani, S. Iwasa // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16, № 11. – P. 3012–3015.
151. Midura, W. H. Asymmetric synthesis of conformationally constrained L-AP4 analogues using chiral sulfinyl auxiliary / W. H. Midura, J. Krysiak, A. Rzewnicka, A. Supeł, P. Łyżwa, A. M. Ewas // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69, № 2. – P. 730–737.
152. Little, R. D. MIRC (Michael Initiated Ring Closure) Reactions Formation of Three, Five, Six and Seven Membered Rings / R. D. Little, J. R. Dawson // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – V. 21, № 27. – P. 2609–2612.
153. Lucas, S. Allenyl ketones as versatile Michael acceptors for the addition of chelated enolates / S. Lucas, U. Kazmaier // *Synlett.* – 2006. – № 2. – P. 255–258.
154. Schmidt, C. Efficient Stereoselective Syntheses of Constrained Glutamates via Michael-Induced Ring Closing Reactions / C. Schmidt, U. Kazmaier // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – № 5. – P. 887–894.
155. Kazmaier, U. Synthesis of Furanoid Amino Acids via a Domino Michael-/ Aldol-Addition/Cyclization-Approach / U. Kazmaier, C. Schmidt // *Synlett.* – 2009. – № 16. – P. 2625–2628.
156. Kumar, P. Enantio- and diastereocontrolled conversion of chiral epoxides to trans-cyclopropane carboxylates: application to the synthesis of cascarillic acid, grenadamide and L-(–)-CCG-II / P. Kumar, A. Dubey, A. Harbindu. // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10, № 34. – P. 6987–6994.
157. Dominguez, C. Methyl Substitution of 2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane 2,6-Dicarboxylate (LY354740) Determines Functional Activity at Metabotropic Glutamate Receptors: □ Identification of a Subtype Selective mGlu2 Receptor Agonist / C. Dominguez, L. Prieto, M. J. Valli, S. M. Massey, M. Bures, R. A. Wright, B. G. Johnson, S. L. Andis, A. Kingston, D. D. Schoepp, J. A. Monn // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48, № 10. – P. 3605–3612.
158. Monn, J. A. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): □ A Potent, Selective, and Orally Active Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Agonist Possessing Anticonvulsant and Anxiolytic Properties / J. A. Monn, M. J. Valli, S. M. Massey, R. A.

- Wright, C. R. Salhoff, B. G. Johnson, T. Howe, C. A. Alt, G. A. Rhodes, R. L. Robey, K. R. Griffey, J. P. Tizzano, M. J. Kallman, D. R. Helton, D. D. Schoepp // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40, № 4. – P. 528–537.
159. Henry, S.S. Improved Synthesis of C4 α - and C4 β -Methyl Analogues of 2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylate / S. S. Henry, M. D. Brady, D. L. T. Laird, J. C. Ruble, D. L. Varie, J. A. Monn // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14, № 11. – P. 2662–2665.
160. Monn, J. A. Synthesis and Pharmacological Characterization of C4-Disubstituted Analogs of 1S,2S,5R,6S-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylate: Identification of a Potent, Selective Metabotropic Glutamate Receptor Agonist and Determination of Agonist-Bound Human mGlu2 and mGlu3 Amino Terminal Domain Structures / J. A. Monn, M. R. Reinhard, S. S. Henry, P. J. Goldsmith, C. D. Beadle, L. Walton, T. Man, H. Rudyk, B. Clark, D. Tupper, S. R. Baker, C. Lamas, C. Montero, A. Marcos, J. Blanco, M. Bures, D. K. Clawson, S. Atwell, F. Lu, J. Wang, M. Russell, B. A. Heinz, X. Wang, J. H. Carter, C. Xiang, J. T. Catlow, S. Swanson, H. Sanger, L. M. Broad, M. P. Johnson, K. L. Knopp, R. M. A. Simmons, B. G. Johnson, D. B. Shaw, D. L. McKinzie // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58, № 4. – P. 1776–1794.
161. Monn, J. A. Synthesis and Pharmacological Characterization of 4-Substituted-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-Dicarboxylates: Identification of New Potent and Selective Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Agonists / J. A. Monn, M. J. Valli, S. M. Massey, J. Hao, M. R. Reinhard, M. G. Bures, B. A. Heinz, X.-S. Wang, J. H. Carter, B. G. Getman, G. A. Stephenson, M. Herin, J. T. Catlow, S. Swanson, B. G. Johnson, D. L. McKinzie, S. S. Henry // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56, № 11. – P. 4442–4455.
162. Monn, J. A. Synthesis and Pharmacological Characterization of C4-(Thiotriazolyl)-Substituted-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-Dicarboxylates. Identification of (1R,2S,4R,5R,6R)-2-Amino-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY2812223), a Highly Potent, Functionally Selective mGlu2 Receptor Agonist / J. A. Monn, L. Prieto, L. Taboada, J. Hao, M. R. Reinhard, S. S. Henry, C. D. Beadle, L. Walton, T. Man, H. Rudyk, B. Clark, D. Tupper, S. R. Baker, C. Lamas, C. Montero, A. Marcos, J. Blanco, M. Bures, D. K. Clawson, S. Atwell, F. Lu, J. Wang, M. Russell, B. A. Heinz, X. Wang, J. H. Carter, B. G. Getman, J. T. Catlow, S. Swanson, B. G. Johnson, D. B. Shaw, D. L. McKinzie // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58, № 18. – P. 7526–7548.
163. Wheeler, W. J. The synthesis of isotopically labeled (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-carboxylic acid and its 2-oxa- and 2-thia-analogs / W. J. Wheeler, D. D. O'Bannon, J. H.

- Kennedy, J. A. Monn, R. W. Tharp-Taylor, M. J. Valli, F. Kuo // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2005. – V. 48, № 8. – P. 605–620.
164. Wheeler, W. J. The synthesis of three isotopomers of LY354740, a potent and selective group II metabotropic glutamate receptor agonist / W. J. Wheeler, J. A. Monn, M. J. Valli, D. D. O'Bannon // *Abstracts of the 5th Int. Conf. Isotopes (25–29 April, 2005).* – Brussels, 2005. – P. 18.
165. Wheeler, W. J. The synthesis of C-14 labeled LY379268 and LY389795, potent and selective group II metabotropic glutamate receptor agonists / W. J. Wheeler, M. C. Spence, F. Kuo // *Abstracts of the 5th Int. Conf. Isotopes (25–29 April, 2005).* – Brussels, 2005. – P. 18.
166. Yasuhara, A. Synthesis, in vitro pharmacology, and structure–activity relationships of 2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivatives as mGluR2 antagonists / A. Yasuhara, K. Sakagami, R. Yoshikawa, Sh. Chaki, M. Nakamura, A. Nakazato // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14, № 10. – P. 3405–3420.
167. Tan, L. Stereoselective Syntheses of Highly Functionalized Bicyclo[3.1.0]hexanes: □ A General Methodology for the Synthesis of Potent and Selective mGluR2/3 Agonists / L. Tan, N. Yasuda, N. Yoshikawa, F. W. Hartner, K. K. Eng, W. R. Leonard, F.-R. Tsay, R. P. Volante, R. D. Tillyer. // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70, № 20. – P. 8027–8034.
168. Monn, J. A. Synthesis and Metabotropic Glutamate Receptor Activity of S-Oxidized Variants of (–)-4-Amino-2-thiabicyclo-[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylate: □ Identification of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Agonists for mGlu2/3 Receptors / J. A. Monn, S. M. Massey, M. J. Valli, S. S. Henry, G. A. Stephenson, M. Bures, M. Hérin, J. Catlow, D. Giera, R. A. Wright, B. G. Johnson, Sh. L. Andis, A. Kingston, D. D. Schoepp // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, № 2. – P. 233–240.
169. Waser, M. Process Development for a Key Synthetic Intermediate of LY2140023, a Clinical Candidate for the Treatment of Schizophrenia / M. Waser, E. D. Moher, S. S. K. Borders, M. M. Hansen, D. W. Hoard, M. E. Laurila, M. E. LeTourneau, R. D. Miller, M. L. Phillips, K. A. Sullivan, J. A. Ward, Ch. Xie, Ch. A. Bye, T. Leitner, B. Herzog-Krimbacher, M. Kordian, M. Müllner // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15, № 6. – P. 1266–1274.
170. Krysiak, J. Constrained cycloalkyl analogues of glutamic acid: stereocontrolled synthesis of (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740) and its 6-phosphonic acid analogue / J. Krysiak, W. H. Midura, W. Wiczorek, L. Sieroń, M. Mikołajczyk // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2010. – V. 21, № 11/12. – P. 1486–1493.
171. Sakagami, K. Scalable Synthesis of (+)-2-Amino-3-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid as a Potent and Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor

- Agonist / K. Sakagami, T. Kumagai, T. Taguchi, A. Nakazato // *Chem. Farm. Bull.* – 2007. – V. 55, № 1. – P. 37–43.
172. Bueno, A.B. Dipeptides as Effective Prodrugs of the Unnatural Amino Acid (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740), a Selective Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist / A. B. Bueno, I. Collado, A. de Dios, C. Domínguez, J. A. Martín, L. M. Martín, M. A. Martínez-Grau, C. Montero, C. Pedregal, J. Catlow, D. S. Coffey, M. P. Clay, A. H. Dantzig, T. Lindstrom, J. A. Monn, H. Jiang, D. D. Schoepp, R. E. Stratford, L. B. Tabas, J. P. Tizzano, R. A. Wright, M. F. Herin // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48, №16. – P. 5305–5320.
173. Coffey, D.S. An efficient synthesis of LY544344·HCl: a prodrug of mGluR2 agonist LY354740 / D. S. Coffey, M. K. Hawk, S. W. Pedersen, R. K. Vaid // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46, № 43. – P. 7299–7302.
174. Fennell, J.W. Use of Silyl Ester and Enamine Protection for an Efficient Alternate Synthesis of (1S,2S,5R,6S)-2-[(2'S)-(2'-Amino)propionyl]aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid Hydrochloride (LY544344·HCl) / J. W. Fennell, M. J. Semo, D. D. Wirth, R. K. Vaid // *Synthesis.* – 2006. – № 16. – P. 2659–2664.
175. Hao, J. Simple conversion of fully protected amino acids to zwitterions / J. Hao, M. Reinhard, S. S. Henry, E. P. Seest, M. D. Belvo, J. A. Monn // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53, № 12. – P. 1433–1434.
176. Fell, M.J. Activation of metabotropic glutamate (mGlu)₂ receptors suppresses histamine release in limbic brain regions following acute ketamine challenge / M. J. Fell, J. S. Katner, B. G. Johnson, A. Khilevich, J. M. Schkeryantz, K. W. Perry, K. A. Svensson // *Neuropharmacology.* – 2010. – V. 58, № 3. – P. 632–639.
177. Nordquist, R. E. Pharmacological characterization of senktide-induced tail whips / R. E. Nordquist, T. M. Ballard, B. Algeyer, M. Pauly-Evers, L. Ozmen, W. Spooren // *Neuropharmacology.* – 2010. – V. 58, № 1. – P. 259–267.
178. Erikson, A. H. The intestinal absorption of a prodrug of the mGlu_{2/3} receptor agonist LY354740 is mediated by PEPT1: In situ rat intestinal perfusion studies / A. H. Eriksson, M. V. S. Varma, E. J. Perkins, C. L. Zimmerman // *J. Pharm. Sci.* – 2010. – V. 99, № 3. – P. 1574–1581.
179. Fischer, B. D. Morphine in Combination with Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists on Schedule-Controlled Responding and Thermal Nociception / B. D. Fischer, E. I. Zimmerman, M. J. Picker, L. A. Dykstra // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – V. 324, № 2. – P. 732–739.
180. Rorick-Kehn, L. M. Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of a Structurally Novel, Potent, and Selective Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Agonist: In Vitro

- Characterization of Agonist (-)-(1R,4S,5S,6S)-4-Amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]-hexane-4,6-dicarboxylic Acid (LY404039 / L. M. Rorick-Kehn, B. G. Johnson, J. L. Burkey, R. A. Wright, D. O. Calligaro, G. J. Marek, E. S. Nisenbaum, J. T. Catlow, A. E. Kingston, D. D. Giera, M. F. Herin, J. A. Monn, D. L. McKinzie, D. D. Schoepp // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – V. 321, № 1. – P. 308–317.
181. Liechti, M.E. Interactive effects of the mGlu5 receptor antagonist MPEP and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 on nicotine self-administration and reward deficits associated with nicotine withdrawal in rats / M. E. Liechti, A. Markou // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – V. 554, № 2–3. – P. 164–174.
182. Bernalov, A. Habituation Deficits Induced by Metabotropic Glutamate Receptors 2/3 Receptor Blockade in Mice: Reversal by Antipsychotic Drugs / A. Bernalov, A.-L. Jongen-Rêlo, M. van Gaalen, S. Harich, H. Schoemaker, G. Gross // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – V. 320, № 2. – P. 944–950.
183. Erreger, K. Subunit-Specific Agonist Activity at NR2A-, NR2B-, NR2C-, and NR2D-Containing N-Methyl-d-aspartate Glutamate Receptors / K. Erreger, M. T. Geballe, A. Kristensen, P. E. Chen, K. B. Hansen, C. J. Lee, H. Yuan, P. Le, P. N. Lyuboslavsky, N. Micale, L. Jørgensen, R. P. Clausen, D. J. A. Wyllie, J. P. Snyder, S. F. Traynelis // *Mol. Pharmacol.* – 2007. – V. 72, № 4. – P. 907–920.
184. Rorick-Kehn, L. M. Improved Bioavailability of the mGlu2/3 Receptor Agonist LY354740 Using a Prodrug Strategy: In Vivo Pharmacology of LY544344 / L. M. Rorick-Kehn, E. J. Perkins, K. M. Knitowski, J. C. Hart, B. G. Johnson, D. D. Schoepp, D. L. McKinzie // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – V. 316, № 2. – P. 905–913.
185. Adewale, A.S. Pharmacological Stimulation of Group II Metabotropic Glutamate Receptors Reduces Cocaine Self-Administration and Cocaine-Induced Reinstatement of Drug Seeking in Squirrel Monkeys / A. S. Adewale, D. M. Platt, R. D. Spealman. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – V. 318, № 2. – P. 922–931.
186. Fujimoto, Y. Synthesis and x-ray analysis of cis-3,4-methylene-L-proline, the new natural amino acid from horse chestnuts, and of its trans isomer / Y. Fujimoto, F. Irreverre, J. M. Karle, I. L. Karle, B. Witkop // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93, № 14. – P. 3471–3477.
187. Cheng, H. The development and SAR of pyrrolidine carboxamide 11 β -HSD1 inhibitors / H. Cheng, J. Hoffman, P. Le, S. K. Nair, S. Cripps, J. Matthews, C. Smith, M. Yang, S. Kupchinsky, K. Dress, M. Edwards, B. Cole, E. Walters, C. Loh, J. Ermolieff, A. Fanjul, G. B. Bhat, J. Herrera, T. Pauly, N. Hosea, G. Paderes, P. Rejto // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 9. – P. 2897–2902.
188. Ghosal, A. Characterization of Human Liver Enzymes Involved in the Biotransformation of Boceprevir, a Hepatitis C Virus Protease Inhibitor / A. Ghosal, Y. Yuan, W. Tong, A.-D.

- Su, C. Gu, S. K. Chowdhury, N. S. Kishnani, K. B. Alton // *Drug Metabol. Dispos.* – 2011. – V. 39, № 3. – P. 510–521.
189. Laurent, D. R. St. HCV NS5A replication complex inhibitors. Part 2: Investigation of stilbene prolinamides / D. R. St. Laurent, M. Belema, M. Gao, J. Goodrich, R. Kakarla, J. O. Knipe, J. A. Lemm, M. Liu, O. D. Lopez, V. N. Nguyen, P. T. Nower, D. O'Boyle II, Y. Qiu, J. L. Romine, M. H. Serrano-Wu, J.-H. Sun, L. Valera, F. Yang, X. Yang, N. A. Meanwell, L. B. Snyder // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 19. – P. 6063–6066.
190. Romine, J. L. Inhibitors of HCV NS5A: From Iminothiazolidinones to Symmetrical Stilbenes / J. L. Romine, D. R. St. Laurent, J. E. Leet, S. W. Martin, M. H. Serrano-Wu, F. Yang, M. Gao, D. R. O'Boyle, J. A. Lemm, J.-H. Sun, P. T. Nower, X. Huang, M. S. Deshpande, N. A. Meanwell, L. B. Snyder // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 2, № 3. – P. 224–229.
191. Arasappan, A. Practical and efficient method for amino acid derivatives containing β -quaternary center: application toward synthesis of hepatitis C virus NS3 serine protease inhibitors / A. Arasappan, S. Venkatraman, A. I. Padilla, W. Wu, T. Meng, Y. Jin, J. Wong, A. Prongay, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, № 36. – P. 6343–6347.
192. Vela'zquez, F. Application of Ring-Closing Metathesis for the Synthesis of Macrocyclic Peptidomimetics as Inhibitors of HCV NS3 Protease / F. Vela'zquez, S. Venkatraman, W. Wu, M. Blackman, A. Prongay, V. Girijavallabhan, N.-Y. Shih, F. G. Njoroge // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9, № 9. – P. 3061–3064.
193. Bogen, S. Hepatitis C virus NS3-4A serine protease inhibitors: SAR of new P1 derivatives of SCH 503034 / S. Bogen, A. Arasappan, W. Pan, S. Ruan, A. Padilla, A. K. Saksena, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18, № 14. – P. 4219–4223.
194. Venkatraman, S. Potent inhibitors of HCV-NS3 protease derived from boronic acids / S. Venkatraman, W. Wu, A. Prongay, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, № 1. – P. 180–183.
195. Arasappan, A. Toward Second Generation Hepatitis C Virus NS3 Serine Protease Inhibitors: Discovery of Novel P4 Modified Analogues with Improved Potency and Pharmacokinetic Profile / A. Arasappan, A. I. Padilla, E. Jao, F. Bennett, S. L. Bogen, K. X. Chen, R. E. Pike, M. Sannigrahi, J. Soares, S. Venkatraman, B. Vibulbhan, A. K. Saksena, V. Girijavallabhan, X. Tong, K.-C. Cheng, F. G. Njoroge // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52, № 9. – P. 2806–2817.

196. Bogen, S. L. Toward the Back-Up of Boceprevir (SCH 503034): Discovery of New Extended P4-Capped Ketoamide Inhibitors of Hepatitis C Virus NS3 Serine Protease with Improved Potency and Pharmacokinetic Profiles / S. L. Bogen, W. Pan, S. Ruan, L. G. Nair, A. Arasappan, F. Bennett, K. X. Chen, E. Jao, S. Venkatraman, B. Vibulbhan, R. Liu, K.-C. Cheng, Z. Guo, X. Tong, A. K. Saksena, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52, № 12. – P. 3679–3688.
197. Ren, S. Synthesis of [¹⁴C]boceprevir, [¹³C₃]boceprevir, and [D₉]boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor / S. Ren, P. Royster, C. Lavey, D. Hesk, P. McNamara, D. Koharski, V. Truong, S. Borges // *J. Label Compd. Radiopharm.* – 2012. – V. 55, № 3. – P. 108–114.
198. Nair, L. G. Design and synthesis of novel fluoro amino acids: synthons for potent macrocyclic HCV NS3 protease inhibitors / L. G. Nair, S. Bogen, F. Bennett, K. Chen, B. Vibulbhan, Y. Huang, W. Yang, R. J. Doll, N.-Y. Shih, F. G. Njoroge // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51, № 23. – P. 3057–3061.
199. Nair, L. G. Synthesis of sterically hindered 3,5,5-trimethyl 2,6-dioxo tetrahydro pyrimidine as HCV protease inhibitors / L. G. Nair, S. Bogen, R. J. Doll, N.-Y. Shih, F. G. Njoroge // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51, № 9. – P. 1276–1279.
200. Luo, X. Practical Synthesis of Quinoxalinones via Palladium-Catalyzed Intramolecular N-Arylations / X. Luo, E. Chenard, P. Martens, Y.-X. Cheng, M. J. Tomaszewski // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12, № 16. – P. 3574–3577.
201. Arasappan, A. Discovery of Narlaprevir (SCH 900518): A Potent, Second Generation HCV NS3 Serine Protease Inhibitor / A. Arasappan, F. Bennett, S. L. Bogen, S. Venkatraman, M. Blackman, K. X. Chen, S. Hendrata, Y. Huang, R. M. Huelgas, L. Nair, A. I. Padilla, W. Pan, R. Pike, P. Pinto, S. Ruan, M. Sannigrahi, F. Velazquez, B. Vibulbhan, W. Wu, W. Yang, A. K. Saksena, V. Girijavallabhan, N.-Y. Shih, J. Kong, T. Meng, Y. Jin, J. Wong, P. McNamara, A. Prongay, V. Madison, J. J. Piwinski, K.-C. Cheng, R. Morrison, B. Malcolm, X. Tong, R. Ralston, F. G. Njoroge // *Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 1, № 2. – P. 64–69.
202. Velazquez, F. Cyclic Sulfones as Novel P3-Caps for Hepatitis C Virus NS3/4A (HCV NS3/4A) Protease Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Inhibitors with Improved Potency and Pharmacokinetic Profiles / F. Velazquez, M. Sannigrahi, F. Bennett, R. G. Lovey, A. Arasappan, S. Bogen, L. Nair, S. Venkatraman, M. Blackman, S. Hendrata, Y. Huang, R. Huelgas, P. Pinto, K.-C. Cheng, X. Tong, A. T. McPhail, F. G. Njoroge // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53, № 8. – P. 3075–3085.
203. Nair, L. G. P4 capped amides and lactams as HCV NS3 protease inhibitors with improved potency and DMPK profile / L. G. Nair, M. Sannigrahi, S. Bogen, P. Pinto, K. X. Chen, A.

- Prongay, X. Tong, K.-C. Cheng, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 2. – P. 567–570.
204. Mandal, P. K. Potent and Selective Phosphopeptide Mimetic Prodrugs Targeted to the Src Homology 2 (SH2) Domain of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 / P. K. Mandal, F. Gao, Z. Lu, Z. Ren, R. Ramesh, J. S. Birtwistle, K. K. Kaluarachchi, X. Chen, R. C. Bast, W. S. Liao, J. S. McMurray // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54, № 10. – P. 3549–3563.
205. Brackmann, F. An Access to 3,4-(Aminomethano)proline in Racemic and Enantiomerically Pure Form / F. Brackmann, H. Schill, A. de Meijere // *Chem. Eur. J.* – 2005. – V. 11, № 22. – P. 6593–6600.
206. Chen, K. X. Potent and selective small molecule NS3 serine protease inhibitors of Hepatitis C virus with dichlorocyclopropylproline as P2 residue / K. X. Chen, B. Vibulbhan, W. Yang, K.-C. Cheng, R. Liu, J. Pichardo, N. Butkiewicz, F. G. Njoroge // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, № 4. – P. 1874–1883.
207. Mihailiuk, P.K. Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Proline Analogues as ¹⁹F NMR Labels for Peptides in the Polyproline II Conformation / P. K. Mihailiuk, S. Afonin, G. V. Palamarchuk, O. V. Shishkin, A. S. Ulrich, I.V. Komarov // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47, № 31. – P. 5765–5851.
208. Zhang, R. Cyclopropanation Reactions of Pyroglutamic Acid-Derived Synthons with Akylidene Transfer Reagents / R. Zhang, A. Mamai, J. S. Madalengoitia // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, № 2. – P. 547–555.
209. Zhang, R. Pseudo-A(1,3) Strain as a Key Conformational Control Element in the Design of Poly-l-proline Type II Peptide Mimics / R. Zhang, F. Brownwell, J. S. Madalengoitia / *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120, № 16. – P. 3894–3902.
210. Flemer, S. Strategies for the Solid-Phase Diversification of Poly-l-proline-Type II Peptide Mimic Scaffolds and Peptide Scaffolds Through Guanidinylation / S. Flemer, A. Wurthmann, A. Mamai, J. S. Madalengoitia // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73, № 19. – P. 7593–7602.
211. Venkatraman, S. Discovery of (1R,5S)-N-[3-Amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]-3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2(S)-carboxamide (SCH 503034), a Selective, Potent, Orally Bioavailable Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor: □ A Potential Therapeutic Agent for the Treatment of Hepatitis C Infection / S. Venkatraman, S. L. Bogen, A. Arasappan, F. Bennett, K. Chen, E. Jao, Y.-T. Liu, R. Lovey, S. Hendrata, Y. Huang, W. Pan, T. Parekh, P. Pinto, V. Popov, R. Pike, S. Ruan, B. Santhanam, B. Vibulbhan, W. Wu, W. Yang, J. Kong, X. Liang, J. Wong, R. Liu, N. Butkiewicz, R. Chase, A. Hart, S.

- Agrawal, P. Ingravallo, J. Pichardo, R. Kong, B. Baroudy, B. Malcolm, Z. Guo, A. Prongay, V. Madison, L. Broske, X. Cui, K.-C. Cheng, Y. Hsieh, J.-M. Brisson, D. Prelusky, W. Korfmacher, R. White, S. Bogdanowich-Knipp, A. Pavlovsky, P. Bradley, A. K. Saksena, A. Ganguly, J. Piwinski, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49, № 20. – P. 6074–6086.
212. Morgan, A. J. Design and synthesis of deuterated boceprevir analogs with enhanced pharmacokinetic properties / A. J. Morgan, S. Nguyen, V. Uttamsingh, G. Bridson, S. Harbeson, R. Tung, C. E. Masse // *J. Label. Comp. Radiopharm.* – 2011. – V. 54, № 9. – P. 613–624.
213. Oba, M. Novel stereocontrolled approach to conformationally constrained analogues of l-glutamic acid and l-proline via stereoselective cyclopropanation of 3,4-didehydro-l-pyroglutamic ABO ester / M. Oba, N. Nishiyama, K. Nishiyama // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61, № 35. – P. 8456–8464.
214. Brackmann, F. An Improved Synthesis of 3,4-(Aminomethano)proline and Its Incorporation into Small Oligopeptides / F. Brackmann, N. Colombo, C. Cabrele, A. de Meijere // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – № 19. – P. 4440–4450.
215. Hendrata, S. Syntheses of dipeptides containing (1R,5S)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxylic acid (4), (1R,5S)-spiro[3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6,1'-cyclopropane]-2(S)-carboxylic acid (5) and (1S,5R)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2(S)-carboxylic acid (6) / S. Hendrata, F. Bennett, Y. Huang, M. Sannigrahi, P. A. Pinto, T.-M. Chang, C. A. Evans, R. Osterman, A. Buevich, A. T. McPhail // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47, № 36. – P. 6469–6472.
216. Eckert, M. Tandem Catalytic Carbene Addition/Bicyclization of Enynes. One-Step Synthesis of Fluorinated Bicyclic Amino Esters by Ruthenium Catalysis / M. Eckert, F. Monnier, G. T. Shchetnikov, I. D. Titanyuk, S. N. Osipov, L. Toupet, S. Derier, P. H. Dixneuf // *Org. Lett.* – 2005 – V. 7, № 17. – P. 3741–3743.
217. Eckert, M. Ruthenium-Catalysed Synthesis of Fluorinated Bicyclic Amino Esters through Tandem Carbene Addition/Cyclopropanation of Enynes / M. Eckert, S. Moulin, F. Monnier, I. D. Titanyuk, S. N. Osipov, T. Roisnel, L. Toupet, S. Derier, P. H. Dixneuf // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17, № 34. – P. 9456–9462.
218. Bray, C. V. One-Step Synthesis of Strained Bicyclic Carboxylic and Boronic Amino Esters via Ruthenium-Catalysed Tandem Carbene Addition/Cyclopropanation of Enynes / C. V. Bray, H. Klein, P.H. Dixneuf, A. Mace, F. Berree, B. Carboni, S. Derien // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354, № 10. – P. 1919–1925.

219. Nair, L. G. A Facile and Efficient Synthesis of 3,3-Dimethyl Isopropylidene Proline From (+)-3-Carene / L. G. Nair, A. Saksena, R. Lovey, M. Sannigrahi, J. Wong, J. Kong, X. Fu, V. Girijavallabhan // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75, № 4. – P. 1285–1288.
220. Li, T. Efficient, Chemoenzymatic Process for Manufacture of the Boceprevir Bicyclic [3.1.0]Proline Intermediate Based on Amine Oxidase-Catalyzed Desymmetrization / T. Li, J. Liang, A. Ambrogelly, T. Brennan, G. Gloor, G. Huisman, J. Lalonde, A. Lekhal, B. Mijts, S. Muley, L. Newman, M. Tobin, G. Wong, A. Zaks, X. Zhang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134, № 14. – P. 6467–6472.
221. Rudolph, U. Diversity and Functions of GABA Receptors: A Tribute to Hanns Möhler, Part A / U. Rudolph. – Academic Press, 2015. – 282 p.
222. Rudolph, U. Diversity and Functions of GABA Receptors: A Tribute to Hanns Möhler, Part B / U. Rudolph. – Academic Press, 2015. – 284 p.
223. Möhler, H. Different role of GABA receptors in anxiety / D. S. Charney, P. Sklar, J. D. Buxbaum, E. J. Nestler // *Neurobiology of mental illness.* – Oxford University press, 2013. – P. 567–579.
224. Atack, J. R. GABAA receptor $\alpha 2/\alpha 3$ subtype-selective modulators as potential non-sedating anxiolytics / J. R. Atack // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2010. – № 2. – P. 231–260.
225. Atack, J. R. GABAA receptor subtype-selective modulators. I. $\alpha 2/\alpha 3$ -selective agonists as non-sedating anxiolytics / J. R. Atack // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2011. – V. 11, № 9. – P. 1176–1202.
226. Atack, J. R. GABAA receptor subtype-selective modulators. II. $\alpha 5$ -selective inverse agonists for cognition enhancement / J. R. Atack // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2011. – V. 11, № 9. – P. 1203–1214.
227. Atack, J. R. GABA(A) receptor subtype-selective efficacy: TPA023, an $\alpha 2/\alpha 3$ selective non-sedating anxiolytic and $\alpha 5$ IA, an $\alpha 5$ selective cognition enhancer / J. R. Atack // *CNS Neurosci. Ter.* – 2008. – V. 14, № 1. – P. 25–35.
228. Möhler, H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential / H. Möhler // *Neuropharmacology.* – 2012. – V. 62, № 1. – P. 42–53.
229. Rudolph, U. GABAA receptor subtypes: Therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism / U. Rudolph, H. Möhler // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – № 54. – P. 483–507.
230. Möhler, H. The rise of new GABA pharmacology / H. Möhler // *Neuropharmacology.* – 2011. – V. 60, № 7/8. – P. 1042–1049.

231. Liu, S. Structure-activity relationships for inhibition of papain by peptide Michael acceptors / S. Liu, R.P. Hanzlik // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35, № 6. – P. 1067–1075.
232. Höfling, S. B. Heinrich. Radiochemical F-fluoroarylation of unsaturated α -, β -, γ -amino acids, application to a radiolabelled analogue of baclofen / S.B. Höfling, C. Hultsch, H.-J. Wester, M.R. Heinrich // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64, № 52. – P. 11846–11851.
233. Balenovic, K. Contribution to the knowledge of γ -aminocrotonic acid. Vinyls of α -amino acids / K. Balenovic, I. Jambresic, B. Urbas // *J. Org. Chem.* – 1954. – V. 19, № 10. – P. 1589–1593.
234. Kazuaki, N. Cyclopropane-based conformational restriction of GABA by a stereochemical diversity-oriented strategy: Identification of an efficient lead for potent inhibitors of GABA transports / N. Kazuaki, Y. Mamie, I. Soichiro, S. Akihiro, K. Shuhei, K. Takaaki, M. Eiji, I. Yoshihiko, H. Wataru, K. Takahiro, Y. Shizuo, A. Mitsuhiro, M. Masabumi, S. Satoshi // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21, № 17. – P. 4938–4950.
235. Kazuta, Y. Development of Versatile *cis*- and *trans*-Dicarbon-Substituted Chiral Cyclopropane Units: \square Synthesis of (1*S*,2*R*)- and (1*R*,2*R*)-2-aminomethyl-1-(1*H*-imidazol-4-yl)cyclopropanes and their enantiomers as conformationally restricted analogues of histamine / Y. Kazuta, A. Matsuda, S. Shuto // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, № 5. – P. 1669–1677.
236. Kennewell, P.D. Synthesis of γ -aminobutyric acid analogues of restricted conformation. Part 1. The 2-aminocycloalkylacetic acids / P.D. Kennewell, S.S. Matharu, J.B. Taylor, R. Westwood // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1982. – P. 2553–2562.
237. Keita, M. Access to novel amino trifluoromethyl cyclopropane carboxylic acid derivatives / M. Keita, R. De Bona, M. Dos Santos, O. Lequin, S. Onger, T. Milcent, B. Crousse // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69, № 15. – P. 3308–3315.
238. Sobotka, S. 3-Aminocyclobutane-1-carboxylic acid: Synthesis and some neurochemical properties / S. Sobotka // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1982. – V. 47, № 9. – P. 2440–2447.
239. Park, K.-H. Cyclic amino acid derivative / K.-H. Park, M.J. Kurth // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58, № 43. – P. 8629.
240. Galeazzi, R. From Pyrrolidin-2-ones to 3-aza 2-oxobicyclo[3.2.0]heptanes. Synthesis of both enantiomers of *cis*-2-aminomethylcyclobutane carboxylic acid, a conformationally restricted analogue of GABA / R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena // *Tetrahedron.* – 1999. – V. 55, № 1. – P. 261–270.
241. Carruthers, N. N. A straightforward synthesis of azetidin-3-ylacetic acid / N. N. Carruthers, S.-C. Wong, T.-M. Chan // *J. Chem. Res. Synop. Part S.* – 1996. – №. 9. – P. 430–431.

242. Пат. 2007/0244092 A1 США, МПК A61K31/4184, A61K31/454, A61K31/5377, C07D403/02, C07D413/02. Therapeutic compounds / W. Brown, L. Ziping, D. Page, Z. Qadoumi, S. Srivastava, M. Tremblay, C. Walpone, Z.-Y Wei, H. Yang; заявитель и патентообладатель Astrazeneca AB. – US20070735528/20070416; заявл. 16.04.2007; опубл. 18.10.2007; приоритет 20070735528/20070416 (США). – 17 с.: ил.
243. Пат. 2011/086853 A1 США, МПК A61K31/4184, A61K31/454, A61K31/5377, A61P1/00, A61P25/22, A61P25/28, A61P35/00, C07D405/06, C07D413/142. Therapeutic compounds / W. Brown, L. Ziping, D. Page, Z. Qadoumi, S. Srivastava, M. Tremblay, C. Walpone, Z.-Y Wei, H. Yang. – US20090575673/20091008; заявл. 08.10.2009; опубл. 14.04.2011; приоритет 20090575673/20091 (США). – 111 с.: ил.
244. Anderson, A. G. The Synthesis of azetidine-3-carboxylic acid / A.G. Anderson, R. Lok // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37, № 24. – P. 3953–3955.
245. Futamura, Y. Efficient route to (S)-azetidine-2-carboxylic acid / Y. Futamura, M. Kurokawa, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2005. – V. 69, № 10. – P. 1872–1897.
246. Couty, F. Practical asymmetric preparation of azetidine-2-carboxylic acid / F. Couty, G. Evano, M. Vargas-Sanchez, G. Bouzas // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70, № 22. – P. 9028–9031.
247. Ma, S.-H. Preparation of enantiopure 2-acylazetidines and their reactions with chloroformates / S.-H Ma, D. Ha Yoon, H.-J. Haa, W.K. Leeb // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48, № 2. – P. 269–271.
248. Qiu, J. Inhibition and substrate activity of conformationally rigid vigabatrin analogues with γ -aminobutyric acid aminot / J. Qiu, J. M. Pingsterhaus, R.B. Silverman // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42, № 22. – P. 4725–4728.
249. Evans, C.T. Potential use of carbocyclic nucleosides for the treatment of aids: chemo-enzymatic syntheses of the enantiomers of carbovir / C.T. Evans, S.M. Roberts, K.A. Shoberub, A.G. Sutherland // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. – 1992. – P. 589–592.
250. Kam, B. L. Carbocyclic sugar amines: synthesis and stereochemistry of racemic α - and β -carbocyclic ribofuranosylamine, carbocyclic lyxofuranosylamine, and related compounds / B.L. Kam, N.J. Oppenheimer // J. Org. Chem. – 1981. – V. 46, № 16. – P. 3268–3272.
251. Jagt, J.C. Diels-alder cycloadditions of sulfonyl cyanides with cyclopentadiene. Synthesis of 2-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes / J.C. Jagt, A.M. van Leusen // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39, №4. – P. 564–566.
252. Rodríguez-Vázquez, N. Synthesis of cyclic γ -amino acids for foldamers and peptide nanotubes / N. Rodríguez-Vázquez, S. Salzinger, L.F. Silva, M. Amorín, J.R. Granja // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – V.17. – P. 3477–3493.

253. Choi, S. Design of a conformationally restricted analogue of the antiepilepsy drug vigabatrin that directs its mechanism of inactivation of γ -aminobutyric acid aminotransferase / S. Choi, P. Storici, T. Schirmer, R.B. Silverman // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124, № 8. – P. 1620–1624.
254. Pan, Y. Design, synthesis, and biological activity of a difluoro-substituted conformationally rigid vigabatrin analogue as a potent γ -aminobutyric acid aminotransferase inhibitor / Y. Pan, J. Qiu, R.B. Silverman // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46, № 25. – P. 5292–5293.
255. Yuan, H. Structural modifications of (1*S*,3*S*)-3-amino-4-difluoromethylene-cyclopentanecarboxylic acid, a potent irreversible inhibitor of GABA aminotransferase / H. Yuan, R.B. Silverman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 6. – P. 1651–1654.
256. Qiu, J. A new class of conformationally rigid analogues of 4-amino-5-halopentanoic acids, potent inactivators of γ -aminobutyric acid aminotransferase / J. Qiu, R.B. Silverman // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43, № 4. – P. 706–720.
257. Wang, Z. Syntheses and evaluation of fluorinated conformationally restricted analogues of GABA as potential inhibitors of GABA aminotransferase / Z. Wang, R.B. Silverman // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14, №7. – P. 2242–2252.
258. Grunewald, G. L. Conformational and steric aspects of the inhibition of phenylethanolamine *N*-methyltransferase by benzylamines / G.L. Grunewald, D.J. Sall, J.A. Monnld // *J. Med. Chem.* – 1988. – V. 31, № 2. – P. 433–444.
259. Nielsen, L. GABA agonists and uptake inhibitors. Synthesis, absolute stereochemistry absolute stereochemistry, and enantioselectivity of (*R*)-(–)- and (*S*')(+)–homo- β -proline / L. Nielsen, L. Brehm, P. Krogsgaard-Larsen // *J. Med. Chem.* – 1990. – V. 33, №1. – P. 71–77.
260. Fülep, G.H. New highly potent GABA uptake inhibitors selective for GAT-1 and GAT-3 derived from (*R*)- and (*S*)-proline and homologous pyrrolidine-2-alkanoic acids / G.H. Fülep, C.E. Hoesl, G. Höfner, K.T. Wanner // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – V. 41. – P. 809–824.
261. Ye, W. Chiral bicyclic guanidine as a versatile brumsted base catalyst for the enantioselective Michael reactions of dithiomalonates and β -KetoThio esters / W. Ye, Z. Jiang, Y. Zhao, S. Li Min Goh, D. Leow, Y.-T. Soh, C.-H. Tana // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349, № 11/12. – P. 2454–2458.
262. Tilley, J.W. Analogs of Ac-CCK-7 incorporating dipeptide mimics in place of Met-Gly / J.W. Tilley, J.W. Danho, S.-J. Shiuey, I. Kulesha, J. Swistok; R. Makofske, J. Michalewsky, J. Triscaris D. Nelson, S. Weatherford, V. Madison, D. Fryt, C. Cookt // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35, № 21. – P. 3774–3783.

263. Takeda, T. The asymmetric Michael reaction of (2*R*, 3*S*)-3,4-dimethyl-2-phenylperhydro-1,4-oxazepine-5, 7-dione with 1-nitrocyclohexene / T. Takeda, T. Hoshiko, T. Mukaiyama // Chem. Lett. – 1981. – V. 10, № 6. – P. 797–800.
264. Shen, L.-T. Highly enantioselective γ -amination of α,β -unsaturated acyl chlorides with azodicarboxylates: efficient synthesis of chiral γ -ymino acid derivatives / L.-T. Shen, L.-H. Sun, S. Ye // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – V. 133, № 40. – P. 15894–15897.
265. Murahashi, S.-I. Palladium(0)-catalyzed azidation of allyl esters. Selective synthesis of allyl azides, primary allylamines, and related compounds / S.-I. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa // J. Org. Chem. – 1989. – V. 54, № 17. – P. 3292–3303.
266. Freifelder, M. Hydrogenation of pyridinecarboxylic acids with platinum catalyst / M. Freifelder // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27, № 11. – P. 4046.
267. Freifelder, M. Reductions with ruthenium. II. Its use in the hydrogenation of pyridines / M. Freifelder, G.R. Stone // J. Org. Chem. – 1961. – V. 26, № 10. – P. 3805–3808.
268. Freifelder, M. Hydrogenation of substituted pyridines with rhodium on carbon catalyst / M. Freifelder, R.M. Robinson, G.R. Stone // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27, № 1. – P. 284–285.
269. Пат. 3159639 США, МПК C07D211/34, C07D211/60, C07D211/62. Catalytic hydrogenation of pyridylcarboxylic acids and pyridylalkylcarboxylic acids / M. W. Freifelder; заявитель и патентообладатель – Abbot Lab. – US 19620224201/19620917; заявл. 17.09.1962; опубл. 01.12.1964; приоритет 19620224201 19620917 (США). – 2 с.: ил.
270. Zacharie, B. A mild procedure for the reduction of pyridine *N*-oxides to piperidines using ammonium formate / B. Zacharie, N. Moreau, C. Dockendorff // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66, № 15. – P. 5264–5265.
271. Wenkert, D. Hydrogen peroxide oxidation of α -(*N,N*-dialkyl)aminoketones / D. Wenkert, K. Eliasson, M.D. Rudisill // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1983. – № 7. – P. 392–393.
272. Terasawa, J.-I. Orientation of carboxylation reaction by contact glow discharge electrolysis / J.-I. Terasawa, K. Harada // Chem. Lett. – 1980. – V. 9, № 1. – P. 73–76.
273. Singer, S.S. Alicyclic nitrosamines and nitrosamino acids as transnitrosating agents / S.S. Singer, B.B. Cole // J. Org. Chem. 1980. – V. 45, № 24. – P. 4931–4935.
274. Walter, M. Novel Betaines of the Hexaalkylguanidinio-carboxylate Type / M. Walter, G. Maas // Zeitschrift für Naturforschung B. – 2009. – V. 64, № 11/12. – P. 1617–1624.
275. Reeves, D.C. Palladium catalyzed alkoxy- and aminocarbonylation of vinyl tosylates / D.C. Reeves, S. Rodriguez, H. Lee, N. Haddad, D. Krishnamurthy, C.H. Senanayake // Org. Lett. – 2011. – V. 13, № 9. – P. 2495–2497.

276. Meng-Yang, C. An efficient synthesis of N-alkyl-4-substituted-3H-pyridine-2,6-dione. Synthesis of isoguvacine and MDL-11,939 / C. Meng-Yang, C. Shui-Tein, C. Nein-Chen // *Heterocycles*. – 2002. – V. 57, № 12. – P. 2321–2334.
277. McElvain, S.M. Piperidine Derivatives. XV. The Preparation of 1-Benzoyl-3-carbethoxy-4-piperidone. A Synthesis of Guvacine / S.M. McElvain, G. Stork. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – V. 68, № 6. – P. 1049–1053.
278. Пат. 5164402 А США, МПК C07D209/00, C07D401/04, C07D471/04, C07K5/06191. Azabicyclo quinolone and naphthyridinone carboxylic acids / К. Е. Brighty; заявитель и патентообладатель – Pfizer Inc. – US19910650835/19910204; заявл. 04.02.1991; опубл. 17.11.1992; приоритет 19910650835/19910204 (США). – 42 с.: ил.
279. Napolitano, C. Synthesis of 3-azabicyclo[4.1.0]heptane-1-carboxylic acid / C. Napolitano, M. Borriello, F. Cardullo, D. Donati, A. Paio, S. Manfredini // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66, № 29. – P. 5492–5497.
280. Hawker, D.D. Synthesis and evaluation of novel heteroaromatic substrates of GABA aminotransferase / D.D. Hawker, R.B. Silverman // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, № 19. – P. 5763–5773.
281. Hack, S. Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors / S. Hack, B. Wörlein, G. Höfner, J. Pabel, K.T. Wanner // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, № 5. – P. 1483–1498.
282. Eryshev, B. Y. Indole derivatives. 127. Investigation of the alkylation of indole by polyesters / B. Y. Eryshev, Y.I. Smushkevich, N.N. Suvorov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1985. – V. 21, № 4. – P. 433–435.
283. Bunce, R.A. 1,2,3,9-Tetrahydro-4H-carbazol-4-one and 8,9-dihydropyrido-[1,2-a]indol-6(7H)-one from 1H-indole-2-butanoic acid / R.A. Bunce, B. Nammalwar // *J. Heterocyclic Chem.* – 2009. – V. 46, № 2. – P. 172–177.
284. Vedachalam, M. A facile preparation of 2-alkylindoles – potential intermediates for alkaloids / M. Vedachalam, B. Mohan, P.C. Srinivasan // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – V. 24, № 33. – P. 3531–3532.
285. Curiel, D. Combined study of anion recognition by a carbazole-based neutral tripodal receptor in a competitive environment / D. Curiel, G. Sánchez, C. Ramírez de Arellano, A. Tárraga, P. Molina // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10, № 9. – P. 1896–1904.
286. Sanz, J. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reductive cyclization of nitroaromatics synthesis of carbazoles and indoles / R. Sanz, J. Escribano, M. R. Pedrosa, R. Aguado, F. J. Arnaiz // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349, № 4–5. – P. 713–718.

287. Zefirov, N.S. Triangulanes: stereoisomerism and general method of synthesis / N.S. Zefirov, S.I. Kozhushkov, T.S. Kuznetsova, O.V. Kokoreva, K.A. Lukin, S.S. Trach, B.I. Ugrak. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112, № 21. – P. 7702–7707.
288. Lukin, K.A. Spiroannulated cyclopropanes / K. A. Lukin, N. Z. Zefirov // *The Chemistry of cyclopropyl group* / Z. Rappoport // John Willey & Sons, 1995. – Ch. 15. – P. 861–885.
289. Зефи́ров, Н.С. Триангула́ны / Н. С. Зефи́ров, Т. С. Кузнецова, А. Н. Зефи́ров // *Изв. АН, сер. хим.* – 1995, № 44. – С. 1613–1622.
290. Galeazzi, R. Modeling and Synthesis of Conformationally Restricted Amino Acids / R. Galeazzi, G. Mobbili, M. Orena // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – V. 8, № 18. – P. 1799–1829.
291. *The Practice of Medicinal Chemistry* / C. Wermuth. [et al.] – Academic Press, 2015. – 902 p.
292. Radchenko, E.V. Molecular Modeling of the Transmembrane Domain of mGluR2 Metabotropic Glutamate Receptor and the Binding Site of Its Positive Allosteric Modulators / E. V. Radchenko, D. S. Karlov, V. A. Palyulin, N.S. Zefirov // *Dokl. Biochem. Biophys.* – 2014. – V. 454, № 1. – P. 13–16.
293. Osolodkin, D. I. Molecular modeling of ligand-receptor interactions in GABA(C) receptor / D. I. Osolodkin, V. I. Chupakhin, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov // *J. Mol. Graph. Model.* – 2009. – V. 27, № 7. – P. 813–821.
294. Чупахин, В. И. Компьютерное конструирование селективных лигандов бензодиазепин-связывающего центра ГАМКА-рецептора / В. И. Чупахин, С. В. Бобров, Е. В. Радченко, В. А. Палюлин, Н. С. Зефи́ров // *Докл. АН.* – 2008. – Т. 422, № 2. – С. 204–207.
295. Brown, N. *Bioisosters in Medicinal Chemistry* / Brown, N. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012. – 256 p.
296. Brown, N. *Scaffold Hopping in Medicinal Chemistry* / N. Brown – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014. – 328 p.
297. Midura, W.H. Asymmetric Synthesis of (1S,2R)-1-Amino-2-methylcyclopropanephosphonic Acid: A Phosphonic Analogue of (–)-Norcoronamic Acid – Influence of Stereochemistry on Regioselectivity in Sulfoxide–Metal Exchange/ W. H. Midura, A. Rzewnicka // *Synlett.* – 2014. – № 25. – P. 2213–2216.
298. Midura, W.H. Asymmetric synthesis of (R)-[2,2-2H₂]-1-aminocyclopropane-1- phosphonic acid (ACPP derivative) conformationally constrained ACC analogue using a chiral sulfinyl auxiliary / W. H. Midura, A. Rzewnicka // *Tetrahedron. Asymmetry.* – 2013. – V. 24, № 15–16. – P. 937–941.

299. Wasek K. An efficient approach to the synthesis of enantiomerically pure trans-1-amino-2-(hydroxymethyl)cyclopropanephosphonic acids / K. Wasek, J. Kedzia, H. Krawczyk // *Tetrahedron. Asymmetry*. – 2010. – V. 21, № 17. – P. 2081–2086.
300. Goulioukina, N. S. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazoalkanes onto dimethyl 1-(formylamino)ethylenephosphonate: a new route to 1-aminocyclopropanephosphonic acids and 3-phosphorylated pyrazoles / N. S. Goulioukina, N. N. Makukhin, I. P. Beletskaya // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67, № 49. – P. 9535–9540.
301. Tesson, N. Synthesis of (1*S*, 2*S*)- and (1*R*, 2*R*)-1-amino-2-methylcyclopropane-phosphonic acids from racemic methylcyclopropanone acetal / N. Tesson, B. Dorigneux, A. Fadel // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – V. 13, № 20. – P. 2267–2276.
302. Jaszay, Z. M. Unusually Large Reactivity Differences in the Transformation of Cyclopropane Lactones to 1-Aminocyclopropane-1-phosphonic Acids and Their Carboxylic Acid Analogues / Z. M. Jaszay, G. M. Keseru, G. Clementis, I. Petnehazy, K. Kovats, L. Toke // *Heteroat. Chem.* – 2001. – V. 12, № 2. – P. 90–96.
303. Fadel, A. Synthesis of Enantiomerically Pure (1*S*,2*S*)-1-Aminocyclopropanephosphonic Acids from (2*S*)-Methylcyclopropanone Acetal / A. Fadel, N. Tesson // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 11. – P. 2153–2159.
304. Fadel, A. Preparation of enantiomerically pure (1*S*,2*S*)-1-aminocyclopropanephosphonic acid from methylcyclopropanone acetal via spirophosphonate intermediates / A. Fadel, N. Tesson // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – V. 11, № 9. – P. 2023–2031.
305. Fadel, A. Useful Synthesis of 1-Aminocyclopropanephosphonic Acid from Cyclopropanone Acetal. / A. Fadel // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, № 13. – P. 4953–4955.
306. Hercouet, A. Asymmetric synthesis of a phosphonic analogue of (–)-*allo*-norcoronamic acid / A. Hercouet, M. L. Corre, B. Carboni // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41, № 2. – P. 197–199.
307. Marmor, R.S. Copper-catalyzed decomposition of some dimethylphosphono-substituted diazoalkanes / R.S. Marmor, D. Seyferth // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36, № 1. – P. 128–136.
308. Prasad, K. A new method of carbon extension at C-4 of azetidinones / K. Prasad, P. Kneussel, G. Schulz, P. Stuetz // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23, № 12. – P. 1247–1250.
309. Mikolajczyk, M. Insertion of α -phosphorylcarbene moiety into S–S and Se–Se bonds. Synthesis of dithio- and diselenoacetals of formylphosphonates / M. Mikolajczyk, M. Mikina, P.P. Graczyk, P. Bałczewski // *Synthesis*. – 1996, № 10. – P. 1232–1238.
310. Hashimoto T. Design of Axially Chiral Dicarboxylic Acid for Asymmetric Mannich Reaction of Arylaldehyde *N*-Boc Imines and Diazo Compounds / T. Hashimoto, K. Maruoka // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129, № 33. – P. 10054–10055.

311. Charette A.B. Catalytic asymmetric synthesis of cyclopropylphosphonates — catalysts scope and reactivity / A.B. Charette, J.E. Bouchard // *Can. J. Chem.* — 2005. — V. 83, № 6/7. — P. 533–542.
312. Seyferth, D. Novel diazo alkanes and the first carbene containing the dimethyl phosphite group / D. Seyferth, P. Hilbert, R.S. Marmor // *J. Am. Chem. Soc.* — 1967. — V. 89, № 18. — P. 4811–4812.
313. Hanson, P.H. Intramolecular cyclopropanation reactions en route to novel P-Heterocycles / P.H. Hanson, K.T. Sprott, A.D. Wroblewski // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — V. 40, № 8. — P. 1455–1458.
314. Seyferth, D. Some reactions of dimethylphosphono-substituted diazoalkanes. $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CR}$ transfer to olefins and 1,3-dipolar additions of $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{C}(\text{N}_2)\text{R}$ / D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert // *J. Org. Chem.* — 1971. — V. 36, № 10. — P. 1379–1386.
315. Charette, A.B. Catalytic asymmetric synthesis of cyclopropylphosphonates — catalysts scope and reactivity / A.B. Charette, J.E. Bouchard // *Can. J. Chem.* — 2005. — V. 83, № 6/7. — P. 533–542.
316. Schollkopf, U. Synthesen von Nitro-diazoessigsäureestern, Nitro-cyan- und Nitro-trifluormethyl-diazomethan / U. Schollkopf, P. Tonne, H. Schaefer, P. Markusch // *Liebigs Ann. Chem.* — 1969. — V. 722, № 1. — P. 45–51.
317. O'Bannon, P.E. The synthesis of nitrocyclopropanes from nitrodiazomethanes // P.E. O'Bannon, W.P. Dailey // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — V. 30, № 32. — P. 4197–4200.
318. O'Bannon, P.E. Catalytic cyclopropanation of alkenes with ethyl nitrodiazoacetate. A facile synthesis of ethyl 1-nitrocyclopropanecarboxylates / P.E. O'Bannon, W.P. Dailey // *J. Org. Chem.* — 1989. — V. 54, № 13. — P. 3096–3101.
319. O'Bannon, P.E. Nitrocyclopropanes from nitrodiazomethanes. Preparation and reactivity / P.E. O'Bannon, W.P. Dailey // *Tetrahedron.* — 1990. — V. 46, № 21. — P. 7341–7358.
320. O'Bannon, P.E. Synthesis of 3-nitrocyclopropenes / P.E. O'Bannon, W.P. Dailey // *J. Org. Chem.* — 1991. — V. 56, № 6. — P. 2258–2260.
321. Charette, A.B. Trifluoromethanesulfonyl Azide: \square A Powerful Reagent for the Preparation of α -Nitro- α -diazocarbonyl Derivatives / A.B. Charette, R.P. Wurz, T. Ollivier // *J. Org. Chem.* — 2000. — V. 65, № 26. — P. 9252–9254.
322. Charette, A.B. Synthesis of α -Nitro- α -diazocarbonyl Derivatives and Their Applications in the Cyclopropanation of Alkenes and in O–H Insertion Reactions / A.B. Charette, R.P. Wurz, T. Ollivier // *Helv. Chem. Acta.* — 2002. — V. 85, № 12. — P. 4468–4484.
323. Беленикин, М.С. Молекулярное моделирование строения и функционирования метаботропных глутаматных рецепторов и компьютерный дизайн их потенциальных

- лигандов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.10: защищена 10.02.2004 / Беленикин Максим Сергеевич. – М., 2004, 230 с.– Библиогр.: с. 195–225.
324. Seebach, D. Nitration of the DHBA Cyclopropanecarboxylate Enolate – a New and Efficient Route to 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic Acid / D. Seebach, R. Häner // *Chimia*. – 1985. – V. 39, № 11. – P. 356–357.
325. Иванова, О.А. Реакции тетранитрометана с винилциклопропанами / О.А. Иванова, Е.Б. Аверина, Ю.К. Гришин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова // *Докл. АН*. – 2002. – Т. 382, № 1. – С. 71–73.
326. Regitz, M. Untersuchungen an Diazoverbindungen und Aziden, XXXII. Substitutionreaktionen am Diazokohlenstoff von Diazomethylphosphorylverbindungen / M. Regitz, B. Weber, U. Eckstein // *Liebigs Ann. Chem.* – 1979. – № 7. – P. 1002–1019.
327. Seebach, D. 1,3-Dipolar cycloaddition of N-oxides and nitrones to olefins / D. Seebach, R. Häner // *Chimia*. – 1985. – V. 39, № 11. – P. 356–357.
328. Ram, S. A general procedure for mild and rapid reduction of aliphatic and aromatic nitro compounds using ammonium formate as a catalytic hydrogen transfer agent / S. Ram, R.E. Ehrenkauf // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25, № 32. – P. 3415–3418.
329. Sawamura, M. Enantioselective Allylation of Nitro Group-Stabilized Carbanions Catalyzed by Chiral Crown Ether Phosphine–Palladium Complexes / M. Sawamura, Y. Nakayama, W.-M. Tang, Y. Ito // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61, № 26. – P. 9090–9096.
330. Fu, Y. Sterically Hindered α,α -Disubstituted α -Amino Acids: \square Synthesis from α -Nitroacetate and Incorporation into Peptides / Y. Fu, J. Hammarström, T.J. Miller, F.R. Fronczek, M.L. McLaughlin, R.P. Hammer // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66, № 21. – P. 7118–7124.
331. Formicola, R.S. Convenient preparation of amino acid derivatives with two ^{13}C labels / R.S. Formicola, E. Oblinger, J. Montgomery // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40, № 48. – P. 8337–8341.
332. Battersby, A.R. Biosynthesis of porphyrins and related macrocycles. Part 29. Synthesis and chemistry of 2,2-disubstituted 2H-pyrroles (pyrrolenines) / A.R. Battersby, M.G. Baker, H.A. Broadbent, C.J.R. Fookes, F.J. Leeper // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – 1987. – P. 2027–2043.
333. Formicola, R.S. A New Synthesis of α -Amino Acid Derivatives Employing Methyl Nitroacetate as a Versatile Glycine Template / R.S. Formicola, E. Oblinger, J. Montgomery // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63, № 11. – P. 3528–3529.
334. Baldwin, J. E. Synthesis of β,γ -unsaturated amino acids / J.E. Baldwin, S.B. Haber, C. Hoskins, L.I. Kruse // *J. Org. Chem.* – 1977. – V. 42, № 7. – P. 1239–1241.

335. Petriani, M. Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds with Sodium Borohydride in Tetrahydrofuran Using 10% Palladium-on-Carbon as Catalyst / M. Petriani, R. Ballini, G. Rosini // *Synthesis*. – 1987, № 8. – P. 713–714.
336. Gowda, D. C. Nickel-Catalyzed Formic Acid Reductions. A Selective Method for the Reduction of Nitro Compounds / D.C. Gowda, A.S.P. Gowda, A.R. Baba, S. Gowda // *Synth. Commun.* – 2000. – V. 30, № 16. – P. 2889–2895.
337. Larionov, O.V. Rational synthesis of all the four stereoisomers of 3-(trans-2-aminocyclopropyl)alanine / O.V. Larionov, S.I. Kozhushkov, M. Brandl, Y.N. Belokon, A. de Meijere // *Mendeleev Commun.* – 2003. – V. 13, № 5. – P. 199–200.
338. Norris, T. Synthesis of trovafloxacin using various (1 α ,5 α ,6 α)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives / T. Norris, T.F. Braish, M. Butters, K.M. De Vries, J.M. Hawkins, S.S. Massett, P.R. Rose, D. Santafianos, C. Sklavounos // *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1.* – 2000. – № 10. – P. 1615–1622.
339. Hass, B. Nitration of Cyclopropane in the Vapor Phase. Nitrocyclopropane/ B. Hass, H. Shechter // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – V. 75, № 6. – P. 1382–1384.
340. Gowda, S. Application of hydrazinium monoformate as new hydrogen donor with Raney nickel: a facile reduction of nitro and nitrile moieties / S. Gowda, D.C. Gowda // *Tetrahedron*. – 2002. – V. 58, № 11. – P. 2211–2213.
341. Osby, J. O. Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines / J. O. Osby, B. Ganem // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26, № 52. – P. 6413–6416.
342. Основы масс-спектрометрии органических соединений / В. Г. Заикин [и др.]. – М.: МАИК “Наука/Интерпериодика”, 2001. – 286 с.
343. Erion, M. D. 1-Aminocyclopropanephosphonate: Time-Dependent Inactivation of 1-Aminocyclopropanecarboxylate Deaminase and *Bacillus stearothermophilus* Alanine Racemase by Slow Dissociation Behavior / M.D. Erion, C.T. Walsh // *Biochemistry*. – 1987. – V. 26, № 12. – P. 3417–3425.
344. Lampman, G. M. Convenient syntheses of cyclopropanecarboxylic acid, ethyl cyclopropanecarboxylate, cyclopropanecarbonitrile, and nitrocyclopropane / G.M. Lampman, D.A. Home, G.D. Hager // *J. Chem. Eng. Data*. – 1969. – V. 14, № 3. – P. 396–397.
345. Zhang, J.-M. Organocatalytic conjugate addition of 1-bromonitroalkanes to α,β -unsaturated aldehydes: synthesis of nitrocyclopropanes / J.-M. Zhang, Z.-P. Hu, S.-Q. Zhao, M. Yan // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65, № 4. – P. 802–806.
346. Wade, P.A. Polynitro-substituted strained-ring compounds. Synthesis, mechanism of formation, and structure of trans-dinitrocyclopropanes / P.A. Wade, W.P. Dailey, P.J. Carrol // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. – V. 109, № 18. – P. 5452–5456.

347. Пат. 3769355 А США, МПК C07C201/12, C07C2101/02, Y02P20/582. Preparation of nitrocyclopropane from 3-chloro-1-nitropropane / J. Vacha, C. Selwitz; заявитель и патентообладатель Gulf research development Co. – USD3769355/19730205; заявл. 05.02.1973; опубл. 30.10.1973; приоритет 19730329566/19730205 (США). – 4 с.: ил.
348. Wade, P.A. Polynitro-substituted strained-ring compounds. 2. 1,2-Dinitrospiropentanes / P.A. Wade, P.A. Kondracki, P.J. Carroll // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113, № 23. – P. 8807–8811.
349. Kohler, E.P. Studies in the cyclopropane series. XII. Nitrocyclopropanes / E. P. Kohler, S. F. Darling // *J. Am. Chem. Soc.* – 1930. – V. 52, № 1. – P. 424–432.
350. Kohler, E.P. Studies in the cyclopropane series. XI. Cyclopropane derivatives with a tertiary nitro group attached to the ring / E.P. Kohler, J.P. Alien // *J. Am. Chem. Soc.* – 1928. – V. 50, № 3. – P. 884–892.
351. Russell, G.A. Reactions of resonance stabilized anions. 34. Synthesis of nitrocyclopropanes by cyclization of γ -chloro- γ -nitrocarboxylic esters and derivatives / G.A. Russell, M. Makosza, J. Hershberger // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44, № 8. – P. 1195–1199.
352. Brown, W.G. Alkali Sensitivity of a Dinitro Compound in the Cyclopropane Series / W.G. Brown, F.H. Greenberg // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31, № 2. – P. 394–396.
353. Тартаковский, В.А. Реакция внутримолекулярного О-алкилирования в ряду гем.динитросоединений / В.А. Тартаковский, В.Г. Грибов, И.А. Савостьянова, С.С. Новиков // *Изв. АН, сер. хим.* – 1965. – № 9. – С. 1644–1648.
354. Членов, И. Е. О возможности генерации динитрокарбена из аниона тринитрометана / И.Е. Членов, М.В. Кашутина, С.Л. Иоффе, С.С. Новиков, В.А. Тартаковский // *Изв. АН, сер. хим.* – 1969. – № 4. – С. 2085–2086.
355. Kai, Y. Structure, Synthesis, and Properties of Some Persubstituted 1,2-Dinitroethanes. In Quest of Nitrocyclopropyl-Anion Derivatives / Y. Kai, P. Knochel, S. Kwiatkowski, J.D. Dunitz, D. Seebach, J.F.H. Oth, H.O. Kalinowski // *Helv. Chim. Acta.* – 1982. – V. 65, № 1. – P. 137–161.
356. Онищенко, А.А. О взаимодействии тринитрометана и его галогенпроизводных с diazometаном / А.А. Онищенко, И.Е. Членов, Л.М. Макаренкова, В.А. Тартаковский // *Изв. АН, сер. хим.* – 1971. – № 7. – С. 1560–1562.
357. Тартаковский, В.А. О-Эфиры тринитрометана в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения / В.А. Тартаковский, И.Е. Членов, Г.В. Лагодзинская, С.С. Новиков // *Докл. АН СССР.* – 1965. – Т. 161, № 1. – С. 136–137.
358. Онищенко, А.А. О влиянии растворителя на направление реакции алкилирования тринитрометана / А.А. Онищенко, В.А. Тартаковский // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 1970. – № 4. – С. 948–949.

359. Лукьянова, В. А. Энтальпии образования отдельных спиросочлененных циклопропановых углеводородов / В.А. Лукьянова, С.М. Пименова, В.П. Колесов, Т.С. Кузнецова, О.В. Колесов, С.И. Кожушков, Н.С. Зефиоров // Журн. Физ. Хим. – 1993 – Т. 67, № 6. – С. 1145–1148.
360. Burcat, A. Thermodynamic Properties of Ideal Gas Nitro and Nitrate Compounds / A. Burcat // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 1999. – V. 28, № 1. – P. 63–131.
361. Mancuso, A. J. Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis / A.J. Mancuso, D. Swern // Synthesis. – 1981. – №3. – P. 165–185.
362. Monn, J. A. Synthesis, Pharmacological Characterization, and Molecular Modeling of Heterobicyclic Amino Acids Related to (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): □ Identification of Two New Potent, Selective, and Systemically Active Agonists for Group II Metabotropic Glutamate Receptors / J.A. Monn, M.J. Valli, S.M. Massey // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42, № 6. – P. 1027–1040.
363. Monn, J. A. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of (+)-2-Aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid (LY354740): □ A Potent, Selective, and Orally Active Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Agonist Possessing Anticonvulsant and Anxiolytic Properties / J.A. Monn, M.J. Valli, S.M. Massey, R.A. Wright, C.R. Salhoff, B.G. Jonson, T. Howe, C.A. Alt, C.A. Rhodes, R.L. Robey, K.R. Criffey, J.P. Tizzano, M.J. Kallman, D.R. Helton, D.D. Schoepp // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40, № 4. – P. 528–537.
364. Horwell, D. C. Synthesis of nonpeptide analogue of ω -conotoxin MVIIA / D.C. Horwell, M.J. McKiernan, S. Osborne // Tetrahedron Lett. – 1998. – V. 39, № 47. – P. 8729–8732.
365. Ornstein, P.L. 2-Substituted (2SR)-2-Amino-2-((1SR,2SR)-2-carboxycycloprop-1-yl)glycines as Potent and Selective Antagonists of Group II Metabotropic Glutamate Receptors. 1. Effects of Alkyl, Arylalkyl, and Diarylalkyl Substitution / P.L. Ornstein, T.J. Bleisch, M.B. Arnold, R.A. Wright, B.G. Johnson, D.D. Schoepp // J. Med. Chem. – 1998. – V. 41, № 3. – P. 346–357.
366. Ornstein, P.L. 2-Substituted (2SR)-2-Amino-2-((1SR,2SR)-2-carboxycycloprop-1-yl)glycines as Potent and Selective Antagonists of Group II Metabotropic Glutamate Receptors. 2. Effects of Aromatic Substitution, Pharmacological Characterization, and Bioavailability / P.L. Ornstein, T.J. Bleisch, J.H. Kennedy, R.A. Wright, B.G. Johnson, J.P. Tizzano, D.R. Helton, M.J. Kallman, D.D. Schoepp // J. Med. Chem. – 1998. – V. 41, № 3. – P. 358–378.
367. Blagoeva, I. B. Alkaline hydrolysis of hydantoin, 3-methylhydantoin, and 1-acetyl-3-methylurea. Effect of ring size on the cleavage of acylureas / I. B. Blagoeva, I. G. Pojarlieff, V. S. Dimitrov // J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2. – 1978. – № 9. – P. 887–892.

368. Kurokawa, N. The palladium(II)-assisted syntheses of (\pm)- α -(methylenecyclopropyl)glycine and (\pm)-trans- α -(carboxycyclopropyl) glycine, two bioactive amino acids / N. Kurokawa, Y. Ohfuné // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26, № 1. – P. 83–84.
369. Ohfuné, Y. Acyclic stereocontrolled synthesis of (-)-detoxinine / Y. Ohfuné, H. Nishio, // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25, № 37. – P. 4133–4136.
370. Doyle, M.P. Catalytic methods for metal carbene transformations / M.P. Doyle // *Chem. Rev.* – 1986. – V. 86, № 5. – P. 919–939.
371. Ashby, E. C. Mechanism of lithium aluminum hydride reduction of ketones. Kinetics of reduction of mesityl phenyl ketone / E. C. Ashby, J. R. Boone // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98, № 18. – P. 5524–5531.
372. Kenner, J. CCXXXIX.—Formation of six- and seven-membered rings from derivatives of 2 : 2'-ditolyl / J. Kenner, E.E. Turner // *J. Chem. Soc.* – 1911. – V. 99. – P. 2101.
373. Heiner, T. Intramolecular Diels-Alder reactions of furans with a merely strain-activated tetrasubstituted alkene: Bicyclopropylidene / T. Heiner, S.I. Kozhushkov, M. Noltemeyer, T. Haumann, R. Boese, A. de Meijere // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52, № 37. – P. 12185–12196.
374. Corey, E. J. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds / E.J. Corey, J.W. Suggs // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – V. 16, № 31. – P. 2647–2650.
375. Кулинкович, О.Г. Новый подход к гипоглицину. Синтез / О.Г. Кулинкович, А.И. Савченко, Т.А. Шевчук // *Журн. Орг. Хим.* – 1999. – Т. 35, № 2. – С. 244–247.
376. Ware, E. The Chemistry of the Hydantoins / E. Ware // *Chem. Rev.* – 1950. – V. 46, № 3. – P. 403–470.
377. Кухарь, В.П. Асимметрический синтез фтор- и фосфорсодержащих аналогов аминокислот / В.П. Кухарь, Н.Ю. Свистунова, В.А. Солоденко, В.А. Солошонок // *Усп. Хим.* – 1993. – Т. 62, № 3. – С. 284–302.
378. Ахачинская, Т.В. 2-Замещенные метиленциклопропаны в реакции с дигалокарбенами / Т.В. Ахачинская, Н.А. Донская, И.В. Калякина, Ю.Ф. Опруненко, Ю.С. Шабаров // *Журн. Орг. Хим.* – 1989. – Т. 25, № 8. – С. 1645–1651.
379. Gajewski, J. J. Axially dissymmetric molecules. Characterization of the four 1-carbethoxy-4-methylspiropentanes / J.J. Gajewski, L.T. Burka // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35, № 7. – P. 2190–2196.
380. Gilchrist, T. L. Addition reactions of esters of Feist's acid / T.L. Gilchrist, C.W. Rees // *J. Chem. Soc. (C).* – 1968. – № 7. – P. 776–778.

381. Hall, D.M. 143. 9:10-Dihydrophenanthrenes. Part I. The formation of 9:10-dihydrophenanthrene from 2:2'-disubstituted diphenyls / D.M. Hall, M.S. Lesslie, E.E. Turner // *J. Chem. Soc.* – 1950. – P. 711–713.
382. Черкасов, Р.А. Реакция Кабачника-Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма / Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // *Усп. Хим.* – 1998. – V. 67, № 10. – P. 940–968.
383. Ordóñez, M. M. An overview of stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids and derivatives / M. M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65, № 1. – P. 17–49.
384. Matveeva, E. D. A novel catalytic three-component synthesis (Kabachnik-Fields reaction) of α -aminophosphonates from ketones / E.D. Matveeva, T.A. Podrugina, E.V. Tishkovskaya, N.S. Zefirov // *Synlett.* – 2003. – №15. – P. 2321–2324.
385. Матвеева, Е. Д. Аминокислоты в каталитическом трехкомпонентном синтезе производных α -аминофосфонатов / Е.Д. Матвеева, Н.С. Зефирова // *Журн. Орг. Хим.* – 2006. – Т. 42, № 8. – С. 1254–1255.
386. Матвеева, Е. Д. Кетоны в трехкомпонентном “one-pot”-синтезе α -аминофосфонатов по реакции Кабачника-Филдса / Е.Д. Матвеева, Т. А. Подругина, М.В. Присяжной, Н.С. Зефирова // *Изв. РАН, сер. хим.* – 2006. – № 7. – С. 1164–1169.
387. Pavlov, V. Yu. Microwave-assisted synthesis of α -aminophosphonates derived from formylporphyrins of natural origin. / V.Yu. Pavlov, M.M. Kabachnik, E.V. Zobnina, G.V. Ponomarev, I.P. Beletskaya // *Synlett.* – 2003. – №14. – P. 2193–2198.
388. Trauner D. On the Conformations of Halichlorine and the Pinnaic Acids: Nitrogen Inversion as a Possible Determinant of Biological Profile / D. Trauner, D.G. Churchill, S.J. Danishefsky // *Helv. Chim. Acta.* – 2000. – V. 83, № 9. – P. 2344–2351.
389. Applequist, D. E. Small-ring compounds. XV. Methylene-cyclobutene and related substances / D.E. Applequist, J.D. Roberts // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78, №16. – P. 4012 – 4022.
390. Weinstock, J. J. A modified Curtius reaction / J. J. Weinstock // *J. Org. Chem.* – 1961. – V.26, №. 9. – P. 3511.
391. Kozhushkov, S.I. Scalable synthesis of (1-cyclopropyl)cyclopropylamine hydrochloride / S.I. Kozhushkov, A.F. Khlebnikov, R.R. Kostikov, D.S. Yufit, A. de Meijere // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2011. – V. 7. – P. 1003–1006.
392. Shimamoto, K. Synthesis of four diastereomeric L-2-(carboxycyclopropyl)glycines. Conformationally constrained L-glutamate analogs / K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, Y. Ohfune // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56, № 13. – P. 4167–4176.

393. Pellicciari, R. D-3,4-‘cyclopropylglutamate’ isomers as NMDA receptor ligands: synthesis and enantioselective activity / R. Pellicciari, B. Natalini, M. Marinozzi, J.B. Monahan, J.S. Snyder // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31, № 1. – P. 139–142.
394. Shimamoto, K. Syntheses and conformational analyses of glutamate analogs: 2-(2-carboxy-3-substituted-cyclopropyl)glycines as useful probes for excitatory amino acid receptors / K. Shimamoto, Y. Ohfuné // *J. Med. Chem.* – 1996. – V. 39, № 2. – P. 407–423.
395. Shimamoto, K. Syntheses of trans-3'-substituted-CCG-IV analogs and their characterization to ionotropic glutamate receptors / K. Shimamoto, Y. Shigen, T. Nakajima, N. Yumoto, S. Yoshikawa, Y. Ohfuné // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – V. 6, № 20. – P. 2381–2386.
396. Ohfuné, Y. Synthesis of L-2-(2,3-dicarboxycyclopropyl)glycines. Novel conformationally restricted glutamate analogues / Y. Ohfuné, K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. – V. 3, № 1. – P. 15–18.
397. Moniotte, P.G. The role of copper(I) complexes in the selective formation of oxazoles from unsaturated nitriles and diazoesters / P.G. Moniotte, A.J. Hubert, P. Teysie // *J. Organomet. Chem.* – 1975. – V. 88, № 1. – P. 115–121.
398. Chi, G. Ethyl 3-trifluoro-2-diazo-propionate as a potentially useful CF₃-containing building block: preparation and [Rh(OAc)₂]₂-catalysed reaction with nitriles / G. Chi, Y. Xu // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1989. – № 10. – P. 607–608.
399. Ivanova, O.A. [3+2] Cycloaddition of diazocarbonyl compounds to 1,1-dinitroethenes: Synthesis of functionalized gem-dinitrocyclopropanes / O.A. Ivanova, E. M. Budynina, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova, Yu. K. Grishin, N. S. Zefirov // *Syntheses.* – 2007. – № 13. – P. 2009–2013.
400. Osby, J.O. Studies on the mechanism of transition-metall-assisted sodium borohydride and lithium alumohydride reductions / J. O. Osby, S. W. Heinzman, B. Ganem // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108, № 1. – P. 67–72.
401. Chung, S. K. Selective reduction of mono- and disubstituted olefins by sodium borohydride and cobalt (II) / S. K. Chung // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44, № 6. – P. 1014–1016.
402. Giomi, D. Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses / D. Giomi, F.M. Cordero, F. Machetti // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / A. Katritzky [et al.]. – Oxford: Elsevier, 2008. – V. 4. – P. 367–386.
403. Krogsgaard-Larsen, P. A new class of GABA agonist / P. Krogsgaard-Larsen, G.A. Johnston, D. Lodge, D.R. Curtis // *Nature.* – 1977. – V. 268. – P. 53–55.
404. Wafford, K. A. Gaboxadol – a new awakening in sleep / K. A. Wafford, B. Ebert // *Cur. Opin. Pharm.* – 2006. – V. 6, № 1. – P. 30–36.

405. Volkova, Yu. A. Unexpected heterocyclization of electrophilic alkenes by tetranitromethane in the presence of triethylamine. Synthesis of 3-nitroisoxazoles / Yu. A. Volkova, E. B. Averina, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, P. Bruheim // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75, № 9. – P. 3047–3052.
406. Perry, D. D. Purification of laboratory chemicals / D. D. Perry, W. Armarego, D. R. Perrin. – Oxford: Pergamon Press, Int. Ed, 1966. – 362 p.
407. de Meijere, A. A new general approach to bicyclopropylidenes / A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, T. Spaeth, N. S. Zefirov // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58, № 2. – P. 502–505.
408. Person, A. L. A Simple Synthesis of 1-Methylcyclobutene / A. L. Person, D. M. Thamattoor // *Synth. Commun.* – 1999. – V. 29, № 17. – P. 2973–2978.
409. Cripps, H. N. Chemistry of Cyclobutanes. I. Synthesis of Methylene cyclobutanes / H. N. Cripps, J. K. Williams, W. H. Shakerly // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – V. 81, № 11. – P. 2723–2728.
410. Лукин К. А. Олигометиленирование бициклопропилидена диазометаном в присутствии ацетата палладия (II) / К.А. Лукин, Т.С. Кузнецова, С.И. Кожушков, В.А. Пивень, Н.С. Зефилов // *Журн. Орг. хим.* – 1988. – Т. 24, № 8. – С. 1644–1648.
411. Osborn, C. L. Dehydrohalogenation of Halo- and Dihalocyclopropanes / C. L. Osborn, T. C. Shields, B. A. Shoulders, J. F. Crause, H. V. Cortes, P. D. Gardner // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – V. 87, № 14. – P. 3158–3162.
412. Crawford, R. J. The pyrolysis of 3-vinyl-1-pyrazoline and 3-vinyl-1-pyrazoline-5,5-d₂, and its relation to the vinylcyclopropane to cyclopentene rearrangement / R. J. Crawford, D. M. Cameron // *Canad. J. Chem.* – 1967. – V. 45, № 7. – P. 691–696.
413. Дьяконов, И.А. К вопросу о получении 1,1-дициклопропилэтилена / И. А. Дьяконов, И. М. Стройман // *Журн. Орг. хим.* – 1963. – Т. 33, № 12. – С. 4019–4020.
414. Зефилов, Н.С. Синтез гем.-дизамещенных этиленовых и ацетиленовых производных циклопропанового ряда на основе 1,1-диацетилциклопропана / Н. С. Зефилов, С. И. Кожушков, Т. С. Кузнецова, Р. Глейтер, М. Эккерт-Макшич // *Журн. Орг. хим.* – 1986. – Т. 22, № 1. – С. 110–121.
415. Sternberg, E. Synthesis of silylated methylenecyclopropanes / E. Sternberg, P. Binger // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26, № 3. – P. 301–304.
416. Ford-Moore, A. H. The reaction between trialkyl phosphites and alkyl halides / A. H. Ford-Moore, J. H. Williams // *J. Chem. Soc.* – 1947. – P. 1465–1467.
417. Evans, D. A. Studies directed towards the total synthesis of morphine alkaloids / D. A. Evans, C. H. Mitch // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23, № 3. – P. 285–288.
418. Newman, M.S. Ethyl diazoacetate / M. S. Newman, G. F. Ottmann, C. F. Grundmann // *Org. Synth.* – 1963. – Coll. V. 4. – P. 424–426.

419. Regitz, M. α -Diazo-phosphinooxide und -phosphonester — synthese und einige eigenschaften / M. Regitz, W. Anschütz, W. Bartz, A. Liedhegener // *Tetrahedron Lett.*— 1968. — V. 9, № 27. — P. 3171–3174.
420. Казанский, Б. А. Синтез органических препаратов / Б. А. Казанский. — Москва: Изд. иностранной литературы, 1952. — Сб. 3. — С. 411–413.
421. Неймышева, А.А. Эфиры нитрометилфосфоновой кислоты / А.А. Неймышева, С.С. Муратов, Е.В. Смирнов, Л.М. Солнцева // *Журн. Общ. хим.* — 1976. — Т. 46, № 4. — С. 940–944.
422. Яшин, Н.В. Синтез циклопропилфосфонатов на основе реакций каталитического [1+2]-циклоприсоединения diazometилфосфоновых эфиров к алкенам / Н. В. Яшин, А. В. Чемагин, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефиоров // *Докл. АН.* — 2013. — Т. 450, № 2. — С. 547–552.
423. Иванова, О.А. Синтез нитрозамещенных триангуланов / О. А. Иванова, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова, Н.С. Зефиоров // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2001. — № 11. — С. 2008–2012.
424. Yashin, N.V. Catalytic cyclopropanation of methylenecyclobutanes using ethyl nitrodiazoacetate. Synthesis of spirohexane amino acids / N. V. Yashin, E. B. Averina, S. M. Gerdov, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — V. 44, № 45. — P. 8241–8244.
425. Chemagin, A.V. Diethyl Nitrodiazomethylphosphonate: Synthesis and Reactivity towards Alkenes / A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Synthesis.* — 2010. — № 2. — P. 259–266.
426. Yashin, N.V. Reduction of 1-nitrospiro[2.2]pentanecarboxylates: Convenient synthesis of novel polyspirocyclic cyclopropane amino acids / N. V. Yashin, E. B. Averina, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Synthesis.* — 2006. — № 2. — P. 279–284.
427. Чемагин, А. В. Новый метод получения 1-аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновой кислоты / А. В. Чемагин, Н. В. Яшин, Е. Б. Аверина, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефиоров // *Докл. АН.* — 2008. — Т. 419, № 6. — P. 772–774.
428. Pirrung, M. Cyclopropyl-Substituted Aminocyclopropane Carboxylic Acid (Cyclopropyl-ACC)—an Investigation of the Mechanism of Ethylene Biosynthesis / M. Pirrung, G.M. McGeehan. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 1985. — V. 24, № 12. — P. 1044–1045.
429. Chemagin, A.V. Synthesis of α -Aminocyclopropylphosphonic Acids / A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Synthesis.* — 2010. — № 19. — P. 3379–3383.

430. Budynina, E. M. The first synthesis of 1,1-dinitrocyclopropane / E.M. Budynina, E.B. Averina, O.A. Ivanova, N.V. Yashin, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov // *Synthesis*. – 2004. – № 16. – P. 2609–2610.
431. Аверина, Е. Б. Новый подход к синтезу α -(метиленициклопропил)глицина / Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, Т. С. Кузнецова, Н. С. Зефиоров // *Вестник МГУ. Сер. 2. – Химия*. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 246–247.
432. Аверина, Е.Б. Синтез полициклических аминокислот циклопропилглицинового ряда / Е. Б. Аверина, Н. В. Яшин, Е. Б. Шворина, Ю. К. Гришин, Т. С. Кузнецова // *Вестник МГУ. Сер. 2 Химия*. – 2005. – Т. 46, № 5. – С. 314–328.
433. Akiyoshi, S. Eight-membered Ring Compounds. I. Reaction of Cyclooctatetraene with Ethyl Diazoacetate / S. Akiyoshi, T. Matsuda // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77, № 9. – P. 2476.
434. Hubert, A. J. Rhodium(II) Carboxylates: Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates / A.J. Hubert, A.F. Noels, A.J. Anciaux, P. Teyssie // *Synthesis*. – 1976. – № 9. – P. 600–602.
435. Anciaux, A. J. Transition-metal-catalyzed reactions of diazo compounds. 1. Cyclopropanation of double bonds / A.J. Anciaux, A.J. Hubert, A.F. Noels, N. Petiniot, P. Teyssie // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45, № 4. – P. 695–702.
436. Dehmlow, E. V. Some reactions of bicyclo[6.1.0]non-4-enes and tricyclo[7.1.0.4^{4,6}]decanes / E.V. Dehmlow, O. Pluckebaum // *J. Chem. Research., Synopses*. – 2001. – № 4. – P. 131–132.
437. Japenga, J. J. Synthese von Bicyclo[3.2.n]alka-2,6-dienen und Bicyclo[3.2]alka-2,4-dienen aus 1,3-cycloalkadienen / J. J. Japenga, G.W. Klumpp, M. Kool // *Rec. Trav. Chim.* – 1978. – V. 97, № 1. – P. 7–9.
438. Кузнецова Т.С. Синтез циклозамещенных производных дициклопропилидена с использованием реакции Кулинковича / Т.С. Кузнецова, Е.Б. Аверина, О.В. Кокорева, А.Н. Зефиоров, Ю.К. Гришин, Н.С. Зефиоров // *Журн. Орг. хим.* – 2000. – Т. 36, № 2. – С. 228–233.
439. Thies, R. W. Synthesis of cyclodec-3-en-1-ols by acid-catalyzed two-carbon ring expansion / R.W. Thies, J.E. Billigmeier // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38, № 9. – P. 1758–1759.
440. Dauben, W.G. Thermal valence isomerization of cis-fused bicyclic cyclobutenes. A study of orbital symmetry control / W.G. Dauben, D.M. Michno // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981 – V. 103, № 9. – P. 2284–2292.
441. Le Corre, M. New Convenient Access to Optically Active Methylidenecyclopropylcarbinols / M. Le Corre, A. Hercouet, B. Bessieres // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59, № 18. – P. 5483–5484.

442. Averina, E. B. Synthesis of (\pm)-(2-methylenecyclopropyl)glycine and (\pm)-4-[(amino(carboxy-methyl)]spiro[2.2]pentane-1-carboxylic acid / E. B. Averina, N. V. Yashin, Yu. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov // *Synthesis*. – 2006. – № 5. – P. 880–884.
443. Yashin, N. V. Synthesis of novel α -aminophosphonates containing small rings / N. V. Yashin, E. V. Villemson, A. V. Chemagin, E. B. Averina, M. M. Kabachnik, T. S. Kuznetsova // *Synthesis*. – 2008. – № 3. – P. 464–468.
444. Young, L. B. Cerium (IV) oxidation of organic compounds. Preparation of cyclopropanecarbaldehyde from cyclopropanemethanol / L. B. Young, W. S. Trahanovsky // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32, № 7. – P. 2349–2350.
445. Hartmann, W. Stereospezifische Synthese von 1,2-Halohydrinestern in der Cyclobutanreihe / W. Hartmann, H.-G. Heine, D. Wendisch // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18, № 26. – P. 2263–2266.
446. Пат. 2468000 Российская Федерация, МПК А61К 31/195, А61Р 25/18, С07С 229/46. Spirocyclic cyclopropanoic amino acids – analogues of amino fatty acid with limited conformational mobility and pharmaceutical compositions based on them / N. V. Yashin, A. V. Chemagin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov; заявитель и патентообладатель М.Э. Запольский. – 20110108063/20110303; заявл. 03.03.2011; опубл. 27.11.2012, бюл. изобр. № 33. – 8 с.: ил.
447. Пат. WO2012/118409 A2, МПК C07C229/50, C07C2103/94. Spirocyclic cyclopropanoic amino acids – analogues of gamma-aminobutyric acid, with limited conformational mobility, and drugs on the basis of thereof / N. V. Yashin, A. V. Chemagin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov; заявитель и патентообладатель М.Е. Zapolsky. – WO2012RU00146/20120229; заявл. 29.02.2012; опубл. 07.09.2012. – 18 с.: ил.
448. Яшин, Н.В. Синтез новых конформационно-жестких циклопропансодержащих аминокислот спиралированного ряда / Н.В. Яшин, Е.Б. Аверина, А.В. Чемагин, М.Э. Запольский, Ю.К. Гришин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2015. – № 9. – С. 2178–2181.
449. Diamantini, G. Nitroisoxazoles by Manganese(IV) Oxide Oxidation of Nitro-4,5-dihydroisoxazoles / G. Diamantini, E. Duranti, A. Tontini // *Synthesis*. – 1993. – № 11. – P. 1104–1108.