

УДК 547.466.22 : 547.512

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ α -(МЕТИЛЕНЦИКЛОПРОПИЛ)ГЛИЦИНА

Е.Б. Аверина, Н.В. Яшин, Т.С. Кузнецова, Н.С. Зефирова

(кафедра органической химии)

Разработан новый препаративно удобный метод синтеза α -(метиленциклопропил)глицина 1 на основе коммерчески доступного метиленциклопропана.

Известно, что большинство природных аминокислот, содержащих циклопропановый фрагмент, обладают разнообразными биологическими свойствами [1–3]. Природный α -(метиленциклопропил)глицин 1 впервые был выделен из незрелых плодов *Blighia sapida*, употребление которых вызывает ямайскую рвотную болезнь [3]. Соединение 1 обладает высокой биологической активностью, в частности, вызывает гипогликемию у животных [3].

К настоящему времени известен лишь один пример синтеза соединения 1, предложенный японскими учеными в 1985 г. [4, 5]. α -(Метиленциклопропил)глицин получен восьмистадийным синтезом из L-аллилглицина с помощью малодоступных или дорогостоящих реагентов.

Разработка удобного метода синтеза α -(метиленциклопропил)глицина представляет интерес, поскольку эта аминокислота может рассматриваться как предшественник триангулановых [6–8] аминокислот с разным количеством циклопропановых фрагментов в молекуле. В данной работе предложен новый подход к синтезу рацемического α -(метиленциклопропил)глицина на основе коммерчески доступного метиленциклопропана путем его функционализации в соответствии с приведенной ниже схемой.

Метиленциклопропанкарбоновая кислота 3 была получена с 80%-м выходом депротонированием метиленциклопропана 2 под действием бутиллития и последую-

щей обработкой литиевого производного твердым CO_2 [8–10]. Последующая трансформация карбоксильной группы в альдегидную была осуществлена последовательным восстановлением кислоты 3 литийалюмогидридом в соответствующий спирт [8,9] и окислением последнего до малостабильного альдегида 5 [11], который использовали в дальнейшем.

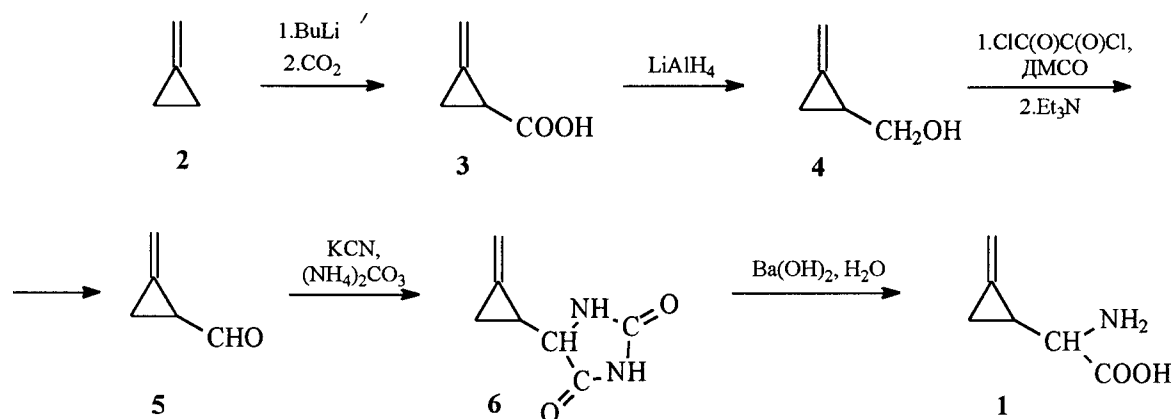
Классическим методом превращения альдегидной группы в α -аминокислотную является получение соответствующего гидантоинового производного [12, 13]. Гидантоин 6 был синтезирован стандартным методом [14] с умеренным выходом (53%), что объясняется высокой склонностью к разложению альдегида 5. Гидролиз гидантоина 6 раствором гидроксида бария приводит к α -(метиленциклопропил)глицину 1 с выходом 38%.

Строение всех синтезированных в работе соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , которые соответствуют спектрам описанных ранее соединений (1 [5], 3 [8, 9], 4 [8, 9], 5 [11]).

Согласно данным ЯМР, оба соединения (впервые синтезированный гидантоин 6 и аминокислота 1) образуются в виде смеси двух диастереомеров в примерно равном соотношении.

Наличие гидантоинового цикла в молекуле 6 подтверждается присутствием в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов атомов углерода, типичных для карбонильных групп гидантоинов [15, 16], при 168.61, 168.82 и 185.43,

С х е м а



186.15 м.д. для двух диастереомеров. Кроме того, в спектре отсутствует сигнал альдегидной группы и появляются сигналы, соответствующие СН-фрагменту гетероцикла (δ 61.63 и 62.10 м.д.). Спектры ЯМР α -(метиленциклопропил)глицина **1** соответствуют литературным данным [4, 5].

В заключение отметим, что α -(метиленциклопропил)глицин **1** в рацемической форме может быть легко получен описанным способом.

Экспериментальная часть

Гидантоин 6. К раствору 1,26 г (0,015 моль) альдегида **5** в 60 мл 50%-го водного этанола добавляли 1,56 г (0,024 моль) KCN и 4,9 г (0,057 моль) (NH₄)₂CO₃, реакционную смесь нагревали при 58–60° в течение 5 ч. Затем растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток экстрагировали метанолом (3×15 мл). Было получено темно-коричневое соединение **6** (1,2 г; 53%), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь диастереомеров: ¹H ЯМР, δ , J (Гц), CD₃OD: 1.14 (м, 1H, CH₂), 1.28 (м, 1H, CH₂), 1.34 (м, 1H, CH₂), 1.44 (м, 1H, CH₂), 1.83 (м, 2H, 2CH), 3.81 (д, 1H, ³J =

6.4, CH), 3.90 (д, 1H, ³J = 6.4, CH), 5.50 (м, 1H, CH₂), 5.53 (м, 1H, CH₂), 5.58 (м, 1H, CH₂), 5.66 (м, 1H, CH₂). ¹³C ЯМР, δ : 6.89 (CH₂), 7.60 (CH₂), 17.78 (2CH), 61.73 (CH), 62.10 (CH), 105.58 (CH₂), 106.32 (CH₂), 132.15 (C), 132.57 (C), 168.61 (CO), 168.88 (CO), 185.43 (CO), 186.15 (CO). MS, m/z (%): 152 (4) [M]⁺, 113 (47), 100 (9), 81 (100), 66 (14), 53 (41), 44 (96).

α -(Метиленциклопропил)глицин 1. К 1,19 г гидантоина **6** (0,0072 моль) добавляли 4,56 г Ba(OH)₂·8H₂O (0,145 моль) в 40 мл воды и кипятили при перемешивании в течение 30 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 0,26 г (NH₄)₂CO₃ (0,3 моль) и кипятили еще 2 ч. Осадок отфильтровывали, водный раствор упаривали при пониженном давлении. Было получено бесцветное кристаллическое соединение **1** (0,350 г, 38%).

Смесь диастереомеров: ¹H ЯМР, δ , J (Гц), D₂O: 1.35 (м, 1H, CH₂), 1.47 (м, 1H, CH₂), 1.70 (м, 2H, 2CH₂), 2.03 (м, 2H, 2CH), 3.46 (д, 1H, ³J = 9.9, CH), 3.60 (д, 1H, ³J = 9.8, CH), 5.73 (м, 1H, CH₂), 5.79 (м, 1H, CH₂). ¹³C ЯМР, δ : 8.31 (CH₂), 8.77 (CH₂), 15.39 (CH), 15.45 (CH), 57.33 (CH), 57.57 (CH), 105.98 (CH₂), 106.15 (CH₂), 130.59 (C), 130.62 (C), 173.47 (C), 173.67 (C).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stammer C.H. // Tetrahedron. 1990. **46**. P. 2231.
2. Brandi A., Goti A. // Chem. Rev. 1998. **98**. P. 589.
3. Wagner I., Musso H. // Angew. Chem. 1983. **95**. P. 827.
4. Ohfuné Y., Nishio H. // Tetrahed. Lett. 1984. **25**. P. 4133
5. Kurokawa N., Ohfuné Y. // Tetrahed. Lett. 1985. **26**. P. 83.
6. Zefirov N.S., Kozhushkov S.I., Kuznetsova T.S. // J. Am. Chem. Soc. 1990. **112**. P. 7702.
7. Кузнецова Т.С., Зефирова А.Н., Зефирова Н.С. // Изв. АН. РАН. Сер. 2. Химия. 1995. С. 1613.
8. Heiner T., Kozhushkov S.I., Noltemeyer M., Haumann T., Boese R., Meijere de A. // Tetrahedron. 1996. **52**. P. 12185.
9. Lai M., Liu L., Liu H. // J. Am. Chem. Soc. 1991. **113**. P. 7388.
10. Ахачинская Т.В., Донская Н.А., Калякина И.В. // ЖОрХ. 1989. **25**. P. 1645.
11. Corre le M., A. Hercouet, B. Bessieres // J. Org. Chem. 1994. **59**. P. 5483.
12. Ware E. // Chem. Rev. 1950. **46**. P. 403.
13. Christensen H.N., Handlogten M.E., Lam I., Tager H.S., Zand R. // J. Biolog. Chem. 1969. **244**. P. 1510.
14. Кулинкович О.Г., Савченко А.И., Шевчук Т.А. // ЖОрХ. 1999. **35**. P. 244.
15. Monn J.A., Valli M.J., Massey S.M. // J. Med. Chem. 1997. **40**. P. 528.
16. Monn J.A., Valli M.J., Massey S.M. // J. Med. Chem. 1999. **42**. P. 1027.