

Электрохимическое стереоселективное циклопропанирование и раскрытие трехчленного цикла: путь к новым производным цистеина*

О.А. Левицкий, Т.В. Магдесиева

Предложена новая стратегия стереоселективного синтеза новых производных арилцистеина с двумя стереоцентрами, содержащих в β -положении малонатный фрагмент, путем реализации цепи последовательных превращений в координационной сфере хиральных шифровых комплексов Ni(II). Электрохимическое циклопропанирование дегидроаланиновых комплексов по Кори – Чайковскому и последующее восстановительное раскрытие цикла позволяет получать производные непредельных аминокислот, легко присоединяющие S-нуклеофилы. Предложена новая методика выделения производных цистеина, обладающих высокой СН-кислотностью, из темплатных шифровых комплексов.

Ключевые слова: аминокислоты, арилцистеин, стереоселективный синтез, электрохимическое циклопропанирование, восстановительное раскрытие цикла.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №19-29-08012).

Введение

Циклопропаны – уникальные молекулы, обладающие рядом необычных свойств, благодаря чему они широко представлены как в природных объектах, так и во многих созданных человеком лекарственных препаратах и высокоэнергетических материалах. В природной химии и при создании лекарственных препаратов циклопропильный фрагмент используется для ограничения конформационной подвижности молекулы с целью увеличения активности и придания селективности по отношению к определенной молекулярной мишени. Циклопропильный фрагмент вводят для увеличения липофильности в случае ограниченного размера липофильной области в молекулярной мишени: он легко помещается даже в узкий липофильный канал [1].

Производные циклопропана уникальны еще и потому, что в них заключен большой синтетический потенциал. Это доступный эквивалент чисто углеродных 1,3-цвиттер-ионов или ион-радикалов, для которых характерен широкий и разнообразный спектр химических превращений. Достаточно высокая энергия напряжения трехчленного цикла (116 кДж/моль), казалось бы, должна приводить к высокой реакционной способности производных циклопропанов, однако разрыв C—C σ -связи с образованием цвиттер-ионных интермедиатов, тем не менее, оказывается термодинамически и кинетически невыгодным и требует активации.

Активация молекулы «изнутри», путем изменения энергии и заселенности граничных орбиталей (что позво-

ляет делать электрохимия), является прямым, наиболее эффективным и атомсберегающим подходом, который совместим с современными требованиями химии устойчивого развития. Это позволяет существенно расширить синтетические возможности химика-органика.

Электрохимические методы могут быть весьма эффективны не только применительно к раскрытию циклопропанового кольца, но и для его создания, предоставляя широкие возможности для активации реагентов, совместимые с требованиями «зеленой химии».

Описанные в литературе немногочисленные примеры электрохимического раскрытия циклопропанов в основном касаются окислительного раскрытия, первый пример которого был описан Т. Шоно [2]. Вскоре появился еще ряд публикаций на эту тему [3–8]. Круг субстратов, исследуемых в перечисленных выше публикациях, в основном ограничивается очень простыми соединениями – циклопропанами, содержащими



ЛЕВИЦКИЙ
Олег Александрович
Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова



МАГДЕСИЕВА
Татьяна Владимировна
профессор,
Московский государственный
университет
им. М.В. Ломоносова

одну или несколько фенильных или метильных групп. Недавно появились первые публикации, посвященные препаративному анодному раскрытию циклопропанов и их *in situ* реакциям с молекулярным O_2 , ароматикой и $Et_3N \cdot 3HF$ [9–12].

Восстановительное электрохимическое раскрытие производных циклопропана также мало изучено. Имеющиеся немногочисленные публикации касаются карбонильных производных и нитрозамещенных субстратов [13–17]. Недавно появилась первая публикация по использованию электрохимического восстановительного раскрытия циклопропанов в синтезе в атмосфере CO_2 , что привело к получению дикарбоновых кислот [18].

Целью наших исследований явилась разработка электросинтетических подходов к получению ранее неизвестных циклопропанированных молекул – прекурсоров небелковых аминокислот, и реализация электрохимически управляемого стереоселективного раскрытия циклопропанового фрагмента как эффективного

и экологичного пути дальнейшей направленной функционализации аминокислот нуклеофилами, приводящей к производным цистеина.

Для проведения последовательной стереоконтролируемой функционализации аминокислот, они были введены в состав хирального основания Шиффа. Координация с ионом $Ni(II)$, приводящая к образованию редокс-активного комплекса, обеспечивает возможность реализации электрохимически активируемых превращений. Наличие хирального центра в координационной сфере металла обеспечивает стереонаведение. Немаловажно и то, что шиффов комплекс одновременно служит и защитной группой, предотвращающей редокс-деструкцию самой аминокислоты в ходе ее функционализации.

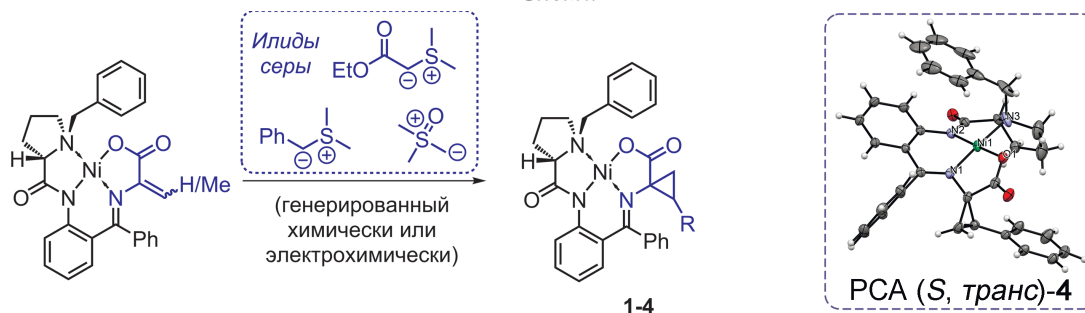
Необходимо подчеркнуть, что ни электрохимическое циклопропанирование аминокислот, ни последующее раскрытие циклопропанового кольца в координационной сфере металлов под действием электрохимического переноса электрона ранее не исследовалось.

Результаты и их обсуждение

Стереоселективное α -циклопропанирование дегидроаланина в составе шиффовых комплексов $Ni(II)$

Нами разработан электрохимический вариант реакции Кори – Чайковского для проведения стереоселективного циклопропанирования в координационной сфере металла. Этот подход был реализован на серии дегидроаланиновых комплексов (схема 1).

Схема 1



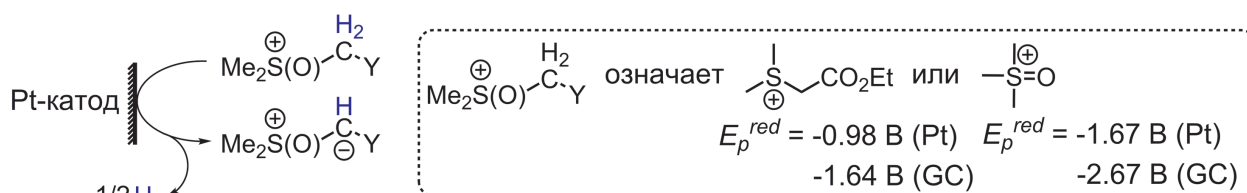
Электрохимическая генерация илидов

Исходные комплексы	Продукт	Прямое восстановление	EGB подход	Химическая генерация илидов
	R			
$\Delta AlaNi$	1 H	77%	78%	51% (NaH, ДМФА)
$\Delta AlaNi$	2 CO_2Et	91%	99%	91% (K_2CO_3 , MeOH)
		(11 : 2.8 : 1.8 : 1)*	(1.9 : 1.3 : 1 : 0)*	(4 : 1 : 0 : 0)*
$\Delta AlaNi$	3 Ph	-	-	86% (NaOH, $H_2O-CH_2Cl_2$)
				(1 : 0 : 2 : 0)*
$E-Me-\Delta AlaNi$	4 Me	16%	11%	36% (NaH, ДМФА)
		(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*
$Z-Me-\Delta AlaNi$	4 Me	-	30%	-
			(0 : 0 : 0 : 1)*	

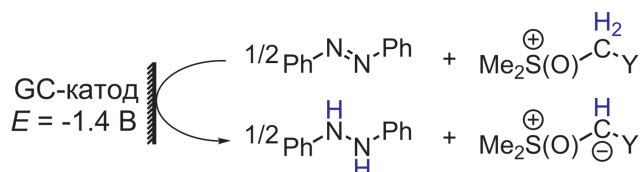
*Диастереомерное соотношение
(S,цис):(R,цис):(S,транс):(R,транс)

Схема 2

а. Прямое восстановительное депротонирование



б. EGB-подход



Мы показали, что возможны два варианта электрохимического циклопропанирования: с прямым генерированием илида на катоде или с использованием электрогенерированного основания (EGB) [19]. Наиболее простым и атомэкономным подходом является прямое одноэлектронное восстановление сульфониевой соли с образованием илида. Мы показали, что для успешной реализации этого подхода важен правильный выбор материала катода, чтобы восстановление сульфониевой соли протекало при меньших катодных потенциалах, чем восстановление исходного шиффова комплекса. Для трудно восстанавливаемых сульфониевых солей был использован альтернативный подход: депротонирование с помощью электрогенерируемого основания (схема 2).

Сравнение эффективности обоих подходов для различных илидов показано на схеме 1, в которой приведены препаративные выходы выделенных соединений и стереоселективность.

Использование методологии Кори – Чайковского позволяет получать β -замещенные циклопропанированные производные двумя способами: заместитель можно вводить как в исходный дегидроаланиновый комплекс, так и в илид. Важно подчеркнуть, что при этом конфигурация новых стереоцентров в продукте оказывается противоположной ((R,trans)-изомер получается в первом случае и (S,cis)-изомер – во втором). Это увеличивает синтетическую значимость метода. Необходимо также отметить, что достичь приемлемой стереоселективности по удаленному стереоцентру не так просто, такие примеры очень редки, поэтому достигнутый результат весьма важен.

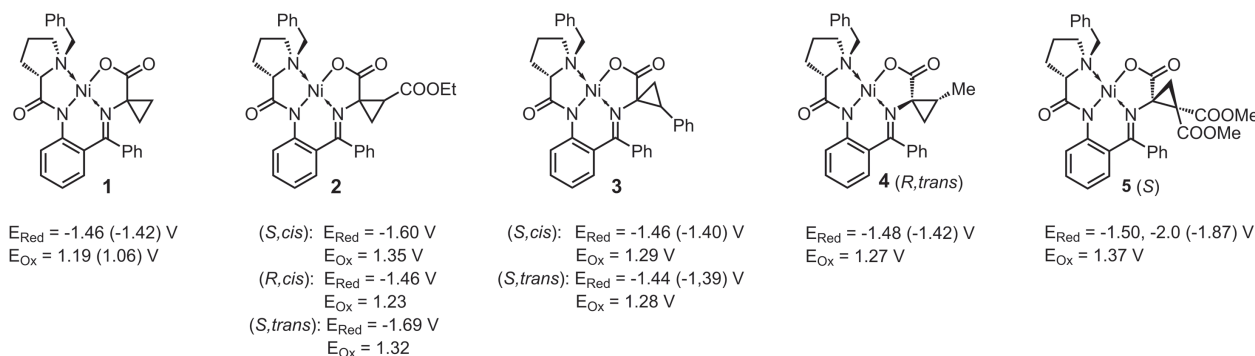
В результате проведенного исследования оказалась доступна широкая серия циклопропанированных комплексов, выделенных в диастеремерно чистом виде и полностью охарактеризованных; практически все комплексы получены впервые [19, 20]. Строение и относительная конфигурация всех циклопропанированных комплексов и продуктов и последующих превращений (см. ниже) надежно доказаны спектральными методами (HRMS, ¹H и ¹³C ЯМР (включая 2D методики), с полным отнесением сигналов). Для некоторых

структур получены данные РСА (схема 1).

Вольтамперометрическое исследование редокс-свойств циклопропанированных комплексов

Для разработки новых электрохимических подходов к многостадийной стереонаправленной функционализации циклопропанированных аминокислот в координационной сфере металла было проведено подробное электрохимическое исследование. Значения потенциалов циклопропанированных комплексов приведены на схеме 3. Любопытно, что результат зависит не только от электронных эффектов заместителей, но и от пространственной нагруженности комплексов, приводящей к изменению геометрии. На основании полученных результатов были выбраны наиболее перспективные кандидаты для восстановительного раскрытия циклопропанового фрагмента в координационной сфере Ni(II). Для реализации катодно-активируемых превращений подходят те комплексы, которые демонстрируют необратимое восстановление, свидетельствующее о том, что за переносом электрона следует быстрая химическая стадия раскрытия трехчленного цикла. Этому критерию соответствует комплекс 5, содержащий две CO₂Me-группы, который и был использован в последующем синтезе.

Схема 3



Потенциалы окисления и восстановления комплексов **1-5** (отн. Ag/AgCl, KCl_(нас.); MeCN, 0.05 M Bu₄NBF₄, 100 mV/s, Pt).
В скобках приведены значения $E_{1/2}$

**Многостадийная стереоселективная
монореакторная (one-pot)
функционализация аминокислот
в координационной сфере Ni(II),
приводящая к новым производным
цистеина**

Разработан многостадийный монореакторный процесс, включающий электрохимическое восстановительное раскрытие циклопропанового фрагмента и последующее взаимодействие образующихся α, β - и β, γ -непредельных производных с S-содержащими нуклеофилами, приводящее к новым производным цистеина [20] (схема 4).

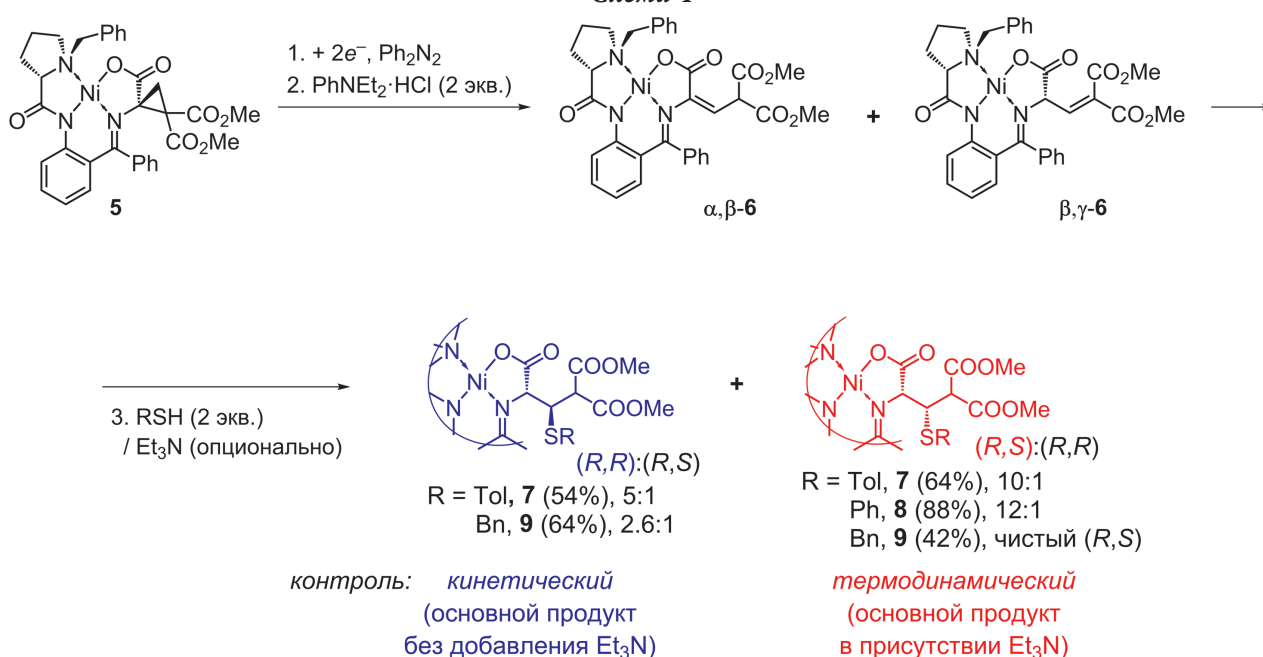
Новые синтезированные β -тиолированные производные **7-9** выделены в диастеремерно чистом виде и полностью охарактеризованы. Интересно,

что соотношение диастереомеров можно менять, добавляя основание. Контрольные эксперименты показали, что основание вызывает эпимеризацию образующегося продукта, приводя к наиболее термодинамически устойчивому производному цистеина (схема 4).

Необходимо подчеркнуть, что синтез β -тиолированных производных шиффовых комплексов Ni(II), содержащих дополнительные заместители у β -центра, – весьма непростая задача. В связи с этим предложенный подход представляет несомненный практический интерес.

Оптимизация условий реакции и детальное изучение механизма каждой стадии показало [20], что раскрытие циклопропанового кольца приводит к образованию смеси α, β - и β, γ -непредельных производных аминокислот в составе шиффовых комплексов Ni(II) (схема 4). Однако их последующее взаимодействие с сульфидами приводит к одному и тому же производному цистеина, то есть нет необходимости разделять полученную смесь, что удобно с препаративной точки зрения. Дополнительные эксперименты показали, что, при необходимости, проведение реакции в неразделенной ячейке с рас-

Схема 4



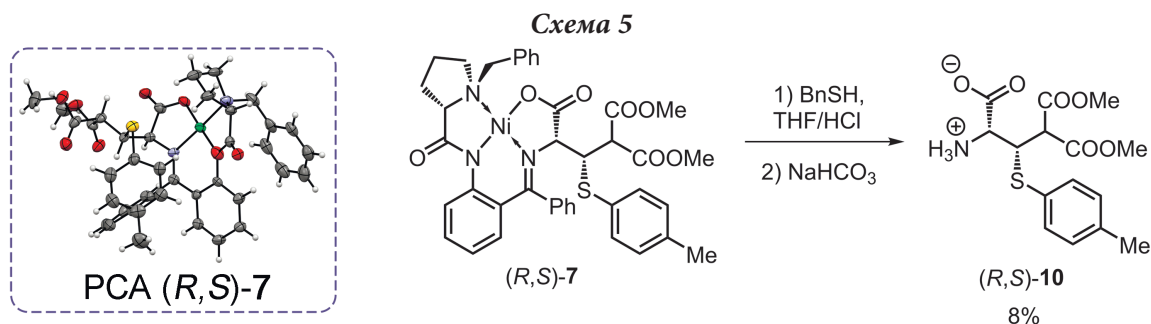
творимым Mg или Zn анодом позволяет достичь прекрасной региоселективности: соотношение α,β -/ β,γ -непредельных производных аминокислот составляет 54:1. Без добавок протонирование дает эквимольную смесь региоизомеров, из которой чистый β,γ -изомер можно выделить кристаллизацией. Депротонированный комплекс **6** представляет собой чрезвычайно стабильный анион. Он не реагирует с сильными электрофилами (CH_3I), не протонируется уксусной кислотой в апротонных растворителях (для комплекса **6** (ДМСО) $pK_a=5.1$, а для CH_3COOH $pK_a=12.3$), поэтому дальнейшая электрофильная модификация оказалась невозможной. Тем не менее, взаимодействие нейтральных комплексов **6** с малоосновными нуклеофилами, как, например, арилтиолы, позволяет получать синтетически ценные производные аминокислот. Следует подчеркнуть, что производные непротеиногенных непредельных аминокислот также представляют большой интерес: они обладают высокой биоактивностью и весьма востребованы.

Выделение из шиффовых комплексов производных арилцистеина, содержащих в β -положении малонатный фрагмент

Хотя шиффовы комплексы никеля давно и успешно применяются для синтеза новых аминокислот [21–24], задача их выделения в каждом конкретном случае требует выбора подходящего метода и оптимизации условий. Выделение новых аминокислот, полученных в настоящей работе, оказалось непростой задачей. Практически все известные методики разрушения комплекса с целью выделения свободной аминокислоты основаны на кислотном гидролизе иминной связи комплекса. Однако при попытках выделения β -малонилзамещенного арилцистеина (R,S)-**10** (схема 5) обратимость реакции Михаэля делает возможным отщепление тиола, а координация тиола с образующимися ионами никеля ускоряет эту реакцию и смещает равновесие, что окончательно приводит к разрушению аминокислоты уже на этом первом этапе (наблюдается почер-

нение реакционной смеси). Для решения этой проблемы методика была модифицирована путем добавления в реакционную смесь 1 экв бензилтиола. Это действительно оказалось существенным – аминокислоту удалось выделить только с учетом этой модификации методики. Далее, согласно большинству методик, лиганд выделяют из смеси экстракцией при $pH=8-9$. В нашем случае при повышении pH выше 7 наблюдалась деструкция аминокислоты. Однако было замечено, что при $pH\sim 6$ аминокислота выпадает из водно-хлороформовой смеси, а лиганд остается в нейтральном виде в хлороформовом растворе. В результате получена новая аминокислота (R,S)-**10** в диастеремерно чистом виде с выходом 8%. Строение аминокислоты подтверждено методом ЯМР ^1H . Диастереомерная чистота полученной аминокислоты доказывает, что добавление бензилтиола для связывания ионов никеля полностью подавляет ретрореакцию Михаэля.

Таким образом, нами показана принципиальная возможность выделения функционализированных аминокислот, получаемых из циклопропановых производных в результате последовательных реакций восстановительного раскрытия, протонирования и нуклеофильного присоединения S-нуклеофилов.



Заключение

Проведенное исследование демонстрирует большой синтетический потенциал применения электрохимических методов для реализации многостадийных превращений, включающих создание трехчленного цикла, его восстановительное раскрытие и последующее присоединение нуклеофилов к образовавшемуся акцептору Михаэля. Две последние реакции

могут быть реализованы как моnoreакторный процесс, приводящий к новым производным аминокислот.

Разработан электрохимический вариант стереоселективного циклопропанирования по Кори – Чайковскому в координационной сфере металла. Важно подчеркнуть, что эффек-

тивность этого подхода в большинстве случаев существенно выше, чем традиционно используемого «химического» протокола. Показано, что использование методологии Кори – Чайковского позволяет получать β -замещенные циклопропанированные производные двумя способами: заместитель можно вводить как в исходный дегидроаланиновый комплекс, так и в илид, при этом конфигурация β -стереоцентра в продукте оказывается противоположной ((R-trans)-изомер получается в первом случае и (S,cis)-изомер – во втором). Это увеличивает синтетическую значимость метода, делая доступными различные изомеры в индивидуальной форме.

Необходимо подчеркнуть, что примеров стереоселективного электрохимического циклопропанирования в координационной сфере металла описано не было. Проведенные исследования показали эффективность и перспективность такого подхода.

Показано, что α,α -циклопропанированные шиффовы комплексы, содержащие акцепторный заместитель, легко подвергаются электрохимическому восстановительному раскрытию, открывая путь для новых стереоселективных превращений в координационной сфере металла. Новая серия α,β -непредельных производных аминокислот в составе шиффовых комплексов Ni(II), которая была получена в результате восстановительного раскрытия циклопропановых производных, была введена в реакцию с S-нуклеофилами. В результате многостадийных монореакторных трансформаций была получена и выделена в диастереомерно чистом виде серия производных цистеина. Стереоселективное введение серосодержащих фрагментов в аминокислоту представляет большой практический интерес; такие фрагменты входят в состав многих лекарственных препаратов и биодобавок [25].

Необходимо подчеркнуть, что восстановительное раскрытие циклопропанов и последующая реакция с нуклеофилами – это путь к стереоселективной β -функционализации

аминокислотного фрагмента, а это гораздо более трудная задача, чем традиционно реализуемая α -функционализация. К настоящему времени известно не так много подходов к решению этой задачи. Трудность в том, что замещенные дегидроаланиновые производные мало доступны.

Проведенные исследования позволили выявить существенные различия между электрохимическим раскрытием циклопропанов и раскрытием донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса, приводящим к цвиттер-ионам. Электрохимические процессы приводят к ион-радикальным интермедиатам, поэтому спектр последующих превращений будет иным. Региоселективность химического и электрохимического раскрытия производных циклопропана также может существенно отличаться. Таким образом, оба подхода дополняют друг друга, что расширяет арсенал доступных синтетических методов.

Экспериментальная часть

Общая методика проведения реакции Кори – Чайковского в электрохимическом варианте

Метод с использованием электрогенерированного основания

Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл, 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли азобензол (12.4 мг, 0.07 ммоль) и сульфониевую соль (Me_3SOI или $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$, 0.114 ммоль, 1.16 экв). Раствор тщательно деаэрировали потоком аргона и подвергали потенциостатическому электролизу ($E = -1.4 \text{ В vs Ag/AgCl, KCl}_{(\text{нас.})}$, рабочий электрод – стеклоуглеродный) до тех пор, пока через него не прошел заряд, соответствующий 1.1 Ф/моль сульфониевой соли. Затем к реакционной смеси добавляли раствор (ΔAlaNi), $E\text{-(Me-}\Delta\text{AlaNi)}$ или $Z\text{-(Me-}\Delta\text{AlaNi)}$ (0.096 ммоль) в ДМФА (1.5 мл). Через 5 мин (в случае (ΔAlaNi) и Me_3SOI), 1 (в случае (ΔAlaNi) и $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$), 3 ч (в случае $E\text{-}$ и $Z\text{-(Me-}\Delta\text{AlaNi)}$ и Me_3SOI) реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические фракции промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ/ацетон=5:1). После удаления растворителя и высушивания в вакууме были получены целевые комплексы: **1** (78%), (S;R,trans)-**4** (11% из $E\text{-(Me-}\Delta\text{AlaNi)}$), конверсия субстрата 45%; 30% из $Z\text{-(Me-}\Delta\text{AlaNi)}$), конверсия субстрата 70%). (R;S,cis)-**2** (31%), (R;R,cis)-**2** (45%), (R;R,trans)-**2** (24%).

Метод с использованием катодного восстановления сульфониевой соли

При генерации илида с помощью прямого катодного восстановления сульфониевой соли методика была аналогичной, за исключением того, что не добавляли азо-

бензол и в качестве рабочего электрода использовали платиновую сетку. Электролиз проводили при потенциалах $E = -1.8$ В vs Ag/AgCl, $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$ (для Me_3SOI) и $E = -1.3$ В vs Ag/AgCl, $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$ (для $\text{Me}_2\text{SCH}_2\text{COOEt Br}$). В результате были получены следующие комплексы: **1** (77%), (*S*; *R, транс*)-**4** (16%), (*R*; *S, цис*)-**2** (14%), (*R*; *R, цис*)-**2** (55%), (*R*; *R, транс*)-**2** (9%), (*R*; *S, транс*)-**2** (5%).

Электросинтез цистеинового комплекса

Раствор Bu_4NBF_4 (10 мл 0.09 М) в ДМФА помещали в электрохимическую ячейку с разделенным электродным пространством, снабженную магнитной мешалкой. В пространство рабочего электрода добавляли комплекс (*S*)-**5** (50 мг, 0.078 ммоль) и азобензол (15 мг, 0.082 ммоль). Потенциостатический электролиз ($E = -1.50$ В vs. Ag/AgCl, $\text{KCl}_{(\text{нас.})}$) раствора, деаэрированного током аргона, проводили с использованием стеклоуглеродной пластины в качестве рабочего электрода и железной проволоки в качестве противоиэлектрода. После пропускания через раствор заряда 18 Кл (2.4 Ф/моль комплекса (*S*)-**5**) добавляли $\text{PhNEt}_2\cdot\text{HCl}$ (31 мг, 0.167 ммоль). После 5 мин интенсивного перемешивания добавляли ToI SH (0.16 ммоль) и Et_3N (7.26 мг, 0.07 ммоль).

Раствор из пространства рабочего электрода переносили в сосуд Шленка, предварительно заполненный аргоном, и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические фракции промывали раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: $\text{CHCl}_3/\text{AcMe} = 15:1$, для дальнейшей очистки каждого диастереомера использовали смесь гексан/ $\text{AcOEt} = 1:5$). После упаривания

растворителя и высушивания в вакууме были получены следующие комплексы: комплекс **7** (38 мг, 64%, (*R, S*)/(*R, R*)=10:1), комплекс **6** (8 мг (16%)).

Выделение аминокислоты

В круглодонную колбу помещали комплекс (*R, S*)-**7** (200 мг, 0.26 ммоль), ТГФ (4 мл), бензилтиол (33 мг, 0.26 ммоль), соляную кислоту (4 М, 1 мл). Реакционную смесь нагревали до 60 °С до превращения исходной красной окраски раствора в желтую. После этого добавляли динатриевую соль ЭДТА (дигидрат, 98 мг, 0.26 ммоль). Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку по каплям добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната аммония до *pH* 6 (следили по индикаторной бумаге). Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали хлороформом, дистиллированной водой. В результате получена аминокислота (*R, S*)-**10** (7 мг, 8%). Для снятия спектров ЯМР в образец добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мкл).

ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.64 (ушир. с, 3H), 7.35–7.30 (м, 2H), 7.21–7.15 (м, 2H), 4.35 (д, $^3J = 11.3$ Гц, 1H), 4.16 (дд, $^3J = 11.3$, 2.1 Гц, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.66 (д, $^3J = 2.1$ Гц, 1H), 3.63 (с, 3H), 2.29 (с, 3H).

Литература

1. C. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan *The Practice of Medicinal Chemistry* (4th Edn), UK, London, Elsevier, Academic Press, 2015, 880 pp. DOI: 10.1016/C2012-0-03066-9.
2. T. Shono, Y. Matsumura, Y. Nakagawa *J. Org. Chem.*, 1971, **36**(13), 1771. DOI: 10.1021/jo00812a011.
3. T. Shono, Y. Matsumura *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1975, **48**(10), 2861. DOI: 10.1246/bcsj.48.2861.
4. S. Torii, T. Inokuchi, N. Takahashi *J. Org. Chem.*, 1978, **43**(26), 5020. DOI: 10.1021/jo00420a030.
5. S. Torii, T. Okamoto, N. Ueno *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, №7, 293. DOI: 10.1039/C39780000293.
6. D.D.M. Wayner, D.R. Arnold *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, №1, 1087. DOI: 10.1039/C39820001087.
7. Y. Matsubara, T. Uchida, T. Ohnishi, K. Kanehira, Y. Fujita, T. Hirashima, et al. *Tetrahedron Letters*, 1985, **26**(37), 4513. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88944-3.
8. Y. Wang, J.M. Tanko *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**(35), 8201. DOI: 10.1021/ja970932b.
9. S. Kolb, M. Petzold, F. Brandt, P.G. Jones, C.R. Jacob, D.B. Werz *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**(29), 15928. DOI: 10.1002/anie.202101477.
10. S. Kolb, N.L. Ahlburg, D.B. Werz *Org. Lett.*, 2021, **23**(14), 5549. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01890.
11. S. Oyanagi, H. Ishii, S. Inagi, T. Fuchigami *J. Electrochem. Soc.*, 2020, **167**(15), 155511. DOI: 10.1149/1945-7111/abb83b.
12. P. Peng, X. Yan, K. Zhang, Z. Liu, L. Zeng, Y. Chen, H. Zhang, A. Lei *Nat. Commun.*, 2021, **12**(1), 3075. DOI: 10.1038/s41467-021-23401-8.
13. J.M. Tanko, X. Li, M. Chahma, W.F. Jackson, J.N. Spencer *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**(14), 4181. DOI: 10.1021/ja063857q.
14. J.M. Tanko, R.E. Drumright *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**(13), 5362. DOI: 10.1021/ja00169a060.
15. J.M. Tanko, J.G. Gillmore, R. Friedline, M. Chahma *J. Org. Chem.*, 2005, **70**(10), 4170. DOI: 10.1021/jo047917r.
16. J. Lessard, A.J. Fry *ECS Meeting Abstracts*, 2017, **MA2017-01**(36), 1688. DOI: 10.1149/ma2017-01/36/1688.
17. A.J. Fry, J. Lessard *ECS Transactions*, 2017, **77**(11), 1503. DOI: 10.1149/07711.1503ecst.
18. L.L. Liao, Z.H. Wang, K.G. Cao, G.Q. Sun, W. Zhang, C.K. Ran, Y. Li, L. Chen, G.-M. Cao, D.-G. Yu *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(5), 2062. DOI: 10.1021/jacs.1c12071.

19. O.A. Levitskiy, O.I. Aglamazova, Y.K. Grishin, S.E. Nefedov, T.V. Magdesieva
Electrochimica Acta, 2022, **409**, 139980.
DOI: 10.1016/j.electacta.2022.139980.
20. O.A. Levitskiy, O.I. Aglamazova, Y.K. Grishin, S.E. Nefedov, T.V. Magdesieva
Beilstein J. Org. Chem., 2022, **18**, 1166. DOI: 10.3762/bjoc.18.121.
21. Y. Wang, X. Song, J. Wang, H. Moriwaki, V.A. Soloshonok, H. Liu
Amino Acids, 2017, **49**(9), 1487. DOI: 10.1007/s00726-017-2458-6.
22. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V.A. Soloshonok
Amino Acids, 2013, **45**(4), 691. DOI: 10.1007/s00726-013-1539-4.
23. J.L. Aceña, A.E. Sorochinsky, V. Soloshonok
Amino Acids, 2014, **46**(9), 2047. DOI: 10.1007/s00726-014-1764-5.
24. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. Soloshonok
Amino Acids, 2013, **45**(5), 1017. DOI: 10.1007/s00726-013-1580-3.
25. R. Bentley
Chem. Soc. Rev., 2005, **34**(7), 609. DOI: 10.1039/b418284g.

English

Electrochemical Stereoselective Cyclopropanation and Ring Opening: a Route to Novel Cysteine Derivatives

Oleg A. Levitskiy

Lomonosov Moscow State University
1-3 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia
oal@org.chem.msu.ru

Tatiana V. Magdesieva

Professor,
Lomonosov Moscow State University
1-3 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia
tvm@org.chem.msu.ru

Abstract

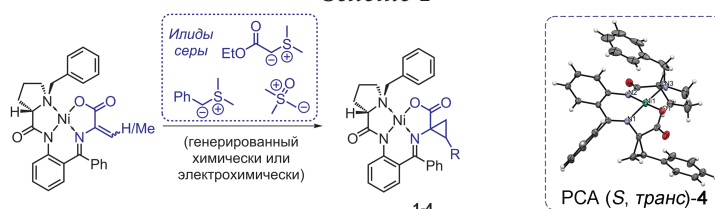
A novel strategy for the stereoselective synthesis of cysteine derivatives containing a malonate fragment in the β -position has been proposed, based on a series of consecutive transformations in the Ni(II) Schiff-base coordination environment. Electrochemical Corey–Chaykovsky cyclopropanation of the dehydroalanine complexes followed by reductive ring opening and subsequent Michael addition of S-nucleophiles to thus formed unsaturated amino acids derivatives open a route to novel cysteine derivatives. New protocol for isolation of the substituted aryl cysteines with strong CH acidity via disassembling of the Schiff-base template has been elaborated.

Keywords: amino acids, arylcysteine, stereoselective synthesis, electrochemical cyclopropanation, reductive ring opening.

*The work was financially supported by RFBR (project 19-29-08012).

Images & Tables

Scheme 1



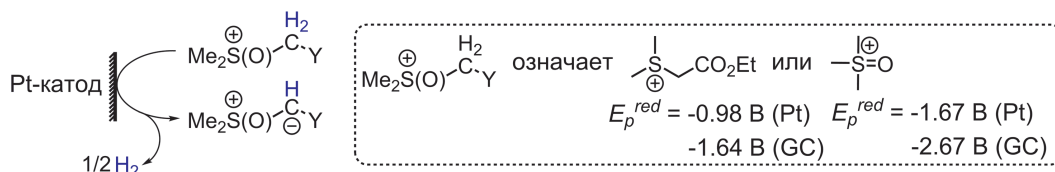
Электрохимическая генерация илидов

Исходные комплексы	Продукт	Прямое восстановление	ЕГВ подход	Химическая генерация илидов
Δ AlaNi	1 R	77%	78%	51% (NaH, ДМФА)
Δ AlaNi	2 CO ₂ Et	91%	99%	91% (K ₂ CO ₃ , MeOH)
		(11 : 2.8 : 1.8 : 1)*	(1.9 : 1.3 : 1 : 0)*	(4 : 1 : 0 : 0)*
Δ AlaNi	3 Ph	-	-	86% (NaOH, H ₂ O-CH ₂ Cl ₂)
				(1 : 0 : 2 : 0)*
E-Me- Δ AlaNi	4 Me	16%	11%	36% (NaH, ДМФА)
		(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*	(0 : 0 : 0 : 1)*
Z-Me- Δ AlaNi	4 Me	-	30%	-
			(0 : 0 : 0 : 1)*	

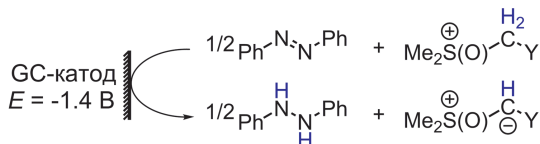
*Диастереомерное соотношение
(S,цис):(R,цис):(S,транс):(R,транс)

Scheme 2

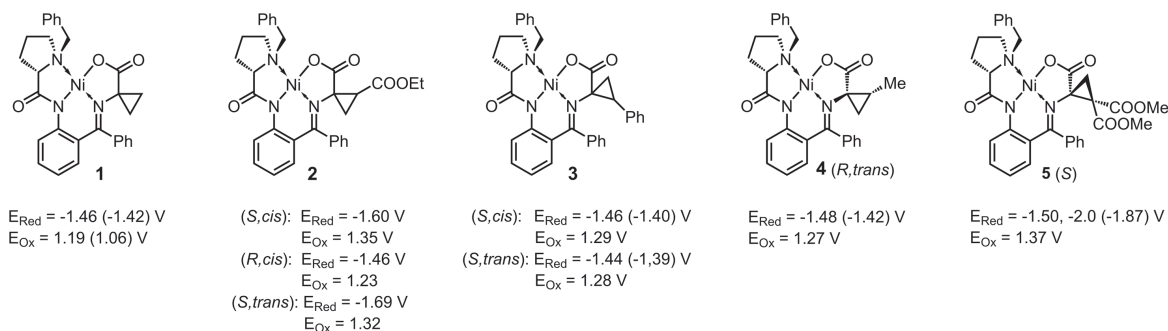
а. Прямое восстановительное депротонирование



б. EGB-подход

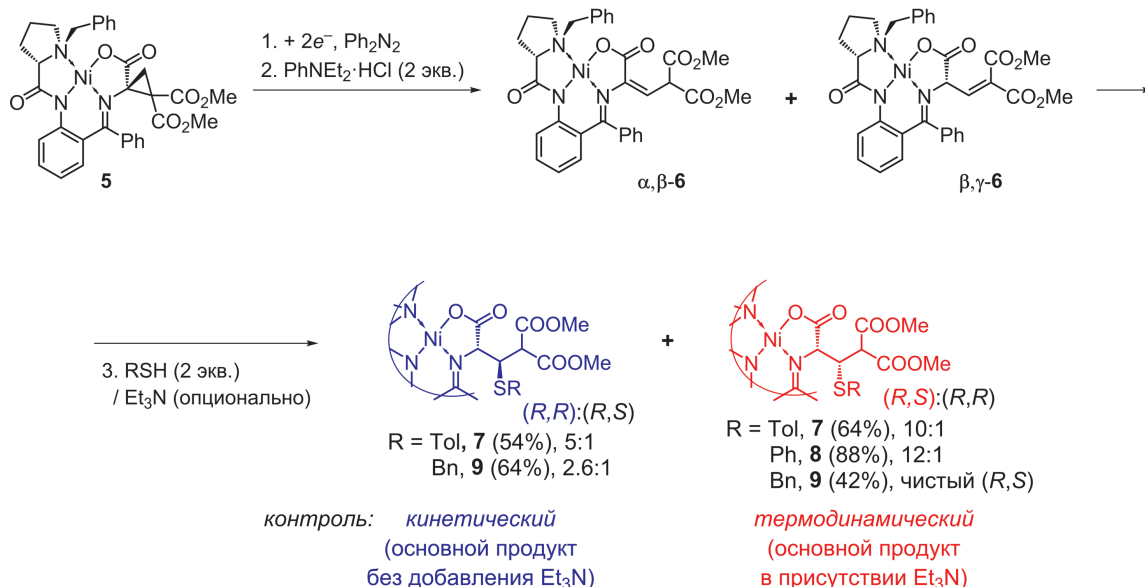


Scheme 3

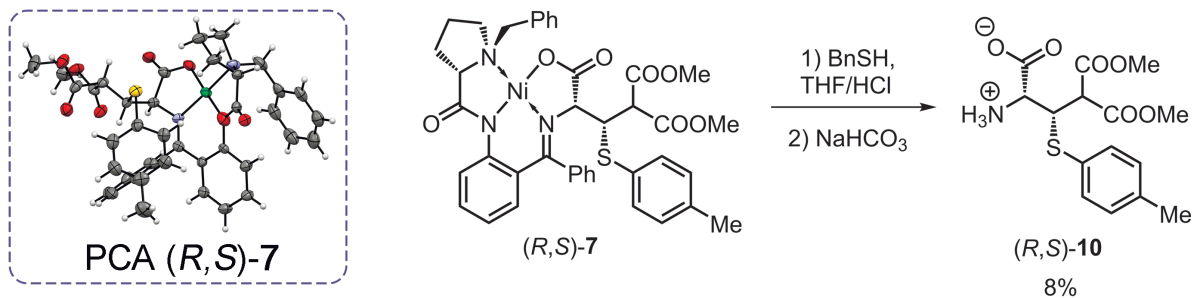


Потенциалы окисления и восстановления комплексов **1-5** (отн. Ag/AgCl, KCl_(нас.); MeCN, 0.05 M Bu₄NBF₄, 100 mV/s, Pt). В скобках приведены значения $E_{1/2}$

Scheme 4



Scheme 5



References

1. C. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan
The Practice of Medicinal Chemistry (4th Edn), UK, London, Elsevier, Academic Press, 2015, 880 pp.
DOI: 10.1016/C2012-0-03066-9.
2. T. Shono, Y. Matsumura, Y. Nakagawa
J. Org. Chem., 1971, **36**(13), 1771. DOI: 10.1021/jo00812a011.
3. T. Shono, Y. Matsumura
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1975, **48**(10), 2861.
DOI: 10.1246/bcsj.48.2861.
4. S. Torii, T. Inokuchi, N. Takahasi
J. Org. Chem., 1978, **43**(26), 5020. DOI: 10.1021/jo00420a030.
5. S. Torii, T. Okamoto, N. Ueno
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, №7, 293.
DOI: 10.1039/C39780000293.
6. D.D.M. Wayner, D.R. Arnold
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, №1, 1087.
DOI: 10.1039/C39820001087.
7. Y. Matsubara, T. Uchida, T. Ohnishi, K. Kanehira, Y. Fujita, T. Hirashima, et al.
Tetrahedron Letters, 1985, **26**(37), 4513.
DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88944-3.
8. Y. Wang, J.M. Tanko
J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**(35), 8201. DOI: 10.1021/ja970932b.
9. S. Kolb, M. Petzold, F. Brandt, P.G. Jones, C.R. Jacob, D.B. Werz
Angew. Chem. Int. Ed., 2021, **60**(29), 15928.
DOI: 10.1002/anie.202101477.
10. S. Kolb, N.L. Ahlburg, D.B. Werz
Org. Lett., 2021, **23**(14), 5549. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01890.
11. S. Oyanagi, H. Ishii, S. Inagi, T. Fuchigami
J. Electrochem. Soc., 2020, **167**(15), 155511.
DOI: 10.1149/1945-7111/abb83b.
12. P. Peng, X. Yan, K. Zhang, Z. Liu, L. Zeng, Y. Chen, H. Zhang, A. Lei
Nat. Commun., 2021, **12**(1), 3075.
DOI: 10.1038/s41467-021-23401-8.
13. J.M. Tanko, X. Li, M. Chahma, W.F. Jackson, J.N. Spencer
J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**(14), 4181. DOI: 10.1021/ja063857q.
14. J.M. Tanko, R.E. Drumright
J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**(13), 5362. DOI: 10.1021/ja00169a060.
15. J.M. Tanko, J.G. Gillmore, R. Friedline, M. Chahma
J. Org. Chem., 2005, **70**(10), 4170. DOI: 10.1021/jo047917r.
16. J. Lessard, A.J. Fry
ECS Meeting Abstracts, 2017, **MA2017-01**(36), 1688.
DOI: 10.1149/ma2017-01/36/1688.
17. A.J. Fry, J. Lessard
ECS Transactions, 2017, **77**(11), 1503.
DOI: 10.1149/07711.1503ecst.
18. L.L. Liao, Z.H. Wang, K.G. Cao, G.Q. Sun, W. Zhang, C.K. Ran, Y. Li, L. Chen, G.-M. Cao, D.-G. Yu
J. Am. Chem. Soc., 2022, **144**(5), 2062. DOI: 10.1021/jacs.1c12071.
19. O.A. Levitskiy, O.I. Aglamazova, Y.K. Grishin, S.E. Nefedov, T.V. Magdesieva
Electrochimica Acta, 2022, **409**, 139980.
DOI: 10.1016/j.electacta.2022.139980.
20. O.A. Levitskiy, O.I. Aglamazova, Y.K. Grishin, S.E. Nefedov, T.V. Magdesieva
Beilstein J. Org. Chem., 2022, **18**, 1166. DOI: 10.3762/bjoc.18.121.
21. Y. Wang, X. Song, J. Wang, H. Moriwaki, V.A. Soloshonok, H. Liu
Amino Acids, 2017, **49**(9), 1487. DOI: 10.1007/s00726-017-2458-6.
22. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V.A. Soloshonok
Amino Acids, 2013, **45**(4), 691. DOI: 10.1007/s00726-013-1539-4.
23. J.L. Aceña, A.E. Sorochinsky, V. Soloshonok
Amino Acids, 2014, **46**(9), 2047. DOI: 10.1007/s00726-014-1764-5.
24. A.E. Sorochinsky, J.L. Aceña, H. Moriwaki, T. Sato, V. Soloshonok
Amino Acids, 2013, **45**(5), 1017. DOI: 10.1007/s00726-013-1580-3.
25. R. Bentley
Chem. Soc. Rev., 2005, **34**(7), 609. DOI: 10.1039/b418284g.