



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.466.057 : 547.455 : 542.9

© 1991 г.

Б. А. Кочетков, А. Ф. Свиридов*

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ
ИЗ УГЛЕВОДОВ. I*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова;***Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского, Москва*

В обзоре проанализированы известные примеры стереонаправленного синтеза α -аминокислот и циклических аминокислот из углеводов.

Содержание обзора

Введение

I. Синтез α -аминокислот

I.1. Основные методы введения азотной и карбоксильной групп в молекулу углевода при получении аминокислот

I.2. Общие методы получения α -аминокислотI.3. Получение гидрокси- α -аминокислот

II. Синтез замещенных пролинов и пипеколинов

II.1. Общие методы синтеза

II.2. Другие методы получения циклических α -аминокислотII.3. Получение полигидрокси- β -аминокислот

Аминокислоты (АК) чрезвычайно широко распространены в природе [1], причем основная масса приходится на 20 генетически кодируемых белковых α -АК. Небелковые АК [2] встречаются в природе как в связанном, так и в свободном состоянии в продуктах метаболизма грибов, бактерий и других организмов и входят в состав коротких пептидов или составляют основу других природных соединений, например β -лактамных антибиотиков.

Биологическая роль АК очень разнообразна [3, 4], поэтому они широко применяются для лечения многих тяжелых заболеваний как в свободном виде, так и в форме разнообразных производных [5, 6]. В последние годы оптически активные α -АК привлекли большое внимание как исходные соединения в асимметрическом синтезе соединений других классов [7—9]. В связи с этим, несмотря на разнообразие известных методов син-

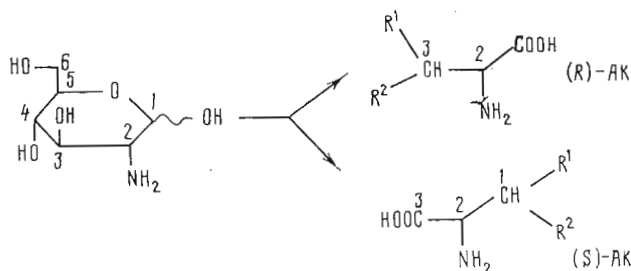
Принятые сокращения: AIBN — азо-бис-изобутиронитрил, Bzl — бензил, Bz — бензоил, Cbz — бензилоксикарбонил, CAN — церийаммонийнитрил, Boc — трет-бутилоксикарбонил, DBU — 1,5-диазабипиридин, DCC — дициклогексилкарбодимид, DEAD — диэтиловый эфир азodicarbonyl кислоты, DHP — 2,3-дигидро-4H-пирин, DIBAL — диизобутилалюминийгидрид, DMAP — 4-диметиламинопиридин, DME — 1,2-диметоксиэтан, DMF — диметилформамид, DMP — 2,2-диметоксипропан, DMSO — диметилсульфоксид, HMDS — гексаметилдисилазан, HMPA — гексаметапол, Im — имидазол-1-ил, LDA — лития диизопропиламид, MCPBA — m-хлорнадбензойная кислота, MOM — метоксиметил, Ms — мезил, NBS — N-бромсукцинимид, Piv — извалонил, PhI⁺ — фталонил, PMPO — параметоксифенилокси, PSS — пиридиния хлорхромат, RuHCrO₃Cl, Ru — пиридин, TBS — трет-бутилдиметилсилил, Tf — трифторметасульфони́л(трифтал), TFA — трифторуксусная кислота, THF — тетрагидрофуран, THP — тетрагидропиран-2-ил, TMS — триметилсилил, Ts — тозил.

теза АК [10], поиск новых путей их получения, особенно в оптически чистом виде, остается актуальным.

Так, для синтеза разнообразных АК и их аналогов могут быть использованы простые и доступные производные углеводов [11, 12], особенно для синтеза тех АК, которые содержат дополнительные гидроксильные, амино-, тио-, галоген- и другие функциональные группы в любом месте углеродного скелета АК со строго определенной конфигурацией хиральных центров. Действительно, моносахариды легко доступны в оптически чистом виде и больших количествах. Они разнообразны стереохимически и содержат все возможные комбинации двух, трех и четырех хиральных центров. Чрезвычайно удобной с точки зрения синтетического использования особенностью углеводов является их способность давать производные как в циклической, так и в ациклической формах. Благодаря относительно стабильной конформации циклических форм удается легко осуществлять селективные превращения моносахаридов, тогда как вторая форма позволяет сравнительно просто наращивать ахиральные фрагменты целевой молекулы.

Поскольку АК содержат, как правило, небольшое количество хиральных центров, их стереонаправленный синтез из углеводов связан в основном с селективной модификацией последних, т. е. с химией углеводов. Химия этого класса природных соединений разработана достаточно хорошо. Известны многочисленные методы удлинения и укорочения их углеродной цепи, введения разветвлений, замены гидроксильных групп на другие функции с сохранением или обращением конфигурации хиральных центров. Кроме того, для всех наиболее распространенных моносахаридов известны разнообразные комбинации защитных групп, что позволяет проводить их модификации по строго определенному атому углерода.

В синтезе АК из легкодоступных моносахаридов широко использовались *D*-глюкозамин, *D*-глюкоза, *D*-маннит, *L*-арабиноза и другие соединения. В случае *D*-глюкозамина, уже содержащего в молекуле аминогруппу, стереонаправленный синтез АК сводится к присоединению ахиральных фрагментов по атомам C1 или C3:



При этом, если из центра C1 в моносахариде формируется карбоксильная группа аминокислоты, получают АК *R*-ряда, и наоборот, если карбоксильная группа строится по центру C3, а по C1 — ахиральный фрагмент, то образуются АК *S*-ряда. В случае нейтральных моносахаридов, естественно, необходимо ввести аминофункцию при каком-либо атоме углерода и далее, используя тот же принцип, можно построить структуру АК требуемого ряда.

Таким образом, в силу перечисленных свойств моносахариды и их производные нашли широкое применение в синтезе хиральных природных соединений, особенно содержащих небольшое количество асимметрических атомов углерода, к которым относится и большинство белковых и небелковых АК.

В данном обзоре обсуждаются практически все работы, посвященные стереонаправленному синтезу АК из углеводов, опубликованные до конца 1988 г. Обзор условно разделен на пять глав. В главе I описаны основные методы введения в молекулу углевода амино- и карбоксильной функций и систематизированы данные по синтезу α -аминокислот. В главе II рассматриваются АК, имеющие в основе своей структуры пирролидиновое

или пиперидиновое кольцо, широко распространенные в природе и имеющие значительную и уникальную биологическую активность.

Мы сочли целесообразным рассмотреть в главе III синтез β - и γ -АК, синтез которых в некоторой мере отличается от получения α -аминокислот. Глава IV посвящена синтезу уникальных природных соединений, полиоксинов, которые формально можно отнести к α -АК, но структурные особенности и своеобразие путей синтеза этих производных, а также обилие работ в этой области делают целесообразным их отдельное рассмотрение.

Глава V посвящена стереонаправленному синтезу АК небелкового происхождения, получивших в мировой литературе название «редких» аминокислот. Они обладают очень сложной и своеобразной структурой и не могут быть получены по какому-либо единому пути. Для синтеза каждой из них требовался индивидуальный подход, правильный выбор исходного моносахарида и разработка оптимальной стратегии перехода от последнего к целевой молекуле.

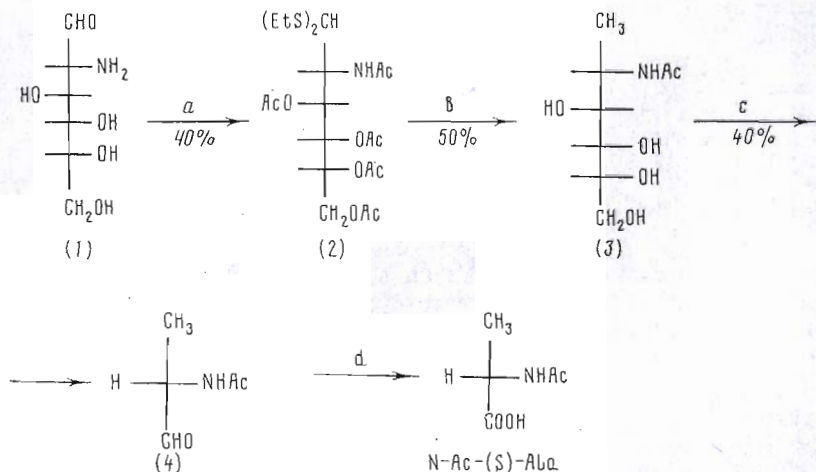
I. Синтез α -аминокислот

I.1. Основные методы введения азотной и карбоксильной групп в молекулу углевода при получении аминокислот

Принципиальная возможность получения АК из сахаров была показана давно. Так, Фишером [13] из ацетонида (*R*)-глицеринового альдегида была получена с выходом 30% α -амино- β,γ -дигидрокси-*n*-масляная кислота, а из производного винного диальдегида — α,α -диамино- β,β -дигидроксинадипиновая. Однако оптический выход, как и обычно в реакции Штреккера [10], был невелик.

Позднее с целью корреляции конфигурации *L*-глицеринового альдегида и (*S*)-аланина в работе [14] был осуществлен переход от *D*-глюкозамина к (*S*)-Ala (схема 1). Для этого альдегидная группа в соединении (1) была переведена в тиацетальную, а гидроксилы — в О-ацетаты. Производное глюкозамина (2) десульфировали и после дезацилирования выделили тетраол (3), расщепление диольных группировок в котором привело к альдегиду (4), окисленному бромом до (*S*)-Ala.

Схема 1

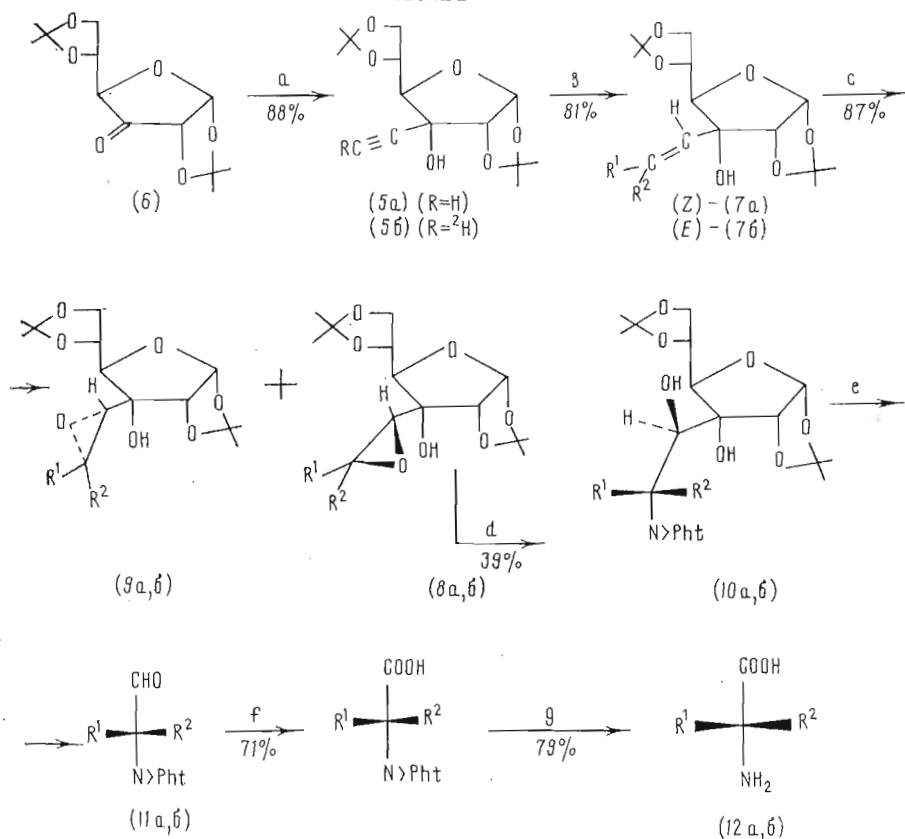


a) EtSH , HCl ; Ac_2O , Py ; b) H_2 , $\text{Ni} - \text{Re}$, $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$; MeOH , NH_3 ; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{SO}_4$; d) Br_2 .

Поскольку все эти превращения идут без затрагивания α -углеродного атома, ясно, что между (*S*)-Ala и *D*-глюкозамином существует прямая корреляция. Соответствие конфигурации *D*-глюкозамина и *L*-глицеринового альдегида было установлено раньше, и, следовательно, стереохимия (*S*)-Ala также полностью соответствует стереохимии *L*-глицеринового альдегида.

Основные этапы конструирования аминокислотного фрагмента из сахаров удобно проследить на примере получения хирального глицина (*S*)-[2-²H]Gly из *D*-глюкозы [15] и *D*-рибозы [16], часто используемого для изучения биосинтеза антибиотиков [17]. Ранее хиральный Gly был получен из *O*-бензил-Seg с выходом 15% [18] и из α -[2-²H]бензальдегида также в семь стадий с общим выходом 14% [19]. В последней работе также был осуществлен переход от хирального глицина к хиральной уксусной кислоте.

Схема 2



в соединениях (7)–(12)

а) $R^1 = H$, $R^2 = ^2H$,

б) $R^1 = ^2H$, $R^2 = H$.

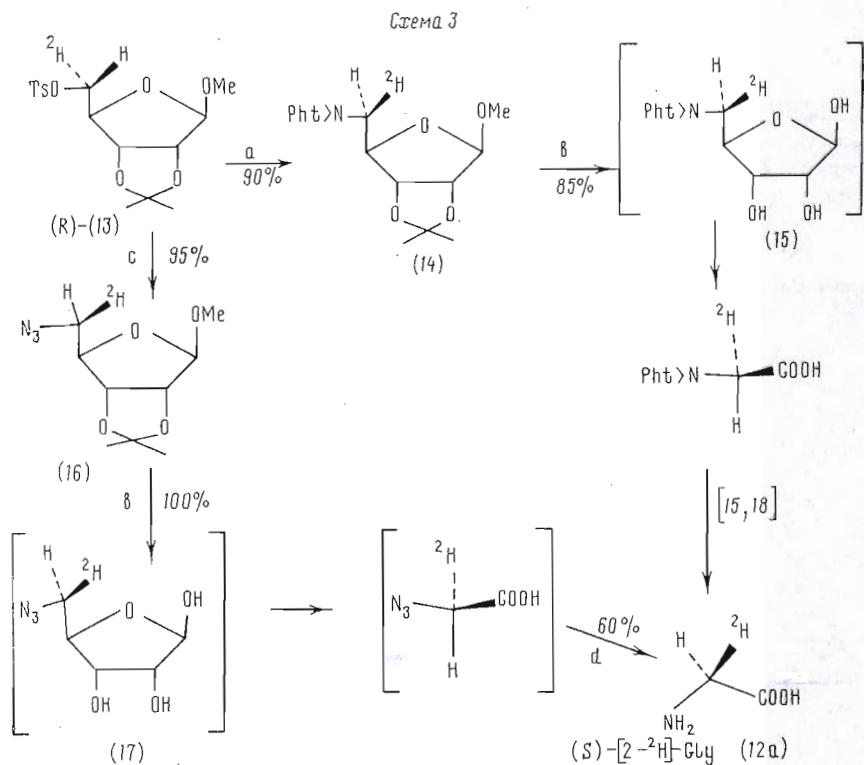
а) $CH=CLi$ или $CH=CMgBr$; б) $LiAlH_4$ или $LiAl(^2H_4)$; в) MCPBA; г) фталид калия; д) $Pb(OAc)_4$, $AcOH - MeOH$; е) $KMnO_4 - H_2SO_4$; ж) NH_2NH_2 , $AcOH$, HCl .

Первый путь (схема 2) основан на превращении ацетиленового производного (5), полученного из соответствующего кетона (6) [15]. Последний в свою очередь может быть синтезирован в две стадии из *D*-глюкозы [20]. Далее ацетилен (5а) регио- и стереоспецифически восстанавливали $LiAl(^2H_4)$ в (*Z*)-олефин (7а). Эпоксидирование последнего MCPBA дает смесь диастереомеров (8а) и (9а) (5 : 1), которые были разделены хроматографией.

Азотная функциональная группа стереоселективно вводится обработкой фталимидом калия эпоксида (8а). При этом атака реагента проходит по первичному атому углерода эпоксидного кольца с полным обращением конфигурации этого центра и дает производное (10а). Расщепление соединения (10а) $NaIO_4$ не идет, как полагают авторы, вероятно, из-за *анти*-конформации гликоля. Однако при взаимодействии гликоля (10а) с $Pb(OAc)_4$ легко образуется фталоил-[2-²H]глицинал (11а) и регенерируется хиральный реагент — кетон (6). Последующее окисление альдегидной группы и снятие защиты дает (*S*)-[2-²H]Gly (12а).

Для синтеза (*R*)-[2-²H]Gly соединение (5а) обрабатывают D_2O и полу-

чают дейтероацетилен (56), который восстанавливают LiAlH_4 до алкена (76) и далее аналогичным путем превращают в (R) -[2- ^2H]Gly (126).



a) фталимид калия, НМРА; b) $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{SO}_4$ (1 : 1); c) NaN_3 , DMF; d) 10% Pd/C H_2 , AcOH .

В этом способе следует обратить внимание на региоселективность раскрытия α -окисей, что делает эти соединения удобными интермедиатами для введения аминогруппы в углеводы. Важно отметить также легкость получения α -окисей углеводов [21] и достаточно хорошую изученность условий их раскрытия [22].

Другой синтез хирального [2- ^2H]Gly осуществлен из D -рибозы [16] (схема 3). Производное (R) -(13), полученное из D -рибозы в пять стадий [23], при взаимодействии с фталимидом калия приводит к фталимиду (S) -(14) с полным обращением конфигурации центра C5 (S_N2 -реакция). Кислый гидролиз фталимида (14) количественно приводит к альдозе (15), которая без выделения окисляется до (S) - N -фталойл-[2- ^2H]Gly с высоким выходом и оптической чистотой более 93%. Эти же авторы предложили другой синтетический путь к хиральному глицину, исходя из (R) -(13), введением азидной группы в молекулу сахара, что позволило избежать стадии защиты аминогруппы в процессе синтеза (схема 3). Так, взаимодействие исходного (R) -(13) с азидом натрия в DMF дает также в результате S_N2 -реакции азид (S) -(16). Снятие O -изопропилиденовой группы и гидролиз гликозидной связи смесью уксусной и серной кислот приводит к альдозе (17), которая без выделения окисляется KMnO_4 и затем каталитически восстанавливается над Pd/C до (S) -[2- ^2H]Gly (12a). Аналогично был получен энантиомерный (R) -[2- ^2H]Gly (126) из соответствующего производного $(5S)$ -(13) [16].

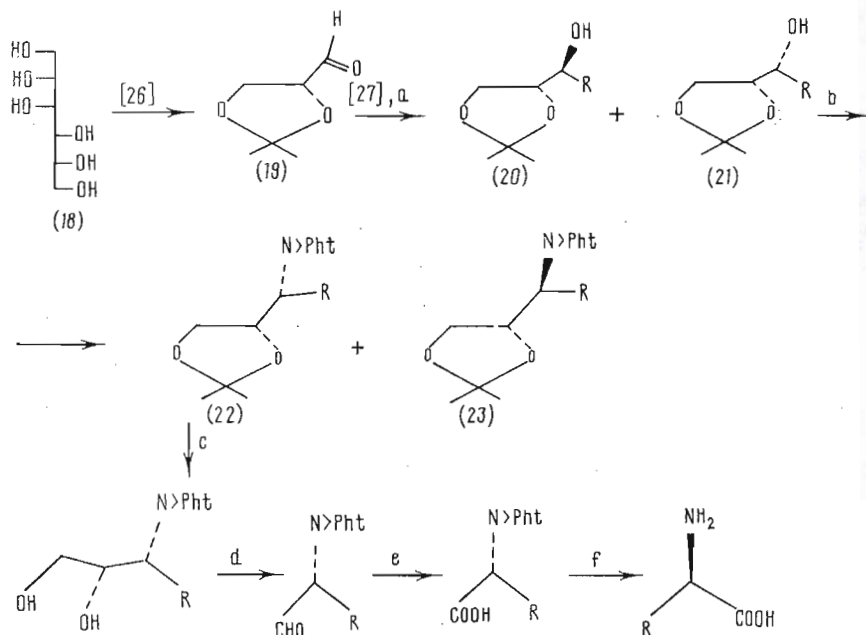
Таким образом, как видно из приведенных выше примеров, введение карбоксильной группы удобно осуществлять окислительным расщеплением диольных систем в углеводах с последующим окислением промежуточных альдегидов до кислот, а введение азотной функции — замещением легко уходящих групп фталимидом калия или азидом натрия в DMF. Особенно легко и с количественными выходами идет нуклеофильное за-

мещение трифлатной группы на азидную [24]. Очевидно также, что азотную функцию можно ввести и нуклеофильным раскрытием α -эпоксидов, которое в большинстве случаев проходит регио- и стереоселективно.

1.2. Общие методы получения α -аминокислот

Очевидно, что при получении какого-либо класса сложных органических соединений наиболее значимы такие методы, которые позволяют синтезировать большинство его представителей, используя общие подходы, вещества, доступные хиральные реагенты [10]. Такая стратегия делает возможным синтез большинства представителей данного класса соединений наиболее рациональным путем. В литературе описано несколько общих методов получения α -АК из углеводов.

Схема 4



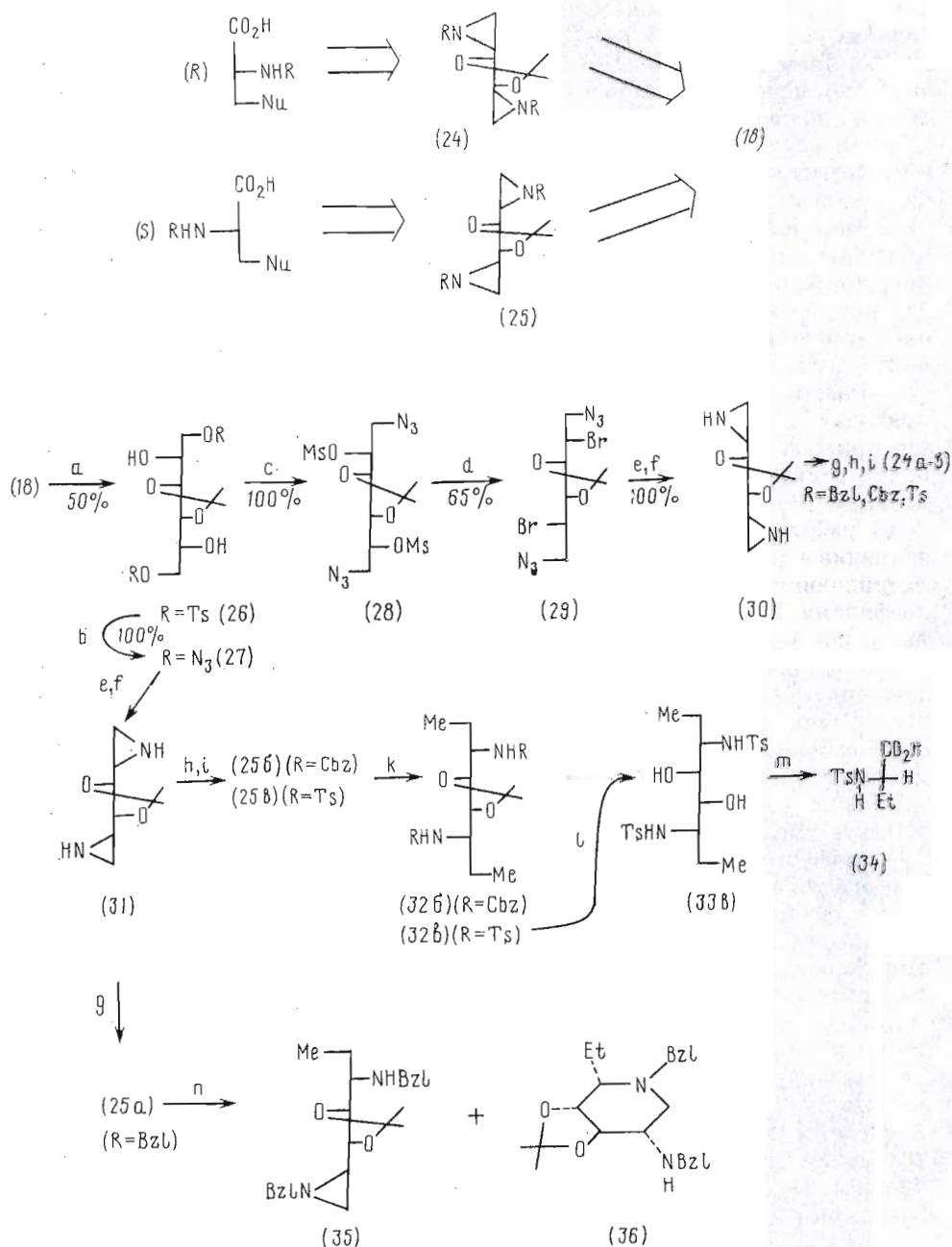
во всех соединениях $R = \text{Me}, \text{Et}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{CH}=\text{CH}_2$ а) RLi [27]; б) $\text{PPh}_3, \text{EtOOCN}=\text{NCOOEt}$; фталимид калия, THF; с) $\text{MeOH}, \text{H}_2\text{SO}_4$ или MeOH, TFA ; д) $\text{Pb}(\text{OAc})_4, \text{C}_6\text{H}_6$; е) $\text{CrO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4, \text{Me}_2\text{CO}$; ф) $\text{N}_2\text{H}_4, \text{EtOH}$.

Так, авторы работы [25], используя разработанные ранее синтетические подходы, предложили общий препаративный синтез (R) - α -АК из D -маннита (18) (схема 4). Согласно этому методу были получены Ala, Nva, винил- и аллилглицины, α -аминомасляная кислота с оптической чистотой 94—99%. Ключевыми стадиями этого процесса являются: эритро-селективное присоединение алкилметаллов к (R) -2,3-изопропилиден-глицеринному альдегиду (19) и нуклеофильное замещение гидроксигруппы на N -фталиламиногруппу, идущее с инверсией конфигурации.

На первой стадии альдегид (19), легко получаемый из D -маннита [26], присоединяет различные алкилы металлов с образованием спиртов (20) и (21) в соотношении от 2 : 1 до 9 : 1 [27]. Без выделения смесь диастереомеров обрабатывали диэтилазодикарбоксилатом и фталимидом калия с образованием защищенных аминов (22) и (23). Из этой смеси *син*-изомер (22) выделяли кристаллизацией и переводили по известной схеме в (R) - α -АК. Аналогично из (S) -изомера (23) может быть получен ряд (S) - α -АК. Синтетическое применение D -маннита (18) и получаемого из него (R) -2,3-О-изопропилиденглицеринного альдегида (19) весьма разнообразно [28]. Так, он используется для получения физиологически активных аминокислот и аминокислотных аналогов — структурных аналогов АК [27, 29]. Другой общий путь к энантимерно чистым АК основан на стереоселективном

нуклеофильном раскрытии хиральных азиридинов, полученных из *D*-маннита [30], т. е. реакции, во многом аналогичной рассмотренному выше стереоселективному раскрытию α -оксидов, полученных из углеводов (схема 3). Ретросинтетический анализ, проведенный авторами (схема 5), показал, что две молекулы — (*S*)- и соответственно (*R*)-АК — могут быть представлены как результат окислительного расщепления продуктов нуклеофильного раскрытия диастереомерных диазиридинов (24) и (25). Последние в свою очередь могут быть получены из легко доступного [31] 3,4-*O*-изопропилиден-*D*-маннита с последующим введением азотной функции в 1,6-положения и замыканием азиридиновых колец.

Схема 5



a) [32]; b) NaN_3 , DMF; c) MsCl , Py; d) MgBr_2 , CH_2Cl_2 — Et_2O ; e) LiAlH_4 , THF; f) PPh_3 , MeC_6H_5 ; g) Bzl-Br , NEt_3 , THF (70%); h) Cbz-Cl , NEt_3 , CH_2Cl_2 (60%); i) KH , THF, TsCl (55%); k) Me_2CuLi , THF; l) TFA, H_2O ; m) CrO_3 , NaIO_4 , AcOH, H_2O ;

На схеме 5 показан общий путь синтеза диастереомерных азиридинов (24) и (25). *D*-Маннит (18) через дитозилат (26) [32] легко переводится в диазид (27), который восстановительной циклизацией с трифенилфосфитом дает азиридин (31). В последнем соединении в результате нуклеофильной атаки происходит полная инверсия конфигурации C2- и C5-атомов [32]. (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-Диазиридин (30), диастереомерный диазиридину (31), образуется при восстановлении диазидодибромпроизводного (29) LiAlH_4 , которое сопровождается циклизацией и полной инверсией-С2- и C5-центров [33]. Соединение (28) предварительно получают димезилированием соединения (27) в (28) и нуклеофильным замещением мезильных групп на бром, которое также идет с инверсией конфигурации при C2- и C5 [34]. Для проведения следующих стадий аминогруппу в диазиридинах защищают: (30) $\rightarrow$ (24), (31) $\rightarrow$ (25).

На примере получения *N*-тозил- α -аминомасляной кислоты (34) рассмотрено использование этих диазиридинов в синтезе АК. Региоспецифичное присоединение нуклеофила (Me_2CuLi , THF) к диазиридинам (25б—в) осуществляется с раскрытием азиридинового кольца и образованием диаминов (32б, в) с выходами 46 и 85% соответственно. В обоих случаях атака идет по менее затрудненному атому углерода, причем *N*-тозилные производные оказались более реакционноспособными. Дитозилат (32в) был далее прогидролизован до диола (33в), окислительное расщепление которого дало кислоту (34).

Для *N*-бензильных производных диазиридина (25а) вторая атака внешнего нуклеофила не наблюдается (реакция останавливается на получении аминоазиридина (35)), но образующийся промежуточно нуклеофил может сам провести раскрытие второго азиридинового кольца, что приводит в результате гетероциклизации к пиперидину (36). Показано, что природа *N*-защитных групп нуклеофила и присутствие кислот Льюиса могут влиять на направление реакции — от бис-раскрытия до гетероциклизации [30].

В работе [35] круг нуклеофильных реакций, в который вступают диазиридины (24) и (25) (см. табл. 1), был расширен. Проведены реакции с литийдивинилкупратом, аллилмагнибромидом, различными гетеронуклеофилами, азид-, бром-, хлор-ионами и тиофенолят-ионами. Взаимодействие с последними хорошо идет в апротонных растворителях (THF, DMF) и ускоряется электрофильными добавками. Взаимодействие с NaN_3 , например, в DMF, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ предотвращает гетероциклизацию и дает предшественник α , β -*L*-диаминопропионовой кислоты (пример 4), а реакция с тиофенолом или гидросульфитом натрия приводит к предшественнику цистеина (примеры 8, 9).

Таким образом, региоспецифическое раскрытие хиральных бис-азиридинов, полученных из *D*-маннита, представляет собой удобный путь к оптически чистым α -АК, диаминокислотам, тиоаминокислотам, аминокальдегидам и аминокспиртам, введение заместителей в β -положение которых можно широко варьировать. Несимметричное раскрытие ведет к хиральным пиперидинам, близким по строению к пиперидиновым алкалоидам. В следующей главе мы рассмотрим также общий метод получения хиральных пролинов и пирролидинов из *D*-маннита. Родственная этому методу реакция раскрытия хиральных α -окисей азотными нуклеофилами, которая может приводить к получению в итоге аминокспиртов, также, на наш взгляд, перспективна для получения различных АК из углеводов через их эпоксипроизводные.

Особый интерес представляют методы получения β -фтор- α -АК, которые имеют важное значение ввиду их действия в качестве ингибиторов пиридоксальфосфатзависимых ферментов [36] или селективных ингибиторов биосинтеза [37]. Как известно, получить оптически чистые фтораминокислоты (F-АК) весьма трудно [10, 38], в то же время химия F-сахаров хорошо развита [38]. Хиральность углеводов и наличие различных гидроксигрупп позволяет, манипулируя защитными группами, получать различные хиральные F-производные действием на гидроксигруппы, их мезилатные или тозилатные производные таких фторирующих агентов, как

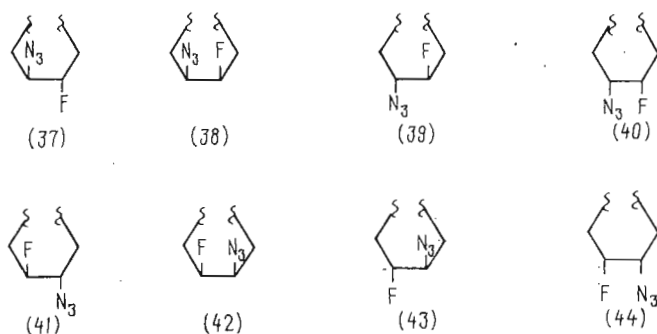
Реакция бис-азиридинов (25) с нуклеофилами (Nu)

№ при- мера	Азиридин (25), R	Nu	Реагент	Раст- вори- тель	Выход продуктов, %		
					бис-раскры- тия типа (32)	аминноази- ридин типа (35)	пиперидин типа (36)
1	Ts	Me	Me ₂ CuLi	THF	85		50
	CH ₂ Ph	»	Me ₂ CuLi-BF ₃	»			
	CO ₂ CH ₂ Ph	»	Me ₂ CuLi	»	46		
2	Ts	CH ₂ =CH	(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ CuCNLi ₂	»	80		
3	»	CH ₂ =CH-CH ₂	(CH ₂ =CHCH ₂) ₂ MgBr	Et ₂ O	75		
4	»	N ₃	NaN ₃ , BF ₃	DMF	85		
»	»	»	NaN ₃	»		80	
5	»	Br	LiBr, Br ₂	THF	90		
6	»	»	LiCuBr ₄	»	90		
»	CH ₂ Ph	»	»	»		65	
7	Ts	Cl	»	»	90		
8	»	PhS	PhSNa	»	90		
»	CH ₂ Ph	»	»	DMF	10		50
9	Ts	HS	HSNa	THF	100		
»	CO ₂ -CH ₂ Ph	»	»	DMF	80		

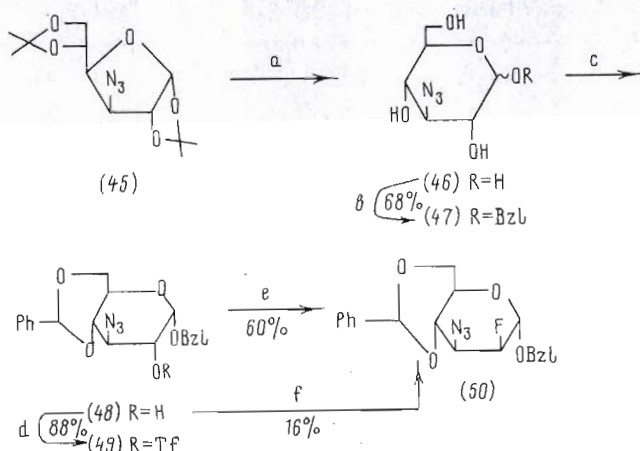
HF, KF в гликолях, Bu₄ⁿNF/CH₃CN, реактив Яровенко (Et₂NCF₂CHFCI в CH₂Cl₂) и др. [38]. Поэтому разработка хиральных синтонов для получения F-AK из азидофторпроизводных углеводов, осуществленная в работе [39], закономерна.

Авторы работы [39] получили все возможные стереоизомеры α-азидо-β-фторуглеводов типа (37)–(44) (схема 6). Эти соединения, согласно данным [39], после восстановления азидной группы в аминную можно рассматривать в качестве производных гликозаминов, и поэтому в соответствии с рассмотренной выше работой [14] и схемой 1 по синтезу (S)-Ala из α-D-глюкозамина они могут быть использованы для получения α-F-β-AK и β-F-α-AK как S-, так и R-ряда. Структуры типа (37)–(44) — это синтетические предшественники фторированных аналогов углеводных компонентов ряда антибиотиков [40–43]. Для введения атома фтора в молекулу углеводов применили три типа реакций, причем первые два идут с обращением конфигурации реакционного центра: раскрытие эпоксида с KHF₂ [44] (структура (37)) и реакция CsF или Bu₄NF с трифлатными производными углеводов, которая идет легче, чем с тозилатными и мезитлатными производными [45] (стереоструктуры (38), (40), (42)). Обработка аксиальных спиртов Et₂N·SF₃ с высокими выходами и сохранением конфигурации [46] дает фториды, соответствующие структурам (39), (41), (43).

Схема 6



n) Me₂CuLi, BF₃·OEt₂, THF.



a) HCl; b) Bzl-OH, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; c) $(\text{MeO})_2\text{CHC}_6\text{H}_5$, DMF, TsOH; d) Ti_2O_3 , Py; e) CsF , DMF; f) $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{SF}_3$.

В качестве примера стандартных приемов, использованных в работе, рассмотрим синтез структуры типа (38) (схема 7). Азид (45), полученный из *D*-глюкозы в пять стадий [47], гидролизуется до свободного сахара (46), гликозидный гидроксил которого был далее защищен в виде бензилгликозида (47). Смесь аномеров (47) в DMF действием α, α -диметокситолуола переводится в 4,6-О-бензилдифеновое производное (48) и далее ангидридом трифторметансульфокислоты в трифлатное производное (49), которое после обработки CsF в DMF дает азидофторид (50) с обращением конфигурации центра C2. Прямой переход от соединения (48) к (50) действием $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{SF}_3$ проходит с низким выходом (16%).

Следует полагать, что в связи с возрастающим интересом к получению редких F-AK [48] их синтез из углеводов будет расширяться.

Несколько особняком от изложенных выше методов стоит способ получения разнообразных (*R*)-AK стереоселективной реакцией Уги, где в качестве регенерируемого хирального аминокомпонента используется β -аминотетрапивалоил-*D*-галактозид (51) [49] (схема 8).

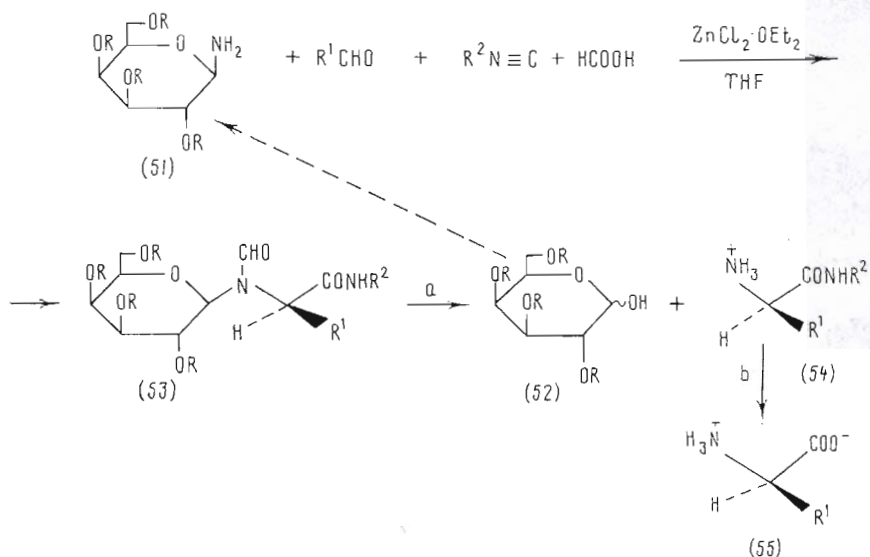
Таблица 2 [49]

Диастереоселективный синтез по реакции Уги амидов *N*-галактозиламинокислот (53) и (*R*)-AK (55)

R ¹	R ²	Условия: <i>t</i> , °C/время, ч	Соотношение изомеров (53) (<i>R</i>) : (<i>S</i>)	Выход, %	
				(<i>R</i>)-(53)	(<i>R</i>)-(55)
$\text{Me}(\text{CH}_2)_2$	Me_3C	-78/2	94 : 6	80	
Me_2CH	»	-78/2	95 : 5	86	
Me_3C	»	-25/3	96 : 4	80	90
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	»	-78/8	95 : 5	80	82
	»	-25/24	95 : 5	90	
	»	-25/24	96 : 4	93	
C_6H_5-	»	0/8	91 : 9	81	85
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	»	-25/24	97 : 3	92	90
$n\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	»	0/4	94 : 6	91	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH=CH}-$	»	-25/24	95 : 5	75	
$\text{N}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	C_6H_5	-25/24	94 : 6	81	85 *

* $\text{R}^1 = \text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-$.

Схема 8



В соединениях (51)–(53) $R = \text{Piv}$
 а) $\text{HCl}-\text{MeOH}$; б) 6н. HCl , Амберлит IRA-200 (H^+), H_2O .

В противоположность известным стереоселективным методам синтеза АК, основанным на электрофильном алкилировании соответствующих енолятов [10], реакция Уги, механизм которой рассмотрен в работе [50], исключает использование органометаллических интермедиатов. Как известно [51], использование хиральных α -ферроценилалкиламинов при получении АК приводит после восстановления к разрушению реагента. Кроме того, и АК, чувствительные к восстановлению (фенилглицин, АК, содержащие серу или алкен в боковой цепи), не могут быть получены таким методом.

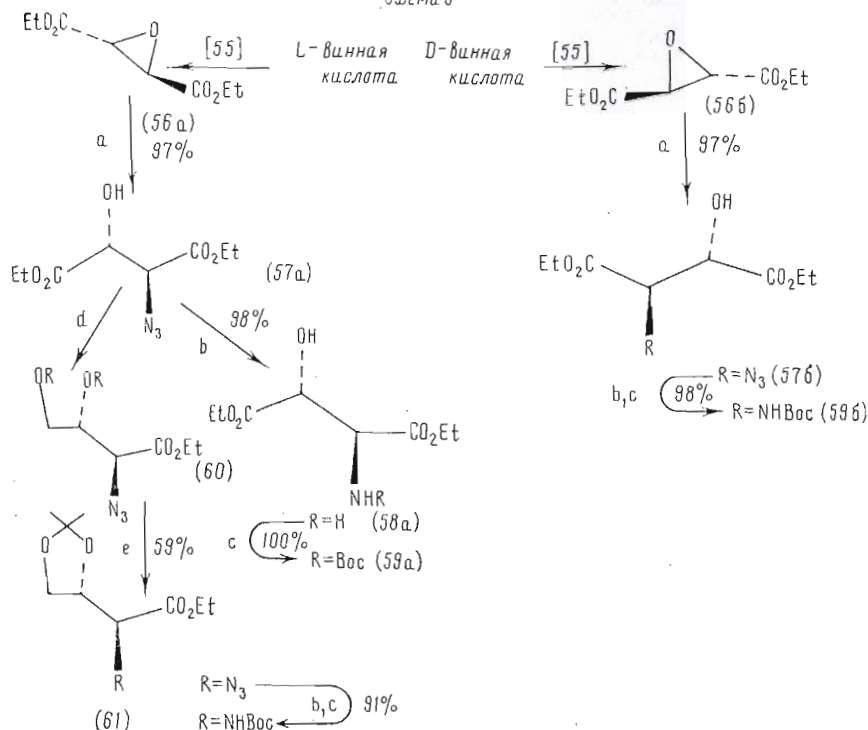
В данном способе после кислотного расщепления гликозидной связи О-тетрапивалоилгалактоза (52) выделяется с выходом 90–95% и легко может быть переведена в хиральный реагент (51), а АК могут быть получены в энантиомерно чистой форме. Конденсация осуществляется следующим образом (схема 8): смесь четырех компонентов в THF охлаждается до температуры реакции (табл. 2), к ней добавляется $ZnCl_2 \cdot OEt_2$. После завершения образования продуктов (53) двухстадийным гидролизом через промежуточные амиды (54) выделяют свободные (R)-АК (55). Очевидно, что использование в качестве хирального реагента амина с другой конфигурацией при C1 должно привести предпочтительно к (S)-АК. Промежуточные N-галактозиламиноокислоты (53) могут быть переведены после восстановления амидной группы в ряд ценных хиральных продуктов, например в 1,2-диамины [49]. Предложенный способ позволяет получать кроме обычных АК малоустойчивые в условиях восстановления фенилглицина S-содержащие АК и α -алкенилглицины.

Этими примерами ограничиваются известные в литературе общие методы получения α -АК из углеводов, однако часть из них, как будет показано ниже, применима и для получения широко распространенных в природе [1] гидроксиаминокислот, пролинов и пипеколинов (глава II), а также β -АК (глава III).

1.3. Получение гидрокси α -аминокислот

Гидрокси- α -аминокислоты особенно удобно получать из сахаров. Те из них, которые имеют фрагмент с *трео*- или *эритро*-конфигурацией β -гидроксигруппы, привлекают особое внимание ввиду своей физиологической активности [3]. Постоянный интерес к методам их стереоконтро

Схема 9



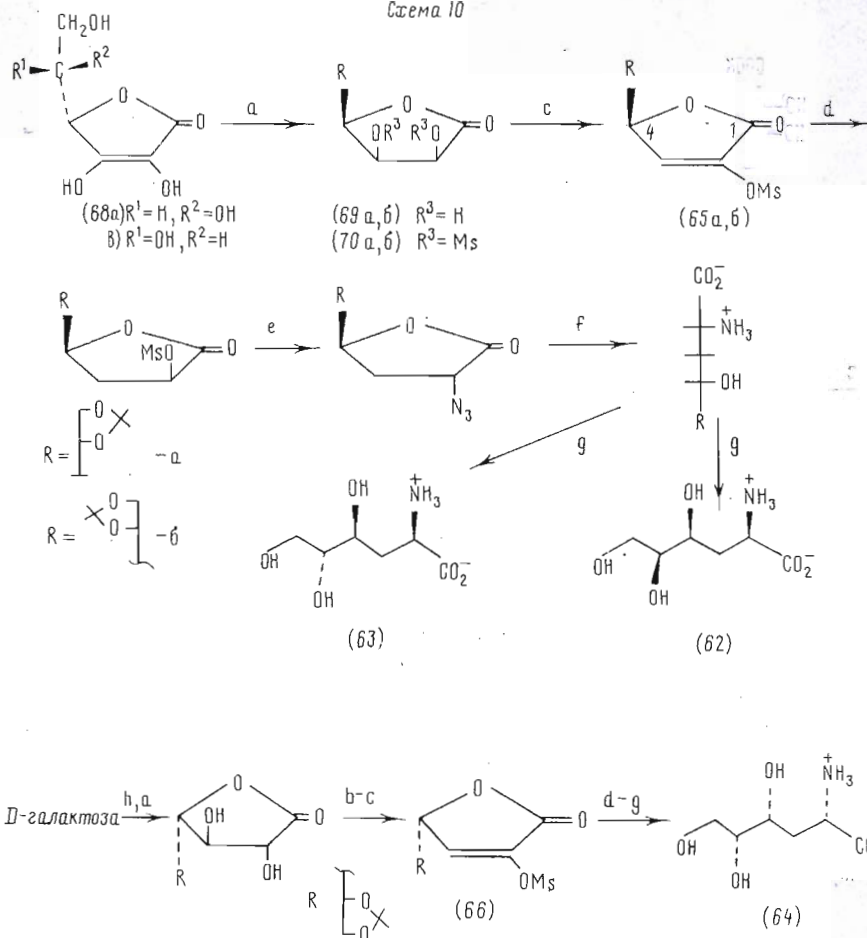
а) Me_3SiN_3 , MeOH — DMF ; б) H_2 , 10% Pd/C , EtOAc ; в) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CHCl_3 ; д) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, NaBH_4 ; е) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Me_2CO , TsOH .

лируемого синтеза [3] позволил достичь при высокой диастереоселективности процесса и отличных выходов целевых продуктов [10, 52—54].

В работе [55] предложено получать 1,2-аминоспирты (основной фрагмент гидрокси-АК) нуклеофильным раскрытием оксиранов действием азотистоводородной кислоты с последующим восстановлением образующихся β -гидроксиназидов. В качестве исходных здесь были использованы (2*R*, 3*R*)- или (2*S*, 3*S*)-эпоксиянтарные кислоты, которые могут быть получены из *L*- или *D*-винной кислоты (схема 9). Диэтил (2*S*, 3*S*)-эпоксисукцинат (56а) при взаимодействии с полученной *in situ* HN_3 в DMF дает с высоким выходом азидоспирт (57а), который был восстановлен известным путем до соответствующего амина (58а), выделенного в виде диэфира *N*-Бос-АК (59а). Диастереоселективность образования производного эритро- β -гидрокси- α -аспарагиновой кислоты (59а) близка к 100%. Аналогично из эпоксида (56б) получен антипод (59б). Региоселективное восстановление первичной этилоксикарбонильной группы в гидроксидиэфире (57а) действием $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ приводит к азиду (60) и в дальнейшем к производному эритро- β -гидроксиметил-*L*-серина (61), полученному ранее из *D*-маннита реакцией Штреккера [56]. В данном способе, который может рассматриваться в качестве примера общего метода получения АК из углеводов через эпоксисоединения, следует отметить высокие выходы азидов (57). Другое возможное раскрытие эпоксисоединений (56) гидроокисью аммония [57] дало меньший выход — 72%.

Энантимерно чистые 4,5,6-тригидроксинонорлейцины (62)—(64), которые можно рассматривать как 3-дезоксигексозаминовые кислоты, были получены по схеме 10 из витамина С и *D*-галактозы [58]. Ключевые соединения здесь — мезилаты (65)—(66), конфигурация атома С4 в которых обратна и определяет направление атаки при введении азидной группы, а следовательно, и стереохимию аминокислотного фрагмента в продуктах реакции (62)—(64). Таким образом, атака нуклеофилом на мезилат (65) идет снизу плоскости кольца (со стороны, противоположной *R*-группе),

Схема 10

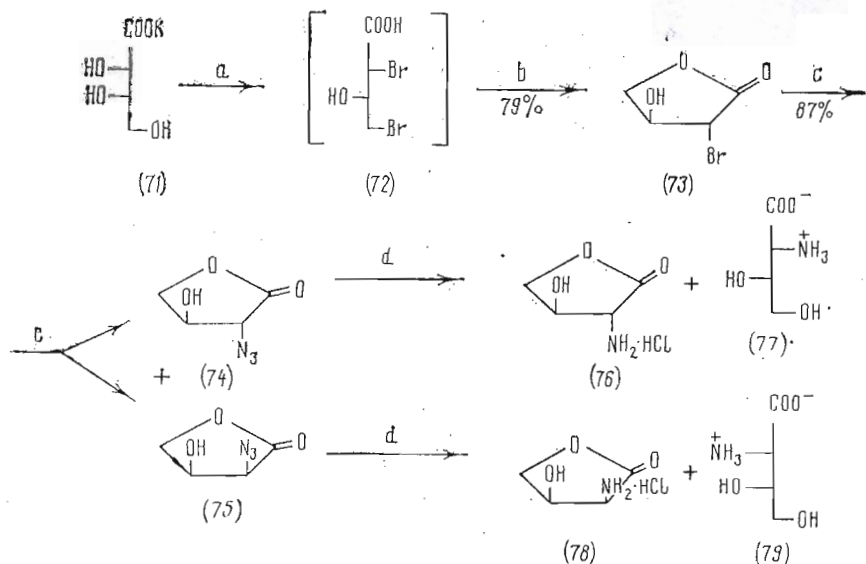


a) H_2 , Pd/C, $Me_2C(OMe)_2$, $SnCl_2$; b) $2MsCl$, Py; c) HCl ; d) H_2 , Pd/C, $EtOAc - H_2O$; e) NaN_3 , DMF; f) H_2 , Pd/C, Et_3N , $EtOH$; g) H_2O ; h) H_2 , Pd/C; $NaOH - H_2O$; O_2 , HCl .

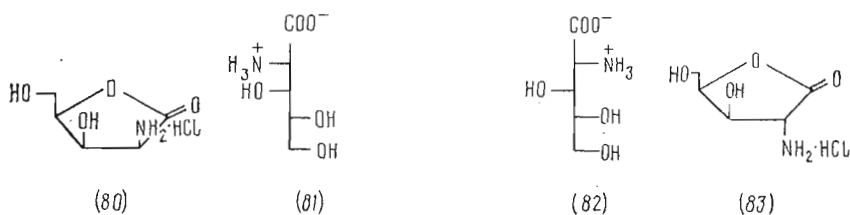
что приводит к получению в итоге (*R*)-АК, а атака на мезилат (66) сверху приводит к (*S*)-АК (64).

Для получения мезилата (65) спиртовые группы при C5 и C6 в производном (68) защищают (68→69), а две другие мезилируют (69→70), в основной среде происходит отщепление одной из них и образуется ключевое соединение (65). Примеры, рассмотренные на схеме 10, показывают целесообразность использования в синтезе АК доступных альдоно-1,4-лактонов, которым ранее [8] в отличие от фураноз и пираноз уделялось мало внимания. Одна из АК, 2-амино-2,3-дезоксид-*D*-лихсо-гексоновая (63), была ранее получена из неуглеводного источника [59]. Другие гексозаминовые кислоты были получены окислением альдозаминов по С1 [60] и гомологизацией низших альдоз по Штреккеру [61].

2-Амино-2-дезоксальдоновые кислоты могут быть легко получены из соответствующих альдоновых кислот по схеме 11, где показан переход к двум изомерам (77), (79) α -амино- β , γ -дигидроксибутановой кислоты, исходя из калиевой соли *L*-эритроновой кислоты (71) [62]. Ключевыми соединениями в этом методе являются бромдезоксальдонолактоны типа (73), доступные из альдоновых кислот [63, 64]. Соль кислоты (71) при обработке $HBr/AcOH$ переходит в дибромкислоту (72), которая в водном растворе при pH 3 претерпевает внутримолекулярную нуклеофильную атаку иона карбоксилата на C4, что дает 1,4-лактон (73). Реакция лактона с азидом натрия в CH_3CN дает смесь *L*-трео- и *L*-эритро-лактонов (74) и (75) в соотношении 2 : 3, которые разделяются хроматографически. Каталитическое восстановление азидолактонов приводит к соответствующим аминокислотам в смеси с АК. Так, *трео*-азидолактон (74) дает *L*-трео-



а) 32% HBr - AcOH; б) Na_2CO_3 до pH 3; в) NaN_3 , MeCN; г) HCl, H_2 , Pd/C.



аминолактон (76) и 2-амино-2-дезоксид-*L*-треониновую кислоту (77), которые могут быть выделены в чистом виде. Подобным образом эритро-изомер (75) дает кристаллический *L*-эритро-лактон (78) и 2-амино-2-дезоксид-*L*-эритроновую кислоту (79). Соединения (77), (79), как и их γ -лактоны (76), (78), ранее были описаны [65].

Аналогично из *D*-ликоно- и *D*-рибон-1,4-лактона через 2-бром-производные получены 2-амино-2-дезоксид-*D*-ликоновая кислота (81) и *D*-ксилоновая (82), а также соответствующие циклические формы: 2-амино-2-дезоксид-*D*-ликоно-1,4-лактон (80) и 2-амино-2-дезоксид-*D*-ксилоно-1,4-лактон (83) [62]. Авторы работы [64] предполагают, что нуклеофильное замещение брома в бромдезоксилактонах осуществляется через промежуточное образование карбокатиона, полученного, например, из соединения (73), что приводит в результате неселективной атаки к смеси изомеров. Однако наиболее вероятно, на наш взгляд, получение изомера (75) в результате прямой атаки на бромид (73), в то время как изомер (74) может образоваться после раскрытия α -окиси интермедиата этой реакции.

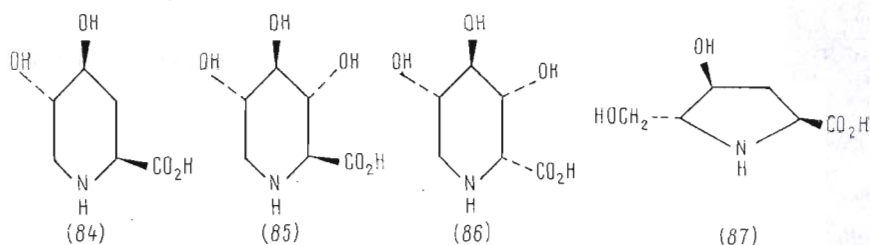
Полученные гидроксиаминокислоты входят в состав пептидаз [59], могут быть ингибиторами ферментов [66], использоваться в качестве фармацевтических препаратов [67]. Предложенный метод наряду с другими известными способами энантиоселективного синтеза таких соединений [10, 52, 68] позволяет получить с использованием доступных бромдезоксилактонов гидроксиаминокислоты с различной конфигурацией хиральных центров.

Таким образом, в настоящее время наряду со специфическими метода-

ми получения аминокислот разрабатываются и общие методы их получения. При этом наблюдается переход от трудоемких, включающих в себя после сложных преобразований функциональных групп деструкцию части молекулы, или нестереоселективных, как реакция Штреккера, методов к другим, более селективным и с меньшим числом стадий. Очень перспективными представляются методы, основанные на нуклеофильном раскрытии эпоксидов или азиридинов, которые могут приводить не только к α -аминокислотам, но и к другим, более функционализированным их аналогам. Следует обратить внимание и на методы, использующие хиральные регенерируемые реагенты, как, например, в случае применения реакции Ути. Необходимо подчеркнуть возможность использования фтораминосахаров для синтеза как α -фтор- β -амино-, так и β -фтор- α -аминокислот со строго определенной конфигурацией всех хиральных центров. Широкие возможности, имеющиеся в этой области, очевидно, позволят создать ценные препараты, регулирующие метаболизм клеток.

II. Синтез замещенных пролинов и пипеколинов

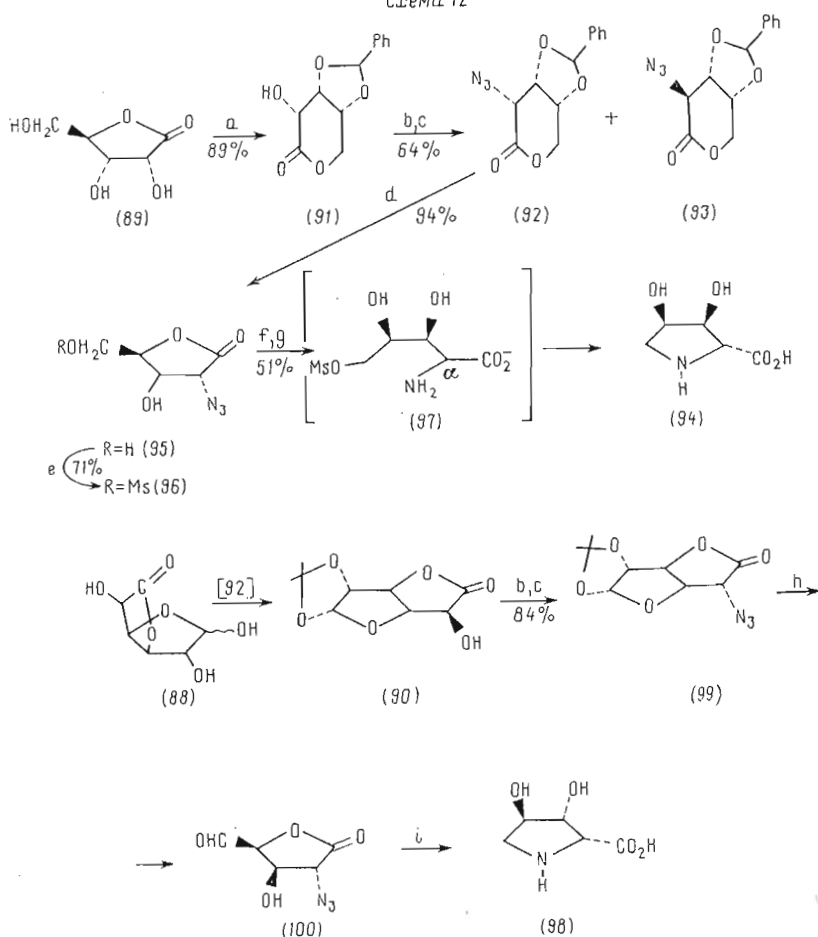
Моно- и полигидроксипролины и пипеколины, как и алифатические гидроксиаминокислоты, широко распространены в природе [2]. В основном эти небелковые аминокислоты имеют *S*-конфигурацию центра, несущего аминогруппу [1]. Они обладают разнообразным физиологическим действием. Например, (2*S*, 3*S*, 5*S*)-3-гидрокси-5-метил-2-пирролидин-карбоновая кислота — компонент антибиотика актиномицина [69]; (2*S*, 4*S*, 5*R*)-дигидроксипипеколиновая кислота (84) из листьев *Derris elipha* [70], как и (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-тригидроксипипеколиновая кислота (85), выделенная из семян *Baphia racemosa* [71], — ингибиторы глюкуронидазы и идуронидазы [72]. (*R*)-Аминокислота — (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-тригидроксипипеколиновая (86) — изомерный азотный аналог идуроновой кислоты. Широко изучены свойства и методы получения булгеницина — (2*S*, 4*S*, 5*R*)-4-гидрокси-5-гидроксиметилпролина (87) [73], входящего в состав булгеницинсодержащих гликопептидных антибиотиков [74].



Синтез таких циклических хиральных соединений отличается от рассмотренных выше обычно стадией замыкания 5- или 6-членного цикла, которая легко происходит в условиях каталитического восстановления алифатических 1,5- или 1,6-аминотозилатов [75].

II.1. Общие методы синтеза

Разработке общих методов синтеза АК этого класса из сахарных лактонов, таких, как, например, *D*-глюкуронолактон (88) или *D*-рибонлактон (89), посвящен большой цикл работ группы Флита [71—81]. В главе I мы рассматривали получение алифатических полигидроксиаминокислот из доступных лактонов (схема 11). Лактоны (88), (89) также доступны и могут быть легко переведены в бициклические производные (90) и (91), незащищенная α -гидроксигруппа в которых в мягких условиях замещается на азидную [82]. Азиды могут быть восстановлены до аминсоединений, причем из азиды (92), полученного из производного (91) с сохранением конфигурации при центре C2, можно в дальнейшем перейти к (*R*)-аминокислотам, а в случае азиды (93), полученного из (91) с обращением конфи-



a) PhCHO, HCl; [82]; b) (Tf)₂O, Py; c) NaN₃, DMF; d) 67% TFA; e) MsCl, Py; f) H₂, Pd-чернь; g) 2N. NaOH; h) NaIO₄, EtOH—H₂O; i) H₂, Pd/C, H₂O; OH⁻, H₂O.

гурации α-углеродного атома, может осуществиться переход к *S*-аминокислотам.

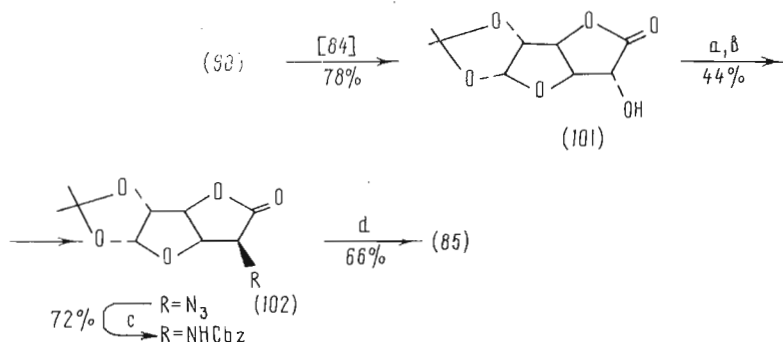
Рассмотрим по схеме 12 получение (*R*)-АК — (2*R*, 3*S*, 4*R*)-3,4-дигидроксипролина (94) из лактона (89) [76]. Соединение (89) в смеси бензальдегида с HCl дает с высоким выходом 1,5-лактон (91) [82], трифлатное производное которого без выделения обрабатывали азидом натрия в DMF, что приводит к получению лактона (92) с сохранением конфигурации при центре C2, которая подтверждена спектральными данными и рентгеноструктурным анализом.

Этот факт авторы работы [76] объясняют неустойчивостью первоначально образующегося соединения с аксиальным положением азидной группы (93), который в условиях реакции переходит в соединение (92) с экваториальным положением азидной группы.

Гидролиз азида (92) дает 1,4-лактон (95), селективная защита первичной спиртовой группы в котором приводит к мезилату (96). Азидогруппу в соединении (96) восстанавливают до аминогруппы, полученное производное под действием основания циклизуется в пролин (94) с выходом 51% (20% на исходный лактон). Предполагаемый механизм включает в себя предварительный гидролиз интермедиата с образованием карбоксилатного иона (97), претерпевающего внутримолекулярное замыкание кольца, причем циклизация не сопровождается эпитимизацией по α-углеродному атому, что установлено рентгеноструктурным анализом пролина (94).

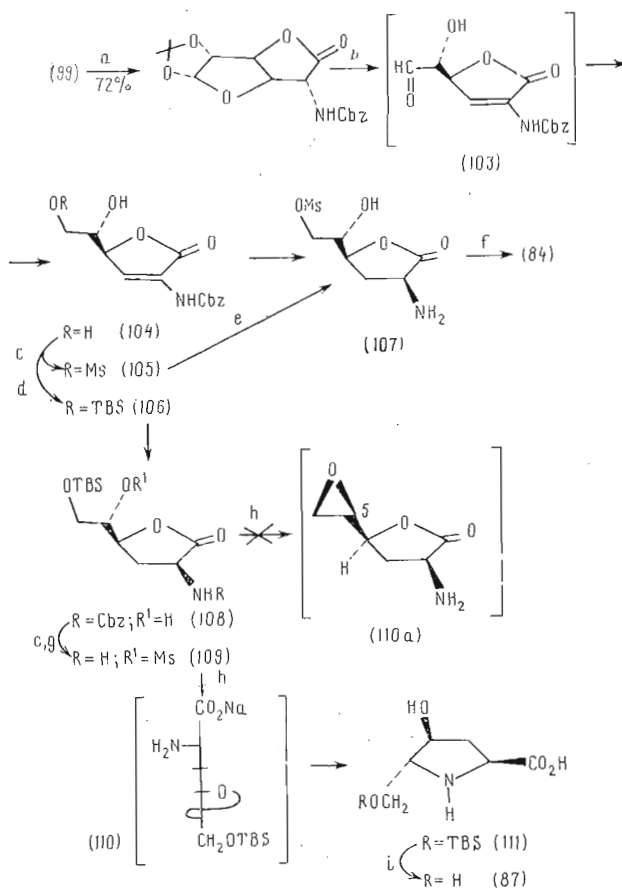
По аналогичной схеме из лактона (88) получен (2*R*, 3*R*, 4*R*)-3,4-ди-

Схема 13



a) $(\text{Ti})_2\text{O}$, Py; b) NaN_3 , DMF; c) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc; Cbz-Cl, EtOAc — H_2O ; d) TFA — H_2O ; H_2 , Pd-чернь, AcOH — H_2O .

Схема 14



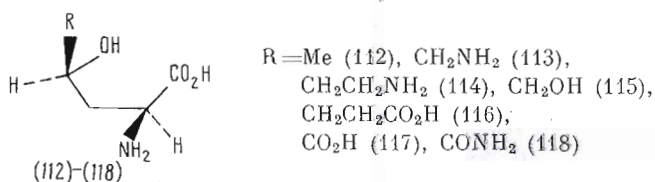
a) H_2 , 10% Pd/C, EtOAc; Cbz-Cl, NaHCO_3 , EtOAc — H_2O ; b) H^+ ; MeONa/MeOH ; NaBH_4 , MeOH; c) MsCl , Py; d) TBS-Cl, Et_3N , DMF, CH_2Cl_2 , DMAP; e) H_2 , Pd-чернь, AcOH — H_2O ; f) 0,1 M KOH, EtOH — H_2O ; g) H_2 , Pd/C, EtOAc — EtOH; h) NaHCO_3 , EtOH — H_2O ; i) 2 н. HCl, THF.

гидроксипролин (98) (схема 12). Бидиклический лактон (90) переводят в трифлатное производное, из которого легко образуется азид (99). После гидролиза и периодатного расщепления этого азиды образуются нестабильный азидаальдегид (100), который в условиях каталитического восстановления дает азидоспирт, циклизующийся в пролин (98) с выходом 12% (в расчете на (90) [77]). Этот пролин ранее был выделен из клеточных оболочек диатомовых водорослей [83].

Соединения (84), (85), (87), физиологическое действие которых рассматривалось выше, также были получены из лактона (90) (схемы 13, 14). В синтезе пиперидина (85) (схема 13) [77] на первом этапе необходимо было ввести азидогруппу по C5 с сохранением конфигурации этого центра. С этой целью лактон (90) был вначале превращен в его диастереомер — идуронолактон (101) по методу [84] и только затем переведен последовательно в трифлат и азид (102). Cbz-Производное амина, синтезированное из азида (102), гидролизуется и в условиях восстановления в кислой среде превращается в соответствующий аминокислотный спирт, циклизирующийся до соединения (85), полученного ранее с меньшим общим выходом из глюкозы [85]. Для перехода к другим аминокислотам (84), (87) (схема 14 [78]) в лактоне (99) после восстановления азидной группы и ее защиты в виде Cbz-производного гидролизуют 1,2-О-изопропилиденовую группу. При обработке образующейся альдозы MeONa происходит β -элиминирование гидроксильной группы при C4, что приводит к непредельному альдегидолактону (103), который без выделения восстановлен в диол (104). Последний селективными методами был превращен в 6-О-мезилат (105) и 6-О-TBS-производное (106), из которых далее были синтезированы целевые вещества (84) и (87) соответственно. Селективное восстановление двойной связи в (105) и (106) приводит к насыщенным аминокислотам (107) и (108), соединения (108) мезилируют до производного (109). В основной среде соединения (107) и (109) циклизуются с образованием аминокислоты (84) с выходом 66% в расчете на (104) и 37% на (90) и булгедина (87) с выходом 46% в расчете на (104) и 26% на (90).

Циклизация соединения (109) в (87), вероятно, в отличие от предложенного авторами промежуточного образования 5,6-эпоксида (110а) включает в себя предварительное образование промежуточного эпоксида (110) с обращением конфигурации при центре C5, который подвергается внутримолекулярной атаке аминогруппой, протекающей обычно также по C5-положению эпоксида [86] опять же с обращением конфигурации этого центра. В противном случае преимущественно должно было бы образовываться соответствующее пиперидиновое производное. Таким образом, двойное обращение конфигурации центра при этом переходе приводит к продукту (87) с сохранением конфигурации этого центра.

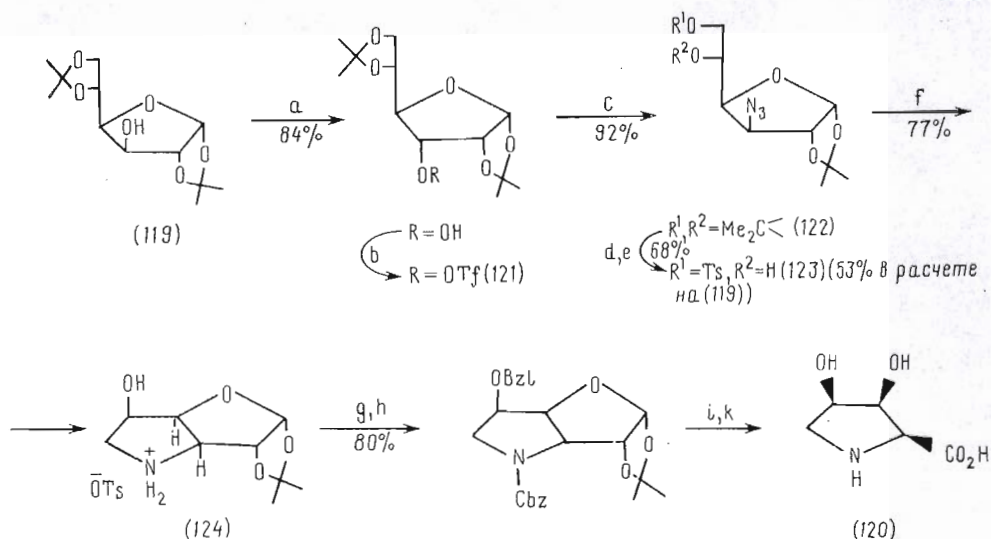
Важно, что соединения (104)–(109) — удобные предшественники ряда природных аминокислот [76]: (2S, 4S)-4-гидроксивалина (112), (2S, 4S)-4-гидроксиорнитина (113), (2S, 4S)-4-гидроксилизина (114), (2S, 4S)-2-амино-4,5-дигидроксипентановой кислоты (115), (2S, 4S)-2-амино-4-гидроксиимелиновой кислоты (116), (2S, 4S)-4-гидроксиглутаминовой кислоты (117) и (2S, 4S)-4-гидроксиглутамина (118)



Соединения (112)–(118) можно легко синтезировать простой модификацией диольной системы в исходных соединениях.

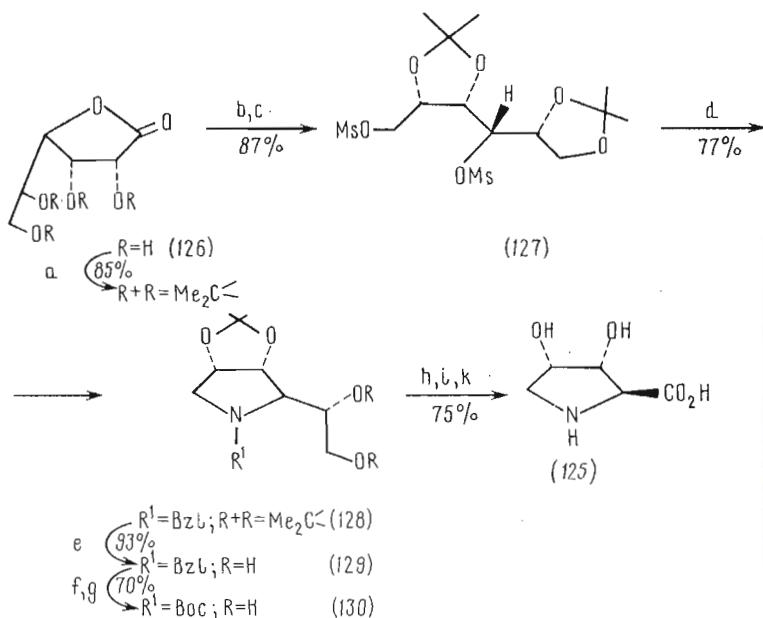
В недавней работе [87] с помощью рассмотренных выше методов осуществлен очень эффективный переход от диацетонглюкозы (119) к еще одному диастереомеру 3,4-дигидроксипролина (120), обладающему 2S, 3S, 4R-конфигурацией, с общим выходом 15% (схема 15). Синтез промежуточного азиды (122) проводили известным путем (глава I) через трифлатное производное (121), а дальнейшая восстановительная циклизация по C5 через интермедиат (123) дала ключевое соединение — *n*-толуолсульфонатную соль 3,6-дезоксигидро-3,6-имино-1,2-изопропилиден- α -D-глюкофуранозы (124) с выходом 53% в расчете на (122). Дальнейший гидролиз изопропилиденового производного и окислительное расщеп-

Схема 15



a) PCC, сита, CH₂Cl₂, NaBH₄; b) (Ti)₂O, Py, CH₂Cl₂; c) NaN₃, DMF; d) MeOH — AcOH — H₂O; e) TsCl, Py; f) H₂, Pd/C, EtOH; g) Cbz-Cl, Et₂O, NaHCO₃; h) NaN, THF, Bzl-Br, BuⁿNBr; i) NaIO₄, EtOH — H₂O; k) Bu^tOH, циклогексен, NaClO₃, KH₂PO₄; AcOH, H₂, Pd-чернь.

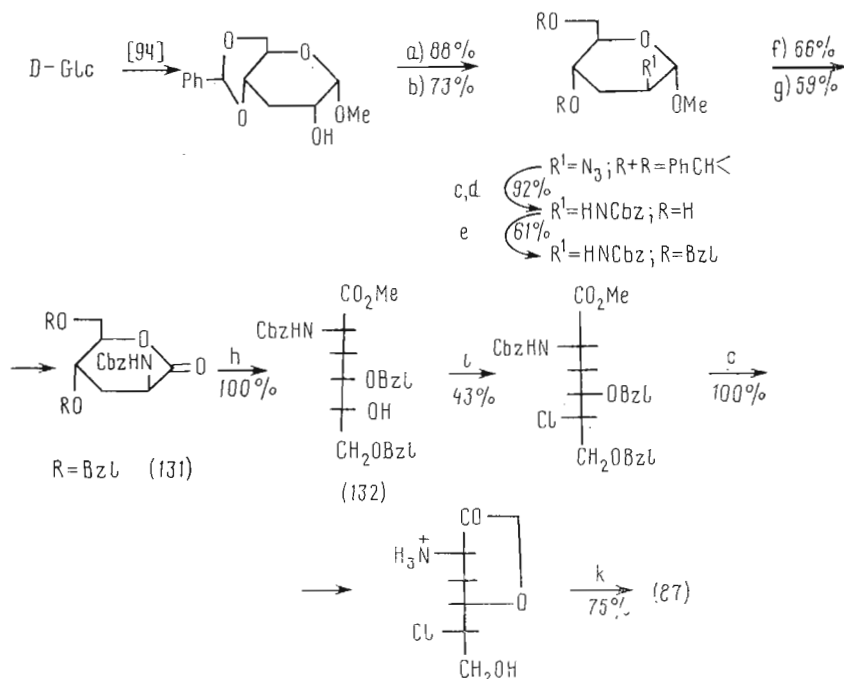
Схема 16



a) Me₂C(OMe)₂, Me₂CO, TsOH; b) LiAlH₄, THF; c) MsCl, Py; d) Bzl-NH₂; e) 80% AcOH; f) H₂, Pd/C; g) Boc₂O, Py; h) NaIO₄, EtOH — H₂O; i) циклогексен, NaClO₂, KH₂PO₄, H₂O; k) 80% TFA

ление C2—C1-связи после снятия защитных групп привели к пролину (120).

В последней работе Флита [88] был расширен круг углеводов, используемых в синтезе пролинов. Так, для получения (2*S*, 3*R*, 4*S*)-3,4-дигидроксипролина (125) применен *D*-гулонолактон (126) (схема 16), который последовательно введением защитных групп, восстановлением и метилированием переводили в 1,4-димезилат (127). Циклизацию этого соединения осуществляли действием бензиламина, т. е. методом, отличным от рассмотренных выше. Очевидно, что в условиях реакции происходит за-



мещение первичной мезилокси группы на бензиламиногруппу. Образовавшийся N -бензиламин далее циклизуется в пирролидин (128).

Полученный пирролидин (128) селективно гидролизовали по боковой цепи с выделением диола (129), меняли бензильную защиту при атоме азота на Вос-группу (129 $\rightarrow$ 130), устойчивую к окислению, и диол (129) расщепляли периодатом натрия до соответствующего альдегида, который без выделения окисляли и гидролизовали до пролина (125). По всем свойствам, кроме вращения, пролин (125) идентичен образцу своего энантиомера — (2*R*, 3*S*, 4*R*)-3,4-дигидроксипролину (94), строение которого, как отмечалось выше, надежно установлено [75].

Синтез рацемических 3,4-дигидроксипролинов описан в работе [89], а энантиоспецифический синтез (2*S*, 3*R*, 4*R*)- и (2*S*, 3*S*, 4*S*)-диастереомеров из β -гидроксипролина — в сообщении [83].

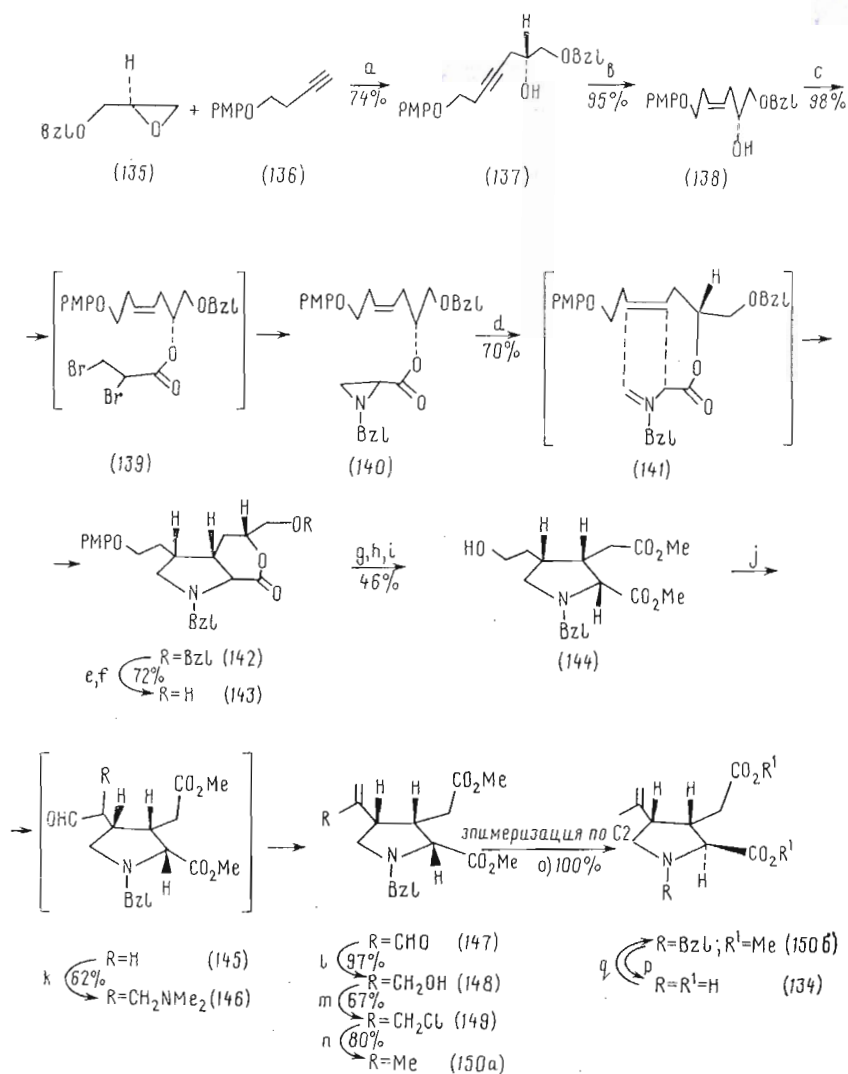
Рассмотренный общий метод получения полигидроксипролинов и пиперидинов нашел широкое применение в синтезе веществ со свойствами специфических ингибиторов — разнообразных полигидроксипиперидинов и пирролидинов [79—81, 90, 91].

II.2. Другие методы получения циклических α -аминокислот

Другие методы получения циклических α -аминокислот не имеют столь общего характера. Например, булгенин (87) был ранее получен из D -глюкозы длинной серией превращений с общим выходом около 2% [93] (схема 17). Целью первых семи стадий было получение лактона (131), близкого по строению к рассмотренным выше лактонам (92), (107) и (109), который после раскрытия (131 $\rightarrow$ 132) преобразовывался в 1,4-аминоалогенпроизводное (133), циклизующееся в основной среде до (87). В другом способе получения соединения (87) исходят из L -пироглутаминовой кислоты [96].

Оригинальным путем была получена (—)-каиновая кислота (134), первая в ряду каиноидных аминокислот, привлекающая внимание своими нейрорепрессивными свойствами [97], а также антигельминтной и ин-

Схема 18

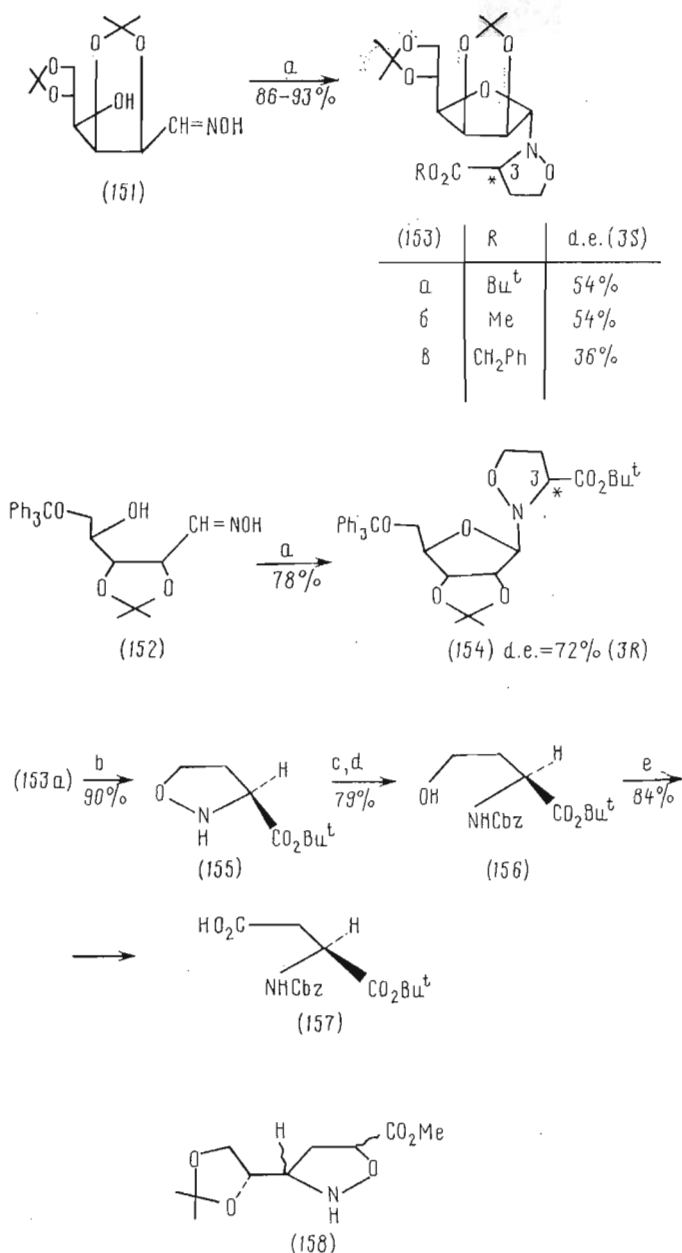


a) MeI, THF; b) H₂, Pd/CaCO₃, C₆H₆; c) 2,3-дибромпропионилхлорид, Et₃N, CH₂Cl₂; Bz-NH₂, CH₂Cl₂; d) 1,25% раствор в ксилоле, 310° С, 5 мин (ампула); e) H₂, Pd(OH)₂, HCl, MeOH; f) Cbz-Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; g) NaOH, THF — H₂O; CO₂; h) CrO₃, HIO₄; i) CH₂N₂; j) CAN, MeCN — H₂O; k) (COCl)₂, Me₂SO, Et₃N, CH₂Cl₂; Me₂NCH₂Cl⁺; l) NaBH₄, CeCl₃, MeOH; m) TsCl, DMAP, Et₃N; n) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆; o) NaNH, DBU, C₆H₆; p) 10 M NaOH; q) Cbz-Cl, CH₂N₂.

сектицидной активностью [98]. В работе [99] она получена из (*S*)-2-(бензилоксиметил)оксирана (135) [92], причем ключевой стадией явилась энантио- и диастереоселективная внутримолекулярная 1,3-диполярная циклизация Клайзена [92], позволяющая конструировать три хиральных центра в одну стадию и с полной селективностью (141)→(142) (схема 18).

Для проведения этой циклизации сначала был получен азиридин (140). Реакция эпоксисоединения (135) с ацетиленом лития, полученным из (136) [100], дает хиральный спирт (137), частичное восстановление двойной связи в котором приводит к *Z*-олефину (138). Этот олефин через дибромид (139) превращается в азиридин (140), термолит которого в ксилоле (1,25% раствор) при 305—310° С в течение 5 мин приводит через промежуточное образование илида (141) в результате диастереоселективного внутримолекулярного циклоприсоединения к пирролидинлактону (142), обладающему полной *цис*-конфигурацией хиральных центров

Схема 19



а) $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$, CHOCOOR ($\text{R} = \text{Bu}^t$, Me , CH_2Ph); CHCl_3 ; б) 1M HCl , $\text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 ; в) H_2 , $5\% \text{Rh/C}$, EtOH ; г) Cbz-Cl , NaHCO_3 , $\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$; е) KMnO_4 , Me_2CO , AcOH .

Последний факт можно объяснить экзо-конформацией активного интермедиата (141), в котором объемная бензилоксиметильная группа занимает экваториальное положение, приводящее к образованию δ -лактона. Последующие превращения лактона (142) не затрагивают хирального фрагмента молекулы и сводятся к преобразованию функциональных групп.

Так, каталитическое бис-дебензилирование лактона (142) с последующей обработкой образующегося аминоспирта бензилхлорформатом дает карбамат (143), который переводится в производное пролина (144). На следующих стадиях гидроксиметильную группу превращают в винильную. Для этого спирт (144) окисляется в альдегид (145) и через производное (146) преобразуется в α, β -ненасыщенный альдегид (147), который после-

довательно через аллильный спирт (148), хлорид (149) дает пирролидин (150a), полностью эпимеризующийся под действием основания до соединения (150б), гидролизующегося до (—)-капновой кислоты (134). Ранее соединение (134) было получено энантиоселективным синтезом из *L*-Asp, TFA-Gly, *L*-Ser [101—104].

Другие аналоги пролина, содержащие гетероциклическое ядро, отличное от пирролидина, представляют собой удобные биохимические зонды [105]. В работе [106] проведено 1,3-диполярное присоединение этилена к *N*-глиноксилнитронам, полученным *in situ* из частично защищенных оксимов *D*-маннозы (151) или *D*-рибозы (152) и различных глиоксалатов. Полученные соединения (153), (154) могут быть переведены в оба энантиомера изоксазолидинового аналога пролина (155) (схема 19). Например, кислый гидролиз основного диастереомера (153a), обладающего 3*S*-конфигурацией, дает эфир (155), строение которого доказано переходом к производным *L*-гомосерина (156) и (*S*)-аспарагина (157) [107].

Близкое по строению к соединениям (153)—(155) производное 5-метилоксикарбонилизоксазолидина (158) также образовано циклоприсоединением нитрона, полученного из (*R*)-глицеринового альдегида, к акриловому эфиру [108] (выход 97%). Это соединение использовано в дальнейшем для получения лептоспорина — метаболита морских аскомицетов *Leptosphaeria oraemaris*.

Таким образом, основными методами получения соединений рассматриваемого строения является циклизация производных аминокспиртов, полученных из углеводных лактонов, или циклоприсоединение соответствующих нитронов к ненасыщенным соединениям.

II.3. Получение пслигидрокси-β-аминокислот

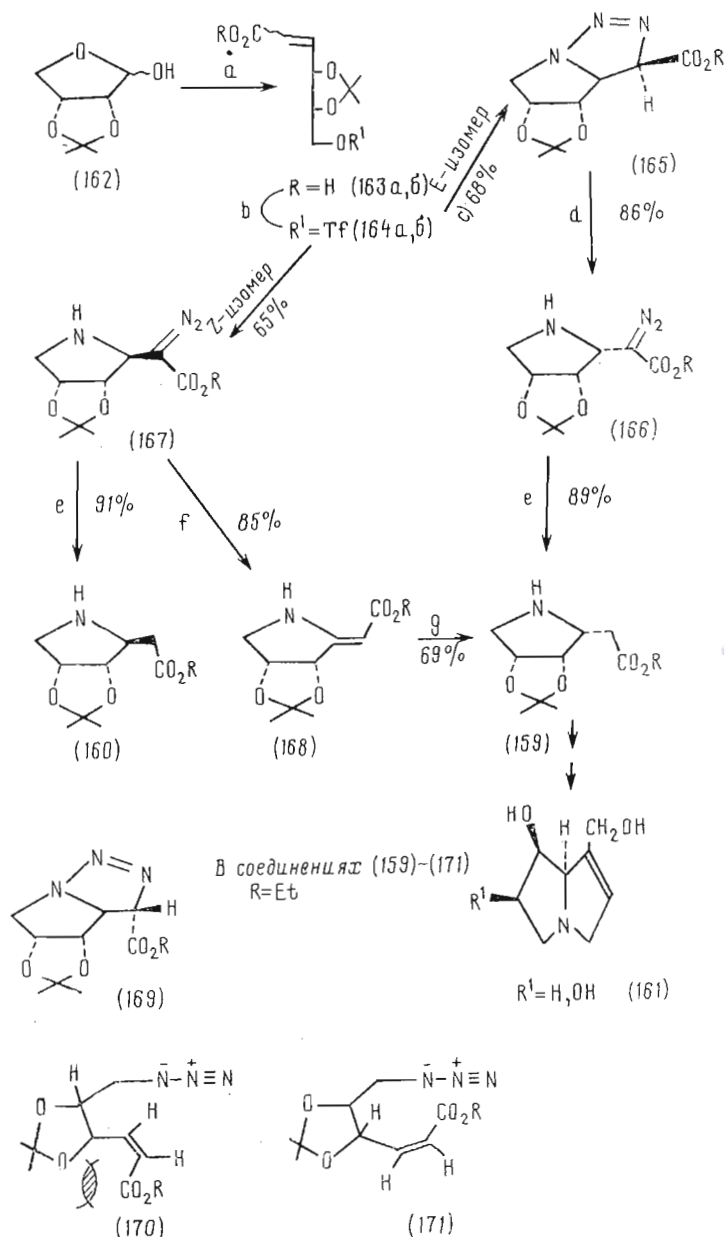
Многие полигидроксипирролидины, встречающиеся в природе, имеют строение гидрокси-β-аминокислот. Рассмотрим основные пути их синтеза. В работах [109, 110] получены производные циклических β-аминокислот — соединения (159) и (160) из *D*-эритрозы с использованием на ключевой стадии внутримолекулярного 1,3-циклоприсоединения (схема 20). Эти соединения являются исходными в синтезе ряда важнейших алкалоидов, например (+)-ретронецина (161) [110].

Исходное соединение (162) легко получается периодатным окислением 3,4-О-изопропилиден-*D*-арабинозы [111] или из *D*-глюкозы [112]. Оно реагирует с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном с образованием смеси *Z*- и *E*-алкенов (163), которые разделяли хроматографией. Трифлатное производное *E*-изомера (164a) при обработке азидом калия дает сразу продукт внутримолекулярного 1,3-циклоприсоединения азидной группы к α,β-ненасыщенному эфиру — кристаллический 4,5-дигидротриазол (165). Обработка (165) этилатом натрия приводит к диазоэфир (166), восстановленному до эфира β-АК (159).

В аналогичной серии превращений с *Z*-изомером (164б) сразу образуется диазосоединение (167), поскольку промежуточные азид и триазол нестабильны. Восстановление соединения (167) дает эфир β-АК (160). Было также найдено, что кипячение диазосоединения (167) в толуоле переводит его в *Z*-алкен (168), который восстанавливается натрийборциангидридом до изомерного эфира β-АК (159).

Образование 4,5-дигидротриазолов 1,3-циклоприсоединением азидов к ненасыщенным эфирам идет согласованно и стереоспецифично как *цис*-присоединение, и другой возможный продукт — изомерный триазол (169) из *E*-азида (вместо (165)) — не образуется, что авторы [110] объясняют меньшей вероятностью образования соответствующего переходного состояния. Что касается (*Z*)-азида, то очевидно, что из возможных конформаций переходного состояния (170) и (171) последняя более выгодна, поскольку в ней отсутствуют сильные стерические взаимодействия между эфирной и изопропилиденовой группами, что присуще структуре (170). Это приводит в результате к неустойчивому триазолу, а после его распада — к диазосоединению (167).

Схема 20

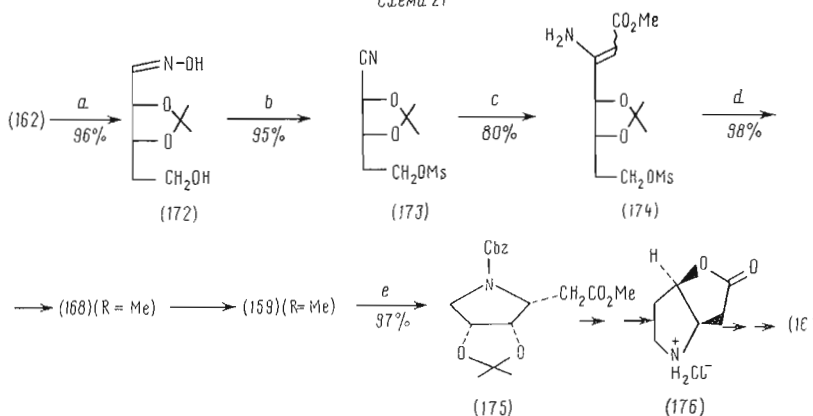


a) $EtO_2CH=CHPhPPh_3$, C_6H_6 ; b) $(Tf)_2O$, Py , CH_2Cl_2 ; c) KN_3 , CH_2Cl_2 , 18-краун-6; d) $EtOH$ — $NaOEt$; e) $EtOH$, H_2 , 10% Pd/C ; f) $MePh$; g) $NaB(CN)H_3$, $EtOH$.

Альтернативный путь получения метилового эфира соединения (159) также основан на превращениях 2,3-O-изопропилиден-D-эритрозы (162) (схема 21, [110]), которую можно получить и из арабиноаскорбиновой кислоты [113]. Соединение (162) превращают последовательно в оксим (172), нитрил (173) и, согласно [114], в эфир дегидроаминокислоты (174), смесь изомеров которого ($Z:E=30:1$) циклизуется при обработке DBU до алкена (168), восстанавливаемого до требуемого эфира (159). Последний может быть переведен через производное (175) и (+)-лактон Гессмана (176) в (+)-ретронеин (161).

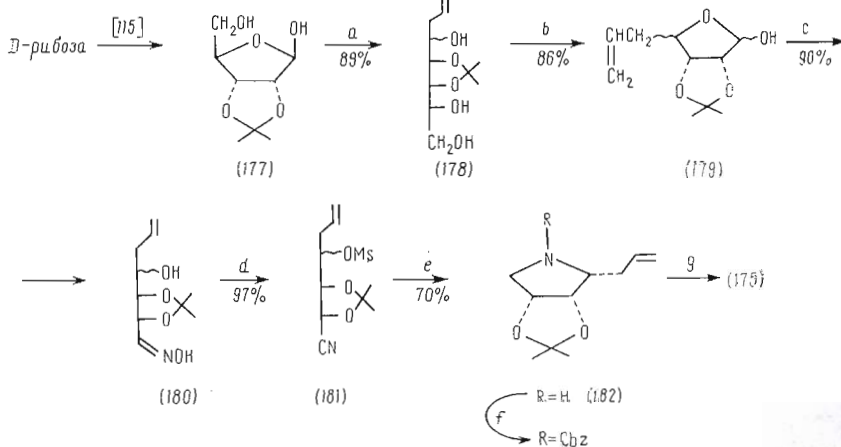
В этой работе [110] осуществлен и другой путь получения соединения (159) в виде производного (175) из 2,3-O-изопропилиден-D-рибозы, дающий, однако, меньший выход [115] (схема 22). В отличие от предыдущих синтезов здесь использовался не только реактив Гриньяра или цинкорга-

Схема 21



a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Py; b) MsCl , Py; c) Zn , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, THF; d) DBU, CH_2Cl_2 ; e) Cbz-Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 22



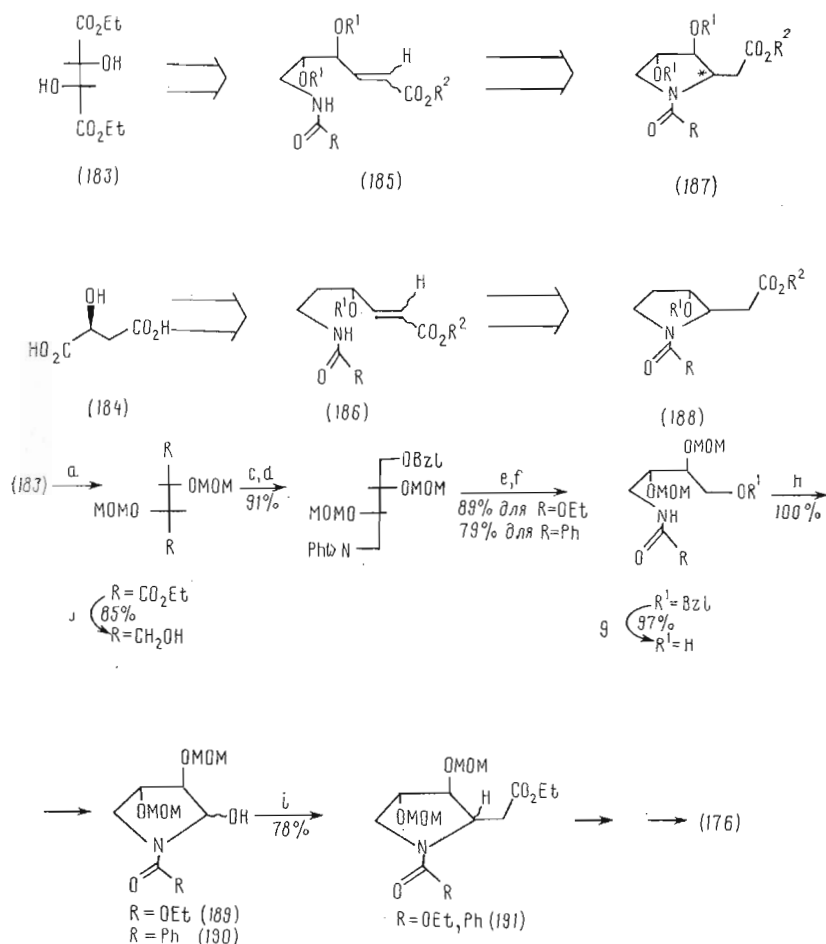
a) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$, THF или $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{Zn}$, Et_2O ; b) NaIO_4 ; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Py; d) MsCl -избыток, Py; e) LiAlH_4 , THF; f) Cbz-Cl , Py; g) NaIO_4 , KMnO_4 , Bu^nOH или RuO_2 , NaIO_4 , $\text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$; CH_2N_2 .

ническое соединение на первой стадии, но и циклизация мезилата (181) при восстановлении последнего литийалюминийгидридом, протекающая, вероятно, через промежуточное образование первичного амина. Присоединение аллилмагнибромид к диолу (177) лишь с небольшой селективностью приводит к образованию *D*-аллотриола (178) наряду с *трео*-формой. Полиолы расщепляли периодатом натрия до альдозы (179), которую превращали далее в оксим (180) и затем в нитрил (181) с соотношением изомеров 3 : 1. Стереоселективность реакции может быть повышена использованием диаллилцинка, что приводит к нитрилу (181) с соотношением изомеров $\sim 25 : 1$. Нестабильный пирролидин (182) получен с выходом 70%, а его расщепление по двойной связи и превращение в *N*-Cbz-производное (175) идет с выходом 30%. Полученные двумя способами *N*-Cbz-производные (175), идентичные между собой, были переведены в ретронецин (161) и другие пирролизидиновые алкалоиды [110].

Тот же лактон Гессмана (176), полученный по схеме 21, 22, может быть синтезирован и серией превращений их *L*-диэтилтарtrate (183) или (*S*)-(-)-яблочной кислоты (184) с использованием 1,2-асимметрической индукции во внутримолекулярной реакции Михаэля [116] через субстраты (185) и (186) (схема 23). В каждом случае последующая циклизация должна на гладко идти с образованием 3-экзо- или 3-эндо-соединений (187) и (188).

Действительно, ключевые соединения (189) или (190) образуются с высоким выходом (67 и 59% соответственно) серией обычных превращений

Схема 23



a) ClCH_2OMe , P_2O_5 ; b) LiAlH_4 ; c) Bzl-Br , NaNH ; d) фталид, PPh_3 , DEAD ; e) $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH ; f) EtCOCl , NEt_3 или PhCOCl , NEt_3 ; g) H_2 , 10% Pd/C ; h) $(\text{COCl})_2$, Me_2SO , NEt_3 ; i) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, DME , KOH .

Обработка этих соединений с триэтилфосфинацетатом сразу, без выделения эфира типа (185), дает пирролидиновый эфир (191) в виде смеси диастереомеров с преимущественным образованием 2*S*-изомера (191), что объясняется в рамках модели переходного состояния реакции (схема 24), где доминирует конформация (192). Асимметрическая индукция возникает в результате кинетически контролируемой атаки азотным нуклеофилом двойной связи преимущественно с *si*-стороны.

Исходя из этого, можно было ожидать, что внутримолекулярная реакция Михаэля для субстрата типа (184), который содержит γ -гидроксифункцию с обращенной абсолютной конфигурацией, даст уже (*R*)-продукт, что и оказалось в действительности. Соответствующее ключевое соединение — ненасыщенный эфир (193) — было получено по схеме 25 из (*S*)-яблочной кислоты с общим выходом 86%. Обработка его основанием приводит к пирролидиновому эфиру (194) в виде смеси диастереомеров, причем промежуточно образующийся ненасыщенный эфир (193) при 0° С удастся выделить в виде смеси *E/Z*-изомеров (4 : 1) и только затем под действием основания провести циклизацию. Преимущественное образование 2*R*-изомера (194) здесь авторы уже связывают с наличием больших стерических и электронных затруднений между эфирной и метоксиметильной группами в другом переходном состоянии, которое ведет к 2*S*-изомеру (194) [116].

Как видно из приведенных данных, на первых этапах синтез цикли-

Схема 24

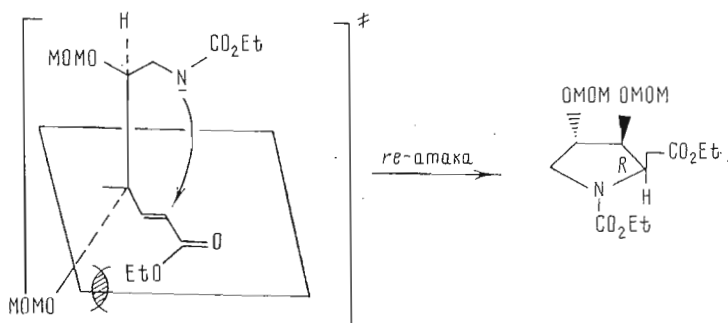
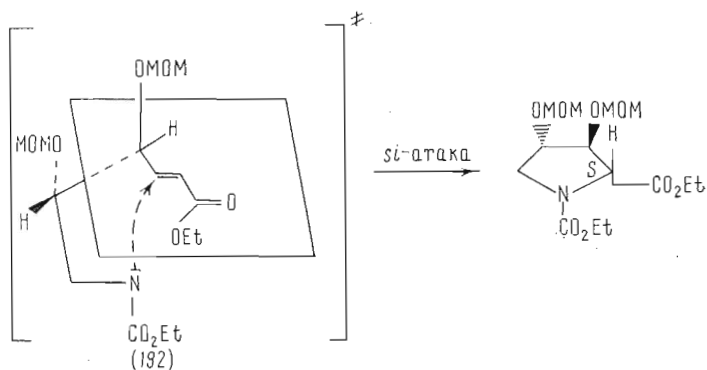
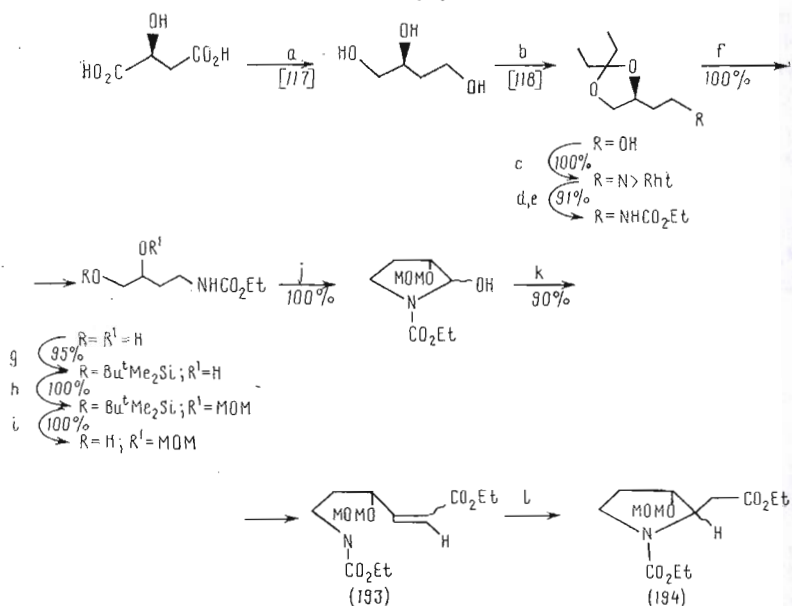


Схема 25



a) B(OMe)₃·BH₃·SMe₂, MeOH; b) Et₂C(OMe)₂, TsOH; c) фталамид, PPh₃, DEAD; d) NH₂NH₂·H₂O, EtOH; e) ClCO₂Et, NEt₃; f) 6 н. HCl, THF; g) TBS-Cl, Im, DMAP; h) ClCH₂OMe, EtN(Pr)₂; i) BuⁿNF; j) (COCl)₂, Me₂CO, NEt₃; k) (EtO)₂POCH₂CO₂Et, DME; l) NaH.

ческих α - и β -аминокислот практически не отличается по способам введения в молекулу сахара азотной функции и дальнейшим превращениям интермедиатов. Поэтому очевидно, что эти промежуточные вещества можно использовать и при получении АК, рассмотренных в главе I. Основное отличие в методах синтеза этих классов АК заключается в стадии циклизации, которая обычно проводится внутримолекулярным нуклеофильным замещением аминогруппой легко уходящей RO-группы в γ - или δ -положениях углеродной цепи. В синтезе циклических β -аминокислот, как видно, чаще всего использовался прием внутримолекулярной циклизации α, β -непредельных кислот, содержащих аминогруппу в ω -положении. Следует подчеркнуть, что на стереохимический результат этой реакции значительное влияние оказывает геометрия двойной связи. Кроме того, этим путем из углеводов пока синтезированы лишь циклические β -аминокислоты пирролидинового ряда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wagner I., Musso H. // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1983. V. 22. № 11. P. 816—828.
2. Barrett G. G. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*. L.— N. Y.: Chapman and Hall, 1985.
3. *Amino Acids, Peptides and Proteins, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc., L.*, 1969—1987. V. 1—8.
4. *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins* / Ed. Weinstein B. N. Y.: Dekker, 1977.
5. Metcalf B. M., Bey P., Danzin C., Jung M. J., Casara P., Vevert J. P. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1978. V. 100. № 8. P. 2551—2553.
6. Прянишников Н. Т., Лихошерстов П. М. // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*. 1970. Т. 15. № 2. С. 207—216.
7. Coppola G. M., Schuster H. F. *Asymmetric Synthesis. Construction of chiral molecules using amino acids*. N. Y., Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: Wiley intersci. publ. J. W. and Sons., 1987.
8. Morrison J. D. *Asymmetric Synthesis*. V. 1—5. N. Y.: Acad. Press, 1983—1985.
9. Martens J. // *Topics Curr. Chem.* 1984. V. 125. P. 165—246.
10. Кочетков К. А., Беликов В. М. // *Успехи химии*. 1987. Т. 56. № 11. С. 1832—1873.
11. Hanessian S. *Total synthesis of natural products: the «chiron» approach*. N. Y.: Pergamon Press, 1983.
12. Кочетков Н. К., Сеуридов А. Ф., Ермоленко М. С., Яшунский Д. В., Чижов О. С. *Углеводы в синтезе природных соединений*. М.: Наука, 1984.
13. Fisher H. O., Feldman L. // *Helv. chim. acta*. 1936. V. 19. № 3. P. 532—543.
14. Wolfrom M. L., Lemieux R. V., Olin S. M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1949. V. 71. № 8. P. 2870—2873.
15. Kakinuma K., Imamura N., Saba Y. // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. № 16. P. 1697—1700.
16. Ohrai H., Misawa T., Meguro H. // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 16. P. 3007—3009.
17. Kakinuma K., Ogawa Y., Sasaki T., Seto H., Otake N. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 18. P. 5614—5616.
18. Armarego W. L. F., Milloy B. A., Pendergast W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1976. № 20. P. 2229—2237.
19. Kajiwarra M., Lee S. F., Scott A. I., Akhtar M., Jones C. R., Jordan P. M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978. № 21. P. 967—968.
20. Herscovici J., Antonakis K. // *J. Chem. Commun.* 1980. № 12. P. 561—562.
21. Williams N. R. // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 1970. V. 25. P. 109—179.
22. Newth F. H. // *Quart. Rev. (London)*. 1959. V. 13. P. 30—47.
23. Ohrai H., Misawa T., Meguro H. // *Agric. Biol. Chem.* 1985. V. 49. № 1. P. 239—240.
24. Martin O. R., Kurz K. G., Pao S. P. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 13. P. 2922—2925.
25. Mulzer J., Angermann A., Schubert B., Seitz C. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 26. P. 5294—5299.
26. Baer E., Fisher O. H. L. // *J. Biol. Chem.* 1939. V. 128. P. 463—473.
27. Mulzer J., Brandt C. // *Tetrahedron*. 1986. V. 42. № 21. P. 5961—5966.
28. Jurczak J., Pikul S., Bauer T. // *Tetrahedron*. 1986. V. 42. № 2. P. 447—488.
29. Stoffel W. // *Chem. Phys. Lipids*. 1973. V. 11. P. 318—334.
30. Dureault A., Greck C., Depeyaz J. C. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 35. P. 4157—4160.
31. Merrer Y. L., Dureault A., Greck G., Micas-Languin D., Gravier C., Depeyaz J. C. // *Heterocycles*. 1987. V. 25(S). № 2. P. 541—549.
32. Le Merrer Y., Dureault A., Gravier C., Languin D., Depeyaz J. C. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 3. P. 319—322.
33. Denis J. N., Krief A. // *Tetrahedron*. 1979. V. 35. № 24. P. 2901—2903.
34. Place D., Roumestant M. L., Gore J. // *Bull. Soc. chim. France*. 1976. № 1—2. P. 169—176.

35. Dureault A., Tranchepain I., Greck G., Depezay J. C. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 29. P. 3341—3344.
36. Kollonitsch J. // *Biochemical Aspects of Fluorine Chemistry* / Eds Filler R., Kobayashi Y. Amsterdam: Elsevier Biochemical, 1982. P. 93—98.
37. Sharts C. M., Sheppard W. A. // *Org. Reactions.* 1974. V. 21. P. 129—404.
38. Latif F., Malik A., Voelter W. // *Liebigs Ann. Chem.* 1987. № 7. S. 617—620.
39. Faghih R., Escribano F. C., Castillion S., Garcia J., Lukacs G., Olesker A., Thang T. T. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 24. P. 4558—4564.
40. Omura S. *Macrolide Antibiotics.* Orlando: Acad. Press, 1984.
41. Williams D. H., Rajanada V., Williamson M. P., Bojesen G. // *Topics in Antibiotic Chemistry.* V. 5. / Ed. Sammes P. G. Ellis Horwood; Chichester, United Kingdom, 1980. P. 119.
42. Arcamone F. // *Topics in Antibiotic Chemistry.* V. 2. / Ed. Sammes P. G. Ellis Horwood; Chichester, United Kingdom, 1978. P. 102.
43. Cox D. A., Richardson K., Ross B. C. // *Topics in Antibiotic Chemistry.* V. 1 / Ed. Sammes P. G. 1977. P. 1.
44. Pacak J., Podesva J., Tocik F., Cerny M. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1972. V. 37. № 8. P. 2589—2600.
45. Miljkovic M., Gligorijevic M., Glisin D. // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. № 22. P. 3223—3226.
46. Castillon S., Dessinges A., Faghih R., Lukacs G., Olesker A., Ton That T. // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 24. P. 4913—4917.
47. Brimacombe J. S., Bagan J. G. H., Husain A., Stacey M., Tolley M. S. // *Carbohydr. Res.* 1967. V. 3. P. 318—324.
48. Reider P. J., Conn R. S. E., Davis D., Grenda V. J., Zambito A. J., Grabowski E. J. J. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 15. P. 3326—3334.
49. Kunz H., Pfrenkle W. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 2. P. 651—652.
50. Ugi I., Offermann K., Herlinger H., Marguarding D. // *Liebigs Ann. Chem.* 1967. V. 709. S. 1—10.
51. Urban R., Ugi I. // *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1975. V. 14. № 1. P. 61—62.
52. Seebach D., Juaristi E., Miller D. D., Schickli C., Weber T. // *Helv. chim. acta.* 1987. V. 70. № 1. P. 237—262.
53. Schöllkopf U., Groth U., Gull M. R., Nozulak J. // *Liebigs Ann. Chem.* 1983. B. 7. S. 1133—1151.
54. Guanti G., Banfi L., Narisano E., Scolastico C. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 41. P. 4693—4696.
55. Mori K., Iwasawa H. // *Tetrahedron.* 1980. V. 36. № 1. P. 87—90.
56. Hamel E. E., Painter E. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1953. V. 75. № 6. P. 1362—1368.
57. Kaneko T., Katsura H. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1963. V. 36. № 8. P. 899—903.
58. Vekemans J. A. J. M., Bruyn R. J. M., Caris R. C. H. M., Kokx A. J. P. M., Konings J. J. H. J., Godefroi E. F., Chittenden G. J. F. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 6. P. 1093—1099.
59. Kraut J. // *Annu. Rev. Biochem.* 1977. V. 46. P. 331—358.
60. Hardegger E., Furter H., Kiss J. // *Helv. chim. acta.* 1958. V. 41. № 7. P. 2401—2410.
61. Kuhn R., Kirshenlohr W. // *Liebigs Ann. Chem.* 1956. B. 600. S. 115—143.
62. Bols M., Lundt I. // *Acta chem. scand.* 1988. V. B 42. № 2. P. 67—74.
63. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Acta chem. scand.* 1987. V. B 41. № 6. P. 435—441.
64. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Acta chem. scand.* 1983. V. B37. № 4. P. 341—344.
65. Okawa K., Hori H., Hirose K., Nakagawa Y. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1969. V. 42. № 9. P. 2720—2722.
66. di Bello I. C., Dorling P., Fellows L., Winchester B. // *FEBS Lett.* 1984. V. 176. № 1. P. 61—65.
67. Saksena A. K., Lovey R. G., McPhail A. T. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. № 25. P. 5024—5028.
68. Saito S., Bunya N., Ihaba M., Moriwake T., Torii S. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 43. P. 5309—5312.
69. Fushija S., Shiba H., Otsubo A., Nozoe S. // *Chem. Lett.* 1987. № 11. P. 2229—2232.
70. Manning K. S., Lynn D. G., Shabanowitz J., Fellows L. E., Singh M., Schrire B. D. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. № 3. P. 127—129.
71. Marlier M., Dardenne G., Casimir J. // *Phytochemistry.* 1979. V. 18. № 3. P. 479—481.
72. di Bello I. C., Dorling P., Fellows L., Winchester B. // *FEBS Lett.* 1984. V. 176. № 1. P. 61—65.
73. Shinayawa S., Kasahara F., Wada Y., Harada S., Arai M. // *Tetrahedron.* 1984. V. 40. № 18. P. 3465—3470.
74. Imada A., Kintaka K., Nakao M., Shinugawa S. // *J. Antibiot.* 1985. V. 38. № 1. P. 17—20; 1982. V. 35. № 10. P. 1400—1403.
75. Bashyal B. P., Chow H. F., Fleet G. W. J. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 27. P. 3205—3208.
76. Baird P. D., Dho J. C., Fleet G. W. J., Peach J. M., Prout K., Smith P. W. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1987. № 8. P. 1785—1791.
77. Bashyal B. P., Chow H. F., Fellows L. E., Fleet G. W. J. // *Tetrahedron.* 1987. V. 43. № 9. P. 415—422.
78. Bashyal B. P., Chow H. F., Fleet G. W. J. // *Tetrahedron.* 1987. V. 43. № 2. P. 423—430.
79. Fleet G. W. J., Smith P. W. // *Tetrahedron.* 1987. V. 43. № 5. P. 971—978.

80. Fleet G. W. J., Fellows L. E., Smith P. W. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. № 5. P. 979—990.
81. Fleet G. W. J., Smith P. W. // *Tetrahedron*. 1986. V. 42. № 20. P. 5685—5692.
82. Chen S. Y., Joulie M. M. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 12. P. 2168—2174.
83. Ohjire Y., Kurokawa N. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 43. P. 5307—5308.
84. Cauk R., Honig H., Nimpf J., Weidmann H. // *Tetrahedron Lett.* 1980. V. 21. № 21. P. 2135—2136.
85. Bernotas R. C., Ganem B. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 41. P. 4981—4982.
86. Baldwin J. E. // *J. Chem. Soc. Commun.* 1976. № 18. P. 734—736.
87. Austin G. N., Baird P. D., Fleet G. W. J., Peach J. M., Smith P. W., Watkin D. J. // *Tetrahedron*. 1987. V. 43. № 13. P. 3095—3103.
88. Fleet G. W. J., Son J. C. // *Tetrahedron*. 1988. V. 44. № 9. P. 2637—2647.
89. Hudson C. R., Robertson A. V., Simpson N. R. J. // *Austral. J. Chem.* 1968. V. 21. № 3. P. 769—782.
90. Han S. Y., Liddell P. A., Joulie M. M. // *Synth. Commun.* 1988. V. 18. № 3. P. 275—283.
91. Fleet G. W. J., Ramsdon N. G., Witty D. R. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 23. P. 2871—2874.
92. Kitahara T., Ogawa T., Naganuma T., Matsui M. // *Agric. Biol. Chem.* 1974. V. 38. № 11. P. 2189—2190.
93. Wakamija T., Yamanoi K., Nishikawa M., Shiba T. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 39. P. 4759—4760.
94. Vis K., Karrer E. V. P. // *Helv. chim. acta*. 1954. V. 37. № 1. P. 378—381.
95. Calzada J. G., Hooz J. // *Org. Synth.* 1974. V. 54. № 1. P. 63—67.
96. Ohta T., Hosoi A., Nozoe S. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 3. P. 329—333.
97. Goldberg O., Luini A., Teicberg V. I. // *J. Med. Chem.* 1983. V. 26. № 1. P. 39—43.
98. Takemoto T. // *Kagaku (Kyoto)*, 1959. V. 14. P. 326—330.
99. Takano S., Iwabuchi Y., Ogasawara K. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988. № 17. P. 1204—1205.
100. Mitsunotu O. // *Synthesis*. 1981. № 1. P. 1—28.
101. Oppolzer W., Andres H. // *Helv. chim. acta*. 1979. V. 62. № 7. P. 2282—2284.
102. Oppolzer W., Thirring K. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 18. P. 4978—4979.
103. Baldwin J. E., Li C. S. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 3. P. 166—168.
104. Cooper J., Knight D. W., Gallagher P. T. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 16. P. 1220—1222.
105. Pirion F., Lintner K., Lam-Thanh H., Toma F., Femandjian S. // *Tetrahedron*. 1978. V. 34. № 5. P. 553—556.
106. Vasella A., Voefrag R. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981. № 1. P. 97—98.
107. Roeske R. // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. № 5. P. 1251—1253.
108. Schiehser G. A., White J. D., Matsumoto G., Pezzanite J. O., Clardy J. // *Tetrahedron Lett.* 1980. V. 27. № 46. P. 5587—5590.
109. Buchanan J. G., Edgar A. R., Hewitt B. D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1. 1987. № 11. P. 2371—2376.
110. Buchanan J. G., Jigajinni V. B., Singh G., Wightmann R. H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1. 1987. № 11. P. 2377—2384.
111. Kiso M., Hasegawa A. // *Carbohydr. Res.* 1976. V. 52. P. 95—101.
112. Barker R., McDonald D. L. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1960. V. 82. № 9. P. 2301—2303.
113. Cohen N., Banner B. L., Lopresti R. J., Wong F., Rosenberger M., Yin Y. Y., Thom E., Liebman A. A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1983. V. 105. № 11. P. 3661—3672.
114. Hannik S. M., Kishi Y. // *J. Org. Chem.* 1983. V. 48. № 21. P. 3833—3835.
115. Huges N. A., Speakman P. R. H. // *Carbohydr. Res.* 1965. V. 1. P. 171—165.
116. Shishoto K., Sukeyawa Y., Fukumoto K., Kametani T. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1. 1987. № 5. P. 993—1004.
117. Hanessian S., Ugolini A., Dube D., Glampan A. // *Can. J. Chem.* 1984. V. 62. № 11. P. 2146—2147.
118. Masamune S., Ma P., Okumoto H., Ellingboe J. W., Ito Y. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 15. P. 2834—2837.

Поступила в редакцию
14.VI.1989

K. A. KOCHETKOV, A. F. SVIRIDOV *

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF AMINO ACIDS FROM SUGARS. I

A. N. Nesmejanov Institute of Elementoorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;

* N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow

Stereoselective syntheses of α - and cyclic amino acids starting from sugars are discussed.