



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.466.057 : 547.455 : 542.9

© 1991 г.

Е. А. Кочетков, А. Ф. Свиридов \*

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ  
ИЗ УГЛЕВОДОВ. II \*

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова, Москва;

\*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

В обзоре проанализированы примеры стереонаправленного синтеза  $\beta$ -,  $\gamma$ -аминокислот, а также полиоксинов из углеводов.

## Содержание

III. Синтез  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислотIII.1. Синтез  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -аминомасляной кислоты и карнитинаIII.2. Синтез  $\beta$ -аминокислот и  $\beta$ -лактамов

IV. Синтетические исследования в ряду полиоксинов

IV.1. Синтез полиоксина J

IV.2. Синтез аналогов 5-амино-5-дезоксид-*D*-аллофуранозидуроновой кислотыIII. Синтез  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислот

Аминокислоты, содержащие аминогруппу в  $\beta$ - и особенно в  $\gamma$ -положениях к карбоксильной группе, относятся к ряду важнейших лекарственных препаратов, нашедших широкое применение в лечении многих заболеваний. Их синтез из углеводов принципиально не отличается от методов получения  $\alpha$ -аминокислот, рассмотренных выше. При этом часто используются не только те же исходные вещества, но и аналогичные преобразования функциональных групп, поскольку полиольный характер углеводов и разнообразие стереохимических ситуаций в них позволяет легко вводить аминогруппу в любое положение к потенциальной карбоксильной группе с требуемой конфигурацией хиральных центров.

III.1. Синтез  $\beta$ -гидрокси- $\gamma$ -аминомасляной кислоты  
и карнитина

$\beta$ -Гидрокси- $\gamma$ -аминомасляная кислота (1), как известно [1], является нейромодулятором центральной нервной системы и относится к ряду важнейших антиэпилептических и гипотензивных лекарств, причем наибольший интерес представляет ее (*R*)-(-)-изомер ввиду большей по сравнению с (*S*)-изомером биологической активности. К этому соединению структурно близок и стереохимически полностью идентичен (-)-карнитин (витамин  $B_1$ ) (2) (схема 1Б) [2]. По этой причине получению соединений (1) и (2) в оптически чистом виде уделяется большое внимание.

\* Часть I — см. «Биоорганическая химия», 1991, т. 17, № 1.

Сокращения: Cbz(NO<sub>2</sub>) — *p*-нитробензилоксикарбонил, DBU — 1,5-диазабисцикло-[5.4.0]ундец-5-ен, DIBAL — диизобутиллитийгидрид, DMAP — 4-диметиламинопиридин, DME — 1,2-диметоксэтан, DMSO — диметилсульфоксид, HMDS — гексаметилдисулфид, HMPA — гексаметилтриамид фосфорной кислоты (гексаметапол), ImH — имидазол, LDA — диизопропиламид лития, Ms — мезил, Nb — 4-нитробензил, NBS — *N*-бромсукцинимид, PCC — хлорхромат пиридина, Py — пиридин, TBAB — тетрабутиламмонийбромид, TBS — *tert*-бутилдиметилсилил, Tf — трифторметансульфонил (трифлат), TFA — трифторуксусная кислота, TFAA — ангидрид трифторуксусной кислоты, THF — тетрагидрофуран, TMS — триметилсилил, TtCl — трифенилхлорметан.

Схема 1

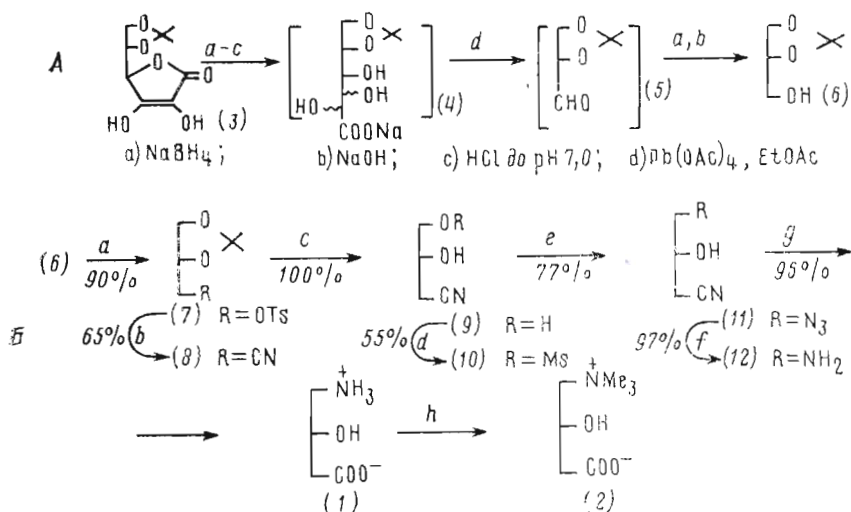
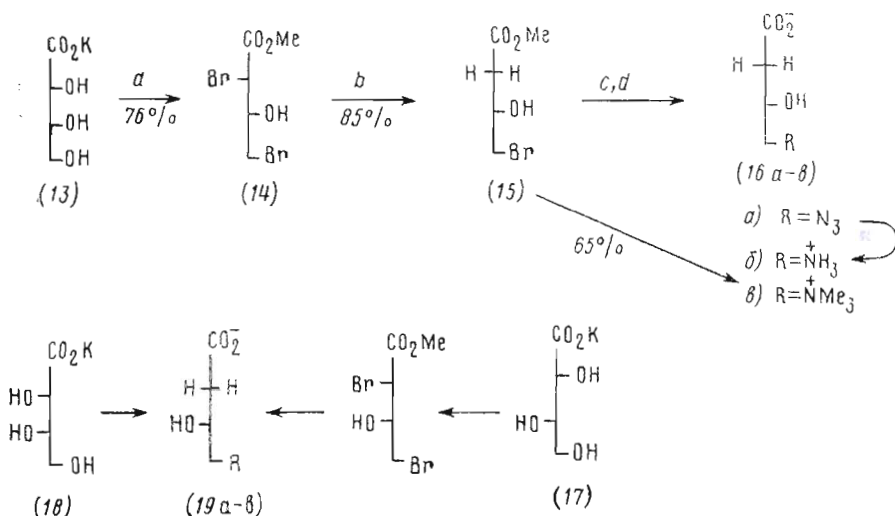


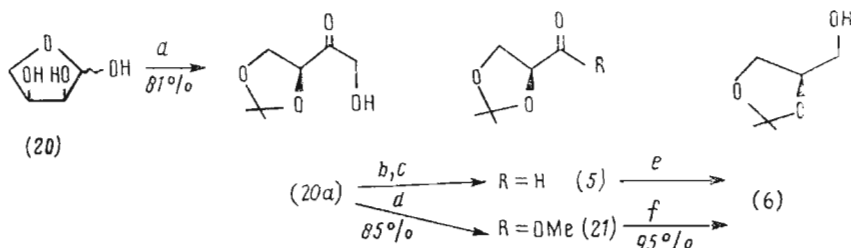
Схема 2



Один из наиболее рациональных путей синтеза энантиомеров (1) и (2) состоит в использовании для этой цели (*S*)- и (*R*)-ацетонидов глицерина. Причем, если для получения первого из них предложено много оригинальных методов, в основном из *D*-маннита, то (*R*)-ацетонид глицерина долгое время оставался малодоступным. Сравнительно недавно группе авторов [3] удалось разработать эффективный метод получения (*R*)-ацетонида (6) из легко доступного витамина С (схема 1А).

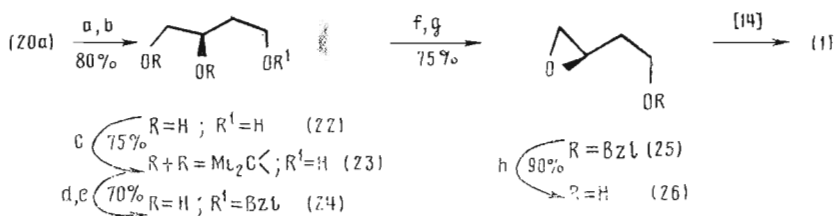
Так, обработка ацетонида витамина С (3)  $\text{NaBH}_4$  с последующим разрушением боратных эфиров и нейтрализацией приводит к интермедиату (4), который окисляют до альдегида (4) и затем восстанавливают до (*R*)-ацетонида глицерина (6). Общий выход последнего при этом достигает 50—60% причем промежуточные соединения выделять необязательно. Далее, исходя из (*R*)-ацетонида (6), через ряд простых превращений (6) → (12) (схема 1Б) авторам удалось с высоким выходом получить целевое соединение (1) и затем (2).

Схема 3



a)  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , диоксан —  $\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{NaBH}_4$ ; c)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  —  $\text{H}_2\text{O}$ ; d)  $\text{Ph}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{MeOH}$ ; e)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ; f)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ .

Схема 4



a)  $\text{TsNHNH}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ; b)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ; c)  $\text{Me}_2\text{CO}$ , диоксан,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ; d) 50%  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Bzl-Cl}$ ,  $\text{TBAB}$ ; e)  $\text{AcOH}$ ; f)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py}$ ; g)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO}$ ; h)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{EtOH}$ .

Следует отметить, что промежуточные тозилаты (7) могут быть использованы для получения физиологически активных (*S*)-арилоксипропанол-аминов [4].

Другой оригинальный путь синтеза соединений (1) и (2) был предложен в 1983 г. [5]. Он основан на ранних разработках авторов по синтезу бромдезоксисальдолактонов и дальнейших их превращениях [6—8] (схема 2).

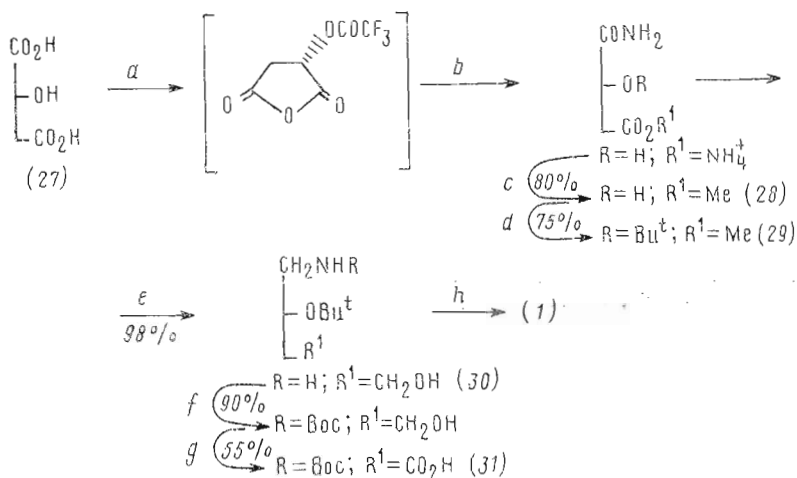
Реакция калиевой соли *D*-эритроновой кислоты (13) с  $\text{HBr}$  в ледяной уксусной кислоте в течение 24 ч с последующей обработкой  $\text{MeOH}$  дает кристаллический эфир (14) с выходом 76%. Селективный гидрогенолиз последнего приводит к бромиду (15), который далее стандартным путем переводили в соединения (16б, в), являющиеся *D*-энантиомерами продуктов (1) и (2).

Энантиомер (16в) получали прямым методом из бромид (15) обработкой раствором триметиламина в запаянных ампулах при  $60^\circ\text{C}$ . Выход продукта при этом достигал 65%. Аналогично из калпевых солей *L*-треоновой (17) и *L*-эритроновой кислот (18), которые можно легко получить из витамина С и *L*-арабинозы соответственно [9, 10], были синтезированы энантиомеры (19).

Рассматриваемые соединения были получены и из *L*-эритрозы (20) [11], которая в качестве исходного соединения может быть использована по двум направлениям. В первом случае [11] (схема 3) она легко может быть переведена в производное *L*-глицеринового альдегида (5), *L*-метилглицерат (21) или полученный выше (*R*)-ацетонид (6).

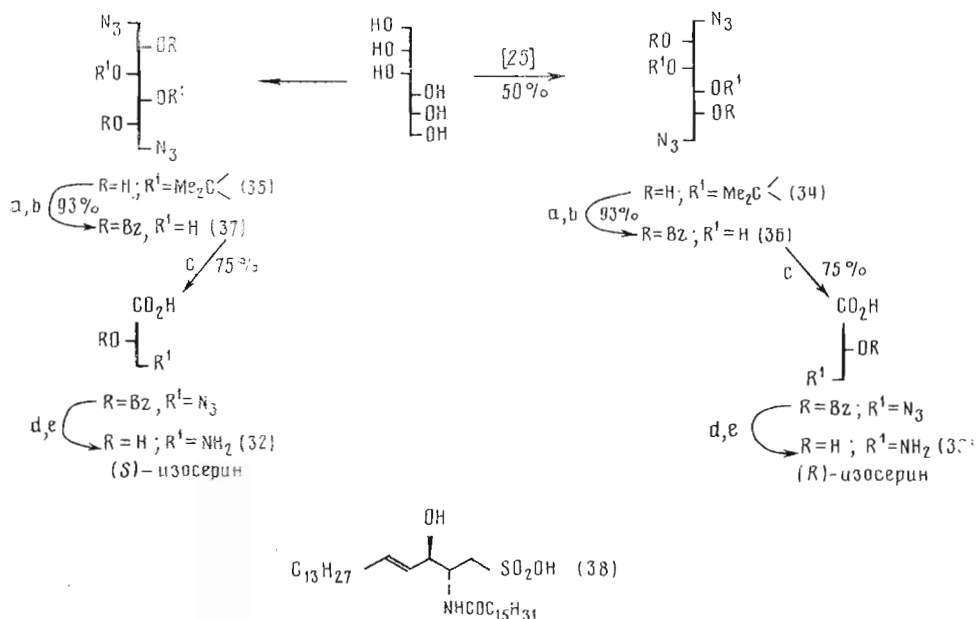
Однако наиболее важное использование *L*-эритрозы состоит в ее применении в качестве хирального  $\text{C}_4$ -блока без деструкции части молекулы, как это осуществлено на примере получения (*R*)-кислоты (1) в работе [12] (схема 4). Для этого сначала удаляют через тозилгидразоны кетогруппу в (*L*)-эритрозе (20) и (*S*)-спирт (22) через ацеталь (23) переводят в (*R*)-монобензиловый эфир (24) и затем эпексид (25). Удаление защиты дает (*R*)-4-гидрокси-1,2-эпоксибутан (26) [13], который известным путем [14] переведен в (*R*)-кислоту (1). Ранее хиральные блоки типа эпоксида (26) получены из (*R,R*)-винной кислоты [15], асимметрическим эпоксицированием

Схема 5



a) TFAA; b) NH<sub>3</sub>; c) HCl—MeOH; d) Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; e) LiAlH<sub>4</sub>, THF; f) BOC<sub>2</sub>O, диоксан; g) ZnMnO<sub>4</sub>, Me<sub>2</sub>CO; h) HCl — диоксан.

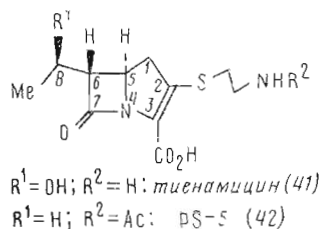
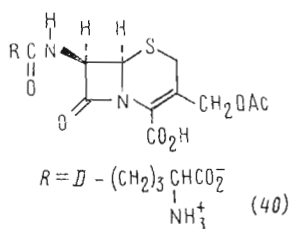
Схема 6



a) BzCl, Py; b) TFAA; c) NaIO<sub>4</sub>, CrO<sub>3</sub>, AcOH, H<sub>2</sub>O; d) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; e) H<sub>2</sub>, Pd, AcOH.

нием 3-бутен-1-ола с 55% оптическим выходом [14] или восстановлением дройжами соответствующих δ-кетозэфиров [16].

Наконец, γ-амино-β-гидроксиасляная кислота получена из яблочной кислоты [13] (схема 5). Яблочная кислота весьма удобна для этой цели, поскольку она недорога и доступна как в (R)-, так и в (S)-форме. (R)-Яблочная кислота (27), например, легко переводится в гидросиамид (28), эфир которого (29) восстанавливается LiAlH<sub>4</sub> до бутаноламина (30) с количественным выходом и после защиты аминогруппы окисляется до производного γ-аминокислоты (31). Гидролиз приводит к (R)-кислоте (1) с общим выходом более 25%.



### III.2. Синтез $\beta$ -аминокислот и $\beta$ -лактамов

$\beta$ -Аминокислоты довольно широко распространены в природе. Простейшая из них,  $\beta$ -аланин, входит в состав пантотеновой кислоты, которая относится к витаминам группы В [17]. В составе некоторых антибиотиков найден (*S*)-изосерин (32) [18, 19]. Известно использование (*S*)-изосерина в качестве ацильного компонента в синтезе полусинтетических аминогликозидных антибиотиков [20, 21]. В связи с этим синтезу изосерина посвящено большое число работ. Так, его получали из  $\beta$ -амида *L*-яблочной кислоты [22] и *L*-треонина [23]. Однако наиболее эффективный путь как к (*S*)-, так и к (*R*)-изосерину был предложен на основе углеводов [24] (схема 6).

Ключевыми соединениями в синтезе явились диастереомерные диазиды (34) и (35), полученные из *D*-маннита, как это рассмотрено выше ([1], глава I, схема 7), нуклеофильным раскрытием соответствующих ангидридов [25, 26]. О-Бензоилирование диазидов и последующий кислотный гидролиз дает гликоли (36) и (37), окислительное расщепление которых и гидролиз с последующим каталитическим восстановлением азидогруппы приводит к оптически чистым (*S*)- и (*R*)-изосеринам (32) и (33).

Синтетические приемы, рассмотренные выше, применимы для получения и других родственных соединений, например  $\beta$ -амино- $\alpha$ -сульфо-кислот. В работе [27] из галактозы в 11 стадий была получена *D*-эритро-1-дезоксидигидрокерамид-1-сульфокислота (38), выделенная ранее из смеси сульфолипидов морских диатомовых водорослей *Nitzschia alba*.

$\beta$ -Лактамы, которые формально могут быть рассмотрены как производные  $\beta$ -аминокислот, привлекают особое внимание. Это прежде всего относится к синтезу и исследованию антибиотиков с  $\beta$ -лактамной группировкой, например к пенициллину G (39), аналоги которого широко используются в медицине. Предшественником другого важного семейства антибиотиков с  $\beta$ -лактамной группировкой является цефаллоспориин C (40) [28]. Антибактериальные свойства пенициллинов и цефаллоспоринов обусловлены их способностью ингибировать транспептидазу, ответственную за конечную стадию биосинтеза бактериальной клеточной стенки [29], в результате чего нарушается ее правильный рост. Итогом постоянно продолжавшихся поисков новых антибиотиков из *Streptomyces cattleya* стал тиеномицин (41), оказавшийся активным как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий [30]. Благодаря своей уникальной структуре [31], мощной бактериальной активности [32] тиеномицин (41) и его производные, такие, как, например, PS-5 (42), представляют особый интерес для синтеза, и им посвящен цикл работ по получению из углеводов, рассмотренный ниже.

Как видно из схемы 7 [33], синтез  $\beta$ -лактамных антибиотиков представляет собой сложную задачу и наряду с построением корректной конфигурации центров C3, C6, C7 включает создание конденсированной циклической системы. Ретросинтетический анализ молекулы пенициллина (39) с первоначальным разрывом связи N—C5 в азетидиновом кольце приводит к (6*R*, 7*R*)-бензилпенициллиноату (43), который ранее был получен в работе [34] и послужил ключевым интермедиатом в синтезе антибиотика (39). Поскольку хиральность центра C6 в производном (43) соответствует центру C2 в замещенном *D*-глюкозамине (45), очевидно, что C1—C3 фрагмент в соединении (45) можно использовать для создания C5—C7-фрагмента в интермедиате (43), при этом альдегидная группа в (45) соответствует

Схема 7

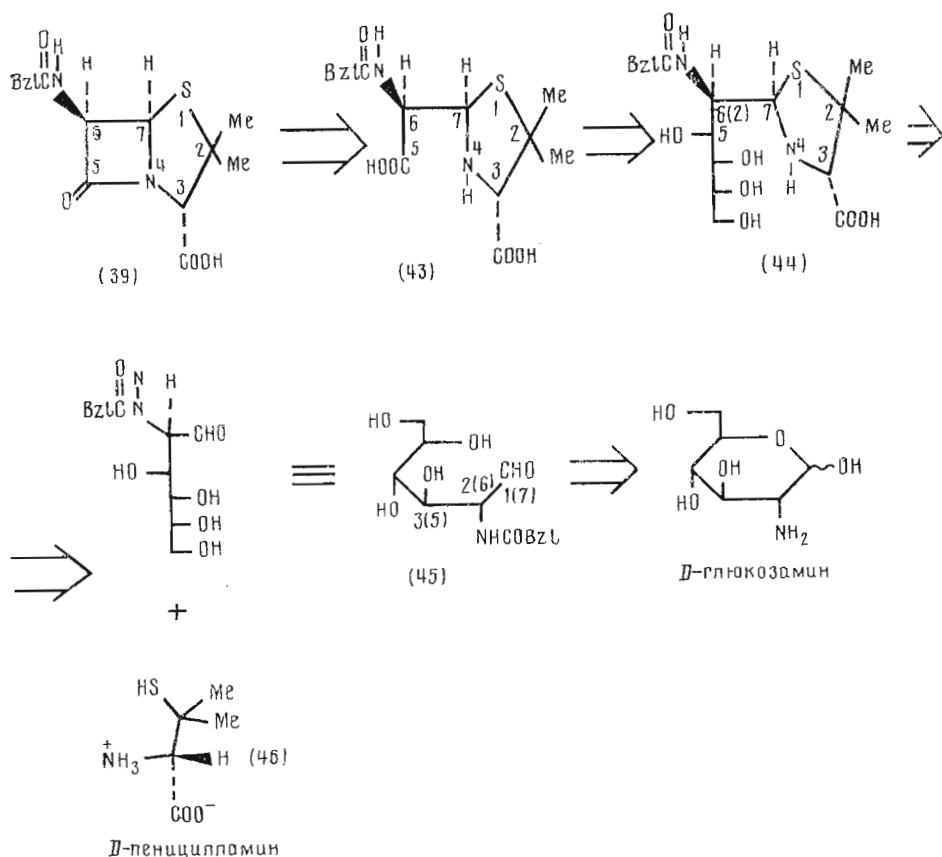
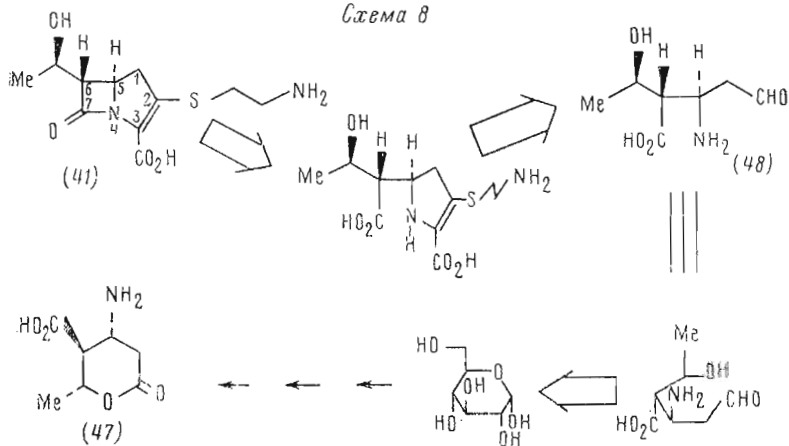


Схема 8

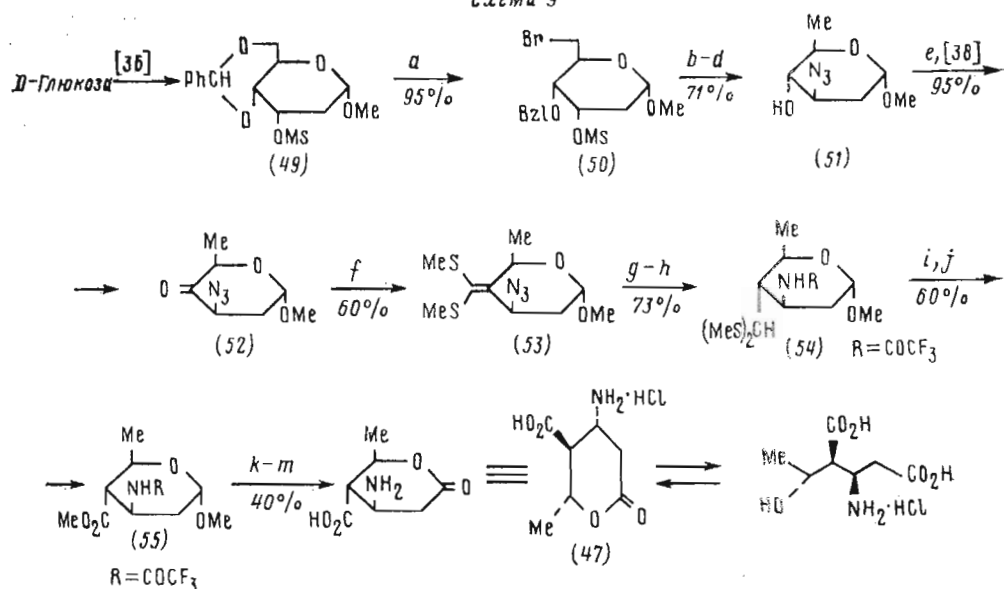


центру С7 в соединении (43), а центры С2 и С3 в (45) — центрам С6 и С5 соответственно в соединении (43).

Таким образом, первой задачей в синтезе пенициллина (39) из *D*-глюкозамина является построение тиазолидинового кольца, которое может быть получено конденсацией *D*-пеницилламина (46) с производными (45). При этом хиральность центра С3 в соединении (44) определяется хиральностью исходного *D*-пеницилламина, однако образование центра С7 в соединении (44) идет нестереоселективно и последнее выделяется в виде смеси диастереомеров. В целом синтез антибиотика (39) по схеме 7 вряд ли удачен, поскольку в нем хиральность переносится с углевода (45) на антибиотик (39) непродуктивно (только один центр С6).



Схема 9



a) NBS,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{BaCO}_3$ ; b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc; c)  $(\text{Bu})_4\text{NN}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; d) NaOMe, MeOH;  
 e) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сита 4 А; f) BuLi, THF,  $(\text{MeO})_2\text{POCH}(\text{SMe})_2$ ; g)  $\text{LiAlH}_4$ , THF;  
 h) TFAA, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i)  $\text{HgCl}_2$ , HgO,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; j)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ;  
 k) HCl, THF; l)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeCN,  $\text{CaCO}_3$ ; m) HCl, азетротолуол —  $\text{H}_2\text{O}$  при  $50^\circ\text{C}$ .

Более целесообразно проведен стереоконтролируемый синтез ключевого предшественника (+)-тиенамицина (41) — хирального лактона (47) из *D*-глюкозы [35] (схема 8). Согласно ретросинтетическому анализу, расщепление двойной связи между C2 и C3 в тиенамине и β-лактамонной функции по амидной связи приводит к β-аминокислоте (48), которая ретросинтетически сводится к *D*-глюкозе.

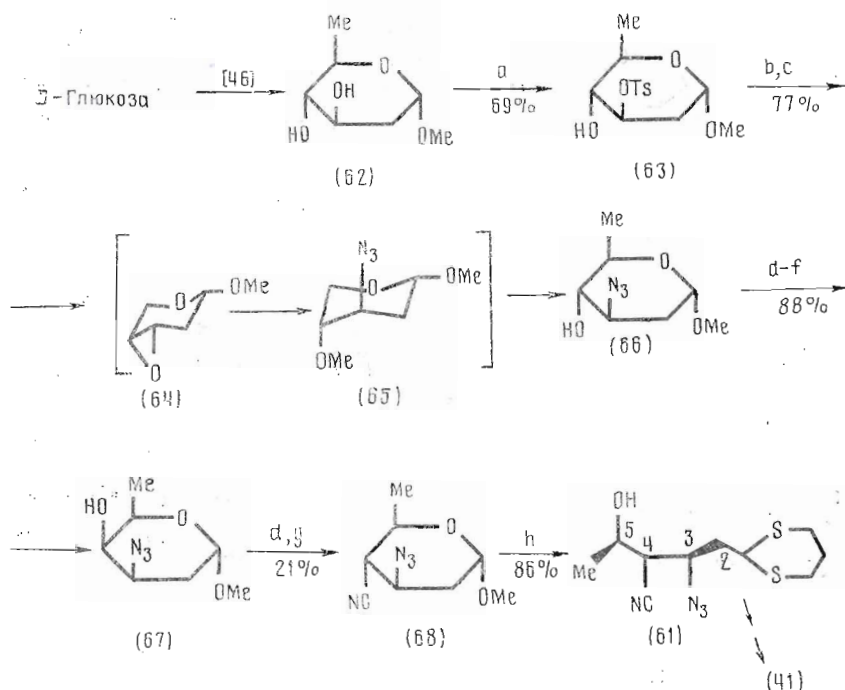
Общая схема синтеза лактона (47) (схема 9) из *D*-глюкозы на первом этапе включает в себя дезоксигенирование по первичной спиртовой группе и введение азотной функции по C3 в легкодоступном интермедиате (49) [36]. Это было осуществлено путем окислительного бромирования ацеталей, последующего восстановления промежуточного бромида (50) и обмена мезилоксигруппы на азидогруппу с обращением конфигурации этого центра (50) → (51). Дальнейшее введение карбоксильной группы или ее эквивалента в положение C4 представляло трудную задачу. Она была решена образованием кетендитиоацетала (53) из азидокетона (52) в результате обработки последнего анионом O,O-диметилформилфосфонатом β,β-диметилдитиоацетала по методу [37]. Дитиоацеталь стереоспецифически восстанавливается  $\text{LiAlH}_4$ , образующийся амин выделен в виде TFA-производного (54) с высоким выходом. Эфир (55) после гидролиза, повторного окисления и снятия защиты приводит к кристаллическому лактону (47) в оптически чистом виде. В водном растворе лактон (47) существует в виде смеси открытой и циклической форм. Как сообщалось ранее, он может быть переведен в тиенамицин [39].

Очень близок к предыдущей работе синтез интермедиата (47), проведенный в то же время другими авторами [40] (схема 10). Он отличается, кроме более раннего восстановления азидной группы в аминную, только стадией превращения кетона (56) в эфир кислоты (59). В этой работе переход был осуществлен по реакции Виттига — Хорнера взаимодействием кетона (56) с литиевым производным метоксиметилдифенилфосфиноксида, что приводило к смеси диастереомеров (57) (2,7 : 1). Обработка главного изомера КН в DMF давала виниловый эфир (58), аналог кетендитиоацетала (53), а дальнейшее окисление эфира (58) по методу [41] — метиловый эфир (59) с требуемой конфигурацией центра C4. Здесь, вероятно, вначале идет гидролиз производного (58) до альдегида, его изомеризация в термоди-





Схема 11



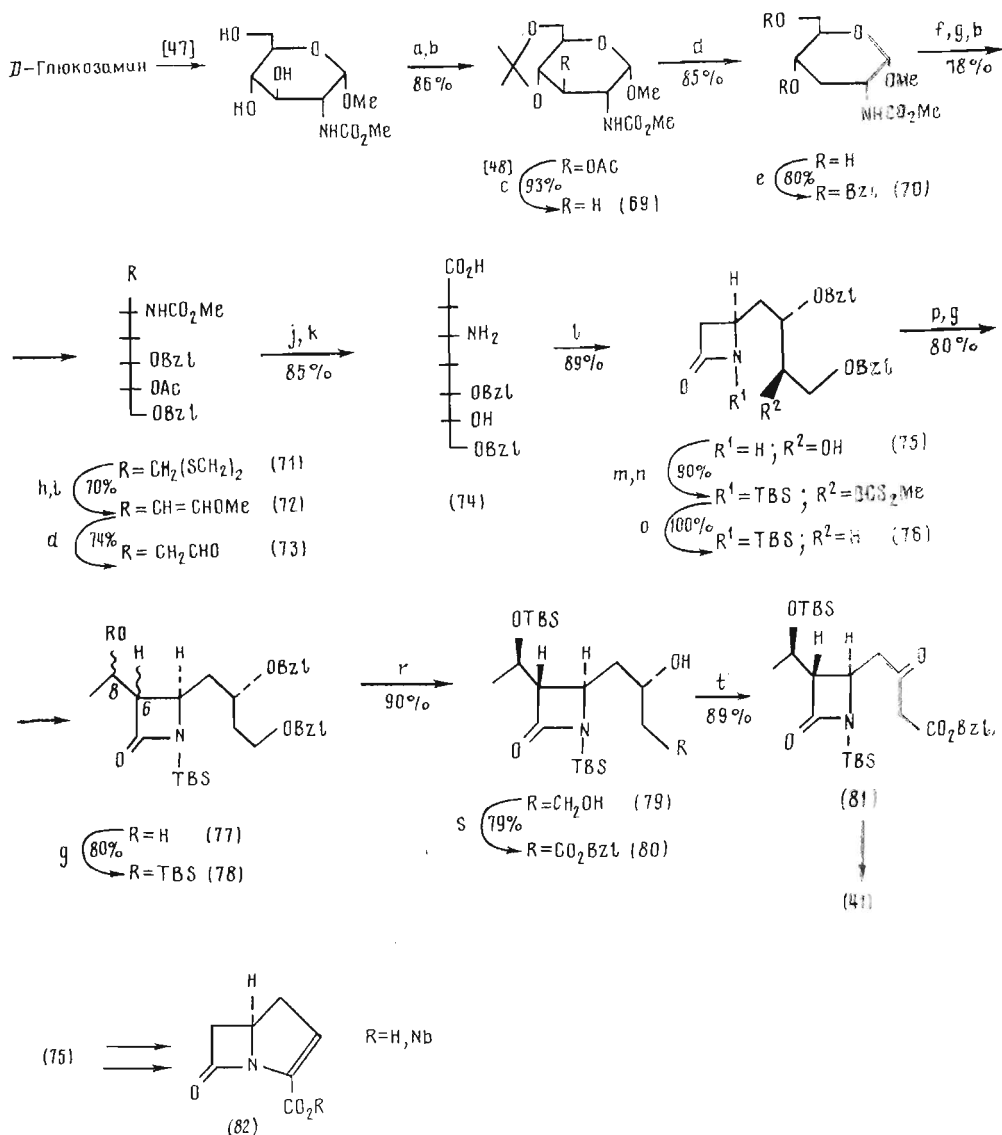
a) TsCl, Py; b) NaOH, EtOH; c) NaN<sub>3</sub>, DMF; d) Ti<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) (Bu)<sub>4</sub>NOAc, MeCN; f) MeONa—MeOH; g) Bu<sub>4</sub>NCN, MeCN; h) HCl, HS(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SH, MeOH.

выходом замыкается в ключевой лактам (75). После защиты гидроксигруппы силилированием проводят дезоксигенирование с образованием соединения (76). Обработка литиевого енолята (76) ацетальдегидом идет с низкой стереоспецифичностью и приводит к смеси диастереомеров (77), из которой после силилирования хроматографически выделяли чистый (6*S*, 8*R*)-изомер (78) (39% в расчете на (76)). Однако и другие диастереомеры (77) после гидролиза (HCl, MeOH/H<sub>2</sub>O) и ретроальдольного распада могут быть опять эффективно использованы для получения нужного (6*S*, 8*R*)-изомера (77) и (78). (6*S*, 8*R*)-Диастереомер (78) был дебензилирован с образованием диола (79), селективное окисление первичной группы в котором в условиях Pt-катализируемого аутоокисления приводило к получению кислоты, этерифицированной до соединения (80). Селективное окисление эфира (80) приводит к лактону (81), являющемуся известным промежуточным продуктом в синтезе тиенамицина (41) [50].

Хотя в изложенном способе и используется вся углеродная цепь *D*-глюкозамина, хиральность всех центров, кроме одного, уничтожается, что, как видно из схемы 12, очень усложняет синтез. β-Аминокислота (75) позднее теми же авторами была использована в синтезе другого антибиотика — PQ-27860 (82) [51], обладающего широким антибактериальным действием.

Среди способов получения (+)-тиенамицина (41), изображенных на схемах 7—12 способ, предложенный в работе [44] (схема 11), несмотря на небольшие выходы на отдельных стадиях, представляется наиболее простым и целесообразным. Кроме того, в отличие от других способов он позволяет использовать всю углеродную цепь исходной *D*-глюкозы с сохранением хиральности трех ее центров.

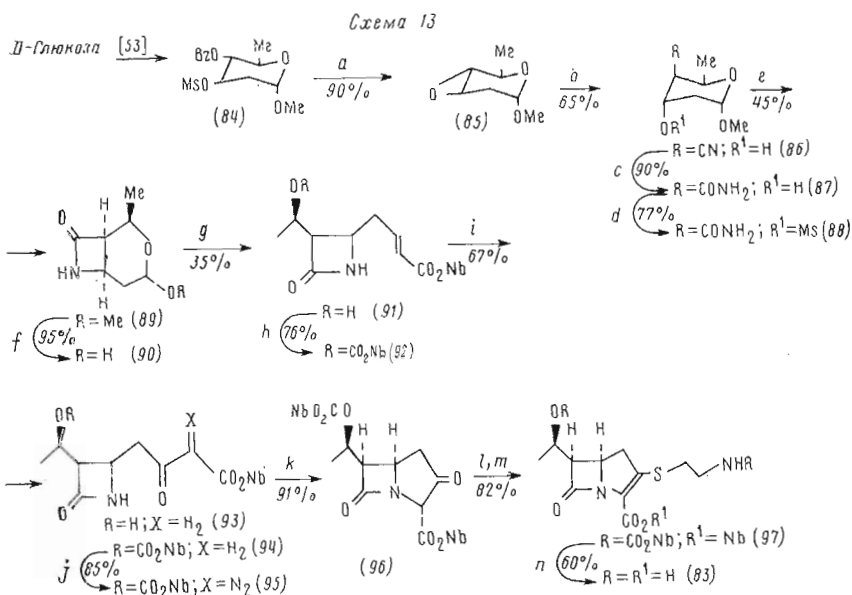
В целом на биологическую активность (5*R*)-антибиотиков ряда тиенамицина значительно влияет конфигурация центров C6 и C8. Как известно, все диастереомеры, кроме соединения (83) с (5*R*, 6*R*, 8*R*)-конфигурацией, существуют в природе и давно изучены [52]. Синтез такого 6-эпителиенамицина (83), проведенный в работе [52] из *D*-глюкозы (схема 13), представил поэтому определенный интерес. Как оказалось, соединение (83) проявлял



а)  $Me_2C(OMe)_2$ , TsOH, DMF; б)  $Ac_2O$ , Py; в)  $h\nu$ , HMPA —  $H_2O$ ; г)  $AcOH$  —  $H_2O$ ; д)  $Bzl-Br$ , NaH; е)  $HCl$ ,  $AcOH$  —  $H_2O$ ; ж)  $(CH_2SH)_2$ ,  $BF_3 \cdot OEt_2$ ; з)  $MeI$ ,  $MeCN$  —  $H_2O$ ; и)  $Ph_3PCH_2OMeCl$ ,  $EtMe_2CO_2Na$ ,  $C_6H_6$ ; я) реагент Джонса; к)  $Ba(OH)_2$ ,  $H_2O$ ; л)  $(C_5H_4NS)_2$ ,  $Ph_3P$ ,  $MeCN$ ; м)  $TBS-Cl$ ,  $Et_3N$ , DMF; н)  $CS_2$ , NaH, THF;  $MeI$ ; о)  $Bu_3SnH$ , толуол; п)  $LDA$ ,  $MeCHO$ , THF; q)  $TBS-Cl$ , Im, DMF; р) циклогексен,  $Pd(OH)_2$ ,  $EtOH$ ; с)  $O_3$ , Pt, диоксан —  $H_2O$ ;  $Bzl-Br$ , DBU,  $MeCN$ ; т)  $CrO_3$ , Py.

ет антибактериальную активность, подобную антибиоту *PS-5* (42), но имеет более широкий спектр ингибиторной активности по отношению к  $\beta$ -лактамазе [52].

Согласно [52], сначала *D*-глюкоза легко преобразуется в *D*-пибо-эпоксид (85) через известный бензоат (84) с общим выходом 30%. Цианид диэтилалюминия региоселективно переводит эпоксид (85) в цианопроизводное (86), окисленное до амида (87). Прямая циклизация такого амида дает только 12%  $\beta$ -лактама (89). Однако мезитатное производное (88) под действием основания приводит к лактаму (89) с большим выходом, а мягкий гидролиз его — к ацеталю (90). Реакция Виттига с соединением (90) дает ненасыщенный эфир (91). Хотя эфир (91) самопроизвольно не циклизуется, его гидроксильная группа должна быть защищена для предотвращения образования ацетала из *цис*-гидроксикетоэфира (93).



а) NaOMe, MeOH; б) Et<sub>2</sub>AlCN, Et<sub>2</sub>O; в) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; г) MsCl, Py; д) Bu<sup>t</sup>OK, 18-краун-6, DMF; е) 70% HCO<sub>2</sub>H; ж) Ph<sub>3</sub>P-CHCO<sub>2</sub>Nb, MeCN; з) ClCO<sub>2</sub>Nb, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; и) Bu<sup>t</sup>OOH, PdCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, AcOH—H<sub>2</sub>O; я) MePhSO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, MeCN; к) Pt<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; л) (PhO)<sub>2</sub>FOCl, Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>EtN, MeCN; м) Pr<sup>i</sup><sub>2</sub>EtN, HS(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Nb, MeCN; н) H<sub>2</sub>, Pd/C, THF, Na-соль морфолинопропансульфоната.

Окисление защищенного эфира (92) приводит к β-кетоефиру (94). Далее промежуточное диазосоединение (95) циклизуют в лактам (96), введение в который тиамина дает защищенный 6-эпитиенамицин (97), который превращают в (83).

Ранее был описан общий синтез рацемического [54] и оптически активного тиенамицина из (S)-Asp [55], 6-аминопенициллиновой кислоты [50], (R)-алло- и (S)-треонина [56].

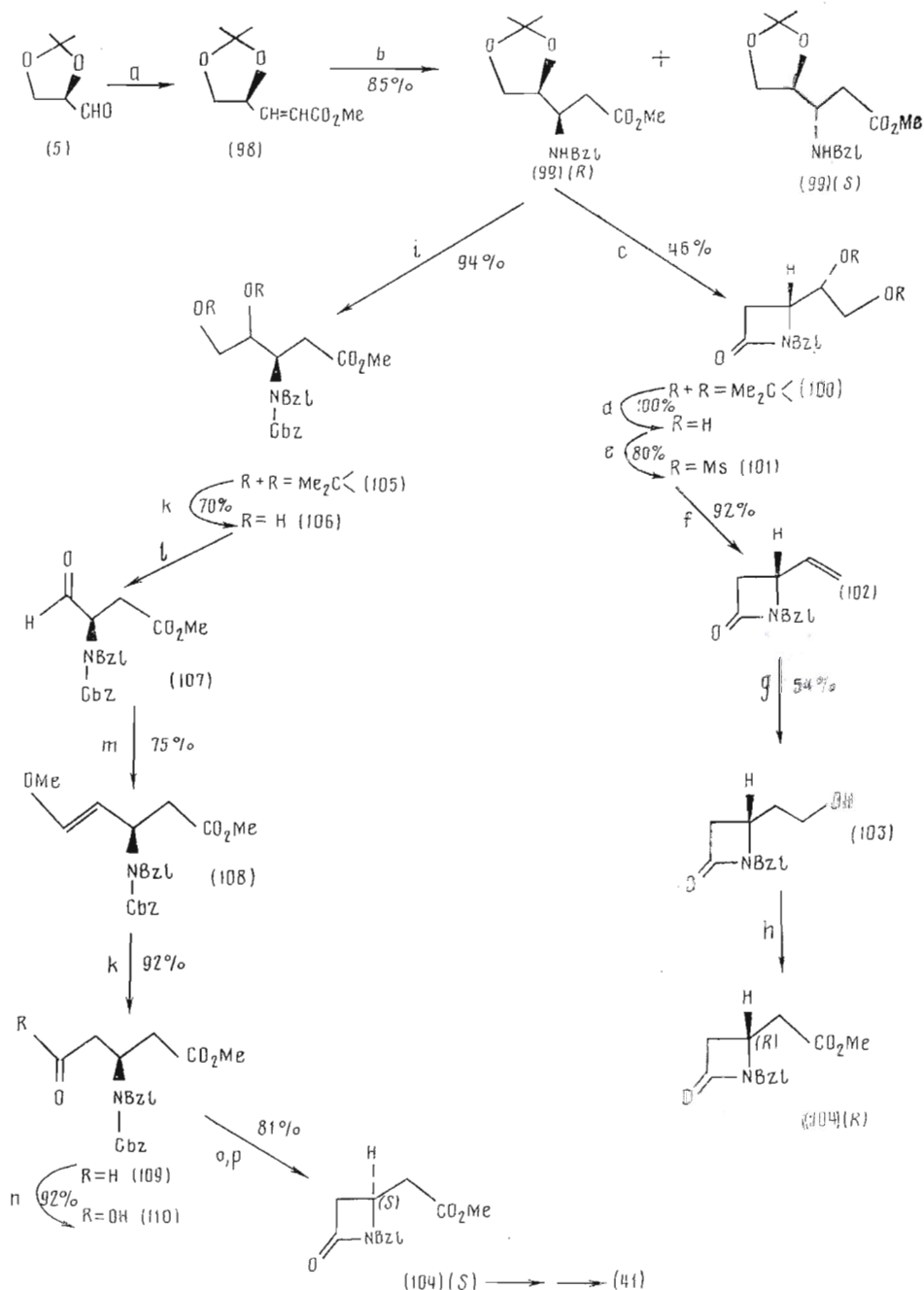
Выше мы рассматривали ([1], глава I, схема 7) получение из D-маннита различных α-аминокислот, а также β-аминокислот (глава III, схема 6). D-маннит легко может быть переведен и в 2,3-O-изопропилиден-D-глицериновый альдегид (5), часто применяемый для синтеза разнообразных природных продуктов [57—60].

В работе [61] альдегид (5) использован для получения β-лактамов (схема 14). Так, реакция Виттига с ним дает разделяемую смесь (Z)- и (E)-ненасыщенных эфиров (98) в соотношении 8 : 1. Высокостереоселективное 1,4-присоединение бензиламина к (Z)-эфиру (98) в отсутствие растворителей и при —50° С приводит исключительно к (3R)-бензиламиноэфиру (99). Стереоселективность сильно зависит от температуры: при 20° С соотношение образующихся стереоизомеров (R)/(S) = 15 : 1, а при 0° С — только 4 : 1. Аналогичная зависимость наблюдается и при реакции с (E)-изомером (98), что, вероятно, связано с термодинамически контролируемые условиями процесса. Это позволяет использовать смесь изомеров (98) без разделения.

(R)-Изомер (99) может быть обычным путем переведен в β-лактамы (104) с R-конфигурацией при C<sub>4</sub> или, после предварительного перехода в β-аминокислоту (110), в (S)-β-лактамы (104). Эти соединения могут быть превращены в антибиотики не природного типа (из (R)-изомера) или, например, в природный тиенамицин (41) (из (S)-изомера [62]).

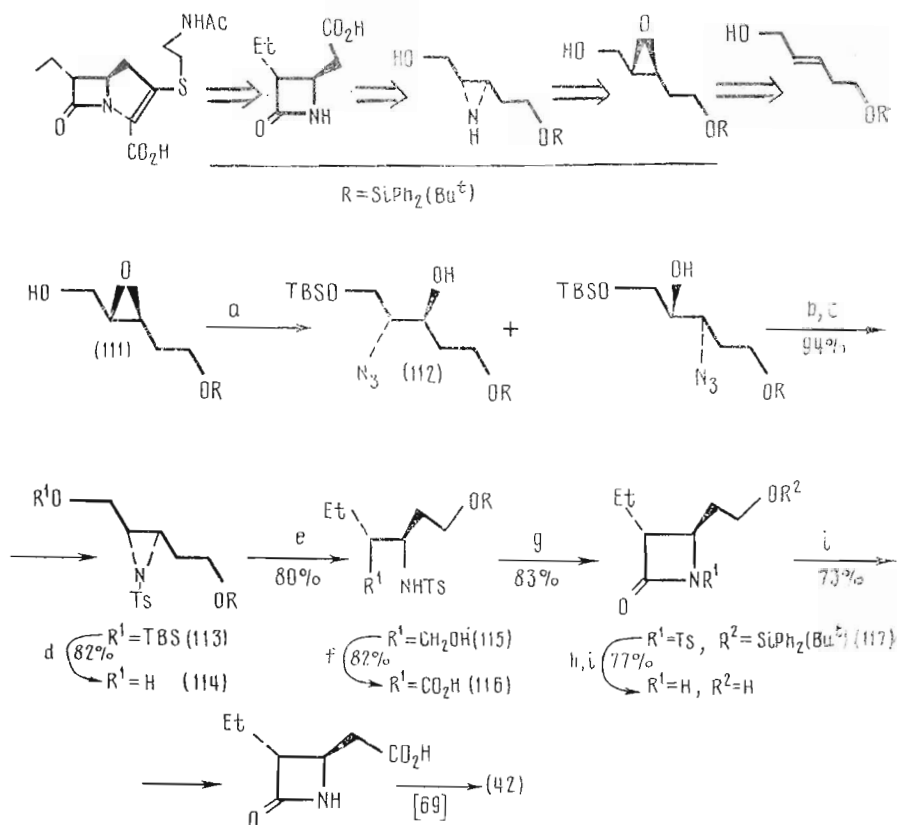
Для получения (R)-лактама (104) R-эфир (99) гидролизуют, обрабатывают хлористым тионилем и циклизуют в азетидин (100), который после снятия защиты через димезилат (101) переводят в олефин (102). Гидроборирование олефина и последующее окисление (103) и метилирование приводят к продукту, идентичному (R)-N-бензил-4-(метоксикарбонилметил)-2-азетидину — (R)-изомеру (104), полученному из (S)-аспарагиновой

Схема 14



a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{MeOH}$ ; b)  $\text{BzI-NH}_2$ ; c) 0,01%  $\text{NaOH}$  —  $\text{MeOH}$ ;  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ; d) 80%  $\text{AcOH}$ ; e)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py}$ ;  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{NaI}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{DMF}$ ; g)  $\text{B}_2\text{H}_6$ ,  $\text{THF}$ ;  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$ ; h) реактив Джонса,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; i)  $\text{Cbz-Cl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{THF}$ ; k)  $\text{AcOH}$  —  $\text{H}_2\text{O}$ ; l)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; m)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{THF}$ ; n) реактив Джонса; o)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ ; p)  $\text{Ph}_3\text{P}-(\text{PyS})_2$ ,  $\text{MeCN}$ .

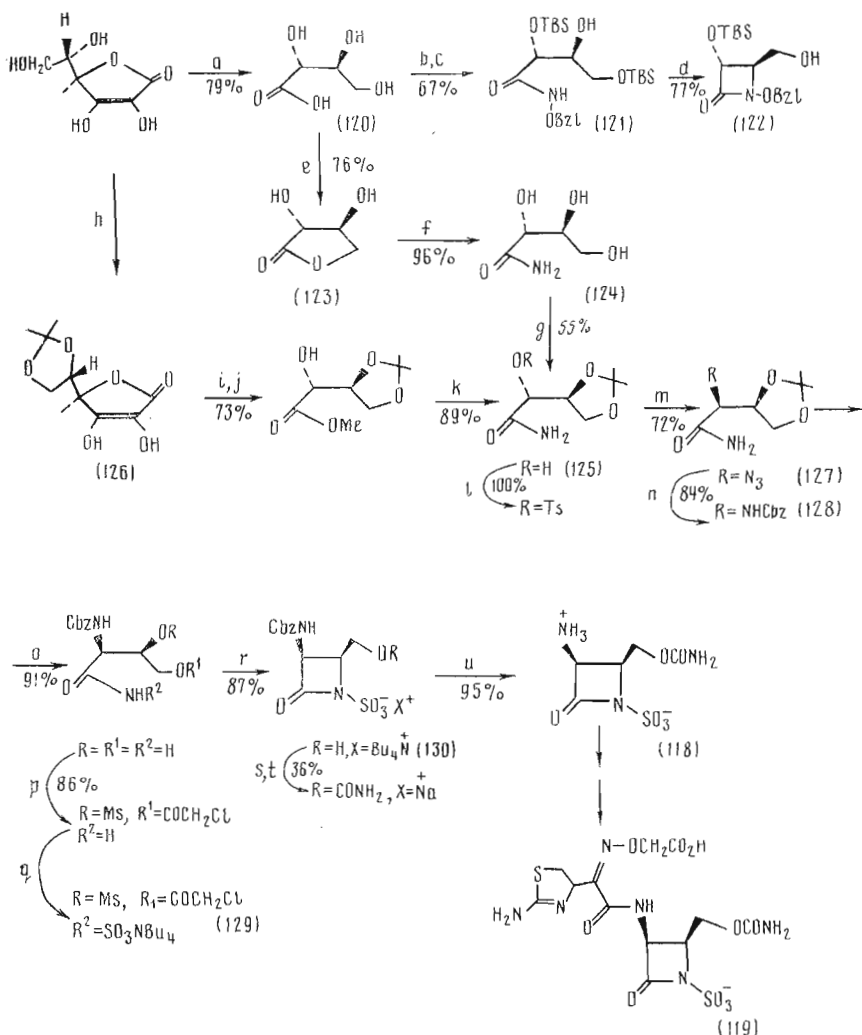
кислоты [63]. В синтезе (*S*)-изомера (104) (*R*)-эфир (99) сначала защищают по аминогруппе (105) и переводят в диол (106), расщепление которого дает альдегид (107). Реакция Виттига с этим альдегидом приводит после гидролиза эфира (108) к альдегиду (109), окисленному до кислоты (110). Циклизация (110) после снятия с аминогруппы защиты идет под действием 2,2'-дипиридилдисульфида —  $\text{PPh}_3$  в  $\text{CH}_3\text{CN}$  с образованием (*S*)-продукта (104), аналитические данные которого также соответствуют литературным



a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; TBS-Cl, DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{MePh}$ ; c)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Py}$ ; d)  $\text{AcOH}$  —  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; e)  $\text{LiEt}_2\text{Cu}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; f)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4$  —  $\text{MeCN}$  —  $\text{H}_2\text{O}$ ; g) DCC, 4-пирролидинопиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h) Na-нафталин, DME; i)  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ .

[64]. Таким образом, этот метод позволяет провести полный энантиоселективный синтез как (+)-, так и (—)-тиенамицина из D-маннита.

Очень привлекателен новый энантиоселективный подход к синтезу тиенамицина [65], основанный на использовании 2,3-азиридиноспиртов в качестве ключевых соединений. Такие азиридины образуются в энантиомерно чистой форме из эпоксиалколов, полученных асимметрическим эпоксированием алкенов. Необходимо отметить, что такие эпоксиды в энантиомерно чистом виде могут быть легко получены из соответствующих производных углеводов. Более подробно авторы описали синтез данным методом другого антибиотика этого ряда — PS — 5 (42) [66], ретросинтетический анализ которого (схема 15) раскрывает возможность использования азиридиноспиртов — продуктов ретрораспада  $\beta$ -лактона — для получения антибиотика (42). Две особенности отличают этот синтез: региоселективное раскрытие азиридина (114), которое определяет стереохимию аминоспирта (115), и циклизация  $\beta$ -сульфаниламидов карбоновых кислот (116), дающая азетициновое кольцо в исключительно мягких условиях и с высоким (83%) выходом. Хиральный эпоксиалкоп (111), полученный с оптическим выходом до 97% по Шарплессу [67], был превращен через азидоспирт (112) в азиридин (113) и 2,3-азиридиноспирт (114) [65]. Последнее соединение претерпевает высокорегииоселективное раскрытие кольца с диэтиллитийкупратом, а образующийся спирт (115) окисляется до карбоновой кислоты (116). По разработанному авторами специальному методу [68] такие  $\beta$ -сульфаниламиды карбоновых кислот легко циклизуются в соответствующие N-тозиллактамы (117). При этом не требуется высокое разбавление, однако присутствие 2-пирролидинпиридина необходимо для полного прохождения реакции (разрушения промежуточно образующейся O-ацилмочевины и осуществления циклизации в результате внутримоле-



кулярной нуклеофильной атаки). N-Тозиллактam в дальнейшем переводили в антибиотик (42).

Как отмечалось выше, эпоксисоединения, в том числе 2,3-эпоксиспирты, доступны из углеводов [70], поэтому использование в синтезе  $\beta$ -аминокислот и  $\beta$ -лактамов подхода, аналогичного рассмотренному, представляется перспективным.

Ранее мы рассматривали получение  $\alpha$ -аминокислот из аскорбиновой кислоты [11, глава I]. В работе [71] из нее осуществлен синтез цвиттер-иона (2S, 4S)-3-амино-4-(карбамоилоксиметил)-2-оксоазитидин-1-сульфоновой кислоты (118) и родственных лактамов (схема 16). Соединение (118) используется в получении синтетического аналога  $\beta$ -лактамов — PQ-17-230 (119) [72], обладающего повышенной антибиотической активностью.

Как показано на схеме 16,  $\beta$ -лактамы (122) могут быть получены из аскорбиновой кислоты всего в несколько стадий через L-треониновую кислоту (120) [73] и ее амид (121), в котором селективно защищается 1,3-диольная система. После этого амид (121), имеющий одну гидроксигруппу при



Схема 17

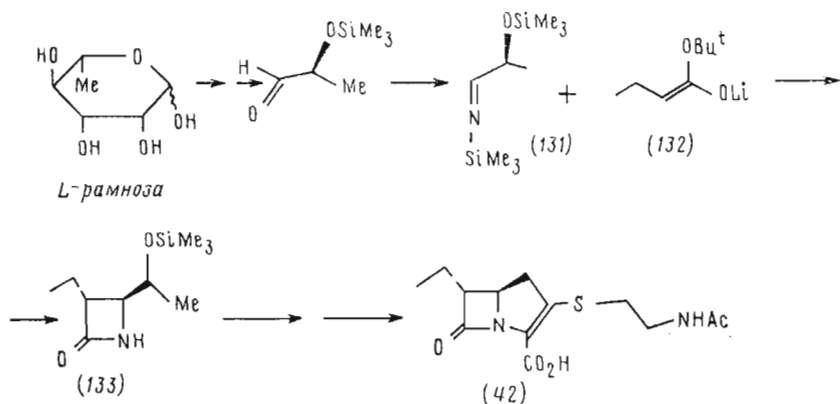
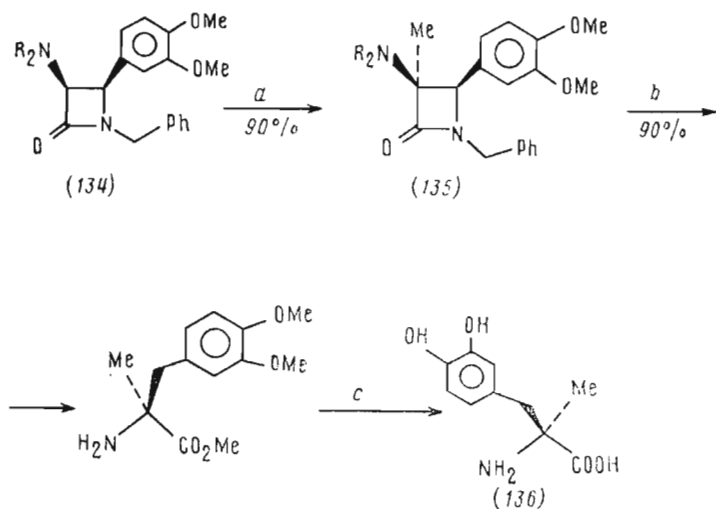


Схема 18



a) Li, HMDS, MeI; b) Li/NH<sub>3</sub>, THF — Bu<sup>t</sup>OH; c) HBr, H<sub>2</sub>O.

СЗ, циклизуется по этому же центру под действием трифенилфосфина, триэтиламина и CCl<sub>4</sub> в CH<sub>3</sub>CN [74] с образованием β-лактама (122).

Для синтеза лактама (118), проводимого через производное амида треониновой кислоты (129), необходимо было прежде всего дифференцировать гидроксигруппы при СЗ и С4, что достигалось переходом от кислоты (120) к *L*-трео-лактону (123), аммонолиз которого дал амид (124), переведенный в 3,4-О-изопропилиденное производное (125). Последнее может быть получено и другим путем — через изопропилиденное производное (126). Аминогруппа введена в амид (125) обычным путем через азид (127), который восстанавливают, далее аминогруппу защищают ((127) → (128)) и сульфанилируют по амидной группе с образованием сульфида (129). β-Лактам (130) образуется также стереоспецифически по [75] и далее через лактам (118) превращается в (119).

Согласно работе [76], среди многочисленных методов синтеза β-лактамового кольца такой метод циклизации, так называемый гидроксаматный (т. е. образование связи N—C4), наиболее перспективен, поскольку он не только имеет биосинтетические аналоги, но и позволяет использовать многие доступные хиральные соединения, например производные аминокислот или модифицированных амидов с β-уходящей группой. Этот метод осуществлен при синтезе β-лактамов из *D*- или *L*-диэтиллактатов [77], β-гидроксиаспарагиновой кислоты [78] и других β-гидроксикислот [79]. Недавно предложен удобный способ получения предшественника β-лак-

тама (130) — 4-ацетокси-3-этилазетидин-2-она стереоселективной реакцией Реформатского [80].

$\beta$ -Лактамы служат удобными хиральными синтонами для получения различных  $\alpha$ -аминокислот,  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -аминокислот, олигопептидов, меченых пептидов, азетидинов, алиноспиртов и т. д. [81]. Недавно предложен метод получения  $\beta$ -лактамов как результат взаимодействия хиральных силлиминов (131) (которые можно легко также получить из *L*-рамнозы) с хиральными енолятами эфиров (132) [82]. Полученные лактамы (133) могут быть далее использованы в синтезе антибиотика (+)-PS-5 (42) [82] (схема 17).

Метод получения аминокислот и их производных, в частности, основан на стереоселективном восстановлении N—C4-связи для ряда производных  $\beta$ -лактамов типа (134) над Pd/C или Li/NH<sub>3</sub> [83]. Для получения, например,  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -аминокислот проводят предварительное высокоэффективное асимметрическое алкилирование литиевых енолятов лактамов (134) с образованием замещенных (135), как это показано для случая получения  $\alpha$ -метил-3,4-дигидрокси-(*S*)-фенилаланина (136) на схеме 18 [81]. Известные методы получения  $\beta$ -лактамов из углеводов, рассмотренные выше, можно, на наш взгляд, использовать для дальнейшего перехода и к  $\alpha$ -аминокислотам.

Таким образом, в настоящее время детально разработано несколько методов получения  $\beta$ -,  $\gamma$ -аминокислот и  $\beta$ -лактамов из углеводов. К наиболее распространенным следует отнести методы, универсальные для всех аминокислот, включающие использование (*S*)- или (*R*)-глицеринового альдегида, легко получаемого из *D*-маннита или витамина С. В синтезе  $\beta$ -лактамов в настоящее время наблюдается переход от трудоемких многостадийных способов, исходящих из *D*-глюкозы или *D*-глюкозамина и позволяющих использовать весь углеродный остов молекулы сахара, к методам, основанным на применении коротких хиральных синтонов — азиридинов или эпоксисоединений *D*-глицеринового альдегида. Новый импульс использованию хиральных силлиминов в синтезе  $\beta$ -лактамов может дать также разработка методов их получения из доступных углеводов.

#### IV. Синтетические исследования в ряду полиоксинов

В результате поиска антибиотиков, активных против фитопатогенных грибов *Pellicularia filamentosa f. sasaki*, был открыт новый комплекс соединений, обладающих прекрасными фунгицидными свойствами и поэтому нашедших широкое применение в сельском хозяйстве. Эти соединения, продуцируемые *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*, получили название «полиоксины» [84]. Позже было показано, что эти антибиотики активны также против патогенных дрожжей *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* [85]. В 1980 г. из культуральной жидкости *St. cacaoi* sub. sp. *asoensis* были выделены родственные по структуре полиоксинам новые соединения, названные неополиоксинами А, В и С [86]. Основной мишенью в клетке как для полиоксинов, так и неополиоксинов является хитинсинтетаза. Строение полиоксинов и неополиоксинов представлено на схеме 19.

Как видно из схемы 19, полиоксины и неополиоксины обладают необычной и сложной структурой. Они включают в свой состав остатки нуклеиновых оснований и 5-амино-5-дезоксид-аллоурановой кислоты, которая, с одной стороны, может быть ацилирована по аминогруппе остатком 2-амино-2-дезоксид-5-О-карбамоил-*L*-ксилоновой кислоты, ее 3-дезоксиданалогом (полиоксины Е и Г), с другой — способна сама ацилировать по атому азота редкую азетидиновую кислоту (Х в полиоксинах А, В, Н, К и I).

Многочисленные синтетические исследования полиоксинов можно разделить на несколько групп. К первой следует отнести работы по синтезу 2-амино-2-дезоксид-5-О-карбамоил-*L*-ксилоновой кислоты ((139), схема 20), больше известной под названием 5-О-карбамоилоксаминовой кислоты, ко второй — синтез 5-амино-5-дезоксид-*D*-аллофуранурановой кислоты. Между этими фрагментами полиоксинов имеется большое сходство,

|  | Полиоксин     | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|--|---------------|--------------------|----------------|----------------|
|  | A             | CH <sub>2</sub> OH | X              | OH             |
|  | B             | CH <sub>2</sub> OH | OH             | OH             |
|  | D             | COOH               | OH             | OH             |
|  | E             | COOH               | OH             | H              |
|  | P             | COOH               | X              | OH             |
|  | G             | CH <sub>2</sub> OH | OH             | H              |
|  | H             | CH <sub>3</sub>    | X              | OH             |
|  | J             | CH <sub>3</sub>    | OH             | OH             |
|  | K             | H                  | X              | OH             |
|  | L             | H                  | OH             | OH             |
|  |               |                    | R              |                |
|  | C             |                    | OH             |                |
|  | I             |                    | X              |                |
|  | Неополиоксины |                    | R              |                |
|  | A             |                    | CHO            |                |
|  | B             |                    | COOH           |                |
|  | C             |                    |                |                |
|  |               |                    |                |                |

и поэтому, как будет показано ниже, их синтез часто удается осуществить исходя из одного хирального предшественника. Кроме того, поскольку синтез этих аминокислот связан в основном с синтезом полиоксина J, их получение удобно рассмотреть вместе.

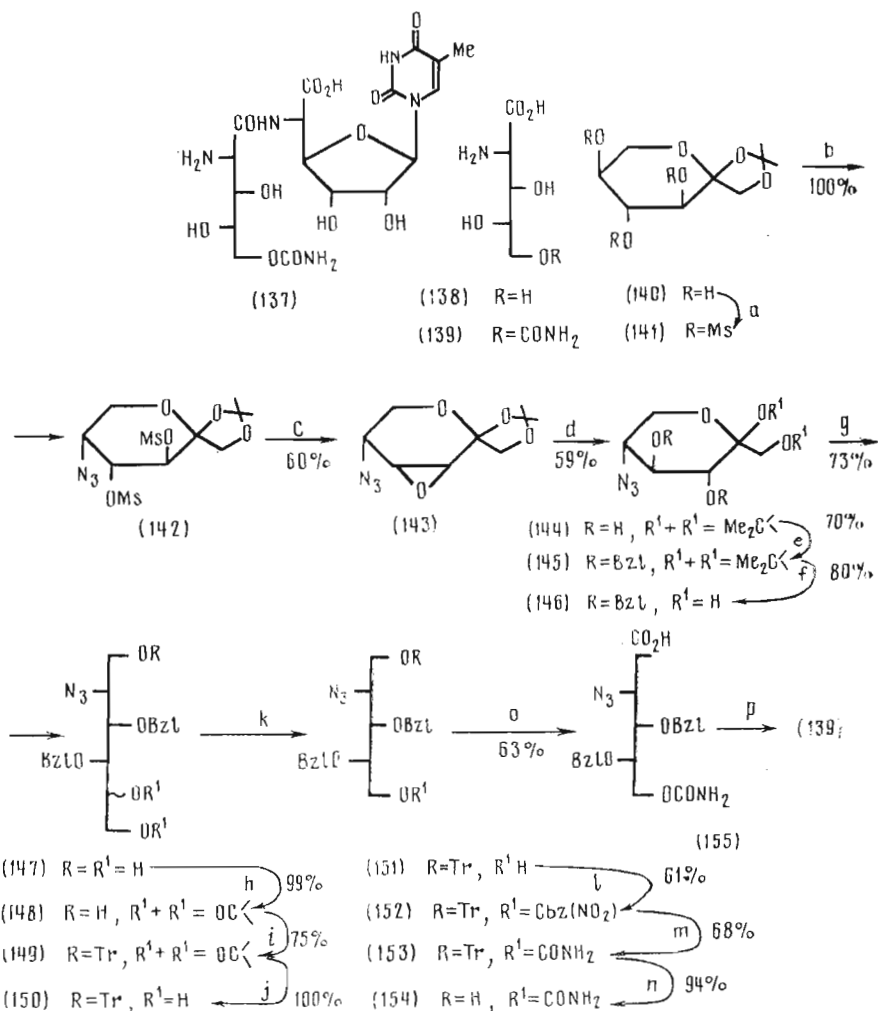
Большая серия работ посвящена получению аналогов основного структурного элемента полиоксинов — 5-амино-5-дезоксид-аллофурануриновой кислоте. Поскольку тактически их синтез отличается от синтеза аминокислот первой группы, в данной части обзора эти исследования выделены нами в самостоятельную главу.

Наконец, известны многочисленные работы, посвященные модификации полиоксинов (см., например, [85, 87]), их синтезу из нуклеозидов [88], аминокислот, например из D-серина [89], однако эти исследования выходят за рамки данного обзора и поэтому рассматриваться не будут.

#### IV.1. Синтез полиоксина J

5-О-Карбамоилполиоксаминавая и 5-амино-5-дезоксид-аллофурануриновая кислоты представляют собой полифункциональные производные и, будучи полигидроксиаминокислотами, могут во время синтеза вступать в многочисленные побочные реакции (рацемизацию, лактониза-

Схема 20



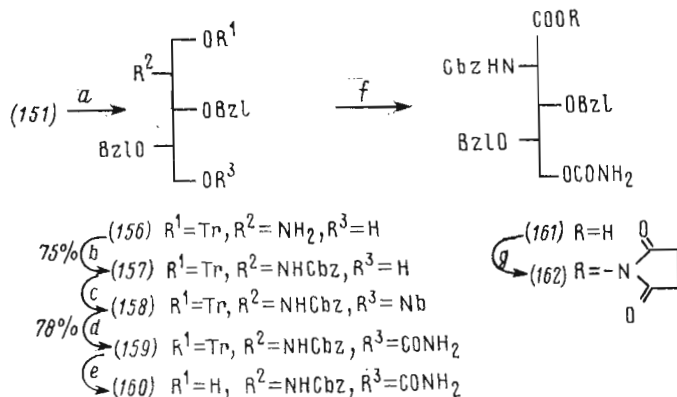
a) MsCl/Py; b) NaN<sub>3</sub>/HMPA; c) MeONa/MeOH; d) 5% KOH; e) Bzl-Cl, NaOH; f) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; g) NaBH<sub>4</sub>/DME; h) COCl<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>, Py, H<sub>2</sub>O; i) TrCl/Py; j) MeONa/MeOH; k) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; NaBH<sub>4</sub>; l) Cbz(NO<sub>2</sub>)-Cl/Py; m) NH<sub>3</sub>/MeOH; n) TFA — H<sub>2</sub>O; o) CrO<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>CO, 3,5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; p) H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOH.

цию, элиминирование функциональных групп и т. д.), усложняя тем самым получение этих основных структурных элементов полиоксинов.

В первом синтезе полиоксина J ((137), схема 20; см. также [90]) для получения 5-О-карбамоилполиоксаминовой кислоты (139) авторы [91, 92] исходили из 1,2-О-изопропилиден-α-L-сорбопиранозы (140), легко получаемой ферментативным окислением сорбита и последующим ацетонитрованием, являющейся одним из продуктов промышленного синтеза аскорбиновой кислоты [93]. Производное (140) легко превращается в тримезилат (141). По аналогии с тримезилатами метилпентапиранозидов, в которых замещается только одна мезилоксигруппа при C4 [94], как и ожидалось, взаимодействие тримезилата (141) с азидом натрия в гексаметаполе проходит исключительно по C5 с образованием азида (142).

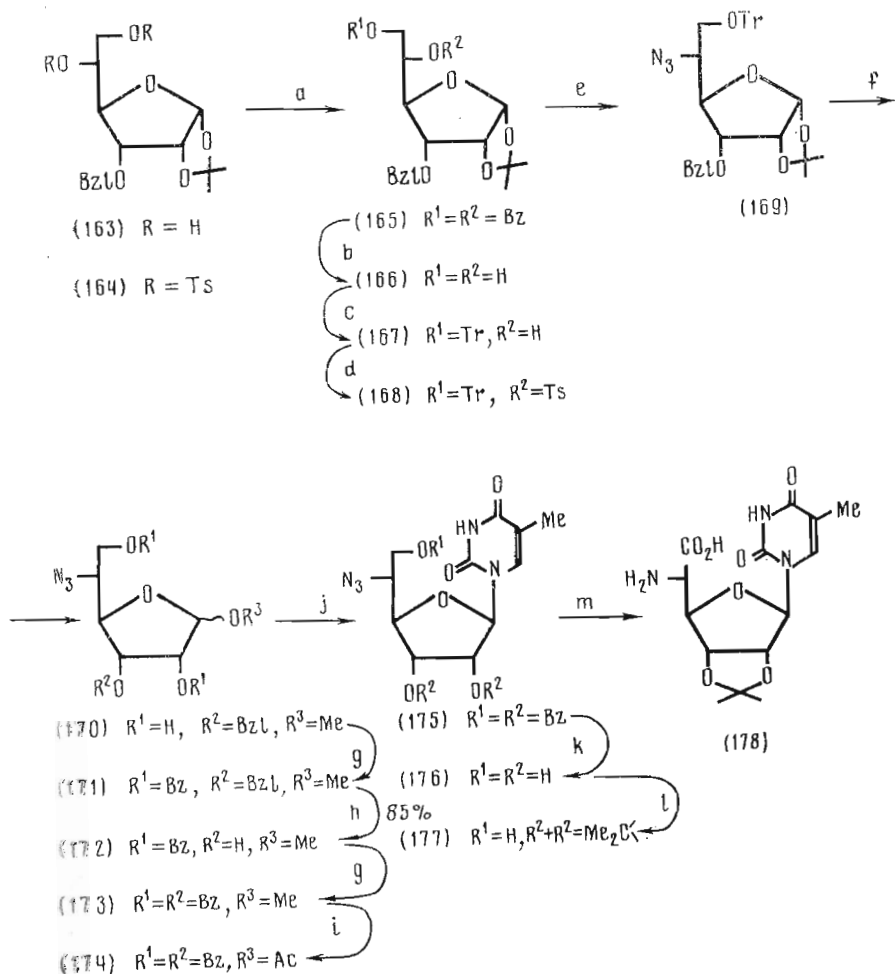
Опять же по аналогии с соответствующими пентапиранозидами [94] обработка димезилата (142) метилатом натрия с умеренным выходом приводит к оксиду (143), раскрытие которого кипячением с 5% KOH дает диол (144), превращенный далее в дибензиловый эфир (145). Снятие О-изопропилиденовой защиты и восстановление кетогруппы в кетозе (146) с хорошим общим выходом приводит к C2-изомерным спиртам (147), которые на данном этапе можно и не делить на индивидуальные соединения.

Схема 21



a)  $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ ; b)  $\text{Cbz-Cl}/\text{толуол}$ ;  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$ ; c)  $\text{Cbz}(\text{NO}_2)\text{-Cl}/\text{Py}$ ; d)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; f)  $\text{CrO}_3, \text{Me}_2\text{CO}-7 \text{ н. H}_2\text{SO}_4$ ; g)  $\text{DCC}, \text{N-гидроксисукцинимид}$ .

Схема 22



a)  $\text{NaOBz}/\text{HMPA}, \text{Bz}_2\text{O}$ ; b)  $\text{KOH}/\text{MeOH}$ ; c)  $\text{Tr-Cl}/\text{Py}$ ; d)  $\text{TsCl}/\text{Py}$ ; e)  $\text{NaN}_3/\text{HMPA}$ ; f)  $\text{HCl}/\text{MeOH}$ ; g)  $\text{Bz-Cl}/\text{Py}$ ; h)  $\text{BCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; i)  $\text{Ac}_2\text{O}, \text{AcOH}-\text{H}_2\text{SO}_4$ ; j) 5-Me-2,4-бис(триметилсилокси)пиримидин/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{SnCl}_4$ ; k)  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ; l)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2, \text{TsOH}$ ; m)  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}, \text{H}_2, \text{Pd/C}, \text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ .

так как в будущем по связи C5—C6 авторы планировали провести укорочение цепи на один атом углерода.

Чтобы дифференцировать первичные спиртовые группы, соединение (147) сначала карбонилируют, а затем тритилируют по оставшемуся первичному гидроксилу в эфир (149). Снятие карбонильной защиты в производном (149), периодатное расщепление диольной системы в соединении (150) и восстановление промежуточного альдегида с хорошим общим выходом дает спирт (151), который далее карбамоилировали по первичному гидроксилу. Это было осуществлено стандартным путем через производное (152); в образовавшемся пентите (153) снимают О-тритильную защиту и получают спирт (154), окисление которого хромовым ангидридом дает кислоту (155). Восстановление азидогруппы в последней и снятие О-бензоильной защиты приводит с умеренным выходом к 5-О-карбамоилполиоксаминовой кислоте (139). Необходимо отметить, что амино- и карбоксильную группы в этом случае вводили практически на последних стадиях, что позволило избежать многих побочных реакций.

Для введения остатка 5-карбамоилполиоксаминовой кислоты (139) в дезоксиполиоксин С (соединение (178), см. схему 22) с целью получения полиоксина J авторы несколько модифицировали схему, осуществив превращение азидогруппы в аминогруппу и ее защиту на более ранних стадиях [95], и синтезировали эту кислоту в форме производного (162) (схема 24).

В этом случае, исходя из интермедиата (151), описанного в предыдущей схеме, авторы на первом этапе восстанавливали азидогруппу до аминной (156) и далее переводили в производное (157), карбамоилирование которого в соответствии со схемой 20 давало соединение (159). Снятие О-тритильной защиты, окисление спирта (160) теми же методами приводило к кислоте (161), которую переводили в производное (162) и немедленно вводили в реакцию с дезоксиполиоксином С (178), синтез которого описан на схеме 22 [96].

Исходным соединением здесь послужила *D*-аллофураноза (163), которая легко получается в четыре стадии из *D*-глюкозы [97]. Чтобы ввести в эту молекулу по C5 аминогруппу с нужной конфигурацией, вначале необходимо изменить конфигурацию этого центра и выйти к сахару *L*-ряда. Это достигается стандартным для химии углеводов путем.

Так, дитозилат (164) нагревают с бензоатом натрия в гексаметафосе и с хорошим общим выходом получают *L*-сахар (165). Снятие О-бензоильных групп, селективная защита первичной спиртовой группы и последующее тозилрование по вторичной гидроксильной группе приводит к производному (168), которое взаимодействием с азидом натрия переводилось в азид (169).

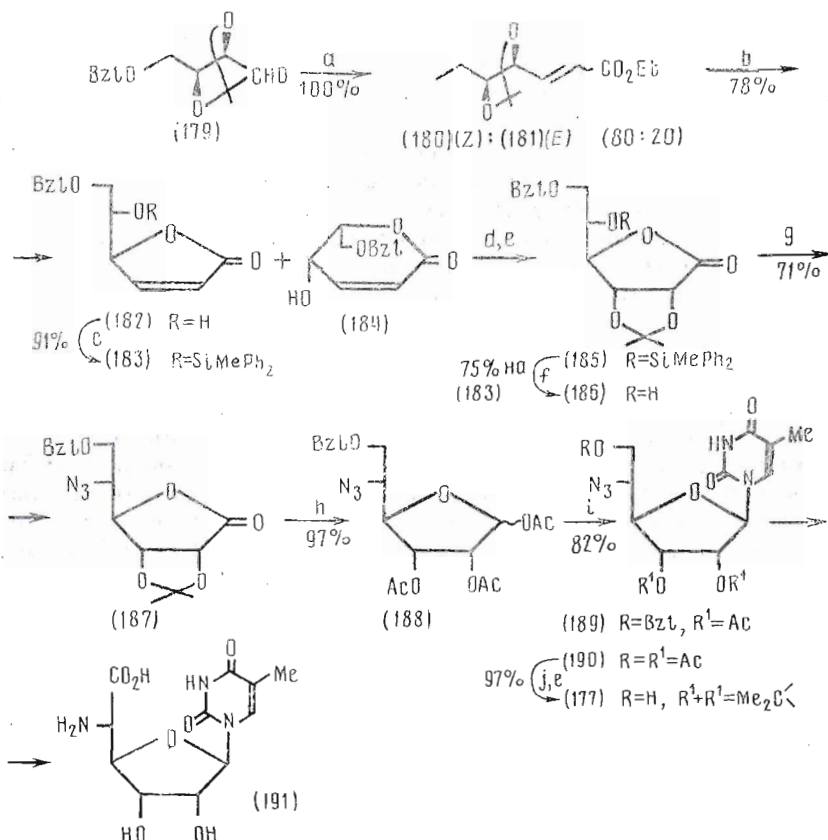
Следующее ключевое соединение — интермедиат (174) — получен стандартным путем сменой защитных групп через последовательность (169) → (173), хорошо разработанную в химии углеводов. Ацетат (174) вводят в конденсацию с пиримидиновым производным, что приводит к нуклеозиду (175), снятие имеющихся защитных групп и постановка О-изопропилиденовой защиты в котором дает азидоспирт (177). Последний последовательными операциями окисления первичной спиртовой группы и восстановления азидогруппы переводили в дезоксиполиоксин С (178). Как и в случае кислоты (139), карбоксильную и аминную группы вводили в молекулу (178) на последних стадиях.

Полученные соединения (162) и (178) немедленно вводили в конденсацию [95]. Для этого кислоту (178) гидролизovali и затем превращали в аммониевую соль, прибавление производного (162) в DMF, выдерживание при комнатной температуре и последующие операции (обработка катионитом, хроматография и гидрогенолиз с целью снятия О-бензильных групп) с общим выходом 28%, считая на (161), дали полиоксин J (137).

В литературе приводится аналогичный и по сути не менее эффективный метод получения 5-амино-5-дезоксид-аллофурануроной кислоты из производного типа (163) [98], отличающийся от описанного на схеме 22 лишь защитными группами в интермедиатах. Другой путь, основанный

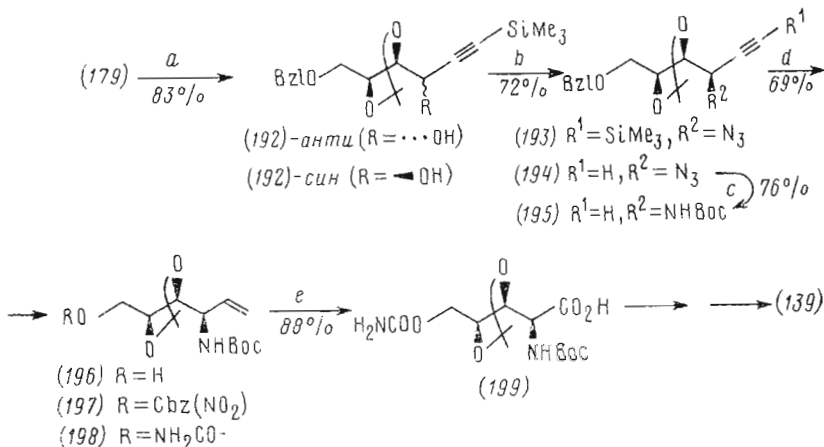


Схема 23



a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}/\text{MeOH}$ ; b)  $\text{HCl}$ ; c)  $\text{Ph}_2\text{MeSiCl}$ , 2,6-лутидин/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{KMnO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 18-краун-6; e)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{TsOH}$ ; f)  $\text{KF}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ; g) 1-Ме-2-Ф-пиридинийтозилат/ $\text{Et}_3\text{N}$ ;  $\text{LiN}_3/\text{HMPA}$ ; h)  $\text{DIBAL}$ ;  $\text{AcOH}$ ;  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; i) 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-Ме-пиримидин,  $\text{TMSOTs}$ ;  $\text{BBr}_3$ ;  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; j)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $\text{NH}_3$ .

Схема 24



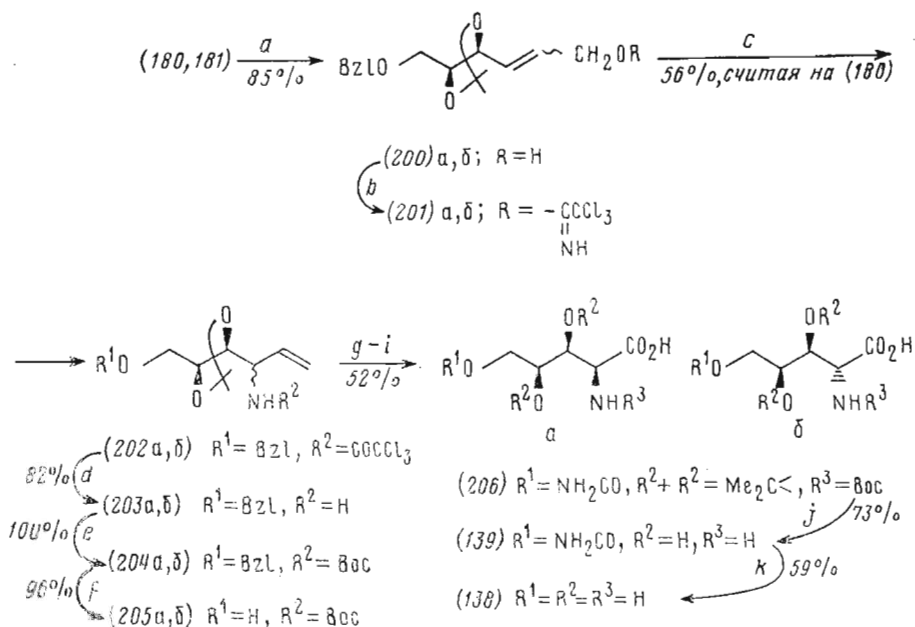
a)  $\text{LiC}\equiv\text{SiMe}_3$ ,  $\text{TiCl}_4 - \text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$  (1:1), антл/син = 98:2; b)  $\text{TsCl}/\text{Py}$ , 85%,  $\text{LiN}_3/\text{HMPA}$ , 85%;  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ , 100%; c)  $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ ;  $\text{Bu}^t\text{-S-4,6-ди-Ме-пиримид-2-итио-карбонат}$  (Boc-S-реагент),  $\text{Et}_3\text{N}$  — диоксан —  $\text{H}_2\text{O}$ ; d)  $\text{Na}/\text{NH}_3$ , 100%,  $\text{Cbz}(\text{NO}_2)\text{-Cl}/\text{Py}$ , 86%;  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , 80%; e)  $\text{KMnO}_4/\text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$ .

на использовании 1,2-О-изопропилиден-D-глюкуронолактона, оказался менее эффективным [99]. Аналогичный результат был получен и для большой серии работ по синтезу 2-амино-2-дезоксальдоновых кислот путем взаимодействия N-пирувилиденглициномедь (II)—комплексов с хираль-





Схема 25



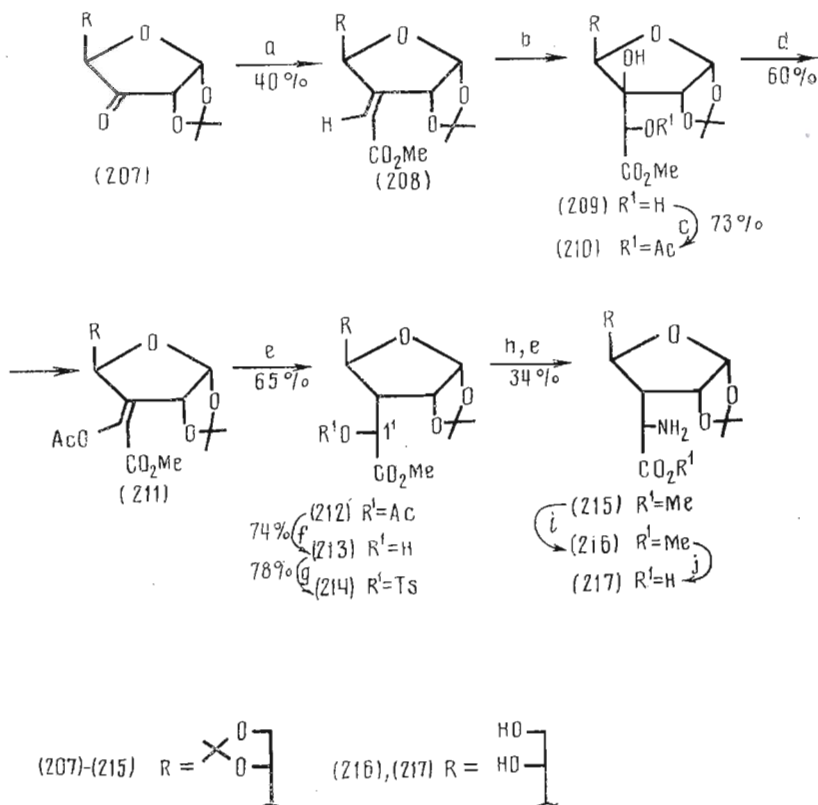
a) DIBAL/толуол; б)  $\text{CCl}_3\text{CN}/\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NaNH}$ ; в) ксилол,  $\Delta$ ; г)  $\text{NaOH}/\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$ ; д)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}-\text{Et}_2\text{O}$ ; е)  $\text{Na}/\text{NH}_3$ ; ж)  $\text{CBr}_2(\text{NO}_2)-\text{Cl}/\text{Et}_3\text{N}$ ; з)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ; и)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{MeCN}-\text{CCl}_4-\text{H}_2\text{O}$ ; к)  $\text{MeOH}/\text{TFA}$ ; л)  $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$ .

следующего взаимодействия с трихлорацетоннитрилом. Термическая перегруппировка имидатов (201а, б) с хорошим общим выходом приводит к аминам (202а, б), гидролиз которых с последующей защитой аминокетонной группы дает N-Вос-производные (204а, б). Набор стандартных операций, включающий снятие O-бензильной защиты в (204а, б), карбамоилирование (205а, б) и окисление двойной связи в промежуточных продуктах приводит к кислотам (206а, б), удаление защитных групп в которых дает полиоксиминовые кислоты (138) и (139); серия «а» в последних соответствует природным изомерам с L-конфигурацией центра C2, «б» — продуктам с D-конфигурацией этого центра (схема 25).

Таким образом, к настоящему времени были осуществлены ряд эффективных синтезов 5-О-карбамоилполиоксаминовой и 5-амино-5-дезоксид-аллофуранозидуроновой кислот и на их основе синтез полиоксина J. В качестве исходных соединений были использованы широко доступные производные углеводов, превращение которых в целевые продукты проходило в большинстве случаев через ряд стандартных процедур, хорошо разработанных в химии сахаров.

#### IV.2. Синтез аналогов 5-амино-5-дезоксид-*D*-аллофуранозидуроновой кислоты

Как было показано выше, в полиоксинах сахарный остаток может быть представлен как комбинация двууглеродной  $\alpha$ -L-аминокислотной части, связанной по C4 с D-эритрофуранозильным фрагментом. В то же время хорошо известно, что разветвленные по C3 остатки сахаров в природных нуклеозидах придают им несколько иные биологические свойства по сравнению с обычными сахарами (см., например, [116]). В связи с этим можно объяснить интерес химиков-синтетиков к получению аналогов 5-амино-5-дезоксид-аллофуранозидуроновой кислоты, несущих двууглеродный  $\alpha$ -аминокислотный фрагмент по C3, C2 и даже по C1 фуранозного остатка. Анализ публикаций в этой области позволяет утверждать, что работы здесь начались практически одновременно с установлением строения полиоксенов.

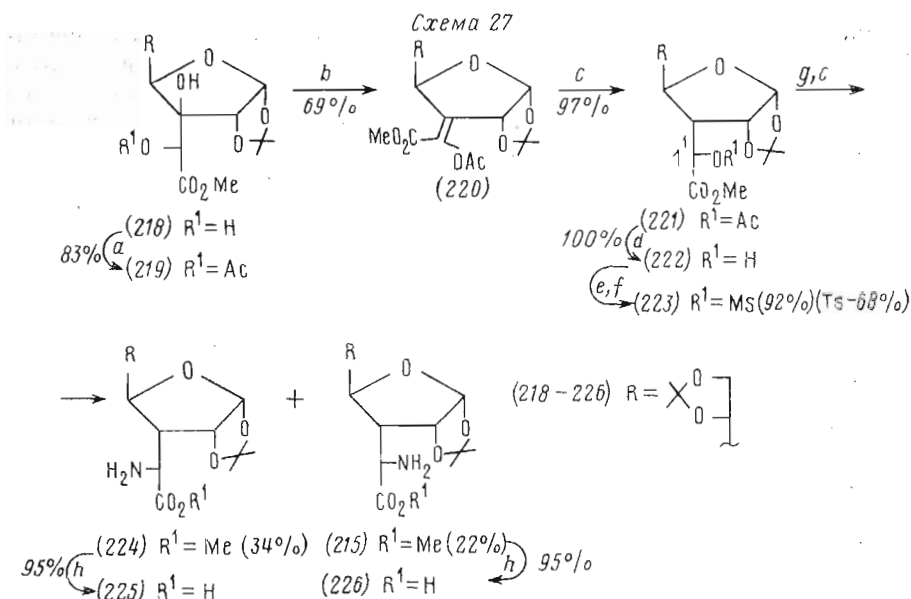


a)  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Bu}^t\text{OK}/\text{DMF}$ ; b)  $\text{OsO}_4/\text{Py}$  или  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  или  $\text{KMnO}_4/\text{Py}$  (70%); c)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; d)  $\text{SOCl}_2/\text{Py}$ ; e)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}/\text{C}/\text{EtOAc}$ ; f)  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; g)  $\text{TsCl}/\text{Py}$ ; h)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{DMSO}$ ; i)  $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; j)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ .

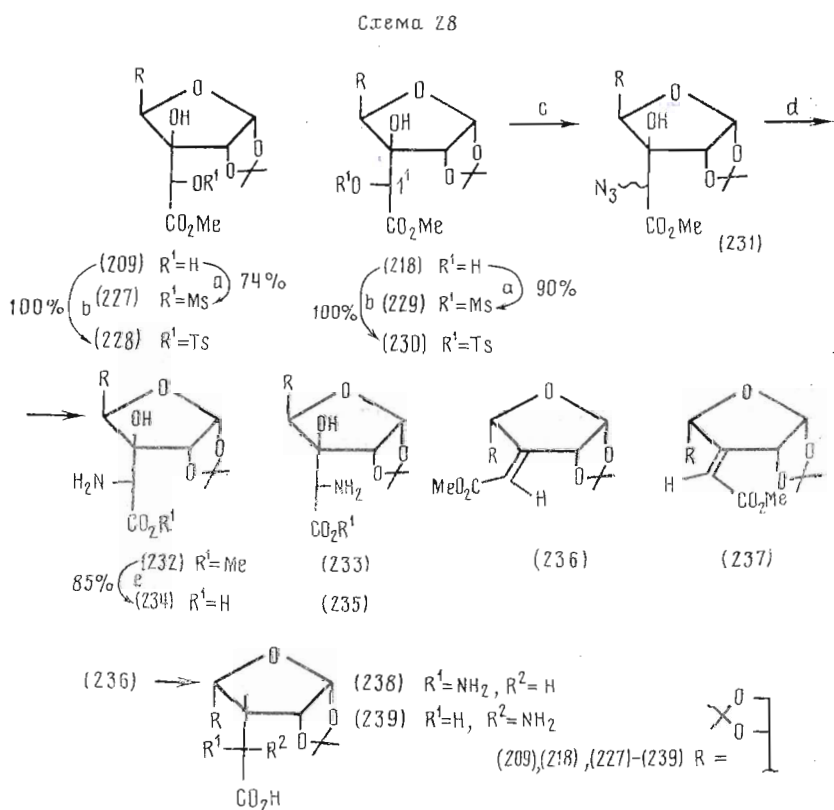
В синтезе аналогов 5-амино-5-дезоксид-аллофуранозидуроновой кислоты в настоящее время сформировалось два направления. Первое (более классическое) подразумевает стереоспецифическое введение двууглеродного  $\alpha$ -гидроксикарбоксильного фрагмента с последующим селективным обменом гидроксигруппы на азидогруппу и дальнейшее ее восстановление до аминогруппы.

Одним из первых здесь был осуществлен синтез 2-*L*-(3-дезоксид-1,2-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-аллофуранозид-3-ил)глицина (217) [117] из легко доступного кетона (207) [118] (схема 26). Первым ключевым интермедиатом в этом синтезе является 3-*C-транс*-(метоксикарбонилметил)-3-дезоксид-1,2 : 5,6-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-рибогексафураноза (208) [119], в которой на начальном этапе необходимо было ввести вместо атома водорода при двойной связи ацетоксигруппу (производное (211)), что было осуществлено в две стадии. Так, гидроксирование *транс*-олефина (208) (оно может быть осуществлено многими методами, однако наиболее эффективным оказалось использование перманганата калия в пиридине) проходит стереоспецифично с наименее затрудненной стороны и приводит к *цис*-диолю (209), который далее был селективно ацетилирован до соединения (210). Необходимо отметить, что последние производные были также использованы в синтезе 3-гидроксианалогов аминуронового фрагмента полиоксинов.

Далее, поскольку установлено, что дегидратация карбоциклических систем, содержащих третичный гидроксил, под действием тионилхлорида в пиридине проходит стереоспецифично через *транс*-отщепление атома водорода и гидроксильной группы [120], можно заключить, что образующийся олефин (211) должен обладать *транс*-конфигурацией двойной связи. Благодаря наличию 1,2-О-изопропилиденной группы гидрирова-



a)  $Ac_2O/Py$ ; b)  $SOCl_2/Py$ ; c)  $H_2, Pd/C$ ; d)  $MeONa/MeOH$ ; e)  $MsCl/Py$ ; f)  $TsCl/Py$ ; g)  $NaN_3/DMF$ ; h)  $MeOH-H_2O, H_3O^+$ .



a)  $MsCl/Py$ ; b)  $TsCl/Py$ ; c)  $NaN_3/DMF$ ; d)  $H_2, Pd/C$ ; e)  $NaOH/MeOH-H_2O$ .

ние двойной связи с олефине (211) также происходит стереоселективно с наименее затрудненной стороны и приводит к ацетату (212). Однако в этом случае процесс также сопровождается значительным гидролизом и связи  $AcO-C$ , что приводит к соответствующему C1¹-дезоксипро-изводному.

Конфигурация центра  $C1^1$  в производном (212) оказалась существенной для последующих операций. Так, удаление О-ацетильной группы здесь сопровождалось дестерификацией карбоксила, что осложняло синтез. Тозилирование образующегося при этом спирта (213) приводило к производному (214). Конверсия последнего в аминокислоту (215) достигалась превращением тозилата (214) в соответствующий азид и последующим немедленным гидрированием. Однако выход аминокислоты (215) не превышал 34%. Дальнейшие стандартные операции приводили к аминокислоте (217) [121].

В другом синтезе аминокислоты (217) и ее энантиомера по центру  $C1^1$  исходным послужило соединение (218) [122], получаемое гидроксилированием соответствующего *цис*-олефина и диастереомерное рассмотренному выше диолу (209). Как видно из схемы 27, непределенный ацетат (220), получаемый аналогичным путем из диола (218) через ацетат (219), в противоположность описанному выше (*R*)-диастереомеру (208) (см. схему 26) в своих превращениях дает мало побочных продуктов. Например, гидрогенолиз двойной связи в олефине (220) практически не сопровождается отщеплением О-ацетильной группы и приводит к ацетату (221). Снятие О-ацетильной группы в последнем происходит также гладко и дает спирт (222), из которого были получены  $C1^1$ -мезитат или тозилат (223). Авторы объясняют этот эффект экранирующим влиянием 1,2-О-изопропилиденовой группы в молекуле.

Однако последующие операции (обмен сульфонильных групп в сульфонате (223) на азидогруппу и их восстановление) сопровождаются изомеризацией центра  $C1^1$  и приводит к диастереомерной паре аминокислот (224) и (215), омыление которых дает соединения (225) и (226). Рацемизацию центра  $C1^1$  авторы связывают со стадией получения азида.

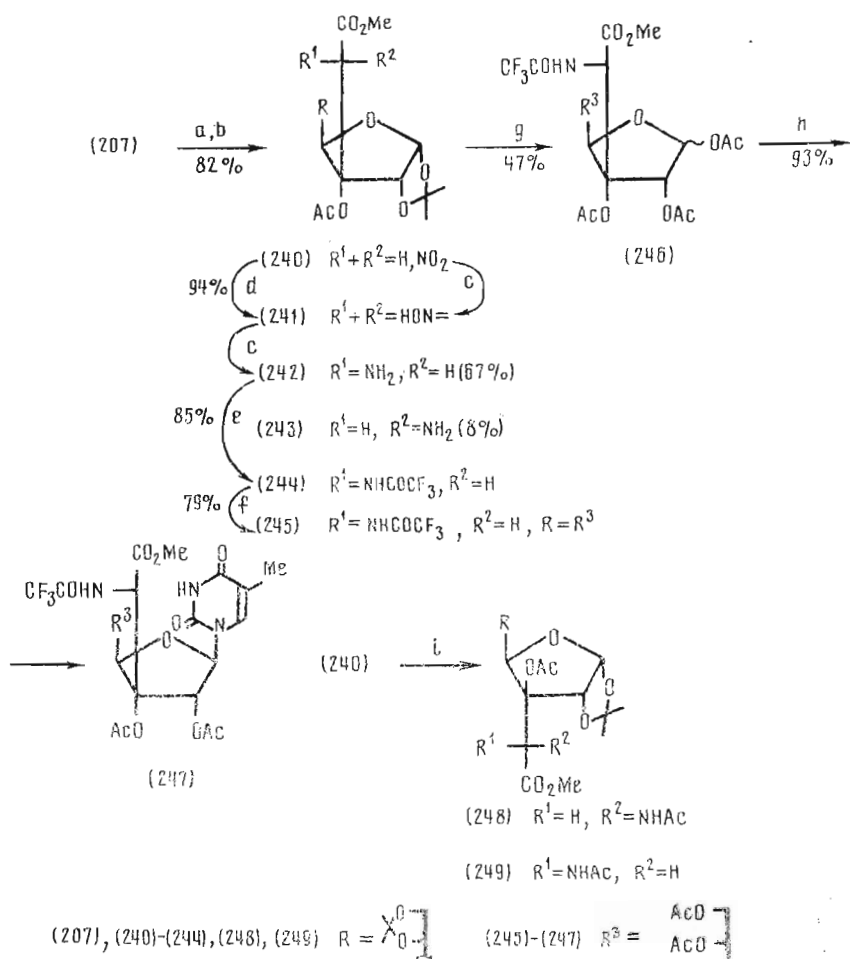
Описанные выше соединения (209) и (218) послужили исходными в синтезе 3-гидросианалогов  $\alpha$ -аминокислот (234) и (235) (схема 28) [122]. На ключевой стадии синтеза при переходе от сульфоновых эфиров (227) — (230) к аминокислотам независимо от природы сульфонильного остатка образуются диастереомерные пары по центру  $C1^1$  в соотношении (234) — (235), равном примерно 1 : 3, независимо от времени выдерживания реакционной смеси.

Авторы полагают, что такое течение реакции может быть наряду с возможной изомеризацией промежуточного азида (231) результатом двух одновременных процессов: прямого замещения сульфонилокси группы, проходящего по механизму  $S_N2$  и сопровождающегося полным обращением конфигурации центра  $C1^1$ , и образования промежуточного эпоксида и его последующего раскрытия азид-анионом по тому же механизму по наименее затрудненному атому углерода, которое в результате двойного обращения приводит к азиду с сохранением конфигурации этого центра.

Эти же авторы при получении олефина (208) (см. схему 26) в условиях реакции Виттига [119] наблюдали также частичную эпимеризацию продукта по центру  $C4$ . В результате с выходом около 12% были получены *D*-галакто-производные (236) и (237) в соотношении 5 : 1 [123]. Авторы полагают, что выход этих производных зависит от чистоты *трет*-бутилата калия, главным образом от количества *трет*-бутанола в нем. Попыток повышения выхода соединений (236) и (237) не предпринималось. Однако авторы, несмотря на низкий выход этих производных, сумели использовать главное вещество смеси — эфир (236) — и получить соответствующие *D*-галактоз-3-илглицины (238) и (239) аналогично описанному методу.

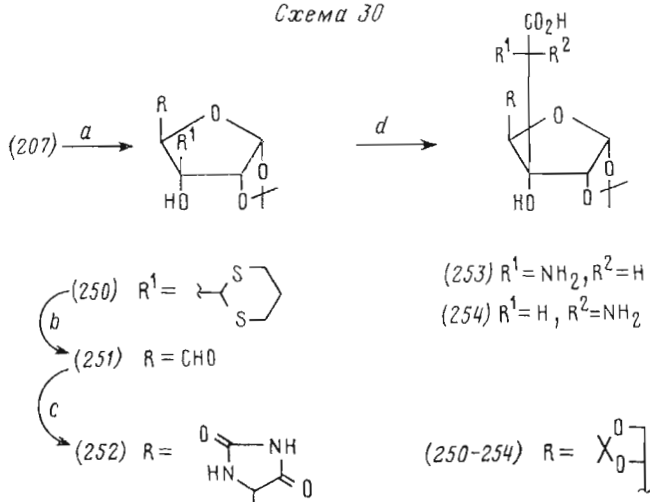
Для синтеза *D*-алло-изомеров типа (242) и (243) (схема 29) исходным соединением также послужила 3-кетодиацетонглюкоза (207) [124, 125]. Взаимодействие кетона (207) с метиловым эфиром нитроуксусной кислоты и последующее ацетилирование с высоким общим выходом приводит к нитроэфирам (240), которые восстановлением над никелем Ренея прямо или через оксим (241) переводились в аминокислоты (242) и (243), причем выход первой составил 67%, а второй — только 8%. Интересно, что гидрирование эфира (240) в условиях, близких к условиям получения оксима

Схема 29



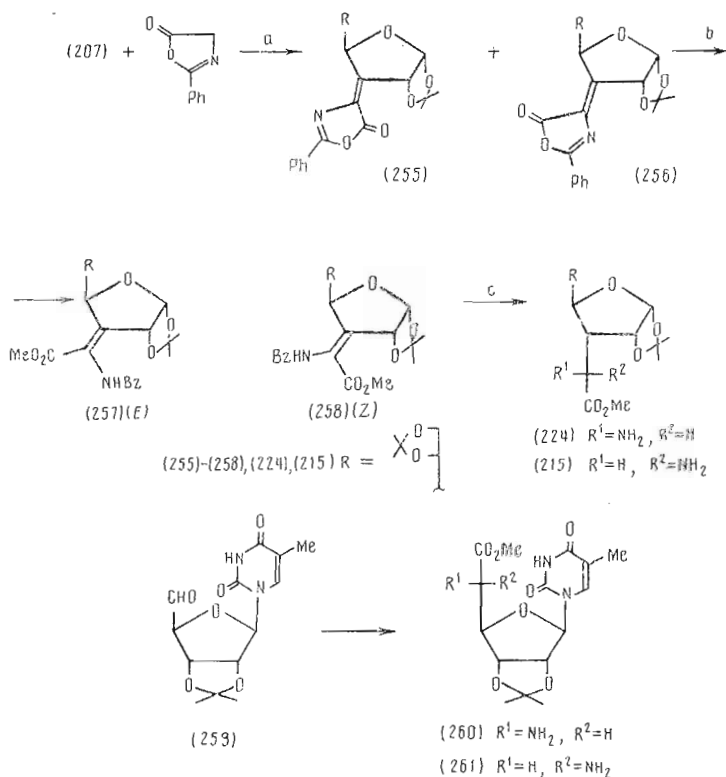
a)  $NO_2CH_2CO_2Me, NH_4OAc/DMF$ ; b)  $Ac_2O, TsOH$ ; c)  $H_2, Ni-Ra/MeOH$ ; d)  $H_2, Pd/C-MeOH$ ; e)  $TFAA/CH_2Cl_2, Py$ ; f)  $AcOH-H_2O$ ; g)  $Ac_2O, AcOH, H_2SO_4$ ; h)  $HBr/CH_2Cl_2$ , бис(триметилсилил)аденин; i)  $H_2, Pd/C, MeOH-Ac_2O$ .

Схема 30



a)  $BuLi, 1,3$ -дитиан/гексан — THF; b)  $HgO-HgCl_2/MeCN-H_2O$ ; c)  $NaCN, (NH_4)_2CO_3, CO_2, 50 \text{ атм.}$ ; d)  $Ba(OH)_2, \Delta$ .





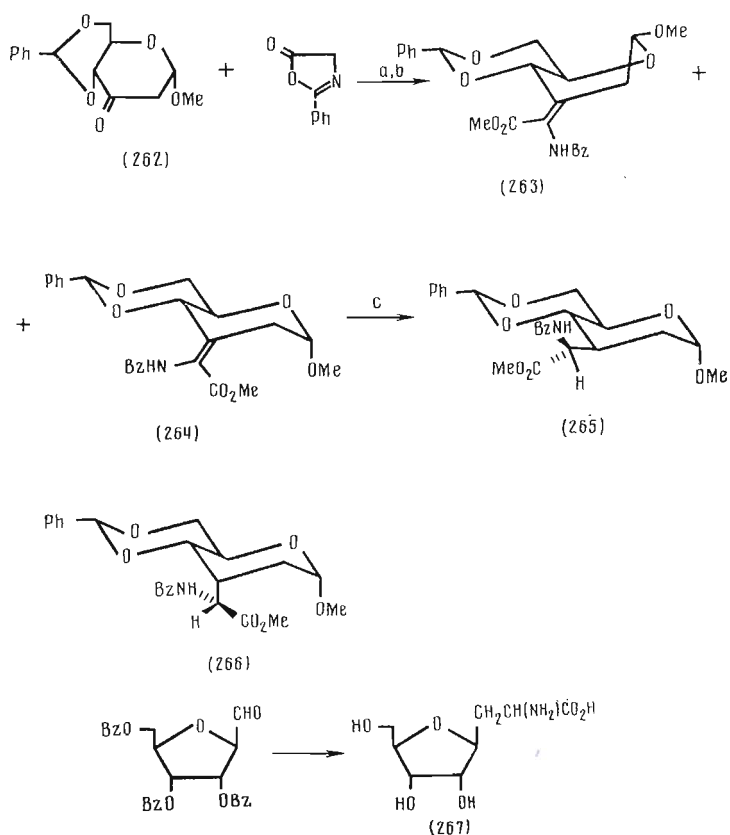
a)  $\text{Pb}(\text{OAc})_2/\text{DME}$ ; b)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NaOAc}$ ; c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{EtOH}$ .

(241) (за одним лишь исключением — в реакционную смесь был добавлен  $\text{Ac}_2\text{O}$ ), с заметным выходом приводит к N-ацетатам (248) и (249), идентифицированным сравнением с заведомыми образцами, описанными ранее в работе тех же авторов [122].

В связи с таким соотношением продуктов (242) и (243) авторы в дальнейшем синтезе использовали только аминокислоту (242). Защита аминогруппы и снятие 5,6-O-изопропилиденовой группы с последующим ацетилированием дают соединение (245), которое ацетоллизом переводили в ацетат (246). Переход от последнего к нуклеозиду (247) удалось осуществить только через промежуточный бромид в присутствии трифлата серебра [126]. Однако снять защитные группы с полученного нуклеозида (247) авторам не удалось.

Более общий подход к синтезу производных (242) и (243) был предложен в другой работе Розенталя и сотр. [127] (схема 30). В качестве исходного соединения здесь послужил альдегид (251), легко получаемый из кетона (207) двухстадийным синтезом [128]. Реакция Бухерера с альдегидом [251] приводит с хорошим выходом к гидантону (252), который гидролизом гидроокисью бария переводили в аминокислоты (253) и (254). Описано также использование реакции Кновенагеля для получения гликоз-3-ил-β-аминокислот на основе кетона (207). Выходы целевых продуктов, однако, незначительны [129].

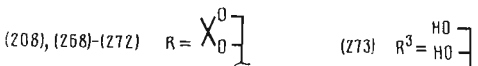
В продолжение работ по синтезу гликоз-3-аминокислот Розенталь и сотр. применили азлактонный метод получения аминокислот (см., например, [130]) на основе альдегидов и кетонов, получаемых из сахаров. Так, при взаимодействии кетона (207) с 2-фенилоксазол-5-оном в присутствии ацетата свинца образуется смесь (1:1) неперделных соединений (255) и (256) (схема 31) [131], гидролиз которых в условиях, не изменяющих геометрию двойных связей, приводит к неперделным эфирам (257) и (258). Гидрирование двойной связи в последних дает с высоким общим



выходом упоминавшиеся выше аминокислоты (215) и (224). Аналогично была осуществлена реакция с альдегидом (259), приведшая к нуклеозидам (260) и (261), а также с кетоном (262) [132]. Интересно, что в последнем случае [133] реакция проходит с большим трудом и соответствующие олефинам (263) и (264) азлактоны образуются с выходом 13 и 27% соответственно. Судя по химическому поведению, производное (263) находится в конформации «ванны», а (264) — «кресла», поэтому гидрирование двойной связи в этих продуктах приводит к соединениям, различающимся конфигурацией центров  $\text{C3}$  и  $\text{C1}^1$ , *D*- для боковой цепи в (265) и *L*- для (266). Этот подход был использован авторами и в синтезе  $\beta$ -рибофуранозил-*D,L*-аланина (267) [134].

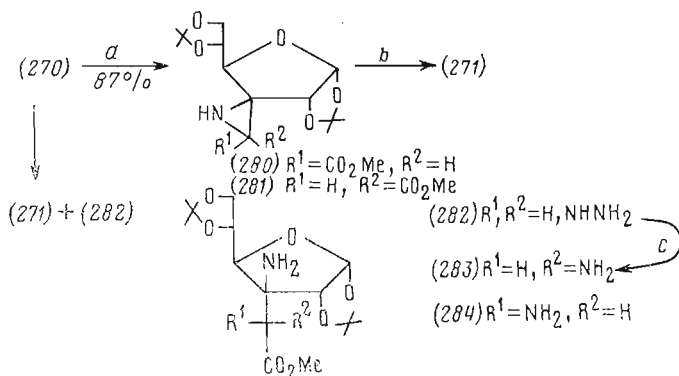
Используя в качестве исходного легкодоступный олефин (208), упоминавшийся выше, Розенталь с сотр. разработали оригинальный метод получения  $\beta$ -амино- и  $\alpha,\beta$ -диаминопроизводных 3-С-гликозилглицинов, являющихся аналогами полиоксинов [135, 136] (схема 32). Авторы наблюдали, что при действии системы  $\text{NaN}_3 - \text{HN}_3 - \text{DMF}$  на (*Z*)-изомер (208) с высоким выходом образуется азид (269) и некоторое количество диазпроизводного (270). В то же время взаимодействие олефина (208) с азидом натрия дает обратное соотношение продуктов (269) и (270) — последний становится основным производным. Эти соединения далее были использованы для получения моно- и диаминоаналогов фрагментов полиоксинов.

Как показано на схеме 32, восстановление и последующее ацетилирование азиды (269) с количественным выходом приводит к  $\beta$ -аминокислоте (272); селективный гидролиз 5,6-О-изопропилиденовой группы дает диол (273), который затем стандартным методом переводили в фуранозу (275). Отщепление 1,2-О-изопропилиденовой группы в производном (275) сопровождается замыканием пятичленного лактонного кольца. Полученную альдозу (276) далее ацетилировали до ацетата (277). Переход от последнего к нуклеозидам (278) и (279) удалось осуществить лишь в условиях, предложенных в работе [137]. Необходимо отметить, что (*E*)-изомер



a)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{HN}_3/\text{DMF}$ ; b)  $\text{NaN}_3/\text{DMF}$ ; c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ; d)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; e)  $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; f)  $\text{NaIO}_4$ ; g)  $\text{NaBH}_4$ ; h)  $\text{Bz-Cl}/\text{Py}$ ; i) 80% TFA; j)  $\text{N}^6\text{-Bz}-\text{N}^8\text{-9-(SiMe}_3)_2\text{-аденин}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

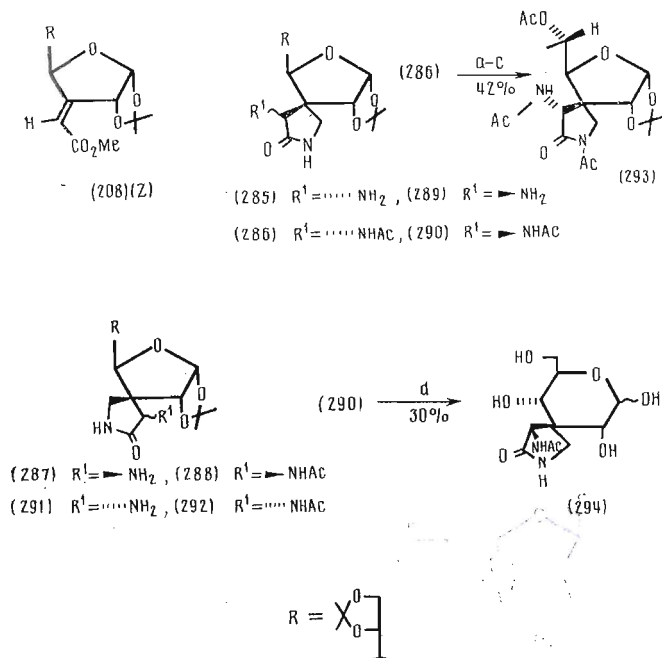
Схема 33



a)  $\text{CuSO}_4$ ; b)  $\text{H}_2$ , Pd/C; c)  $\text{H}_2$ , Ni-Ra.

(268) не вступает в реакцию в описанных выше условиях. Кроме того, авторам работ [135, 136] не удалось снять защитные группы в производных (278) и (279).

Для синтеза  $\alpha,\beta$ -диаминопроизводных (283) и (284) исходным послужил диазопродукт (270), образующийся с умеренным выходом при взаимодействии олефина (208) с азидом натрия в DMF (схема 32) [136]. Окисление диазосоединения сульфатом меди приводит к хроматографически разделяемой смеси спироазиридинов (280) и (281), которые при каталитическом восстановлении переходят в описанный на предыдущей схеме амин (271) (схема 33). В то же время гидрирование соединения (270) в близких условиях приводит к смеси продукта (277) и диастереомерной паре гидразинов (282), которые путем гидрогенолиза над никелем Ренея, аче



a)  $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{NaIO}_4$ ; c)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; d) 90% TFA.

тирования (для разделения) и гидролиза дают аминокислоты (283) и (284).

К перспективным продуктам приводит взаимодействие (Z)-олефина (208) с диазометаном [138] (схема 34) ((E)-изомер в этих условиях не реагирует). В этом случае образующиеся промежуточно пиразолины гидрируют под высоким давлением, что с хорошим общим выходом приводит к 3-С-гликозил- $\alpha,\gamma$ -диаминокислотам, которые внутримолекулярно циклизуются с образованием рибозо-3,4'-спирто-2'-пирролидинонов (285), (287), (289) и (291), переведенных далее в соответствующие ацетаты. Соединения (286) и (290) стандартным путем были превращены в производные (293) и (294).

Из работ по синтезу аналогов 5-амино-5-дезоксид-аллофуранурановой кислоты, выполненной группой Розенталя, хотелось бы отметить еще один удобный путь получения  $\beta$ -гликозилаланинов [139] (схема 35), основанный на синтезе аминокислот из нитрилов (см., например, [140]). В этой работе взаимодействие аниона, полученного из метил(метилтио)метилсульфоксида, с нитрилом (295) [141], приводит к енаминисульфоксиду, обработка которого  $\text{Ac}_2\text{O}$  дает легко разделяемую смесь метилтиоаминокислот (296) и (297) в соотношении 1 : 5. Главный изомер (297) с высоким выходом был превращен в эфир (298), десульфуризация которого дезактивированным никелем Ренея приводит к эфиру (299), превращенному далее гидролизом в гликозид-2-ил-L-аланин (300). Поскольку разветвленные глико-3-илнитрилы легко получить через взаимодействие кетоз с ацетонитрилом [142] или по реакции Виттига [141], этот путь получения 3С-гликозилаланинов представляется очень перспективным.

Второе крупное направление в синтезе аналогов 5-амино-5-дезоксид-аллофуранурановой кислоты основано на реакции  $\alpha$ -металлированных производных изоциануксусной кислоты с альдегидами и кетонами [143], которая приводит к  $\beta$ -замещенным  $\alpha$ -формиламиноакрилатам; последние можно использовать в широком круге превращений. В отдельных случаях при этом получают 4-алкоксикарбонил-2-оксазолины, которые под влиянием оснований можно перегруппировать в  $\alpha$ -формиламиноакрилаты [144, 145], причем преимущественно получают D-изомеры  $\alpha$ -аминокислот, а их энантиомеры все же лучше синтезировать по методу Розен-

(207)  $\rightarrow$   (295)

$\xrightarrow[a, b]{66\%}$  

a) NaH/THF,  $\text{H}_2\text{C}(\text{SMe})\text{SO}_3\text{Na}$ ;  
b)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$ ; c)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ;  
d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ni-Ra}/\text{Me}_2\text{CO}$ ; e)  $\text{Ba}(\text{OH})_2$

(296)  $\text{R}^1 = \text{NHAc}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{SMe}$   
(297)  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{SMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHAc}$   
(298)  $\text{R}^1 = \text{SMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHAc}$ ,  $\text{R}^3 = \text{OMe}$   
(299)  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NHAc}$ ,  $\text{R}^3 = \text{OMe}$   
(300)  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NH}_2$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$



(207)

(301)

(302)  $R^1 = \text{NHCHO}$ ,  $R^2 = \text{COOEt}$

(303)  $R^1 = \text{COOEt}$ ,  $R^2 = \text{NHCHO}$

(304)  $R^1 = \text{NHCHO}$ ,  $R^2 = \text{COOEt}$

(215) (*R*)

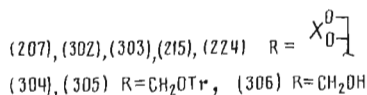
(224) (*S*)

(305) (*R*)

(306) (*R*)

(307)  $R^2 =$  $, R^1 = \text{H}$

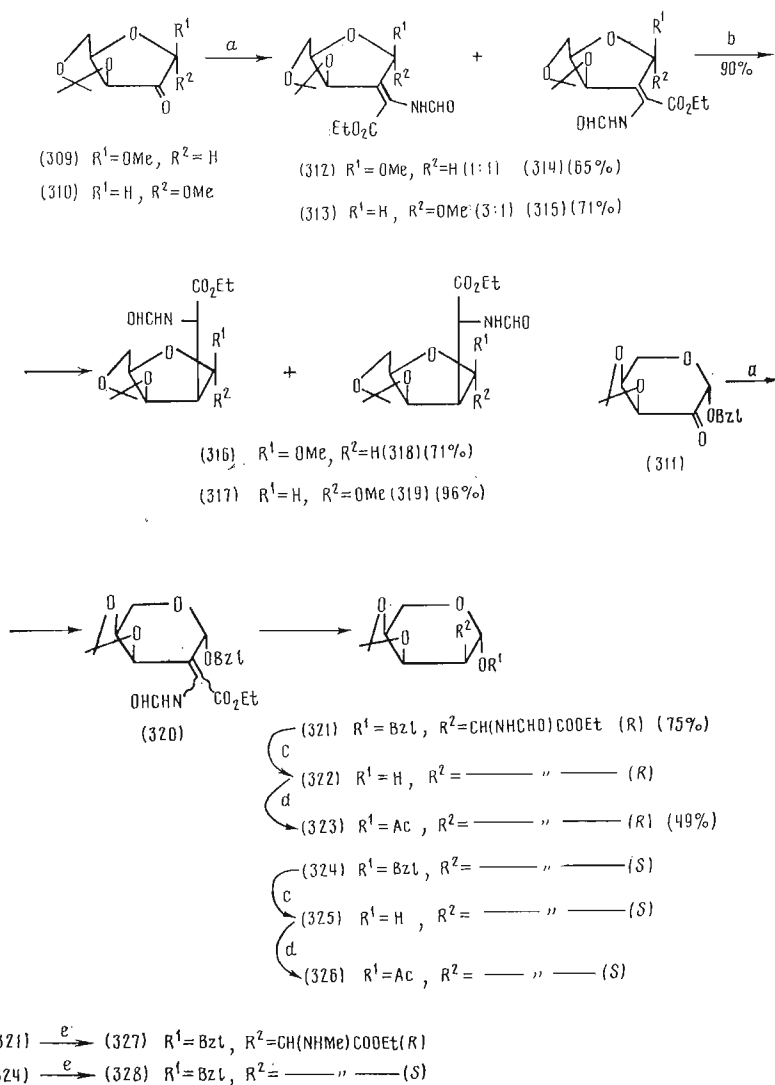
(308)  $R^1 =$  $, R^2 = \text{H}$



a) NaH, EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>NC/THF; b) H<sub>2</sub>, Ni-Ra/EtOH.

В одной из первых работ в этой области в качестве исходного кетона послужила та же 3-кетодиацетонглюкоза (207) (схема 36) [146, 147]. При ее взаимодействии с анионом этилового эфира изоцнануксусной кислоты с высоким выходом образуется смесь непредельных эфиров (302) и (303) в соотношении 9 : 1. Кетон (301) дает только один изомер — (304). Гидрирование двойной связи в этих соединениях приводит к N-формил-аминокислотам (215), (224), (305) и (306), из которых далее были получены многочисленные производные.

180

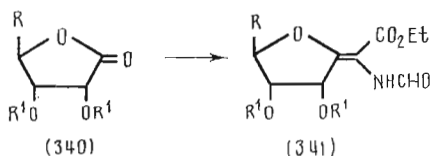
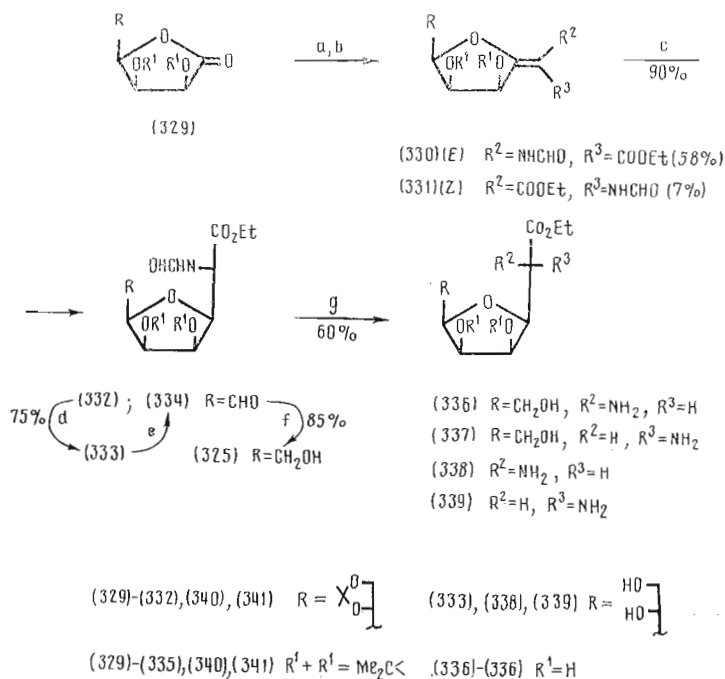


а)  $\text{KH}/\text{THF}$ ,  $\text{EtOOCCH}_2\text{NC}$ ; б)  $\text{Ni-Ra}/\text{EtOH}$ ; в)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$  (99%); д)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$  (93%);  
е)  $\text{B}_2\text{H}_6/\text{THF}$  (40%).

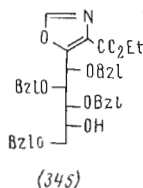
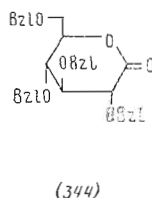
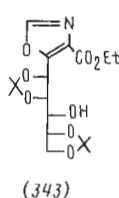
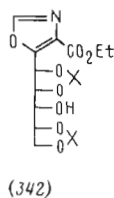
избыток бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида восстанавливает не только сложноэфирную группу до спиртовой, но и N-формил до N-метильной группы. N-Формильная группа в этих соединениях может быть легко удалена гидразинацетатом. Ее селективно можно восстановить до N-метильной дибораном. Все перечисленное открывает большие перспективы для получения самых разнообразных производных этого ряда.

Учитывая, что *цис*-гидрирование двойной связи происходит с наименее затрудненной стороны, боковая цепь в полученных аминокислотах должна иметь *R*-конфигурацию, а олефины (302) и (304) *E*-конфигурацию двойной связи, что было подтверждено в дальнейшем рентгеноструктурным анализом. Полученные в этих работах соединения типа (215) и (224) были использованы далее в нуклеозидном синтезе производных (307) и (308) [148] и других веществ [149].

Таким же путем была получена серия аналогов полиоксинов, несущих двууглеродный аминокислотный фрагмент по атому C2 углеводного остатка [150] (схема 37). В качестве исходных соединений здесь послужили кетоны (309)—(311), которые могут быть легко получены из соответствующих производных *D*-ксилозы и *L*-арабинозы [151, 152]. Реакция

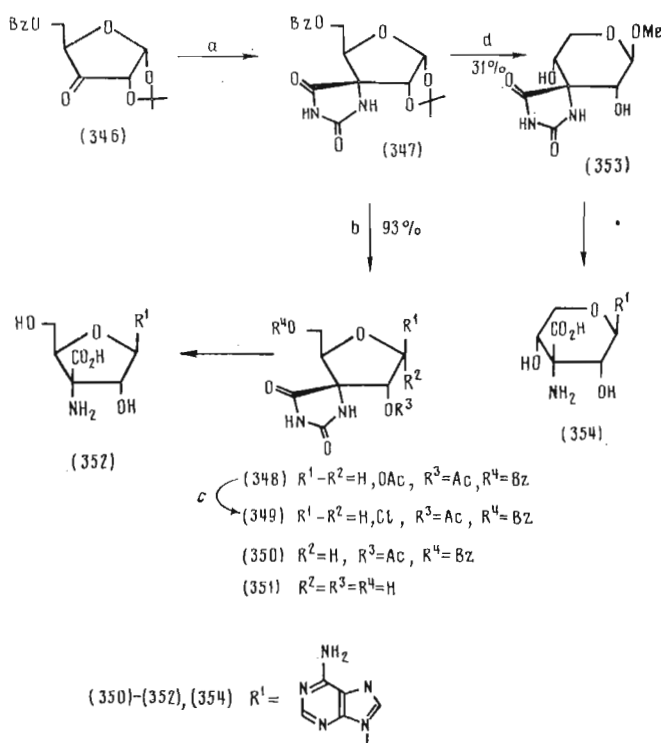


a)  $\text{KH}/\text{THF}$ ,  $\text{EtOOCCH}_2\text{NC}$ ; b)  $\text{AcOH}$ ; c)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ni-Ra}/\text{EtOH}$ ; d) 70%  $\text{AcOH}$ ; e)  $\text{NaIO}_4/\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; f)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ni-Ra}/\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ ; g) 0,5н.  $\text{HCl}$ .



кетона (309) с калиевой солью этилового эфира изоциануксусной кислоты дает олефины (312) и (314) в соотношении  $\sim 1 : 1$  с общим выходом 65%, в то время как с (310) — производные (313) и (315) со значительным преобладанием продукта (315) (общий выход 71%), что, очевидно, связано с влиянием аномерной метоксильной группы. Каталитическое гидрирование этих производных проходит селективно со стороны, противоположной О-изопропилиденовой группе, и приводит к соединениям (316)—(319).





а) KCN,  $(NH_4)_2CO_3/MeOH$ ,  $CO_2$ , 50 атм.; б)  $Ac_2O$ ,  $AcOH$ ,  $H_2SO_4$ ; в)  $HCl/Et_2O$ ; д) 1 н.  $HCl/MeOH$ .

Аналогично из кетона (311) была получена серия производных (320)—(328).

Для получения аналогов полиоксинов, разветвленных по C1 углеводного остатка, был использован тот же прием [153—155] (схема 38). В качестве исходного вещества был использован *D*-маннолактон (329), который в отличие от обычных сложных эфиров или бутиролактона [156] легко вступал в реакцию с калиевой солью этилового эфира изоциануксусной кислоты, что приводило преимущественно к (*E*)-олефину (330). Гидрирование двойной связи в последнем проходит селективно со стороны, противоположной 2,3-О-изопропилиденовой группе, и с высоким выходом приводит к *D*-эритро-*L*-глюко-октаноату (332), который легко может быть изомеризован по C2, что открывает путь к 2-эпипроизводным  $\alpha$ -аминокислот этого ряда. Далее авторы, используя стандартные приемы, неоднократно описанные выше, получили серию аминокислот (336)—(339) и многочисленные их производные. Однако, как отмечают авторы [153—155], попытки получить на основе описанных аминокислот пептиды постоянно сопровождались изомеризацией последних по центру C2, а в отдельных случаях — и по центру C3.

В случае *D*-алло-лактона (340) основным продуктом, как и ожидалось, является (*E*)-олефин (341), (58%), (*Z*)-изомер образуется только с выходом 2%. Однако если в качестве основания использовать 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен (DBN), то с выходом 56% образуется оксазол (342), а олефин (341) в этом случае не обнаружен. Подобная обработка *D*-маннолактона (329) дает оксазол (343) (49%). В то же время в этих условиях лактон (344) не дает оксазола (345), последний образуется лишь при использовании в качестве основания гидрида калия. Полученные оксазолы, как говорилось выше, могут быть переведены в  $\alpha$ -аминокислоты.

Наряду с рассмотренными С-гликозиламинокислотами описаны синтезы их близких аналогов, так называемых циклических аминокислот и нуклеозидов на их основе (см., например, [157]). Наиболее перспектив-

ным из них и более общим представляется синтез, рассмотренный на схеме 39 [158].

Исходный кетон (346) может быть получен с высоким выходом в четыре стадии из *D*-ксилозы [159]. В соответствии с синтезом гидантоионов по Бухеру [160] кетон (346), вводили в реакцию с цианидом калия и карбонатом аммония в присутствии  $\text{CO}_2$  под давлением. В качестве основного продукта с умеренным выходом был выделен гидантоин (347), который далее участвовал в двух стандартных превращениях. В первом случае соединение (347) подвергли ацетолу, полученный ацетат (348) перевели в хлорид (349), который далее конденсировали с соответствующим производным нуклеинового основания и после несложных превращений получили нуклеозид (352), содержащий  $\alpha$ -аминокислоту в фуранозной форме. Аналогично по второму пути была получена пиранозная форма нуклеозида (354).

В начале этого обзора отмечалось, что в состав полиоксинов входит также редкая аминокислота, в основе структуры которой лежит азетидиновое кольцо. До последнего времени о синтезе такой аминокислоты в оптически чистом виде ничего не сообщалось. И только недавно был предложен ее синтез в рацемической форме [161, 162]. Однако разработанная авторами схема содержит в качестве интермедиатов ряд производных, которые в принципе могут быть получены из углеводов, что позволяет надеяться на успех в ее стереоселективном синтезе. Также неизвестны пока работы по синтезу 3-дезоксиналога 5-О-карбамоилполиоксиаминовой кислоты, входящей в состав ряда полиоксинов (см. схему 19) и новой аминокислоты, найденной в неополиоксинах.

Анализ литературных данных по стереонаправленному синтезу полиоксинов и их аналогов показывает, что в этой области достигнут значительный прогресс, осуществлен полный синтез одного из представителей этого класса биологически активных соединений — полиоксина J, разработаны эффективные методы получения основных структурных элементов полиоксинов и их аналогов, которые позволяют осуществить синтез только одного стереоизомера. Эти методы хорошо дополняют друг друга.

Как было показано, в каждом конкретном случае в качестве исходных соединений были использованы очень доступные производные углеводов, которые могут быть получены с высоким выходом из сахаров (*D*-ксилоза, *D*-глюкоза, *L*-арабиноза и др.) в одну-две, максимум четыре, несложные стадии. Дальнейшие операции по переходу от этих исходных соединений к фрагментам полиоксинов, как было показано выше, также не столь сложны и достаточно хорошо отработаны в химии углеводов. Таким образом, перспективность использования углеводов для стереонаправленного синтеза природных соединений такой сложности и лабильности, как полиоксины, очевидна.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Maio D., Madeddu A., Faggidi L. // *Acta Neurol.* 1961. V. 16. № 2. P. 366—371.
2. Kaneko T., Yoshida R. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1962. V. 35. № 7. P. 1153—1155.
3. Jung M. E., Shaw T. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1980. V. 102. № 20. P. 6304—6311.
4. McClure D. E., Arison B. H., Baldwin J. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1979. V. 101. № 13. P. 3666—3668.
5. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Acta chem. scand.* 1983. B. 37. № 4. P. 341—344.
6. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Carbohydr. Res.* 1979. V. 68. P. 343—349.
7. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Carbohydr. Res.* 1981. V. 90. P. 7—26.
8. Bock K., Lundt I., Pedersen C. // *Acta chem. scand.* 1981. V. B35. № 3. P. 155—162.
9. Humphlett W. // *J. Carbohydr. Res.* 1967. V. 4. P. 157—164.
10. Isbell H. S., Frush H. L. // *Carbohydr. Res.* 1979. V. 72. P. 301—307.
11. De Wilde H., De Clercq P., Vandewalle M., Roper H. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 40. P. 4757—4758.
12. Van der Eycken E., De Wilde H., Deprez L., Vandewalle M. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 40. P. 4759—4760.
13. Rajashekar B., Kaiser E. T. // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 26. P. 5480—5484.
14. Rossiter B. E., Sharpless K. B. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 20. P. 3707—3711.
15. Alpegiani M., Hanessian S. // *J. Org. Chem.* 1987. V. 52. № 2. P. 278—279.
16. Seebach S., Eberle M. // *Synthesis.* 1986. № 1. P. 37—40.

17. Березовский В. М. Химия витаминов. М.: Пищевая пром-сть, 1973. С. 57.
18. Hettinger T. P., Craig L. C. // Biochemistry. 1970. V. 9. № 5. P. 1224—1232.
19. Heaney-Kieras J., Kurylo-Borowska Z. // J. Antibiot. 1980. V. 33. P. 359—363.
20. Haskell T. H., Rodebaugh R., Plessas N., Watson D., Westland R. D. // Carbohydr. Res. 1973. V. 28. P. 263—280.
21. Wright J. J., Cooper A., Daniels P. J. L., Nagabhushan T. L., Rane D., Turner W. N., Weinstein J. // J. Antibiot. 1976. V. 29. P. 714—719.
22. Andruszkiewicz R., Czerwinski A., Grzybowska J. // Synthesis. 1983. № 1. P. 31.
23. Shimonigashi Y., Waki M., Izumija N. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1979. V. 52. № 3. P. 949—950.
24. Dureault A., Tranchepain I., Depezay J. C. // Synthesis. 1987. № 5. P. 491—493.
25. Dureault A., Greck C., Depezay J. C. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 35. P. 4157—4160.
26. Le Merrer Y., Dureault A., Gravier C., Languin D., Depezay J. C. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 3. P. 319—322.
27. Ohashi K., Yamagiwa Y., Kamikawa T., Kates M. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 10. P. 1185—1188.
28.  $\beta$ -Lactam Antibiotics / Eds Salton M. R. J., Shockman G. D. N. Y.: Acad. Press, 1981. Ch. 5.
29. Strominger J. L., Blumberg D. M., Suginaka H., Umbreit J., Wickus G. G. // Proc. Roy. Soc. 1971. V. B 179. № 2. P. 369—372.
30. Kahan J. S., Kahan F. M., Stapley O. E., Georgeiman R. T., Hernandez S. U. S. Pat., 3950.357/1976.
31. Albers-Schonber G., Arison B. H., Hensen O. D., Hirshfield J., Hoogsteen K., Racza E. A., Rhodes R. E., Kahan J. S., Kahan F. M., Morin R., Christensen B. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 20. P. 6491—6498.
32. Kahan J. S., Kahan F. M., Goegelman R., Currie S. A., Jackson M., Stapley E. O., Miller T. W., Miller A. K., Hendlin D., Mochales S., Hernandez S., Woodruff H. B., Birnbaum J. // J. Antibiot. 1979. V. 32. № 1. P. 1—15.
33. Hanessian S. Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach. Oxford: Perg. Press, 1983. P. 231.
34. Sheehan J. C., Henery-Lopan K. R. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 5. P. 1262—1263.
35. Hanessian S., Desilets D., Rancourt G., Fortin R. // Can. J. Chem. 1982. V. 60. № 17. P. 2292—2294.
36. Kovar J., Dienstbierova V., Jary J. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1967. V. 32. № 7. P. 2488—2504.
37. Mikolayczyk M., Grzejszczak S., Zatorski M., Motkowka B. // Tetrahedron Lett. 1976. № 31. P. 2731—2734.
38. Herscovici J., Antonakis K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980. № 12. P. 561—562.
39. Melillo D. G., Liu T., Ryan K., Slettinger M., Shinkai I. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 10. P. 913—916.
40. Ikota N., Yoshikino J. O., Koga K. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. № 5. P. 1929—1931.
41. Piancatelli G., Scettri A., D'Auria M. // Tetrahedron Lett. 1977. № 39. P. 3483—3484.
42. Richardson A. C. // Carbohydr. Res. 1967. V. 4. P. 422—424.
43. Hanessian S., Plessas N. R. // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 4. P. 1045—1053.
44. Durette P. L. // Carbohydr. Res. 1982. V. 100. P. C27—C30.
45. Durette P. L. // Synthesis. 1980. № 12. P. 1037—1038.
46. Mijashita M., Chida N., Yoshikoshi A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. № 23. P. 1354—1356.
47. Ikeda D., Tsuchiya T., Umezawa S. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1971. V. 44. № 9. P. 2529—2537.
48. Pete J. P., Portella C., Monneret C., Florent J. C., Khuong-Huu Q. // Synthesis. 1977. № 11. P. 774—776.
49. Kobayashi S., Iimori T., Izawa T., Ohno M. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 9. P. 2406—2408.
50. Karady S., Amato J. S., Reamer R. A., Weinstock L. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 22. P. 6765—6767.
51. Mijashita M., Chida N., Yoshikoshi A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 3. P. 195—196.
52. Knierzinger A., Vasella A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 1. P. 9—11.
53. Bartner P., Boxler D. L., Brambilla R., Mallams A. K., Morton J. B., Reichert R., Sancilio F. C., Suprenant V., Tomaleski G., Lukacs G., Olesker A., Thang T. T., Valente L., Omura S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1979. № 6. P. 1600—1624.
54. Schmitt S. M., Johnston D. B. R., Christensen B. G. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 6. P. 1142—1148.
55. Salzmann T. N., Ratcliffe R. W., Christensen B. G., Bouffard F. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 19. P. 6163—6165.
56. Shiozaki M., Ishida N., Hiraoka T., Yanagisawa H. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 51. P. 5205—5208.
57. Minami N., Ko S. S., Kishi Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 4. P. 1109—1111.

58. Corey E. J., Shirahama H., Yamamoto H., Terashima Sh., Venkateswarlu A., Schaf T. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 6. P. 1490—1491.
59. Stark G., Tokahaski T. // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 4. P. 1275—1276.
60. Yamaguchi H., Mikayama T. M. // Chem. Lett. 1982. № 8. P. 1005—1008.
61. Matsunaga H., Sakamaki T., Nagaoka H., Yamada Y. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 29. P. 3009—3012.
62. Okano K., Izawa T., Ohno M. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 2. P. 217—220.
63. Ikota N., Shibata H., Koga K. // Heterocycles. 1980. V. 14. № 8. P. 1077—1080.
64. Ohno M., Kobayashi S., Imori T., Wang Y. F., Izawa T. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 9. P. 2405—2406.
65. Tanner D., Somjai P. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 11. P. 1211—1214.
66. Tanner D., Somjai P. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 2. P. 619—624.
67. Katsuki T., Sharpless K. B. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 18. P. 5974—5975.
68. Tanner D., Somjai P. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 2. P. 613—618.
69. Favara D., Omodei-Sale A., Consonni P., Depaoli A. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 30. P. 3105—3108.
70. Williams N. R. // Advances Carbohydr. Chem. Biochem. 1970. V. 25. P. 109—179.
71. Wei C. C., Bernardo S. D., Tengi J. P., Borgese J., Weigle M. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 19. P. 3462—3467.
72. Christenson J. G., Beskid G., DeLorenzo W., Siegel J., Talbot M. // 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, Austria, August 28 — Sept. 2, 1983. Abstracts, P. S. 4, 6/7—19.
73. Isbell H. S., Frush H. L. // Carbohydr. Res. 1979. V. 72. P. 301—307.
74. Miller M. J., Mattingly P. G., Morrison M. A., Kerwin J. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 23. P. 7026—7032.
75. Floyd D. M., Fritz A. W., Cimarusti C. M. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 1. P. 176—178.
76. Baldwin J. E. // Recent advances in the chemistry of  $\beta$ -lactam antibiotics / Eds Brown A. G., Roberts S. M. L.: Royal. Society of Chemistry, 1985. Ch. 5.
77. Miller M. J., Bajwa J. S., Mattingly P. G., Peterson K. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 25. P. 4928—4933.
78. Mattingly P. G., Miller M. J., Cooper R. D. G., Daugherty B. W. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3556—3559.
79. Floyd D. M., Fritz A. M., Plusces J., Weaver E. R., Cimarusti C. M. // J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 26. P. 5160—5162.
80. Odriozda J. M., Cossio F. P., Padomo C. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988. № 12. P. 809—810.
81. Oijma I., Shimizu N., Qiv X., Chen H. J. C., Nakahashi N. // Bull. Soc. chim. France. 1987. № 4. P. 649—658.
82. Cainelli G., Pannuzio M. // J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. № 20. P. 6879—6880.
83. Oijma J. // Account Chem. Soc. Symp. Ser. 1982. V. 185. P. 109—138.
84. Isono K., Asahi K., Suzuki S. // J. Amer. Chem. Soc. 1969. V. 91. № 26. P. 7490—7505.
85. Shenbagamurthi P., Smith H. A., Becker J. M., Naider F. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 5. P. 802—809.
86. Uramoto M., Kobinata K., Isono K., Higashijima T., Miyazawa T., Jenkins E. E., McCloskey J. A. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 35. P. 3395—3398.
87. Bochim J. C., Kingsbury W. D. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 12. P. 2307—2314.
88. Damodaran N. P., Jones G. H., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 15. P. 3812—3813.
89. Garner P., Park J. M. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 13. P. 2979—2984.
90. Kuzuhara H., Ohru H., Emoto S. // Agric. Biol. Chem. 1973. V. 37. № 7. P. 949—951.
91. Kuzuhara H., Emoto S. // Tetrahedron Lett. 1973. № 50. P. 5051—5054.
92. Kuzuhara H., Kimura M., Emoto S. // Carbohydr. Res. 1975. V. 45. P. 245—255.
93. Patil J. R., Bose J. L. // J. Indian Chem. Soc. 1966. V. 43. № 3. P. 161—168.
94. Dick A. J., Jones J. K. N. // Can. J. Chem. 1965. V. 43. № 4. P. 977—982.
95. Kuzuhara H., Ohru H., Emoto S. // Tetrahedron Lett. 1973. № 50. P. 5055—5058.
96. Ohru H., Kuzuhara H., Emoto S. // Tetrahedron Lett. 1971. № 45. P. 4267—4270.
97. Brimacombe J. C., Ching O. A. // Carbohydr. Res. 1968. V. 8. P. 82—88.
98. Naka T., Hashizume T., Nishimura M. // Tetrahedron Lett. 1971. № 2. P. 95—98.
99. Ochi K., Okui K. // Chem. Pharm. Bull. 1974. V. 22. № 10. P. 2223—2230.
100. Ichikawa T., Maeda S., Araki Y., Ishido Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 18. P. 5514—5516.
101. Ichikawa T., Okamoto T., Maeda S., Ohdan S., Araki Y., Ishido Y. // Tetrahedron Lett. 1971. № 1. P. 79—80.
102. Ichikawa T., Maeda S., Okamoto T., Araki Y., Ishido Y. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1971. V. 44. № 10. P. 2779—2786.
103. Ohdan S., Okamoto T., Maeda S., Ichikawa T., Araki Y., Ishido Y. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1973. V. 46. № 3. P. 981—985.
104. Paulsen H., Todt K. // Chem. Ber. 1966. V. 99. № 11. P. 3450—3460.
105. Paulsen H., Mackel E. // Chem. Ber. 1973. V. 106. № 5. P. 1525—1536.
106. Tabusa F., Yamada T., Suzuki K., Mukaiyama T. // Chem. Lett. 1984. № 3. P. 405—408.

107. Mukaiyama T., Yamada T., Suzuki K. // Chem. Lett. 1983. № 1. P. 3—5.
108. Mukaiyama T., Yuki Y., Suzuki K. // Chem. Lett. 1982. № 8. P. 1169—1170.
109. Mukaiyama T., Suzuki K., Yamada T. // Chem. Lett. 1982. № 6. P. 929—932.
110. Mukaiyama T., Tabusa F., Suzuki K. // Chem. Lett. 1983. № 2. P. 173—174.
111. Nishimura T., Iwai I. // Chem. Pharm. Bull. 1964. V. 12. № 3. P. 352—356.
112. Vorbruggen H., Konrad K., Bennua B. // Chem. Ber. 1981. V. 114. № 4. P. 1234—1241.
113. Saksena A. K., Lovey R. G., Girijavallabham V. M., Ganguly A. K., McPhail A. T. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 25. P. 5024—5028.
114. Takano S., Akiyama M., Ogosawara K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 12. P. 770—771.
115. Overman L. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 2. P. 597—599; 1976. V. 98. № 10. P. 2901—2910.
116. Jenkis S. R., Arison B., Walton E. // J. Org. Chem. 1968. V. 33. № 6. P. 2490—2494.
117. Rosenthal A., Shudo K. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 26. P. 4391—4395.
118. Onodera K., Hirano S., Kashimura N. // J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. № 20. P. 4651—4652.
119. Rosenthal A., Nguyen L. // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 4. P. 1029—1034.
120. Barton D. H. R., Campos-Neves A. da S., Cookson R. C. // J. Chem. Soc. 1956. № 9. P. 3500—3506.
121. Rosenthal A., Richards C. M. // Carbohydr. Res. 1973. V. 31. P. 331—338.
122. Rosenthal A., Richards C. M., Shudo K. // Carbohydr. Res. 1973. V. 27. P. 353—362.
123. Rosenthal A., Richards C. M. // Carbohydr. Res. 1973. V. 29. P. 413—420.
124. Rosenthal A., Clift B. L. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1975. V. 2. № 3. P. 263—269.
125. Rosenthal A., Clift B. L. // Carbohydr. Res. 1980. V. 79. P. 63—77.
126. Shone R. L. // Tetrahedron Lett. 1977. № 11. P. 993—996.
127. Rosenthal A., Dodd R. H. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1979. V. 6. P. 467—476.
128. Redlich H., Neumann H. J., Paulsen H. // Chem. Ber. 1977. B. 110. № 8. S. 2911—2921.
129. Rosenthal A., Dodd R. H. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1978. V. 5. P. № 6. P. 545—547.
130. Crawford H., Little W. J. // J. Chem. Soc. 1959. № 7. P. 729—736.
131. Rosenthal A., Dooley K. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1974. V. 1. № 1. P. 61—65.
132. Rosenthal A., Catsoulacos P. // Can. J. Chem. 1968. V. 46. № 17. P. 2868—2872.
133. Rosenthal A., Dooley K. // Carbohydr. Res. 1978. V. 60. P. 193—199.
134. Rosenthal A., Brink A. J. // Carbohydr. Res. 1976. V. 47. P. 332—336.
135. Rosenthal A., Ratcliffe M. // Carbohydr. Res. 1978. V. 60. P. 39—49.
136. Rosenthal A., Ratcliffe M. // J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides. 1977. V. 4. № 3—4. P. 199—214.
137. Blackstock W. P., Kuenzle C. C., Eugster H. // Helv. chim. acta. 1974. V. 57. № 4. P. 1003—1009.
138. Rosenthal A., Dooley K. // Carbohydr. Res. 1976. V. 52. P. 79—86.
139. Rosenthal A., Brink A. J. // Carbohydr. Res. 1976. V. 46. P. 289—292.
140. Ogura K., Tsuchihashi G. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 6. P. 1960—1962.
141. Rosenthal A., Schollenhammer G. // Can. J. Chem. 1974. V. 52. № 1. P. 51—54.
142. Rosenthal A., Baker D. A. // Carbohydr. Res. 1973. V. 26. P. 163—167.
143. Schollkopf U. // Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1970. V. 9. № 10. P. 763—773.
144. Hoppe D., Schollkopf U. // Liebigs Ann. Chem. 1972. V. 763. № 1. P. 1—16.
145. Schollkopf U., Gerhart F., Schroder R., Hoppe D. // Liebigs Ann. Chem. 1972. V. 766. № 2. P. 116—129.
146. Brink A. J., Coltzer J., Jordaan A., Lourens G. J. // Tetrahedron Lett. 1972. № 52. P. 5353—5356.
147. Brink A. J., Jordaan A. // Carbohydr. Res. 1974. V. 34. P. 1—13.
148. Brink A. J., Jordaan A. // Carbohydr. Res. 1975. V. 41. P. 355—362.
149. Brink A. J., Coltzer J., de Villiers O. G., Hall R. H., Jordaan A., Kruger G. H. // Tetrahedron. 1976. V. 32. № 8. P. 965—968.
150. Bischofberger K., Brink A. J., de Villiers O. G., Hall R. H., Jordaan A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1977. № 12. P. 1472—1476.
151. Baker B. R., Schaub R. E., Williams J. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 1. P. 7—12.
152. Follman H., Hogenkamp H. P. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 3. P. 671—677.
153. Bischofberger K., Hall R. H., Jordaan A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975. № 19. P. 806—807.
154. Eitelman S. J., Hall R. H., Jordaan A. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. № 22. P. 923—924.
155. Hall R. H., Bischofberger K., Eitelman S. J., Jordaan A. // J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1. 1977. № 7. P. 743—753.
156. Schroder R., Schollkopf U., Blume E., Hoppe I. // Liebigs Ann. Chem. 1975. № 3. P. 533—546.
157. Yanagisawa H., Kinoshita M., Umezawa S. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1969. V. 42. № 6. P. 1719—1725.

158. Yanagisawa H., Kinoshita M., Nakada S., Umezawa S. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1970. V. 43. № 1. P. 246—252.
159. Levene P. A., Raymond A. L. // J. Biol. Chem. 1933. V. 102. P. 317—330.
160. Hoyer H. L. // Chem. Ber. 1950. V. 83. № 4. P. 491—500.
161. Baumann H., Duthaler R. O. // Helv. chim. acta. 1988. V. 71. № 5. P. 1025—1034.
162. Baumann H., Duthaler R. O. // Helv. chim. acta. 1988. V. 71. № 5. P. 1035—1043

Поступила в редакцию  
14.VI.1989

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

## STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF AMINO ACIDS FROM SUGARS. II

*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  $\beta$ - and  $\gamma$ -amino acids and polyoxins starting from sugars are reviewed.