

УДК 547. 365

β-ГІДРОКСІ-α-АМІНОКИСЛОТИ. АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ. ПОВІДОМЛЕННЯ I

В.П.Кухар, Ю.В.Танчук

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
02066, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: tanchuk@i.kiev.ua

Ключові слова: гідроксіамінокислоти; пептиди; антибіотики; асиметричний синтез; альдольна реакція; конденсація; стереоселективність

Розглянуто основні напрямки асиметричного синтезу β-гідроксі-α-амінокислот, які є невід'ємними складовими найважливіших природних і синтетичних біологічно активних пептидів, фармацевтичних препаратів або служать вихідними речовинами для їх синтезу.

β-HYDROXY-α-AMINO ACIDS. ASYMMETRIC SYNTHESIS. REPORT I

V.P.Kukhar, Yu.V.Tanchuk

The review presents main trends of the asymmetric synthesis of β-hydroxy α-amino acids which are important components of natural and synthetic biologically active peptide, pharmaceuticals and precursors for their synthesis.

β-ГИДРОКСИ-α-АМИНОКИСЛОТЫ. АСИМЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ. СООБЩЕНИЕ I

В.П.Кухарь, Ю.В.Танчук

Рассмотрены основные направления асимметрического синтеза β-гидрокси-α-аминокислот, являющихся неотъемлемыми составляющими природных и синтетических биологически активных пептидов, фармацевтических препаратов или служащими исходными веществами для их синтеза.

β-Гідроксі-α-амінокислоти, або β-заміщені серину, та їх поліфункціональні похідні широко використовуються як прекурсор для синтезу та виробництва ефективних β-лактамних антибіотиків [1, 2]. Хімія цих сполук, дуже різноманітних за структурою та властивостями, своєму інтенсивному розвитку в значній мірі більше завдячує тому, що вони часто є невід'ємними складовими багатьох природних пептидів. Останні застосовуються як антибіотики і протипухлинні препарати, імунодепресанти, агоністи та антагоністи рецепторів центральної нервової системи. β-Гідроксі-α-амінокислоти, зокрема, є складовими таких відомих препаратів як ехінокандин (*Echinocandin*) [3], лізобактин (*Lysobactin*) [4], ванкоміцин (*Vancomycin*) [5], боувардин (*Bouvardin*) [6], циклоспорин (*Cyclosporine A*) [7] тощо. Циклоспорин (1), наприклад, являє собою циклічний ундекапептид, до складу якого входить одна незвичайна амінокислота — (4*R*)-4-[(*E*)-2'-бутеніл]-4-метил-*N*-метил-*L*-треонін або MeVmt (2). Вона відрізняє циклоспорин від інших циклічних природних пептидів і, власне, обумовлює його високу імуногальмувачу здатність та широке клінічне застосування [8]. Це, в першу чергу, і спонукало нас до пошуку способів отримання MeVmt як найбільш харак-

терного і відповідального структурного фрагменту цього сильного антибіотика, а також інших β-гідроксі-α-амінокислот, які розглянуто нижче (схема 1).

1. 4-(2'-Бутеніл)-4-метил-*N*-метил-*L*-треонін та його аналоги

Серед багатьох спроб [9] синтезувати MeVmt найбільш вдалим можна вважати роботи А. Рама Рао зі співроб. [10], які асиметричним епоксидуванням 4-метил-2,6-октадієнолу (3) за методом Шарплеса [11] у присутності (-)-діізо-пропілтатрату як хірального індуктора отримали хіральний 2,3-епоксіалкоголь (4), який після обробки метилізоціанатом у присутності NaH утворював суміш регіоізомерних оксазолідинонів (6 і 7) у співвідношенні 3:2. Вихід цільового цис-оксазолідинону (7) збільшували частковою ізомеризацією небажаного регіоізомера (6) у присутності NaH. Первинну гідроксильну групу в (7) окиснювали реагентом Джонса (CrO₃, H₂SO₄) до відповідної кислоти, з якої після взаємодії з діазометаном одержували метиловий естер (8). Останній тільки конфігурацією стереоцентра на С-4 відрізняється від MeVmt, але цю конфігурацію змінюють на необхідну обробкою лугом. Отриманий в резуль-



Схема 1

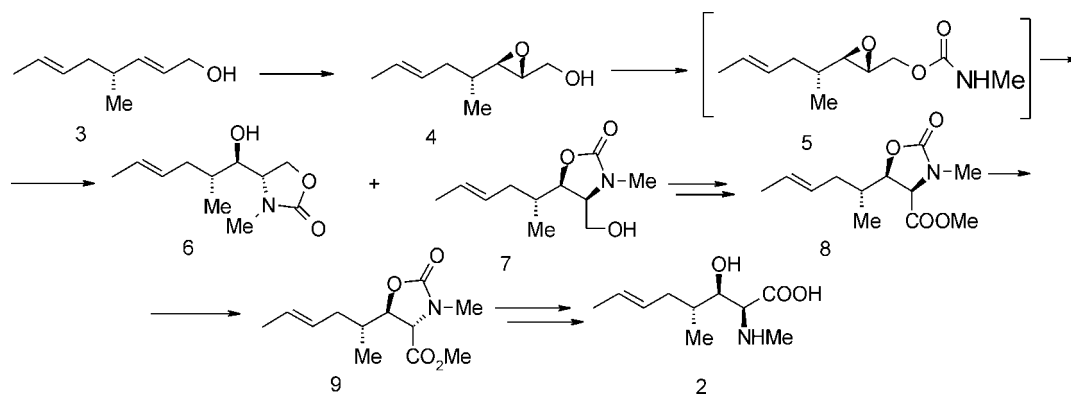


Схема 2

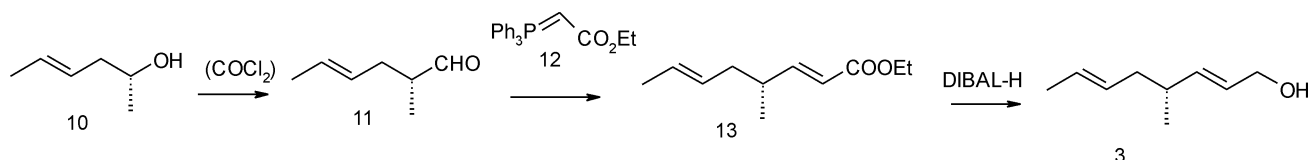


Схема 3

таті транс-естер (9) за методикою Венгера [12] перетворили (загальна схема 2) на цільову MeVmt.

Синтез дуже ускладнюється недоступністю вихідного октадієнолу (3), який вдалося отримати теж досить громіздким перетворенням 2-метилгекс-4-єнолу (10), окиснивши останній за методом Сверна (COCl_2 , DMSO, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) і піддавши отриманий досить нестабільний альдегід (11) взаємодії з етилкарбоксиметилентрифенілфосфораном (12). Реакція (схема 3) перебігає у бензолі з утворенням винятково транс-ненасиченого естеру (13), після відновлення якого з діізобутилалюмолітій-гідридом (DIBAL-H) очікуваний октадієнол (3) отримали з виходом 80%.

У свою чергу, для синтезу ненасиченого спирту (10) було розроблено два оригінальних підходи, один з яких полягає у перетворенні метилмалона-

ту (14) на хлорангідрид 2-метилгексенової кислоти (18), після амідування останнього L-фенілаланіолом отримали суміші двох діастереомерних амідів (19 і 20). Діастереомер (20) гідролізували до ненасиченої кислоти (21), яку відновленням у стандартних умовах LiAlH_4 перетворили (схема 4) на 2-метилгекс-4-єнол (10).

За альтернативною методикою для синтезу гексєнолу (10) виходили з *cis*-бутен-1,4-діолу (22), який ізомеризували в 3-бутен-1,2-діол (23), і багатостадійним перетворенням (схема 5) останнього отримали ненасичену сполуку (28), яка після гідролізу ($p\text{-TsOH}$, піридин, MeOH) утворювала спирт (10).

Трохи раніше синтез MeVmt дещо іншим способом здійснили Д. Річ зі співроб. [13], використавши доступніший 3-метил-4-гексенол (29), який

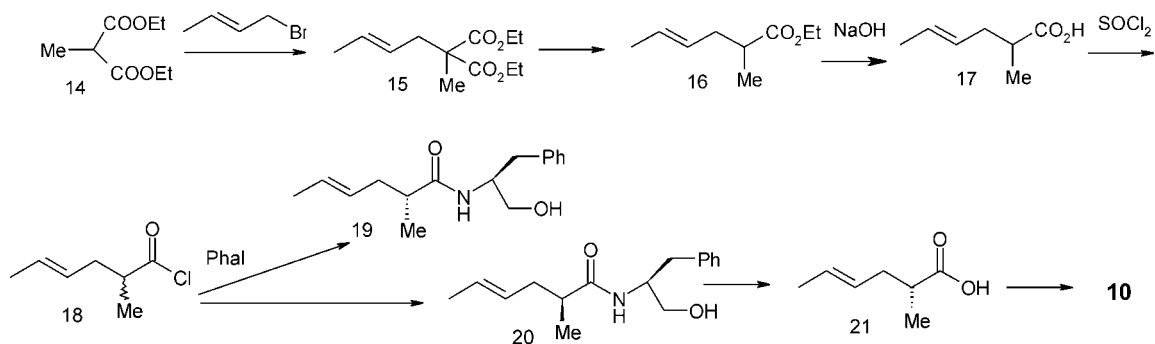


Схема 4

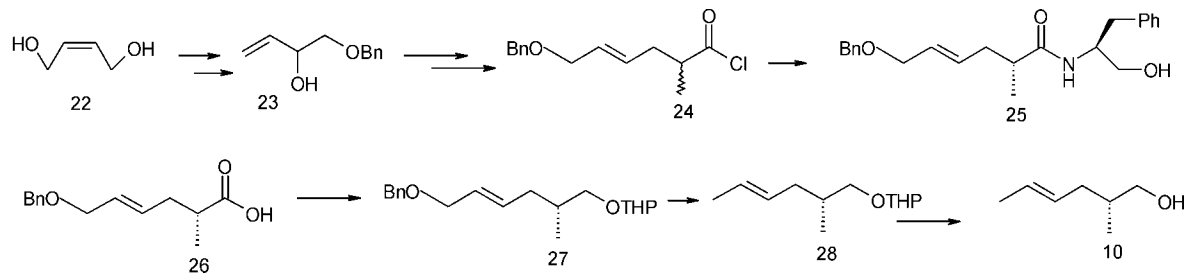


Схема 5

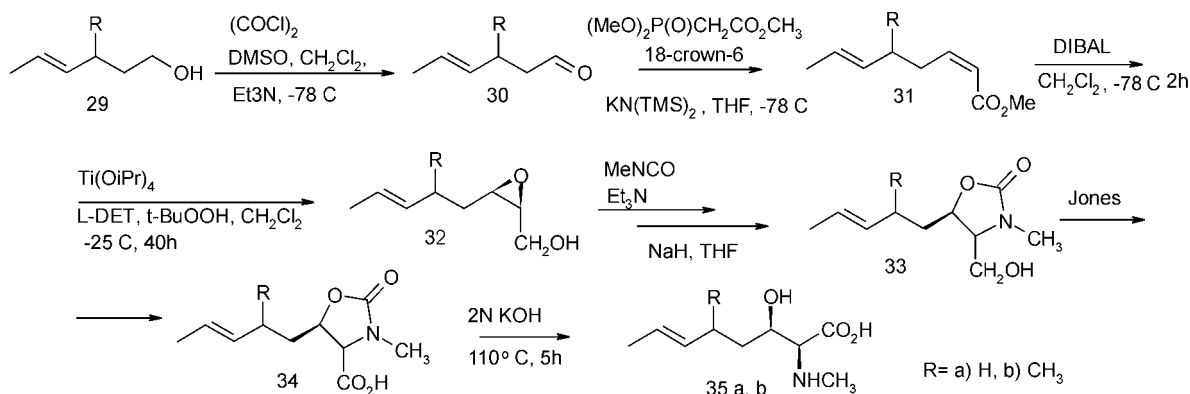


Схема 6

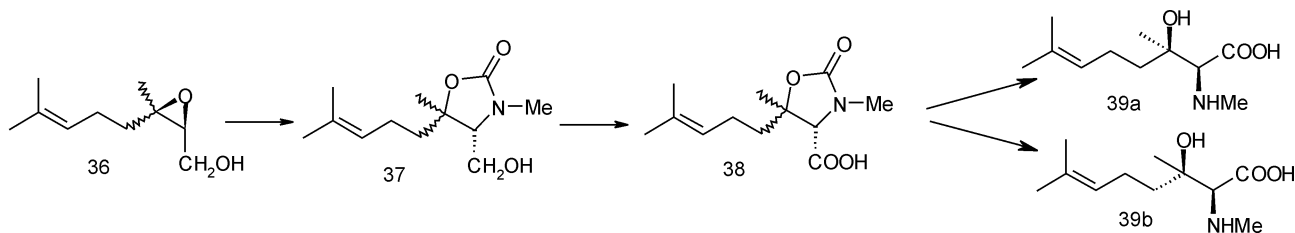


Схема 7

за методом Шарплеса перетворили на ненасичений епоксиспирт (32) і уже традиційною взаємодією з MeNCO (схема 6) отримали *N*-метилоксазолідинон (33) і далі після окиснення та гідролізу (схема 6) — чисту 4-МеVmt (35b).

При використанні як субстрату епоксидованих неролу або гераніолу (36) отримуються (схема 7) нові аналоги MeVmt (39a і 39b) [13].

Для синтезу епімера MeVmt Д.Еванс [14] застосував альдольну реакцію *N*-бромацетилоксазолідинону (40) з 2-метилгекс-4-еналом. Одержаний діастереомер (41) перетворювали на карбамат (42) і низкою реакцій, включаючи повторну циклізацію у новий оксазолідинон (44), отримали (схема 8) епімер MeVmt (45).

Вказані автори також показали, що альдольна реакція легкодоступних похідних оксазолідинонів типу (40) практично з будь-якими альдегідами дозволяє отримувати (схема 9) інші, різноманітні за структурою β-гідрокси-α-амінокислоти (46a-с).

А.Рама Рао зі співроб. [15] розробили ще один оригінальний стереоселективний синтез MeVmt. Він ґрунтується на реакції Реформатського доступної похідної *D*-глюкози (47) з етилбромацетатом [16]. Отриманий третинний карбінол (48) після гідролізу утворював кислоту (48а), яку каталітичним гідуванням перетворили на лактон (49) з високим виходом. Дегідратація (49) за допомогою MsCl-Et₃N приводила до ненасиченого лактону (49а), гідуванням якого над Rh-Al₂O₃

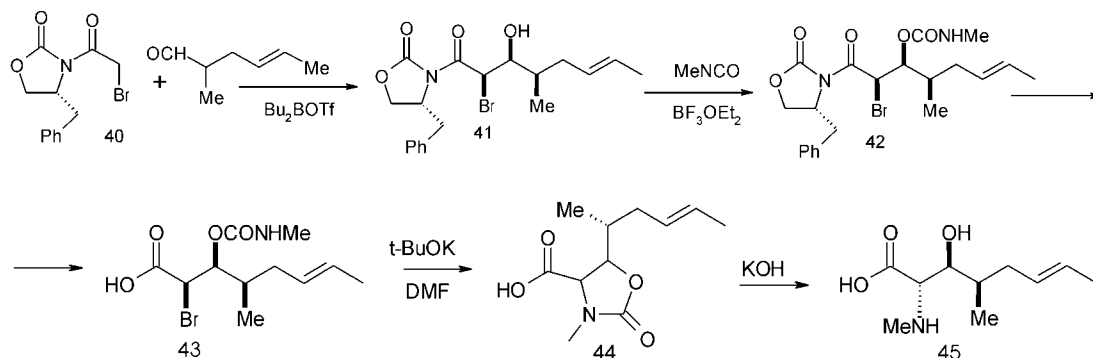
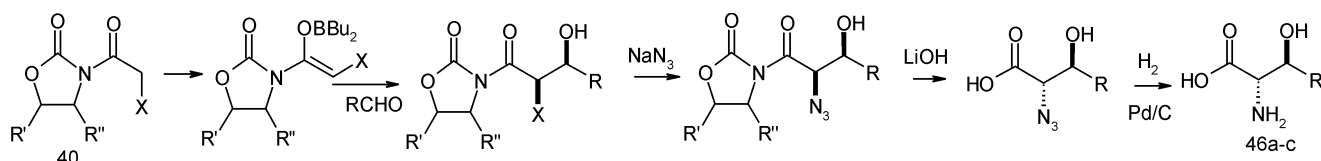


Схема 8



де: R' = H, Me ; R'' = Me, Bn; X = Cl, Br, NCO, R = Me (a), Me₂CH (b), Ph (c)

Схема 9

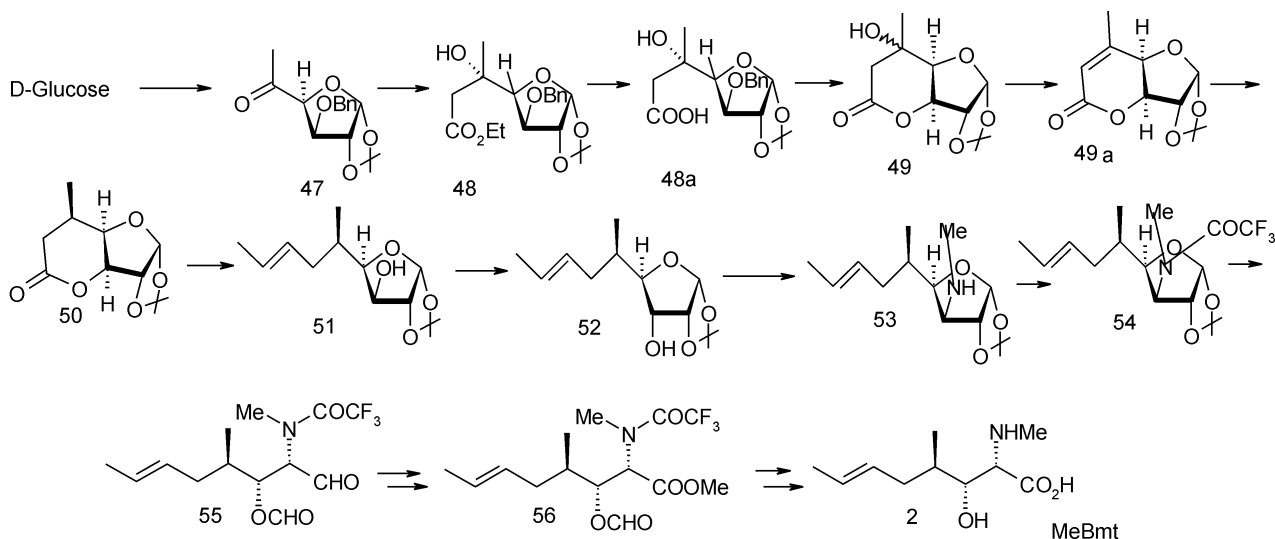


Схема 10

отримали новий лактон (50) теж з високим виходом. Маючи необхідну конфігурацію метильної групи, автори відновили лактон (50) DIBAL-H, і реакцією з трифенілфосфінетиленом в умовах Шлоссера [17] отримали алкенілглюкозид (51), із якого для формування необхідної конфігурації глікозидної OH-групи спочатку отримали D-алофуранозу (52). Дією метиламіну через 3-O-трифлат OH-групу в (52) замінили на MeNH-групу (53), її захистили та зняли ізопропіліденову групу з одночасним розкриттям фуранозного кільця і утворенням досить нестабільного альдегіду (55). Останній відразу окиснили реагентом Джонса до кислоти, яку перетворили за досить складною загальною схемою 10 на естер (56), котрий після гідролізу 2 N KOH дав MeBmt (2).

2. Синтез β-гідрокси-α-амінокислот за реакціями альдегідів із синтетичними еквівалентами гліцину. Утворення C-C зв'язку

Реакції альдегідів із гліциновими синтонами (похідними гліцину) і перетворення продуктів, що утворюються, є практично універсальною стратегією синтезу хіральних β-гідрокси-α-амінокислот. Так, у процесі дизайну (схема 11) одного з найпоширеніших синтетичних антибіотиків лоркарбефу (57) [18], який є аналогом природного цефалоспорину [19].

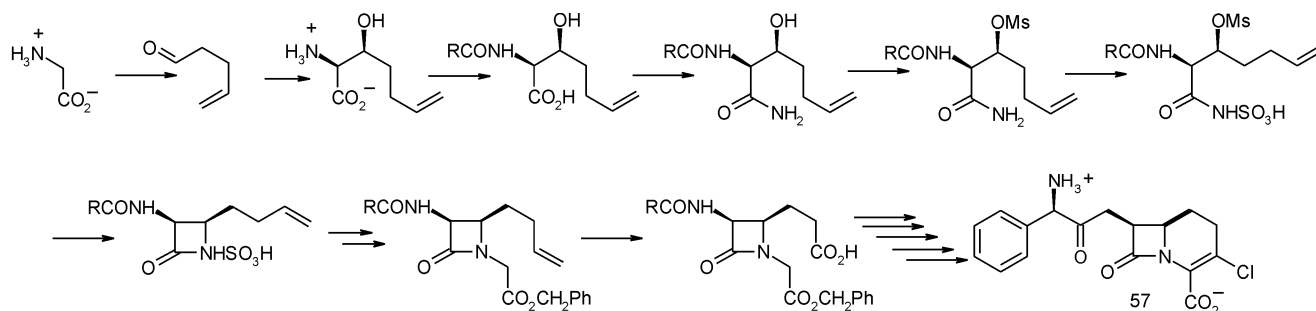


Схема 11

Б.Джексон зі співроб. [20] розробили нові стратегічні підходи до синтезу похідних низки нових β-гідрокси-α-амінокислот (58-66) (схема 12).

Для синтезу цих амінокислот автори використали серингідроксиметилтрансферазу (SHMT EC 2.1.2.1), яка в біологічних умовах викликає перетворення серину на гліцин [21], але може бути і каталізатором реверсних процесів, тобто прямого утворення хіральних β-гідрокси-α-амінокислот [22], наприклад, у альдольній реакції (схема 13) гліцину з аліфатичними альдегідами.

Відомий і альтернативний шлях до β-гідрокси-α-аміноадипінової амінокислоти (66) через реакцію (схема 14) гіпурової кислоти (67) з бурштиновим ангідридом [21].

Ефективним ензимним каталізатором альдольної реакції є L-треонінальдолаза (LTA) [23], виділена з *Candida humicola*, яка при конденсації гліцину з ацетальдегідом (схема 15) приводила до суміші L- та L-ало-треоніну у співвідношенні 7:93 з високим виходом.

Реакцію проводять, наприклад, шляхом додавання 1 ммоль альдегіду до попередньо приготовленої суміші 100 оптичних одиниць L-треонінальдолази, 15 мл водної HCl, 8,6 мг піридооксаль-5-фосфату, 400 мг KCl і 7,5 г гліцину з наступним перемішуванням протягом 16 год при температурі 30°C. Потім додавали етанол таким чином, щоб

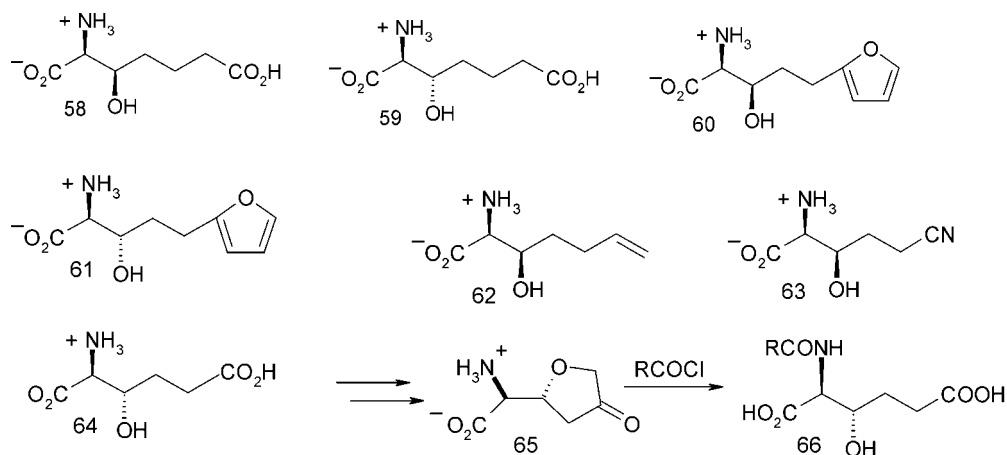


Схема 12

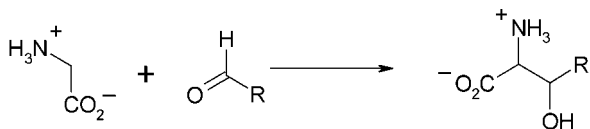


Схема 13

його концентрація сягала 75-85%, і суміш витримували впродовж 4-16 год при 4°C. У таких умовах з гліцином реагує широка низка насичених та ненасичених аліфатичних альдегідів з різними замісниками, хоча стереоселективність продуктів реакції не завжди висока, а співвідношення отриманих еритро- / трео-ізомерів залежить від хімічної структури субстрату. Таким чином, були синтезо-

вані такі β-гідрокси-α-амінокислоти (68-75) (схема 16).

Швидкість реакції знижується у випадку сполук з об'ємними замісниками біля альдегідної групи, наприклад, для бензальдегідів. Альдегіди з метильною групою та іншими малими замісниками в α-положенні переважно дають продукти з еритро-конфігурацією, тоді як ароматичні альдегіди приводять до переважного утворення трео-сполук.

Нещодавно автори [24, 25], власне, підтвердили ці висновки, показавши, що L- та D-треонінази катализують реакцію гліцину з альдегідами з результатами, які залежать від структури суб-

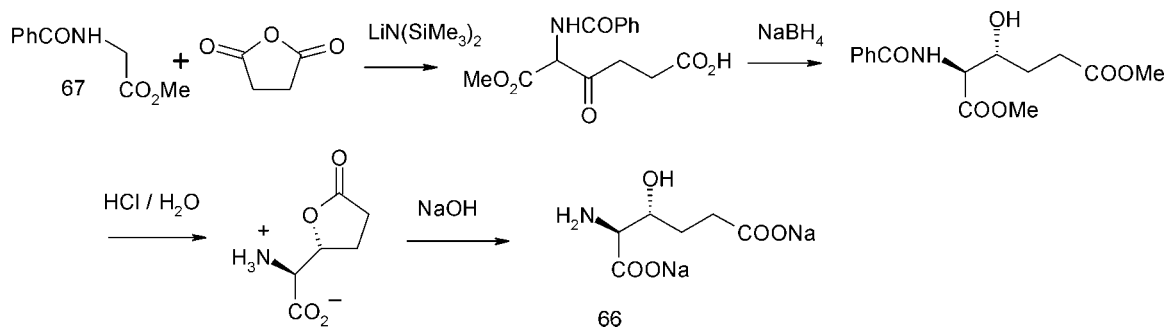


Схема 14

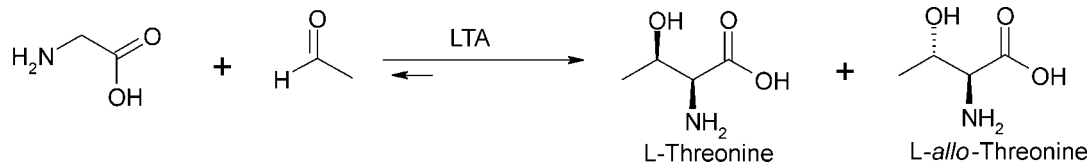


Схема 15

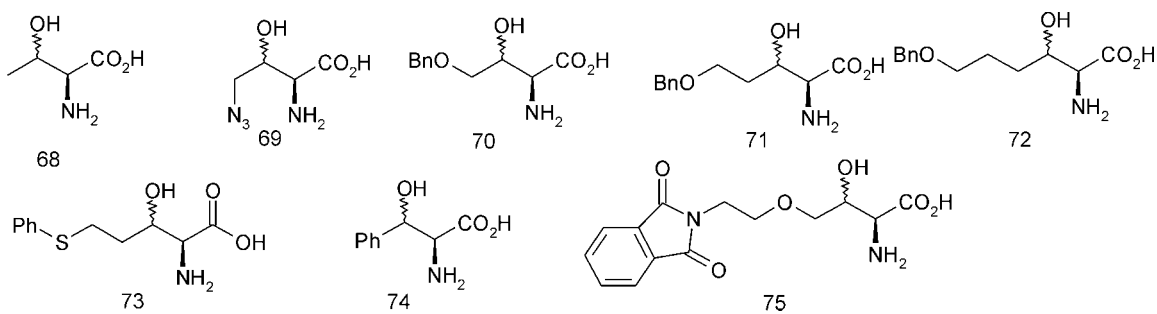


Схема 16

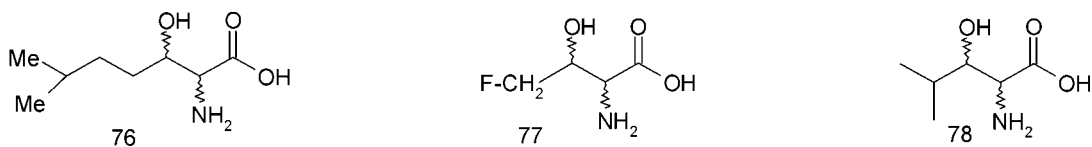


Схема 17

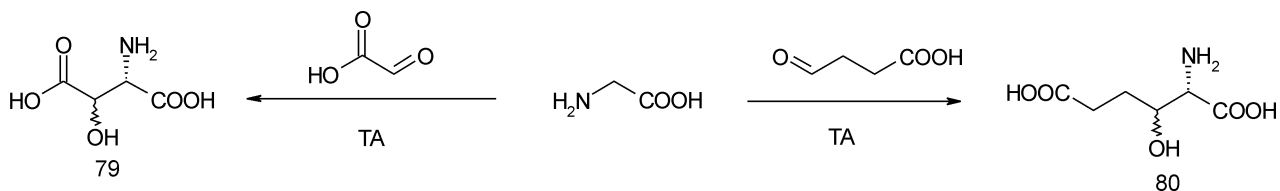


Схема 18

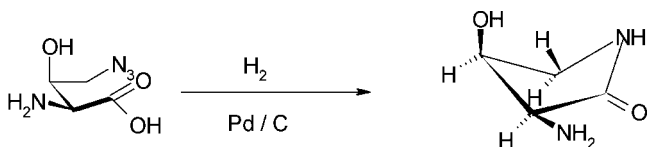


Схема 19

страту. Так, якщо β-гідрокси-α-амінокислоти, наприклад, 3-ізобутилтреонін (76) (хімічний вихід 94%) утворюються з високим виходом, то з низькою діастереоселективністю (de 10%) і навпаки, у разі високої діастереоселективності процесу, наприклад, для 3-фторометилтреоніну (77) (de 93%) його хімічний вихід не перевищує 50%, але частіше і хімічний, і стереохімічний виходи помірні. Наприклад, амінокислоту (78) отримали з виходом 55% і діастереоселективністю de 42% (схема 17).

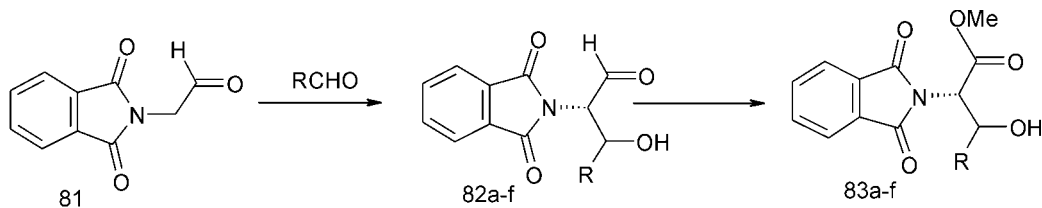
D-Треонінальдолаза показала кращу діастереоселективність у порівнянні з LTA на тій самій вибірці альдегідів. Цікаво, що ензим зовсім не каталізує реакцію з октаналем та вищими альдегідами.

Треонінальдолаза (TA) з культури *E. coli* була використана також як каталізатор реакції гліцину з альдегідами, які містять карбоксильну функцію. Найкращий результат був одержаний в реакції з гліоксиловою кислотою (схема 18), де вихід 2-(S)-аміно-3-(R,S)-гідроксібурштинової кислоти (79) склав 67% із співвідношенням 1:1 еритро- / треопімерів [26].

Наявність азидогрупи в 4-азидо-3-гідрокситреонінах (69) або інших функцій дозволяє використовувати такі амінокислоти як перспективні прекурсори для синтезу багатофункціональних органічних сполук, наприклад, лактамів і навіть аміноазоукрів (схема 19).

Слід зазначити, що β-гідрокси-α-амінокислоти є схильними до ретроальдольного розщеплення, яке може супроводжувати пряму реакцію гліцину з альдегідами. Тому вихід кінцевих продуктів суттєво залежить від умов і часу проведення процесів з використанням альдолаз. Так, нова серингідроксиметилтрансфераза з *Streptococcus thermophilus* та альдолаза TA з *Escherichia coli* (LTA), використані в реакціях гліцину з N-Cbz-аміноальдегідами та Cbz-гідроксіяцетальдегідом, після підбору реакційних умов показали непогану конверсію 34-68% та співвідношення діастереомерів 30:70 при температурі 4°C. Перебіг ретроальдольної реакції у цих умовах не спостерігався [27, 28]. Моделювання альдольної конденсації, що каталізується альдолазами, із застосуванням проліну та деяких пептидів ініціювало численні дослідження каталітичних стереоселективних альдольних та інших реакцій під дією органічних каталізаторів, що свідчить про перспективність хімічного моделювання дії певних ензимів в органічному синтезі. На схемі 20 наведено альдольну реакцію N-захищеного альдегіду (81) з рядом інших альдегідів, яка каталізується L-проліном [29, 30]. Окиснення альдолів (82) приводить до очікуваних N-захищених анти-α-аміно-β-гідроксикислот (83) з високою енантіо- та діастереоселективністю і хімічним виходом 62-93%.

Така альдольна конденсація, що проходить у присутності органокаталізаторів, є досить чутливою до структури субстратів та будови каталізаторів. Вважається, що ключовою стадією каталітичного процесу є перетворення фталілгліцинальдегіду (81) на енаміни проліну або імінієві інтермеда і може відбуватися за двома маршрутами (A і B) (схема 21).



R = Me₂CH- (a), Et₂CH- (b), n-Bu₂CH- (c), c-C₅H₉- (d), c-C₆H₁₁- (e), (MeO)₂CH- (f)

Схема 20

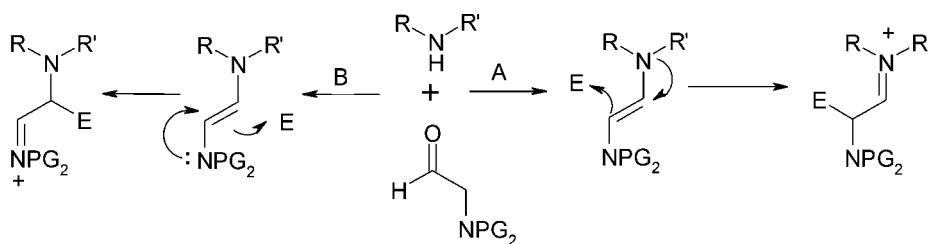


Схема 21

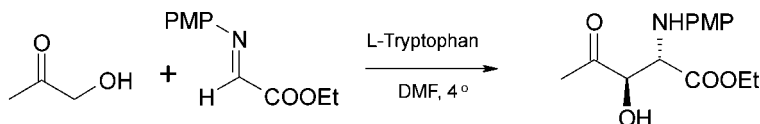


Схема 22

Якщо аміногрупа в гліцинальдегіді захищена фталевим англідом, то реакція (схема 20) перебігає винятково за “А”-маршрутом, а отримані інтермедіати далі реагують з іншими альдегідами, утворюючи похідні аміногідроксикислот. Можливості такого органокаталітичного процесу [31] тільки починають розкриватися. Так, нещодавно С.Барбас [32], застосувавши триптофан (20 мол. %) як каталізатор альдольної конденсації гідроксіацетону з захищеним іміном гліоксилової кислоти (схема 22), отримав відповідну β-гідрокси-α-амінокислоту з виходом 67% у співвідношенні анти / син 2:1 та високою оптичною чистотою анти-стереомера (96% ee).

Та незрівнянно частіше, як і взагалі в органічному синтезі, каталізаторами альдольних реакцій служать численні неорганічні та органічні основи і, особливо, металокомплексні сполуки. Правда, у цих випадках потрібні більш реакційноздатні і складніші за структурою гліцинові еквіваленти. Власне, хімія альдольних реакцій, які приводять і до синтезу гідроксіамінокислот, в основному зводиться до дизайну таких гліцинових еквівалентів, які б добре реагували з альдегідами або їх похідними, часто утворюючи внаслідок багатостадійних перетворень β-гідрокси-α-амінокислоти з високими енантіо- або діастереоселективністю та хімічним виходом. Так, синтез першого члена гомологічного ряду β-гідрокси-α-амінокислот D-серину (90) був зреалізований складним і

багатостадійним перетворенням за схемою 23 захищеного 2-гідроксипропіоналю (84) [33]. За цією схемою азадієн (87), отриманий взаємодією *N*-триметилсиліліміну (85) з (*S*)-(+)-(2'-оксо-4'-феніл-3'-оксазолідин-3'-іл)-ацетилхлоридом (86) гетерореакцією Дільса-Альдера з формальдегідом у присутності BF₃ [34], перетворювали на оксазинанон (88) з виходом 41% у розрахунку на вихідний альдегід (84). Після відщеплення літієм у рідкому аміаку оксазолідинового кільця з отриманого (вихід — 65%) прекурсора (88) та гідролізу HCl виділяли цільовий продукт D-серин (90) практично з кількісним виходом.

Подібна схема була використана і для стереоселективного синтезу всіх 4 стереоізомерних треонінів [35]. Похідні β-гідрокси-α-амінокислот з високими виходами (73-85%) утворюються при УФ-опроміюванні суміші кетоксимів (91) з бензофеноном у середовищі спиртів, які в таких умовах генерують α-алкоксирадикали і приєднуються до C=N зв'язку (схема 24), утворюючи похідні важливих β-гідрокси-α-*N*-амінокислот з аміногрупою біля четвертинного α-атома вуглецю (92-94) [36].

При введенні у цю реакцію складнішого субстрату — кетоксиму (95), отриманого як проміжний продукт у синтезі ноїриміцинів [37], іншим авторам [38] удалося дещо спростити перший тотальний синтез миріоцину (*Myriocin*) [39], виділеного з грибів *Myriococcum albomyces*. Для цієї мети був застосований спосіб подальшого пере-

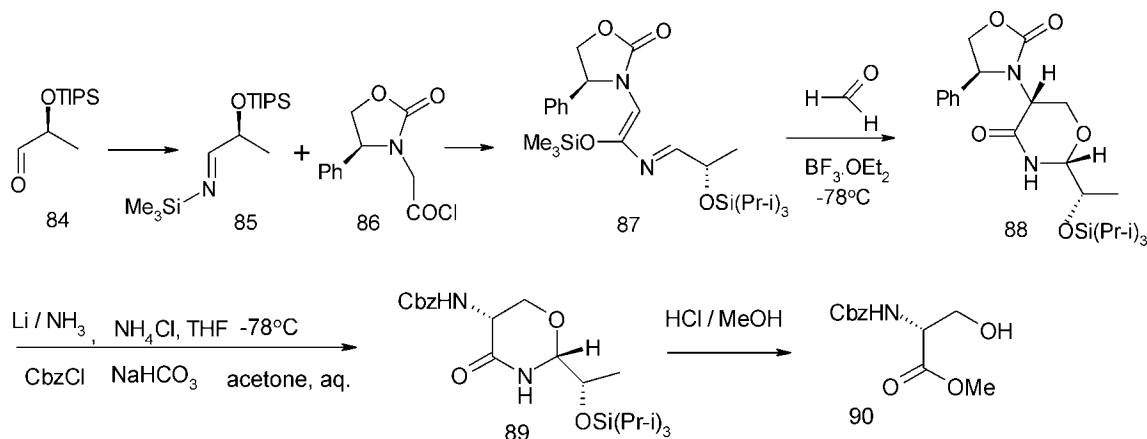


Схема 23

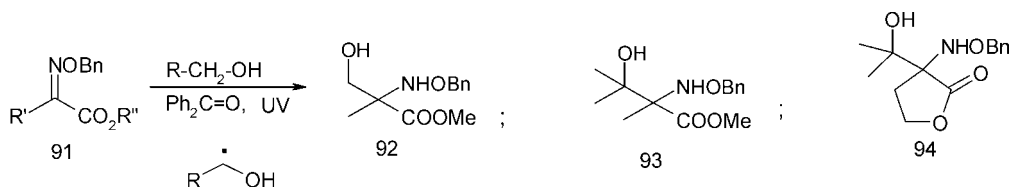


Схема 24

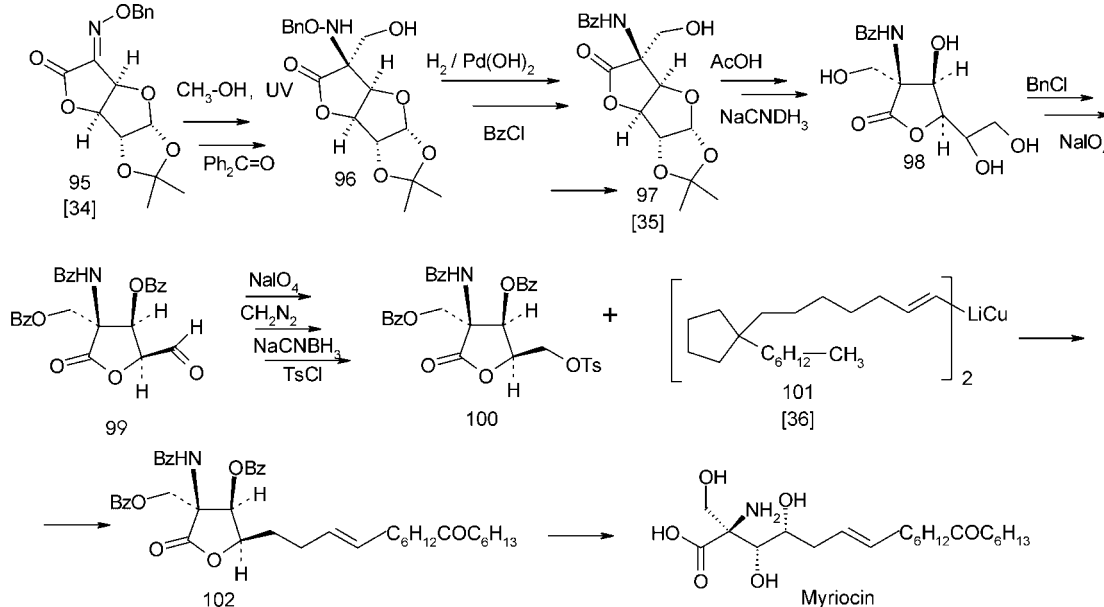


Схема 25

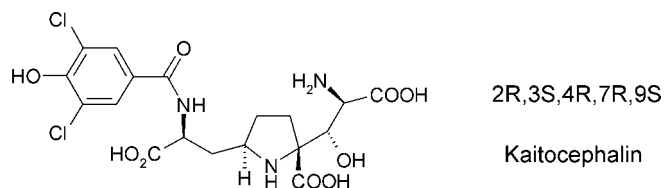


Схема 26

творення аддукту кетоксиму з метанолом (96) за методикою А.Рама Рао [40], відповідно, за спрощеною загальною схемою 25.

Оскільки миріоцин за своїми імуносупресантними властивостями у 10–100 разів ефективніший, ніж циклоспорин, власне це і послужило причиною широкого пошуку зручніших і простіших способів його отримання. Недивлячись на те, що миріоцин за структурою відноситься до β-гідрокси-α-амінокислот, детально зупинятися на кожному з відомих способів його синтезу немає можливості, але треба відзначити, що найбільш успішними серед них є його отримання з 2-деокси-D-

глюкози [41], а також підходи, використані у процесі розробки загальної стратегії синтезу сфінгофунгінів [42, 43] та ін. Іншим потужним інгібітором загибелі нейронних клітин, який діє як антагоніст рецепторів *N*-метил-*D*-аспарагінової кислоти (NMDA) та комплексу α-аміно-β-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової/каїнової кислот (AMPA/КА), є кайтоцефалін (*Kaitocephalin*), виділений з *Eupeicillium shearii* PF1191 [44] (схема 26). Для його дизайну автори [45, 46] використали альдольну реакцію Li-еноляту лактону Зеєбаха (103) [47] з альдегідом Гарнера (104) [48] в THF при 78°C, яка привела до суміші син- і анти-спиртів (105) (58%, 105a/105b = 2:3). Мінорний за кількістю продукт (105a) окисненням та наступним відновленням перетворювали на потрібний діастереомер (105b). З останнього внаслідок трансацилювання, розщеплення диметилкоксазолінового кільця і вивільнення первинної гідроксильної групи отримали проміжний продукт (106) з 84% виходом за підсумком трьох стадій. При розкритті

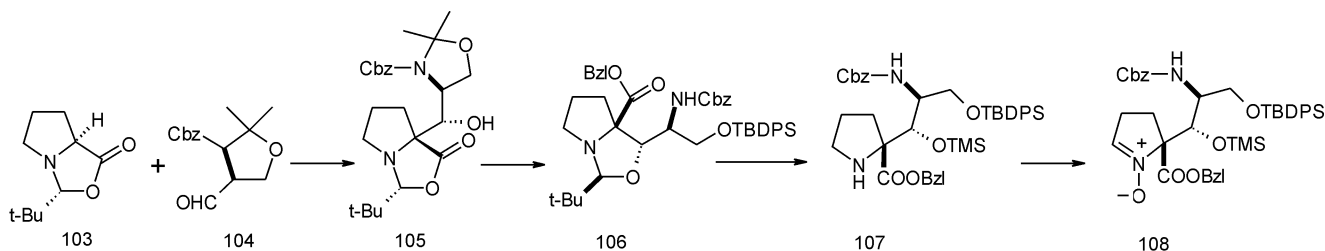


Схема 27

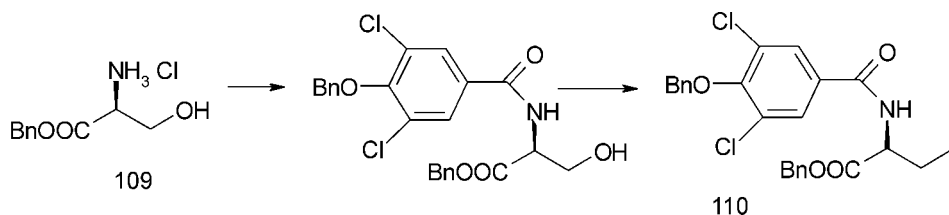


Схема 28

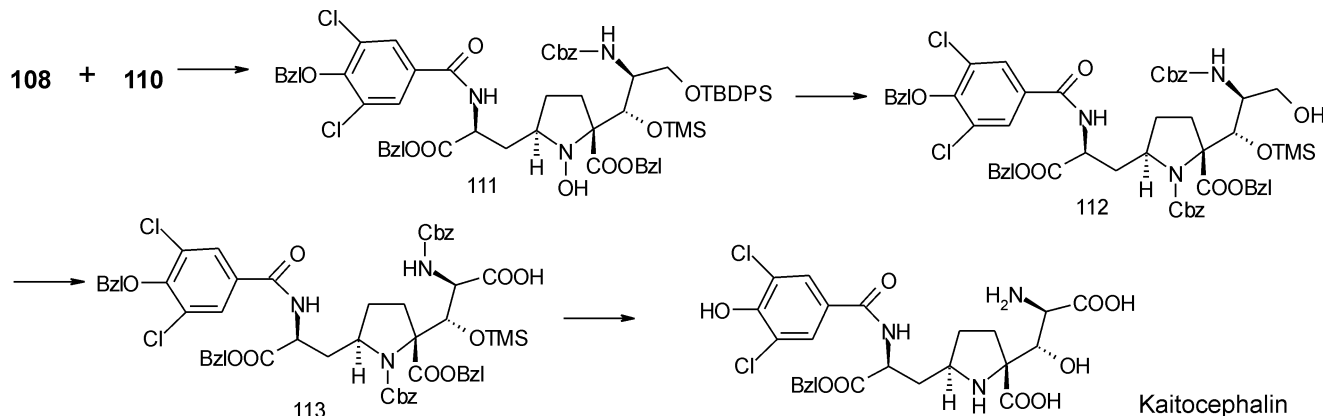


Схема 29

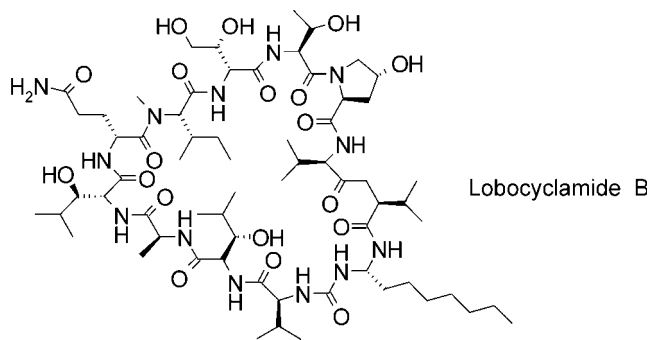


Схема 30

оксазолінового кільця в (106) 80%-ною AcOH і захисті вторинної OH -групи утворився етер (107) з виходом 96%. Наступне окиснення його за допомогою системи MeReO_3 -карбамід- H_2O_2 [49] приводить до нітрону (108) (схема 27), який є першим основним структурним блоком для дизайну кайтоцефаліну.

Другий прекурсор (110) для отримання кайтоцефаліну синтезували з хлорідату бензилового естеру *L*-серину (109), після його ацилювання 4-бензилокси-3,5-дихлорбензойною кислотою у присутності Et_3N , традиційним заміщенням гідроксильної групи на йод за схемою 28.

При дії на екімолекулярну суміш нітрону (108) та йодиду (110) в THF у присутності цинку та CuI ультразвуку утворюється похідна гідроксиламіну (111) як єдиний епімер, стереохімію якого було встановлено раніше [45]. Відновленням (111) цинком у присутності NH_4Cl отримали вторинний амін, а з нього — первинний спирт (112) з виходом 45% у підсумку за двома стадіями. Поступове окиснення (112) за допомогою 4-метокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидиніл-*N*-оксиду (4- MeO -TEMPO)

і гіпохлоритом [50] привело до кислоти (113) з виходом 86%, зняттям з якої захисту гідруванням на $\text{Pd}(\text{OH})_2$ отримали синтетичний кайтоцефалін (схема 29), ідентичний натуральному:

Незрівнянно складнішим за структурою та стереохімією є декапептид лобоцикламід (*Lobocyclamide*), виділений з *Lyngbya confervoides* [51], який має у своїй структурі п'ять β -гідрокси- α -амінокислот, включаючи два треоніни, один γ -гідрокситреонін і два β -гідроксилейцини (118) (схема 30).

Синтезу цих дуже важливих амінокислот, які також є у структурах багатьох інших природних пептидів, антибіотиків та вітамінів [52], дослідники приділяють багато уваги, розвиваючи, у першу чергу, каталітичні методи утворення C-C зв'язків. Результати досліджень показують, що найперспективнішими субстратами для таких реакцій є основи Шифа (114), отримані з бензофенону та, головним чином, естерів найдоступнішої амінокислоти — гліцину, які здатні енолізуватися в основному середовищі [53]. Так, Дж.Макміланд зі спів. [54] показали, що при дії ізо-бутиралю на літійенолят естеру *N*-(дифенілметиліден)-гліцину (115) отримують суміш (1:1,8) рацемічних трео-оксазолідинів (116) і еритро-іміну (117) з виходом 78% (схема 31). При проведенні реакції у толуолі з використанням основи *n*- $\text{BuLi}/(-)$ -спартеїн дещо зменшується вихід (до 67%), але зростає діастереоселективність (2:1), відповідно. Гідроліз та наступний гідрогеноліз приводять до (+)-(2*R*,3*S*)- β -гідроксилейцину (118) і (-)-(2*R*,3*R*)- β -гідроксилейцину (119).

У цих умовах з основою (115) реагує низка наступних альдегідів: $\text{CH}_3)_2\text{CHO}$, $\text{BnO-CH}_2\text{CHO}$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CHO}$, цикло- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CHO}$, PhCHO , 2-нафтил- і 2-фурилальдегіди. Сумарний вихід продуктів реакції сягає 70%, але їх стереоселектив-

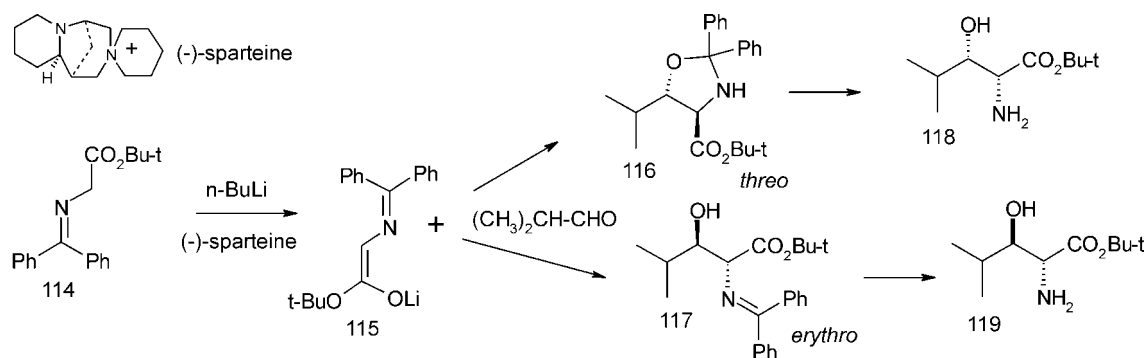


Схема 31

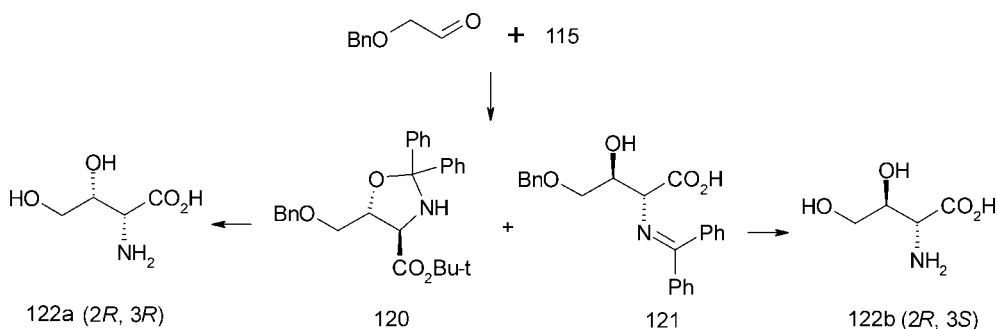


Схема 32

ність залишається невисокою (єе 50-60%). Для синтезу γ -гідрокситреонінів (122а, 122b) у реакцію з іміном (115) вводили бензилглюксаль (схема 32), отримані продукти реакції (120) і (121) гідролізували CF_3COOH (TFA), захисні групи знімали гідруванням на Pd/C.

Ди- та тригідроксіамінокислоти можна синтезувати і шляхом багатостадійного перетворення D-манітолу або його діацетоніду (123) (схема 33) [55] через стадії утворення D-гліцеринальдегіду (124) [56] і ацилювання його основи Шифа (125) бензилоксіацетилхлоридом. Утворений цис- β -лактам (126) після зняття захисту з OH-групи (HCO_2NH_4 , Pd/C, 130°C , EtOH) і розкриття β -лактамного кільця (127) дає віцинальний діол (128) з 90%-ним виходом. Дебензилуванням (128) і повторним захистом

аміногрупи отримали прекурсор (131), який після гідролізу TFA в метанолі привів до γ -гідрокситреоніну (132) [57].

Ацетонід γ -гідрокситреоніну (134) трохи раніше [58] отримали ацетиленуванням нітрону ацетоніду гліцеринового альдегіду (133) з подальшим перетворенням за схемою 34.

Окисненням триацетоніду D-арабінози (135) [55] отримували альдегід [57], основу Шифа (136) якого, як і в попередньому випадку (схема 33), ацилювали бензилоксіацетилхлоридом, що привело до β -лактаму (137), селективне деацетонування якого AcOH дало дигідрокси- β -лактам (138). Його окисненням до альдегіду (139) і відновленням до спирту (140) з наступним захистом OH-групи відновленням LiAlH_4 розкривали β -лактам-

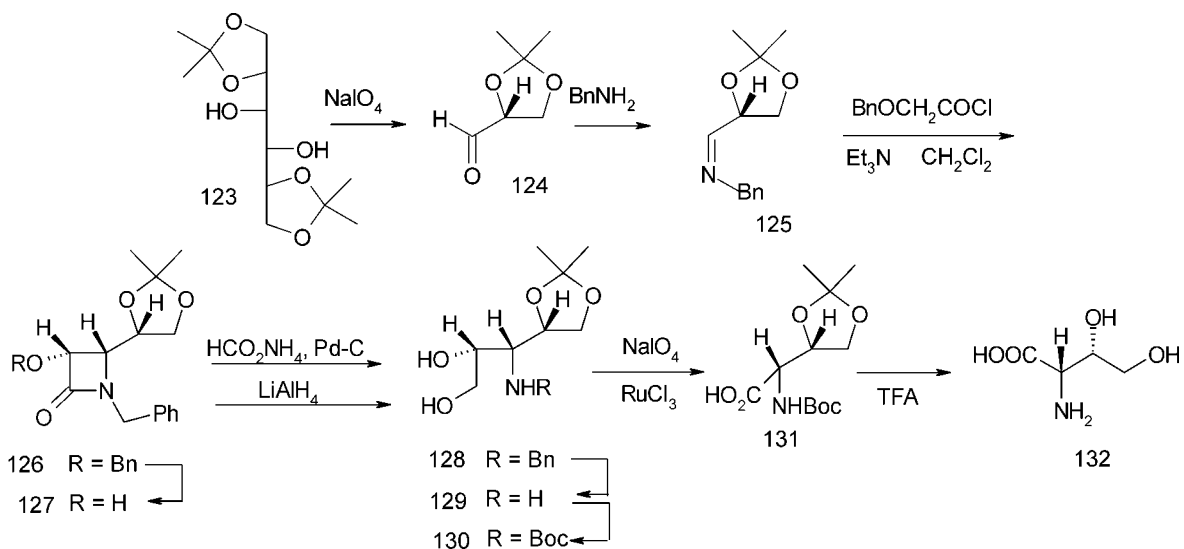


Схема 33

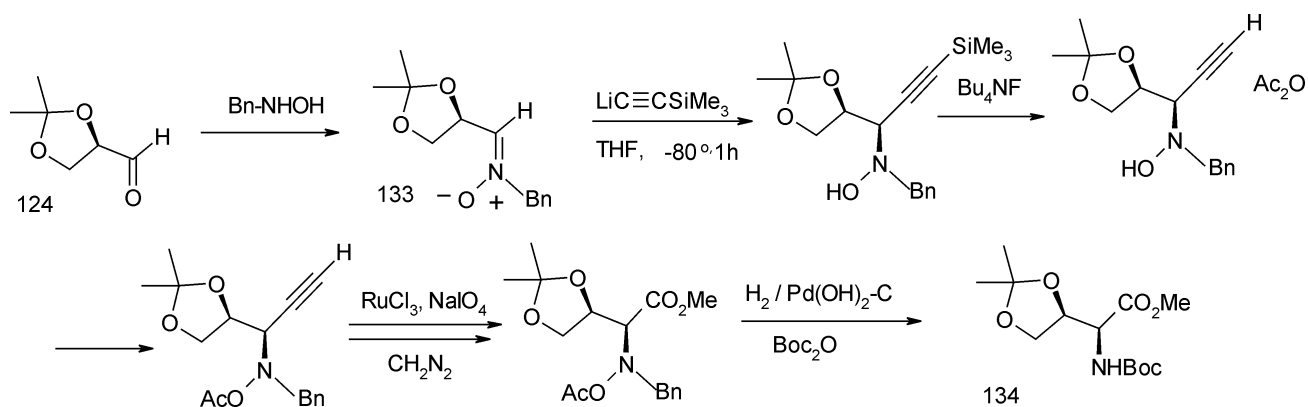


Схема 34

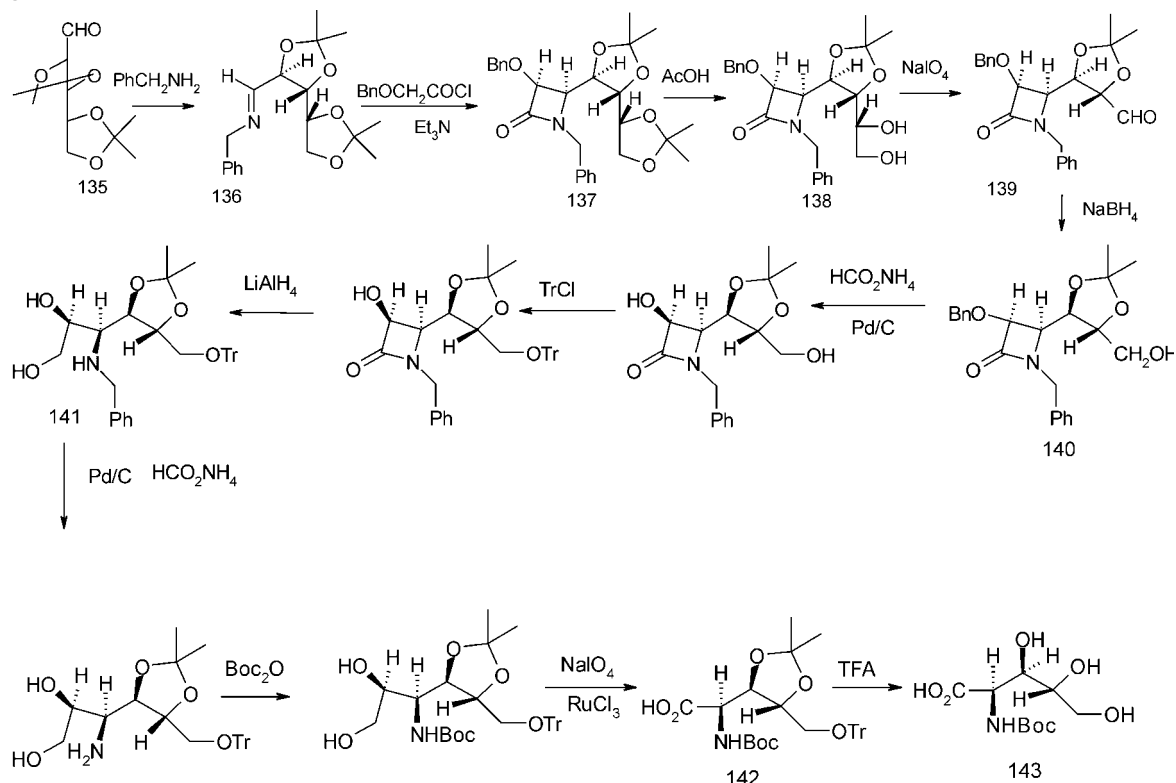


Схема 35

не кільце і отримували діол (141). Гідратування та окиснення (NaIO_4 , RuCl_3 , CCl_4 , H_2O) цього діолу (схема 35) привело до попередника (142), а після його гідролізу — до тригідроксіамінокислоти (143).

Амінокислота (143) є дзеркальним відображенням природної (+)-(2*S*,3*S*,4*S*)-3,4,5-тригідроксіпентанової (поліоксамової) кислоти (144), яка входить до структури поліоксину (145) [59, 60] (схема 36).

На прикладі реакції *t*-Bu-гліцинатобензофеніміну (146) та гідрокоричного альдегіду (147) автори роботи [61] показали, що використовуючи доступні похідні (149-151) [62, 63] алкалоїду цинхоніну (схема 37) у гомогенних умовах, на відміну від застосування їх у міжфазному каталітичному синтезі амінокислот, описаному К.Маруока зі співр. [64, 65], з високим виходом утворюються син-β-гідрокси-α-амінокислоти типу (148) ($\text{ee} = 80\%$)

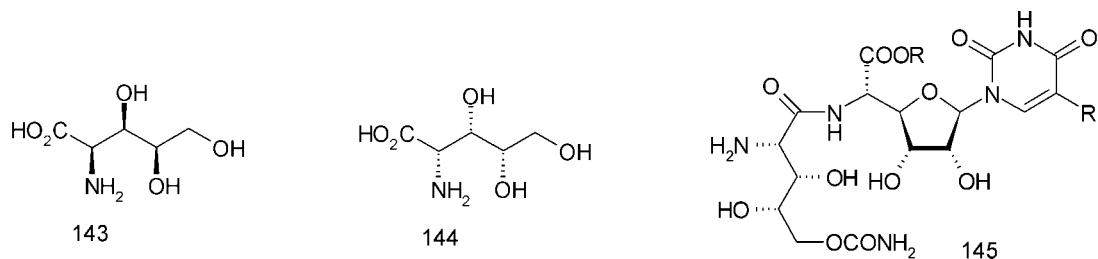


Схема 36

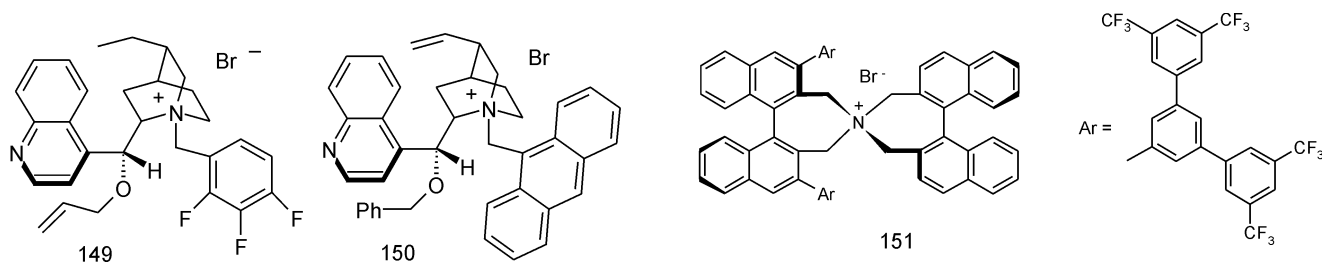


Схема 37

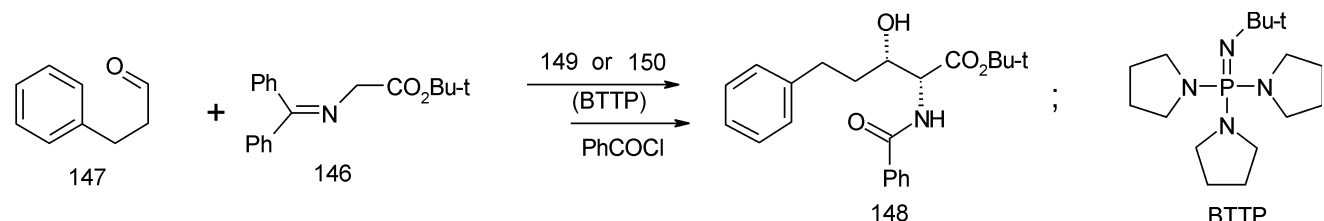


Схема 38

при проведенні реакції (схема 38) у присутності основи (BTTP, 2,5 еквівалента) (схема 38).

Одночасно утворюються і анти-β-гідрокси-α-амінокислоти, але їх вихід дещо нижчий, а енантіоселективність не перевищує 30%. Аліфатичні альдегіди, зокрема, ізо-бутираль, у цих умовах з основами Шифа (146) практично не реагують. Для синтезу β-гідрокси-α-амінокислот альдольною реакцією з гліциновим синтоном (146) М.О'Доннелл [66] запропонував використовувати міжфазний катализ. Оптимізація умов показала, що процес доречно проводити при двократному надлишку альдегіду, в толуолі при 0°C і у присутності водного NaOH і 2 мол % хіральної C₂-симетричної амонійної солі (*R,R*)-151 як міжфазного переносника. Таким способом було одержано понад 10 β-гідрокси-α-амінокислот з виходами 70-80%, співвідношенням анти / син ізомерів 96:4 і з високою чистотою анти-стереомерів (97-98% ee) [67, 68]. Дещо раніше М.Горікава [69] запропонував методику отримання, головним чином, син-гідроксилейцину (153) з виходом 70% і ee 95% взаємодією захищеного енолу (152) з ізобутиралем (схема 39) в умовах міжфазного каталізу з використанням *N*-антраценілпохідної цинхоніну (150).

Інші альдегіди (R-CHO, R = цикло-C₆H₁₁-, n-C₆H₁₁-, 3-Cl-C₃H₆-, PhC₂H₄-, i-Bu) дають не

гірші результати за сумарним виходом суміші діастереомерів син/анти при їх практично рівному співвідношенні, але з нижчою стереоселективністю. Отримані цим способом похідні 6-хлоро-3-гідрокси-2-амінокапронової кислоти (154) було використано для синтезу (схема 40) 3-гідроксипіпеколінових кислот (155a, 155b) та тетрагідрофурілгліцинів (156a, 156b) [69].

Цинхонінові солі, подібні до катализатора (150), були використані для синтезу β-гідрокси-α-амінокислот з оригінального гліцинового синтону — α-дізоестеру, який в реакції з альдегідами в толуолі при -40°C в лужному середовищі (RbOH) дає відповідні α-дізо-β-гідроксиестери (схема 41) з високими хімічними виходами та помірною енантіоселективністю (33-80% ee) [71]. Застосування NaOH або KOH показало погану енантіоселективність при високих хімічних виходах, що обумовлено конкурентною ретроальдольною реакцією. Одержані дізо-гідроксиациди дали були перетворені на β-гідрокси-α-амінокислоти та β-гідрокси-α-гідразинокислоти.

Аналогічні перетворення (схема 42), спрямовані на отримання естерів син-(159) і анти-(160) треонінів, М.Шибасакі зі співр. [71] проводили у присутності гетеробіметалевих асиметричних лантанових комплексів з лужними металами (157) на основі байнолу (M₃[La(*S*-binol)₃]) [72].

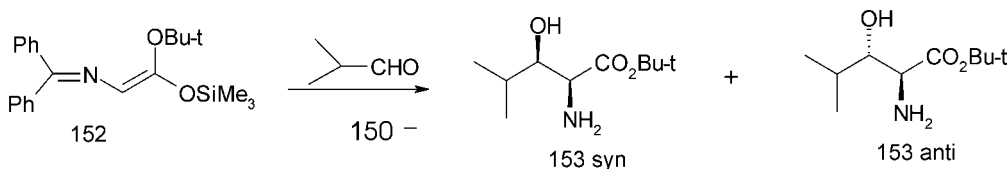


Схема 39

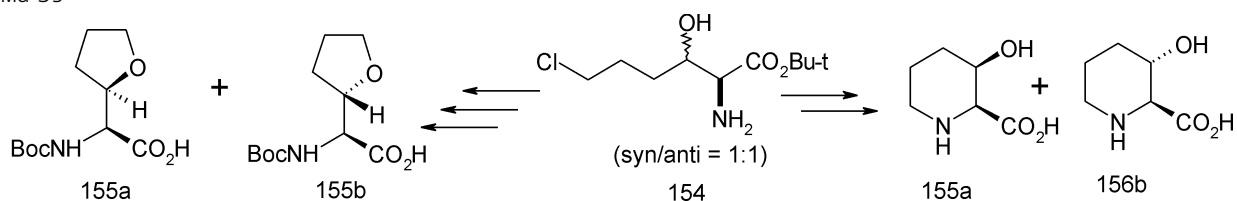


Схема 40

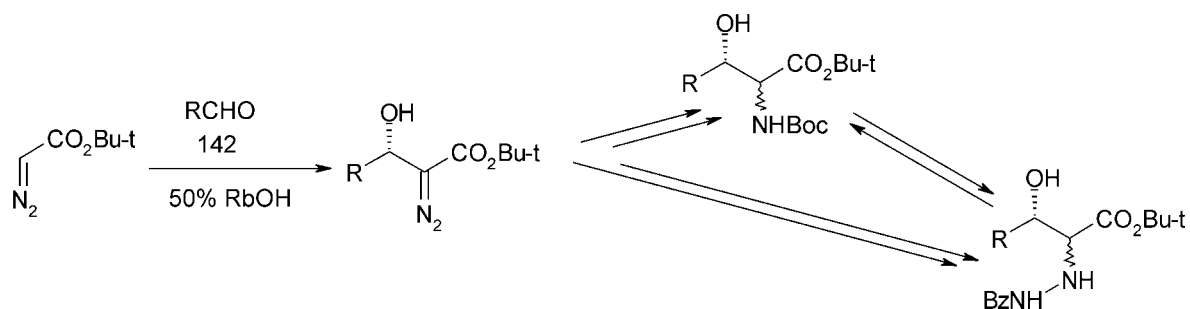


Схема 41

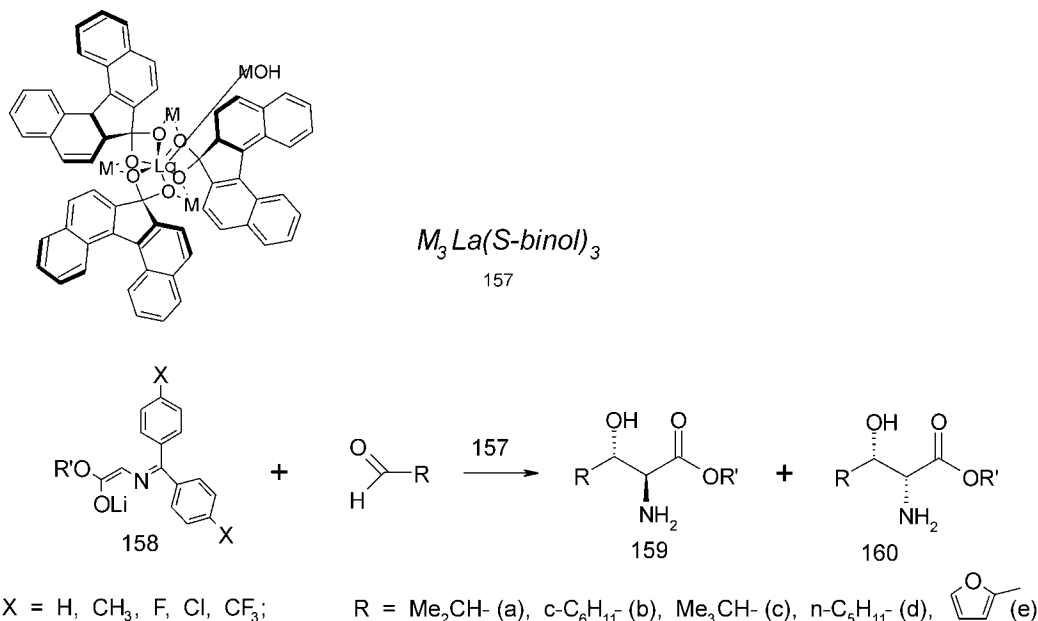


Схема 42

Реакція була всебічно вивчена з метою виявлення впливу на вихід і стереоселективність β-гідрокси-α-амінокислот природи металу (*M*) у лантановому комплексі (157) і структури радикалів в естерній групі (*R'*), замісників (*X*) в ароматичних ядрах основ Шифа (158) [73], радикалу в альдегідах (*R*), природи розчинників і температури. Вихід в оптимальних умовах (*M* = Li, *R'* = *t*-Bu, *X* = Cl, TГФ, -40°C) становить 71-93%, співвідношення анти / син 59-86 / 30-41, ee анти-ізомера 40-70%, ee син-ізомера 1-18%.

Досить ефективним каталізатором для альдольного приєднання альдегідів до енольної системи подвійних зв'язків Me₃Si-еноляту гліцину (161) (схема 43), отриманого з трифторацетилгліцину [74], виявився хіральний цирконієвий комплекс (Zr-catalyst) із 10%-мольних (*t*-BuO)₄Zr, 12%-мольних BINOL / I₂ [75, 76].

У реакцію вводилися різноманітні ароматичні альдегіди (*R* = Ph, 3- та 4-MePh, 3- та 4-ClPh,

3-MeOPh, 2,5-(MeO)₂Ph, 2-нафтил-, 2-фурил- та ін.). У всіх випадках загальний вихід гідрокси-амінокислот (162), які представляють собою суміш анти / син ізомерів = 87-94 : 8-20, становить 81-93%. Енантіомерна чистота анти-ізомерів ee 90-97%. Необхідно відзначити, що такі високі показники досягнуто тільки при повільному (8-10 год) додаванні цирконієвого комплексу до реакційної суміші при температурі 20°C. Трифторацетилгліциновий синтон можна легко одержати у великій кількості, він добре зберігається, і трифторацетильна група легко знімається з кінцевих продуктів реакції або використовується як захист NH₂-функції для подальших перетворень. Нарешті цю методологію було використано для синтезу L-еритро-сфінгозину (164) [77, 78]. Сфінгозини є боковими ланцюгами в сполуках сфінголіпідів, що входять до структури клітинних мембран [79, 80]. У цьому синтезі (схема 44) похідна β-гідрокси-α-амінокислоти (163) отримана з виходом 95%

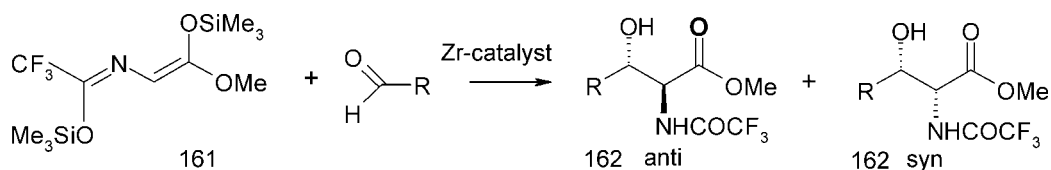


Схема 43

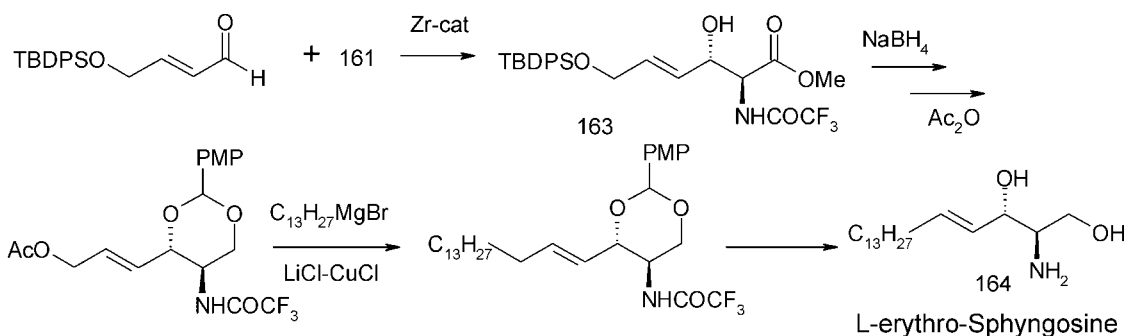


Схема 44

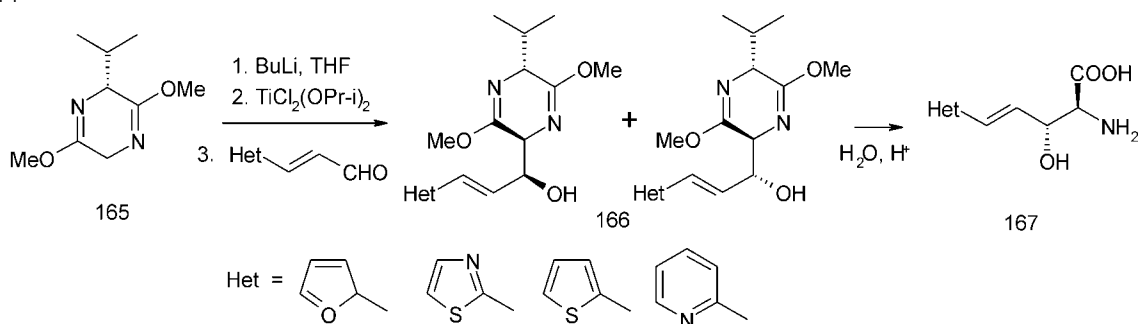


Схема 45

при відношенні анти : син = 80:20 і з високою оптичною чистотою анти-ізомера ee 97%.

Синтез гідроксіамінокислот часто ґрунтується на застосуванні реагента Шолкопфа — 2,5-дигідро-3,6-диметокси-2-ізопропілпіразину (165) [81] як індуктора хіральності, (R)- та (S)-енантіомери якого є комерційно доступними та під дією сильних основ утворюють біс-лактимний карбаніон [82]. Останній був використаний для одержання, наприклад, β-гетарил-β-гідрокси-α-амінокислот.

Реакція (схема 45) піразину (R)-(165) з α,β-ненасиченими гетарилальдегідами в присутності BuLi та (i-PrO)₂TiCl₂ при -78°C приводять до утворення з помірними виходами, але з високою діастереселективністю (dr 80:20) відповідних гідрокси-аддуктів (166), з яких кислим гідролізом одержують ненасичені δ-гетарил-β-гідрокси-α-амінокислоти (167) [83].

Оксазінон (168a), отриманий з (1S,2S,5S)-2-гідроксипінан-3-ону та гліцину, також може бути джерелом хіральної індукції в альдольній конденсації в процесі синтезу β-гідрокси-α-амінокислот. У реакцію (схема 46) також можна вводити гліциновий синтон (168b) з вільною OH-групою. Оксазиноновий цикл далі розщеплювався безводним HF у анізолі, а амінокислоти (169) виділялися у вигляді гідрохлоридів.

Ю.Білоконь зі співроб. [84, 85] використовували високу кислотність α-протону у хіральному комплексі нікелю (170) з хіральним лігандом (S)-BPB (173), отриманого на основі гліцину та бензофенону [86], який в умовах високого рН легко реагує з аліфатичними альдегідами з асиметричною індукцією, утворюючи новий комплекс (171) з S-конфігурацією (схема 47). Після кислотного гідролізу (171) дає син-β-гідрокси-α-амінокислоти (172) з високими виходами (60-96%) та високою енантіоселективністю (ee 94-99%). Хіральний ліганд (173), другий продукт гідролізу, знову можна використати як вихідний для утворення нікелевого комплексу при повторному застосуванні.

Відомо, що гідантоїни часто виступають вихідними сполуками для синтезу амінокислот. Ця здатність була використана в синтезі (2R,3S,4R)-3,4,5-тригідроксинорваліну з N,N-добензилгідантоїну (174) та D-гліцеринальдегіду як асиметричного індуктора під дією LiHMDS. Реакція (схема 48) перебігає з високим хімічним виходом та непоганою стереоселективністю (співвідношення епімерів по C-атому гідантоїнового циклу 80:20). Гідролітичне розщеплення діоксаланового кільця концентрованою НІ дає очікувану гідроксіамінокислоту (175) з виходом 48% [87].

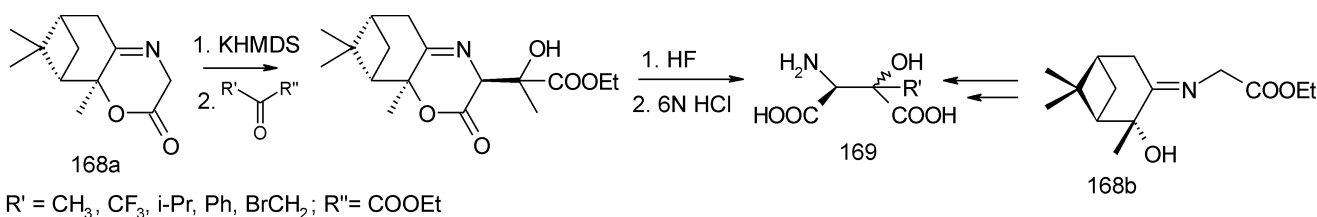


Схема 46

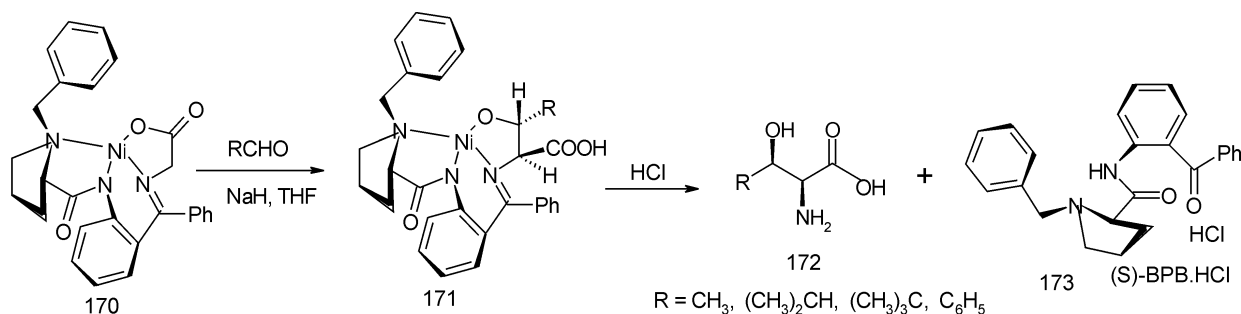


Схема 47

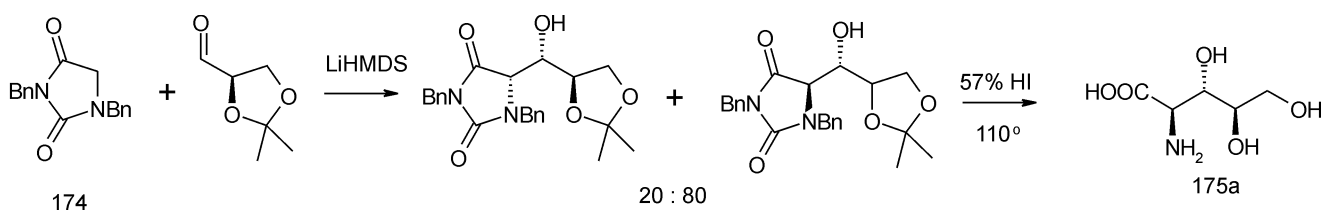


Схема 48

Для такої реакції також можна використати і трициклічний імінолактон (176) — похідну камфори. Реакція (схема 49) з D-гліцеральдегідом під дією LDA та з добавкою LiCl перебігає з високою діастереоселективністю та хімічним виходом, а зняття ацетонідного захисту легко здійснюється разом з вилученням хірального індуктора [88].

Близькими за кислотністю C-H зв'язку до гліцинових основ Шифа (146, 152, схеми 38, 39, відповідно) є естери N,N-добензилгліцину (165) [89]. Виявилось, що ці продукти в сильно основних середовищах (NaH, LDA, NaHMDS) та у присутності краун-етерів у розчинах ГМФТА або ТГФ реагують з альдегідами, що було використано у багатостадійному синтезі аналогів нового антибіотика з родини нуклеозидопептидів, мураяміцину (*Murayamycin*) [90] (схема 50).

Автори [91] розробили синтез похідних β-фурилзаміщених (5R,6R)- і (5R,6S)-серинів (182a,

183a) [92] як аналогів інтермедіатів (177), необхідних для дизайну мураяміцину. Для цього на прикладі взаємодії (схема 51) рибозилальдегіду (179) [93] з нехіральним естером добензилгліцину (178) було показано, що кращі результати (вихід 92%) отримують при використанні LDA в ТГФ при 78°C. З отриманої нероздільної суміші діастереомерів (180a:181a = 4:1) після гідрування виділили похідні амінокислот з вільними NH₂-групами (182a) і (183a). Виявилось, що реакція (179) і гліцину (178b) з двома (S)-α-метилбензильними замісниками біля атома азоту приводить тільки до (5R,6S)-діастереомера (181b) з виходом 76% (182b/183b = 1:99); натомість реакція (178c) з двома (R)-α-метилбензильними замісниками показала невисоку стереоселективність (182c/183c = 2,5/1).

Стереохімічні результати цієї конденсації пояснюються геометрією відповідних проміжних станів з координацією Li-еноляту з фенольним кіль-

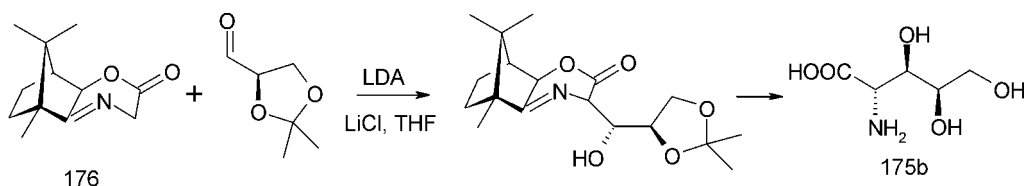


Схема 49

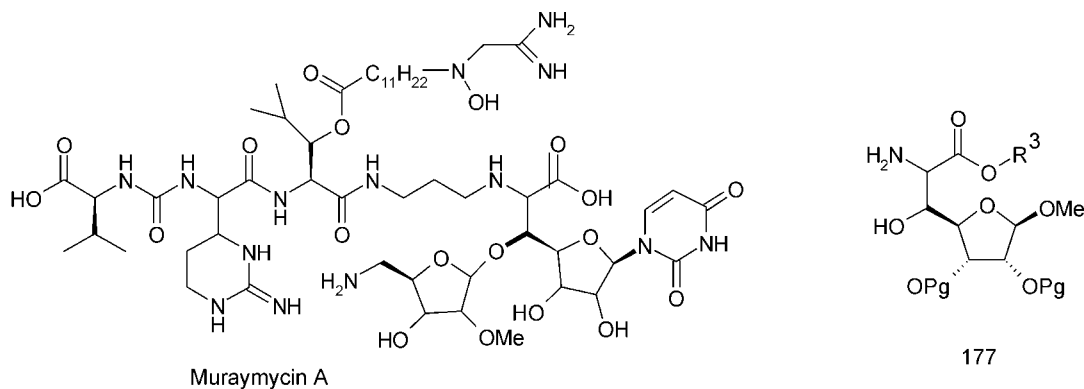
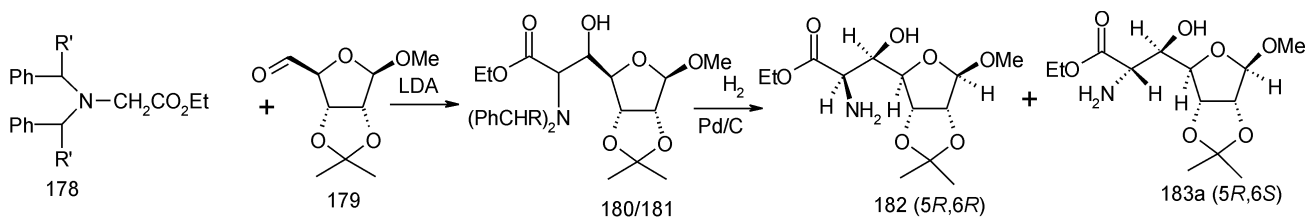


Схема 50



a) R' = H, b) R' = CH₃ - (SS), c) R' = CH₃ - (RR)

Схема 51

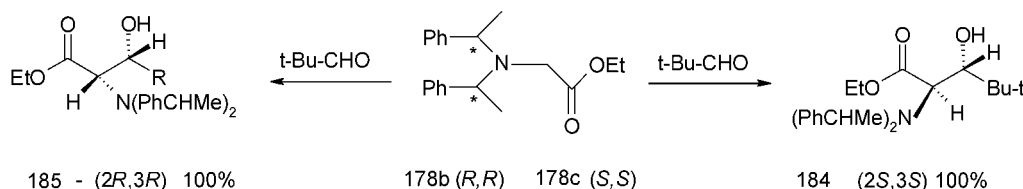


Схема 52

цем однієї з бензильних груп та стеричними утрудненнями для підходу альдегіду з боку іншої. Ці висновки підтверджуються тим, що реакцією гліцинів (178b) і (178c) та *t*-Bu-CHO можна отримати (схема 52) енантіочисті похідні відповідних (2*S*, 3*S*)-(184) і (2*R*,3*R*)-(185) β-гідрокси-α-амінокислот.

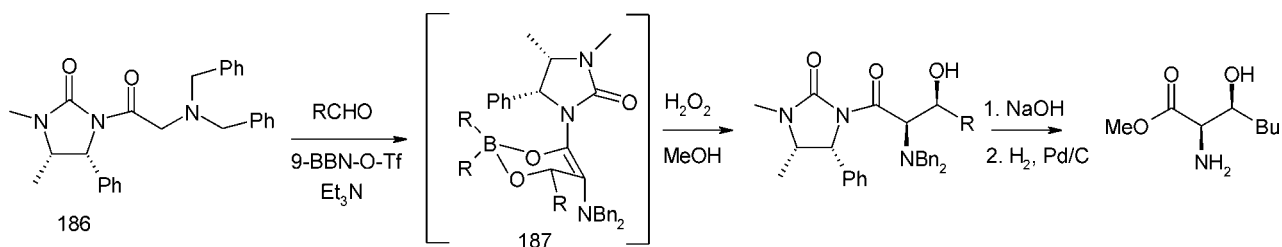
Хіральні індуктори асиметричної альдольної конденсації можуть бути розташовані і на С-кінці гліцинового синтону. Як такий індуктор був застосований комерційно доступний *N*-метил-(4*R*)-метил-(5*S*)-фенілімідазолідин-2-он, з якого синтезували вихідний гліциновий синтон (186) [94]. У присутності 9-[борабіцикло]-3,3,1-нонілтрифлату (9-BBN-OTf) ароматичні альдегіди та бутираль легко реагують з таким синтоном, даючи інтермедіати з високою енантіо- та діастереоселективністю та добрим виходом, що обумовлено утворенням (*Z*)-боранового інтермедіату (187) та його крісло-подібним перехідним станом (схема 53). Простий гідроліз оксазолідинового залишку та гідрогеноліз приводить до утворення β-гідрокси-α-амінокислот [95].

Ще одним хіральним гліциновим синтоном для альдольного синтезу β-гідрокси-α-амінокислот є

(5*S*)-5-фенілморфолін (188) [96], який при нагріванні або у присутності кислот Льюїса приєднує два еквіваленти альдегіду (схема 54) і з високим виходом утворює аддукти (189). При каталітичному гідрогенолізі (Pd(OH)₂/C, присутність TFA) аддуктів з ароматичними альдегідами (189a-d) відразу утворюються β-гідрокси-α-амінокислоти (190a-d) з високими хімічними виходами (65-84%).

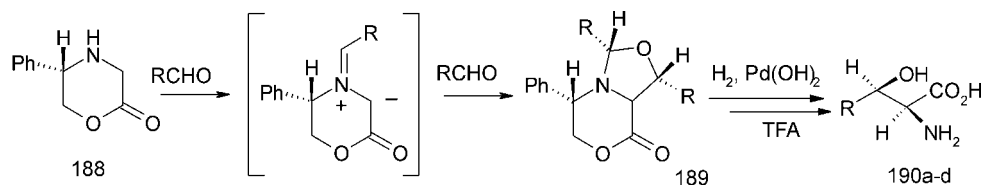
Аддукти (189) з аліфатичними альдегідами при гідрогенолізі дають нероздільну суміш двох продуктів — очікуваних амінокислот (190) та їх *N*-алкілованих похідних. Тому краще спочатку гідролізувати оксазолідиновий цикл (189) HCl в MeOH, а потім вже проводити гідрогеноліз (схема 55). Під час гідролізу одночасно розкривається і лактонний цикл з утворенням естерів гідроксіамінокислот, які далі при гідруванні дають очікувані гідроксіамінокислоти (190e-h) з кількісними виходами.

Представлені в даному огляді тільки окремі приклади синтезу β-гідрокси-α-амінокислот свідчать про потужний потенціал альдольної конденсації для формування β-гідрокси-фрагменту, в



R = Ph, 4-MeO-Ph, 4-F-Ph, *n*-Pr, 2-Furyl, *n*-Bu

Схема 53



R = Ph (a), *p*-F-Ph (b), *p*-O₂N-Ph (c), *p*-MeO-Ph (d)

Схема 54

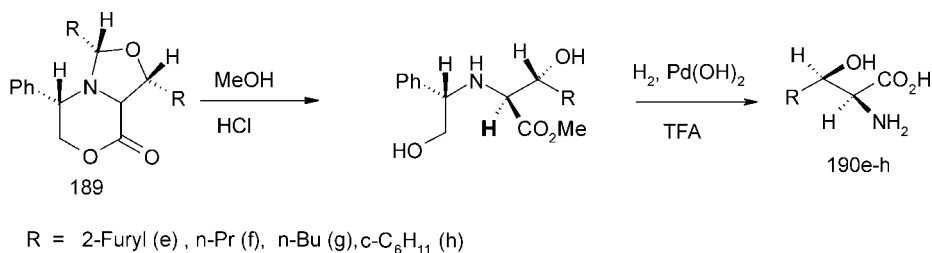


Схема 55

тому числі — заданої стереобудови β-вуглецевого центру. Вихідними речовинами для “зборки” таких амінокислот виступають доступні гліцинові синтони та альдегіди, а умови проведення реакцій є стандартними для альдольних конденсацій. З розвитком застосування хіральних органічних каталізаторів відкрилася можливість суттєвого спрощення структури реагентів для досягнення високих стереохімічних результатів. Каталітичні процеси, в тому числі з використанням ефективних гомогенних металокомплексів з хіральними лігандами

та подібних іммобілізованих каталізаторів, є найбільш перспективними методами, які відповідають вимогам “атомної економії” і суттєво зменшують витрати хіральних допоміжних реагентів. Все це відкриває нові можливості дизайну β-гідрокси-α-амінокислот, дуже важливих як попередники для подальшого синтезу на їх основі нових біологічно активних речовин та структурних блоків для тотального дизайну вискоелективних антибіотиків природного походження, які широко застосовуються у клінічній медичній практиці.

Література

1. Cardani S., Bernardt A., Colombo L. et al. // *Tetrahedron*. — 1988. — Vol. 44, №17. — P. 5563-5572.
2. Wei C.C., De Bernardo S., Tengi J.P. et al. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50, №19. — P. 3462-3467.
3. Evans D.A., Weber A.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1987. — Vol. 109, №23. — P. 7151-7157.
4. Tymiak A.A., McCormick T.T. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №5. — P. 1149-1157.
5. Rao A.V.R., Gurjar M.K., Reddy K.L., Rao A.S. // *Chem. Rev.* — 1995. — Vol. 95, №6. — P. 2135-2167.
6. Jolad S.D., Hoffmann J.J., Torrance S.J. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1977. — Vol. 99, №24. — P. 8040-8044.
7. Aebi D., Deyo D.T., Sun Ch.Q. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33, №3. — P. 999-1009.
8. Khal J.U., Wieland T. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1981. — Vol. 273, Heft 8. — P. 1445-1450.
9. Aebi J.D., Dha M.K., Rich D.H. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №13. — P. 2881-2886.
10. Rama Rao A.V., Murrari Dhar T.G., Shubhas Bose D. et al. // *Tetrahedron*. — 1989. — Vol. 45, №23. — P. 7361-7370.
11. Katsuki T., Sharpless K.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — Vol. 102, № 18. — P. 5974-5976.
12. Wenger R.M. // *Helv. Chim. Acta.* — 1985. — Vol. 97, №2. — P. 88-96.
13. Sun C.-Q., Rich D.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1988. — Vol. 29, №41. — P. 5205-5208.
14. Evans D.A., Sjogren E.B., Weber A.E., Conn R.E. // *Tetrahedron Lett.* — 1987. — Vol. 28, №1. — P. 39-42.
15. Rama Rao A.V., Yadav J.S., Chadrasekhar S.C., Srinivas Rao // *Tetrahedron Lett.* — Vol. 30, №48. — P. 6769-6772.
16. Inch T.D. // *Carbohydrate Res.* — 1967. — Vol. 5, №1. — P. 45-52.
17. Schlosser M., Chrismann K.F. // *Ann. Chem.* — 1967. — Vol. 708, Heft 1. — P. 1-35.
18. Zmijewski Jr., Briggs B.S., Thomson A.R., Wright I.G. // *Tetrahedron Lett.* — 1991. — Vol. 32, №13. — P. 1621-1622.
19. Garaia-Rodríguez J.A., Bellido J.L.M., Sanchez J.E.G. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 1995. — Vol. 5, №2. — P. 231-243.
20. Jackson B.G., Pedersem S.W., Fisher J.W. et al. // *Tetrahedron*. — 2000. — Vol. 56, №36. — P. 5667-5677.
21. Matthews R., Drummond J.T. // *Chem. Rev.* — 1990. — Vol. 90, №7. — P. 1275-1290.
22. Lotz B.T., Gasparski C.M., Peterson K., Miller M.J. // *Chem. Commun.* — 1990. — P. 1107-1109.
23. Vassilev V.P., Uchiyama T., Kajimoto T., Wong C.-H. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 35, №23. — P. 4081-4084.
24. Steinreiber J., Fesko K., Mayer C. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — P. 8088-8093.
25. Steinreiber J., Fesko K., Reisinger C. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — P. 918-926.
26. Sagui F., Conti P., Roda G. et al. // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64. — P. 5079-5084.
27. Ramasastry S.S.V., Zhang H., Tanaka F., Barbas C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2007. — Vol. 129, №2. — P. 288-289.
28. Thayumanavan R., Tanaka F., Barbas C.F. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №20. — P. 3541-3544.
29. Mase N., Tanaka F., Barbas C.F. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №23. — P. 4369-4372.
30. Sakthivel K., Notz N., Bui T., Barbas C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №23. — P. 5260-5267.
31. Gutierrez M.L., Garrabou X., Agosta E. et al. // *Chemistry — A European J.* — 2008. — Vol. 14, №15. — P. 4647-4656.
32. Ramasastry S.S.V., Zhang H., Tanaka F., Barbas C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2007. — Vol. 129, №2. — P. 288-289.
33. Panunzio M., Bandini E., Campana E., Vicennanti P. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2002. — Vol. 13, №11. — P. 2113-2115.
34. Bongini A., Panunzio M., Bandini E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1997. — Vol. 62, №25. — P. 8911-8913.
35. Bongini A., Panunzio M., Bandini E. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2001. — Vol. 12, №3. — P. 439-454.
36. Chen J.K., Lane W.S., Schreiber S.L. // *Chem. Biol.* — 1999. — Vol. 6.1. — P. 221-235.
37. Anzeveno P.B., Creemer L.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №15. — P. 2085-2088.
38. Torrente S., Alonso R. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №13. — P. 1985-1987.

39. Banfi L., Berreta M.G., Colombo L. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1983. — P. 1613-1618.
40. Rama Rao A.V., Gurjar K., Devi T.R., Kumar K.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №10. — P. 1653-1656.
41. Yoshikawa M., Yokokawa Y., Okuno Y., Murrakami N. // *Tetrahedron.* — 1995. — Vol. 51, №22. — P. 6209-6228.
42. Kobayashi S., Furuta T., Hayashi T. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, №5. — P. 908-919.
43. Liu D.-G., Wang B., Lin G.-Q. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №26. — P. 9114-9119.
44. Shin-ya K., Kim J.-S., Furihata K. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №40. — P. 7079-7082.
45. Okue M., Kobayashi H., Shin-ya K. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 857-860.
46. Watanabe H., Okue M., Kobayashi H., Kithahara T. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 861-864.
47. Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W.B. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1983. — Vol. 105. — P. 5390-5398.
48. Garner P., Park J.-M. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — P. 2361-2364.
49. Murray R.W., Iyanar K., Chen J., Wearing J.T. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 8099-8102.
50. Anelli P.L., Biff C., Montanari F., Quici S. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №12. — P. 2559-2562.
51. Williams F.G., Yoshida W.Y., Moore R.E., Paul V.J. // *J. Nat. Prod.* — 2002. — Vol. 65, №1. — P. 29-31.
52. Hill R.E., Himmeldirk K., Kennedi I.A. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, №48. — P. 30426-30435.
53. O'Donnell M.J., Polt R.L. // *J. Org. Chem.* — 1982. — Vol. 47, №13. — P. 2663-2666.
54. MacMillan J.B., Molinski T.F. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №11. — P. 1883-1886.
55. Bose A.K., Banik B.K., Mathur Ch. et al. // *Tetrahedron.* — 2000. — Vol. 56, №26. — P. 5603-5619.
56. Baer E., Fishcher H.O.L. // *J. Biol. Chem.* — 1939. — Vol. 128, №3. — P. 463-477.
57. Banik B.K., Manhas M.S., Kaluza Z. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №25. — P. 3603-3606.
58. Merino P., Franco S., Merchan F.L., Tejero T. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1997. — Vol. 20, №8. — P. 3489-3496.
59. Bonner W.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1951. — Vol. 73, №7. — P. 3126-3132.
60. Isono K., Asahi K., Suzuki S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1969. — Vol. 91, №26. — P. 7490-7505.
61. Mettath S., Srikanth G.S.C., Dangerfield B.S., Castle S.L. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, №24. — P. 6489-6492.
62. Jew S., Yoo M.-S., Jeong B.-S. et al. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №24. — P. 4245-4248.
63. Corey E.J., Bo Y., Busch-Petersen J.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, №49. — P. 13000-13001.
64. Ooi T., Taniguchi M., Kameda M., Maruoka K. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 2002. — Vol. 41, №23. — P. 4542-4542.
65. Maruoka K., Oji T. // *Chem. Rev.* — 2003. — Vol. 103, №8. — P. 3013-3028.
66. O'Donnell M.J., Delgacio F., Hostettler C., Schweisinger R. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №48. — P. 8775-8778.
67. Kameda M., Taniguchi M., Maruoka K. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 126, №31. — P. 9685-9694.
68. Corey E.J., Xu F., Noe M.C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119, №50. — P. 12414-12415.
69. Horikawa M., Busch-Peterson J., Corey E.J. // *Tetrahedron Lett.* — 1999. — Vol. 40, №20. — P. 3843-3846.
70. Hasegawa K., Arai S., Nishida A. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62. — P. 1390-1401.
71. Shibasaki M., Yoshikawa N. // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102, №6. — P. 2187-2209.
72. Yoshikawa N., Shibasaki M. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №42. — P. 8289-8298.
73. Corey E.J., Noe M.C., Xu F. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №24. — P. 5347-5351.
74. Seethaler T., Simchen G. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1991. — Vol. 283, Heft 1. — P. 11-17.
75. Yamashita Y., Ishitani H., Shimizu H., Kobayashi S. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 124, №13. — P. 3292-3302.
76. Kobayashi J., Nakanura M., Mori Y. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 126, №30. — P. 9192-9193.
77. Ito Y., Sawamura M., Hayashi T. // *Tetrahedron Lett.* — 1988. — Vol. 29, №2. — P. 239240.
78. Corey E.Y., Choi S. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №16. — P. 2765-2768.
79. Hannun Y.A., Loomis C.R., Merrill A.H., Bell R.M. // *J. Biol. Chem.* — 1986. — Vol. 261, №27. — P. 12604-12609.
80. Koskinen P.M., Koskinen A.M.P. // *Synthesis.* — 1998. — №8. — P. 1075-1079.
81. Schollkopf U. // *Top. Curr. Chem.* — 1983. — Vol. 109. — P. 65-84.
82. Cremonesi G., Croce P.D., Fontana F., La Rosa C. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2637-2641.
83. Wehbe J., Kassem T., Rolland V. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1938-1942.
84. Belokon Y.N., Kochetkov K.A., Ikonnikov N.S. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2001. — Vol. 12, №3. — P. 481-485.
85. Soloshonok V.A., Avilov D.V., Kukhar V.P. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1995. — Vol. 6, №7. — P. 1741-1756.
86. Ulgheri F., Orru G., Crisma M., Spanua P. // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1047-1050.
87. Li S., Hui X.-P., Yang S.-B. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1729-1731.
88. Yamagushi M., Torisu K., Minami T. // *Chem. Lett.* — 1990. — №3. — P. 377-380.
89. Lin Y.-L., Li Z., Francisco G.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 2341-2344.
90. Yamashita A., Norton E.B., Williamson R.T. et al. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №18. — P. 3305-3308.
91. Buifraden S., Hadrami M.E., Lavergne J.P., Viallefont P. // *Synth. Commun.* — 1993. — Vol. 23, №18. — P. 2559-2562.
92. Barrett A.G.M., Lebold S.A. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55, №12. — P. 3853-385.
93. Guillena G., Najera C. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1998. — Vol. 9, №22. — P. 3935-3938.
94. Caddick S., Parr N.J., Pritchard M.C. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №31. — P. 5963-5966.
95. Anslow A.S., Cox G.G., Harwood L.M. // *Chem. Heterocyclic Compounds.* — 1995. — Vol. 10, №10. — P. 1393-1401.
96. Alker D., Hamblett G., Harwood L.M. et al. // *Tetrahedron.* — 1998. — Vol. 54, №24. — P. 6089-6096.

Надійшла до редакції 26.07.2008 р.