



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.466.057 : 547.455 : 542.9

© 1991 г.

К. А. Кочетков, А. Ф. Свиридов

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ
ИЗ УГЛЕВОДОВ. III *

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

В обзоре проанализированы примеры стереонаправленного синтеза ряда «редких» аминокислот из углеводов.

Содержание

- V.1. Синтез фрагментов стрептотрицина
V.2. (2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Гидрокси-4-метил-3-метиламино-6-октенавая кислота из цикло-спорина А
V.3. Мириоцин (синоним: термозимацидин)
V.4. Синтез энантиомеров фураномицина
V.5. Синтез трихоломиновой кислоты
V.6. Синтез клаваланина
V.7. Синтез стереоизомеров детоксинина
V.8. Синтез редких аминокислот, выделенных из блеомицина
V.9. Синтез (2*R*,3*S*,4*S*)-4-амино-3-гидрокси-2-метил-5-(3-пиридил)пептановой кислоты — компонента пиридомицина
V.10. Синтез (1*S*,3*S*)-2-(1-амино-3-карбокси-3-гидроксипропил)тиазол-4-карбоновой кислоты из антибиотика носигептида
V.11. Синтез карсиофилина
V.12. Синтез негамицина
V.13. Синтез всех энантиомеров 2-гидроксиметил-4-амино-4-карбокситетрагидрофурана
V.14. Синтез стереоизомеров оксетина
V.15. Синтез (3*S*,4*S*)-4-амино-3-гидрокси-6-метилпептановой кислоты (статин)
V.16. Синтез сиастатина В

V. Синтез некоторых небелковых аминокислот

Как говорилось выше, небелковые аминокислоты чрезвычайно широко распространены в природе. К настоящему моменту идентифицировано более 1000 представителей этого класса соединений. Из природных источников они были выделены в виде независимых мегаболитов, а также обнару-

* Часть II — см. «Биоорг. химия», 1991, т. 17, № 2. Сокращения: DEAD — диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты; DHP — 2,3-дигидро-4Н-пирин; DIBAL — диизобутилалюминийгидрид; DMP — 2,2-диметоксипропан; DMAP — 4-диметиламинопиридин; DMSO — диметилсульфоксид; HMPA — гексаметапол; ImH — имидазол; MCPBA — *meta*-хлорнадбензойная кислота; MEM — β-метоксиэтоксиметил; MsCl — хлорангидрид метансульфоновой кислоты; NBS — N-бромсуксинимид; PCC — хлорхромат пиридиния, PyHCrO_3Cl ; PDC — дихромат пиридиния, $(\text{PyH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; PhT > NH — имид фталевой кислоты; Py — пиридин; TBS — *tert*-бутилдиметилсилил; TFAA — ангидрид трифторуксусной кислоты; TFA — трифторуксусная кислота; Tol — толуил; THF — тетрагидрофуран; TrCl — трифенилхлорметан; TsCl — *para*-толуолсульфонилхлорид.

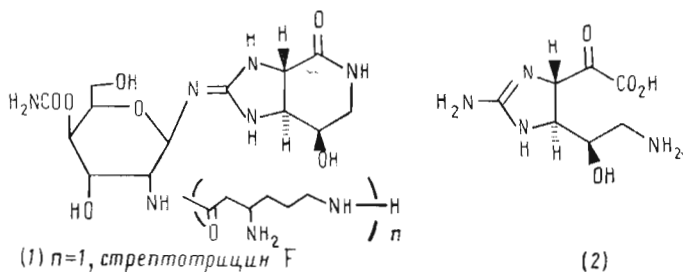
жены в составе многих пептидов, играющих существенную роль в регулировании функций клетки и поэтому нашедших широкое практическое применение в медицине и сельском хозяйстве.

Однако выделение труднодоступных представителей небелковых аминокислот из природных источников в количествах, достаточных для практического применения, не всегда возможно. Это в значительной мере тормозило развитие работ по синтезу биологически важных пептидов и их аналогов, содержащих эти редкие аминокислоты. Поэтому синтетическим исследованиям в этой области всегда уделялось должное внимание. Кроме того, часто только встречный стереонаправленный синтез, как, например, в случае фураномицинов или мириоцина, обеспечивал надежное определение абсолютной конфигурации этих редких аминокислот и дальнейшее развитие синтеза как природных аминокислот, так и их аналогов.

Поскольку представители рассматриваемого класса аминокислот обладают относительно простым строением и содержат в своем составе всего два-три хиральных центра (редко больше), при их получении широко использовались доступные α -аминокислоты, различные гидроксикислоты. Однако, как будет показано ниже, наибольшая оптическая чистота редких аминокислот достигалась в большинстве случаев только при использовании в качестве исходных соединений простых и доступных производных углеводов. Применение последних было особенно эффективным для тех небелковых аминокислот, которые содержали то или иное количество хиральных центров, находящихся в vicинальном положении и несущих в качестве заместителей гидроксильные, алкильные, дополнительные аминогруппы и другие функции, которые могут быть получены простыми преобразованиями спиртовых групп в углеводах.

V.1. Синтез фрагментов стрептотрицина

Антибиотики стрептотрициновой группы, одним из представителей которой является стрептотрицин F(1), активны против широкого круга бактерий и некоторых патогенных грибов [1]. Однако из-за значительной токсичности эти антибиотики не получили широкого клинического применения. Тем не менее синтетические исследования в этой области начались давно, и их можно отнести к одним из первых примеров использования углеводов как исходных соединений в сложных стереонаправленных синтезах соединений других классов.

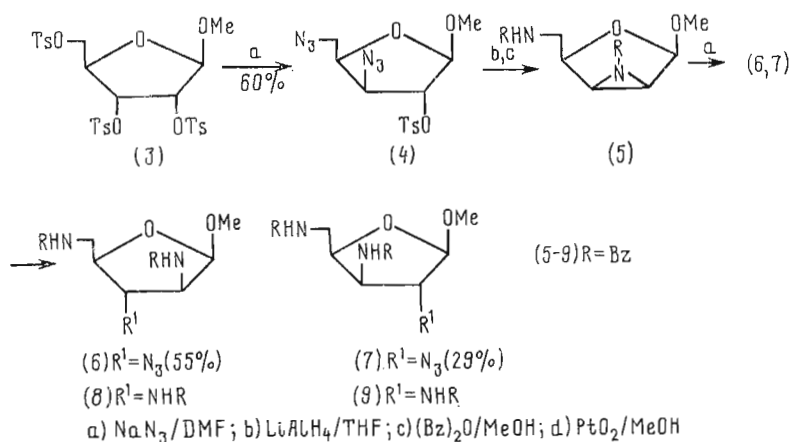


Как видно, в основе структуры стрептотрицинов лежит 2-амино-2-дезоксид-*D*-гулоза, *L*- β -лизин и необычная гуанидиновая аминокислота (2), названная стрептолидином, которая была выделена из гидролизата антибиотиков [2]. Структура стрептолидина была доказана химической деградацией и рентгеноструктурным анализом нативного антибиотика [3].

Стрептолидин (2) имеет три хиральных центра с общей *D*-арабино-конфигурацией и может быть получен из подходящего производного углеводов заменой гидроксильных групп при C2 и C3 на аминогруппы с полным обращением конфигурации этих центров. Конфигурация центра, несущего гидроксильную группу в стрептолидине, задается природой исходного сахара; наконец, третья аминогруппа вводится заменой первичной спиртовой группы.

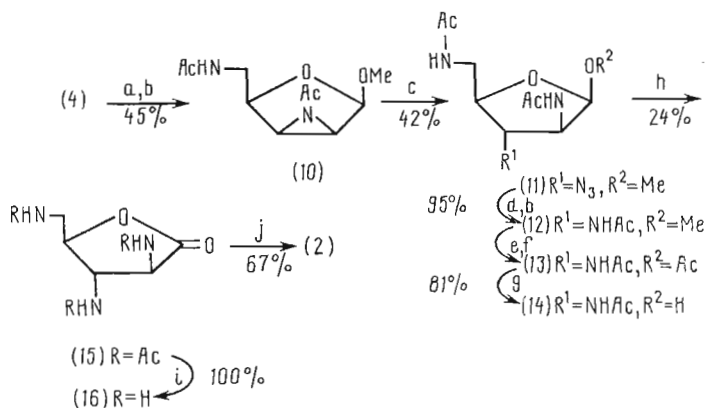
Высокая концентрация аминогрупп в молекуле стрептолидина осложняет их последовательное введение. Поэтому все описываемые ниже синтезы этой аминокислоты не всегда проходили однозначно.

Схема 1



В основе работ по получению стрептолидина из сахаров лежит исследование Геро и сотр. [4] по синтезу полиаминосахаров (схема 1). При действии на тритозилат *D*-рибозида (3) [5] азид натрия в DMF происходит замещение тозилосигрупп при С3 и С5, и соединение (4) образуется с выходом 60%. Третья тозилосигруппа в этих условиях не замещается, и некоторые авторы связывают это с конфигурацией аномерного центра [6]. Последующее восстановление азидогруппы до аминогруппы в производном (4) сопровождается одновременным замыканием азиридинового цикла, и после ацилирования образуется дибензоат (5). Раскрытие азиридинового цикла в последнем происходит преимущественно по центру С3, что приводит к желаемому азиду (6), восстановление которого и последующее ацилирование дает триаминосахар (8), обладающий корректной конфигурацией всех хиральных центров для синтеза стрептолидина.

Схема 2

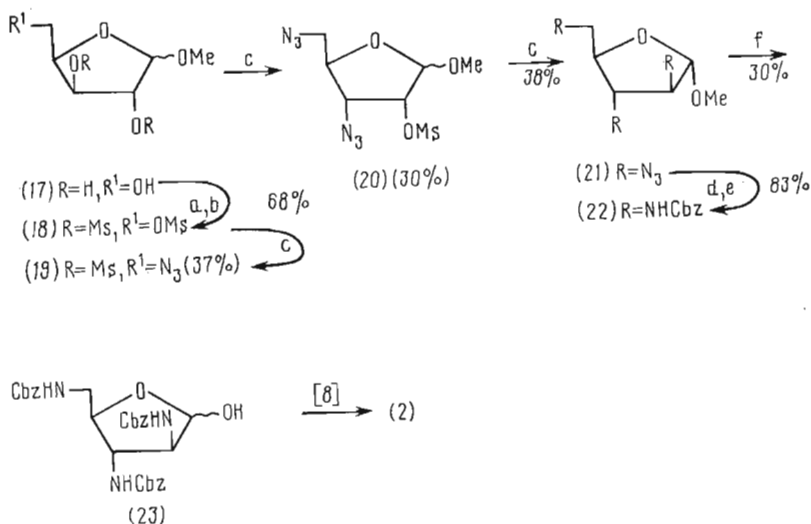


a) $LiAlH_4/THF$; b) $Ac_2O/MeOH$; c) NaN_3/DMF ; d) $H_2, Pd/C, MeOH$; e) TFAA; f) Ac_2O/Py ; g) $MeONa/MeOH$; h) $CrO_3/AcOH - H_2SO_4$; i) HCl ; j) диизопропиламинометилполистирол; $BrCN/MeOH$; HCl .

Следующим этапом синтеза стрептолидина, исходя из триаминопроизводного (8), является переход к свободному сахару и последующее его окисление по С1 до лактона. Однако оказалось, что *N*-бензоильная защитная группа не выдерживает условий гидролиза. Поэтому авторы другой работы [7], исходя из производного (4) [4], получили *N*-ацетильный аналог азиридина (5), производное (10) (схема 2), и далее по аналогичной схеме

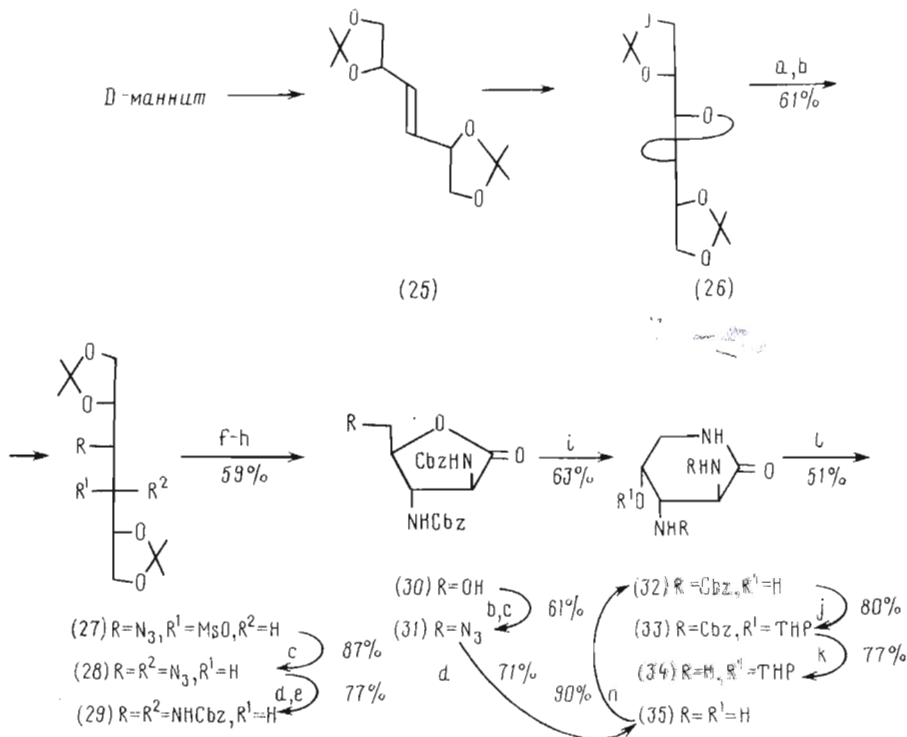
ме — гликозид (12). Гидролиз последнего (12 → 13) происходит несравненно лучше, и после мягкого снятия 1-О-ацетильной группы с хорошим общим выходом образуется лактол (14). Его окисление до лактона (15), снятие N-ацетильных групп и взаимодействие триамина (16) с бромцианом и последующим кислотным гидролизом приводят к стрептолидину (2). Необходимо отметить, что повторная попытка, предпринятая другой группой авторов [8], провести подобные превращения на N-бензоильной серии также была безуспешной. Поэтому они исходили из N-карбобензоксидана бензоата (5) [4] и, практически повторив предыдущую N-ацетильную серию [7], получили (2).

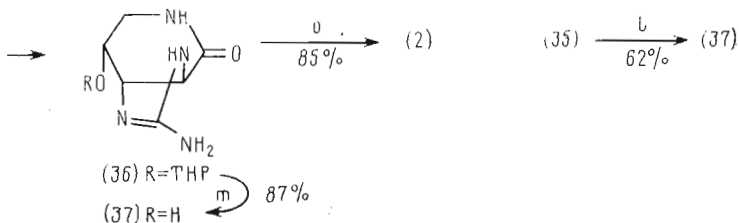
Схема 3



a) HCl/MeOH; b) MsCl/Py; c) NaN₃/DMF; d) H₂, Pd; e) Cbz-Cl/Et₃N; j) 2 н. TsOH/MeOH — H₂O.

Схема 4





- а) NaN_3 , метилцеллозольв, H_2O , NH_4Cl ; б) MsCl/Py ; в) NaN_3/DMF ; г) H_2 , Pd/MeOH ; д) Cbz-Cl/Py ; е) $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$; з) $\text{NaIO}_4/\text{Me}_2\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$; и) $\text{Br}_2 - \text{диоксан} - \text{H}_2\text{O}$; ж) H_2 , $\text{Ni} - \text{Ra/MeOH}$; з) DHP , TsOH/DMF ; и) H_2 , Pd/C , MeOH ; л) BrCN ; м) HCl ; н) $\text{Cbz-N-оксисулцинимид/DMF} - \text{H}_2\text{O}$; о) 3 н. HCl .

Близким по сути является и синтез стрептолидина (2), осуществленный из *D*-ксилозы по схеме 3 [6]. Нуклеофильное замещение мезилокси-групп в тримезилате (18) на азидогруппу приводит только с 30% выходом к нужному производному (20). Введение третьей азидогруппы в диазид (20) удавалось осуществить только в случае его α -аномера, что приводило к триазиду (21). Восстановление азидных групп и последующие операции вплоть до стрептолидина (2) авторы работы [6] осуществили в соответствии с предыдущим [7, 8].

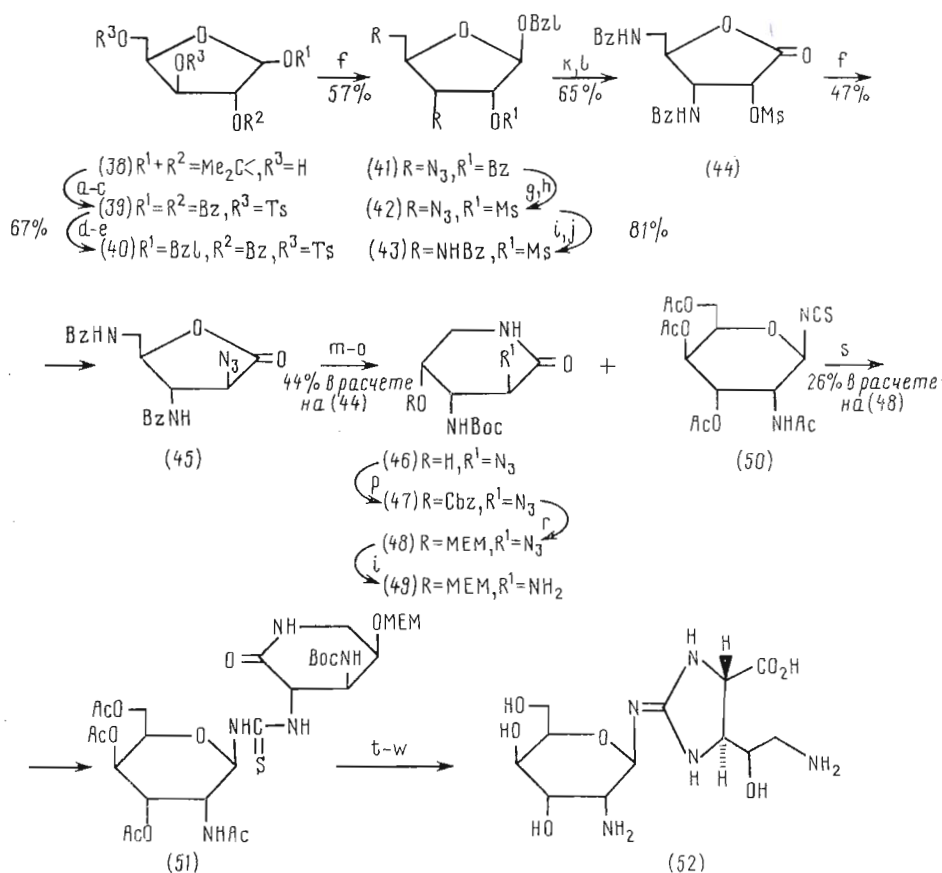
В синтезе лактама стрептолидина (37) (схема 4) авторы работы [9] исходили из легкодоступного из *D*-маннита 3,4-олефина (25) [10], эпоксицирование которого благодаря влиянию соседних *O*-изопропилиденных групп преимущественно приводит к стереоизомеру (26). После обработки азидом натрия эпоксида (26), мезилирования промежуточного спирта и повторного замещения мезилоксигруппы образуется диазид (28) с требуемой конфигурацией центров C3 и C4. Последующий гидролиз *O*-изопропилиденных групп, окисление диольной системы 1, 2 эквивалентами периодата натрия и окисление промежуточного альдегида приводят с высоким выходом к лактону (30), в котором первичная спиртовая группа стандартным путем была замещена на азидогруппу (31). Восстановление последней приводит к лактаму (32), в других условиях — к производному (35), из которых через ряд стандартных операций и производные (32) — (34), (36) были получены лактам (37) и затем стрептолидин (2).

Наиболее оптимальный вариант синтеза стрептолидина (2) и его β -*D*-2-амино-2-дезоксигулопиранозида (52) исходя из *D*-ксилозы был предложен в 1981 г. [11] (схема 5). Исходным соединением здесь послужила 1,2-*O*-изопропилиден- α -*D*-ксилофураноза (38), получаемая из *D*-ксилозы в две стадии, из которой известным методом был получен дибензоат (39) и затем бензилгликозид (40) [12]. Две *O*-тозилльные группы были далее замещены на азидогруппы, что привело к диазиду (41). После снятия *O*-бензоильной защиты и мезилирования производное (42) каталитически восстанавливают до соответствующего диамина и после *N*-бензоилирования получают соединение (43). Наличие бензильной защиты группы центра C1 в гликозиде (43) позволило избежать стадии гидролиза гликозидной связи и тем самым неконтролируемого *N*-дебензоилирования. Окисление промежуточного лактола приводит к лактону (44). Замещение мезилоксигруппы, находящейся рядом с лактонной группировкой и из-за отсутствия влияния заместителя при аномерном центре, проходит сравнительно гладко, приводя к азиду (45), который через ряд операций был превращен в производное (48).

Восстановление азидогруппы в соединении (48) дает амин (49), который конденсировали с гликозилизоцианатом (50), полученным в этой же работе. Образующийся *N*-гликозид (51) по разработанному авторами методу [11] переводили в целевой продукт (52).

Наконец, в последней работе этой серии [13] той же группой авторов, исходя из производных, описанных выше, был осуществлен синтез стрептогрицина F(1).

Схема 5



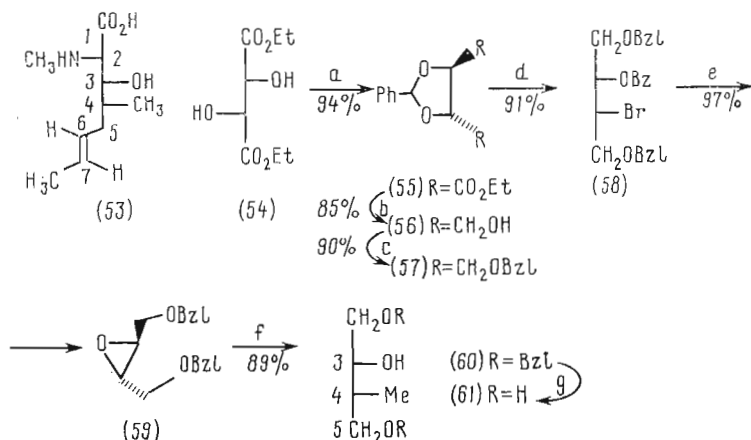
V.2. (2S, 3R, 4R, 6E)-3-Гидрокси-4-метил-2-метиламино-6-октенвая кислота из циклоспорина А

Редкая аминокислота (53) входит в состав ундекапептида циклоспорина А, выделенного из грибов *Tolypocladium inflatum* [14]. Циклоспорин является важнейшим иммунодепрессантом. N-Метильная группа и гидроксил в этой кислоте (схема 6) находятся в *трео*-конфигурации, как и в случае N-метил-L-треонина, а гидроксильная и метильная группы — в *эритро*-конфигурации, двойная связь имеет *транс*-конфигурацию. Относительная и абсолютная конфигурации этой необычной аминокислоты были установлены рентгеноструктурным анализом иодопроизводного циклоспорина А [15].

Синтез аминокислоты (53) был осуществлен из L-винной кислоты [16], легкодоступного и очень широко используемого в современном органическом синтезе соединения [17]. На первом этапе синтеза (схема 6) решалась задача введения метильной группы по C₄ и создание D-эритро-конфигурации центров C₃ и C₄. Это достигалось раскрытием *транс*-дизамещенного оксирана (59), получаемого через ряд несложных превращений (54) → (58) с высоким общим выходом. Обработка соединения (59) диметиллитийкупратом в условиях [18] приводила исключительно к ожидаемому C-метилпроизводному (60), которое де-O-бензилированием переводилось в триол (61).

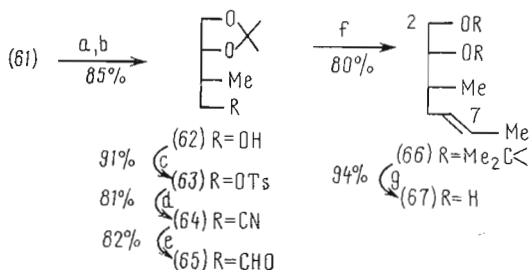
Используя несимметричное расположение гидроксильных групп в молекуле триола (61), на втором этапе синтеза аминокислоты (53) (схема 7)

Схема 6



a) PhCHO — HC(OEt)₃, TsOH; b) LiAlH₄; c) BzL-Br, KOH; d) NBS; e) KOH/EtOH; f) MeLi, CuI; g) H₂, Pd.

Схема 7



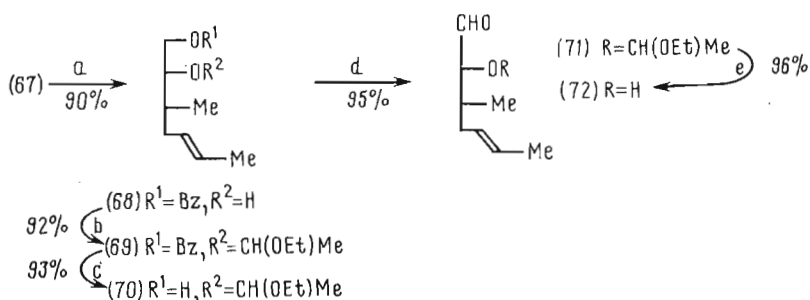
a) DMP, TsOH; b) Me₂CO, TsOH; c) TsCl/Py; d) KCN/DMSO; e) DIBAL/C₆H₁₄; f) Ph₃⁺PEtBr⁻, BuLi; g) 1 н. HCl/THF — H₂O.

осуществили гомологизацию цепи по C5 и построение *транс*-двойной связи. С этой целью триол (61) сначала ацетонировали по vicинальным гидроксильным группам, полученный спирт (62) тозилровали, чем достигалась дифференциация гидроксильных групп. Обработка тозилата (63) KCN давала нитрил (64), который затем был переведен в альдегид (65) и далее реакцией Виттига — в олефин (66). Снятие *O*-изопропилиденовой защиты в последнем приводило к важному интермедиату — диолу (67).

Как видно, для завершения синтеза аминокислоты (53) в молекулу диола (67) по C2 необходимо ввести *N*-метиламино- и карбоксильную группы. Для этого в первую очередь необходимо было селективно окислить первичную спиртовую группу до альдегидной. В принципе эту операцию можно провести в одну стадию. Однако образующийся α -гидроксиальдегид (72) (схема 8) претерпевает в условиях реакции быструю изомеризацию в термодинамически более стабильный α -гидроксикетон [19], и выход целевого продукта не превышал 25%. Автору в результате осуществления пятистадийного синтеза удалось повысить выход этого альдегида до 70%. Так, монобензоилирование диола (67), последующая защита вторичного гидроксила в образовавшемся спирте (68) и снятие *O*-бензоильной группы в (69) приводит к первичному спирту (70), окисление которого и последующее снятие α -этоксипропиленовой защиты дают требуемый альдегид (72).

На заключительном этапе синтеза (схема 9) альдегид (72) обрабатывают KCN и солянокислым метиламином, что приводит к диастереомерной по центру C2 смеси цианаминов (73), которую далее превращали в оксазолидин-2-он (74), соотношение *цис*-/*транс*-изомеров в котором составило 6 : 1. Оба диастереомера с высоким выходом через интермедиат (75) были

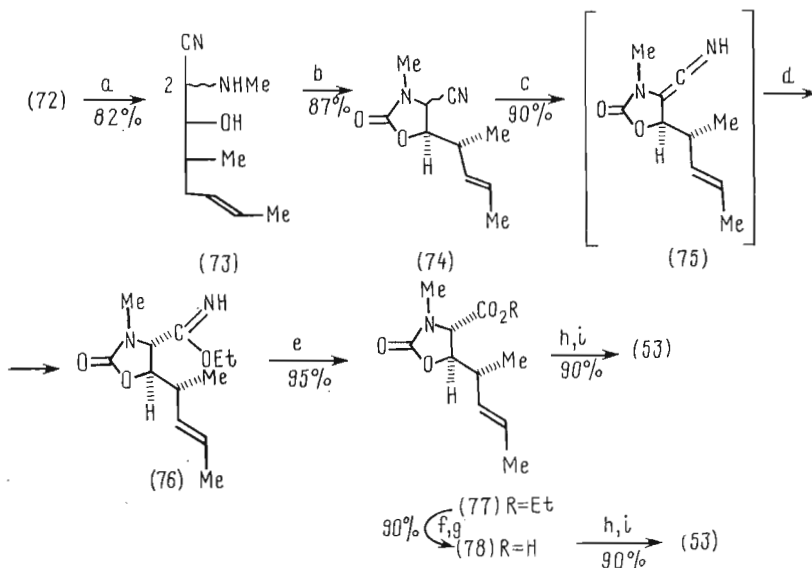
Схема 8



a) BzCl/Py; b) CH₂=CH(OEt)/TFA; c) 1 н. КОН/EtOH; d) PCC; e) HCl/THF.

превращены в карбоксимидат (76) (*Z/E* = 3 : 1). Гидролиз соединения (76) дает энантиомерно чистую кислоту (77). Обе защитные группы в аминокислоте (77) могут быть удалены в одну стадию щелочным гидролизом (90%) или ступенчато. Так, сложноэфирная группа селективно гидролизуется 0,1 н. КОН в диоксане при комнатной температуре, образуя кислоту (78), которая в более жестких условиях омыления дает целевую аминокислоту (53). Общий выход аминокислоты (53) на 24 стадиях составил 7,8%, что соответствует среднему 90% выходу на каждой стадии. О других методах получения аминокислоты (53) не из углеводов см. в работах [20—22].

Схема 9

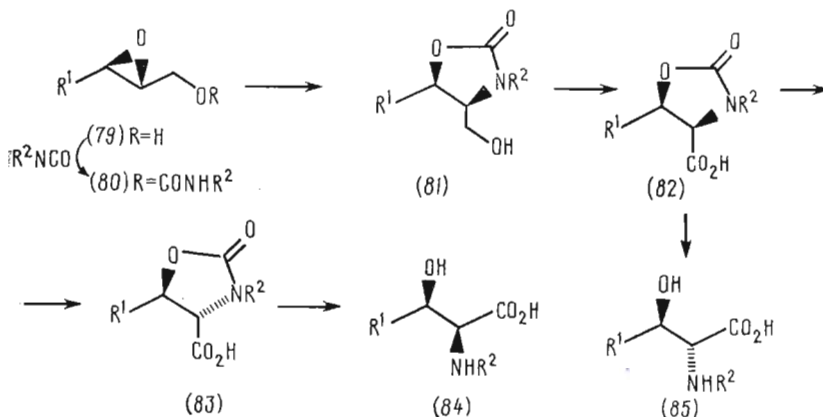


a) K CN, MeNH₂·HCl/MeOH — H₂O; b) 1,1-ImCO/CH₂Cl₂; c) K₂CO₃/EtOH; d) EtOH; e) 1 н. HCl/EtOH; f) 0,1 н. КОН/диоксан; g) HCl (pH 2); h) 2 н. КОН/H₂O; i) HCl (pH 5).

Необходимо упомянуть еще об одном перспективном методе получения как кислоты (53), так и других аминокислот, содержащих в вицинальном положении amino- и гидроксигруппы (например, статины, см. раздел V.16). Речь идет об использовании оксазолидинового метода синтеза аминокислот. Интермедиаты этого синтеза, производные (81), могут быть легко получены нуклеофильным раскрытием оптически активных форм карбаматов 2,3-эпоксиспиртов (80).

Последовательное окисление первичной спиртовой группы в интермедиате (81), эпимеризация производного (82) [23] и гидролиз (83) приводят к *син*-β-гидрокси-α-аминокислотам (84), как это требуется в синтезе аминокислоты (53). В то же время гидролиз интермедиата (82) может дать

Схема 10



анти-продукт (85). Известны эффективные методы изомеризации β -гидрокси- α -аминокислот по центру, несущему гидроксильную группу, например при действии на производные типа (84) или (85) тионилхлорида [23], что может привести к двум другим стереоизомерам β -гидрокси- α -аминокислот. Кроме того, изменение положения окисления в производном (81), как видно (окисление до карбоксильной функции остатка R^1), открывает возможность для получения α -гидрокси- β -аминокислот, что было реализовано в синтезе статина (см. раздел V.16).

Рассмотренный подход был осуществлен в синтезе кислоты (53) из углеводов предшественников [24] и широко применялся в синтезе дигидросфингозинов на основе легкодоступных из углеводов карбаматов 2,3-эпоксиспиртов [25].

V.3. Мириоцин (синоним: термозимацдин)

Антибиотик мириоцин (86) был выделен в 1972 г. и идентифицирован как 2-амино-2-гидроксиметил-3,4-дигидрокси-14-оксоэйкоза-6-еновая кислота [26]. В ходе исследований была установлена относительная стереохимия антибиотика, однако абсолютная конфигурация была спорной, пока не был осуществлен синтез лактонной формы энантиомера мириоцина (97) (схема 11) [27, 28].

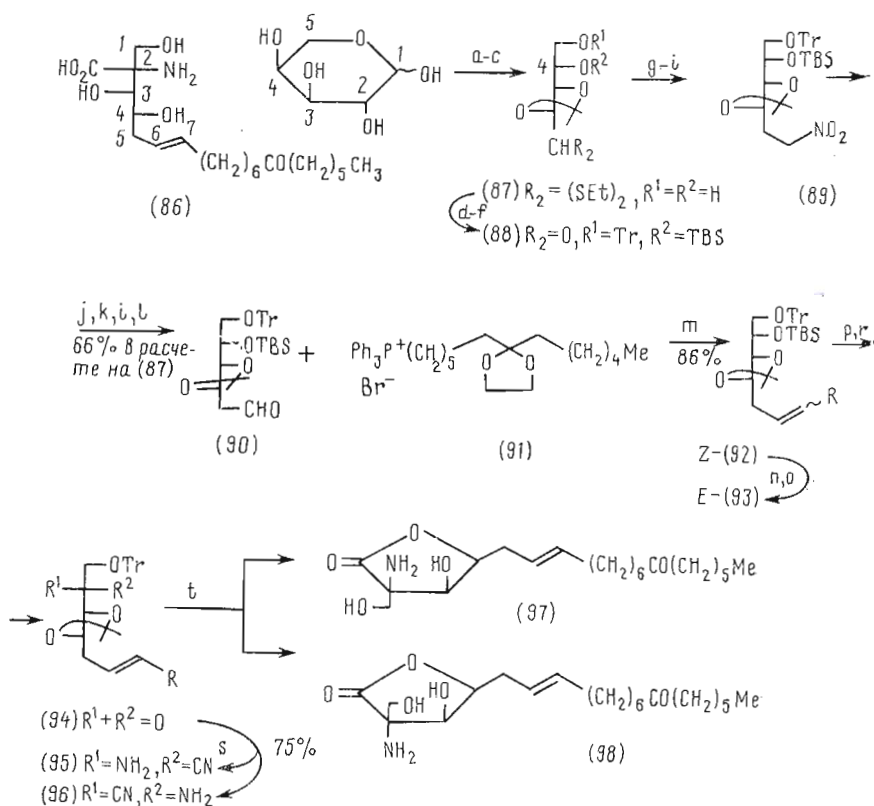
Авторы этого синтеза пришли к заключению, что наилучшим исходным соединением является *D*- или *L*-арабиноза, так как в их молекулах уже существует *транс(трео)*-диольная система. И основные проблемы синтеза мириоцина из этих исходных сводятся к удлинению цепи пентоз на один атом углерода по $\text{C}1$, по которому далее будет строиться *транс*-двойная связь, и к селективной защите гидроксила при $\text{C}4$, который можно на последней стадии превратить в кетофункцию, затем в цианамин и далее в аминокислоту.

Предварительные исследования на модельном производном, полученном из *D*-арабинозы, дали возможность разработать наиболее оптимальный вариант синтеза антибиотика, повторение которого на *L*-арабинозе привело к энантиомеру природного соединения и к окончательному установлению строения последнего.

Дитиоацеталь *L*-арабинозы (87) (схема 11) последовательными тритилированием, силилированием и удалением дитиоацетальной защиты был превращен в альдегид (88). Примененная система защитных групп позволяет сохранить в неизменном виде функционализацию и конфигурацию центров $\text{C}2$, $\text{C}3$ и $\text{C}4$ в продолжение всего синтеза, а также в дальнейшем региоселективно построить центр $\text{C}2$ в мириоцине (центр $\text{C}4$ в альдегиде (88)).

Следующий этап синтеза заключается в построении *транс*-двойной связи, для чего предварительно необходимо провести гомологизацию аль-

Схема 11



a) EtSH/HCl; b) Me₂CO, CuSO₄; H₂SO₄; c) AcOH — H₂O; d) TrCl/Py; e) TBS-Cl/Py;
 f) HgO — HgCl₂/Me₂CO — H₂O; g) MeNO₂, KF; h) Ac₂O, DMAP; i) NaBH₄;
 j) EtONa; k) O₃; l) PCC; m) BuLi/THF; n) MCPBA; o) Ph₂PLi/THF, MeI;
 p) Bu₄NF; r) DMSO — Ac₂O; s) NaCN, NH₄Cl/NH₃ — MeOH; t) HCl/MeOH — H₂O.

дегида (88), что было осуществлено следующим образом. Конденсация альдегида (88) с нитрометаном приводит к β-нитроспирту, ацетат которого действием NaBH₄ был превращен в нитропроизводное (89) [29]. Озонолиз натриевого производного (89) и последующие операции приводят к гомологичному альдегиду (90). Последнее производное может быть введено в реакцию с фосфораном, полученным из фосфониевой соли (91), которая, в свою очередь, была синтезирована из циклооктанона. При этом преимущественно получается (*Z*)-олефин (92). Так как антибиотик содержит *транс*-двойную связь, на данном этапе необходимо было найти метод ее изомеризации.

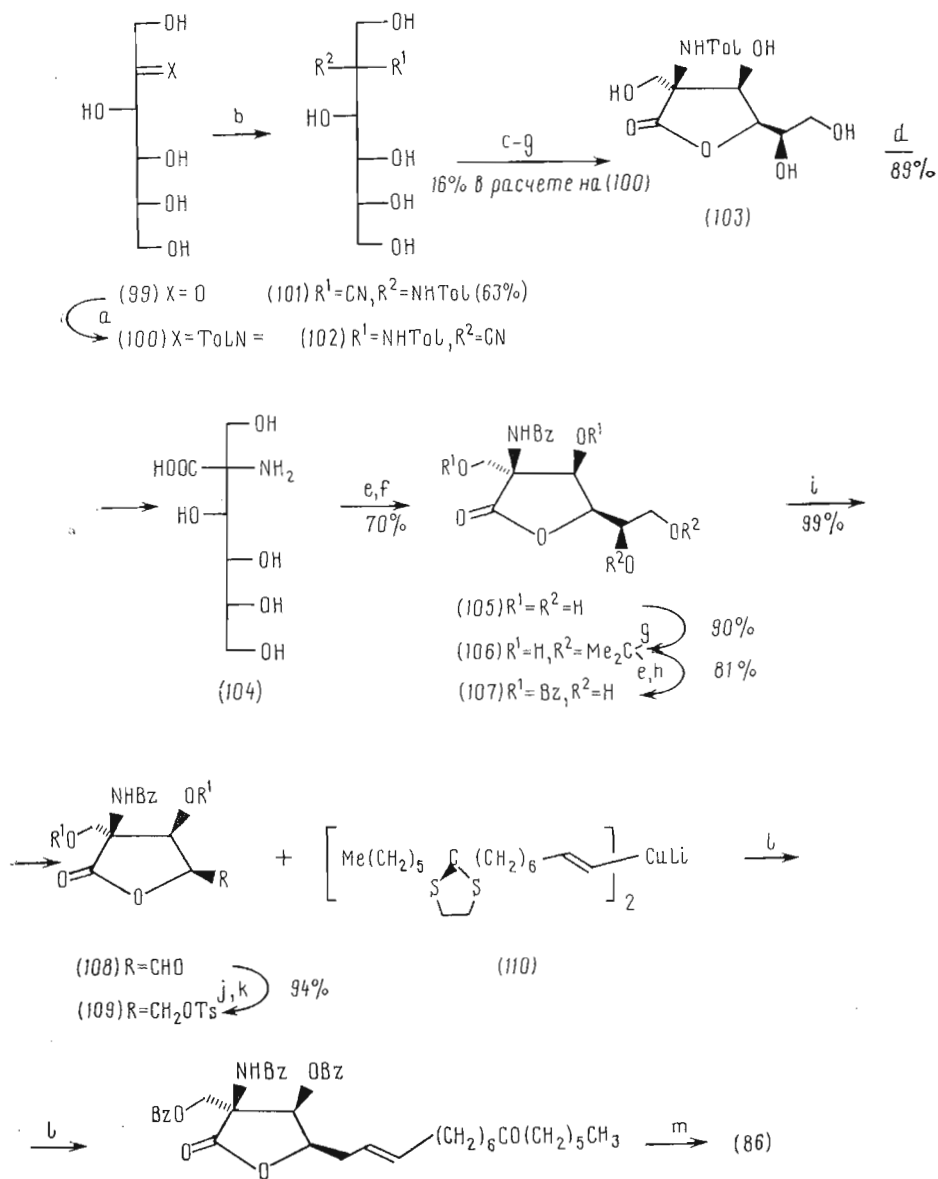
В настоящее время известно много методов обращения двойной связи. Авторы работы [30] применили эффективный метод изомеризации, который включает в себя эпоксидование олефина, раскрытие α-эпоксида дифенилфосфидом лития и *цис*-элиминирование метилдифенилфосфиноксида с образованием *E*-изомера. Выход олефина (93) при такой последовательности реакций составляет 90%.

На заключительном этапе синтеза снятие силильной защиты и последующее окисление промежуточного спирта приводили к кетону (94), аминоцианирование которого давало эимерную смесь аминоканидов (95) и (96) в соотношении 4 : 5, выделенных хроматографией в энантиомерно чистом виде. Кислотный гидролиз последних, сопровождаемый одновременным снятием всех защитных групп и лактонизацией, дает ангидридопроизводные (97) и (98), из которых соединение (97) оказалось энантиомером мирисицина (86). Необходимо отметить, что лактоны (97) и (98) по сравнению с природным антибиотиком не показали какой либо значи

тельной активности против микроорганизмов *Candida*, *Dermatophytes* и *Trichomonades*.

Как было показано на схеме 11, при построении центра C2 в производном (94) образуется смесь эимеров (95), (96) примерно в соотношении 1 : 1. Проведение этой стадии в конце синтеза поэтому нежелательно, и для повышения эффективности синтеза ее лучше выносить в начало. Кроме того, процесс построения *транс*-двойной связи в антибиотике по этой схеме включает в себя большое количество стадий. Учет этих данных позволил другой группе авторов [31, 32] разработать иной путь синтеза природного изомера антибиотика (схема 12).

Схема 12



a) [30]; b) HCN/EtOH — H₂O; c) 37% HCl; d) 1 н. HCl; H₂, Pd/C; e) BzCl/Py; f) MeOH, Et₃N; g) Me₂CO, H₂SO₄; h) AcOH — H₂O — THF. 3 : 1 : 1; i) NaIO₄/THF — H₂O; j) NaBH₃CN/THF; k) TsCl/Et₃N, DMAP; l) DIBAL/C₆H₁₄ → I₂/THF; m) Bu^tLi; n) CuBr · Me₂S + HC≡C(CH₂)₆C(SSCH₂CH₂)(CH₂)₅CH₃/Et₂O + 109/THF — HMPA; m) 1 н. NaOH.

Стратегия синтеза антибиотика по схеме 12 включает в себя сочленение тозилата (109) с купратом (110) по известной аналогии [33], приводящей к стереоселективному построению двойной связи с *E*-конфигурацией.

Интермедиа́т (109) может быть получен из доступного лактона (103), ожидаемого продукта при гидролизе нитрила (102), стереохимически соответствующему мириоцину. В свою очередь производное (102) можно синтезировать из *D*-фруктозы (99).

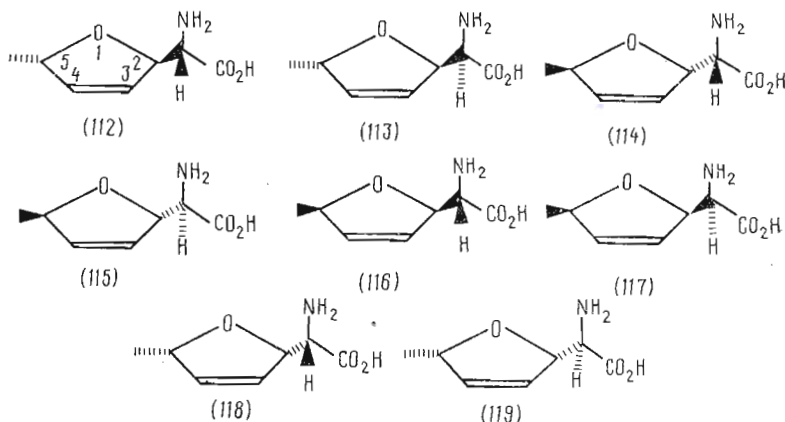
В синтезе интермедиа́та (102) авторы исходили из известного толил-имина (100) [34]. Присоединение HCN к имину (100) приводит к диастереомерной смеси (3 : 1) аминонитрилов, причем желаемый продукт (102), к сожалению, не только явился минорным компонентом смеси, но и трудно выделялся из маточника после кристаллизации энантиомера (101). Выход целевого продукта (102), однако, можно повысить изомеризацией энантиомера (101) под действием HCN.

Гидролиз нитрильной группы, снятие *N*-толилльной защиты, *N*-бензоилирование и ацетонирование приводят к лактону (106), который через ряд стандартных операций (*O*-бензоилирование, снятие *O*-изопропилиден-овой группы, периодатное окисление промежуточного иола (107), восстановление альдегида (108) и тозилрование промежуточного спирта) переводили в тозилат (109), являющийся C1 — C5-фрагментом мириоци́на.

Наращивание углеродной цепи антибиотика было проведено взаимодействием этого тозилата (109) с соответствующим (*E*)-алкенилкупратом (110), синтез которого был осуществлен из морфолиленамина циклогексано́на. Полученный в результате сочленения фрагментов (109) и (110) продукт (111) щелочным гидролизом был переведен в мириоци́н (86), идентичный природному.

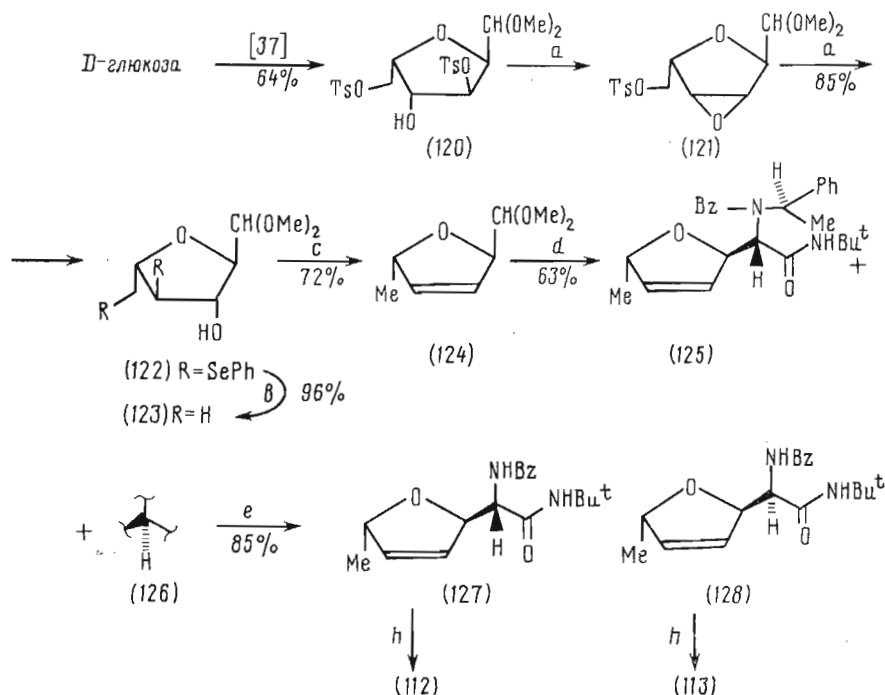
V.4. Синтез энантиомеров фураномицина

Новая аминокислота, обладающая антибиотическим действием, (+)-фураномицин (112), была выделена из культуральной жидкости *Streptomyces threomyceticus* [35]. На основании химической деградации и спектральных данных она была идентифицирована как α -(5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил)глицин, которому была приписана $\alpha R, 2R$ -5*S*-конфигурация хиральных центров, хотя прямых рентгеноструктурных данных об абсолютной конфигурации фураномицина получено не было, они появились несколько позже [36]. Окончательно структура (+)-фураномицина была установлена стереонаправленным синтезом. Для этого был предпринят синтез всех четырех возможных 2,5-*цис*-диастереомеров фураномицина типа (116)—(119) из сальвана [37]. Сравнительное изучение спектральных свойств этих соединений, структурно близких 2,5-*цис*-дизамещенных дигидрофурана [38] и полученных из *D*-рибозы $\alpha R, 2R, 5R$ - и $\alpha S, 2R, 5R$ -изомеров фураномицина [39] позволило приписать фураномицину (112) стереохимическое состояние $\alpha S, 2R, 5S$. К настоящему времени из всех возможных стереоизомеров фураномицина серий *транс* ((112)—(115)) и *цис* ((116)—(119)) синтетическим путем получены производные ((112)—(117)) (о синтезе близких аналогов некоторых интермедиа́тов в синтезе фураномицина см. главу, посвященную синтезу полиоксинов).



Первый энантиоселективный синтез фураномицина был осуществлен в 1980 г. [37, 40] (схема 13). Стратегия синтеза этого соединения основана на первоначальном конструировании хирального 2,5-дигидрофурана из *D*-глюкозы и последующего введения оптически активного остатка α -аминокислоты.

Схема 13



a) NaBH_4/DMF ; PhSeSePh ; b) $\text{Ni} - \text{Ra}$; c) TsCl/Py ; MeONa/MeOH ; d) TsOH , $\text{THF} - \text{H}_2\text{O}$; (+)-(*R*)- α -метилбензиламин; BzOH , Bu^tNC ; HCl ; e) 95% HCOOH ; h) 6 н. HCl .

В качестве исходного соединения на первом этапе синтеза был выбран фуран (120), получаемый в несколько стадий с выходом 64% из *D*-глюкозы [41]. Это соединение непосредственно или через оксиран (121) обработкой избытком дифенилдиселенида в присутствии NaBH_4 (генерация фенолселенида натрия) переводили в диселенид (122), обработка которого никелем Ренея давала дезоксипроизводное (123). Введение двойной связи достигалось тозилрованием с последующей щелочной обработкой промежуточного тозилата. В образовавшемся неопределенном соединении (124) остается только построить боковую цепь, что было осуществлено известным методом [42].

Гидролиз ацетальной защиты в соединении (124) и обработка промежуточного альдегида 2 эквивалентами (*R*)-(+)-метилбензиламина, 1 эквивалентом бензойной кислоты и *трет*-бутилизоцианида приводит к аддуктам (125) и (126) в соотношении 1 : 1, которые были разделены хроматографически. Дебензилированием последних с хорошим выходом получены амиды (127) и (128), гидролиз которых дает природный фураномицин (112) и его стереоизомер по α -углеродному центру (113).

Два других *транс*-стереоизомера фураномицина, (114) и (115), были получены из *D*-глюкозамина (129) (схемы 14 и 15) [43]. Дезаминирование амина (129) сопровождается перегруппировкой Демьянова и с хорошим выходом приводит к альдегиду (130), который далее переводился в диметилацеталь (131) и затем селективно тозилровался до (132). Восстановление тозилата (132), тозилрование диола (133) приводят к дитозилату (134), который известным методом [44] был превращен в олефин (135). Это соединение является энантиомером альдегида (124), использованного ранее в синтезе фураномицина (см. схему 13).

Схема 14

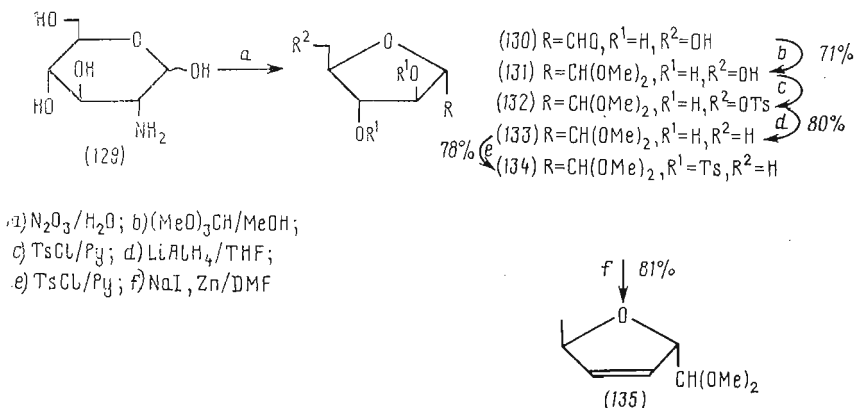
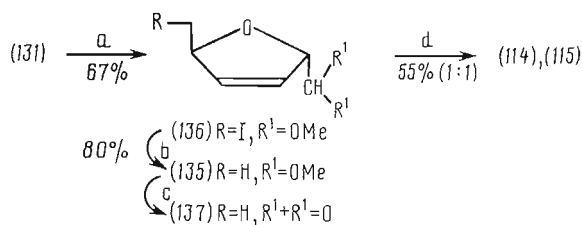


Схема 15



а) $Ph_3P, I_2, ImH/PhH$; б) $LiAlH_4/Et_2O$; в) $TsOH/H_2O - THF$.

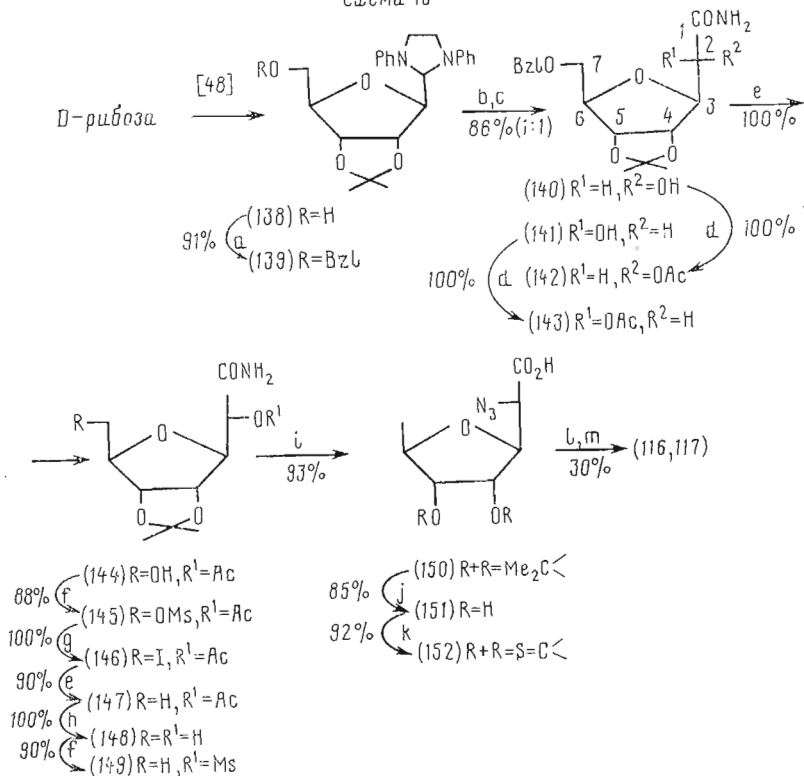
Более эффективный синтез интермедиата (135) был осуществлен с использованием методики Гарегга — Самуэлсона [45, 46]. Так, кипячение бензольного раствора ацетала (131) в присутствии Ph_3P, I_2 и имидазола сопровождается замещением первичной спиртовой группы на иод и образованием двойной связи. Выход олефина (136) при этом достигает 67%. Восстановлением его переводят в известный ацеталь (135) и далее в последовательности, описанной в схеме 13, в энантиомеры фураномицина (114) и (115).

Из серии *цис*-энантиомеров фураномицина стереоселективным методом из углеводов были получены производные (116) и (117) [39, 47] (схема 16). Исходным соединением здесь послужила *D*-рибоза, из которой было получено производное (138). Синтез последнего был уже рассмотрен нами в разделе, посвященном полиоксинам [48]. Для осуществления перехода от соединения (138) к энантиомерам фураномицина (116) и (117) необходимо в нем дезоксигенировать первичную спиртовую группу, ввести двойную связь и построить конфигурацию α -центра.

На первом этапе после бензилирования гидроксильной группы при С5 образующееся производное (139) селективно гидролизуют по центру С1 без затрагивания кислотолабильной *O*-изопропилиденовой защиты. Промежуточный альдегид немедленно обрабатывают водным раствором $NaCN$ и K_2CO_3 , затем перекисью водорода и получают смесь диастереомерных спиртов (140) и (141) в соотношении 1 : 1. Их хроматографическое разделение и последующее ацетилирование приводят к ацетатам (142) и (143), использованным далее в синтезе энантиомеров фураномицина (116) и (117) через серию стандартных превращений.

Так, гидрогенолиз ацетата (142) и мезилирование полученного спирта (144) дают мезилат (145), который через иодид (146) далее переводили в 7-дезоксипроизводное (147). Дезацетилирование последнего и замена в спирте (148) через мезилат (149) вторичной спиртовой группы на азидогруппу дают азид (150), который далее через диол (151) и производное (152) известным методом [49] переводили в промежуточный олефин, при этом азидогруппа также восстанавливалась до аминогруппы. Последующий щелочной гидролиз сложного эфира давал аминокислоту (116). Ана-

Схема 16



a) BzI-Br, NaN/DMF; b) TsOH/CH₂Cl₂ — Me₂CO; c) NaCN/K₂CO₃ — H₂O; H₂O₂ — H₂O; d) Ac₂O/Py; e) H₂, Pd/C — EtOH; f) MsCl/Py; g) NaI/EtCOMe; h) NH₃/MeOH; i) LiN₃/DMF; j) H⁺/MeOH; k) Im₂CS/Me₂CO; l) (MeO)₃P; m) NaOH — H₂O.

логичным путем был получен стереоизомер (117). Синтез D,L-фурансмицина см. [50].

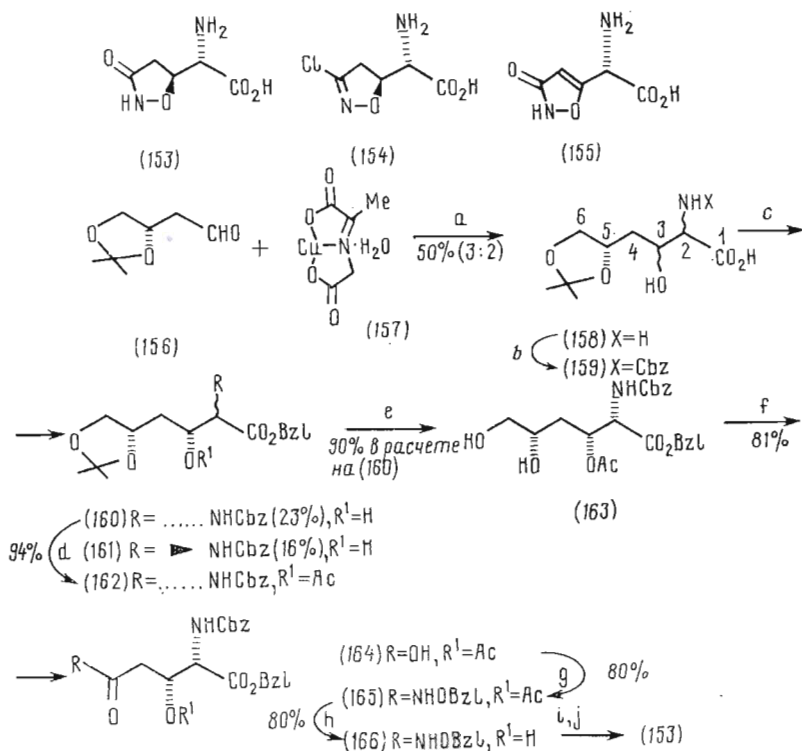
V.5. Синтез трихоломиновой кислоты

Необычная кислота, трихоломиновая (153), была выделена из *Tricholoma muscarium* [51, 52]. Структурно и стереохимически она близка противораковому антибиотику ациввину (154), его 4-гидроксианалогу и иботеновой кислоте (155). В связи с этим в стратегии синтеза этих соединений наблюдается много общего, и разработка схем получения одного из них может служить основой для синтеза другого. Поэтому необходимо отметить те работы, которые так или иначе связаны с синтезом соединений (153)—(155). Несколько ранних работ было посвящено синтезу трихоломиновой кислоты и ее аналогов из α-аминокислот [53, 54]. Полученные производные оказались мощными и селективными ингибиторами ферментативных превращений глутаминовой кислоты.

Большая серия работ посвящена получению ациввина. Его синтезировали в основном 1,3-диполярным циклоприсоединением окисей нитрилов к непредельным соединениям [55], в том числе к винилглицину [56—59], и другими методами [60—63], причем большинство из этих синтезов нестереоспецифично.

Общая стратегия синтеза трихоломиновой кислоты (153) и ациввина в оптически чистом виде была предложена недавно и основана на использовании производных углеводов [64] (схема 17). Исходными соединениями в этом синтезе послужили альдегид (156), получаемый из S-яблочной кислоты в три стадии с выходом 80% [65], и N-пирувиллиденглициновый комплекс меди (157), упоминавшийся нами ранее в связи с синтезом полиоксиаминокислот. Их взаимодействие при pH 9,8 дает диастереомерную смесь

Схема 17



a) NaOH — H₂O (pH 9,8); b) N-Cbz-сукцинимид/DMF; c) Bzl-Br/Et₃N; d) Ac₂O/Py; e) AcOH — H₂O; f) NaIO₄ — KMnO₄/Me₂CO — H₂O; g) H₂NOBzL, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид·гидрохлорид, DMAP; h) LiOBzL/THF; i) MsCl/Py; j) H₂, Pd/C, Et₃N.

кислот (158), которую переводят в N-CBz-производные и далее делают хроматографически в виде бензиловых эфиров (160) и (161). Соотношение последних составило 3 : 2. Как видно из схемы, диастереофасная селективность процесса конденсации альдегида (156) и медного комплекса (157) (3,5-*син*-продукты) очень высока, в то время как простая селективность, отражающая соотношение стереоизомеров по центрам C2 и C3, сравнительно низка.

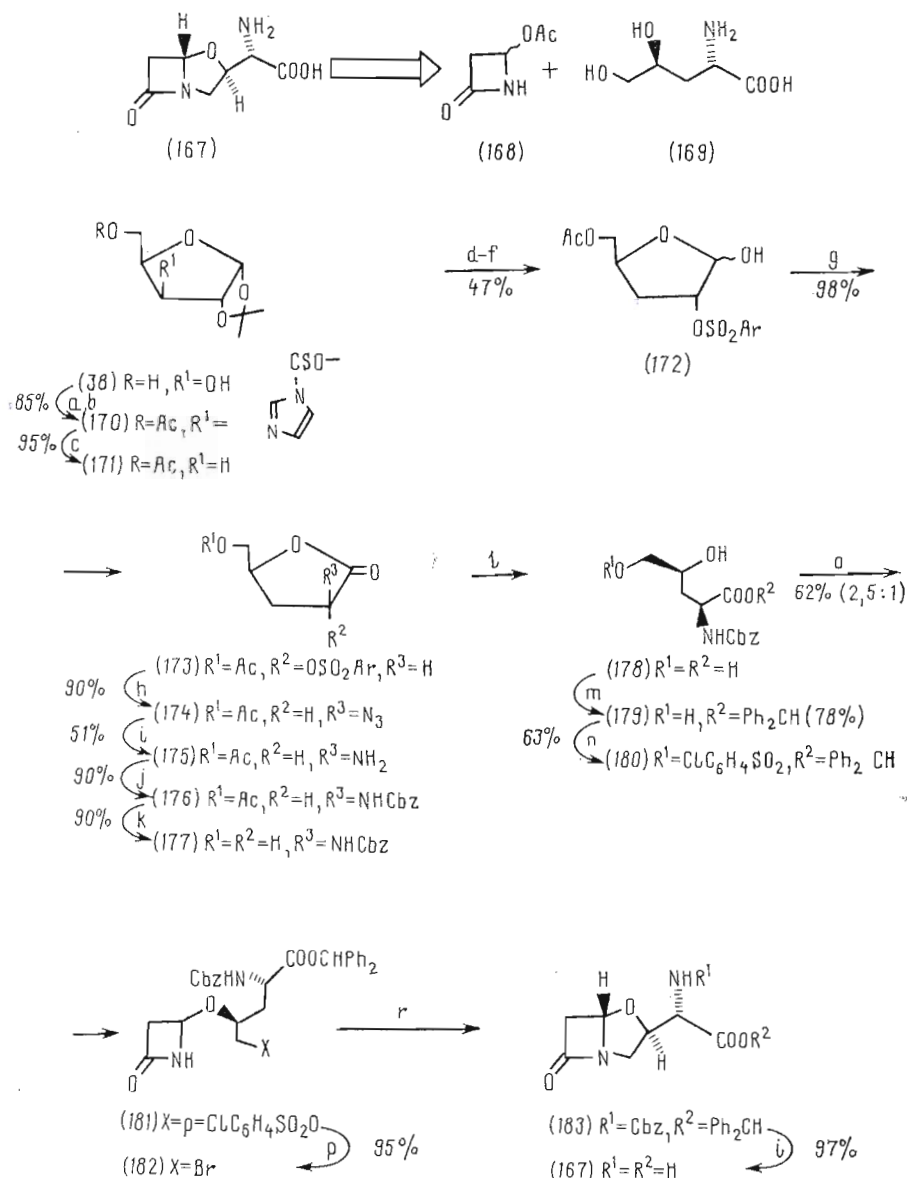
Главный изомер (160), обладающий нужной конфигурацией центра C2 и обратной, изменяемой на последних стадиях синтеза, конфигурацией центра C3, ацетируют до производного (162), снимают ацетальную защиту и с выходом на две стадии, равным 90%, получают диол (163). Окислительное расщепление диольной системы в соединении (163) приводит к кислоте (164), которая содержит все функциональные группы в пятиуглеродной цепи и необходимую для дальнейшего синтеза конфигурацию хиральных центров. Нужно обратить внимание на примененный в этой работе тактический ход, иногда используемый в сложных стереонаправленных синтезах, — первоначальное наведение оптической активности на центры C2 и C3 с помощью хиральности центра C5, последующее уничтожение хиральности этого центра и создание по этому атому углерода необходимой для дальнейшего синтеза функции.

Производное (164) далее было превращено в O-бензилгидроксамат (165), дезацетилирование последнего дает спирт (166), который в соответствии с ранней работой [66] превращался в мезитат; внутримолекулярное замещение мезилоксигруппы в нем проходит с обращением конфигурации центра C3 и после гидрогенолитического снятия бензильной защиты приводит к целевому продукту — трихоломиновой кислоте (153), из которой, очевидно, может быть легко получен ацивитин (154).

V.6. Синтез клаваланина

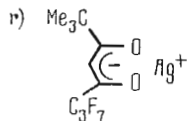
Среди соединений, продуцируемых *Streptomyces clavuligerus*, недавно была обнаружена необычная аминокислота, названная клаваланином (соединение (167), схема 18). На основании совокупности методов анализа для этого соединения была установлена структура 3-((3*S*,5*S*)-7-оксо-1-аза-4-оксабицикло(3.2.0)гепт-3-ил)-*L*-аланина [67—69]. Значительное стереохимическое отличие от β-лактамов, продуцируемых *S. clavuligerus*, вероятно, может объяснить тот факт, что это соединение не обладает антимикробной активностью, свойственной другим β-лактамам, а также не является ни ингибитором, ни субстратом β-лактамазы.

Схема 18



a) AcCl/Py — CH₂Cl₂; b) Im₂CS; c) Bu₃SnH, AIBN, PhMe, Δ; d) 50% TFA; e) (Bu₂SnO)_x/MeOH; f) ArSO₂Cl/Et₃N; g) RuO₄; h) LiN₃/DMF; i) H₂, Pd/C — MeOH; j) PhCH₂OCOCl, NaHCO₃; k) KOH/H₂O; l) Dowex (H⁺); m) Ph₂CN₂/Me₂CO;

n) p-ClC₆H₄SO₂Cl, DMAP; o) (168); Pd(OAc)₂.Et₃N/PhH; p) LiBr/THF;



Ретросинтетический анализ молекулы клаваланина [70] позволил заключить, что наилучший предшественник для построения β -лактамной части молекулы (167) — 4-ацетоксимазетидинон (168), а пятиуглеродного фрагмента (169) — *D*-ксилоза. Для перехода от *D*-ксилозы к фрагменту (169) необходимо лишь ввести дезоксиизвено по центру С3 и осуществить замещение гидроксила при С2 на аминогруппу с обращением конфигурации.

Селективное ацетилирование 1,2-*O*-изопропилиден- α -*D*-ксилофуранозы (38) и последующая реакция с тиокарбонилдимидазолом дают производное (170), которое по Баргону [71] было дезоксигенировано до 3-дезоксифуранозиды (171). Таким образом, была решена первая задача — введено дезоксиизвено по С3 молекулы *D*-ксилозы.

Следующий этап синтеза заключается во введении аминогруппы по С2 с обращением конфигурации этого центра, что было выполнено стандартным путем. Гидролиз 1,2-*O*-изопропилиденевой защиты в производном (171) и обработка образующегося диола дибутиловооксидом приводят к соответствующему 1,2-*O*-дибутилстанниленовому производному [72]. Неэквивалентный характер связей Sn—O в этом интермедиате обуславливает то, что при его обработке арилсульфохлоридами в присутствии Et_3N образуются с высоким выходом 2-*O*-сульфонаты (172), которые легко окисляются в лактоны (173). Как отмечалось в случае синтеза стрептолидина (см. раздел V.4), соседство с карбонильной группой и отсутствие заместителя при С1 в значительной мере облегчает нуклеофильное замещение арилсульфонилокси группы на азидогруппу. Действительно, азид (174) был получен с выходом 90%. Переход от азиды (174) к производному (177) тривиален (схема 18).

Раскрытие лактонной группировки в производном (177), защита карбоксильной и первичной спиртовой групп в соединении (178) приводят к производному (180), которое конденсируют с синтоном (168). Получают смесь диастереомерных по новому хиральному центру продуктов в соотношении 2,5 : 1 ((181) + диастереомер), которую далее переводят в бромиды (182). При реакции последних с растворимым комплексом серебра происходит внутримолекулярное *N*-алкилирование и образуется защищенная аминокислота (183), которая легко очищается хроматографией от другого стереоизомера. Гидрогенолиз этого соединения дает клаваланин (167), идентичный по всем характеристикам природному образцу.

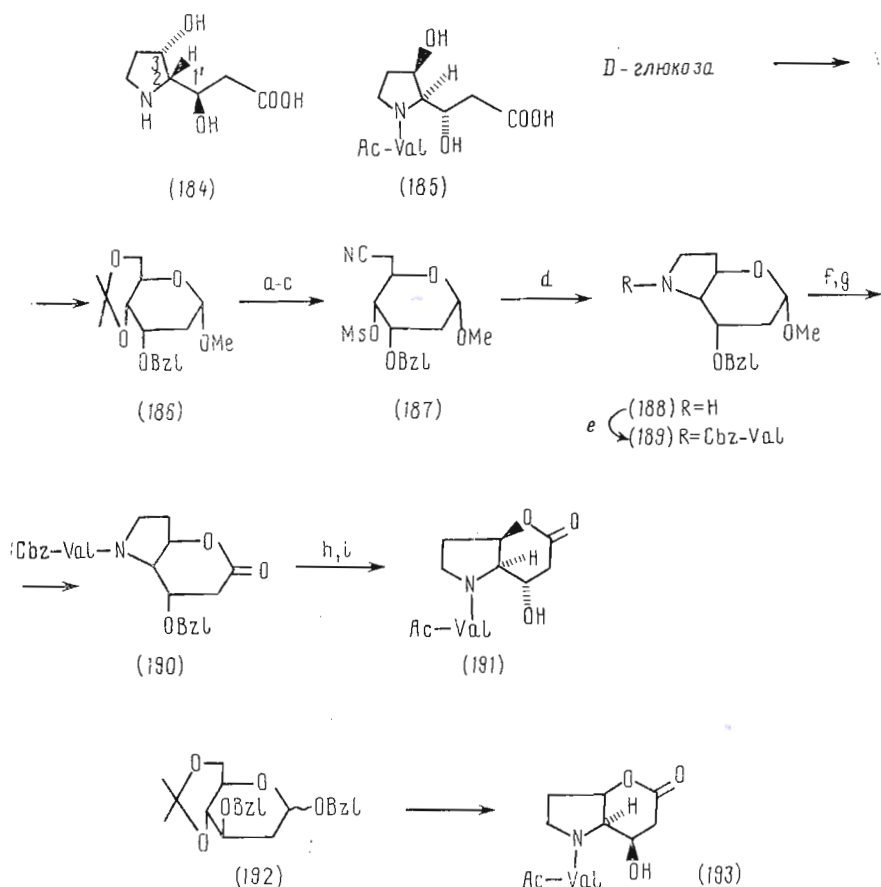
V.7. Синтез стереоизомеров детоксинина

В 1972 г. среди метаболитов *Streptomyces caespitosus* var. *detoxicus* был обнаружен комплекс депсипептидов, наиболее активным среди которых оказался детоксин D_1 [73]. Все соединения этого комплекса являются селективными антагонистами бластицидина и поэтому представляют значительный интерес для детоксикации этого антибиотика как в животных, так и в растительных клетках. В составе детоксина D_1 были обнаружены *L*-валин, *L*-фенилаланин и неизвестная аминокислота, названная детоксинином. На основании изучения спектров ПМР и кругового дихроизма последнему соединению была приписана стереоструктура (184). Однако изучение биосинтеза этой необычной аминокислоты [74] показало, что она, как и в случае других родственных аминокислот [75], проходит через *L*-пролин, и, следовательно, стереоструктура кислоты должна быть противоположной, что и было подтверждено позже стереонаправленным синтезом двух стереоизомеров — *N*-*L*-валилдетоксинина ((185) и (195)) из *D*-глюкозы [76] (схема 19).

Исходными соединениями в этом синтезе послужили 2-дезоксипиранозиды (186) и (192), легкодоступные соединения из *D*-глюкозы [77, 78]. Удаление *O*-изопропилиденевой защиты, мезилирование диола и взаимодействие промежуточного димезилата с NaCN дают нитрил (187).

Критической стадией в этом синтезе является образование пирролидинового цикла, которое удалось эффективно провести восстановлением

Схема 19



a) AcOH — H₂O; b) MsCl/Py; c) NaCN/DMSO; d) NaBH₄, CoCl₂, MeOH; KOH;
 e) CbzValOH; f) H⁺; g) PCC/CH₂Cl₂; h) H₂, Pd/C; i) Ac₂O/MeOH.

цианосульфоната (187) NaBH₄ в присутствии CoCl₂ с последующей щелочной обработкой. Необходимо отметить, что подобная восстановительная циклизация при использовании LiAlH₄ не прошла.

Дальнейшие операции при переходе от производного (188) к N-валилдетоксину (191) обычны для химии углеводов и аминокислот и не вызвали каких-либо затруднений. N-Ацилирование соединения (188), гидролиз гликозидной связи, облегченный в данном случае 2-дезоксизвеном, окисление образующегося полуацетального центра приводят к лактону (190). Наконец, гидрогенолитическое отщепление защитных групп в последнем и селективное N-ацелирование дают соединение (191), идентичное ранее выделенному из щелочного гидролизата детоксина D₁ [73]. Аналогично из гликозидов (192) был получен 1'-стереоизомер (193).

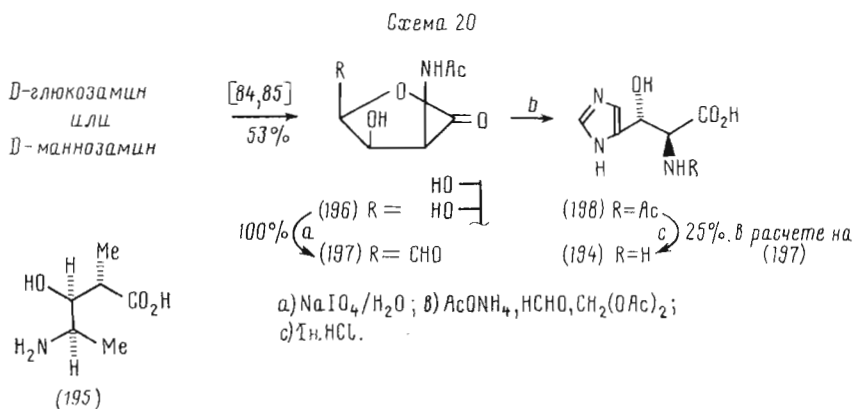
Таким образом, на основании проведенных исследований этой редкой аминокислоте можно приписать строение (2S,3R,1'S)-2-(2'-карбокси-1'-гидроксиэтил)-3-гидросипирролидина.

Позже были осуществлены синтезы рацемического детоксина [79], (—)-детоксина из (2S)-2-амино-4-пентеновой кислоты (L-аллилглицин) [80] и стереоселективным эпоксицированием непредельных аминокислот [81].

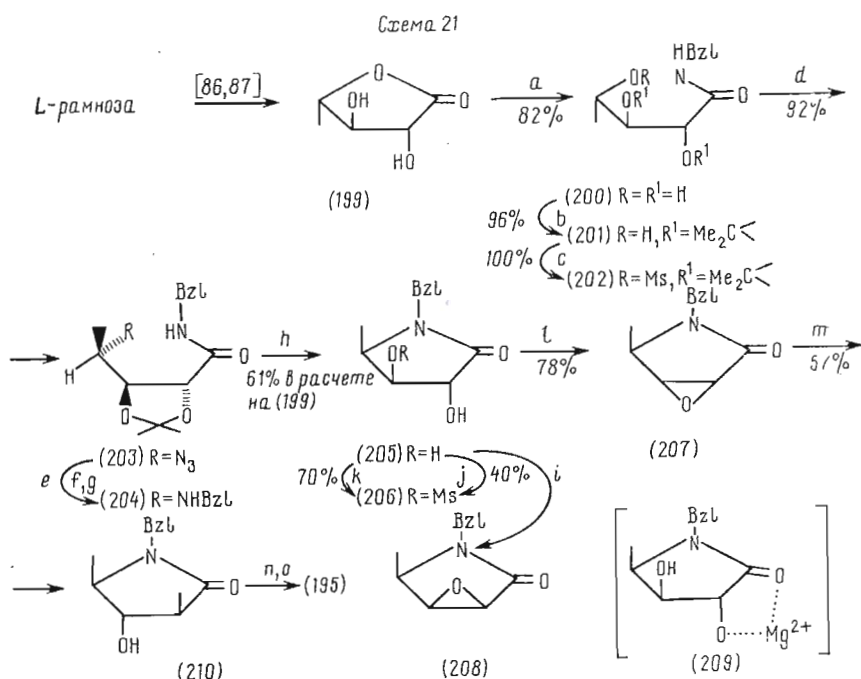
V.8. Синтез редких аминокислот, выделенных из блеомицина

Блеомицины представляют собой большую группу терапевтически важных пептидных антибиотиков, обладающих противораковой активностью. Впервые они были выделены из культуральной жидкости *Strepto-*

myces verticillus [82]. В их состав входят две редкие аминокислоты — *L*-эритро- β -гидроксигистидин (194) и (2*S*,3*S*,4*R*)-2-амино-3-гидрокси-4-метилпентановая кислота (195) (схема 20), синтез которых был осуществлен из углеводов.



Исходным соединением в синтезе β -гидроксигистидина (194) послужил *D*-глюкозамин [83], который известным методом [84, 85] переводился в маннолактон (196). Последнее производное может быть также получено в одну стадию из доступного *D*-маннозамина [86]. Периодатное расщепление диольной группировки в производном (196) приводит к альдегидолактону (197), сольволиз которого в ацетате аммония в присутствии формальдегида и ацетата меди с последующим дезацелированием дает гистидин (194). Аналогично из 2-ацетида-2-дезоксид-*D*-глюконо-1,4-лактона [87], отличающегося от соединения (196) только конфигурацией центра, несущего ацетидадную группу, был получен *D*-трео- β -гидроксигистидин [83]. Энантиоселективный синтез гистидина (194) из аминокислот см. в работе [88].



а) BzLNH_2 , $\text{Pr}_2^t\text{NEt/MeOH}$; б) Me_2CO , TsOH ; в) MsCl/Py ; д) NaN_3/DMF ; е) H_2 , Pd/C ; ф) PhCHO ; г) $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$; з) HCl/MeOH ; и) MsCl , NaH/THF ; j) $\text{BuLi/Et}_2\text{O}$ — THF (1; 1), MsCl ; к) $\text{Me}_2\text{CHMgBr/THF}$, MsCl ; л) $\text{Bu}^t\text{OK/THF}$; м) $\text{Me}_2\text{CHLi/Et}_2\text{O}$;
 н) Na/NH_3 ; о) 2 н. HCl .

В синтезе аминокислоты (195) [89] исходным соединением послужил 5-дезоксид-*L*-арабино-1,4-лактон (199), синтезированный из *L*-рамнозы [90, 91] (схема 21). Обработка лактона (199) бензиламином, последующее ацетонирование и мезилирование с высоким общим выходом приводят к мезилату (202), который известным методом далее был переведен в азид (203) с обращением конфигурации этого центра. Восстановительное аминирование бензальдегида амином, образующимся промежуточно из азид (203), приводит к *N*-бензиламину (204). Обработка последнего кислотой дает с выходом 61%, считая на лактон (199), важное промежуточное производное — лактам (205), для перехода от которого к целевому соединению (195) остается лишь ввести метильную группу по центру С2 и изменить конфигурацию центра С3. Это было осуществлено одновременно — раскрытием промежуточного эпоксида (207).

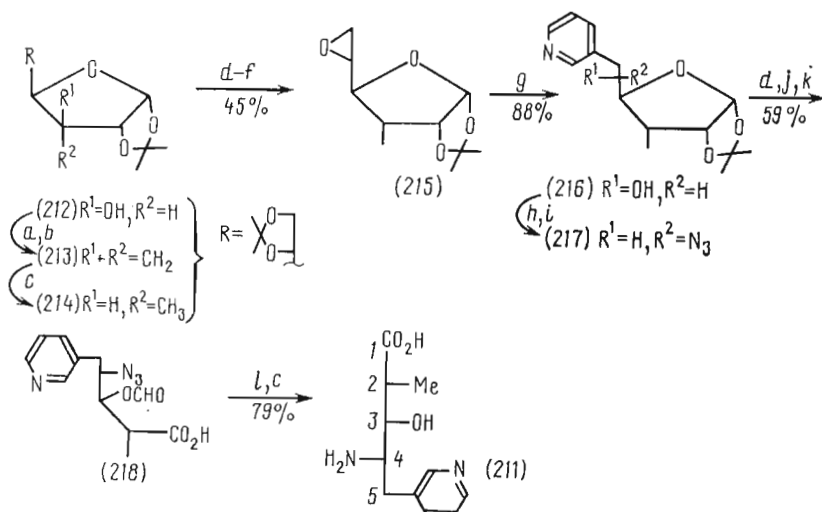
Попытка получить оксиран (207) прямым путем из (205) (MsCl, NaN) приводила к образованию изомерного эпоксида (208), что связано с первоначальным мезилированием более кислого гидроксила при С2. Альтернативное мезилирование лактама (205) было осуществлено с использованием бутиллития и последующей обработкой мезилхлоридом. Лучшие результаты были получены при применении алкоголятов магния. Большая селективность в мезилировании гидроксигруппы при С3 здесь, вероятно, достигнута за счет дезактивации гидроксигруппы при С2 вследствие координации иона магния с карбонилем при С4, как это показано для соединения (209).

Полученный этим методом мезилат (206) был превращен в оксиран (207), раскрытие которого диметиллитиймедью преимущественно проходит по С2 без затрагивания лактона и дает производное (210), которое после дебензилирования и гидролиза было превращено в кислоту (195).

V.9. Синтез (2*R*, 3*S*, 4*S*)-4-амино-3-гидрокси-2-метил-5-(3-пиридил)-пентановой кислоты — компонента пиридомидина

Пиридомидин, продуцируемый *Streptomyces pyridomyceticus* [92], обладает антимикробной активностью [93]. Наряду с (*Z*)-2-оксо-3-метилпент-2-еновой кислотой и *L*-треонином он содержит в своем составе остаток (2*R*, 3*S*, 4*S*)-4-амино-3-гидрокси-2-метил-5-(3-пиридил)пентановой кислоты (211). Последнее производное было выделено из продуктов деградации пиридомидина [94], его структура была однозначно установлена рентгеноструктурным анализом исходного антибиотика [95].

Схема 22



a) DMSO — Ac₂O; b) Ph₃P = CH₂; c) H₂, Pd/C; d) AcOH — H₂O; e) TsCl/Py; f) MeONa/MeOH; g) 3-Li-Py; h) MsCl/Py; i) NaN₃/DMSO; j) NaIO₄; k) Br₂/AcOH; l) HCl, H₂O — диоксан.

Регио- и стереоселективный синтез кислоты (211) был осуществлен Киношитой и сотр. [96] из диацетонглюкозы (212) (схема 22). Ретросинтетический анализ целевой молекулы (211) показывает, что углеродная цепь этой пентановой кислоты предельно насыщена заместителями разнобразной природы (метил, гидроксил, аминогруппа, 3-пиридил), поэтому представить себе исходный сахар, из которого может быть получена искомая кислота, довольно трудно. Вероятно, за основу можно взять центр С3, несущий в кислоте (211) гидроксильную группу и обладающий *D*-конфигурацией. Очевидно также, что этот сахар должен быть гексафуранозой с *D*-конфигурацией центра С5 (будущий центр С3 в аминокислоте (211)), так как в этом случае гидроксильная группа при С3 будет маскирована до нужного момента участием в образовании пятичленного цикла. Соседнюю гидроксильную группу при С5 исходного сахара можно будет легко заменить на аминогруппу с обращением конфигурации этого центра (*D* → *L*). Примеры такого превращения были неоднократно продемонстрированы выше. Совокупность этих данных и некоторые другие причины привели авторов работы [96] к наиболее идеальному в данном случае исходному веществу — диацетонглюкозе (212), получаемой из *D*-глюкозы в одну стадию с выходом более 70% [97].

Фураноза (212) известным методом через метиленовое производное (213) была превращена в 3-С-метиленпроизводное (214) [98]. Селективное удаление 5,6-*O*-изопропилиденовой группы, последующее избирательное тозилрование первичной гидроксильной группы в промежуточном диоле и обработка образующегося монотозилата основанием приводят к оксирану (215), который селективно раскрывается 3-пиридиллитием по С6, что дает с хорошим общим выходом фуранозу (216). В этом соединении построена конфигурация двух из трех хиральных центров и расставлены заместители при трех атомах углерода.

Для завершения синтеза в молекуле (216) остается заменить гидроксильную группу при С5 на аминогруппу с обращением конфигурации этого центра и укоротить цепь по связи С1—С2 на одно углеродное звено. Выполнено это было стандартным методом. Так, мезилирование свободной гидроксильной группы в производном (216) и обработка образующегося мезилата азидом натрия дают азид (217). Снятие 1,2-*O*-изопропилиденовой группы кислотным гидролизом, периодатное окисление диольной системы и последующее окисление промежуточного альдегида приводят к кислоте (218), которая после снятия *O*-формильной группы и восстановления азиды была переведена в искомую кислоту (211).

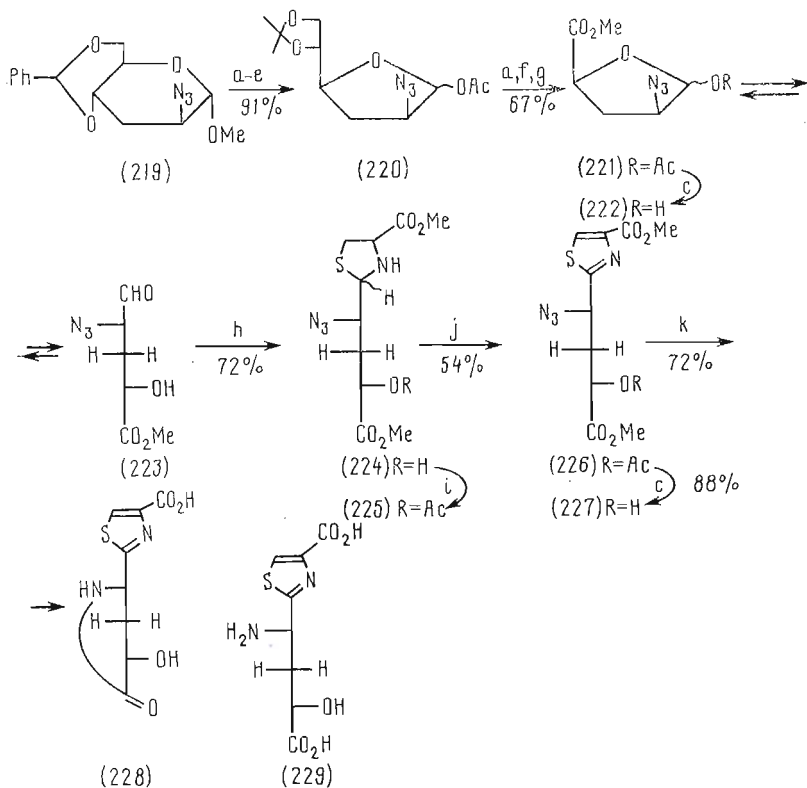
В последующих работах Киношиты и сотр. были получены другие фрагменты пиридомидина на основе углеводов [99, 100] и предприняты попытки его полного стереоселективного синтеза, которые, однако, пока не увенчались успехом [101].

V.10. Синтез (1*S*, 3*S*)-2-(1-амино-3-карбоксит-3-гидроксипропил)-тиазол-4-карбоновой кислоты из антибиотика носигептида

Среди фрагментов кислотного гидролизата полипептидного антибиотика носигептида (nosiheptide) был найден фрагмент D (229) (схема 23), которому на основании спектральных данных была приписана структура (1*S*, 3*S*)-2-(1-амино-3-карбоксит-3-гидроксипропил)тиазол-4-карбоновой кислоты [102, 103].

Синтез ее лактамной формы (228) можно разделить на два этапа: конструирование тиазолидинового кольца, осуществленное по известной аналогии [104] и создание боковой цепи из подходящего производного сахара. В синтезе фрагмента D, предпринятого группой японских авторов [105], исходным соединением послужил известный азид (219) [106]. Снятие *O*-бензилиденовой защиты и другие простые операции, показанные на схеме (а—е), с высоким выходом приводят к фуранозиду (220), который после снятия *O*-изопропилиденовой группы и расщепления диольной системы в условиях [107] обработкой диазометаном переводился в эфир (221). Необходимо отметить, что производное, близкое по структуре ве-

Схема 23



a) AcOH — H₂O; b) Ac₂O, H₂SO₄; c) MeONa/MeOH; d) Me₂CO, CuSO₄, TsOH; e) Ac₂O/Py; f) [103]; g) CH₂N₂; h) L-Cys-OMe; i) Ac₂O, AcOH; j) MnO₂/PhH; k) Ni-Ra/MeOH.

шеству (221), было получено в синтезе клаваланина (см. раздел V.6). Снятие O-ацетильной группы в эфире (221) и конденсация равновесной смеси продуктов (222) и (223) с метиловым эфиром L-цистеина приводят к смеси тиазolidиновых производных (224), разделенных хроматографически. Селективное O-ацетилирование последних дает ацетаты (225), обработка которых активированной двуокисью марганца приводит к тиазолу (226), переведенному далее в кристаллический продукт (227). Его каталитическое восстановление дает лактам (228), стереохимически полностью соответствующий природной кислоте (229).

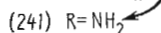
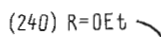
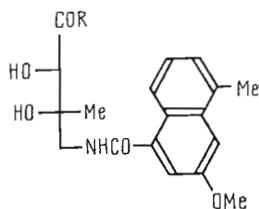
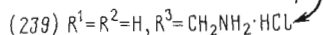
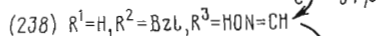
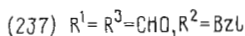
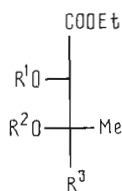
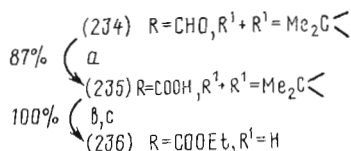
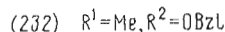
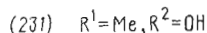
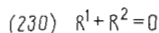
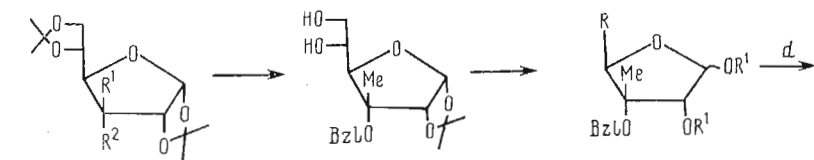
V.11. Синтез карсинофилина

Карсинофилин (carzinophilin), продуцируемый *Streptomyces sahachicoi*, стал первым природным интракалирующим и благодаря наличию двух азиридных циклов бис-алкилирующим антибиотиком с потенциальной противораковой активностью [108]. Его структура была окончательно установлена спектральными методами [109]. Из синтетических работ в этой области известна пока одна [110], посвященная синтезу необычной γ-аминокислоты (241), являющейся C1—C18-фрагментом антибиотика.

Исходным соединением в этом синтезе послужил альдегид (234), получаемый с хорошим общим выходом из D-глюкозы по пути, показанному на схеме 24 [111]. Его окисление по Дижону приводит к кислоте (235), а ее этерификация с последующим гидролизом — к фуранозиду (236). Последний без особой очистки подвергают периодатному окислению, образующийся альдегид (237) обрабатывают гидросиламином и после восстановления оксима (238) получают амин (239). Его ацилирование хлорангидридом 2-метокси-8-метилнафтил-4-карбоновой кислоты, также полученным в данной работе, приводит к производному (240), из которого

далее был получен амид (241). Как видно, этот фрагмент был получен по весьма эффективной схеме с относительно небольшим количеством сравнительно простых превращений и высоким общим выходом.

Схема 24



- a) $CrO_3 \cdot Py / Me_2CO$; b) $HCl / EtOH$; c) $AcOH - H_2O$; d) $NaIO_4 / MeOH - H_2O$;
 e) $NH_2OH \cdot HCl / Py$; $HCl / EtOH$; f) $Pd / C, EtOH - HCl, H_2 (130 \text{ атм})$;
 g) $RCOCl / Et_3N - CH_2Cl_2$; h) $NH_3 / EtOH - H_2O, NH_4Cl$.

V.12. Синтез негамицина

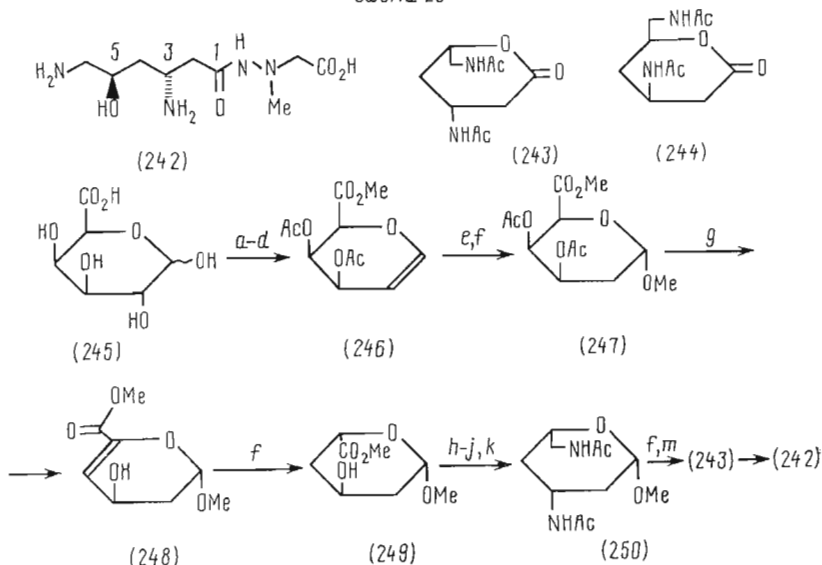
Негамицин (2-(3*R*,5*R*)-3,6-диамино-5-гидроксигексаноил-1-метилгидразиноуксусная кислота) (242) содержит в своем составе необычную аминокислоту — δ -гидрокси- β -лизин. Он продуцируется *Streptomyces purpureofuscens* и другими микроорганизмами [112]. Антибиотик обладает малой токсичностью и хорошей активностью против грамотрицательных бактерий, включая и стафилококки. По механизму действия негамицин подобен большинству аминогликозидных антибиотиков, он ингибирует синтез белка и нарушает считывание генетического кода.

Структура негамицина была окончательно установлена в 1971 г., тогда же был осуществлен его частичный синтез [113]. На основании сравнения спектральных данных новой кислоты, выделенной из антибиотика в форме лактона (243), и его антипода (244), полученного из 3-амино-3-дезоксид-*D*-глюкозы [113], ей было приписано строение (3*R*,5*R*)-3,6-диамино-5-гидроксигексановой кислоты. Немного позже этой же группой авторов был осуществлен и синтез природного изомера лактона (243) из *D*-галактурановой кислоты [114] (схема 25).

Ретросинтетический анализ лактона (243) показывает, что для его синтеза из *D*-галактурановой кислоты необходимо последнюю дезокси-генировать по центрам C2 и C4 и изменить конфигурацию центра C5, после чего ввести две аминогруппы по центрам C3 и C6 с одновременным обращением первого из них.

Дезоксигенирование гексапираноз по центру C2 проще всего провести через промежуточный гликаль (246), который был получен из *D*-галакту-

Схема 25



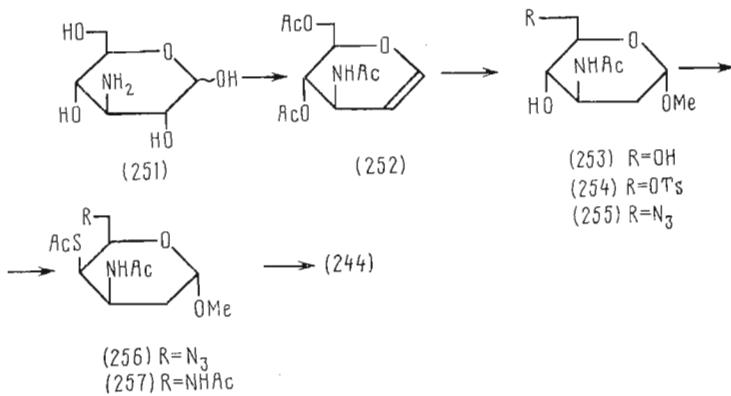
a) HCl/MeOH; b) Ac₂O, HCl; c) HBr/AcOH; d) Zn/AcOH; e) I₂, AgOAc/MeOH; f) H₂, Pd/C; g) MeONa/MeOH; h) LiAlH₄; i) MsCl/Py; j) NaN₃/DMF; k) Ac₂O/Py; l) H₃O⁺; m) Br₂/H₂O.

роновой кислоты (245) стандартным для химии углеводов путем [115, 116]. Метанолиз кислоты (245) дает соответствующий метилгликозид, который ацелировали и далее переводили в ацилгалогенозу. Обработка последней цинковой пылью в AcOH с хорошим общим выходом приводит к гликалю (246). Взаимодействие гликаля (246) с иодом в метаноле при катализе ацетатом серебра с последующим гидрогенолизом промежуточных иодидов также проходит с хорошим общим выходом и дает 2-дезоксигликозид (247). Задача введения второго дезоксицентра по центру С4 и обращения конфигурации центра С5 в молекуле (247) решалась одновременно по известному методу [117] путем последовательной элиминации заместителя при С4 при обработке гликозида (247) основаниями и последующего гидрирования двойной связи в промежуточно образующемся α,β-непредельном эфире (248). Благодаря стереоконтролю аномерной метоксильной группы при С1 гидрирование двойной связи проходит преимущественно с экзо-стороны и приводит с выходом 60% к производному (249). Это соединение может быть также получено из метил-α-L-арабинофуранозида [118, 119].

Последовательное восстановление сложноэфирной группы, мезилирование промежуточного диола, обработка димезилата азидом натрия, гидрирование образовавшегося диазида и ацелирование дают диацетаминогликозид (250). После гидролиза гликозидной связи, облегченного в данном случае благодаря наличию 2,4-дидезоксиэвнев, и окисления промежуточного лактола по С1 раствором брома в воде был получен кристаллический лактон (243), по всем данным идентичный природному.

Антипод лактона (243), соединение (244), был получен по аналогичной методике из 3-амино-3-деокси-D-глюкозы (схема 26). В этом случае не нужно было менять конфигурацию центров С3 и С5, вводить аминогруппу по центру С3, поэтому синтез выглядит значительно проще. Дезоксиэвено по центру С2 в молекулу (251) вводилось аналогично гликальным методам [115, 116], что привело с хорошим выходом к 2-дезоксигликозиду (253). Стандартным путем первичная спиртовая группа в (253) через тозилат (254) была замещена на азидогруппу (255). Мезилирование свободного гидроксила в последнем и обработка мезилата тиоацетатом калия приводит к тиопроизводному (256), десульфирование которого никелем Ренея дает 2,4-деокси-3,6-диаминогликозид (257). Последний аналогично предыдущему был переведен в лактон (244).

Схема 26



Из лактонов (243) и (244) были получены негамицины и его антипод. Интересно, что природный изомер оказался на один-два порядка более активным по отношению к некоторым видам бактерий. Недавно сообщалось о синтезе (+)-негамицина из (+)-3-амино-5-оксо-6-хлоргексановой кислоты [120] и (+)-изомера из (*R*)-яблочной кислоты [121].

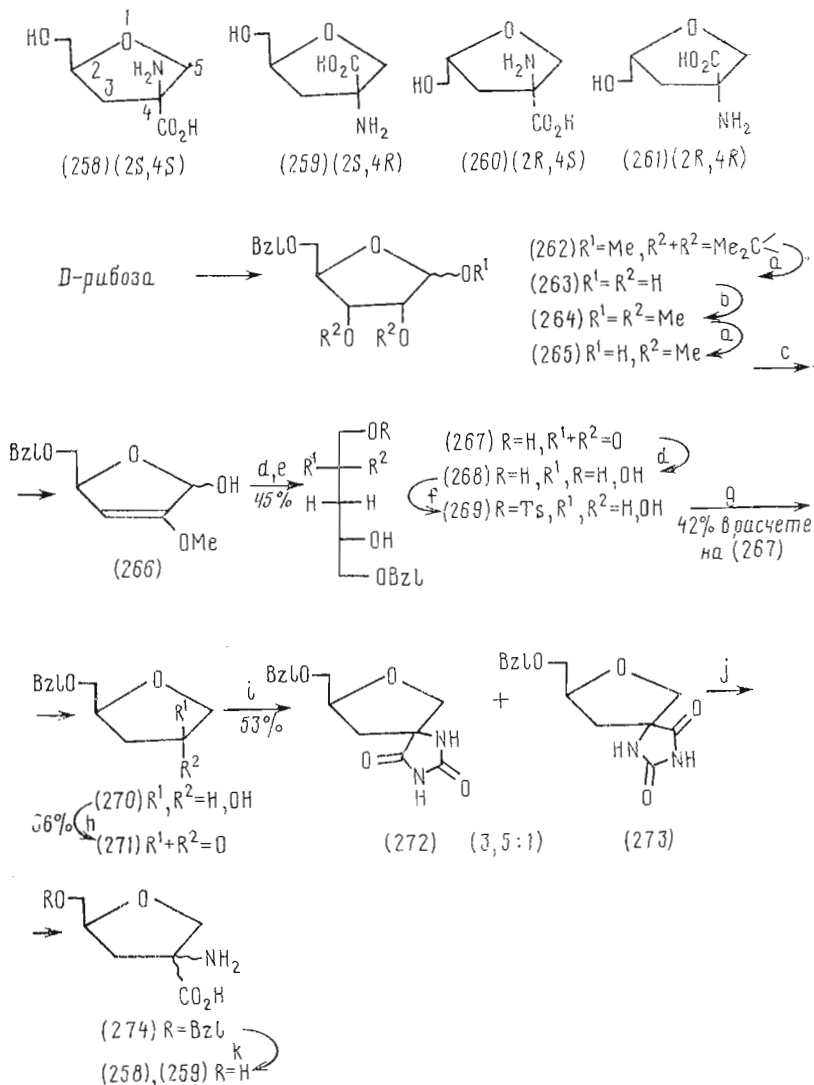
V.13. Синтез всех энантиомеров 2-гидроксиметил-4-амино-4-карбокситетрагидрофурана

Из кислотного гидролизата мочи диабетиков была выделена необычная аминокислота (258), причем позже было показано, что она может образовываться при совместном кислотном гидролизе гексоз и мочевины [122]. Абсолютная конфигурация этой кислоты была установлена синтезом из *D*-рибозы (схема 27). Использование этого сахара позволяет сразу иметь необходимую *S*-конфигурацию центра C2 в будущем тетрагидрофурановом производном (258) с требуемой функционализацией заместителей при нем. Поэтому основные преобразования молекулы *D*-рибозы связаны с введением 3-дезоксизвена, функций при C4 и замыканием тетрагидрофуранового цикла. Все эти задачи решались следующим образом [123].

Гидролиз легко доступного производного (262), исчерпывающее метилирование промежуточного триола (263) и гидролиз эфира (264) приводят к фуранозе (265), которую вводят в реакцию β-элиминирования обработкой гидроокисью кальция. Получают виниловый эфир (266). Восстановление в последнем центра C1, гидролиз енола дают кетопроизводное (267), которое восстанавливают до триола (268) и далее селективно тозилируют до производного (269). Авторами было найдено, что замыкание тетрагидрофуранового кольца в (269) происходит спонтанно и значительно ускоряется добавлением каталитических количеств триэтиламина. Окисление смеси спиртов (270) приводит к кетону (271), из которого известным методом, упоминавшимся нами в разделе, посвященном синтезу полиоксинов, была получена элимерная смесь гидантоинов (272) и (273) с преобладанием первого. Гидролиз этих гидантоинов с последующим гидрогенолизом приводит к целевым соединениям (258) и (259).

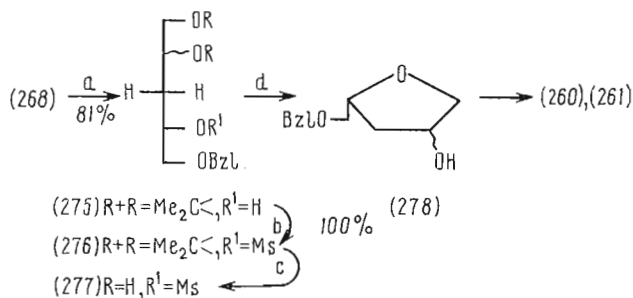
В следующей работе этих же авторов интермедиат (266) был получен с высоким общим выходом из *D*-глюкозы [124], который, как и в предыдущем случае, переводился в кетон (267) (схема 28) и затем в смесь элимерных спиртов (268). Для получения второй пары диастереомеров, (260), и (261), триол (268) ацетонировали до производного (275), мезилировали по свободному гидроксилу до производного (276), кислотный гидролиз которого и циклизация с помощью метилата натрия, сопровождаемая инверсией конфигурации центра C4, дают спирты (278), которые далее путем, аналогичным описанному в предыдущей схеме, были превращены в стереоизомеры (260) и (261).

Схема 27



a) H_3O^+ ; b) $\text{MeI}, \text{NaH}/\text{DMF}$; c) $\text{Ca}(\text{OH})_2$; d) NaBH_4 ; e) $\text{CG } 50(\text{H}^+)$; f) TsCl/Py ;
 g) $\text{Py}, \text{Et}_3\text{N}$ (cat); h) TFA/DMSO ; i) $\text{KCN}, (\text{NH}_4)_2\text{CO}_3, \text{MeOH}, \text{CO}_2$ (50 атм);
 j) $\text{Ba}(\text{OH})_2$; k) $\text{H}_2, \text{Pd}/\text{C}$.

Схема 28

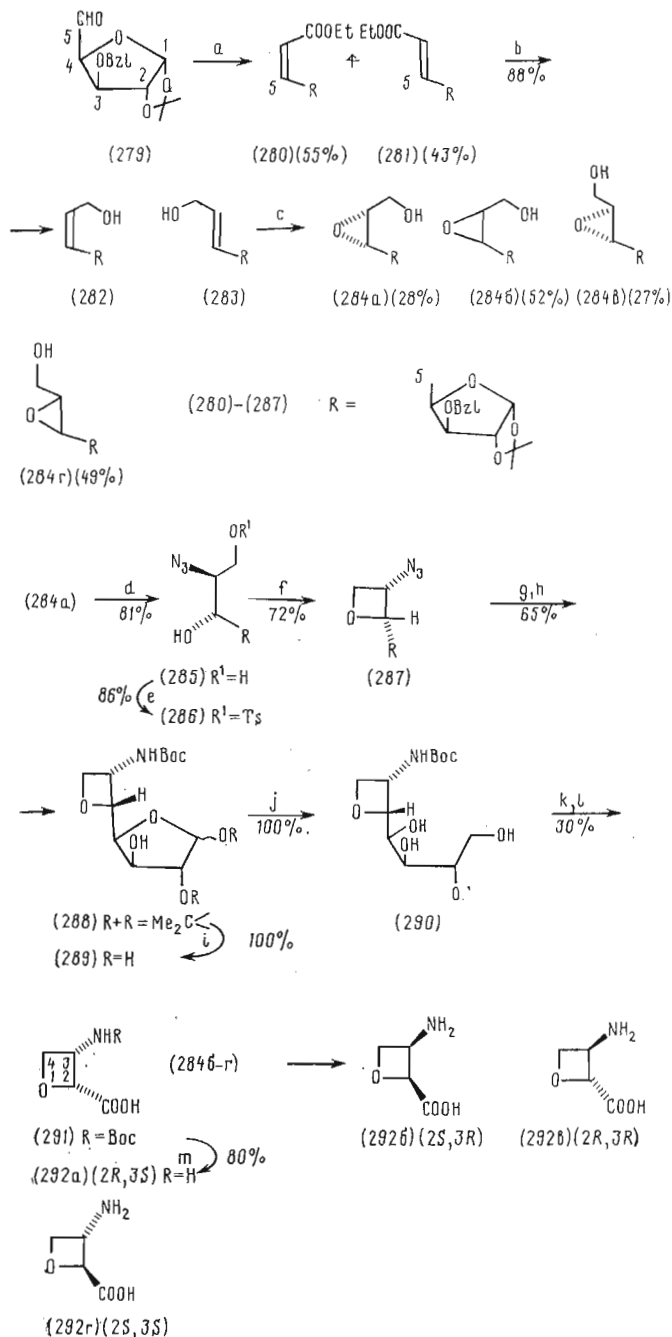


a) $\text{Me}_2\text{CO}, \text{CuSO}_4$; b) $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$; c) $\text{TFAA}, \text{H}_2\text{O}$; d) MeONa/MeOH .

V.14. Синтез стереоизомеров оксетина

Недавно [125] из *Streptomyces* sp. OM-2317 была выделена новая аминокислота, названная оксетин (oxetin) (292a), 2*R*,3*S*-конфигурация которой была доказана рентгеноструктурным анализом (схема 29). Это первая аминокислота из выделенных в природе, имеющая оксетановое кольцо. Антибиотик ингибирует рост *Bacillus subtilis*, *Piricularia oryzae*, он показал гербицидную активность и является ингибитором глутамин-синтетазы.

Схема 28



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOEt}$; b) DIBAL/PhMe; c) MCPBA; d) $\text{NaN}_3/\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$, NH_4Cl ; e) TsCl/Py ; f) $\text{Bu}^t\text{OK}/\text{THF}$; g) H_2 , Pd/C/THF — AcOH — H_2O ; h) $\text{Boc-Cl}/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$; Na_2CO_3 ; i) H_3O^+ ; j) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$; k) $\text{NaIO}_4/\text{CCl}_4-\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$; l) H_2 , Pd/C.

Имея в своем составе два асимметрических центра, оксетин может существовать в четырех стереоизомерных формах (292а—г). Все они были синтезированы [126] из известного альдегида (279), получаемого в четыре стадии из *D*-глюкозы [127]. Стратегия авторов основана на получении оксетанов по Вильямсону из монотозилатов 1,3-диолов типа (286), которые могут быть синтезированы раскрытием азид-ионом эпоксидов (284). Последние можно получить из аллиловых спиртов (282) и (283). Поскольку была поставлена задача синтеза всех стереоизомеров оксетина (292а—г), низкая стереоселективность на стадии получения эфиров (280) и (281) по Виттигу и последующее эпоксилирование спиртов (282) и (283) оказались несущественными и позволили получить все ключевые эпоксиды (284).

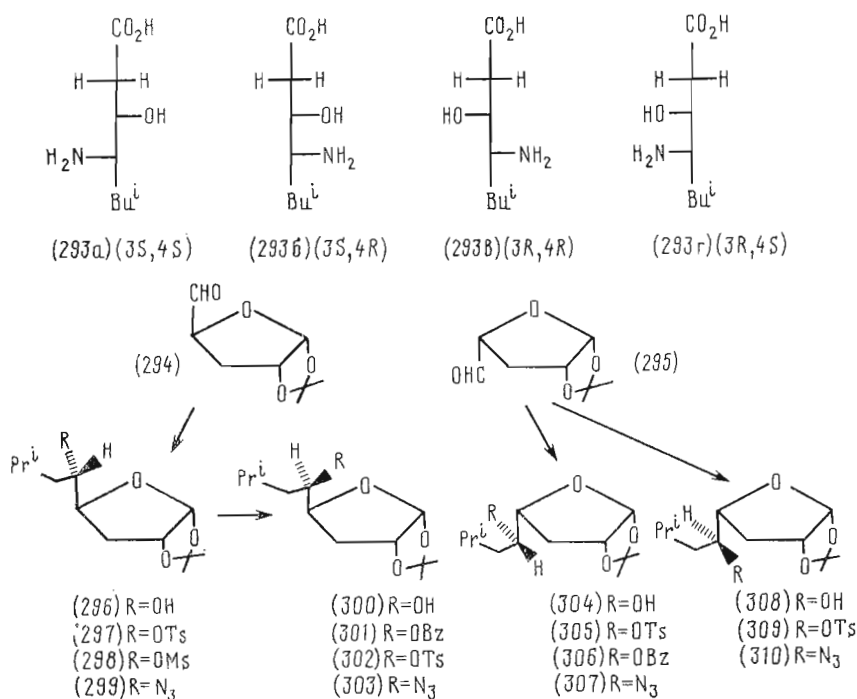
Реакция эпоксилирования (284) с азидом натрия проходит региоспецифично и приводит к преимущественному образованию одного стереоизомера. Образующийся диол (285) монотозилировали и далее циклизовали в оксетан (287), восстановление которого и защита аминогруппы приводят к фуранозе (288). Снятие 1,2-О-изопропилиденовой защиты, приводящее к альдозе (289), и последующее ее восстановление до тетраола (290) проходят с количественным выходом. Периодатное расщепление тетраола и последующее окисление промежуточного альдегида только с 30% выходом приводят к кислоте (291). Выход удалось улучшить до 51%, применив для осуществления этой стадии систему $\text{RuCl}_3\text{—NaIO}_4$ [128].

Удаление *N*-Вос-защитной группы в соединении (291) дает оксетин (292а), полностью соответствующий природному образцу. Аналогично были получены и другие стереоизомеры оксетина (292б—г).

V.15. Синтез (3*S*, 4*S*)-4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановой кислоты (статины)

В состав некоторых пептидов, пепстатинов (pepstatins) [129—131], дидемнинов (didemniins) [132] и других [133], выделенных из стрептомицетов и являющихся неспецифическими ингибиторами кислых протеиназ типа ренина, пепсина, катепсина D, входит редкая аминокислота — (3*S*, 4*S*)-4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановая, названная статином, (239а) (схема 30). В связи с тем что указанные пептиды могут быть полезными при лечении язвы желудка, воспалительных процессов и гипертензии, синтетические исследования в этой области приобрели большое значение.

Схема 30



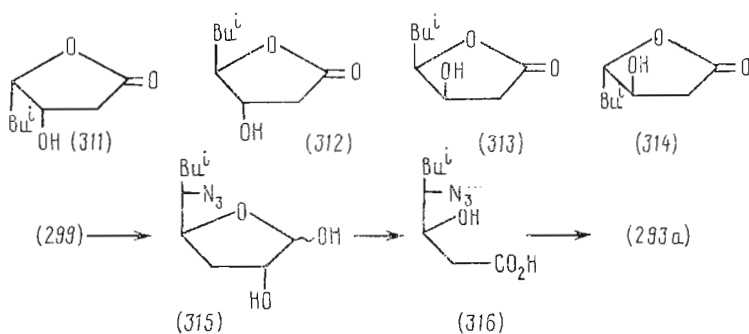
К настоящему времени опубликовано много методов получения стати-на. Большинство из них основано на альдольной конденсации N-защи-щенной формы (S)-лейциналя (как источника C3- и C4-атомов в молекуле (293a)) с металлизированными производными уксусной кислоты (источник C1- и C2-атомов) [134, 135], магниевыми енолятами [136, 137] или цикло-конденсацией [138]. Имеются сообщения об асимметрическом синтезе статина из L-лейцина [139, 140]. Недавно из D-лейцина был получен 3S,4R-изомер (293б) [141], привлекая внимание синтетиков в связи с его обнаружением в дидемниах, обладающих противоопухолевой и антивирусной активностью [132].

Долгое время одной из основных проблем было энантиоселективное введение 3-гидроксигруппы [142—146] в молекулу аминокислоты. И только недавно разработка методов диастереопревращения лейциналя [141, 147, 148] или лейцина [149] позволила решить эту проблему, связанную в основном с конфигурационной неустойчивостью N-замещенных α-аминоальдегидов [150]. Опубликованы синтезы статина и его аналогов восстановлением β-кетозэфиров аминокислот [151, 152], другими методами [153]. Известен даже синтез 3-дезоксиз-3-аминостатина [154].

Большое количество работ по синтезу статина свидетельствует о практической значимости получения этой аминокислоты в энантиомерно чистом виде. Необходимо отметить, однако, что эта проблема была решена весьма эффективным способом практически сразу же после открытия дан-ной аминокислоты и доказательства ее стереохимии [155] с использова-нием в качестве исходных соединений производных углеводов.

В первых работах в качестве исходных соединений Киношита и сотр. [156, 157] выбрали альдегид (294) (схема 30), легко доступный из D-глюкозы [158]. Реакция Гриньяра альдегида (294) с изобутилмагний-бромидом приводит исключительно к спирту (296) (91%), стереохимия которого была доказана его сведением к лактону (311). Тозилирование или мезилирование спирта (296) с хорошим выходом приводят к соеди-нениям (297) и (298), которые обработкой бензоатом натрия в горячем DMF переводились в бензоат (301) с выходом 33 и 52% соответственно, далее в спирт (300) и затем в тозилат (302).

Нуклеофильное замещение тозилокси группы в производном (302) про-ходит с полным обращением конфигурации и с выходом 83% дает азид (299). Дальнейшие операции по переходу от азидов (299) и (303) к амино-кислотам (293a) и (293б) обычны для химии углеводов. Так, гидролиз 1,2-O-изопропилиденовой защитной группы в соединении (299) 50%. АсОН и окисление диольной системы NaIO₄ и промежуточного альдегида гипохлоритом натрия приводят к азидокислоте (316) (32%), которую не-медленно восстанавливали над Pd-чернью и с выходом 90% выделяли аминокислоту (293a), идентичную природной. Аналогично была получена аминокислота (293б) из азиды (303).



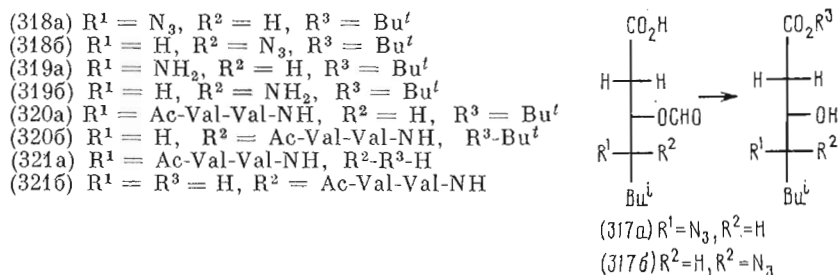
При взаимодействии альдегида (295) [159] с изобутилмагнийбромидом в отличие от предыдущего синтеза образуются уже два спирта — (304) и (308) с выходами 31 и 32% соответственно. Их стереохимия была дока-зана, как и в предыдущем случае, сведением к лактонам (313) и (314).

Аналогичными методами были получены азиды (307) и (310), которые далее были превращены в аминокислоты (293в) и (293г).

Таким образом, исходя из очень доступных альдегидов (294) и (295) за ограниченное число стадий еще в 1973 г. был осуществлен стереонаправленный синтез всех четырех стереоизомеров статина.

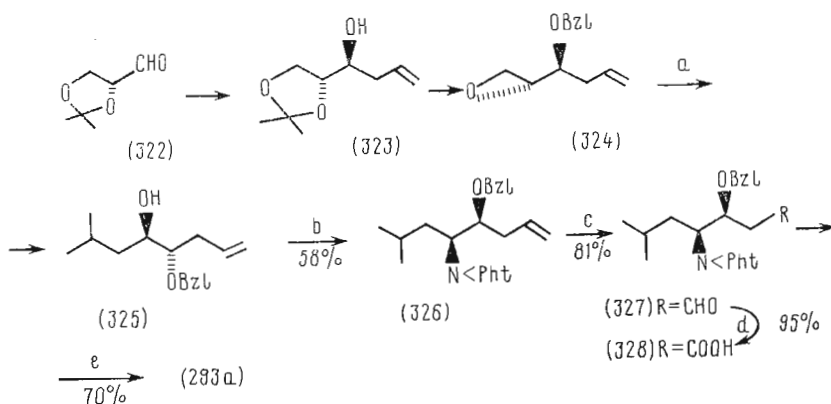
При изучении способности пепстатина [160, 161] и других пептидов, содержащих статин, к ингибированию кислых протеиназ Киношита с сотр. в продолжение своих работ в этой области осуществили также синтез N-(Ac-Val-Val)-статина и его 3S,4R-стереоизомера (схема 31) [157].

Схема 31



Из соединений (317а, б), промежуточных в синтезе аминокислот (293а, б), обработкой изобутиленом в CH_2Cl_2 в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 были получены эфиры (318а, б) с выходом 58%. Гидролиз эфира (318а) над Pd-чернью с количественным выходом дает аминокислоту (319а), которую немедленно вводили в конденсацию с N-ацетил-Val-Val-гидразином. Пептид (320а) при этом был получен с выходом 74%, его гидролиз TFA приводит к целевому соединению (321а). Аналогично был получен и пептид (321б).

Схема 32



а) $Pr^tMgBr, CuI/THF$; б) $Ph_3P, Pht > NH/THF, DEAD$; в) O_3, Ph_3P ; г) $KMnO_4, Na_2HPO_4, H_2O - HOBu^t$; д) $H_2, Pd/C, NH_2NH_2 \cdot H_2O$.

В 1988 г. был предложен новый, чрезвычайно эффективный синтез статина [162]. Он основан на использовании гомоаллилового спирта (323), получаемого взаимодействием ацетонида (R)-глицеринового альдегида (322) с диаллилцинком (163) (схема 32). Весь синтез исходя из альдегида (322) состоит из 9 стадий. Общий выход аминокислоты (293а) 13%.

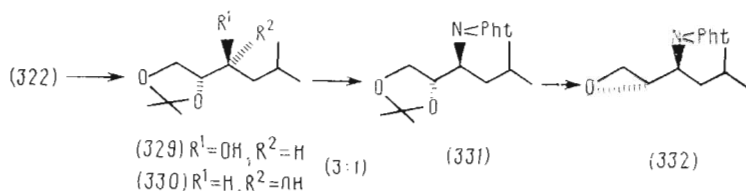
Ряд стандартных операций с производными (323), включая O-бензилирование, гидролиз O-изопропилиденной группы, монотозилрование промежуточного диола и последующую щелочную обработку, с высоким общим выходом приводит к α-оксиду (324) [163, 164]. Взаимодействие последнего с изопропилмагнийбромидом при катализе CuI дает спирт (325),

гидроксильная группа в котором известным методом [165] была заменена с обращением конфигурации этого центра на фталимидную.

Некоторые затруднения вызвало окисление двойной связи в производном (326). Его удалось осуществить озонлизом и последующим восстановлением промежуточного озонида Ph_3P . Образующийся при этом альдегид (327) далее известным методом был окислен в кислоту (328) [166], снятие защитной группы в которой приводило к статину (293а).

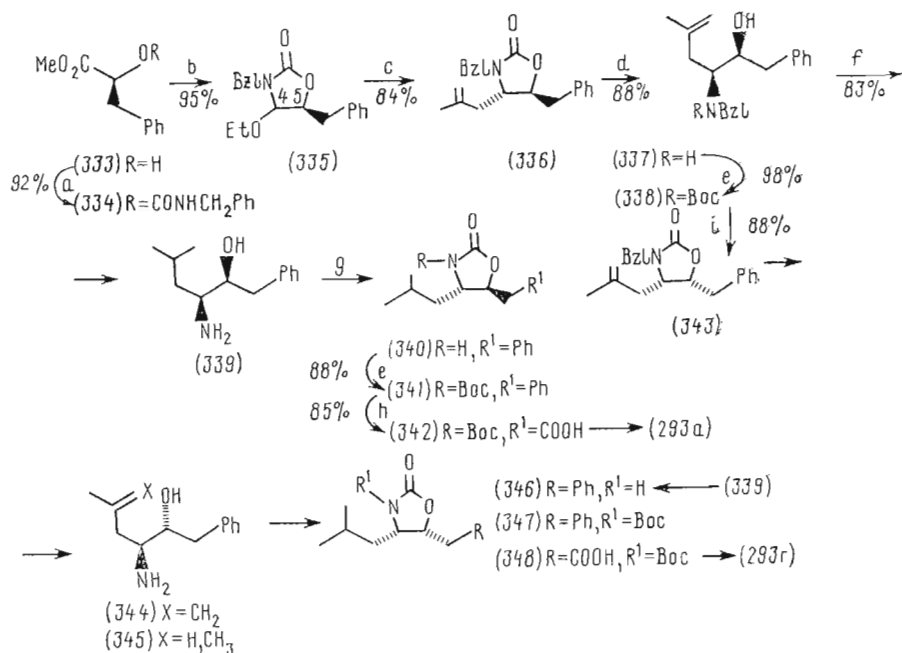
Аналогично, исходя из ацетонида альдегида (322), учитывая симметрию исходного соединения, позволяющую менять реагирующие концы молекулы, авторы осуществили синтез α -эпоксида (332) (схема 33), из которого они надеются получить 3*R*,4*S*-стереоизомер статина (293в).

Схема 33



В заключение рассмотрим предложенный недавно [167] перспективный синтез всех четырех стереоизомеров статина, который может оказаться полезным в синтезе любых аминокислот, содержащих в vicинальном положении amino- и гидроксигруппы. Частично этот подход к синтезу аминокислот мы рассматривали выше в разделе V.3, посвященном получению редкой аминокислоты из циклоспорина.

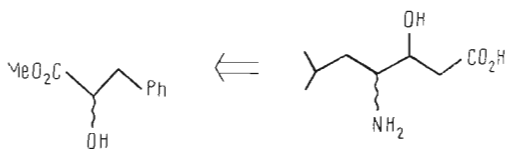
Схема 34



a) $\text{PhCH}_2\text{NCO}/\text{PhMe}$; b) DIBAL/PhMe ; $\text{EtOH} - \text{HCl}$; c) β -металлилтрифенилоловое $\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; d) NaOH/EtOH ; e) $\text{Boc}_2\text{O}, \text{Et}_3\text{N}$; f) $\text{H}_2, \text{Pd/C} - \text{EtOH}$; g) $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}, \text{Et}_3\text{N}$; h) $\text{RuCl}_3 - \text{NaIO}_4$; i) SOCl_2 .

Стратегия авторов [167] основана на утилизации α -гидроксибензилпропионовых кислот, которые могут быть получены как из фенилаланина [168] с последующим энзиматическим гидролизом промежуточных эфиров [169], так и из углеводов [170]. α -Гидроксибензилпропионовые кислоты в этом случае обеспечивают построение остатка β -гидроксикарбоновой кислоты. Одним из определяющих моментов в этом синтезе является так-

же высокодиастереоселективное изобутилирование [171] (схема 34).



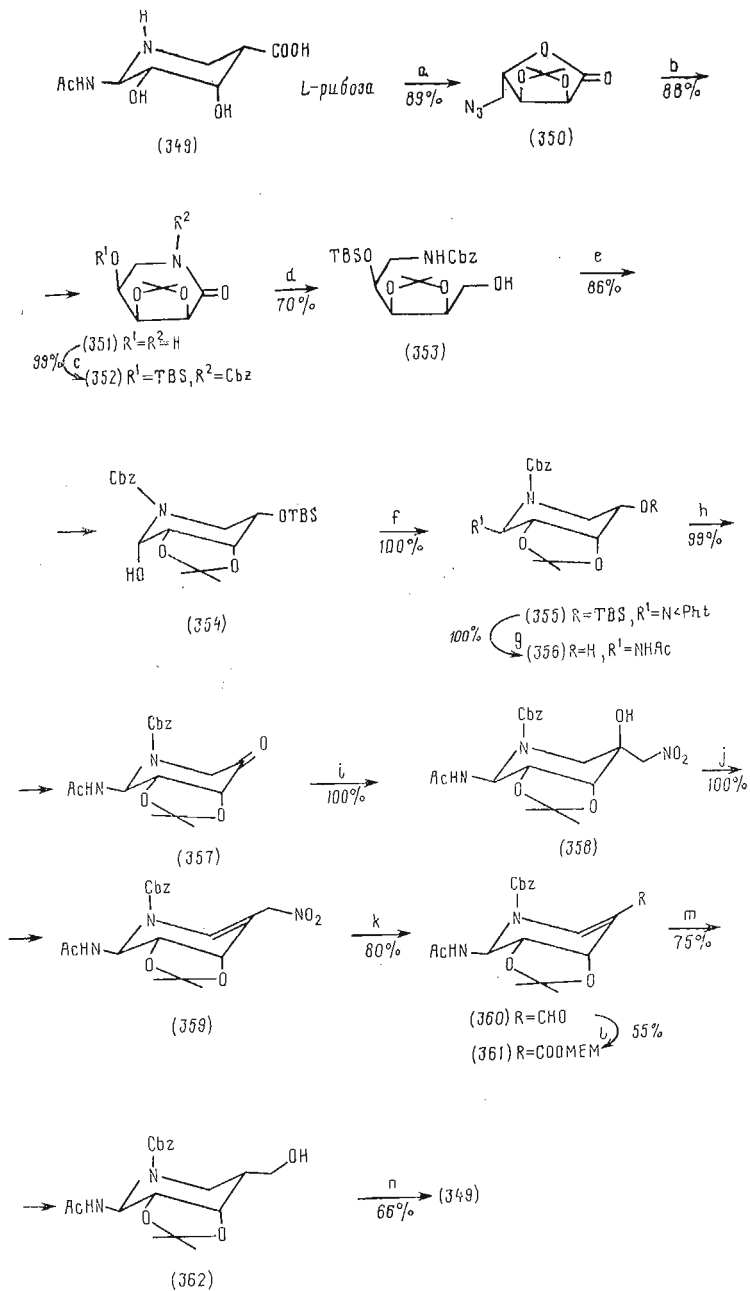
Конденсация бензилизотиоцианата с (*S*)- α -гидроксибензилпропионой кислотой (333) приводит к карбамату (334), восстановление которого с последующей кислотной обработкой дает 4-этоксипроизводное (335) как смесь (1 : 1) 4,5-*цис*- и *транс*-изомеров с выходом 95%. Изобутилирование этой смеси продуктов по C4 проводилось обработкой β -металлилтрифенилстаннаном при катализе TiCl_4 и приводило к высоким выходом к единственному продукту (336), щелочной гидролиз которого давал *трео*-(4*S*,5*S*)-4-бензиламино-5-гидрокси-2-метил-6-фенилгекс-1-ен (337) с 98% оптической чистотой. Гидрогенолиз последнего и карбонилирование промежуточного аминспирта (339) приводит к оксапиразолидинону (340), защита аминогруппы в котором дает *N*-Вос-продукт (341). Окисление фенольной группы в производном (341) осуществлялось системой $\text{RuCl}_3\text{—NaIO}_4$, что приводило к кислоте (342), гидролиз которой и снятие защитных групп давало (3*S*,4*S*)-статиин (293а). Аналогично из (*R*)- α -гидроксибензилпропионой кислоты был получен 3*R*,4*R*-стереоизомер статина (293в). Два других изомера — (3*R*,4*S*) (293г) и (3*S*,4*R*) (293б) — были получены диастереопревращением синтезированных выше (3*S*,4*S*)- (293а) и (3*R*,4*R*)- (293в) изомеров соответственно [172]. Так, обработка соединения (338) тионилхлоридом в CH_2Cl_2 при 20° С сопровождается конфигурационной конверсией атома углерода, несущего гидроксильную группу, давая (4*S*,5*R*)-продукт (343), который далее аналогичным путем был превращен в (3*R*,4*S*)-статиин (293г). Промежуточный в этом синтезе оксазолидинон (346) может быть также получен *N*-*трет*-бутоксикарбонилированием (339) с последующей обработкой тионилхлоридом, но с более низким выходом (23%). Трансформация интермедиата (348) в *N*-Вос-(3*R*,4*S*)-статиин (293г) была описана авторами ранее [173]. Аналогично из стереоизомера (293в) был получен (3*S*,4*R*)-статиин (293б).

Таким образом, оксазолидиновый метод оказался эффективным и в синтезе β -гидрокси- γ -аминокислот. Учитывая легкую доступность α -гидрокси кислот как из углеводов, так и из природных источников (молочная, яблочная, винные кислоты), а также карбаматов 2,3-эпоксиспиртов, использованных в синтезе аминокислоты (53) (схемы 6—9) (см. раздел V.3), можно сделать заключение, что этот метод окажется одним из наиболее эффективных для получения оксиаминокислот, содержащих аминно- и гидроксигруппы в вицинальном положении.

V.16. Синтез сиастатина В

В 1974 г. из стрептомицетов была выделена необычная аминокислота, названная сиастатином В ((349), схема 35) [174]. В это же время спектральными методами была установлена ее относительная конфигурация. На основании этих данных и биологической активности новой аминокислоты (ингибитор нейраминидазы, β -глюкуронидазы и *N*-ацетил- β -*D*-глюкозаминидазы) ей была приписана абсолютная конфигурация, соответствующая *N*-ацетилнейраминамной кислоте, что в дальнейшем было подтверждено полным синтезом [175] (схема 35).

Ключевым соединением в этом высокоэффективном синтезе является лактам (351), полученный стандартным методом из *L*-рибозы. Защита функциональных групп, восстановление амидной группировки в (352) приводят к первичному спирту (353), переведенному далее в альдегид, взаимодействие которого с аминогруппой проходит стереоспецифично и дает с хорошим выходом нужный аминаль (354). Свободная гидроксильная группа в последнем стереоспецифично замещается на аминогруппу. После ряда стандартных операций был получен спирт (356). Введение



a) $TsOH, Me_2CO; MsCl/Py; NaN_3/DMSO; CrO_3/Py$; b) $H_2, Ni-Ra/MeOH$; c) $TBS-Cl, ImH/DMF; Cbz-Cl, NaH/DMF$; d) $NaBH_4/EtOH$; e) $(COCl)_2, DMSO, Et_3N, CH_2Cl_2$; f) $Ph > NK, Ph_3P, DEAD/DMF$; g) $NH_2NH_2/MeOH; Ac_2O/Py; Bu^tNF/THF$; h) $RuO_4, i) MeNO_2, NaH/DME$; j) $TsOH, Ac_2O; K_2CO_3, PhH$; k) Py ; l) $MeCH-CMe_2/Bu^tOH, NaOCl_2 - NaH_2PO_4; MEMCl, Pr_2^iNet$; m) $NaBH_4; TFA/THF$; n) $PDC/DMF; H_2, Pd/C, MeOH; NaOH; 1 н. HCl; Dowex 50W-X4(H^+), NH_4OH$.

карбоксильной группы в последний, завершающее синтез статина В (349), было осуществлено стандартным методом, показанным на схеме. Аналогично из *D*-риболоктона был получен энантиомер (349).

6. Заключение

Анализ литературных данных убедительно показывает перспективность использования углеводов в качестве исходных соединений в стереонаправленном синтезе аминокислот разнообразного строения. Этот под-

ход оказывается особенно удобным при получении полифункциональных аминокислот, содержащих в первую очередь гидроксигруппы или дополнительные амино-, тио-, фтор- и другие заместители. Причем, как это неоднократно отмечалось выше, только использование углеводов в большинстве случаев синтеза аминокислот дает однозначный стереохимический результат и проходит с полным оптическим выходом.

Хотя ряд синтезов аминокислот, приведенных в обзоре, выглядит иногда тяжеловесно из-за своей многостадийности, порой академично за счет экзотичности применяемых реагентов, однако они могут иметь и практическое значение, особенно для получения малодоступных из природных источников пепелковых аминокислот. Наряду с синтезом природных стереоизомеров этот подход дает возможность получить эппроизводные. Поскольку аминокислоты содержат относительно небольшое количество хиральных центров, это позволяет без особых затрат иметь все стереоизомеры целевого вещества и провести далее полные фундаментальные исследования по выяснению связи между химической структурой и биологическими свойствами. Исследование биосинтеза, поиск новых аналогов, обладающих более направленным действием, и другие проблемы также можно решить проще, имея полный ряд стереомеров целевого вещества.

Прогресс в области синтеза аминокислот из углеводов привел к развитию новых методов и приемов, к разработке новых реакций, полезных для всего органического синтеза. Чрезвычайно перспективны, например, подходы к синтезу аминокислот разнообразного строения с использованием карбаматов α -эпоксиспиртов, азиридиновых производных углеводов, силилимминов и др. Очевидно, что развитие химии оптически активных малых синтезов типа (*R*)- или (*S*)-глицеринового альдегида в значительной мере было связано с задачами разработки практических методов получения аминокислот.

Очевидно, что рассмотренные методы получения аминокислот из углеводов хорошо дополняют, а в ряде случаев и улучшают известные методы, такие, как асимметрическая трансформация одних аминокислот в другие, асимметрическое восстановление ненасыщенных аминокислот и их превращения через комплексы переходных металлов и др. Эти методы исходят обычно из доступных, но малофункциональных аминокислот, поэтому они приемлемы для получения многих простых аминокислот на основе известных, в том числе каталитических, методов образования связей С—С, С—N и С—H. В то же время углеводы наряду с получением обычных аминокислот позволяют осуществить некаталитически асимметрический переход к аминокислотам более сложного строения с несколькими хиральными центрами.

За время подготовки рукописи к печати появилось значительное количество новых публикаций, что свидетельствует о нарастающем интересе исследователей к использованию производных углеводов для синтеза аминокислот разнообразного строения.

Так, описано несколько стереонаправленных синтезов α -амино- β -гидрокси- [176—179], α -гидрокси- β -аминокислот [180], α -метил- α -аминокислот [181], синтез *L*-сериналя из *D*-глюкозамина [182]. Применение новых нуклеофилов позволило значительно расширить круг аминокислот, получаемых раскрытием хиральных азиридинов (см. ч. I, раздел 1, 2) [183]. В работе [184] использование производных углеводов в качестве хиральной уходящей группы позволило осуществить стереоселективное метилирование и протонирование литиевых енолятов глицина. Дальнейшее развитие в синтезе α - и β -аминокислот получила реакция Уги [185—188], причем в одном случае заменой растворителя авторам удалось изменить направление асимметрической индукции, что позволило, исходя из одного и того же производного *D*-галактозиламина, получать как (*R*)-, так и (*S*)-аминокислоты [189]. Этот подход использован для получения аминокислот нуклеофильным алкилированием хиральных гидразонов [190].

В продолжение своих исследований группой Флитта [191, 192] получен ряд полигидроксипролинов и пипеколиновых кислот (см. также

[193]). Производные углеводов были использованы также в синтезе других циклических аминокислот [194—198]. Синтетические исследования в области каиноидов — замещенных пролинов обобщены в обзоре [199].

Продолжались исследования в области полноксинов [200—206] и редких аминокислот. Опубликовано несколько синтезов статины и его аналогов [207—211], (+)- и (—)-галактиновой кислоты [212, 213], негацицина [214—216], Me-ВМТ-фрагмента циклоспорина [217—219], пиридомицина [220].

За это время значительно расширены синтетические исследования в области редких ампинокислот, обладающих антибиотическими, токсическими, противогрибковыми и другими свойствами. Был проведен синтез β -амино- γ , δ -дигидроксигександикарбоновой кислоты, основного компонента противоязвенного вещества [221, 222], необычной C_{20} -аминокислоты [223], АК-токсина II [224], основного хирального фрагмента циклодепси-пептида геодиамоида А [225] и антибиотика с исключительно широким биологическим действием — синефунгина [226].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *van Tamelen E. E., Dyer J. R., Whaley H. A., Carter H. E., Whitfield G. B.* // J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 20. P. 4295—4296.
2. *Carter H. E., Klark R. K., Kohn P., Rothrock J. M., Taylor W. R., West C. A., Whitfield G. B., Jackson W. G.* // J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76. № 2. P. 566 — 569.
3. *Bycroft B. W., King T. J.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972. № 11. P. 652—653.
4. *Hildesheim J., Cleophax J., Sepulchre A. M., Gero S. D.* // Carbohydr. Res. 1969. V. 9. P. 315—322.
5. *Cleophax J., Hildesheim J., Gero S. D.* // Bull. Soc. chim. France. 1967. № 11. P. 4111—4115.
6. *Fuchigami T., Odo K.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1976. V. 49. № 12. P. 3607—3610.
7. *Goto T., Ohgi T.* // Tetrahedron Lett. 1974. № 15. P. 1413—1416.
8. *Kusumoto S., Tsuji S., Shiba T.* // Tetrahedron Lett. 1974. № 15. P. 1417—1420; Bull. Chem. Soc. Jap. 1974. V. 47. № 11. P. 2690—2695.
9. *Kinoshita M., Suzuki Y.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1977. V. 50. № 9. P. 2375 — 2378.
10. *Top S., Caro B., Jaonen G.* // Tetrahedron Lett. 1978. № 9. P. 787—790.
11. *Kusumoto S., Iwaoka S., Kambayashi Y., Yoshizawa K., Shiba T.* // Chem. Lett. 1981. № 9. P. 1317—1320.
12. *Baker B. R., Schaub R. E.* // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 22. P. 5900—5905.
13. *Kusumoto S., Imaoka S., Kambayashi Y., Shiba T.* // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 29. P. 2961—2964.
14. *Ruegger A., Kuhn M., Lichti H., Loosli H.-R., Huguenin R., Quiquerez C., von Wartburg A.* // Helv. chim. acta. 1976. V. 59. № 4. P. 1075—1092.
15. *Petcher T. J., Weber H. P., Ruegger A.* // Helv. chim. acta. 1976. V. 59. № 5. P. 1480—1493.
16. *Wenger R. M.* // Helv. chim. acta. 1983. V. 66. № 7. P. 2308—2321.
17. *Seebach D., Hungerbühler E.* // Modern synthetic methods // Ed. Scheffold R. Salle and Sauerlander, 1980. P. 93—171.
18. *Johnson C. R., Johnson E. U.* // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 12. P. 3813—3816.
19. *Richl J. J., Fougereuse A.* // Bull. Soc. chim. France. 1968. № 10. P. 4083—4088.
20. *Aebi J. D., Dhooon M. K., Rich D. H.* // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 13. P. 2881—2886.
21. *Schmidt U., Stegel W.* // Tetrahedron Lett. 1937. V. 28. № 25. P. 2849—2852.
22. *Evans D. A., Webber A. E.* // J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. № 21. P. 6757—6761.
23. *Kaueko T., Inui T.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1962. V. 35. № 7. P. 1145—1149.
24. *Rama Rao A. V., Murali Dhar T. G., Chakraborty T. K., Gurijar M. K.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 17. P. 2069—2072.
25. *Roush W. R., Adam M. A.* // J. Org. Chem. 1935. V. 50. № 20. P. 3752—3757.
26. *Bagli J. F., Kluepfel D., Jacques M. St.* // J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 7. P. 1253—1260.
27. *Just G., Payette D. R.* // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 19. P. 3219—3222.
28. *Payette D. R., Just G.* // Can. J. Chem. 1971. V. 59. № 2. P. 269—282.
29. *Wollenberg R. H., Miller S. J.* // Tetrahedron Lett. 1978. № 35. P. 3219—3222.
30. *Vedejs E., Fushs P. L.* // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 3. P. 822—825.
31. *Banji L., Beretta M. G., Colombo L., Gennari C., Scolastico C.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982. № 9. P. 488—490.

32. Banfi L., Beretto M. G., Colombo J., Gennari C., Scolastico C. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1983. № 8. P. 1613—1619.
33. Linstrumelle H., Krieger J. K., Whitesides G. M. // Org. Synthesis. 1976. V. 55. P. 103—113.
34. Barry C. P., Honeyman S. // J. Chem. Soc. 1952. № 11. P. 4147—4151.
35. Katagari K., Tori K., Kimura Y., Yoshida T., Nagasaki T., Minato H. // J. Med. Chem. 1967. V. 10. № 6. P. 1149—1154.
36. Shiro M., Nakai H., Tori K., Nishikawa J., Yoshimura Y., Katagari K. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980. № 9. P. 375.
37. Semple J. E., Wang P. C., Lusenko L., Joullie M. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 25. P. 7505—7510.
38. Jain T. C., Jenkins I. D., Russell A. F. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 1. P. 30—38.
39. Parker J. M. R. Diss. Ph. D. Univ. of Alberta (USA), 1980.
40. Joullie M. M., Wang P. C., Semple J. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 2. P. 887—889.
41. Defaye J., Ratovelomanana V. // Carbohydr. Res. 1971. V. 17. P. 57—65.
42. Ugi I. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1975. V. 14. № 1. P. 61—72.
43. Chen S.-Y., Joullie M. M. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 10. P. 1769—1772.
44. Tipson R. S., Cohen A. // Carbohydr. Res. 1965. V. 1. P. 338—347.
45. Garregg P. J., Samuelsson B. // Synthesis. 1979. № 6. P. 469—470.
46. Garregg P. J., Samuelsson B. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979. № 22. P. 978—980.
47. Robins M. J., Parker J. M. R. // Can. J. Chem. 1983. V. 61. № 2. P. 317—322.
48. Damodarani N. P., Jones G. H., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 15. P. 3812—3813.
49. Corey A. J., Winter R. A. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. № 17. P. 2677—2678.
50. Masamune T., Ono M. // Chem. Lett. 1975. № 6. P. 625—626.
51. Takemoto T. // J. Pharm. Soc. Jap. 1964. V. 84. № 12. P. 1183—1186.
52. Wagner I., Musso H. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1983. V. 22. № 11. P. 816—828.
53. Холмтов П. М., Северин Е. С., Ковалева Г. К. // Докл. АН СССР. 1964. Т. 161. С. 1227—1230.
54. Kamiya T. // Chem. Pharm. Bull. 1969. V. 17. № 5. P. 895—900.
55. Baldwin J. E., Hoskins C., Kruse L. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976. № 19. P. 795—796.
56. Hagedorn A. A., Miller B. J., Nagy J. O. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 3. P. 229—230.
57. Wade P. A., Pillay M. K., Singh S. M. // Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 44. P. 4563—4566.
58. Wade P. A., Singh S. M., Pillay K. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 3. P. 600—611.
59. Vyas D. M., Chiang Y., Doyle T. W. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 5. P. 487—490.
60. Stevens R. V., Polniaszek R. P. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 5. P. 743—747.
61. Kelly R. C., Schletter I., Stein S. J., Wierenga W. // J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 4. P. 1054—1056.
62. Baldwin J. E., Kruse L. I., Cha J.-K. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 4. P. 942—943.
63. Silverman R. B., Holladay M. W. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 24. P. 7357—7358.
64. Hanessian S., Vanasse B. // Can. J. Chem. 1987. V. 65. № 1. P. 195—199.
65. Hanessian S., Ugolini A., Therien M. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 23. P. 4427—4429.
66. Kamiya T. // Chem. Pharm. Bull. 1969. V. 17. № 5. P. 886—889.
67. Pruess D. L., Kellett M. // J. Antibiot. 1983. V. 36. № 3. P. 208—212.
68. Evans R. H., Ax H., Jacoby A., Williams T. H., Jenkins E., Scannell J. // J. Antibiot. 1983. V. 36. № 3. P. 213—216.
69. Mueller J. C., Toome V., Pruess D. L., Blount J. F., Weigle M. // J. Antibiot. 1983. V. 36. № 3. P. 217—225.
70. de Bernardo S., Teng J. P., Sasso G. J., Weigle M. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 19. P. 3457—3462.
71. Barton D. H. R., McCombie S. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1975. № 16. P. 1574—1585.
72. Wagner D., Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 1. P. 24—30.
73. Kakinuma K., Otake N., Yonehara H. // Tetrahedron Lett. 1972. № 25. P. 2509—2512.
74. Yonehara H., Seto H., Shimazu A., Aizawa S., Hidaka T., Kakinuma H., Otake N. // Agric. Biol. Chem. 1973. V. 37. № 12. P. 2771—2776.
75. Morishima H., Sawa T., Takita T., Aoyagi T., Takeuchi T., Umezawa H. // J. Antibiot. 1974. V. 27. № 4. P. 267—273.
76. Kakinuma K., Otake N., Yonehara H. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 2. P. 167—168.

71. Hough L., Richardson A. C. // *Rodd's Chemistry for Carbon Compounds* / Ed. Coffey S. Amsterdam: Elsevier, 1967. V. 1F (2nd ed.). P. 367—379.
78. Inglis G. R., Schwarz J. C. P., McLaren L. // *J. Chem. Soc.* 1962. № 3. P. 1014—1019.
79. Hansler J. // *Liebigs Ann. Chem.* 1983. № 6. P. 982—992.
80. Ohjune Y., Nishio H. // *Tetrahedron Lett.* 1984. V. 25. № 37. P. 4133—4136.
81. Ewing W. R., Harris B. D., Bhat K. L., Foulie M. M. // *Tetrahedron.* 1986. V. 42. № 9. P. 2421—2428.
82. Umzawa H. // *Lloydia.* 1977. V. 40. № 1. P. 67—81.
83. Hecht S. M., Rupperecht K. M., Jacobs P. M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1979. V. 101. № 14. P. 3982—3983.
84. Wolfrom M. L., Cron M. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1952. V. 74. № 17. P. 1715—1716.
85. Levene P. A. // *J. Biol. Chem.* 1918. V. 36. P. 73—87.
86. Pravidic N., Fletcher H. G. // *Carbohydr. Res.* 1971. V. 19. P. 339—352.
87. Pravidic N., Zissis E., Pokorny M., Fletcher H. G. // *Carbohydr. Res.* 1974. V. 32. P. 115—126.
88. Owa T., Otsuka M., Ohno M. // *Chem. Lett.* 1988. № 1. P. 83—86.
89. Ohgi T., Hecht S. M. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. № 6. P. 1232—1234.
90. Taylor E. C., Jacobi P. A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1976. V. 98. № 8. P. 2301—2307.
91. Andrews P., Hough L., Jones J. K. N. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1955. V. 77. № 1. P. 125—130.
92. Okami Y., Maeda K., Umzawa H. // *J. Antibiot.* 1954. V. 7A. P. 55.
93. Maeda K., Kosaka H., Okami Y., Umzawa H. // *J. Antibiot.* 1953. V. 6A. P. 140.
94. Ogawara H., Koyama G., Naganawa H., Maeda K., Umzawa H. // *Chem. Pharm. Bull.* 1968. V. 16. № 4. P. 679—687.
95. Koyama G., Litaka Y., Maeda K., Umzawa H. // *Tetrahedron Lett.* 1967. № 37. P. 3587—3590.
96. Kinoshita M., Mariyama S. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1975. V. 48. № 7. P. 2081—2083.
97. Lawton B. T., Szarek W. A., Jones J. K. N. // *Carbohydr. Res.* 1969. V. 10. P. 456—458.
98. Rosenthal A., Sprinzl M. // *Can. J. Chem.* 1969. V. 47. № 21. P. 3941—3946.
99. Kinoshita M., Awamura M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1978. V. 51. № 3. P. 869—871.
100. Kinoshita M., Hamazaki H., Awamura M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1978. V. 51. № 12. P. 3595—3598.
101. Kinoshita M., Mori Y. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1985. V. 58. № 11. P. 3298—3308.
102. Depaire H., Thomas J.-P., Brun A., Olesker A., Lukacs G. // *Tetrahedron Lett.* 1977. № 16. P. 1403—1406.
103. Prange T., Ducruix A., Pascard C., Lunel J. // *Nature.* 1977. V. 265. P. 189—191.
104. McGowan D. A., Jordis U., Minster D. K., Hecht S. M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1977. V. 99. № 20. P. 8078—8082.
105. Iwakawa M., Kobayashi Y., Ikuta S., Yoshimura J. // *Chem. Lett.* 1982. № 12. P. 1975—1978.
106. Kitahara K., Takahashi S., Shibata H., Kurihara N., Nakajima M. // *Agric. Biol. Chem.* 1969. V. 33. № 5. P. 748—754.
107. Schmidt R. R., Hermentin P. // *Chem. Ber.* 1979. Bd 112. № 11. S. 3616—3622.
108. Lown J. W., Majumdar K. C. // *Can. J. Biochem.* 1977. V. 55. № 6. P. 630—635.
109. Lown J. W., Hanstock C. C. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1982. V. 104. № 11. P. 3213—3214.
110. Shibuya M. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 11. P. 1175—1178.
111. Yoshimura J., Hara K., Yamaura M., Mikami K., Hashimoto H. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1982. V. 55. № 3. P. 933—937.
112. Hamada M., Takeuchi T., Kondo S., Ikeda Y., Naganawa H., Maeda K., Okami Y., Umzawa H. // *J. Antibiot.* 1970. V. 23. № 3. P. 170—171.
113. Kondo S., Shibahara S., Takahashi S., Maeda K., Umzawa H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1971. V. 93. № 23. P. 6305—6306.
114. Shinahara S., Kondo S., Maeda K., Umzawa H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1972. V. 94. № 12. P. 4353—4354.
115. Ferrier R. J. // *Advan. Carbohydr. Chem.* 1965. V. 20. P. 67; 1969. V. 24. P. 199.
116. Tatsuta K., Fujimoto K., Kinoshita M. // *Carbohydr. Res.* 1977. V. 54. P. 85—104.
117. Schmidt H. W. H., Neukom H. // *Carbohydr. Res.* 1969. V. 10. P. 361—369.
118. Streicher W., Reinshagen H. // *Carbohydr. Res.* 1980. V. 83. P. 383—388.
119. Streicher W., Reinshagen H., Turnowsky F. // *J. Antibiot.* 1978. V. 31. № 7. P. 725—728.
120. Pasquet G., Boucherot D., Pilgrim W. P., Wright B. // *Tetrahedron Lett.* 1980. V. 21. № 10. P. 931—934.
121. Tanner D., Somjai P. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 19. P. 2373—2376.
122. Mizuhara S., Kodawa H., Ohmori S., Taketa K., Ueda M. // *Physiol. Chem. Phys.* 1974. V. 6. № 1. P. 91—93.
123. Yoshimura J., Kondo S., Ihara M., Hashimoto H. // *Chem. Lett.* 1979. № 7. P. 819—820.
124. Yoshimura J., Kondo S., Ihara M., Hashimoto H. // *Carbohydr. Res.* 1982. V. 99. P. 128—142.

125. Omura S., Murata M., Imamura N., Iwai Y., Tanaka H. // *J. Antibiot.* 1984. V. 37. № 11. P. 1324—1332.
126. Kawahata Y., Takatsuto S., Ikekawa N., Murata M., Omura S. // *Chem. Pharm. Bull.* 1986. V. 34. № 8. P. 3102—3110.
127. Wolfrom M. L., Hanessian S. // *J. Org. Chem.* 1962. V. 27. № 5. P. 1800—1801.
128. Carlsen P. H. J., Katsuki T., Martin W. S., Charpless K. B. // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46. № 19. P. 3936—3938.
129. Umezawa H., Aoyagi T., Morishima H., Matuzaki M., Hamada M., Takita T. // *J. Antibiot.* 1970. V. 23. № 5. P. 259—262.
130. Morishima H., Takita T., Aoyagi T., Takeuchi T., Umezawa H. // *Antibiot.* 1970. V. 23. № 5. P. 263—265.
131. Murao S., Satoi S. // *Agric. Biol. Chem.* 1970. V. 34. № 9. P. 1265—1271.
132. Rinehart K. L., Gloer J. B., Cook J. C. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1981. V. 103. № 7. P. 1857—1859.
133. Boger J., Lohr N. S., Ulm E. H., Poe M., Bleine E. H., Fanelli G. M., Lin T.-Y., Payne L. S., Schorn T. W., LaMont B. I., Vassil T. C., Stabilito I. J., Veber D. F. // *Nature.* 1983. V. 303. P. 81—84.
134. Rich D. H., Sun E. T., Boparai A. S. // *J. Org. Chem.* 1978. V. 43. № 18. P. 3624—3626.
135. Rittle K. E., Homnick C. F., Ponticello G. S., Evans B. E. // *J. Org. Chem.* 1982. V. 47. № 15. P. 3016—3018.
136. Hayou A. F., Fehrentz J.-A., Chapleur Y., Castro B. // *Bull. Soc. chim. France.* 1983. № 7—8. P. 207—210.
137. Rague B., Fehrentz J.-A., Guegan R., Chapleur Y., Castro B. // *Bull. Soc. chim. France.* 1983. № 7—8. P. 230—232.
138. Danishefsky S., Kobayashi S., Kerwin J. F. // *J. Org. Chem.* 1982. V. 47. № 10. P. 1981—1983.
139. Woo P. W. K. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 25. P. 2973—2976.
140. Kogen H., Nishi T. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 4. P. 311—312.
141. Harris B. D., Bhat K. L., Joullie M. M. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 25. P. 2837—2840.
142. Morishima H., Takita T., Umezawa H. // *J. Antibiot.* 1973. V. 26. № 2. P. 115—116.
143. Steulmann R., Klostermeyer H. // *Liebigs Ann. Chem.* 1975. № 12. P. 2245—2250.
144. Rich D. H., Sun E. T., Boparai A. S. // *J. Org. Chem.* 1978. V. 43. № 18. P. 3624—3626.
145. Lin W. S., Smith S. C., Glover G. I. // *J. Med. Chem.* 1979. V. 22. № 5. P. 577—583.
146. Reetz M. T., Drewes M. W., Schmitz A. // *Angew. Chem.* 1987. V. 99. № 11. P. 1186—1188.
147. Sakaitani M., Ohfune Y. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 34. P. 3987—3990.
148. Kano S., Yokumatsu T., Iwasawa H., Shibuya S. // *Chem. Lett.* 1987. № 8. P. 1531—1534.
149. Join P., Castro B. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1987. № 6. P. 1177—1182.
150. Lubell W. D., Rapoport H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1987. V. 109. № 1. P. 236—239.
151. Maibaum J., Rich D. H. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 4. P. 869—873.
152. Dufour-M.-N., Jouin P., Poncet J., Pantaloni A., Castro B. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1986. № 11. P. 1895—1899.
153. Savrda J., Descoins C. // *Synthetic Commun.* 1987. V. 17. № 16. P. 1901—1906.
154. Schostarez J. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 15. P. 3628—3631.
155. Nakamura H., Morishima H., Takita T., Umezawa H., Litaka Y. // *J. Antibiot.* 1973. V. 26. № 4. P. 255—256.
156. Kinoshita M., Aburaki S., Hagiwara A., Imai J. // *J. Antibiot.* 1973. V. 26. № 4. P. 249—251.
157. Kinoshita M., Hagiwara A., Aburaki S. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1975. V. 48. № 2. P. 570—575.
158. Murray D. H., Prokop J. // *J. Pharm. Sci.* 1965. V. 54. № 10. P. 1468—1473.
159. Prokop J., Murray D. H. // *J. Pharm. Sci.* 1965. V. 54. № 3. P. 359—365.
160. Aoyagi T., Kunimoto S., Morishima H., Takeuchi T., Umezawa H. // *J. Antibiot.* 1971. V. 24. № 10. P. 687—694.
161. Aoyagi T., Morishima H., Nishizawa R., Kunimoto S., Takeuchi T., Umezawa H., Ikezawa H. // *J. Antibiot.* 1972. V. 25. № 12. P. 689—694.
162. Mulzer J., Buttelmann B., Munch W. // *Liebigs Ann. Chem.* 1988. № 5. S. 445—448.
163. Mulzer J., Angermann A. // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. № 28. P. 2843—2846.
164. Mulzer J., Angermann A., Munch W. // *Liebigs Ann. Chem.* 1986. № 6. P. 825—838.
165. Mitsuobu O. // *Synthesis.* 1981. № 1. P. 1—28.
166. Abiko A., Roberts J. C., Takemasa T., Masamune S. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. № 38. P. 4537—4540.
167. Kano S., Yuasa Y., Yokomatsu T., Shibuya S. // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. № 16. P. 3865—3868.
168. Yamada S., Koga K., Yuang T. N., Achiwa K. // *Chem. Lett.* 1976. № 9. P. 927—932.
169. Cohen S. G., Weinstein S. Y. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1964. V. 86. № 23. P. 5326—5330.
170. Inch T. D. // *Tetrahedron.* 1984. V. 40. № 17. P. 3161—3213.
171. Kano S., Yuasa Y., Shibuya S. // *Heterocycles.* 1987. V. 26. № 2. P. 373—381.
172. Kano S., Yokomatsu T., Iwasawa H., Shibuya S. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. № 50. P. 6331—6334.

173. Kano S., Yokomatsu T., Iwasawa H., Shibuya S. // *Chem. Lett.* 1987. № 8. P. 1531—1534.
174. Umezawa H., Aoyagi T., Komiyama T., Morishima H., Hamada M., Takeuchi T. // *J. Antibiot.* 1974. V. 27. № 12. P. 963—969.
175. Nishimura Y., Wang W., Kondo S., Aoyagi T., Umezawa H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1988. V. 110. № 21. P. 7249—7250.
176. Wagner R., Tilley J. W., Louey K. // *Synthesis.* 1990. № 9. P. 785—786.
177. Tashiro T., Fushiya S., Nozol S. // *Chem. Pharm. Bull.* 1988. V. 36. № 3. P. 893—901.
178. Schmidt U., Respondek M., Lieberknecht A., Werner J., Fisher P. // *Synthesis.* 1989. № 4. P. 256—261.
179. Genet J. P., Juge S., Mallart S. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 51. P. 6765—6768.
180. Umemura E., Tsuchiya T., Umezawa S. // *J. Antibiotics.* 1988. V. 41. № 4. P. 530—537.
181. Ojima I., Chem H. C., Qiv X. // *Tetrahedron.* 1988. V. 44. № 17. P. 5307—5319.
182. Gianni's A., Henk T. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 9. P. 1253—1256.
183. Dureau't A., Transhepain I., Depezay J. C. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 22. P. 5324—5330.
184. Duhamel L., Duhamel P., Fouquag S., Eddine J. J., Peschard O., Plaquevent J. C., Ravard A., Solliard R., Valnot J. Y., Vincens H. // *Tetrahedron.* 1988. V. 44. № 17. P. 5495—5506.
185. Kunz H., Pfrengle W., Sager W. // *Tetrahedron. Lett.* 1989. V. 30. № 31. P. 4109—4110.
186. Kunz H., Schanzenbach D. // *Angew. Chem. Int. Et. Eng.* 1989. V. 28. № 8. P. 1068—1069.
187. Laschart S., Kunz H. // *Synlett.* 1990. № 1. P. 51—52.
188. Laschart S., Kunz H. // *Synlett.* 1990. № 10. P. 629—630.
189. Kunz H., Sager W., Pfrengle W., Schanzenbach D. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 35. P. 4397—4400.
190. Thiam M., Chastrette F. // *Tetrahedron. Lett.* 1990. V. 31. № 10. P. 1429—1432.
191. Fleet G. W. J., Ramsden N. G., Witty D. R. // *Tetrahedron.* 1989. V. 45. № 1. P. 319—326.
192. Fleet G. W. J., Witty D. R. // *Tetrahedron Asymmetry.* 1990. V. 1. № 2. P. 119—136.
193. Moss W. O., Bradbury R. H., Hales N. J., Gallagher T. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990. № 1. P. 51—53.
194. Ohfune Y., Kurokawa N. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. № 43. P. 5307—5308.
195. Tasano S., Iwabuchi Y., Ogasawara K. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988. № 23. P. 1527—1529.
196. Shirahama H., Konno K., Hashimoto K., Matsumoto T. // *Excerpta Med.* 1988. V. 832 (Neurotox' 88). P. 105—122; *Chem. Abstr.* 1989. V. 111. № 2419c.
197. Takano S., Tomita S., Iwabuchi Y., Ogasawara K. // *Heterocycles.* 1989. V. 29. № 8. P. 1443—1446.
198. Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Merino P. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990. № 12. P. 854—856.
199. Hashimoto K., Shirahama H. // *J. Synth. Org. Chem.* 1989. V. 47. № 3. P. 212—223.
200. Savage I., Thomas E. J. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989. № 11. P. 717—719.
201. Dureau't A., Carreaux F., Depezay J. C. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 34. P. 4527—4530.
202. Garner P., Park J. M. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 38. P. 5065—5068.
203. Kolasa T., Miller M. J. // *Tetrahedron.* 1989. V. 45. № 10. P. 3071—3080.
204. Cardillo G., Orena M. // *Tetrahedron.* 1990. V. 46. № 10. P. 3321—3408.
205. Garnes P., Park J. M. // *J. Org. Chem.* 1990. V. 55. № 12. P. 3772—3787.
206. Simchen G., Pürkner E. // *Synthesis.* 1990. № 6. P. 525—527.
207. Kessler H., Schudok M. // *Synthesis.* 1990. № 6. P. 457—458.
208. Bernardi A., Micheli F., Potenza D., Seolastio C., Villa R. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 34. P. 4949—4952.
209. Matsumoto T., Kobayashi Y., Takemoto Y., Ito Y., Kamijo T., Harada H., Terashima S. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 29. P. 4175—4176.
210. Yanagisawa H., Kanazaki T., Nishi T. // *Chem. Lett.* 1989. № 4. P. 687—690.
211. Schmidt U., Kroner M., Griesser H. // *Synthesis.* 1989. № 11. P. 832—835.
212. Kano S., Yokomatsu T., Shibuya S. // *Heterocycles.* 1990. V. 31. № 1. P. 13—16.
213. Sakai N., Ohfune Y. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 29. P. 4151—4154.
214. Tanner D., Somjai P. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 19. P. 2373—2376.
215. De Bernardo S., Tengi J. P., Sasso G., Weigele M. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 33. P. 4077—4080.
216. Kasahara K., Iida H., Kibayashi C. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. № 9. P. 2225—2233.
217. Sun C. Q., Rich D. H. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 41. P. 5205—5208.
218. Rao R. A. V., Vadav J. S., Chandrasekhar S., Rao S. C. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 48. P. 6769—6772.
219. McCombie S. W., Shankar B. B., Ganguly A. K. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 50. P. 7029—7032.

220. Kinoshita M., Nakata M., Takarada K., Tatsuta K. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 52. P. 7419—7422.
221. Kawai A., Hara O., Hamada Y., Shioiri T. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 48. P. 6331—6334.
222. Gesson J. P., Jacquesy J. C., Mondon M. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 47. P. 6503—6506.
223. Namikoshi M., Rinehart K. L., Dahlem A. M., Beasley V. R., Carmichael W. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. No 33. P. 4349—4352.
224. Ando K., Yamada T., Takaishi Y., Shibuya M. // *Heterocycles.* 1989. V. 29. № 6. P. 1023—1027.
225. Hirai Y., Yokota K., Sakai H., Vamazaki T., Momose T. // *Heterocycles.* 1989. V. 29. № 10. P. 1865—1869.
226. Magnire M. P., Feldman P. L., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* 1990. V. 55. № 3. P. 948—950.

Поступила в редакцию
14.VI.1989

К. А. КОЧЕТКОВ, А. Ф. СВИРИДОВ *

STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF AMINO ACIDS FROM SUGARS. III

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 various «rare» amino acids starting from sugars are discussed.