

УДК 547.356+547.7

ω-ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНІ α-АМІНОКИСЛОТИ

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: tanchuk@i.kiev.ua*Ключові слова: гетерилзаміщені амінокислоти; віцинальні полікарбоніли; аспарагінова і глутамінова кислоти іліди; рециклізація; агоністи і антагоністи іонотропних рецепторів***В огляді висвітлені проблеми синтезу ω-гетерилзаміщених α-амінокислот, головним чином за двома стратегіями хімічного дизайну — конденсацією нуклеофілів із трикарбонільними сполуками і рециклізацією (“ring switching”) похідних піроглутамінової кислоти.****ω-HETERYL SUBSTITUTED α-AMINO ACIDS**

Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar

The review is devoted to the synthesis of ω-heteryl-substituted α-amino acids by two main approaches of the chemical design — condensation of nucleophiles with tricarboxylic compounds and ring switching of pyroglutamic acid derivatives.**ω-ГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ α-АМИНОКИСЛОТЫ**

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар

В обзоре освещены проблемы синтеза ω-гетерилзамещенных α-аминокислот, главным образом двумя стратегиями химического дизайна — конденсацией нуклеофилов с трикарбонильными соединениями и рециклизацией (“ring switching”) производных пироглутаминовой кислоты.

Серед природних протеїногенних α-амінокислот є тільки чотири гетероциклічних сполуки — пролін, гідроксипролін, гістидин та триптофан, із яких тільки дві останні відносяться до ω-гетерилзаміщених α-амінокислот. Ці амінокислоти є незамінними, тобто необхідними для життєдіяльності будь-якого живого організму як структурні блоки білків. Вони часто входять до складу багатьох медико-біологічних препаратів і тому говорити про їх біологічну значимість та важливість немає потреби (схема 1). А які властивості і біологічні функції притаманні α-амінокислотам, що

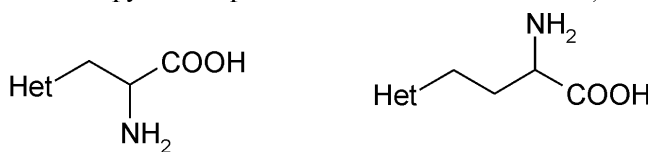


Схема 1

мають у своїй структурі інші, нетипові гетероциклічні замісники?

Такі α-амінокислоти природа “синтезувала” не так щедро, здебільшого їх знаходять серед продуктів життєдіяльності грибів, деяких бактерій та морської біоти. Вони часто мають досить складну хімічну будову або такі гетероциклічні залишки, які суттєво відрізняють їх від “звичайних” протеїногенних амінокислот. Наприклад, у структуру поліоксинів (1) входить α-амінокислота (2) із нуклеозидним залишком [1, 2] (схема 2).

Серед продуктів ферментації *Streptomyces griseolus* виділено антибіотик А-9145 (3), який є діамінокислотою (3) аналогічної структури [3]. Такий же аденіновий залишок є і в лупінових кислотах (Lupinic acids) (4) [4] (схема 3).

Природно, що біосинтез ключових для життя речовин — протеїногенних амінокислот та нуклеозидів супроводжувався і синтезом інших сполук,

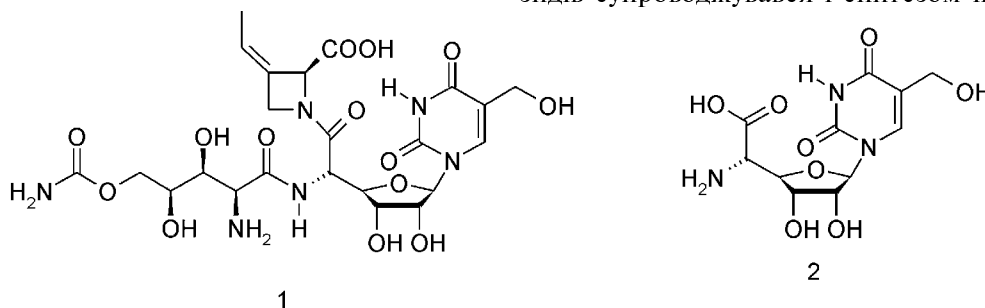


Схема 2

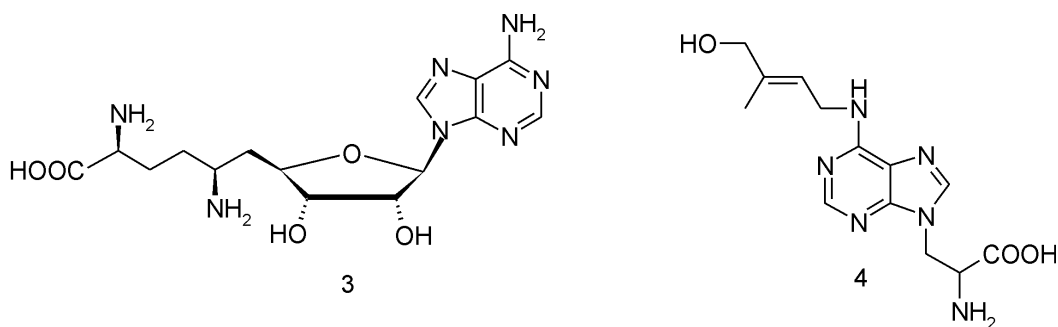


Схема 3

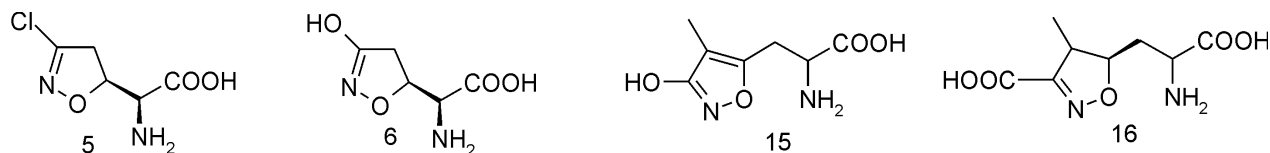


Схема 4

Схема 6

які мають близькі до них структурні блоки, але більш несподіваним є біосинтез таких амінокислот, які мають достатньо реакційноактивні групи чи залишки. Так, із штамів *Streptomyces svceus* було одержано [5, 6] метаболіт асівіцин (асівіцин) (АТ-125) — амінокислоту (5) з незвичним залишком хлорзаміщеного ізоксазоліну, які виявила протиракову активність. Інша амінокислота такої ж будови, але з гідроксильною групою замість атома хлору — іботенова кислота (6) синтезується грибами *Amantia muscari* [7, 8] (схема 4).

Нижче наведені як приклад ще деякі природні α -амінокислоти (7-14), похідні гетероциклічних сполук, одержані [9-16] з культур різних мікроорганізмів (схема 5).

Якщо біохімічна функція таких гетерилзамішених α -амінокислот у “батьківських” організмах майже невідома, то окремі вже виявлені біологічні властивості деяких із них є надзвичайно привабливими. Наприклад, іботенова кислота (6) та її гомоаналоги — АМРА (15) і АСПА (16) виявилися потужними антагоністами іонотропних глутаматних рецепторів [17, 18] (схема 6).

Ці цікаві біомедичні та інші властивості послужили стимулом для розробки синтетичних методів одержання амінокислот такої природи.

1. Синтез гетерилзамішених α -амінокислот “типовими” для амінокислот методами

В останні роки почалися інтенсивні дослідження, спрямовані на розробку синтетичних методів одержання α -амінокислот з різними гетероциклічними замісниками, вивчення їх біологічних властивостей, створення на їх основі нових медико-біологічних препаратів, у тому числі і пептидної природи.

Зрозуміло, що наскільки різноманітними і численними є і можуть бути гетероциклічні сполуки та амінокислоти, настільки різноманітними є і можуть бути і синтетичні гетерилзамішені амінокислоти та способи їх одержання. В огляді, що пропонується, мова буде йти тільки про гетерилзамішені α -амінокислоти з вільною або захищеною аміногрупою, тобто про аналоги гліцину, α -аланіну тощо. На перший погляд синтез гетерилзамішених α -амінокислот цього типу найпростіше було б звести до взаємодії відповідних гетероциклічних сполук з похідними α -амінокислот, які мають необхідний для цього реакційний центр, наприклад, у випадку синтезу [21] (4-хлорпіридил-3)-аланіну (17) (схема 7).

Досить просто були одержані селеновісні гетерилзамішені α -амінокислоти (18, 19), перспек-

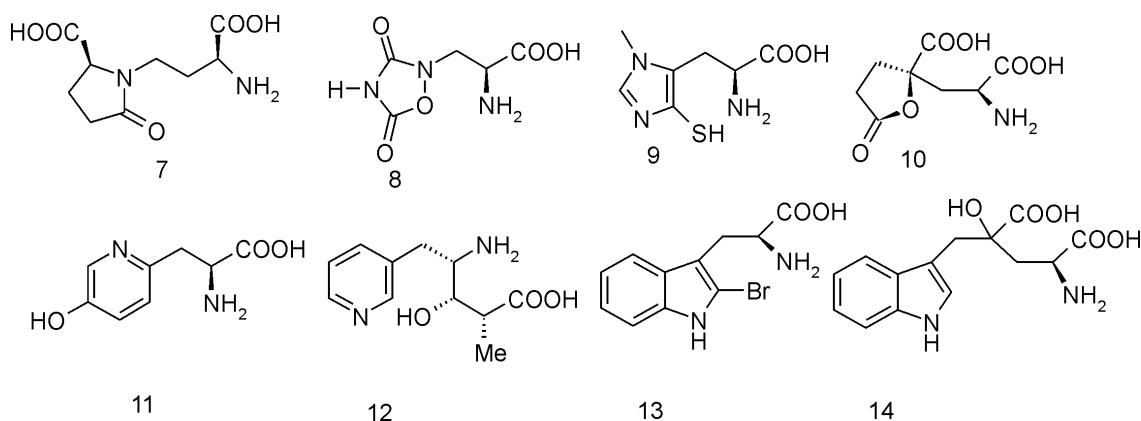


Схема 5

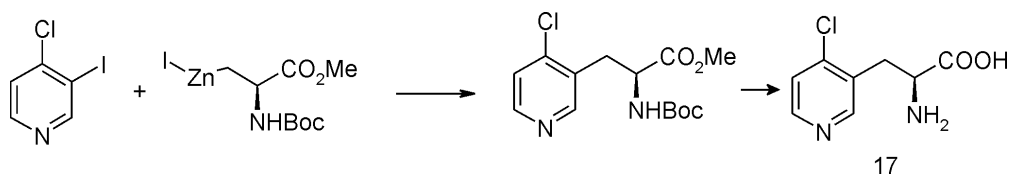


Схема 7

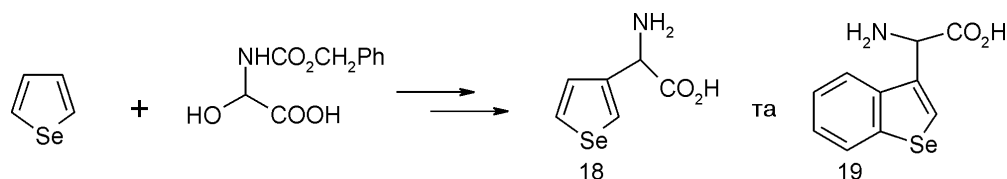


Схема 8

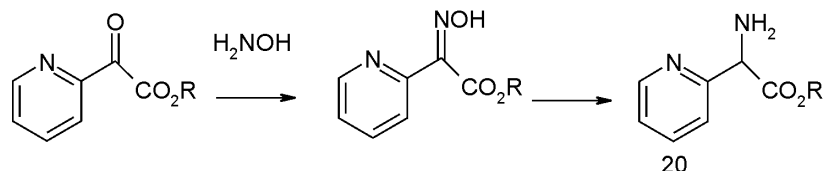


Схема 9

тивні для використання у синтезі пептидів [22] (схема 8).

Безперечно, для одержання гетерилзаміщених α -амінокислот можна використовувати і традиційні, уже класичні методи. Це — синтез за Штрекером, синтези на основі азлактонів, гідантоїнів та основ Шиффа, синтез з використанням аміномалонового естеру, заміщених похідних α -амінокислот з реакційноздатними групами та ін. [23], якщо доступними є відповідні синтони та реагенти, наприклад, синтез (піридил-2-)-гліцину (20) та ін. [24] (схема 9).

Так, “гліциновий” синтон (естер N-дифенілметиленгліцину) дає змогу синтезувати [25, 26] дипіридил- та оксазолідинілананіни (21, 22) (схема 10).

Перспективним для синтезу гетерилзаміщених амінокислот є використання імінних сполук, які

легко вступають у реакції заміщення [27], утворюючи, наприклад, з мідьорганічними похідними тіофену тієнілгліцини (23) (схема 11).

А такі іміни як трет-бутил-N(п-толілсульфоніл)іміноацетат були застосовані в синтезі фурол- та тієнілгліцинів (24) [28] (схема 12).

Здатність імінів до реакції з вініловими етерами було використано і для синтезу хіральних гетерилзаміщених амінокислот (25-26), виходячи із відповідних хіральних речовин [29-31], наприклад (схеми 13, 14.)

Для введення гетероциклічних замісників у вже існуючу структуру амінокислот часто використовують металоорганічні похідні аланіну, тирозину та ін. Так, йод-цинкові похідні аланіну, одержані із серину, легко реагують з ароматичними та гетерилйодидами в присутності паладієвого

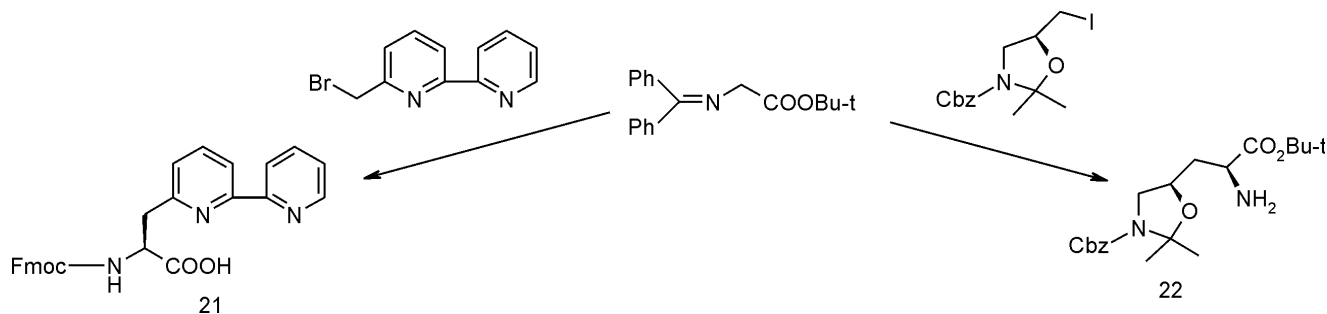


Схема 10

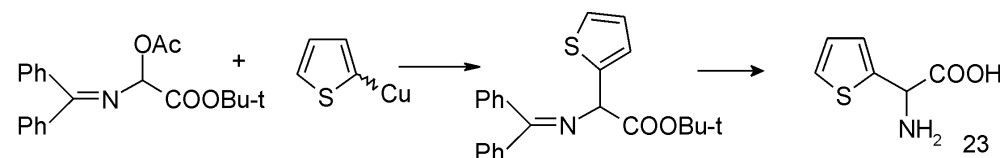


Схема 11

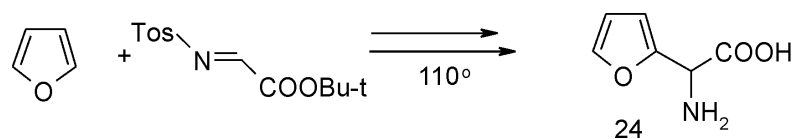


Схема 12

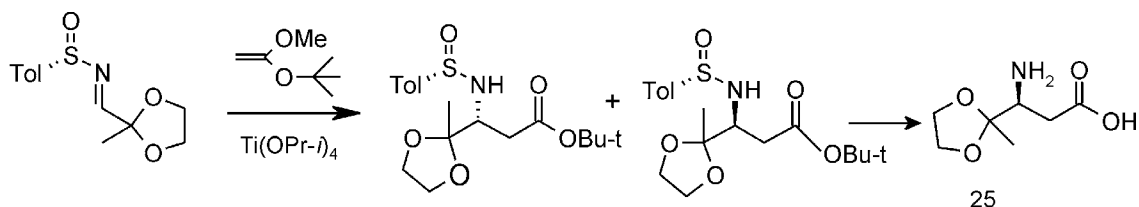


Схема 13

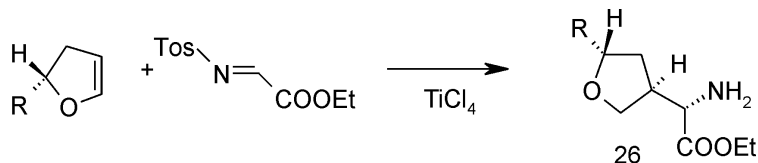


Схема 14

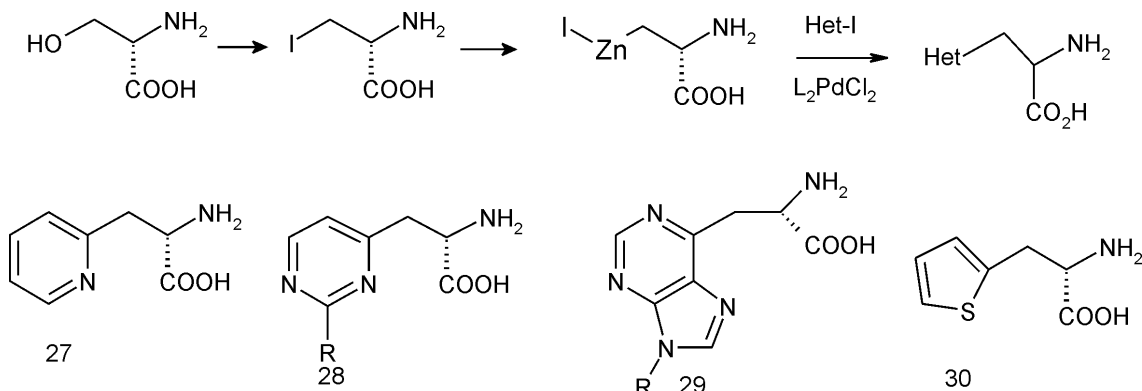


Схема 15

каталізатора [21, 32-34], утворюючи арил- та гетерилаланіни (27-30) з виходом 40-60% (схема 15).

Група Джексона [35, 36] синтезувала хіральні γ - та δ -йодпохідні α -амінокарбонових кислот, застосовуючи відповідні мідь- та цинк-органічні сполуки, що дало змогу синтезувати α -амінокислоти, в яких гетероциклічний залишок віддалений від амінокислотного центру (схема 16).

Однак, такі способи одержання гетерилзаміщених амінокислот є не дуже перспективними, вірогідно, у першу чергу, через малу доступність

необхідних вихідних сполук, які можна вводити в подібні перетворення. Тому перспективнішим вважається складніший, але більш універсальний шлях, в основі стратегії якого є конструювання гетероциклічних замісників у молекулах прекурсорів — похідних амінокислот, що мають відповідні функції для утворення гетероциклу та захищені аміно- і карбоксильну групи. Нижче наведено один із прикладів здійснення подібної стратегії для синтезу піразоліл- та ізоксазоліл-гліцинів.

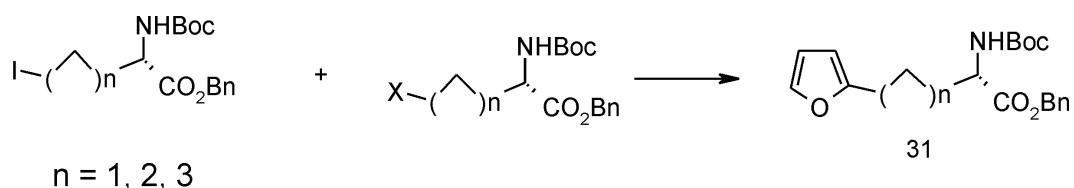


Схема 16

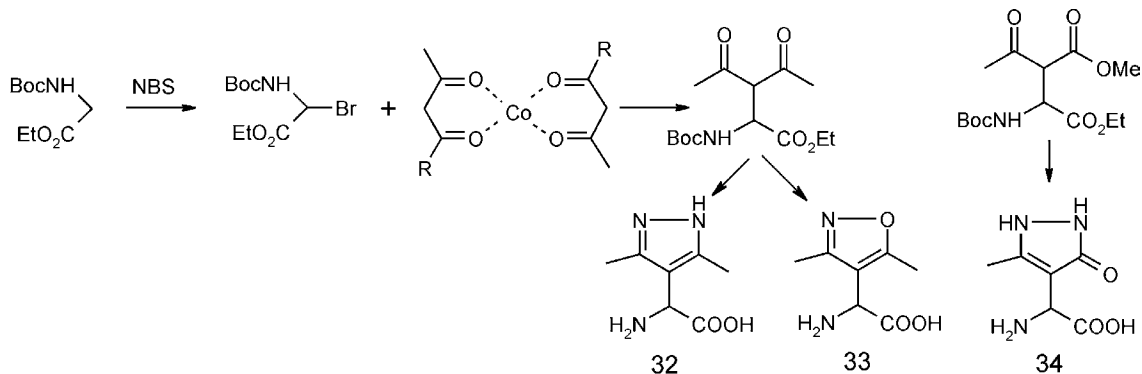


Схема 17

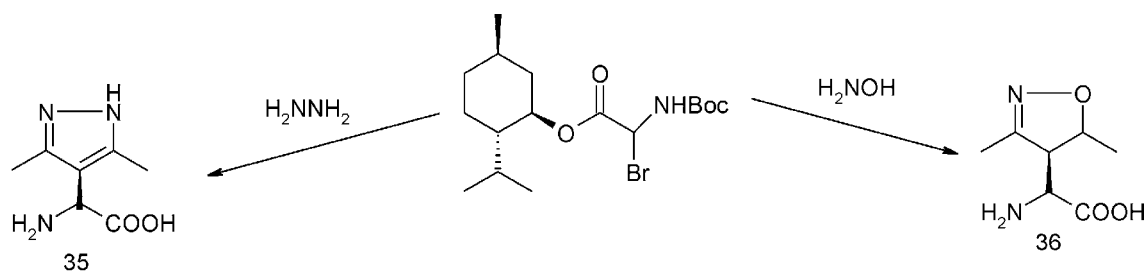


Схема 18

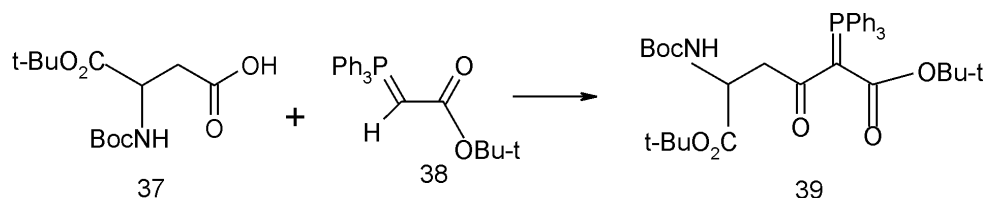


Схема 19

Етиловий естер N-Вос-гліцину бромують дією N-бромсукциніміду і одержаним похідним α -бром-гліцину алкілюють ацетилацетон або ацетооцтовий естер (у вигляді комплексу з кобальтом) [37]. Далі одержані 1,3-дикарбонільні сполуки, що несуть захищений амінокислотний залишок, вводять у типові для синтезу гетероциклів реакції, наприклад, з гідрaziном або гідроксиламином, одержуючи (піразоліл-4)-, (ізоксазоліл-4)- та (3-оксопіразоліл-4)-гліцини (32-34) (схема 17).

Для одержання хіральних енантіомерів (35, 36) у цьому випадку використовували метиловий естер гліцину (схема 18).

2. Віцинальні трикарбонільні системи у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот

Як уже згадувалося, для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот придатними є широко відомі у хімії гетероциклів методи і, у першу чергу, конденсація азотистих бінуклеофілів з віцинальними трикарбонільними сполуками.

Віцинальні ди-, три- та полікарбонільні синтони представляють собою такі сполуки, у молекулах яких карбонільні групи з'єднані між собою одним простим ковалентним вуглець-вуглецевим зв'язком. Вперше віцинальні карбонільні сполуки були одержані в кінці позаминого століття [38, 39], а пізніше показано [40], що вони мають

підвищену (у порівнянні з монокетонами) реакційну здатність, за яку є відповідальною центральна карбонільна група [41, 42], активована двома сусідніми. Синтез та властивості віцинальних полікарбонілів детально розглянуті в оглядах [40, 43].

Найбільш перспективними для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот є трикарбонільні синтони, одержані на основі дикарбонівих α -амінокислот. У нашому огляді синтези таких сполук будуть розглядатися як окремі стадії у багатостадійному процесі одержання похідних α -аланіну та α -аміномасляної кислоти з гетероциклічними замісниками біля останнього ω -атома вуглецю у боковому радикалі.

Як показано Адлінгтоном зі спів. [44, 45], найбільш перспективним способом одержання віцинальних трикарбонільних синтонів як прекурсорів гетерилзаміщених α -амінокислот є реакція [46, 47] моноестерів N-Вос-захищених аспарагінової та глутамінової кислот (37) з ілідами фосфору (38) (схема 19).

Реакція проводилася у розчині метиленхлориду та у присутності 4-диметиламінопіридину (ДМАП) при 0°C з виходом 70% ілід α -аміно- γ -кетодикарбонілової кислоти (39), подальшим окисненням якого озonom при -78°C одержують віцинальні трикарбонільні сполуки (41, 42; $n = 1, 2$) з виходом 80% (схема 20).

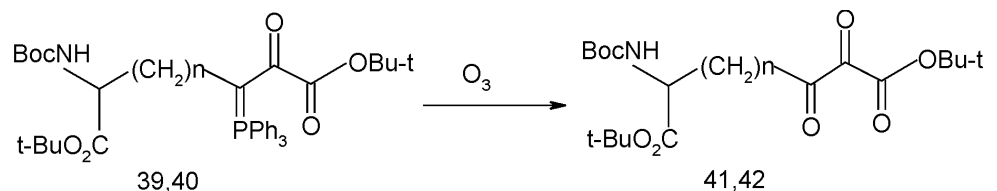


Схема 20

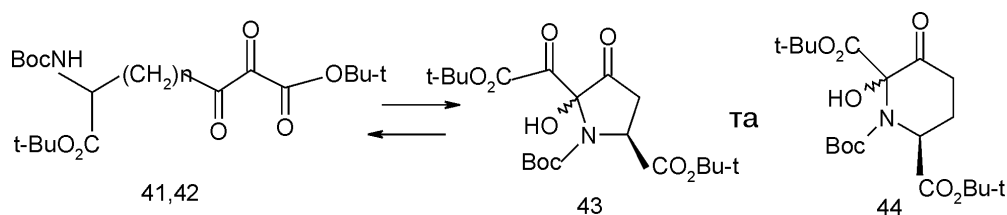


Схема 21

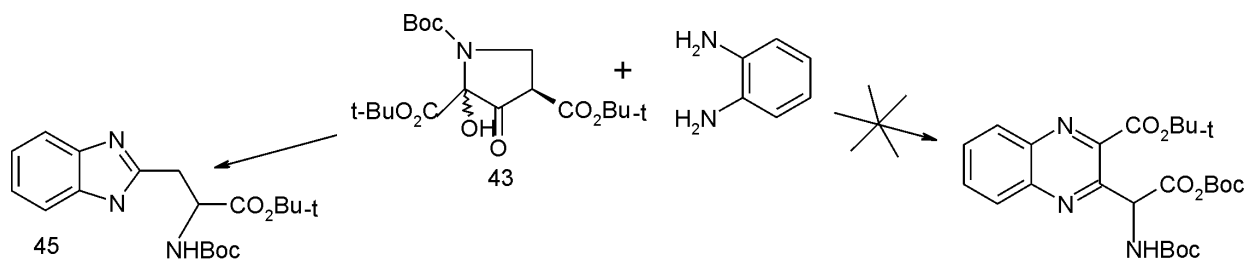


Схема 22

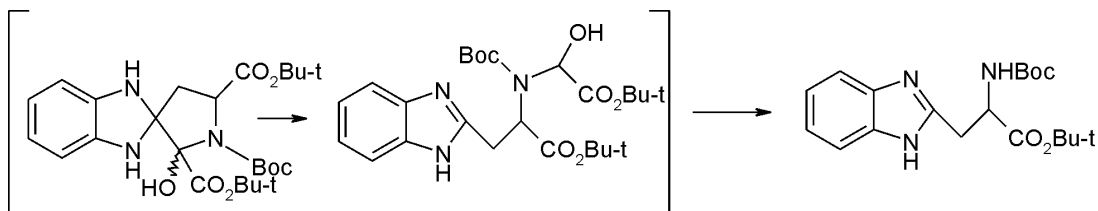


Схема 23

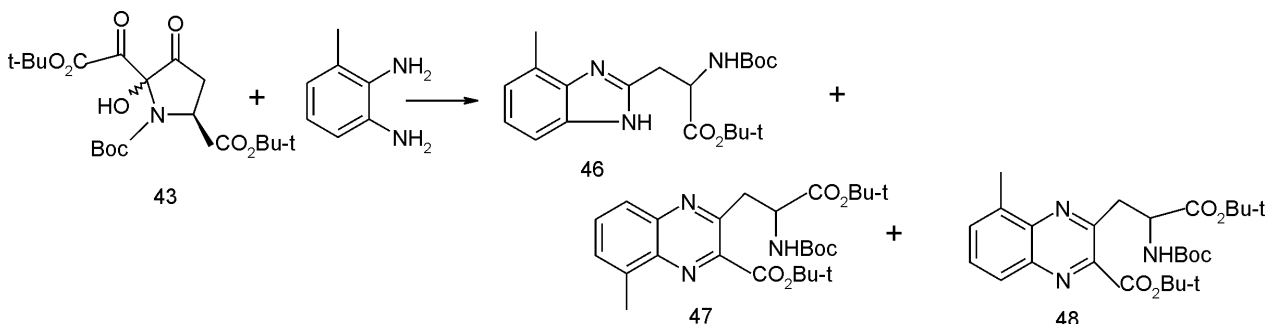


Схема 24

Такі лінійні ди-трет-бутилестери α -амінокетокислот (41, 42) перебувають у таутомерній рівновазі з циклічними п'яти- та шестичленними ізомерами (43, 44) (схема 21).

Цю рівноважну суміш сполук (41, 42 і 43, 44) було використано для синтезу гетерилзаміщених α -амінокислот, наприклад, реакцією з бінуклеофілами (діаміни, гідрозини, азиди та ін.). На відміну від реакції з етилендіаміном, яка веде до утворення складної суміші продуктів, в реакції синтону (43) з фенілендіаміном єдиним продуктом є імідазолін (45), а очікуваний хінаксолін не утворюється (схема 22).

Механізм такого незвичайного перетворення пояснюється можливим утворенням проміжного комплексу, який і перетворюється на імідазолін (схема 23).

Очевидно, на перебіг реакції має вплив і структура NH-нуклеофілу, тому що при взаємодії трикарбонільного синтону (43) з толуїлендіаміном утворюється вже три продукти — імідазолін (46) з виходом 48% і хінаксолін у вигляді суміші двох просторових ізомерів (47, 48) з виходом 9% у співвідношенні 1:4 (схема 24).

І тільки при взаємодії синтону (43) з 2,3-діамінопіридином з високим виходом (>75%) утворюються хінаксоліновмісні амінокислоти у вигляді двох просторових ізомерів (49, 50) як результат звичайної конденсації за участю двох карбонільних груп (схема 25).

Аналогічно реагує і S-метилгіосемікарбазин, утворюючи 1,2,4-триазиновмісні α -амінокислоти, теж у суміші двох просторових ізомерів (51 і 52), але з виходом лише 22% (схема 26).

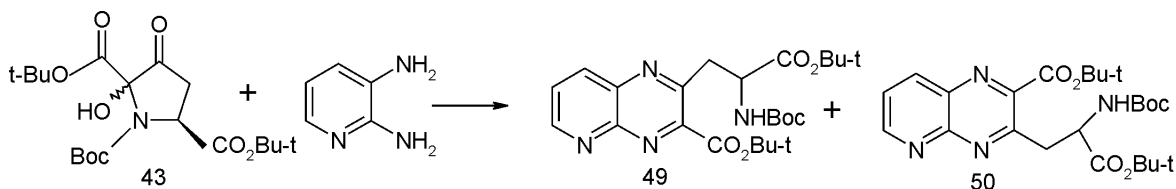


Схема 25

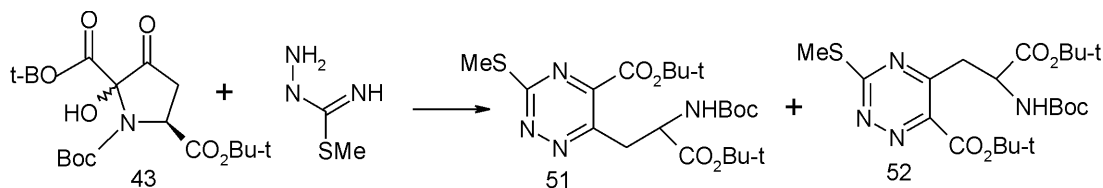


Схема 26

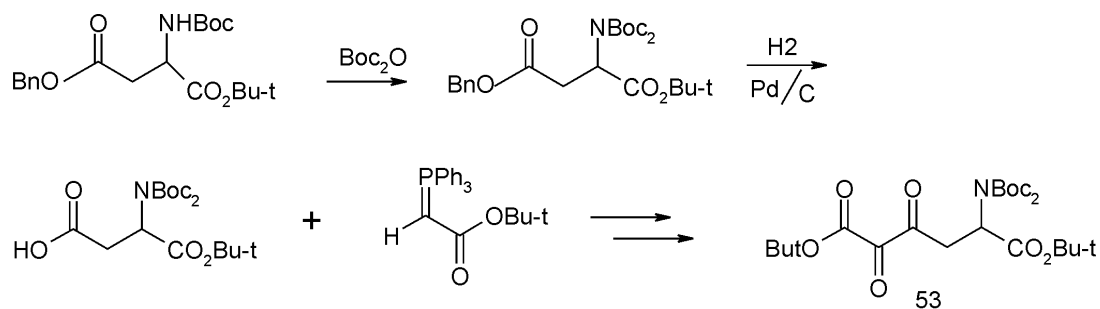


Схема 27

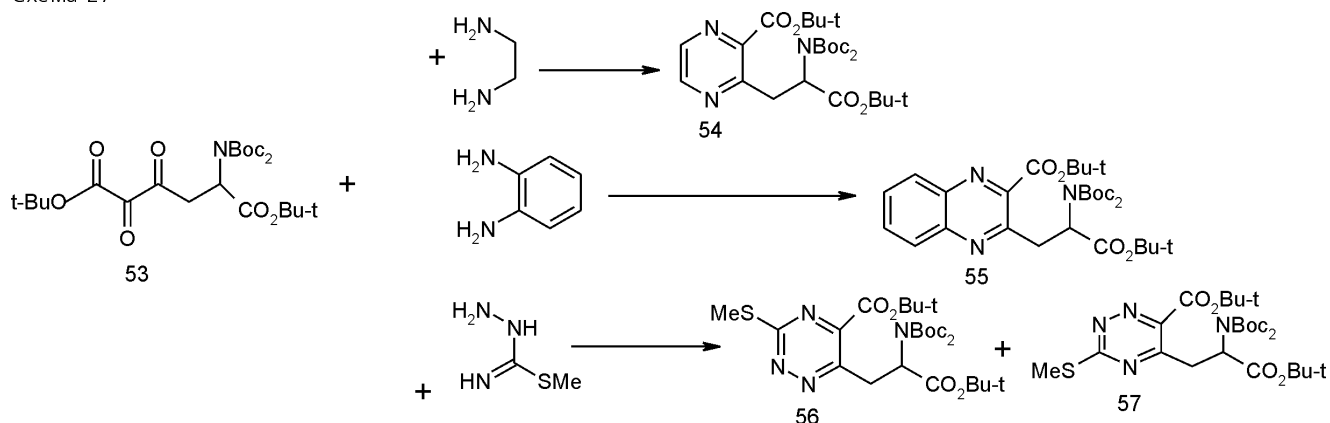


Схема 28

Така неоднакова поведінка синтону (43) у реакції з нуклеофілами пояснюється тим, що різні за нуклеофільністю реагенти по-різному впливають на зміщення кільцево-ланцюгової рівноваги, яка, очевидно, передуює конденсації. Вважається, що найбільш нуклеофільний етилендіамін дуже інтенсивно реагує з багатофункціональним трикарбонілом, що і веде тільки до утворення полімероподібних продуктів. *o*-Фенілендіамін з нижчою нуклеофільністю уже не так енергійно реагує з трикарбонільним синтоном і переважно у його нециклічній формі, тобто реакція випереджає зсув рівноваги у правий бік. Така думка узгоджується з тим, що уже толуїлендіамін, який за нуклеофільністю хоча і мало відрізняється від фенілендіаміну, але у реакції з трикарбонілом (43) уже утворює як похідні імідазоліну (46), так і хіноксаліну (47, 48). Утворення лише хіноксаліновмісних

α -амінокислот у реакції трикарбонілу (43) з діамінопіридином пояснюється тим, що амінопіридини як каталізatori сприяють рециклізації та розриву гетероциклічних зв'язків [48]. У випадку синтону (43) це майже повністю зсуває рівновагу в бік ациклічного таутомера і приводить до утворення лише хіноксаліновмісних α -амінокислот.

Щоб уникнути впливу рівноваги, а тим самим і утворення різних продуктів конденсації, застосовується подвійний захист аміногрупи (схема 27).

Такий, уже з подвійним захистом аміногрупи трикарбонільний синтон (53) у реакції з бінклеофілами дає тільки хіноксалінозаміщені α -амінокислоти (54-57) (схема 28).

На відміну від попередніх прикладів *N*-монозахиснений трикарбонільний синтон із глутамінової кислоти реагує з *NH*-бінклеофілами незалежно від їх нуклеофільності, утворюючи лише

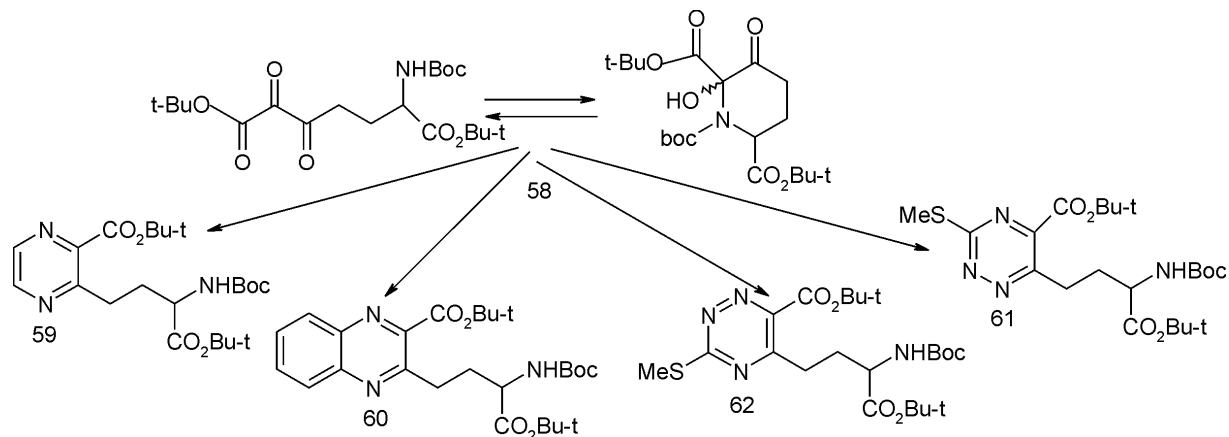


Схема 29

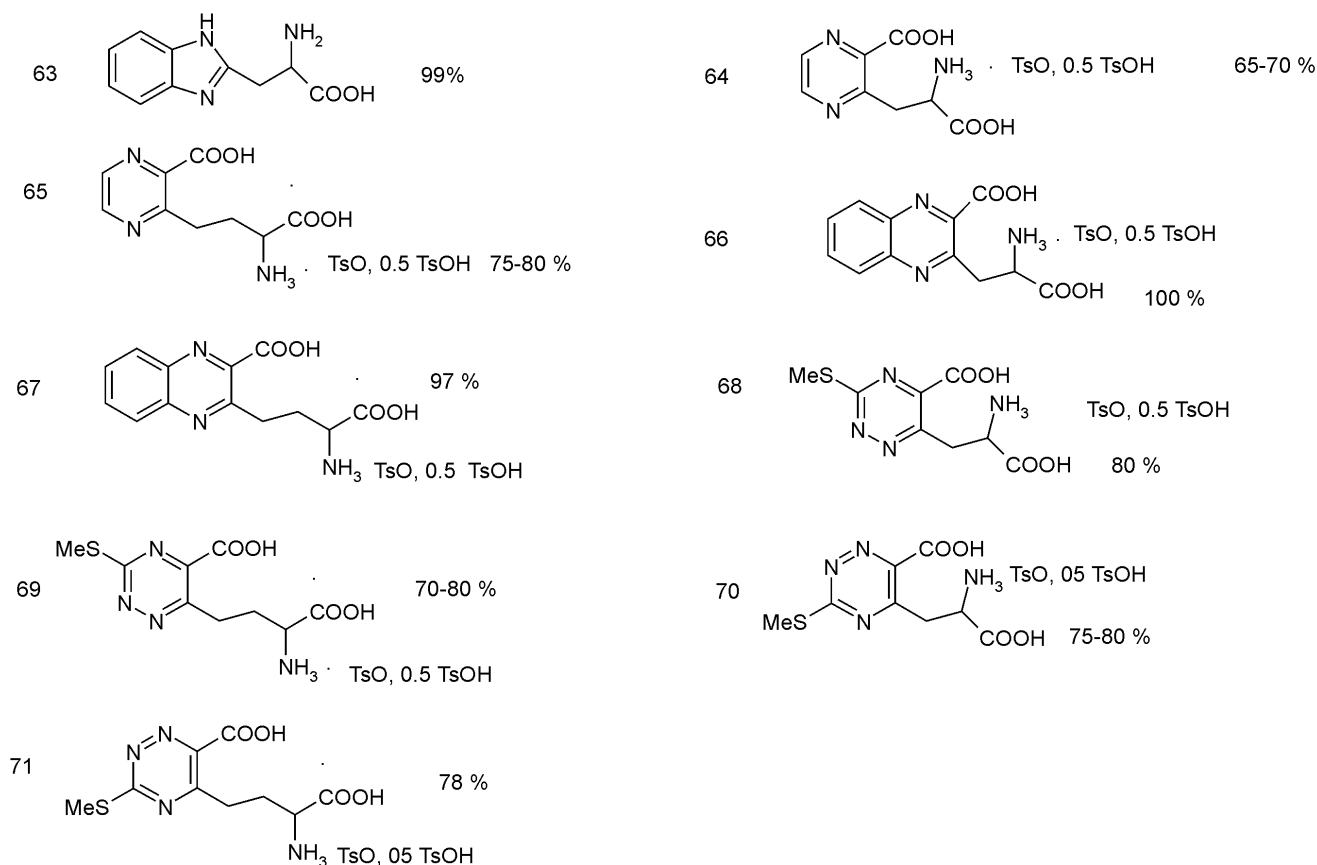


Схема 30

шестичленні гетероцикли — хінасоліно- та 1,2,4-триазиновмісних α -амінокислот (58-62) (схема 29).

Після стандартних операцій депротектування були одержані такі гетероциклічні α -амінокислоти (63-71) (схема 30).

3. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот на основі дикарбонілнітрилів

Цю стратегію одержання гетерилзаміщених α -амінокислот, головним чином хінасолінового ряду, можна вважати подальшим розвитком синтезу цих

сполук на основі віцінальних трикарбонільних синтонів, розглянутих вище. Та й самі діоксонітрили як прекурсори амінокислот синтезують за тією ж реакцією алкілування по вільній карбоксильній групі N-Вос-захисених моноестерів аспарагінової та глутамінової кислот, але тепер уже трифенілфосфонійціанометиллідом (72) [49] (схема 31).

За даними Вассермана [50, 51] діоксонітрили (74) мають значно вищу реакційну здатність, ніж віцінальні трикарбонільні сполуки (41, 43). У

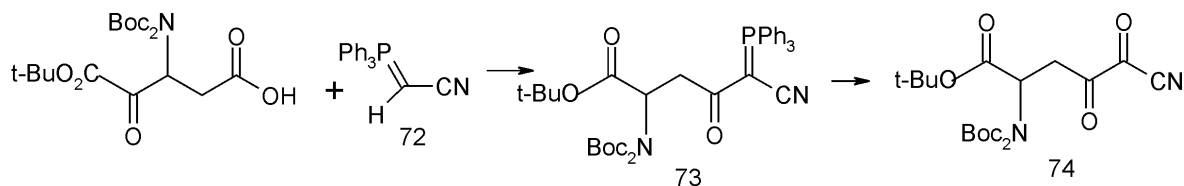


Схема 31

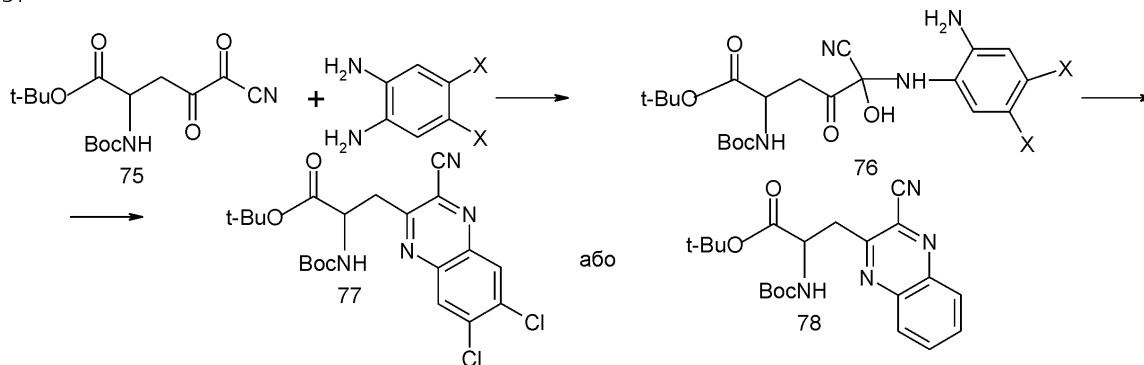


Схема 32

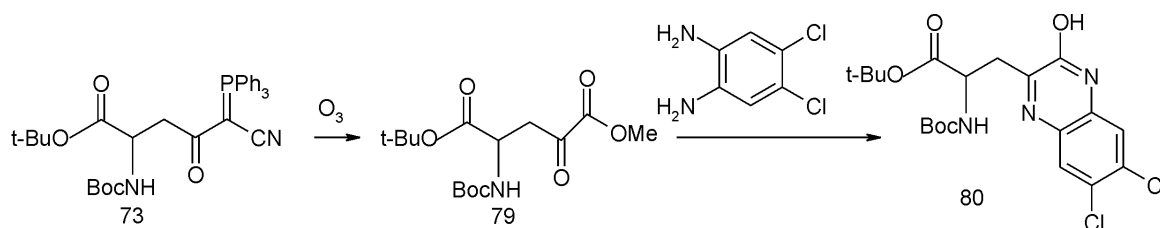


Схема 33

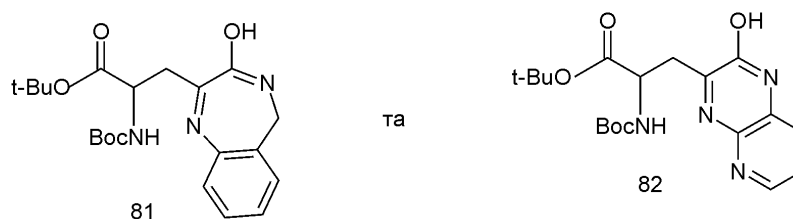


Схема 34

вільному вигляді вони не виділяються і відразу після одержання використовуються у подальшому синтезі. Найбільш електрофільною у цих сполуках теж є “центральна” карбонільна група, яка знаходиться в α -положенні по відношенню до нітрильної групи.

Діоксонітрили з монозахищеною аміногрупою (75) енергійно реагують з азотистими бінклеофілами [49], утворюючи хінасоліновмісні α -амінокислоти з гідроксильними (OH) або нітрильними (CN) замісниками у хінасоліновому циклі (77, 78) (схема 32).

Утворення ціанохінасоліну (77) пояснюється присутністю електроноакцепторних замісників в ароматичному циклі фенілєндіаміну, що і обумовлює відщеплення в проміжному продукті (76) більш рухомої у цьому випадку гідроксильної групи. Для одержання амінокислоти з гідроксильною групою (78) в дихлорохінасоліновому кільці необхідно йти дещо іншим шляхом, а саме, озоноліз вихідного іліду проводити у середовищі метанолу. Тоді замість дикарбонілнітрилу утворюється діоксидіестер (79), який звичайним способом перетворюється на дихлорхінасолінозаміщений α -аланін (80) (схема 33).

Взаємодія діоксонітрилу з *o*-(амінометил)аніліном та 2,3-діамінопіридином дає з високим виходом похідні відповідних *N*-Boc-захищених аланінів, які містять семи- та шестичленні фрагменти (81 і 82) (схема 34).

У реакції з тіокарбамідом одержують сірко-вмісні імідазоліни (83) (схема 35).

У цих роботах виділення гетерилзаміщених α -амінокислот у вільному вигляді не проводилося, а тільки показано [52], що крім віцинальних трикарбонільних синтонів, перспективними для конструювання α -амінокислот із гетероциклічними замісниками є й відповідні дикетонітрили. Очевидно, не менш перспективними для синтезу гетерилзаміщених амінокислот можуть бути й інші близькі карбонільні системи.

4. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот на основі кетоальдегідів

Як і у попередніх розділах, у цьому випадку робота зводиться до конструювання гетероциклічних залишків з придатними для цього замісниками, що вже присутні у вихідних амінокислотах. Для цього похідні дикарбонівих α -амінокислот селективно гідрують [52] (схема 36).

Одержані моноальдегіди глутамінової та аспарагінової кислот потім використовуються як вихідні речовини у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот, у першу чергу, за реакцією Віттіга [53]. Для синтезу прекурсорів гетероароматичних α -амінокислот Вассерман із спів. [54] використали ділід (85), раніше описаний Хопардом [55], вводячи його у реакцію з моноальдегідом (84) у “монопроцесі Віттіга”, тобто так, щоб реагувала лише одна ілідна група. Одержаний ненасичений кетоілід-

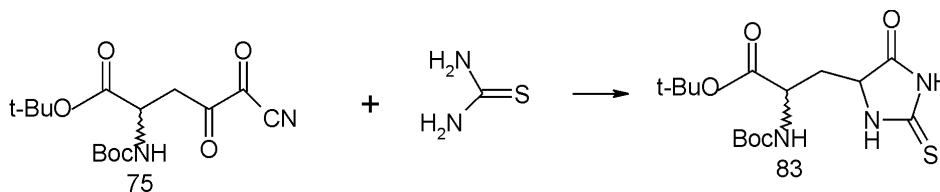


Схема 35

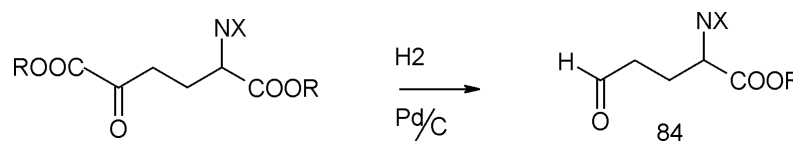


Схема 36

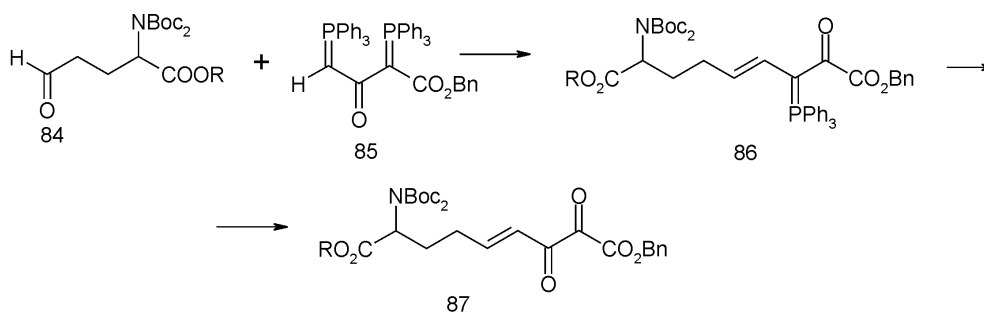


Схема 37

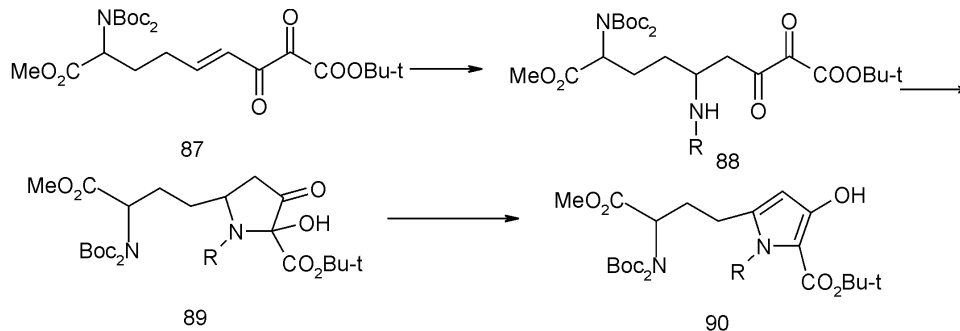


Схема 38

естер (86) після окиснення дає відповідний ненасичений дикетоестер (87) (схема 37).

Незручностей традиційного озонування для окиснення іліду (газоподібного озону, -78°C) можна уникнути при застосуванні магніймоноперфталату (ММРР) як окиснювача і одержувати ненасичений віцінальний дикетоестер (87) з високим виходом [56], придатний для синтезу амінокислот, наприклад, реакцією з первинними аліфатичними та ароматичними амінами. Було встановлено, що первинний амін спочатку приєднується до акти-

вованого α,β -ненасиченого зв'язку (реакція Міхаєля), а потім адукт внутрішньомолекулярно реагує з найбільш електрофільною карбонільною групою, утворюючи α -амінокислоти пірольного ряду (90) (схема 38).

За цією схемою одержані такі похідні γ -піролзаміщеної α -аміноасляної кислоти (91-95) (схема 39).

Фосфонієві іліди можуть використовуватися не тільки у реакції Вітгіга, що видно із наведеного нижче прикладу [57] (схема 40).

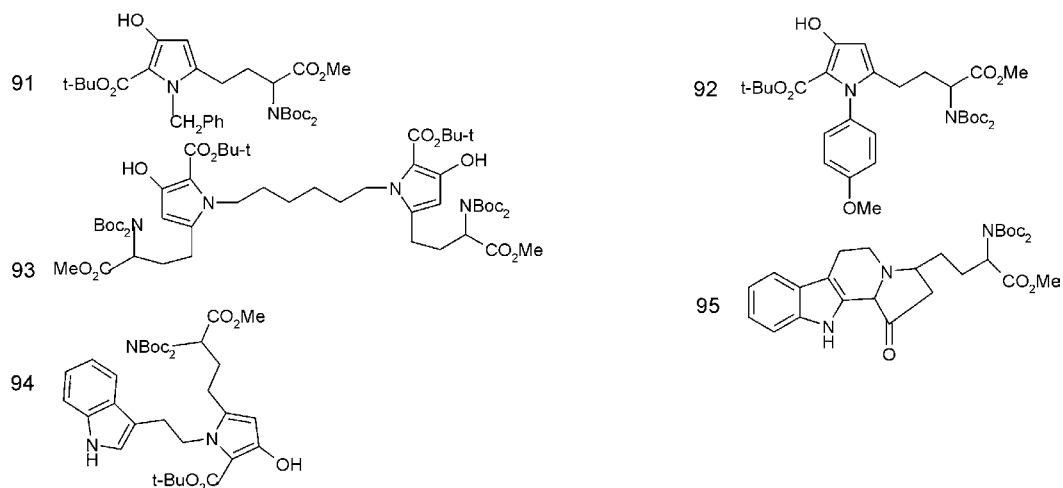


Схема 39

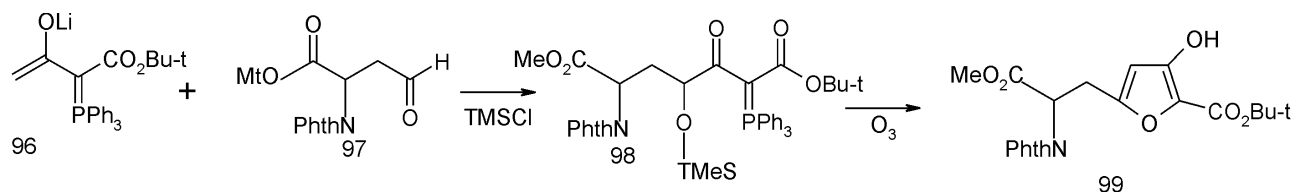


Схема 40

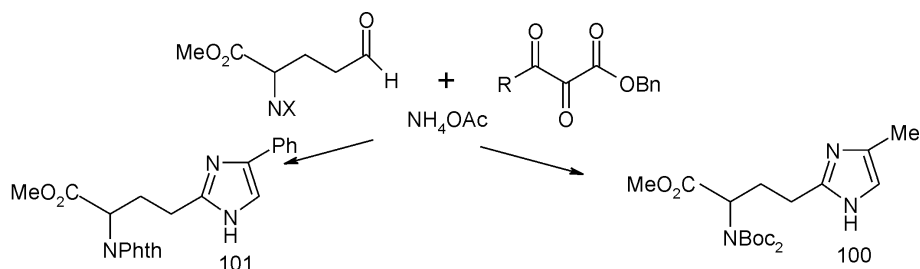


Схема 41

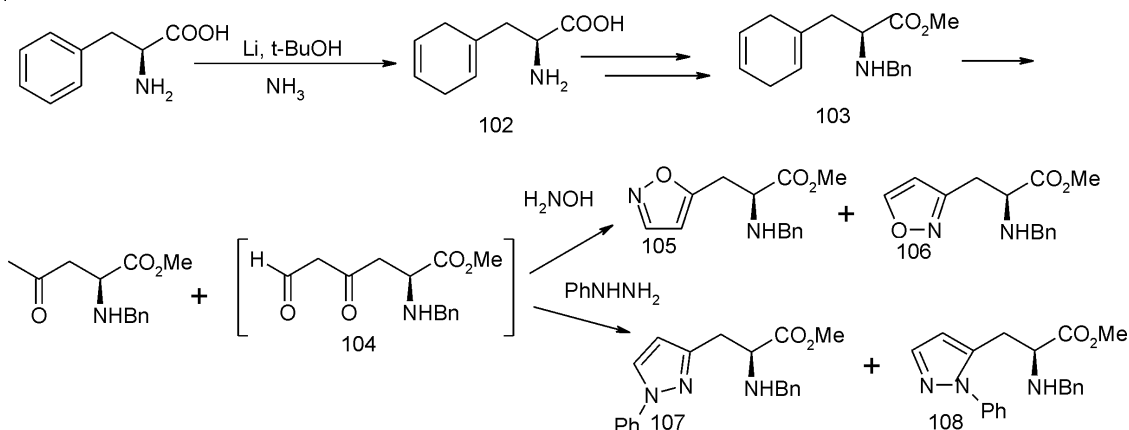


Схема 42

Реакція проводиться у присутності трихлорметилсилану (TMS), а одержане в результаті триметилсилільне похідне дикарбоніліліду (98) відразу після озонування перетворюється на похідні β-фурил-α-аланіну (99).

Гетерилзаміщені α-амінокислоти можна синтезувати і безпосередньою взаємодією моноестеральдегідів з віцинальними трикарбонільними сполуками, наприклад, у середовищі оцтової кислоти та у присутності ацетату амонію [58], взятому з надлишком, який бере безпосередню участь у формуванні імідазолінового кільця [54] (схема 41).

Низький вихід (21%) похідних ω-(4'-метилімідазоліл-2'-)-α-аміномасляної кислоти (100) пояснюється можливим переміщенням подвійного зв'язку у вихідному метилзаміщеному (R = CH₃) синтоні. Похідні (4'-фенілімідазоліл-2'-)-α-аміномасляної кислоти (101) в аналогічних умовах одержані із значно вищим виходом (64%).

β-Ізоксазоліл- та β-піразолілзаміщені α-аланіни теж одержані з невисоким виходом (31-52%), але оригінальним способом [57], виходячи із α-фенілаланіну, відновлюючи літієм у рідкому аміаку (-78°C), та у присутності трет-бутилового спирту як донора протонів його ароматичне кільце до циклогексадієнового [60]. Одержаний циклогекса-1,4-дієнілаланін (102), в якому захищають аміно- та карбоксильну функції (103) озонуванням, розкриваючи кільце, перетворюють на кетоальдегід (104), який виділити у вільному стані не вдається. Припущення про його утворення має певні підстави, тому що взаємодія реакційної маси з гідроксил-аміном та фенілгідазином дає ізоксазоліл- (105, 106)- та піразолілзаміщені α-аланіни (107, 108) як суміші структурних ізомерів (схема 42).

Для одержання незаміщеного β-піразоліл-α-аланіну замість гідрозингідрату необхідно виходити із гідрозиду фенілмалонової кислоти (109). Ре-

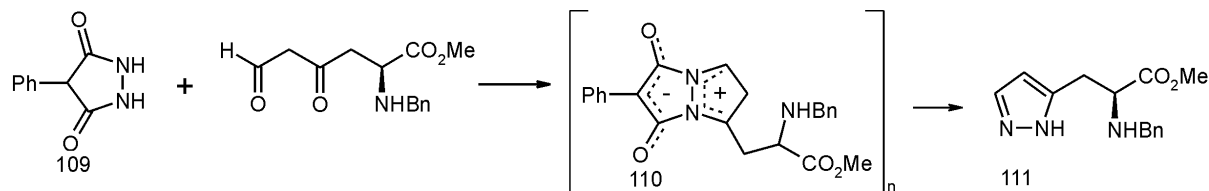


Схема 43

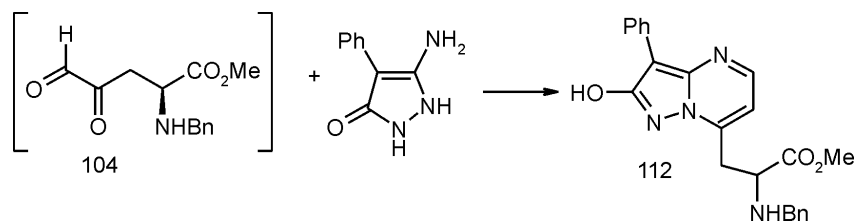


Схема 44

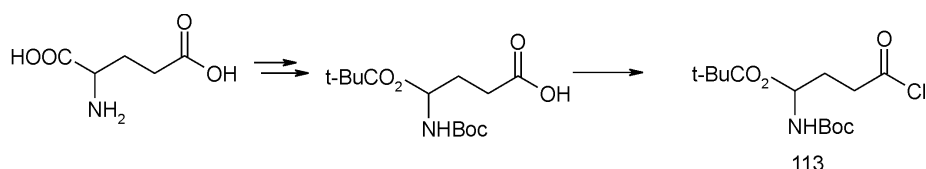


Схема 45

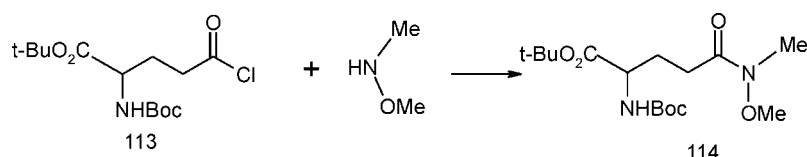


Схема 46

акція перебігає, вірогідно, через утворення проміжного комплексу (110), який розкладається до сполуки (111) безпосередньо під час виділення на хроматографічній колонці (схема 43).

Взаємодія реакційної суміші (104) з 5-аміно-4-феніл-1,2-дигідропіразол-3-оном дає β-піразоло [1,5-а]піридиніл-α-аланін (112) (схема 44).

Всі похідні α-амінокислот одержані енантіомерично чистими (~ 98% ee).

5. Гетерилзаміщені α-амінокислоти на основі амінокислот ацетиленового ряду

Перспективною є можливість синтезу гетерилзаміщених амінокислот і на основі амінокислот ацетиленового ряду. Перш ніж безпосередньо підходити до розгляду досліджень у цьому напрямі, варто коротко зупинитися на синтезі прекурсорів — похідних ацетиленілкетос-α-амінокислот. Для цього уже майже традиційно виходили із амінодикарбонових кислот — L-аспарагінової та L-глутамінової, в яких шляхом багатостадійного перетворення залишали одну незахищену карбоксильну групу [61, 62], а потім перетворювали їх на відповідні монохлорангідриди (113) (схема 45).

Проте хлорангідрид (113) як занадто активний ацилюючий агент безпосередньо у синтезі не застосовують, а перетворюють [63] на відповідний амід Вайнреба (114) (схема 46).

Аміди Вайнреба (114) легко реагують з металоорганічними сполуками [64], і якщо для реакції у ролі нуклеofilів взяти такі металоорганічні сполуки, як реагент Йоцича чи літійзаміщені ацетилені (літійацетиленіди), то з високим виходом одержують [65] похідні ацетиленілкетосамінокислот (115-119) з високою (до 98% ee) енантіомерною чистотою [66] (схема 47).

Наявність активного потрійного зв'язку і карбонільної групи надає цим сполукам (115-119) здатність реагувати з біфунклеофілами. Так, щоб одержати похідні піримідилзаміщених α-амінокислот (120-130), були використані реакції з гуанідином [67, 68] та амідинами [69, 70], широко відомі у хімії гетероциклічних сполук (схема 48).

Взаємодією похідних 4-(фенілацетиленілкетос)-α-аміномасляної кислоти (115) з гідрохлоридом бензамідину в етанолі та у присутності етилату натрію захищену піримідилзаміщену α-аміномас-

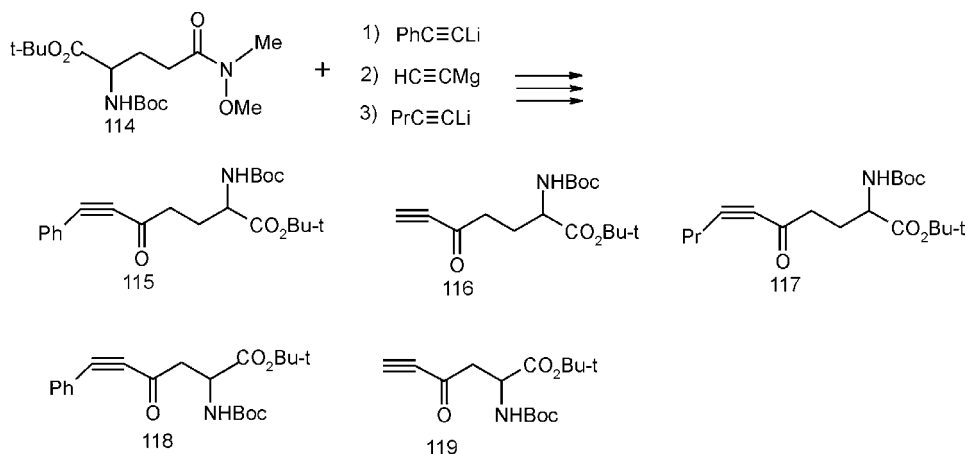
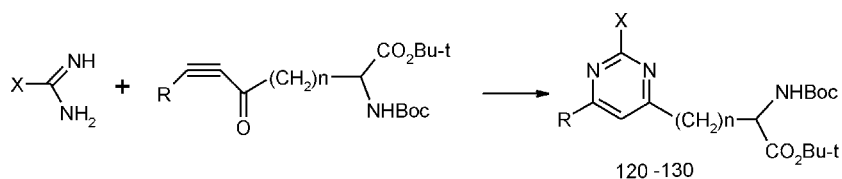


Схема 47



R = Ph, Me, H, Pr; X = Ph, Me, H, NH₂, SMe, 4-Cl-C₆H₄; n = 1, 2.

Схема 48

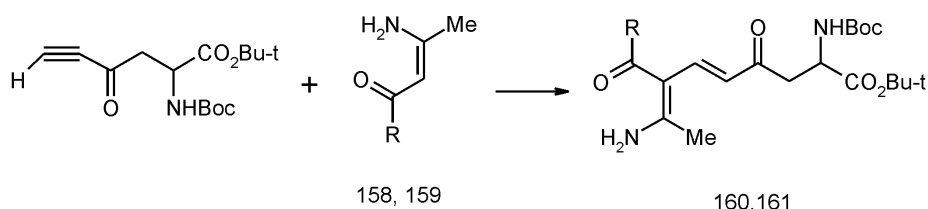


Схема 53

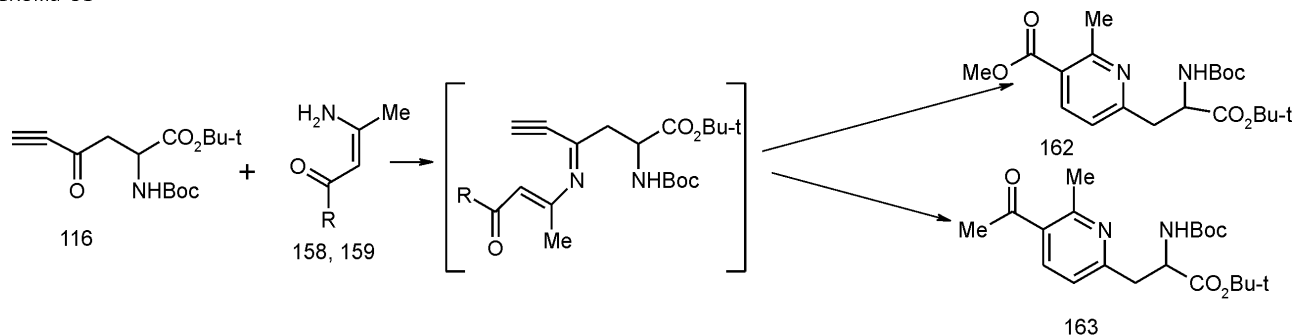


Схема 54

що, що знаходиться в α -положенні до карбонільної групи (схема 53).

Якщо ж реакцію проводити [76] в киплячому етанолі, то з високим виходом (понад 80%) утворюються тільки продукти циклізації. Тобто, при підвищенні температури першочергово проходить звичайна конденсація аміногрупи енамінів з карбонільною, утворюючи відповідні іміни, які дали внутрішньомолекулярно циклізуються у похідні піридилзамішених α -амінокислот (162, 163) (схема 54).

Похідні кетоацетилензамішеного α -аланіну можуть реагувати і з іншими нуклеофілами. Найбільш вивченою є реакція з азотистими основами, перспективна для синтезу гетероциклічних сполук [77, 78]. Так, реакція трет-бутилового естеру амінокислоти (116) з гідрохлоридом фенілгідразину у спиртовому розчині та у присутності вуглекислого натрію дає α -амінокислоти з піразольними за-

місниками у вигляді нероздільної суміші (1:1) просторових ізомерів (164, 165) (схема 55).

Із продуктів реакції синтону (116) з гідрохлоридом гідроксиламіну за тих же умов похідні ізоксазоліаланіну вдалося виділити тільки з виходом 13%. При проведенні реакції у присутності 1,2 еквіваленту піридину вихід суміші (3:1) ізомерів (166 і 167) збільшується до 51%. Цю суміш вдалося розділити. Якщо реакцію проводити з солянокислим гідроксиламіном тільки в присутності піридину, то утворюється винятково амінокислота (166) з виходом 62% (схема 56).

Далі було показано [75], що похідні кетоацетилензамішеного α -аланіну легко реагують з фенілазидом, даючи похідні 1,2,3-триазолізамішеної γ -кето- α -аміномасляної кислоти. Реакція проводиться при кип'ятінні в етері [78] з утворенням тільки одного регіоізомеру (168) з виходом 91% (схема 57).

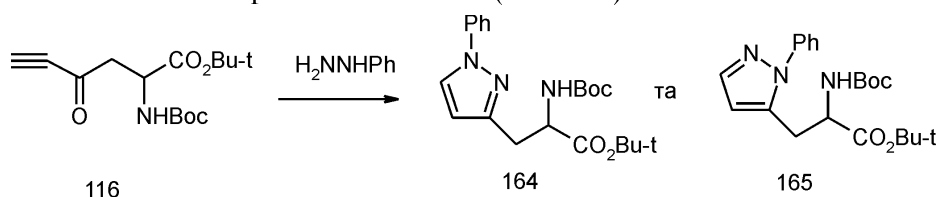


Схема 55

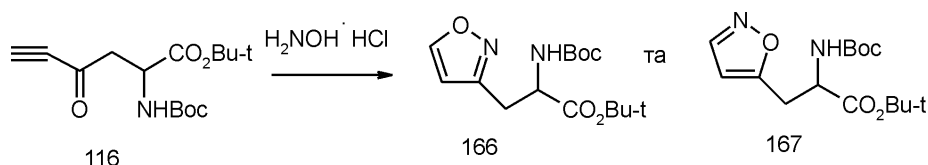


Схема 56

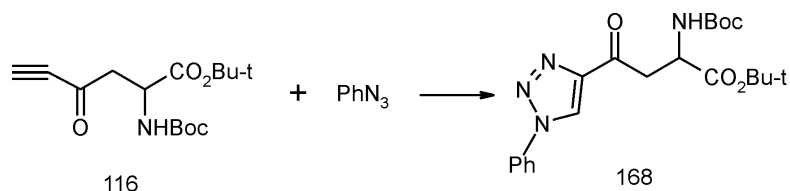


Схема 57

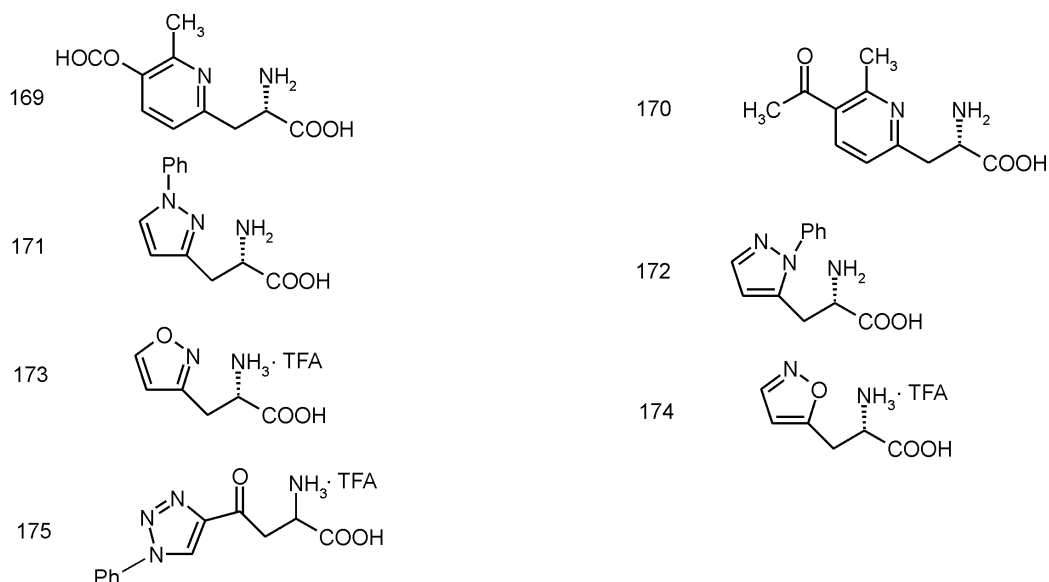


Схема 58

Зняття захисних груп з аміно- та карбоксильної функції проводиться звичайними для цього методами і після хроматографії на іонообмінниках одержують вільні або у вигляді амонійних солей гетерилзаміщені α -амінокислоти (169-175) (схема 58).

Загальний вихід амінокислот у розрахунку на L-аспарагінову кислоту знаходиться в межах 15%. Через аміді Мошера методом ЯМР ^{19}F показано, що похідні α -аланіну (169-175) мають оптичну чистоту понад 98% ee.

Виходячи з ацетиленізаміщених амінокислот, можна синтезувати і фторовмісні α -амінокислоти з ізоксазолільними замісниками (177-180) [79] (схема 59).

Так само реагують з похідними ацетилену (181) і аліфатичні діазосполуки (схема 60).

Очевидно, на підвищену реакційну здатність потрійного зв'язку має вплив акцепторна трифторометильна група, хоча вона безпосередньо з ним і не пов'язана. Ці фторовмісні гетерилгліцини (169-175, 182-186) на енантіомери не розділялися і як біологічно активні речовини не вивчалися.

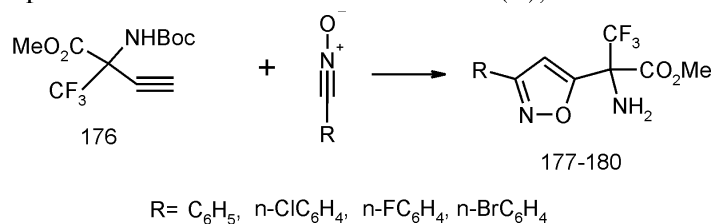


Схема 59

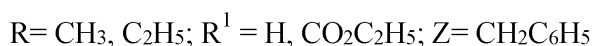
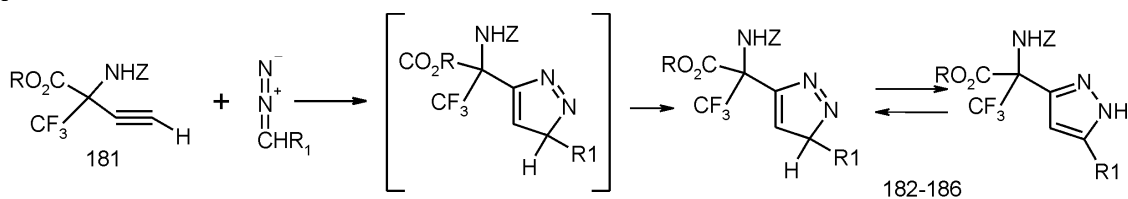


Схема 60

Передбачалося лише їх застосування в органічному синтезі, хоча за структурою вони близькі до іботенової кислоти (6), виділеної із *Amanita strabiformis* [80], яка є антагоністом фенілаланіну, гістидину та триптофану [81, 82].

6. Стратегія “ring switching” (рециклізації) у синтезі гетерилзаміщених α -амінокислот

Спеціально для синтезу оптично-активних гетерилзаміщених α -амінокислот було розроблено так звану “ring switching” стратегію (“перемикання циклу”) або стратегію рециклізації. Про деякі приклади одержання гетерилзаміщених α -амінокислот методом рециклізації уже згадувалося вище. Термін “ring switching” [83] як стратегія одержання гомохіральних гетерилзаміщених α -амінокислот ввели у літературу британські вчені із школи Юнга (Young P.M.) [84]. Вони показали можливість формування гетероциклічних замісників в α -амінокислотах за рахунок розмикання іншого гетероциклу [85]. Як і у попередніх розділах, за вихідну речовину бралась L-глутамінова кислота (A), власне її лактам (B), який більш

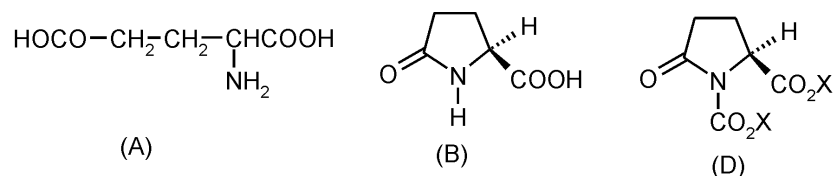


Схема 61

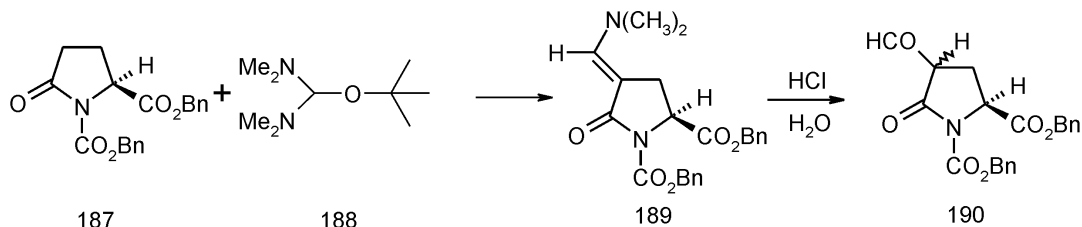


Схема 62

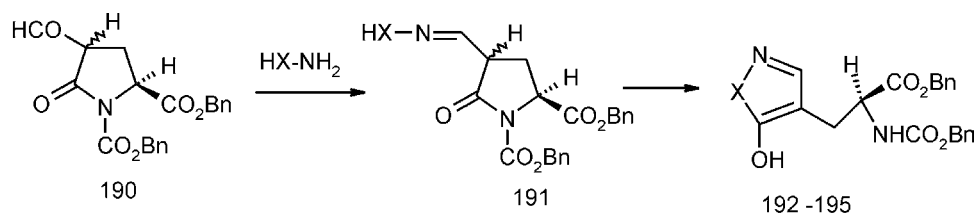


Схема 63

відомий як піроглутамінова кислота, зрозуміло, у захищеному вигляді (D) [86] (схема 61).

Для формування нового гетероциклічного залишку у молекулу захищеної піроглутамінової кислоти (D) вводили додаткові реакційні центри (замісники), причому такі заміщені піроглутамати використовувалися як прекурсори.

Похідні піролідінону з альдегідною групою виявилися майже універсальними реагентами, на основі яких можна одержувати як самі гетерилзаміщені кислоти, так і синтони для синтезу більш складних систем цього ряду.

Так, для синтезу альдопіролідінонів бензил-N-(бензілоксикарбоніл)-(2S)-піроглутамат (187) обробляли [87] біс(диметиламіно)-трет-бутоксиметаном (реагентом Бредерика) (188), в результаті чого утворюється енамін (189), який при гідролізі соляною кислотою дає [88] альдегід (190) (схема 62).

Часто, не виділяючи альдегід (190) у чистому вигляді, його *in situ* вводять у реакцію з бінклео-

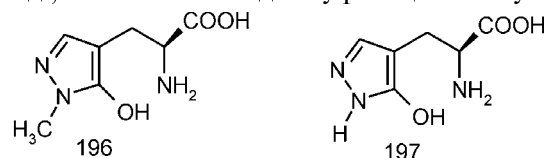


Схема 64

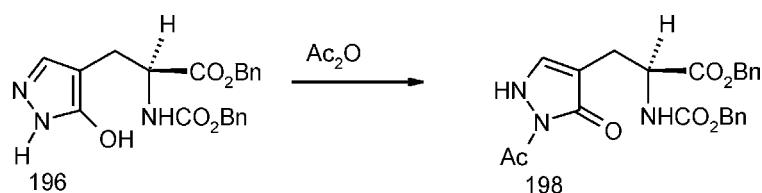


Схема 65

філами. Процес проходить при кімнатній температурі з утворенням на першій стадії продуктів конденсації альдегідної групи, наприклад, з гідразинами або гідроксиламіном, утворюючи гідразони чи оксими (191), які далі спонтанно перетворюються на нові гетероциклічні системи (192, 193), де $X = \text{NH}, \text{NMe}, \text{NPh}, \text{O}$ (схема 63).

У цьому процесі за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії другого (HX) реакційного центру з карбонільною групою лактамного кільця сполуки, що утворилася, відбувається розмикання піроглутаматного (піролідінонового) циклу з утворенням нового піразольного ($X=\text{NH}$) або оксазольного ($X=\text{O}$) циклів, тобто “ring swithcing” або рециклізація. Проміжні гідразони і оксими, продукти першої стадії реакції в чистому вигляді виділяються не завжди і після їх депротектування гідруванням на паладієвому каталізаторі утворюються нові гетерилзаміщені α -амінокислоти (196, 197) (схема 64).

Кислоти (196, 197) проявляють інгібіторний вплив на стимульовану іботеновою кислотою фосфоїнозитидну відповідь, показуючи при цьому меншу активність, ніж інгібітор L-AP3 [84]. Більш активною є незаміщена амінокислота (197).

Ацилювання захищеної амінокислоти (197) оцтовим ангідридом проходить по атому азоту гетероцикла (схема 65).

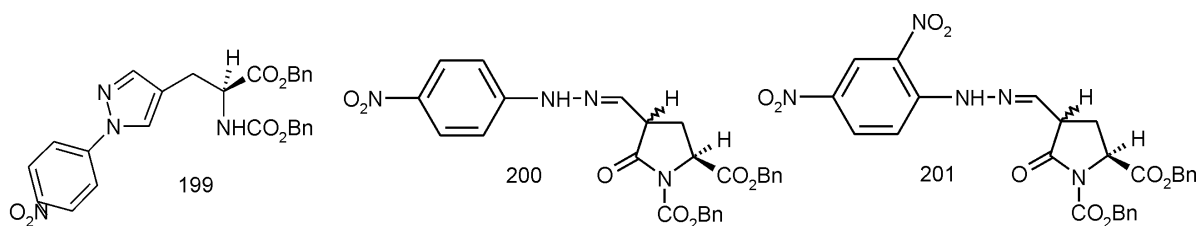


Схема 66

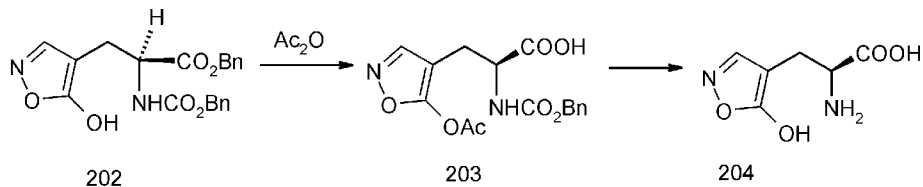


Схема 67

Реакція альдегіду (190) з *p*-нітрофенілгідразином є залежною від рН середовища. Так, якщо її проводити при рН 1, то єдиним продуктом реакції є *p*-нітрофенілпіразоліл- α -аланін (199), тоді як у буфері (рН 5) поряд з ним утворюється *p*-нітрофенілгідрозон (200) (схема 66).

При взаємодії альдегіду (190) з 2,4-динітрофенілгідразином у всіх випадках утворюється лише гідрозон (201), виділений як суміш діастереоізомерів, і його не вдається перетворити на продукт рециклізації.

Ці результати свідчать, що для рециклізації проміжних гідрозонів типу (191) в умовах рециклізації вторинний атом азоту NH-групи має бути достатньо нуклеофільним.

Взаємодія альдегіду (190) з гідроксиламіном при рН 5 веде до утворення нестійкого продукту рециклізації (202), спектральні дослідження якого після депротектування показали наявність у ньому очікуваної ізоксазолінової структури, що підтверджується утворенням стабільного продукту після ацилювання (203) (схема 67).

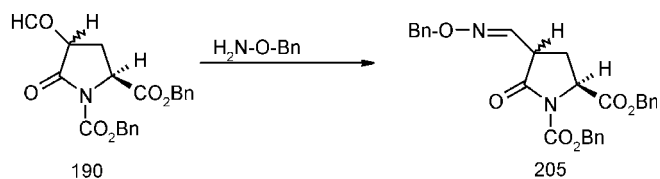


Схема 68

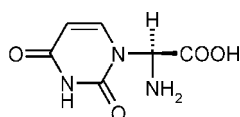


Схема 69

Реакція альдегіду (190) з *O*-бензилгідроксил-аміном дає лише *O*-бензилзаміщений оксим (205) як суму (4*R*)/(4*S*) син- і анти-ізомерів (схема 68).

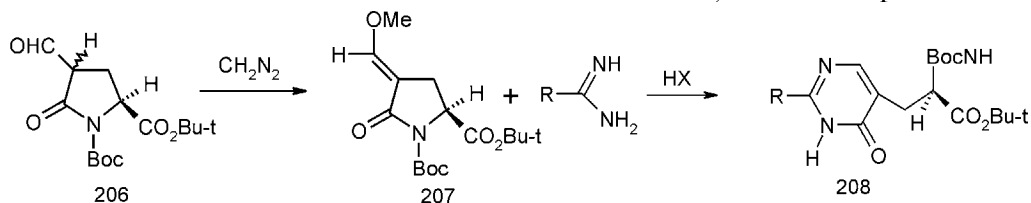
Зазначимо, що депротектуванням ізоксазолу (202) одержують β -ізоксазол- α -аланін (204), який було виділено із *Streptomyces plantensis* A-136 [89] і який є ефективним блокаторм амінокислотних нейрорецепторів у головному мозку.

Враховуючи великі можливості синтезу методом рециклізації п'ятичленних гетерилзаміщених α -амінокислот, було зроблено спробу використати його для синтезу гетерилзаміщених амінокислот з піримідиновими циклами. Одним із важливих стимулів для цього було і те, що вілардін (205) — амінокислота природного походження [90] також має високу активність як антагоніст глутаматних рецепторів [91] (схема 69).

Найпростішим, здавалося, для синтезу амінокислот піримідинового ряду було б використати реакцію альдегіду (190) з карбамідом, тіокарбамідом та гуанідином. Однак ці нуклеофіли виявилися надто слабкими, тому спроба одержати на їх основі амінокислоти не вдалася. Більш ефективним у синтезі α -амінокислот з піримідинільними замісниками виявилися формамідин, ацет- і бензамідини у вигляді їх солянокислих солей. Однак для цього потрібно виходити не з альдопіролідінону (206), а з відповідного вінілового етеру (207), одержаного метилуванням за допомогою діазометану (схема 70).

Після депротектування (208) соляною кислотою були одержані вільні β -піримидинілзаміщені α -аланіни (209-211) (схема 71).

Субстрат (207) не реагує із солянокислим гуанідином, тому тільки замінивши останній вуглекислою сіллю, вдалося одержати захищений β -(2-



R=H (a), CH₃ (b), Ph (c)

Схема 70

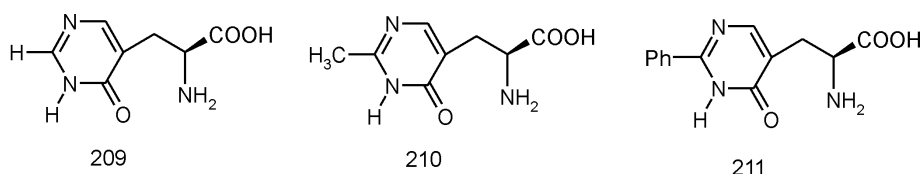


Схема 71

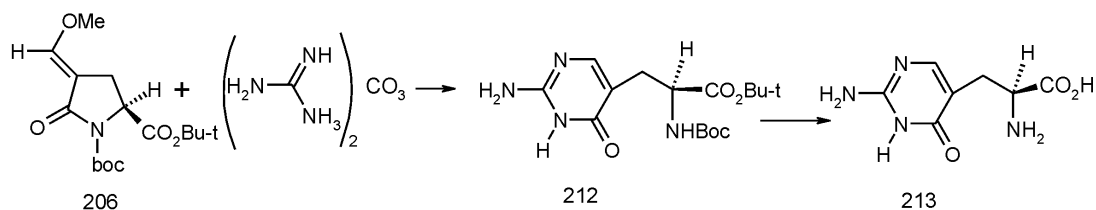


Схема 72

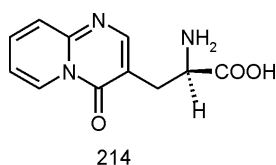


Схема 73

аміно-6-оксо-1,6-дигідропіримідиніл-5)- α -аланін (212), але з виходом всього 39% і він у депротектованому вигляді (213) виявився слабшим антагоністом, ніж вілардін (схема 72).

При взаємодії енолетеру (207) з 2-амінопіридином в умовах рециклізації і після депротектування одержано амінокислоту (214), близьку [92] до L-латирину (138) (схема 73).

Поставлену першочергово мету синтезувати в такий спосіб вілардін не було досягнуто. Для цього необхідно, як буде показано нижче, створити нові похідні піроглутамінової кислоти з іншими замісниками.

Цей шлях одержання гетерилзаміщених амінокислот виявився досить складним і багатостадійним. Як і раніше автори [93] виходили із піроглутамінальдегіду (190), перетворивши його на N-метиленамінон, який є E-ізомером (215) і після реакції з хлорсульфонілізоціанатом дає заміщений карбамід (216) (схема 74).

Сполука (216) також має винятково E-конфігурацію і без попередньої ізомеризації у Z-ізомер

непридатна для рециклізації, так як занадто далеко розташовані і протилежно повернуті карбонільна та NH₂-групи карбамідного замісника. Тому було вирішено синтезувати незаміщений енамінон (217) взаємодією альдегіду (190) з ацетатом амонію (схема 75).

Реакція проводиться в оцтовій кислоті та у присутності молекулярних сит (3 Å⁰). Цей продукт (вихід 68%,) за даними ПМР є чистим Z-ізомером. Після взаємодії хлорсульфонілізоціанату з (217) звичайним способом одержано Z-ізомерний карбамід (218) (схема 76).

Але цей субстрат (218) теж не дає бажаних продуктів. В умовах рециклізації відбувається лише депротектування. З цього було зроблено висновок, що причиною невдалої рециклізації є не тільки просторова структура прекурсорів, а може в більшій мірі недостатньо стійкий захист аміногрупи. Тому для подолання цієї перешкоди було синтезовано ди-трет-бутилзаміщений енамінон (219) і на його основі одержано суміш E- і Z-карбамідів (220, 221) з виходом 22% та 18% відповідно. В умовах рециклізації (нагрівання з карбонатом калію в етанолі) вони дають з виходом 57% захищений піримідин-2,4-діон (222) (схема 77).

Після депротектування (222) з нього одержано β -(2,4-діоксотетрагідропіримідиніл-5)- α -аланін (223), що є C-аналогом вілардїну (схема 78).

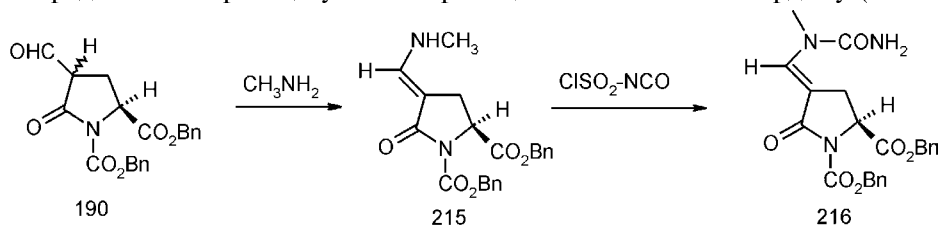


Схема 74

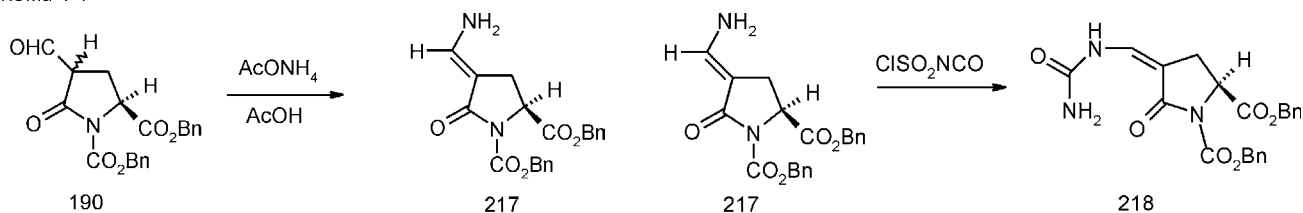


Схема 75

Схема 76

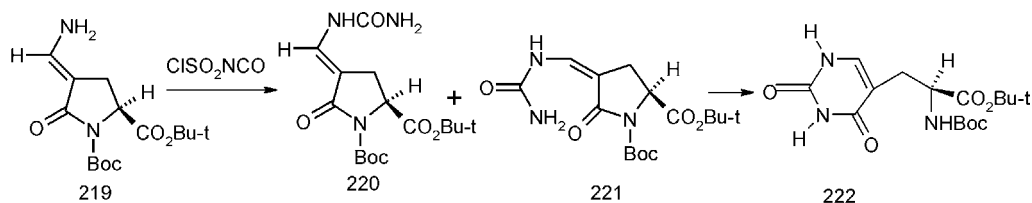


Схема 77

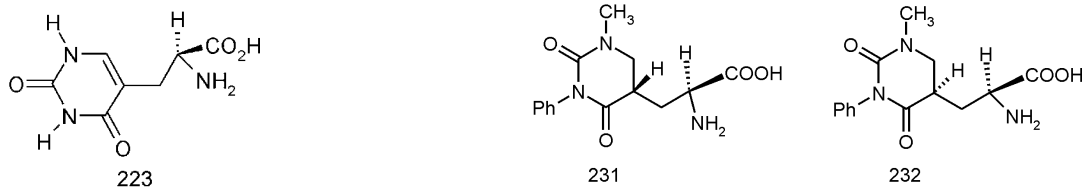


Схема 78

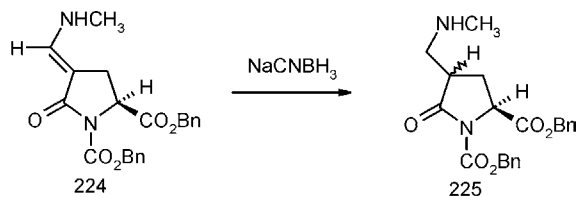


Схема 79

Всі описані у цьому розділі амінокислоти мають здатність взаємодіяти з глутаматними рецепторами і належать до L-серії з одним асиметричним центром.

7. Синтез гетерилзаміщених α -амінокислот з двома асиметричними центрами

Для одержання гетерилзаміщених α -амінокислот з двома асиметричними центрами знову виходили із вторинного енаміну (224), відновивши його [94] до амінометильного похідного (225) дією натрійціаноборогідриду у метанолі (схема 79).

Аміни (225, 226) одержані у вигляді нероздільної суміші діастереомерів. Взаємодія їх з фенілізоціанатом дає фенілкарбаміди, які рідинною хроматографією легко розділяють на індивідуальні E-(227) та Z-(228) діастереомери із сумарним виходом 90% (схема 80).

При нагріванні E-ізомеру з гідридом натрію в THF відбувається рециклізація з утворенням суміші діастереомерів, які після хроматографічного

Схема 82

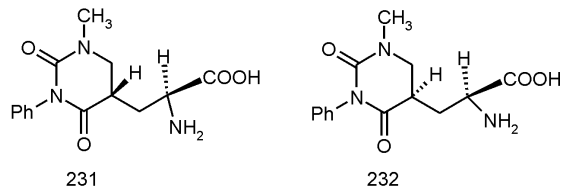


Схема 83

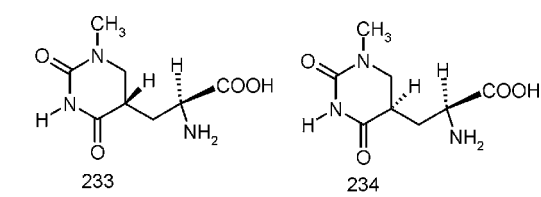


Схема 84

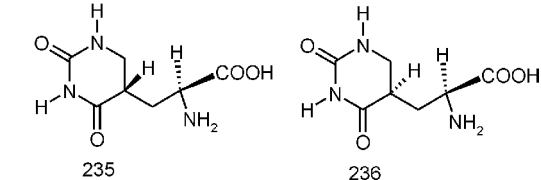


Схема 85

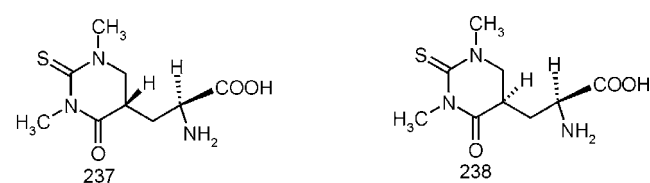


Схема 86

розділення дають діастереомери (229, 230) із сумарним виходом всього 20% (схема 81).

Депротектуванням (229) і (230) одержані [94] оптично чисті амінокислоти (231) та (232) (схема 82).

Ці кислоти є слабшими антагоністами, ніж FCDP [95].

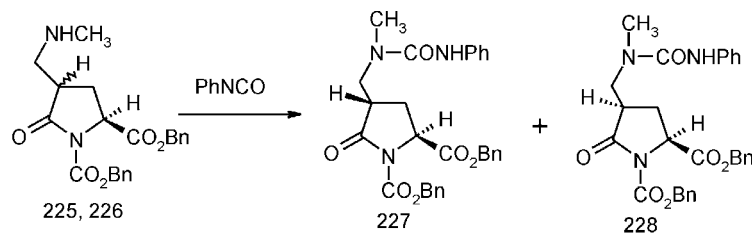


Схема 80

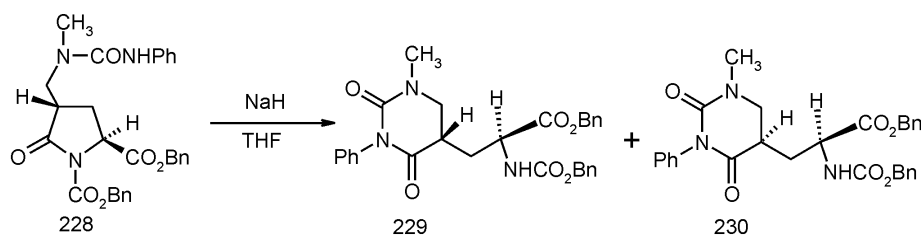


Схема 81

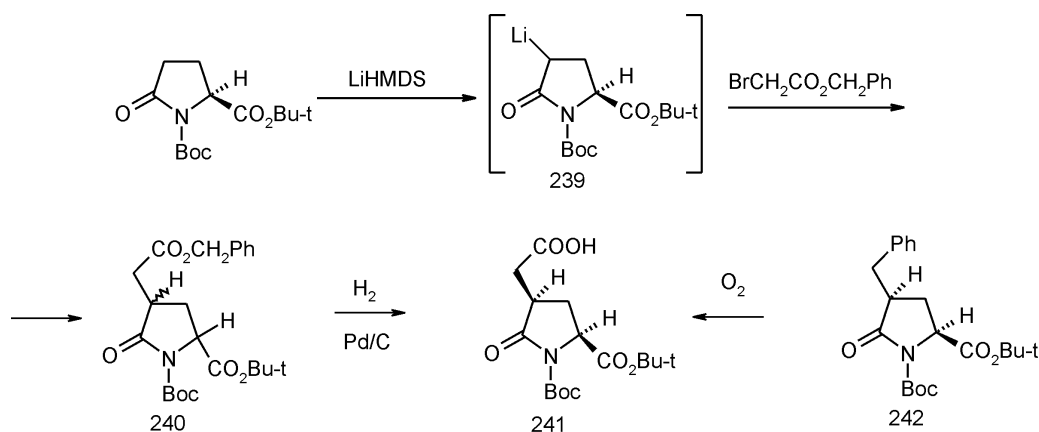


Схема 85

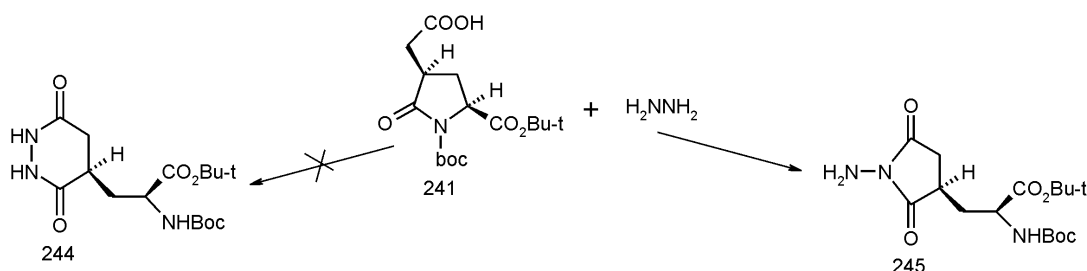


Схема 86

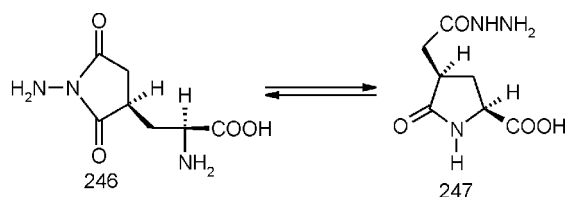


Схема 87

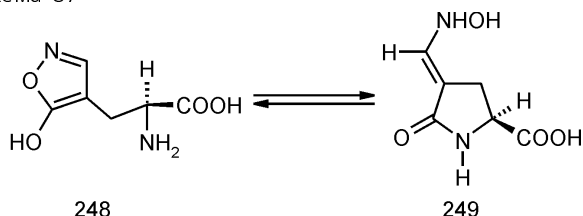


Схема 88

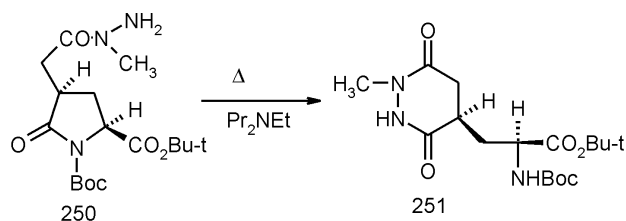


Схема 89

В аналогічних умовах, але виходячи із монометилзаміщених і незаміщених циклічних уреїдів, були одержані такі гетерилзаміщені амінокислоти (233-236) [96] (схема 83).

Реакцією аміну (225) з метилізотіоціанатом і після рециклізації та депротектування одержані відповідні сірковмісні амінокислоти (237, 238) (схема 84).

Рентгеноструктурним аналізом показано, що амінокислота (237) є (2S, 4S)-ізомером.

Із розглянутого вище матеріалу можна зробити висновок, що із піроглутаматальдегіду, піроглута-

матамінону та їх похідних в умовах “ring switching” можна одержувати гетерилзаміщені амінокислоти уже з двома асиметричними центрами. Більшість із них, як і у попередньому випадку, належить до L-серії і має здатність впливати на глутаматні рецептори центральної нервової системи [97].

8. Синтез β-піридазинілзаміщених α-аланінів

Розвиваючи можливості застосування “ring switching” стратегії для синтезу амінокислот з шестичленними піридазиновими замісниками, теж було одержано цікавий і різноманітний матеріал. Завдання виявилось досить складним, але, як і у попередніх випадках, автори [96] виходили із піроглутамінової кислоти, ввівши у лактамове кільце замісник — карбоксиметиленову групу як реакційний центр. Для цього N-Бос-захиснений трет-бутил-піроглутамат переводили в лігйорганічну сполуку (239), яка після взаємодії *in situ* з бензиловим естером бромцтової кислоти дає суміш продуктів (240), фракційною перекристалізацією якої вдалося виділити лише цис-(2S, 4R)-ізомер (241), ідентичний трет-бутиловому естеру піроглутамілоцтової кислоти, одержаному окисненням 4-бензилпіроглутамату (242) [98] (схема 85).

В умовах термального депротектування E-ізомер (241) переходить у Z-ізомер (243). Виходячи з E-ізомеру (241), його взаємодією з гідразингідратом автори [94, 96] сподівалися одержати β-піридазиніл-α-аланін, але при проведенні реакції у середовищі етанолу рециклізація пройшла в іншому напрямку і за спектральними даними замість очікуваного піридазину (244) було виділено N-аміносукцинімід (245) з виходом 78% (схема 86).

Депротектуванням із (245) одержано рівноважну суміш теж цікавих продуктів: β-(1'-аміно-2', 5'-

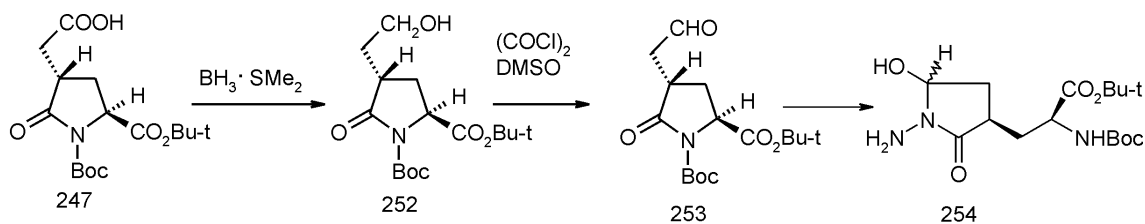


Схема 90

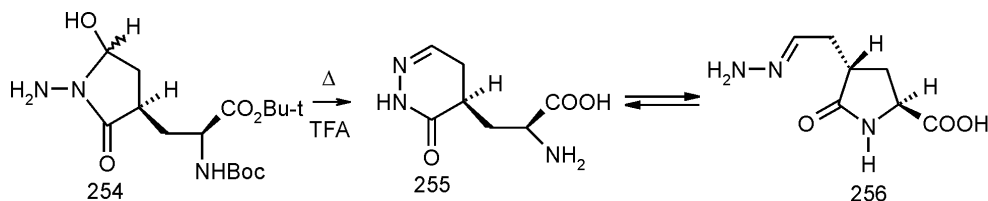


Схема 91



Схема 92

діоксопіролідиніл-3'-)-аланін (246) та гідрозид піроглутамінової кислоти (247) (схема 87).

Ця рівновага свідчить про існування зворотної, так званої “reverse ring switching” реакції. Аналогічну рівновагу (248, 249) спостерігали [84] і при синтезі β-ізоксазоліл-заміщеного-α-аланіну, який, як відомо, є природною сполукою [89] (схема 88).

Похідні α-аланіну з шестичленним гетероциклічним замісником (251) вдалося одержати тільки рециклізацією відповідного етилгідрозиду (250) (схема 89).

Однак при його депротектуванні відбувається повна деструкція.

Продовжуючи пошук способів синтезу гомохіральних гетерилзаміщених α-амінокислот, α-амінокислоту (241) відновили до карбінолу (252), окиснення якого сумішшю оксалілхлориду з диметилсульфоксидом привело до альдегіду (253). Останній при взаємодії з гідразингідратом відразу дає (1'-аміно-5'-гідрокси-2'-оксопіролідиніл-3'-)-аланін (254), що є продуктом рециклізації (схема 90).

Нагрівання (254) в ацетонітрилі з оцтовою кислотою у присутності молекулярних сит (3 Å) і наступне депротектування приводять до β-(3'-оксопіридазиніл-4'-)-α-аланіну (255) з виходом 64%. Ця кислота також існує в розчині тільки у вигляді рівноважної суміші з гідразоном (256). Тобто, у

цьому випадку має місце і пряма і зворотня “ring switching” реакція (схема 91).

У процесі відновлення рівноважної суміші ізомерних кислот (241, 243) до карбінолу (252) одержують і побічний продукт, що не піддається окисненню. Спектральні дослідження ¹³C-ЯМР показали, що цим продуктом є діастереоізомерна суміш лактонів (257, 258), яка може утворитися тільки внаслідок рециклізації гетерилзаміщеного етанолу (252) (схема 92).

Гомохіральний лактон такої структури (261) було одержано з високим виходом (76%) після відновлення натрійціанборгідридом транс-альдегіду (260), що у свою чергу, є продуктом озонування 4-алілпіроглутамату (259) [99] (схема 93).

При взаємодії альдегіду (260) з гідразиніом і після депротектування одержано піразиналанін (263) (схема 94).

Важливим висновком цієї частини досліджень, крім розробки ефективного синтезу різноманітних гомохіральних α-амінокислот, є виявлення здатності деяких α-амінокислот до “reverse ring switching” або “рециклізаційної” рівноваги.

9. Синтез вищих гомологів гетерилзаміщених α-амінокислот

Для порівняння біологічної активності розглянутих у попередній частині огляду β-гетерил-α-амінокислот — аналогів іботенової кислоти (5) і її синтетичного гомолога (AMPA, 15) було розроблено синтези й вищих гомологів α-амінокислот, у яких гетероциклічний замісник був би віддалений від α-амінокислотного фрагменту більше, ніж на одну метиленову групу. Для цього, виходячи із трет-бутилового естеру піроглутамінової кислоти,

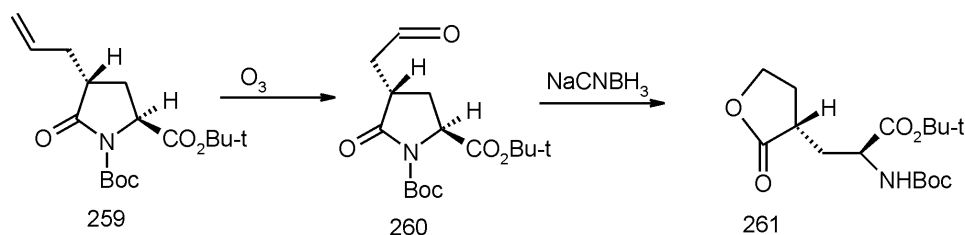


Схема 93

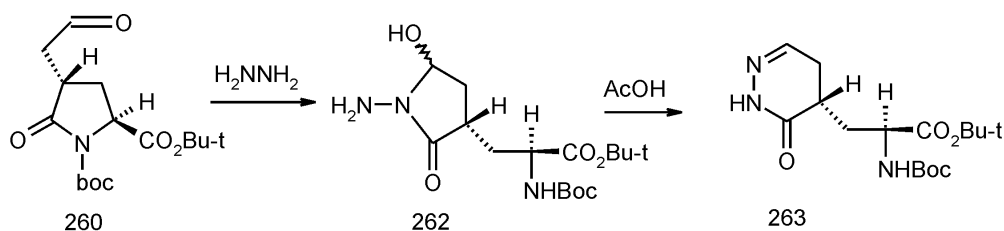


Схема 94

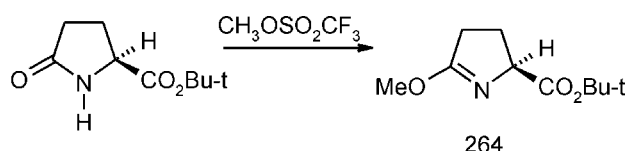


Схема 95

[97] було перетворено на відповідний метоксилактим (264) (схема 95).

Лактим (264) має здатність реагувати як кетон (реакція Кновенагеля) з сполуками, що мають активну метиленову групу — трет-бутилацетоцтовим (I) та трет-бутилціаноцтовим естерами (II), ацетилацетоном (III) і динітрилом маленової кислоти (IV), утворюючи відповідні похідні етиленбутиропіроглютамату (265–268) з виходом від 36 до 52% (схема 96).

Виявилося, що тільки при взаємодії (268) з гідразингідратом та метилгідрaziном відбувається

рециклізація з утворенням γ -піразолізаміщених α -амінокислот (269 і 270), відповідно, з 50% і 80% виходом (схема 97).

Реакція трет-бутилестеру ціаноцтової кислоти II з метоксипохідним (271) [88] дає з виходом 47% цис-(2S,4S)-діастереомер ненасиченого ціанометиліденпіролідину (272), одержати з якого продукти рециклізації, наприклад, з гідразинами не вдалося (схема 98).

Метоксипохідне (271) з етилацетоацетатом реагує тільки у присутності моногідрату Ni-ацетилацетонату у триетиламіні, але з утворенням більш складної суміші речовин, ніж продукти рециклізації, з якої виділено тільки піридон (273) з виходом лише 22% (схема 99).

Виходячи із метилзаміщеного лактиму (274), після його взаємодії з динітрилом маленової кислоти (IV) і рециклізації з гідразингідратом або

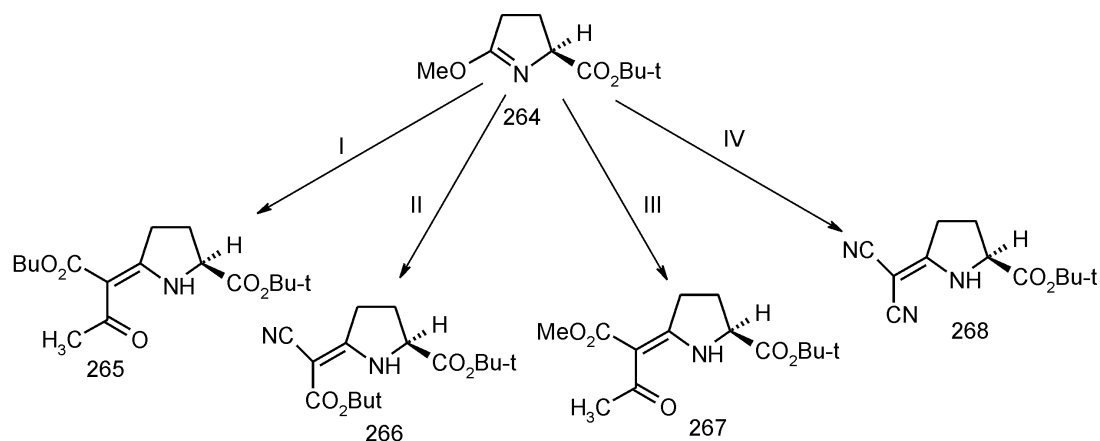


Схема 96

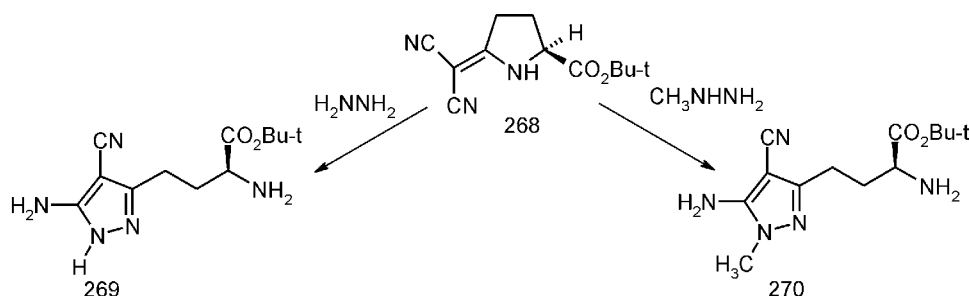


Схема 97

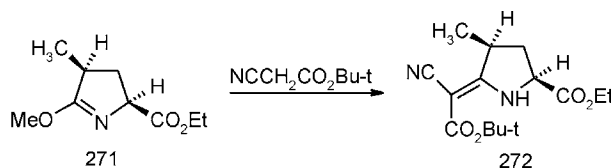


Схема 98

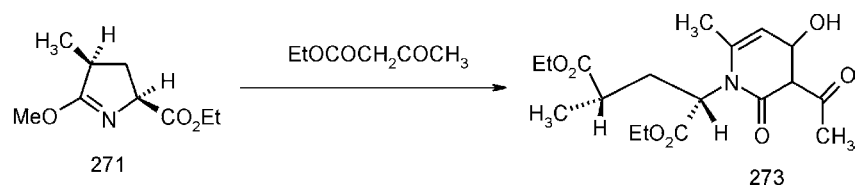


Схема 99

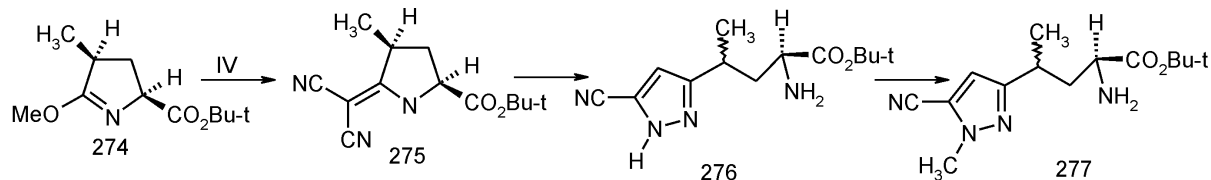


Схема 100

метилгідрaziном одержані трет-бутилові естери 3-(2'-ціанопіразоліл-5'-)-3-метил- α -масляної кислоти (276) і (277), відповідно, з виходом 28% і 62% (схема 100).

Таким чином, із аналізу літературних даних, розглянутих у цьому огляді, можна зробити висновок, що розроблені дві нові стратегії синтезу β -гетерил- α -аланінів та γ -гетерил- α -аміномасляних кислот. Це синтез гетерилзаміщених амінокислот на основі трикарбонільних синтонів, що успішно розвивається школами Болдвіна (J.E. Baldwin) і Вассермана (H.H. Wasserman), і синтез гомо-

хіральних β -гетерил- α -аланінів і γ -гетерил- α -аміномасляних кислот рециклізацією, запропонований Янгом із спів. (D.W. Young). Ці амінокислоти за структурою близькі до природних L-іботенової кислоти, L-лагірину, АМРА, вілардіну та ін., які є ефективними агоністами та антагоністами глутаматних рецепторів центральної нервової системи і застосовуються для лікування низки захворювань [102], у тому числі хвороби Альцгеймера, епілепсії [102], ішемії [104] та ін. Зрозуміло, що є й інші стратегії і методи одержання гетерилзаміщених α -амінокислот, але їх буде розглянуто окремо.

Література

1. Khare R.K., Becker J.M., Naidler F.R. // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, №3. — P. 650-656.
2. Hanessian S., Fu J.-M., Tu Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №26. — P. 4153-4156.
3. Magnire M.P., Feldman P.L., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 55, №3. — P. 948-955.
4. Shadid B., van der Plas H.C. // *Tetrahedron.* — 1990. — Vol. 46, №3. — P. 913-920.
5. Vyas D.M., Chiang V., Doyle T.W. // *Tetrahedron Lett.* — 1984. — Vol. 35, №5. — P. 487-490.
6. Baldwin J.E., Cha J.K., Krueze L.I. // *Tetrahedron.* — 1985. — Vol. 41, №22. — P. 5241-5260.
7. Gombos Z., Nyitrai J., Kolonits P. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1989. — P. 1915-1921.
8. Madsen U., Brehm L., Krogsgaard-Larsen P. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1988. — P. 359-364.
9. Bycroft B.W., Chhabra S.R., Grout R.J. et al. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* — 1984. — P. 1156-1157.
10. Holler T.P., Spaltenstein A., Turner E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №19. — P. 4420-4421.
11. Yoshifuji S., Kaname M. // *Chem. Pharm. Bull. (Japan).* — 1995. — Vol. 43, №8. — P. 1302-1306.
12. Stevens R.V., Polniaszek R.P. // *Tetrahedron.* — 1983. — Vol. 39, №5. — P. 743-747.
13. Kinoshita M., Nakata M. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №52. — P. 7419-7422.
14. Grieco P.A., Hon Y.S., Peres-Medrano A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №5. — P. 1630-1631.
15. Vleggaar R., Ackerman L.G.J., Vleggaar S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1992. — P. 3095-3098.
16. Madsen U., Wong E.H.F. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35, №1. — P. 107-111.
17. Bjerrum E.J., Kristensen A.S., Pickering D.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №11. — P. 2246-2249.
18. Conti P., De Amici M., Grazioso G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, №27. — P. 6740-6748.
19. Fushiya S., Watari F., Tashiro T., Kusano G. et al. // *Chem. Pharm. Bull. (Japan).* — 1988. — Vol. 36, №4. — P. 1366-1370.
20. Cooper M.S., Seton A.W., Stevens M.F.G. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6, №21. — P. 2613-2616.
21. Tabanella S., Valancogne J., Jackson R.F. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №23. — P. 4254-4261.
22. Sadch T., Davis M.A., Gil R. et al. // *Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18, №7. — P. 1605-1606.
23. Якубке Х.-Д., Еульфум Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. — М.: Мир, 1985. — 455 с.
24. Kolar P., Tisler M. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 30, №5. — P. 1253-1260.
25. Imperiali B., Prins S.L., Fisher S.L. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №6. — P. 1613-1616.
26. Lepine R., Carbone A.-C., Zhu J. // *Synlett.* — 2003. — P. 1455-1458.
27. O'Donnell M.J., Falmagne J.B. // *Tetrahedron Lett.* — 1985. — Vol. 26, №6. — P. 699-702.
28. Achmatowicz O., Pietraszkiewicz M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1981. — P. 2680-2683.
29. Fujisawa T., Kooriyama Y., Shimizu M. // *Tetrahedron Lett.* — 1966. — Vol. 37, №22. — P. 3881-3884.
30. Adamczyk M., Reddy R.E. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2001. — Vol. 12, №7-8. — P. 1047-1054.
31. Ghosh A.K., Xu C.X., Kulkarni S.S. et al. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №1. — P. 7-8.
32. Jackson R.F.W., Wythes M.J., Wood A. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №37. — P. 5941-5944.
33. Dunn M.J., Jackson R.F.W., Pietruszka J. et al. // *Synlett.* — 1993. — P. 499-500.

34. Capek P., Pohl R., Hocek M. // *J. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 69, №23. — P. 7985-7988.
35. Jackson R.F.W., Withart N., Wythes M. // *Synlett.* — 1993. — P. 219-220.
36. Jackson R.F.W., Moore R.J., Dexter C.S. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №22. — P. 7875-7884.
37. Lloris M.E., Moreno-Manas M. // *Tetrahedron Lett.* — Vol. 34, №44. — P. 7119-7122.
38. De Neufville R., Pechmann H. // *Chem. Ber.* — 1890. — Bd. 23, №2. — S. 3375-3386.
39. Abenius P.W., Soderbaum H. // *Chem. Ber.* — 1891. — Bd. 24, №2. — S. 3033-3034.
40. Rubin M.B. // *Chem. Rev.* — 1975. — Vol. 75, №1. — P. 177-202.
41. Wasserman H.H., Frechette R., Oida T. et al. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, №26. — P. 6012-6014.
42. Wasserman H.H., Long Yun O., Parr J. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №2. — P. 361-363.
43. Rubin M.B., Gleiter R. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №3. — P. 1121-1164.
44. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 299-303.
45. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2001. — P. 668-679.
46. Wasserman H.H., Yu C.B. // *Pure Appl. Chem.* — 1990. — Vol. 62, №3. — P. 1409-1411.
47. Bestmann H.J., Kloecters W.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — Vol. 16, №36. — P. 3343-3344.
48. Swain C.G., Brown J.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1952. — Vol. 74, №20. — P. 2538-2543.
49. Wasserman H.H., Long Y.O., Parr J. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №2. — P. 361-363.
50. Wasserman H.H., Wen-Bin Ho // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №16. — P. 2511-2514.
51. Wasserman H.H., Lee K., Xia M. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №15. — P. 2511-2514.
52. Padron J.M., Kokotos G., Martin T. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 1998. — Vol. 9, №11. — P. 3387-3394.
53. Пурдела Д., Вылчану Р. Химия органических соединений фосфора / Пер. с рум. под ред. М.И.Кабачника. — М.: Химия, 1972. — 330 с.
54. Wasserman H.H., Long Y.O., Rui Zhan et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №18. — P. 3351-3353.
55. Chopard P.A. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31, №1. — P. 107-111.
56. Lee K., Im J.-M. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42, №8. — P. 1539-1542.
57. Wasserman H.H., Lee G.M. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №52. — P. 9783-9786.
58. Brackeen M.F., Stafford J.A., Feldman P.L. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №11. — P. 1635-1638.
59. Zvilichovsky G., Gurvich V. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1993. — P. 2509-2514.
60. Snow M.L., Lauinger C., Ressler C. // *J. Org. Chem.* — 1968. — Vol. 33, №5. — P. 1774-1780.
61. Olsen R.K., Ramasamay K., Emery T. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №19. — P. 3527-3234.
62. Prestidge D.R., Harding J.E., Battersby J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1975. — Vol. 40, №22. — P. 3287-3288.
63. Thomas H.A., Linge N., Weil F. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — Vol. 267, №2. — P. 1321-1327.
64. Nahm S., Weinreb S. // *Tetrahedron Lett.* — 1981. — Vol. 22, №39. — P. 3815-3818.
65. Adlington R.A., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — Vol. 1999. — P. 855-866.
66. Dale J.A., Dull D.L., Moscher H.S. // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34, №9. — P. 2543-2549.
67. Cupps T.L., Ling N., Rapoport H. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50, №21. — P. 3972-3979.
68. Bowden K., Jones E.R. // *J. Chem. Soc.* — 1946. — P. 953-956.
69. Obrecht D., Abrecht C., Geieder A. et al. // *Helv. Chim. Acta.* — 1997. — Vol. 80, №1. — P. 65-72.
70. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *Chem. Commun.* — 1997. — P. 1757-1758.
71. Maytrs A.G., Gleason J.L. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №2. — P. 813-815.
72. Bell E.A. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1961. — Vol. 47, №3. — P. 602-606.
73. Morino T., Nishimoto A., Masuda A. // *J. Antibiot.* — 1995. — Vol. 48, №7. — P. 1509-1514.
74. Duthaler R.O. // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol. 50, №6. — P. 1539-1650.
75. Adlington R.M., Baldwin J.E., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2000. — P. 2311-2316.
76. Bohlmann J.E., Rahtz D. // *Chem. Ber.* — 1957. — Bd. 90, №10. — S. 2265-2272.
77. Mumm O., Gottschald E. // *Chem. Ber.* — 1922. — Bd. 45, №2. — S. 2064-2067.
78. Wee A.G.H., Shu A.Y.L., Bunnenberg E. et al. // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49, №18. — P. 3327-3336.
79. Sewald N., Burger K. // *Libigs Ann. Chem.* — 1992. — Bd. 9, №92. — S. 947-952.
80. Takemoto T., Nakajima T., Yakagaku Z. — 1964. — Vol. 84, №5. — P.1186-1188. Takemoto T., Nakajima T., Yakagaku Z. // *Chem. Abstr.* — 1965. — Vol. 62. — P. 8121 d.
81. Lansford E.M., Shive W. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1952. — Vol. 38, №3. — P. 347-351.
82. Kohn H., Swahney K.N., Le Gall P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33, №3. — P. 919-926.
83. Bowler A.N., Doyle P.M., Young D.W. // *Chem. Commun.* — 1991. — P. 314-315.
84. Bowler A.N., Dinsmore A., Doyle P.M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1997. — P. 1297-1306.
85. Dinsmore A., Doyle P., Young D.W. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 35, №41. — P.7503-7506.
86. Gibian H., Kliger H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1961. — Vol. 640. — S. 145-156.
87. Danishefsky S., Berman E., Clizbe L.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1979. — Vol. 101, №15. — P. 4385-4386.
88. Durand X., Hundhomme P., Khan J.A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1996. — P. 1131-1147.
89. Tsubotani S., Funabashi Y., Takamoto S. et al. // *Tetrahedron.* — 1991. — Vol. 47, №38. — P. 8079-8086.
90. Evans R.H., Jones A.W., Watkins J.C. // *J. Physiol.* — 1980. — Vol. 308. — P. 71-86.
91. Sugiyama H., Watanabe M., Taji H. et al. // *Neurosci. Res.* — 1989. — Vol. 7, №1. — P. 164-173.
92. August R.A., Khan J.A., Moody C.M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1996. — P. 507-514.
93. Dinsmore A., Doyle P.M., Hitchcock P.B. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №38. — P. 1033-1058.

94. Rosenthal G.A. *Plant nonprotein amino and imino acids. Biological, biochemical and toxicological properties.* — New York: Academic Press, 1982. — 617 p.
95. Dinsmore A., Doyle P.M., Young D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1.* — 2002. — P. 155-164.
96. Dinsmore A., Doyle P.M., Steger M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 2002. — P. 613-621.
97. East S.J., Garthwaite J. // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 219. — P. 395-403.
98. Moody C.M., Young D.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1997. — P. 3519-3530.
99. Steger M., Young D.W. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №25. — P. 7935-7956.
100. Brauner-Osborne H., Egebjerg J., Nielson M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №14. — P. 2610-2645.
101. Hitchcock P.B., Pahman Sh., Young D.W. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №15. — P. 2682-2688.
102. Zhuo M. // *Drug Discovery Today.* — 2002. — Vol. 7, №2. — P. 259- 267.
103. Bridges R.J., Geddes J.W., Monaghan D.T., Cotman C.W. *Excitatory amino acids in health and diseases.* — New York: Ed. D.Lodge, J.Wiley, 1988. — 553 p.
104. Steinberg G.K., Saleh J., Kunis D. et al. // *Stroke.* — 1989. — Vol. 20, №12. — P. 1247-1253.

Надійшла до редакції 12.07.2005 р.