

УДК 547. 365

β-ГІДРОКСИ-α-АМІНОКИСЛОТИ. АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ. II

В.П.Кухар, Ю.В.Танчук

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України
020660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: tanchuk @i.kiev.ua

Ключові слова: β-гідрокси-α-амінокислоти; асиметричний синтез; альдольні реакції; пептиди; антибіотики; діастереомери; стереоселективність

У 2-ій частині огляду продовжено аналіз літературних даних, присвячених розвитку асиметричного синтезу β-гідрокси-α-амінокислот, складових як природних, так і синтетичних біологічно активних пептидів. Показано, що принциповими стадіями таких часто складних стратегій і підходів є утворення асиметричних центрів на β- і α-вуглецевих атомах біля гідрокси- та аміногруп як каталітичними, так і стехіометричними методами, а також вибором доступних вихідних синтонів.

β-HYDROXY-α-AMINO ACIDS. ASYMMETRIC SYNTHESIS. II V.P.Kukhar, Yu.V.Tanchuk

The second part of the survey presents the analysis of the literature data in the asymmetric synthesis of β-hydroxy-α-aminoacids that are important components of both natural and synthetic biologically active peptides. It has been shown that creation of asymmetric centres on β- and α-carbon atoms close to hydroxy and amino groups is the principal stages of these complex synthetic strategies. It is achieved by means of catalytic and stochiometric methods, as well as the choice of available initial synthons.

β-ГИДРОКСИ-α-АМИНОКИСЛОТЫ. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ. II

В.П.Кухар, Ю.В.Танчук

Во второй части обзора продолжено рассмотрение литературных данных по развитию асимметрического синтеза β-гидрокси- α-аминокислот, составных частей как природных, так и синтетических биологически активных пептидов. Принципиальными стадиями этих часто сложных стратегий и подходов является образование асимметрических центров на β- и α-атомах углерода возле гидроксигрупп и аминогрупп как каталитическими, так и стехиометрическими методами, а также выбором доступных исходных синтонов.

Даний огляд продовжує розпочатий у попередній статті [1] аналіз літературних даних, присвячених розробці стратегічних підходів до асиметричного синтезу β-гідрокси-α-амінокислот, що входять у структуру багатьох природних, переважно циклічних пептидів і разом з іншими складовими надають їм високу біологічну активність і широке застосування у сучасній клінічній медичній практиці. Серед великої різноманітності цих сполук зустрічається багато арилзаміщених похідних серину, похідних та аналогів фенілаланіну, тирозину і тому доречно розпочати цей огляд з розгляду основних методів їх синтезу.

Синтез 3-арилзаміщених β-гідрокси-α-амінокислот

Першим представником сполук цього ряду є β-гідроксифенілаланін, який поряд з його аналогами, які мають замісники в ароматичному кільці, часто входять до складу природних, переважно складних, невеликих за молекулярною масою циклічних пептидів з вираженою біологічною ак-

тивністю, які широко застосовуються у медичній практиці як антибіотики, імунодепресанти тощо. Прикладом таких пептидів можуть бути антибіотики класу ванкоміцину (*Vancomycin*)(1) (схема 1).

Встановлено [2], що до складу сегменту CDE (2) молекул ванкоміцинів (1) входять еритро- і трео-(3'-хлор-4'-гідроксифеніл)-β-гідрокси-α-амінопропіонової кислоти (β-гідроксифенілаланіни) (3, 4) (схема 2).

При розробці стратегії тотального синтезу ванкоміцинів Рама Рао зі співроб. запропонували два підходи [3] до синтезу цих гідроксіамінокислот. Так, для отримання (2S,3R)-ізомера (3) вони виходили з доступного L-тирозину (5), який спочатку хлорували SO₂Cl₂ в бензолне кільце, а потім бромсукцинімідом (NBS) бромували β-метиленову групу. Атом броду в отриманих діастереомерах (8a і 8b) за допомогою AgNO₃ заміщували на гідроксильну групу [4] і отримували переважно син-β-гідрокси-α-амінокислоту (9a) з домішкою до 10% антидіастереомера (9b) з сумарним виходом 76%. Після силілювання гідроксильної групи

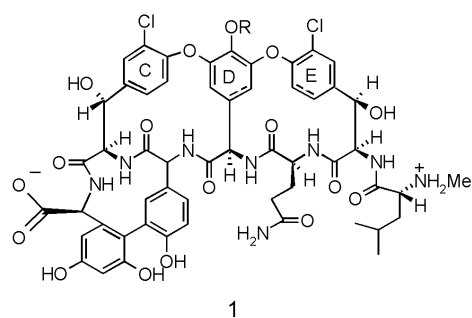
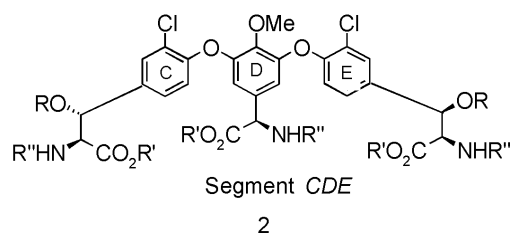


Схема 1

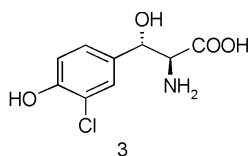
Vancomycin

R = Sugar

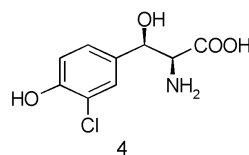


Segment CDE

2



3



4

Схема 2

естери (10, 11) акуратно розділяли, а потім деацетилюванням основної сполуки (11) отримували (схема 3) метилові естери цільової гідроксіамінокислоти (3) з виходом 71%.

Майже одночасно було детально вивчено бромвання (NBS) похідних фенілаланіну та тирозину [5, 6] і показано, що в результаті утворюється по два діастереомерних броміди з конфігурацією (2R,3R) і (2S,3R). Наступна обробка (2R,3R)-броміду AgNO₃ у водно-ацетоновому розчині приводить до утворення суміші (2:1) похідних (2S,3R)-β-гідроксифенілаланіну (12a) і (2S,3S)-β-гідрокси-

фенілаланіну (13a) з сумарним виходом 75%. Гідроліз броміду (8a) у таких же умовах дає лише один (2S,3R)-діастереомер (12a), але з більшим виходом 93%, тоді як із суміші (8a/8b) отримують похідні гідроксикислот (12a) і (13a) у співвідношенні 5:1. Аналогічним перетворенням за цією схемою 4 піддаються і похідні тирозину з утворенням β-гідрокситирозинів (14a-d і 15a-d).

У процесі цих перетворень показано, що прямому бромованню α-амінокислот сприяє наявність у вихідних субстратах захисної N-фталоїльної групи (Pht), яка також впливає на стереохімію процесу гідролізу і утворення гідроксіамінокислот певної конфігурації. Хоча ця методологія широко застосовується у синтезі багатьох антибіотиків, враховуючи уже згадані ванкоміцин [2], боувардин (*Bouvardin*) [7], ристоцетин (*Ristocetin*) [8] та інші, вона потребує подальшого удосконалення, так як такі "міцні" електроноакцепторні захисні групи як фталоїльна або трифторметилсульфонільна важко відщеплюються, а процес депротектування часто супроводжується небажаними перетвореннями. Тому недавно [9] був запропонований дещо інший варіант (схема 5), згідно з яким

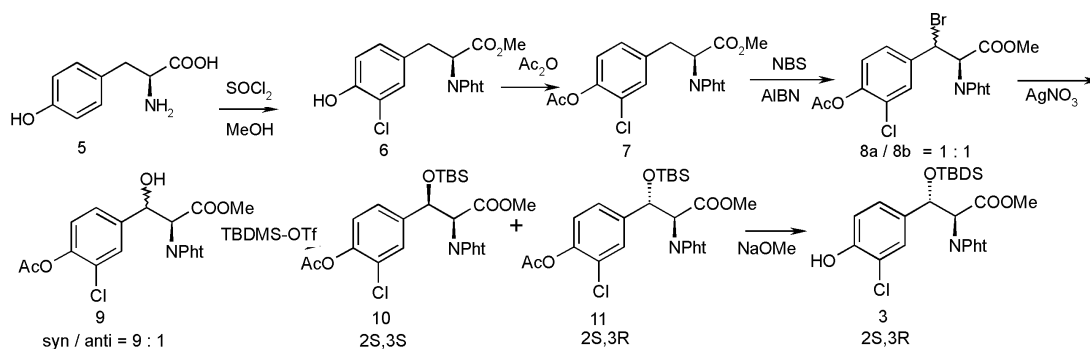


Схема 3

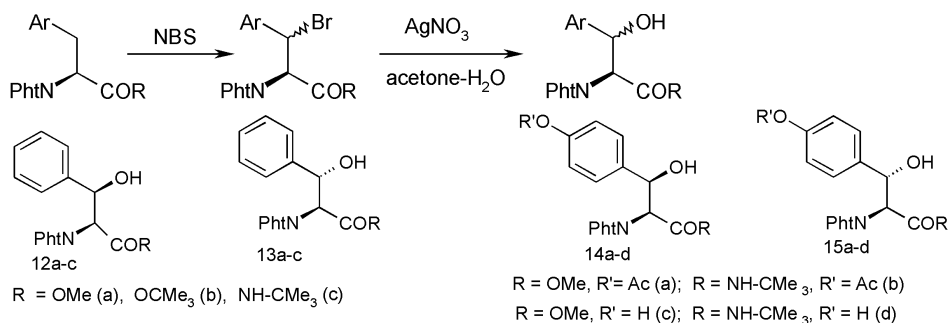


Схема 4

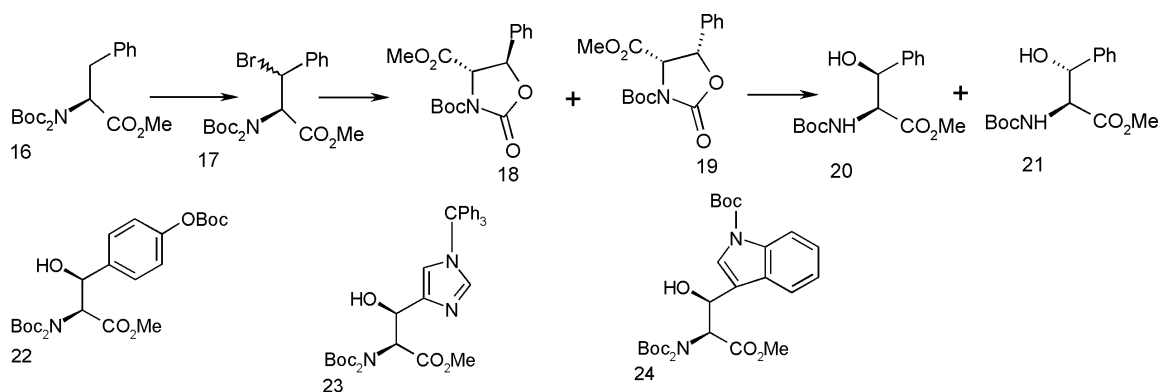


Схема 5

подвійно захищений Вос-групою метиловий естер фенілаланіну (16) бромованням NBS в CCl_4 дав суміш (1:1) діастереомерних бромфенілаланінів (17). Їх взаємодія з $AgNO_3$ у водному ацетоні привела до транс-(18) і цис-(19) оксазолідионів у співвідношенні 6:1 з загальним виходом 70%. Після гідролізу оксазолідионів за допомогою Cs_2CO_3 в метанолі утворювалися (схема 5) трео-(2S,3R)- (20) і еритро-(2S,3S)-β-гідроксифенілаланіни (21) з виходами 80 і 79% відповідно, а β-гідрокситирозин, гістидин і триптофан (22, 23, 24) — з дещо нижчими.

Найважливішим у синтезі (2R,3R)-2-фталімідо-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-(3'-хлор-4'-гідроксифеніл)-пропіонової кислоти (30) [6] виявилось асиметричне дигідроксильовання за Шарплесом естера транс-3'-хлор-4'-бензілоксикоричної кислоти (25) тетраоксидом осмію (OsO_4 , K_2CO_3 , $K_3Fe(CN)_6$, $DHQD$ -pCbz, t-BuOH (AD-mix), 24 год, 0°C, вихід — 96%), що широко використовується в асиметричному синтезі [10]. Отриманий внаслідок цього естер α,β-дигідроксидигідрокоричної кислоти (26) в реакції з пара-нітробензолсульфонілхлоридом дає винятково α-нозилат (27), із якого реакцією з NaN_3 в DMF при 50°C отримали анти-α-азидоестер (28). Здійснивши захист OH-групи (TBDMS-OTf, 2,4,6-колідин) в силілетері (29), азидогрупу відновили гідруванням на PtO_2 у

присутності Boc_2O і отримали (схема 6) очікувану похідну (30) з виходом 85%.

Для синтезу похідних β-гідрокситирозину інші дослідники [11] вводили альдегід (31) у реакцію Реформатського з етилбромацетатом, а в отриманому з виходом 81% етилестері β-гідрокси-γ-арилпропіонової кислоти (32) вторинну гідроксильну групу за допомогою PDC окиснювали до карбонільної, таким чином ще більше активуючи α-метиленову групу. Внаслідок цього отриманий з виходом 90% етилестер β-кетокислоти (33) набув здатності легко реагувати з триметилсилілазидом. Реакцію (схема 7) проводили у присутності гідрокситозиліодобензолу (34), вихід похідних, наприклад, γ-(3-хлор-4-бензілоксифеніл)-β-кето-α-азидопріпроіонової кислоти (35) при цьому становив 67%.

Селективне відновлення карбонільної групи до гідроксильної проводили пекарськими дріжджами (BY), іммобілізованими на альгінаті натрію, і отримали етиловий естер анти-(2R,3R)-2-азидо-3-(4'-бензоксифеніл)-3-гідроксипропіонової кислоти (36) з високою енантіоселективністю ($ee > 99\%$). Процес відновлення залежить від pH реакційного середовища. Так, при pH 4 вихід сполуки (36) становить 79%, а при pH 7-8 наближається до нуля. α-Азидо-β-кетоестер схильний до енолізації у водних розчинах і по аналогії з відновленням активованого C = C-зв'язку еноат-

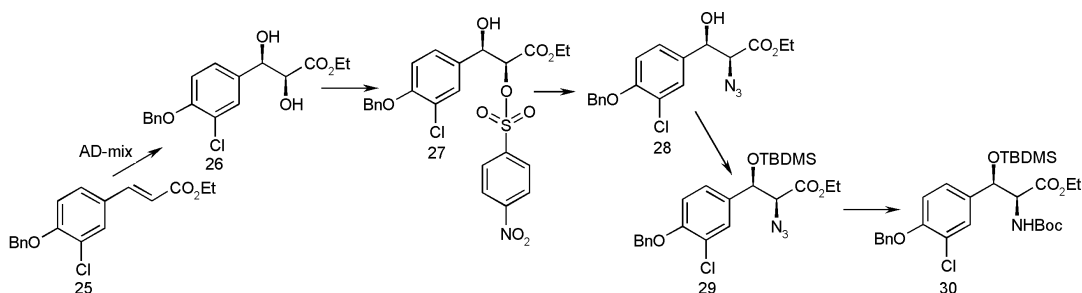


Схема 6

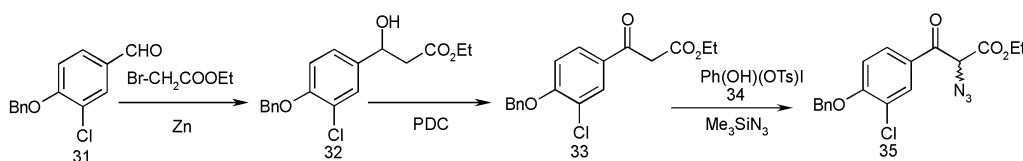


Схема 7

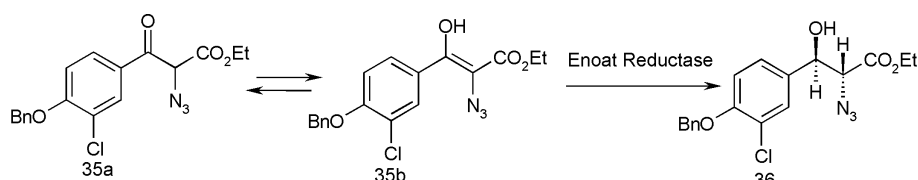


Схема 8

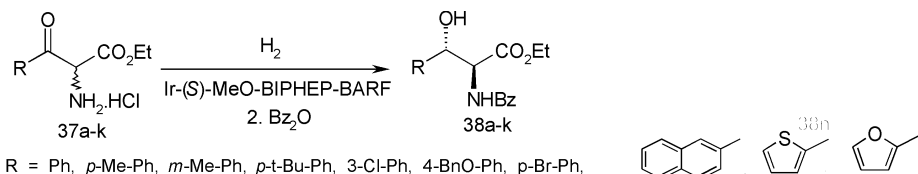


Схема 9

редуктазою [12] утворює (схема 8) переважно анти-продукти відновлення.

При відновленні азидокетоестеру (35a) при pH 4 чистою алкогольдегідрогеназою, виділеною з пекарських дріжджів, гідроксіазид (36) отримали з оптичною чистотою ee > 99% при діастереоселективності 84,6%. При pH 7 у таких же самих умовах утворювалася вже суміш (1:1) анти-(2R,3R)- / син-(2S,3R)-діастереомерів. Для синтезу гідроксіамінокислот також було використано і асиметричне каталітичне відновлення карбонільної групи в кетоамінокислотах.

У розвиток досліджень [13, 14], спрямованих на розробку тотальних синтезів циклодепептидів, папуамідів, поліоксипептинів, а також високоефективного антибіотика — циклогексадепептиду (GE 3) [15], японські дослідники [16] показали, що для анти-енантіоселективного відновлення похідних кетоамінокислот (37) до β-гідроксі-α-амінокислот ефективнішими є комплекси Ir-(S)-MeO-BIPHEP-BARF, приготовлені з 0,005 екв. [IrCl(cod)]₂, 0,013 екв. (S)-MeO-BIPHEP і 0,01 екв. [3,5-біс(трифторометил)-феніл]-боран (NaBARF) як протийон, ніж популярні комплексні Ru-BINAP-каталізатори. З таким іридієвим каталізатором відновлення (схема 9) кетоамінокислот (37) воднем (4,5 атм.) у середовищі оцтової кислоти та ацетату натрію (1 екв.) при 23°C через 96 год за динамічно-кінетичною методикою (DKR) [17] привело (схема 9), наприклад, до (2R,3S)-β-гідрокси-

фенілаланіну (38a) з виходом 98% і оптичною чистотою ee 92% [18].

Застосування для відновлення естерів кетоамінокислот родієвих комплексних каталізаторів {[Rh(cod)₂]BF₄ - (S)-MeO-BIPHEP, (39), [Rh[(nbd)Cl]₂ - (R,S)-PPF-P-(t-Bu)₂, (40), BINAP (41)} [19] (схема 10) дозволяє скоротити час гідратування до 30 хв, але це навіть в оптимальних умовах (тиск водню — 50 атм, температура — 23°C) супроводжується дещо нижчим виходом (50-70%) і енантіоселективністю (ee = 60-80%). Отримати β-гідрокси-α-амінокислоти з аліфатичними замісниками (R = Alk) відновленням відповідних кетоамінокислот, крім анти-трет-бутил-β-гідрокси-α-амінопропіонової кислоти, у цих умовах не вдалося. Відновлення кетоамінокислот з аліфатичними замісниками біля С3 добре проходить на комплексних каталізаторах рутенію (Ru-BINAP, 41) [20].

Дещо раніше [21] було запропоновано цікавий некаталітичний спосіб (схема 11) отримання N-метил-(55a) і N-бензилзаміщених β-гідроксифенілаланінів (47b) одностадійним перетворенням 2-метоксиізопропіл-(R)-ціангідрину (42) на солянокислі трео-(2R,3S)- (44a) і еритро-(2S,3R)-β-гідрокси-α-амінонітрили (44b) і їх наступною циклізацією під дією 1,1-карбонілімідазолу до фенілоксазолідинону (45). Нітрильну групу в останньому дією K₂CO₃ в етанолі перетворювали на етилестеру (46) і після гідролізу оксазолідинонового кільця отримували цільові N-метил-(2S,3R)- (47a) і N-бен-

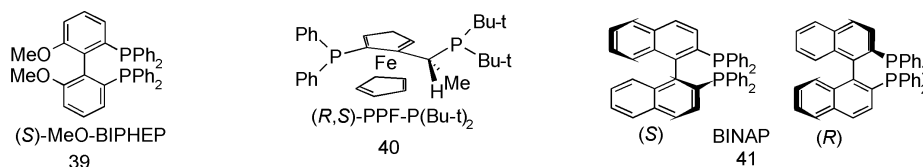
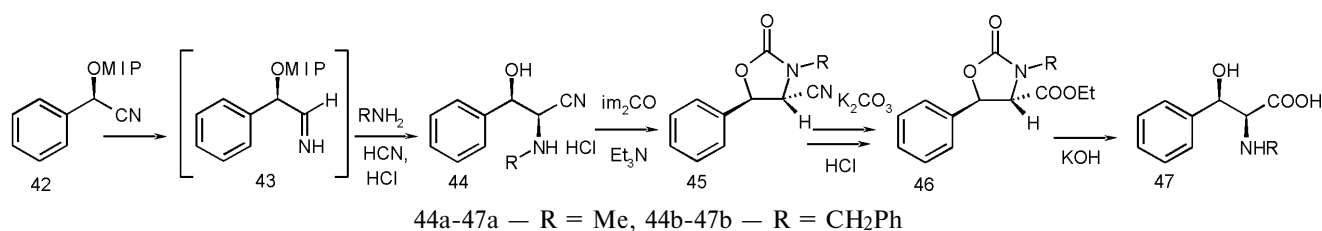


Схема 10



44a-47a — R = Me, 44b-47b — R = CH₂Ph

Схема 11

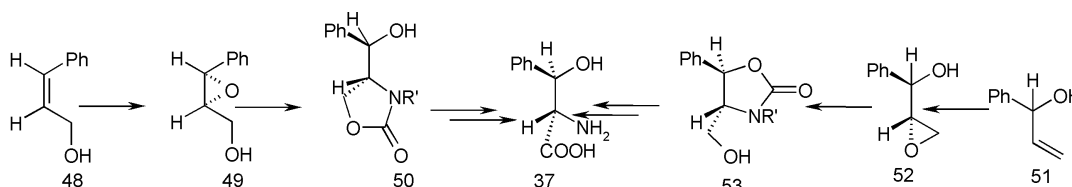


Схема 12

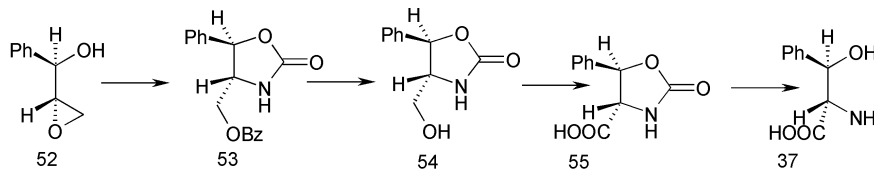


Схема 13

зил-(2S,3R)-фенілаланіни (47) з виходами 89% і 69%, відповідно.

Досить привабливою видається загальна стратегія синтезу похідних β-гідроксифенілаланіну, як і інших β-гідрокси-α-амінокислот (треонін, β-гідроксилейцин) [22], асиметричним епоксидуванням алілових спиртів за методологією Шарплеса. Тут є дві можливості. При епоксидуванні Z-алілового спирту (48) у присутності (+)-тартрату утворюється епоксид (49), який реакцією з бензоїлізоціанатом дає оксазолідинон (50) і потім — (2S,3R)-β-гідроксифенілаланін (37). Ця ж амінокислота утворюється при використанні протилежного за структурою алілового спирту (51), який у таких же самих умовах, але у присутності (-)-тартрата дає епоксид (52) і через його реакцію з ізоціанатом приводить до оксазолідинону (53), що теж перетворюється (схема 12) на амінокислоту (37).

Автори роботи [22] вибрали другий шлях (перетворення 51 на 37). Так, залишивши суміш фенілалілового спирту (51) з 0,5 еквівалентами t-BuOOH, одним еквівалентом тетраізопропоксиду титану і 1,2 еквівалентами (-)-діізопропілатрату в CH₂Cl₂ при -20°C на декілька днів, вони отримали енантіочистий (вихід 72%, ee = 90%) епоксіалкоголь (52). Далі дією бензоїлізоціанату в присутності NaN в THF при 25°C на сполуку (52) без виділення проміжного карбамату отримали кристалічний оксазолідинон (53), дебензоїлювання та окиснення якого реагентом Джонса дало кислоту

(55) з високим виходом і енантіоселективністю (ee > 95%). Нарешті, кислотний гідроліз оксазолідинового циклу (55) привів (схема 13) до (2S,3R)-β-гідроксифенілаланіну (37).

При використанні у цій методиці (+)-диметилтартрату утворився (2R,3S)-діастереомер. При реалізації першого варіанту (перетворення 48 на 37, схема 12), виходячи з E-3-фенілалілового спирту (48), то у присутності (+)- та диметилтартрату утворюється (2S,3S)-, а у присутності (-)-диметилтартрату (2R,3R)-β-діастереомер. Необхідно відзначити, що за цією методологією були синтезовані натуральний L-треонін і всі чотири діастереомери β-гідроксилейцину.

У структуру циклопептиду цикломарину (Cyclomarin A) (56), який має високі цитотоксичні властивості і використовується при лікуванні раку [23], входить (2S,3R)-β-метоксифенілаланін (57) (схема 14)

Два перші синтези цієї амінокислоти ґрунтуються на перетворенні хірального біслактаму Шолькопфа [24] і стереоселективному радикальному бромованні [25, 26], але оригінальнішим є недавно запропонований третій підхід (схема 15) [27]. Його автори [28] взяли за основу добре відомий в асиметричному синтезі субстрат — серинальдегід Лайо (58), який у реакції з фенілмагнійбромідом дав проміжний β-гідроксифенілаланін (59), а після метилування за допомогою Me₃O⁺BF₄⁻ — інтермедіат (60). Гідрогенолізом

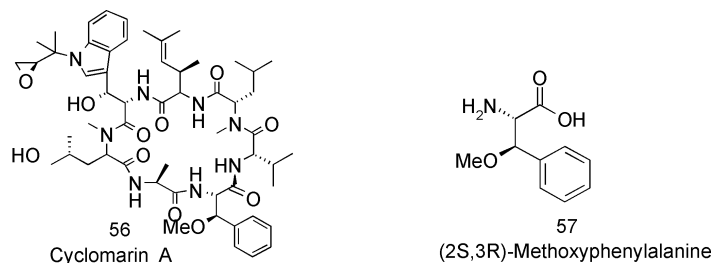


Схема 14

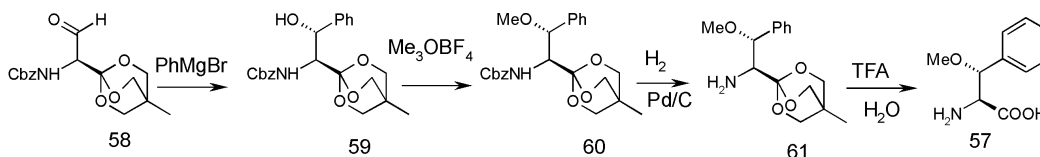


Схема 15

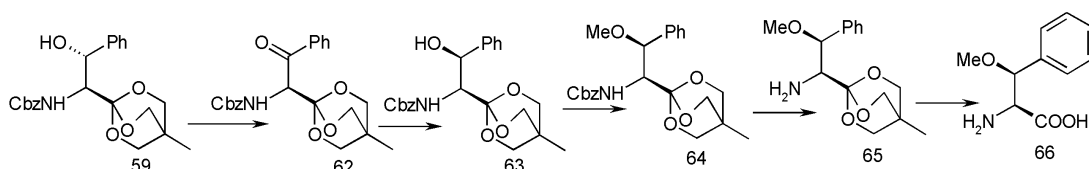


Схема 16

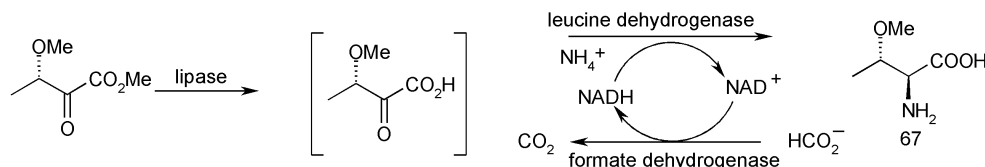


Схема 17

захисної Cbz-групи із (60) отримали амін (61). Останній, після депротектування за Лайо [28] та іонообмінної хроматографії, дав (2S,3R)-β-метоксифенілаланін (57) з високим виходом.

Для синтезу другого діастереомера (схема 16) інтермедіат (59) окисненням з Десс-Мартін періодинамом переводили у кетон (62), який відновлювали LiBH₄. Відновлення проходить з повною інверсією конфігурації гідроксильної групи і дає гідроксифенілаланін (63). Застосуванням до останнього перетворень, описаних вище (схема 15), отримали (2S,3S)-β-метоксифенілаланін (66) з виходом 62%.

Розглянута стратегія також була використана для синтезу всіх чотирьох стереоізомерів β-метокситирозину [30], які входять до структури таких циклічних депсипептидів, як каліпелтин А (*Callipeltin A*) та папуамід А (*Papuamide A*).

Аліфатичний аналог β-метоксифенілаланіну — (2S,3S)-3-метокси-2-аміноасляну кислоту (67) отримували з виходом 73% в одну стадію (схема 17) з використанням асиметричного відновного амінування етилового естеру 2-кето-3-метоксибутанової кислоти з лейциндегідроксигеназою [31].

Необхідну для цього синтезу метоксикетобутанову кислоту (72), так само як і її аналоги (73, R = CH₂Ph і 74, R = CH₂OCH₃), отримували із (S)-етиллактату (68), перетворивши його звичайним способом на метокси-, бензокси- і метилметоксипропіонову кислоту (70). Із останніх взаємодією з β-ціанофосфораном за Вассерманом [32] та наступним озонуванням одержали необхідні α-кетоестери (72-74), вихід — 73-61%.

За цією ж процедурою із (R)-етиллактату синтезували (2R,3S)-3-метокси-2-амінобутанову кислоту, а також ці ж самі амінокислоти з ізотопом атома азоту ¹⁵N в аміногрупі.

Для синтезу гідроксіамінокислот з метильною групою в α-положенні по відношенню до карбоксиль-

ної групи дослідники з групи Вонга [33] виходили з епоксинітрилів, отриманих асиметричним епоксидуванням за Шарплесом [34, 35] або реакцією Дарзана [36]. Для гідролізу нітрильної групи використали ензимно-каталітичні властивості амідази клітин *Rhodococcus sp.* AJ270 [36] і показали, що рацемічний транс-2-ціано-2-метил-3-фенілоксиран (75) у цих умовах за 7,5 год гідролізується до (-)-(2R,3S)-2-метил-3-фенілоксиранкарбаміду (76) з виходом 45% і ee > 99,5%. Оксиранове кільце в (76) легко розкривається азидом натрію і після каталітичного відновлення (H₂, Pt/C) та гідролізу (6 M HCl) дало (2R,3R)-(-)-β-аміно-α-гідроксі-α-метилфенілпропіонову кислоту (78) з високим виходом. Обробка азиду (78) PPh₃ привела до азиридину (79), після подвійного і послідовного (TsOH/THF/H₂O і HCl) гідролізу з якого отримали (2S,3S)-β-гідроксі-α-метилфенілаланін (82) з 79,5% виходом. Гідратування (78) дає амід (80) і після його гідролізу — β-гідроксифенілаланін (81) з протилежною конфігурацією. Варто відзначити, що у цьому випадку продемонстровано (схема 19) можливість отримання з одного прекурсора (78) різних за стереохімією амінокислот (81) і (82).

Ці амінокислоти, очевидно, є найпростішими представниками ароматичних гідроксіамінокислот з четвертинним α-стереоцентром, перспективними як для органічного синтезу, так і для медичної хімії [38, 39].

Синтез β-гідроксі-α-амінокислот з четвертинним стереоцентром

β-Гідроксі-α-амінокислотний залишок з четвертинним α-стереоцентром як головний фрагмент входить у структуру відомого імуносупресанта миріоцину (*Myriocin*) (83) (схема 20).

Вперше миріоцин виділили із термофільних грибів *Myriococcus albomyces* і *Mycelia sterile* у 1972 р.

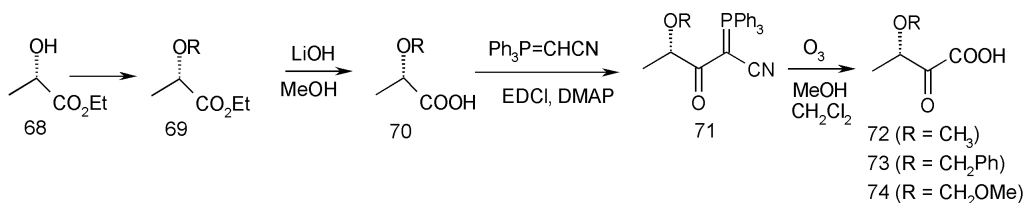


Схема 18

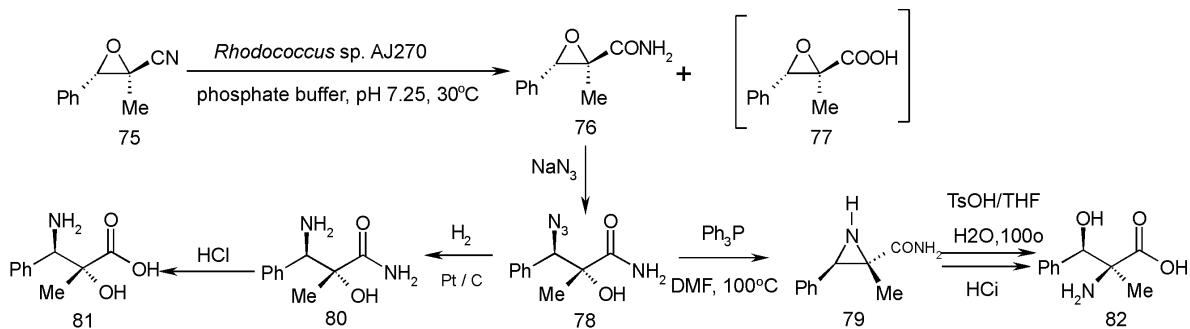


Схема 19

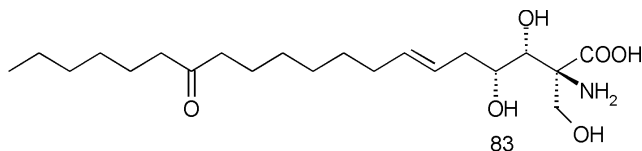


Схема 20

[40], а пізніше також із *Isaria sinclairi* [41]. За імунопригнічувальними властивостями миріоцин виявився в 100 разів ефективнішим, ніж циклоспорин А, що і обумовило появу численних підходів до його синтезу [42, 43]. Корейські автори [44] запропонували ефективний спосіб тотального синтезу цієї сполуки. Для цього вони за допомогою Десс-Мартин періодинану [45] окиснили L-N-бензоїлсерінол (84) до нестабільного альдегіду і його реакцією з вінілмагнійбромідом отримали аліловий спирт (85) у вигляді суміші (1,1:1) син/анти-ізомерів з виходом 70%. Звичайним способом (Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, MeCN) суміш без розділення циклізували до транс-оксазоліну (86) з виходом 87%. Після відщеплення TBS-захисної групи окисненням RuCl₃, K₂S₂O₈ [46] із (86) отримували кислоту, а з неї — метиловий естер (87). Гідроксиметилування цього естеру формальдегі-

дом за методом Берковича [47] дало гідроксиметил-оксазолін (88) практично як єдиний енантіомер (dr 20:1) з виходом 58%. Здійснивши захист гідроксильної групи, отримали гідроксиметилвінілоксазолін (89), із якого після озонування без виділення проміжного альдегіду обробкою MgBr₂ OEt₂ при 20°C та наступною взаємодією з алілтрибутилоловом при 25°C синтезовано біциклічний продукт (90) з виходом 82%. Послідовним озонуванням та йодометинуванням із (90) за загальною схемою 21 одержали йодид (91), який є основним прекурсором для синтезу миріоцину (83).

Для синтезу (схема 22) другого прекурсора (97) взаємодією амиду Вайнреба (93) з ω-октенілмагнійбромідом синтезували кетон (95) з термінальним подвійним зв'язком, який після попереднього захисту карбонільної групи озонуванням переводили в альдегід (96), а після відновлення за допомогою NaBH₄ карбонільної групи — до гідроксильної; останню класичним способом замінювали на йод.

Використавши методику Нагіші [48], авторам [44] удалося з'єднати прекурсор (91) і (97) в єдину сполуку (98), із якої послдовним кислот-

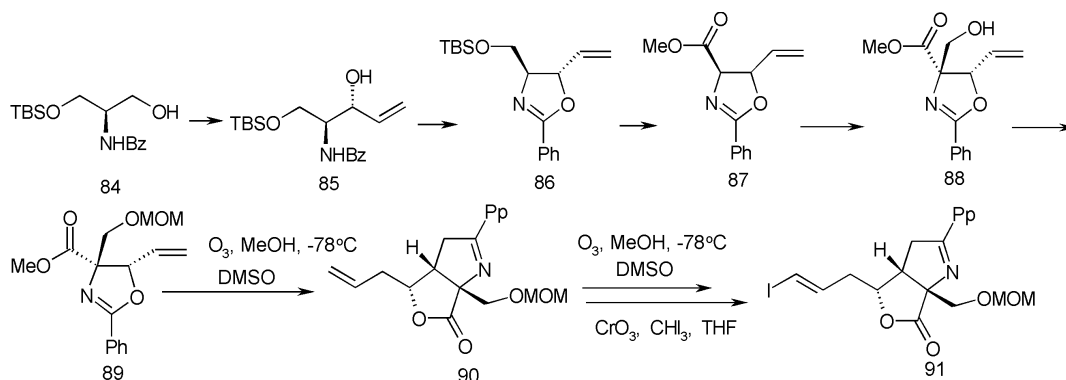


Схема 21

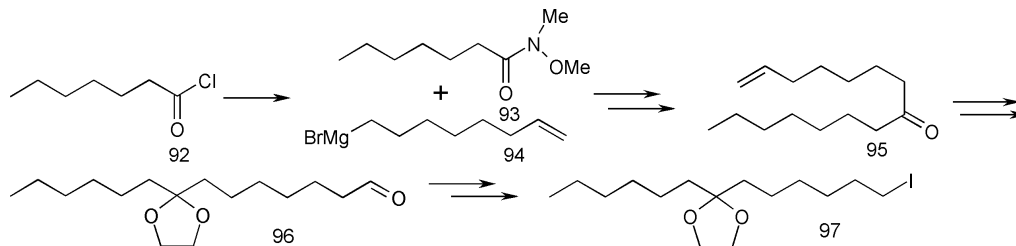


Схема 22

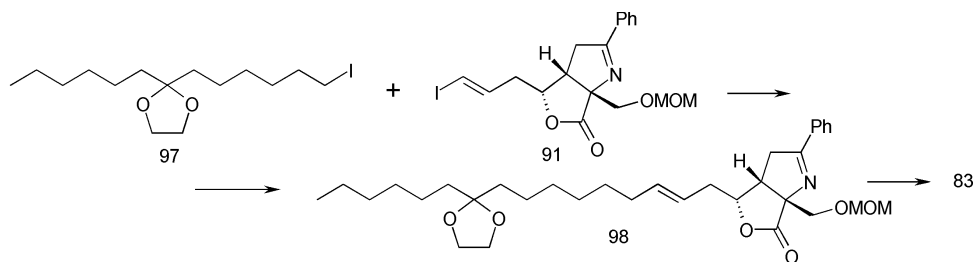


Схема 23

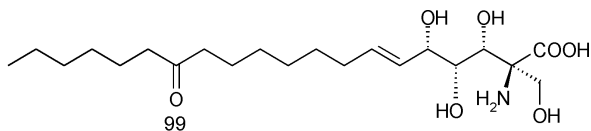


Схема 24

ним та лужним гідролізом отримали (схема 23) синтетичний миріоцин (83), ідентичний за структурою природному [38] та синтезованим іншими авторами [49].

Автори іншої роботи [50] використали синтезований за наведеною вище схемою 22 альдегід (96) як один із блоків (прекурсор) для тотального синтезу сфінгофунгіну (*Sphingofungin E*) (99), який за структурою мало відрізняється від миріоцину (83) і теж є β-гідроксі-α-амінокислотою з четвертинним стереоцентром, а за біологічними властивостями — сильним агоністом (2R)-гідроксиметил-глутамінової кислоти (mGluR3) (схема 24) [51].

Другим структурним блоком для дизайну (99) є альдегід (106), багатостадійний синтез якого починали із взаємодії альдегіду Гарнера (100) з фосфораном (101) і подальшим гідруванням на Pd/C енону (102) до кетону (103), який після обробки літій-TMS-діазометаном при температурі

-78-0°C давав (схема 24) циклопентен (104) з високим виходом і енантіоселективністю (ee > 97%).

Асиметричним дигідроксилуванням (104) з K₂O₈ за методикою Упйона [52] та розщепленням циклопентанового діолу NaIO₄ отримали кетоальдегід (106) з виходом 80%, а від нього через серію перетворень прийшли до фосфорану (108), який в реакції з альдегідом (109) давав (схема 26) цільовий енон (110) з сумарним виходом 61% за 4-и стадії.

Однак, перетворити (110) на бажаний сфінгофунгін (99) не вдалося, проте циклопентен (104) виявився зручним субстратом для синтезу [50] за схемою 27 (2R)-2-гідроксиметил-глутамінової кислоти (HMG, 112).

З цією метою циклопентен (104) окиснили (NaIO₄ в розчині CCl₄/MeOH/H₂O з RuCl₃) до дикарбонової кислоти (111) з виходом 88%. Її гідроліз 6 M HCl дав цільову амінокислоту (2R)-HMD (112) з виходом 85%. Остання є сильним агоністом mGluR3 та слабим антагоністом mGluR2 рецепторів і перспективна для лікування захворювань центральної нервової системи [53]. Дуже важливою проблемою є розроблення такого її синтезу, який можна було б зrealізувати в про-

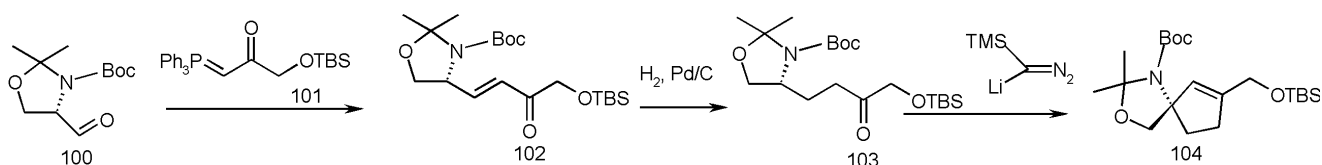


Схема 25

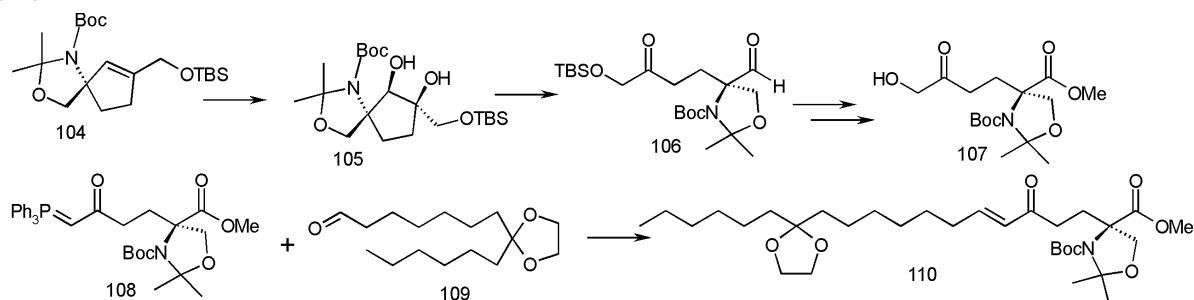


Схема 26

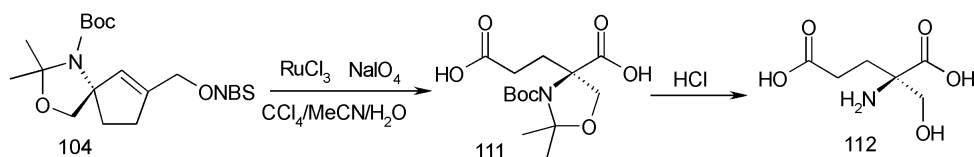


Схема 27

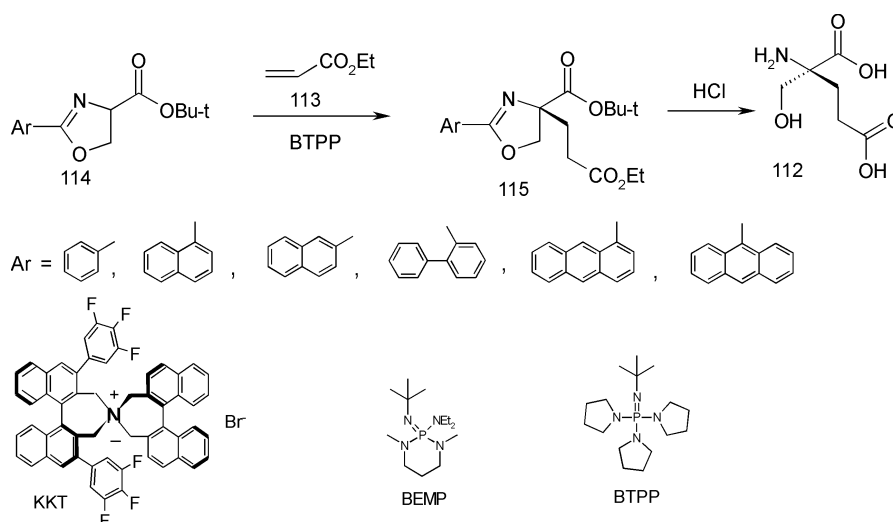


Схема 28

мислових умовах. На думку авторів [54, 55], таким може бути лише каталітичний, практично одностадійний синтез (схема 28) на основі реакції Міхаєля між 2-арил-2-оксазолін-4-карбоксилатом (114) [56] та етилакрилатом (113) при його проведенні в умовах міжфазного каталізу.

Стабільно високі вихід і енантіоселективність (90%, ee = 80%) *S*-аддукту (115) були досягнуті при використанні (*S*)-четвертинної амонійної солі з бінафтильними радикалами (ККТ) як катализатором міжфазного переносу у середовищі 50%-го водного розчину КОН і хлористого метилену при 0°C впродовж 2 год. При заміні КОН органічною основою, наприклад, BEMP або BTTPP вихід зростає до 93 і 90% при значно вищій енантіоселективності, ee = 97 і 81% (*S*) відповідно. З цією метою реакцію (схема 28) необхідно проводити при -60°C впродовж 20 год. Вільну кислоту (HMG, 112) виділяли гідролізом (115) 6 М НСl. Такі добрі результати отримують тільки у випадку, коли Ar = α-нафтилу (114, 115), і саме тому пошуки нових синтетичних стратегій продовжуються [57, 58]. Зокрема, зовсім недавно словацькі дослідники [59] запропонували через ряд проміжних стадій

(схема 29) модифікувати похідну фуранози — скаффолд (116) в альдегід (122), із якого окисненням (NaClO₂, MeCN) отримали кислоту (123) з виходом 99,5%, а після естерифікації (MeI, K₂CO₃) — метиловий естер (124). Окиснення (RuCl₃/NaIO₄) винільної групи в останньому привело до альдегіду (125) з виходом 65%, який олефінуванням (Ph₃P = CHCO₂Me) перетворили на (*E*)-α,β-ненасичений естер (126) з виходом 97%. Відновленням останнього у стандартних умовах (H₂, Pd/C) і наступним гідролізом отримали гідрохлорид очікуваної (2*R*)-α-(гідроксиметил)-глутамінової кислоти (128) з виходом 81%.

Для синтезу антиподу (128), (2*S*)-α-(гідроксиметил)глутамінової кислоти (ent-136) похідну скаффолда (122) відновили (NaBH₄ в метанолі) до спирту (129), який дією NaN в THF циклізували в оксазолідин (130) з виходом 97%. Озонолізом (O₃, -78°C, MeOH) його перетворили на альдегід (131), із якого реакцією з Ph₃P = CHCO₂Me отримали суміш (*E* / *Z* = 10 / 18) α,β-ненасичених естерів. Оптично чистий (*E*)-естер (132) з транс-конфігурацією C = C-зв'язку гідрували на Pd/C-катализаторі і після депротектування (Bu₄NF, THF)

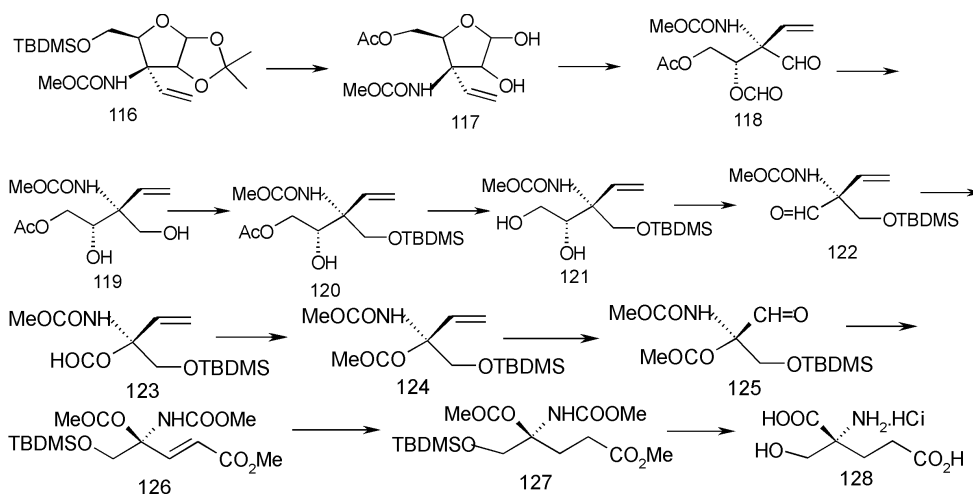


Схема 29

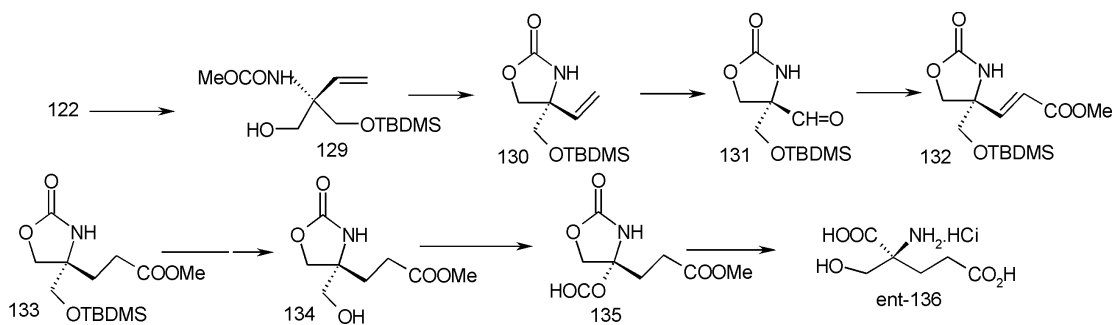


Схема 30

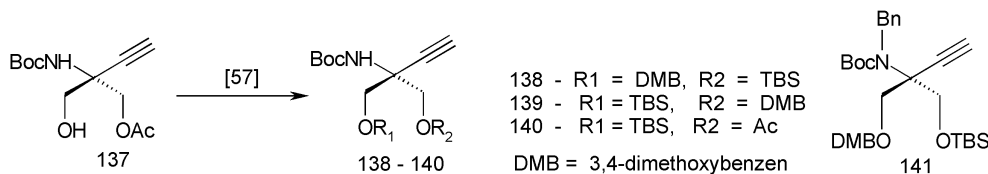


Схема 31

із насиченого (133) з виходом 62,5% отримали спирт (134). Гідроксиметильну групу в останньому дією $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:2:3) окиснили до карбоксильної і з кислоти (135) послідовно лужним і кислотним гідролізом за методикою синтезу (128) отримали (схема 30) (2S)-гідроксиметилглутамінову кислоту (ent-136).

Таким чином, на основі одного інтермедиату (122) вдалося синтезувати і (2R)-, (2S)- β -гідроксиглутамінові кислоти (128), і (ent-136), а також багатофункціональні інтермедиати (126, 131 і 132), придатні для конструювання таких біологічно важливих речовин, як миріоміцин (83) і його синтетичні аналоги (FTY-20, KRP-203 та ін.) [60, 61, 62]. Крім цього, оскільки амінокислотні структури з четвертинним асиметричним центром входять до складу дуже багатьох як природних, так і синтетичних біологічно активних речовин, то над пошуком стратегічних підходів до їх синтезу працювали і раніше [63, 64]. Цікавою у цьому плані видається робота Лана і Галкомбо [65], які, виходячи з відповідних дизамішених малонатів через їх відновлення до діолів і ензимно-каталітичну десиметризацию (естераза свинячого сала, PLE), отримали асиметричний моноестер (137) і на його основі створили (схема 31) низку похідних 2-аміно-2-ацетиленіл-1,3-пропілендіолів з різними O-захисними групами (138-140, 141) [66].

Далі класичним алкілюванням ацетиленів похідними галогенувуглеводнів, що відбувається у присутності літійдізопропіламіду (LDA) у середовищі THF та DMPU при -50°C , гідруванням ненасичених зв'язків та рядом послідовних стандартних операцій із (138) і (141) отримали (схема 32) низку гідроксіамінокислот (143a-e).

На думку авторів при алкілюванні інтермедиату (139) описаним вище методом алкілювання можна отримати і D-енантіомери кислот (143a-e), хоча конкретних прикладів вони не наводять. Замість цього запропонували може і цікавіший напрямок розвитку стратегії синтезу гідроксіамінокислот з четвертинним асиметричним центром. Замінивши (LDA) на каталізатор Соногашира $\{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4, \text{CuI}, \text{Et}_3\text{N}, \text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\}$, який успішно застосовувався Кріспом у перехресному сполученні арилгалогенів та арилтрифлатів з етинілоксазоліновими субстратами у синтезі серинових монозамішених амінокислот [67], вони показали (схема 33), що на основі інтермедиату (140) можна значно розширити можливості синтезу (схема 33) гідроксіамінокислот (145a-f).

Провівши відщеплення в інтермедиаті (144b) захисної TBS-групи ($\text{H}_2, \text{Pd}/\text{C}$) відразу після відновлення потрійного зв'язку, отримали продукт (146), подальше окиснення якого в наведених вище умовах дало 4-(пара-метоксіфеніл)-2-гідрокси-

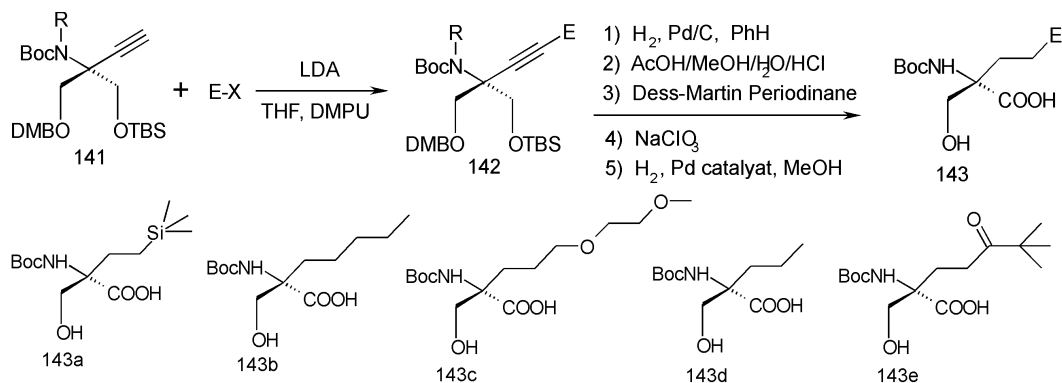


Схема 32

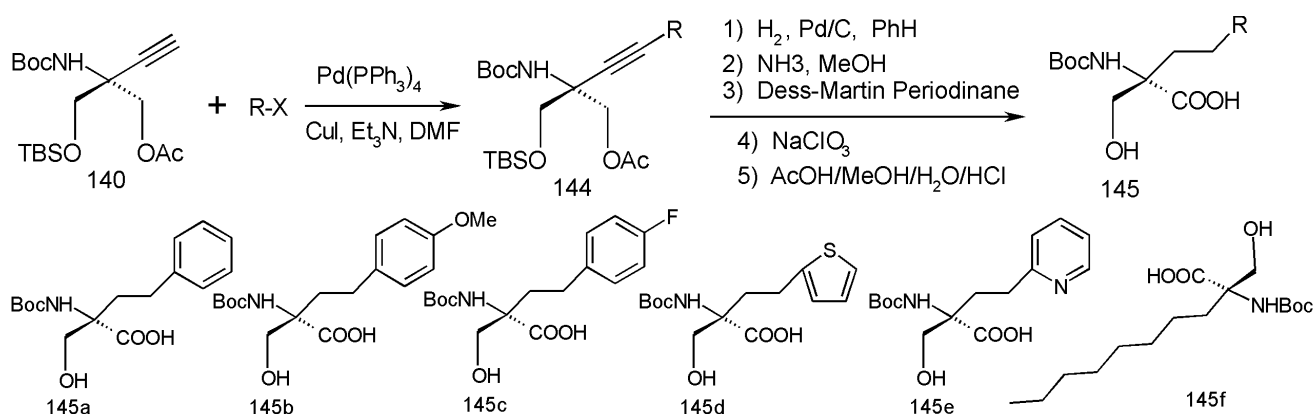


Схема 33

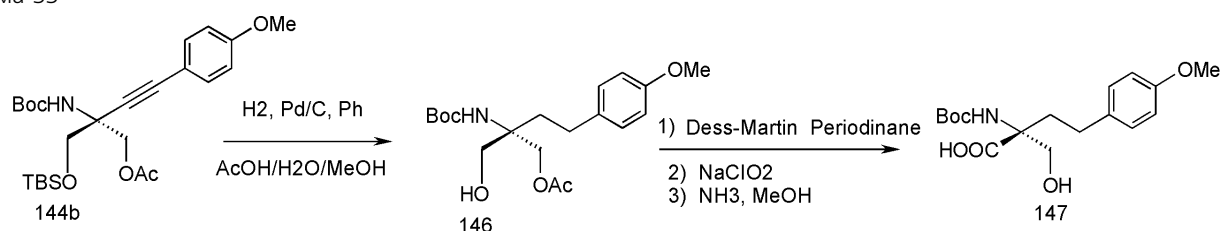


Схема 34

метил- α -аміноасяну кислоту (147) як D-ізомер ($[\alpha]^{28}_D = +3,7$) L-гідроксіамінокислоти (145b), $[\alpha]^{28}_D = -4,0$ (схема 34).

Інші сполуки ацетиленового ряду також виявилися добрими субстратами для синтезу β -гідрокси- α -амінокислот, правда, вже без четвертинного стеричного центру. Автори роботи [68] показали (схема 34), що і трео- (A), і еритро- β -гідрокси- α -амінокислоти (B) можна отримувати з такого субстрату, як алк-2-ін-1,4-діол (148) [69]. Внаслідок гідратування (148) утворював (δE)-(149) та (Z)-діоли (153) етиленового ряду, які з тозилізоціанатом

перетворилися на (E)-(150) і (Z)-дикарбамати (154), відповідно. Ключовими особливостями синтезів трео- (A) і еритро- (B) β -гідрокси- α -амінокислот є стереоселективне перетворення цих дикарбаматів на процес каталітичного алільного алкілювання в присутності Pd(0), відповідно, до цис- і транс-оксазолідинонів (151 і 155), які після окиснювального розщеплення подвійного зв'язку з утворенням карбоксильної групи дають очікувані амінокислоти (152 і 156), за схемою 35.

На думку авторів, причиною таких перетворень є комплексування паладію з олефінами (150) і

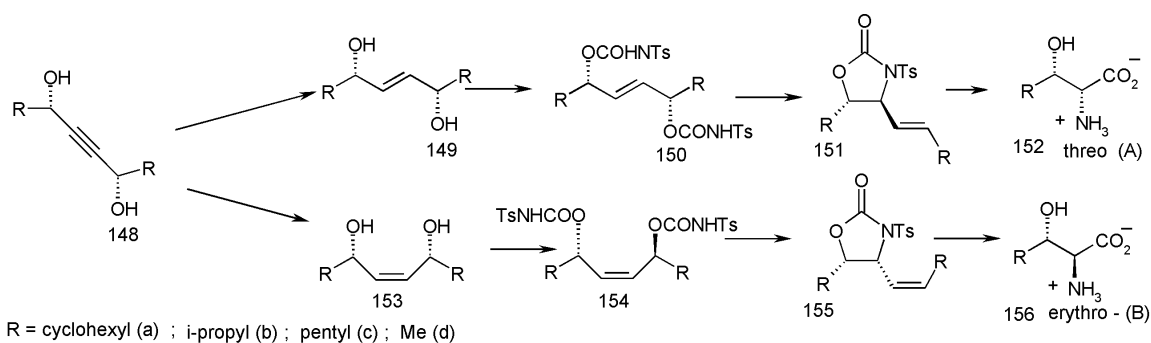


Схема 35

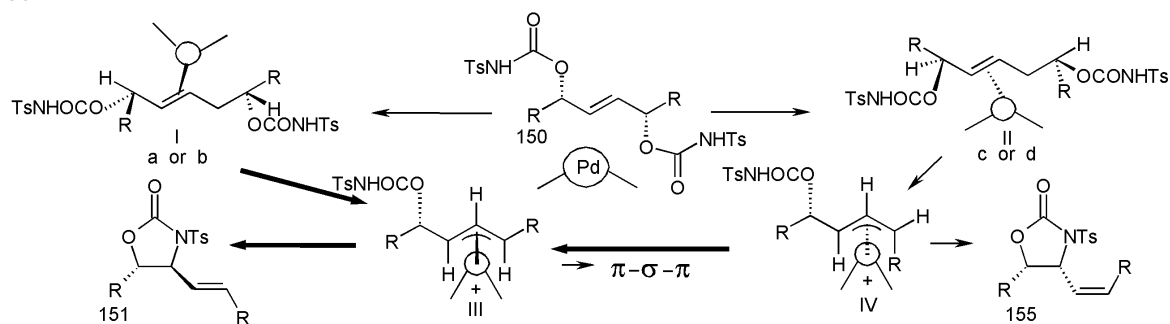


Схема 36

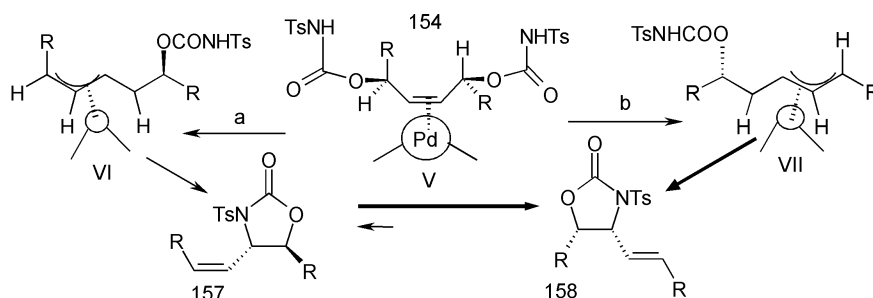


Схема 37

нееквівалентне утворення у випадку цис-карбаматів π -комплексів (III і IV). Останні внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації (схема 36) можуть давати (*E*)-транс- (151) і (*Z*)-цис- (155) діастереомерні оксазолідинони. У випадку малих за об'ємом замісників ($R = \text{CH}_3$) вони утворюються приблизно у рівному співвідношенні. У всіх інших випадках співвідношення склало (151)/(155) = 95:5.

Натомість (*Z*)-алідикарбамати (154) можуть утворювати (схема 37) тільки один комплекс (V), який, у свою чергу, в процесі іонізації також може давати два нові π -комплекси (VI і VII), серед яких через стеричні перешкоди один є домінуючим, і саме тому значну перевагу має утворення (*E*)-цис-оксазолідинону (158).

Інші методи синтезу інших β -гідроксі- α -амінокислот

Може і недоцільно відносити 3,4-дигідроксиглутамінові кислоти до інших, але жоден з розглянутих вище методів синтезу різних за структурою β -гідроксі- α -амінокислот не дає змоги отримувати дикарбонові гідроксіамінокислоти з трьома асиметричними центрами. Такі кислоти, зокрема, 3,4-дигідроксиглутамінові 50 років тому були виділені з насіння *Lepidium sativum* і листя *Rheum rapontsrem* [70]. Одна з двох (2*S*,3*S*,4*S*)- і (2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-дигідроксиглутамінових кислот, уже отриманих синтетично, виявилася селективним агоністом mGluR1 рецептора [71]. Тому дуже перспективним видається створення доступніших і простіших методів їх отримання. Автори роботи [72] відновили імід мезовинної кислоти (159) за допомогою (*R*)-BINAL-Н, приготовленого *in situ* з (*R*)-

(+)-бінафтолу і LiAlH_4 в THF [73], до триацетоксилактаму (160) і дією триметилсиліціаніду у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при кімнатній температурі перетворили його на ціанолактаму (161), який тільки після ацетонування вдалось розділити на син- (162a) і анти- (162b)- діастереомери з виходом 87% (син/анти = 36:60). Кожен з цих ізомерів індивідуально обробили $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ і після наступного гідролізу отримали дві нові 3,4-дигідроксиглутамінові кислоти, (2*R*,3*R*,4*R*)- (163) і (2*S*,3*R*,4*R*)- (164), відповідно (схема 38). Для синтезу 3,4-дигідроксиглутамінових кислот (2*S*,3*S*,4*S*)- (165) і (2*R*,3*S*,4*S*)- (166) мезо-імід (161) відновлювали за допомогою (*S*)-BINAL-Н.

З метою розширення асортименту агоністів метаботропних рецепторів (mGluRs) [53] дещо раніше автори іншої роботи [74] синтезували (2*S*,3*S*,4*S*)-3-гідрокси-4-метокси- (174) і (2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-диметоксиглутамінові (175) кислоти. Серед декількох підходів кращим виявився синтез на основі 4-карбометокси-2,3-азиридинлактону (167), отриманого з 17%-м виходом 13-стадійним перетворенням D-рибози. Розкриття лактону (167) в метанолі у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при температурі -10°C дає азиридин (168) з виходом 73%, метилування якого (MeI , AgO , CaSO_4 , THF, 20°C , 20 год) привело до триметилпохідної азиридину (169) (вихід 76%). Із неї переестерифікацією бензиловим спиртом та метанолом (ROH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 60°C) отримали монобензилокси- (170) та диметоксидиметилловий (171) естери з виходом 83 та 80%, відповідно. Оскільки метилові естери важко гідролізуються, то їх піддавали переестерифікації бензиловим спиртом (BnOH , $\text{Ti}(\text{OBn})_4$, 129°C , толуол, 15 хв), а з дибензилових

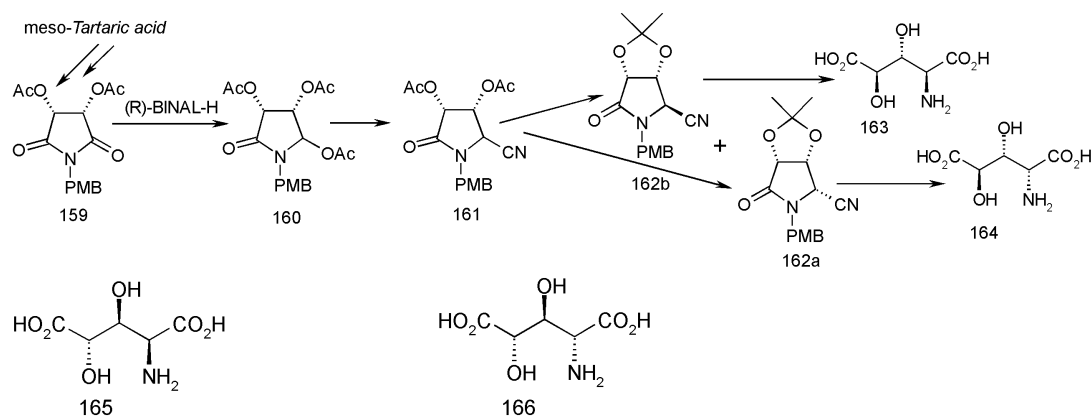


Схема 38

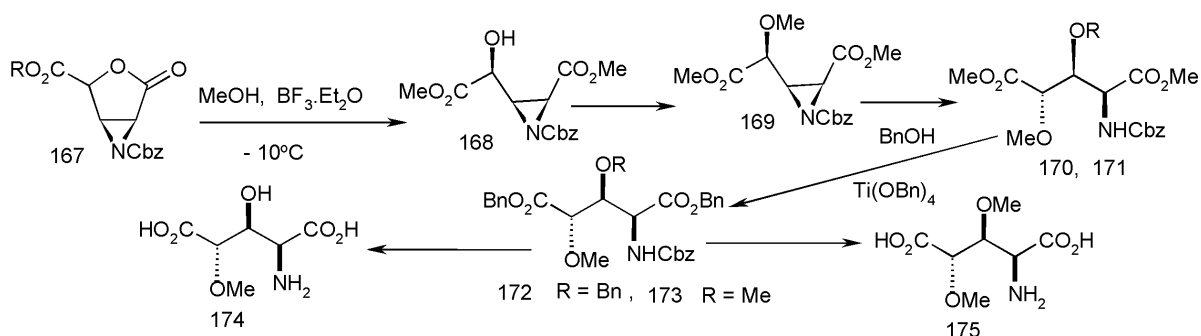


Схема 39

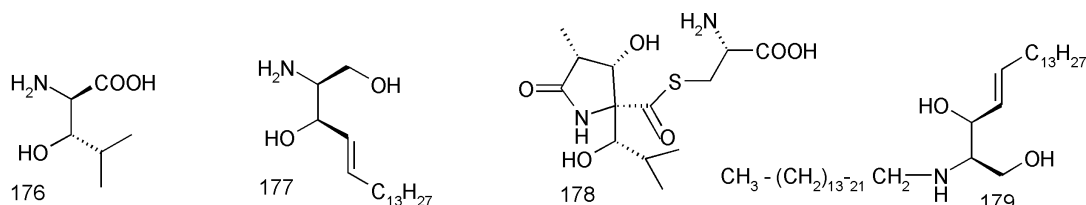


Схема 40

естерів (172, 173) гідуванням (H_2 , Pd/C, MeOH, $20^\circ C$, 6 год) отримали (схема 39) очікувані (2S,3S,4S)-3-гідрокси-4-метоксі-(174) і (2S,3S,4S)-3,4-диметоксі-глутамінову (175) кислоти з виходом $> 95\%$.

Інші автори [75] використали розкриття азиридинових циклів нуклеофілами для синтезу похідних (2R,3S)-3-гідроксйлейцину (176) та D-еритро-сфінгозину (*Sphingosin*) (177), які входять у структуру (+)-лактацистину (178) та кераміду (179) (схема 40) [76].

Ключовим етапом дизайну цих сполук є синтез вихідних азиридинів (181). На основі аналізу літературних даних [77] автори [78] запропонували свою процедуру азиридинування, за якою доступні солі (R,R)-гуанідинію (180) вводять у реакцію з ненасиченими альдегідами (181a-k) і в присутності сильних основ (1,1,3,3-тетраметилгуанідину або NaH) отримують (схема 41) похідні ненасичених BnN-азиридинів (182a-k) разом з хіральним імідазолоном (183).

Азиридини (181a-k) отримують з загальним виходом 70-92% у вигляді суміші діастереомерів

(цис/транс = 84-71: 13-29) з ee = 84-89% і 81-85%, відповідно. Співставлення з даними попередніх досліджень [79] дозволяє стверджувати, що цис-ізомери, отримані з вищим виходом, мають (2S,3S)-конфігурацію, якщо для їх синтезу використовували (R,R)-гуанідинбромід (180). Вихід та стереохімія азиридинів залежать і від основи (тетраметилгуанідин дає кращі результати, ніж NaH), і від структури радикалу (R), хоча і не дуже однозначно. Реакцію можна проводити і без розчинника, але у розчині толуолу або THF вона дає кращі результати. Для синтезу (2R,3S)-t-Bu-лейцинату (185) азиридин (182a) обробляли пара-толуолсульфо кислотою ($25-50^\circ C$, THF/вода), і отриманий внаслідок розкриття азиридинового кільця, що контролюється S_N2 -типом заміщення і веде до інверсії на C3-позиції, аміноестер (184, вихід — 93%) гідували на Pd/C і отримали (схема 42) очікувану речовину (185) з виходом 68% і високою енантіоселективністю (ee = 87%).

Синтез незаміщеної (2S,3S,4S)-3,4-дигідрокси-глутамінової кислоти (192) зовсім недавно здійс-

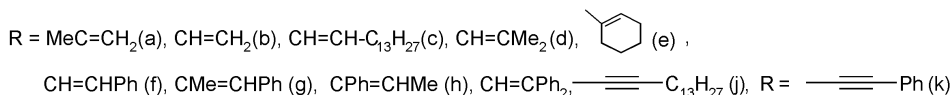
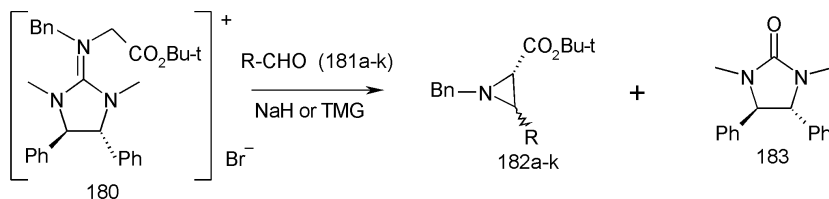


Схема 41

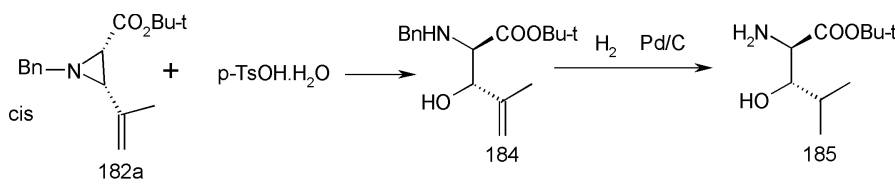


Схема 42

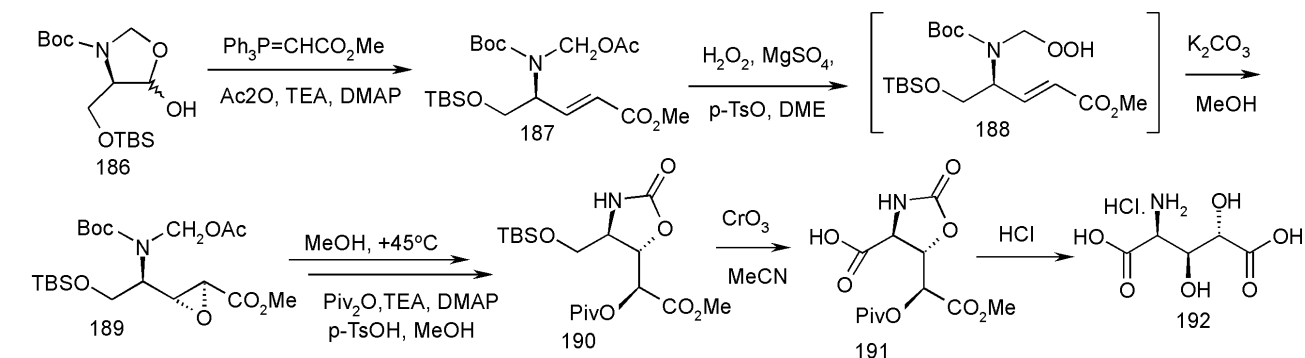


Схема 43

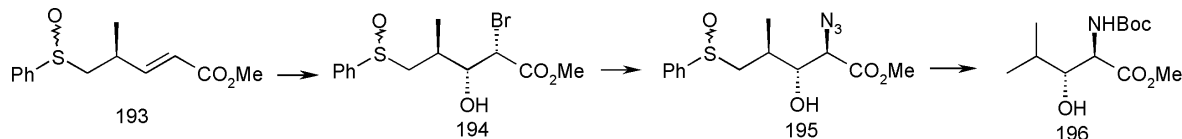


Схема 44

нила інша група дослідників [80], які олефінуванням за Віттігом гідроксіоксазолін (186) перетворили на E-γ-аміно-α,β-ненасичений естер (187), а N-метилацетокси групу дією H₂O — на мало-стабільний гідропероксид (188). Із останнього у присутності K₂CO₃ отримали епоксид (189) як суму анти/син ізомерів (20:1). Після обробки метанолом при 45°C із анти-(189а) рядом перетворень отримали оксазолідинон (190) із збереженням анти-конфігурації. Гідроксиметильну групу в (190) окиснили (CrO₃) до карбоксильної, і після гідролізу соляною кислотою оксазолідинонового кільця в (191) отримали у відповідності схеми 43 очікувану дигідроксиглутамінову кислоту (192) у вигляді солянокислої солі. Вихід за дев'ятьма стадіями складав 25%.

Ці результати близькі до показників, отриманих іншими методами [81]. Так, наприклад, метиловий естер BocN-(2R,3R)-лейцину (196) Раггван і Тоні [82] синтезували (схема 44) з виходом 70% після гідрування (нікель Ренея, MeOH, 60°C) сульфенілазиду (195), отриманого гідробромуванням та азидуванням ненасиченого фенолсульфоксиду (193) [83].

Для синтезу (2R,3S)-ізомера (203) виходили з 3-сульфеніл-2-метилпропіоналю (197), з якого реакцією з Ph₃P = CHCO₂Me отримали транс-α,β-ненасичений естер (198). Окиснення останнього (NaIO₄) дало нероздільну епімерну суміш сульфоксидів, бромогідратування яких (NBS у присутності еквівалентної кількості 2,6-лутидину) дало

чистий бромгідрин (199). У подальшому, захистивши в бромгідрині (199) OH-групу (TBDMS-Tf, лутидин), сульфенільну групу відновлювали [84] і в одержаному бромосульфіді (200) заміщували бром на азидо-групу. Гідруванням азиду (201) на нікель Ренея у присутності Вос₂O в етанолі при 60°C отримали захищену амінокислоту (202) і, відщепивши за допомогою n-BuNF захисну силільну групу, отримали (схема 45) N-Вос-захисний (2R,3S)-3-гідроксилізин (203) з виходом 85%.

Порівняння розглянутих процедур синтезу похідних β-гідроксилізину цими двома способами (схеми 39, 41, 42 і 44, 45) свідчить, що азиридиновий метод (схеми 39, 41, 42) дещо простіший. Особливо успішно автори [70, 78] використали його для синтезу як прекурсорів β-гідроксі-α-амінокислот, так і самого (2S,3R,4E)-2-амінооктадец-4-ен-1,3-діолу (177, схема 40), тобто D-еритро-сфінгозину. Для цього транс-азиридин (182с, схема 41) гідролізували оцтовою кислотою і з кількісним виходом отримали продукт (204), а з нього лужним гідролізом (KOH в THF/MeOH) — естер (205) з виходом 99%. Після захисту OH-групи естер (206) відновили (LiAlH₄) до спирту (207), з якого циклізацією (Im₂CO, CH₂Cl₂, 25°C, 24 год) та дебензилюванням за Бірчем (Li, NH₃, -70°C) [86] отримали оксазолідинон (208), який у процесі відщеплення TIPS-групи (TBAF, TFA, NaOH, EtOH) дав (схема 46) D-еритро-сфінгозин (177) з виходом 95% і 27% за результатами 8-ми стадій.

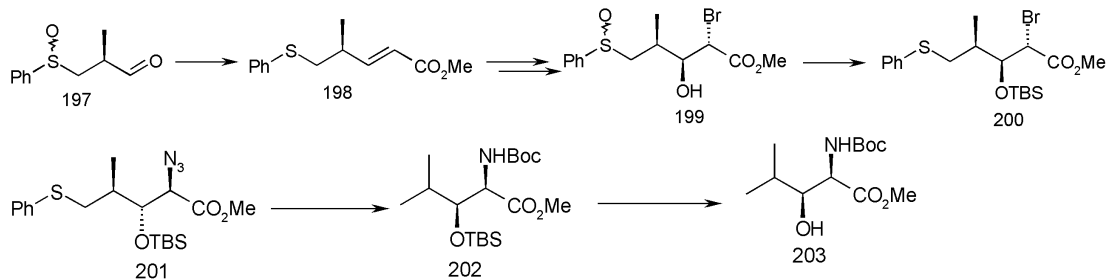


Схема 45

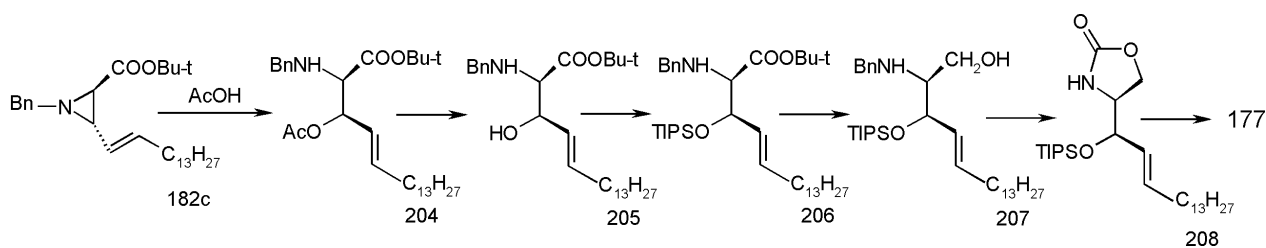


Схема 46

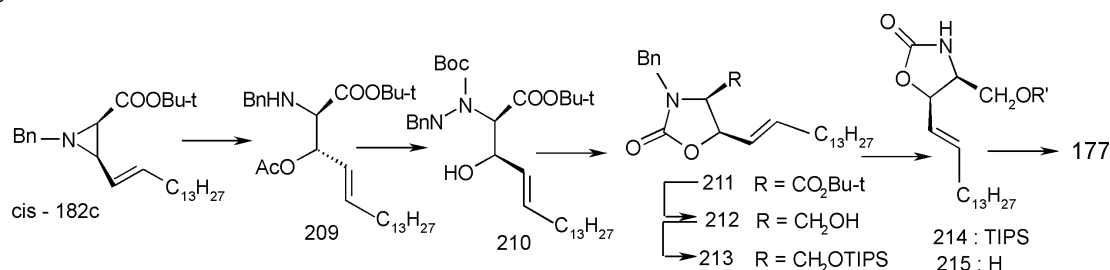


Схема 47

Вважаючи, що і цис-оксазолідинон (209) може бути прекурсором для D-еритро-сфінгозину (177), автори [78] також розробили його синтез. Для цього енантімерно чистий цис-азіридин (182c) обробили TsOH/H₂O і отримали α-аміно-β-ацил-гідроксієстер (209) (77%), подальше перетворення якого (обробка метансульфохлоридом, введення другої захисної N-Boc-групи біля атома азоту) привели до циклізації з стереохімічною інверсією на C3 і утворення цис-оксазолідинону (211) з виходом 96%. Естерну функцію в (211) за методом Бірча відновили до алкоголю (212) (77%), OH-групу в останньому захистили (213) і після дебензилювання (знову за Бірчем) і відщеплення захисної групи (TIPS) відомим способом отримали (схема 47) D-еритро-сфінгозин (177) — прекурсор антибіотика цераміду (178) [86], сумарний вихід за всіма стадіями — 27%.

Можна уявити, що для формування віцінального “тандему” — гідрокси- та аміно-груп у складі β-гідрокси-α-амінокислот найкоротшими видаються розкриття азиридинового циклу гідролізом (дією спиртів) та розкриття оксиранового циклу амінами (або азид-іоном) у відповідних вихідних субстратах. Активне застосування названих синтетичних шляхів стримується не тільки складністю синтезу потрібних вихідних гетероциклів, а й проблемами регіо- та стереоселективності під час їх розкриття, які залежать від багатьох факторів. α,β-Дигідроксикислоти синтезувати простіше — розкриттям похідних α,β-епоксикарбонових кислот, одержаних, наприклад, реакцією Дарзана, або каталітичним асиметричним AD-дигідрокси-

люванням за методом Шарплеса. Для перетворення α,β-дигідроксикислот у β-гідрокси-α-амінокислоти часто використовують попереднє утворення циклічних сульфатів, розкриття циклосульфатного кільця азидом натрію і відновлення азидогрупи до аміної. Така комбінація, наприклад, методу Шарплеса і отримання циклічних сульфатів реакцією сульфорилхлориду з діолами скорочує технологічну схему синтезу (2R,3S)-3-гідрокси-3-циклогексил-2-аміно-пропіонової кислоти (216), ключового блоку препарату ONO-4128 для лікування СНІДу (схема 48).

Автори роботи [87] показали (схема 49), що при повільному додаванні до розчину дигідроксикислоти (217) в етилацетаті та Et₃N (12 Моль) SO₂Cl₂ (5 Моль) з виходом 88% утворюється лише циклічний сульфат (218), який при дії азидом натрію регіо- та стереоселективно розкривається з утворенням естеру азидогідроксикислоти (219). Після відновлення азидо-групи отримують захищений 3-циклогексил-3-гідроксисерин (216).

За цією методикою також були отримані естери N-Boc-3-трет-бутил-3-гідроксисерину (220) та 6-бензоокси-3-гідрокси-2-амінокапронової кислоти (221).

Варто відзначити, що гідроксіамінокислоти (220, 221) є ключовими інтермедіатами у синтезі мицестерицинів (*Mycestericins D і F*), двох нових ліпідів, виділених з *Mycelia sterilia*, які мають імуносупресивну активність нового типу [88].

Недавно [89] був запропонований інший приклад послідовного асиметричного епоксидування за Шарплесом та двостадійного сульфатування як ключових підходів у хімії гідроксіамінокислот

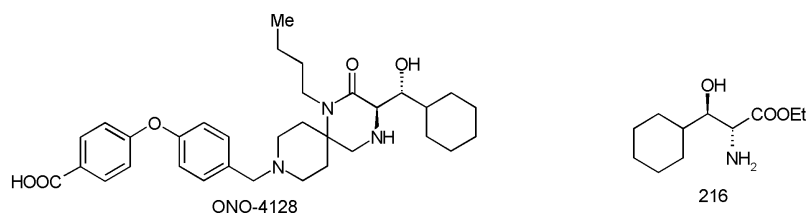


Схема 48

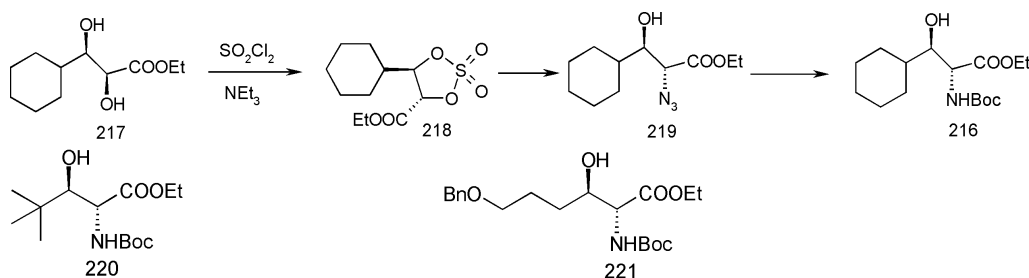


Схема 49

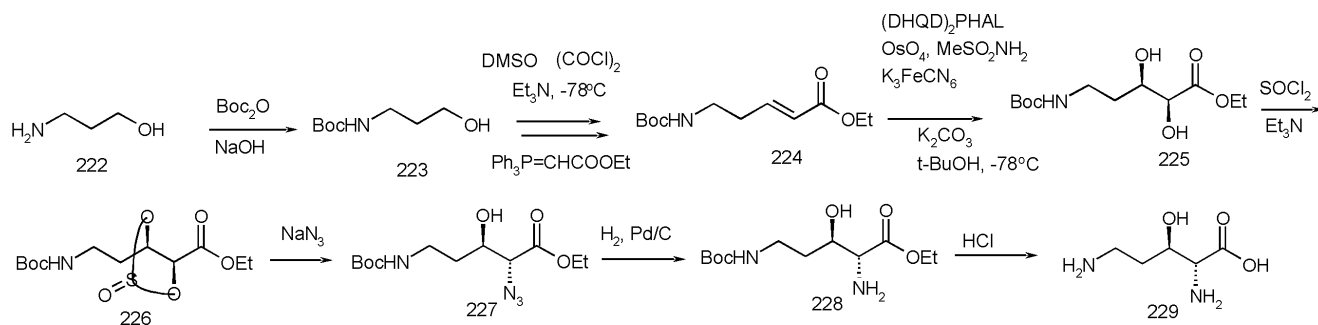


Схема 50

(схема 50). Захистивши NH₂-групу в 3-амінопропанолі (222), автори [89] за реакцією Сверна перетворили його на 3-N-Вос-амінопропаналь (223) і, ввівши останній у реакцію з фосфораном (Ph₃P = CHCO₂Et), отримали ненасичений естер (224) з виходом 88%. Наступна обробка сполуки (224) OsO₄ і K₃F(CN)₆ як ко-оксидантом в умовах реакції Шарплесса дала діол (225) з виходом 95% і з чистотою 98% ee, який при взаємодії з SOCl₂ у присутності Et₃N практично з кількісним виходом перетворився на циклічний сульфід (226). У процесі розкриття сульфідного кільця азидом натрію карбонільна група орієнтує регіоселективне утворення α-азиду (227), який класичним способом через гідратування та депротектування дав з високим виходом (2R,3R)-3-гідроксіорнітин (229), раніше отриманий Вільямсом зі співроб. [90].

(2R,3R)-Амінокислота (229a), так само як і її діастереомер — (2S,3S)-3-гідроксіорнітин (229b) служать біосинтетичними прекурсорами для аві-

цину (230), інгібітора бактеріальної лактамази — клавуланової кислоти (231) [91] (схема 51).

Третій варіант “зборки” β-гідрокси-α-амінокислот можна сформулювати як введення карбоксильного залишку в 1,2-аміноспирти. Це можливо в разі наявності в молекулі аміноспирту додаткових функціональних груп, наприклад, гідроксиметильної, винільної тощо, які можна перетворити на карбоксильну групу, звичайно, при належному захисті NH- та OH-груп. Схема 52 демонструє реалізацію такої стратегії на прикладі синтезів гідроксіамінокислот циклопропанового ряду, які виявили антибактеріальні властивості, а 2-(1'-гідроксициклопропил-1)-2-амінооцтова кислота, або клеонін (235) входить до складу протиракового антибіотика клеоміцину [92]. Для синтезу (S)-клеоніну виходили з метилового естеру серину і його взаємодією з 2,2-диметоксіпропаном отримали оксазолідин (232), який з двома еквівалентами етилмагнійхлориду за реакцією Кулінковича

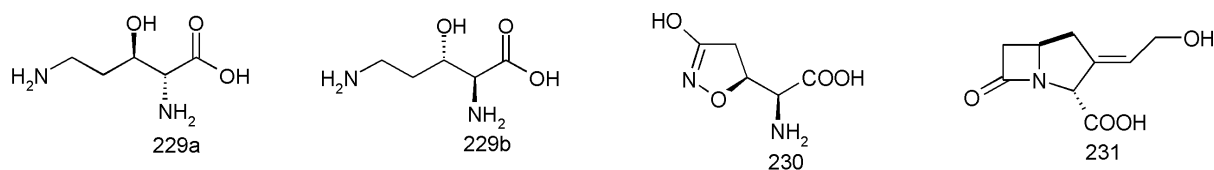


Схема 51

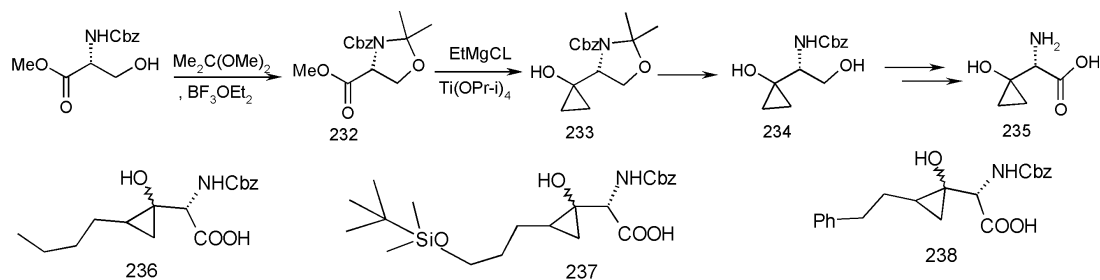


Схема 52

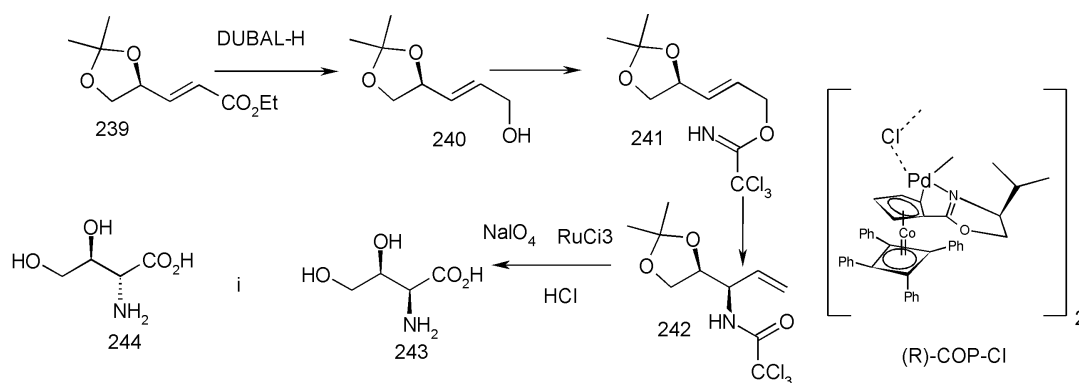


Схема 53

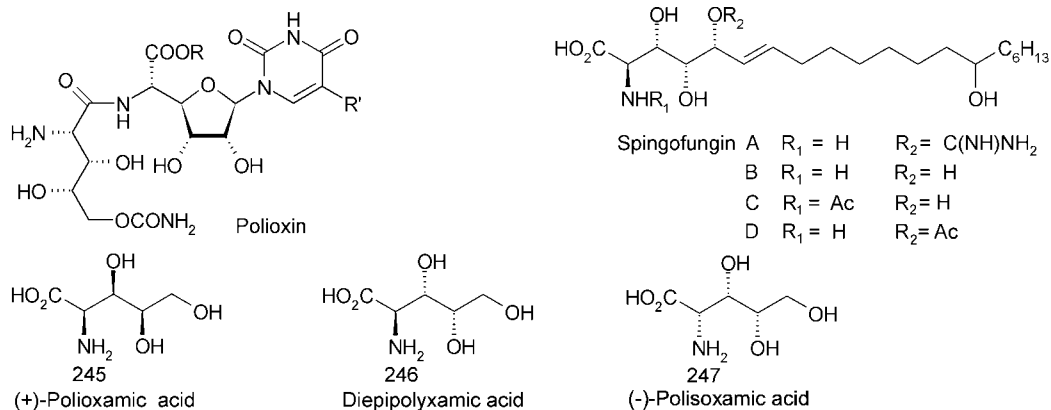


Схема 54

[93] дав (схема 52) гідроксициклопропілоксазолідин (233) з виходом 64%. Розкривши оксазолідинове кільце (PPTS, MeOH, 20°C, 12 год), спирт (234) окиснили (PDC, DMF, 20°C, 12 год) і після депротектування отримали (S)-клеонін (235) з виходом 86% [94]. Розширивши ряд алкілмагнійхлоридів, за цією методикою були отримані і деякі інші алкілциклопропілгідроксіамінокислоти (236, 237, 238).

Прикладом формування карбоксильної групи через окиснення винільного залишку є синтез обох діастереомерів (3S)-2-аміно-3,4-дигідроксимасляної кислоти (244 і 245) за схемою 53. Комерційний (2E,4S)-4,5-O-ізопропіліден-4,5-дигідроксипентеноат (239) відновили до алілового алкоголю (240), з якого обробкою трихлорацетонітрилом у присутності DBU одержали алільний трихлорацетімідат (241). Аза-Кляйзенівське перегрупування (перегрупування Овермена) над Pd-комплексним каталізатором (S)-COP-Cl проходило з високим хімічним виходом та енантіоселективністю (de 96%) аліламіну (242), окиснення якого NaIO₄ в присут-

ності RuCl₃ та наступний гідроліз-депротектування дають (2S,3S)-2-аміно-3,4-дигідроксимасляну кислоту (243) із загальним виходом 47%. Таким же чином при застосуванні для перегрупування (R)-COP-Cl отримали (2R,3S)-2-аміно-3,4-дигідроксимасляну кислоту (244) [95].

У першій частині нашого огляду [1] уже згадувалося, що α-амінокислоти з двома і більше гідроксильними групами в молекулі (полігідроксіамінокислоти) відіграють важливу роль у біологічних процесах і входять у структуру вискоєфективних антибіотиків групи поліоксину [96], сфінгофунгінів A-D [97], що інгібують серинілпальмітоїлтрансферазу. Після гідролізу цих природних сполук поряд з іншими речовинами було виділено (+)-поліоксамову (245) і дієпіполіоксамову (246) кислоти (схема 54).

Велика увага до цих сполук біологів і хіміків привела до інтенсифікації досліджень і створення ряду їх оригінальних синтезів [98, 99]. Однак більшість з них є занадто складними та багатоста-

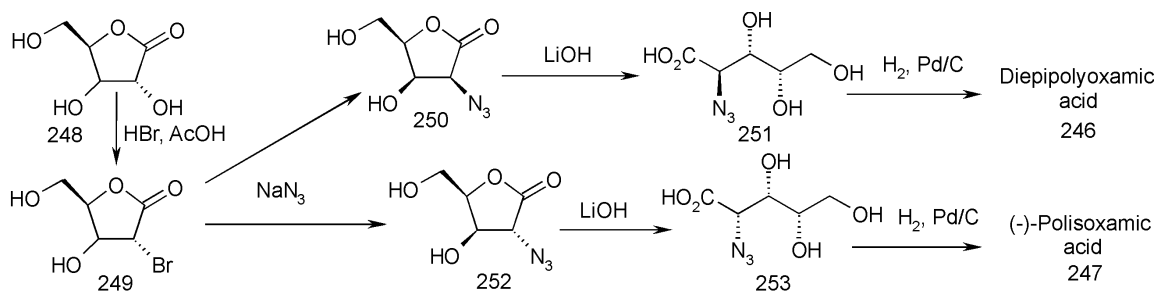


Схема 55

дійними, тому запропонований іспанськими дослідниками [100] новий підхід (схема 55), безумовно, вартий уваги. Селективним бромованням D-ликсоно-1,4-лактону (248), отриманого окисненням ликсози [101], за допомогою HBr і AcOH із (248) синтезували 2-бром-D-ликсоно-1- δ -4-лактон (249), вихід 90%. Після обробки (249) NaN₃ із складної суміші продуктів виділили азиди (250) і (251) з виходом 32 і 42%, відповідно, які з LiOH в етанолі дали практично з кількісним виходом літєві солі, а після гідролізу — тригідроксіазидокислоти (252) і (253), відповідно. Гідруванням азидогруп на Pd/C при кімнатній температурі отримано з кількісним виходом відповідно 3,4-діепіполіоксамову (246) і (-)-поліоксамову (247) кислоти.

Висновки

1. В огляді проаналізовано літературні дані, присвячені асиметричному синтезу β -гідроксі- α -

амінокислот, більшість з яких є складовими багатьох природних, переважно циклічних пептидів, що мають високу біологічну активність і широко застосовуються у медичній практиці як антибіотики, протиракові препарати, антисупресанти, агоністи та антагоністи центральної нервової та імунної систем.

2. Показано, що в дуже різноманітних стратегіях і підходах у дизайні цих багатофункціональних сполук з численними асиметричними центрами широко використовуються великі надбання органічної та біоорганічної хімії, включаючи металокомплексний та ензимний каталіз, сучасні методи структурних досліджень та стереохімічного контролю.

3. Додаткову і детальнішу інформацію з хімії та властивостей сполук цього класу можна отримати з бібліографії тих робіт, посилання на які наведено в огляді.

Література

1. Танчук Ю.В., Кухар В.П. // *ЖОФХ*. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 25-42.
2. Harris C.V., Kopecka H., Harris T.M. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1983. — Vol. 105, №23. — P. 6915-6922.
3. Rama Rao A.V., Chakraborty T.K., Reddy K.L., Rao A.S. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 3512, №28. — P. 5043-5046.
4. Easton C.J., Hutton C.A., Tan E.W., Tiekink E.R.T. // *Tetrahedron Lett.* — 1990. — Vol. 31, №48. — P. 7059-7062.
5. Easton Ch.L., Hutton C.A., Roselt P.D., Tiekink R.T. // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50, №24. — P. 7327-7340.
6. Easton Ch.J., Hutton C.A., Rositano G., Tan E.W. // *J. Org. Chem.* — 1991. — Vol. 56, №19. — P. 5614-5618.
7. Jolad S.D., Hoffmann J.J., Torrance S.J. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1977. — Vol. 99, №24. — P. 8040-8044.
8. Rao A.V.R., Gurjar M.K., Reggy K.L., Rao A.S. // *Chem. Rev.* — 1995. — Vol. 95, №6. — P. 2135-2167.
9. Crich D., Banerjes A. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №18. — P. 7106-7109.
10. Shao H., Rueter J., Goodman M. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №15. — P. 5240-5244.
11. Fadnavis N.W., Vadivel S.K., Sharfuddin M., Bhalerao U.T. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1997. — Vol. 8, №24. — P. 4003-4006.
12. Kawai Y., Saitou K., Dao D.H., Ohno A. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* — 1996. — Vol. 69, №9. — P. 2633-2638.
13. Makino K., Henmi Y., Tarasawa M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №3. — P. 555-558.
14. Makino K., Nagata E., Hamada Y. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №21. — P. 6827-6830.
15. Pellissier H. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 59, №24. — P. 8291-8327.
16. Makino K., Hiroki Y., Hamada Y. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 127, №16. — P. 5784-5785.
17. Vedejs E., Jure M. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 2005. — Vol. 44, №26. — P. 3974-4001.
18. Makino K., Iwasaki M., Hamada Y. // *Org. Lett.* — 2006. — Vol. 8, №20. — P. 4573-4576.
19. Makino K., Fujii T., Hamada Y. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2006. — Vol. 17, №4. — P. 481-485.
20. Lei A., Wu S., He M., Zhan X. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 126, №6. — P. 1626-1627.
21. Zandbergen P., Brussee J., Arne van der Gen, Kruse C.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1992. — Vol. 3, №6. — P. 769-774.
22. Jung M.E., Jung Y.H. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №48. — P. 6637-6640.
23. Renner M.K., Shen Y.C., Cheng X.C. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1999. — Vol. 121, №49. — P. 11273-11276.
24. Sugiyama H., Shiori T., Yokokawa F. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №19. — P. 3489-3492.
25. Wen S.-J., Hu T.J., Yao Z.-J. // *Tetrahedron*. — 2005. — Vol. 61, №21. — P. 4931-4938.
26. Wen S.-J., Yao Z.J. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №16. — P. 2721-2724.
27. Hansen D.B., Joullie M.M. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2005. — Vol. 16, №21. — P. 3963-3969.
28. Hansen D.B., Wang X.-B., Carroll P.J., Jollie M.M. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №8. — P. 3120-3126.
29. Blaskovich M.A., Lajoie G.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115, №12. — P. 5021-5030.
30. Hansen D.B., Wang X.-B., Carroll P.J., Jollie M.M. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №8. — P. 3120-3126.
31. Sutherland A., Willis Ch.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №10. — P. 1837-1840.
32. Wasserman H.H., Ho W.-B. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №16. — P. 4364-4366.
33. Wang M.-X., Deng G., Wang D.-X., Zheng Qi-Yu. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №7. — P. 2439-2444.
34. Jung M.E., Anderson K.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №15. — P. 2605-2608.
35. Kakei H., Nemoto T., Ohshima T., Shibasaki M. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43, №2. — P. 317-320.
36. Aggarwal V.K., Hynd G., Picoul W., VasseJ.-L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 124, №34. — P. 9964-9965.
37. Blakey A.J., Colby J., Williams E., O'Reilly C. // *Microbiol. Lett.* — 1995. — Vol. 129, №1. — P. 57-61.
38. Ojima I., Wang T., Delalogue F. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №22. — P. 3663-3666.
39. Denis J.-N., Fkyernat A., Gimbert Y. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. — 1995. — P. 1811-1815.
40. Aragozzini F., Manachini P.L., Craveri R. et al. // *Tetrahedron*. — 1972. — Vol. 28, №22. — P. 5493-5498.
41. Fujita T., Inoue K., Yamamoto S. et al. // *J. Antibiotics*. — 1994. — Vol. 47, №2. — P. 208-215.

42. Hatakeyama S., Yoshida H., Nishisawa M. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 38, №45. — P. 7887-7890.
43. Yoshikawa M., Yokokawa Y., Okuno Y., Murukami N. // *Tetrahedron.* — 1995. — Vol. 51, №22. — P. 6209-6220.
44. Lee K.-Y., Oh C.-Y., Kim Y.-H. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №5. — P. 9361-9363.
45. Dess D.B., Martin J.C. // *J. Org. Chem.* — 1983. — Vol. 48, №22. — P. 4155-4156.
46. Green G., Griffith W.P., Hollinshead D.M. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1984. — №4. — P. 681-686.
47. Berkowitz D.B., Mcfadden J.M., Chisowa E., Semarad C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2000. — Vol. 122, №44. — P. 11031-11032.
48. Negishi E., Ay M., Culevich Y.V., Noda Y. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №9. — P. 1437-1440.
49. Rao A.V.R., Gurjar M.K., Devi T.R., Kumar K.R. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №10. — P. 1653-1656.
50. Hayes C.J., Bradley D.M., Thomson M. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №7. — P. 2661-2665.
51. Kozikowski A.P., Steensma D., Araldi G.L. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41, №10. — P. 1641-1650.
52. Cha J.K., Christ W. J., Kishi Y. // *Tetrahedron.* — 1984. — Vol. 40, №12. — P. 2247-2225.
53. Brauner-Osborne H., Egebjerg J., Niclen E. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №14. — P. 2609-2645.
54. Lee Y.-J., Lee J., Kim M.-J. et al. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №15. — P. 3207-3209.
55. Lee J., Lee Y.-I., Kang M.I. et al. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №10. — P. 4158-4161.
56. Park H.-g., Lee J., Kang M.-j et al. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №19. — P. 4243-4249.
57. Miyaoka H., Yamanishi M., Hoshino A., Kinbara A. // *Tetrahedron.* — 2006. — Vol. 62, №17. — P. 4103-4109.
58. Uiotakis A., Magriotis P.E., Vassiliou S. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2007. — Vol. 18, №7. — P. 873-877.
59. Martinkova M., Gonda J., Raschmanova J., Uhrikova A. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2008. — Vol. 19, №16. — P. 1879-1885.
60. Chino M., Kiushi M., Adashi K. // *Tetrahedron.* — 2008. — Vol. 64, №17. — P. 3859-3866.
61. Byun H.-S., Lu X., Bittman R. // *Synthesis.* — 2006. — №15. — P. 2447-2474.
62. Kim S., Lee M., Lee T. // *Synthesis.* — 2006. — №5. — P. 753-755.
63. Sano S., Hayashi K., Miwa T. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №31. — P. 5571-5574.
64. Cativiela C., Dias-de-Villigas M.D. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2000. — Vol. 11, №3. — P. 645-732.
65. Lane Halcombo L. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №22. — P. 4017-4020.
66. Lane J.W., Halcombo R.R. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №4. — P. 1348-1457.
67. Crisp G.T., Jiang Y.-L., Pullman P.J., De Savi C. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №55. — P. 17489-17500.
68. Amador M., Ariza X., Sevilla S. // *Org. Lett.* — 2002. — Vol. 4, №25. — P. 4511-4514.
69. Amador M., Ariza X., Garcia J., Ortiz J. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №15. — P. 2691-2694.
70. Virtanen A.I., Ettala T. // *Acta Chem. Scand.* — 1957. — №119. — P. 107-108.
71. Dauban P., De Sain-Fuscien C., Dodd R.H. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №24. — P. 7589-7600.
72. Oba M., Kogushi S., Nishiyama K. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №37. — P. 8089-8092.
73. Matsuki K., Inoue H., Ishida A. et al. // *Heterocycles.* — 1993. — Vol. 36, №5. — P. 937-940.
74. Yan Z., Weaving R., Dauban P., Dodd R.H. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №42. — P. 7593-7595.
75. Hu X.E. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №12. — P. 2701-2743.
76. Panek J.K., Masse C.E. // *Angew. Chem., Int. Ed.* — 1999. — Vol. 38, №8. — P. 1093-1095.
77. Mitchinson A., Nadin A.J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* — 2000. — P. 3862-3892.
78. Disadee W., Ishikawa T. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №23. — P. 9399-9406.
79. Hada K., Watanabe T., Isobe T., Ishikawa T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №31. — P. 7705-7706.
80. Kim H., Yoo D., Choi S.Y. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2008. — Vol. 19, №16. — P. 1965-1969.
81. Corey E.J., Lee D.-H., Choi S. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №45. — P. 6735-6738.
82. Raghavan S., Tony K.A. // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — Vol. 45, №4. — P. 2639-2641.
83. Raghavan S., Tony K.A. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №12. — P. 5002-5005.
84. Takahashi T., Iyobe A., Arasi Y., Koizumi T. // *Synthesis.* — 1989. — №3. — P. 189-191.
85. Johnson D., Felfer U., Grieng H. // *Tetrahedron.* — 2000. — Vol. 56, №5. — P. 781-790.
86. Omura S., Fujimoto T., Otaguro K. et al. // *J. Antibiot.* — 1991. — Vol. 44, №1. — P. 113-116.
87. Alonso M., Riera A. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2005. — Vol. 16, №23. — P. 3908-3912.
88. Nishide K.J., Shibata K., Fuoita T. et al. // *Heterocycles.* — 2000. — Vol. 52, №7. — P. 1191-1201.
89. Pandey S.K., Kumar P. // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47, №25. — P. 4167-469.
90. DeMong D.E., Williams R.M. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 27, №2. — P. 183-185.
91. Baldwin J.E., Adlington R.M., Bryans J.S. et al. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1990. — P. 617-619.
92. Umezawa H., Muraoka Y., Fujii A. et al. // *J. Antibiotics.* — 1980. — Vol. 33, №9. — P. 1079-1082.
93. Kulinkovich O.G., de Meijere A. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №8. — P. 2789-2834.
94. Espoaito A., Piras P.P., Ramazzoni D., Taddei M. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №21. — P. 3273-3275.
95. Swift M.D., Sutherland A. // *Tetrahedron.* — 2008. — Vol. 64, №40. — P. 9521-9527.
96. Isono K. // *J. Antibiotics.* — 1988. — Vol. 41, №6. — P. 1711-1739.
97. Van Middlesworth F., Dufresne C., Wincott F. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1992. — Vol. 33, №2. — P. 297-300.
98. Li S., Hu X.P., Yang S. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2005. — Vol. 16, №10. — P. 1729-1731.
99. Collet M., Genisson Y., Baltas M. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2007. — Vol. 18, №11. — P. 1320-1329.
100. Falentin C., Beaupere D., Demailly G., Stasik I. // *Tetrahedron.* — 2008. — Vol. 64, №42. — P. 9989-9991.
101. Chaveriat L., Stasik L., Demailly G., Beaupere D. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №9. — P. 2079-2081.

Надійшла до редакції 12.12.2008 р.