

УДК 547.356+547.7+547.455.623-627

ПОХІДНІ ОКСАЗОЛІДИНУ У СИНТЕЗАХ С-ГЕТЕРИЛ-ТА С-ГЛІЦИДИЛ- α -АМІНОКИСЛОТ

Ю.В.Танчук, В.П.Кухар, В.Ю.Танчук

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: tanchuk@i.kiev.ua

Ключові слова: оксазолідин; гетериламінокислоти; гліцидил-, глюкозил-, галактозил-, манозиламінокислоти; реакція сполучення; конденсація; крос-метатезис

Розглянуто методи синтезу С-гетерил- та С-глікозилзаміщених α -амінокислот сполученням похідних оксазолідину та моноцукрів, що мають у замісниках карбонільну, ацетокси- і азидогрупи, подвійний і потрійний зв'язки та інші реакційні центри.

OXAZOLIDINE DERIVATIVES IN THE SYNTHESIS OF C-HETERYL AND C-GLYCOSYL α -AMINO ACIDS
Yu.V.Tanchuk, V.P.Kukhar, V.Yu.Tanchuk

The review presents the synthesis of C-heteryl and C-glycosyl derivatives of α -amino acids by coupling of oxazolidine and monosaccharide derivatives with such substituents as carbonyl and azide groups, double and triple bonds and other reaction centers.

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗОЛИДИНА В СИНТЕЗАХ С-ГЕТЕРИЛ- И С-ГЛИЦИДИЛ- α -АМИНОКИСЛОТ
Ю.В.Танчук, В.П.Кухарь, В.Ю.Танчук

Рассмотрено методы синтеза производных С-гетерил- и С-гликозилзамещенных α -аминокислот соединений производных оксазолидина и моносахаров с карбонильной, ацетокси- и азидогруппами, двойными, тройными связями и другими реакционными центрами.

У попередній статті [1] було розглянуто, головним чином, два стратегічні підходи до синтезу С-гетерилзаміщених α -амінокислот (ГАК), які включають циклоконденсацію віцинальних трикарбонільних сполук з азотистими бінуклеофільними агентами [2, 3] і так звану реакцію “ring switching” [4] (перезиклізацію), виходячи із похідних піроглутамінової кислоти. Подальший аналіз літературних даних показав, що не менші можливості для синтезу непротеїногенних ГАК мають відомі майже з початку розвитку органічної хімії реакції Біджінеллі [5] та Ганча [6], якщо у них замість бензальдегіду використовувати інші карбонільні сполуки [7], що мають у своїй структурі, наприклад, N-Вос-2,2-диметилксазолідинові фрагменти [8, 9]. Ці сполуки можуть розглядатися як замасковані амінокислотні блоки [10], придатні для дизайну ГАК практично будь-якою реакцією, що дозволяє з'єднувати їх з іншими гетероциклічними блоками, зберігаючи стеричну стабільність [11].

Так, якщо у реакцію Біджінеллі замість бензальдегіду ввести альдегід Гарнера (1) [8], то у присутності Yb(OTf)₃ та молекулярних сит (MS

4A⁺) [12] очікуваний продукт (4) утворюється з виходом більше 60% [7] (схема 1).

Аналогічно було отримано і вищий гомолог (6) сполуки (4), якщо виходити із альдегіду (5) (схема 2).

Для переходу до відповідних гетероциклічних кислот із прекурсорів (4) та (6) знімали ізопропіліденовий захист, обробляючи їх оптовою кислотою, а одержані з виходом біля 96% спирти (7) та (8), що є сумішшю діастереоізомерів (4R)-7 і

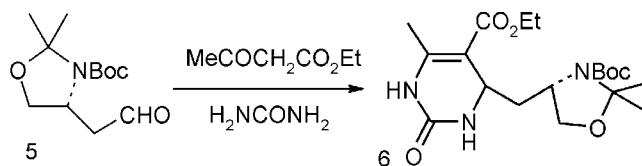


Схема 2

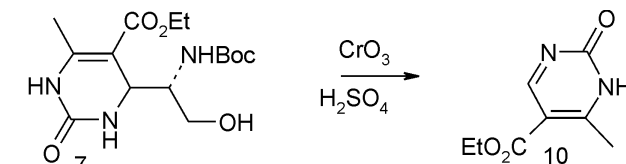


Схема 3

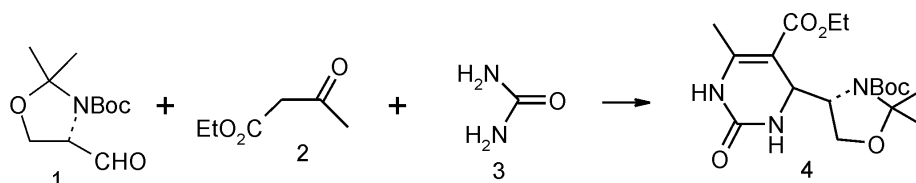


Схема 1

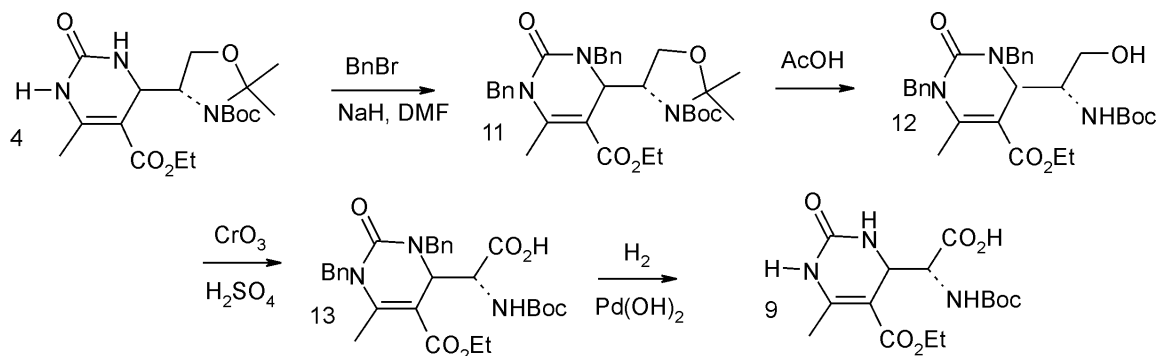


Схема 4

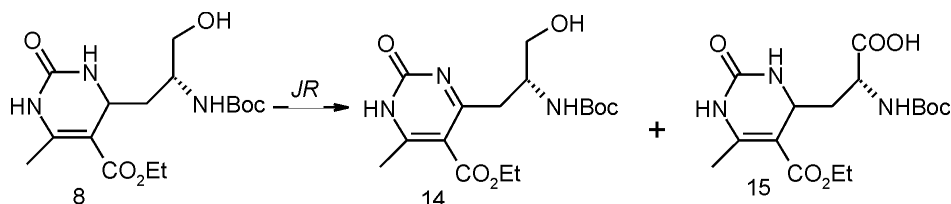


Схема 5

(4S)-7, (4S)-8 і (4R)-8 [12], піддавалися окисненню. При цьому виявилось, що під дією відомих окисників (TEMPO — BAIB, CrO₃, RuO₂, NaIO₄) ці сполуки поведуться по-різному [7]. Так, замість очікуваної амінокислоти (9) при окисненні із (7) утворюється лише похідне 2-піримідону (10) [13] (схема 3).

Щоб одержати амінокислоту (9) довелося попередньо захистити атоми азоту дигідропіримідинового кільця (11), а потім розкривати оксазолідиновий цикл. Після окиснення одержаного спирту (12) та зняття захисних груп гідруванням у присутності Pd(OH)₂ очікувана піримідинонотова кислота (9) одержується з виходом 30% (схема 4).

Розкриття оцтовою кислотою оксазолідинового кільця у (6) дало аміноспирт (8), пряме окиснення якого привело до суміші сполук (14) та (15) (схема 5).

В обох випадках оптимальним окиснювачем виявився реагент Джонса (розчин CrO₃ в 1 M H₂SO₄ — JR [14]). Якщо ж перед окисненням

прекурсор (6) пробензилювати, то послідовні чи одночасні окиснення та розкриття п'ятичленного кільця дією JR дають з 30% виходом очікувану амінокислоту (18) (схема 6).

Застосування альдегіду Гарнера (1) у трикомпонентній конденсації Ганча [4, 7] привело до похідного 4-оксазолідинілдігідропіридину (19), після багатостадійних перетворень якого в умовах реакцій, наведених вище (схеми 3, 4), було одержано спирт (20) у вигляді суміші (80:20) енантіомерів (4S і 4R), що свідчить про попередню епімеризацію (R)-альдегіду (1) в умовах циклоконденсації. Механізм цього процесу не вивчався, бо наступне окиснення не привело до очікуваних піридил-амінокислот, а лише дало 2,6-диметил-3-метоксикарбоніл-5-етоксикарбонілпіридин (21) (схема 7).

Тільки конденсація альдегіду (5) у таких же умовах дала 4-метиленоксазолідинілдігідропіридин (22), демаскування та окиснення (JR) якого приводить до заміщеного 4-піридилгліцину (24) із загальним виходом 75% (схема 8).

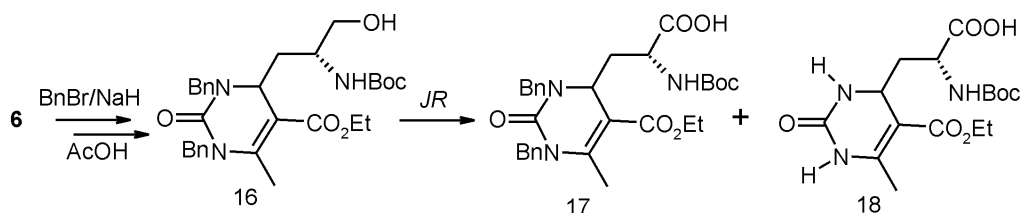


Схема 6

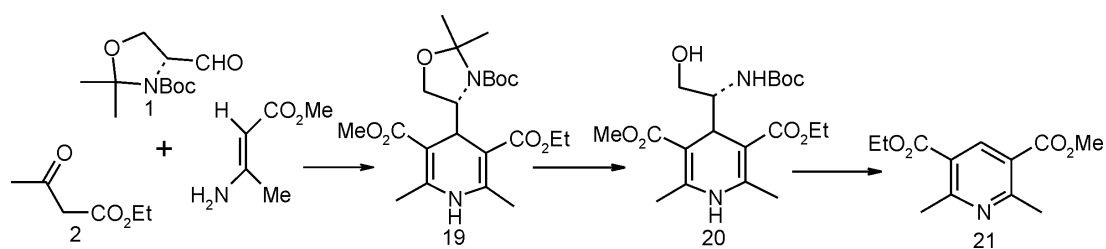


Схема 7

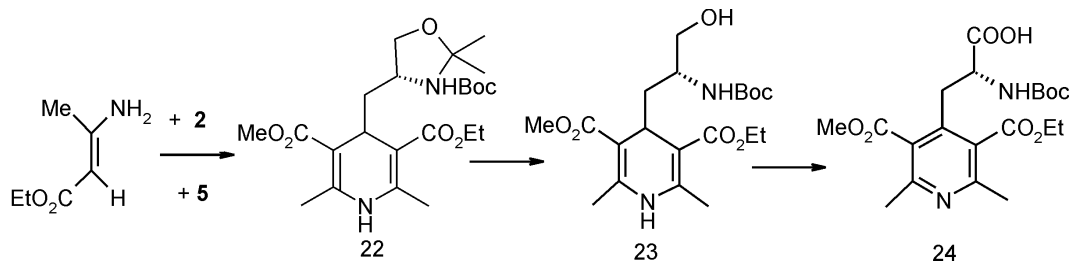


Схема 8

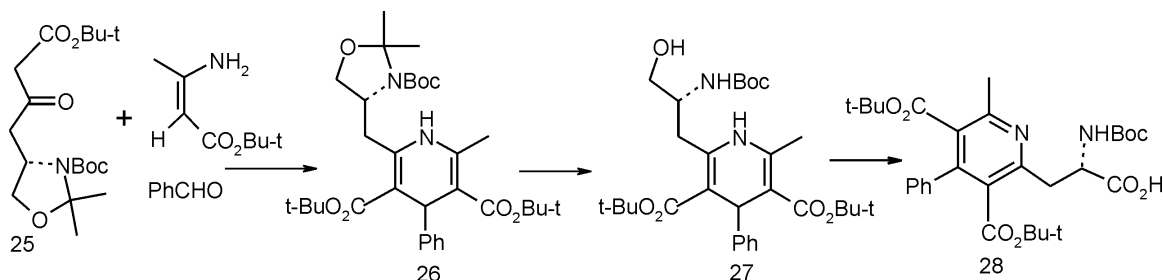


Схема 9

Для одержання енантімерних 2-піридил- α -аланінів, які є аналогами L-азатирозину, що широко застосовується у фармацевтичній практиці [15], у циклоконденсацію Ганча вводили оксазолідиніл-кетоестер (25), бензальдегід (26) та трет-бутиламінкродонат, взяті в еквімолекулярних кількостях. Продукт конденсації (26) при цьому утворюється з виходом 85% у вигляді суміші діастереоізомерів. Після демаскування (26) дає спирт (27), наступне окиснення якого приводить до очікуваного похідного 2-піридил- α -аланіну (28) [7] (схема 9).

Вихідний кетоестер (25) було синтезовано взаємодією альдегіду (5) з трет-бутилдіазаоацетатом у присутності $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ [16] (схема 10).

Таким чином, використання альдегідів (1) і (5) у класичних реакціях Біджінеллі та Ганча приводить до α -амінокислот з різними гетероциклічними замісниками. Проте, не менш важливими виявилися ці та інші похідні оксазолідину у синтезі складніших за структурою і дуже важливих за

медико-біологічними властивостями С-гліцидил- α -амінокислот (С і D), які теж є гетерилзаміщеними α -амінокислотами (ГАК), але уже піранового ряду і С-ізостерами, наприклад, галактозил-О-серину (А) та аспарагіну (В) (схема 11).

Ці амінокислоти (структури А, В) входять до складу природних глікопептидів, відіграючи важливу роль функціонального та інформаційного характеру як у самих клітинах, так і у міжклітинних взаємодіях, і є компонентами багатьох лікувальних засобів. Їх переважне розташування на поверхні клітини, необхідне для реалізації визначеної функції, водночас робить такі блоки вразливими до дії ферментів та кислот. Т-клітини, виконуючи свою імунізаційну функцію, спрямовану на знешкодження чужих антигенів, іноді, не зупиняючись на цьому, чомусь атакують і клітини власного організму, в першу чергу, руйнуючи -О- та -NHCO-з'єднувальні ланки, що призводить до відщеплення цукрових залишків, руйнування глікопептидних ланцюгів та виникнення внаслідок

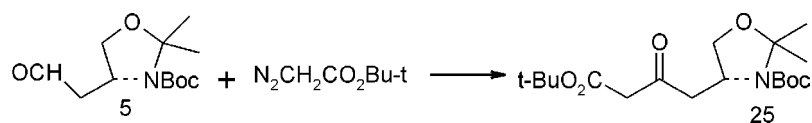


Схема 10

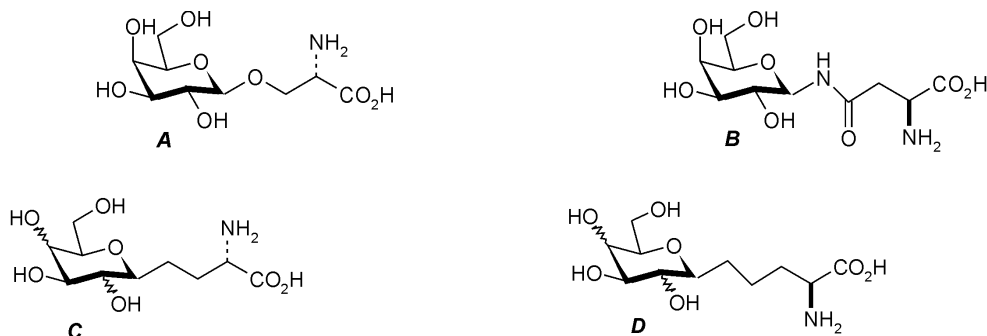


Схема 11

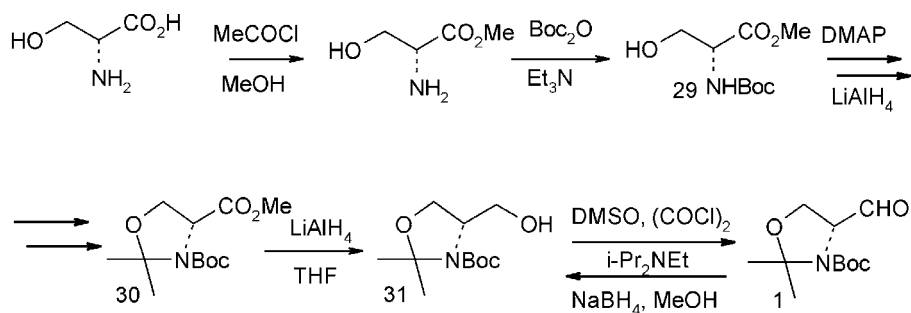


Схема 12

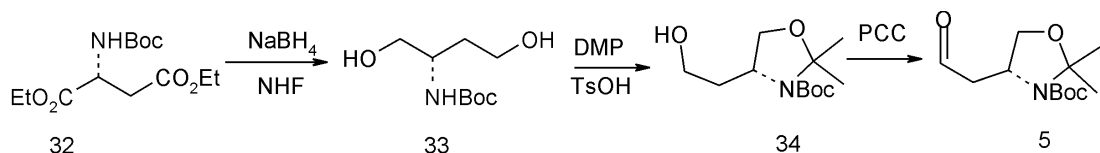


Схема 13

цього аутоімунних захворювань — діабету, ракових метастазів, хвороби Альцгеймера, артритів та ін. [17]. Щоб запобігти цьому і знайти необхідні для лікування засоби, увагу дослідників було зосереджено на створенні стабільних С-ізомерів (структури С і D), замінивши -O- та -NHCO-ланки на метиленову та етиленову [11]. Для дизайну таких ізомерів виходили із похідних природних моноцукрів (галактоза, глюкоза, маноза), у структуру яких вводяться певні реакційні центри, необхідні для сполучення з відповідними амінокислотними блоками. Як буде показано нижче, найбільш придатними амінокислотними блоками для синтезу ізомерів (С) та (D) теж виявилися похідні ізоксазолідинів з необхідними для такого сполучення реакційними центрами у замісниках. У першу чергу — це уже згадувані N-оксазолідиніальдегіди (1) та (5), а також деякі інші похідні амінокислот, що мають у замісниках винільні, алільні, ацетиленові та інші реакційні групи. Практично всі ці речовини є малодоступними, і їх синтез заслуговує на окрему увагу.

1. Синтез функціональнозаміщених оксазолідинових блоків для дизайну ГАК

Найпоширенішим реагентом, який часто застосовують у синтезі ГАК, є альдегід Гарнера (1). У більшості випадків його одержують із природного L-серину [8, 18] за схемою 12.

Варто відзначити, що тільки застосування діізопропілетиламіну на останній стадії окиснення дало можливість одержати альдегід Гарнера з високим виходом (до 85%) та високою енантіомерною чистотою (96-98% ee) [19]. Застосування інших основ (Et₃N) дає гірші результати [18]. Альдегід (5) — гомолог альдегіду Гарнера було одержано відновленням N-Вос-захищеного діетилестеру аспарагінової кислоти (32) борогідридом натрію, подальшою циклізацією (одночасний захист -OH та -NH-груп) діола (33) 2,2-диметоксипропаном (DMP) до гідроксietилдиметилноксазолідину (34), окиснення якого піридинхлорхроматом (PCC) і дає альдегід (5) з високою енантіомерною чистотою, заданою вихідним діетиласпаратом [9] (схема 13).

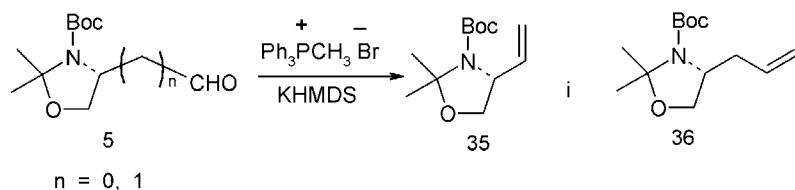


Схема 14

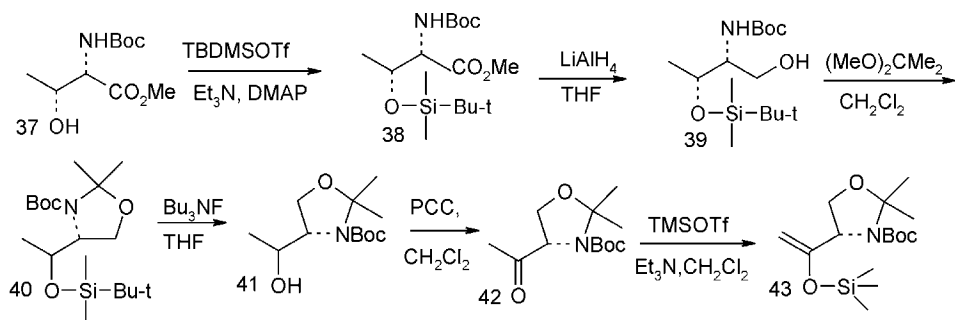


Схема 15

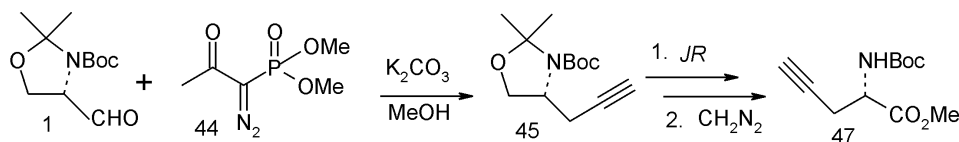


Схема 16

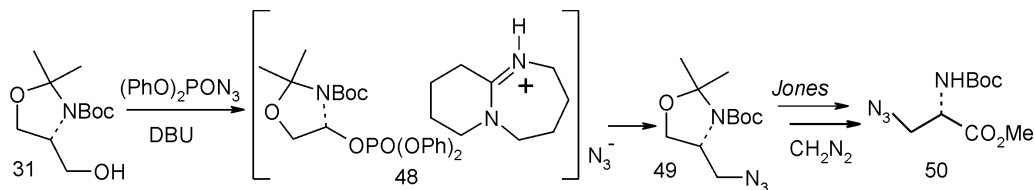


Схема 17

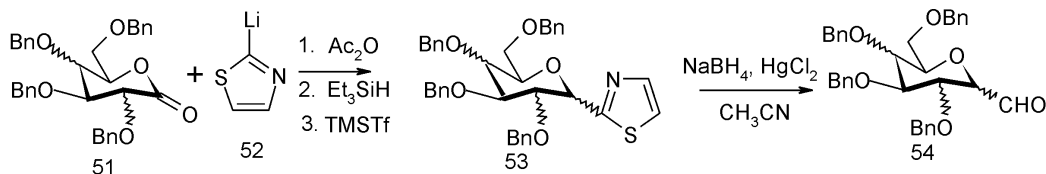


Схема 18

Іншими похідними оксазолідину, що знайшли застосування у синтезі ГАК, є *N*-*Boc*-захищені 5-вініл- (35) та алілоксазолідини (36). Зручним методом одержання цих речовин з виходом до 90% є взаємодія альдегідів (1) та (5) з метилтрифенілфосфонійбромідом (фосфоїлідом) у присутності гексаметилдисилазиду калію (KHMDs) [20] (схема 14).

Для синтезу етиленового ізостеру галактозиласпарагіну (D) використовують триметилсиліловий етер вінілоксазолідину (43). Його отримують силілуванням за допомогою TMSOTf [21] 5-ацетил-*N*-*Boc*-2,2-диметилксазолідину (42), одержаного внаслідок багатостадійного перетворення метил-*N*-*Boc*-L-треоніну (37) [22, 23], за схемою 15.

Широко застосовується у синтезі ГАК ацетилензаміщений оксазолідин (45), що отримується реакцією фосфонату (44) з альдегідом Гарнера (1) [24] (схема 16).

У деяких випадках перед застосуванням у синтезі пропаргілоксазолідин (45) перетворюють на похідні 3-ацетиленіл- α -аланіну (47).

Цікавими реагентами для синтезу ГАК є азидометилксазолідин (49) та метиловий естер *N*-*Boc*- β -азидогліцину (50), що одержують складним перетворенням серінолу (31) [25] (схема 17).

Одержані амінокислотні блоки (1, 5, 35, 36, 42, 43, 45, 47, 49, 50) використовуються для дизайну ГАК сполученням їх з спеціально синтезованими цукровими блоками.

2. Синтез цукрових блоків для дизайну гліцидил- α -амінокислот

Найбільш перспективними для синтезу цукровмісних α -амінокислот виявилися 6-формілзаміщені полігідроксипіранозиди (альдегіди), похідні як α -, так і β -галактози, глюкози та манози. Відомо багато способів одержання цих продуктів,

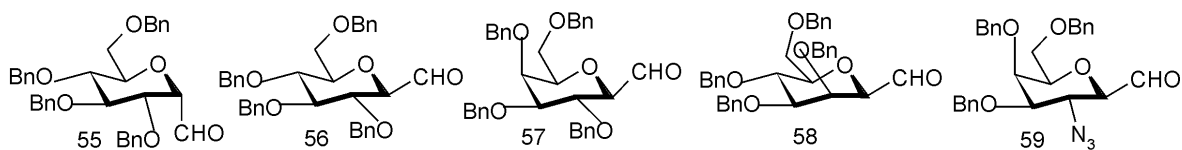


Схема 19

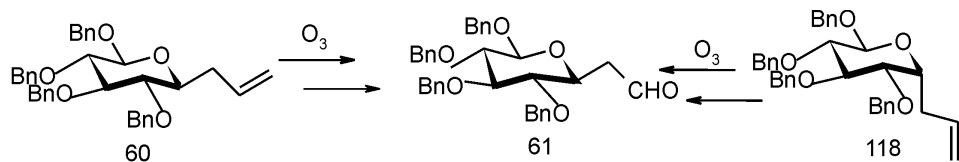


Схема 20

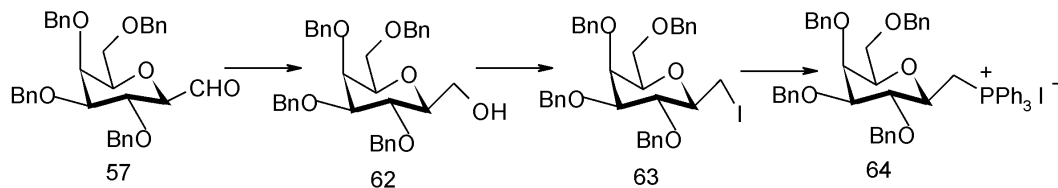


Схема 21

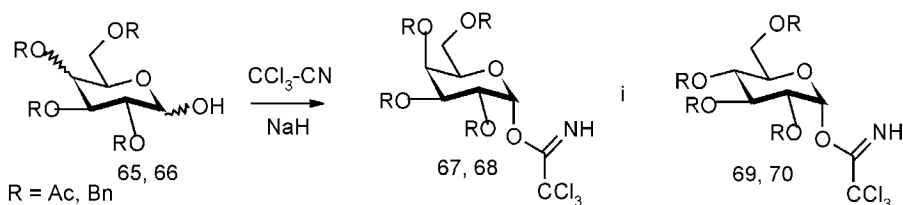


Схема 22

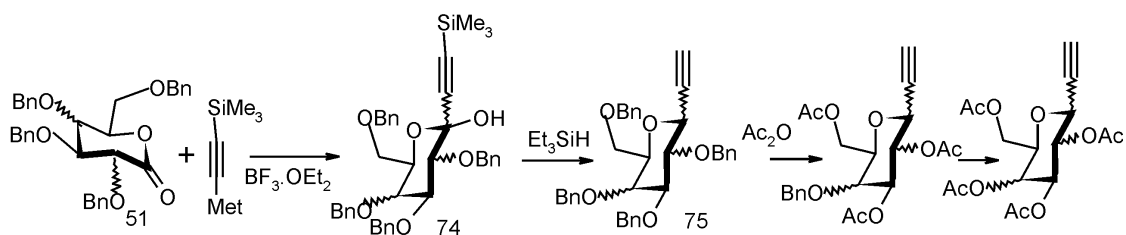
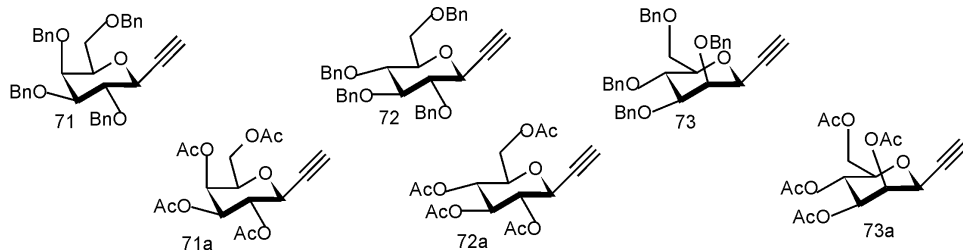


Схема 23

але для цього практично у всіх випадках виходили із 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-галакто-, D-глюко- та D-манопіранозиллактонів (51), у тому числі і за тiazольним методом Дондоні [26] (схема 18).

Цим способом було одержано ряд 2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-галакто-, -D-глюко-, -D-мано- та

2-азидо-3,4,6-три-О-бензилгалактопіранозил-1-форматів (55-59) з виходами 52-80% (схема 19).

Деякі цукроальдегіди (61) одержуються і озонолізом аліл-С-глікозидів (60) [27]. При цьому α -D-ізомери епімеризуються у більш стабільні β -D-ізомери (61) (схема 20).

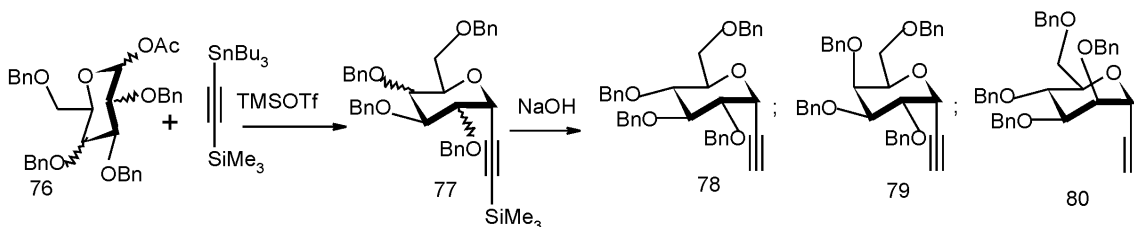


Схема 24

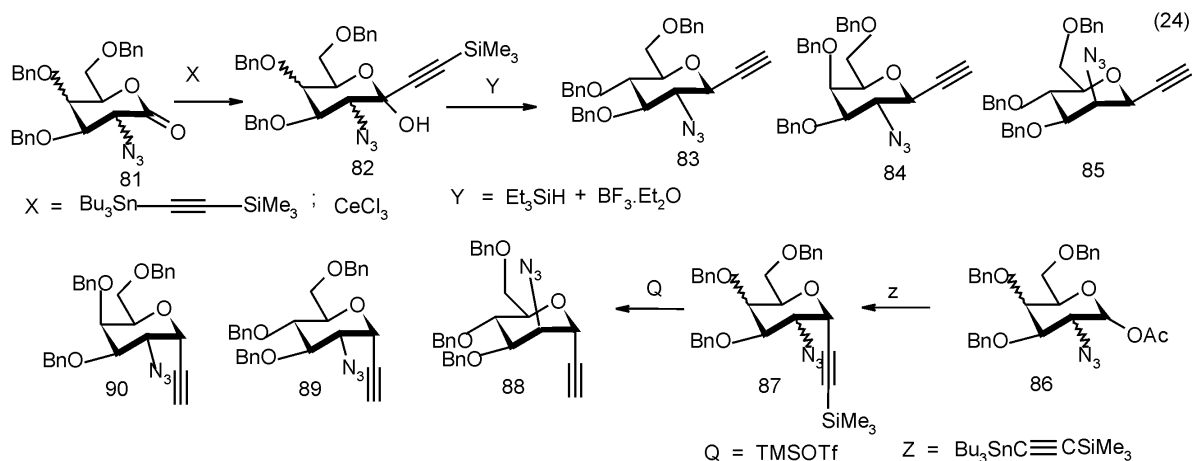


Схема 25

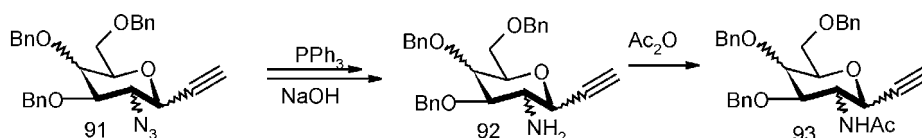


Схема 26

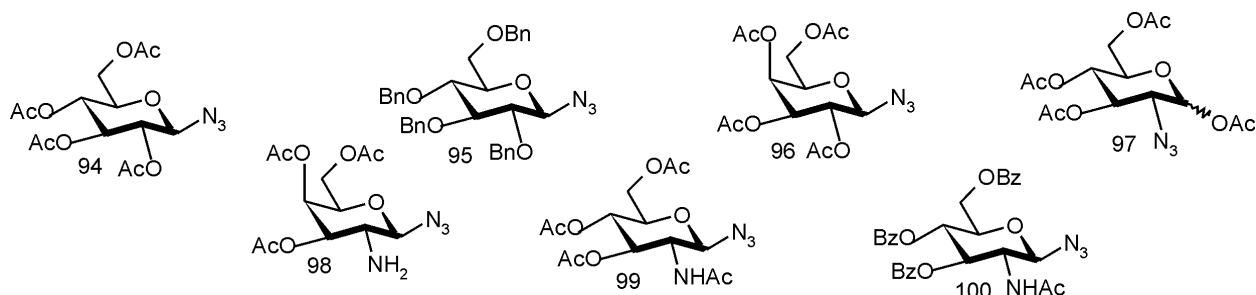


Схема 27

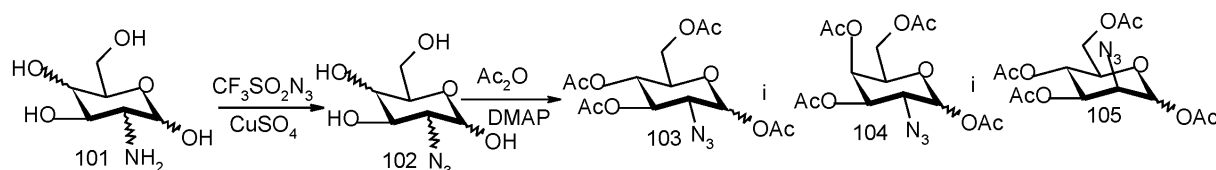


Схема 28

Альдегіди (57) можуть застосовуватися для синтезу ГАК як у чистому вигляді, так і після перетворення їх на більш ефективні трифенілфосфонієві солі (64) [28, 29] (схема 21).

Іншими перспективними прекурсорами для синтезу ГАК виявилися *O*-захиснені α -галакто- (67, 68) і α -глюкотрихлорацетимідати (69, 70), отримані із відповідних моноцукрів (65, 66) та трихлорацетонітрилу [30, 31] (схема 22).

Широко застосовуються у синтезі ГАК і ацетиленілглікопіранозиди (71-73), які одержують із відповідних цукролактонів (51) та триметилсиллацетиленідів цезію або літію [32, 33] (схема 23).

Bn-*O*-захисні групи легко замінюються на ацетатні, якщо ацетилювання проводити у присутності $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$ (схема 23). Для синтезу α -ізомерів (78-80) зручніше виходити із 1-ацетокси моногліцидів (76) [34] (схема 24).

Оскільки багато природних глікопептидів мають у своїй структурі 2-ацетамідо-2-дезоксигліцидиловий залишок [17], то доцільно було створити і синтетичні ізостери таких амінокислот або хоч прекурсори для їх синтезу. Для цього використовуються, власне, ті ж самі реакції, що уже розглядалися при синтезі ацетилензамішених β - та α -глікозидів (схеми 25, 26), виходячи із лактонів (81) та ацетилглікозидів (86), одержаних практично з кількісним виходом при окисненні за допомогою РСС відповідних 2-азидо-2-дезоксальдопіраноз.

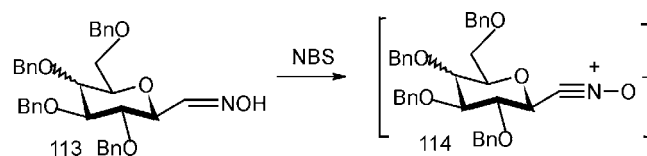


Схема 31

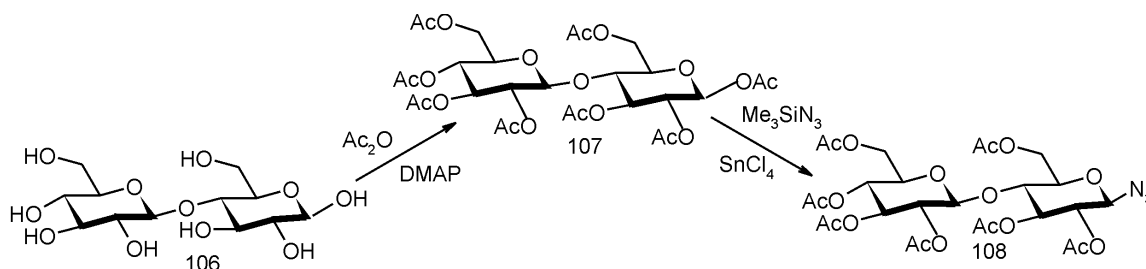


Схема 29

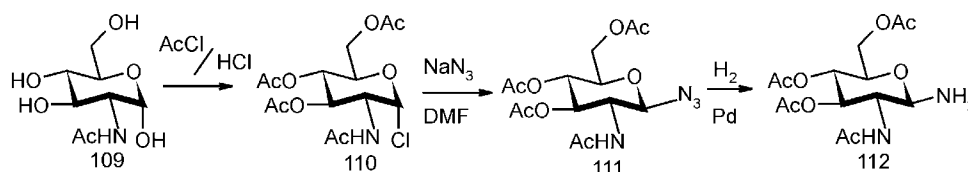


Схема 30

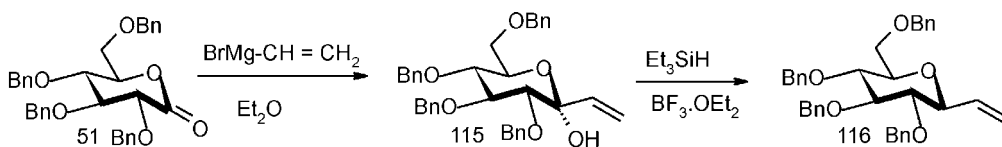


Схема 32

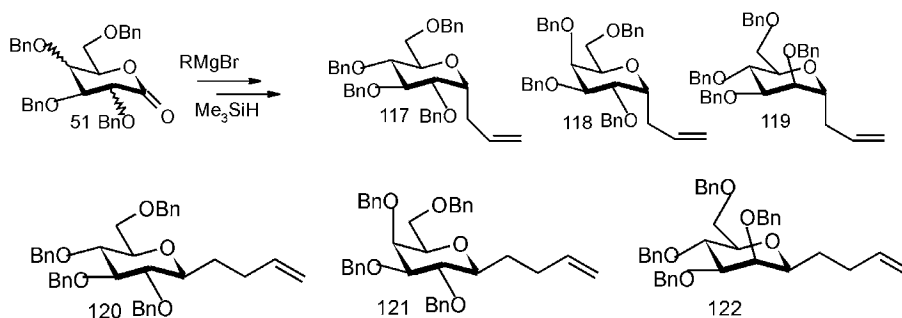


Схема 33

Внаслідок цього було синтезовано β- (83-85) та α-азидоглікозилацетилену (87-90) [35] (схема 25).

Азидогрупи у цих сполуках легко перетворюються на відповідні 2-ацетамідні за реакцією Штаудингера [36] з наступним гідролізом імінофосфоранових інтермедіатів та ацетилюванням [37] (схема 26).

Власне азидосахариди через високу реакційну здатність азидогрупи також є перспективними прекурсорами для синтезу ГАК, особливо похідні з азидогрупою біля першого атома вуглецю (94-100), синтез яких описано у роботах [38, 39] (схема 27).

Перспективними прекурсорами для синтезу азидів (103-105) є ацетоксигліцидилами (101), у яких аміногрупа під дією трифлатазиду у присутності сірчанокислої міді замінюється на азидогрупу [40], а гідроксильні групи ацетилюють звичайним способом (схема 28).

Азиди дисахаридів (108) одержують безпосередньо з лактози після переацетилювання з наступною обробкою чотирохлористим оловом та триметилсилілазидом [41] (схема 29).

Цікавою є пропозиція одержувати гліцидилазиди (111), що вже мають у своїй структурі ацетаміногрупи [42] (схема 30).

Для синтезу ГАК можуть використовуватися і інші азотомісні похідні цукрів, наприклад, гліцидилнітрилокси (114), часто і без виділення їх у вільному вигляді (113) [43] (схема 31).

Останнім часом проводяться інтенсивні дослідження, спрямовані на застосування у дизайні ГАК реакції метатезису [44]. Синтез необхідних для реалізації цієї ідеї амінокислотних блоків з подвійними зв'язками у замісниках (35, 36, 43) було розглянуто у розділі 1. У цьому ж розділі основну увагу буде зосереджено на синтезі цукрових блоків, що мають С=С зв'язки у замісниках. Найпростішою за структурою сполукою цього ряду є 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-вініл-D-глюкозид (116). Його було синтезовано з виходом 59% при взаємодії вінілмагнійброміду з тетрабензил-D-глюколактоном (51) за схемою 32 [45].

Цим способом було синтезовано і вищі α- і β-гомологи: аліл- та бутенілглюко-, С-галакто-, С-манопіранозиди (117-122) [46], виходячи із лактонів (51) [47] та відповідних алкенілмагнійбромідів [48, 49] чи їх аналогів (схема 33).

Недавно було показано [50], що α-(тетра-О-ацетил)-бутиленгалактозид (128) можна синтезувати перетворенням алілгалактозиду (125) на пропіональ (127) [51] з наступним олефінуванням його метилтрифенілфосфонійбромідом за реакцією Віттіга [52] (схема 34).

Якщо ж аліл-(тетра-О-ацетил)-галактозид (125) обробити PdCl₂ в бензолі при кипінні, то він переходить у більш стабільний ізомер (126), що може в умовах СМ використовуватися замість

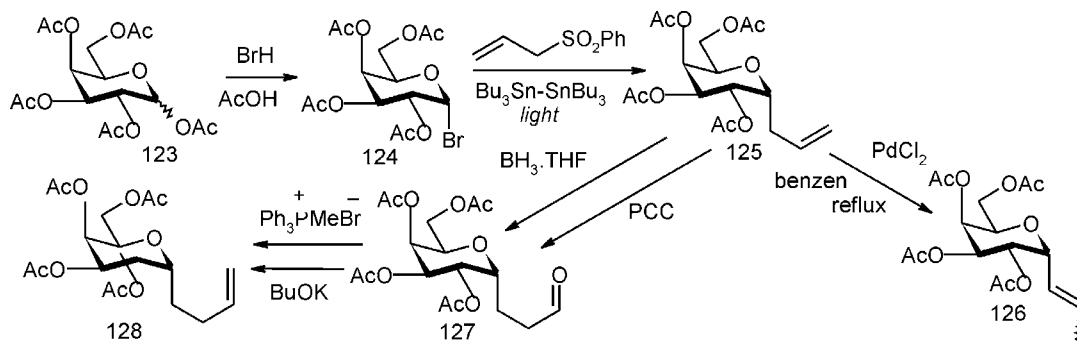


Схема 34

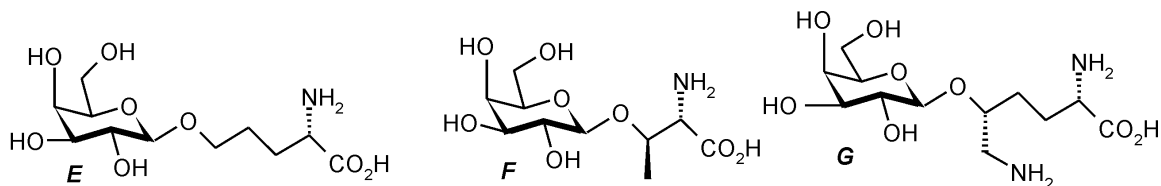


Схема 35

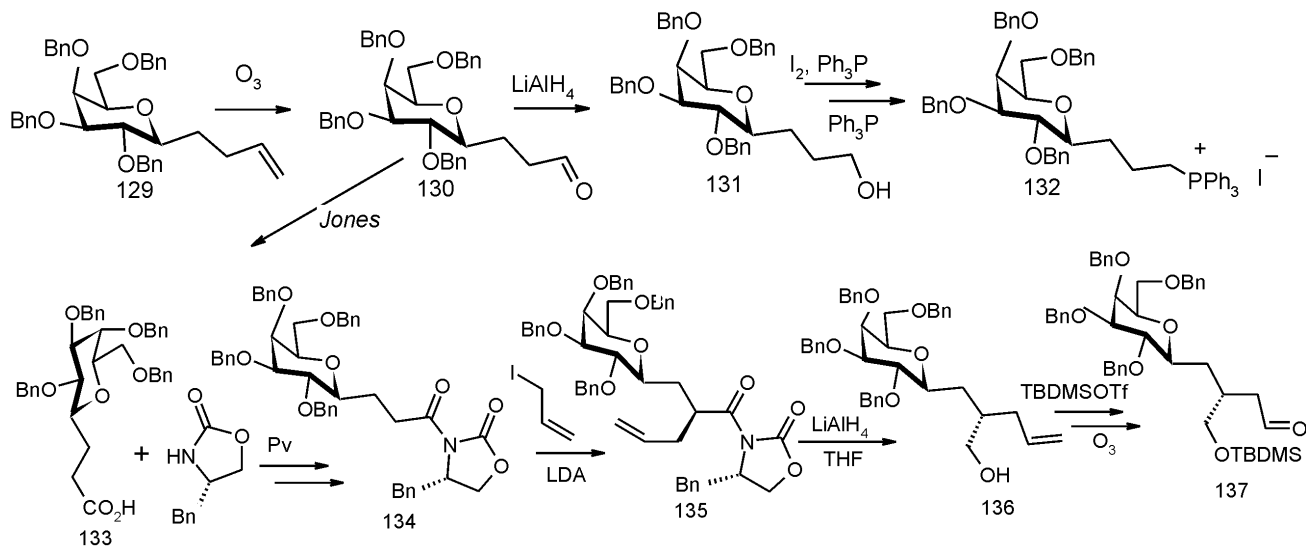


Схема 36

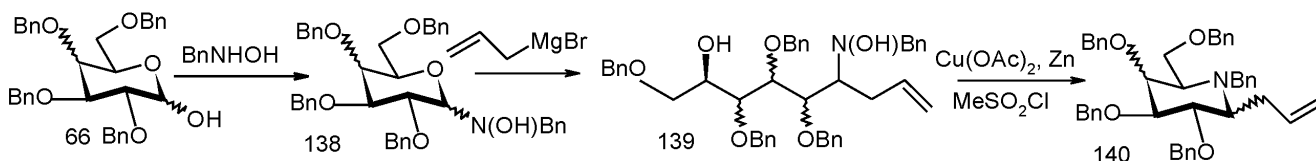


Схема 37

вінілгалактозиду. Вихідний алілгалактозид (125) синтезували із пентаацетату галактози (123) через заміну α -ацетоксигрупи на бром і наступним фотохімічним алкілуванням 1- α -бром-(тетра-О-ацетил)-галактози алілфенілсульфоном [53] (схема 34).

Розвиваючи цю стратегію, Густафсон зі спів. [54-56] показали, що тетра-О-бензил- β -галактозил-4-бутен-1 (129) є прекурсором для синтезу цукрових блоків, необхідних для дизайну С-ізомерів природних β -D-галактозилгідроксинорваліну (E), -треоніну (F) та -(5R,2S)-гідроксилізіну (G) [18, 57] (схема 35).

Синтез уже традиційно починали із алкілування тетра-О-бензилгалактолактону (51) реактивом Гріньяра (схема 33). Поступові багатостадійні перетворення галактозилбутену (129) дають з виходом 50-70% галактозилпропіональ (130), -пропанол (131), -трифосфонію йодид (132) [55], галак-

тозилпропіонову кислоту (133) [56], 2-аліл-3-галактозилпропанол (134) [57] та бутираль (137), за схемою 36.

Перспективними для синтезу ГАК є і похідні іміноцукрів, що мають біля аномерного атома вуглецю (1-С) замісники з кінцевими подвійними та потрійними С-С зв'язками. Загальну і досить складну стратегію синтезу таких С-іміноглюкозидів було розроблено А.Дондоні зі спів. [58]. Ця

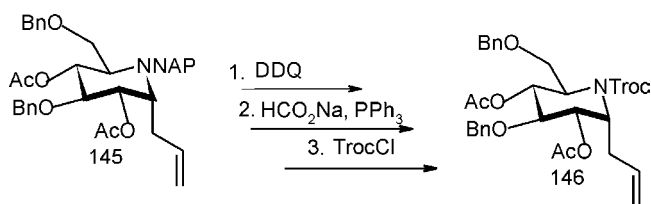


Схема 39

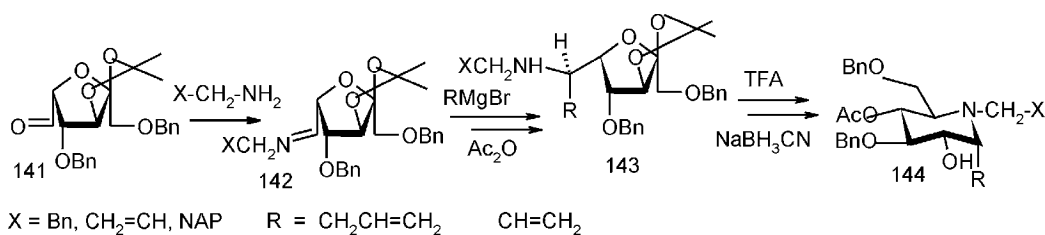


Схема 38

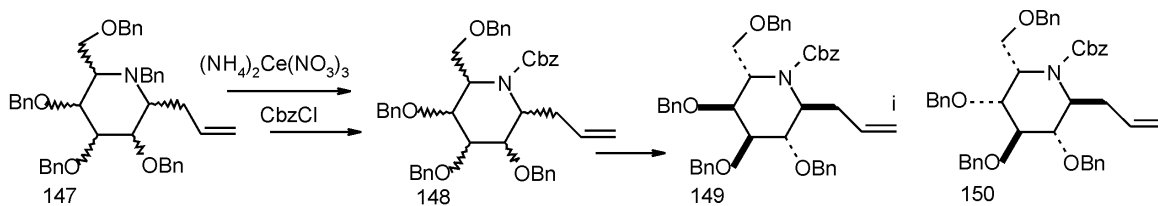


Схема 40

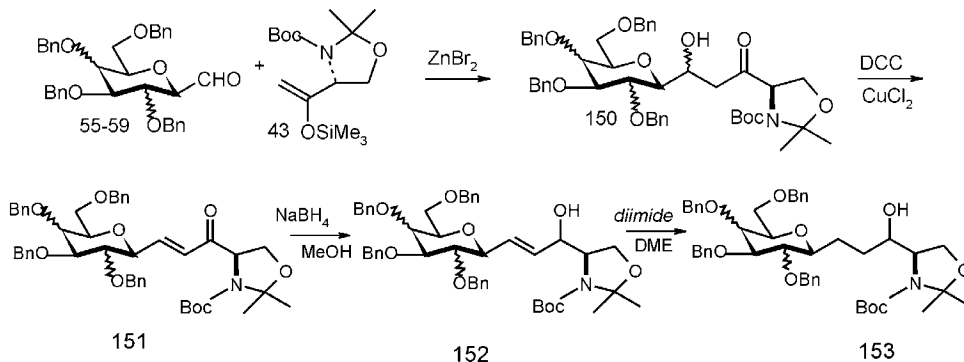


Схема 41

стратегія базується на взаємодії доступних моноцукрів, пентоз та гексоз з бензилгідроксиламіном при 110°C у відсутності розчинника. Одержані тетра-О-бензилглюкопіранозид-N-бензилоксими (138) утворюють, наприклад, з алілмагнійбромідом ацикличні ненасичені інтермедіати (139), подальша циклізація (дві стадії) яких і дає N-Вп-глікозиламіни (140) за схемою 37.

Вихід N-бензил-N-глюкозилгідроксиламінів (138) становить більше 80%, а тому і загальний вихід аліліміноглікозидів (140) значно вищий, ніж при синтезі цих продуктів іншим способом у присутності кислот Льюїса [59].

Варто відзначити, що аліл- та вінілазоцукри відносяться до С-заміщених 1-дезоксіноріміцинів і за своїми властивостями можуть стати основою для створення медичних засобів для лікування діабету, вірусних інфекцій, ракових метастаз та ін. [60]. Їх синтезували багатостадійним перетворенням сорбози (7-10 стадій) до альдегіду (141), основи Шифа (142) якого легко приєднують реагенти Грін'єра і далі (схема 38) дають похідні третинних циклічних амінів (144) з різними замісниками (-CH₂-X) біля атома азоту [61].

Ці замісники (CH₂X), особливо метиленафталіновий (NAP), можуть легко замінюватися іншими захисними групами, дозволяючи отримувати, наприклад, вініліміноглікозид (146) з більш придатною для синтезу ГАК захисною групою (Трос) [62, 63] (схема 39).

А.Дондоні із спів. [64] розробили простішу методику одержання вініл- та алілпохідних азоцукрів, використавши пряму заміну Вп-групи, наприклад, карбобензилоксигрупою (Cbz).Така заміна відбувається у присутності церійамонію нітрату хоч з невисоким виходом, але дозволяє використовувати для цього найдоступніші N-Вп-аміноцукри (148-150) (схема 40).

Практично всі розглянуті у цьому розділі похідні моноцукрів як і похідні оксазолідину (розділ 1) використовуються у дизайні (ГАК). Наступним завданням було вибрати найбільш оптимальні та зручні способи і умови сполучення цих амінокислотних та цукрових блоків у спільній структурі С-гліцидил-α-амінокислот.

3. Сполучення цукрових та амінокислотних блоків. Дизайн С-гліцидил-α-амінокислот

Принципово не має значення, яким способом будуть з'єднуватися у спільну молекулу цукрові та амінокислотні блоки. Важливим тут є тільки доступність цих блоків, їх енантіомерна чистота та особливо здатність зберігати цю чистоту у процесі подальших, як правило, багатостадійних і непротих перетворень.

Аналіз літературних даних [11] свідчить, що найпростішими за структурою та доступністю цукровими складовими для дизайну ГАК можуть бути 1-форміламінені галактози, глюкози, манози (альдегіди 55-59, 61) або продукти їх незначного пере-

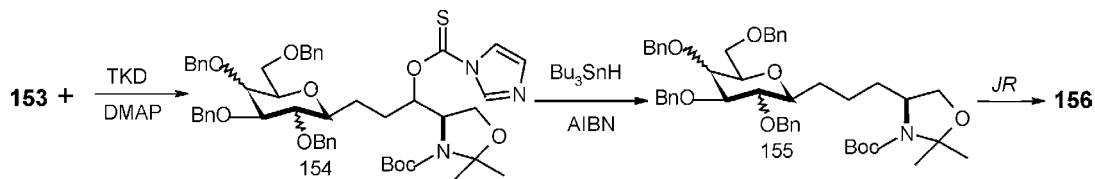


Схема 42

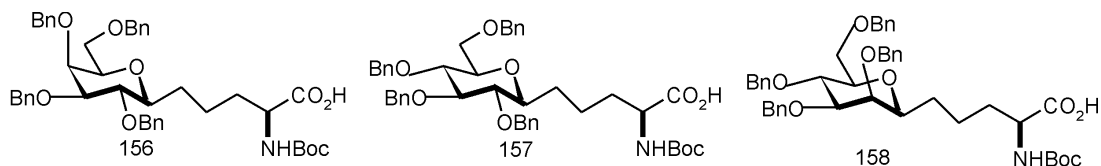


Схема 43

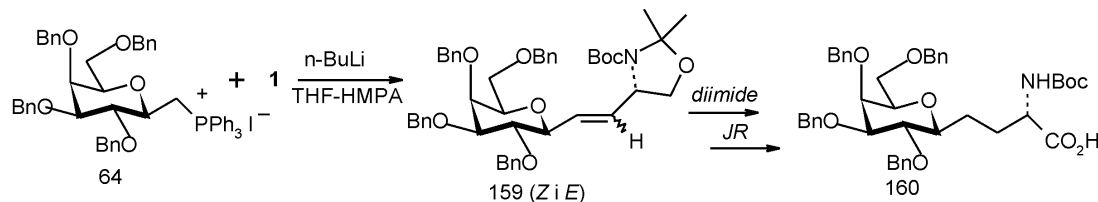


Схема 44

творення. Найбільш придатною для конденсації в одну молекулу похідних гліцидилальдегідів та оксидіазолінів було вибрано [22] уже класичну альдольну конденсацію Мукаїями [65], у відповідності з якою β -глікозилальдегіди (55-59) приєднуються до подвійного зв'язку *N*-Вос-вінілсилілоксазолідину (43). Реакція проходить у присутності бромистого цинку та MS. Одержаний альдоль (150) після обробки дициклогексилкарбодіімідом (DCC) у присутності CuCl_2 та MS [66] дає ненасичену карбонільну сполуку (148) з виходом 80%. Після послідовного подвійного відновлення NaBH_4 [67] та діімідом *in situ* ($\text{TsNHNH}_2 + \text{AcONa}$ далі — *diimide*) [68] утворюється гідроксилвмісний карбоніл (153) [22] за схемою 41.

Для відщеплення гідроксильної групи використовували класичний метод Бартона-МакКомбі (ВМК) [69], обробляючи (153) 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом (TKD) у присутності диметиламінопіридину (DMAP) з наступним відновленням трибутилстананом (Bu_3SnH). Одержані похідні 1-гліцидил-3-оксазолідинпропану (155) і є прекурсора-

ми, після окиснення яких утворюються *S*-ізомери β -гліцидиласпарагіну (156) за схемою 42.

Так, було одержано β -галакто-(156), β -глюко-(157) та β -манозо-*S*-ізомери (158) (D) глюкозил-*N*-аспарагінової кислоти (B) [22] (схема 43).

Якщо виходити безпосередньо із альдегіду Гарнера (1), то після взаємодії його з β -галактофосфонієвою сіллю (64) утворюється суміш галактозилетиленоксазолідинів, яка хроматографічно розділяється на чисті (*Z*-159) та (*E*-159)-ізомери з виходом, відповідно, 54 і 8%. Після їх відновлення (*diimide*) та наступного окиснення обидва ізомери дають з виходом більше 80% одну і ту ж *N*-Вос- β -галактозиламінокислоту (160) — *S*-ізомер галактозилсерину [28,70] (схема 44).

Раніше цим методом було одержано лише α -D-манопіранозил- CH_2 -серин [71].

Ефективним гліцидуючим агентом виявився тетра-*O*-бензил- α -галактозилтрихлорацетимід (67). При його взаємодії з силілованим етером (43), яка відбувається у присутності $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, виділено аномерні ($\alpha/\beta = 19:1$) кетони (161) і (162) з сумар-

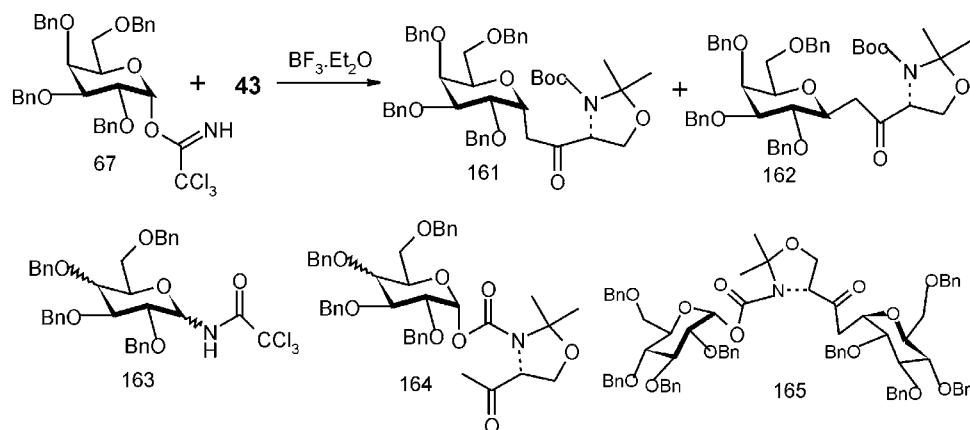


Схема 45

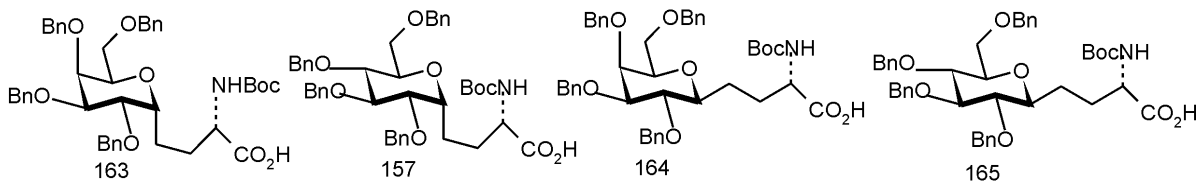


Схема 46

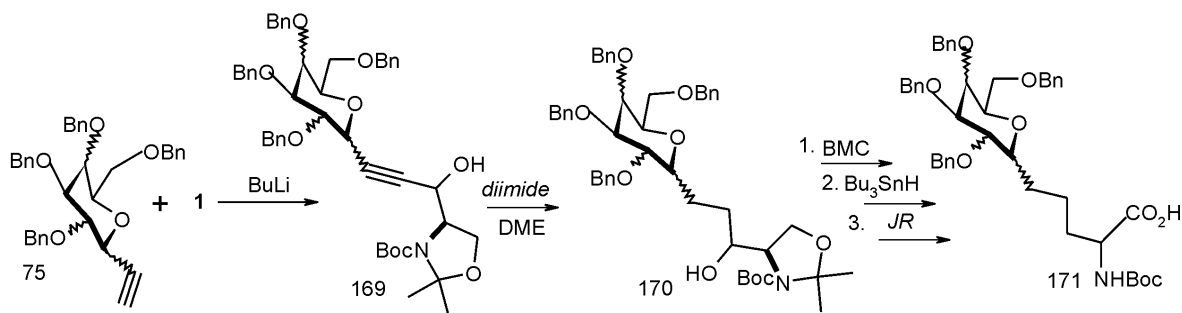


Схема 47

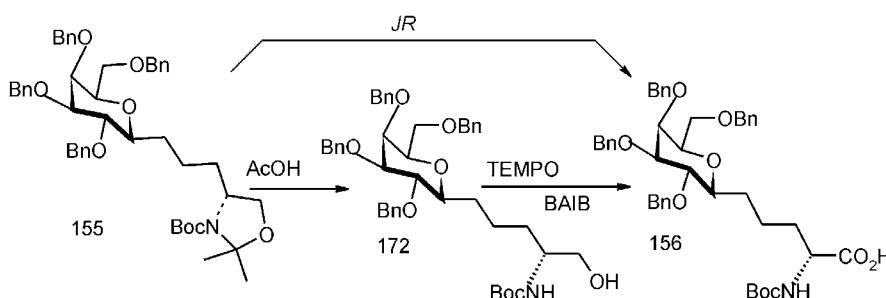


Схема 48

ним виходом лише 32% [23, 72]. Одночасно утворюються побічні продукти (163-165) (схема 45).

Якщо α -аномер (160) обробити BuLi, то перехід його у β -аномер (162) сягає 60%. Одержані аномерні кетони після їх відновлення, наступного відщеплення гідроксильної групи та окиснення за схемою 42 дають α - і β -тетра-О-бензил-С-галактозил-L-серини (166, 160) та α - і β -тетра-О-бензил-С-глюкозил-L-серини (167, 168) [23, 73] (схема 46).

Цікавим напрямком синтезу С-глікозил- α -амінопентанових кислот (171) є взаємодія метал-ацетиленіглікозидів (75) [74] з альдегідом Гарнера (1) [32] за схемою 47.

Перша стадія — приєднання літіацетиленіду до альдегіду Гарнера дає β -пропаргілкарбінол (169)

з виходом 68%. Відновлення потрійного зв'язку, відщеплення гідроксильної групи та демаскування амінокислотної групи проходять з виходами понад 85% уже відомими методами (схеми 40, 41).

Подальші дослідження [34, 35] показали, що застосування реагента Джонса дозволяє одержувати ГАК в одну стадію і з високим виходом (90%), тоді як постадійне розкриття оксазолідинового кільця і окиснення первинної гідроксильної групи в карбінолі (172) іншими окиснювачами (NaClO₂, TEMPO-BAIB), які застосовуються у хімії вуглеводнів [75], ускладнює синтез і приводить до зменшення виходу (60%) (схема 48).

За цією методикою синтезовано [35] ще ряд С-гліцидил- α -амінопентанових кислот (173-175) (схема 49).

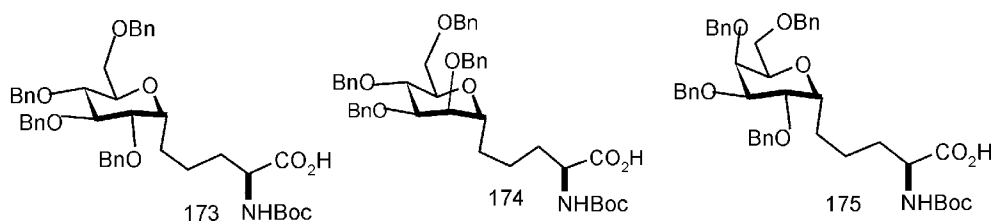


Схема 49

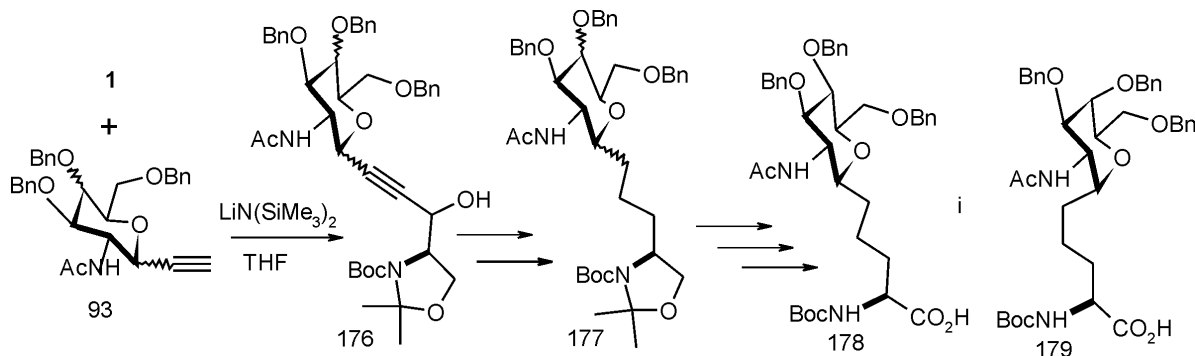


Схема 50

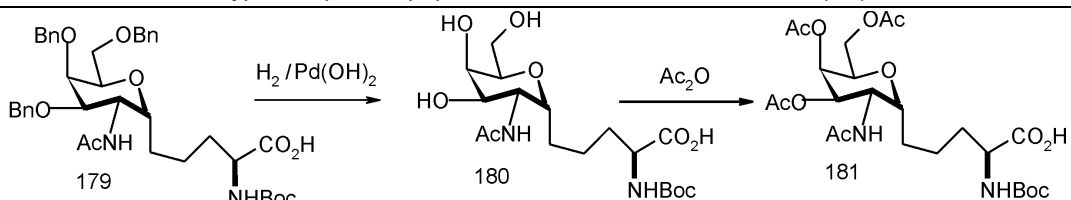


Схема 51

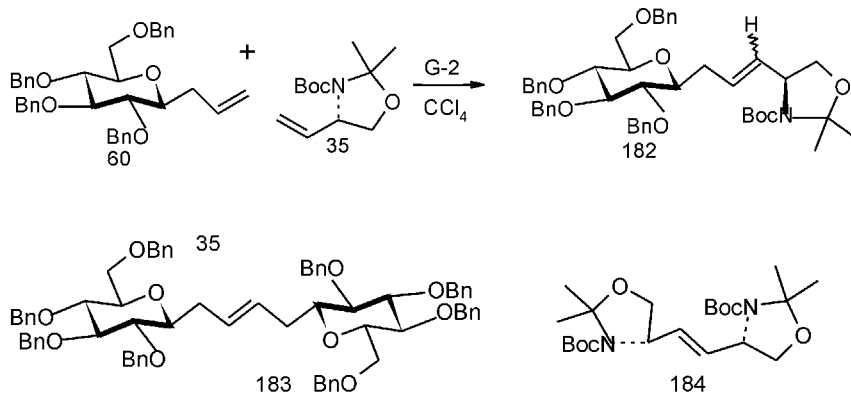


Схема 52

У тій же роботі [35] показано, що похідні 2-ацетиламіно- α -амінокислот (175, 176) цим методом можна синтезувати, виходячи із 2-ацетамідо-5-ацетиленілглікозидів (93), металуючи їх $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ перед взаємодією з альдегідом Гарнера з виходом лише 32 і 65% відповідно (схема 50).

Захисні Bn-групи в ізостері (176) можуть замінюватися на ацетильні (181) після гідрування на $\text{Pd}(\text{OH})_2$ та ацетилювання уже вільних гідроксигруп [32], наприклад, схема 51.

Варто відзначити, що реакція ацетиленідглюкозидів з альдегідом Гарнера (1) є майже універсальним методом одержання похідних С-гліцидил- α -амінокислот.

Дуже перспективною для синтезу ГАК є відносно нова реакція метатезису [44]. Ця реакція перехресного замикання кільця або “ring-closing

cross metathesis” (RCM) широко застосовується у хімії гетероциклічних сполук [76], тоді як реакція сполучення двох різних алкенів з утворенням нових ациклічних речовин (cross metathesis, CM) у хімії амінокислот використовується значно рідше і, головним чином, через її неселективність. При взаємодії двох різних алкенів завжди поряд з цільовими продуктами (CM) утворюються і побічні, тобто кожна ненасичена речовина, реагуючи сама з собою (самометатезис), дає пару нецільових алкенів [77] практично у рівних співвідношеннях, якщо реакцію проводити у присутності металоорганічних (Mo, W, Re та ін.) промоторів. Пошук промоторів, які дозволяють проводити CM селективно, успішно розвивається [78]. Очевидно, найбільшим успіхом у цьому напрямку було відкриття 1,3-димезитил-4,5-дигідроімідазол-2-ілдрутеній-

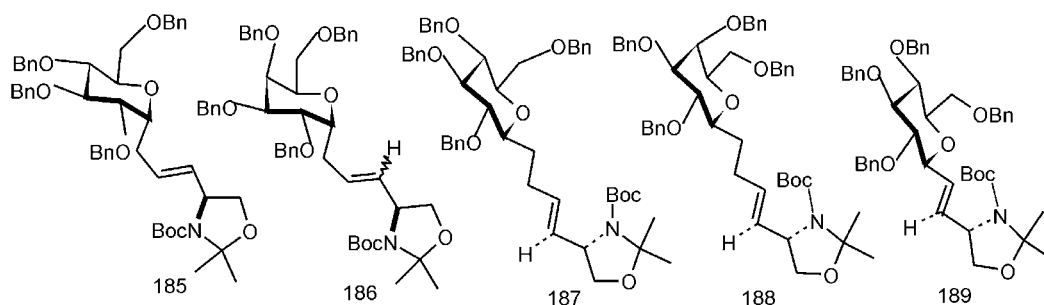


Схема 53

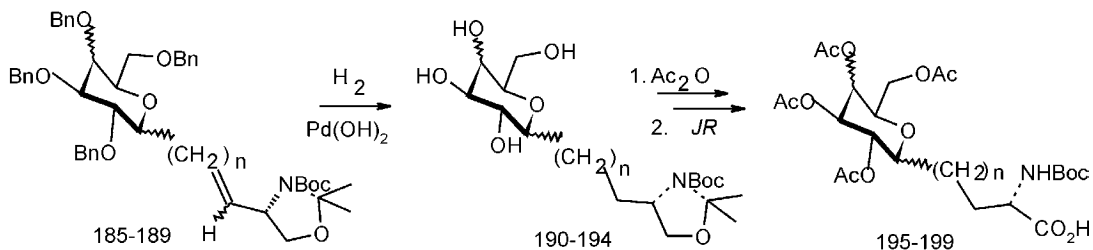


Схема 54

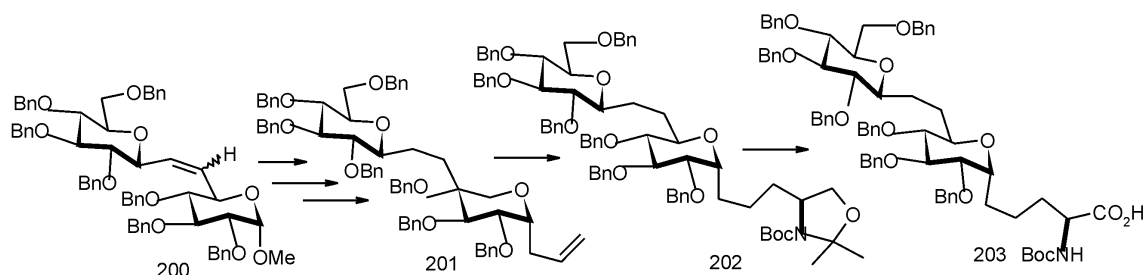


Схема 55

карбену (G-2) — катализатора чи промотора Граббса [79]. Так, із аліл-β-D-глюкопіранозиду (60) з 2 еквівалентами вінілоксазолідину (35) і 0,2 еквівалентами промотора (G-2) [80] було одержано суміш продуктів, із якої виділено очікуваний 3-(тетра-О-бензил)-глюкопіранозил-1-оксазолідин ілпропен-1,2 (182) з виходом 50%, біля 30% вихідного алілглюкозиду (60) і до 10% побічних продуктів самотетезису (183, 184) [46] (схема 52).

У цих умовах було синтезовано і ненасичені сполуки (185-189) (схема 53).

Вихід продуктів СМ становить 50-40%. Нижчий вихід (16%) алкену (189) пояснюють нестабільністю вихідного вінілглюкозиду (115) [81]. Для одержання β- та α-глікозиламінокислот (192-196) продукти метатезису (185-189) гідруванням на Pd(OH)₂ перетворювали на відповідні похідні насичених вуглеводнів (187-191), звичайним способом ацетилювали вільні гідроксильні групи та розкривали оксазолідинові кільця за схемою 54.

Амінокислоти (195-199) є С-етиленистерами (С і D) та аномерами О-галактозилсерину (А) та N-галактозиласпарагіну (В) і придатні для глікопептидного синтезу. Галактозил-α-амінопентанова кислота (195, n=2) показала позитивні результати при імунологічних дослідженнях [76].

Значний інтерес представляють і дисахарид-заміщені α-амінокислоти (203) теж синтезовані СМ [45] (схема 55).

Енантіомерночисті О-тетраацетильовані α-галактопіранозидаминокислоти (206, 207) з різною кількістю (n = 1, 2, 3) метиленових груп між амінокислотою та цукровою складовими було синтезовано [50] реакцією СМ галактозидалкенів (125, 128) з бензилестером L-вінілгліцину (204), що теж перебігає у присутності катализатора G-2, з подальшим уже традиційним перетворенням продуктів метатезису (205) (схема 56).

Бензилестер вінілгліцину (204) одержували декарбоксилюванням Cbz-NH-захисненої L-глутамінової кислоти [82]. Треба відзначити, що якщо галактозиламінокислоти (206, 207) при n = 1 і 2 одержують з виходом до 98%, то амінокислоти (212, n = 0) — лише сліди, очевидно, через стеричні перешкоди. Тому для синтезу цієї важливої для медико-біологічних досліджень амінокислоти довелося відмовитися від СМ і для з'єднання цукрових та амінокислотних блоків застосувати відомий метод олефінування за Горнер-Еммонсом [83], перетворивши попередньо α-алілгалактозид (125) озонуванням на галактозидоцтовий альдегід (208, схема 36). При взаємодії останнього

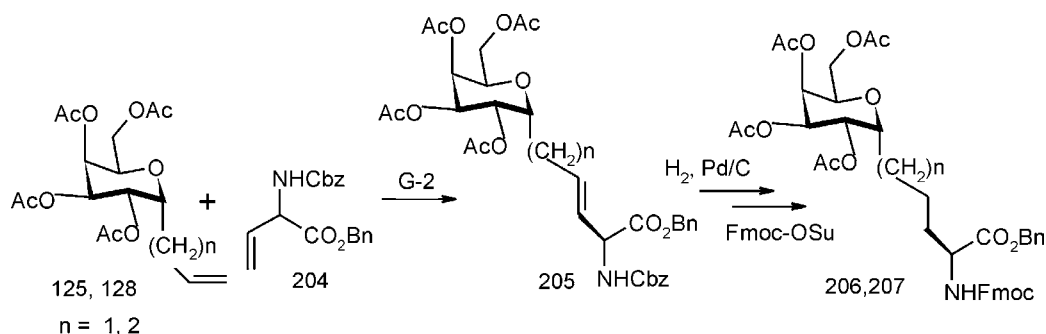


Схема 56

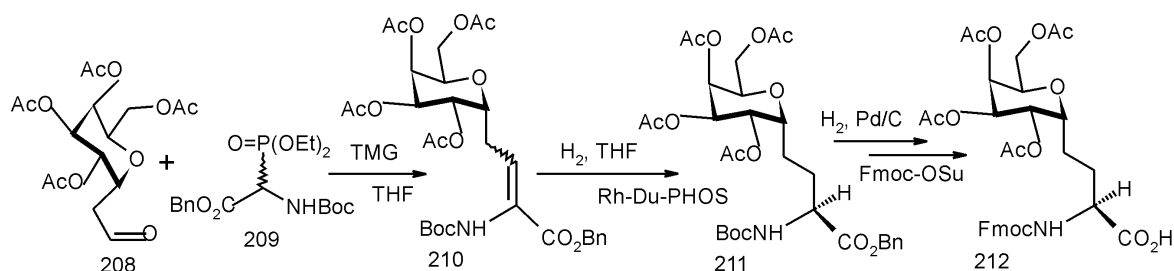


Схема 57

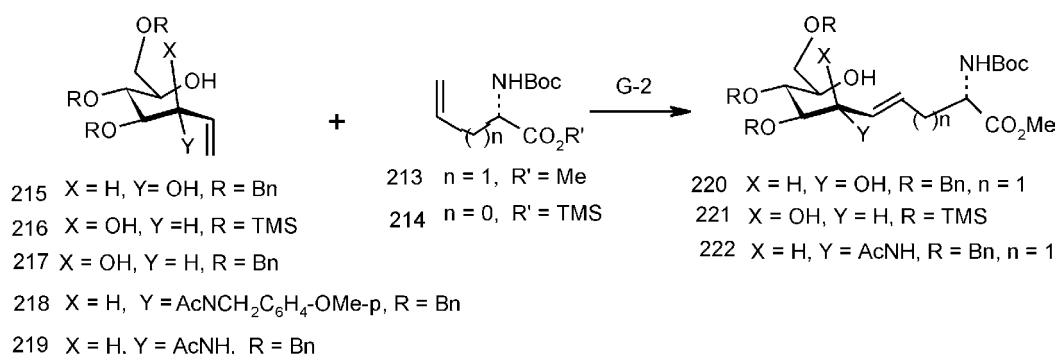


Схема 58

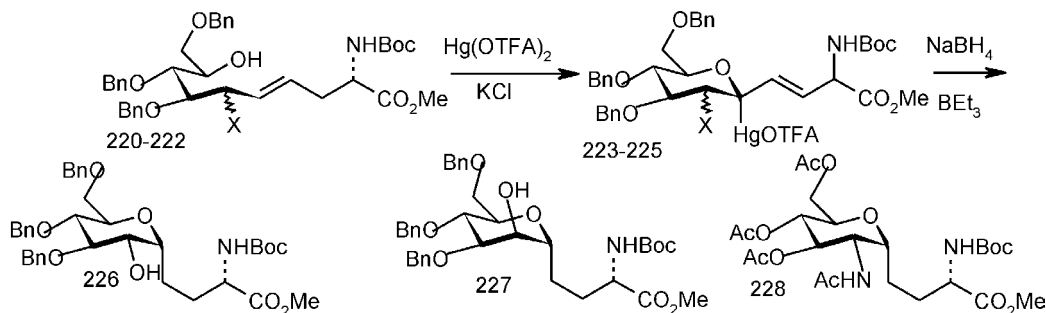


Схема 59

з фосфонатом (209) [84], що проходить у присутності тетраметилгуанідину (TMG), утворюється ненасичений інтермедіат (210). Несиметричне гідрування на родійфосфонієвому каталізаторі (Rh-Du-PHOS) [50, 85] та подальші уже традиційні перетворення (210) дають очікувану амінокислоту (212) з виходом 77%. Весь цикл перетворень показано на схемі 57.

Однак СМ має значно більші можливості для одержання ГАК, але для цього замість ненасичених похідних оксазолідину як партнерів у СМ застосовують естери α -амінокислот з кінцевими подвійними зв'язками. Це дозволяє в умовах СМ синтезувати ГАК практично з будь-якою довжиною проміжного вуглеводневого ланцюга [86, 87]. Особливо придатним для цього є використання у СМ аліл- та вінілгліцинів (213, 214) у парі з похідними ω -вінілполіпентанолів (215-219) — моноцукрів нециклічної структури [88], одержаних в одну стадію приєднанням дивінілцинку чи вініл-магнійброміду до 2,3,5-три-О-бензиларабіози [89].

Для цього як і у попередніх випадках СМ проводиться у присутності каталізатора G-2. Вихід ненасичених продуктів метатеєзису (220-222) становив біля 50% (схема 58).

Варто відзначити, що використання TMS-естерів (214, 216) дозволяє провести СМ більш селективно. Про вплив на СМ електронного чи стеричного факторів невідомо [90]. Під дією трифторацетату ртуті у водному розчині хлористого калію при кімнатній температурі ненасичені продукти СМ (220-222) циклізуються з утворення відповідних ненасичених інтермедіатів (223-225), які відновлюються NaBH₄ у присутності триетилбору (BEt₃) до α -глюко- (226) і α -манопіранозиламінокислоти (227) та до три-О-ацетил-2-ацетамідо- α -глюкоаміномаєльної кислоти (228) [88] (схема 59).

При СМ С-вінілгліцину з три-О-бензилглюкогептениолом (215) після уже традиційного перетворення утворюється глюкозилаланін (229) і L-С-(3-О-ацетил-4,5,7-три-О-бензилглюкозил)-аланін (230) після наступного ацетилювання (схема 60).



Схема 60

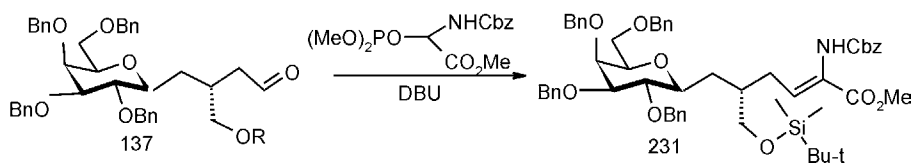


Схема 61

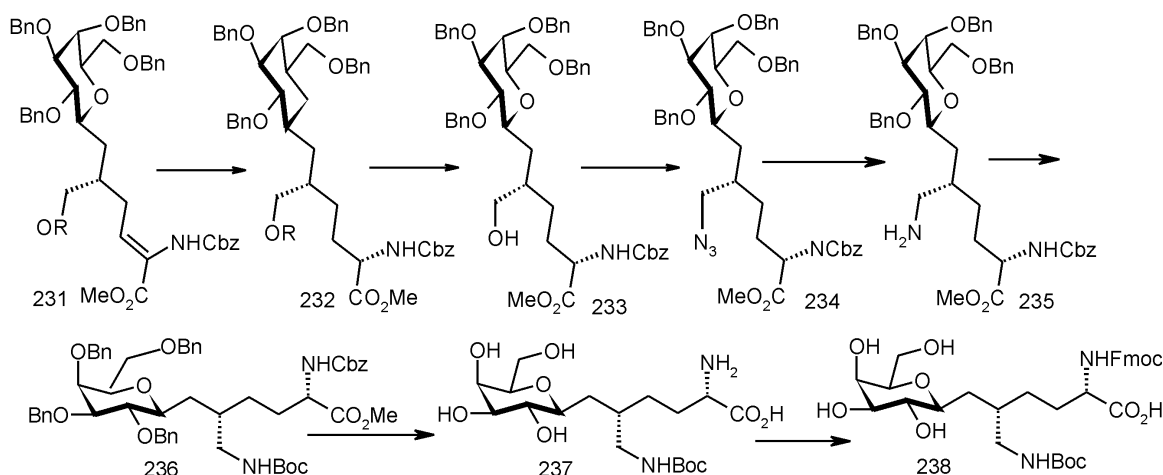


Схема 62

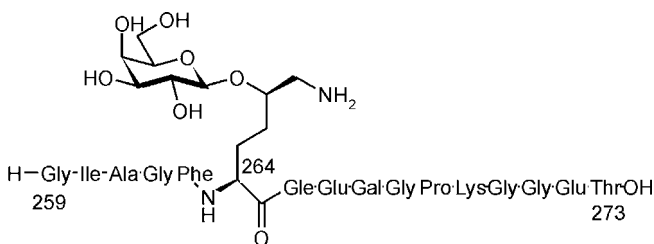


Схема 63

Із розглянутого матеріалу можна зробити висновок, що є декілька практично рівнозначних стратегічних підходів до дизайну ГАК, але у кожному конкретному випадку перевагу може мати той чи інший, зрозуміло, з урахуванням умов та особливостей. Так, нещодавно було повідомлено [56] про успішний стереоспецифічний синтез Вос- і Fmoc-захисненого С-ізомеру (F) природного β-D-галактозил-(5R,2S)-гідроксилізіну (E). Для цього прийшлося шукати інші підходи, так як ні спроба з'єднати традиційним способом альдегід Гарнера (1) з тетра-О-бензилоксигалакто-3-гідроксиметилпропіоналем (137), одержаним із бутену (129) (схема 36), ні використання як амінокислот-

ного блоку хірального морфоліну Вільямса [91] не дали позитивних результатів і тільки олефінування альдегіду (137) похідним фосфонілгліцину ((MeO)₂P(O)CH(NHCbz)CO₂Me) за методом Горнера-Еммонса [92] дозволило одержати енамід (231) як суміш двох ізомерів (Z/E = 98:2) (схема 61).

Для перетворення енамиду (231) на очікуваний С-ізомер амінокислоти (F) довелося детально вивчати всі стадії цього непростого синтезу. Було знайдено, що гідрування енамиду (231) краще проводити без попереднього відщеплення TBDMS-групи у пропанольному розчині на каталізаторі Барка, (1,2-біс[транс-2,5-дізопропілфосфолано]етан-RuBr₂) [93]. Уже насичений інтермедіат (232) утворюється при цьому з виходом 95%. Після відщеплення захисної групи дією TBAF в THF (233, вихід 94%), заміни гідроксильної на азидо-групу за реакцією Міцунобу та відновлення останньої (234) в умовах реакції Штаудінгера одержують інтермедіат (235) з вільною NH₂-групою (вихід 93%). Після цього, традиційно захистивши вільну аміногрупу (236) і знявши гідруванням на Pd(OH)₂ Bn- та Cbz-захисні групи, очікувана амі-

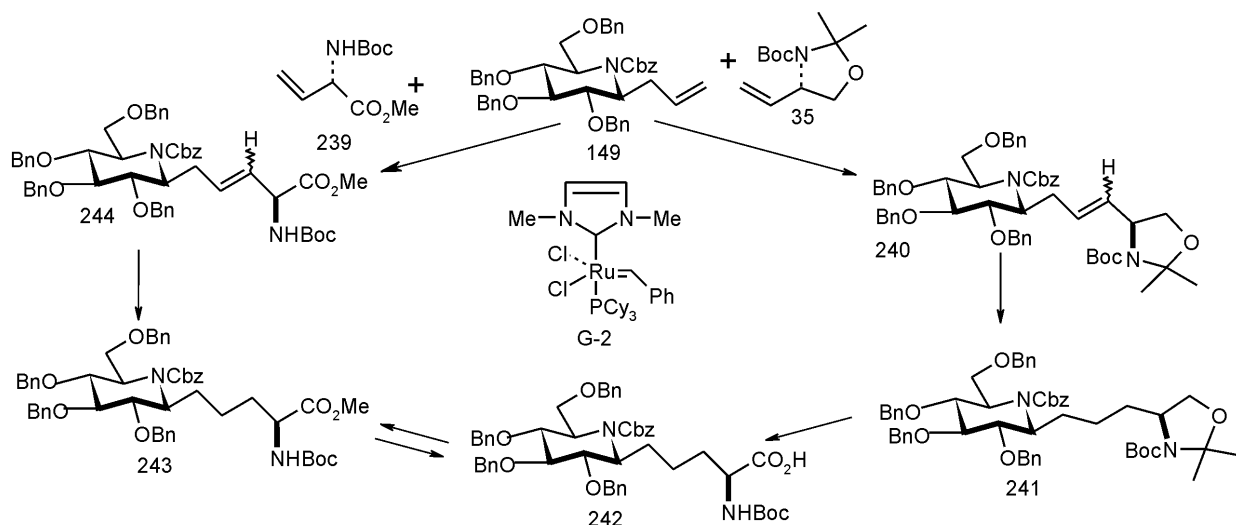


Схема 64

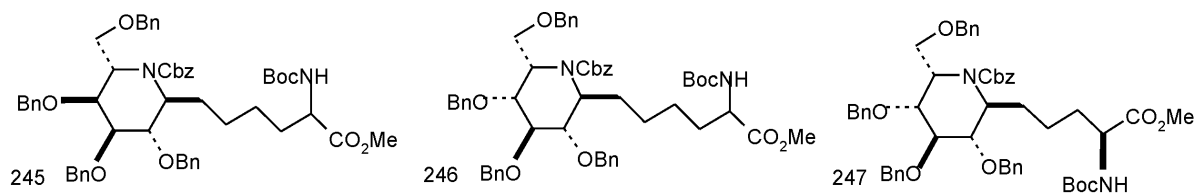
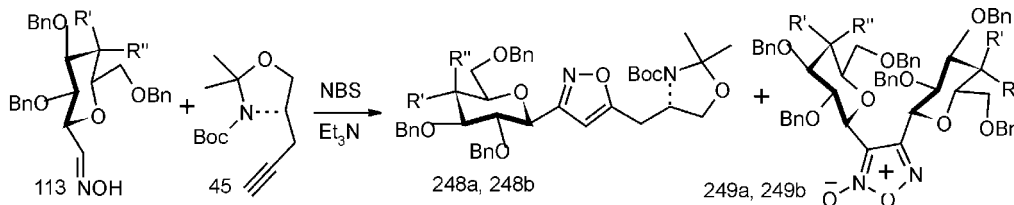


Схема 65



a) R' = H, R'' = OBn b): R' = OBn, R'' = H

Схема 66

нокислота (238) одержується з виходом 56% після наступного захисту α -аміногрупи дією Fmoc-OSu за схемою 62.

Сконструйований таким складним шляхом 5-(β -D-галактопіранозилметил)лізин (238) є N-Boc- та N-Fmoc-протектованим C-ізомером (F) природного галактозил-O-гідроксилізину (E), придатним для пептидного синтезу (236, 238). β -D-Галактозил-(5R,2S)-гідроксилізин (E) розглядається як важлива складова у структурі колагену. За даними молекулярно-біологічних та медичних досліджень [17] [94] руйнування колагену, обумовлене атакою T-клітин, очевидно, починається з ферментного руйнування найслабшого (-O-) зв'язку амінокислотного залишку (E), що призводить до розривання основного ланцюга між 263- та 264-тим амінокислотними залишками (β -D-галактозил-(5R,2S)-гідроксилізин) в епітопі C II 259-273 колагену (схема 63).

Останнє і призводить до виникнення і розвитку ревматоїдного артриту та ерозії кісток. Щоб запобігти цьому, пропонується замінити галактозилгідроксилізин (E) відповідним C-ізомером (F), синтез якого і описано вище (схеми 36, 61, 62).

Дуже перспективними для застосування в біології та медицині є так звані іміно- чи азоцукри. Їх майже одночасно було виділено із природної сировини і синтезовано [95]. Вони впливають на карбогідратні процеси у живому організмі, що відбуваються під впливом глікозидази, глікозилтрансферази, фосфорилази [96] та ін. ензимів,

включаючись у ріст, регулювання, розмноження та взаємодії клітин. Тому постійно зростає інтерес до створення більш стабільних ненатуральних іміноглікопептидів, у яких скомбіновано було б гідролітичну стабільність з високими біологічними властивостями. Про синтез таких амінокислот уже повідомлялося [97], але є побоювання, що цей метод придатний лише для синтезу суміші ізомерів. І щоб уникнути такої проблеми, особливо при використанні різноманітних азоцукрових блоків та подовженні проміжного вуглеводневого ланцюга, Дондоні зі спів. [64] вибрав реакцію CM [79] між двома, цукроїмним та амінокислотним блоками, що вже мають у своїй структурі замісники з C=C- зв'язком (134, 35, 235), за аналогією з синтезом похідних C-глікозиламінокислот (схема 53, 57). Однак, здійснити синтез іміноглікопіранозил- α -амінокислот у тих умовах не вдалось, і тільки подальший пошук привів до висновку, що продукти CM із задовільним виходом можуть утворюватися у м'якших умовах (температура — 40°C, CH₂Cl₂, 18 год) при великому надлишку (3 еквіваленти) вінілоказолідину (35) чи N-Boc-вінілгіцину (236) та збільшенні до 20% мольних Ru-карбену (G-2) [80]. Вихід продуктів метатезису при цьому досягає 40-50%. Надлишок вихідних компонентів реакції частково повертається (до 20%). Одержані ненасичені продукти CM (240, 244) представляють собою рівну суміш E- та Z-ізомерів і після відновлення за схемою 39 перетворюються на насичений прекурсор (241), із яко-

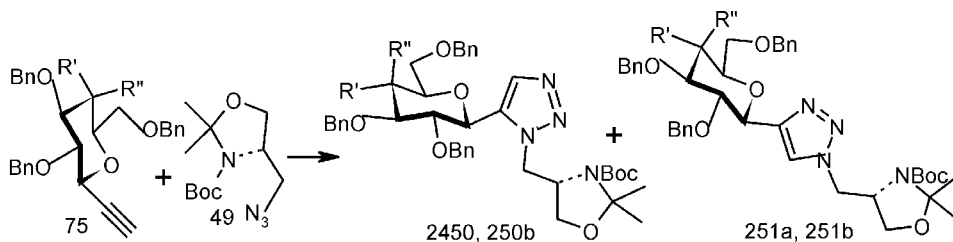


Схема 67

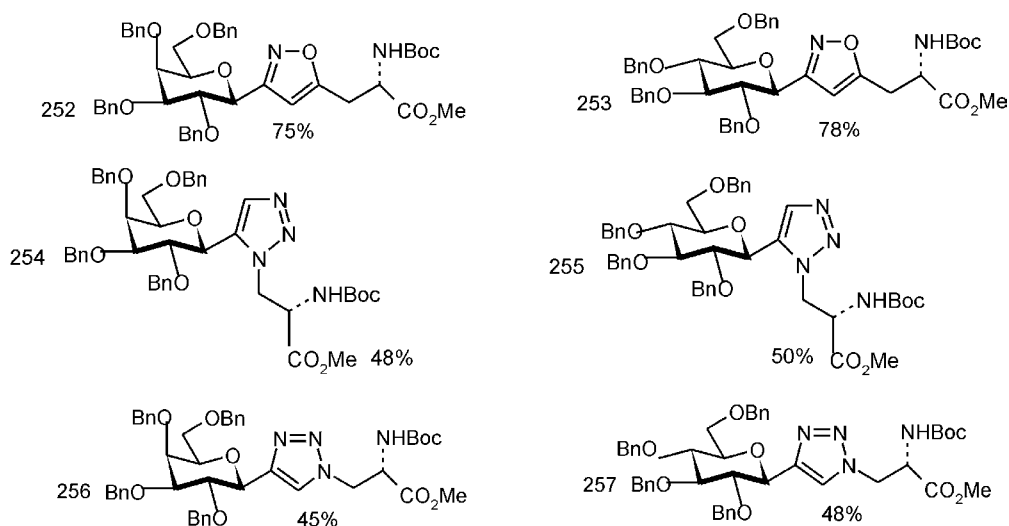


Схема 68

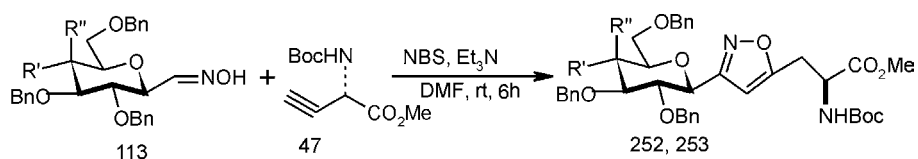


Схема 69

го після розкриття оксазолідинового кільця (JR) утворюється іміноглюкозиламінопентанова кислота (242) у вигляді одного енантіомеру [65] (схема 64).

Метилестер (243) цієї кислоти було отримано СМ вінілгліцину (239) у алілглюкозиліміном (149) чи естерифікацією. За цією схемою було одержано і такі гліцидиламінокислоти (схема 65).

Крім O- та N-зв'язаних глікопіранозид- α -амінокислот [11] у природі зустрічаються і відіграють важливу роль у життєвих процесах і цукровмісні α -амінокислоти з гетерокільцями у проміжних (між цукровою та амінокислотою складовими) ланцюгах, наприклад, C-манопіранозидтриптофан [98]. Тому дуже важливим видається створення синтетичних C-ізостерів амінокислот такого типу. Для вирішення цієї проблеми італійські вче-

ні зі школи проф. Дондоні [25] використали реакції 1,3-дипольного циклоприєднання [99] глікозилкоксонітрилів (113, 114) до потрібного зв'язку пропаргілімідазоліну (45). Це привело до утворення похідних глікопіранозид- α -амінокислот з проміжними оксазолідиновими кільцями (248a,b). Одночасно утворюються і побічні продукти (249a,b) (схема 66).

Якщо у цю реакцію вводити ацетиленіглікозиди (75) і азид (49), то по аналогії з даними [100] утворюється суміш 1,5- (250a,b) та 1,4-триазолів (251a,b) у співвідношенні 5:1 із загальним виходом 80%. Реакція у цьому випадку проводиться без розчинника при 120°C (схема 67).

Після деацетонування (248a-251b) та естерифікації були одержані [25] такі метилестери (схема 68).

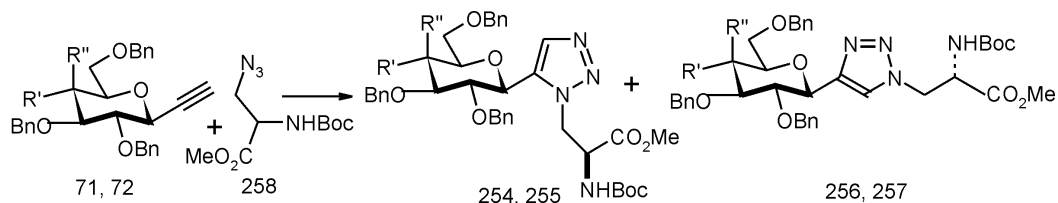


Схема 70

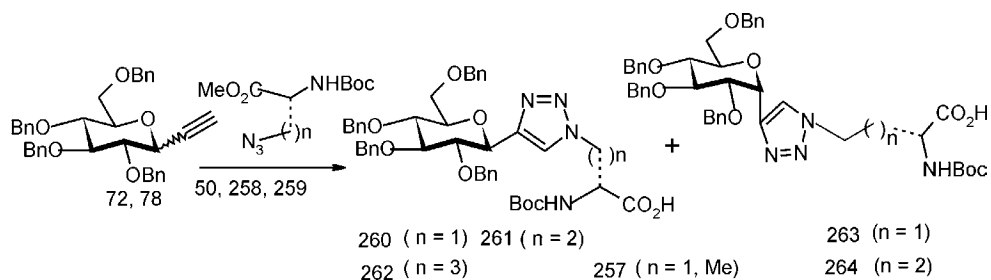


Схема 71

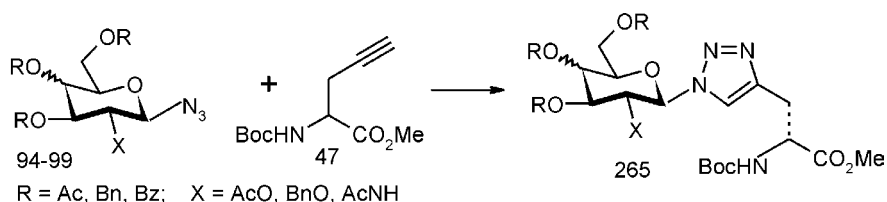


Схема 72

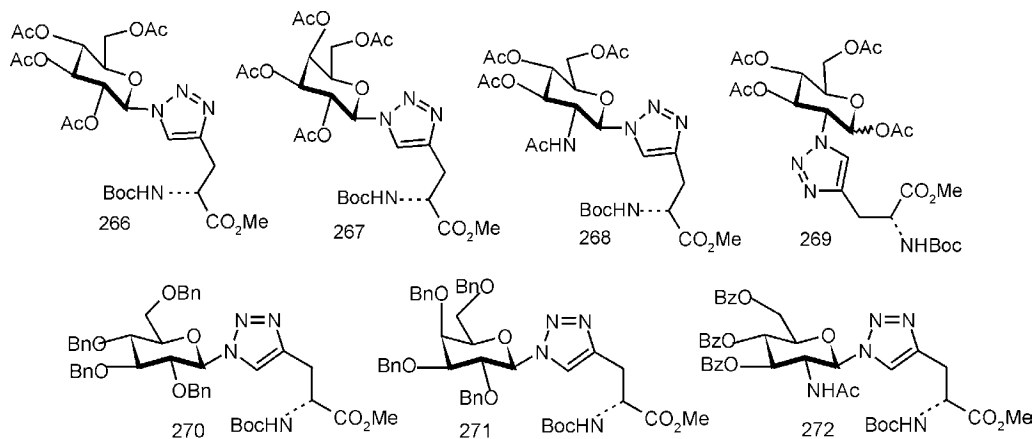


Схема 73

Дибензилювання естерів (252-257) з метою одержання тетрагідроксипохідних можна проводити гідруванням на $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Гетероциклічні ланки при цьому зберігаються. У цій же роботі показано, що синтез амінокислот (252, 253) можна дещо спростити, якщо у реакції з цукровими блоками (113) використати пропаргілгліцин (47) у середовищі ДМФ (схема 69).

При взаємодії цукроацетиленідів (71, 72) та β -азидоаланіну (258), взятих в еквівалентному співвідношенні, при температурі 120°C і без розчинника було одержано триазоли (254, 255) і (256, 257) з виходом 60% (схема 70).

Якщо реакцію проводити у присутності йодиду міді та DIPEA у толуолі та при кімнатній температурі, то утворюються лише продукти [3+2]-присоединення (254, 255) з виходом 80-82%. Розвиваючи цю стратегію, Куайперс із спів. [101] реакцією β - та α -ацетиленілглюкозидів (72, 78) з азидопохідними амінокислот (50, 258, 259) [102] синтезували

амінокислоти (260-262, 257, 263, 264) з виходом 60-73% (схема 71).

Цими авторами [101] показано, що така "click reaction" [102] дозволяє синтезувати з високим виходом і похідні 1,4-заміщених 1,2,3-триазолів (265), якщо виходити із β -азидів похідних глюкози (94, 95, 97, 99) і β -галактози (96, 98) та пропаргілгліцину (47) (схема 72).

Оптимальними умовами реакції є кімнатна температура і середовище 50%-ного трет-бутилового спирту у присутності 0,2 еквіваленту ацетату міді та 0,4 еквіваленту аскорбату натрію. У цих умовах метилові естери AcO - та BnO -захисених гліцидиленілтриазоліл- α -аланіну (266-272) отримані з виходом (88-98%) [101] (схема 73).

O -Бензоїльні захисні групи (272) знижують вихід до 30%. Цим способом одержано і естери амінокислот (273-275) з різною кількістю CH_2 -груп у проміжних ланцюгах, виходячи із похідних відповідних амінокислот (схема 74).

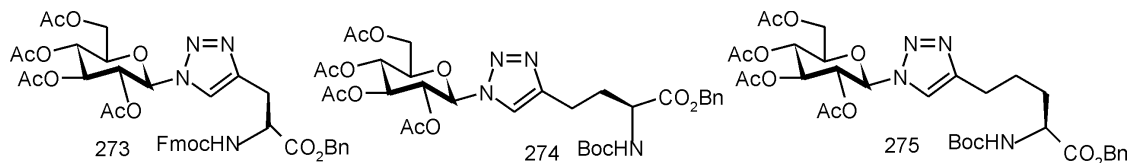


Схема 74

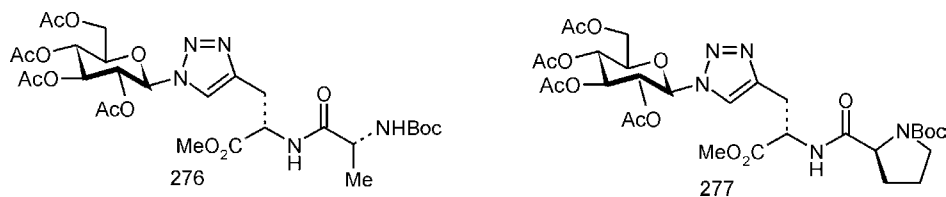


Схема 75

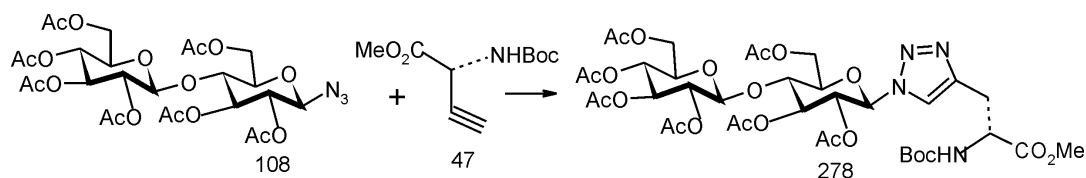


Схема 76

Якщо замість амінокислот у реакцію вводили дипептиди пропаргілліцину, наприклад, з L-аланіном та L-проліном, то з виходом біля 90% утворюються нові цукротриазоловмісні дипептиди (276, 277) (схема 75).

Аналогічно були одержані триазолозаміщені амінокислоти дисахаридного ряду, наприклад (схема 76).

Без сумніву, розглянутий вище матеріал свідчить, що розроблені стратегічні підходи до склад-

ного, багатостадійного синтезу непростих за структурою похідних енантімерно чистих цукровмісних амінокислот створюють перспективу широкого використання цих речовин у пептидному синтезі та створенні на їх основі нових медико-біологічних препаратів і високоефективних ліків [17, 50, 54, 55, 60, 94, 96, 102, 103]. Дослідження у цьому напрямку інтенсивно розвиваються.

Література

1. Танчук Ю.В., Кухар В.П. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, вип. 1 (13). — С. 3-27.
2. Adlington R., Baldwin J.T., Catterick D. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 2001. — P. 668-679.
3. Wasserman H.H., Long Y.O., Zhan R. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №18. — P. 3351-3353.
4. Hichcock R.B., Rahman Chazia, Young D.W. // *Org. Biomol. Chem.* — 2003. — Vol. 1, №15. — P. 2682-2688.
5. Biginelli P. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1993. — Vol. 23, №2. — P. 360-371.
6. Hantzsch A. // *Ann. Chem.* — 1882. — B. 215. — P. 1-9.
7. Dondoni A., Massi A., Minghini E. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №16. — P. 6172-6183.
8. Garner P.P., Park J.M. // *Org. Synth.* — 1992. — Vol. 70. — P. 18-26.
9. Kasander G.M., de Jesus R., Yuan A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №4. — P. 6172-6183.
10. D'Aniello F., Falorni M., Mann A. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1996. — Vol. 7, №4. — P. 1217-1226.
11. Dondoni A., Marra A. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №12. — P. 4395-4421.
12. Dondoni A., Massi A., Sabbutini S. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №20. — P. 6979-6994.
13. Kappe C.O. // *Tetrahedron*. — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
14. Jones R.C.F., Berthelot D.J.C., Iley J.N. // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57, №30. — P. 6539-6555.
15. Wang W., Cal M., Xiong C. et al. // *Tetrahedron*. — 2002. — Vol. 58, №36. — P. 7365-7374.
16. Dhavale D.D., Bhujbal N.N., Joshi P. et al. // *Carbohydrate Res.* — 1994. — Vol. 263 (2). — P. 303-307.
17. Dwek R.A. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96, №2. — P. 683-720.
18. Garner P., Park J.M. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 53, №2. — P. 2361-2364.
19. Dondoni A., Perrone D. // *Org. Synth.* — 1999. — Vol. 77. — P. 64-77.
20. McKillop A., Taylor R.J.K., Watson R.J. et al. // *Synthesis*. — 1994. — P. 31-33.
21. Rossi L., Pecunioso A. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №22. — P. 5285-5288.
22. Dondoni A., Massi A., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №36. — P. 6601-6604.
23. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №3. — P. 933-944.
24. Gallant P., D'Haenens L., Vandewall M. // *Synth. Commun.* — 1984. — Vol. 14, №2. — P. 155-161.
25. Dondoni A., Giovannini P.P., Massi A. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №17. — P. 2929-2932.
26. Dondoni A., Scherrmann V.-Ch. // *J. Org. Chem.* — 1994. — Vol. 59, №21. — P. 6405-6412.
27. Wong Y., Babirad S.A., Kishi Y.J. // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57, №2. — P. 468-481.
28. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *Tetrahedron* — 1998. — Vol. 54, №4. — P. 2827-2832.
29. Garegg P.J., Aammuelsson B. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1980. — P. 2866-2869.
30. Schmidt R.R., Michel J., Roos M. // *Lib. Ann.* — 1984. — №7. — P. 1443-1357.
31. Lemiux R.U., Ratcliffe R.M. // *Canad. J. Chem.* — 1979. — Vol. 57, №10. — P. 1244-1251.
32. Dondoni A., Mariotti G., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — Vol. 41, №18. — P. 3483-3487.
33. Lowary T., Meldal M., Hemboldt A. et al. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №26. — P. 9657-9668.
34. Isobe M., Nishizawa R., Hosokawa S. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 2665-2676.
35. Dondoni A., Marriotti G., Marra A. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №13. — P. 4475-4486.
36. Staudinger H., Meuer J. // *Helv. Chim. Acta*. — 1919. — Vol. 2. — P. 635-646.
37. Leteus C., Veyrieres A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1994. — P. 2647-2655.
38. Shiozaki M., Arai M., Macindoe W.M. et al. // *Chem. Lett.* — 1996. — №9. — P. 735-736.
39. Mizuno M., Shioir T. // *Chem. Commun.* — 1997. — P. 2165-2166.

40. Alper P. B., Hung S., Wong C.-H. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №34. — P. 6029-6032.
41. Alvarez R., Velazquez S., Sau F. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №24. — P. 4185-4194.
42. Lehnhoff S., Goedel M., Rarl R.M. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1995. — Vol. 34, №10. — P. 1104-1107.
43. Baker K. W., March A.R., Parsons S. et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58, №42. — P. 8505-8513.
44. Yet L. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №8. — P. 2963-3007.
45. Kraus G.A., Molina T. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №4. — P. 752-753.
46. Dondoni A., Giovannini P.P., Marra A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 2001. — P. 2380-2388.
47. Lewis M.D., Cha J.K., Kishi Y. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1982. — Vol. 104, №18. — P. 4976-4978.
48. Cipolla L., Nicotra F., Vismara E. // *Tetrahedron Lett.* — 1997. — Vol. 53, №17. — P. 6167-6170.
49. Zheng W., De Mattei J.A., Wu J.-P. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1996. — Vol. 118, №34. — P. 7946-7968.
50. Liu S., Ben R.N. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №12. — P. 2385-2388.
51. Ben R.N., Emiade A.A., Hauer L. // *Org. Lett.* — 1999. — Vol. 1, №11. — P. 1759-1762.
52. Ponten F., Magnusson G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61, №21. — P. 7463-7466.
53. Perkins M., Sampson R.A. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №1. — P. 123-126.
54. Wellner E., Gustafsson T., Baclund J. et al. // *ChemBioChem.* — 2000. — Vol. 1, №4. — P. 272-280.
55. Gustafsson T., Saxin M., Kihlberg J. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, №6. — P. 2506-2509.
56. Gustafsson T., Hedenstrom M., Kihlberg J. // *J. Org. Chem.* — 2006. — Vol. 71, №5. — P.1911-1919.
57. Broddefalk J., Backlund J., Almqvist F. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 120, №33. — P. 7676-7683.
58. Dondoni A., Perrone D. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №24. — P. 4273-4273.
59. Cicchi S., Marradi M., Goti A. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №15. — P. 2741-2743.
60. Butters T.D., Dwek A., Platt F.M. // *Chem. Rev.* — 2000. — Vol. 100, №12. — P. 4683-4717.
61. Godin G., Compain P., Masson G. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №20. — P. 6960-6970.
62. Masson G., Compain P., Martin O.R. // *Org. Lett.* — 2000. — Vol. 2, №19. — P. 2971-2974.
63. Godin G., Compain P., Martin R. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №5. — P. 3269-3272.
64. Dondoni A., Giovannini P.P., Perrone D. // *J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 70, №14. — P. 5508-5518.
65. Mukaiyama T. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1977. — Vol. 16, №3. — P. 818-826.
66. Corey E.J., Andersen N.H., Carlson R.M. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1968. — Vol. 90, №12. — P. 3245-3247.
67. Dewey R.S., van Tomelen E.E. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1961. — Vol. 83, №17. — P. 3729-3729.
68. Hart D.J., Hong W.H., Hsu L.Y. // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52, №21. — P. 4665-4673.
69. Barton D.H.R., McCombi S.W. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1975. — P. 1574-1585.
70. Zard S.Z. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 1997. — Vol. 36, №7. — P. 672-685.
71. Dorgan B.J., Jacson R.F.W. // *Synlett.* — 1996. — P. 859-861.
72. Dondoni A., Marra A., Massi A. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 1741-1742.
73. Dondoni A., Marra A. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №45. — P. 7327-7330.
74. Bertozzi C.R., Cook D.G., Roberts W.R. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1992. — Vol. 114, №26. — P. 10639-10641.
75. Merino P., Franco S., Merchan F.L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 65, №18. — P. 5575-5589.
76. Maier M.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2000. — Vol. 39, №12. — P. 2073-2077.
77. Schmidmann F.W., Bendum T.E., Mc Garvey G.J. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — Vol. 46, №27. — P. 4677-4681.
78. Dominique R., Liu B., Das S.K. et al. // *Synthesis.* — 2000. — P. 862-862.
79. Louie J., Grubbs R.H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 247-249.
80. Scholl M., Ding S., Lee C.W. // *Org. Lett.* — 1999. — Vol. 1, №6. — P. 953-956.
81. Martin R., Rao S.P., Kutz H.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1988. — Vol. 110, №6. — P. 8698-8700.
82. Bacha J.D., Kochi J.K. // *Tetrahedron.* — 1968. — №24. — P. 2215-2226.
83. Schmidt U., Liberkechicht A., Wild J. // *Synthesis.* — 1984. — P. 53-60.
84. Shankar R., Scott A.I. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №2. — P. 231-234.
85. Debenham S.D., Debenham J.S., Burk M.J., Toone E.J. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119, №41. — P. 9897-9898.
86. Nolen T.G., Kurish A.J., Wong K.A. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44, №12. — P. 2449-2453.
87. Blackwell H.E., O'Leary D. J., Chatterjee A.K. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2000. — Vol. 122, №1. — P. 58-71.
88. Nolen E.G., Kurish A.J., Potter J.M. et al. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7, №15. — P. 3383-3386.
89. Boschetti A., Nicotra F., Russo G. // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53, №18. — P. 4181-4185.
90. Maishal T.K., Shiha-Mahapatra D.R., Grubbs R.H. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №12. — P. 2263-2267.
91. Williams R., Im M.-N. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1991. — Vol. 113, №24. — P. 9276-9286.
92. Wang W., Yang J.F., Ying J.F. et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №18. — P. 6353-6360.
93. Burk M.J., Feaster J.E., Nugent W.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115, №22. — P. 10125-10138.

94. Holm L., Rjelln P., Hodahl R. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13, №4. — P. 473-482.
95. Asano N., Nach R.J., Molyneux R.J. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2000. — Vol. 11, №8. — P. 1645-1680.
96. Lilleund V.H., Jensen H.H., Liang X. et al. // *Chem. Rev.* — 2002. — Vol. 102, №2. — P. 515-553.
97. Fuchss T., Schmidt R.R. // *Synthesis.* — 2000. — P. 259-264.
98. Beer T., Vligethart J.F.G., Loffler A. et al. // *Biochem.* — 1995. — Vol. 34, №37. — P. 11785-11789.
99. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2001. — Vol. 40, №11. — P. 2004-2021.
100. Tornoe C.W., Christensen C., Meldal M. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, №9. — P. 3057-3064.
101. Kuijpers B.H.M., Groothuys S., Keereweer A.R. et al. // *Org. Lett.* — 2004. — Vol. 6, №18. — P. 3123-3126.
102. Rosenberg S.H., Spina R.P., Woods K.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №4. — P. 449.
103. Genin M., Allwine D.A., Anderson D. J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №5. — P. 953-970.
104. Dondoni A., Marra A., Perrone D. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58, №2. — P. 275-481.
105. Schmidt R.R., Stumpp M. // *Lib. Ann.* — 1983. — №7. — P. 1249-1256.
106. Nishira T., Ishirawa M., Isobe M. // *Synlett.* — 1999. — P. 123-125.
107. Allevi P., Anastasia M., Ciuffreda A. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1989. — P. 1275-1280.
108. Grubbs R.H. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №34. — P. 7117-7140.
109. Lee L.V., Mitchell M.L., Huang S.-J. et al. // *J. Chem. Am. Soc.* — 2003. — Vol. 125, №32. — P. 9588-9589.
110. Lundquist J.T., Pelletier J.C. // *Org. Lett.* — 2001. — Vol. 3, №5. — P. 781-783.

Надійшла до редакції 30.08.2006 р.