

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# У С П Е Х И Х И М И И

ВЫПУСК 6

ИЮНЬ — 1967 г.

ТОМ XXXVI

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.466

## УСПЕХИ СИНТЕЗА НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

*Э. Н. Сафонова и В. М. Беликов*

В последнее время очень сильно возрос интерес к синтезу биологически важных аминокислот. Это вызвано тем обстоятельством, что аминокислоты перестают быть объектом только теоретических исследований и становятся продуктом промышленного производства и массового потребления в пищевой промышленности и сельском хозяйстве.

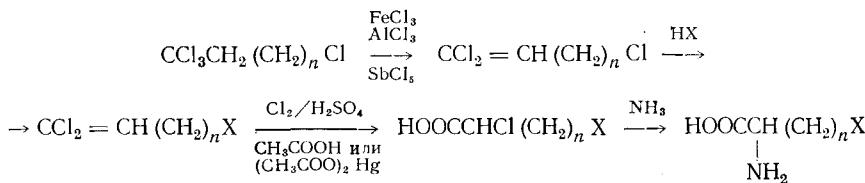
Так как количество работ, вышедших за последнее время в этой области, довольно велико, становится необходимым дать их критический обзор.

Настоящий обзор касается синтеза восьми незаменимых аминокислот: валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, треонина, лизина, метионина, триптофана. Обзор работ по синтезу, расщеплению и рацемизации еще одной важной аминокислоты — глутаминовой кислоты, опубликован в 1963 г.<sup>1</sup>. Так как детальный разбор литературы по синтезу аминокислот, имеющейся в книге Гринштейна и Виница<sup>2</sup>, охватывает оригинальную литературу по 1958 г., мы подробно рассмотрим работы, вышедшие позднее, до середины 1965 г., и часть работ, вышедших во второй половине 1965 г. Более ранние работы будут привлекаться для целности изложения. Вначале мы приводим общие методы синтеза, а затем специфические для каждой отдельной аминокислоты, начиная с моноаминомонокарбоновых и переходя к более сложным. Вследствие того, что обычные химические синтезы приводят к рацемическим аминокислотам, расщепление *DL*-форм на оптические антиподы приобретает первостепенное значение. Среди обзоров, посвященных этому вопросу, есть вышедшие сравнительно недавно<sup>3</sup>. Однако все они освещают лишь отдельные аспекты проблемы и в значительной мере устарели.

### ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Простейшим общим методом синтеза всех аминокислот является аммонолиз соответствующих  $\alpha$ -галоидзамещенных кислот. Сама реакция аминирования не представляет никаких трудностей, и область применения реакции ограничивается только доступностью  $\alpha$ -галоидкислот. До недавнего времени доступными были лишь галоидпроизводные алифатиче-

ских кислот. В 1956—1959 гг. Несмеяновым, Фрейдлиной и сотрудниками был разработан новый метод синтеза  $\alpha$ - и  $\omega$ -хлоркарбоновых кислот и их функциональных производных на основе реакции теломеризации этилена<sup>4, 5</sup>.  $\alpha, \alpha, \alpha, \omega$ -Тетрахлоралканы, получающиеся при радикально-цепной реакции теломеризации этилена и четыреххлористого углерода, превращаются в аминокислоты по следующей общей схеме<sup>6</sup>:

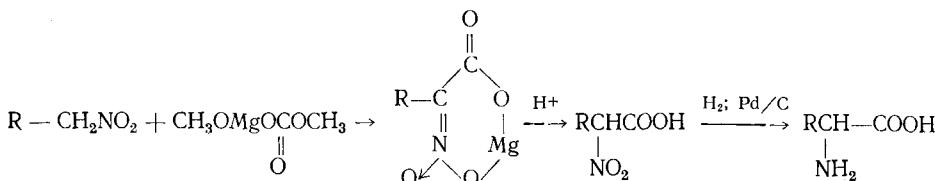


где X — заместитель; n = от 0 до 15.

Таким образом, были получены следующие аминокислоты: фенилаланин (X = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 1); глутаминовая кислота (X = COOH, n = 2), лизин и орнитин (X = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CO)<sub>2</sub>N, n = 4 и 3), фталильную группу удаляют гидролизом с помощью концентрированной соляной кислоты. При аммонолизе  $\alpha, \omega$ -дихлорвалериановой кислоты (X = Cl, n = 3) образуется пролин<sup>7—9</sup>.

Другим удобным промежуточным продуктом для синтеза  $\alpha$ -аминокислот являются  $\alpha$ -нитрокислоты и их производные. В 1952 г. Вайсблаг и Литт наметили основные пути использования нитроуксусного эфира для синтеза  $\alpha$ -аминокислот: 1) алкилирование нитроуксусного эфира галоидными алкилами, алкиларилсульфонатами и алкилсульфатами в присутствии щелочных катализаторов; карбонолами в присутствии BF<sub>3</sub>; замещенными диалкилами и четвертичными аммониевыми основаниями; 2) конденсация нитроуксусного эфира по типу Кновенагеля с альдегидами и кетонами с соответствующими катализаторами; 3) присоединение нитроуксусного эфира к веществам, содержащим активированную двойную связь. После введения нужных заместителей нитрогруппу восстанавливают, а эфир омыляют<sup>10</sup>. Эти авторы и ряд других исследователей разработали методы синтеза триптофана<sup>11</sup>, треонина<sup>12, 13</sup>, лейцина<sup>14</sup>, глутаминовой кислоты<sup>15</sup>, глицина<sup>16, 17</sup>,  $\alpha$ -аминомасляной<sup>13</sup> и других аминокислот на основе нитроуксусного эфира. Интерес к нитроуксусному эфиру за последнее время заметно повысился в связи с появлением простого способа его получения из нитрометана и щелочи<sup>18</sup>. Для получения триптофана<sup>19—21</sup>, пролина<sup>22</sup>, орнитина<sup>23</sup> и глутаминовой кислоты<sup>24</sup> был использован также и нитромалоновый эфир. Восстановлением эфиров замещенных  $\alpha$ -нитроакриловых кислот получены валин<sup>25, 26</sup>, лейцин<sup>26</sup>, изолейцин<sup>27</sup> и О-метиловый эфир треонина<sup>26</sup>. В качестве промежуточного вещества в синтезе  $\alpha, \omega$ -диаминокислот, по-видимому, можно использовать  $\alpha$ -нитро- $\epsilon$ -лактамы этих кислот<sup>28</sup>.

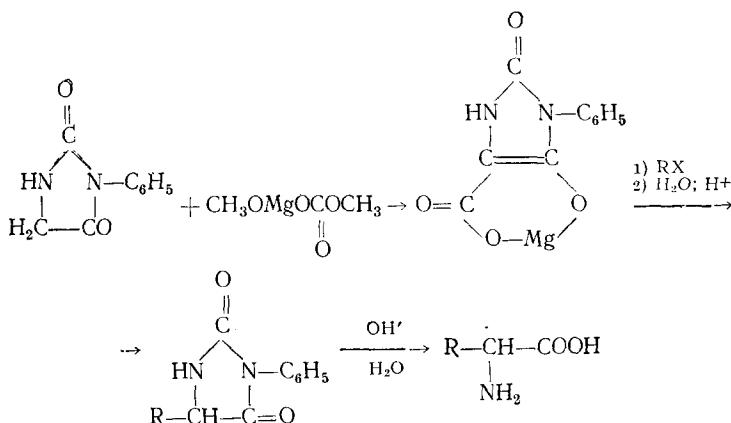
Для получения  $\alpha$ -нитрокислот Финкбайнер предложил реакцию карбоксилирования первичных нитропарафинов магнийметилкарбонатом в диметилформамиде<sup>29—32</sup>:



Хелатное строение образующейся магниевой соли  $\alpha$ -нитрокислоты стабилизирует молекулу. Свободную нитрокислоту выделяют подкисле-

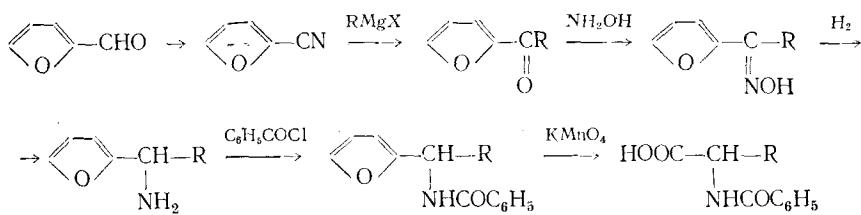
нием и затем восстанавливают до аминокислоты. Таким образом, из нитроэтана, *n*-нитропропана и *n*-нитробутана были получены *D,L*-аланин, *D,L*- $\alpha$ -аминомасляная кислота и *D,L*-норвалин с выходами 46, 34 и 42% соответственно, считая на нитропарафин, причем авторы указывают, что эти условия не оптимальны<sup>29</sup>.

С помощью метилмагнийкарбоната был осуществлен общий синтез аминокислот путем карбоксилирования и алкилирования 3-фенилгидантоина:



Этим методом получены следующие аминокислоты (перечислены: аминокислота, алкилирующий агент, в скобках указан выход в %, считая на 3-фенилгидантоин): валин, изопропилбромид (38); лейцин, изобутилбромид (46); фенилаланин, хлористый бензил (97); трилтофан, грамин (53); пролин, 1,3-дibромпропан (45); лизин, N-(4-бромбутил)-фталимид (45); глутаминовая кислота, натриевая соль  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты (30)<sup>33,34</sup>.

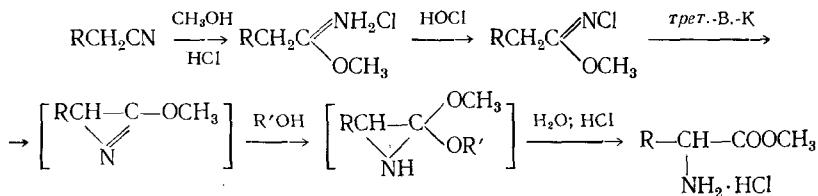
В 1958 г. Терентьев и Грачева предложили использовать в качестве дешевого сырья для получения аминокислот фурфурол<sup>35</sup>. Фурфурол превращают в кетон, оксимируют, оксим восстанавливают цинком в уксусной кислоте до амина. После этого аминогруппу защищают ацилированием, окисляют фурановый цикл перманганатом в щелочной среде и получают ацильное производное аминокислоты, из которого гидролизом выделяют свободную кислоту:



Таким образом были получены N-бензоильные производные следующих алифатических аминокислот: лейцина, аланина, норвалина, норлейцина,  $\alpha$ -аминомасляной и  $\alpha$ -аминоизоэнантовой, R =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . При окислении N-бензоилизопропилфуриламина производное валина выделять не удается<sup>36</sup>. Кроме того, из фурановых производных получены N-бензоиласпарагиновая кислота и пролин<sup>37</sup>. Конденсацией фурфурола и нитроалканов с последующим восстановлением лигногруппы LiAlH<sub>4</sub> и окислением фуранового кольца получают  $\beta$ -аминокислоты<sup>38</sup>. Кротоновая

конденсация фурфурола с метилалкилкетонами, сопровождающаяся гидрированием непредельного кетона, аммонолизом и окислением, приводит к  $\gamma$ -аминокислотам<sup>39</sup>.

Очень интересный способ превращения нитрилов в  $\alpha$ -аминокислоты предложил Баумгартен. Реакция протекает по следующей схеме:



Частичным омылением нитрила получают хлоргидрат метилиминоэфира, который хлорированием переводят в N-хлориминоэфир. Последний под действием трет.-бутилата калия претерпевает перегруппировку в метиловый эфир хлоргидрата аминокислоты. Перегруппировка является частным случаем превращения N-дихлор-втор.-алкиламинов в  $\alpha$ -аминокетоны. Из соответствующих нитрилов были получены (в скобках указан выход в %, считая на нитрил): фенилаланин (44), лейцин (59), аланин (51), глицин (51), норвалин (21), фенилглицин (51)<sup>40</sup>.

Следующие широко известные методы синтеза аминокислот мы считаем нецелесообразным излагать в общей части:

1. Синтезы на основе малонового, ацетиламиномалонового, циануксусного, ацетоуксусного эфиров.

2. Азлактоновый метод синтеза ароматических аминокислот и родственные способы, в основе которых лежит принцип использования подвижности водородных атомов активированной метиленовой группы (конденсации альдегидов с дикетопиразинами, гидантонами и пр.).

3. Циангидриновый метод (синтез Штрекера).

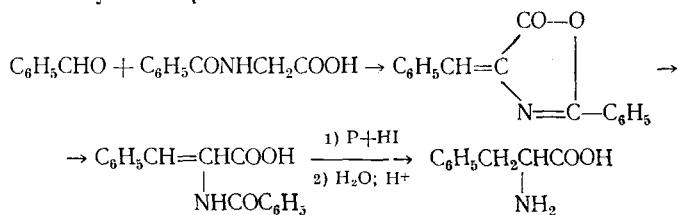
4. Приложения метода Шмидта к синтезу аминокислот.

Новые варианты и наиболее важные примеры применения этих методов будут более или менее подробно рассмотрены при описании способов получения отдельных аминокислот.

Вопросы, связанные с синтезом смесей аминокислот из простейших углерод- и азотсодержащих соединений под действием различных физических факторов (температура, облучение, ультразвук, электрический разряд и др.), выходят за рамки нашего обзора.

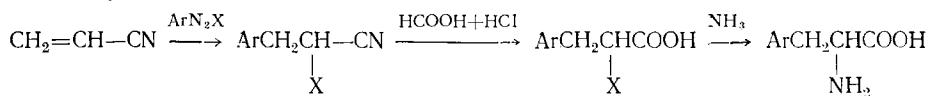
**Фенилаланин.** Основные методы синтеза фенилаланина являются одновременно общими методами для получения других ароматических и алифатическихmonoаминомонкарбоновых кислот. Поэтому, рассматривая в дальнейшем синтезы валина, лейцина и изолейцина, мы будем ссылаться на реакции, описанные в этом разделе.

Широко известен предложенный Эрленмайером и носящий его имя метод синтеза ароматических аминокислот конденсацией бензальдегида (или других ароматических альдегидов) с гиппуровой кислотой. Образующийся азлактон гидролизуют и после восстановления и освобождения аминогруппы получают фенилаланин<sup>41</sup>:



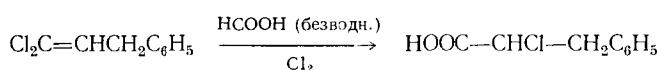
Выход фенилаланина составляет 63—67% на азлактон<sup>42</sup> или 55% на гиппуровую кислоту<sup>43</sup>. При использовании вместо последней ацетилглицина выходы достигают 72%<sup>44—46</sup>. Известны многочисленные видоизменения метода, сущность которых заключается в конденсации бензальдегида с гетероциклическими соединениями, имеющими активную метиленовую группу: гидантоином<sup>47—50</sup>, дикетопирезином<sup>51</sup>, 2-тио-1-бензоилгидантоином<sup>52, 53</sup>, 2-меркаптотиазолоном<sup>54, 55</sup>, роданином<sup>56</sup>. Восстановление и гидролиз полученных бензилиденовых производных приводят к аминокислотам.

Для синтеза ароматических аминокислот, в частности фенилаланина и тирозина, оказалось весьма плодотворным приложение реакции Меервейна<sup>57—61</sup>. При помощи галоидарилирования производных акриловой кислоты разработан удобный способ получения  $\alpha$ -галоид- $\beta$ -арилпропионовых и  $\beta$ -арилизомасляных кислот, что позволило найти общий метод синтеза *D,L*- $\beta$ -фенилаланина и его производных из акрилонитрила и метилметакрилата<sup>59, 60</sup>:



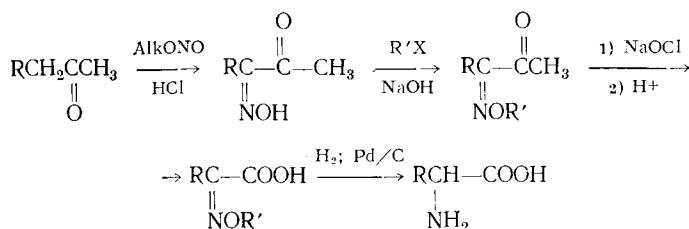
где  $\text{X} = \text{Cl}$  или  $\text{Br}$ .

$\alpha$ -Хлор- $\beta$ -фенилпропионовая кислота получена с выходом 40%; при аминировании ее водным раствором аммиака выход фенилаланина составляет 40—42%, применение жидкого аммиака увеличивает выход аминокислоты до 80%. В результате галоидарилирования акриловой кислоты и последующего аминирования фенилаланин получается с общим выходом 10%, считая на анилин<sup>61</sup>. Другой путь получения  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты был предложен Фрейдлиной и сотрудниками:



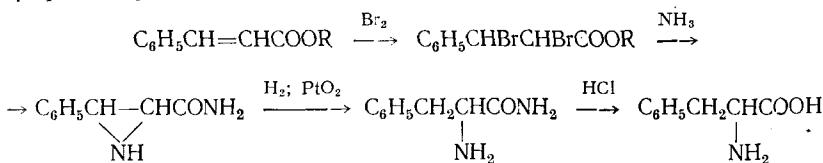
Выделенную с 63%-ным выходом кислоту подвергают аммонолизу избытком водного раствора аммиака под давлением и получают 77% фенилаланина<sup>7</sup>.

Моноаминомонокарбоновые кислоты можно получать из метилалкилкетонов через  $\alpha$ -оксиминокетоны по следующей схеме:

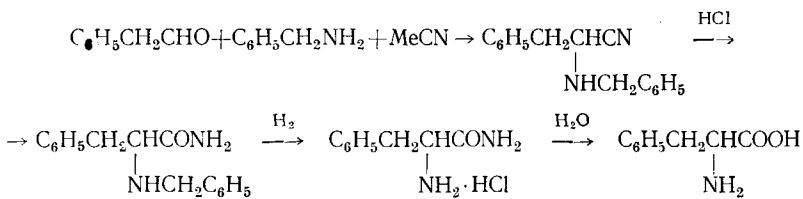


Метилкетон нитрозируют алкилнитритом или нитритом щелочного металла и алкилируют оксим кетона диэтилсульфатом. В результате расщепления  $\alpha$ -аллоксиминоокетона по Гофману образуется  $\alpha$ -аллоксиминоцикл, которую восстанавливают до аминокислоты. Таким образом были получены фенилаланин из метил-( $\beta$ -фенилэтил)-кетона с выходом 50—53%; аланин из метилэтилкетона с выходом 14 и 32%; валин из метилизобутилкетона с выходом 34 и 31%<sup>62—65</sup>. Кроме того, были получены тирозин, норлейцин, 3,4-диоксифенилаланин и фенилглицин<sup>66</sup>.

Интересны превращения, протекающие при получении фенилаланина из эфиров коричной кислоты. Эфир коричной кислоты обработкой бромом переводят в эфир  $\alpha,\beta$ -дибром- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты. Продукт, образующийся при обработке этого эфира избытком 25%-ного раствора аммиака под давлением, вначале был неправильно принят за амид  $\alpha$ -амино- $\beta$ -фенилакриловой кислоты  $[C_6H_5CH=CC(NH_2)CONH_2]^{67}$ . Впоследствии было показано, что это соединение является производным этиленимина<sup>68</sup>. Гидрирование промежуточного продукта с последующим гидролизом дает фенилаланин с выходом 25%, считая на эфир  $\alpha,\beta$ -дибром- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты<sup>69</sup>:



Синтез фенилаланина по Штрекеру был осуществлен Эрленмейером в 1882 г.<sup>70</sup>, и с тех пор больше не применялся. В 1963 г. для получения аланина, валина, лейцина и фенилаланина был предложен вариант метода, заключающийся в первоначальном взаимодействии альдегида, цианида металла и бензиламина (вместо аммиака), полученный (*N*-бензил) аминокарбонитрил омыляют до амина, снимают бензильную группу гидрированием и после гидролиза получают аминокислоту<sup>71</sup>:



Наибольшим разнообразием отличаются способы получения фенилаланина с помощью малонового, циануксусного, ацетоуксусного эфиров и их производных. Новые варианты этих способов предлагаются исследователями и в настоящее время. Поскольку полное описание этих синтезов было бы слишком громоздким, а исключение их из обзора сделало бы неполной картину синтеза незаменимых аминокислот, мы ограничиваемся таблицей, в которой даны узловые моменты синтеза и указаны другие аминокислоты, получаемые тем же способом.

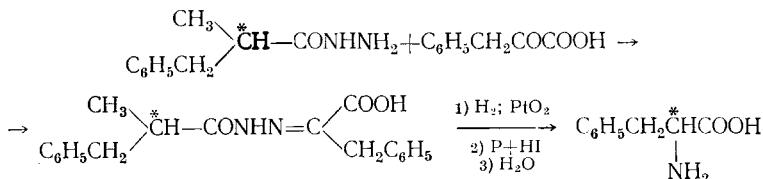
Восстановительное аминирование фенилпироноградной кислоты водородом и аммиаком в присутствии палладиевого катализатора является реакцией, аналогичной восстановлению оксимов и фенилгидразонов  $\alpha$ -кетокислот<sup>93</sup>. Особенно удобно применять восстановительное аминирование для синтеза меченного по азоту фенилаланина<sup>94</sup>. В серии японских патентов описано восстановительное аминирование фенилпироноградной, пироноградной и кетоглутаровой кислот в присутствии различных комплексных солей кобальта<sup>95-97</sup>, а также натрийборгидридом<sup>98</sup>. Комплексы кобальта были использованы при получении фенилаланина гидрированием  $\alpha$ -ацетиламинокоричной кислоты<sup>99</sup>.

Отмечено получение фенилаланина, лейцина и  $\alpha$ -аминомасляной кислоты с помощью реакции Гриньяра. Однако выходы аминокислот не превышают 5—10%<sup>100</sup>.

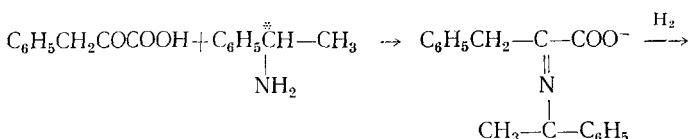
Предложено несколько способов получения оптически активного фенилаланина (а также валина, аланина и глутаминовой кислоты) превра-

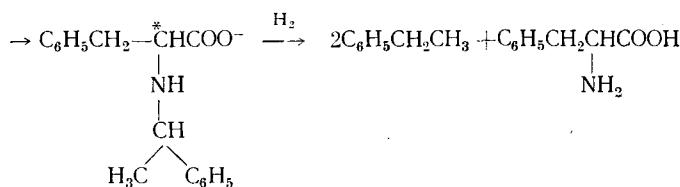
Исходное вещество	Коли-чество стадий	Общий выход %	Другие аминокислоты, полученные тем же способом	Ссылки на лите-ратуру
$C_6H_5CH_2CH-COOC_2H_5$   COOK	4	—		72
$CH_2(COOC_2H_5)_2$	4	31—36		73,74
$BrCH(COOC_2H_5)_2$	3	64		75
$C_6H_5CH_2CH(COOC_2H_5)_2$	2	60		76
$RCONHCH(COOC_2H_5)_2$ $R=C_6H_5$	2	64		77
$R=CH_3$		60	гистидин, лейцин	78
$R=H$		60	аспарагиновая и глутаминовая к-ты	79
$R=H$		75	норлейцин, аспарагиновая к-та, тирозин	80
$RCONHCH(CONH_2)_2$ $R=C_6H_5; CH_3$	3	73—77	лейцин, гистидин, глутаминовая к-та, норлейцин	81
$CNCH-CO NH_2$   NHCOCH <sub>3</sub>	3	77	валин, лейцин, глутаминовая к-та, норлейцин	82
$CN-CH-COOC_2H_5$   NHCOCH <sub>3</sub>	2	62	триптофан, гистидин, метионин, валин, лейцин	83
$CN-CH-COOC_2H_5$   $CH_2C_6H_5$	2	30		76
$CN-CH_2COOC_2H_5$	5	18	валин, тирозин	84
$CN-CH-COOCH_3$   NHCOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2		лейцин, метионин, валин	85
$CH_3COCHCOOC_2H_5$   $CH_2C_6H_5$	3	54	аланин, аспарагиновая и глутаминовая к-ты	86
То же	2	79		87
То же	2	68	аланин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, тирозин	88—92

щением молекул, имеющих оптически активную группу, с образованием нового центра асимметрии. Однако асимметрический выход, как правило, бывает низок. Например, продукт конденсации гидразида оптически активной кислоты с  $\alpha$ -кетокислотой восстановливают и разлагают. Получают соединение с новым центром асимметрии<sup>101</sup>:



Оптические изомеры фенилаланина, аланина, валина были получены каталитическим гидрированием соответствующих  $\alpha$ -кетокислот в присутствии  $D(+)$  и  $L(-)$   $\alpha$ -метилбензиламина:

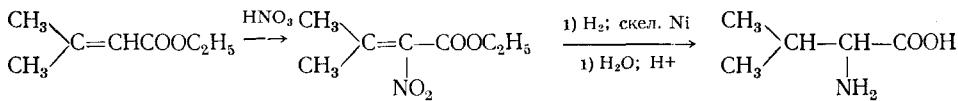




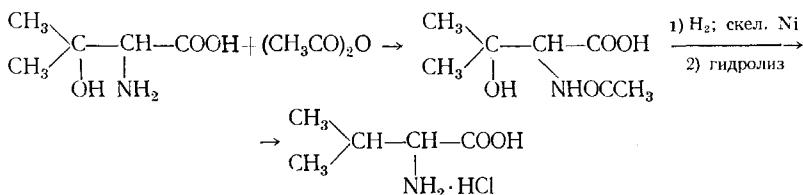
Асимметрический центр аминокислоты возникает на стадии гидрирования шиффова основания. Степень введенной асимметрии зависит от структуры исходных веществ и свойства катализатора<sup>102</sup>. Описано получение *L*-фенилаланина гидрированием  $\alpha$ -ацетиламинокоричной кислоты в присутствии Pd/C и небольших количеств *L*-метионина<sup>103</sup>. Акабори предложил получать оптически активные амины и аминокислоты с помощью асимметрического катализатора гидрирования, представляющего собой восстановленный белково-палладиевый комплекс, полученный адсорбцией PdCl<sub>2</sub> на волокнах фиброна шелка. Таким образом, из этилового эфира  $\alpha$ -ацетоксиминофенилпропионовой кислоты был получен *L*-фенилаланин<sup>104</sup>.

**Валин.** Проще всего получать валин аммонолизом  $\alpha$ -галоидизовалериановых кислот. При действии аммиака на  $\alpha$ -бромизовалериановую кислоту выходы валина достигают 78%<sup>105</sup>, обработка кислоты гексаметилентетрамином приводит к почти количественным выходам валина<sup>74, 106</sup>.

Различные варианты синтеза Штрекера были рассмотрены Годри<sup>107</sup>. В одну стадию с выходом ~70% получается валин по реакции Шмидта из изопропилмалонового эфира<sup>108</sup>. Гидрированием этилового эфира  $\beta, \beta$ -диметил- $\alpha$ -нитроакриловой кислоты с последующим гидролизом валин получают с выходом ~50%<sup>25, 26</sup>:



Заслуживает внимания приложение метода Акабори (см. ниже) к синтезу валина. N-ацетильное производное оксивалина, полученного конденсацией ацетона с глицинатом меди, восстанавливают в присутствии скелетного никеля и получают валин с выходом 80%<sup>109</sup>:



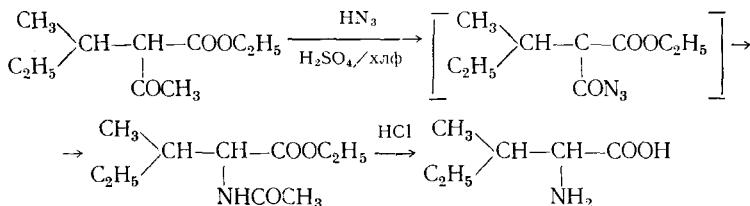
Ряд работ, описанных в предыдущем разделе, касается также синтеза валина<sup>33, 62–65, 82–85, 88</sup>. Неудачи при попытках получить валин (и изолейцин) из производных фурана<sup>36</sup>, а также алкилированием амида ациламиномалоновой кислоты<sup>81</sup> связаны, по-видимому, с пространственными затруднениями.

**Лейцин.** Для синтеза лейцина применяли все классические методы синтеза аминокислот: аминирование  $\alpha$ -галоидпроизводных изокапроновой кислоты аммиаком или уротропином, синтез Штрекера из изовалерианового альдегида, синтез с помощью производных ацетоуксусного и малонового эфиров. За последнее время был предложен ряд новых вариантов получения лейцина<sup>10, 14, 26, 33, 36, 71, 78, 81–83, 85, 88, 100, 108</sup>.

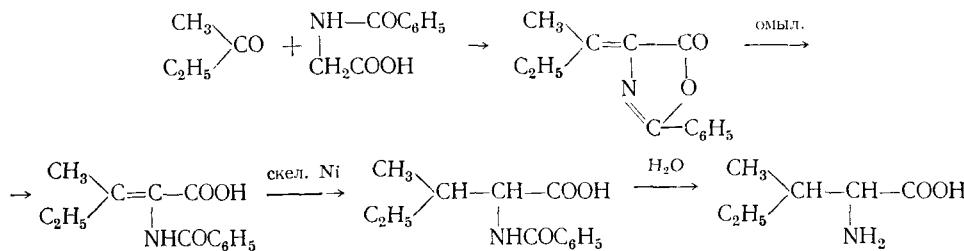
*Изолейцин.* Трудности синтеза изолейцина определяются, во-первых, наличием у него двух асимметрических атомов углерода, следовательно, двух диастереомерных форм и, во-вторых, стерическими препятствиями, обусловленными большим объемом втор.-бутильной группы. До сих пор не существует методов направленного синтеза, позволяющего получать изолейцин, свободный от аллоизолейцина. Наиболее благоприятное соотношение изолейцин : аллоизолейцин, получаемое при синтезе, равно 3 : 1.

Бромированием и аминированием втор.-бутилмалонового эфира было получено (после перекристаллизации) 49% смеси рацемических диастереомеров, содержащей 89% *DL*-изолейцина<sup>110</sup>. Применение ацетиламиноциануксусного эфира дает 40% продукта с соотношением изолейцина: аллоизолейцин, равным 3:1<sup>111</sup>. Смесь диастереомеров, получаемая с выходом ~60% при восстановлении оксима этилового эфира метилэтилпиривиноградной кислоты<sup>112</sup>, а также его фенилгидразона<sup>88</sup>, содержит до 66% изолейцина.

Если получать изолейцин по реакции Шмидта, то из *втор.-бутилацетоуксусного эфира* получают с выходом 40—50% смесь рацемических диастереоизомеров, из которых выделяют 72% *DL*-изолейцина<sup>113, 114</sup>:



При использовании в этой же реакции в качестве исходного вещества *втор.-бутилмалоновой* кислоты выход смеси рацематов составляет 66%<sup>108</sup>. Некоторые варианты циангидринового синтеза позволяют получить смесь рацематов, содержащую свыше 60% изолейцина<sup>115-117</sup>. Были сделаны попытки найти стереоспецифические пути для синтеза изолейцина. Образующийся при действии метилэтилкетона на гиппуровую кислоту *4-втор.-бутилиден-2-фенилоксазолон-5* оказалось возможным разделить на два изомера омылением спиртовой щелочью. Однако последующее восстановление и гидролиз *N*-бензоильного производного *втор.-бутилиденглицина* протекают с частичным обращением конфигурации, и поэтому продукт содержит всего 78% *DL*-изолейцина<sup>113, 118</sup>.

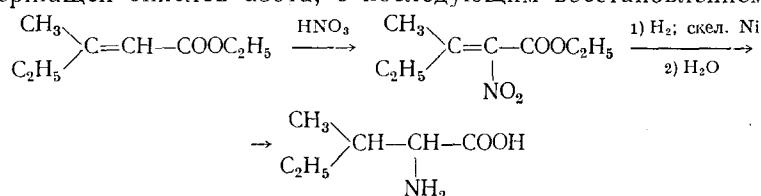


При получении изолейцина из оптически деятельного *D*-изоамилового спирта (окислением его в альдегид и далее циангидринным методом) получают приблизительно равные количества *L*-изолейцина и *D*-аллоизолейцина, которые могут быть разделены кристаллизацией<sup>119-121</sup>.

Для превращения втор.-бутилциануксусного эфира в изолейцин было предложено два пути. Во-первых, метод Даралского (вариант перегруп-

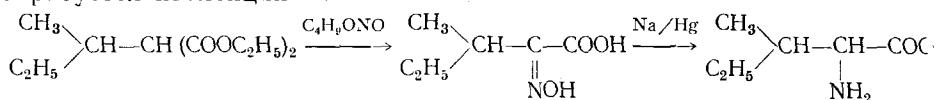
пировки Курциуса). В этом случае карбетоксильную группу превращают в аминогруппу ( $\text{---COOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{CONHNH}_2 \rightarrow \text{CON}_3 \rightarrow \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{NH}_2$ ), а карбоксил получают гидролизом цианогруппы. Во-вторых, расщепление по Гофману ( $\text{CN} \rightarrow \text{CONH}_2 \rightarrow \text{NH}_2$ ), состоящее в превращении цианогруппы в аминогруппу. Исходный *втор.-бутилциануксусный* эфир имеет два асимметрических углеродных атома и представляет собой смесь рацемических диастереомеров с преобладанием одного из них. Если это так, то соотношение диастереомеров в получающемся изолейцине зависит от метода превращения в него *втор.-бутилциануксусного* эфира. (Авторы предполагают, что при аминировании и гидролизе не происходит обращения конфигурации.) Действительно, при использовании неочищенного эфира, полученного гидрированием этилового эфира  $\alpha$ -циан- $\beta$ -метилэтилакриловой кислоты (из метилэтилкетона и циануксусной кислоты), применение первого метода дает 60% изолейцина в смеси при общем выходе рацемических диастереомеров — 55%, в то время как второй дает 40% изолейцина при общем выходе 50%<sup>122, 123</sup>. Однако, если исходный эфир получают алкилированием циануксусного эфира *втор.-бутилбромидом*, то методом Дарапского получают 42% изолейцина (общий выход 32%)<sup>124</sup>, а методом Гофмана ~60%. Следовательно, соотношение диастереомеров в исходном *втор.-бутилциануксусном* эфире неодинаково при различных способах его получения.

Амид *втор*-бутилциануксусной кислоты превращается в изолейцин по Гофману в одну стадию с выходом 46%<sup>125</sup>. Из амида *втор*-бутилмалоновой кислоты изолейцин тем же методом получают с выходом 74%<sup>126</sup>. *Втор*-бутилиденуксусную кислоту, полученную из метилэтилкетона и бромуксусной кислоты по реакции Реформатского, можно превратить в изолейцин двумя путями. Первый включает обычные операции: гидрирование, бромирование в  $\alpha$ -положение и аммонолиз. Изолейцин при этом получается с общим выходом 32%, соотношение изолейцин: аллоизолейцин равно 71 : 29. Второй путь — нитрование 81%-ной азотной кислотой, не содержащей окислов азота, с последующим восстановлением:

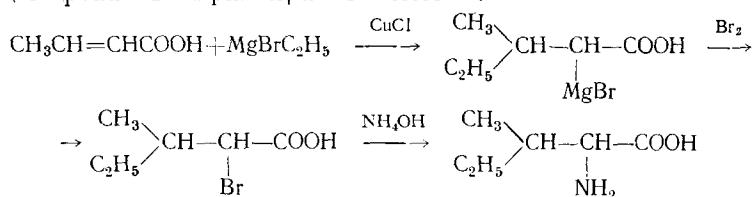


Выход ~20%, соотношение изолейцин : аллоизолейцин — 77 : 23.

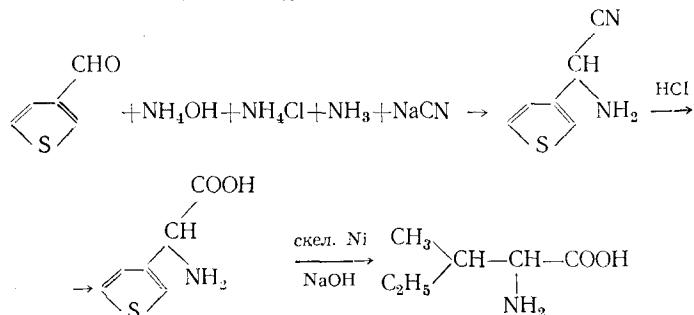
При восстановлении  $\alpha$ -оксимино- $\beta$ -метилвалериановой кислоты, получаемой нитрозированием втор.-бутилмалонового эфира бутилнитритом образуется изолейцин<sup>114</sup>:



Недавно был предложен синтез изолейцина из кротоновой кислоты с помощью реактива Гриньара по схеме<sup>127</sup>:



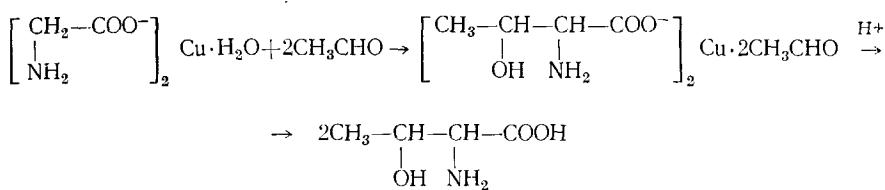
Интересное исследование посвящено получению изолейцина из тиофена. 3-Тиенилглицин, полученный из 3-тиофенальдегида методом Штремера, подвергают восстановительному десульфированию скелетным никелем и получают эквимолярную смесь *DL*-изолейцина и *DL*-аллоизолейцина с общим выходом 23%:



Было проведено расщепление 3-тицилглицина на оптические антиподы. Десульфуризация *L*-изомера дает 21,5% продукта, содержащего более половины *L*-аллоизолейцина. Авторы предполагают, что конформация молекулы, адсорбированной на катализаторе, стереохимически более благоприятна для образования аллоформы<sup>128</sup>. Ниже, при рассмотрении способов синтеза треонина, мы увидим, что те из них, которые связаны с катализитическим гидрированием, приводят к преимущественному образованию аллоизомера.

**Треонин.** Своеобразие химического синтеза треонина ( $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксимасляной кислоты) определяется необходимостью введения в молекулу амино- и гидроксильной групп. В молекуле треонина (как и изолейцина) существует два центра асимметрии и, следовательно, имеются две диастереомерные формы, из которых только *L*-treо-форма является природной аминокислотой.

В настоящее время наилучшим можно считать метод синтеза треонина, предложенный Акабори и заключающийся в конденсации (по типу Кновенагеля) медного комплекса глицина с ацетальдегидом в присутствии щелочных агентов<sup>129</sup>:



В этой реакции комплексно связанная медь удачно совмещает функции активации водородного атома в метиленовой группе и защиты аминогруппы. Ввиду того, что медный комплекс аллотреонина значительно более растворим, чем комплекс треонина, получающаяся в результате реакции смесь треонинатов меди является удобным объектом для разделения диастереомеров<sup>130-133</sup>. Свободные аминокислоты выделяют разложением комплекса сероводородом или на ионообменной смоле. Количество *DL*-треонина в продукте реакции вдвое превышает количество *DL*-аллотреонина. Это обстоятельство составляет едва ли не главную ценность метода Акабори, так как прочие методы по существу служат способами получения аллотреонина, а процесс инверсии аллотреонина в *treo*-треонин с помощью хлористого тионила создает дополнительные трудности и недостаточно эффективен<sup>134, 135</sup>.

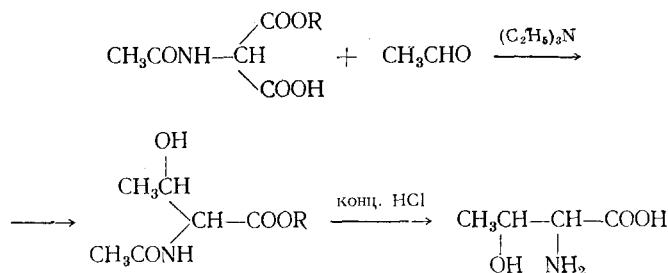
К бесспорным преимуществам описанного метода относятся его малостадийность (две стадии, включая выделение свободной аминокислоты), хорошие выходы, небольшие затраты времени, доступность исходных веществ и возможность регенерации меди. Разработку этого способа получения треонина посвящено значительное количество статей и патентов. Основные результаты этих исследований заключаются в следующем: 1) применение метилового спирта в качестве растворителя вместо воды улучшает выходы и способствует образованию более чистого кристаллического продукта; 2) проведение реакции в более жестких условиях (повышенная температура, большая щелочность среды) увеличивает содержание *treo*-формы в продукте при одновременном снижении общего выхода (показано, что медный комплекс треонина в жестких условиях более устойчив, чем комплекс аллоформы); 3) добавки пиридина увеличивают общий выход<sup>129, 136–143</sup>.

Имеется патентное описание способа получения треонина (*treo*:  
*allo*=3:1) взаимодействием глицината меди с винилацетатом в водной среде в присутствии поташа<sup>144</sup>.

Акабори изучил реакцию ацетальдегида с триглицинатом кобальта, который существует в двух изомерных формах ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Суммарный выход изомерных треонинов, особенно для  $\beta$ -формы комплекса, хуже, чем для глицината меди, однако соотношение *treo*- и *алло*-форм более благоприятно (от 2,9 до 7,6). Худший выход может быть обусловлен заметно большей стабильностью глицината кобальта по сравнению с глицинатом меди, а изменение соотношения *treo*- и *алло*-формы с изменением температуры и продолжительности реакции подтверждает тот факт, что стабильность треонинатов кобальта различна<sup>145</sup>. Была сделана попытка получить оптически активный треонин с помощью оптически активного комплекса кобальта типа  $[\text{Co}(\text{EH})_2\text{ГЛИ}]_2$ , где EH — этилен- или пропилендиамин. Асимметрический выход треонина составлял всего  $\sim 8\%$ .

Возможности метода Акабори не ограничиваются только получением треонина. Использование в этой реакции формальдегида и других альдегидов и кетонов, а также аланината меди (вместо глицинаты) делает доступными разнообразные  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислоты.<sup>109, 149-154</sup>

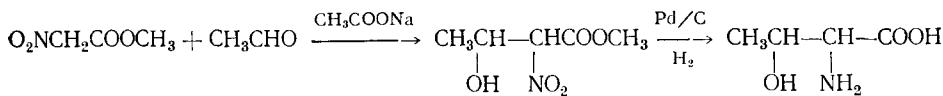
Недавно был предложен сравнительно простой общий метод синтеза  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислот посредством конденсации альдегидов с ацетиламиномалоновой кислотой или ее полуэфиром, являющейся модификацией метода Кинга<sup>155</sup> (получение серина конденсацией формальдегида с этиловым эфиром ацетиламиномалоновой кислоты):



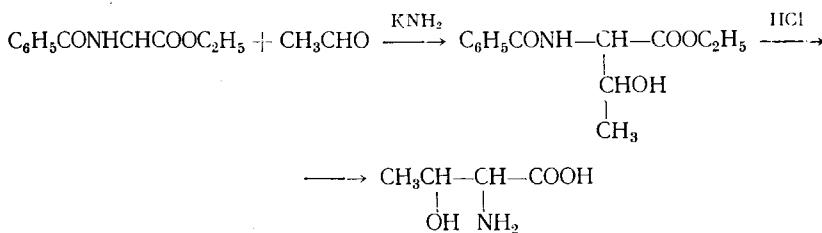
При  $R=H$  получают серин с выходом 50,4%; а при  $R=CH_3$  — 53% треонина, состоящего из 95% *алло*-формы и 5% *трео*-формы<sup>156, 157</sup>.

Достаточно простым и удобным является способ получения треонина на основе нитроуксусного эфира. Метиловый эфир нитроуксусной кислоты гладко конденсируется с уксусным альдегидом с образованием мети-

лового эфира  $\alpha$ -нитро- $\beta$ -оксимасляной кислоты. Гидрирование его над 5%-ным Pd на угле в смеси метанол — уксусная кислота дает эквимолярную смесь диастереомерных треонинов с общим выходом 66%:

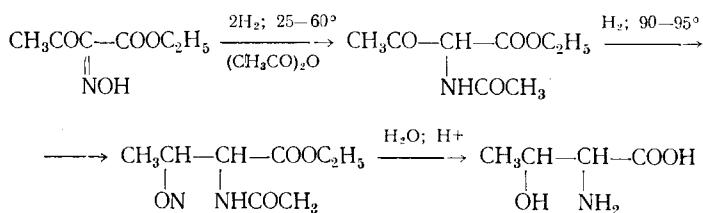


При восстановлении  $\alpha$ -нитрокротоновой кислоты в присутствии скелетного никеля в метаноле, наряду с нормальным восстановлением до  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, происходит присоединение метилового спирта по двойной связи и затем восстановление в О-метилтреонин<sup>13</sup>. Имеется ряд патентных описаний синтезов треонина. Конденсацией этилового эфира гиппуровой кислоты с ацетальдегидом в присутствии амидов щелочных металлов получено 52% треонина (соотношение *treo*- и *алло*-форм не указано)<sup>158</sup>:

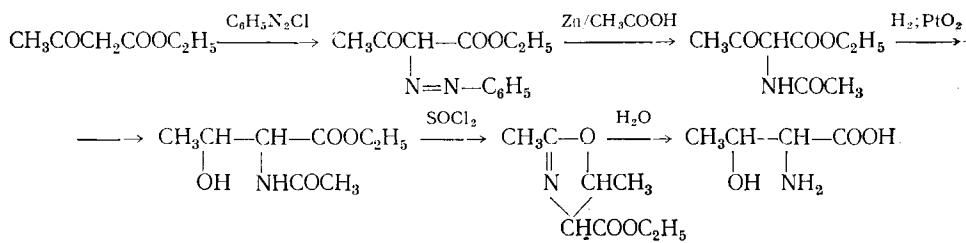


В другом случае глицин и паральдегид конденсируют в разбавленном спиртовом растворе HCl<sup>159</sup>. Обработка шиффова основания, полученного из аминоакетонитрила и формальдегида ацетальдегидом с последующим гидролизом, по-видимому, приводит к треонину<sup>160</sup>.

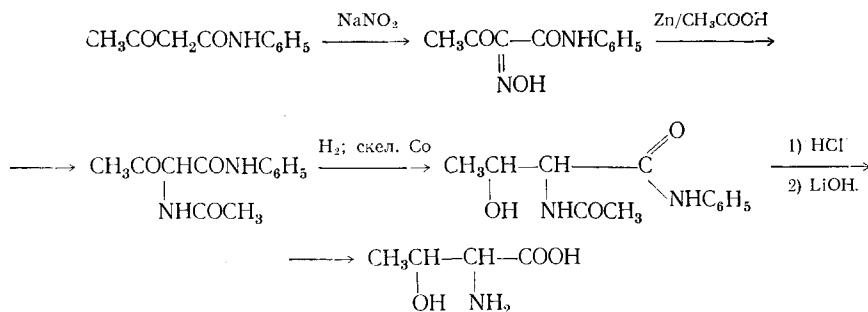
Основу синтезов треонина из производных ацетоуксусного эфира, имеющих в  $\alpha$ -положении азотсодержащую группу ( $=\text{NOH}$  или  $=\text{NOC}_2\text{H}_5$ <sup>161–163</sup>;  $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{H}_5$  или  $-\text{NH}-\text{N}\begin{cases} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{COCH}_3 \end{cases}$ <sup>164–169</sup>;  $\text{NHCOCH}_3$ <sup>170</sup>), составляет каталитическое гидрирование азотсодержащей группы в аминогруппу и карбонильной — в гидроксильную. Восстановление проводят в одну или две стадии (сначала восстанавливается азотсодержащая группа, затем карбонильная). Превращение включает 3–4 стадии, но количество *treo*-формы в смеси эпимеров, получающейся, как правило, с хорошими выходами, не превышает в самых благоприятных случаях 30–40%, а обычно не более 15–20%. Например, из  $\alpha$ -оксиминоацетоуксусного эфира треонин получается с общим выходом ~70%, а соотношение *treo*- и *алло*-форм равняется 21 : 79<sup>162</sup>:



Детально изучено получение треонина через  $\alpha$ -фенилазоацетоуксусный эфир:



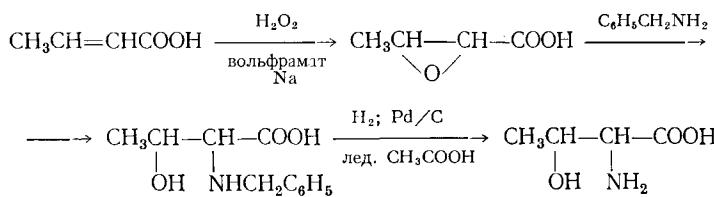
После гидрирования продукт содержит 80—85% алло-формы этилового эфира N-ацетилтреонина. Под действием хлористого тионила происходит обращение конфигурации и получается смесь, содержащая 83% *D,L*-треонина. Общий выход составляет 57%<sup>164</sup>. Описано применение стереоспецифического гидрогенизационного катализатора — скелетного кобальта — для увеличения содержания *treo*-формы в смеси диастероизомеров, получаемых по следующей схеме:



Продукт реакции содержит 56% *treo*-тройонина<sup>171</sup>.

Предлагаемый метод получения треонина, являющийся также общим способом получения  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислот, был разработан Картером<sup>172, 173</sup>. Принцип его состоит в присоединении бромноватистой кислоты к непредельным кислотам. Было установлено, что эта реакция протекает только в одном направлении — с образованием  $\alpha$ -бром- $\beta$ -оксимасляной кислоты (другой изомер —  $\alpha$ -окси- $\beta$ -броммасляная кислота — не образуется), которую аминированием превращают в треонин, состоящий в основном из *алло*-формы. Картер впервые указал на существование диастереомеров треонина, разделил эпимерные рацематы, выделил природный треонин и изучил взаимные превращения *treo*- и *алло*-форм через азлактон<sup>174</sup>. Вариантами этого метода пользуются для получения аллотреонина<sup>175—177</sup>.

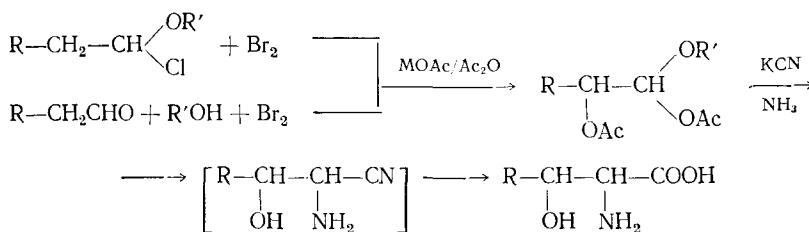
Недавно была показана возможность избирательного синтеза диастереомерных  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислот. Чистый аллотреонин был получен с общим выходом 50 % по следующей схеме<sup>178</sup>:



Раскрытие эпоксидного цикла происходит здесь исключительно с образованием  $\alpha$ -амино- $\beta$ -оксикислоты, без примеси  $\alpha$ -окси- $\beta$ -аминокислоты.

Кроме того, раскрытие цикла происходит таким образом, что из исходной *транс*-формы кислоты получаются только *эритро*-изомеры, а из *цис*-формы — только *трео*-изомеры. К сожалению, получение *трео*-тронина таким способом не описано, однако из малеиновой и фумаровой кислот получены чистые *трео*- и *эритро*-изомеры  $\beta$ -окси-*D,L*-аспарагиновой кислоты<sup>179</sup>.

До недавнего времени метод Штрекера для синтеза  $\alpha$ -амино- $\beta$ -окси-кислот (за исключением серина) не применялся, так как высшие оксиальдегиды в условиях этой реакции изомеризуются в оксикетоны. Однако при использовании ацилальных эфиров  $\alpha$ -оксиальдегидов удалось добиться успеха.



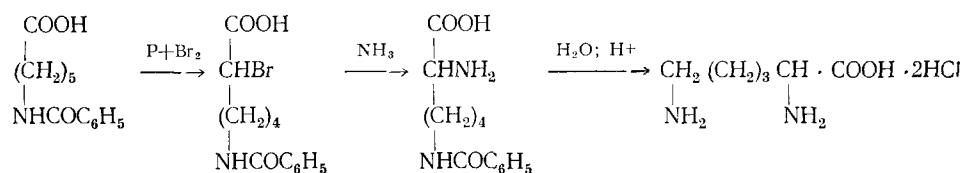
$M = Na$  при  $R$ , содержащем до трех атомов углерода;  $M = Ag$  при  $R$ , содержащем более трех атомов углерода.

Выходы при  $R$  от  $CH_3$  до  $C_4H_9$  составляют 60—80%, при  $R$  от  $C_5H_{11}$  до  $C_{10}H_{21}$  — 45—60%, т. е., в общем, выше, чем обычно в синтезе Штрекера<sup>180, 181</sup>.  $\alpha$ -Алcoxипропионовый альдегид превращается в тронин с выходом 44% при соотношении *трео*:*алло*=3:2<sup>182</sup>.

Касаясь определения диастереомерных тронинов в смеси, следует указать, что сейчас имеется ряд достаточно надежных способов для количественной и полуколичественной оценки. К числу таких способов относятся бумажная хроматография<sup>146</sup>, ИК спектроскопия<sup>183</sup>, газожидкостная хроматография<sup>184, 185</sup>.

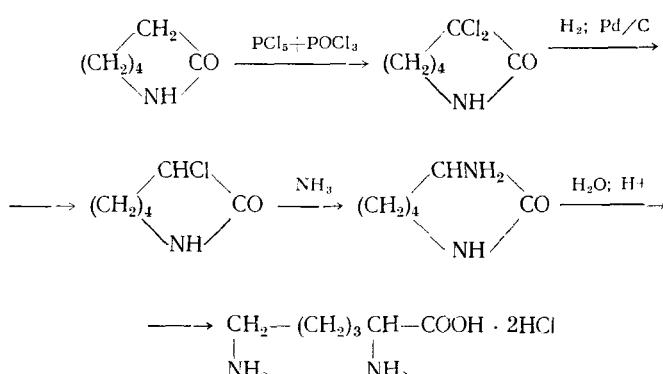
**Лизин.** Проблема химического синтеза лизина ( $\alpha$ ,  $\omega$ -диаминокапроновой кислоты) до самого последнего времени привлекает внимание широкого круга исследователей. Среди существующих сейчас методов синтеза лизина есть и детально разработанные, и такие, которые лишь намечают пути для дальнейших поисков. Для удобства рассмотрения материал сгруппирован следующим образом: 1) синтезы лизина из производных  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, в частности из капролактама; 2) синтезы на основе продуктов реакции теломеризации; 3) синтезы циангидриновым методом; 4) прочие методы.

$\epsilon$ -Бензоиламинокапроновая кислота и капролактам являются традиционными исходными веществами для синтеза лизина. Простая на первый взгляд задача — введение всего одной аминогруппы в  $\alpha$ -положение готовой молекулы — решалась на протяжении почти шестидесяти лет. В одном из первых синтезов лизина  $\epsilon$ -бензоиламинокапроновая кислота была получена трехстадийным синтезом из N-бензоилпиперидина и превращена в лизин по следующей схеме:

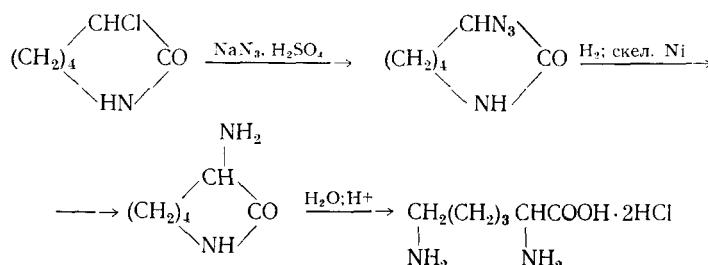


Этот синтез был еще крайне несовершенным, однако именно он лег в основу дальнейших исследований<sup>186</sup>. На первых порах капролактам служил исходным материалом для получения  $\epsilon$ -бензоиламиноакропоновой кислоты. В ряде последующих исследований были усовершенствованы процессы галоидирования<sup>187, 188</sup> (в частности, бромирование было заменено хлорированием хлористым сульфурилом) и аммонолиза<sup>189</sup>. Рациональное использование этих достижений позволило повысить выход лизина с 23 до 68%, считая на капролактам<sup>190</sup>.

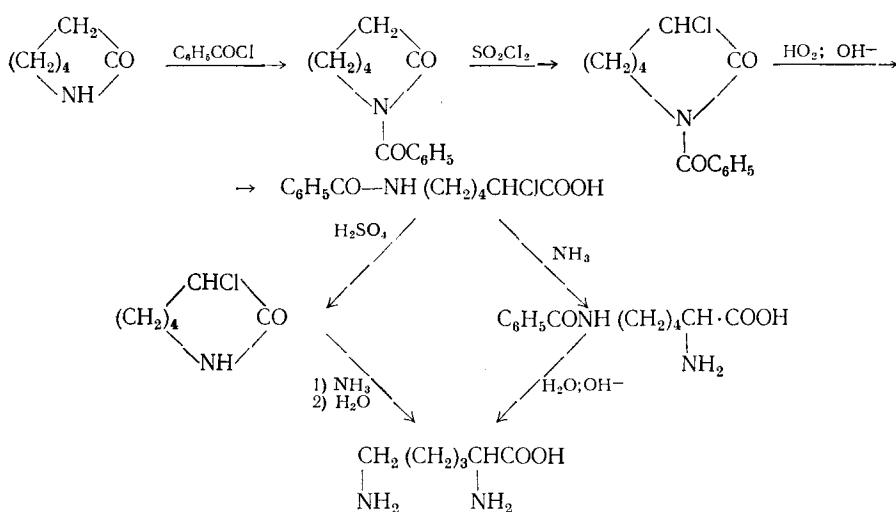
Позднее исследователей привлекла возможность галоидирования и аминирования непосредственно капролактама. Оказалось, что в этом случае осложнение возникает при галоидировании, так как в молекулу капролактама входят сразу два атома галоида, и для получения  $\alpha$ -хлор- $\epsilon$ -капролактама необходимо восстанавливать первоначально образующееся дигалоидное производное:



Были основательно изучены условия хлорирования и бромирования как самого капролактама, так и его ацетильного производного; условия аммонолиза  $\alpha$ -галоид- $\epsilon$ -капролактама водным раствором амиака и жидким амиаком в присутствии различных солей; условия гидролиза  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -капролактама. Выход лизина при соблюдении найденных оптимальных условий составляет ~50%, считая на  $\epsilon$ -капролактам<sup>191–193</sup>. С таким же выходом  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -капролактам и лизин из него можно получить восстановлением и последующим гидролизом  $\alpha$ -азидо- $\epsilon$ -капролактама<sup>194, 195</sup>.

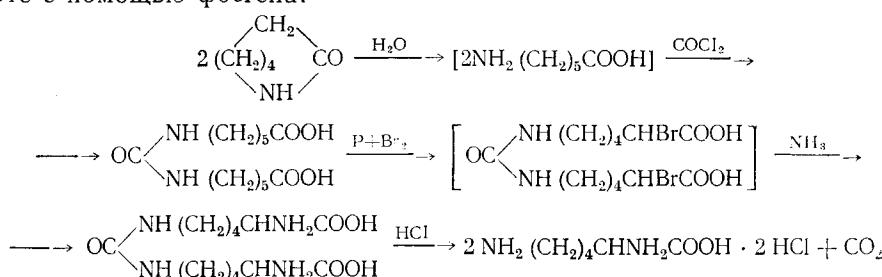


В отличие от  $\epsilon$ -капролактама,  $N$ -бензоил- $\epsilon$ -капролактам может быть подвергнут монохлорированию в  $\alpha$ -положение. Затем щелочным тиодолизом получают  $\epsilon$ -бензоилиамино- $\alpha$ -хлоракропоновую кислоту, дальнейшее превращение которой в лизин может происходить двумя путями:



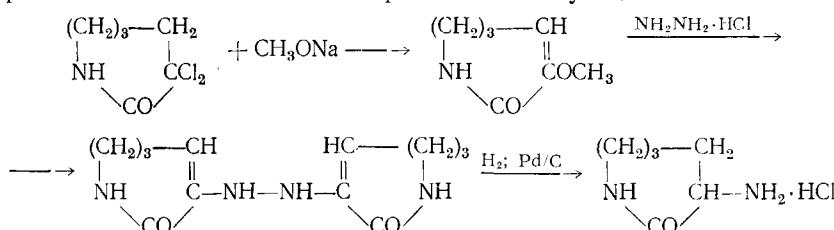
Аминирование с последующим гидролизом приводит к лизину с общим выходом 73%, а дебензоилирование с последующим гидролизом дает 60% лизина<sup>196</sup>.

Кроме этих подробно разработанных путей, намечен ряд других вариантов, которые обходят те или иные невыгодные места существующих синтезов, однако, в свою очередь, нуждаются в доработке. Например, предложен новый способ защиты аминогруппы в аминокапроновой кислоте с помощью фосгена:

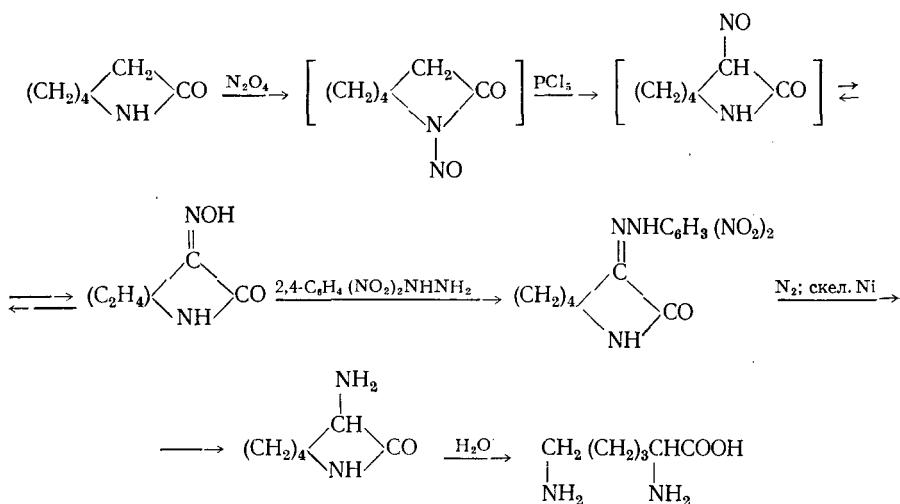


Общий выход лизина составляет лишь 11%<sup>197,198</sup>.

Запатентован способ получения  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -капролактама из  $\alpha,\alpha$ -дихлор- $\epsilon$ -капролактама и солянокислого гидразина по следующей схеме<sup>199</sup>:

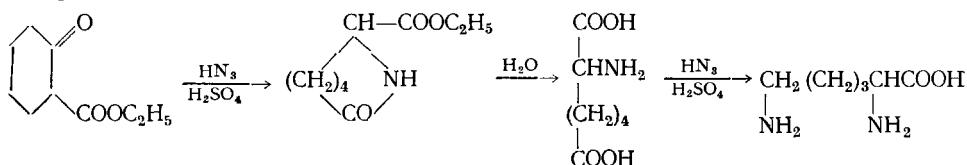


Была показана возможность синтеза лизина через  $\alpha$ -оксиминокапролактам. Действием четырехокиси азота на капролактам получают N-нитрозосоединение, которое под действием  $PCl_5$  претерпевает перегруппировку в  $\alpha$ -оксимино- $\epsilon$ -капролактам. Последний превращают в динитрофенилгидразон  $\alpha$ -кето- $\epsilon$ -капролактама, дающий после гидрирования  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -капролактам:



Эта принципиально новая схема позволяет исключить реакцию галоидирования.<sup>200, 201</sup>

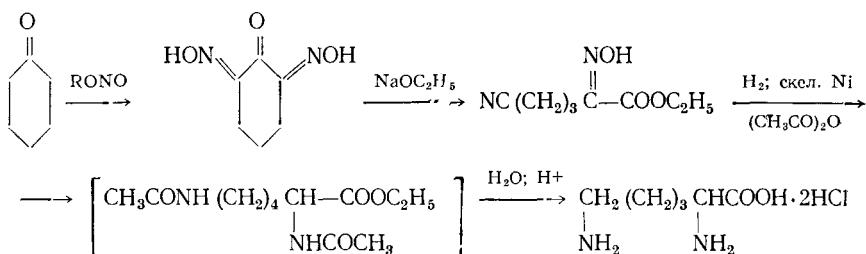
Интересно использована реакция Шмидта при получении лизина из 2-карбетоксициклогексанона:



Общий выход составляет 60 %. Реагирует только  $\omega$ -карбоксильная группа.<sup>202</sup>

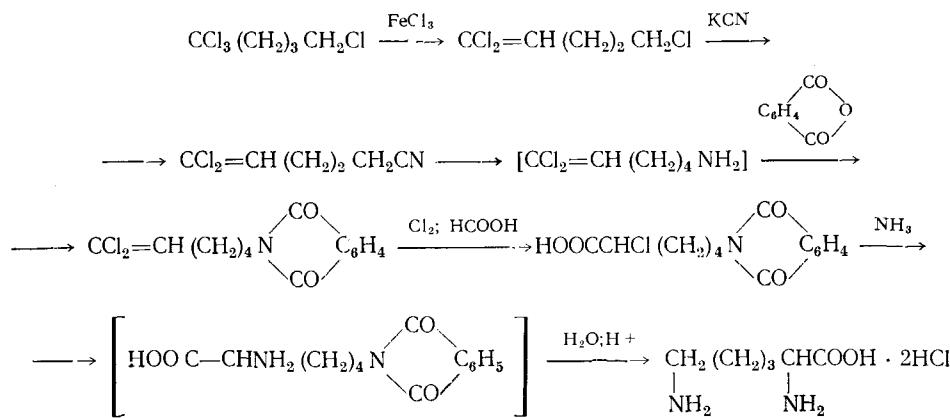
Недавно появилось указание на возможность использования  $\alpha$ -нитро- $\epsilon$ -капролактама в качестве исходного вещества для синтеза лизина.<sup>28</sup>

Оригинальный путь использования циклогексанона в синтезе лизина, разработанный Феррисом, включает три стадии: 1) получение 2,6-диоксиминоциклогексанона нитрованием циклогексанона алкилнитритами в среде эфира, содержащего  $\text{HCl}$ ; 2) реакция 2,6-диоксиминоциклогексанона с этилатом натрия в спирте в присутствии уксусного ангидрида (перегруппировка Бекмана «второго рода»)<sup>203, 204</sup> с образованием этилового эфира 5-циано-2-оксимоловериановой кислоты; 3) гидрирование этого эфира в присутствии скелетного никеля в среде уксусного ангидрида, содержащего ацетат натрия, с последующим омылением соляной кислотой. Общий выходmonoхлоргидрата лизина составляет 63 %.<sup>205–208</sup>

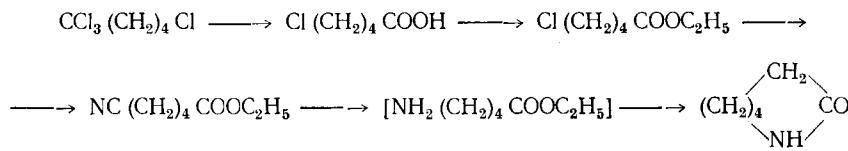


Аналогично получены орнитин из цикlopентанона и 4-метиллизин из 4-метилциклогексанона.<sup>209, 210</sup>

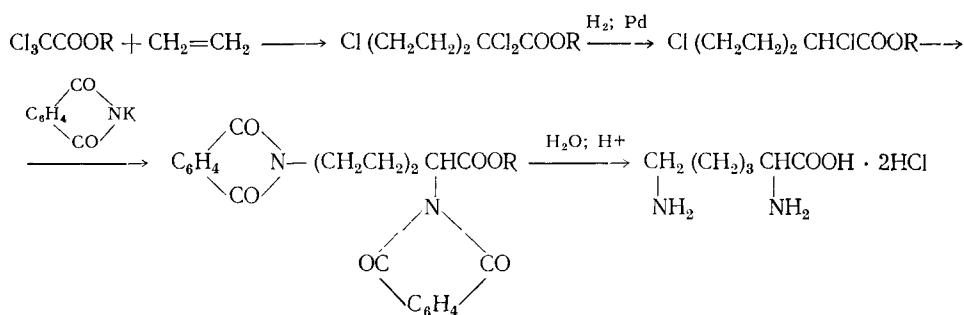
Новые перспективы в области синтеза аминокислот и, в частности лизина, открылись в связи с изучением реакции теломеризации. Как уже указывалось,  $\alpha, \alpha, \alpha, \omega$ -тетрахлоралканы, ставшие доступными веществами, служат исходными для получения разнообразных аминокислот. Для лизина был предложен следующий путь синтеза из  $\alpha, \alpha, \alpha, \omega$ -тетрахлорпентана<sup>6, 7, 211, 212</sup>:



Общий выход лизина составляет 44 %. Было предложено также получать из тетрахлорпентана  $\varepsilon$ -капролактам<sup>213</sup>:

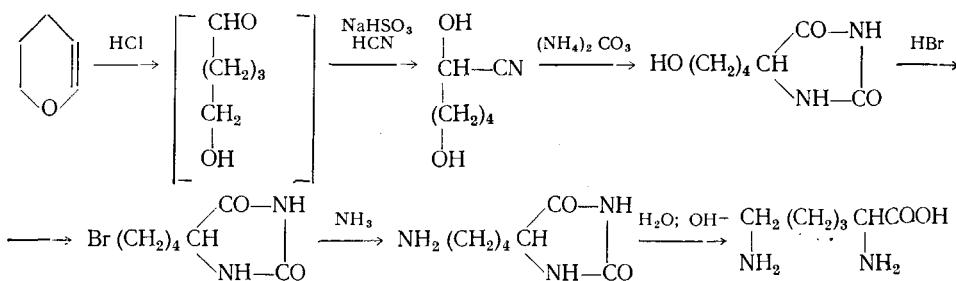


Последний по уже известной схеме был превращен в лизин через N-бензоилкапроновую кислоту. Одним из основных продуктов реакции теломеризации этилена и трихлоруксусной кислоты является  $\alpha, \alpha, \omega$ -трихлоркапроновая кислота — новое исходное вещество для синтеза лизина. Один из атомов хлора в  $\alpha$ -положении заменяют на водород гидрированием и затем оставшиеся  $\alpha$ - и  $\omega$ -атомы хлора заменяют на аминогруппу с помощью фталимида калия:

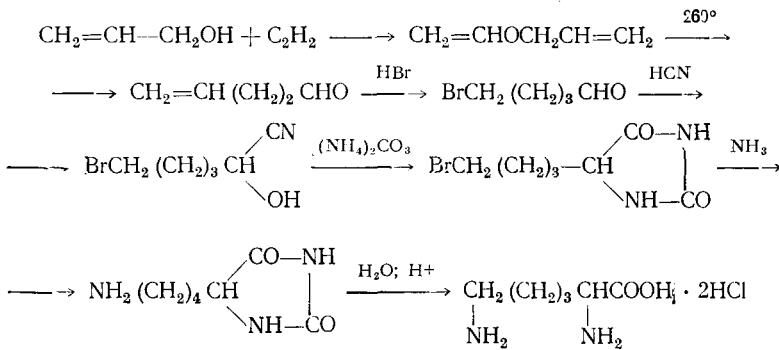


Выход лизина составляет 53 %, считая на эфир  $\alpha, \alpha, \omega$ -трихлоркапроновой кислоты. Для технического синтеза рекомендуется применять простой аммонолиз. Этот способ безусловно заслуживает внимания благодаря исключительной простоте выполнения и доступности исходных веществ<sup>214</sup>.

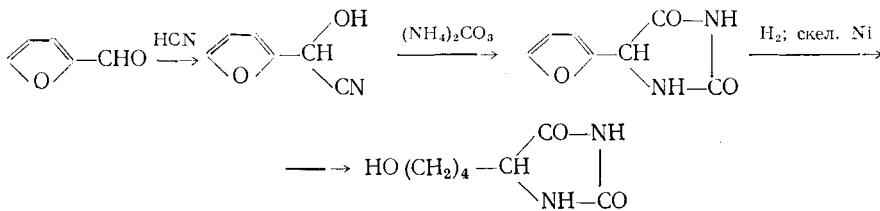
К числу наиболее старых способов относится получение лизина циангидриновым методом. Здесь следует отметить способ Годри, изучавшийся и другими авторами:



Исходный дигидропиран действием горячей разбавленной соляной кислоты превращают в  $\delta$ -оксиалерановый альдегид, из которого получают 5-(4-оксибутил)гидантоин обработкой HCN и  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ . Далее следуют замена оксигруппы на галоид и аммонолиз; кислый или щелочной гидролиз завершает синтез. Выход продукта составляет 30—40%<sup>215, 216</sup>. Варианты метода позволяют получать до 51% лизина<sup>217</sup>. Поиски доступного сырья для получения альдегидного компонента продолжаются. Так, имеется патентное описание получения лизина (и других аминокислот) через виниловые эфиры<sup>218</sup>:



5-(4-Оксибутил)-гидантоин может быть получен из доступного фурфурова:



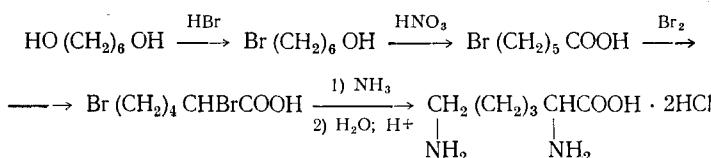
Гидантоин описанным выше способом превращают в лизин. Общий выход составляет 32%<sup>219</sup>.

Лизин из пиперидина можно получить следующим образом: N-хлорпиперидин, образующийся при действии гипохлорита кальция или натрия на ацетат пиперидина, дегидрогалоидируют кипячением со спиртовой щелочью. Продукт реакции —  $\alpha$ -тример-2,3,4,5-тетрагидропиридин — об-

рабатывают  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCN}$ , водой, и после очистки на ионообменной смоле выделяют лизин<sup>220</sup>.

Широко использовался для получения лизина малоновый синтез. Описано применение малонового<sup>221, 222</sup> и ацетиламиномалонового эфиров<sup>223–225</sup>. Компонентами этих синтезов служили б-бромвалериановая кислота<sup>222</sup>,  $\gamma$ -хлорбутиронитрил<sup>221</sup>, 1-хлор-4-бромбутан<sup>223</sup> и акролеин<sup>224, 225</sup>. Выходы лизина в некоторых случаях достигают 30—40<sup>222</sup> и даже 55%<sup>223</sup>.

Использование в качестве исходного вещества 1,6-гександиола позволяет получить лизин с помощью простых операций:



Общий выход составляет 38%. Наибольшие трудности синтеза заключаются в селективной замене гидроксила на галоид и окислении первичноспиртовой группы в карбоксильную<sup>227</sup>.

$\alpha$ -Аминоглюконовая кислота может быть превращена в 5-оксилизин, восстановление которого приводит к лизину<sup>228</sup>.

Для получения лизина по Финкрайнеру хелатное соединение 3-фенилгидантоина и метилмагнийбромида можно проалкилировать N-(4-бромбутил)-фталимидом<sup>33, 34</sup>.

Недавно были сделаны попытки получить L-лизин с помощью электрохимической реакции Кольбе. Электролизу подвергали смесь монометилового эфира N-фталоил-L-глутаминовой кислоты и N-фталоил- $\beta$ -аланина в диметилформамиде. После соответствующей обработки был выделен L-лизин в количествах, имеющих пока лишь теоретическое значение<sup>226</sup>.

В заключение целесообразно указать, что L-лизин для пищевых и кормовых добавок можно получить, комбинируя химический синтез со стереоспецифическим микробиологическим. Например, диаминопимелиновую кислоту, полученную из этоксидигидропирана, превращают при помощи *Bacillus sphaericus* в L-лизин. Этот метод пригоден также для расщепления синтетического DL-лизина на оптические антиподы<sup>229</sup>. Комбинация химического и микробиологического синтеза предложена Феррисом и сотрудниками. Гидролизом 5-циано-2-оксимонавалериановой кислоты (из 2,6-диоксиминоциклогексанона) получают 2-оксиминоадипиновую кислоту. Последнюю добавляют в питательную среду, содержащую хлебные дрожжи, и после ферментации выделяют лизин<sup>230</sup>.

**Триптофан.** Химический синтез триптофана удобно рассматривать пользуясь следующей классификацией методов, предложенной Гельманом в его обзоре, опубликованном в 1948 г.<sup>231</sup>:

I. Синтезы из соединений, содержащих индолиновый цикл.

а. Конденсации 3-индолалльдегида с соединениями, имеющими активную метиленовую группу.

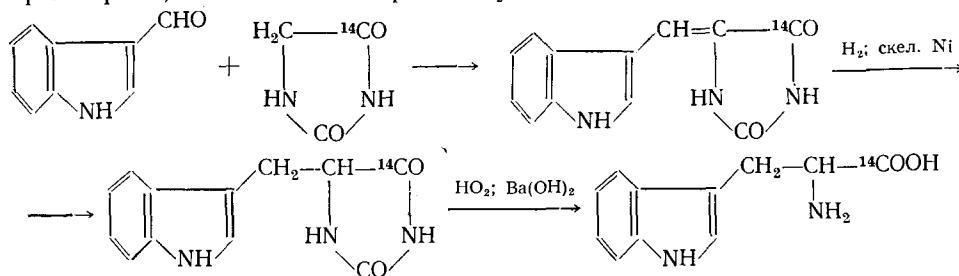
б. Алкилирование эфиров ациламино- и нитрокислот грамином и диэтиламинометилиндолом.

в. Алкилирование индола различными агентами.

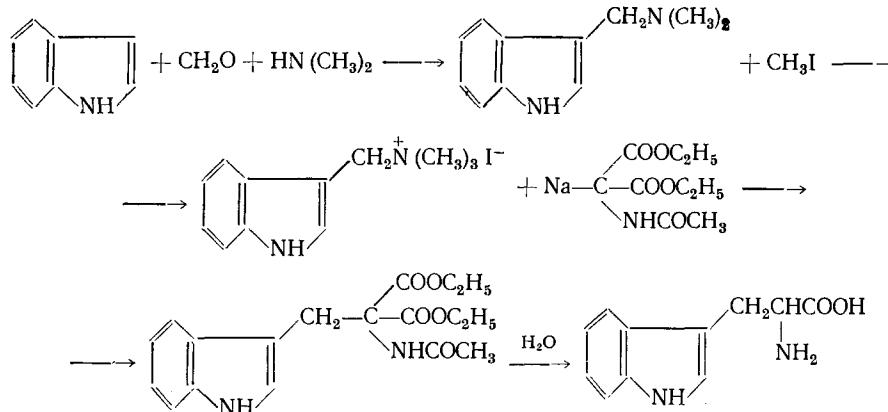
II. Синтезы с образованием индолинового цикла.

Синтезы первой группы, особенно алкилирование грамином, изучены широко и являются достаточно простыми для получения триптофана в лабораторных условиях.

Получение триптофана конденсацией 3-индолальдегида с бензоилглицином (азлактоновый метод) в настоящее время не применяется. Конденсация 3-индолальдегида с гидантоином используется для синтеза триптофана, меченного по карбоксилилу<sup>232</sup>:

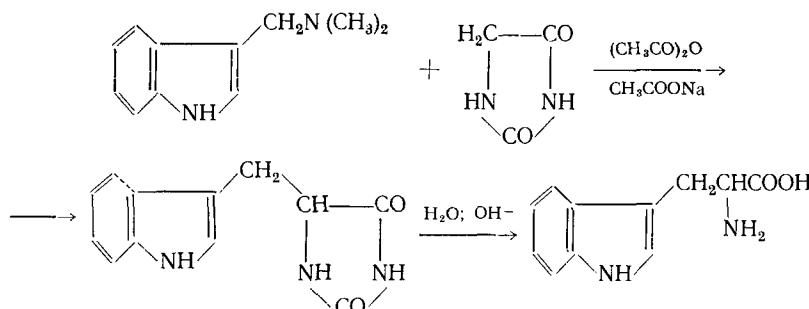


Диметиламинометилиндол — грамин, получаемый реакцией Манниха из индола, формальдегида и диметиламина, широко применяется в синтезах триптофана. Например, из ацетиламиномалонового эфира и грамина триптофан получают по следующей схеме<sup>233, 234</sup>:

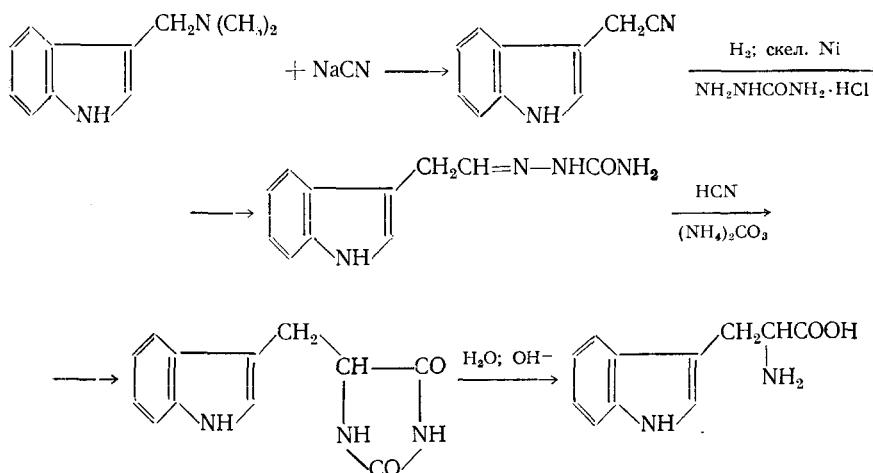


Выходы триптофана достигают 66%, считая на индол<sup>235, 236</sup>. Применение формиламиномалонового эфира вместо ацетиламиномалонового, диэтиламинометилиндола вместо грамина увеличивает выход триптофана до 90%<sup>237</sup>. Аналогично грамином алкилировали (в скобках указаны выходы в % по грамину): ацетилциануксусный (71, считая на индол)<sup>83</sup>, ацетиламиноацетоуксусный<sup>238</sup>, ацетоуксусный (58)<sup>239, 240</sup>, циануксусный (22)<sup>239</sup>, нитроуксусный (45)<sup>10, 11</sup> и нитромалоновый (77)<sup>19</sup> эфиры.

Грамин был применен в синтезе гидантоина триптофана<sup>241</sup>:



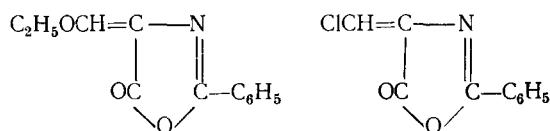
$\beta$ -Индолилацетонитрил, получаемый с количественным выходом алкилированием солей синильной кислоты грамином, служит новым исходным веществом в синтезе триптофана:



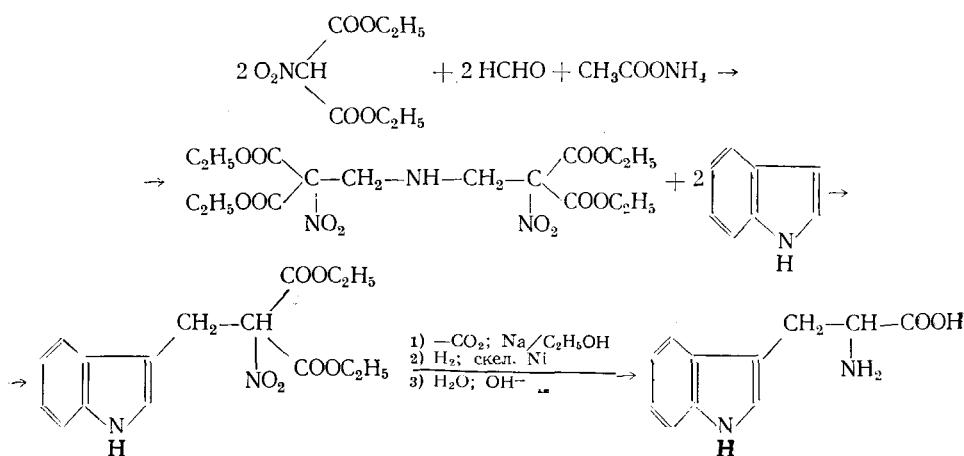
Восстановлением 3-индолилацетонитрила в присутствии семикарбазида получают семикарбазон  $\beta$ -индолилацетальдегида. Последний получается сначала в форме *син*-изомера, который при стоянии переходит в более устойчивый *анти*-изомер. *Син*-изомер более реакционноспособен и превращается в гидантон с выходом 66%, в то время как из *анти*-изомера получается всего 38% гидантонина. Гидантон обычным путем гидролизуют и выделяют триптофан с общим выходом 33%, считая на грамин<sup>242</sup>.

Грамин был использован в качестве алкилирующего средства при получении триптофана по Финкбайнеру<sup>33</sup>.

Способы получения триптофана, в которых исходным веществом служит индол, более просты, так как отпадает необходимость синтеза грамина. Алкилирование индола основанием Манниха, полученным из пищерилина, формальдегида и формиламиномалонового эфира с последующим омылением и декарбоксилированием, дает триптофан с выходом 71%<sup>243</sup>. Новый метод получения азлактонов алкилированием индола 4-этоксиметилен-2-фенил-5-оксазолоном<sup>244</sup> и 4-хлорметилен-2-фенил-5-оксазолоном<sup>245</sup> позволяет получать триптофан в две стадии с выходом до 75%:

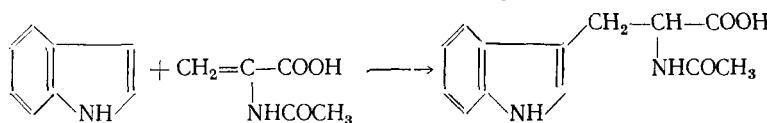


Ключевой реакцией нового синтеза триптофана на основе нитромалонового эфира является алкилирование индола 1,1,5,5-тетракарбэтокси-1,5-динитро-3-азапентаном — основанием Манниха, получаемым из нитромалонового эфира, формальдегида и аммиака:



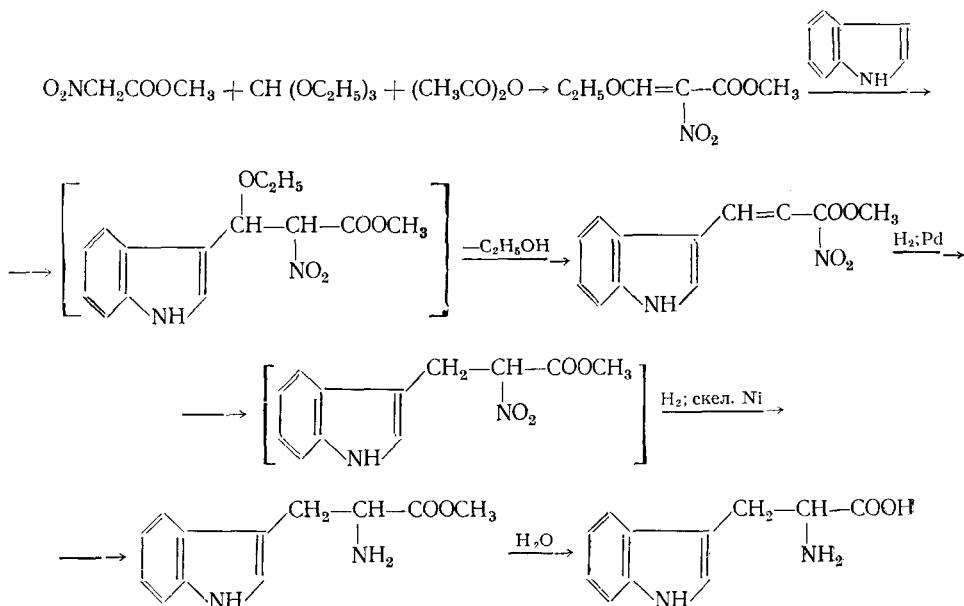
Декарбоксилирование, восстановление нитрогруппы и гидролиз проводят без выделения промежуточных продуктов. Общий выход, считая на индол, составляет 50%<sup>20, 21</sup>.

Простой метод синтеза N-ацетилтриптофана с выходом 57,7% состоит в присоединении индола к  $\alpha$ -ацетиламиноакриловой кислоте:

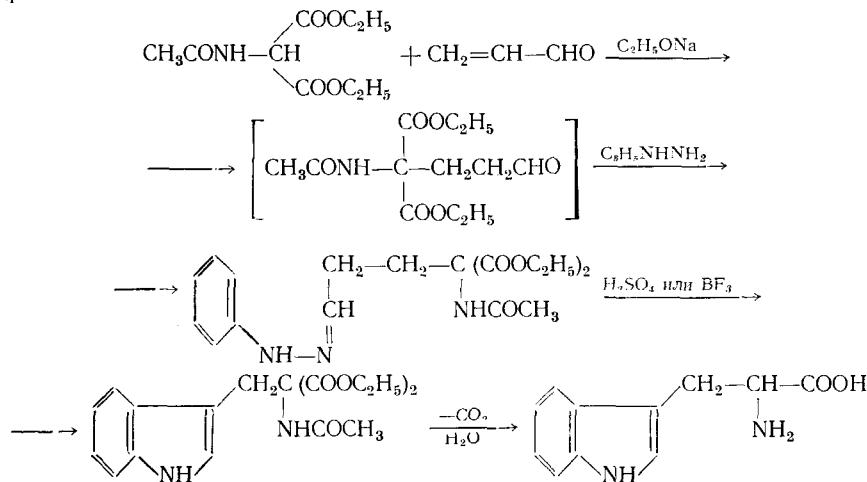


Аналогично были получены N-ацетил-2-метилтриптофан и N-ацетил-7-метилтриптофан<sup>246</sup>.

С общим выходом 45%, считая на индол, триптофан был получен оригинальным способом на основе нитроуксусного эфира с использованием в качестве промежуточного продукта этоксинитроакриловой кислоты<sup>247</sup>:

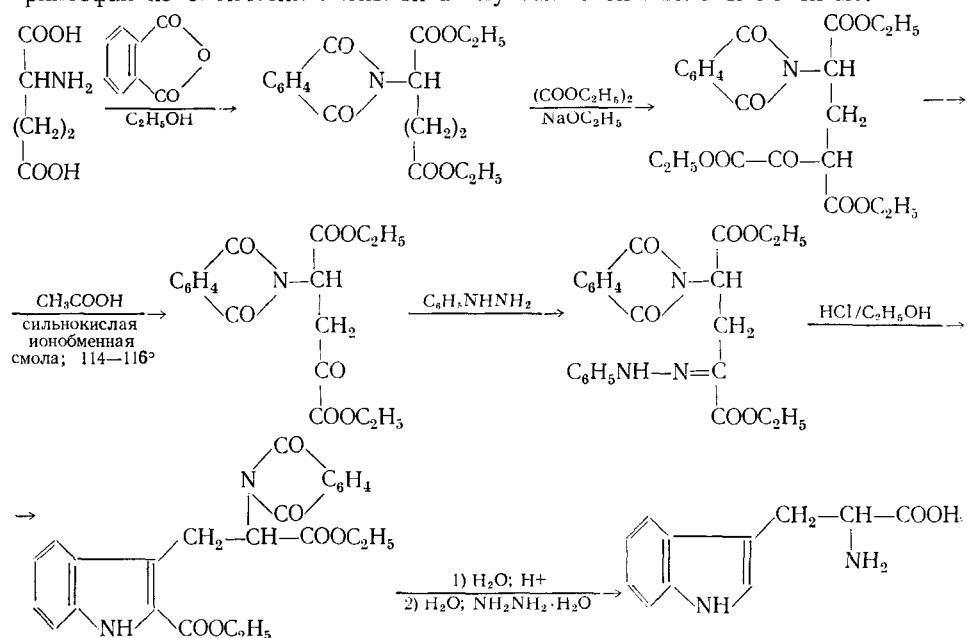


Во всех рассмотренных случаях индолыный цикл вводится в молекулу в готовом виде, т. е. по существу каждый синтез является лишь частичным синтезом триптофана. Использование реакции Фишера позволило провести полный синтез триптофана из сырья, не содержащего индол. Наиболее удачным способом такого рода можно считать конденсацию ацетиламиномалонового эфира с акролеином. Продукт конденсации обрабатывают фенилгидразином и циклизируют полученный фенилгидразон.



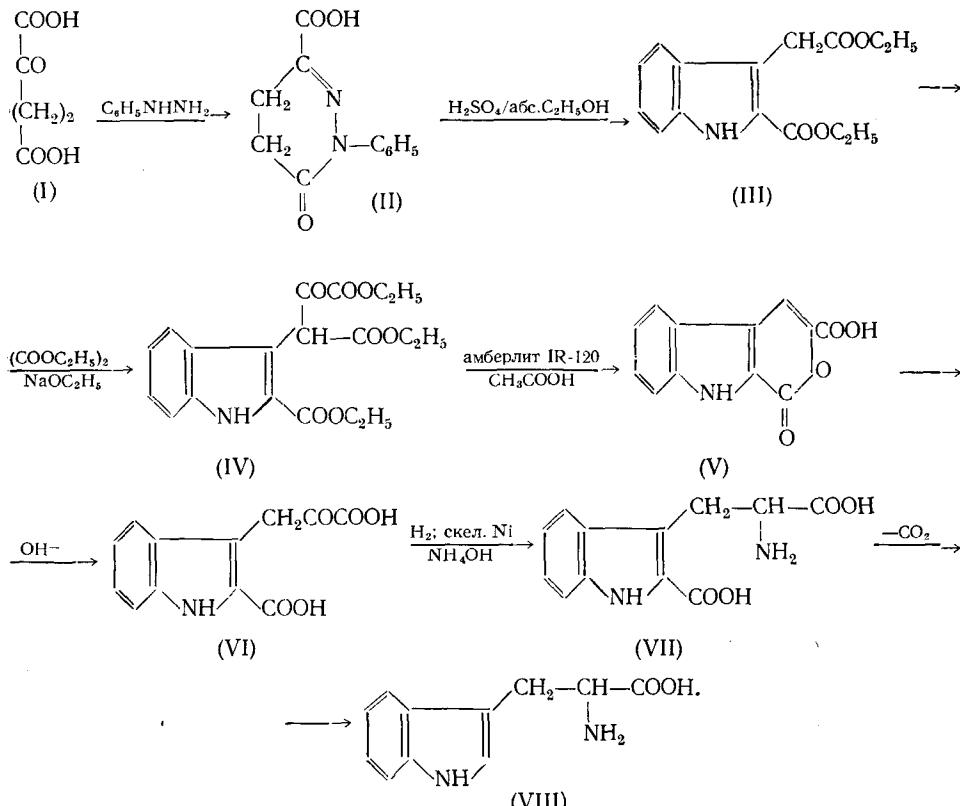
Общий выход на ацетиламиномалоновый эфир составляет 43%<sup>248–250</sup>. В качестве катализаторов конденсации акролеина с ацетиламиномалоновым эфиром и циклизации фенилгидразона можно применять ионообменные смолы<sup>251</sup>.

В 1961 г. была предпринята попытка получить оптически активный триптофан из оптически активной L-глутаминовой кислоты по схеме:

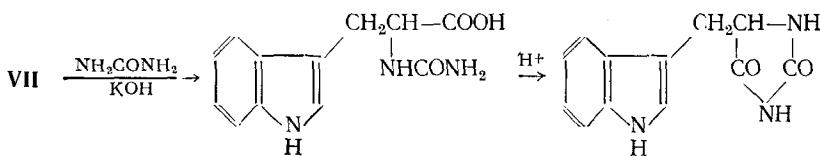


Однако попытка не удалась, так как при конденсации с диэтилоксалатом в щелочной среде происходит рацемизация<sup>252</sup>.

Другой близкий по выполнению синтез триптофана из кетоглутаровой кислоты включает семь стадий с общим выходом 35% (на исходную кислоту)<sup>253</sup>:



Вариант дальнейшего превращения промежуточного производного пирона (V) описан в патенте<sup>254</sup>. V превращают в  $\beta$ -(2-карбокси-3-индолил)пировиноградную кислоту (VI), подвергают ее восстановительному аминированию и получают  $\beta$ -(2-карбокси-3-индолил)- $\alpha$ -аминопропионовую кислоту (VII). Дальнейшее превращение VII происходит по схеме:



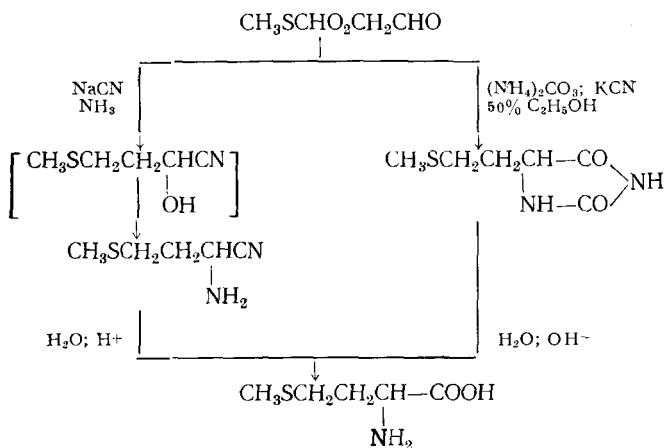
Гидантоин гидролизуют и получают триптофан с выходом 50%. Имеется также патент, касающийся декарбоксилирования **VII**<sup>255</sup>. Гидантоин триптофана может быть получен конденсацией фенилгидразона  $\beta$ -(гидантоин-5-ил)-пропионового альдегида. Последний был приготовлен восстановлением 5-( $\beta$ -цианоэтил)-гидантоина в присутствии  $C_6H_5NHNH_2$ <sup>256, 257</sup>.

Метионин — а-амино-γ-метилмеркаптомасляная кислота является важнейшим источником серы и играет исключительно важную роль в обмене веществ. Методы синтеза метионина не претерпели за последние

годы существенных изменений. В настоящее время имеется три достаточно хорошо разработанных способа синтеза метионина: 1) циангидринный метод; 2) синтезы с помощью сложных эфиров; 3) синтезы на основе бутиrolактона; Самым удобным и пригодным для промышленного производства следует считать циангидринный метод. В качестве исходного вещества используют  $\beta$ -метилмеркаптопропионовый альдегид, получаемый с хорошим выходом каталитическим присоединением метилмеркаптана к акролеину<sup>258, 259</sup>.



**β**-Метилмеркаптопропионовый альдегид превращают в метионин через аминонитрил 258–263 или через гидантоний 250, 259, 264:



Если реакцию проводят при атмосферном давлении, то превращение через гидантоин дает лучшие результаты (общий выход на акролеин составляет 60%)<sup>264</sup>. Применение давления позволяет получить с высоким выходом  $\alpha$ -амино- $\gamma$ -метилмеркаптутионитрил и гидролизом его — метионин. Выход метионина 82%<sup>260</sup>, по другим данным — почти количественный<sup>262</sup>.

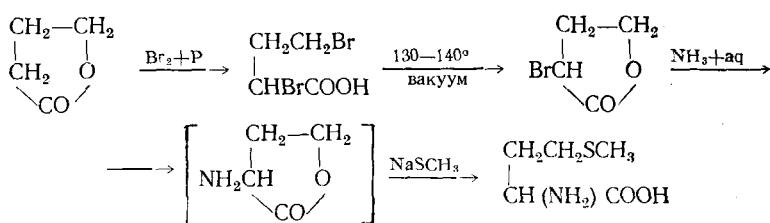
При получении метионина с помощью производных уксусного и малонового эфиров в качестве алкилирующего агента применяют  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -метилмеркаптоэтан, получаемый из этиленмонотиогликоля:



Выход от 70 до 90 %, в зависимости от чистоты исходного продукта<sup>265</sup>. а-Хлор-β-метилмеркаптоэтаном были проалкилированы ацетиламиноциануксусный<sup>88</sup>, фенацетиламиноциануксусный<sup>85</sup>, ацетиламиномалоновый<sup>266</sup>, формиламиномалоновый<sup>267</sup>, фталимидомалоновый эфиры<sup>265, 268</sup>. Алкилированные эфиры затем с помощью простых операций (гидролиз, декарбоксилирование) превращают в аминокислоту. Выходы от 24 до 60 %.

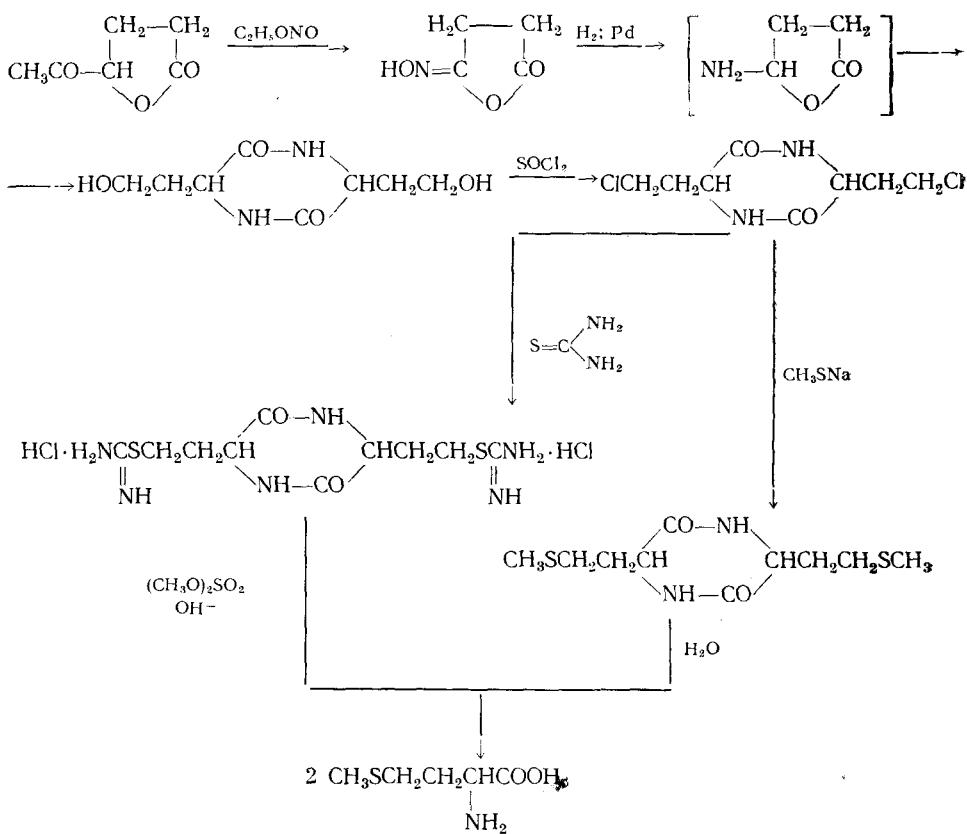
Фенилгидразон  $\gamma$ -метилмеркапто- $\alpha$ -кетомасляной кислоты, полученный действием хлористого фенилдиазона на ( $\beta$ -метилмеркапто)-этилацетоуксусный эфир, при восстановлении цинком в соляной кислоте дает метионин с выходом 49%<sup>89</sup>. Этиловый эфир ( $\beta$ -метилмеркапто)-этанукусной кислоты был превращен в метионин по методу Дарапского ( $-\text{COOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{CONHNH}_2 \rightarrow \text{CON}_3 \rightarrow \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{NH}_2$ )<sup>124</sup>.

Бутиролактон можно превратить в метионин несколькими путями. Наиболее простой способ включает 4 стадии:



Общий выход 37%<sup>269</sup>.

$\alpha$ -Амино- $\gamma$ -бутиrolактон в свободном состоянии легко димеризуется с образованием дикетопиперазина, который может служить промежуточным веществом в синтезе метионина:



Общий выход аминокислоты при введении метилмеркаптогруппы с помощью метилмеркаптида натрия составляет 24%, считая на бутиролактон<sup>270</sup>; через тиоурониевую соль получается 36% метионина<sup>271</sup>.  $\alpha$ -Амино- $\gamma$ -бутиролактон может быть превращен в  $\alpha$ -амино- $\gamma$ -оксимасляную кислоту, а затем в метионин галоидированием оксигруппы и заменой галоида на  $\text{CH}_3\text{S}$ —. Аминогруппу защищают бензоилированием<sup>272</sup> или получают гидантони<sup>273</sup>.

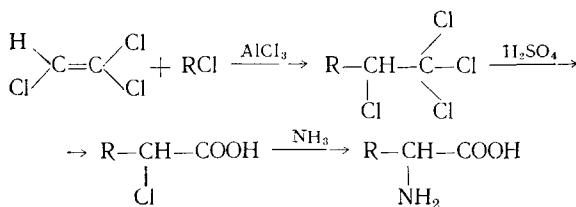
\* \* \*

За время подготовки статьи к печати было опубликовано несколько работ по синтезу незаменимых аминокислот.

Баумгартен с сотрудниками продолжили изучение общего способа получения  $\alpha$ -аминокислот из иминоэфиров<sup>274</sup>, предложенный ими ранее<sup>40</sup>.

Общий способ получения  $\alpha$ -аминокислот карбоксилированием и алкилированием гидантоина был предложен Финкбайнером<sup>275</sup>.

Новый синтез *DL*-изолейцина и *DL*-валина из трихлорэтилена и алкилхлоридов происходит по следующей схеме:



где R=CH<sub>3</sub>—OH—CH<sub>3</sub> или CH<sub>3</sub>—CH—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

*DL*-изолейцин и *DL*-аллоизолейцин получаются в соотношении 35:65<sup>276</sup>.

Перекалин и другие предлагают получать дихлоргидрат лизина на основе бутадиена и нитроуксусного эфира. Бутадиен подвергают нитрогалоидированию, полученный галоиднитробутен алкилируют этиловым эфиром нитроуксусной кислоты, затем этиловый эфир 2,5-динитрогексен-4-овой кислоты восстанавливают водородом в присутствии кислого палладия и гидролизуют соляной кислотой<sup>277</sup>.

Предложена новая модификация метода Акабори<sup>278</sup> для получения треонина. Увеличение количества щелочи, взятой в реакцию, позволило сократить время до 30 мин. и снизить температуру. Соотношение треонин: аллотреонин в продукте реакции составляет 41:9 при общем выходе диастереомеров 86%.

## ЛИТЕРАТУРА

- C. W. Huffman, W. G. Skelly, Chem. Rev., **63**, 625 (1963).
- J. P. Greenstein, M. Winzitz, Chemistry of the Amino Acids, N. Y.—London, 1963.
- R. M. Secor, Chem. Rev., **63**, 297 (1963).
- A. H. Несмеянов, В. Н. Кост, Р. Х. Фрейдлина, ДАН, **103**, 1029 (1955).
- А. Н. Несмеянов, В. Н. Кост, Т. Т. Васильева, Р. Х. Фрейдлина, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 152.
- A. N. Nesmeyanov, R. Kh. Freidlina, V. N. Kost, T. T. Vasile'eva, B. V. Kor'yulova, Tetrahedron, **17**, 69 (1962).
- Р. Х. Фрейдлина, В. Н. Кост, Т. Т. Васильева, А. Н. Несмеянов, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 826.
- А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, Р. Г. Петрова, Там же, **1957**, 451.
- А. Н. Несмеянов, Р. Х. Фрейдлина, Л. И. Захаркин, Е. И. Васильева, В. Н. Кост, Т. Т. Васильева, ЖОХ, **27**, 2418 (1957).
- Ам. пат. 2570297 (1952); С. А., **46**, 5077g (1952).
- D. A. Little, D. I. Weisblatt, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2118 (1947).
- В. М. Беликов, Изв. АН СССР, ОХН, **1956**, 855.
- К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, Н. А. Тихонова, Там же, **1965**, 89.
- Авт. свид. СССР 166706 (1964); С. А., **62**, 10509a (1965).
- Авт. свид. СССР 150841 (1962); С. А., **58**, 14094a (1963).
- В. М. Родионов, В. М. Беликов, ДАН, **93**, 827 (1953).
- Авт. свид. СССР 154283 (1963); С. А., **60**, 5638e (1964).
- H. Feuer, H. Hass, K. Warren, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3078 (1949).
- D. I. Weisblatt, D. A. Little, Там же, **71**, 3079 (1949).
- T. Okuda, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 1165 (1959).
- Японск. пат. 14376 (1960); С. А., **55**, 1469d (1961).
- T. Okuda, Bull. Chem. Soc., Japan, **30**, 358 (1957).

23. S. Akabori, Y. Izumi, T. Okuda, Nippon Kagaku Zasshi, **77**, 490 (1955).
24. T. Okuda, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 931 (1959).
25. Пат. ФРГ 830049 (1952); С. А., **47**, 2200g (1953).
26. К. К. Башибеский, В. М. Беликов, Н. А. Тихонова, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 750.
27. Y. Mogi, S. Kondo, H. Kumagae, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1174 (1957); С. А., **54**, 5484d (1960).
28. Ам. пат. 3093635 (1963); С. А., **59**, 11272d (1963).
29. M. Stiles, H. L. Finkbeiner, J. Am. Chem. Soc., **81**, 505 (1959).
30. H. L. Finkbeiner, Diss. Abstr., **20**, 4519 (1960).
31. H. L. Finkbeiner, G. W. Wagner, J. Org. Chem., **28**, 215 (1963).
32. H. L. Finkbeiner, M. Stiles, J. Am. Chem. Soc., **85**, 616 (1963).
33. H. L. Finkbeiner, Там же, **86**, 961 (1964).
34. H. L. Finkbeiner, J. Org. Chem., **30**, 3414 (1965).
35. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, ЖОХ, **28**, 1167 (1958).
36. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, В. А. Дорохов, Там же, **29**, 3474 (1959).
37. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, Л. М. Волкова, Там же, **31**, 2826 (1961).
38. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, Там же, **32**, 2231 (1962).
39. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, О. П. Шкурко, Там же, **30**, 3711 (1960).
40. H. E. Baumgartel, J. E. Dirks, J. M. Petersen, R. C. Wolf, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4422 (1960).
41. Е. Еглемейер, Ann., **275**, 1 (1893).
42. Сб. Синт. орг. преп., ИЛ, М., **2**, 496 (1949).
43. G. de la Guarda, Anales fac. farm. bioquim., Univ. nacl. mayor san Marcos, **5**, 545 (1954); С. А., **51**, 3566i (1957).
44. Е. Еглемейер, E. Fröhstük, Ann., **284**, 48 (1895).
45. Сб. Синт. орг. преп., ИЛ, М., **2**, 498 (1949).
46. T. Okuda, I. Fujii, Bull. Chem. Soc. Japan, **30**, 698 (1957).
47. H. L. Wheeler, C. Hoffman, Am. Chem. J., **45**, 368 (1911).
48. T. B. Johnson, J. S. Bates, J. Am. Chem. Soc., **38**, 1087 (1916).
49. R. Gaudry, Canad. J. Res., **26B**, 773 (1948).
50. H. T. Bücherer, V. A. Lieb, J. prakt. Chem., **141**, 5 (1934).
51. T. Sasaki, Ber., **54**, 163 (1921).
52. T. B. Johnson, B. H. Nicolet, J. Am. Chem. Soc., **33**, 1973 (1911).
53. T. B. Johnson, W. B. O'Brien, J. Biol. Chem., **12**, 205 (1912).
54. J. D. Billimoria, A. H. Cook, J. Chem. Soc., **1949**, 2323.
55. Англ. пат. 666226 (1952); С. А., **46**, 11232h (1952).
56. C. Gränacher, Helv. chim. acta, **5**, 610 (1922).
57. R. Gaudry, Canad. J. Res., **23B**, 294 (1945).
58. R. Filler, H. Novak, Chem. a. Ind., **1960**, 468.
59. А. В. Домбровский, А. П. Терентьев, А. М. Юркевич, ЖОХ, **26**, 3214 (1956).
60. А. В. Домбровский, А. М. Юркевич, А. П. Терентьев, Там же, **27**, 3346 (1957).
61. А. М. Юркевич, А. В. Домбровский, А. П. Терентьев, Там же, **28**, 227 (1958).
62. K. Mogi, Nippon Kagaku Zasshi, **79**, 1239 (1958); РЖХим., **1959**, 78749.
63. K. Mogi, Nippon Kagaku Zasshi, **81**, 467 (1960).
64. A. F. Ferris, J. Org. Chem., **24**, 1726 (1959).
65. Ам. пат. 3104258 (1963); С. А., **60**, 10786b (1964).
66. K. Mogi, Nippon Kagaku Zasshi, **81**, 464 (1960).
67. J. Yukawa, S. Kimura, Там же, **78**, 454 (1957).
68. J. Yukawa, S. Kimura, Mem. Inst. Sci. a. Ind. Res., Osaka Univ., **14**, 191 (1957); С. А., **52**, 2748g (1958).
69. Японск. пат. 667 (1961); С. А., **56**, 6088i (1962).
70. Е. Еглемейер, A. Lipp, Ber., **15**, 1006 (1882).
71. Франц. пат. 1383491 (1963); С. А., **60**, 8129b (1964).
72. T. Curtius, W. Sieber, Ber., **55**, 1543 (1922).
73. Сб. Синт. орг. преп., ИЛ, М.—Л., **3**, 435 (1952).
74. G. Hillmann, A. Hillmann, Ztschr. physiol. Chem., **283**, 71 (1948).
75. S. P. L. Sørensen, A. C. Andersen, Там же, **44**, 448 (1905).
76. В. В. Феофилактов, Е. В. Виноградова, ДАН, **24**, 759 (1939).
77. C. E. Redemann, M. S. Dunn, J. Biol. Chem., **130**, 341 (1939).
78. N. F. Albertson, S. Archer, J. Am. Chem. Soc., **67**, 308 (1945).
79. A. Galat, Там же, **69**, 965 (1947).
80. J. S. Meek, S. Minkowitz, M. M. Miller, J. Org. Chem., **24**, 1397 (1959).
81. K. Shimo, S. Wakamatsu, Kogyo Kagaku Zasshi, **64**, 299 (1961); С. А., **57**, 3553h (1962).

82. K. Shimo, Kogyo Kagaku Zasshi, **64**, 303 (1961); C. A., **57**, 3554h (1962).
83. N. F. Albertson, B. F. Tullar, J. Am. Chem. Soc., **67**, 502 (1945).
84. P. E. Gagnon, R. Gaudry, F. E. King, J. Am. Soc., **1944**, 43.
85. G. Ehrlhart, Ber., **82**, 60 (1949).
86. Японск. пат. 7516 (1951); C. A., **48**, 1430d (1954).
87. K. L. Waters, W. H. Hartung, J. Org. Chem., **10**, 524 (1945).
88. В. В. Феофилактов, ЖОХ, **10**, 247, 1940.
89. В. В. Феофилактов, Т. Н. Иванова, Там же, **21**, 1684 (1951).
90. В. В. Феофилактов, В. Н. Зайцева, Там же, **10**, 1391 (1940).
91. В. В. Феофилактов, В. Н. Зайцева, Там же, **13**, 358 (1943).
92. В. В. Феофилактов, В. Н. Зайцева, К. Н. Сироткина, Там же, **13**, 363 (1943).
93. F. Knoor, H. Oesterlin, Ztschr. physiol. Chem., **170**, 186 (1927).
94. R. Schoenheimer, S. Rother, J. Biol. Chem., **127**, 301 (1939).
95. Японск. пат. 17306 (1963); C. A., **60**, 3092f (1964).
96. Японск. пат. 21058 (1963); C. A., **60**, 3039a (1964).
97. Японск. пат. 18711 (1962); C. A., **59**, 11660b (1963).
98. Японск. пат. 6884 (1963); C. A., **59**, 11662d (1963).
99. Японск. пат. 18357 (1963); C. A., **60**, 3090g (1964).
100. H. Sasaki, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1317 (1957); C. A., **54**, 5483g (1960).
101. S. Akabori, S. Sakurai, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1629 (1957); C. A., **53**, 21687b (1959).
102. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4798 (1961).
103. Японск. пат. 13307 (1963); C. A., **60**, 3092h (1964).
104. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, J. Fujii, Nature, **178**, 323 (1956).
105. Японск. пат. 668 (1953); C. A., **48**, 11486c (1954).
106. Франц. пат. 1237327 (1960); C. A., **55**, 25782i (1961).
107. R. Gaudry, Canad. J. Res., **24B**, 301 (1946).
108. S. Takagi, K. Hayashi, Chem. a. Pharm. Bull. (Tokyo), **7**, 96 (1959); C. A., **54**, 19516a (1960).
109. Японск. пат. 21319 (1961); C. A., **57**, 13884i (1962).
110. Сб. Синт. орг. преп., ИЛ, М.—Л., 3, 250 (1952).
111. N. F. Albertson, J. Am. Chem. Soc., **68**, 450 (1946).
112. K. E. Hamlin, W. H. Hartung, J. Biol. Chem., **145**, 349 (1942).
113. F. P. Doyle, D. O. Holland, W. Marflitt, J. H. C. Nayler, C. M. O'Connell, J. Chem. Soc., **1955**, 1719.
114. T. Inui, T. Kaneko, Nippon Kagaku Zasshi, **77**, 1623 (1956); C. A., **53**, 5148d (1959).
115. Ам. пат. 2553055 (1951); C. A., **45**, 9078b (1951).
116. Ам. пат. 2557920 (1951); C. A., **46**, 1583h (1952).
117. Ам. пат. 2520312 (1950); C. A., **44**, 10732h (1950).
118. С. И. Лурье, Р. Г. Вдовина, ЖОХ, **22**, 1823 (1952).
119. F. Ehrlisch, Ber., **40**, 2538 (1907).
120. Англ. пат. 704983 (1954); C. A., **50**, 1076i (1956).
121. Ам. пат. 2757199 (1956); C. A., **51**, 2021h (1957).
122. I. Horigi, M. Igarashi, H. Modorikawa, J. Org. Chem., **26**, 4511 (1961).
123. Японск. пат. 4509 (1962); C. A., **58**, 10303c (1963).
124. P. E. Gagnon, K. Savard, R. Gaudry, E. M. Richardson, Canad. J. Res., **25B**, 28 (1947).
125. Японск. пат. 5265 (1963); C. A., **59**, 11660d (1963).
126. Японск. пат. 758 (1963); C. A., **59**, 11659h (1963).
127. T. Konootsune, Nippon Nogei Kagaku Kaishi, **36**, 386 (1962); C. A., **61**, 12073g (1964).
128. S. Nishimura, S. Otsuka, E. Imoto, Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 1688 (1961); C. A., **58**, 11464e (1963).
129. M. Sato, K. Okawa, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **30**, 937 (1957).
130. Англ. пат. 894046 (1962); C. A., **57**, 13884c (1962).
131. Англ. пат. 863248 (1961); C. A., **55**, 19812h (1961).
132. Пат. ФРГ 1111202 (1959); C. A., **56**, 6090c (1962).
133. Японск. пат. 1477 (1961); C. A., **56**, 8838c (1962).
134. D. F. Elliott, J. Chem. Soc., **1949**, 589.
135. K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2297 (1948).
136. Пат. ФРГ 1108702 (1957); C. A., **56**, 8836f (1962).
137. Англ. пат. 814063 (1959); C. A., **54**, 328g (1960).
138. Японск. пат. 2964 (1959); C. A., **54**, 13017i (1960).
139. Японск. пат. 1968 (1961); C. A., **56**, 8837e (1962).
140. Пат. ФРГ 1125442 (1962); C. A., **57**, 11304h (1962).

141. Н. В. Федосеева, А. Б. Силаев, В. М. Степанов, Вест. МГУ, сер. хим., **17**, 70 (1962).
142. Авт. свид. СССР 166707; С. А., **62**, 10509 (1965).
143. В. М. Беликов, Н. И. Кузнецова, Э. Н. Сафонова, Хим. прир. соед. (в печати).
144. Японск. пат. 17816 (1964); С. А., **62**, 5336а (1965).
145. J. Ikutani, T. Okuda, M. Sato, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 203 (1959).
146. M. Migakami, K. Takahashi, Там же, **32**, 308 (1959).
147. Японск. пат. 19563 (1961); С. А., **57**, 13884а (1962).
148. M. Migakami, H. Itatani, K. Takahashi, Yung Wong Kang, K. Suzuki, Mem. Inst. Sci. Ind. Res., Osaka Univ., **20**, 95 (1963); С. А., **60**, 15978б (1964).
149. H. Mix, Ztschr. Physiol. Chem., **327**, 41 (1962).
150. H. Mix, F. W. Wilcke, Там же, **337**, 40 (1964).
151. J. Ikutani, T. Okuda, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **33**, 582 (1960).
152. L. Benoiton, M. Winitz, R. F. Colman, S. M. Birnbaum, J. P. Greenstein, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1726 (1959).
153. T. T. Otani, M. Winitz, Arch. Biochem. Biophys., **90**, 254 (1960).
154. T. T. Otani, M. Winitz, Там же, **102**, 464 (1963).
155. J. A. King, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2738 (1947).
156. H. Hellmann, H. Piechta, Ztschr. physiol. Chem., **318**, 66 (1960).
157. Пат. ФРГ 1081896 (1960); С. А., **55**, 19813а (1961).
158. Японск. пат. 1374 (1961); С. А., **56**, 8838d (1962).
159. Японск. пат. 1663 (1964); С. А., **60**, 15984f (1964).
160. Японск. пат. 1664 (1964); С. А., **60**, 15984f (1964).
161. H. Adkins, S. W. Reeve, J. Am. Chem. Soc., **60**, 1328 (1938).
162. С. И. Лурье, Г. А. Равдель, Е. С. Чаман, ЖХХ, **22**, 2011 (1952).
163. H. Kawasaki, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1254 (1957); С. А., **54**, 4404h (1960).
164. K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1101 (1949).
165. Y. Izumi, S. Konishi, Nippon Kagaku Zasshi, **74**, 957 (1953), С. А., **49**, 7491f (1955).
166. Y. Izumi, H. Kawasaki, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 660 (1957); С. А., **54**, 2184d (1960).
167. H. Kawasaki, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1251 (1957); С. А., **54**, 4404c (1960).
168. Японск. пат. 10919 (1959); С. А., **54**, 18381c (1960).
169. R. E. Bowman, C. S. Franklin, J. Chem. Soc., **1957**, 1583.
170. H. Kawasaki, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1651 (1957); С. А., **54**, 1334f (1960).
171. Ам. пат. 3038007 (1962); С. А., **57**, 12628g (1962).
172. H. E. Carter, J. Biol. Chem., **112**, 769 (1935—1936).
173. H. D. West, H. E. Carter, Там же, **122**, 611 (1937—1938).
174. H. E. Carter, P. Handler, D. P. Melville, Там же, **129**, 359 (1939).
175. N. Iizumiya, Nippon Kagaku Zasshi, **71**, 556 (1950); С. А., **45**, 9483f (1951).
176. K. Okawa, Nippon Kagaku Zasshi, **76**, 75 (1955); С. А., **51**, 17748g (1957).
177. Японск. пат. 6512 (1956); РЖХим., **1959**, 359081.
178. J. Liwschitz, J. Robinson, D. Perera, J. Chem. Soc., **1962**, 1116.
179. K. Okawa, Nippon Kagaku Zasshi, **76**, 75 (1955); С. А., **51**, 17748g (1957).
180. H. Gross, H. Geipel, J. Goeke, K. P. Hilgetag, Angew. Chem., Intern. Ed., **4**, 365 (1965).
181. H. Geipel, J. Goeke, K. P. Hilgetag, H. Gross, Ber., **98**, 1677 (1965).
182. Франц. пат. 1375060 (1964); С. А., **62**, 2824e (1965).
183. T. Furuyama, S. Senoh, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 126 (1963).
184. С. В. Витт, М. Б. Сапоровская, В. М. Беликов, Изв. АН СССР, ОХН, **1964**, 947.
185. М. Я. Карпейский, С. В. Шляпников, В. С. Оседчик, ДАН, **165**, 1184 (1965).
186. J. von Braun Ber., **42**, 839 (1909).
187. Ам. пат. 2519038 (1950); С. А., **45**, 1622f (1951).
188. A. Galat, J. Am. Chem. Soc., **69**, 86 (1947).
189. D. C. Sayles, E. F. Degering, Там же, **71**, 3161 (1949).
190. K. Odo, S. Himizu, J. Soc. Org. Synthet. Chem. Japan, **11**, 386 (1953); С. А., **48**, 1958g (1954).
191. R. J. Wineman, E. P. T. Hsu, C. E. Anagnosopoulos, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6233 (1958).
192. W. C. Francis, J. R. Thornton, J. C. Werner, T. R. Hopkins, Там же, **80**, 6238 (1958).
193. Ам. пат. 3163672 (1964); С. А., **62**, 10512d (1965).

194. M. Brenner, H. R. Rickenbacher, *Helv. chim. acta*, **41**, 181 (1958).
195. Ам. пат. 2955109 (1960); C. A., **55**, 4366e (1961).
196. R. Tull, R. C. O'Neill, E. P. McCarthy, J. J. Pappas, J. M. Chemerda, *J. Org. Chem.*, **29**, 2425 (1964).
197. T. Fukumoto, M. Murakami, *Nippon Kagaku Zasshi*, **84**, 736 (1963); C. A., **60**, 653e (1964).
198. Японск. пат. 1470 (1958); C. A., **53**, 1172g (1959).
199. Англ. пат. 949955 (1964); C. A., **61**, 1762b (1964).
200. T. Fukumoto, M. Murakami, *Nippon Kagaku Zasshi*, **84**, 740 (1963); C. A., **60**, 653h (1964).
201. Японск. пат. 9070 (1962); C. A., **59**, 5264b (1963).
202. D. W. Adawson, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1564.
203. A. F. Ferris, *J. Org. Chem.*, **24**, 580 (1959).
204. A. F. Ferris, *Tam же*, **25**, 12 (1960).
205. A. F. Ferris, *Chem. a. Ind.*, **31**, 996 (1959).
206. A. F. Ferris, G. S. Johnson, F. E. Gould, H. K. Latourette, *J. Org. Chem.*, **25**, 492 (1960).
207. A. F. Ferris, G. S. Johnson, F. E. Gould, *Tam же*, **25**, 496 (1960).
208. A. F. Ferris, G. S. Johnson, F. E. Gould, *Tam же*, **25**, 1302 (1960).
209. A. F. Ferris, G. S. Johnson, F. E. Gould, H. Strange, *Tam же*, **26**, 2602 (1961).
210. Ам. пат. 2999875 (1957); C. A., **56**, 1524c (1962).
211. K. Saotome, J. Kodaira, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 2010 (1962).
212. K. Saotome, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **65**, 1061 (1962); C. A., **58**, 6920e (1963).
213. K. Saotome, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **65**, 1059 (1962); C. A., **58**, 6920c (1963).
214. A. Reiche, A. Martini, E. Grundemann, S. Schelenz, *Monatsber.*, **6**, 183 (1964).
215. R. Gaudry, *Canad. J. Res.*, **26B**, 387 (1948).
216. Ам. пат. 2603651 (1952); C. A., **47**, 3338h (1953).
217. A. O. Roger, R. D. Emmick, L. W. Tyran, L. B. Phillips, A. A. Levine, N. D. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1837 (1949).
218. Ам. пат. 2870201 (1959); C. A., **53**, 9085e (1959).
219. T. Fukumoto, M. Murakami, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **66**, 1310 (1963); C. A., **60**, 9351a (1964).
220. Ам. пат. 2934541 (1960); C. A., **54**, 17283b (1960).
221. E. Fischer, F. Weigert, *Ber.*, **35**, 3776 (1902).
222. S. Rothschild, M. Fields, *J. Org. Chem.*, **16**, 1080 (1951).
223. M. Servigne, E. Szarvassi, *C. r.*, **238**, 1595 (1954).
224. D. T. Warner, O. A. Moe, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3918 (1948).
225. Ам. пат. 2523745 (1950); C. A., **45**, 5718g (1951).
226. Японск. пат. 2328 (1965); C. A., **62**, 14821c (1965).
227. E. F. Degering, L. G. Boatright, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5137 (1950).
228. Японск. пат. 6511 (1962); C. A., **59**, 760e (1963).
229. B. S. Gorton, J. N. Coker, H. P. Browder, C. W. de Fiebre, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, **2**, (4), 308 (1963).
230. Ам. пат. 2995601 (1961); C. A., **56**, 3562b (1962).
231. H. Hellmann, *Angew. Chem.*, **61**, 352 (1949).
232. G. P. Slater, *Canad. J. Chem.*, **42**, 1768 (1964).
233. H. R. Snyder, C. W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 359 (1944).
234. Ам. пат. 2583010 (1952); C. A., **46**, 8680b (1952).
235. N. F. Albertson, S. Archer, C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 36 (1945).
236. E. E. Howe, A. J. Zambito, H. R. Snyder, M. Tishler, *Tam же*, **67**, 38 (1945).
237. H. Hellmann, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **284**, 163 (1949).
238. N. F. Albertson, B. F. Tullar, J. A. King, B. B. Fishburn, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1150 (1948).
239. D. O. Holland, J. H. C. Nayler, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 280.
240. Англ. пат. 720298 (1954); C. A., **50**, 1921e (1956).
241. Ам. пат. 2829145 (1958); C. A., **52**, 12925e (1958).
242. J. K. Coker, W. Z. Kohlhase, M. Fields, A. O. Rogers, M. A. Stevens, *J. Org. Chem.*, **27**, 850 (1962).
243. A. Butenandt, H. Hellmann, E. Reuz, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **284**, 175 (1949).
244. T. Kaneko, K. Oizumi, H. Katsura, *Nippon Kagaku Zasshi*, **79**, 91 (1958); C. A., **54**, 5485h (1960).
245. H. Behringer, H. Taull, *Ber.*, **90**, 1398 (1957).
246. H. R. Snyder, J. A. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1257 (1955).
247. Авт. свид. СССР 181652; Бюлл. изобр., **1966**, № 10, 30.

248. O. A. Moe, D. T. Wagner, J. Am. Chem. Soc., **70**, 2763 (1948).  
 249. D. T. Warner, O. A. Moe, Там же, **70**, 2765 (1948).  
 250. S. Grudziński, A. Kotek, Acta Polon. Pharm., **12**, 201 (1955).  
 251. J. Chibata, S. Yamada, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan, **21**, 58 (1957); РЖХим., **1959**, 42552.  
 252. J. Komachiya, Nippon Noge Kagaku Kaishi, **35**, 845 (1961); C. A., **60**, 5631d (1964).  
 253. S. Sakurai, J. Komachiya, Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 490 (1961); C. A., **56**, 10266d (1962).  
 254. Ам. пат. 3019232 (1962); C. A., **57**, 7380b (1962).  
 255. Японск. пат. 17035 (1963); C. A., **60**, 3092g (1964).  
 256. Франц. пат. 1358168 (1964); C. A., **61**, 5760h (1964).  
 257. Англ. пат. 982727 (1965); C. A., **62**, 14821d (1965).  
 258. J. R. Catch, A. H. Cook, A. R. Graham, J. Heilbron, J. Chem. Soc., **1947**, 1609.  
 259. E. Pierson, M. Giella, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1450 (1948).  
 260. Англ. пат. 892755 (1962); C. A., **57**, 3561f (1962).  
 261. Англ. пат. 670774 (1952); C. A., **47**, 1731i (1953).  
 262. Англ. пат. 867966 (1961); C. A., **55**, 20986i (1961).  
 263. D. O. Holland, J. H. C. Naylor, J. Chem. Soc., **1952**, 3403.  
 264. R. Gaudry, G. Nadeau, Canad. J. Res., **26B**, 226 (1948).  
 265. E. Booth, V. C. E. Burnop, W. E. Jones, J. Chem. Soc., **1944**, 666.  
 266. D. Goldschmidt, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **68**, 144 (1946).  
 267. A. Emr, Chem. Listy, **42**, 6 (1948).  
 268. G. Barger, T. E. Weichselbaum, Biochem. J., **25**, 997 (1931).  
 269. H. Plieninger, Ber., **83**, 265 (1950).  
 270. H. R. Snyder, J. H. Andreen, G. W. Cannon, C. F. Peters, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2082 (1942).  
 271. H. R. Snyder, G. W. Cannon, Там же, **66**, 511 (1944).  
 272. E. M. Hill, W. Robson, Biochem. J., **30**, 248 (1936).  
 273. J. E. Livak, E. C. Britton, J. C. van der Weele, M. F. Murray, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2218 (1945).  
 274. H. E. Baumgarten, J. E. Dirks, J. M. Petersen, R. L. Ley, J. Org. Chem., **31**, 3708 (1966).  
 275. Авт. свид. СССР 181556; Бюлл. изобр., **1966**, № 9, 166.  
 276. H. Kawashima, T. Takami, I. Iamada, Nippon Kagaku Zasshi, **86**, 1190 (1965).  
 277. Авт. свид. СССР 186496; Бюлл. изобр., **1966**, № 19, 36.  
 278. Франц. пат. 1406157 (1965); C. A., **63**, 18259 (1965).

Институт элементоорганических  
соединений АН СССР, Москва