

УДК 547.466

## УСПЕХИ В ОБЛАСТИ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

*К. К. Бабиевский и В. К. Латов*

Статья посвящена успехам в области асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот. В зависимости от характера асимметрических превращений материал разделен на два раздела: асимметрический синтез  $\alpha$ -аминокислот путем катализитического гидрирования и конденсационные методы асимметрического синтеза. Оценка основных характеристик асимметрических синтезов приведена в зависимости от различных факторов: типа катализатора, строения субстрата, растворителя. Большое внимание удалено теоретическим представлениям, позволяющим понять причину появления нового диссимметрического центра и его конфигурационную зависимость от конфигурации асимметризующего агента. Библиография — 85 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1009
II. Асимметрическое гидрирование двойных связей . . . . .	1010
1. Асимметрическое гидрирование $\alpha,\beta$ -ненасыщенных $\alpha$ -аминокислот . . . . .	1010
2. Асимметрическое гидрирование иминопроизводных $\alpha$ -кетокислот . . . . .	1015
3. Гидрирование в присутствии диссимметрических катализаторов . . . . .	1025
III. Асимметрический синтез $\alpha$ -аминокислот конденсационными методами . . . . .	1026
1. Синтез Штрекера . . . . .	1026
2. Асимметрический синтез аспарагиновой кислоты . . . . .	1027
3. Асимметрический синтез $\alpha$ -аминокислот на основе реакции Уги . . . . .	1031
4. Применение комплексных соединений для асимметрического синтеза $\alpha$ -аминокислот . . . . .	1034

### I. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время потребность в  $\alpha$ -аминокислотах очень велика — расширяется их использование в биохимии, питании, медицине и т. д.

Разработан ряд эффективных синтетических и микробиологических методов получения  $\alpha$ -аминокислот как в лабораторном, так и в промышленном масштабах<sup>1, 2</sup>. Недостатком синтетических методов является образование оптически неактивных рацемических продуктов. Поэтому, несмотря на существование целого ряда методов разделения рацемических  $\alpha$ -аминокислот на оптические антиподы<sup>1</sup>, все большее значение, особенно в последнее время, приобретает асимметрический синтез<sup>3—5</sup>.

Сущность асимметрического синтеза состоит в возникновении в молекуле в ходе реакции под влиянием асимметризующих агентов нового диссимметрического центра с определенной пространственной конфигурацией. Если асимметризующим агентом служит оптически активное соединение, обычно удаляемое после возникновения нового диссимметрического центра, то мы имеем дело с частичным асимметрическим синтезом. При использовании асимметризующего фактора физической природы, например, циркулярно поляризованного света, происходит абсолютный асимметрический синтез.

Если первые успешные асимметрические синтезы были осуществлены еще в начале текущего столетия, то асимметрический синтез  $\alpha$ -амино-

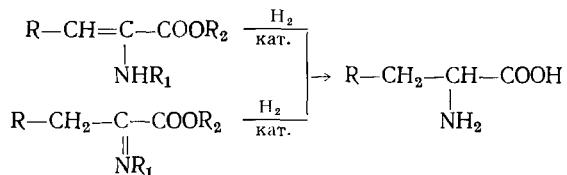
кислот начал систематически изучаться лишь в последнее десятилетие. Вышедшая в свет в 1960 г. монография Клабуновского<sup>3</sup> дает лишь общее представление об асимметрическом синтезе  $\alpha$ -аминокислот, поскольку основная масса работ, посвященных этому вопросу, была опубликована после 1960 г. Отдельные примеры асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот можно найти в работах<sup>4,5</sup>, рассматривающих вопросы стереохимии органических соединений. Некоторым дополнением к ним могут служить обзоры Мицуи, посвященные асимметрическому синтезу<sup>6</sup> и асимметрическому гидрированию<sup>7</sup>.

В настоящем обзоре освещены работы по асимметрическому синтезу  $\alpha$ -аминокислот, опубликованные до 1968 г.

При оценке результатов асимметрического синтеза мы стремились по возможности приводить его основные характеристики: выход основного продукта, его оптическую чистоту или степень асимметрического синтеза. Большое внимание было уделено теоретическим представлениям, позволяющим понять связь между конфигурациями нового диссимметрического центра и асимметризующего агента.

## II. АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ

Одним из основных методов асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот является асимметрическое гидрирование их ненасыщенных предшественников. К этой группе соединений относятся  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные  $\alpha$ -аминокислоты и иминопроизводные  $\alpha$ -кетокислот:

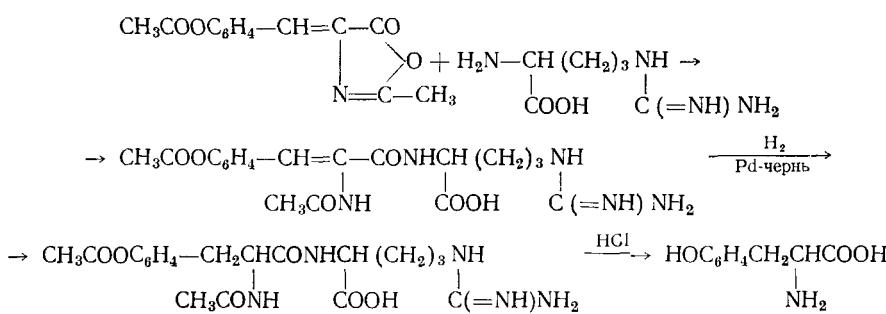


В результате асимметрического гидрирования двойных связей образуется асимметрический  $\alpha$ -углеродный атом. После отщепления групп  $\text{R}_1$  и  $\text{R}_2$  получают оптически активные  $\alpha$ -аминокислоты.

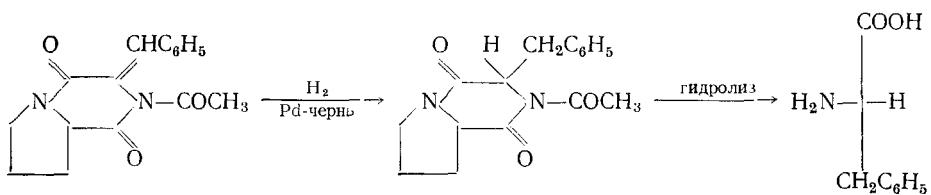
Асимметризующим агентом при каталитическом гидрировании может служить оптически активная группа  $\text{R}_1$  или  $\text{R}_2$ , входящая в исходную молекулу и удаляемая после асимметрического гидрирования, или диссимметрический катализатор. В последнем случае исходная молекула не содержит оптически активных групп.

### 1. Асимметрическое гидрирование $\alpha,\beta$ -ненасыщенных $\alpha$ -аминокислот.

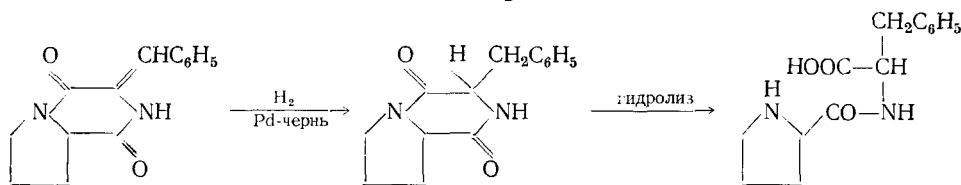
Первым асимметрическим синтезом  $\alpha$ -аминокислоты путем каталитического асимметрического гидрирования был синтез *D*-тироцина, осуществленный Бергманом с сотр.<sup>8</sup>. Асимметризующим агентом служил *L*-аргинин. Гидрирование на *Pd*-чернилью ненасыщенного пептида  $\alpha$ -ацетамино-*n*-ацетоксикоричной кислоты и *L*-аргинина приводило к преимущественному образованию диацетил-*D*-тироцил-*L*-аргинина. Гидролизом дипептида в 20%-ной соляной кислоте получен *D*-тироцин с  $[\alpha]_D^{21} = +9,5^\circ$  (4% HCl); для оптически чистого *D*-тироцина  $[\alpha]_D^{20} = +11,8^\circ$ :



Несколько позднее Бергман и Тицман<sup>9</sup>, восстановлением оптически активного дикетопиперазина N-ацетил-дегидрофенилаланил-L-пролина над Pd-чернью получили с выходом ~50% дикетопиперазин N-ацетил-L-фенилаланил-L-пролина  $[\alpha]_D^{22} = +202,6^\circ$ . После гидролитического отщепления асимметризующего агента (L-пролина) был получен L-фенилаланин с  $[\alpha]_D^{22} = -33,9^\circ$ :

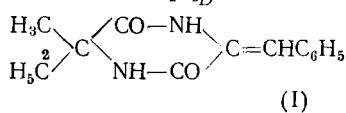


При гидрировании дикетопиперазина дегидрофенилаланил-*L*-пролина над Pd-чернью был выделен дикетопиперазин *L*-фенилаланил-*L*-пролина, гидролизом которого в соляной кислоте с 25 %-ным выходом получили чистый *L*-пролил-*L*-фенилаланин с  $[\alpha]^{25} = -40,8^\circ$  (5 % в 20 %-ной HCl):



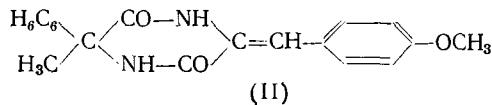
Хотя в полученном дипептиде сохранился исходный асимметризующий агент (*L*-пролин), все же можно полагать, что в ходе гидрирования образуется преимущественно *L*-фенилаланин, поскольку вращение пептида хорошо соответствовало вращению синтетического *L*-пролил-*L*-фенилаланина ( $[\alpha]_D^{20} = -40,9^\circ$ )<sup>10</sup>.

В дальнейшем, используя в качестве асимметризующего агента оптически активные *a*-аминокислоты, Акабори и сотр.<sup>11, 12</sup> осуществили асимметрический синтез фенилаланина. Из метилового эфира N-хлорацетил-*L*-изоваллина под действием аммиака в метиловом спирте получили дикетопиперазин глицил-*L*-изоваллина, который под действием уксусного ангидрида при 160° образует с бензальдегидом дикетопиперазин дегидрофенилаланил-*L*-изоваллина (I). При гидрировании над окисью платины I образует дикетопиперазин *L*-фенилаланил-*L*-изоваллина, из которого после гидролитического отщепления асимметризующего агента — *L*-изоваллина — получали *L*-фенилаланин с  $[\alpha]_{D}^{12} = -29^{\circ}$ :



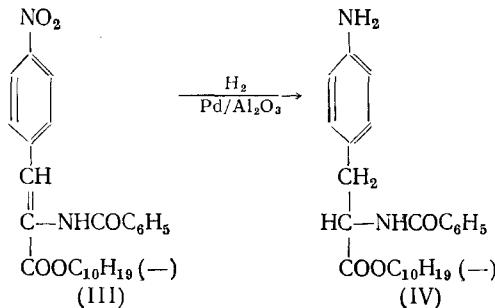
Подобным же образом из N-хлорацетил-D-изовалина были получены соответствующие D-соединения.

Используя ту же последовательность реакций, Маеда<sup>13</sup> получил оптически активный *L*-тиrosин с  $[\alpha]_D^{20} = -2,14^\circ$  (20%-ная HCl) при катализитическом гидрировании над окисью палладия соединения (II) с последующим гидролизом образующегося дикетопиеразина:



В данном случае исходным соединением и асимметризующим агентом служила N-хлорацетил-*d*-*a*-амино-*a*-фенилпропионовая кислота.

Наряду с оптически активными аминокислотами в качестве асимметризующего агента широкое применение нашел оптически активный ментол. Педраццоли<sup>14, 15</sup> при гидрировании (—)-ментилового эфира  $\alpha$ -бензоиламино-*n*-нитрокоричной кислоты (III) над палладием, нанесенным на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , при  $60^\circ$  получил смесь двух диастереомерных (—)-ментиловых эфиров *n*-амино- $\alpha$ -бензоиламиногидрокоричной кислоты, содержащую 30% эфира (IVa) с  $[\alpha]_D = -9^\circ$  (0,5; спирт) и 60% эфира (IVб) с  $[\alpha]_D = -47,5^\circ$  (0,5; спирт). После фракционной кристаллизации эфир (IVa) и (IVб) подвергали гидролизу и получали практически оптически чистые *D*-*n*-аминофенилаланин (из IVa) с  $[\alpha]_D = +45^\circ$  (1,5; вода) и *L*-*n*-аминофенилаланин (из IVб) с  $[\alpha]_D = -42^\circ$  (1,5; вода):

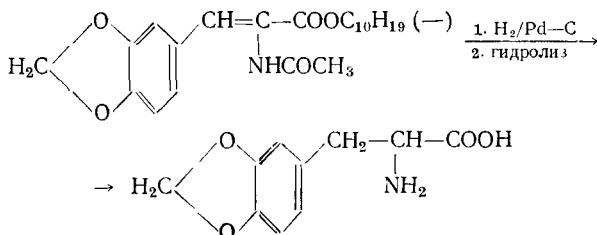


Для оценки степени асимметрического синтеза, осуществляемого на стадии гидрирования эфира (III), необходимо учитывать относительные количества диастереомеров (IV $a$ ) и (IV $b$ ). Поскольку IV $b$  образовалось вдвое больше, чем IV $a$ , степень асимметрического синтеза или оптический выход реакции составляет  $\sim 33\%$ .

При гидрировании в тех же условиях борнилового эфира  $\alpha$ -бензоил-амино-*n*-нитрокоричной кислоты получали после однократной перекристаллизации из бензола с последующим кислотным гидролизом практически неактивный *n*-аминофенилаланин с  $[\alpha]_D^{25} +2^\circ$  (1,5; вода).

В некоторых случаях выделение рацемического конечного продукта еще не свидетельствует об отсутствии асимметрического синтеза. Выделение некоторых  $\alpha$ -аминокислот из их производных может сопровождаться рацемизацией. Однако, если на стадии гидрирования образуется неодинаковое количество диастереомеров, то асимметрический синтез все же имеет место. Так, Ямада и сотр.<sup>16</sup>, восстанавливая  $(-)$ -ментиловый эфир  $\alpha$ -ацетамино- $\beta$ -[(3,4)-метилендиоксицифенил]-акриловой кислоты в присутствии 10% палладия на угле в этиловом спирте и бензоле, получили избыток левовращающего продукта гидрирования — производ-

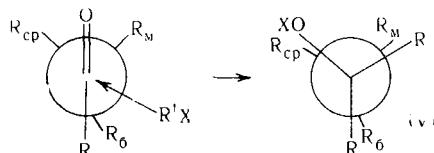
ного *L*-аланина, причем в этиловом спирте этот избыток был больше, чем в бензоле:



Однако как кислотный, так и щелочной гидролиз эфира сопровождался практически полной рацемизацией, в результате чего выделяли оптически неактивный 3,4-метилендиксифенилаланин.

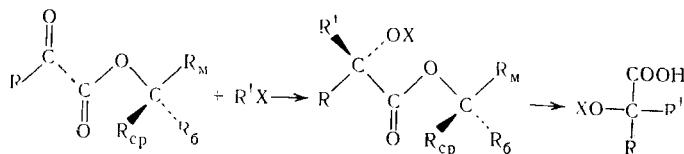
В последнее время изучение асимметрических синтезов стало носить характер исследований, основанных на теоретических представлениях, позволяющих предсказать конфигурацию преимущественно образующегося антипода. Существенное значение в разработке таких представлений, базирующихся на рассмотрении конформации молекул, имеют исследования Крама<sup>17</sup> и Прелога с сотр.<sup>18-21</sup>

В результате изучения присоединения различных реагентов, например гидридного водорода или металлоорганических соединений, к карбонильной группе, находящейся рядом с диссимметрическим центром, Крам и Абд Эльхафез<sup>17</sup> установили закономерность, позволяющую предсказывать конфигурацию образующегося диастереомера. Исходное вещество реагирует с реагентом  $R'X$  в конформации, при которой карбонильный кислород расположен между двумя наименьшими заместителями у диссимметрического центра ( $R_m$ ,  $R_{cp}$  и  $R_b$  — малый, средний и большой заместители соответственно). Реагент  $R'X$  приближается к карбонильному кислороду



с пространственно менее затрудненной стороны, т. е. со стороны группы  $R_m$ , в результате чего предпочтительно образуется соединение конфигурации (V). В данном случае можно наблюдать наибольшее влияние асимметризующего агента, поскольку индуцирующий асимметрию центр непосредственно связан с возникающим диссимметрическим центром.

Прелог с сотр.<sup>18-21</sup> показали, что подобные представления можно использовать и для систем, в которых асимметризующий центр не находится в непосредственной близости к возникающему диссимметрическому центру. Так, Прелог рассмотрел стереохимическую направленность реакции  $\alpha$ -кетоэфиров асимметрических спиртов с реагентами Гриньяра:



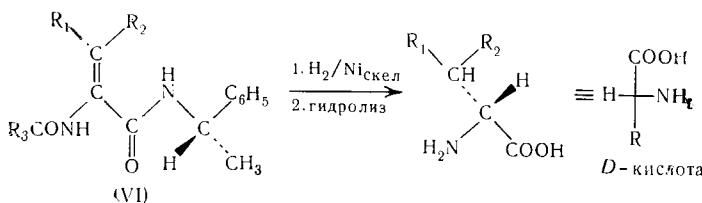
Согласно Прелогу, молекулу  $\alpha$ -кетоэфира условно располагают таким образом, что обе карбонильные группы оказываются антипараллель-

ными, а наименьшая группа  $R_m$  оптически активного остатка спирта находится в плоскости сложноэфирной группы. Тогда реагент  $R'$  будет приближаться к кетонной карбонильной группе со стороны среднего по размерам заместителя  $R_{cp}$ , что и определяет предпочтительную конфигурацию образующегося продукта реакции. Естественно, что реагент может подходить к реакционному центру и с другой, более затрудненной стороны, что снижает степень оптической чистоты получающегося продукта.

Поскольку образующиеся продукты реакции диастереоизомерны, можно считать, что и приводящие к ним переходные состояния также диастереоизомерны, и, следовательно, отличаются по свободной энергии. Но так как исходное состояние в обоих случаях одно и то же, энергии активации этих реакций различны и оба продукта образуются с различными скоростями.

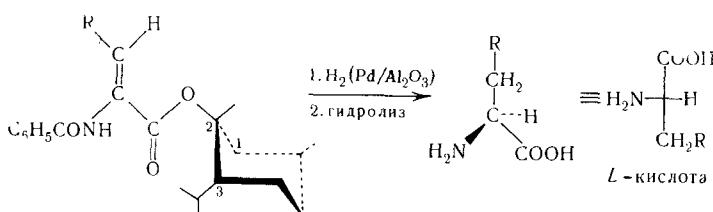
Подобные представления могут быть использованы и при изучении катализитических асимметрических реакций<sup>20, 21</sup>. Однако в противоположность гомогенным катализитическим синтезам, такие простые соотношения при асимметрических синтезах, протекающих в присутствии гетерогенных катализаторов, могут осложняться ориентирующим влиянием поверхности катализатора<sup>22</sup>.

Используя представления Крама и Прелога, Шихан и Чендлер<sup>23</sup> смогли предсказать конфигурацию образующегося в избытке изомера валина и фенилаланина при гидрировании соответствующих оптически активных метилбензиламидов  $\alpha$ -ациламино- $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кислот над никелем Ренея. В качестве асимметризующего агента был использован *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламин, *L*-конфигурация которого была установлена Лейте<sup>24</sup> на основании конфигуративной связи с *L*-аланином. Предполагалось, что водород адсорбируется на поверхности катализатора и что субстрат достигает катализитической поверхности с наименее затрудненной стороной. При использовании *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламина для субстрата (V) наименее затрудненной стороной будет область, находя-



щаяся выше плоскости чертежа, и, следовательно, образующаяся  $\alpha$ -аминокислота будет иметь *D*-конфигурацию. Действительно, при гидрировании *L*- $\alpha$ -метилбензиламида  $\alpha$ -ацетамино- $\beta, \beta$ -диметилакриловой кислоты ( $R_1=R_2=R_3=CH_3$ ) с последующим кислотным гидролизом продукта гидрирования был получен с 90%-ным выходом *D*-валин 39%-ной оптической чистоты. Гидрирование соответствующего бензоильного производного ( $R_3=C_6H_5$ ) также привело к образованию *D*-валина 18%-ной оптической чистоты с выходом 90%. Если же гидрированию подвергали *D*- $\alpha$ -метилбензиламид  $\alpha$ -бензамидо- $\beta, \beta$ -диметилакриловой кислоты ( $R_1=R_2=CH_3$ ;  $R_3=C_6H_5$ , асимметризующий агент *D*- $\alpha$ -метилбензиламин), то конечным продуктом был *L*-валин 18%-ной оптической чистоты. Аналогично был получен *D*-фенилаланин с оптическим выходом 6% (выход 91%) из *L*- $\alpha$ -метилбензиламида  $\alpha$ -бензамидокоричной кислоты ( $R_1=R_3=C_6H_5$ ;  $R_2=H$ ).

Подобным же образом можно объяснить преимущественное образование *L*-*n*-аминофенилаланина, найденное Педраццолли<sup>14, 15</sup>



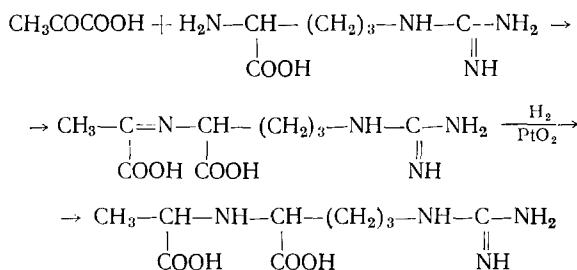
Согласно Прелогу, (—)-ментильный остаток ориентируется так, что наименьший заместитель при атоме  $C_2$ —Н заслонен двойной связью. Из двух других заместителей у атома  $C_2$  можно считать средним по размеру метиленовую группу кольца (при  $C_1$ ), а наибольшим — метиновую группу, замещенную изопропильным радикалом ( $C_3$ ). Следовательно, водород будет преимущественно атаковать двойную связь с наименее затрудненной стороны метиленовой группы кольца ( $C_1$ ), т. е. с обратной стороны плоскости чертежа. Отсюда ясно, что преимущественно должна образоваться  $\alpha$ -аминокислота *L*-конфигурации.

Следует, однако, иметь в виду возможное искажение соотношения стереоизомеров в процессе выделения продукта реакции. Поэтому при оценке оптического выхода следует говорить не о выходе оптически активного вещества после выделения, а об образовании его в результате реакции. Поскольку в работах<sup>8, 9, 11–13</sup> выход основного продукта реакции не превышал 50%, теоретическое обсуждение этих результатов не может быть достоверным.

## 2. Асимметрическое гидрирование иминопроизводных $\alpha$ -кетокислот

Асимметрический синтез  $\alpha$ -аминокислот путем каталитического гидрирования иминопроизводных кетокислот изучен наиболее хорошо. Интерес к данной реакции вызван в первую очередь тем, что она является моделью биохимического переаминирования аминокислот в организме, которое заключается в обратимом перемещении аминогруппы от аминокислоты к  $\alpha$ -кетокислоте без промежуточного образования аммиака.

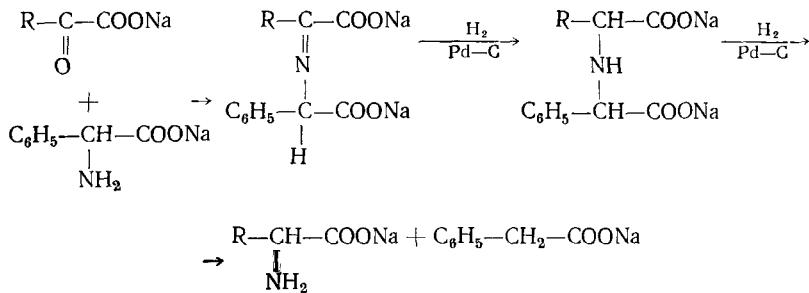
В 1939 г. Кнуп и Марциус<sup>25</sup> осуществили синтез октопина при взаимодействии *L*-аргинина с пировиноградной кислотой с одновременным гидрированием связи  $C=N$  над окисью платины в водном растворе. Максимальный выход сырого октопина достигал 85%.



Позднее Хербст и Сварт<sup>26</sup> показали, что в этой реакции образуется изооктопин — диастереомер природного октопина, содержащий остаток аланина *L*-конфигурации. Таким образом, в данном случае *L*-аргинин индуцирует образование нового диссимметрического центра преимущественно *L*-конфигурации.

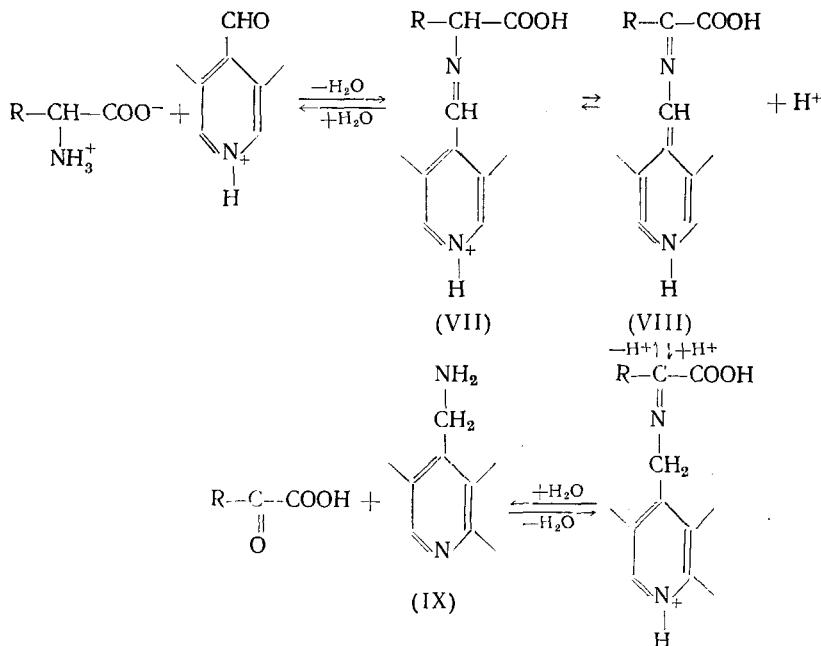
Недавно Харада<sup>27,28</sup> заметил, что фенилглицинат натрия в водном растворе легко расщепляется на аммиак и фенилуксусную кислоту при гидрировании в присутствии палладия или гидроокиси палладия на угле.

Используя эти данные, он осуществил ряд асимметрических синтезов, гидрируя смесь *D*- или *L*-фенилглицината натрия с  $\alpha$ -кетокислотами над указанными катализаторами в водном растворе. Реакция протекает, вероятно, по схеме:



Таким путем были получены *D*- и *L*-аланин с выходом 28—41% и оптической чистотой 31—53%; *D*- и *L*- $\alpha$ -аминомасляные кислоты с выходом 38—41% и оптической чистотой 24—39%; *D*-глутаминовая кислота с выходом 25% и оптической чистотой 45—58%. Интересно заметить, что *L*-фенилглицин индуцирует образование *L*-аминокислот, а *D*-фенилглицин — образование *D*-аминокислот. По существу Харада осуществил реакции восстановительного асимметрического переаминирования.

В настоящее время механизм биохимического переаминирования в значительной степени выяснен и заключается в восстановительном аминировании  $\alpha$ -кетокислот аминокислотой: катализируемым ферментами — аминоферазами. Небелковым компонентом аминофераз является пиридоксалфосфат, играющий роль переносчика аминогрупп от аминокислот к  $\alpha$ -кетокислотам<sup>29, 30</sup>:

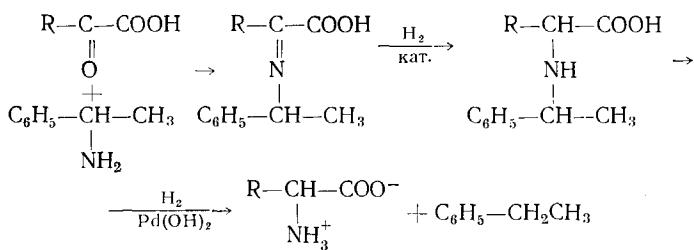


Пиридоксальфосфат образует с  $\alpha$ -аминокислотой основание Шиффа (VII), от  $\alpha$ -углеродного атома которого легко отщепляется протон. Если

протон присоединяется к группе  $-\text{CH}=$  промежуточного соединения (VIII), а затем происходит гидролиз связи  $>\text{C}=\text{N}-$ , то конечными продуктами реакции будут  $\alpha$ -кетокислота и фосфопиридоксамин (IX). Обратная реакция IX с  $\alpha$ -кетокислотой является реакцией переаминирования, стереохимия которой представляет интерес. Энзимы, очевидно, образуют асимметрическое окружение для строго стереоспецифического присоединения Н к VIII с образованием VII и, наконец аминокислоты.

Однако наряду с энзимами некоторое асимметризующее влияние, по-видимому, оказывает и оптически активная аминокислота, участвующая в переаминировании. Для выяснения этого вопроса Лонгенеккер и Снелл<sup>31</sup> осуществили неэнзиматическое переаминирование между D- и L-аланином или D- и L-фенилаланином и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой в присутствии комплекса  $\text{Cu}^{2+}$  пиридоксала. Оказалось, что независимо от температуры (37—100°) всегда образовывался избыток глутаминовой кислоты той же конфигурации, что и конфигурация используемой  $\alpha$ -аминокислоты, хотя избыток и не превышал 10%. Так, при использовании L-фенилаланина образовывалось 55% L-глутаминовой и 44,9% D-глутаминовой кислоты, а при использовании D-фенилаланина — 52,7% D- и 47,3% L-глутаминовой кислоты. В случае рацемических исходных аминокислот образовывалась рацемическая глутаминовая кислота. Аналогичные результаты получены и при использовании аланина. Данные Лонгенеккера и Снелла<sup>31</sup> позволяют полагать, что в биохимическом переаминировании основное асимметризующее влияние принадлежит энзимам.

Последующие исследования неэнзиматического гидрирования оптически активных иминопроизводных  $\alpha$ -кетокислот показали возможность довольно значительного асимметризующего влияния оптически активного компонента на стереохимию присоединения водорода. Хиски и Нортроп<sup>32</sup> использовали в качестве асимметризующего агента D-(+)- и L-(−)- $\alpha$ -метилбензиламин и проводили гидрирование по следующей схеме:



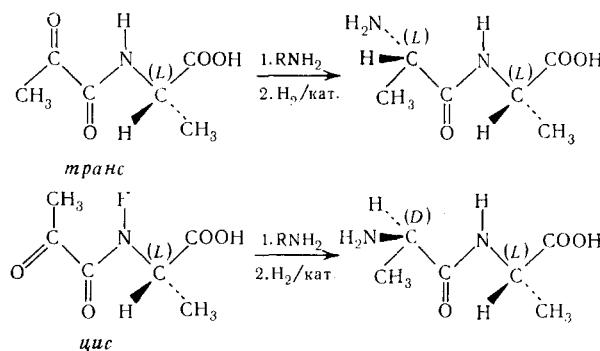
Гидрирование осуществлялось в присутствии палладия или его гидроксида на угле. Таким путем были получены оптически активные аланин, фенилаланин,  $\alpha$ -аминомасляная кислота и валин с высокой степенью оптической чистоты (56—91%). Конфигурация образующихся  $\alpha$ -аминокислот была той же самой, что и используемого  $\alpha$ -метилбензиламина. Оптическая чистота  $\alpha$ -аминокислот зависела как от типа катализатора, так и от величины радикала R  $\alpha$ -кетокислоты. При гидрировании производного D-(+)- $\alpha$ -метилбензиламина и пировиноградной кислоты над  $\text{Pd}-\text{C}$  в выделенном аланине избыток D-аланина составлял 85,2% (выход 47,9%) над  $\text{Pd}(\text{OH})_2-\text{C}$  — 91,1% (выход 78%) и над  $\text{PtO}_2$  — 56,3% (выход 59,2%). С увеличением объема радикала R  $\alpha$ -кетокислоты гидрирование становится менее стереоспецифичным: оптический выход  $\alpha$ -аминокислот уменьшается от 82% для аланина ( $R=\text{CH}_3-$ ) до 63%

для  $\alpha$ -аминомасляной кислоты ( $R=CH_2CH_3$ ) — и до 28% для валина ( $R=CH(CH_3)_2$ ).

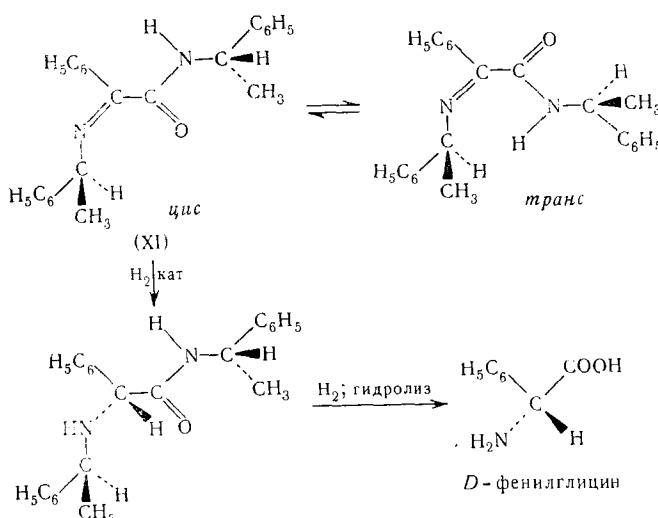
В 1965 г. Хиски и Нортроп опубликовали результаты интересного исследования<sup>33</sup>, в котором оценивалась асимметризующая роль остатка амина в азометиновой группе. Эта оценка была осуществлена путем исследования конкурирующего влияния диссимметрических радикалов у иминной и карбоксильной групп пировиноградной кислоты. Для этой цели были гидрированы иминопроизводные N-пирувил-L-аланина или N-пирувил-глицина с оптически активными  $\alpha$ -метилбензиламины. В случае N-пирувил-глицина, как и следовало ожидать (согласно<sup>32</sup>), L-(—)- и D-(+)- $\alpha$ -метилбензиламин приводят соответственно к образованию L-аланил-глицина (оптический выход 53,5%) и D-аланил-глицина (оптический выход 58%). Более низкий оптический выход аланил-глицина по сравнению с аланином (82%)<sup>32</sup> или фенилаланином (74%) авторы объясняют либо увеличением объема субстрата, что приводит к уменьшению стереоспецифичности гидрирования, либо неблагоприятным взаимодействием катализатора и субстрата из-за присутствия в нем добавочной полярной группы. Последнее кажется более вероятным, поскольку при гидрировании  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты ( $R=CH_2CH_2COOH$ ) в присутствии трех эквивалентов L-(—)- $\alpha$ -метилбензиламина была выделена L-глутаминовая кислота со сравнительно низким оптическим выходом (35%). Восстановительное аминирование N-пирувил-L-аланина в присутствии D-(+)- $\alpha$ -метилбензиламина привело к избытку D-аланил-L-аланина (соотношение диастереомеров  $DL:LL=74:26$ ), а в присутствии L-(—)- $\alpha$ -метилбензиламина — к избытку L-аланил-L-аланина ( $LL:DL=64:36$ ).

Этот результат указывает на более существенное асимметризующее влияние оптически активной  $\alpha$ -метилбензилиминогруппы по сравнению с аминокислотным остатком у карбоксильной группы. Для оценки асимметризующего влияния остатка L-аланина проводили восстановительное аминирование N-пирувил-L-аланина в присутствии бензиламина. При этом был получен избыток D-аланил-L-аланина ( $DL:LL=67:33$ ). Авторы считают этот результат неожиданным, так как согласно правилу Прелога, остаток L-аланина (при допущении, что карбоксильная группа больше, чем метильная) должен индуцировать образование нового остатка аланина D-конфигурации.

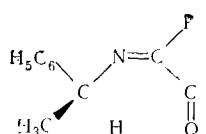
Канаи и Мицуи<sup>34</sup> полагают, однако, что при восстановительном аминировании N-пирувил-L-аланина существенным является преимущественная конформация субстрата. По-видимому, предпочтительной конформацией является цисоидная, что и приводит к образованию D-аланил-L-аланина:



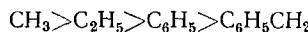
К этому предположению Канаи и Мицуи пришли на основании результатов асимметрического гидрирования *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламмонийной соли (X) и *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламида (XI) *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензилиминофенилглиоксиловой кислоты в присутствии следующих катализаторов: никель Ренея,  $PtO_2$ , 5% Pd — С, 10%  $Pd(OH)_2$  — С. При гидрировании соли (X) над  $Pd(OH)_2$  — С аналогично результатам Хиски и Нортроппа<sup>32</sup> был получен *L*-фенилглицин с оптическим выходом 73%. Однако при гидрировании амида (XI), независимо от типа катализатора, образуется *D*-фенилглицин. На основании этого Канаи и Мицуи делают заключение, что преобладающей конформацией субстрата (XI) является цисоидная. Следует заметить, что оптическая чистота полученных *D*-фенилглицинов низка (1—7%):



Харада и Мацумото<sup>35</sup>, изучая стереохимию восстановительного аминирования  $\alpha$ -кетокислот, считают, что схема Канаи и Мицуи<sup>34</sup> не позволяет объяснить влияние объема заместителей  $\alpha$ -кетокислот на оптическую чистоту образующихся  $\alpha$ -аминокислот. Действительно, если бы молекула субстрата находилась в цисоидной конформации, то заместители R  $\alpha$ -кетокислоты практически не должны оказывать влияния на направление присоединения атомов водорода. Как и Хиски<sup>32</sup>, авторы<sup>35</sup> показали, что оптическая чистота образующихся  $\alpha$ -аминокислот снижается с ростом величины заместителя R:

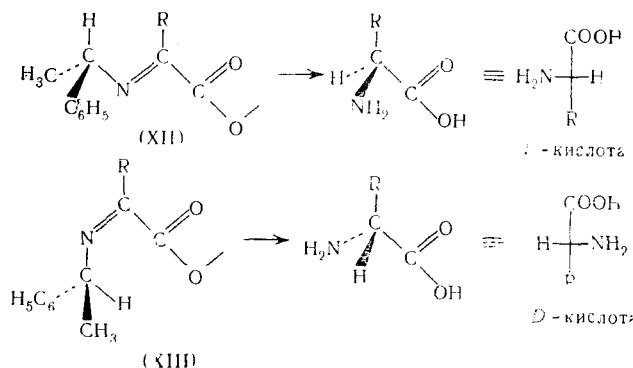


равление присоединения атомов водорода. Как и Хиски<sup>32</sup>, авторы<sup>35</sup> показали, что оптическая чистота образующихся  $\alpha$ -аминокислот снижается с ростом величины заместителя R:



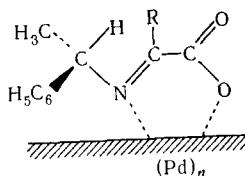
По их мнению, наиболее вероятной конформацией молекулы субстрата является транссоидная конформация XII или XIII, причем структура

**XII** более вероятна в силу меньших стерических препятствий:



Как видно из схемы, при использовании *L*- $\alpha$ -метилбензиламина конформация **XII** приводит к образованию *L*-аминокислоты, а **XIII** — *D*-аминокислоты. С увеличением радикала R усиливается его взаимодействие с атомом водорода у асимметрического атома углерода, вследствие чего может возрастать доля структуры **XIII**, что приводит к снижению оптической чистоты продукта.

Не менее важным является и рассмотрение приведенных структур с точки зрения их способности взаимодействовать с катализатором. Хартунг<sup>36</sup> считал, что такое взаимодействие может приводить к образованию жесткого цикла субстрата на поверхности катализатора. С этой точки зрения структура **XII** является предпочтительной, так как она, в отличие от структуры **XIII**, легко может образовывать с катализатором 5-членную циклическую структуру:

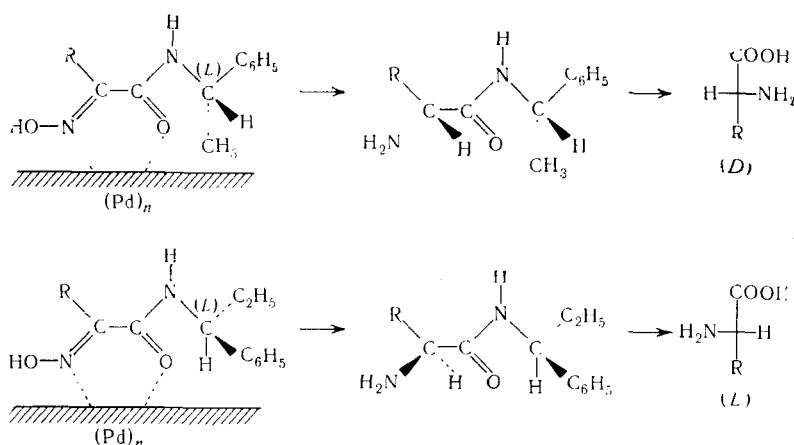


Легко увидеть, что комплексообразование не приводит к изменению конфигурации образующейся  $\alpha$ -аминокислоты.

Замена метильной группы на этильную в оптически активном алкилбензиламине<sup>35</sup> приводит к уменьшению оптической чистоты продуктов гидрирования. Причиной этого, как было установлено Прелогом<sup>18, 19</sup>, является уменьшение различия в объеме заместителей у асимметрического атома углерода асимметризующего агента, а следовательно и уменьшение относительных стерических препятствий подхода водорода с обоих сторон группы  $\text{C}=\text{N}$ . Это приводит к уменьшению стереоспецифичности гидрирования и оптической чистоты образующихся  $\alpha$ -аминокислот.

На основании экспериментальных данных по гидрированию оксима *D*-и *L*- $\alpha$ -метилбензиламида и *D*- и *L*- $\alpha$ -этилбензиламида фенилглиоксиевой кислоты, а также Шиффова основания бензиламина и изобутиловых эфиров N-пирувил-*L*-аланина и N-пирувил-*L*- и *D*-валина Харада и Машумото<sup>35</sup> дали наиболее вероятное объяснение аномального синтеза *D*-аланил-*L*-аланина, осуществленного Хиски<sup>33</sup>.

Гидрирование оксима *L*- и *D*- $\alpha$ -метилбензиламида фенилглиоксиловой кислоты привело, вопреки правилу Прелога, к образованию *D*- и *L*-фенилглицина соответственно. Если же в качестве асимметризующего агента брали *L*- и *D*- $\alpha$ -этилбензиламин, то, наоборот, в соответствии с правилом Прелога, получали *L*- и *D*-фенилглицин соответственно. Авторы<sup>35</sup> предполагают, что молекула субстрата находится в цисоидной конформации, способной к образованию комплекса с палладием:

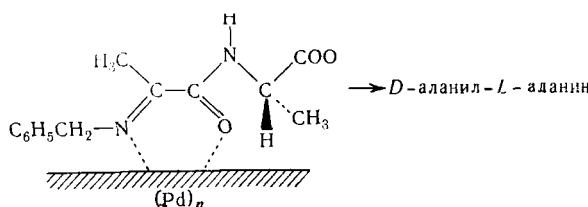


Существенное значение авторы<sup>35</sup> придают влиянию катализатора на конформацию оптически активной части молекулы субстрата. *L*- $\alpha$ -этилбензильная группа не может находиться в той же конформации, что *L*- $\alpha$ -метилбензильная группа, в силу большего объема этильной группы по сравнению с метильной. Поэтому *L*- $\alpha$ -этилбензильная группа поворачивается к поверхности катализатора наименее объемным атомом водорода, и тогда *цис*-присоединение водорода, происходящее с наименее затрудненной стороны, обратной плоскости чертежа, приводит к образованию *L*-аминокислоты.

Гидрирование Шиффова основания бензиламина и изобутиловых эфиров пирувил-*L*-аланина и пирувил-*L*- и -*D*-валина, как более близкой модели синтеза *D*-аланил-*L*-аланина Хиски, также подтвердило эти выводы. При образовании комплекса этих субстратов с палладием метильная группа производного аланина и изопропильная группа производного валина (вследствие различных стерических препятствий при взаимодействии с поверхностью катализатора) приводят к различным конформациям асимметризующего агента точно так же, как и в предыдущем случае. При этом Шиффово основание изобутилового эфира пирувил-*L*-аланина давало *D*-аланил-*L*-аланин, и наоборот, Шиффово основание изобутилового эфира пирувил-*L*- и -*D*-валина приводило к образованию *L*-аланил-*L*-валина и -*D*-аланил-*D*-валина соответственно (выходы 11—15%, оптическая чистота 32—64%).

Различие конформаций, вызванное различными по величине группами оптически активной части субстрата (метильная или этильная, метильная или изопропильная), может быть обусловлено стерическими затруднениями взаимодействия между молекулами субстрата и катализатором.

Исходя из этих представлений, нетрудно объяснить образование *D*-аланил-*L*-аланина по Хиски:

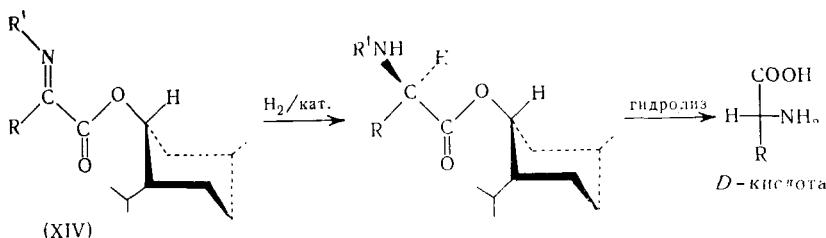


Асимметрическое катализитическое гидрирование  $(-)$ -ментиловых эфиров иминопроизводных  $\alpha$ -кетокислот осуществили Мацумото и Харада <sup>37</sup>. Гидрирование проводили над палладием и  $Pd(OH)_2$  на угле, а аминокислоты выделяли омылением продуктов гидрирования в щелочной среде. Из  $(-)$ -ментиловых эфиров оксимино- и бензиминопроизводных пировиноградной,  $\alpha$ -кетомасляной и фенилглиоксиловой кислот всегда получали  $D$ -аминокислоты, независимо от типа применяемого катализатора. Были получены  $D$ -аланин с выходом 67—79% и оптической чистотой 11,0—13,6%;  $D$ -аминомасляная кислота с выходом 62—74% и оптической чистотой 9,44—10,3% и  $D$ -фенилглицин с выходом 84—88% и оптической чистотой 22,7—24,9% (44,2—49,1%) \*. Гидрирование оксиминопроизводных приводило к образованию  $\alpha$ -аминокислот более высокой оптической чистоты, чем бензиминопроизводных. Тип применяемого катализатора практически не оказывал влияния на выход и оптическую чистоту  $\alpha$ -аминокислот, хотя бензиминопроизводные  $(-)$ -ментиловых эфиров пировиноградной и  $\alpha$ -кетомасляной кислот не гидрировались над катализатором  $Pd-C$ . Фенилглицин синтезировали только из оксиминопроизводного фенилглиоксиловой кислоты, так как бензиминопроизводное не удалось получить.

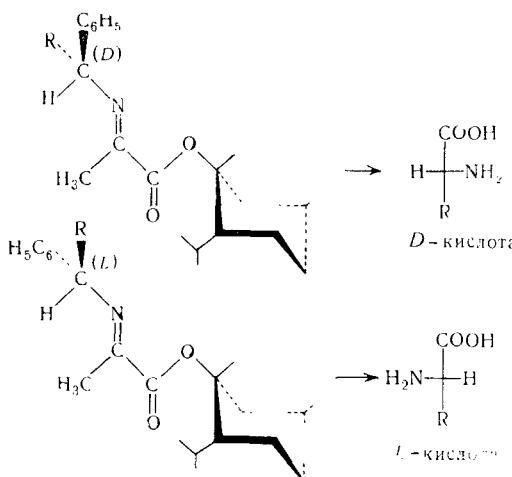
Наиболее интересные результаты были получены при гидрировании  $L$ - $(-)$ - и  $D$ - $(+)$ - $\alpha$ -метилбензилиминопроизводных  $(-)$ -ментилового эфира пировиноградной кислоты.  $L$ - $(-)$ - $\alpha$ -метилбензилиминопроизводное давало  $L$ -аланин с выходом 57—62% и оптической чистотой 16—18% (19—24%), а  $D$ - $(+)$ - $\alpha$ -метилбензилиминопроизводное —  $D$ -аланин с выходом 61—67% и оптической чистотой 56—64% (59—66%). Если учесть, что согласно данному исследованию  $(-)$ -ментильный остаток индуцирует образование  $D$ -аминокислоты, а согласно Хиски <sup>32</sup>  $D$ - $(+)$ - $\alpha$ -метилбензилиминный остаток также индуцирует образование  $D$ -кислоты, то высокая оптическая чистота полученного  $D$ -аланина при гидрировании  $D$ - $(+)$ - $\alpha$ -метилбензилиминопроизводного  $(-)$ -ментилового эфира пировиноградной кислоты свидетельствует о согласованном влиянии двух асимметризующих агентов. Образование же  $L$ -аланина при гидрировании  $L$ - $(-)$ - $\alpha$ -метилбензилиминопроизводного  $(-)$ -ментилового эфира пировиноградной кислоты свидетельствует о более сильном асимметризующем влиянии  $\alpha$ -метилбензилиминогруппы по сравнению с эфирным  $(-)$ -ментильным остатком, что находится в соответствии с результатами исследования <sup>33</sup>. Стерическое направление реакции авторы <sup>37</sup> объясняют исходя из представлений Крама и Прелога. Наиболее вероятной структурой иминопроизводного  $(-)$ -ментилового эфира  $\alpha$ -кетокислоты предполагается структура (XIV). Молекулы адсорбируются на поверхности катализатора с менее затрудненной стороны, вследствие чего атомы водорода будут атаковать связь C-N со стороны обратной плоскости схемы. При этом образуются  $\alpha$ -аминокислоты

\* В скобках здесь и далее указана оптическая чистота аминокислот, выделенных в виде 2,4-динитрофенильных производных.

D-конфигурации:



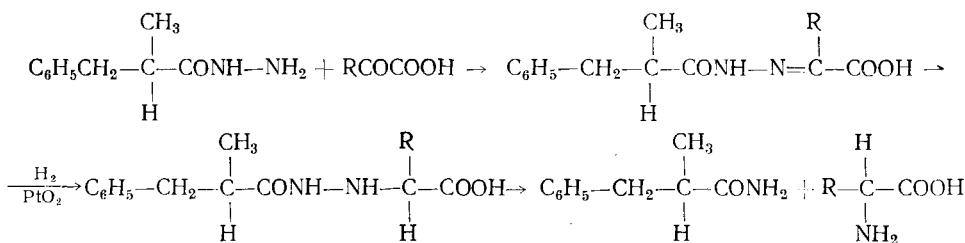
Подобные структуры можно предположить и при использовании имино-производных оптически активных алкилбензиламинов и (—)-ментиловых эфиров  $\alpha$ -кетокислот<sup>35</sup>:



Данная схема позволяет также объяснить, почему использование  $\alpha$ -этилбензиламина приводит к более низкой оптической чистоте конечного продукта, чем в случае использования  $\alpha$ -метилбензиламина.

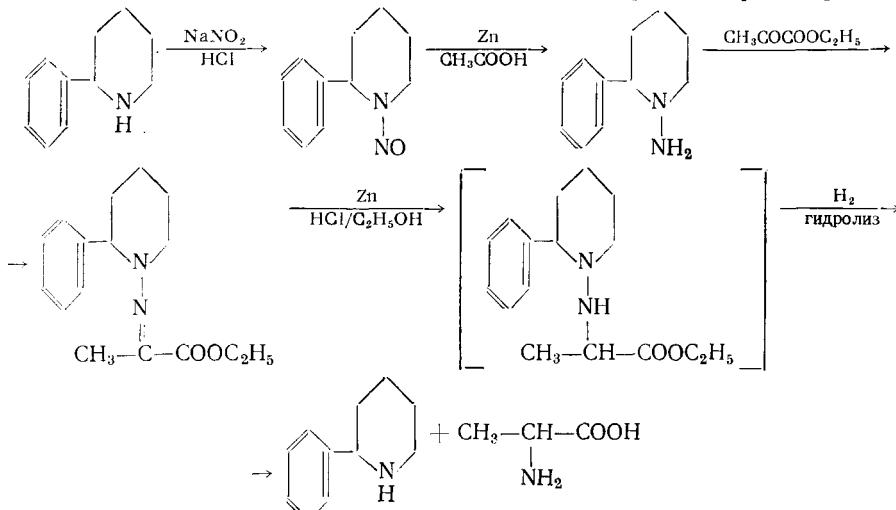
Наряду с выше рассмотренными асимметризирующими агентами, такими как оптически активные аминокислоты,  $\alpha$ -алкилбензиламины и (—)-ментол, были использованы и другие оптически активные вещества.

Акабори и Сакураи<sup>38</sup> использовали в качестве асимметризующего агента оптически активный гидразид *D*-метилбензилуксусной кислоты. Из гидразида и  $\alpha$ -кетокислот получали иминопроизводные, после гидрирования которых над PtO<sub>2</sub> и удаления асимметризующего агента выделяли оптически активные  $\alpha$ -аминокислоты:



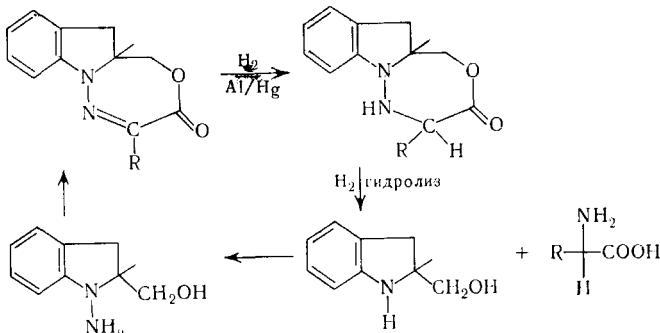
Однако оптический выход  $\alpha$ -аминокислот был низким. Так, были получены *L*-аланин ( $R$ -CH<sub>3</sub>) с  $[\alpha]_D^{10} = +1,21^\circ$  (8% асимметрического синтеза) и *L*-фенилаланин ( $R$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>) с  $[\alpha]_D^{10} = -1,55^\circ$  (4% асимметрического синтеза).

Кост и сотр.<sup>39,40</sup> использовали в качестве асимметризующего агента анабазин (алкалоид *Anabasis Aphylla*). Анабазин переводили в N-аминосоединение путем нитрозирования с последующим восстановлением нитрозогруппы. При взаимодействии N-аминоанабазина с этиловым эфиром пировиноградной кислоты получали оптически активный гидразон, который восстанавливали с помощью Zn в спиртовом растворе HCl:



В результате в молекуле возникал второй диссимметрический центр. Одновременно (или последовательно) во второй стадии идет гидрогенолиз связи N—N и образуется оптически активный *D*-аланин с выходом 10% и оптической чистотой 40%. Несмотря на низкий выход *D*-аланина (что еще не позволяет сделать вывод о протекании действительно асимметрического синтеза), заслуживает внимания тот факт, что в результате реакции регенерируется асимметризующий агент — анабазин с практически первоначальной (90%-ной) оптической активностью.

Высокий оптический выход при синтезе  $\alpha$ -аминокислот получил Мак-Колли<sup>41</sup>. Он осуществил асимметрическое гидрирование оптически активного гидразонолактона амальгамой алюминия с образованием преимущественно одного диастереомерного гидразинолактона. Гидрогенолиз гидразинолактона в кислой среде дает оптически активную



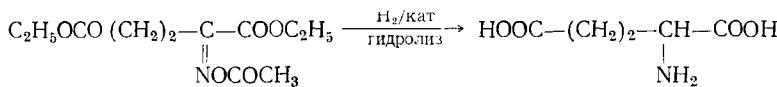
$\alpha$ -аминокислоту и оптически активный 2-оксиметилиндолин, который путем нитрозирования с последующим восстановлением превращается в 1-амино-2-оксиметилиндолин. При конденсации последнего с  $\alpha$ -кетоэфиром вновь образуется гидразонолактон. Таким путем были получены оптически активные аланин ( $R=CH_3$ ) с оптическим выходом 82% и  $\alpha$ -аминомасляная кислота ( $R=C_2H_5$ ) с оптическим выходом 98%, т. е. в последнем случае реакция идет практически стереоспецифично.

### 3. Гидрирование в присутствии диссимметрических катализаторов

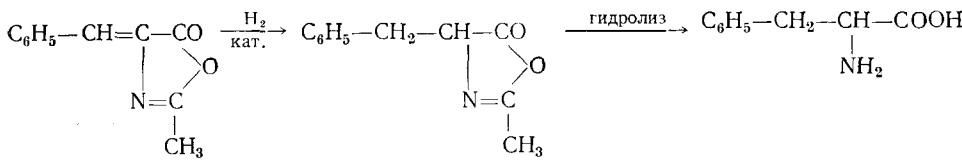
Выше было освещено гидрирование непредельных предшественников  $\alpha$ -аминокислот, имеющих в исходной молекуле оптически активный асимметризующий агент. В этом разделе рассмотрено образование оптически активных  $\alpha$ -аминокислот при гидрировании непредельных оптически неактивных предшественников  $\alpha$ -аминокислот под влиянием диссимметрических катализаторов. Такие катализаторы представляют особый интерес, поскольку при их участии осуществляются асимметрические синтезы, аналогичные происходящим в природе под действием ферментов.

В 1956 г. Акабори с сотр.<sup>42-44</sup> сообщили о получении диссимметрического гетерогенного катализатора, исходя из того факта, что многие ферменты — оксидоредуктазы — являются металлсодержащими белками. Катализатор, представляющий собой диссимметрический носитель — фибронин шелка или ацетилфибронин<sup>45</sup> с адсорбированным на нем палладием — получали восстановлением комплекса фибронин —  $PdCl_2$ . Свойства катализатора подробно описал Изуми<sup>46-48</sup>.

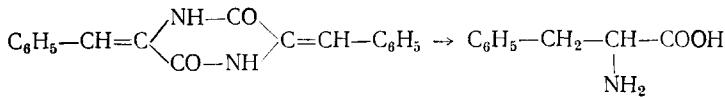
При восстановлении над этим катализатором диэтилового эфира  $\alpha$ -ацетоксиминоглутаровой кислоты при 50° и 80 атм образуется оптически активная *L*-глутаминовая кислота ( $[\alpha]_D^{15} = +2,25^\circ$ , 39% асимметрического синтеза):



Подобным образом при 70° и 90 атм этиловый эфир  $\alpha$ -ацетоксиминофенилпропионовой кислоты восстанавливается в *D*-фенилаланин (выход 25%, оптическая чистота 26,3%). Наибольшая оптическая чистота *D*-фенилаланина (35%) была получена при гидрировании в тех же условиях 4-бензилиден-2-метилюксазолона-5, хотя выход *D*-фенилаланина был всего лишь 6,5%:



*D*-фенилаланин с удельным вращением  $[\alpha]_D^{15} = +8,0^\circ$  был получен при гидрировании дibenзальдикетопиперазина:



Наибольший выход (80%) фенилаланина был получен при гидрировании  $\alpha$ -ацетиламинокоричной кислоты, однако он был оптически неактивным.

Изучение ИК спектров диссимметрического катализатора<sup>48</sup> показало, что при адсорбции  $PdCl_2$  на фибронине шелка образуются хелатные связи  $PdCl_2$  с такими группами фибронина, как  $NH$ ,  $OH$ ,  $COOH$  и  $CONH$ . При восстановлении хелата водородом хелатные связи разрушаются и фибронин приобретает свою первоначальную структуру. Исследование дифракции рентгеновских лучей катализатора позволяет предположить, что часть  $Pd$  в катализаторе находится в мелкокристаллическом состоя-

ни, а другая часть принимает диссимметрическую структуру волокна, благодаря которой и совершается асимметрический синтез. Однако последние исследования позволяют предположить, что механизм асимметризующего действия диссимметрического катализатора, по-видимому, заключается в первоначальной асимметрической адсорбции реагирующих веществ на поверхности диссимметрического носителя с последующим нестереоспецифическим катализом<sup>3</sup>.

Одним из разработанных в последнее время способов приятия стереоспецифичности оптически неактивным катализаторам гидрирования является их модификация оптически активными веществами, например,  $\alpha$ -оксикислотами или  $\alpha$ -аминокислотами. Так, Исода с сотр.<sup>49</sup> сообщили с новом диссимметрическом катализаторе гидрирования на основе комплекса аминокислоты — палладий и аминокислота — никель Ренея. Наилучшие результаты наблюдались при использовании оптически активного тирозина. Этим путем были получены *L*-глутаминовая кислота при восстановлении дизтилового эфира  $\alpha$ -ацетоксиминоглутаровой кислоты и *D*-фенилаланин при восстановлении 4-бензилиден-2-метилоксазолона-5. Однако эффективность этого катализатора была ниже, чем у палладия на фиброне шелка, приготовленного Акабори, а результаты экспериментов плохо воспроизводились.

Аналогичным образом был синтезирован *L*-фенилаланин при гидрировании  $\alpha$ -ацетиламинокоричной кислоты над палладием, нанесенным на углерод и модифицированным *L*-метионином<sup>50</sup>.

Исследования такого типа катализаторов интенсивно продолжаются в настоящее время. Наилучшие результаты дает никель Ренея, обработанный водными растворами оптически активных веществ<sup>51, 52</sup>. В наиболее удачных опытах при гидрировании метилового эфира ацетоуксусной кислоты, который использовался как модельное соединение, над никелем Ренея, модифицированным *D*-винной кислотой, была получена смесь метиловых эфиров  $\alpha$ -оксимасляной кислоты, состоящая на 75% из *L*-формы и на 25% из *D*-формы.

Асимметрическое каталитическое гидрирование в ряде случаев было осуществлено в присутствии оптически активных веществ. Так, Исода с сотр.<sup>53</sup> получили оптически активную глутаминовую кислоту при гидрировании  $\alpha$ -оксиминоглутаровой кислоты в присутствии *d*-камфоры и *d*-борнеола над скелетным никелевым катализатором. Наказаки<sup>54</sup> осуществил асимметрическое гидрирование  $\alpha$ -ациламинокоричной кислоты над никелем Ренея в присутствии глюкозы. После гидролиза продуктов гидрирования был выделен оптически активный *D*-фенилаланин, имеющий вращение  $[\alpha]_D^{15}$  от +2,22° до +3,58° в зависимости от условий реакции.

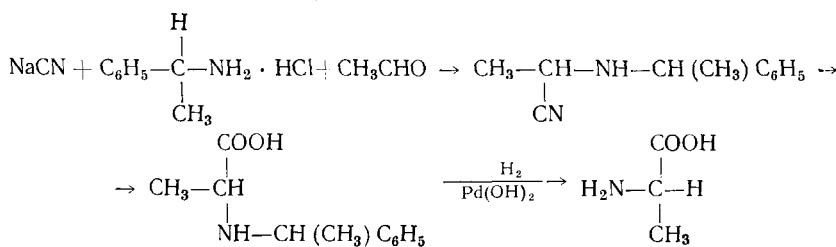
В приведенных выше опытах оптически активные вещества являются скорее оптически активной средой, чем диссимметрическими органическими катализаторами, поскольку самостоятельно они не оказывают каталитического воздействия.

### III. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ КОНДЕНСАЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ

#### 1. Синтез Штрекера

В 1963 г. Харада<sup>55</sup> осуществил асимметрический синтез аланина по реакции Штрекера. Асимметризующим агентом служил (—)- $\alpha$ -метилбензиламин. Синтез заключается во взаимодействии уксусного альдегида с HCN или NaCN и (—)- $\alpha$ -метилбензиламином в метиловом спирте при 20°, гидролизе полученного аминонитрила до N-( $\alpha$ -метилбензил)-

аминокислоты и удалении метилбензильной группы путем каталитического гидрогенолиза над  $Pd(OH)_2$  по Хиски<sup>32</sup>:

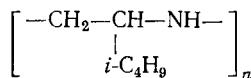


Этим путем был получен *L*-аланин с удельным вращением  $[\alpha]_D^{27} = +13,99^\circ$ , что составляет 95% асимметрического синтеза. В дальнейшем Харада и Фокс<sup>56</sup> провели этот синтез исходя из предварительно полученного циангидрина ацетальдегида. В зависимости от продолжительности реакции *L*-аланин получался с оптической чистотой 86—99% (после одной перекристаллизации).

Механизм реакции пока еще не выяснен. Однако авторы<sup>56</sup> полагают, что наиболее вероятной причиной асимметрического синтеза является различная скорость реакций *D*- и *L*-циангидринов с (—)-амином.

Считают<sup>57</sup>, что этот синтез является хорошей моделью образования оптически активных  $\alpha$ -аминокислот в предбиологический период развития Земли.

Интересные результаты получил Цубояма<sup>58</sup> при проведении циангидринового синтеза из бензальдегида и HCN в бензоле в присутствии катализатора — оптически активного поли-*L*-изобутилэтиленимина:

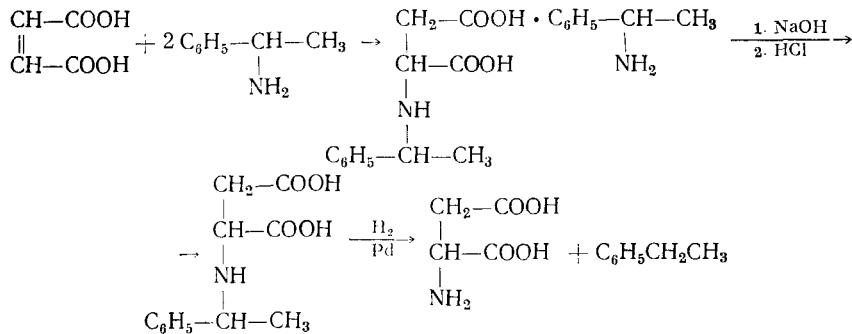


Циангидрин бензальдегида был получен с оптическим выходом до 20%. Асимметризующее влияние катализатора автор приписывает стереорегулярности полимера, присутствию диссимметрических центров в главной цепи и спиральной структуре полимера, усиливающей асимметризующий эффект.

Применение в качестве катализаторов циангидринового синтеза стиролдивинилбензольных сополимеров, содержащих метил- $\alpha$ -глюказамин, диэтиламиноэтилцеллюлозы и *L*-лейцинола, приводило к образованию циангидрина бензальдегида с оптическим выходом от 0 до 6,8%.

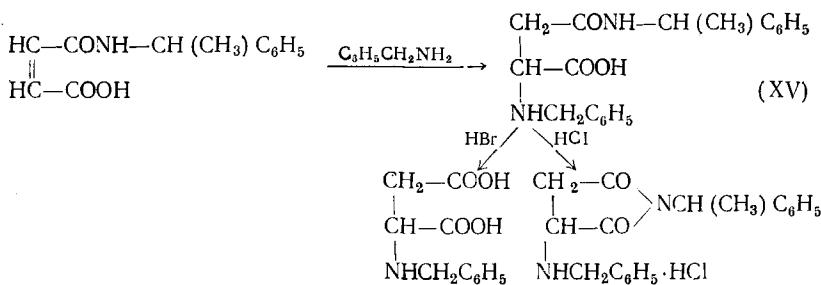
## 2. Асимметрический синтез аспарагиновой кислоты

Впервые оптически активную аспарагиновую кислоту синтезировали Терентьев с сотр.<sup>59</sup> по схеме:



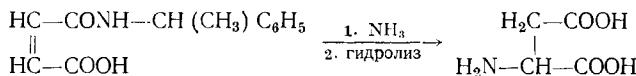
При взаимодействии малеиновой кислоты с  $(-)$ - $\alpha$ -метилбензиламином образуется соль, разложением которой получают N-замещенную аспарагиновую кислоту. Кислота представляет собой два типа кристаллов с различной растворимостью — крупных, хорошо образованных кристаллов больше, чем мелких, собранных в виде шариков. При дебензилировании крупных кристаллов над  $Pd$ -чернью получали  $D$ -аспарагиновую кислоту 88%-ной оптической чистоты. Мелкие кристаллы дали рацемическую аспарагиновую кислоту. При использовании  $(+)$ - $\alpha$ -метилбензиламина получали также два типа кристаллов, примерно в равных количествах. После дебензилирования крупные кристаллы дали  $L$ -аспарагиновую кислоту ( $[\alpha]_D^{20} = +4,83^\circ$ ), а мелкие — рацемическую кислоту. Авторы<sup>59</sup> полагают, что в данном случае либо идет частичный асимметрический синтез, либо происходит рекристаллизация диастереомеров.

Лившиц и Сингерман<sup>60</sup>, повторив опыт Терентьева, отрицают наличие в нем асимметрического синтеза и считают, что действительно асимметрический синтез аспарагиновой кислоты происходит при присоединении бензиламина к двойной связи полу( $+$ )- $\alpha$ -метилбензиламида малеиновой кислоты:



Тонкослойная хроматография амида (XV) показала присутствие только одного вещества. Гидролиз его в запаянной трубке при 100° 20%-ной  $HCl$  приводит к образованию имида. Напротив, кипячение амида (XV) с 48%-ной  $HBr$  дало N-бензил-L-аспарагиновую кислоту 60%-ной оптической чистоты, которая, как полагают авторы<sup>61</sup>, может быть дебензилирована с полным сохранением конфигурации.

В дальнейшем Власова<sup>62</sup> при взаимодействии моно-( $-$ )- $\alpha$ -метилбензиламида малеиновой кислоты с аммиаком осуществила истинно асимметрический синтез  $D$ -аспарагиновой кислоты с выходом 90% и оптической чистотой 80%:



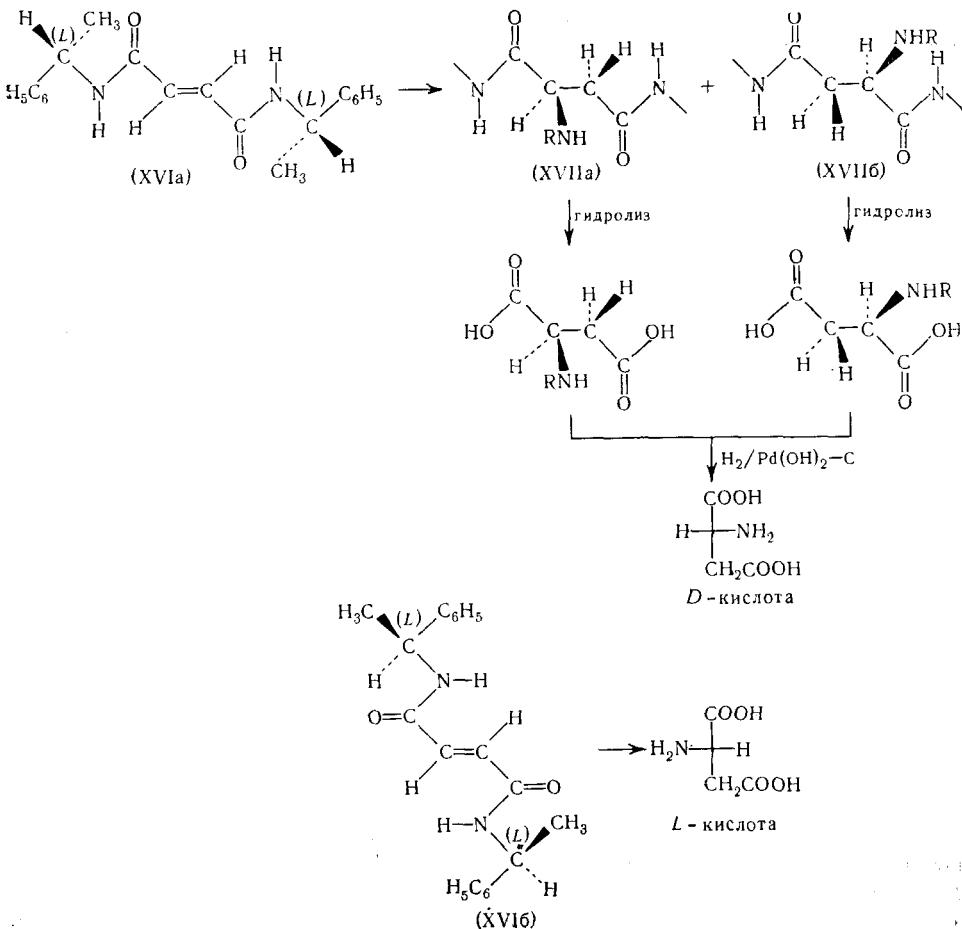
Подробное изучение асимметрического синтеза аспарагиновой кислоты из производных малеиновой и фумаровой кислоты осуществили Харада и Мацумото<sup>63</sup>. Были проведены следующие серии экспериментов: 1) исследована реакция  $L$ -( $-$ )- и  $D$ -( $+$ )- $\alpha$ -метилбензиламина с  $N,N'$ -ди-( $L$ )- и  $N,N'$ -ди-( $D$ )- $\alpha$ -метилбензилфумарамидами ( $L$ - и  $D$ -фумарамидами); 2) исследована реакция  $L$ -( $-$ )- и  $D$ -( $+$ )- $\alpha$ -метилбензиламина с диэтилмалеатом и диэтилфумаратом. Дебензилирование проводили в присутствии  $Pd(OH)_2$  по Хиски<sup>32</sup>.

При реакции  $L$ -фумарамида с  $L$ -( $-$ )- $\alpha$ -метилбензиламином получали  $D$ -аспарагиновую кислоту с выходом 64% и оптической чистотой 10,2% (15,3% в виде ДНФ-производного).  $D$ -Фумарамид и  $L$ -( $-$ )- $\alpha$ -

метилбензиламин привели к образованию *L*-аспарагиновой кислоты с оптической чистотой 11,0% (13,7%). При реакции диэтилмалеата с *D*-(+)- $\alpha$ -метилбензиламином была получена *D*-аспарагиновая кислота с оптической чистотой 12,2% (15,4%), а при реакции с *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламином — *L*-аспарагиновая кислота. Аналогичным образом взаимодействие диэтилфумарата с *L*-(—)- $\alpha$ -метилбензиламином привело к образованию *L*-аспарагиновой кислоты с оптической чистотой 7,5% (4,6%), а взаимодействие с *D*-(+)- $\alpha$ -метилбензиламином — к *D*-аспарагиновой кислоте с оптической чистотой 6,3% (4,5%).

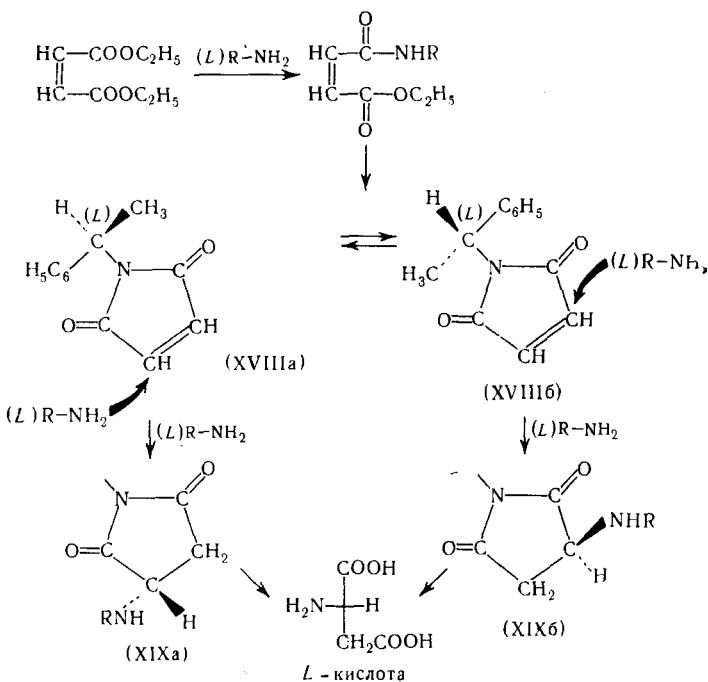
Основное асимметризующее влияние в реакции *L*- и *D*-фумарамидов с оптически активными аминами оказывают оптически активные амидные группы. Амиды *L*-конфигурации индуцируют образование *D*-аспарагиновой кислоты, и наоборот. Конфигурация вступающего в реакцию амина, по-видимому, не оказывает решающего значения на конфигурацию образующейся кислоты. Действительно, при замене оптически активных аминов бензиламином картина не изменяется: *L*-фумарамид приводит к образованию *D*-аспарагиновой кислоты, *D*-фумарамид — к *L*-аспарагиновой кислоте. Однако полученные кислоты обладают при этом более низкой оптической чистотой.

Конфигурацию конечных продуктов Харада и Мацумото объясняют на основе представлений Крама и Прелога:



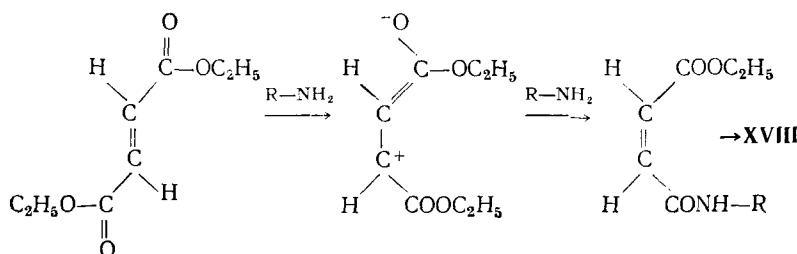
Возможными конформациями *L*-фумарамида могут быть цисоидная (XVIa) и трансоидная (XVIb). Присоединение *L*- или *D*- $\alpha$ -метилбензиламина к двойной связи фумарамида с цисоидной конформацией происходит преимущественно с наименее затрудненной, передней стороны плоскости, поскольку обе метильные группы находятся на обратной стороне плана чертежа. В таком случае оба продукта присоединения (XVIIa) и (XVIIb) идентичны и дают аспарагиновую кислоту *D*-конфигурации. Присоединение амина к трансоидной конформации фумарамида (XVIb) приводит в конечном счете к образованию *L*-аспарагиновой кислоты. Однако трансоидная конформация *L*-фумарамида (XVIb) энергетически менее выгодна, так как в силу стерических препятствий она не может быть планарной. Как было показано с помощью стереомоделей Дрейдина в трансоидной конформации расстояние между водородом амидной группы и водородом у  $\beta$ -углеродного атома равно 1,65 Å. Так как ван-дер-ваальсов радиус водорода равен 1,15 Å, эти два водорода перекрывают друг друга, препятствуя образованию планарной молекулы. Наоборот, в цисоидной конформации таких стерических препятствий нет, и поэтому молекула может образовывать плоскую структуру.

В случае реакции диэтилмалеата и диэтилфумарата с *L*- или *D*- $\alpha$ -метилбензиламином, первой стадией является образование амидов этих кислот, которые затем циклизуются в имид (XVIIa) или (XVIIb), как показано на схеме:



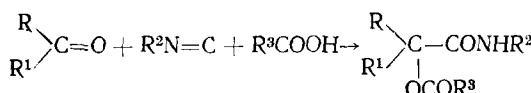
Независимо от конформации N-алкилмалеимида (XVIIa) или (XVIIb) *L*- $\alpha$ -метилбензиламин атакует его с наименее затрудненной стороны (показано стрелками), образуя производное *L*-аспарагиновой кислоты. Промежуточный продукт присоединения — сукцинимид (XIX) был выде-

лен в качестве основного продукта реакции, что подтверждает предложенную схему. **XIX** образуется также из диэтилфумарата, на основании чего Харада и Мацумото<sup>63</sup> предполагают возможность перехода фумарата в малеат в ходе реакции:



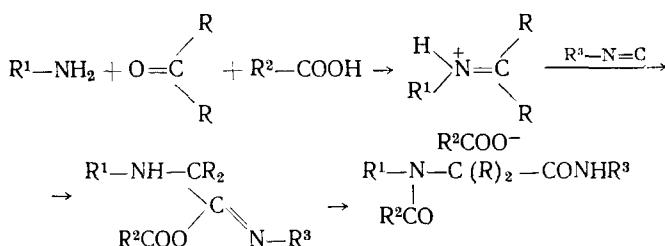
### 3. Асимметрический синтез $\alpha$ -аминокислот на основе реакции Уги\*

Еще в 1921 г. Пассерини<sup>67</sup> обнаружил, что изонитрилы легко конденсируются с карбонильными соединениями в присутствии карбоновых кислот, образуя амиды  $\alpha$ -ацилоксикислот:



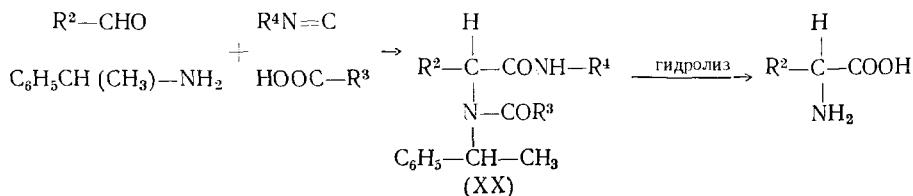
Реакция протекает в очень мягких условиях (от  $-20^\circ$  до  $+20^\circ$ ) с практически количественными выходами конечных продуктов<sup>68</sup>. Следует отметить, что использование в реакции Пассерини оптически активной кислоты приводит к образованию преимущественно одного из двух возможных диастереомеров<sup>69</sup>.

В 1960 г. Уги<sup>70</sup> провел эту конденсацию в присутствии четвертого компонента — амина, что привело к открытию реакции аминоалкилирования изонитрилов солями иммония, образующимися из карбонильного соединения, амина и кислоты. В результате реакции в мягких условиях практически с количественным выходом образуется производное  $\alpha$ -аминокислоты:



\* О реакции см. в обзорных статьях Уги<sup>64, 65</sup> и Гамбарян<sup>66</sup>.

Если использовать оптически активный амин, например,  $\alpha$ -метилбензиламин, то образуется преимущественно один из диастереомеров, после расщепления которого получается оптически активная  $\alpha$ -аминоислота<sup>71-73</sup>.

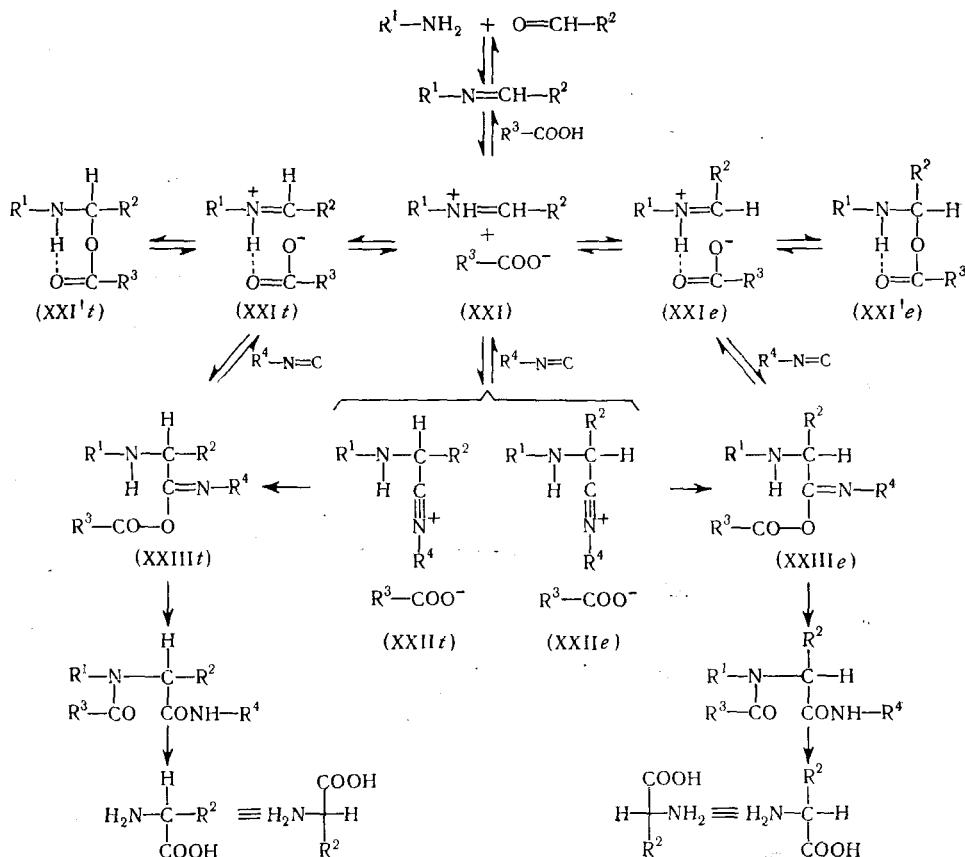


Конфигурация образующегося асимметрического атома углерода в соединении (XX) зависит как от конфигурации асимметризующего агента (амина), так и от условий реакции (полярности растворителя, концентрации реагентов и температуры). Так, взаимодействие изомасляного альдегида [ $R^2=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ],  $D$ - $(+)$ - $\alpha$ -метилбензиламина, бензойной кислоты ( $R^3=\text{C}_6\text{H}_5$ ) и *трет*-бутилизоцианида [ $R^4=\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] при  $-70^\circ$  и концентрации реагентов в метиловом спирте  $\sim 1$  моль/кг (условия A) привело преимущественно к образованию *L*-валина, тогда как при  $0^\circ$  и концентрации реагентов  $\sim 0,1$  моль/кг (условия B) образуется *D*-валин. Подобная зависимость наблюдается и в случае использования в реакции других альдегидов, даже оптически активных. Например, в условиях A из *L*- $(-)$ - $\alpha$ -метилбензиламина, бензойной кислоты, *трет*-бутилизоцианида и масляного альдегида ( $R^2=n\text{-C}_3\text{H}_7$ ) или *L*- $(+)$ -метилэтилацетальдегида [ $R^2=L\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ ] образуется *D*-норвалин или *D*-аллоизолейцин, а в условиях B — *L*-норвалин или *L*-изолейцин соответственно. Аналогичным образом при использовании *D*- $(+)$ - $\alpha$ -метилбензиламина в условиях A образуется *L*-норвалин или *L*-изолейцин, а в условиях B — *D*-норвалин и *D*-аллоизолейцин соответственно. Соединения типа (XX) образуются обычно с выходами 70—95% и оптической чистотой 70—75%; их гидролиз в соляной кислоте количественно приводит к  $\alpha$ -аминоислотам с сохранением конфигурации и оптической чистоты<sup>73</sup>.

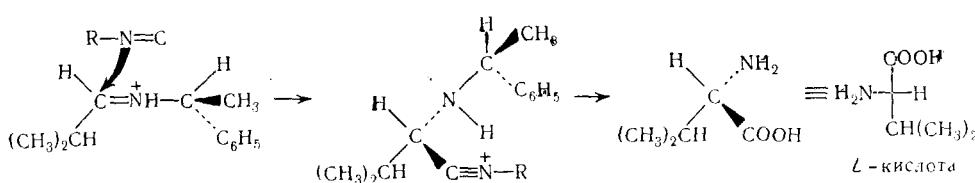
Итак, при снижении температуры и повышении концентрации реагентов у образующегося нового асимметрического атома углерода индуцируется конфигурация, противоположная конфигурации исходного амина и, наоборот, при повышении температуры и снижении концентрации реагентов образуется соединение с той же конфигурацией. Изменение конфигурационной взаимосвязи индуцированного и индуцирующего диссимметрического центра в зависимости от условий реакции объясняется тем, что реакция Уги в различных условиях протекает по двум различным в стереохимическом отношении механизмам<sup>72, 74-77</sup>.

Все реакции изонитрилов, в том числе и реакция Уги, по существу, сводятся к электрофильному  $\alpha$ -присоединению катионного и анионного центров к изонитрильному атому углерода. Первоначально из карбонильного соединения и амина образуется азометиновое производное. В сильно полярной среде оно находится в виде сольватированной неориентированной ионной пары (XXI) с карбоновой кислотой. В менее полярных растворителях азометиновые производные и карбоновая кислота образуют связанные водородной связью диастереомерные ионные пары (XXI<sup>t</sup> и XXI<sup>e</sup>), которые могут находиться в равновесии с аддуктами (XXI<sup>t</sup> и XXI<sup>e</sup>, где <sup>t</sup> — трео-форма, диастереомер, в котором при прямом связывании оба диссимметрических центра имели бы одинаковую конфигурацию, <sup>e</sup> — эритро-форма с различной конфигурацией диссимметрических центров). Нетрудно видеть, что механизм и стереохимия  $\alpha$ -присоединения иммониевого катиона и карбоксильного аниона

к изонитрилу в сильной степени зависит от полярности среды. Либо это двухстадийный процесс (условия *B*): **XXI**  $\rightarrow$  **XXII** *t, e*  $\rightarrow$  **XXIII** *t, e*, либо это одностадийный процесс (условия *A*) **XXI***t, e*  $\rightarrow$  **XXIII***t, e*:



В сильно полярных растворителях, например, в этиленгликоле или в метаноле, при низких концентрациях реагентов и повышенной температуре соотношение продуктов  $\alpha$ -присоединения (**XXIII***t : XXII e*) сольватированной ионной пары (**XXI**) к изонитрилу определяется стерическими факторами. При этом преимущественно образуется *трео*-изомер, как это видно в случае азометинового производного *L*-(*—*)- $\alpha$ -метилбензиламина и изомасляного альдегида:



Двухстадийная реакция *B* является кинетически контролируемым процессом и соотношение продуктов реакции (**XXII***t : XXIIe*) определяется стерическими напряжениями конформаций переходного состояния, т. е. зависит от разницы свободных энергий переходных состояний, которая, как было найдено для реакции *L*-(*—*)- $\alpha$ -метилбензиламина, изомасля-

ного альдегида, бензойной кислоты и трет.-бутилизоцианида, равна  $\Delta F^\neq = F_{XXIe}^\neq - F_{XXIIIe}^\neq = 0,71 \text{ ккал/моль}$ <sup>74</sup>.

В менее полярной среде, например, в этаноле и в метаноле, при высоких концентрациях реагентов или при пониженной температуре образовавшиеся диастереомерные, связанные водородной связью ионные пары ( $XXIt$  и  $XXIe$ ) находятся в равновесии, положение которого оказывает решающую роль на стерическое течение процесса (термодинамически контролируемая реакция). Из-за меньшего конформационного напряжения энергетически более выгоден эритро-изомер ( $XXIe$ ), вследствие чего в данных условиях происходит преимущественное образование производных  $\alpha$ -аминокислот противоположной, чем у исходного амина, конфигурации. Если равновесие  $XXIt \rightleftharpoons XXIe$  устанавливается с большой скоростью, соотношение продуктов одностадийной реакции  $A$  ( $XXIIIe : XXIIIe$ ) может определяться принципом Кертина—Гамметта. Действительно, для той же реакции  $L$ -(-)- $\alpha$ -метилбензиламина, изомасляного альдегида, бензойной кислоты и трет.-бутилизоцианида в условиях  $A \Delta F = F_{XXIf-XXIIIe}^\neq - F_{XXIe-XXIIIe}^\neq = 1,02 \text{ ккал/моль}$ . Как видно, экспериментально найденные величины  $\Delta F^\neq$  как для реакции  $A$ , так и для реакции  $B$  по существу подтверждают вышеприведенные взгляды на стереохимию этих реакций. Разумеется, речь идет лишь о преимущественном протекании реакции по механизму  $A$  или  $B$ . Однако высокая чувствительность реакции Уги к изменению условий, в пределах которых возможен контролируемый синтез как  $L$ -, так и  $D$ -аминокислот с высокой оптической частотой и выходами делает ее одним из перспективных способов синтеза оптически активных  $\alpha$ -аминокислот.

#### 4. Применение комплексных соединений для асимметрического синтеза $\alpha$ -аминокислот

Хорошо известна стереоспецифичность в некоторых реакциях координационных соединений<sup>78</sup>. Однако опубликовано лишь несколько работ,<sup>79, 81, 83</sup>, в которых использовалось асимметризующее влияние оптически активных комплексных соединений для асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот.

Выше уже упоминалось об асимметрическом переаминировании  $\alpha$ -аминокислот в присутствии комплекса  $Cu^{2+}$  пиридоксала<sup>81</sup>. Авторы<sup>81</sup> предполагают, что образуется диссимметричное хелатное соединение, которое подвергается стереоспецифическому протонированию.

Мураками и Такахashi<sup>79-81</sup>, используя метод Акабори<sup>82</sup>, осуществили асимметрический синтез треонина по реакции Кневенагеля конденсацией ацетальдегида с активной метиленовой группой оптически активного  $L$ -[Coen<sub>2</sub> gly]I<sub>2</sub>. После разрушения комплексного продукта реакции выделяли либо оптически активный треонин с  $[\alpha]_D^{13} = +3,84^\circ$  (с 2,345, вода) либо его 2,4-динитрофенилпроизводное  $[\alpha]_D^{11} = -8,22^\circ$  (с 2,34; 4%-ный водн. NaHCO<sub>3</sub>). Асимметрический выход треонина был равен 8%. Бумажная хроматография показала, что в сыром продукте содержатся треонин, аллотореонин и глицин в соотношении 7:2:1.

При конденсации ацетальдегида с глицинато-бис (*l*-пропилендиамин)-Co<sup>3+</sup> хлоридом была получена смесь треонина, аллотореонина и глицина в соотношении 6,5:3:0,5. Однако сырой треонин в виде 2,4-динитрофенилпроизводного (выход 75%) показывал лишь слабое левое вращение  $[\alpha]_D^{11} = -1,2^\circ$  (с 5,822; 4%-ный водн. NaHCO<sub>3</sub>). Асимметрический выход треонина в этом случае был всего ~1%.

Аспергер<sup>83</sup> осуществил синтез оптически активного аланина путем координации метиламиномалоновой кислоты обеими карбоксильными группами с ионом *d*-цис-*a*-[Co(*L*, *L*- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -диметилтритрамин)Cl<sub>2</sub>]<sup>+</sup> с последующим декарбоксилированием полученного комплекса. При этом образовался аланиновый комплекс, содержащий *L*-аланин 75%-ной оптической чистоты. Однако при декоординации и изоляции из комплексного иона *L*-аланин подвергался рацемизации. Аспергер считает, что асимметризующее влияние комплексного иона заключается в его шаблонном действии (*template action*) при координации метиламиномалоновой кислоты; декарбоксилирование оптически активного комплекса идет стереоспецифично, приводя к образованию нового диссимметрического центра.

\* \* \*

Рассмотренные выше работы по асимметрическому синтезу  $\alpha$ -аминокислот свидетельствуют о быстро возрастающем интересе к этой проблеме. Как методы асимметрического гидрирования, так и конденсационные методы синтеза  $\alpha$ -аминокислот позволяют в отдельных случаях получать высокую степень неэнзиматического асимметрического синтеза. Однако данный вопрос по существу только начинает систематически изучаться, и в этом отношении интересны были бы дальнейшие исследования.

До настоящего времени асимметрический синтез проводился для ограниченного числа простейших  $\alpha$ -аминокислот. Поэтому было бы весьма важным разработать методы асимметрического синтеза таких незаменимых  $\alpha$ -аминокислот, как триптофан, лизин, метионин, треонин и т. д.

В области каталитического асимметрического гидрирования большое значение приобретает изучение влияния взаимодействия субстрат — катализатор на оптическую чистоту и конфигурацию образующегося конечного продукта. Следует обратить внимание на изучение влияния условий гидрирования (температура, давление, среда) на степень асимметрического синтеза, так как известно, что они могут влиять не только на величину, но и на знак оптического вращения продукта гидрирования. Интересные результаты могут дать исследования новых типов гетерогенных диссимметрических катализаторов. В этом плане большой интерес представляет дальнейшее изучение модификации катализаторов гидрирования низкомолекулярными оптически активными веществами, а также изучение новых комплексов оптически активных полимеров с катализаторами гидрирования, которые могут служить моделью металлокомплексов, содержащих ферменты.

Практически еще не начато изучение оптически активных полимеров как асимметризующих агентов, с которыми субстрат может быть связан различными типами связей: ковалентными, координационными, солевыми и водородными связями, ван-дер-ваальсовыми силами, электростатическим притяжением и т. д. Прогресс синтетической полимерной химии уже сейчас позволяет получать полимерные системы, которые могут служить простейшими моделями природных ферментов. По-видимому, наилучшие результаты в таких системах должны дать конденсационные методы асимметрического синтеза, разработке которых необходимо уделить больше внимания.

При изучении новых методов асимметрического синтеза следует обратиться к тем из них, где асимметризующий агент регенерируется. В этом случае можно надеяться, что дальнейшее исследование асиммет-

рического синтеза  $\alpha$ -аминокислот и других оптически активных веществ даст наряду с цennыми практическими результатами и неоценимые сведения о природе действия ферментов.

За время подготовки рукописи к печати было опубликовано несколько работ по асимметрическому синтезу  $\alpha$ -аминокислот. Монография Клабуновского<sup>84</sup> содержит ряд данных по асимметрическому синтезу  $\alpha$ -аминокислот путем асимметрического каталитического гидрирования. Практически стереоспецифично идет асимметрический синтез монометилового эфира *D*-аспаргиновой кислоты 98%-ной оптической чистоты, который осуществили Виньeron, Каган и Оро<sup>85</sup> при гидрировании над никелем Ренея циклического продукта реакции (+)-*эритро*-1,2-дифенилэтаноламина с диметиловым эфиром ацетиленди карбоновой кислоты с последующим гидрогенолизом продукта восстановления над  $Pd(OH)_2$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Гринштейн. М. Виниц, Химия аминокислот и пептидов, «Мир», М., 1965.
2. Э. Н. Сафонова, В. М. Беликов, Усп. химии, **36**, 913 (1967).
3. Е. И. Клабуновский. Асимметрический синтез, Госхимиздат, М., 1960.
4. А. П. Терентьев, В. М. Потапов, Основы стереохимии, «Химия», М.-Л., 1964.
5. Э. Илиел, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965.
6. S. Mitsui, J. Soc. Org. Synth., Japan, **21**, 182 (1963).
7. S. Mitsui, Там же, **17**, 640 (1959).
8. M. Bergmann, L. Zervas, V. du Vigneaud, Ber., **62**, 1905 (1929).
9. M. Bergmann, J. E. Tietzmann, J. Biol. Chem., **155**, 535 (1944).
10. E. Fischer, A. Luniaik, Ber., **42**, 4752 (1909).
11. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, Proc. Japan Acad. Sci., **27**, 7 (1951).
12. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, Nippon Kagaku Zasshi, **73**, 112 (1952); C. A., **47**, 9938 (1953).
13. G. Maeda, Там же, **77**, 1011 (1956); РЖХим., **1958**, 8157.
14. A. Pedrazzoli, Chimia (Zürich), **10**, 260 (1956).
15. A. Pedrazzoli, Helv. Chim. Acta, **40**, 80 (1957).
16. S. Yamada, T. Shioiri, T. Fujii, Chem. a. Pharm. Bull. (Tokyo), **10**, 688 (1962).
17. D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5828 (1952).
18. V. Prelog, Helv. Chim. Acta, **36**, 308 (1953).
19. V. Prelog, H. Meier, Там же, **36**, 320 (1953).
20. V. Prelog, Bull. Soc. chim. France, **1956**, 987.
21. V. Prelog, H. Scherer, Helv. Chim. Acta, **42**, 227 (1959).
22. R. L. Beamer, J. D. Smith, J. Andrako, W. H. Hartung, J. Org. Chem., **25**, 798 (1960).
23. J. C. Sheehan, R. E. Chandler, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4795 (1961).
24. W. Leite, Ber., **64**, 2831 (1931).
25. F. Knoor, C. Martius, Ztschr. Physiol. Chem., **258**, 238 (1939).
26. R. M. Hegbost, E. A. Swart, J. Org. Chem., **11**, 368 (1946).
27. K. Harada, Nature, **212**, 1571 (1966).
28. K. Harada, J. Org. Chem., **32**, 1790 (1967).
29. В. Л. Кретович. Введение в энзимологию, «Наука», М., 1967.
30. Л. Ингрэм, Механизмы биохимических реакций, «Мир», М., 1964.
31. J. B. Longenecker, E. E. Snell, Proc. Natl. U. S. Acad. Sci., **42**, 221 (1956).
32. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4798 (1961).
33. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, Там же, **87**, 1753 (1965).
34. A. Kanai, S. Mitsui, Nippon Kagaku Zasshi, **87**, 183 (1966).
35. K. Harada, K. Matsumoto, J. Org. Chem., **32**, 1794 (1967).
36. Y. Chang, W. H. Hartung, J. Am. Chem. Soc., **75**, 89 (1953).
37. K. Matsumoto, K. Harada, J. Org. Chem., **31**, 1956 (1966).
38. S. Akabori, S. Sakurai, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1629 (1957); РЖХим., **1958**, 57612.
39. A. N. Kost, R. S. Sagitullin, M. A. Yurovskaya, Chem. a. Ind., **1966**, 1496.
40. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, А. М. Юровская. Химия природ. соед., **1967**, 36.
41. R. J. McCaully, Diss. Abs., **26**, 1919 (1965).
42. S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii, S. Sakurai, Nippon Kagaku Zasshi, **77**, 1374 (1956); C. A. **53**, 5149b (1959).

43. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature*, **178**, 323 (1956).  
 44. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Биохимия*, **22**, 154 (1957).  
 45. S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nippon Kagaku Zasshi*, **78**, 886 (1956); С. А., **54**, 9889e (1960).  
 46. Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 932 (1959).  
 47. Y. Izumi, Там же, **32**, 936 (1959).  
 48. Y. Izumi, Там же, **32**, 942 (1959).  
 49. T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Repts. Scient. Res. Inst. Tokyo*, **34**, 143 (1958); С. А., **54**, 287d (1960).  
 50. Японск. пат., № 13307 (1962); С. А., **60**, 3092h (1964).  
 51. Y. Izumi, S. Akabori, H. Fukawa, S. Tatsumi, M. Imaida, T. Fukuda, S. Komatsu, *Proc. III Internat. Congr. on Catalysis*, Amsterdam, 1965, стр. 1364.  
 52. С. Акабори, В сб. *Происхождение предбиологических систем*, «Мир», М., 1966, стр. 137.  
 53. T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Repts. Res. Inst. Tokyo*, **34**, 134 (1958); С. А., **54**, 287d (1960).  
 54. M. Nakazaki, *Nippon Kagaku Zasshi*, **75**, 831 (1954); С. А., **49**, 13937 (1955).  
 55. K. Nagada, *Nature*, **200**, 1201 (1963).  
 56. K. Nagada, S. W. Fox, *Naturwiss.*, **51**, 106 (1964).  
 57. S. Akabori, *Kagaku (Science)*, **25**, 54 (1955).  
 58. S. Tsubouma, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 1004 (1962).  
 59. А. П. Терентьев, Р. А. Грачева, Л. Ф. Титова, Т. Ф. Деденко, *ДАН*, **154**, 1406 (1964).  
 60. Y. Liwshitz, A. Singerman, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1200.  
 61. Y. Liwshitz, A. Vincze, E. Nemez, *Bull. Res. Council Israel*, **9A**, 49 (1960).  
 62. Т. Ф. Власова, Кандид. диссер., М., МГУ, 1967.  
 63. K. Nagada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **31**, 2985 (1966).  
 64. I. Ugi, *Angew. Chem.*, **74**, 9 (1962).  
 65. I. Ugi, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **1**, 8 (1962).  
 66. Н. П. Гамбарян, *ЖФХО им. Менделеева*, **12**, 65 (1967).  
 67. M. Passerini, *Gazz.*, **51**, 126 (1921); С. А., **16**, 555 (1922).  
 68. J. W. Farland, *J. Org. Chem.*, **28**, 2179 (1963).  
 69. R. H. Baker, L. E. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3721 (1948).  
 70. I. Ugi, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.*, **72**, 267 (1960).  
 71. H. Herlinger, D. Rücker, H. Kleinmann, Там же, **76**, 757 (1964).  
 72. I. Ugi, K. Offermann, Там же, **75**, 917 (1963).  
 73. H. Herlinger, H. Kleinmann, K. Offermann, D. Rücker, I. Ugi, *Ann.*, **692**, 94 (1966).  
 74. I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, *Angew. Chem.*, **76**, 613 (1964).  
 75. I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, *Chimia (Zürich)*, **18**, 278 (1964).  
 76. I. Ugi, Там же, **19**, 89 (1965).  
 77. I. Ugi, *Ztschr. Naturforsch.*, **20b**, 405 (1965).  
 78. Дж. Льюис, Р. Уилкинс, *Современная химия координационных соединений*, ИЛ, М., 1963.  
 79. Японск. пат. № 19563 (1958); С. А., **57**, 1384a (1962).  
 80. M. Murakami, K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 308 (1959).  
 81. M. Murakami, H. Itatani, K. Takahashi, Yung Wong Kang, K. Suzuki, *Mem. Inst. Sci. Ind. Res., Osaka Univ.*, **20**, 95 (1963); С. А., **60**, 15978b (1961).  
 82. M. Sato, K. Okawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **30**, 937 (1957).  
 83. P. G. Asperger, *Diss. Abs.*, **26**, 6358 (1966).  
 84. Е. И. Клабуровский, *Стереоспецифический катализ*, «Наука», М., 1968.  
 85. J. P. Vigneron, H. Kagan, A. Nogean, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5681.

Институт элементоорганических соединений,  
Москва