

УДК 542.978 : 547.466

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ АСИММЕТРИЧЕСКОЙ ГИДРОГЕНИЗАЦИИ. КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОКСИ- И АМИНОКИСЛОТ

Е. И. Клабуновский и Е. С. Левитина

В настоящем обзоре сделана попытка из анализа имеющегося литературного материала по каталитическому синтезу аминокислот с привлечением данных по гидрогенизации $C=C$ - и $C=O$ -связи в оптически активных соединениях проследить общие закономерности образования оптических антиподов и выяснить оптимальные условия проведения реакций. Чрезвычайно интересная и перспективная область асимметрической гидрогенизации с применением диссимметрических гетерогенных катализаторов, требующая специального рассмотрения, затронута в обзоре лишь в связи с синтезом аминокислот.

Библиография — 87 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2154
II. Гидрогенизация оптически активных непредельных и карбонильных соединений	2156
III. Каталитический асимметрический синтез α -аминокислот	2166
IV. Каталитический синтез оптически активных аминокислот на диссимметрических катализаторах	2183

I. ВВЕДЕНИЕ

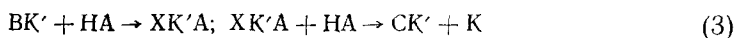
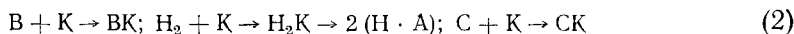
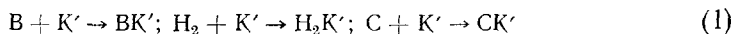
Асимметрическая гидрогенизация всегда привлекала внимание исследователей как один из методов получения оптически активных соединений путем присоединения водорода к кратным связям $C=C$, $C=O$ и $C=N$ в присутствии асимметризирующего агента (оптически активная группа в молекуле, диссимметрический катализатор). В последнее время интерес к асимметрической гидрогенизации особенно возрос в связи с изысканием новых методов синтеза оптически активных α -аминокислот.

Успехи в области асимметрической гидрогенизации еще не нашли отражения в достаточно полной сводке работ. Имеется лишь несколько уже устаревших обзоров^{1, 2} на японском языке.

В основе асимметрического катализа лежит представление о *цис*-присоединении водорода со стороны поверхности катализатора, нашедшее свое количественное выражение в мультиплетной теории катализа и теории гидрогенизации Баландина³. Присоединение водорода к молекуле непредельного соединения происходит в соответствии с мультиплетной теорией в реакционной сфере минимального объема без десорбции промежуточных полугидрированных форм с поверхности катализатора. Наличие поверхности гетерогенного катализатора при этом создает дополнительные стерические препятствия и способствует увеличению стереоспецифичности процесса.

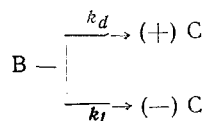
Образование оптически активных соединений при асимметрической гетерогенно-каталитической гидрогенизации подтверждает механизм *цис*-присоединения, так как в противном случае при *транс*-присоединении или при десорбции полугидрированных форм в объеме образовывался бы рацемат. Вместе с тем эти данные показывают, что в исследуемых

условиях ударный механизм гидрогенизации маловероятен и следует принять, в соответствии с мультиплетной теорией, что реакция протекает в непосредственном контакте с катализатором. Согласно теории гидрогенизации Баландина³, активация гидрируемого соединения В и водорода Н происходит на разных центрах К' и К соответственно, причем центр К может быть разделен еще на центры А, раздельно адсорбирующие атомы водорода. Тогда стадии адсорбционного равновесия на двух типах центров выразятся схемой (1) и (2), а реакция — лимитирующая стадия процесса — схемой (3):



где С — продукт реакции, а Х — полугидрированная форма, не выходящая в объем с поверхности катализатора и претерпевающая на поверхности все превращения. Адсорбция гидрируемого соединения В на центре К' (схема 1) и лимитирующая реакция (схема 3) должны протекать с пространственно наименее затрудненной стороны молекулы, что и определяет стереохимию продукта.

Протекание асимметрического синтеза обусловлено различием в скоростях образования оптических изомеров продукта С из исходного соединения В:



определяемым различием в свободных энергиях активации ΔF^\ddagger переходных диастереоизомерных состояний. Удельная скорость реакции образования одного из оптических изомеров, например *d*-изомера, согласно теории абсолютных скоростей реакции, определится как

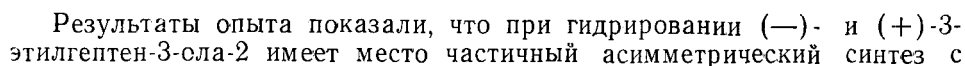
$$k_d = \frac{kT}{h} e^{-\frac{\Delta F_d^\ddagger}{RT}}$$

Для двух конкурирующих реакций образования *d*- или *l*-изомера имеем $\frac{k_d}{k_l} = \frac{C_d}{C_l}$, причем при трансмиссионном коэффициенте, близком к единице, отношение констант скоростей образования *d*- и *l*-изомеров равно:

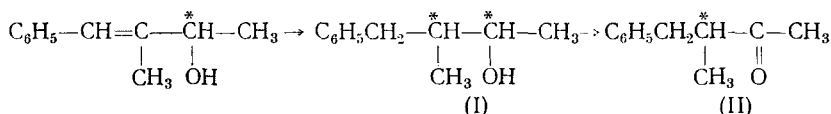
$$\begin{aligned} \ln \frac{k_d}{k_l} &= \ln \frac{C_d}{C_l} = \left(\frac{\Delta S_d^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H_d^\ddagger}{RT} \right) - \left(\frac{\Delta S_l^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H_l^\ddagger}{RT} \right) = \\ &= \left(\frac{\Delta S_d^\ddagger}{R} - \frac{\Delta S_l^\ddagger}{R} \right) - \left(\frac{\Delta H_d^\ddagger}{RT} - \frac{\Delta H_l^\ddagger}{RT} \right) = \frac{\Delta \Delta S_{d-l}^\ddagger}{R} - \frac{\Delta \Delta H_{d-l}^\ddagger}{RT} \end{aligned}$$

где изменение энтальпии активации ΔH^\ddagger связано с экспериментально определяемой энергией активации *E* соотношением:

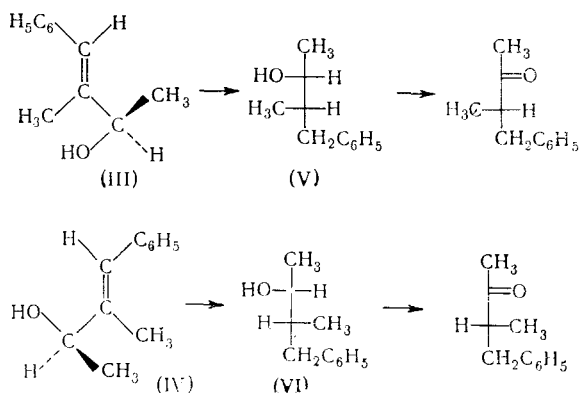
$$\Delta H^\ddagger = E - RT$$



оптическим выходом (+)- и (—)-кетонов 76 и 36% соответственно. Это явление авторы объясняют тем, что молекула субстрата ориентируется к поверхности катализатора преимущественно в конформации, обладающей наименьшей пространственной затрудненностью. Stereoхимия переходного состояния рассмотрена на примере гидрогенизации (—)-3-метил-4-фенилбутен-3-ола-2¹¹. В этом случае получается (+)-3-метил-4-фенилбутанол-2, а после окисления спиртовой группы хромовым ангидридом — (—)-3-метил-4-фенилбутанон-2.



Рассмотрим строение переходного состояния на поверхности катализатора. Молекула *транс*-3-метил-4-фенилбутен-3-ола-2 может адсорбироваться в конформациях (III) или (IV) (плоскость рисунка отвечает поверхности катализатора):

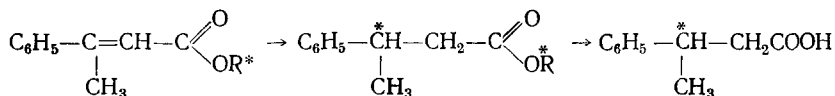


При гидрировании III и IV водород подходит из-за плоскости рисунка, при этом образуются диастереоизомеры (V) и (VI). Предполагается, что наиболее вероятной является адсорбция молекулы в конформации (III), так как в (IV) две объемистые метильные группы располагаются слишком близко друг к другу. Поскольку удельное вращение чистых диастереоизомеров (I) и кетонов (II) было неизвестно, степень асимметрического синтеза (а точнее «диссимметрического синтеза») оценивалась методом газохроматографического количественного анализа диастереоизомерных спиртов и в двух опытах по гидрированию (—)-3-метил-4-фенилбутен-3-ола-2 оказалась равной 22 и 17%.

Гидрирование рацемического *транс*-4-фенилпентен-3-ола-2¹² в конформациях, отвечающих III и IV, дает смесь четырех возможных диастереоизомеров, которые попарно являются оптическими антиподами. Степень диссимметрического синтеза для двух опытов равна 50 и 57% соответственно. Предложенный метод хроматографии диастереоизомеров весьма перспективен при исследовании стереохимии превращений различных соединений, поскольку не требуется определять оптическую активность продукта и можно работать с рацемическими соединениями.

Давно было отмечено, что стереохимия активирующей оптически активной группы в значительной степени определяет эффективность асимметрического катализа.

Вавон и Якубович¹³ при гидрировании на платиновой черни оптически активных эфиров β -метилкоричной кислоты получили после омыления продуктов гидрирования оптически активную β -фенилмасляную кислоту разной степени оптической чистоты:

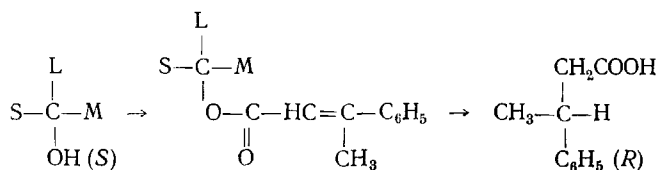


В качестве оптически активных спиртов применялись ментол, неоментол, *цис*- и *транс*-карвоментолы, 3 α - и 3 β -холестанолы. Наибольший оптический выход (20%) β -фенилмасляной кислоты был получен при применении ментола.

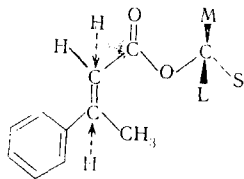
Гидрирование гидроцинхоиновых солей β -метил- и β -(α' -нафтил)коричных кислот на окиси платины дало β -фенилмасляную кислоту с $[\alpha]_{546} + 4,5^\circ$ и оптическим выходом 9% и β -фенил- β -(α' -нафтил)пропионовую кислоту с $[\alpha]_{546} - 0,5^\circ$.

Стереохимия каталитического гидрирования эфиров β -метилкоричной кислоты подробно рассмотрена Прелогом^{14, 15}.

Пространственное протекание асимметрического гидрирования определяется различием в объемах заместителей у асимметрического атома углерода в активирующем спирте. Увеличение разницы в этих объемах ведет к повышению оптического выхода реакции. Если L, M, S — соответственно большой, средний и малый заместители при асимметрическом атоме, то между конфигурациями оптически активного спирта и получающегося в избытке оптического изомера β -фенилмасляной кислоты выполняется соотношение, показанное на схеме (т. е. S-конфигурация спирта в исследованных условиях способствует образованию R-конфигурации кислоты):

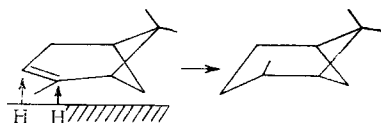


При рассмотрении конформации молекулы эфира β -метилкоричной кислоты видно, что все атомы, кроме заместителей L, M и S, лежат в одной плоскости. Водород атакует двойную связь с наименее пространственно затрудненной стороны, т. е. со стороны малого заместителя S:



При этом должна возникнуть (—)-R- β -фенилмасляная кислота. Как видно из табл. 1, эта схема, основанная на правиле Прелога, действительно выполняется при гидрировании ментилового и борнилового эфиров β -метилкоричной кислоты. Но при гидрировании неокарвоментилового и 3 α -холестанилового эфиров правило Прелога не выполняется. Можно предположить, что в этом случае влияние оказывает жесткая конфигурация молекулы, вызывающая затруднения при катализе. Это наглядно

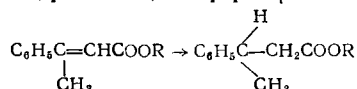
проявляется, например, при гидрировании бициклических соединений с мостиковыми системами. Так, при гидрировании (+)- α -пинена на скелетном никеле (W-3) в эфире при 107° и 100 атм образуется почти исключительно *цис*-пинан, вследствие того, что α -пинен адсорбируется на катализаторе таким образом, чтобы изопропилиденовый мостик был направлен в сторону от катализатора ¹².



В работе Прелога и сотр. ¹⁵ было показано, что асимметрический выход β -фенилмасляной кислоты зависит также от условий проведения опыта. Так, при гидрировании сложного эфира β -метилкоричной кислоты и

ТАБЛИЦА 1

Асимметрическая гидрогенизация эфиров β -метилкоричной кислоты

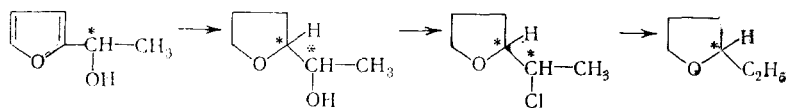


R	Оптическое вращение продукта		Оптический выход кислоты, %
	установленное в работе ¹³ , град.	знак вращения, предсказанный по Прелогу	
$S-(+)$ - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	— 4,7	(—)	8,5
$S(-)$ - $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	— 2,5	(—)	4,5
$S(-)$ - $\begin{array}{c} \text{C}_{10}\text{H}_7 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	— 4,2	(—)	7,5
$R(+)$ - $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	+ 7,5	(+)	13
$R(+)$ - $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_2(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	+15,5	(+)	27
$R(-)$ -ментол	+12	(+)	21
$S(+)$ -неоментол	— 4,9	(—)	8,6
(+)-Транс-карвоментол	— 1,8		3,1
$R(-)$ -цис-карвоментол	— 3,2	(+)	5,8
3- α -Холестанол	— 3	(+)	5,2
3- β -Холестанол	— 2,3		4,0

метил-трет-бутилкарбинола на Ni-скелетном, Pd/C, PtO₂ в среде уксусной кислоты наибольший оптический выход наблюдался в последнем случае.

На степень асимметрического синтеза влияет также местоположение в молекуле центра диссимметрии. Наибольшее асимметризирующее влияние со стороны этого центра можно ожидать в том случае, когда он будет находиться рядом с реагирующей группой. В работах Вавона¹³ малая степень асимметрического синтеза при гидрировании оптически активных эфиров β-метилкоричной кислоты объясняется удаленностью оптически активной группы от группы реагирующих атомов.

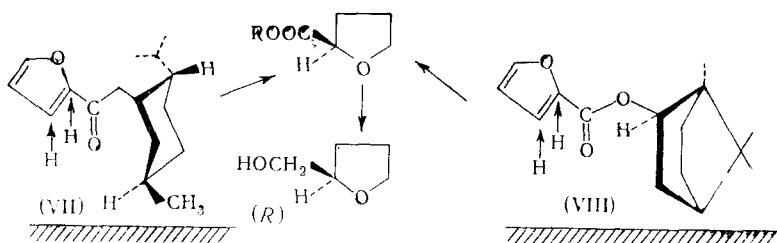
Удаленное положение асимметрического центра в сложном эфире устраняет возможность рацемизации, тогда как по α-асимметрическому атому углерода рацемизация протекает весьма легко. Этим можно объяснить неудачную попытку асимметрического синтеза в ряду фурана путем гидрирования на Ni оптически активного метилфурилкарбинола, которое пытались провести Дувин и Кенион¹⁶ по схеме:



Продукт, полученный после удаления исходного асимметрического центра, оказался оптически неактивным.

Возможно также, что в этом случае были неудачно выбраны условия реакции.

Асимметрическую гидрогенизацию фуранового кольца удалось осуществить Годуновой, Клабуновскому и др.¹⁷ по схеме:



исходя из (—)-ментилового (VII) и (—)-борнилового (VIII) эфиров фуранкарбоновой кислоты. На Pd(OH)₂/C-катализаторе гидрогенизация (150 атм, 20°) протекает стереоспецифично: образуется ~20% избытка R-изомера. Эфир тетрагидрофуранкарбоновой кислоты восстанавливался действием LiAlH₄ в спирт, который характеризовался положительной кривой дисперсии оптического вращения. Рассмотрение стереохимии переходных состояний (VII и VIII) в соответствии с правилом Прелога показывает, что и R-(—)-ментол и R-(—)-борнеол приводят к продукту — тетрагидрофуриловому спирту с одинаковой R-конфигурацией.

Стереохимические представления, основанные на правиле Прелога, получают в последнее время в катализе все большее распространение, однако здесь необходимо остановиться на следующем важном обстоятельстве, которое заставляет применять это правило с осторожностью. Как указывалось выше, протекание асимметрического катализа обусловлено различиями в свободных энергиях активации переходных диастереонизомерных состояний. При значительной разнице этих величин для *d*- и *l*-продуктов можно ожидать резкого различия в ходе кривой зависимости оптического выхода одного или другого антипода от температуры реакции.

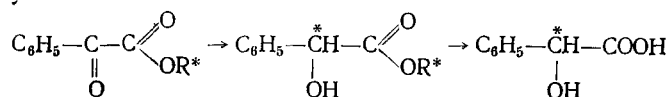
Працеюс¹⁸ показал экспериментально, что асимметрический выход метилового эфира β -фенилпропионовой кислоты при реакции метилфенилкетена с метанолом под действием ацетилхирина как диссимметрического катализатора резко возрастает при снижении температуры реакции и при -111° достигает 74 %, что соответствует $Sp = 6,6$. $R(-)$ -Эфир образуется почти в семь раз быстрее, чем $S(+)$ -изомер при $\Delta H_{R-S}^\ddagger \approx -2,8$ ккал/моль и $\Delta S_{R-S}^\ddagger = -13$ кал/моль·град. Отсюда следует, что ΔH_S^\ddagger стерически более затрудненной реакции, ведущей к получению $S(+)$ -изомера, на $\sim 2,8$ ккал/моль больше, чем реакции образования $R(-)$ -изомера, а энтропия активации ΔS_S^\ddagger $S(+)$ -изомера на 13 э. е. превышает ΔS_R^\ddagger $R(-)$ -антипода.

Эти данные подтверждают теоретические представления и показывают, что стереоспецифический катализ, в котором важную роль играет энтропийный фактор, протекает выше изокINETической температуры¹⁹, когда наблюдается компенсационный эффект (одновременное увеличение (или уменьшение) ΔH^\ddagger и ΔS^\ddagger).

Приведенные данные показывают вместе с тем важность исследования температурной зависимости асимметрической реакции, так как изменение знака оптического вращения и оптического выхода продукта при одной произвольно взятой температуре (как, например, температура проведения реакции Гриньяра в опытах Прелога) может привести к неправильным выводам о конфигурационных соотношениях. Поэтому метод Прелога установления конфигурационных корреляций применим лишь при больших разницах в свободных энергиях активации исследуемых диастереоизомеров и при достаточно больших величинах оптического выхода. Эти ограничительные условия еще ждут своего экспериментального подтверждения.

При каталитическом получении оптически активных соединений и определении конфигурации стереохимические соотношения осложняются еще более в результате влияния адсорбции на поверхности катализатора и природы катализатора. Это видно на примере гидрогенизации кетосоединений.

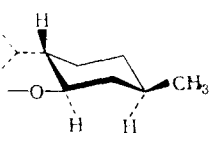
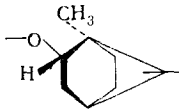
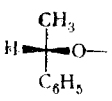
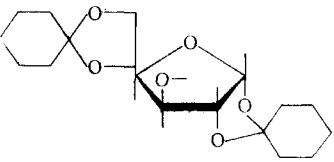
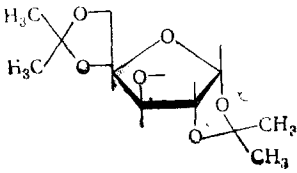
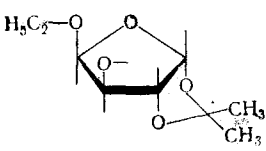
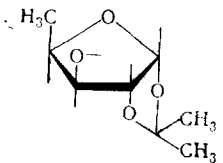
Каталитическую гидрогенизацию α -кетокислот, этерифицированных некоторыми оптически активными спиртами, изучали Мицуи и сотр.²⁰⁻²⁵. В качестве объекта изучения была взята бензоилмуравьиная кислота, асимметрическое восстановление которой действием амальгамы алюминия и другими агентами было изучено ранее. Гетерогенно-каталитическую гидрогенизацию оптически активных эфиров бензоилмуравьиной кислоты проводили на металлических катализаторах (скелетный Ni, PtO₂, Pd/C, Pd/CaCO₃ и Pd/BaSO₄). Результаты опытов показали (см. табл. 2), что гидрирование $(-)$ -ментилового²⁰ и $(+)$ -борнилового²¹ эфиров с последующим гидролизом дает оптически активную миндальную кислоту:



Однако оказалось, что знак вращения продукта почти не зависит от природы используемого катализатора и целиком определяется наличием на поверхности катализатора следов кислоты или щелочи, о которых можно было судить на основании генезиса катализатора.

При использовании катализаторов, содержащих следы щелочи (В), таких, как PtO₂, скелетный Ni, Pd/C—В, получались $(-)$ -метил- $(-)$ -манделат и $(+)$ -борнил- $(+)$ -манделат соответственно, которые после

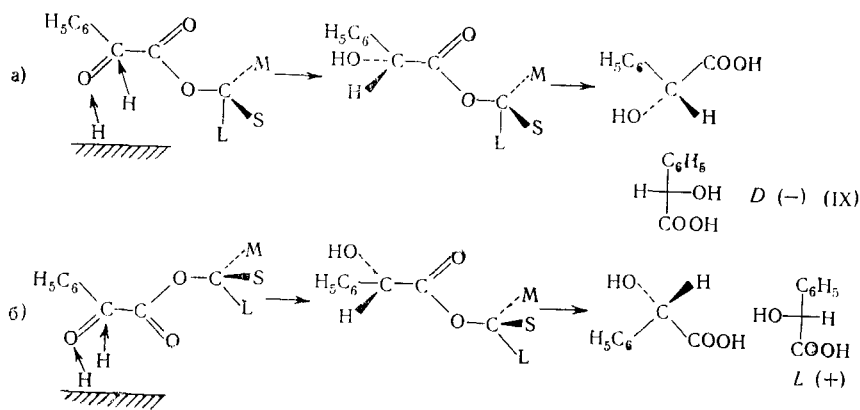
**Зависимость конфигурации продукта реакции гидрирования
от природы катализатора** ^{20—25, 27}

Субстрат	Продукт реакции		
	образующаяся оксикислота	конфигурация, знак вращения, оптический выход, %; наиболее эффективный катализатор	
		«кислый»	«щелочной»
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OR}^* \end{array}$ <p>где R*:</p>	Миндальная кислота		
<p>а) (R) (–) – Ментил</p> 	То же	L-(+); 16,8% 5% Pd/C—B+ +HCl	D-(–); 21,7% PtO ₂
<p>б) (S) (+) – Борнил</p> 	»	D-(–); 7,2% 5 % Pd/C+ +HCl	L-(+); 22,9% PtO ₂
<p>в) холестерил</p>	»	0 %	0 %
<p>г) (D) (–) – α – Фенилэтил</p> 	»	D-(–); 2,4% Pd/C—A	L-(+); 3,6%, Ni
<p>д) производные сахаров</p> 	»	L-(+); 24,1 5% Pd/C—A	D-(–); 44,6% Ni-скелетный
	»	L-(+); 20,3% 5% Pd/C—A	D-(–); 36,7% Ni-скелетный
	»	L-(+); 9,4% 5% Pd/C—A	D-(–); 19,9% Ni-скелетный
	»	L-(+); 12,8% 5% Pd/C—A	D-(–); 14,0 Ni-скелетный

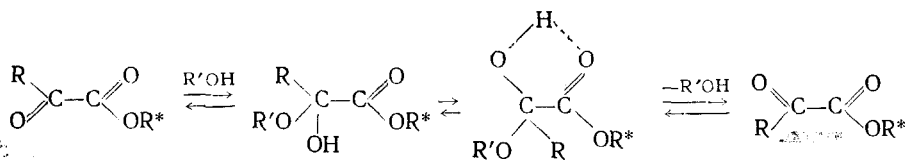
получали (+)-, а на «щелочных» катализаторах (—)- α -нафтилгликолевые кислоты ²⁴. Наоборот, знак вращения образующихся молочной и трет.-бутилгликолевой кислот не зависел от характера поверхности катализатора ²³. При восстановлении (—)-ментиловых эфиров соответствующих α -кетокислот всегда получались (+)-оксикислоты (см. табл. 2).

Интерпретация полученных результатов, с точки зрения правила Прелога, показала, что гидрогенизация (—)-ментилового эфира бензоилмуравьиной кислоты на «щелочных» катализаторах предполагает

транс-конформацию (IX а) группы $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, в то время как на «кислых» катализаторах необходимо допустить *цис*-конформацию (IX б):



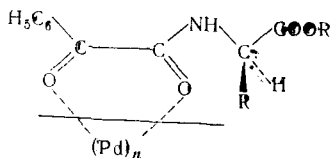
Возникновение этой энергетически менее выгодной *цис*-конформации может быть объяснено наличием водородной связи между карбонильными группами:



В случае восстановления (—)- α -фенилэтиламида бензоилмуравьиной кислоты конфигурация продукта реакции не зависит от характера катализатора; всегда получалась левовращающая миндальная кислота. Следовательно, оптически активный амид кислоты реагирует преимущественно в *цис*-конформации (IX, б) в присутствии как «кислых», так и «щелочных» катализаторов. Харада и Мацумото ²⁶, изучив гидрогенизацию на Pd/C амидных производных бензоилмуравьиной кислоты общей формулы

$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{O})-\text{CNH}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOR}$, подтвердили предположения Мицуи

и сотр. ²². Стабилизация *цис*-конформации молекулы, по предположению авторов, происходит за счет образования пятичленного циклического комплекса с катализатором:



С другой стороны, *l*-ментилловые эфиры пировиноградной и трет.-бутилглиоксиловой кислот реагируют, по-видимому, преимущественно в трансoidной конформации (IX а).

Кавана и Емото²⁷ использовали в качестве асимметризирующих агентов некоторые производные моносахаридов. Гидрирование соответствующих эфиров бензоилмуравьиной кислоты на Pd/C—A, Pd/C—B и Ni-скелетном давало после гидролиза оптически активные оксикислоты. В условиях «щелочных» катализаторов (Pd/C—B, Ni-скелетный) образуется *D*-(—)-миндальная кислота, использование «кислого» катализатора Pd/C—A дает *L*-(+)-миндальную кислоту. Эти, а также другие рассмотренные выше результаты, сведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, конфигурация образующейся оксикислоты зависит от характера поверхности применяемого катализатора и от конформации, в которой субстрат преимущественно адсорбируется на поверхности катализатора. На оптическую чистоту получаемого продукта влияют другие факторы, как, например, химическая природа используемого катализатора, растворитель, время гидрирования и время выдерживания раствора перед гидрированием. Исследование ряда различных катализаторов показало, что наиболее эффективным из «кислых» катализаторов является 5% Pd/C—A с добавкой HCl — оптический выход достигает при этом $p=24\%$, а в случае «щелочных» катализаторов наибольший асимметрический выход был получен на катализаторе PtO₂ ($p=54,6\%$), что в 8—10 раз превышает асимметрический выход, найденный при действии гомогенных реагентов в этой реакции. Поскольку добавки кислоты или щелочи к катализатору ведут к изменению оптической чистоты образующегося в избытке антипода, было бы чрезвычайно важно исследовать влияние pH среды на стереоспецифичность процесса.

Отмечена интересная зависимость асимметрического выхода от применяемого растворителя (см. табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Оптическое вращение миндальной кислоты, полученной при гидрировании (—)-ментилового эфира бензоилмуравьиной кислоты в различных растворителях

Катализатор	Растворитель					
	метанол	этанол	пропанол-1	пропанол-2	эфир	бензол
Щелочной PtO ₂	—18,8	—4,3	—45,4	—42,5	—37,0	—47,2
Кислый 5% Pd/C—A	+ 8,3	+4,2	+17,0	+ 8,3	+ 5,6	+ 6,0

Если испытуемый раствор выдерживали перед гидрированием в течение нескольких часов, то полученная оптически активная кислота имела большее левое вращение, чем кислота, полученная гидрированием раствора без выдерживания. Эти результаты можно объяснить мутаротацией эфиров бензоилмуравьиной кислоты. Действительно, Гласер и Тернер²⁸, изучая мутаротацию указанных эфиров, показали, что равновесное оптическое вращение эфиров убывает в том же направлении, в каком падает диэлектрическая постоянная примененного растворителя (табл. 4).

Как видно, наблюдаемая последовательность (за некоторыми исключениями) является обратной по сравнению с приведенной в табл. 3. Это указывает на возможную связь эффективности каталитического асимметрического синтеза миндальной кислоты со степенью мутаротации ментилфенилглиоксилата в соответствующем растворителе; чем больше сте-

ТАБЛИЦА 4

Изменение величины удельного вращения (—)-ментилбензоилформиата
в зависимости от растворителя²⁸

$[\alpha]_{5461}^{25}$	Растворитель			
	метанол	этанол	пропанол-1	пропанол-2
Начальное	—54	—54	—54	—52
Равновесное	—75	—60	—61	—52
Δ	21	8	7	0

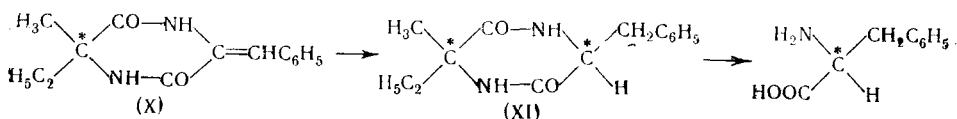
пень мутаротации, тем ниже оптическая чистота продукта. Следовательно, увеличение полярности растворителя в данном случае снижает эффективность асимметрического синтеза. Такую же зависимость при синтезе аминокислот наблюдали Харада и Мацумото²⁹ (подробнее см. стр. 2177). Результаты, приведенные в табл. 2, не позволяют пока сделать определенных выводов о корреляции конфигураций асимметризирующего спирта и образующейся оксикислоты. Данные требуют дальнейшего уточнения и, в частности, изучения зависимости асимметрического выхода от температуры, pH среды и природы растворителя.

III. КАТАЛИТИЧЕСКИЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ α -АМИНОКИСЛОТ

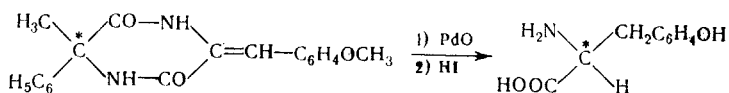
1. Гидрогенизация $C=C$ -связей в оптически активных соединениях

Оптически активные α -аминокислоты могут быть получены каталитическим восстановлением $C=C$ -связи дегидро- α -аминокислот в присутствии асимметризирующего агента. Примеров такого асимметрического синтеза в литературе довольно много³⁰⁻³⁵.

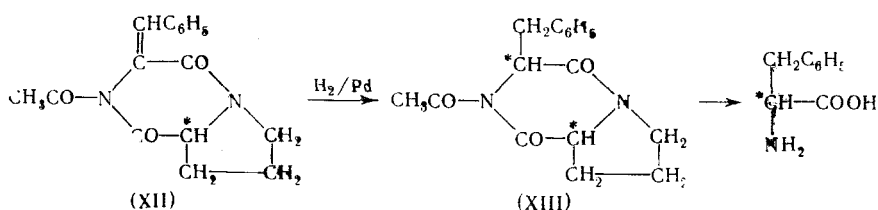
Акабори с сотр.^{30, 31} получили *L*-фенилаланин с $[\alpha]_D^{21} = -34,0^\circ$ при гидрировании над окисью платины ангидрида дегидрофенил-*L*-изовалина (X). Асимметризирующий агент — *L*-изовалин отщеплялся затем при гидролизе образующегося диастереоизомера (XI):



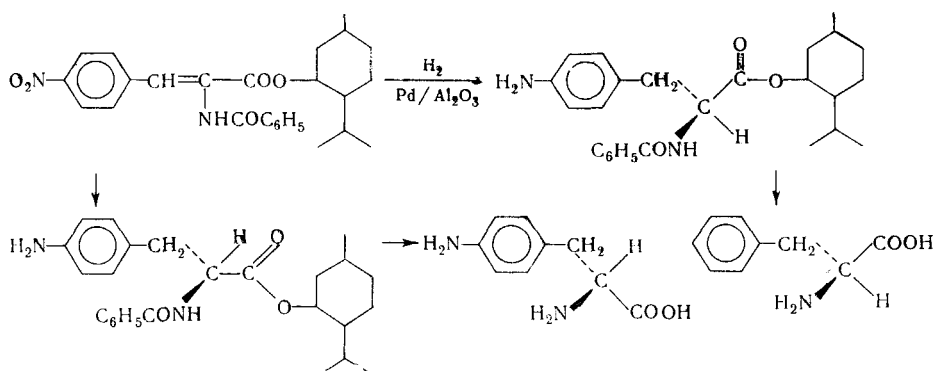
Маеда³², применив *D*-(+)- α -амино- α -фенилпропионовую кислоту вместо изовалина, провел такой же асимметрический синтез и получил *L*-тирозин с 35%-ным оптическим выходом:



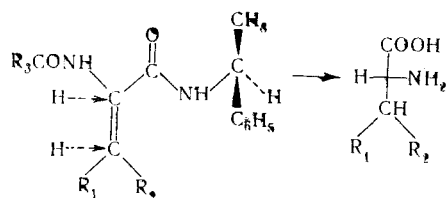
Бергман и Тицман³³, восстанавливая оптически активный дикетопиперазин, образованный *N*-ацетилдегидрофенилаланил-*L*-пролином (XII), над палладиевой чернью, получили с 50%-ным выходом циклический димер *N*-ацетил-*L*-фенилаланил-*L*-пролина (XIII) с $[\alpha]_D^{22} = +202,6$, а после его гидролиза — *L*-фенилаланин с $[\alpha]_D^{27} = -33,9^\circ$:



Асимметрический синтез путем каталитического гидрирования С=С-связи над Pd/Al₂O₃ провел Педрацолли³⁴, который, восстанавливая (—)-ментилловый эфир α-бензоиламино-*p*-нитрокоричной кислоты, получил смесь диастереоизомеров. Разделение последних показало, что в избытке находится *SR* диастереоизомер с соотношением *SR* : *RR* = 68 : 32. После гидролиза продуктов гидрирования до *p*-аминофенилаланина было определено, что степень асимметрического синтеза *p* = 34 %. При использовании борнилового эфира конечный продукт оказался практически неактивным.

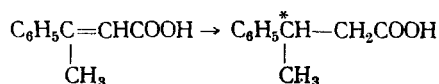


Шихен и Чейндлер³⁵ проводили асимметрический синтез валина и фенилаланина путем каталитического гидрирования на Ni-скелетном оптически активных алкиламинов α-ацетида-β-метилкротоновой и α-бензамидокоричной кислот. В качестве асимметризирующего агента применяли оптически активный α-фенилэтиламин. В согласии с правилом Прелога при применении (—)-фенилэтиламина (если принять для (—)-амина указанную на схеме конфигурацию) получается *D*-(—)-валин и *D*-(+)-фенилаланин, а использование (+)-фенилэтиламина приводит к их антиподам:



- | | | |
|---|---|---|
| 1) $R_1 = \text{CH}_3$
$R_2 = \text{CH}_3$
$R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$
D -(—); $p = 18\%$ | 2) $R_1 = \text{CH}_3$
$R_2 = \text{CH}_3$
$R_3 = \text{CH}_3$
D -(—);
$p = 39\%$ | 3) $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$
$R_2 = \text{H}$
$R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$
D -(+);
$p = 6\%$ |
|---|---|---|

Первые данные об асимметрическом восстановлении β -метилкоричной кислоты путем переноса водорода приведены в работах Липкина и Стюарта ^{36, 37}; действие Ni-скелетного в присутствии *d*-глюкозы привело к β -фенилмасляной кислоте с $\alpha_D = 0,42^\circ$ ($p = 5\%$).



Наказаки ³⁸ восстановлением на скелетном никеле в присутствии глюкозы ацетил- и бензоиламинокоричных кислот получил с очень малым оптическим выходом фенилаланин (табл. 5).

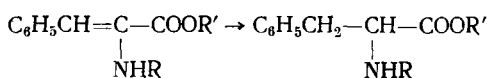


ТАБЛИЦА 5

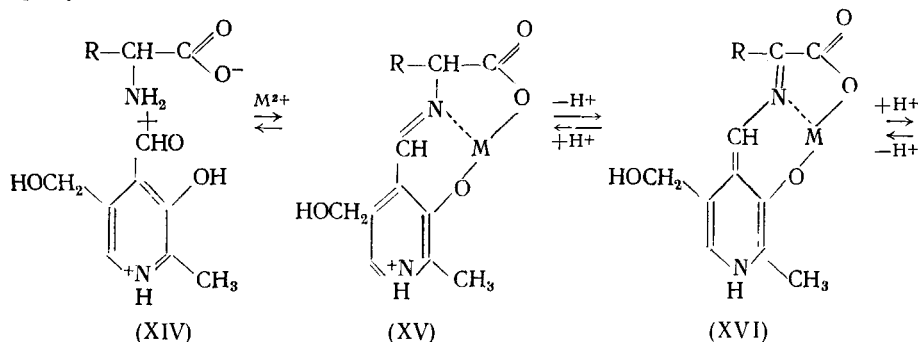
Восстановление на никеле ациламинокоричных кислот в присутствии глюкозы

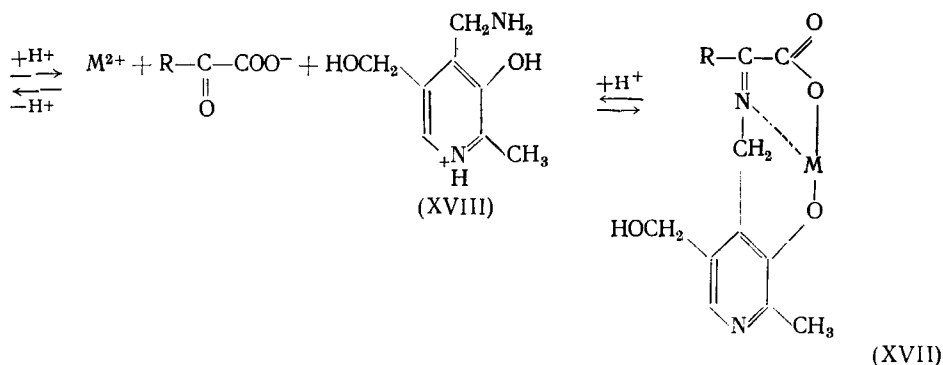
R	Навеска кислоты, г	Глюкоза, г	Ni, г	Температура реакции, °C	Фенилаланин	
					$\alpha_D, 12$	$[\alpha]_D$
CH ₃ CO	4,1	7,9	0,8	30	-0,02	-2,22
CH ₃ CO	3,9	7,7	1,0	24	+0,03	+3,26
C ₆ H ₅ CO	4,0	5,9	1,0	28	+0,02	+1,96

Автор интерпретирует результаты как асимметрическое восстановление с помощью переноса водорода: глюкоза—донор водорода, никелевый катализатор—активатор и переносчик водорода. Однако надежность полученных данных весьма сомнительна, так как наблюдаемые величины вращения лежат в пределах ошибки измерения.

2. Получение аминокислот восстановлением C=N-связи

Большое число фактов указывает на существенную роль C=N-связи в биохимических процессах. И хотя многие детали ферментативных реакций еще не ясны, некоторые простейшие ферментные системы, имеющие C=N-группу, хорошо изучены. Снелл и сотр. ³⁹ предложили довольно простой механизм переноса аминогруппы от аминокислоты к кетокислоте, катализируемого пиридоксалем в присутствии некоторых комплексообразующих металлов:

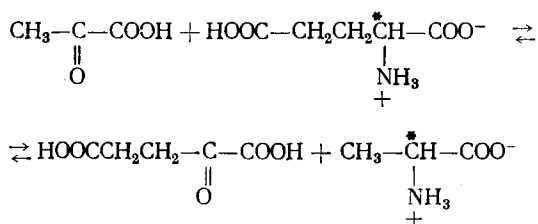




Обратный переход взаимодействием пиридоксамина (XVIII) с кетокислотой возможен через промежуточные состояния XVII→XVI→XV; в результате регенерируется пиридоксаль (XIV).

Каталитические методы получения оптически активных аминокислот путем гидрирования соединений, содержащих азометиновую группу C=N, можно разделить на три типа: 1) реакция переаминирования оптически неактивных аминокислот и кетокислот, катализируемая ферментами; 2) реакция переаминирования кетокислот и оптически активных аминокислот; 3) восстановительное аминирование кетокислот в присутствии оптически активных аминов.

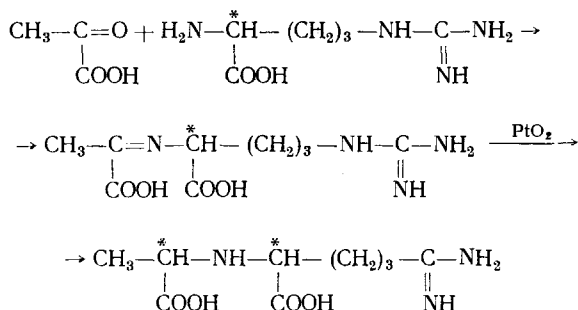
В реакциях первого типа роль асимметризирующего агента играет фермент, который, по-видимому, образует промежуточные комплексы, аналогичные XV⇌XVI⇌XVII. Например, *L*-аланин и α-кетоглутаровая кислота реагируют в присутствии ферментов, мышечной ткани, образуя пировиноградную и *L*-глутаминовую кислоты^{40, 41}. Реакция между пировиноградной и *L*-глутаминовой кислотой, катализируемая пиридоксальфосфатом и ферментом, ведет к получению *L*-аланина⁴²:



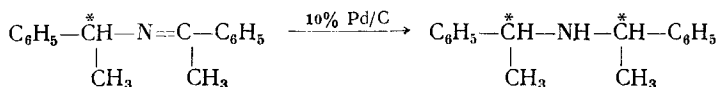
Аналогичное асимметризирующее влияние при реакции может оказывать и аминокислота в оптически активной форме; однако степень асимметрической активации обычно невелика. Так, реакция *L*-аланина или *L*-фенилаланина с α-кетоглутаровой кислотой, катализируемая Си-пиридоксальфосфатом, дает глутаминовую кислоту⁴³, отношение *L*- и *D*-изомеров в которой составляет 55 : 45. Асимметрический синтез в этом случае протекает благодаря возникновению диссимметрических промежуточных соединений типа хелатов, которые могут стереоспецифически протонироваться.

Третий тип реакции асимметрического синтеза аминокислот реализуется при использовании в качестве асимметризирующего агента оптически активной аминокислоты или амина. Так, гидрирование на PtO₂ смеси *L*-аргинина и пировиноградной кислоты в водном растворе дает октопин ([α]_D²⁰ +22,3°)^{44, 45}. Предполагается, что механизм

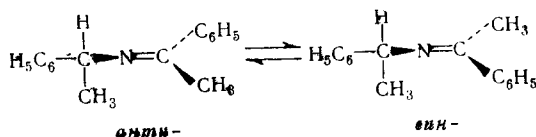
этой реакции состоит в восстановлении промежуточного основания Шиффа ⁴⁶:



При гидрогенизации на Pd/C шиффова основания, полученного из ацетофенона и α -фенилэтиламина ($[\alpha]_D^{25} -40,5^\circ$), образуется не смесь оптического изомера и мезо-формы, а почти чистый оптически активный продукт ($p=97,5\%$) ⁴⁷

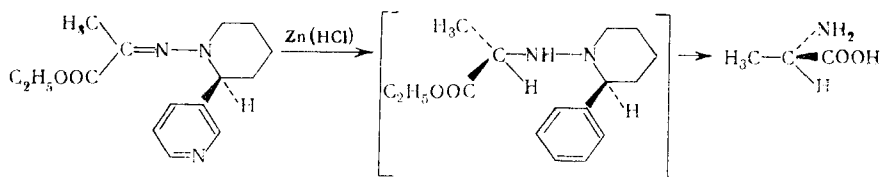


Полученный результат объясняется тем, что в исходном соединении, представляющем собой равновесную смесь двух *син-анти*-изомеров, с



большей скоростью гидрируется менее стабильный *син*-изомер, приводящий к оптически активному амину.

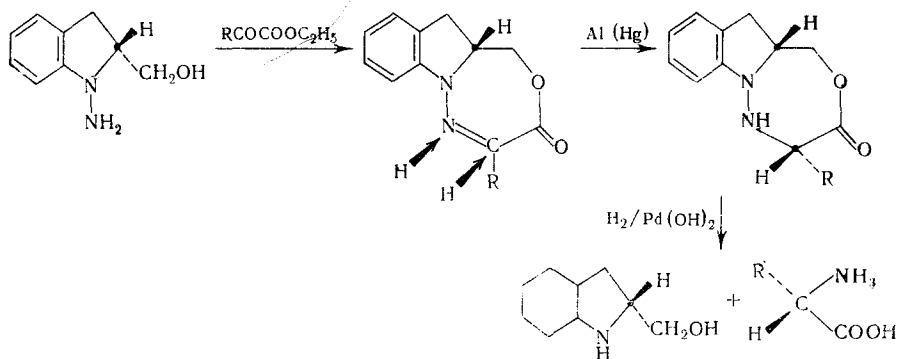
Метод восстановления азометиновой связи в системе $\text{C}=\text{N}-\text{N}-$ с последующим разрывом $\text{N}-\text{N}$ -связи использован в работах Акабори ^{48, 49} и Коста с сотр. ⁵⁰. При восстановлении действием Zn^+HCl (спирт) гидразона N-аминоанабазина с этиловым эфиром пировиноградной кислоты:



образуется *D*-аланин с оптическим выходом 40%.

Исключительно высокий оптический выход получил Мак-Колли ⁵¹, реализовав новый метод синтеза исходя из оптически активного гидразонлактона (полученного из оптически активного 1-амино-2-оксиметил-индолина и кетокислоты), гидролиз которого дает аланин ($\text{R}=\text{CH}_3$, $p=$

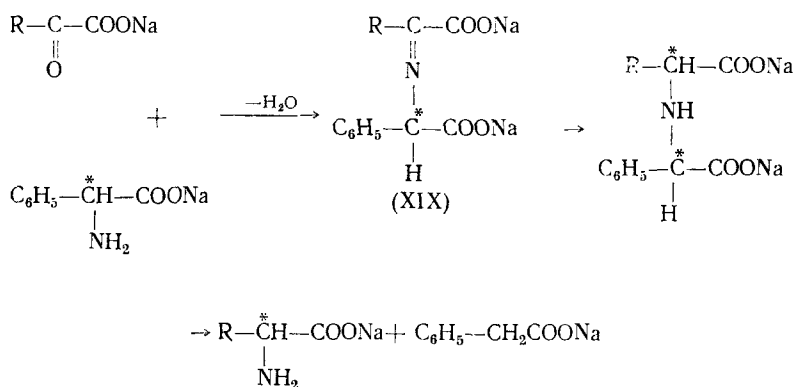
=82%) и α -аминомасляную кислоту ($R=C_2O_5$, $p=98\%$) и регенерирует исходный 1-амино-2-оксиметилиндолин:



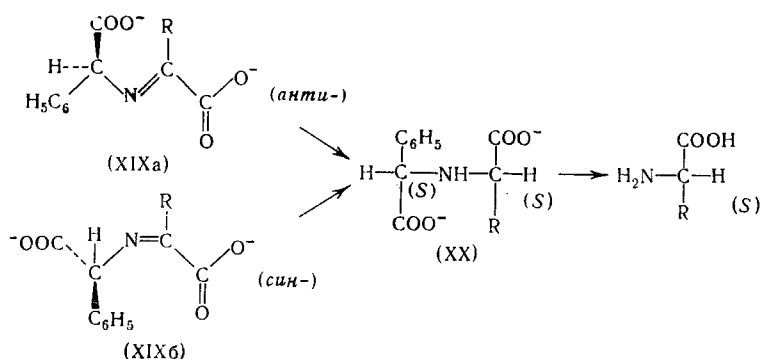
Высокая стереоспецифичность реакции на стадии восстановления амальгамой алюминия объясняется⁵² *цис*-расположением пяти- и семи-членных циклов в молекуле, что заставляет подходить водород преимущественно с одной стороны.

Харада^{53, 54} использовал в качестве асимметризирующего агента оптически активный фенилглицин, натриевая соль которого, как обнаружилось, легко подвергается гидрогенолизу на Pd/C по связи C—N, давая аммиак и фенилуксусную кислоту.

Основываясь на этой способности, удалось синтезировать оптически активные аланин, α -аминомасляную, глутаминовую и аспарагиновую кислоты из соответствующих кетокислот и оптически активного фенилглицина по схеме:

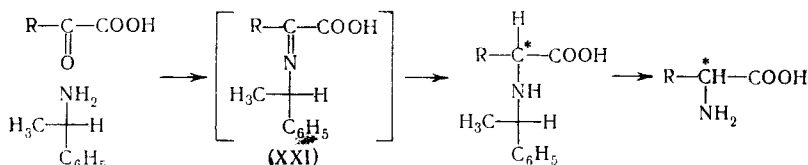


Асимметрический выход α -аминокислот достигает 40—60%. Во избежание искажения величины оптического выхода во время выделения и очистки продукта измеряли оптическую активность соответствующих 2,4-динитрофенильных производных аминокислот, которые хроматографически разделялись на целите⁵⁵. Предложенный механизм данной реакции состоял в асимметрическом восстановлении промежуточного соединения — основания Шиффа (XIX). Из рассмотрения конформаций соединения (XIX) сделан вывод⁵³, что гидрирование обоих возможных для него изомеров *син*-(XIXб) и *анти*-(XIXа) ведет к одной и той же конфигурации соединения (XX).



Использование (S)-фенилглицината в качестве асимметризирующего агента должно, в согласии с этой схемой, давать аминокислоту с (S)-конфигурацией, а применение (R)-фенилглицината — соответственно (R)-аминокислоту. Как показали результаты, эти предположения полностью оправдываются. Интересно, что асимметрический выход мало меняется с ростом алкильной группы при α -углеродном атоме кетокислот.

Хиски и Нортроп⁵⁶ получили оптически активные аминокислоты гидрированием азометиновых производных α -кетокислот и (—)- и (+)- α -фенилэтиламина на Pd/C, PtO₂ и Pd(OH)₂/C катализаторах по схеме:



Соединение (XXI) — основание Шиффа — не выделялось и не идентифицировалось, а сразу подвергалось каталитическому гидрированию и гидрогенолизу с образованием аминокислоты. Результаты опытов приведены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что конфигурация образующейся аминокислоты зависит от конфигурации применяемого α -фенилэтиламина: (+)-амин способствует образованию аминокислот D-ряда. Оптический выход амина-

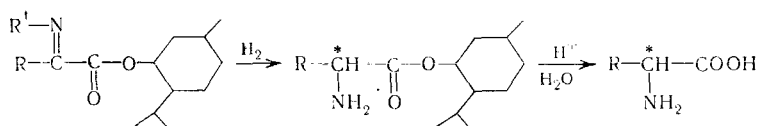
ТАБЛИЦА 6

Асимметрический выход аминокислот, полученных трансминированием α -кетокислот RCOCOOH с оптически активным α -фенилэтиламином

α -Кетокислота, R	Катализатор	Конфигурация амина	Выход аминокислоты, %	Конфигурация, знак вращения, оптический выход аминокислоты в %
CH ₃	10% Pd/C	(+)	47,9	D, (—); 85,2
CH ₃	10% Pd/C	(—)	43,1	L, (+); 90,7
CH ₃ CH ₂	10% Pd/C	(—)	84,9	L, (+); 81,4
CH ₃ CH ₂	Pd(OH) ₂ /C	(+)	71,7	D, (—); 71,7
CH ₃ CH ₂	PtO ₂	(+)	59,2	D, (—); 56,3
(CH ₃) ₂ CH	10% Pd/C	(+)	15,7	D, (—); 64,2
(CH ₃) ₃	Pd(OH) ₂ /C	(+)	0,0	—
C ₆ H ₅ CH ₂	10% Pd/C	(+)	53,8	D, (+); 56,4
C ₆ H ₅ CH ₂	10% Pd/C	(—)	65,0	L, (—); 56,0

кислот изменяется в зависимости от используемого катализатора гидрирования. Наибольший оптический выход наблюдается в случае 10% Pd/C. Добавки кислоты или щелочи не влияют на ход и степень асимметрического синтеза в отличие от асимметрического гидрирования кетокислот²²⁻²⁴. Сильное влияние на степень асимметрического синтеза оказывает объем алкильной группы α -кетокислоты. Так, если оптический выход *D*-аланина ($R=CH_3$) был 85%, то фенилаланин ($R=C_6H_5CH_2$) в тех же условиях получался с оптическим выходом 56%, а в случае лейцина ($R=(CH_3)_2\cdot CHCH_2$) оптический выход равен нулю.

Асимметрический синтез аминокислот путем гидрирования $C=N$ -связи исследован также в работах Харады и Мацумото^{26, 58}. В качестве исходных использованы оксимы *l*-ментиловых эфиров пировиноградной, α -кетомасляной и фенилглиоксиловой кислот, а также основания Шиффа тех же эфиров с бензиламином и оптически активными α -метил- α -этилбензиламинами:



где $R=CH_3$, C_2H_5 , C_6H_5 ; $R'=OH$, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5CH(CH_3)$, $C_6H_5CH(C_2H_5)$.

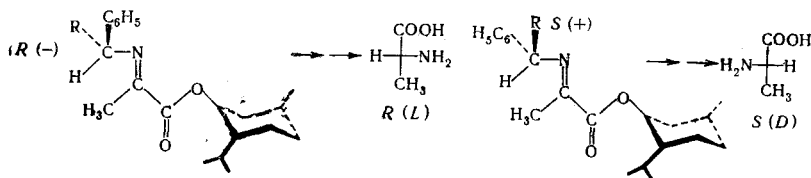
Из табл. 7 видно, что *D*-(-)-аминокислоты при гидрировании оксимов образуются с более высоким асимметрическим выходом, чем при гидрировании соответствующих оснований Шиффа с бензиламином. Stereoхимический путь реакции соответствует правилу Прелога. Гидрирование же оснований Шиффа с оптически активными аминами показало,

ТАБЛИЦА 7

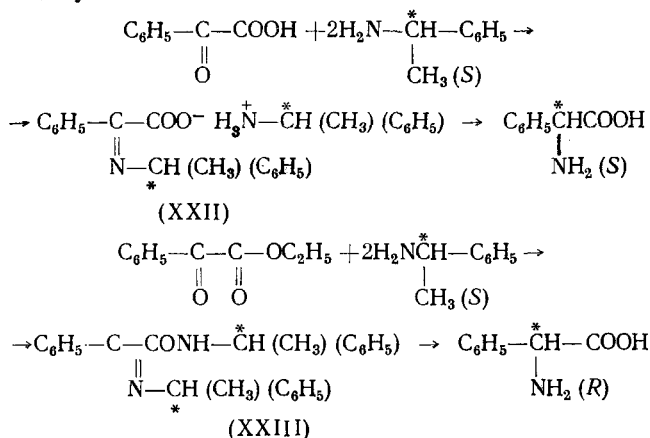
Асимметрический синтез аминокислот гидрогенизацией оксимов и оснований Шиффа *l*-ментиловых эфиров кетокислот

Радикал R' в исходном соединении	Катализатор	Выход, %	Оптическая чистота ДНФ-аминокислот, %	Аминокислота
<i>l</i> -Ментилпируват				
ОН	5% Pd/C	67	<i>D</i> -(-), 24,6	Аланин
ОН	Pd(OH) ₂ /C	70	<i>D</i> -(-), 24,5	То же
$C_6H_5CH_2$	5% Pd/C	79	<i>DL</i> -(±), 0	»
$C_6H_5CH_2$	Pd(OH) ₂ /C	77	<i>D</i> -(-), 16,3	»
(-) $C_6H_5CH(CH_3)$	5% Pd/C	62	<i>L</i> -(±), 24,0	»
(-) $C_6H_5CH(CH_3)$	Pd(OH) ₂ /C	57	<i>L</i> -(+), 19,1	»
(-) $C_6H_5CH(C_2H_5)$	Pd(OH) ₂ /C	56	<i>S</i> -(+), 15	»
(+) $C_6H_5CH(CH_3)$	5% Pd/C	67	<i>D</i> -(-), 65,8	»
(+) $C_6H_5CH(CH_3)$	Pd(OH) ₂ /C	61	<i>D</i> -(-), 59,6	»
(+) $C_6H_5CH(C_2H_5)$	Pd(OH) ₂ /C	55	<i>R</i> -(-), 36	»
<i>l</i> -Ментил- α -кетобутират				
$C_6H_5CH_2$	5% Pd/C	74	<i>DL</i> -(±), 0	α -Аминомасляная кислота
$C_6H_5CH_2$	Pd(OH) ₂ /C	69	<i>D</i> -(-), 7,6	То же
ОН	5% Pd/C	64	<i>D</i> -(-), 20,5	»
ОН	Pd(OH) ₂ /C	62	<i>D</i> -(-), 20,7	»
<i>l</i> -Ментилфенилглиоксидат				
ОН	5% Pd/C	88	<i>D</i> -(-), 49,1	Фенилглицин
ОН	Pd(OH) ₂ /C	84	<i>D</i> -(-), 44,2	То же

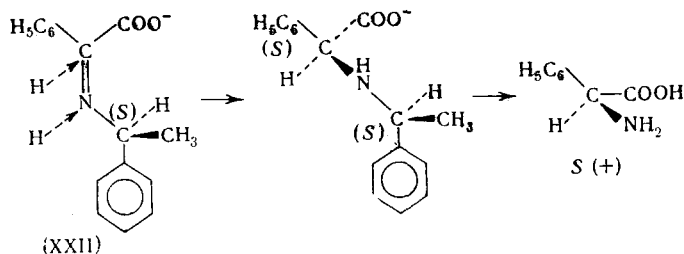
что асимметрический атом амина оказывает более сильное влияние на стереоспецифическое присоединение водорода, а именно, когда использовался *R*-(—)-амин, получалась *L*-(+)-аминокислота с 19—24%-ным оптическим выходом. Наоборот, когда стерическое влияние обоих асимметрических атомов согласовано, выход аминокислоты резко увеличивается и достигает 60%. Из табл. 7 видно также, что увеличение алкильного радикала у асимметрического атома амина ведет к понижению оптической чистоты образующейся аминокислоты. Для объяснения полученных результатов предложен^{26, 58} следующий стереохимический путь реакции:



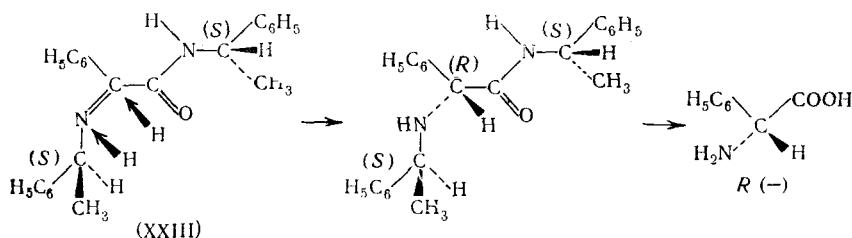
Канаи и Мицуи⁵⁹, применив метод Хиски и Нортропа^{56, 57}, получили оптически активный фенилглицин гидрированием бензоилмуравьиной кислоты и ее этилового эфира в присутствии оптически активного (*S*)-фенилэтиламина на различных катализаторах (PtO_2 , Ni-скелетный, Pd/C_b , Pd/C_a , $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$). Установлено, что гидрирование этилового эфира бензоилмуравьиной кислоты на всех катализаторах дает (*R*)-фенилглицин, гидрирование же самой кислоты в тех же условиях ведет к (*S*)-фенилглицину:



Оптический выход фенилглицина не превышал 2—3%, за исключением реакции гидрирования (XXII) на высокостереоспецифичном катализаторе Pd(OH)_2 , когда оптический выход достигал 73%. Авторы предложили следующую схему реакции гидрирования (XXII):



Для объяснения экспериментальных данных необходимо предположить, что соединение (XXIII) реагирует преимущественно в конформации, когда имино- и амидогруппы находятся в *транс*-положении:



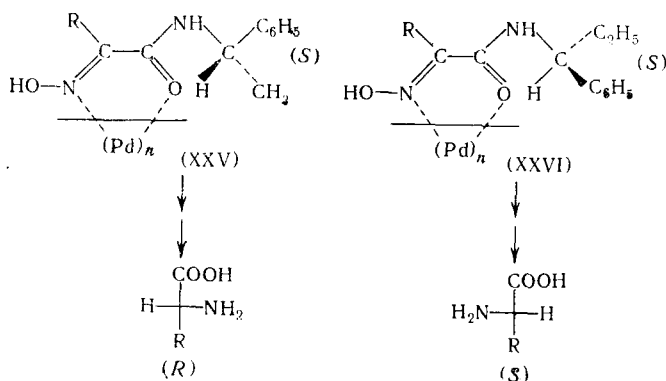
В работе²⁶ предпринята попытка изучить механизм асимметрического синтеза α -аминокислот гидрогенизацией C=N-связи. Гидрогенизацию проводили на $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ -катализаторе при комнатной температуре. Исследованы три типа реакций: 1) гидрирование оснований Шиффа α -кетокислот с *S*-(—) и *R*-(+)- α -метилбензиламинами и *S*-(—)- и *R*-(+)- α -этилбензиламинами; 2) гидрирование оксимов *N*-*S*-(—)- и *R*-(+)- α -метилбензилбензоилформамида и *N*-*S*-(—)- и *R*-(+)- α -этилбензилбензоилформамида; 3) гидрирование оснований Шиффа *l*-ментилпирувата с *S*-(—)- и *R*-(+)- α -метилбензиламинами и *S*-(—)- и *R*-(+)- α -этилбензиламином (см. табл. 8); 4) гидрирование оснований Шиффа пирувоил-*S*-(+)-аланин изобутилового эфира и пирувоил-*S*-(+)- и *R*-(—)-валин изобутилового эфира с бензиламином (см. табл. 12).

ТАБЛИЦА 8

Гидрогенизация шиффовых оснований α -кетокислот и оптически активных α -метил- и α -этилбензиламинов

Субстрат $\text{R}-\text{C}-\text{COOH}$ $\parallel \quad \parallel$ $\text{O} \quad \text{O}$ $\text{R}=\text{}$	Знак вращения α -(<i>R</i>)-бензиламина	Выход, %	Аминокислоты		ДНФ-аминокислоты
			конфигурация, знак вращения	оптическая чистота, %	оптическая чистота, %
CH_3	CH_3 (—)	78	<i>S</i> , (+)	63	67
	C_2H_5 (—)	76	<i>S</i> , (+)	52	52
	CH_3 (+)	76	<i>R</i> , (—)	77	65
C_2H_5	C_2H_5 (+)	72	<i>R</i> , (—)	39	51
	CH_3 (—)	72	<i>S</i> , (+)	37	39
	C_2H_5 (—)	69	<i>S</i> , (+)	36	33
C_6H_5	CH_3 (+)	70	<i>R</i> , (—)	38	37
	C_2H_5 (+)	68	<i>R</i> , (—)	39	36
	CH_3 (—)	73	<i>S</i> , (+)	28	30
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_2H_5 (—)	70	<i>S</i> , (+)	25	24
	CH_3 (+)	73	<i>R</i> , (—)	29	31
	C_2H_5 (+)	69	<i>R</i> , (—)	24	26
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	CH_3 (—)	73	<i>S</i> , (—)	12	14
	C_2H_5 (—)	70	<i>S</i> , (—)	5	10
	CH_3 (+)	71	<i>R</i> , (+)	13	14
	C_2H_5 (+)	71	<i>R</i> , (+)	5	11
	CH_3 (—)	74	<i>S</i> , (+)	13	12
	C_2H_5 (—)	75	<i>S</i> , (+)	2	6

Реакция типа 1 исследована для проверки механизма, предложенного Канаи и Мицуи⁵⁹. Из табл. 8 видно, что оптическая чистота образующихся аминокислот зависит от объема алкильной группы α -кетокислоты; а именно, оптическая чистота падает в ряду $\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{C}_6\text{H}_5 > > \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 > \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Использование α -метилбензиламина приво-



Однако когда метильная группа оптически активного амина заменяется на этильную, молекула должна, вероятно, легче реагировать в конформации (XXVI) и приводить к (S)-аминокислоте. Карбонильная и азометиновая группы могут взаимодействовать с катализатором (Pd/C) с образованием координационных связей, давая пятичленный циклический комплекс. Тем самым, стабилизируется *цис*-конформация молекулы субстрата. Возможность образования таких комплексов для соединений, имеющих связь C=O и C=N, обсуждал Хартунг⁶⁰.

Изучение гидрогенизации оптически активных азометиновых производных в различных растворителях показало, что увеличение полярности растворителя ведет к уменьшению оптической чистоты образующейся аминокислоты (аланин, фенилаланин, фенилглицин) и даже к изменению знака вращения (глутаминовая кислота) (см. табл. 10)²⁹.

ТАБЛИЦА 10

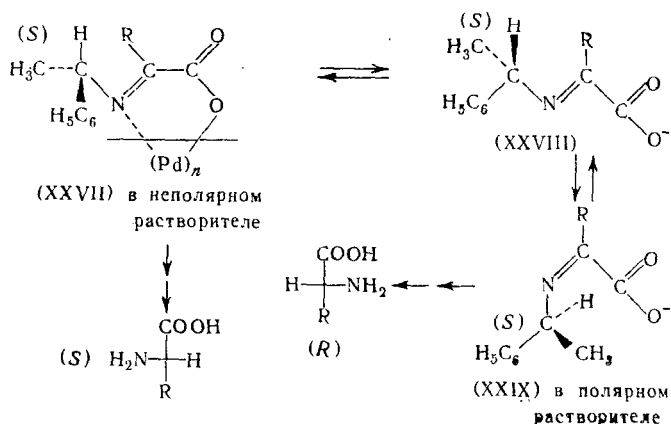
Влияние растворителей на конфигурацию и оптический выход аминокислот

R—CO—COOR'	Конфигурация амина, R R—CH(NH) ₂ C ₆ H ₅	Растворитель	Аминокислота R—CHNH ₂ COOH		
			выход, %	конфигу- рация	оптиче- ская * чисто- та, %
R=CH ₃ R'=H	S-(—)-CH ₃	ТГФ	33	S-(+)	66
		C ₂ H ₅ OH	78	S-(+)	67
		H ₂ O + пиридин	78	S-(+)	40
		NaOH + H ₂ O	69	S-(+)	33
	S-(—)-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH	76	S-(+)	52
		C ₂ H ₅ OH + H ₂ O + NaOH	65	S-(+)	37
		CH ₃ OH:H ₂ O=1:4 + NaOH	75	S-(+)	31
	R-(+)-нафтил	C ₂ H ₅ OH	76	R-(—)	83
		C ₂ H ₅ OH + H ₂ O + NaOH	65	R-(—)	73
		Гексан	75	S-(+)	72
R=CH ₃ R'=CH ₂ C ₆ H ₅	S-(—)-CH ₃	Этилацетат	49	S-(+)	60
		Изопропанол	56	S-(+)	46
		Диметилформамид	47	S-(+)	50
		CH ₃ OH	61	S-(+)	38
		Диоксан:H ₂ O=45:55	71	S-(+)	29
		CH ₃ OH:H ₂ O=2:1 **	75	S-(+)	35
		CH ₃ OH:H ₂ O=1:2 **	63	S-(+)	39
		CH ₃ OH:H ₂ O=1:4 **	73	S-(+)	29
		H ₂ O **	45	S-(+)	41
		Диоксан	72	R-(—)	58
	R-(+)-C ₂ H ₅	Гексан **	66	R-(—)	74
		Гексан **	31	R-(—)	86
		Этилацетат	31	R-(—)	78
	S-(—)-CH ₃	C ₂ H ₅ OH	73	S-(+)	30
		H ₂ O + NaOH	60	S-(+)	24
R=CH ₂ COOH, R'=H R=(CH ₂) ₂ COOH R'=H	S-(—)-CH ₃	C ₂ H ₅ OH + H ₂ O + NaOH	38	S-(+)	58
			11	R-(—)	45
	S-(—)-CH ₃	Изопропанол + триэтил- амин	82	S-(+)	14
		C ₂ H ₅ OH	74	S-(+)	12
		CH ₃ OH + триэтиламин	78	S-(+)	5
		Диоксан:H ₂ O=2:8 + + триэтиламин	60	R-(—)	19
		CH ₃ OH:H ₂ O=1:2 + NaOH	68	R-(—)	27
		H ₂ O + пиридин	55	R-(—)	27
	R-(+)-C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH	75	R-(—)	6
		H ₂ O:CH ₃ OH=2:1 + NaOH	56	R-(—)	30

* Оптическая чистота рассчитана из оптического вращения динитрофенильных производных аминокислот.

** Реакционная смесь была не гомогенной.

Полученные результаты дают возможность предположить, что реакционноспособная конформация молекулы изменяется под влиянием растворителя по схеме:



В неполярном растворителе более выгодна структура (XXVII), так как электростатическое притяжение между катализатором и субстратом больше, чем в случае использования полярных растворителей; небольшая сольватация молекул субстрата в неполярных растворителях способствует более легкому образованию промежуточного комплекса с катализатором. В полярных растворителях более вероятна нехелатная структура (XXIX), которая с уменьшением полярности среды может переходить в хелатную структуру (XXVIII).

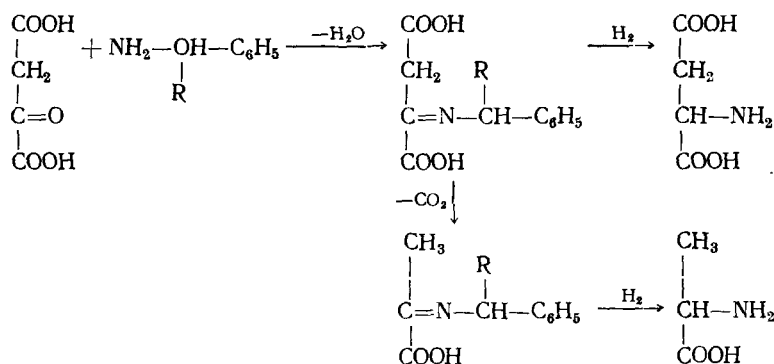
ТАБЛИЦА 11

Образование оптически активного аланина и аспарагиновой кислоты из щавелевоуксусной кислоты и α -алкилбензиламина

Конфигурация амина	Растворитель	Выход, %	Конфигурация аминокислот	Оптический выход ДНФ-аминокислот, %
$S(-)-CH_3$	C_2H_5OH	73	$S(+)$ -аланин	69
$S(-)-CH_3$	H_2O, C_2H_5OH (1:1) + NaOH	60	$S(+)$ -аланин	51
			$R(-)$ -аспарагиновая	45
$S(-)-C_2H_5$	C_2H_5OH	75	$S(+)$ -аланин	52
$S(-)-C_2H_5$	H_2O, C_2H_5OH (1:1) + NaOH	56	$S(+)$ -аланин	37
			$R(-)$ -аспарагиновая	25
$R(+)$ -нафтил	C_2H_5OH	75	$R(-)$ -аланин	83
$R(+)$ -нафтил	H_2O, C_2H_5OH (1:1) + NaOH	65	$R(-)$ -аланин	73
			$S(+)$ -аланин	60
$S(+)-COOH$	$H_2O, NaOH$	40	$S(+)$ -аспарагиновая	53
			$R(-)$ -аланин	62
$R(-)-COOH$	$H_2O, NaOH$	38	$R(-)$ -аспарагиновая	53

Изучение реакции гидрогенизации щавелевоуксусной кислоты в присутствии различных аминов было проведено с целью получения оптически активной аспарагиновой кислоты⁶¹. Оказалось, что в зависимости от применяемого амина и растворителя получается либо смесь аланина и аспарагиновой кислоты, либо аланин (см. табл. 11). Гидрирование основания Шиффа с бензиламином в спиртовом растворе дает рацемический аланин. Аналогичный результат получается и в случае использо-

вания оптически активных α -метил- и α -этилбензиламинов. Когда же использовались *S*-(+)- и *R*-(-)-фенилглицины, то получалась смесь: *S*-(+)-аланин, *S*-(+)-аспарагиновая кислота и *R*-(-)-аланин, *R*-(-)-аспарагиновая кислота

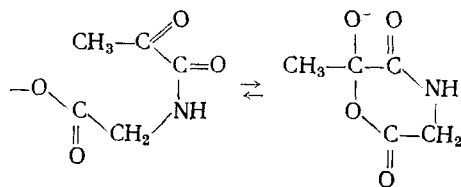


Приведенная схема реакции предполагает, что образующееся основание Шиффа щавелевоуксусной кислоты может легко декарбоксилироваться с образованием соответствующего основания Шиффа пировиноградной кислоты, гидрирование и последующий гидрогенолиз которого дает аланин.

Механизм реакции асимметрического гидрирования азометиновых производных α -кетокислот, предложенный выше²⁶, заключается в образовании промежуточного комплекса соединения с Pd-катализатором (XXV, XXVI), последующей адсорбции молекулы субстрата на поверхности катализатора и присоединении водорода к C=N-связи. Доводом в пользу такого механизма являются результаты изучения аналогичных реакций в средах с различной полярностью²⁹, а также исследование асимметрического гидрирования соединений с пептидной связью^{57, 62}. Хиски и Нортроп⁵⁷ осуществили асимметрический синтез пептидов в следующих опытах:

- восстановление N-пирувилглицина с оптически активным α -метилбензиламином;
- восстановление N-пирувил-*L*-аланина с оптически активным α -метилбензиламином;
- восстановление N-пирувил-*L*-аланина с бензиламином.

Результаты опытов показали, что при гидрировании оснований Шиффа пирувилглицина с(-)- и (+)- α -метилбензиламином оптический выход аланилглицина (30—60%) меньше, чем при восстановлении пировиноградной кислоты в тех же условиях (ср. с табл. 6). Это объясняется неблагоприятным взаимодействием кето- и карбоксильной групп



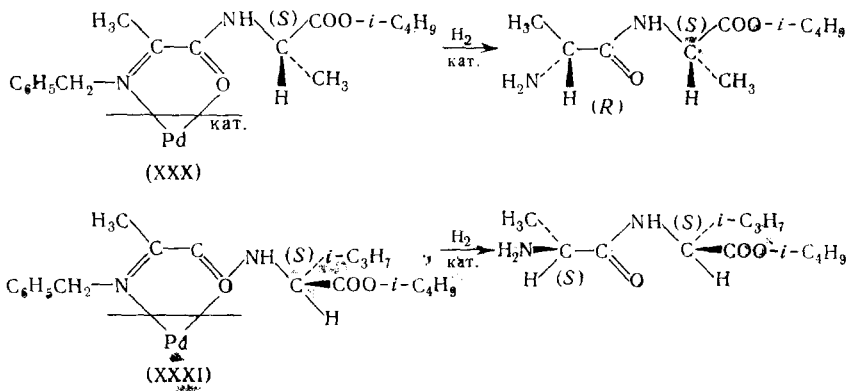
а также возрастанием стерических препятствий за счет объемного заместителя (глицина) при карбоксильной группе кетокислоты. В реакции наблюдается выполнение стерических корреляций в соответствии с правилом Прелога: при применении (-)-амина получается *L*-пептид, а с(+)-

амином образуется *D*-пептид. Гидрирование *N*-пирувил-*L*-аланина в тех же условиях показало, что асимметрический атом *L*-аланина не играет главной роли в образовании нового асимметрического центра, а именно, при использовании *D*-аминя получался избыток (*D*)-(*L*)-изомера дипептида, а с *L*-амином-(*L*)-(*L*)-изомера. Гидрирование *N*-пирувил-*L*-аланина в присутствии оптически неактивного бензиламина было проведено для выяснения асимметризирующего действия *L*-аланильной части молекулы. Вопреки ожиданию, в избытке был найден (*D*)-(*L*)-дипептид, хотя правило Прелога предсказывает образование (*L*)-(*L*)-дипептида.

Следует отметить, что дипептиды получались в этих реакциях с небольшими выходами (до 30%). Возможно, это происходит потому, что *N*-пирувилаланин восстанавливается до молочной кислоты с большей скоростью, чем образует основание Шиффа; действительно, молочная кислота найдена в реакционной смеси с выходом более 80%.

Харада и Мацумото⁶² осуществили аналогичным образом асимметрический синтез некоторых аланилдипептидов. Оказалось, что при гидрировании оснований Шиффа с бензиламином изобутилового и метилового эфиров *N*-пирувил-*S*-аланина конфигурация вновь образующегося асимметрического атома — *R*, то есть результаты согласуются с результатами Хиски и Нортропа⁵⁷. Но когда в качестве асимметризирующих агентов применялись эфиры оптически активных валина, лейцина, фенилаланина, фенилглицина, аспарагиновой и α -аминомасляной кислот, то преимущественно образовывался *SS*-аланилдипептид.

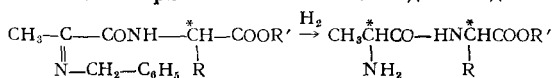
Авторы предложили следующую схему стереохимического протекания реакции:



В том случае, когда алкильный заместитель у асимметрического атома $R = CH_3$, молекула субстрата реагирует преимущественно в конформации (XXX), но, если *R*-группа больше метильной, то во всех остальных реакциях гидрирование идет главным образом в конформации (XXXI). В обеих конформациях (XXX) и (XXXI) группы $C=N$ и $C=O$ находятся в *цис*-положении, стабилизированном образованием комплекса с катализатором. Если асимметризирующий агент имеет *S*-конфигурацию, то гидрирование молекулы в конформации (XXX) приводит к образованию *R*-аланина, конформация (XXXI) индуцирует образование *S*-аланина. Гидрирование оснований Шиффа и оксимов α -кетомасляной кислоты, активированных различными оптически активными аминокислотами, показало, что в данном случае реакция преимущественно идет в конформации (XXXI) (табл. 13).

ТАБЛИЦА 12

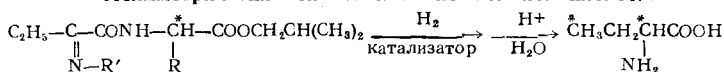
Асимметрический синтез аланилдипептидов



Асимметризирующий агент			Конфигурация образующегося аланина, оптический выход, %
R	R'	Конфигурация	
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	R, 64
CH ₃	CH ₃	S	R, 52
C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	S, 41
(CH ₃) ₂ CH	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	S, 32
(CH ₃) ₂ CH	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	R	R, 32
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	S	S, 17
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	S, 35
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	S	S, 18
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S'	S, 25
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OOCCH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	S, 25
C ₆ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	R	0

ТАБЛИЦА 13

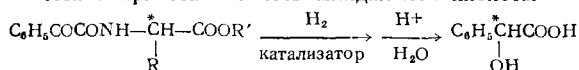
Асимметрический синтез α-аминомасляной кислоты



Асимметризирующий агент			Конфигурация образующейся α-аминомасляной кислоты, оптический выход, %
R	R'	Конфигурация	
C ₆ H ₅	OH	R	0
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	S	S, 12
C ₆ H ₅ CH ₂	OH	S	S, 9
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OOCCH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	S	S, 28

ТАБЛИЦА 14

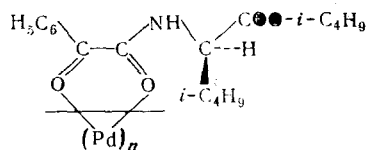
Асимметрический синтез миндальной кислоты



Асимметризирующий агент			Конфигурация миндальной кислоты, оптический выход, %
R	R'	Конфигурация	
CH ₃	CH ₃	S	R, 3
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	R, 14
CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	R	S, 13
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	R, 11
(CH ₃) ₂ CH	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S	S, 2

Доказательством протекания реакции через стадию образования комплекса субстрата с катализатором в некоторой степени является изучение асимметрического синтеза миндальной кислоты⁶² (табл. 14)

Предполагая, что молекула (например, в случае синтеза миндальной кислоты) образует с катализатором комплекс при помощи двух C=O-



связей, авторы пришли к выводу, что пространственные затруднения при адсорбции кетосоединений меньше, чем в случае азометиновых производных (оксимов и оснований Шиффа). Заместитель при $C=N$ -связи в азометинах (OH или $CH_2C_6H_5$) увеличивает пространственные затруднения между субстратом и катализатором, поэтому применение только *S*-аланина ($R=CH_3$) приводит к *R*-конфигурации нового асимметрического атома, то есть молекула реагирует в конформации (XXX). При гидрировании кетогруппы применение эфиров *S*-аланина ($R=CH_3$) и *S*-лейцина ($R=(CH_3)_2CHCH_2$) дает в результате *R*-миндальную кислоту, и только применение *S*-валина ($R=(CH_3)_2CH$) дает *S*-миндальную кислоту. Следовательно, в первых двух реакциях молекула субстрата реагирует в конформации (XXX), а в последнем случае преимущественной конформацией является структура (XXXI).

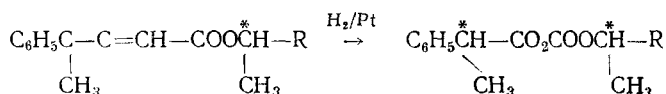
Большое число примеров, приведенных выше, показывает существенное влияние заместителя при реагирующей связи на эффективность асимметрического катализа.

Формально это явление может быть описано корреляционным уравнением, которое вывел Уги⁶³ для асимметрического гидрирования.

Уравнение имеет вид

$$\lg Sp = \lg \frac{p}{100 - p} = \kappa \tau \delta_p,$$

где κ — «параметр киральности», определяемый из $\kappa = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1)$, причем λ_1 , λ_2 и λ_3 — константы лигандов, характеризующие группы, связанные с асимметрическим атомом, τ и δ_p — эмпирические константы.



Для реакции гидрирования на Pt при 20° в уксусной кислоте ряда оптически активных эфиров β -метилкоричной кислоты рассчитанные величины Sp хорошо совпадают с экспериментально найденными величинами (см. табл. 15).

ТАБЛИЦА 15

Расчет по уравнению Уги величин стереоспецифичности Sp для гидрогенизации эфиров β -метилкоричной кислоты

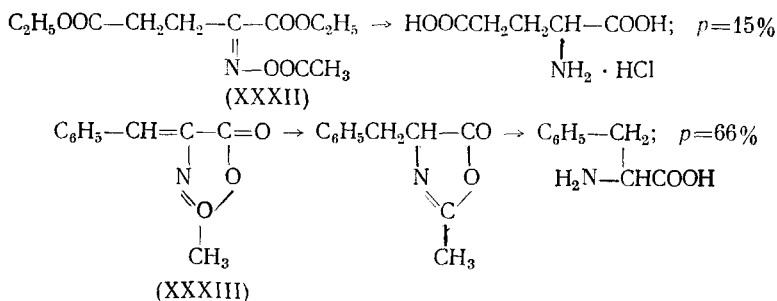
R	κ	δ_p	Sp		Константа λ_R группы R
			(при $\tau = 0,110$)		
			вычислено	найдено	
$(CH_3)_3C$	-0,730	-1	54,6	54,3	1,49
C_6H_5	-0,283	-1	52,0	52,3	1,23
$2,4,6-(CH_3)_3C_6H_2$	0,918	1	55,8	56,5	1,58
$1-C_{10}H_7$	-0,375	-1	52,5	53,8	1,29
$2,4,6-(C_6H_{11})_3C_6H_2$	2,303	1	64,3	63,5	2,10

IV. КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ НА ДИССИММЕТРИЧЕСКИХ КАТАЛИЗАТОРАХ

Первые неудачные опыты по асимметрическому гидрированию ацетофенона на Ni в присутствии хелевой кислоты или дезоксихолата натрия можно рассматривать как попытки модифицирования поверхности катализатора добавкой оптического активного соединения с целью создания диссимметрического катализатора⁶¹.

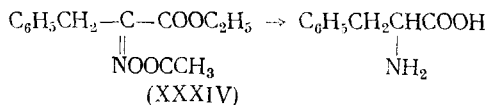
Асимметрическое восстановление путем переноса водорода³⁶⁻³⁸ можно было бы также интерпретировать таким образом, что донор водорода — глюкоза в какой-то степени взаимодействует с поверхностью металлического катализатора, специфически модифицируя его.

Исхода и сотр.⁶⁵ впервые показали, что катализатор, полученный восстановлением комплекса Pd-*L*-тирозин, способен асимметрически гидрировать (XXXII) и (XXXIII) с образованием *D*-(—)-глутаминовой кислоты и *D*-(+)-фенилаланина:



Частичная оптическая активация образующихся аминокислот наблюдается и при гидрировании **XXXII** и **XXXIII** на скелетном никеле, обработанном (—)-тирозином, (—)-лейцином, (—)-фенилаланином или (—)-аргинином. Обработка (—)-метионином не приводит к оптически активным продуктам. В то же время модифицирование Pd/C-катализатора метионином удается осуществить, и на нем гидрирование α -ацетинокоричной кислоты (**XXXIV**) приводит к *L*-фенилаланину⁶⁶.

Авторы⁶⁵ руководствовались указаниями Акабори и сотр.⁶⁷⁻⁹⁹, получивших диссимметрический катализатор восстановлением PdCl_2 (33 вес. %), нанесенного на волокна шелка при 50° и 80 ат. В первых сообщениях Акабори и сотр. указывали, что такой катализатор способен осуществлять асимметрический синтез аминокислот гидрированием XXXII, XXXIII и XXXIV со значительным асимметрическим выходом: 39, 38 и 26% соответственно.

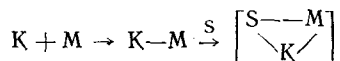


При воспроизведении этих данных встречаются, однако, трудности^{70, 71}. Исследование действия диссимметрических, модифицированных оптически активными соединениями никелевых катализаторов получило дальнейшее развитие в ряде работ Изуми, Акабори и соотр.⁷⁰⁻⁷³ в основном на примере гидрирования карбонильной группы при модифицировании (+)-винной кислотой (см.⁷⁴) и аминокислотами.

В работах Клабуновского и Петрова^{75,76} исследование модифицированных никелевых катализаторов было распространено на гидрирование C=N-связи. Так, гидрирование ацетофеноксима протекает асимме-

трически ($p=2,6\%$), что позволяет надеяться на возможность применения этих катализаторов для синтеза оптически активных аминокислот. Этот метод имеет несомненное преимущество перед другими, поскольку в исходную молекулу не требуется предварительно вводить асимметризирующую группу.

О механизме асимметризирующего действия модифицированных катализаторов имеется пока мало данных, однако уже сейчас можно сделать некоторые заключения^{75, 77}. По-видимому, асимметрическое гидрирование происходит лишь при образовании достаточно прочного промежуточного комплекса по схеме:



где S — субстрат, M — оптически активный модификатор, K — катализатор.

Образование такого комплекса определенным образом фиксирует конформацию реагирующей молекулы. В комплексе можно последовательно рассмотреть взаимодействия $M-K$, $K-S$ и $S-M$.

Связь $M-K$ обуславливает модифицирование катализатора и образование поверхностного комплекса никеля с модифицирующим веществом (окси- или аминсоединения). Такие комплексы являются центрами асимметрической гидрогенизации, причем максимальный асимметрический эффект будет наблюдаться при оптимальной устойчивости такого комплекса. Приближенные данные о стабильности связи $M-K$ можно получить из величин констант устойчивости (K_y) комплекса иона никеля с окси- или аминокислотами. Сопоставление литературных данных для K_y комплексов никеля с некоторыми аминокислотами и стереоспецифичности — Sp показывают, что Sp проходит через максимум при росте K_y , т. е. слишком высокая стабильность комплекса вредит асимметрическому катализу — положение, аналогичное рассматриваемому в мультиплетной теории катализа принципу энергетического соответствия (равенство адсорбционного потенциала оптимального катализатора полусумме энергий реагирующих связей в молекуле). Как показал Клубуновский⁷⁷, приближенно выполняется линейное соотношение между логарифмом стереоспецифичности Sp и изменением энтальпии ΔH применяемого модификатора катализатора:

$$RT \ln Sp \approx \Delta H$$

при гидрогенизации метилацетоацетата на никеле, модифицированном винной, яблочной, миндальной кислотами, аланином, лейцином.

Связь $K-S$ изменяется под влиянием модифицирования катализатора, поэтому энергия связи Q атомов в реагирующей молекуле с катализатором Q_{K-S} будет отлична от величины $Q_{K'-S}$ для немодифицированного катализатора K' .

Из экспериментальных данных^{70-73, 78-80} следует, что поскольку достаточно прочные комплексы образуются при хемосорбции $C=O$ -, $C=OH$ -, $C=N$ -групп в реагирующей молекуле, асимметризирующие свойства катализатора проявляются в отношении гидрирования лишь $C=O$ - и $C=N$ -связей, но не $C=C$ -связи.

Связь $S-M$ количественно пока трудно оценить, поэтому единственной мерой взаимодействия молекул субстрата и модификатора является величина стереоспецифичности реакции.

О характере связей $K-S$ и $K-M$ можно получить качественные данные, применяя энергетические расчеты мультиплетной теории катализа. Энергии связи никеля с O и N (57,7 и 29,3 ккал) значительно превышают значения для Pd и Pt (44,1; 25,1 и 34,3; 24,4 ккал), поэтому никель легко модифицируется соединениями, содержащими свободные

амино- и оксигруппы и легче образует реакционноспособные комплексы с субстратом, содержащим $C=O$ - и $C=N$ -связи. В то же время энергия связи с водородом убывает в ряду: $Q_{R-H} > Q_{Rd-H} > Q_{Ni-H}$, что облегчает адсорбцию реагирующего соединения на никеле, и лимитирующей стадией становится ориентированная адсорбция молекулы субстрата. Однако эти теоретические представления нуждаются еще в детальной экспериментальной и количественной разработке.

Правильность представлений о протекании асимметрического катализа через образование промежуточных комплексов, по-видимому, подтверждается найденными случаями асимметрического синтеза аминокислот^{81, 82} и асимметрических превращений под действием диссимметрических катализаторов⁸³⁻⁸⁷.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Mitsui, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan, **21**, 182 (1963).
2. S. Mitsui, Там же, **17**, 640 (1958).
3. А. А. Баландин, Мультиплетная теория катализа, ч. I—III, Изд. МГУ, М., 1963—1970.
4. Э. Иллиел, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965.
5. J. P. Guette, A. Horeau, Tetrahedron Letters, **1965**, 3049.
6. F. Weygand, Angew. Chem. Int. Ed., **2**, 183 (1963).
7. С. В. Витт, М. Б. Сапоровская, В. М. Беликов, Изв. АН СССР, сер. хим. **1966**, 2771; Tetrahedron Letters, **1965**, 2575.
8. M. Raban, K. Mislow, Tetrahedron Letters, **1965**, 4249; **1966**, 3961.
9. M. Raban, Diss. Abstr., **22**, 111 (1967).
10. C. L. Arcus, D. G. Smyth, J. Chem. Soc., **1955**, 34.
11. C. L. Arcus, L. A. Cort, T. J. Howard, Le Ba Los, Там же, **1960**, 1195.
12. C. L. Arcus, T. J. Howard, Там же, **1961**, 670.
13. G. Vavon, B. Yakubovicz, Bull. soc. chim. France, **53**, 1111 (1933).
14. V. Prelog, Там же, **1965**, 987.
15. V. Prelog, H. Scherrer, Helv. chim. acta, **42**, 2227 (1959).
16. D. J. Duveen, J. Kenyon, С. г., **206**, 1974 (1938).
17. Е. И. Клубуновский, Л. Ф. Годунова, Р. А. Краханов, Е. Ю. Бейлинсон, Т. Г. Рыбина, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 298, 303.
18. H. Pracejus, Апп., **634**, 23 (1930); Chem. Ber., **90**, 854 (1963).
19. J. E. Lefiler, J. Org. Chem., **20**, 1202 (1955).
20. S. Mitsui, I. Kamaishi, S. Imaizumi, I. Takamura, J. Chem. Soc. Japan, **83**, 1115 (1962).
21. I. Kamaishi, S. Mitsui, Там же, **86**, 623 (1965).
22. S. Mitsui, A. Kanai, Там же, **86**, 627 (1965).
23. S. Mitsui, A. Kanai, Там же, **87**, 179 (1966).
24. S. Mitsui, Y. Imai, Там же, **88**, 86 (1967).
25. Y. Imai, S. Mitsui, Там же, **88**, 105 (1967).
26. K. Harada, K. Matsumoto, J. Org. Chem., **32**, 1794 (1967).
27. M. Kawana, E. Emoto, Bull. Chem. Soc. Japan, **41**, 259 (1968).
28. J. Glazer, E. E. Turner, J. Chem. Soc., **1949**, 169.
29. K. Harada, K. Matsumoto, J. Org. Chem., **33**, 4467 (1968); Bull. Chem. Soc. Japan, **43**, 921 (1970); Chem. Comm., **1970**, 1071.
30. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, Proc. Jap. Acad., **27**, 7 (1951).
31. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, J. Chem. Soc. Japan, **73**, 112 (1952); C. A., **47**, 9938 (1953).
32. J. Maeda, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 1011 (1956); РЖХим., **1958**, 8157.
33. M. Bergman, J. E. Tietzmann, J. Biol. Chem., **155**, 535 (1944).
34. A. Pedrazzoli, Helv. chim. acta, **40**, 80 (1957).
35. I. C. Sheehan, R. E. Chandler, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4795 (1961).
36. D. Lipkin, T. D. Stewart, Там же, **61**, 3295 (1939).
37. T. D. Stewart, D. Lipkin, Там же, **61**, 3297 (1939).
38. M. Nakazaki, J. Chem. Soc. Japan, **75**, 831 (1954).
39. D. E. Metzler, M. Ikawa, E. E. Snell, J. Am. Chem. Soc., **76**, 648 (1954).
40. A. E. Braunstein, M. G. Kritsman, Nature, **140**, 503 (1937).
41. М. Г. Крицман, Биохимия, **2**, 242 (1937).
42. P. P. Cohen, The Enzymes, Acad. press, Inc., 1951, т. I, стр. 1040.
43. J. B. Longenecker, E. E. Snell, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **42**, 221 (1956).
44. F. Knoор, C. Martius, Z. Physiol. Chem., **254**, 1 (1938).
45. F. Knoор, C. Martius, Там же, **258**, 238 (1939).
46. R. M. Herbst, E. A. Swart, J. Org. Chem., **11**, 368 (1946).

47. C. G. Overberger, N. P. Marullo, R. G. Hiskey, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1374 (1961).
48. S. Akabori, Y. Izumi, S. Sakurai, Y. Fujii, J. Chem. Soc., Japan, **77**, 1374 (1956).
49. S. Akabori, S. Sakurai, Там же, **78**, 1629 (1957).
50. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, М. А. Юровская, Хим. прир. соед., **1967**, 36.
51. J. J. McCauly, Diss. Abstr., **26**, 1919 (1965); J. Am. Chem. Soc., **92**, 2476 (1970).
52. J. Mathieu, J. Weill-Raynal, Bull. soc. chim. France, **1968**, 1211.
53. K. Harada, J. Org. Chem., **32**, 1790 (1967).
54. K. Harada, Nature, **212**, 1571 (1966).
55. K. R. Rao, H. A. Sober, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1328 (1954).
56. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, Там же, **83**, 4798 (1961).
57. R. G. Hiskey, R. C. Northrop, Там же, **87**, 1753 (1965).
58. K. Matsumoto, K. Harada, J. Org. Chem., **31**, 1956 (1966).
59. A. Kanai, S. Mitsui, J. Chem. Soc. Japan, **87**, 183 (1966).
60. R. L. Beamer, J. D. Smith, J. Andracko, W. H. Hartung, J. org. Chem., **25**, 798 (1960).
61. K. Matsumoto, K. Harada, J. Org. Chem., **33**, 4526 (1968).
62. K. Harada, K. Matsumoto, Presented at the 1-st Amer. Peptide Symposium at Yale University, 1968.
63. I. Ugi, Naturforsch., **20b**, 405 (1965); Chimia, **19**, 89 (1965).
64. C. C. Reid, J. M. Sturtevant, J. Am. Chem. Soc., **65**, 125 (1943).
65. T. Isoda, A. Ishikawa, T. Shimamoto, Repts. Scient. Res. Inst., **34**, 131, 143 (1958); C. A., **54**, 287 (1960).
66. S. Senoh, S. Ouchi, K. Tsunoda, Японск. пат. 13307 (6.9.1962), C. A., **60**, 3092h (1964).
67. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 1374 (1956); **78**, 168 (1957).
68. S. Akabori, Nature, **178**, 323 (1956).
69. С. Акабори, Биохимия, **22**, 154 (1957).
70. Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 21 (1963).
71. Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, Там же, **36**, 155 (1963).
72. S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukawa, S. Akabori, Там же, **37**, 846 (1964).
73. Y. Izumi, S. Akabori, H. Fukuda, S. Tatsumi, M. Imaida, T. Fukuda, S. Komatsu, Proc. III Intern. Congress on Catalysis, Amsterdam, **2**, 1364 (1965).
74. А. К. А. Д. Бельг. пат. 613541 (1962); C. A., **57**, 10572 (1962).
75. Е. И. Клабуновский, Ю. И. Петров, ДАН, **173**, 1125 (1967).
76. Ю. И. Петров, Е. И. Клабуновский, А. А. Баландин, Каталитические реакции в жидкой фазе. Труды 2-й Всес. конф., «Наука», Каз. ССР, Алма-Ата, 1967, стр. 222.
77. Е. И. Клабуновский, ДАН, **173**, 1378 (1967).
78. Ю. И. Петров, Е. И. Клабуновский, А. А. Баландин, Кинетика и катализ, **8**, 814 (1967).
79. Е. И. Клабуновский, Е. Н. Комарова, Ю. И. Петров, Междунар. симп. по механизму гетерогенных каталитических реакций и свойствам катализаторов, София, 2—7 окт. 1967. Ред. докладов, стр. 29.
80. Е. И. Клабуновский, Стереоспецифический катализ в области оптически активных полимеров. Диссимметрические катализаторы. ЦНИИТЭ-нефтехим., М., 1968.
81. M. Murakami, K. Takahashi, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 308 (1959); C. A., **57**, 13894a (1962); **60**, 15978b (1964).
82. P. G. Asperger, Diss. Abstr., **26**, 6338 (1966).
83. N. K. Rischmeyer, C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., **58**, 2540 (1936).
84. Y. Shibata, Y. Tsuchida, Bull. Chem. Soc. Japan, **4**, 142 (1929); **6**, 210 (1931).
85. G. Losse, A. Barth, W. Langenbeck, Chem. Ber., **94**, 2271 (1961).
86. В. А. Павлов, Е. И. Клабуновский, Е. Г. Рухадзе, А. А. Баландин, А. П. Терентьев, ДАН, **178**, 368 (1968).
87. Е. И. Клабуновский, Стереоспецифический катализ, «Наука», М., 1968.

Институт органической химии
АН СССР им. Н. Д. Зелинского,
Москва