

УДК 547.466;547.583.5

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА
И ПРОИЗВОДСТВА α -АМИНОКИСЛОТ*Э. Н. Сафонова и В. М. Беликов*

В статье дан обзор существующих промышленных химических способов производства аминокислот, новых методов и новых вариантов известных методов их синтеза. Большое внимание удалено методам асимметрического синтеза аминокислот, в том числе гомогенному асимметрическому гидрированию. Рассмотрены методы энзиматического синтеза некоторых аминокислот из химического сырья. В основном рассмотрена литература за последние 7—8 лет.

Библиография — 385 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1575
II. Промышленные химические синтезы	1577
III. Методы получения аминокислот	1581
IV. Асимметрический синтез	1593
V. Энзиматические методы синтеза	1601

I. ВВЕДЕНИЕ

За последние 7—8 лет, наряду с настойчивыми поисками новых путей синтеза аминокислот, происходит углубленное изучение уже известных методов, отбор и разработка тех из них, которые наиболее удобны для практического осуществления. Такой подход продиктован колоссальной и быстро растущей потребностью в аминокислотах в различных областях мирового хозяйства.

Большие успехи достигнуты в области асимметрического синтеза, позволяющего избежать оптического расщепления рацемических аминокислот, которое было и до сих пор еще остается одним из самых крупных недостатков химических способов синтеза аминокислот.

Как известно, аминокислоты по своей биологической ценности разделяются на две группы — заменимые аминокислоты, которые организм животных и человека может синтезировать с достаточной скоростью для построения собственных белков, и незаменимые, которые он синтезировать не может. Незаменимые аминокислоты организм должен получать извне в виде пищи. Если в пище какой-либо незаменимой аминокислоты нет, или ее недостаточно, то белок не может быть построен, следствием чего является истощение и гибель организма. Поэтому возникает необходимость балансирования рациона, т. е. добавления к малоценным белкам недостающих аминокислот, что приводит к увеличению их питательной ценности. Балансирование кормов недостающими метионином и лизином широко и успешно применяется в животноводстве^{1, 2}. Балансирование зерновых продуктов чистыми аминокислотами пока не нашло широкого употребления в пищевой промышленности, хотя оно улучшает питательные свойства растительного белка и, следовательно, увеличивает количество полноценного белка, пригодного для использования в

пищу. Последнее особенно важно, так как появляется реальная возможность обеспечить быстро растущие потребности в пищевом белке без изменений характера рационов и органолептических свойств продуктов^{3, 4}. Тем не менее, пищевая промышленность в настоящее время является главным потребителем аминокислот за счет использования натриевой соли глутаминовой кислоты (глутамата натрия) — мощного усилителя вкуса. Во многих странах его добавляют во все продукты при их консервировании, замораживании или длительном хранении; он находит применение в общественном питании и в домашнем хозяйстве в виде смеси со столовой поваренной солью^{5, 6}. Из смеси аминокислот составляют также композиции, имитирующие вкус и запах пищевых продуктов^{3, 7}.

Успешно применяются аминокислоты и в медицине. После тяжелых операций, ожогов и других стрессовых состояний организм человека оказывается не в состоянии усваивать белок в количестве, необходимом для процессов регенерации, и это приводит к ухудшению состояния больного. В таких случаях прибегают к аминокислотному питанию, осуществляющемуся или обычным образом, или же введением раствора аминокислот непосредственно в русло крови. Прекрасный терапевтический эффект, достигаемый в этих случаях, вызывает большую потребность в смесях аминокислот. Смесью аминокислот, не содержащей фенилаланина, кормят детей, страдающих фенилпировиноградной олигофренией.

В медицине находят применение некоторые индивидуальные аминокислоты как содержащиеся, так и не содержащиеся в природных белках. Так, метионин используют при циррозе и жировой инфильтрации печени, при дистрофии и атеросклерозе. Глутаминовая кислота применяется главным образом при лечении заболеваний центральной нервной системы: шизофрении, эпилепсии, психозов, реактивного состояния и т. п. Для тех же целей широко используют гамма-аминомасляную кислоту и ее производные. До недавнего времени единственным методом лечения болезни Паркинсона было хирургическое вмешательство в область головного мозга. Сейчас найдено эффективное лекарство — 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА) и его производные. Потребность в этой аминокислоте очень велика.

Аминокислоты используют в качестве исходных веществ для синтеза полипептидов, многие из которых являются сильнейшими физиологически активными соединениями, а также для создания других лекарственных препаратов.

Наконец, аминокислоты находят себе и техническое применение. Если их вводить в процесс поликонденсации, то получающиеся олигомеры, хотя и не имеют биологической активности белков, но похожи на них по строению и имитируют некоторые важные физические свойства. Таким путем широко производятся искусственные шерсть, шелк и кожа, по эксплуатационным показателям не уступающие естественным мате-

ТАБЛИЦА 1¹

Аминокислота	Производство, т/год	Метод получения
<i>L</i> -Глутаминовая к-та	180 000	микробиологич., химич.
<i>DL</i> -Метионин	32 000	химич.
<i>L</i> -Лизин	8 000	микробиологич.
Глицин	2 000	химич.
<i>L</i> -Триптофан	20	химич.
<i>L</i> -Тreonин	20	химич., микробиологич.

риалам. Общее производство аминокислот в мире на 1972 г. приближенно характеризуется цифрами, представленными в табл. 1.

Удельный вес применения аминокислот в различных отраслях хозяйства можно продемонстрировать на примере Японии, где производство аминокислот наиболее развито.

Структура применения аминокислот в Японии

Пищевая промышленность	65%
Животноводство	18%
Медицина	15%
Прочее	2%

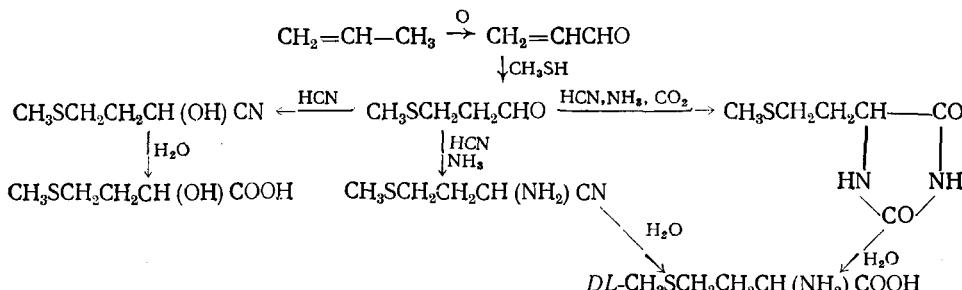
Потребление аминокислот в мире возрастает на 10% ежегодно¹.

II. ПРОМЫШЛЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

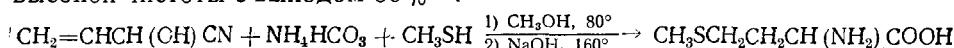
1. Метионин

Наиболее хорошо разработан химический синтез метионина — аминокислоты, главным потребителем которой является птицеводство^{1, 2, 8}. Метионин уникален по своим биохимическим свойствам. *L*- и *D*- его изомеры усваиваются организмом одинаково. Более того, замена амино-группы на оксигруппу не сказывается на его питательных свойствах. Производство оксианалога метионина существует в США. В СССР налажено производство *DL*-метионина. Его производят также в ФРГ, Франции, Японии. Объем производства метионина больше, чем любой другой незаменимой аминокислоты⁹.

Исходным веществом для синтеза служит пропилен — продукт крекинга нефти. Пропилен окисляют до акролеина, который серией реакций превращают в рацемический метионин.



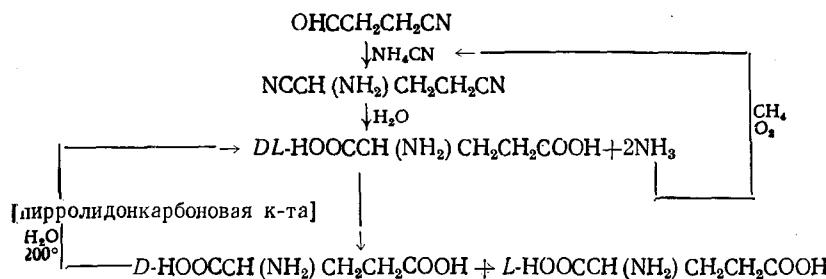
Последовательность реакций может быть изменена: из акролеина вначале получают цианаллиловый спирт, который дает *DL*-метионин высокой чистоты с выходом 80%¹⁰:



Предложен ряд других видоизменений и усовершенствований основного процесса¹¹⁻²³.

2. Глутаминовая кислота

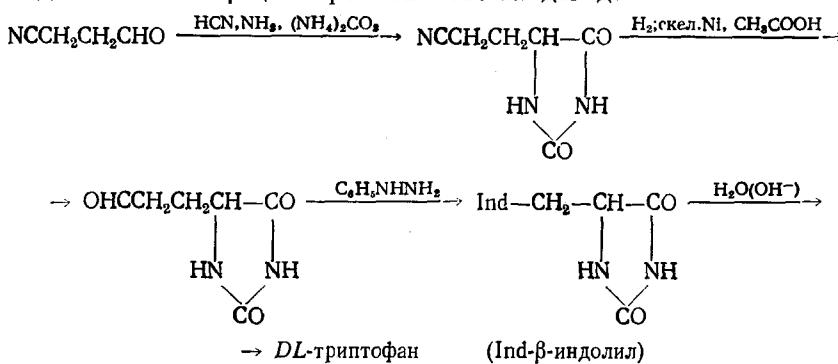
Сырьем для промышленного производства *L*-глутаминовой кислоты служит акрилонитрил, получаемый окислительным аммонолизом пропилена. Реакция акрилонитрила с окисью углерода и водородом проводится при повышенных температуре и давлении в присутствии $\text{CO}_2(\text{CO})_8$, причем получается β -цианпропионовый альдегид, служащий также сырьем в синтезе триптофана. Дальнейшие превращения представлены схемой:



Рацемическую глутаминовую кислоту расщепляют на оптические антиподы путем непрерывной селективной кристаллизации. Эта операция основана на том, что растворимость *DL*-глутаминовой кислоты в растворах ее солей (например, хлоргидрата или аммониевой соли) почти вдвое превышает растворимость оптических антиподов. Благодаря этому, насыщенные растворы *DL*-глутаминовой кислоты являются пересыщенным по отношению к оптическим антиподам. Внесение затравки *L*-изомера вызывает его кристаллизацию. Оптическая чистота получающейся *L*-глутаминовой кислоты составляет 95 %. После нейтрализации получают мононатриевую соль *L*-глутаминовой кислоты с оптической чистотой 99,8 %, используемую как интенсификатор веса. *D*-изомер глутаминовой кислоты рацемизируют при 200° и возвращают в цикл^{5, 6}. Работа по процессам синтеза²⁴⁻⁴⁰, расщепления^{5, 6, 41, 42} и рацемизации^{5, 6, 43} велась с тщательным учетом возможных осложнений, побочных реакций, возможностей утилизации и повторного использования компонентов и отходов синтеза. В Японии в 1972 г. таким путем получили около 12 тыс. т *L*-глутаминовой кислоты¹.

3. Триптофан

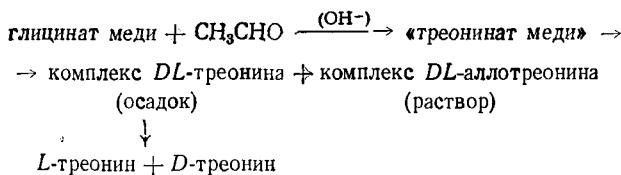
Промышленный синтез триптофана был осуществлен в Японии фирмой Аджиномото из β -цианпропионового альдегида^{8, 44-46}:



Общий выход *DL*-триптофана составляет ~60 %⁴⁶. Расщепление на оптические антиподы проводят также с помощью избирательной кристаллизации аммониевой⁴⁷ или цинковой⁴⁸ соли *N*-ацетил-*DL*-триптофана. Последний используют также для очистки *DL*-триптофана⁴⁹⁻⁵¹.

4. Треонин

Предложенный в 1957 г. способ получения *DL*-треонина путем конденсации глицинатом меди с ацетильдегидом⁵² оказался самым удобным для промышленного производства с точки зрения сырья, выходов и экономики. В настоящее время он осуществлен в Японии⁸.



Образующийся комплексный «треонинат меди» содержит в основном комплекс *DL*-треонина. Получающийся одновременно комплекс *DL*-аллотреонина гораздо лучше растворим в воде, что позволяет разделить диастереомеры фильтрованием⁵³⁻⁵⁶. На основе этой схемы разработано несколько вариантов синтеза⁵⁷⁻⁶⁰.

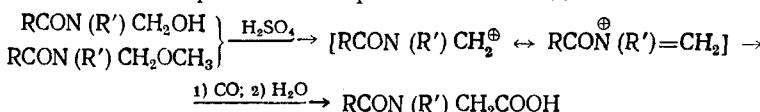
Для расщепления *DL*-треонина на оптические антиподы, как и в случае глутаминовой кислоты, используют избирательную кристаллизацию⁸. Образующиеся при синтезе и расщеплении *DL*-аллотреонин и *D*-треонин превращают в *L*-треонин с помощью ряда приемов. Так, *L*-треонин может быть получен из *D*-треонина стереоспецифическими реакциями, в которых важную роль играет образование оксазолиновых производных⁶¹. Те же производные можно использовать для перевода *DL*-аллотреонина в *DL*-треонин^{62, 63}. Кроме того, изомеризация медного комплекса аллотреонина в щелочной среде, в присутствии ацетальдегида приводит к равновесной смеси комплексов аллотреонина и треонина, с преобладанием последнего^{57, 64}. В тех же условиях может происходить рацемизация *D*-треонина в смесь *DL*-треонина и *DL*-аллотреонина с инверсией у обоих асимметрических атомов⁸.

5. Глицин

В связи с развитием промышленных методов синтеза аминокислот с использованием глицина и его ацильных производных в качестве готовых α -аминокислотных фрагментов, потребность в нем возрастает. Об этом свидетельствует значительное число патентов, посвященных разработке новых методов синтеза глицина и его производных из доступного сырья, а также улучшению известных методов.

Существующий процесс производства глицина из монохлоруксусной кислоты и амиака в присутствии гексаметилентетрамина и ионов аммония может проводиться непрерывно, с рациональным использованием отходов и выходом 96,5%⁶⁵⁻⁶⁹. Взаимодействием монохлоруксусной кислоты с аминовыми комплексами $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6] \cdot (\text{NO}_3)_3$; $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6] \cdot (\text{NO}_3)_2$; $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_4] \cdot \text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ получаются глицинаты соответствующих металлов, которые можно использовать в синтезе аминокислот⁷⁰.

Другим разработанным процессом является синтез глицина из формальдегида, цианистого водорода и амиака (по Штреккеру или Бухеру — Бергу)^{71, 72}. Получающийся аминоацетонитрил может быть превращен в чистый глицин через оксазольное производное с ацетоном⁷³. Гидролизом гидантоина глицин получается с выходом 77%^{74, 75}. Глициниамид с выходом 80—96% получают окислением акрилонитрила в присутствии вольфрамовой кислоты или гетерополикислот вольфрама⁷⁶. Глицин, полученный окислением моноэтаноламина в присутствии CuO и KOH , используют для синтеза треонина⁵⁸. N -Ацилглицины можно получать действием окиси углерода в 100%-ной H_2SO_4 на метилольные и аллоксиметилольные производные различных амидов.



R' — чаще всего H , выходы от 20 до 88%⁷⁷⁻⁷⁹. Помимо легкого превращения в аминокислоту N -ацилглицины могут применяться для синтеза пептидов⁸⁰, а также в качестве одного из компонентов азлактонного синтеза⁸¹.

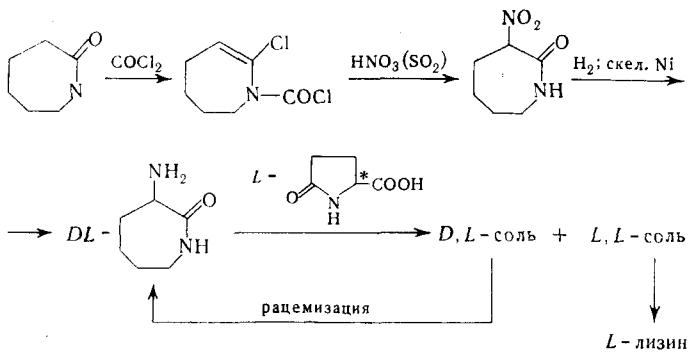
6. Аспарагиновая кислота

DL-Аспарагиновая кислота производится из фумарата или малеата аммония. Сырьем для получения последнего служит малеиновый ангидрид. Раствор малеата (или фумарата) аммония в водном растворе NH_4Cl с добавлением NH_3 ($pH \sim 7,5$) нагревают 75 мин. при 180° . *DL*-Аспарагиновую кислоту выделяют в изоэлектрической точке с выходом 79%. Маточники и побочно образующуюся имино- α, α' -диянтарную кислоту возвращают в процесс⁸². Описаны варианты этого синтеза⁸³⁻⁸⁹.

Рекомендован для промышленного производства способ асимметрического синтеза *L*-аспарагиновой кислоты из фумарата аммония в непрерывном процессе с помощью микробной аспартазы, закрепленной в полиакриламидном геле⁹⁰. 1М раствор фумарата аммония при $pH 8,5$ в присутствии $MnCl_2$ пропускают через колонку 5×100 см, наполненную носителем с закрепленным ферментом, со скоростью 160 мл/час при 37° и, после обычной обработки, получают чистую кристаллическую *L*-аспарагиновую кислоту с выходом 95%. Фермент сохраняет свою полную активность в течение 7—8 суток, за последующие 22—23 дня активность падает до 25%.

7. Лизин

Химический синтез лизина из ϵ -капролактама был осуществлен в промышленном масштабе в Голландии^{2, 8}.



Расщепление проводилось на стадии *DL*- α -аминокапролактама кристаллизацией диастереомерной соли с *L*-пироглутаминовой кислотой².

Ряд патентов посвящен вопросам, связанным с производством лизина из ϵ -капролактама. Описаны способы получения α -галоидпроизводных ϵ -капролактама^{91, 92}, в том числе с помощью фосгена⁹³⁻⁹⁶, и их дальнейшего превращения в *DL*-лизин⁹⁷⁻¹⁰⁰. Разработаны способы получения и очистки α -амино- ϵ -капролактама^{101, 102}, расщепления рацемата¹⁰³⁻¹⁰⁷, рацемизации оптически активных форм^{108, 109}, гидролиза с образованием лизина¹¹⁰⁻¹¹⁷.

8. 3-(3,4-диоксифенил)аланин (ДОФА)

Интерес к 3,4-диоксифенилаланину возник сравнительно недавно в связи с обнаружением его терапевтического действия против одного из распространенных тяжелых нервных недугов пожилого возраста — болезни Паркинсона¹¹⁸. Лечебный эффект дает только *L*-форма. Потребность в этой аминокислоте в настоящее время очень велика. *L*-ДОФА получают экстракцией земляных бобов (*Vicia faba*) метанолом. 1 кг бобов дает 18,7 г *L*-ДОФА¹¹⁹.

Разработка метода гомогенного асимметрического гидрирования (см. выше) послужила основой для налаживания опытного производства *L*-ДОФА. Его получают гидрированием 3-метокси-4-оксиасетиламинокоричной кислоты, получаемой азлактонным синтезом из ванилина. Оптический выход достигает 90%. В качестве катализатора применяют комплексы родия с асимметрическим *o*-анизилметилциклогексилfosфином¹²⁰⁻¹²². Этот процесс является первым химическим асимметрическим синтезом аминокислоты, осуществленным в промышленном масштабе.

9. β -Аланин

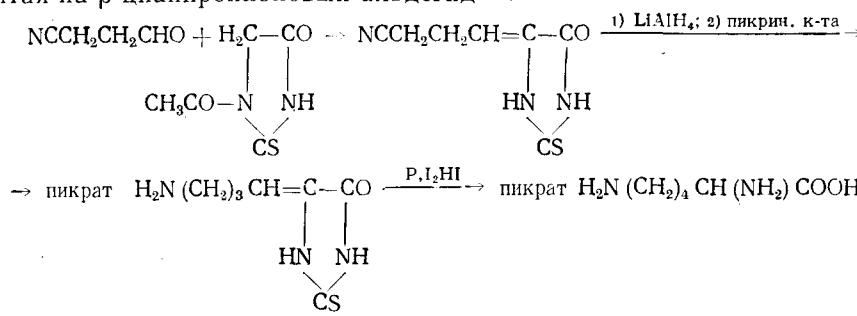
Промышленный синтез этой важной природной β -аминокислоты¹²³ осуществляется присоединением избытка аммиака к акрилонитрилу^{124, 125}.

Процесс проводится непрерывно, выход β -аланина превышает 95%¹²⁶. Вместо акрилонитрила можно использовать акриловую кислоту^{127, 128} или акролеин¹²⁹. β -Аланин применяется для синтеза фармакологических препаратов, в частности пантотеновой кислоты¹²⁷, а также для приготовления полиамидов¹³⁰.

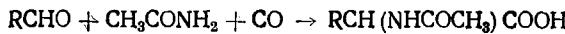
III. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ

1. Из непредельных соединений

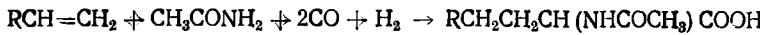
Для синтеза аминокислот широко используются ненасыщенные соединения — акрилонитрил, акролеин, метилакрилат, винилацетат, бутадиен, этилен и др. Перспективным путем их переработки в аминокислоты, уже реализованным в промышленности, является реакция гидроформилирования. Получающиеся при этой реакции альдегиды или их производные превращают далее в аминокислоты циангидриновым или гидантоиновым синтезом. Выше были рассмотрены промышленные синтезы *L*-глутаминовой кислоты и *L*-триптофана из β -цианпропионового альдегида, получаемого гидроформилированием акрилонитрила⁸. Была предпринята попытка использовать этот альдегид и для синтеза лизина. Провести его конденсацию с гидантоином, гиппуровой кислотой или роданином не удалось; для этой цели оказался подходящим 1-ацетил-2-тиогидантоин. После восстановления продукта конденсации LiAlH_4 и гидролиза был получен пикрат *DL*-лизина с выходом 18%, считая на β -цианпропионовый альдегид¹³¹:



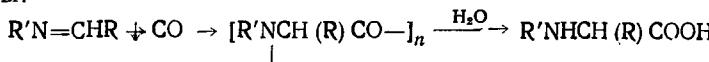
С помощью реакции гидроформилирования удалось осуществить синтез N-ациламинокислот из альдегидов (или непосредственно из олефинов) и амидов¹³².



Поскольку взаимодействие альдегида, амида и окиси углерода, катализируемое $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, протекает в условиях, близких к условиям гидроформирования олефинов, то возможен одностадийный переход от олефина к N -ациламинокислоте:

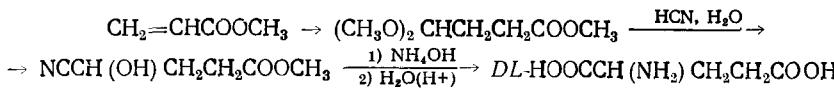


Реакцию проводят при 110—150°; 150 *атм* CO и 50 *атм* H₂, в течение 10—80 мин. Растворителями служат диоксан, этилацетат, уксусная кислота. Таким образом были получены N-ацетильные производные следующих аминокислот (в скобках указан выход в %): глицина (26), аланина (68), α -аминомасляной (46), валина (70), фенилаланина (56), γ -циан- α -аминомасляной (58), γ -монометилового эфира глутаминовой кислоты (70), метионина (64). Вместо CH₃CONH₂-ацетамида были использованы бензамид и амид лауриловой кислоты. Выше обсуждалось применение этого метода для синтеза ацилглицинов⁷⁷⁻⁷⁹. При карбонилировании шиффовых оснований получаются полипептиды и аминокислоты:

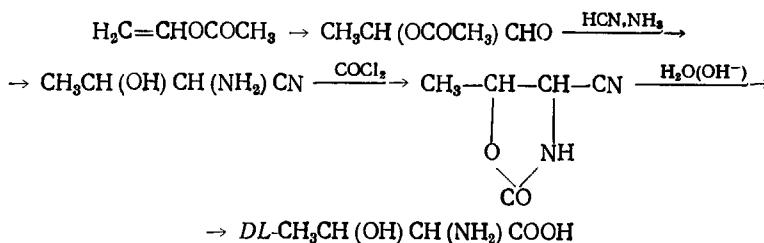


При $R=CH_3$ и $R'=H$ таким образом был получен аланин⁸⁰

DL-Глутаминовую кислоту с выходом 88% можно получить из диметилацетала, получаемого гидроформилированием метилакрилата в присутствии метанола¹³³.

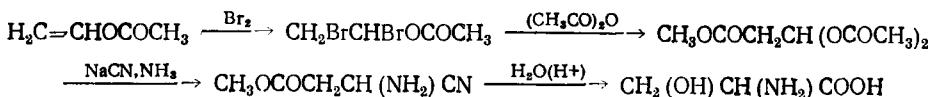


Описан интересный синтез треонина, в котором исходят из α -ацетоксипропионового альдегида, полученного оксосинтезом из винилацетата:



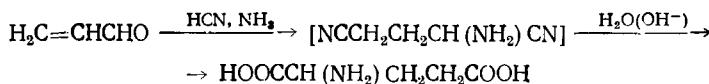
С выходом 30% получается смесь 91% *DL*-треонина и 9% *DL*-аллотреонина¹³⁴.

Диацетат α -ацетоксихусного альдегида может быть использован в синтезе *DL*-серина:

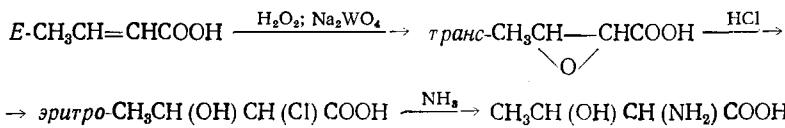


Выход *DL*-серина составляет 78%¹³⁵. Обработкой триацетата NaCN и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ можно получить *DL*-серин через гидантоин¹³⁶. Тем же способом была получена смесь *DL*-треонина и *DL*-аллотреонина из пропенил-ацетата с выходом 64%¹³⁵.

Циангидриновым синтезом получают из акролеина *DL*-глутаминовую кислоту:



Гомологи акролеина могут быть использованы для синтеза гомологов глутаминовой кислоты^{137–139}. Различные α -амино- β -оксикислоты получаются из α , β -ненасыщенных кислот через эпоксисоединения^{140–146}. Так, *E*-крутонаовая кислота дает *DL*-треонин¹⁴⁰:



Бромгидрин кротоновой кислоты может быть превращен в *DL*-треонин взаимодействием с уротропином¹⁴⁷ или фотохимическим аммонолизом¹⁴⁸.

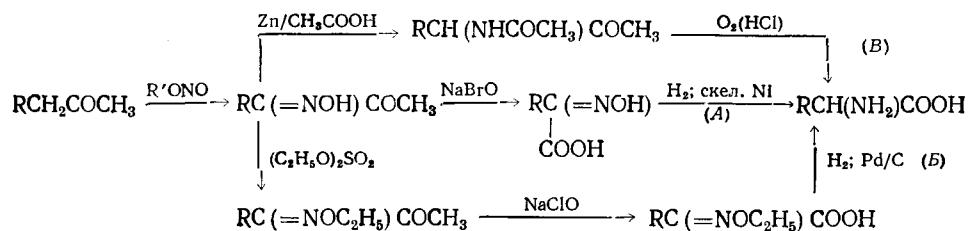
Эти исследования являются развитием метода Картера^{149, 150}.

Из кротоновой кислоты может быть получен также *DL*-метионин. Хлорангидрид кислоты под действием $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ и $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ превращается в эфир с одновременной миграцией двойной связи в β , α -положение, затем следуют присоединение CH_3SH , бромирование с помощью $\text{P}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4$, аминирование и гидролиз. Выход *DL*-метионина на кротоновую кислоту составляет 32,5%¹⁵¹.

Описан ряд промежуточных продуктов, образующихся при получении *DL*-серина из метилакрилата или из акрилонитрила^{152–155}. *DL*-глутаминовую кислоту с выходом 30% получают цианетилированием *N*-ациламиноацетонитрилов¹⁵⁶, а также 2-фенилоксазолона-5 (азлактона) с выходом 40%¹⁵⁷. Из отходов производства акрилонитрила окислительным аммонолизом пропилена после несложной обработки получают значительные количества β -аланина и *DL*-аспаргиновой кислоты¹⁵⁸. Присоединением эфиров дихлоруксусной кислоты к бутадиену получают эфиры α , β -дихлоргексеновой кислоты, которые аммонолизом, гидрированием и гидролизом превращают в *DL*-лизин^{159, 160}. Бутадиен был использован для синтеза лизина через нитропроизводные^{161–164}. Различные аминокислоты могут быть получены из полихлоралканов, образующихся при теломеризации этилена с CCl_4 ¹⁶⁵ или Cl_3COOH ¹⁶⁶.

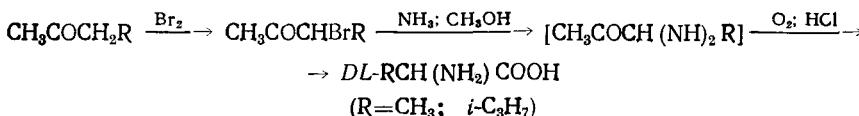
2. Из кетонов

Моноаминомонокарбоновые кислоты можно получать из метилалкил- (или аралкил) кетонов через α -оксиминокетоны несколькими путями:

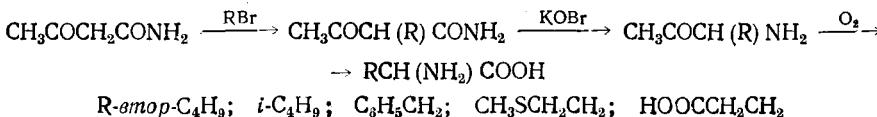


Были получены (указана: способ получения, значение R, в скобках выход, % на кетон): A, $C_6H_5CH_2$ (53)¹⁶⁷; B, $C_6H_5CH_2$ (40)^{168, 169}; B, $C_6H_5CH_2$ (—)¹⁷⁰; A, p - $CH_3OC_6H_4CH_2$ (46), A, 3,4- $CH_2O_2C_6H_3CH_2$ (45); A, C_6H_5 (44)¹⁷¹; B, CH_3 (15)^{168, 169, 172}, B, CH_3 (80, на оксим)^{170, 173}; B, i - C_3H_7 (31—34,4)^{168, 169, 172}, B, i - C_3H_7 (—)¹⁷⁰; B, $CH_3(CH_2)_3$ (51—63)¹⁷²; B, втор- C_4H_9 (—)^{170, 173}.

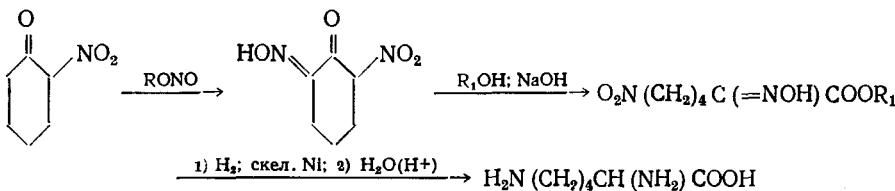
Кроме того, метиленовую группу в метилкетонах можно галоидировать, затем провести замену галоида на аминогруппу и окисление кислородом воздуха. Таким образом были получены *DL*-валин и *DL*-алаин¹⁷⁴:



Ацетилацетамид, получаемый из дикетена, служит исходным продуктом для получения разнообразных аминокислот^{175, 176}:

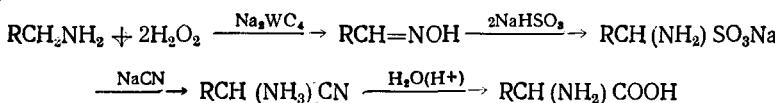


Реакция нитрозирования циклических кетонов используется в синтезе *DL*-лизина из циклогексанона^{177—179} и нитроциклогексанона^{180—184}.



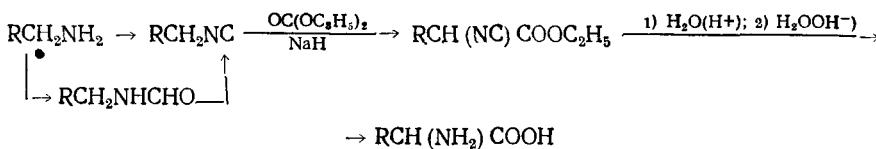
3. Карбоксилированием аминов

Несколько работ посвящено введению карбоксильной группы в молекулу амина:



По-видимому, при действии бисульфита промежуточно образуется $RCH(NHOH)SO_3Na$, который восстанавливается до амина избытком бисульфита. Были получены аланин, серин и фенилаланин с выходами 71, 68 и 75%, соответственно¹⁸⁵. Для получения аминокислот этим путем целесообразно использовать легкодоступные амины. Взаимодействием Na-соли сульфокислоты с KCN для введения карбоксильной группы было применено также в синтезе α -метил-ДОФА¹⁸⁶.

Проведено карбоксилирование изонитрилов, получаемых предварительно из аминов:



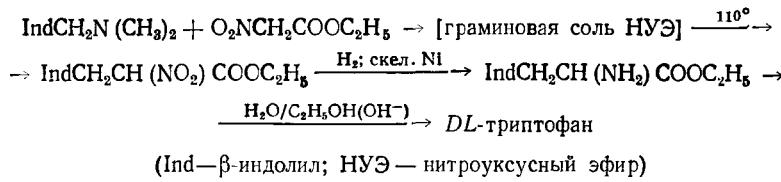
В качестве карбоксилирующего агента использовали диэтилкарбонат в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии NaH. Перечислены R и в скобках выход в %, считая на изонитрил: C_6H_5 (57); $4-CH_3OC_6H_4$ (54); $4-CH_3C_6H_4$ (51); $4-Cl-C_6H_4$ (56); $3,4-(CH_2O_2)C_6H_3$ (60); 2-фурил (55); H (32). Карбоксилирующими агентами могут служить диметилкарбонат, а также этиловый эфир хлормуравьиной кислоты или CO_2 в присутствии бутиллития. Условия проведения реакции с алифатическими аминами, за исключением метиламина, не найдены^{187, 188}. *DL*-Валин с выходом 46% был получен обработкой раствора изобутиламина в смеси диоксана и 35%-ной HCl 30%-ной перекисью водорода, с одновременным барботированием CO_2 при 30° в течение 1,5 часов. Аналогично был получен *DL*-аланин из этиламина¹⁸⁹. Реакцию прямого карбоксилирования аминов, в частности, метиламина с помощью муравьиной кислоты, формиатов или углекислого газа, проводят под действием γ - или УФ-облучения. Выходы невысоки¹⁹⁰.

4. Из эфиров нитроуксусной кислоты

Почти универсальным сырьем для получения α -аминокислот служат эфиры нитроуксусной кислоты O_2NCH_2COOR ($R=CH_3$ или C_2H_5), получаемые из нитрометана. Основой метода служит исключительная реакционноспособность метиленовой группы нитроуксусного эфира, обусловленная соседством нитро- и сложноэфирной групп. Нитроуксусный эфир содержит потенциальную группировку α -аминокислот; — в его молекулу вводят различные радикалы, а нитрогруппу затем восстанавливают в аминогруппу¹⁹¹.

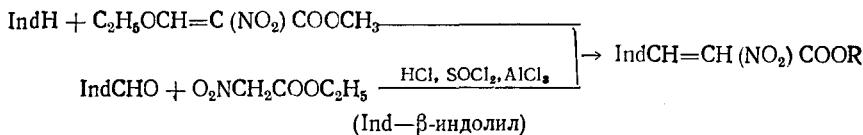
Обобщенная схема получения аминокислот из эфиров нитроуксусной кислоты была дана в 1969 г.³. Наиболее значительные работы последних лет относятся к синтезу триптофана и фенилаланина. Основное внимание в них уделено восстановлению промежуточно образующихся β -замещенных α -нитропропионатов и акрилатов.

Восстановление эфиров α -нитро- β -индолилпропионовой кислоты не представляет больших трудностей и гладко протекает как катализически¹⁹², так и электрохимически¹⁹³. α -Нитро- β -индолилпропионат, полученный нагреванием граминовой соли нитроуксусного эфира, после восстановления нитрогруппы и гидролиза дает *DL*-триптофан¹⁹⁴:



Восстановление ароматических производных α -нитроакриловой кислоты является более трудной задачей^{192, 195, 196}.

α -Нитро- β -индолилакрилаты были получены двумя путями: конденсацией индола с α -нитро- β -алкоксиакрилатами (без конденсирующих средств)^{195, 197}, а также конденсацией 3-индолальдегида с эфирами нитроуксусной кислоты в присутствии кислых катализаторов^{196, 198, 199}:

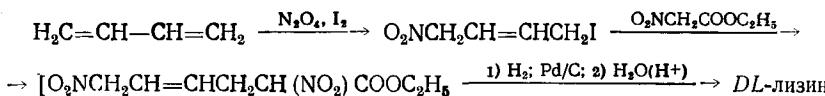


Применение щелочных катализаторов приводит в основном к N-окисям изоксазолинов²⁰⁰. Восстановление α -нитро- β -индолилакрилатов над скелетным Ni в спирте идет с сильным осмолением¹⁹⁶. Лучшие результаты получены с применением двух последовательных операций гидрирования: сначала над Pd-чернью, затем над скелетным Ni¹⁹⁵. На первой стадии происходит частичное (52%) превращение α -нитро- β -индолилакрилата в эфир α -нитро- β -индолилпропионовой кислоты, который затем легко гидрируется в эфир триптофана. Наряду с катализитическим разработан метод электрохимического восстановления α -нитро- β -индолилакрилата в водно-спиртовых и водно-диоксановых смесях, при pH 1—3 на металлах с высоким перенапряжением водорода. Выход *DL*-триптофана достигает 60%^{201, 202}. Особенности электровосстановления были выяснены с помощью метода полярографии и электролиза при контролируемом потенциале. Оказалось, что электровосстановление, как и катализитическое, происходит ступенчато, однако насыщенный нитроэфир не образуется; главным промежуточным продуктом восстановления является оксим^{203, 204}. Недостаточно высокий выход целевого продукта объясняется неустойчивостью оксима, а также исходного α -нитро- β -индолилакрилата и других промежуточных продуктов в кислой среде¹⁹³.

Электровосстановление α -нитрокоричного эфира приводит к 65%-ному выходу *DL*-фенилаланина. Более высоких выходов получить не удалось, также из-за неустойчивости исходного эфира и промежуточных продуктов в условиях эксперимента^{193, 205, 206}.

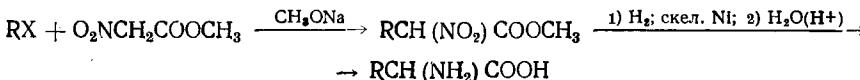
Катализитическое восстановление фенилнитроакрилатов было осуществлено в спиртовых растворах²⁰⁷, процесс, однако, может осложняться присоединением спирта по двойной связи и другими побочными реакциями^{208—211}. В то же время β -изопропил-; β , β -диметил-; β -метил- β -этил- α -нитроакрилаты гидрируются над скелетным Ni в метаноле, давая, соответственно, *DL*-лейцин, *DL*-валин и *DL*-изолейцин^{212, 213}. Здесь, по-видимому, играют роль пространственные факторы и скорость гидрирования превосходит скорость присоединения метанола²¹².

Нитроуксусный эфир был использован для синтеза *DL*-лизина из бутадиена:



Выходы на стадии конденсации ~20%, восстановления ~70%^{161—164}.

Ряд аминокислот получен С-алкилированием метилового эфира нитроуксусной кислоты галоидными производными в аprotонных диполярных растворителях по схеме:



Получающиеся нитроэфиры выделяют в виде кристаллических аммониевых солей, гидрируют 1 час при 20° и 3—3,5 atm и гидролизуют продукт 6N HCl^{214, 215}. Таким образом получены (выходы указаны на нитроуксусный эфир): *DL*-аспарагиновая кислота, 55% (90%²¹⁵); *DL*-глутаминовая кислота 73,5% (83%²¹⁵); *DL*-аланин 63%; *DL*-валин 13,5%; *DL*-фенилаланин 40%; *DL*- α , γ -диаминомасляная кислота 3,8%; *DL*-орнитин 18,5%; *DL*-лизин 12%.

На основе нитроуксусного эфира разработаны методы синтеза γ -аминокислот, некоторые из них оказывают успокаивающее действие на нервную систему²¹⁶.

5. Из жирных, ароматических и гетероциклических соединений и аминокислот

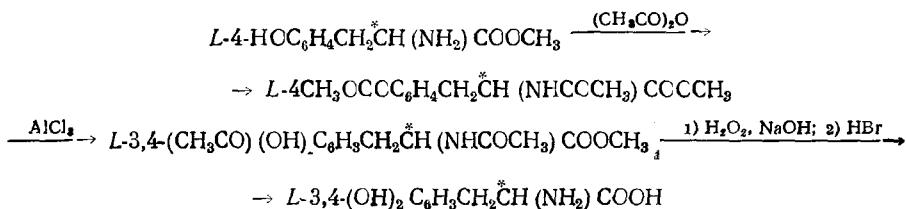
Новый метод получения α -аминокислот из карбоновых кислот в одну стадию заключается в аминировании α -литиированных литиевых солей О-алкилгидроксиламинами в гексаметаполе при -15° :



Выходы фенилглицина и валина достигают 55,5 и 33,9% при превращении исходной кислоты 32,8%. Наилучшие результаты дает О-метилгидроксиламин²¹⁷.

DL-ДОФА получают гидролизом 5-(3,4-изопропилидендиоксибензил)-гидантоина, синтез которого проводят в 5 стадий из 4-метилпирокатехина²¹⁸. Из цианмасляного альдегида гидантоиновым синтезом с последующим гидрированием и гидролизом был получен лизин^{219, 220}. Ряд работ освещает детали проведения гидролиза гидантоинов различных аминокислот. Гидролиз проводят, как правило, в щелочных условиях в автоклаве, с периодическим сбросом избыточного давления^{74, 75, 221-223}. Предложен ряд других усовершенствований циангидринового синтеза^{224, 225}.

Гидроксилирование ароматического ядра применяется для синтеза гидроксилсодержащих аминокислот. Так, *L*-ДОФА с общим выходом $\sim 50\%$ получают из метилового эфира *N*-ацетил-*L*-тирофена²²⁶.



Гидроксилированием метилового эфира *N*-ацил-*L*-тирофена с помощью перекиси бензоила получают *L*-ДОФА с общим выходом $\sim 35\%$ ^{227, 228}.

Гидроксильную группу в молекулу *N*-ацил-*L*-тирофена вводили реакцией с кислородом воздуха в присутствии Fe^{2+} и ендиольных соединений (аскорбиновой кислоты)²²⁹. Пролин реагирует с кислородом воздуха в водных растворах при облучении УФ- или видимым светом в присутствии полупроводниковых окислов и сульфидов металлов. При этом за 1,5 часа происходит превращение в оксипролин с выходом 52%²³⁰.

Предложены способы хлорирования^{231, 232} ω -бензоиламинокарбоновой кислоты, аммонолиза полученных хлорпроизводных²³³ и последующего гидролиза^{234, 235}, приводящие к *DL*-лизину. Подробно эти реакции были рассмотрены в обзоре¹⁹⁴. Предшественниками лизина могут служить производные диамино-пимелиновой кислоты. Так, диамид α -циан-пимелиновой кислоты был превращен в *DL*-лизин перегруппировкой Гофмана с последующим гидролизом²³⁶.

Ряд довольно сложных реакций позволяет превратить фурфурол в *DL*-глутаминовую кислоту^{237, 238}. Глутаминовая кислота может служить исходным для получения других аминокислот. Так, из *L*-глутаминовой кислоты можно получить *L*-пролин и *N*-метил-*L*-пролин²³⁹.

Оптически активный орнитин (*D* или *L*) можно получить из оптически активной глутаминовой кислоты (*D* или *L*) в 7 стадий, с общим выходом 40%²⁴⁰. В свою очередь, каждая из оптически активных форм

орнитина может служить сырьем для получения *L*- и *D*-пролина^{241, 242}, а из *L*-орнитина фактически в одну стадию можно получить *L*-аргинин^{243, 244}. *DL*-серин и его производные используют для синтеза *DL*-цистина²⁴⁵⁻²⁴⁸. *L*-Тирозин может быть превращен в *L*-фенилаланин восстановлением О-тозилата^{249, 250}.

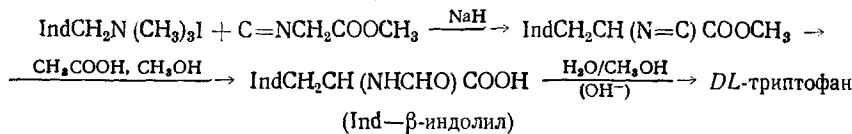
6. Из простых газов

В связи с проблемой химической эволюции и происхождения жизни на Земле с 1953 г. были начаты эксперименты по абиогенному синтезу аминокислот в условиях моделирующих «первичную атмосферу Земли». Было показано, что аминокислоты сравнительно легко образуются из смесей газов CH_4 — H_2O — NH_3 в присутствии водорода или без него, под воздействием различных физических факторов. Таковыми могут быть электрические разряды, облучение видимым и УФ-светом, а также жесткими ионизирующими излучениями, нагревание, ультразвуковые волны. В многочисленных опытах было получено 12 из 20 природных аминокислот, предложены различные механизмы их образования из газовых смесей и некоторых других простых соединений, синтез которых мог бы предварительно осуществляться в тех же условиях²⁵¹⁻²⁵⁶. Во всех известных экспериментах такого рода выходы аминокислот чрезвычайно низки²⁵¹. Однако недавно запатентован способ, по которому смесь CH_4 , C_2H_6 , NH_3 и H_2O в аргоне подвергается действию ударной волны и охлаждению быстрым расширением. При этом с 36%-ной конверсией по NH_3 образуется смесь глицина, аланина, валина и лейцина²⁵⁷.

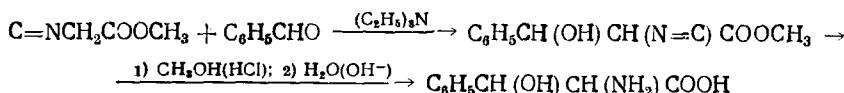
7. Из производных глицина

a. На основе эфиров изоциануксусной кислоты

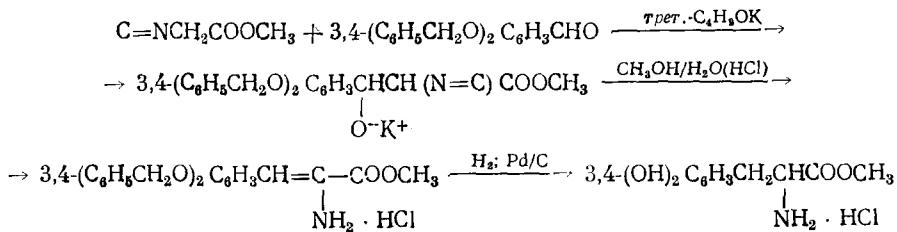
Известный способ алкилирования α -N-ациламиномалонового эфира был использован для синтеза триптофана^{258, 259}, лизина²⁶⁰ и глутаминовой кислоты²⁶¹. Подобным же образом изоциануксусный эфир может быть превращен алкилированием в высшие гомологи. Изоцианогруппу затем переводят в формиламиногруппу и после гидролиза получают аминокислоту. Таким образом получен *DL*-триптофан с общим выходом 49%²⁶²:



Реакцию изоциануксусного эфира с галоидными алкилами или тозилатами на стадииmonoалкилирования остановить не удается²⁶³. Взаимодействием изоцианоацетатов с альдегидами можно получить α -амино- β -оксикислоты²⁶⁴:



Тем же путем был получен метиловый эфир *DL*-ДОФА с выходом 83% из метилизоцианоацетата и дубензилового эфира 3,4-диоксибензальдегида:



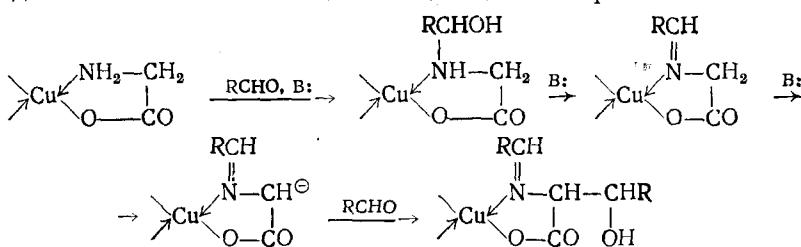
В реакции могут быть использованы 3,4-метилендиокси- и 3,4-диметоксибензальдегиды. В этом случае, после обработки изонитрильной группы и гидрирования, удаляют метиленовую или метильные группы с помощью BBr_3 .²⁶⁵ В этой работе имеется ссылка на возможность получения таким способом разнообразных аминокислот. Предложен частичный асимметрический синтез α -метил-ДОФА, применяемого как гипотенсивное средство, С-алкилированием эфиров α -изоцианпропионовой кислоты с оптически активными спиртами.²⁶⁶

Осуществлен синтез кремний- и оловосодержащих аминокислот из этилового эфира *N,N*-бис(trimетилсилил) глицина и соответствующих галоидных алкилов; при реакции с карбонильными соединениями образуются α -амино- β -оксикислоты²⁶⁷.

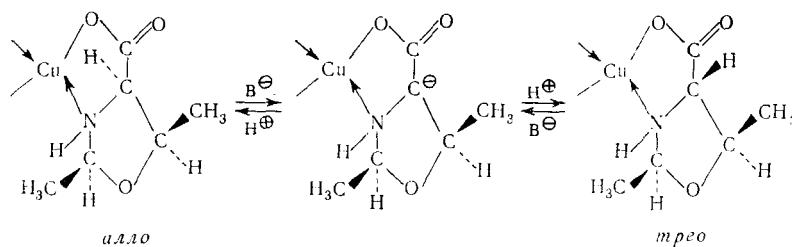
На-производное этого эфира было использовано для синтеза 6-нитро-2-аминокапроновой кислоты, используемого в пептидном синтезе в качестве защищенного производного лизина²⁶⁸.

6. На основе комплексно связанного глицина

Алкилирование комплексов глицина альдегидами и некоторыми кетонами позволяет получить ряд α -амино- β -оксикислот²⁶⁹⁻²⁷⁷. Типичной является реакция Акабори, дающая в одну стадию треонин с избытком *treo*-формы⁵². Исследование механизма реакции показало, что промежуточной реакционноспособной частицей, по-видимому, является комплексно связанное с медью шиффово основание аминокислоты и альдегида, обладающее С—Н кислотностью, достаточной для образования в щелочной среде карбаниона и его дальнейших превращений²⁷⁸⁻²⁸⁰. Взаимодействие глицинатом меди с альдегидами протекает по схеме:

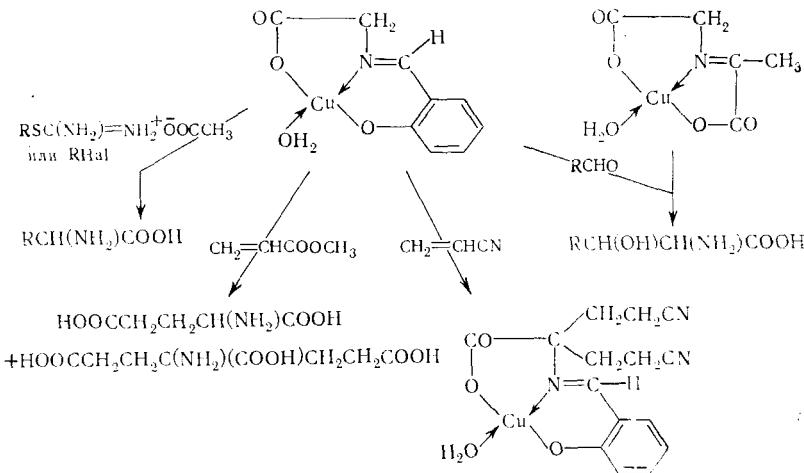


Рентгеноструктурное исследование кристаллического треонината меди — $C_{12}H_{20}O_6N_2Cu \cdot 2H_2O$, показало, что комплекс имеет тетрациклическую структуру, в которой два пятичленных цикла образованы связями аминокислоты с медью и еще два оксазолиновых цикла — внутримолекулярным нуклеофильным присоединением алcoxильного иона по двойной связи $C=N$ ^{281, 282}. Менее затрудненная конфигурация заместителей в комплексе соответствует *treo*-форме, что и определяет стерическую направленность реакции Акабори, а также превращение комплекса *allo*-формы в *treo*-форму в щелочной среде^{57, 58, 278}.



Таким образом, кроме участия в синтезе, альдегид в реакции Акабори выполняет роль, которую в процессах алкилирования, катализируемыми пиридоксальзависимыми ферментами выполняет молекула пиридоксала^{283, 284}.

При развитии этих работ были найдены химические системы, которые не только моделировали некоторые стороны ферментативных реакций, но и осуществляли процессы, не проходящие в живом организме. Этими системами были комплексы шиффовых оснований салицилового альдегида и аминокислот с ионами переходных металлов. Салициловый альдегид играет в них роль пиридоксала, предотвращая алкилирование по азоту²⁸⁵ и увеличивая реакционную способность C—H-связи аминокислоты, а ион металла, кроме того, придает системе жесткость, обеспечивающую в природе белком фермента. Это сделало возможным осуществление с этими системами асимметрического синтеза²⁸⁶. Использование салицилового альдегида^{283, 284, 287–289} и пировиноградной кислоты^{279, 280, 289, 291} позволило осуществить в мягких условиях синтез треонина и других α -амино- β -оксикислот. Кроме того, взаимодействием салицилиден- и пирувилиденглицинатов меди с альдегидами удалось проалкилировать метиленовую группу глицина галоидными алкилами²⁸⁸ и акрилонитрилом²⁸⁵. Алкилирование комплексно связанного глицина представлено на схеме:



Наиболее полно изучена реакция с альдегидами. Алкилирование салицилиденглицината меди альдегидами проводили в воде при $\sim 25^\circ$ и pH 7,0–8,0. Таким образом получены следующие аминокислоты (даны: в скобках выход в % и соотношение *treo*- и *эрритро*-форм): тре-

онин (89, 31—34/66—69); фенилсерин (45, 79—84/21—26); оксиаспаригиновая кислота (51, 64/36); серин (2,6;—) ²⁸³. Реакцию пирувилиденглицинатом меди с альдегидами проводили в атмосфере азота, в воде или метаноле при 25—30° в умеренно-щелочной среде. Этим путем получено более десятка алифатических, ароматических и гетероциклических α -амино- β -оксикислот, в том числе серин, треонин, β -оксилейцин и β -окси- β -фенилаланин с выходами 28, 82, 75 и 67% соответственно ^{179, 280}.

Алкилирование салицилиденглицинатом меди галоидными алкилами проводят в ДМФ при 65°, в присутствии KOH. В результате с невысокими выходами были получены аланин, валин, лейцин, изолейцин (следы), фенилаланин и аспарагиновая кислота ²⁸³. Особенно хорошие результаты дает алкилирование салицилиденглицинатом меди (II) или кобальта (II) тиурониевыми солями общей формулы $RSC(NH_2)=NH_2^+CH_3COO^-$ в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Выход фенилаланина, аспарагиновой и глутаминовой кислот по этому методу составляет 50—60% ²⁹².

При взаимодействии салицилиденглицинатом меди с метилакрилатом в воде, при 35° и pH 11,4 за 15 мин. образуется 46% глутаминовой кислоты, 17% 4-амино-4-карбоксимимелиновой кислоты и остается 35% непрореагировавшего глицина. При использовании пирувилиденглицинатом получаются близкие результаты, однако возрастает доля побочных процессов (дезаминирование, декарбоксилирование) ^{284, 289}. Приведенные данные показывают, что применения комплексные соединения глицина, можно не только моделировать природные процессы, но и осуществлять процессы, не происходящие в природе, что открывает новые пути синтеза аминокислот.

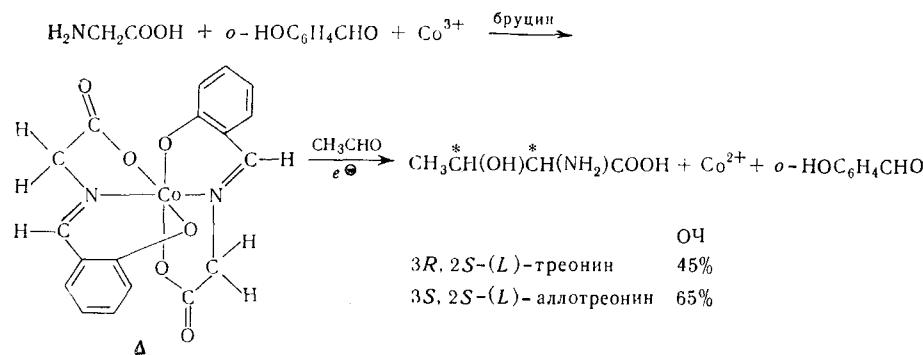
Для С-алкилирования глицина акрилонитрилом, ацетальдегидом и метакрилатом можно использовать также инертные октаэдрические комплексы Co^{III} типа *бис*-[N-салицилиденглицинато]кобальтата натрия, обладающие достаточной С—Н кислотностью.

Образующиеся инертные комплексы продуктов реакции легко восстанавливаются электрохимически до лабильных комплексов двухвалентного кобальта, которые диссоциируют на аминокислоты, салициловый альдегид и Co^{2+} . Эта смесь разделяется с помощью ионообменных смол. Существенным преимуществом комплексов Co^{III} является отсутствие побочных процессов (бисалкилирования, алкилирования по азоту) при реакции с метилакрилатом. В результате получается глутаминовая кислота в одну стадию и с хорошим выходом ^{293, 294}.

Комплексы Co^{3+} интересны еще и в том отношении, что они обладают диссимметрией, обусловленной жесткой фиксацией лигандов в октаэдре, а также асимметрией самих лигандов. Принципиальная возможность использования диссимметрических смешанных комплексов Co^{3+} для асимметрического синтеза аминокислот была показана на примере синтеза треонина (асимметрический выход 8%) ²⁹⁵ и аланина (асимметрический выход 14%) ²⁹⁶. Эти синтезы подробно рассмотрены в книге Моррисона ²⁹⁷. Наличие стереоселективности в реакциях комплексов Co^{3+} с шиффовыми основаниями глицина позволили использовать их для асимметрического синтеза аминокислот, т. е., по существу, для моделирования стереоспецифичности природных ферментов. Для этого *бис*-[N-салицилиденаминоацидато]кобальтат калия был расщеплен на оптические антиподы, абсолютная конфигурация которых была установлена на основании изучения спектров кругового диахромизма, ПМР и реакционной способности ²⁹⁸.

При взаимодействии Δ (—530) или Λ (+530) изомеров *бис*-[N-салицилиденглицинато]кобальтата калия с ацетальдегидом (вода, pH 11,2,

соотношение ацетильдегид/комплекс=100:1, температура 12°, время 6 час.) реакция протекает стереоспецифически, с образованием *S*(*L*)- или *R*(*D*)-треонина соответственно.

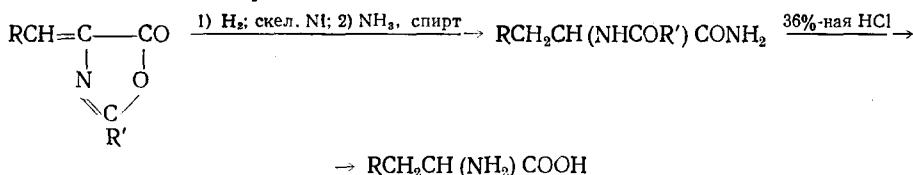


Общий выход составляет 86%, соотношение *treo*:*алло*=1,25²⁸⁶.

Замена в одном из лигандов комплекса Δ -абсолютной конфигурации остатка глицина на остаток *S*-валина, позволяет получать *S*-треонин с асимметрическим выходом, достигающим 82%²⁹⁸. Если учесть синтетические возможности этих комплексов^{293, 294} и ряд работ по изучению их свойств²⁹⁸⁻³⁰⁰, то такой подход к проблеме асимметрического синтеза аминокислот может оказаться весьма плодотворным.

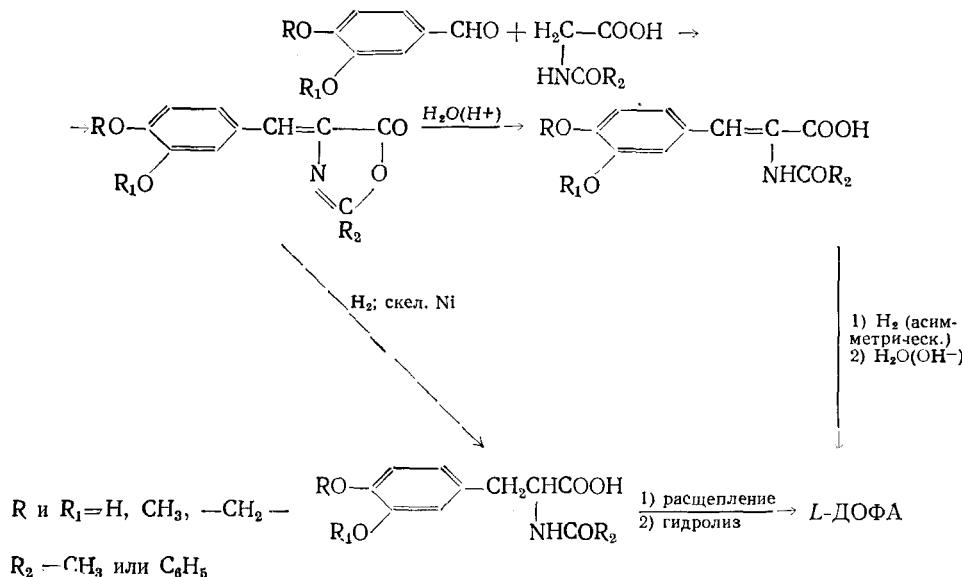
в. На основе *N*-ацилглицинов

N-Ацилглицины в качестве соединений, содержащих α -аминокислотный фрагмент, применяются для синтеза аминокислот азлактонным методом. В классическом варианте азлактоны получают взаимодействием ацилглицина с ароматическими альдегидами в присутствии уксусного ангидрида. Гидролизом или алкоголизом азлактона получают α -ациламиноакриловую кислоту или ее эфир, последующие восстановление и гидролиз приводят к аминокислоте⁸¹. Позднее было показано, что реакцию можно проводить также с алифатическими альдегидами и кетонами³⁰¹. Оказалось возможным осуществить каталитическое восстановление азлактона в щелочной среде, минуя стадию их превращения в α -ациламиноакриловые кислоты. Получающиеся амида α -ациламинокислот гладко гидролизуются до α -аминокислот:



Таким образом получены (в скобках выход в % дан на азлактон): фенилаланин (84); тирозин (78); 3,4-диметоксифенилаланин (64); 3-метокси-4-оксифенилаланин (46,5); валин (75); изолейцин (62); лейцин (54); а также некоторые другие аминокислоты³⁰². При восстановлении азлактона водородом, получаемым при каталитическом разложении HCOOH , были получены *N*-ациламинокислоты (фенилаланин, триптофан, валин) с выходом 85—93%³⁰³. Применение метода для синтеза цистина³⁰⁴ и гистидина³⁰⁵ также дает хорошие результаты. Для синтеза *L*-ДОФА азлактонным методом были использованы 3-метокси-4-окси-

³⁰⁶⁻³⁰⁹, 3,4-диокси-³¹⁰, 3,4-диметокси-^{311, 312} и 3,4-метилендиоксибензальдегиды³¹³. Соответствующие азлактоны могут быть превращены в *L*-ДОФА двумя путями. Первый путь заключается в катализитическом^{306, 310} или электрохимическом³⁰⁹ восстановлении азлактона с последующим оптическим расщеплением β -арилзамещенных N-ацилаланинов — предшественников ДОФА энзиматически³⁰⁹, через диастереомерные соли с кислыми^{306-308, 311-313, 315} или щелочными^{306-308, 311-313, 315} агентами, а также избирательной кристаллизацией³¹⁶⁻³¹⁸. Гидролиз соответствующих *L*-изомеров приводит к *L*-ДОФА.



Второй путь — гидролиз азлактона с последующим асимметрическим катализитическим гидрированием образующихся N-ациламиноакрилатов в присутствии гомогенных диссимметрических фосфин-родиевых катализаторов. Этот новый метод асимметрического синтеза, по-видимому, может быть использован для промышленного производства оптически активных аминокислот из ненасыщенных предшественников³¹⁹.

IV. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ

1. Гомогенное асимметрическое гидрирование

Катализитическое гидрирование непредельных предшественников аминокислот с помощью диссимметрических катализаторов имеет очевидные преимущества перед синтезом с применением хиральных агентов, индуцирующих возникновение нового асимметрического центра — экономию дефицитного оптически активного исходного материала, простоту выполнения операций, минимальное количество побочных реакций. До недавнего времени исследования в этой области касались модификации гетерогенных металлических катализаторов с целью придания им стереоспецифичности различными хиральными агентами. При гидрировании на таких катализаторах, как правило, наблюдается невысокая степень асимметрического синтеза, иногда получаются плохо воспроизводимые результаты^{297, 320-323}.

Новый плодотворный подход к этой проблеме стал возможным благодаря двум достижениям последнего десятилетия: открытию гомоген-

ного катализитического гидрирования олефинов с помощью комплексов родия (I) с фосфиновыми лигандами³²⁴ и разработке путей синтеза хиральных фосфинов^{325, 326}. Применение комплексов родия с хиральными фосфинами в качестве гомогенных катализаторов для гидрирования N-ациламиноакриловых кислот позволило осуществить асимметрический синтез α -аминокислот с высокой степенью стереоспецифичности^{120, 319, 327, 328} и хорошими выходами. Влияние структуры и оптической чистоты (ОЧ) хирального фосфина, а также условий гидрирования на стереоспецифичность катализатора было изучено Ноулсом, Сабацким и Виньяром^{120, 327}.

Результаты приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2⁸²

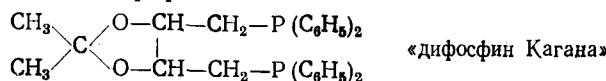
**Субстраты: I—3-(CH₃O), 4-(OH)C₆H₃CH=C(NHCOC₆H₅)COOH
II—3-(CH₃O), 4-(CH₃OCO)C₆H₃CH=C(NHCOCH₃)COOH**

Субстрат	Фосфин $R_1-P(R_2)_2$				Продукт оч., %
	R_1	R_2	R_3	ОЧ, %	
I	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	80	1 ^б
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	<i>t</i> -C ₃ H ₇	80	1 ^б
	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>t</i> -C ₃ H ₇	90	28 ^б
	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	90	28 ^б
	C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₆ H ₅	75	32 ^б
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	95	58 ^а
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	CH ₃	95	87 ^в
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	CH ₃	95	90 ^г
II	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇	95	20 ^б
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₅	95	55 ^а
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	CH ₃	90	77 ^д
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	CH ₃	95	85 ^в
	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	CH ₃	95	87 ^г

^a Метанол, 5 атм., 50°, с 1 эквивалентом NaOH, соотношение субстрат/катализатор 3000:1; ^b метанол, 5 атм., 25°; ^c 95%-ный этанол, 500 мм Н₂; ^g как в пункте ^b, пропанол-2; ^d как в пункте ^a, вместо 1 эквивалента NaOH—0,05% триэтиламина.

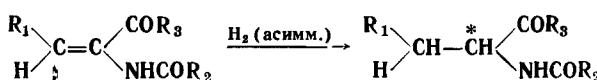
Из табл. 2 видно, что применение *o*-анизилметилциклогексилфосфина 95%-ной ОЧ приводит к получению продукта с ОЧ 85—90%, т. е. достигается почти полная стереоселективность. С помощью однократной перекристаллизации может быть получен оптически чистый энантиомер.

Ацильные производные α -аминокислот $S-(L)$ -ряда получаются при использовании Θ -фосфин-родиевых катализаторов. Применение катализаторов с Θ -фосфином способствует образованию аминокислот не-природного $R-(D)$ -ряда^{120, 319}. Каган и Даун изучили гидрирование ряда N -ациламиноакриловых кислот с катализатором на основе — *бис*-фосфинпроизводного природной Θ -винной кислоты^{319, 328}.



Данные по асимметрическому гидрированию производных N-ациламиноакриловых кислот с применением гомогенных родиевых катализаторов

ТАБЛИЦА 3



Радикалы			Катали-затор	Соотн. субстр. Rh	Химич. выход, %	ОЧ, %	Конфи-гура-ция	Ссылки на литературу
X ₁	R ₂	R ₃						
C ₆ H ₅	CH ₃	OH	A	0,05 ^a	—	85	S(L)	120
C ₆ H ₅	CH ₃	OH	B	30	80	72	R(D)	319, 328
C ₆ H ₅	CH ₃	OH	B	100	86	70	R(D)	319
C ₆ H ₅	CH ₃	OH	B	540	95	72	R(D)	319
C ₆ H ₅	CH ₃	OCH ₃	B	150	90	55	R(D)	319
C ₆ H ₅	CH ₃	OH ₂	B	75	72	71	R(D)	319
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OH	A	0,05 ^a	—	85	S(L)	120
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	OH	B	200	96	65	R(D)	319
3-(CH ₃ O)-4-(CH ₃ OCO)C ₆ H ₃	CH ₃	OH	A	0,05 ^a	—	88	S(L)	327
3-(CH ₃ O)-4(OH)C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	OH	A	0,05 ^a	—	90	S(L)	327
3, 4-CH ₂ O ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	OH	B	50	95	79	R(D)	319
p-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	OH	A	0,05 ^a	—	77	S(L)	120
p-HO-C ₆ H ₄	CH ₃	OH	B	100	92	80	R(D)	319
p-HO-C ₆ H ₄	CH ₃	OH	B	80	95	62	R(D)	319
N-Ac-Ind	CH ₃	OH	A	0,05 ^a	—	80	S(L)	120
H	CH ₃	OH	A	0,05 ^a	—	60	S(L)	120
H	CH ₃	OH	B	—	—	68	R(D)	328
<i>t</i> -C ₈ H ₇	C ₆ H ₅	OH	B	75	98	22	R(D)	319

^a Количество металла дано в %.

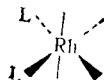
ров на основе Θ -*o*-анизилметилциклогексилфосфина (A) и Θ -дифосфина Кагана (Б) суммированы табл. 3.

Как видно из табл. 3, гидрирование ароматических систем с хиральными фосфин-родиевыми катализаторами приводит к N-ациламинопроизводным *L*-фенилаланина, *L*-3-3,4-диоксифенилаланина, *L*-триптофана с высоким оптическим выходом. На основании проведенных исследований был разработан способ получения *L*-ДОФА из 3-метокси-4-оксибензальдегида (ванилина) и налажено опытное производство¹²⁰⁻¹²². Результаты, полученные с производными алифатических аминокислот, более скромные, однако ограниченное число изученных объектов не позволяет пока делать определенные выводы. В принятых условиях 2-метил-4-бензаль-оксазолон и 5-бензальгидантон не гидрируются, хотя катализатор сохраняет свою активность³¹⁹. Это несколько неожиданный факт, так как азлактоны (стр. 1592) способны восстанавливаться в присутствии гетерогенных катализаторов до амидов N-ациламинокислот³⁰².

Что касается сравнительной характеристики катализаторов, то обе рассмотренные системы обладают высокой стереоселективностью, хотя катализатор Б дает лучшие оптические выходы с N-ацетильными производными, в то время как для А замена ацетильной группы на бензильную не влияет на стереоселективность^{120, 319}.

Катализаторы для асимметрического гомогенного гидрирования могут быть получены смешением $[\text{Rh}(1,5\text{-гексадиен})\text{Cl}]_2$ или $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с двумя молекулами хирального лиганда с кратким предварительным гидрированием¹²⁰. Наиболее удобной исходной формой являются устойчивые на воздухе твердые производные типа $[\text{Rh}(\text{диен})\text{L}_2]^+\text{BF}_4^-$, которые легко адсорбируют водород, давая активный катализатор. Послед-

ний, по-видимому, имеет октаэдрическую структуру с двумя прочными фосфиновыми связями. На оставшихся четырех координационных местах находятся в динамическом равновесии водород, субстрат, раствори-

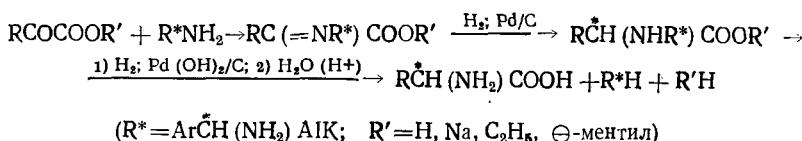


тель и продукт реакции. В комплексе такого типа происходит стереоспецифический (*цик*-присоединение) внутримолекулярный перенос водорода на олефиновую двойную связь с образованием насыщенного соединения. Если соотношение фосфин/Rh > 2, то комплекс теряет катализическую активность. Вероятно, связь родия с большим количеством молекул фосфина препятствует одновременной координации с олефином³¹⁹. Для высокой стереоспецифичности гидрирования первостепенное значение имеет структурное соответствие субстрат — лиганд. В катализаторе на основе *o*-анизилметилциклогексилфосфина повышению степени стереоселективности гидрирования способствует метоксильная группа, образующая с ациламиногруппой водородную связь, которая фиксирует взаимное расположение субстрат — лиганд в реакционном комплексе. Кроме того, метоксильная группа, будучи плохим лигандом, не образует прочной связи с металлом и не нарушает его координации с другими реагирующими молекулами³²⁰. Высокая стереоспецифичность катализатора на основе дифосфина Кагана обусловливается координационной жесткостью хелата дифосфина с родием, которая увеличивается за счет *транс*-конфигурации ацетонидного цикла³¹⁹.

Катализическая система Rh^I-неоментилдифенилфосфин (на основе природного Θ -ментола) была применена для гидрирования *E*- β -метилкоричной кислоты. В результате получена с оптической чистотой 61% и химическим выходом 80% Θ -метилгидрокоричная кислота³²⁹. Использование этого катализатора для гидрирования ациламиноакриловых кислот было бы интересно, поскольку отмечено благоприятное влияние енамидной группы в субстрате на стерический ход реакции³¹⁹.

2. Метод асимметрической индукции*

Наиболее широкие исследования асимметрического синтеза аминокислот восстановительным переаминированием кетокислот, с последующим гидрогенолизом выполнены Хиски и Нортропом^{330, 331} и Харадой с сотр.³³²⁻³³⁷:

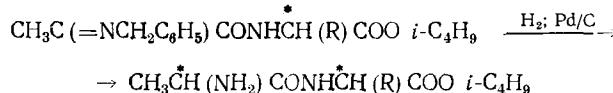


Таким образом были получены (указаны R и ОЧ, %): CH₃, 40—80; C₂H₅³²⁻⁴², *i*-C₃H₇, 28; C₆H₅—CH₂, 5—14; C₆H₅, 24—30; HOOC—CH₂, 45—58; HOOC—CH₂CH₂, 6—56. Конфигурация вновь возникающего асимметрического центра соответствует конфигурации применяемого хирального амина. Обе группы исследователей применяли различные методы обработки и выделения продуктов, поэтому их результаты, в общем

* Новый вид асимметрической индукции — синтез хиральных α -аминокислот с помощью диссимметрических комплексов Co^{III} рассмотрен в разделе, посвященном синтезам на основе комплексно связанных глицина.

сопоставимые, несколько разнятся. Результаты этих работ подробно обсуждены в обзорах^{297, 320}. В работах последних лет сделаны попытки выяснить закономерности влияния на степень асимметрического синтеза в этих реакциях температуры³³⁸⁻³⁴⁰ и природы растворителя^{341, 342}.

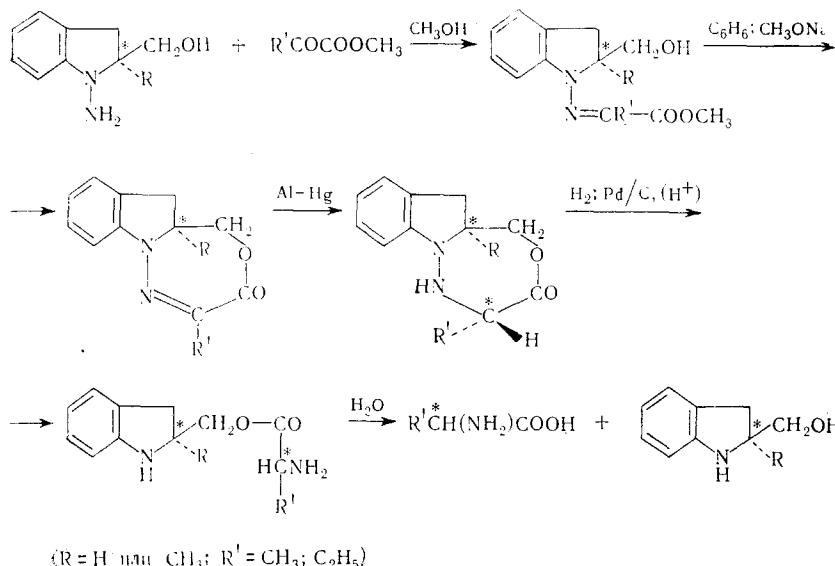
Тот же метод был применен для синтеза оптически активных дипептидов из эфиров азометиновых производных N -(α -кетоацил)- α -аминокислот.



Роль хирального агента здесь выполняет аминокислотный остаток, причем $S(L)$ -аминокислота индуцирует возникновение нового асимметрического центра $S(L)$ -конфигурации в том случае, когда радикал R больше, чем CH_3 ; указаны R и OCH_3 в %: CH_3 , 64; C_2H_5 , 42; $i\text{-C}_3\text{H}_7$, 32; $i\text{-C}_4\text{H}_9$, 39; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 25; $\text{CH}_2\text{COOC}_4\text{H}_9$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, 25; C_6H_5 , O ³⁴³.

Каталитическое гидрирование различных прохиральных субстратов, имеющих связи $\text{C}=\text{O}$; $\text{C}=\text{C}$ или $\text{C}=\text{N}$ в присутствии оптически активных оснований в различных растворителях приводит к очень низким оптическим выходам³⁴⁴. Восстановление двойной связи $\text{C}=\text{N}$ в шиффовых основаниях кетокислот с помощью NaBH_4 с последующим гидрогенолизом дает худшие результаты как по химическому, так и по асимметрическому выходу, чем каталитическое восстановление³⁴⁵. Почти во всех известных случаях оптическая чистота аминокислот (без дополнительной очистки) невысока. Недостаточная стереоспецифичность реакции не-энзиматического восстановительного переаминирования в этих примерах обусловлена, по-видимому, недостаточной жесткостью промежуточных гидрируемых соединений. Их конформация такова, что альтернативный подход водорода к прохиральному центру полностью не исключается, это приводит к частичному образованию аминокислоты противоположной конфигурации. Кроме того, безвозвратная потеря хирального агента снижает практическую ценность этого метода.

Асимметрический синтез α -аминокислот с хорошими химическими



выходами и высокой оптической чистотой был осуществлен Кори и сотр. ³⁴⁶⁻³⁴⁸. В качестве хиральных аминирующих агентов были использованы N-амино-2-оксиметил- и N-амино-2(α-оксиэтил)-индолины. Получающийся при реакции 2-оксиметилиндолин нитрозированием и восстановлением превращают в исходное N-аминоиндолиновое производное с незначительными потерями. Все использованные N-аминоиндолиновые производные имели S(—)-конфигурацию и индуцировали образование R(D)-конфигурации у нового асимметрического центра. Это объясняется тем, что жесткая конформация семичленного цикла в промежуточном гидразонолактоне обеспечивает подход водорода, формирующего новый асимметрический центр, в *cis*-положение по отношению к заместителю (водороду или метильной группе), находящемуся в α-положении к индолиновому азоту.

Результаты приведены в табл. 4.

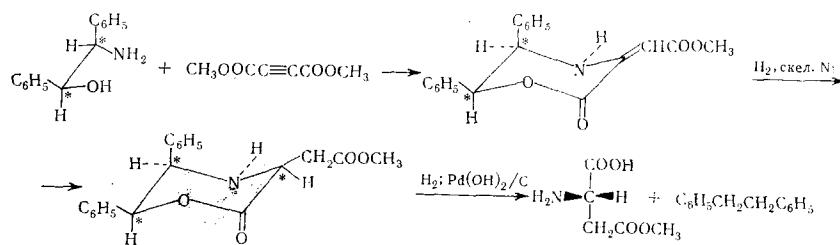
ТАБЛ. ИЦД 4^{347, 348}

Полученная аминокислота R(D)	Хиральный аминирующий агент S(—)							
	выход, %		выход, %		выход, %		выход, %	
	общий	оптич.	общий	оптич.	общий	оптич.	общий	оптич.
Аланин	67	78-82	50	75	52	96	41	92
α-NH ₂ -масляная к-та	47	85-90	—	—	55	97	41	96
Валин	—	—	—	—	15	97	—	—
Лейцин	—	—	—	—	54	99	—	—

Если применять перекристаллизованный гидразинолактон, то ОЧ получаемых аминокислот составляет $99 \pm 1\%$ для аланина и $98 \pm 2\%$ для α-аминомасляной кислоты ³⁴⁷.

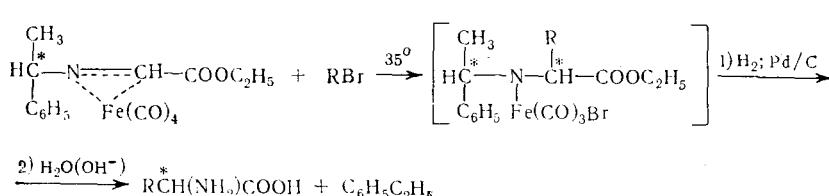
D-Аланин с ОЧ 40% и химическим выходом 10% был получен переаминированием этилового эфира пировиноградной кислоты хиральным N-аминоанабазином, который может быть регенерирован ^{349, 350}.

Практически полная стереоселективность была достигнута при гидрировании циклического соединения, полученного конденсацией эритро-(+)-1,2-дифенилэтаноламина и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты.

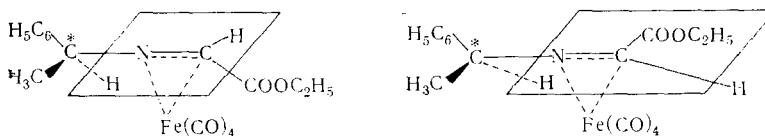


Стереоспецифичность гидрирования экзоциклической двойной связи определяется природой промежуточно образующегося цикла, в котором

создается различие в стерической затрудненности двух его поверхностей, а именно: аксиальная фенильная группа препятствует подходу водорода с аксиальной стороны. При гидрогенолизе восстановленного продукта был получен метиловый эфир *S*(*L*)-аспарагиновой кислоты с ОЧ 98% и почти количественным химическим выходом^{352, 353}. Высокая стереоспецифичность вследствие жесткой фиксации реакционного центра достигается при алкилировании галоидными алкилами π -комплексов этилового эфира α -метилбензилиминоглиоксиловой кислоты с нонакарбонилом железа:



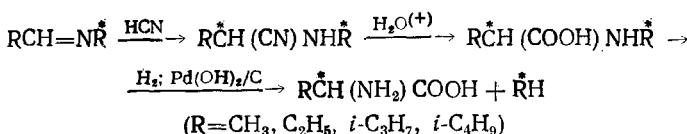
Перечислены R, химический выход, ОЧ, %: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 53, 77; $\alpha\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ 28, 95; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OOC---CH}_2$, 24, 78. При алкилировании комплексов иодистым метилом аланин не получается. Оптический выход уменьшается с повышением температуры; при 80° получен рацемат фенилаланина с химическим выходом 100%. Для каждого из энантиомерных иминов получается пара диастереомерных комплексов в соотношении 1:9.



Комплексы, полученные из *D*-имина

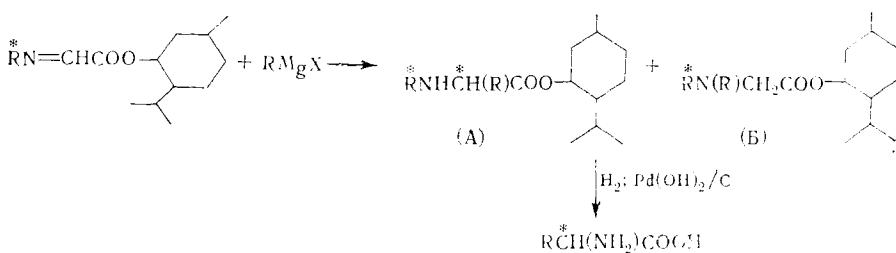
Если в реакцию берут образующийся в избытке диастереомер, то из *D*-имина получают *L*-аминокислоту и наоборот³⁵⁴.

Хиральные арилалкиламины были использованы в качестве аминирующих агентов еще в ряде реакций, однако ОЧ получающихся аминокислот, как правило, невысока. Так, оптически активные аминокислоты были получены присоединением цианистого водорода³⁵⁵ или бензилцианида³⁵⁶ к азометиновым соединениям, полученным из альдегидов и хиральных аминов:



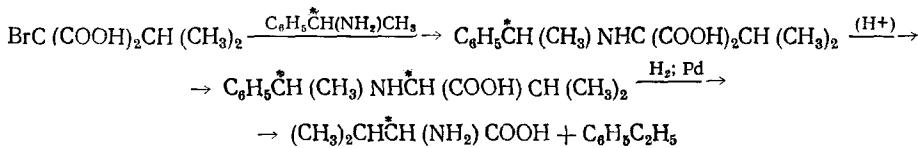
Химические выходы аминокислот составляют 9—58%³⁵⁵ и 15—57%³⁵⁶ ОЧ: 22—58%³⁵⁵; 17—37%³⁵⁶. Однако, по другим данным, присоединением цианистого водорода к шиффовым основаниям, был получен ряд аминокислот с химическими выходами 40—60% и ОЧ 98—99%. Конфигурация возникающего центра соответствует конфигурации хирального амина³⁵⁷.

Хиральные имины Θ -ментилового эфира глиоксиловой кислоты присоединяют магнийорганические соединения по схеме:

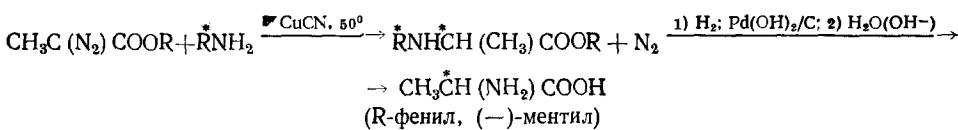


Суммарный химический выход А+В составляет 45—55%^{358, 359}. Направление реакции зависит от строения радикала магнийорганического соединения. Если R=CH₃; CH₂=CHCH₂ и трет.-C₄H₉, то основным продуктом присоединения является А, приводящий к аминокислоте. Если R=C₂H₅, n-C₃H₇, втор.-C₄H₉, C₆H₅CH₂—основным продуктом является Б, дающий N-алкилглицины. Таким путем был получен оптически активный аланин, с химическим выходом 41—45%. Конфигурацию получающейся аминокислоты определяет (—)ментол, ОЧ зависит от конфигурации хирального амина: как S-, так и R-амин приводят к S(L)-аланину с ОЧ 47,5 и 65%³⁵⁸. Кадмийорганические соединения избирательно присоединяются к иминам с образованием исключительно А. С их помощью были получены аланин, норвалин, валин и фенилаланин с химическими выходами 55—70% и ОЧ 38—46%³⁵⁹.

Селективным декарбоксилированием метилбензиламино-изопропил-малоновой кислоты был получен с почти количественным выходом валин с ОЧ 23% (20°), причем его конфигурация противоположна конфигурации применяемого амина³⁶⁰:

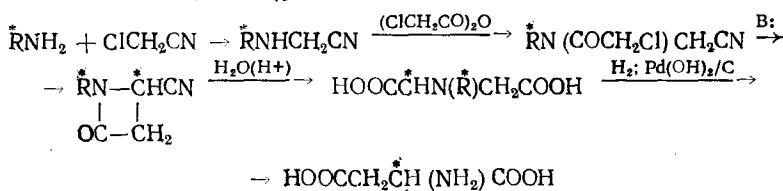


Внедрением карбена, образующегося при разложении эфира α -диазопропионовой кислоты, по связям N—H в хиральном амине был получен оптически активный аланин:



Оптическая чистота аланина составляет 12—26%, конфигурация противоположна конфигурации индуцирующего амина, а хиральность эфирной группы [(—)-ментил] играет второстепенную роль³⁶¹.

Серийей реакций из хлорацетонитрила и ангидридаmonoхлоруксусной кислоты при участии хиральных аминов была получена аспарагиновая кислота с ОЧ от 21 до 67%.



Конфигурация получающейся аминокислоты противоположна конфигурации индуцирующего амина. ОЧ зависит от его строения: α -метилбензиламин дает 41—49%, α -этилбензиламин — 19—29%, α -метилнафтиламин — 54—67%³⁶². Такая же зависимость конфигурации получающейся аминокислоты от конфигурации индуцирующего амина наблюдается при синтезе аланина из α -бромпропионамида. Оптический выход *R*(*D*)-аланина составляет от 11 до 36%³⁶³. Реакция Баумгартина³⁶⁴ была использована для асимметрического синтеза аминокислот. Так, перегруппировкой Θ -ментил-*N*-хлоримидатов были получены *S*(*L*)-фенилаланин, -(*L*)-аланин, -(*L*)-фенилглицин и -(*L*)-лейцин с ОЧ 62, 33, 27 и 75%, соответственно. Применение Θ -2-метилбутанола-1 вместо Θ -ментола дает худшие результаты³⁶⁵.

Показана возможность использования хиральных алкилборанов³⁶⁶ и аминоборанов³⁶⁷ для асимметрического синтеза аминокислот.

Следующие аминокислоты были получены циангидриновым синтезом с применением хиральных аминов [перечислены аминокислоты, в скобках химический выход (%), ОЧ (%)]: аланин (42—47), 41—50; α -аминомасляная кислота (27—32), 36—51; валин (17—26), 31—45; лейцин (28—32), 22—39. Конфигурация полученной аминокислоты та же, что у исходного хирального амина. При дополнительной очистке аланин может быть получен с ОЧ 90%^{297, 368}. Ароматические *S*(*L*)- α -метиламинокислоты (α -метил-ДОФА, тирозин, фенилаланин) были получены из соответствующих метилкетонов циангидриновым синтезом. С помощью [4*S*, 5*S*]- Θ -5-амино-2,2-диметил-4-фенил-1,3 диоксана в качестве хирального амина была достигнута практически полная стереоспецифичность³⁶⁹.

V. ЭНЗИМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ

Применение ферментов позволяет в чрезвычайно мягких условиях осуществлять превращения, требующие громоздкого многостадийного синтеза. Кроме того, ферментативные реакции стереоспецифичны и приводят к образованию одного (обычно природного) энантиомера. Для проведения таких реакций и используют культуральные жидкости различных штаммов микроорганизмов, очищенные и иммобилизованные ферменты.

Широко применяемый селективный ферментативный гидролиз ацильных производных *L*-аминокислот с помощью ацилаз различного происхождения^{370, 371} относится, скорее, к расщеплению рацематов и здесь рассматриваться не будет.

К собственно энзиматическим синтезам относится, например, получение *L*-триптофана из индола, пировиноградной кислоты и аммиака, проводимое в одну стадию в присутствии пиридоксальфосфата под действием триптофаназы, содержащейся в культуральной жидкости *Escherichia coli*. При исходной концентрации 6,5%, за 48 часов (34° и pH 8,8) образуется 72% триптофана³⁷². Основой для этой работы послужило исследование механизма расщепления триптофана этим ферментом. Обращение реакции было достигнуто увеличением концентрации продуктов распада. Промежуточным продуктом в синтезе служит комплекс фермента с α -аминоакриловой кислотой³⁷³. Через такой же комплекс происходит обмен *p*-оксифенильной группы на 3,4-диоксифенильную при образовании *L*-ДОФА взаимодействием *L*-тирофина и пирокатехина в присутствии кристаллической β -тирофиназы и пиридоксальфосфата. Замена пирокатехина другими субстратами открывает принципиальную возможность получения широкого набора аминокислот³⁷⁴.

Синтез триптофана из индола пировиноградной кислоты и аммиака катализирует триптофаназа, иммобилизованная на сефарозе, ковалентно связанной с пиридоксаль-5'-фосфатом³⁷⁵.

L-ДОФА может быть получен энзиматическим гидроксилированием производных *L*-тирофина под действием ферментов различных штаммов грибов³⁷⁶⁻³⁷⁸. Превращение происходит при инкубации защищенного ацилированием *L*-тирофина с культурой гриба в соответствующей питательной среде. Защита аминогруппы предотвращает дезаминирование и рацемизацию. В результате ферментации получают смесь 57% *L*-тирофина и 25-30% *L*-ДОФА. Микроорганизмы способны также превращать *D*-тирофин в *D*-ДОФА. Авторы способа считают его одним из самых экономичных³⁷⁶. Для синтеза *L*-ДОФА этим методом была использована также полифенолоксидаза с тиориназной активностью, ковалентно присоединенная к ДЕАЕ-целлюлозе, предварительно обработанной 2,6-дихлор-6-амино-*S*-тиазином. Недостатком является 75%-ная потеря активности иммобилизованного фермента за 24 часа³⁷⁹. Недавно разработанный способ непрерывного превращения фумарата аммония в *L*-аспартовую кислоту рассмотрен ранее (см. стр. 1580).

ТАБЛИЦА 5

Энзиматическое превращение	Выход, %	Ссылки на литературу
<i>L</i> -Аспартовая кислота из фумаровой кислоты и NH ₃	90	90, 380
<i>L</i> -Аланин из <i>L</i> -аспартовой кислоты	90	380
<i>L</i> -Тиофан из фенола, пировиноградной кислоты и NH ₃	90	380
<i>L</i> -ДОФА из прокатехина, пировиноградной кислоты и NH ₃	70	380
<i>L</i> -ДОФА из <i>L</i> -тирофина	65-70	377
<i>L</i> -Триптофан из индола, пировиноградной кислоты и NH ₃	72	372

В табл. 5 суммированы данные по энзиматическому синтезу некоторых аминокислот.

Известно, что мезоформа диаминопимелиновой кислоты, под действием декарбоксилазы в присутствии пиридоксальфосфата превращается в *L*-лизин. Для его получения из синтетической диаминопимелиновой кислоты была использована частично очищенная микробная декарбоксилаза³⁸¹. Остающаяся после декарбоксилирования мезоформы рацемическая диаминопимелиновая кислота путем эпимеризаций может быть превращена в мезоформу³⁸²⁻³⁸⁴.

Эфиры рацемических ациламинокислот под действием химотрипсина или субтилизина претерпевают избирательный гидролиз, в результате которого с высоким выходом получается *L*-ациламинокислота. *D*-Форма остается в виде негидролизованного эфира. Таким образом получен, в частности, бензоилоксикарбонил-*L*-фенилаланин³⁸⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Беликов, Вестник АН СССР, 1973, № 8, 33.
2. J. H. Ottenheym, P. J. Jenneskens, J. Agr. Food. Chem., 18, 1010 (1970).
3. А. Н. Несмеянов, В. М. Беликов, С. В. Рогожин, Г. Л. Слонимский, Р. В. Головня, В. Б. Толстогузов, Вестник АН СССР, 1969, № 1, 27.
4. В. М. Беликов, Т. Л. Бабаян, Усп. химии, 40, 828 (1971).
5. H. Wakamatsu, Food Eng., 40, 92 (1968).
6. T. Yoshida, Chem. Ing. Techn., 42, 641 (1970).
7. Р. В. Головня, Г. А. Миронов, С. Д. Соколов, Усп. химии, 33, 816 (1964).
8. J. H. Ottenheym, Proc. Int. Conf. on Amino Acid Fortification Protein Foods, 1969; pub. 1971, p. 449, MIT, Cambridge, Mass.
9. G. E. Shaal, Hydrocarbon Process, 52, 218 (1973).
10. Пат. ФРГ 2122 491 (1971); С. А., 76, 46514 (1972).

11. Голландск. заявка № 69.02453 (1970); C. A., 73, 120902 (1970).
12. Голландск. заявка № 66.09885 (1968); C. A., 69, 59562 (1968).
13. Голландск. заявка № 65.15920 (1967); C. A., 68, 30052 (1968).
14. Голландск. заявка № 64.07632 (1966); C. A., 65, 9021g (1966).
15. Заявка ФРГ, № 1906405 (1970); C. A., 74, 64392 (1971).
16. Франц. пат. 1533556 (1968); C. A., 72, 21937 (1970).
17. Пат. США 3433832 (1969); C. A., 71, 102227 (1969).
18. Франц. пат. 1532723 (1968); C. A., 71, 50520 (1969).
19. Японск. пат. 9049 (1968); C. A., 70, 4610 (1969).
20. Японск. заявка № 39021 (1972); C. A., 78, 136658 (1973).
21. Японск. заявка № 39022 (1972); C. A., 78, 136659 (1973).
22. Франц. пат. 2149185 (1973); C. A., 79, 92594 (1973).
23. Японск. заявка № 22419 (1973); C. A., 79, 19120 (1973).
24. H. Kurokawa, M. Honda, T. Koga, G. Noyori, Kogyo Kagaku Zasshi 70, 1168 (1967).
25. T. Koga, G. Noyori, Там же, 70, 1172 (1967).
26. M. Honda, T. Koga, G. Noyori, Там же, 70, 1346 (1967).
27. M. Honda, T. Koga, G. Noyori, Там же, 70, 1350 (1967).
28. H. Kurokawa, M. Honda, T. Koga, G. Noyori, Там же, 70, 1355 (1967).
29. H. Kurokawa, G. Noyori, Там же, 70, 1360 (1967).
30. G. Noyori, H. Kurokawa, T. Watanabe, Там же, 73, 360 (1970).
31. G. Noyori, H. Kurokawa, T. Watanabe, Там же, 73, 362 (1970).
32. Японск. пат. 11006 (1971); C. A., 75, 49577 (1971).
33. Японск. пат. 30251 (1969); C. A., 72, 44126 (1970).
34. Японск. пат. 29932 (1968); C. A., 70, 115558 (1969).
35. Японск. пат. 29929 (1968); C. A., 70, 97181 (1969).
36. Голландск. заявка № 65.12105 (1967); C. A., 68, 22249 (1968).
37. Японск. пат. 5853 (1967); C. A., 67, 11736 (1967).
38. Пат. США 3267130 (1966); C. A., 65, 12283g (1966).
39. Японск. пат. 1170 (1965); C. A., 64, 2160d (1966).
40. Японск. пат. 206 (1968); C. A., 69, 35437 (1968).
41. Японск. пат. 17005 (1967); C. A., 68, 40078 (1968).
42. Франц. пат. 1477408 (1967); C. A., 68, 30055 (1968).
43. Японск. пат. 16287 (1967); C. A., 69, 3136 (1968).
44. J. Maeda, R. Yoshida, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 2975 (1968).
45. I. Komachiya, S. Suzuki, T. Yamada, H. Miyayashiki, S. Sakurai, Nippon Kagaku Zasshi, 86, 856 (1965); C. A., 65, 13818c (1966).
46. Японск. пат. 8465 (1968); C. A., 69, 97171 (1968).
47. Японск. пат. 17835 (1964); C. A., 62, 9235b (1965).
48. Японск. пат. 23659 (1965); C. A., 64, 6754h (1966).
49. Пат. ГДР 53066 (1967); C. A., 67, 3237 (1967).
50. Пат. ГДР 47184 (1966); C. A., 65, 9022 (1966).
51. Заявка ФРГ 2143720 (1972); C. A., 77, 20014 (1972).
52. M. Sato, K. Okawa, S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan, 30, 937 (1957).
53. Англ. пат. 894046 (1962); C. A., 57, 13884c (1962).
54. Англ. пат. 869248 (1961); C. A., 55, 19812h (1961).
55. Пат. ФРГ 1111202 (1959); C. A., 56, 6090c (1962).
56. Японск. пат. 1477 (1961); C. A., 56, 8838c (1962).
57. B. M. Беликов, Н. И. Кузнецова, Э. Н. Сафонова, Хим. прир. соед., 1967, 31.
58. R. Maldonado, C. Richaud, J. P. Aune, J. Metzger, Bull. soc. chim. France, 1971, 2933.
59. Японск. пат. 21850 (1971); C. A., 75, 64272 (1971).
60. Японск. пат. 39093 (1972); C. A., 77, 165078 (1972).
61. D. E. Elliot, J. Chem. Soc., 1950, 62.
62. D. E. Elliot, Nature, 162, 657 (1948).
63. D. E. Elliot, J. Chem. Soc., 1949, 589.
64. Японск. пат. 24406 (1968); C. A., 70, 58294 (1969).
65. Франц. пат. 2083710 (1972); C. A., 77, 102242 (1972).
66. Венгерск. заявка № 4270 (1972); C. A., 77, 75479 (1972).
67. Пат. США 3510515 (1970); C. A., 73, 25871 (1970).
68. Голландск. заявка № 6515522 (1967); C. A., 67, 109005 (1967).
69. Голландск. заявка № 65.03243 (1966); C. A., 66, 29079 (1967).
70. Y. Kidani, K. Ohtani, M. Kitase, A. Wakita, K. Nishida, H. Koike, Nagoya Shiritsu Daigaku Jakugakku Kenkyu Nempo, 18, 32 (1970); C. A., 75, 98784 (1971).
71. T. Shirai, T. Sakurai, Y. Takei, Yuki Gosei Kagaku Kyukai Shi, 29, 1142 (1971); C. A., 77, 19984 (1972).
72. Англ. пат. 1157393 (1969); C. A., 71, 81727 (1969).
73. Японск. пат. 10615 (1968); C. A., 69, 107065 (1968).
74. Заявка ФРГ № 2028220 (1970); C. A., 74, 76657 (1971).

75. Англ. пат. 1201169 (1970); С. А., 73, 110130 (1970).
76. Японск. пат. 27442 (1971); С. А., 75, 98814 (1971).
77. *H. Witte, W. Seeliger*, Ann., 755, 163 (1972).
78. Заявка ФРГ № 2017397 (1971); С. А., 76, 34581 (1972).
79. *C. Giordano*, Gazz. Chim. Ital., 102, 167 (1972).
80. Англ. пат., 1030301 (1966); С. А., 65, 5532e (1966).
81. *G. E. Carter*, сб. «Орг. реакции», т. 3, стр. 190, Москва, 1951 г.
82. *D. P. Joung*, Chem. a. Ind. (London), 1967, 1251.
83. Австралия пат. 298438 (1972); С. А., 77, 102243 (1972).
84. Польск. пат. 64170 (1971); С. А., 77, 34937 (1972).
85. Заявка ФРГ № 2029502 (1971); С. А., 76, 60070 (1972).
86. Венгерск. заявка № 1600 (1971); С. А., 75, 6328 (1971).
87. Венгерск. заявка № 1321 (1970); С. А., 74, 76658 (1971).
88. Венгерск. пат. 157764 (1970); С. А., 74, 3863 (1971).
89. Японск. пат. 21050 (1968); С. А., 70, 58279 (1969).
90. *T. Tosa, T. Sato, T. Mori, Y. Matsuo, I. Shibata*, Biotechnol. Bioeng., 15, 69, (1973).
91. Англ. пат. 1212078 (1970); С. А., 74, 124884 (1971).
92. Японск. пат. 28456 (1968); С. А., 70, 68189 (1969).
93. Японск. пат. 17832 (1967); С. А., 68, 104571 (1968).
94. Японск. пат. 20060 (1967); С. А., 69, 10103 (1968).
95. Японск. пат. 12247 (1967); С. А., 69, 10711 (1968).
96. Японск. пат. 24969 (1970); С. А., 73, 109289 (1970).
97. Японск. пат. 19570 (1967); С. А., 69, 19503 (1968).
98. Японск. пат. 1737 (1967); С. А., 68, 13390 (1968).
99. Японск. пат. 23747 (1971); С. А., 75, 98463 (1971).
100. Японск. пат. 13726 (1968); С. А., 70, 106872 (1969).
101. Голландск. заявка № 65.10583 (1967); С. А., 68, 95348 (1968).
102. Голландск. заявка № 66.06261 (1967); С. А., 69, 10104 (1968).
103. Голландск. заявка № 66.04321 (1967); С. А., 68, 95676 (1968).
104. Голландск. заявка № 65.14494 (1966); С. А., 68, 87592 (1968).
105. Японск. пат. 3489 (1967); С. А., 68, 13394 (1968).
106. Японск. пат. 12131 (1971); С. А., 75, 36689 (1972).
107. Франц. пат. 1559885 (1969); С. А., 72, 55890 (1970).
108. Пат. США 3692775 (1972); С. А., 77, 140527 (1972).
109. Заявка ФРГ № 2163018 (1972); С. А., 77, 126028 (1972).
110. Голландск. заявка № 67.15824 (1969); С. А., 71, 102224 (1969).
111. Румынск. пат. 51231 (1968); С. А., 70, 106885 (1969).
112. Румынск. пат. 51232 (1968); С. А., 70, 106881 (1969).
113. Румынск. пат. 54841 (1972); С. А., 79, 92596 (1973).
114. *M. M. Mhala, M. H. Jagdale*, Indian J. Chem., 6, 711 (1968).
115. Японск. заявка № 8724 (1973); С. А., 78, 136661 (1972).
116. *N. Radulescu, C. Jacobescu-Ciliani, M. Jonescu*, Rev. Chim. (Bucharest), 22, 707 (1971); С. А., 77, 19983 (1972).
117. *J. H. Ottenheim, J. W. Gielkens*, Chem. Weekbl., 63, 425 (1967).
118. *G. C. Cotzias, P. S. Papavasiliou, R. Gellene*, New Engl. J. Med., 280, 337 (1969).
119. Пат. США 3253023 (1966); С. А., 65, 5529a (1966).
120. *W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard*, Chem. Technol., 2, 590 (1972).
121. Заявка ФРГ № 2123063 (1971); С. А., 76, 60074 (1972).
122. Заявка ФРГ № 2210938 (1972); С. А., 77, 165073 (1972).
123. *A. Майстер*, Биохимия аминокислот, ИЛ, М., 1961, стр. 46.
124. *D. Szlompekk-Nesteruk, L. Znojek*, Przem. Chem., 46, 218 (1967); С. А., 67, 22139 (1967).
125. Японск. пат. 169 (1971); С. А., 74, 126055 (1971).
126. Заявка ФРГ № 2223236 (1973); С. А., 79, 5593 (1973).
127. Заявка ФРГ № 1939710 (1971); С. А., 74, 112439 (1971).
128. Японск. пат. 29808 (1970); С. А., 74, 54172 (1971).
129. Японск. пат. 28576 (1965); С. А., 64, 9820a (1966).
130. Франц. заявка № 2006885 (1970); С. А., 73, 1429 (1970).
131. *S. Motoki, S. Satsumabayashi, F. Minemura*, J. Org. Chem., 33, 3667 (1968).
132. *H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami*, Chem. Commun., 1971, 1540.
133. Японск. пат. 9730 (1968); С. А., 69, 107069 (1968).
134. Японск. пат. 11608 (1965); С. А., 63, 8204f (1965).
135. Пат. ФРГ 1213416 (1966); С. А., 65, 801f (1966).
136. Чешск. пат. 126464 (1968); С. А., 70, 29297 (1969).
137. Японск. пат. 23324 (1970); С. А., 73, 110132 (1970).
138. Японск. пат. 38809 (1970); С. А., 75, 6340 (1971).
139. Франц. пат. 1417736 (1965); С. А., 64, 6754c (1966).

140. Пат. США 3650136 (1972); С. А., 77, 5784 (1972).
141. S. *Futugawa*, M. *Nakahara*, T. *Inui*, H. *Katsura*, T. *Kaneko*, Nippon Kagaku Zasshi, 92, 374 (1971); С. А., 76, 25554 (1972).
142. T. A. *Dobson*, L. C. *Vinig*, Canad. J. Chem., 46, 3007 (1968).
143. J. *Liwschitz*, Y. *Rabinsohn*, A. *Haber*, J. Chem. Soc., 1962, 3589.
144. J. *Liwschitz*, Y. *Rabinsohn*, D. *Perera*, Там же, 1962, 1116.
145. T. *Kaneko*, T. *Iniu*, Nippon Kagaku Zasshi, 82, 743 (1961); С. А., 58, 742e (1963).
146. J. *Ohhashi*, K. *Harada*, Bull. Chem. Soc. Japan, 36, 2287 (1966).
147. Японск. пат. 1050 (1973); С. А., 78, 160112 (1973).
148. Японск. пат. 4012 (1973); С. А., 78, 160113 (1973).
149. H. E. *Carter*, J. Biol. Chem., 112, 769 (1935—1936).
150. H. D. *West*, H. E. *Carter*, Там же, 122, 611 (1937—1938).
151. Японск. пат. 22086 (1968); С. А., 70, 115563 (1969).
152. Японск. пат. 20165 (1968); С. А., 70, 58285 (1969).
153. Японск. пат. 6607 (1968); С. А., 69, 77733 (1968).
154. Японск. пат. 3325 (1969); С. А., 70, 106884 (1969).
155. T. *Fujii*, T. *Fujita*, Jakugaku Zasshi, 87, 95 (1967); С. А., 67, 64675 (1967).
156. K. *Harada*, T. *Okawara*, Mol. Evol., p. 157, New-York, 1972; С. А., 79, 53754 (1973).
157. A. *Dzugai*, I. Z. *Siemon*, Z. *Ojrzynski*, Roszn. Chem., 40, 1329 (1966).
158. Японск. заявка № 10022 (1973); С. А., 79, 5596 (1973).
159. Пат. США 3600434 (1971); РЖХим., 1972, 10Н40.
160. Голландск. заявка № 6613695 (1967); С. А., 67, 64700 (1967).
161. T. И. *Самойлович*, А. С. *Полянская*, В. В. *Перекалин*, ЖОРХ, 3, 1532 (1967).
162. T. И. *Самойлович*, А. С. *Полянская*, В. В. *Перекалин*, Там же, 5, 579 (1969).
163. Авт. свид. СССР № 186496 (1965); Бюлл. изобр., 1966, № 19, 36.
164. И. Г. *Сулимов*, Т. И. *Самойлович*, В. В. *Перекалин*, А. С. *Полянская*, Н. В. *Усик*, ЖОРХ, 8, 1328 (1972).
165. A. N. *Nesmeyanov*, R. Kh. *Freidlina*, V. N. *Kost*, T. T. *Vasil'eva*, B. V. *Kopylova*, Tetrahedron, 17, 69 (1962).
166. A. *Reiche*, A. *Martini*, E. *Grundemann*, S. *Schelenz*, Monatsber., 6, 183 (1964).
167. K. *Mori*, Nippon Kagaku Zasshi, 79, 1239 (1958); С. А., 54, 4402i (1960).
168. A. F. *Ferris*, J. Org. Chem., 24, 1726 (1959).
169. Пат. США 3104258 (1963); С. А., 60, 107866 (1964).
170. Японск. пат. 10487 (1970); С. А., 73, 25876 (1970).
171. K. *Mori*, Nippon Kagaku Zasshi, 81, 464 (1960); С. А., 55, 5358a (1961).
172. K. *Mori*, Там же, 81, 467 (1960); С. А., 55, 5358d (1961).
173. Японск. пат. 10486 (1970); С. А., 73, 25870 (1970).
174. Японск. пат. 1243 (1970); С. А., 72, 79481 (1970).
175. M. *Yamato*, K. *Oshima*, Jakugaku Zasshi, 85, 943 (1965); С. А., 64, 5200b (1966).
176. M. *Yamato*, M. *Fukuyama*, Там же, 87, 1431 (1967); С. А., 68, 87535 (1968).
177. A. F. *Ferris*, G. S. *Johnson*, F. E. *Gould*, H. K. *Latourette*, J. Org. Chem., 25, 492 (1960).
178. A. F. *Ferris*, G. S. *Johnson*, F. E. *Gould*, Там же, 35, 496 (1960).
179. A. F. *Ferris*, G. S. *Johnson*, F. E. *Gould*, Там же, 25, 1302 (1960).
180. Пат. США 3681460 (1972); С. А., 77, 114882 (1972).
181. Пат. ФРГ 2039751 (1971); С. А., 75, 21009 (1971).
182. Японск. пат. 39687 (1970); С. А., 75, 6326 (1971).
183. Пат. ФРГ 1926857 (1969); С. А., 72, 42823 (1970).
184. R. *Fuhrmann*, J. *Pisanchny*, F. *Koff*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1973, 214, 243; С. А., 79, 66774 (1973).
185. G. *Natta*, J. *Pasquon*, La Chimia e L'Industria, 55, 323 (1973).
186. Англ. пат. 1321802 (1973); С. А., 79, 92591 (1973).
187. K. *Matsumoto*, M. *Suzuki*, M. *Miyoshi*, J. Org. Chem., 38, 2094 (1973).
188. W. *Waalburg*, J. *Strating*, M. G. *Woldring*, H. *Wynberg*, Syn. Commun., 2, 423 (1972).
189. Японск. заявка № 28418 (1973); С. А., 79, 79183 (1973).
190. W. *Zich*, N. *Getoff*, Monatsh. Chem., 103, 1078 (1972).
191. Э. Н. *Сафонова*, В. М. *Беликов*, Усп. химии, 36, 913 (1967).
192. К. К. *Бабиевский*, В. М. *Беликов*, Э. В. *Запорожец*, ЖОРХ, 9, 1063 (1973).
193. И. А. *Аврукская*, К. К. *Бабиевский*, В. М. *Беликов*, Э. В. *Запорожец*, В. Т. *Новиков*, И. М. *Филатова*, М. Я. *Фиошин*, Тезисы докладов на VIII Всесоюзн. совещ. по электрохим. органич. соед., «Зиннатне», Рига, 1973, стр. 124.
194. Пат. США 3627782 (1971); С. А., 76, 100054 (1972).
195. К. К. *Бабиевский*, В. М. *Беликов*, Н. А. *Тихонова*, Химия гетероциклич. соед., сб. I, стр. 46, Рига, 1967.
196. Н. И. *Абоскалова*, А. С. *Полянская*, В. В. *Перекалин*, ДАН 176, 829 (1967).
197. Авт. свид. СССР 181652 (1965); Бюлл. изобр., 1966, № 10, 30.

198. *Н. И. Абоскарова, А. С. Полянская, В. В. Перекалин, З. И. Демирова, Л. Н. Соколова*, ЖОрХ, 8, 1332 (1972).
199. *Н. И. Абоскарова, К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, В. В. Перекалин, А. С. Полянская*, ЖОрХ, 9, 1058 (1973).
200. *Л. К. Виноград, Н. Н. Суворов*, Хим. гетероциклич. соед., 1970, 1505.
201. *Э. В. Запорожец, И. А. Авруцкая, К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, М. Я. Фиошин*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 1894.
202. *Э. В. Запорожец, И. А. Авруцкая, М. Я. Фиошин, К. К. Бабиевский, В. М. Беликов*, Электрохимия, 8, 1809 (1972).
203. *Э. В. Запорожец, И. А. Авруцкая, К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, М. Я. Фиошин*, Там же, 8, 1243 (1972).
204. *M. Masui, C. Yijima*, J. Chem. Soc., 1963, 1101.
205. *И. А. Авруцкая, К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, Э. В. Запорожец, И. М. Филатова, М. Я. Фиошин*, Электрохимия, 9, 1363 (1973).
206. Авт. свид. СССР, 371222 (1971); Бюлл. изобр., 1973, № 12, 72.
207. Авт. свид. СССР, 209465 (1962); Бюлл. изобр., 1968, № 5, 33.
208. *К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, И. М. Филатова, Н. С. Гарбалинская*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 1608.
209. *K. Yamatira, S. Watarai, T. Kinugasa*, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 2440 (1971).
210. *С. С. Новиков, В. М. Беликов, В. Ф. Демьяненко, Л. В. Лапшина*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1960, 1297.
211. *J. Tompson, S. Loulondes, R. Fulmer, F. Evans, H. Burkett*, J. Am. Chem. Soc., 75, 5006 (1953).
212. *К. К. Бабиевский, В. М. Беликов, Н. А. Тихонова*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1965, 750.
213. *J. Mori, S. Kondo, H. Kumagae*, Nippon Kagaku Zasshi, 78, 1174 (1957); С. А., 54, 5484d (1960).
214. *S. Zen, E. Kaji*, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 2277 (1970).
215. *E. Kaji, S. Zen*, Там же, 46, 337 (1973).
216. *А. А. Смирнова, В. В. Перекалин, В. А. Щербаков*, ЖОрХ, 4, 2245 (1968).
217. *S. Yamada, T. Oguri, T. Shiori*, Chem. Commun., 1972, 623.
218. Японск. заявка № 39049 (1972); С. А., 78, 111754 (1973).
219. Голландск. заявка № 70.18704 (1972); С. А., 77, 127058 (1972).
220. Заявка ФРГ № 2241875 (1973); С. А., 79, 5591 (1973).
221. Англ. заявка № 1092158 (1970); С. А., 76, 4162 (1972).
222. Японск. пат. 19530 (1968); С. А., 70, 58290 (1969).
223. Голландск. заявка № 65.16950 (1966); С. А., 65, 15498 (1966).
224. Англ. пат. 1138599 (1969); С. А., 70, 78365 (1969).
225. *F. Becke, P. Paessler*, Ann., 735, 27 (1970).
226. Заявка ФРГ № 2116314 (1971); С. А., 76, 34582 (1972).
227. Заявка ФРГ № 2026952 (1971); С. А., 76, 60076 (1972).
228. *H. Vorbrueggen, K. Krolkiewich*, Ber., 105, 1168 (1972).
229. Заявка ФРГ № 2119719 (1971); С. А., 76, 46513 (1972).
230. Японск. пат. 2585 (1970); С. А., 72, 101102 (1970).
231. Англ. пат. 1201358 (1970); С. А., 73, 99205 (1970).
232. Польск. пат. 52392 (1966); С. А., 68, 105523 (1968).
233. Пат. ГДР 60559 (1968); С. А., 70, 38094 (1969).
234. Пат. ГДР 61548 (1968); С. А., 70, 58280 (1969).
235. Франц. пат. 1556469 (1969); С. А., 72, 44127 (1970).
236. Франц. пат. 1551173 (1968); С. А., 72, 3769 (1970).
237. Пат. США 3342838 (1967); С. А., 68, 30054 (1968).
238. Японск. пат. 126 (1970); С. А., 72, 79487 (1970).
239. *R. Buyle*, Chem. Ind. (London), 1966, 380.
240. *V. Gut, K. Poduska*, Collect. Czech. Chem. Commun., 36, 3470 (1971).
241. *S. Ohshiro, K. Kuroda, T. Fujita*, Nippon Kagaku Zasshi, 87, 1184 (1967); С. А., 68, 40031 (1968).
242. Японск. пат. 27860 (1968); С. А., 70, 106877 (1969).
243. Японск. пат. 8012 (1967); С. А., 67, 109006 (1967).
244. Японск. пат. 29846 (1971); С. А., 76, 14920 (1972).
245. *P. Rambacher*, Ber., 101, 2595 (1968).
246. *T. Furuta, T. Ishimaru*, Nippon Kagaku Zasshi, 89, 716 (1968); С. А., 70, 38070 (1969).
247. Англ. пат. 1252580 (1971); С. А., 77, 102245 (1972).
248. Заявка ФРГ 1908836 (1970); С. А., 73, 110128 (1971).
249. *T. Kishi, Y. Kato, M. Tanaka*, Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 42, 238 (1968); С. А., 70, 29263 (1969).
250. Франц. пат. 1438616 (1966); С. А., 66, 11178 (1967).
251. *R. M. Lemon*, Chem. Rev., 70, 95 (1970).
252. *M. A. Коломийченко*, Укр. биохимич. ж., 36, 132 (1964).

253. J. Wolman, S. L. Miller, *Tetrahedron Letters*, 1972, 1199.
254. Е. Ф. Симонов, В. Б. Лукьянин, *Вестн. МГУ*, 14, 118 (1973).
255. A. S. U. Choughuley, A. S. Subbaraman, Z. A. Kazi, *Indian J. Biochem. Biophys.*, 9, 144 (1972).
256. К. Симонеску, Ф. Денеш, М. М. Маковяну, *ДАН*, 207, 469, (1972).
257. Пат. США 3652434 (1972); С. А., 77, 20019 (1972).
258. Chia-Hsiang Liang, Chun-Min Cheng, Kuang-Hsein Wang, Peu-Hua Li, Tzu-Kao Wang, Chun-Lan Lin, Hsi-Ch'an Lin, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 13, 518 (1966); С. А., 66, 2753 (1967).
259. Пат. ФРГ 2126765 (1971); С. А., 76, 60073 (1972).
260. Пат. США 3637838 (1972); С. А., 76, 86147 (1972).
261. Авт. свид. СССР 240713 (1969); Бюлл. изобр., 1969, № 13, 25.
262. Японск. заявка № 26758 (1973); С. А., 79, 5592 (1973).
263. U. Schoellkopf, D. Hoppe, R. Jentsch, *Angew. Chem.*, 83, 357 (1971).
264. Японск. заявка № 25126 (1972); С. А., 78, 4519 (1973).
265. R. Damico, J. M. Nicholson, *J. Org. Chem.*, 38, 3057 (1973).
266. M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Iwasaki, K. Okumura, *Chem. Ind. (London)*, 1972, 687.
267. K. D. Kaufmann, W. Thierfelder, F. Piper, K. Rühlmann, *Ztschr. Chem.* 10, 392 (1970).
268. E. Bayer, K. Schmidt, *Tetrahedron Letters*, 1973, 2051.
269. Японск. пат. 21319 (1961); С. А., 57, 138841 (1962).
270. H. Mix, *Ztschr. Physiol. Chem.*, 327, 41 (1962).
271. H. Mix, F. W. Wilcke, Там же, 337, 40 (1964).
272. J. Ikuuti, T. Okuda, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 33, 582 (1960).
273. L. Benoiton, M. Winitz, R. E. Colman, S. M. Birnbaum, J. P. Greenstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1726 (1959).
274. T. T. Otani, M. Winitz, *Arch. biochem. biophys.*, 90, 254 (1960).
275. T. T. Otani, M. Winitz, Там же, 102, 464 (1963).
276. Японск. пат. 21286 (1968); С. А., 70, 58289 (1969).
277. Японск. пат. 27731 (1965); С. А., 65, 7270b, е (1966).
278. В. М. Беликов, С. В. Витт, Н. И. Кузнецова, М. Г. Безруков, М. Б. Сапоровская, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2536.
279. T. Ichikawa, S. Maeda, T. Okamoto, Y. Araki, Y. Ishido, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 44, 2779 (1971).
280. T. Ichikawa, S. Maeda, Y. Araki, Y. Ishido, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5514 (1970).
281. G. Larcheres, M. Pierrot, *Acta Crystallogr. Sect. B.*, 27, 442 (1971).
282. J. P. Aune, P. Maldonado, G. Larcheres, M. Pierrot, *Chem. Commun.*, 1970, 1351.
283. K. Harada, Jun-ichi Oh-hashi, *J. Org. Chem.*, 32, 1103 (1967).
284. Ю. Н. Белоконь, В. М. Беликов, Н. И. Кузнецова, М. М. Долгая, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 1338.
285. T. Shono, Y. Yamashoji, K. Shinza, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 43, 192 (1970).
286. Ю. Н. Белоконь, М. М. Долгая, Н. И. Кузнецова, С. В. Витт, В. М. Беликов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 156.
287. A. Nakahara, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 1195 (1959).
288. A. Nakahara, S. Nishikawa, J. Mitani, Там же, 40, 2212 (1967).
289. Ю. Н. Белоконь, Н. И. Кузнецова, В. М. Беликов, Р. М. Муртазин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 2288.
290. S. Ohdan, T. Okamoto, S. Maeda, T. Ichikawa, Y. Araki, Y. Ishido, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 46, 981 (1973).
291. T. Ichikawa, T. Okamoto, S. Maeda, J. Ohdan, Y. Araki, Y. Ishido, *Tetrahedron Letters*, 1971, 79.
292. Г. А. Толстиков, У. М. Джемилев, О. С. Вострикова, Р. И. Хуснутдинов, *ЖОХ*, 43, 1654 (1973).
293. Ю. Н. Белоконь, М. М. Долгая, Р. М. Муртазин, Н. И. Кузнецова, В. М. Беликов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, 2293.
294. Ю. Н. Белоконь, Н. И. Кузнецова, Р. М. Муртазин, М. М. Долгая, Ц. Б. Корчемская, В. М. Беликов, Там же, 1972, 2772.
295. M. Murokami, K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 308 (1959).
296. P. G. Asperger, C. F. Lui, *Inorg. Chem.*, 6, 796 (1967).
297. Дж. Моррисон, Г. Мошер, Асимметрические реакции, «Мир», М., 1973, стр. 358.
298. Ю. Н. Белоконь, В. М. Беликов, М. М. Долгая, И. И. Круман, С. Б. Никитина, П. В. Петровский, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 1836.
299. Ю. Н. Белоконь, С. В. Витт, М. М. Долгая, В. М. Беликов, П. В. Петровский, Там же, 1972, 2776.
300. Ю. Н. Белоконь, В. М. Беликов, П. В. Петровский, Там же, 1973, 194.
301. The Chemistry of Penicillin, Princeton, New Jersey, 1949, т. 2, стр. 688.
302. A. Badshah, N. H. Khan, A. R. Kidwai, *J. Org. Chem.*, 37, 2916 (1972).
303. Японская заявка № 38919 (1972); С. А., 78, 98015 (1973).
304. P. Rambacher, *Ber.*, 101, 3433 (1968).

305. *J. Fernandez-Bolanos, R. P. Martinez*, An. Quim., 64, 423 (1968).
306. Заявка ФРГ № 1964420 (1970); C. A., 74, 3864 (1971).
307. Заявка ФРГ № 2103245 (1972); C. A., 77, 127052 (1972).
308. Пат. США 3714242 (1973); C. A., 78, 111758 (1973).
309. Заявка ФРГ 2264390 (1973); C. A., 79, 53785 (1973).
310. Франц. заявка № 2081389 (1972); C. A., 77, 114884 (1972).
311. *H. Nakamoto, M. Aburatani, M. Inagaki*, J. Med. Chem., 14, 1021 (1971).
312. Заявка ФРГ № 2039253 (1972); C. A., 76, 127423 (1972).
313. Заявка ФРГ № 2058516 (1971); C. A., 75, 64270 (1971).
314. Пат. ФРГ 1271721 (1968); C. A., 69, 107068 (1968).
315. Пат. СССР 379085 (1969); Бюлл. изобр., 1973, № 19, 172.
316. Пат. ФРГ 2123114 (1971); C. A., 76, 46512 (1972).
317. Пат. ФРГ 2115529 (1972); C. A., 78, 4518 (1973).
318. *S. Yamada, M. Yamamoto, I. Chibata*, Chem. Ind. (London) 1973, 528.
319. *H. B. Kagan, T. R. Dang*, J. Am. Chem. Soc., 94, 6429 (1972).
320. *K. K. Бабиевский, В. К. Латов*, Усп. химии, 38, 1009 (1969).
321. *Е. И. Клабуновский, Е. С. Левитина*, Там же, 39, 2154 (1970).
322. *J. Izumi*, Angew. Chem., 83, 956 (1971).
323. *В. К. Латов, В. М. Беликов, К. К. Бабиевский, А. И. Виноградова*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, 2764.
324. *J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson*, J. Chem. Soc. (A), 1966, 1711.
325. *O. Korpiun, K. Misłow*, J. Am. Chem. Soc., 89, 4784 (1967).
326. *R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown*, Chem. Rev., 73, 21 (1973).
327. *W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard*, Chem. Commun., 1972, 10.
328. *T. P. Dang, H. R. Kagan*, Chem. Commun., 1971, 481.
329. *J. D. Morrison, R. E. Burnett, A. M. Aguiar, C. J. Morrow, C. Phillips*, J. Am. Chem. Soc., 93, 1301 (1971).
330. *R. G. Hiskey, R. C. Northrop*, Там же, 83, 4798 (1961).
331. *R. G. Hiskey, R. C. Northrop*, Там же, 87, 1753 (1965).
332. *K. Harada*, Nature, 212, 1571 (1966).
333. *K. Harada*, J. Org. Chem., 32, 1790 (1967).
334. *K. Harada, K. Matsumoto*, Там же, 32, 1794 (1967).
335. *K. Matsumoto, K. Harada*, Там же, 31, 1956 (1966).
336. *A. Kanai, S. Mitsui*, Nippon Kagaku Zasshi, 87, 183 (1966). C. A., 65, 16835 (1966).
337. *K. Harada, K. Matsumoto*, J. Org. Chem., 33, 4526 (1968).
338. *K. Harada, Y. Ioshida*, Chem. Commun., 1970, 1071.
339. *K. Harada, T. Yoshida*, J. Org. Chem., 37, 4366 (1972).
340. *K. Harada, T. Iwasaki, T. Okawara*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1901 (1973).
341. *K. Harada, K. Matsumoto*, J. Org. Chem., 33, 4467 (1968).
342. *K. Harada, T. Yoshida*, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 921 (1970).
343. *K. Harada, K. Matsumoto*, Там же, 44, 1068 (1971).
344. *T. Yoshida, K. Harada*, Там же, 44, 1062 (1971).
345. *K. Harada, Jun-ichi Oh-hashi*, Там же, 43, 960 (1970).
346. *R. J. McCauley*, Diss. Absts., 26, 1919 (1965).
347. *E. J. Corey, R. J. McCauley, H. S. Sachdev*, J. Am. Chem. Soc., 92, 2476 (1970).
348. *E. J. Corey, H. S. Sachdev, J. W. Gouglouas*, J. Am. Chem. Soc., 92, 2488 (1970).
349. *A. N. Kost, R. S. Sagitullin, M. A. Jurovskaja*, Chem. Ind. (London), 1966, 1496.
350. Авт. свид. СССР 188507 (1965); Бюлл. изобр., 1966, № 22, 40.
351. *A. H. Кост, Р. С. Сагитуллин, М. А. Юровская*, Хим. прир. соед., 3, 36 (1967).
352. *J. P. Vigneron, H. Kagan, A. Horeau*, Tetrahedron Letters, 1968, 5681.
353. *J. P. Vigneron, H. Kagan, A. Horeau*, Bull. soc. chim. France, 1972, 3836.
354. *J. Y. Chenard, D. Commercenc, Y. Chauvin*, Chem. Commun., 1972, 750.
355. *K. Harada, T. Okawara*, J. Org. Chem., 38, 707 (1973).
356. *K. Harada, T. Okawara*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 191 (1973).
357. *M. S. Patel, M. Worsley*, Canad. J. Chem., 48, 1881 (1970).
358. *J. C. Flaud, H. B. Kagan*, Tetrahedron Letters, 1970, 1813.
359. *J. C. Flaud, H. B. Kagan*, Там же, 1971, 1019.
360. *T. Hayakawa, R. Shimizu*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1886 (1973).
361. *J. F. Nicoud, H. B. Kagan*, Tetrahedron Letters, 1971, 2065.
362. *T. Okawara, K. Harada*, J. Org. Chem., 37, 3286 (1972).
363. *T. Okawara, K. Harada*, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1869 (1973).
364. *H. E. Baumgarten, J. E. Dirks, J. M. Petersen, P. C. Wolf*, J. Am. Chem. Soc., 82, 4422 (1960).
365. *Yakugaku Zasshi*, 93, 1058 (1973); C. A., 79, 115863 (1973).
366. *U. E. Diner, M. Worsley, J. W. Low, J. A. Forsythe*, Tetrahedron Letters, 1972, 3145.
367. *R. F. Borch, S. R. Levitan*, J. Org. Chem., 37, 2347 (1972).

368. *K. Harada, T. Okawara, K. Matsumoto*, Bull. Chem. Soc. Japan, **46**, 1865 (1973).
369. *K. Weinges, G. Graab, D. Nagel, B. Stemmle*, Ber., **104**, 3594, (1971).
370. Заявка ФРГ № 2100445 (1971); C. A., **75**, 129517 (1971).
371. Японск. заявка № 39594 (1972); C. A., **78**, 111755 (1973).
372. *H. Nakazawa, H. Enei, S. Okumura, H. Yoshida, H. Yamada*; FEBS Letters, **25**, 43 (1972).
373. *T. Watanabe, E. E. Snell*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **69**, 1086 (1972).
374. *H. Kumagai, H. Matsui, H. Ohgishi, K. Ogata, H. Yamada, T. Ueno, H. Fukami*; Biochem Biophys. Res. Commun., **34**, 266 (1969).
375. *S. Ikeda, S. Fukui*, Там же, **52**, 482 (1973).
376. *C. J. Sih, P. Foss, J. Rosazza, M. Lemberger*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 6204 (1969).
377. Пат. США 3671397 (1972); C. A., **77**, 112499 (1972).
378. Японск. заявка № 39692 (1972); C. A., **78**, 111753 (1973).
379. *I. R. Wikes, P. Dunnill, M. D. Lilly*, Nature New Biol., **230**, 187 (1971).
380. *T. Tsunoda, S. Okumura*, Proc. of the Internat. Symp. on Conversion and Manufacture of Foodstuffs by Microorganisms, Kyoto, 1971, стр. 229.
381. *H. B. Сафонова, М. В. Волкова, Г. А. Котова, А. Д. Гололобов*, Прикл. биохим. микробиол., **7**, (2), 145 (1971).
382. *Г. А. Котова, В. М. Беликов*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 1163.
383. *Г. А. Котова, В. М. Беликов*, Микробиол. пром-сть, 1970, № 7, 35.
384. *В. М. Беликов, Г. А. Котова, Ю. Н. Белоконь*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1972**, 1951.
385. *A. Berger, M. Smolarsky, N. Kurn, H. R. Bosshard*, J. Org. Chem., **38**, 457 (1973).

Институт элементоорганических
соединений АН СССР, Москва