

УДК 547.466

## СОВРЕМЕННЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

*Кочетков К. А., Беликов В. М.*

Обобщены основные направления асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот разнообразного строения. Обсуждены вопросы появления асимметрической индукции за счет наличия хиральности в катализаторе, исходном соединении, реагенте или уходящей группе. Подробно рассмотрены работы последних лет с использованием хиральных регенерируемых реагентов и катализитических методов. Кратко обсуждены асимметрические превращения  $\alpha$ -аминокислот и другие методы синтеза. Примеры получения  $\alpha$ -аминокислот из хиральных соединений без затрагивания центра хиральности не рассматривались.

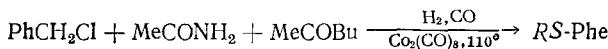
Библиография — 299 ссылок.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1832
II. Хиральное распознавание и транспорт аминокислот . . . . .	1834
III. Асимметрические превращения аминокислот . . . . .	1837
IV. Асимметрическая индукция хиральной уходящей группой . . . . .	1838
V. Энантиоселективные реакции карбанионов . . . . .	1840
VI. Синтез и превращения аминокислот через комплексы переходных металлов . . . . .	1848
VII. Каталитическое асимметрическое переаминирование . . . . .	1855
VIII. Каталитическое асимметрическое восстановление . . . . .	1856
IX. Синтез Штреккера . . . . .	1863
X. Другие реакции . . . . .	1864

### I. ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты широко распространены в природе, к настоящему времени их обнаружено более 500 [1]. Несмотря на разнообразие известных методов [2, 3], поиск новых путей синтеза  $\alpha$ -аминокислот (АК) остается актуальным, причем получение рацемических АК все чаще осуществляется из доступных соединений в условиях, исключающих многостадийные реакции [4], например:

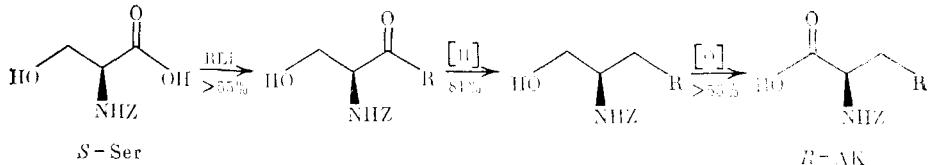


Развитие асимметрического синтеза АК в последние годы определялось, с одной стороны, потребностями синтеза природных соединений, содержащих хиральные атомы углерода с фрагментом АК, а с другой — необходимостью развития асимметрического синтеза простых АК из доступных соединений с использованием регенерируемых хиральных реагентов или катализаторов.

Оптически активные АК сейчас широко используются как хиральные синтоны — готовые хиральные блоки — для получения физиологически активных веществ [5—7], в том числе антибиотиков [8]. Применение АК удачно дополняет использование углеводов [9, 10] для синтеза природных соединений сложной структуры, причем обычно, в отличие от углеводов, используется вся молекула АК без деструкции. Кроме того, АК ввиду их более простого строения обычно доступны в виде обоих стереоизомеров. Известно также большое число реакций образования нового хирального центра, индуцируемого с помощью АК. Так, АК и их производные применяются как сокатализаторы асимметрического восстановления, альдольной реакции и синтеза Штреккера [11, 12]. Использование полиаминокислот позволяет успешно моделировать действие ферментов. Например, эпоксидирование халконов перекисью водорода в трехфазной системе  $\text{H}_2\text{O}-\text{CCl}_4$  — поли-АК проведено с оптическим выходом до 96% [13].

Обзоры по химическому асимметрическому синтезу АК [3, 14, 15] отражают, в основном, старые работы, развивающие классические методы. Синтез АК частично рассмотрен в обзорах [16–20] и в монографиях [21, 22].

Мы рассмотрим основные направления асимметрического синтеза АК с выяснением, где это возможно, причин асимметрической индукции, акцентируя внимание на синтезах с использованием хиральных регенерируемых реагентов и на катализитических методах. Примеры асимметрической трансформации без затрагивания центра хиральности, как в случае синтеза *R*-АК из *S*-Ser [23] (см. схему), обсуждаться не будут.



Вопросы мицеллярного катализа, использование энзиматических процессов и их комбинаций с химическими методами для получения оптически активных АК рассмотрены в работах [24–26].

Асимметрическим синтезом называется процесс, в котором прохиральная молекула или ее фрагмент превращается в хиральную с неравным количеством стереоизомерных продуктов [27]. Процесс происходит под действием хирального реагента, хиральной части исходной молекулы, либо хирального катализатора. Результатом взаимодействия хиральной и прохиральной молекул неизбежно является образование промежуточных диастереомерных соединений и (или) диастереомерных переходных состояний, разностью энергий которых и определяется соотношение образующихся диастереомеров или энантиомеров. Этот результат практически оценивают в значениях диастереомерного (энантиомерного) избытка продуктов реакции или оптического выхода (OB).

$$p = OB = \left| \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \right| \cdot 100\% = \frac{[\alpha]_{\text{набл}}}{[\alpha]_{\text{чист}}} \cdot 100\%$$

Целью асимметрического синтеза является проведение реакции с максимальным значением *p*, для чего достаточно небольших величин  $\Delta\Delta G$ , сопоставимых с энергией вращения вокруг связи С–С:

$\Delta\Delta G$ , ккал/моль	0,82	1,30	1,74	2,72
<i>p</i> , %	60	80	90	98

Различают кинетически и термодинамически контролируемый асимметрический синтез. Наиболее ярким примером кинетического контроля является асимметрическое восстановление N-ацилдегидроаминокислот

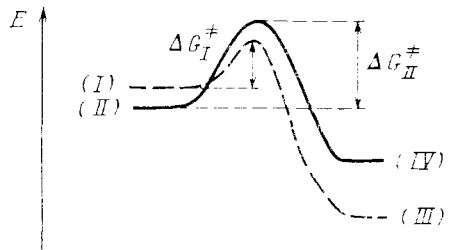
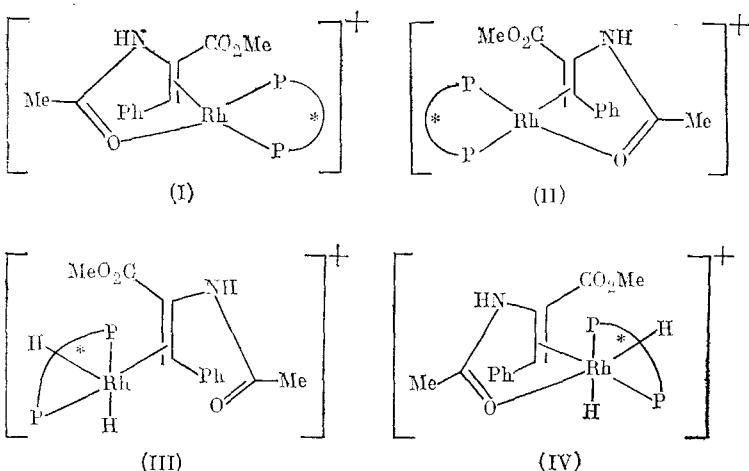
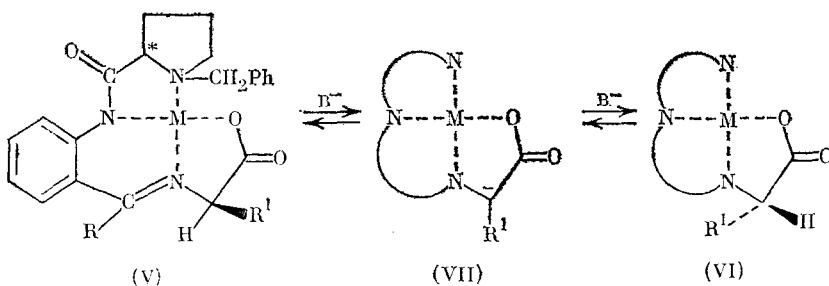


Рис. 1. Энергетическая диаграмма стадии образования гидридного комплекса родия [28]

на хиральных фосфинродиевых катализаторах, где большая в  $10^2$ – $10^3$  раз реакционная способность минорного промежуточного диастереомера (I) (его содержание не превышает 5% по отношению к (II)) определяет стереохимический ход процесса и образование диастереомера (III) с  $p \geq 95\%$  [28] (рис. 1). В качестве примера термодинами-



ческого контроля приведем ретрорациемизацию аминокислотного фрагмента в комплексах переходных металлов с основанием Шиффа из хиральных карбонильных соединений — (V) [29–31]. Первоначально образующаяся смесь комплексов (V) и (VI) в равновесных условиях за счет эпимеризации  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного фрагмента через (VII) переходит в равновесную смесь с соотношением (V)/(VI) до 10 : 1. После разложения смеси выделяют АК с  $p$  до 90 %.

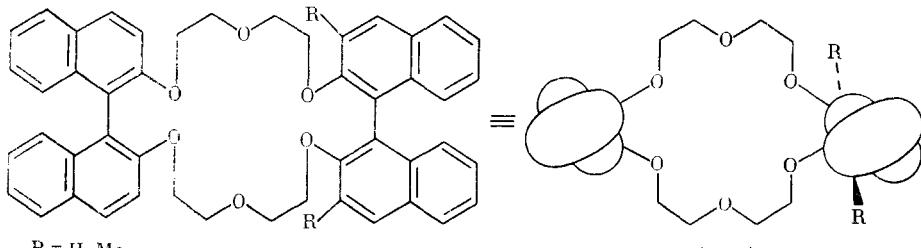


$\text{M} = \text{Ni}, \text{Cu}; \text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}' = \text{Me}, \text{iso-Pr}, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{Ph}$  и т. д.

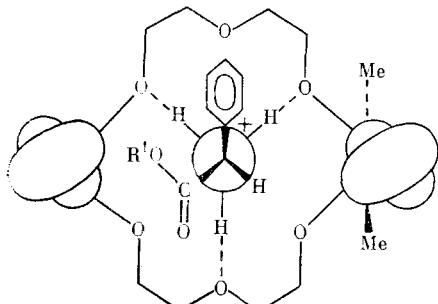
В большинстве работ по синтезу АК рассматривается только результат реакции — оптический выход, без выявления причин асимметрической индукции. Ее проявление обычно объясняют со стереохимических позиций [32], хотя в ряде случаев показано также влияние электронных факторов.

## II. ХИРАЛЬНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ И ТРАНСПОРТ АМИНОКИСЛОТ

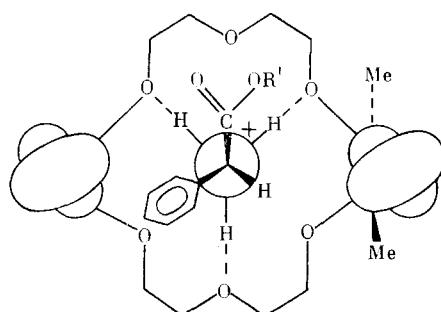
Успешное проведение асимметрического синтеза связано с выяснением природы и величины хирального распознавания в комплексах энантиомеров аминокислот с хиральными соединениями. Известно, что краун-эфиры легко образуют комплексы с АК состава 1 : 1 [33]. Комплексообразующие свойства краун-эфиров по отношению к аммониевым ионам привлекли внимание ввиду их близости к природным ионофорам — антибиотикам, способным связывать металлы, биологически важные амины и АК [34]. В последние годы изучается хиральное распознавание аминов и АК хиральными краун-эфирами с бинафтильными фрагментами типа (VIII) [35–38], спирокраунами [39], пиридинокраунами [40], различными краун- и азакраун-соединениями [41, 42] и другими соединениями [34, 43]. Так, диастереомеры  $S,S,S$ -(IX) и  $S,S,R$ -(X) получены из солей эфиров АК с кислотами и (VIII). Наблюдаемая экспериментально разница в  $\Delta G$  (до 2 ккал/моль) связана фактически с различием во взаимодействии хиральных бинафтильных фрагментов с Н или группой  $\text{COOR}'$  [44].



(VIII)

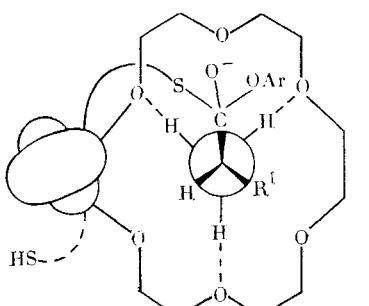


*S,S,S*-(IX)

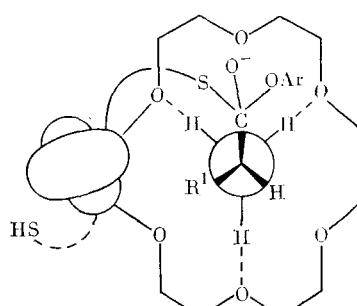


*S,S,R*-(X)

Примером реакции с эфирами типа (VIII), стереоселективность которой можно объяснить при рассмотрении молекулярных моделей промежуточного комплекса, является энантиоселективный тиолиз *n*-нитрофениловых эфиров АК (AK–OAr) под действием аналога (VIII), содержащего один бинафтильный фрагмент с группой  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{SH}$  [36]. Сравнение строения *S,S*-(XI) и *S,R*-(XII) указывает на большую выгодность комплекса (XI) за счет взаимодействия хирального барьера с атомом водорода, а не с алкильной группой АК, как в случае с (XII). Этим хорошо объясняется различие относительных констант скоростей тиолиза; отношение констант возрастает с увеличением объема боковой цепи при переходе от Ala к Phe и Val с 1 до 8,3 и 9,2 соответственно.



*S,S*-(XI)



*S,R*-(XII)

С явлением распознавания связан транспорт АК через синтетические и природные мембранны, проходящий в живых организмах стереоселективно через липофильные клеточные мембранны [44]. Для избирательного переноса одного из энантиомеров эфиров АК в виде хлоргидрата разработан ряд биомиметических систем – краун-эфиры [35, 44], их спиробиинданпроизводные [45], азакраун-эфиры [34]. Перенос осуществляется из одной водной фазы в другую через жидкую мембрану – слой органического растворителя, содержащий хиральный переносчик. Параллельно с переносом соли АК идет перенос сопряженного иона, например  $\text{Na}^+$ , в обратном направлении. Движущей силой процесса является энтропия растворения и изменение энергии сольватации

при замене неорганической соли на органическую. Использование *S,S*-(VIII) (*R*=Me) в ячейке (рис. 2) позволило выделить (0°, 22 ч) из рацемата, находящегося в левом колене, *S*-PGly-OMe с *p* до 86% в правом колене, а применение *R,R*-(VIII) дает *R*-PGly-OMe с *p* до 90%. Значение  $\Delta\Delta G$  достигает 1,96 ккал/моль для *n*-HO-PGly-OMe [40] и -2,15 для Phe-OMe [35]. Столь высокие результаты получены пока только для эфиров АК. Изучение переноса свободных АК дало пока низкие значения *p*, сильно зависящие от условий эксперимента [34, 46]. Энантиомеры PGly с *p*=91,6% разделены на жидкой мембране, содержащей хиральный краун-эфир на полимере [47].

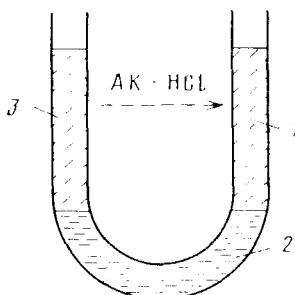
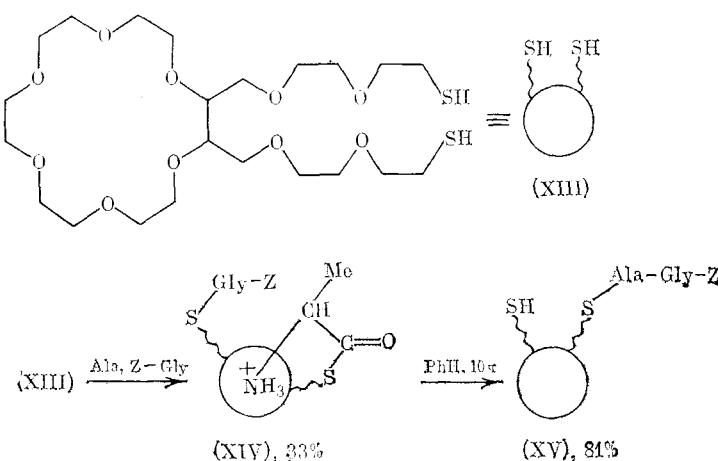


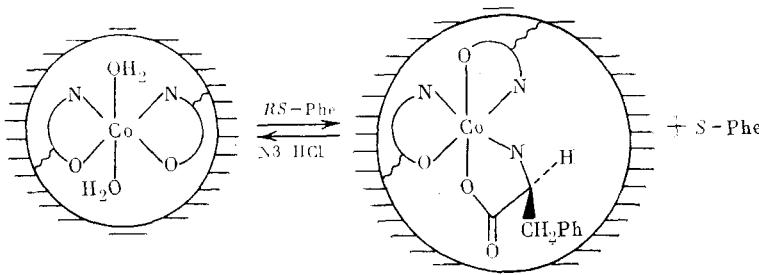
Рис. 2. Ячейка для межфазного энантиоселективного переноса эфиров аминокислот [35]: 1 — 0,1 М HCl; 2 — раствор (*S,S*)- или (*R,R*)-(VIII), 0,027 М в CHCl<sub>3</sub>; 3 — раствор 0,08 М HCl, 0,08 М LiPF<sub>6</sub>, 0,05÷÷, 0,08 М AK·HCl в H<sub>2</sub>O

Функционализированные краун-эфиры (XIII) использованы как модели ферментов в синтезе пептидов [48] (схема 1). Реакция включает обычные этапы пептидного синтеза: образование ковалентного промежуточного продукта, затем катализитического комплекса (XIV), его реакцию со вторым субстратом и получение продукта (XV).

Схема 1



Специфическое хиральное окружение с целью распознавания энантиомеров АК можно создать и путем лекального синтеза, например со-полимеризацией *R*-Phe-комплекса Co(II), содержащего ряд хиральных групп и активированные двойные связи, со стиролом и дивинилбензолом [50]:



Полученный полимерный гель после гидролиза сохраняет свою первоначальную структуру «хиральной лакуны», поскольку в результате обработки избытком *RS*-Phe он преимущественно комплексообразуется с *R*-Phe ( $p=74\%$ ).

Диастереомерные взаимодействия с АК весьма разнообразны. Возможно хиральное распознавание N-Ac-PGly и N-Ac-Phe образованием диастереомерных сольватов с производными винной кислоты, существующих за счет образования водородных связей [51]. Изучение хирального распознавания при образовании комплексов эфиров *R*-, *S*- и *RS*-N-[4(1-пирен)бутаноил]триптофанов в MeOH и оптически активных октанолах показало, что оно связано с различием в электростатических, дисперсионных и резонансных взаимодействиях [52].

Ниже будут рассмотрены примеры хирального распознавания прохиральных субстратов за счет диастереомерных взаимодействий, используемые для осуществления асимметрического синтеза АК.

### III. АСИММЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ

Асимметрические превращения, иногда называемые *анти-* или *ретро*-рацемизацией, включают на стадии, определяющей стереохимию процесса, инверсию конфигурации  $\alpha$ -углеродного атома АК, что оправдывает их рассмотрение в данном обзоре.

В настоящее время детально отработаны условия асимметрического превращения N-Ac-Leu, N-бутироил-Phe и N-бензоил-PGly [53], Ala и PGly [54], *n*-HO-PGly [55]. Суть этих превращений в комбинации преимущественной кристаллизации одного из энантиомеров в пересыщенных растворах рацемата с рацемизацией другого энантиомера. Так, пересыщенный раствор N-Ac-*RS*-Leu в AcOH с каталитическими количествами Ac<sub>2</sub>O после добавления в качестве затравки кристаллов *S*-изомера охлаждали со скоростью 10°/ч от 100 до 40°. В результате получили почти оптически чистый *S*-N-Ac-Leu с выходом 70% на исходную рацемическую смесь [53]. Для рацемизации *n*-толуолсульфонатных солей *RS*-*n*-HO-PGly (*RS*-HO-PGly·HOTs) используют 95% AcOH и каталитическое количество салицилового альдегида (САЛ) [55] (рис. 3).

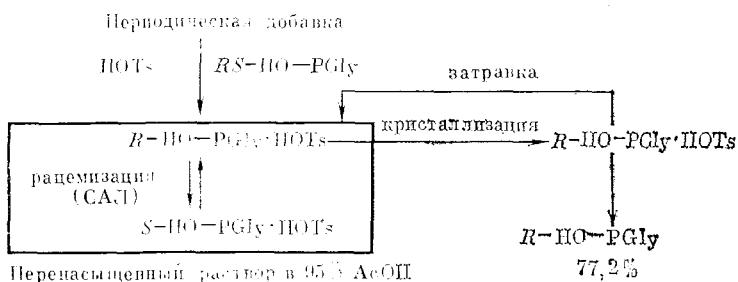
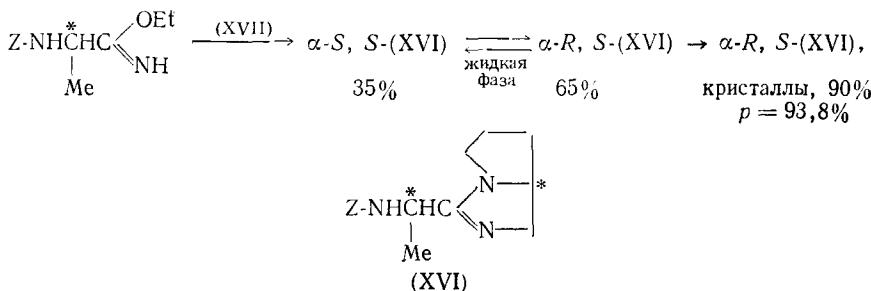


Рис. 3. Схема асимметрического превращения *n*-толуолсульфоната *RS*-*n*-оксифенилглицина [55]

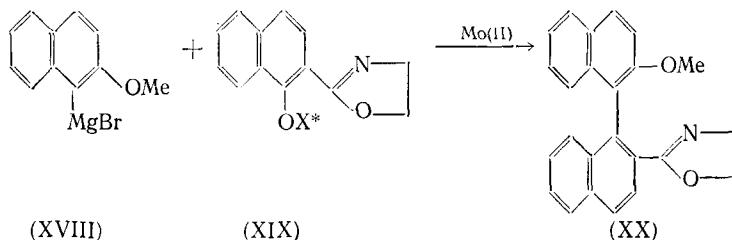
Использование более быстрой рацемизации промежуточно образующегося основания Шиффа эфира *RS*-PGly по сравнению с эфиром одного из энантиомеров PGly, который накапливается в растворе, в присутствии (+)-винной кислоты приводит в результате асимметрического превращения второго рода к чистому *R*-энантиомеру с выходом 85% [56]. Осуществлен переход от *RS*-Ala к *R*-Ala через легко эпимеризующиеся имидазолины (XVI), полученные при использовании *S*-2-аминометилпирролидина (XVII) [57]:



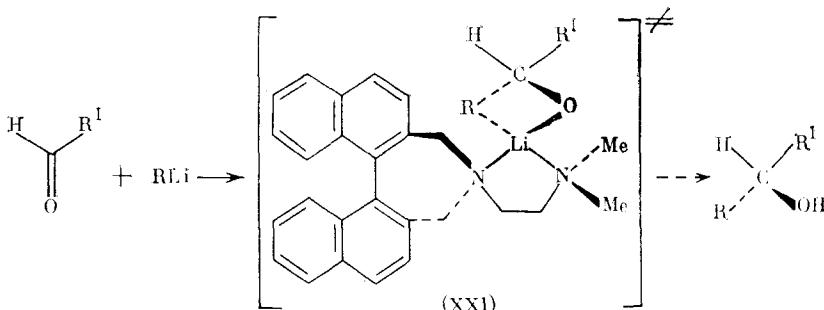
Аналогично сочетанием быстрой эпимеризации и преимущественной кристаллизации комплекса с  $\text{NiCl}_2$  после гидролиза проведено асимметрическое превращение  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -капролактама (предшественника лизина) с выходом 50% ( $p=96\%$ ) [58]. Асимметрические превращения АК через промежуточное образование хиральных комплексов оснований Шиффа с переходными металлами [29] рассмотрены в разделе (VI).

#### IV. АСИММЕТРИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ ХИРАЛЬНОЙ УХОДЯЩЕЙ ГРУППОЙ

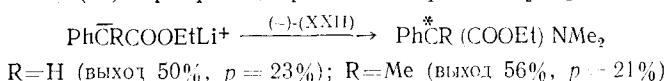
К электрофильному асимметрическому синтезу АК кроме асимметрических превращений относят и асимметрическое протонирование или алкилирование карбанионов хиральными электрофильными реагентами [59]. Известен пример асимметрической индукции уходящей группой при нуклеофильном ароматическом замещении с 2-метокси-1-нафтилмагнийбромидом (XVIII) в качестве нуклеофила и хининоксигруппой ( $\text{OX}^*$ ) в качестве уходящей в электрофиле (XIX) [60]. Выход продукта (XX) достигал 88% ( $p=95\%$ ).

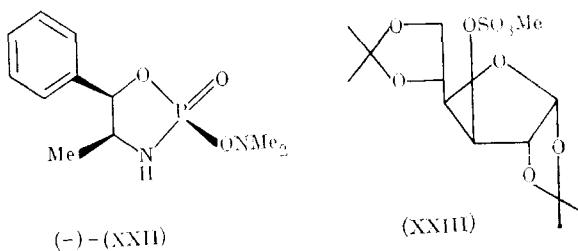


Этот результат объяснялся промежуточным образованием двух диастереомерных хелатов с  $\text{Mo}^{+2}$ , причем  $\Delta\Delta G$  достигает 2,4 ккал/моль. Аналогично могут осуществлять индукцию хиральные амиды лития, например, при катализе присоединения алкиллития к альдегидам через (XXI) с образованием спиртов (выход 35–75%,  $p=23\text{--}95\%$ ) [61].

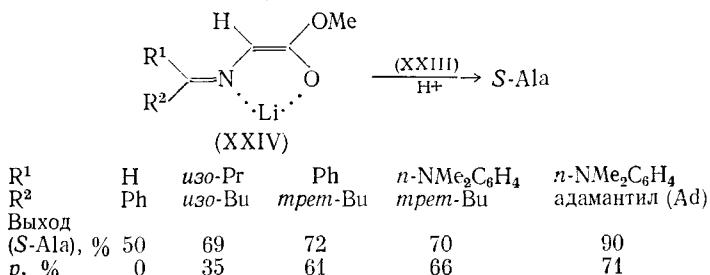


Редкий пример использования электрофильного асимметрического аминирования для получения АК с хиральным реагентом (XXII), приготовленным из (–)-эфедрина, приведен в работе [62].

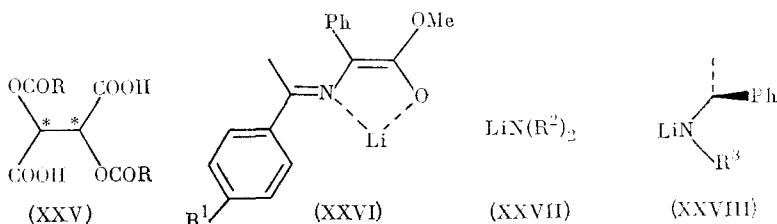




Недавно появилось сообщение о энантиоселективном алкилировании производными (XXIII) литиевых енолятов, полученных из основания Шиффа эфира глицина (XXIV) [63].



Полученный результат объясняется промежуточной координацией снолята (XXIV) с хиральным алкилирующим агентом (ХХII), что приводит к затруднениям атаки *re*-стороны двойной связи, которые увеличиваются с увеличением объема заместителей в (XXIV). Детально разработано асимметрическое протонирование с целью синтеза АК [59]. Суть метода заключается в протонировании литиевых енолятов оснований Шиффа — эфиров АК хиральными кислотами, в качестве которых обычно используются *2R,3R*- или *2S,3S*-диацилвинные кислоты (ХХV).



Вследствие сильной координирующей способности лития по отношению к электронодонорным атомам образуется *син*-енолят (XXVI), протонирование которого действием *R*- или *S*-(XXV) в условиях кинетического контроля дает обогащенные одним энантиомером АК. На примере превращений в PGly (табл. 1) установлено, что стереоселективность возрастает при увеличении объема заместителей в амиде и кислоте, а также при увеличении донорного характера группы в ароматическом кольце основания Шиффа, что приводит к получению более «жесткого» енолята. Для всех изученных АК (Ala, Trp, Leu, Phe, Val, Met, PGly, NLe) протонирование енолята типа (XXVI) действием *2R,3R*-(XXV) давало *S*-продукт [59], а хиальные кислоты возвращались без потери оптической активности. При двойной асимметрической индукции с использованием *R*-(XXVIII) *p* возрастает до 70% при химическом выходе 90%. В случае хиальных аминокарбонильных соединений протонирование производными (XXV) идет с *p* до 92% [66]. Согласно [59], оно может быть использовано для превращений карбоновых кислот, кетонов (через енамины), аллиловых спиртов (через  $\alpha$ -оксикетоны), аллилгалогенидов (через  $\alpha$ -галогенкетоны) и т. д. Асимметрическое протонирование может осуществляться и без ухода хиальной группы, например, при реакции фталимидо-*трет*-бутилкетсна (XXIX) с эфиrom *R*-Ala образуется *R,R*-

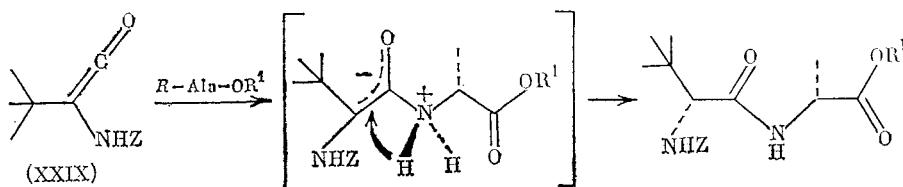
Таблица 1

Влияние заместителей на оптический выход S-PGly в реакции (XXV) с енолятом (XXVI) [59, 63–65]

R <sup>a</sup> в (XXV)	p, % (R <sup>1</sup> =H)*	R <sup>b</sup> в (XXVI)	p, % (R=mpen-Bu)*	R <sup>c</sup> в (XXVII)	R <sup>d</sup> в (XXVIII)	p, % (R <sup>1</sup> =H, R=mpen-Bu)*	(XXV)	p, % (R <sup>1</sup> =H, R=mpen-Bu, R=Et)
Me	2,6	CN	12	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—	35	2R, 3R	70
изо-Pr	12	Cl	31	Et	—	28	2S, 3S	5,5
mpen-Bu	50	H	50	изо-Pr	—	50	мезо-рацемат	24
mpen-BuCH <sub>2</sub>	16	Me	53	—	Me	60		39
Ad	54	MeO	57	—	Et	70	—	—
	—	Me <sub>2</sub> N	61	—	—	—		

\* Реакция проведена с 2R, 3R-(XXV).

дипептид с p = 70% [67].

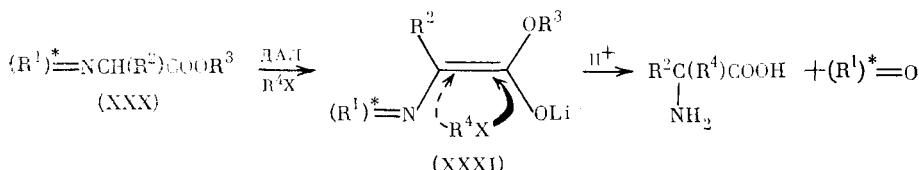


Метод асимметрического протонирования может получить дальнейшее развитие при использовании хиральных поликислот. Протонирование хиральных анионов ахиральными кислотами изучено более широко и рассмотрено ниже.

## V. ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЕ РЕАКЦИИ КАРБАНИОНОВ

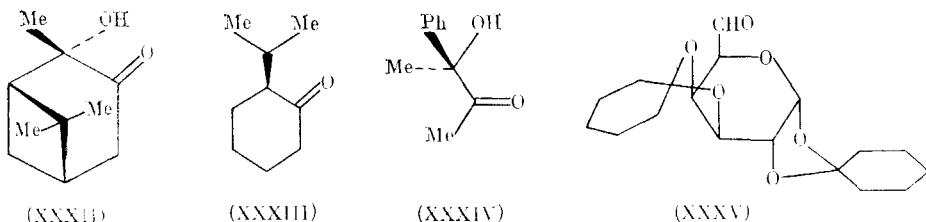
В последние годы знаменательные успехи в области асимметрического синтеза достигнуты в энантиоселективном образовании связи C—C [68]. Для этой цели часто используются стабилизированные карбанионы, существующие в виде комплексов с металлами, комплексы получены из карбонильных соединений, например,  $\alpha$ -алкил- $\beta$ -кетоэфиров [69],  $\alpha$ -оксиэфиров [70] или азотсодержащих соединений — гидразонов [71, 72] или амидинов [73]. Энантиоселективное алкилирование таких карбанионов идет с высоким значением p.

Для получения АК часто проводят алкилирование хиральных оснований Шиффа эфиров простейших АК (XXX), легко получаемых из хиральных карбонильных соединений и эфиров АК [79]. Использование оснований Шиффа повышает CH-кислотность аминокислотного фрагмента АК [80] и позволяет проводить реакции даже со слабыми электрофилами — алкилгалогенидами, обеспечивает легкую регенерацию хирального карбонильного соединения ((R<sup>1</sup>)<sup>\*</sup>=O) и приводит к сравнительно высоким значениям p (табл. 2).



Основание Шиффа депротонируют, например, динопропиламидом лития (ДАЛ) в ТГФ до енолята (XXXI) и алкилируют алкилгалогенидами, причем использование S-реагента (R<sup>1</sup>)<sup>\*</sup> дает избыток R-продукта. Асимметрическая индукция для ахиральных оснований Шиффа может осу-

ществляться хиральными амидами Li, полученными из *S*-Pro или *S*-Leu, однако  $p$  не превышает 31% [81]. Так же мала индукция при удалении хирального центра от  $\alpha$ -углеродного атома АК при использовании ментиловых эфиров, производные которых после депротонирования и алкилирования дают АК с выходами 90% и  $p=5-55\%$  [82]. Выход *S*-Ala 48% достигается при метилировании ментилового эфира изоциануксусной кислоты [83]. Использование других производных АК, например N-формил-N-алкиламиноацетонитрила, также дает низкие значения  $p$  [84].



В другом методе алкилирования, предложенным в работе [85] и использованном для синтеза АК [71], исходят из литиированных гидразонов или амидинов — производных *S*-1-амино-2-метоксиметилпирролидина. Строение Li-производных гидразонов, в отличие от енолятов лития, точно не установлено. На основании спектроскопических данных предложена структура (XXXVI) (рис. 4) [85], подтвержденная расчетом по методу MNDO. Результат электрофильного замещения иона  $\text{Li}^+$  определяется вращением вокруг связи  $\text{N}-\text{N}$ , если допустить, что отрицательный конец диполя электрофила комплексируется с ионом  $\text{Li}^+$ . Поскольку электрофил атакует анион (XXXVI) снизу с образованием *R*-продукта, то для более благоприятной *N,N*-конформации в (XXXVI) происходит *син*-замещение по отношению к литию. Полученные закономерности можно отнести и к электрофильному замещению в амидинах (XXXVII), где предпочтительное образование *S,R*-продукта связано с преимущественным *син*-замещением координированного лития, что дает *R*-АК с  $p=15-51\%$  [71]. Аналогично можно объяснить и результат алкилирования енолятов, полученных из оснований Шиффа (XXXI).

Жесткие циклические системы дают лучшие результаты, чем линейные аналоги. Так, алкилирование карбаниона, полученного из производных хирального 1,4-бенздиазепин-2-она дало АК с  $p$  до 85% [86]. Преимущества использования циклических систем особенно ярко продемонстрированы в двух общих методах получения целого ряда АК, разработанных Зеебахом [87] и Шелькопфом [88, 89]; в обоих случаях атака электрофила жесткого хирального карбаниона идет с исключительно высокой диастереоселективностью. Метод «самовоспроизводящей хиральности», предложенный Зеебахом, заключается в реализации 1,3-асимметрической индукции; он удобен для получения производных по  $\alpha$ -С тех АК, из которых непосредственное образование енолятов невозможно ввиду  $\beta$ -элиминирования: Ser [90], Thr [91], Cys [92, 93] и Pro [87]. Главное в методе — получение хиральных енолятов из optически чистых циклических продуктов: замещенных оксазолинов (XXXVIII).

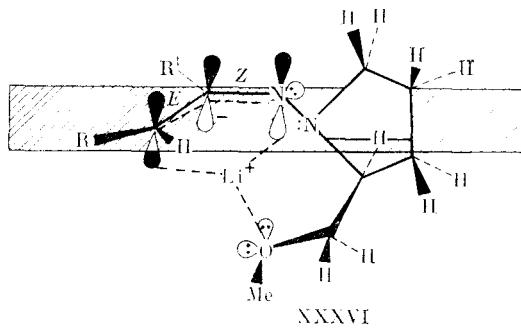


Рис. 4. Строение литиированного гидразона (XXXVI) [85]

Таблица 2

## Алкилирование хиральных оснований Шиффа (XXX)

Хиральный реагент, $(R^1)^* \equiv O$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	Выход АК, %	$p, \%$	Ссылки
(XXXII)	H	<i>t</i> пем-Bu	Me	52	83	[74]
	H	<i>t</i> пем-Bu	<i>n</i> -Pr	50	83	[74]
	H	<i>t</i> пем-Bu	PhCH <sub>2</sub>	79	72	[74]
	H	<i>t</i> пем-Bu	3,4-(HO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	62	66	[74]
	H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH=CH <sub>2</sub>	40	95	[75]
(XXXIII)	Me	<i>t</i> пем-Bu	3,4-(HO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	74	24	[76]
	Me	<i>t</i> пем-Bu	PhCH <sub>2</sub>	55	21	[76]
(XXXII)	Me	Me	<i>n</i> -Pr	81	83	[77]
	Me	Me	CH <sub>2</sub> C≡CH	78	52	[77]
	<i>n</i> -Pr	Me	Me	87	90	[77]
	<i>n</i> -Pr	Me	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	70	15	[77]
(XXXIV)	H	<i>t</i> пем-Bu	PhCHOH	67	64*	[78]
	H	<i>t</i> пем-Bu	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHOH	67	70**	[78]
(XXXV)	Me	Me	PhCH <sub>2</sub>	83	83	[79]
	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	85	85	[79]
	Me	Me	CH <sub>2</sub> CH=CHPh	65	60	[79]

\* соотношение *трео*:*алло* = 3:1\*\* соотношение *трео*:*алло* = 12:1

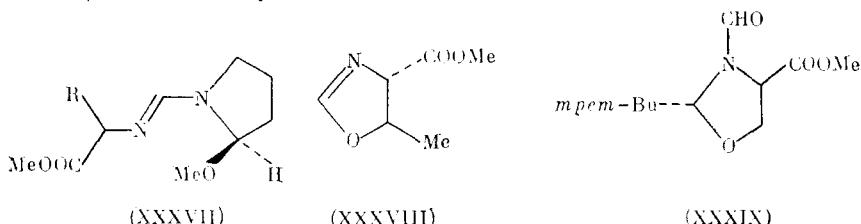
Таблица 3

## Взаимодействие енолятов, полученных из (XXXVIII), (XXXIX) и (XL), с электрофилами

Исходное соединение	Электрофильный агент	Продукт реакции		Ссылки
		выход, %	$p, \%$	
(XL), Y=CH <sub>2</sub>	MeI	93	95	[87]
	PhCH <sub>2</sub> Br	91	95	
	MeCOOCH <sub>2</sub> Br	40	95	
	PhCHO	72	94	
	MeCHO	88	94	
	Me <sub>2</sub> CO	93	95	
	АУЭ	67	51	
(XXXIX)		50*	95	[90]
	»	21**	95	
	PhCH <sub>2</sub> Br	52	99	
	MeOD	71	98	
(XXXVIII)	Me <sub>2</sub> CO	58	99	[94]
	PhCHO	70	99	
(XL), Y=S	MeI	94	93	[94]
	PhCH <sub>2</sub> Br	93	99	
	Me <sub>2</sub> CO	68	99	
	PhCHO	64	92	[93]
	<i>n</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	68	96	
		45	88	
		44	94	
	PhCH=CHCHO	48	89	

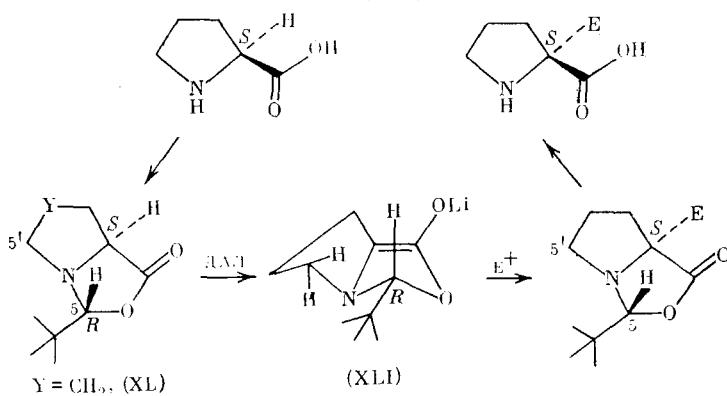
\* 1,2-Присоединение; \*\* 1,4-присоединение.

для Thr, оксазолидинов (XXXIX) для Ser, бициклических соединений типа (XL) для Pro и Cys,

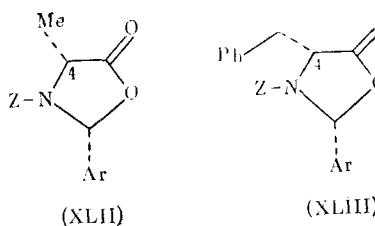


Нуклеофильный центр спирята, как показано на схеме 2 для аддукта (XL) ( $\text{Y}=\text{CH}_2$ ) [87], атакуется всеми видами электрофилов —  $\text{D}_3\text{O}^+$ , алкилгалогенидами, карбонильными соединениями и алкенами с восстановлением первоначального хирального центра и образованием практически только одного из возможных диастеросомеров, даже в случае трех хиральных центров (табл. 3).

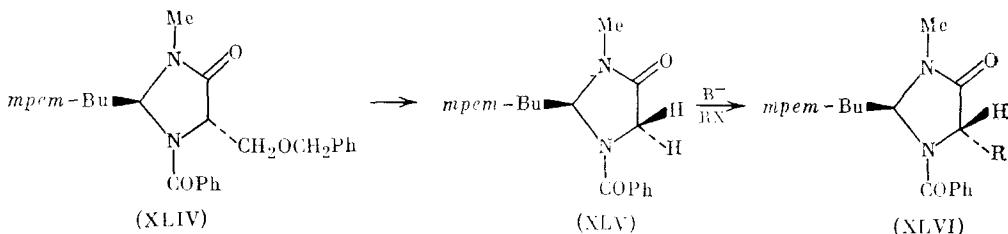
Схема 2



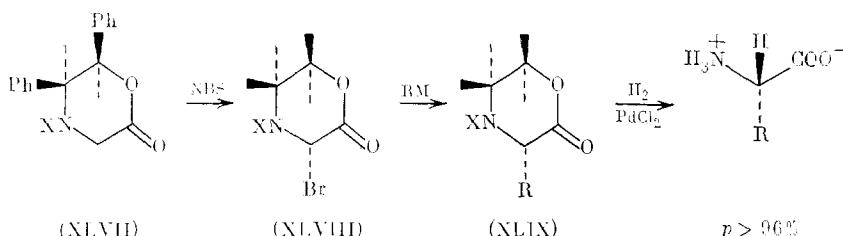
Стереохимический результат связан с тем, что электрофил кинетически различает две стороны хирального енолята (XL1), полученного из аддукта S-пролина с пивалиновым альдегидом (XL). Образование (XL) идет строго диастереоселективно, поскольку существование S,S-диастереомера невыгодно — в этом случае псевдоаксиальная *трет*-Ви-группа оказывается в заслоненной конформации с 5'-CH<sub>2</sub>-группой пирролидинового кольца. Енолят (XL1) образуется с исчезновением первоначального центра хиральности S-(2) и сохранением нового R-(5). Можно допустить, что ион Li<sup>+</sup> координируется с кислородом енолята предпочтительно с *re*-стороны плоскости (снизу) для уменьшения несвязанных взаимодействий со стороны псевдоаксиального H(5) и пирролидинового фрагмента. Это должно приводить к атаке электрофилом, координированным с ионом Li<sup>+</sup> с *re*-стороны и восстановлению первоначального центра хиральности S-(2), что и наблюдается в действительности. Большая устойчивость карбаниона (XL1) позволяет проводить и реакцию Михаэля, например с циклогексеноном, причем образуются аддукты с *p*=95% [87]. Метод распространен на Ala и Phe путем их превращения в хиральные *цикло*-2-арил-3-карбобензоксазолидоны (XLII) и (XLIII); алкилирование их калиевых енолятов по C(4) под действием MeI и PhCH<sub>2</sub>Br дало после щелочного гидролиза и гидрогенолиза R- или S- $\alpha$ -Me-Phe [94].



Метод применим для получения природных АК из других АК. *S*- $\beta$ -0-бензил-Ser превращен взаимодействием с пивалиновым альдегидом в *транс*-имидаэзолидон (XLIV), который после окисления и декарбоксилирования дает имадолидон (XLV), содержащий фрагмент Gly. Алкилирование его хиального енолята MeI или PhCH<sub>2</sub>Br дало 2*S*,5*S*-имиадолидоны (XLVI) с выходом 51 и 45% соответственно, при значении  $p = 95\%$  [95].



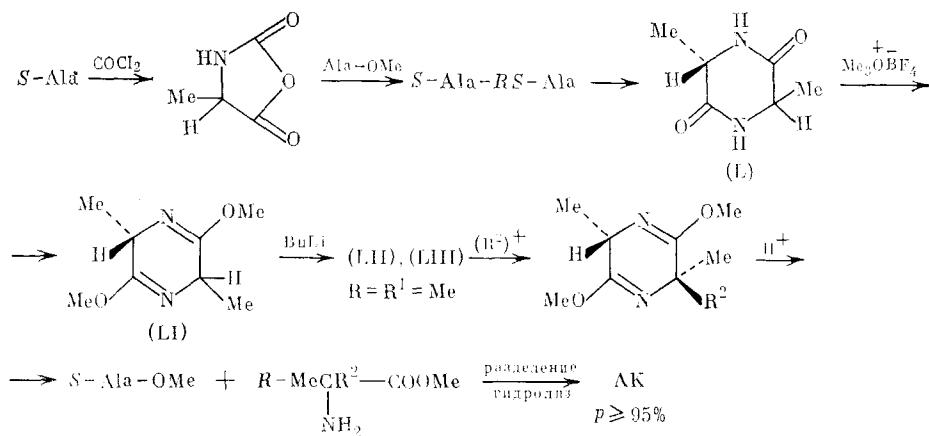
Попытки получения енолята из хирального лактона (XLVII) были неудачны, однако реализация электрофильного центра переходом к (XLVIII) позволила провести взаимодействие с различными нуклеофилами, приводящее к лактону (XLIX), и выделить АК (*S*-Ala, *S*-N*V*<sub>a</sub>, *S*-N*L*<sub>e</sub> и т. д.) [96].



Алкилирование Asp, осуществленное через нециклические еноляты, дало значение  $p = 60\%$  [97].

В методе Шелькопфа [88, 89] из Gly или доступной рацемической АК (например, Ala) и хирального реагента *S*-Ala, *S*-*tert*-Leu, *S*-Val или *S*- $\alpha$ -Me-3,4-(MeO)<sub>2</sub>Phe сначала синтезируют дикетопиперазины (L), которые алкилируются в бис-лактимные эфиры (LI). Эти эфиры обладают высокой CH-кислотностью и образуют хиральные карбанионы (LII), (LIII) (рис. 5), реагирующие с широким набором электрофилов диастереоселективно с высоким значением *p*. Полученный гетероцикл гидролизуется с освобождением вспомогательного хирального реагента и новой оптически активной АК (в виде эфира, как это представлено на схеме 3 для реакции с цикло-[*S*-Ala, *RS*-Ala] [93]:

### Схема 3



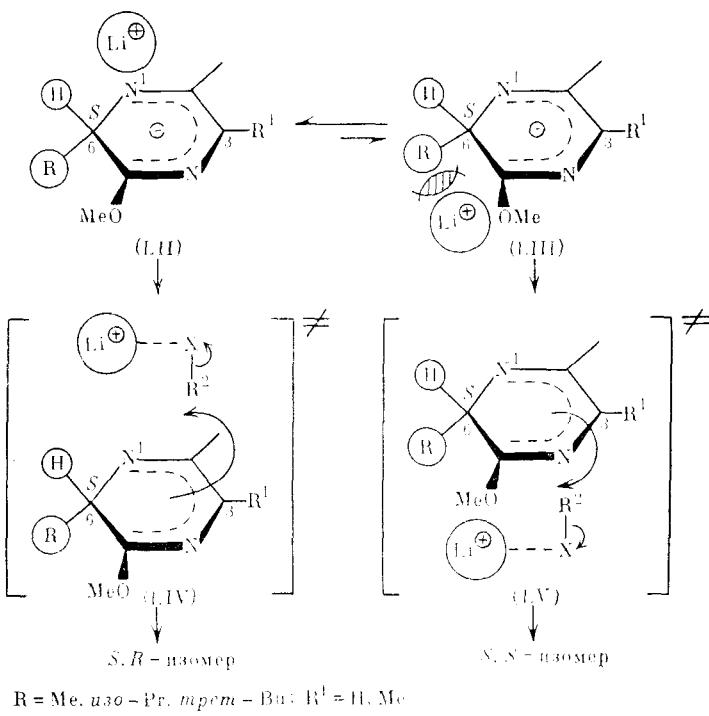
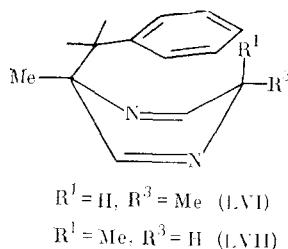


Рис. 5. Схематическое изображение присоединения электрофила к гетероциклическому аниону (LII)–(LIII) [88]

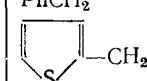
Авторы допускают, что дигидропиразиновый анион в силу выполнения условия Хюккеля планарен и одна из диастереотопных сторон его сильно экранирована заместителем  $R$  (рис. 5). Предполагается, что ион  $\text{Li}^+$  находится вблизи атома  $\text{N}(1)$ , имеющего согласно расчетам максимальную электронную плотность. Таким образом, равновесие сдвинуто в сторону (LII) в силу пространственных препятствий со стороны группы  $R$ . Атака электрофилом аниона (LIII) затруднена по стерическим причинам, и реакция идет в основном через энергетически более выгодное состояние (LIV). Благоприятное сочетание кинетических и термодинамических факторов определяет высокий  $p$  (обычно  $>95\%$ ). В работах [88, 89, 98] роль металла и строение ионной пары не обсуждается, хотя и показано, что замена  $\text{Li}$  на металл с более короткими связями (например,  $\text{Ti}(\text{NMe}_3)_3$ ) приводит к большей асимметрической индукции [99]. Доводом в пользу предложенного механизма служит и строение полученных из (LII), ( $\text{R}, \text{R}'=\text{Me, R}^2=\text{CH}_2\text{Ph}$ ) алкилированных продуктов (LVI) и (LVII), которое отвечает складчатой конформации с нависанием фенильного кольца над гетероциклическим [89].



Такая невыгодная по пространственным соображениям структура реализуется и для циклических дипептидов ряда фенилаланина [100]. Таким образом, стереоселективность рассмотренных в этой главе реакций хелатных комплексов  $\text{Li}$  определяется преимущественным положением

Таблица 4

Выходы продуктов взаимодействия карбанионов типа (LII), (LIII)  
с электрофильными реагентами

Карбанион	R <sup>2</sup>	Выход, %	p, % *	Ссылки
(LII), (LIII) R= <i>m</i> pem-Bu R <sup>1</sup> =H (из цикло-[S-Val-Gly])	CH(Me)OH	—	95 (91)*	[99]
	CH(Me)OH	—	85 (63)	[101]
	C(Me) <sub>2</sub> OH	—	95	[101]
	CMe(Ph)OH	—	95 (38)	[101]
	CH(CH <sub>3</sub> Ph)OH	—	89 (66)	[101]
	CH <sub>2</sub> =CPh	90	95	[102]
	CH <sub>2</sub> Ph	81	91—95	[104]
	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	91	85	[104]
	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	90	95	[104]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	88	60—65	[104]
	Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	62	75—80	[104]
	PhOCH <sub>2</sub>	81	93	[105]
	MeOC(Me) <sub>2</sub>	80	95	[105]
	CF(Me) <sub>2</sub>	46	95	[106]
	N-Boc-(3-индолил)CH <sub>2</sub>	83	88	[107]
	CR(CH <sub>2</sub> Cl)CH <sub>2</sub> ON	90	95	[108]
(LII), (LIII) R= <i>m</i> pem-Bu, R <sup>1</sup> =Me (из цикло-[S-Val-Ala])	CMe <sub>2</sub> OH	94	95	[103]
	C(Me)PhOH	93	95	[103]
	N-Boc-(3-индолил) CH <sub>2</sub>	81	95	[107]
	PhCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	91	95	[109]
	PhCH <sub>3</sub>	68	95	[110]
	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	43	95	[110]
	PhCH=CHCH <sub>2</sub>	80	95	[110]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	90	95	[110]
	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	79	95	[111]
	C[ <sup>2</sup> H] <sub>3</sub>	—	95	[112]
(LII), (LIII) R=R <sup>1</sup> = <i>m</i> pem-Bu (из цикло-[S- <i>m</i> pem-Leu] <sub>2</sub> )	Me	91	95	[113]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	78	95	[113]
(LII), (LIII) R <sup>1</sup> = <i>m</i> pem-Bu, R=H (из цикло-[S- <i>m</i> pem-Leu-Gly])	PhCH <sub>2</sub> O	87	95	[114]
	<i>n</i> -MeOCMe <sub>2</sub>	58	93	[114]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	84	93	[114]
	CH≡CCH <sub>2</sub>	86	93	[114]
	<i>m</i> pem-BuOCOCH <sub>2</sub>	89	93	[114]
(LII), (LIII) R=3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> × ×CH <sub>2</sub> , R <sup>1</sup> =H (из цикло-[S- $\alpha$ -Me- 3,4(MeO) <sub>2</sub> Phe-Gly])	PhCH <sub>2</sub> O	74	95	[105]
	MeOCMe <sub>2</sub>	79	93	[115]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	70	80	[115]
	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	—	85	[115]
из (LVIII)	PhCH <sub>2</sub>	94	95	[116]
		87	95	[116]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	66	17	[116]
	цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	20	35	[116]
из (LX) R=CMe <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> =2-фурил	PhCH <sub>2</sub> ***	90	95	[117]
	Me ***	95	90	[117]
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	85	95	[118]
	PhCH <sub>2</sub>	92	95	[118]
	Me	92	95	[118]

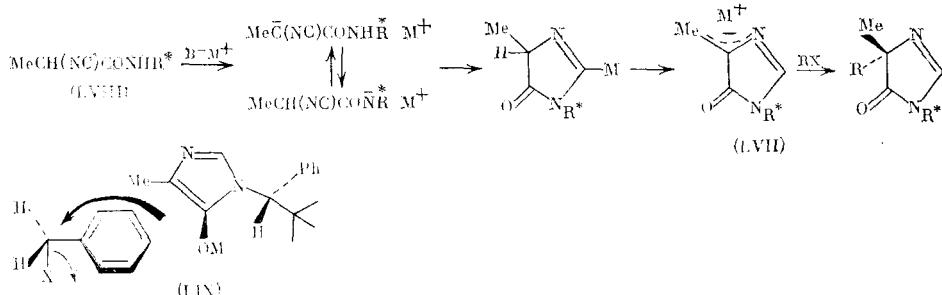
\* в скобках приведены значения p по C(3), \*\* в качестве противиона использован Ti(NMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

\*\*\* R<sup>1</sup>=Rh

координированного Li относительно нуклеофильного центра аниона с *re*- или *si*-стороны и последующей электрофильной атакой с той же стороны, идущей через промежуточное связывание Li, что и определяет предпочтительно механизм *син*-замещения. Знание и контроль стерических и электронных факторов в стадии, определяющей степень асимметрической индукции, позволяет регулировать стереоселективность. Так, переход от R=Me к *трет*-Ви в (L) резко увеличивает стереоселективность, а введение фенильной группы (R=Ph) дает обратный результат [89].

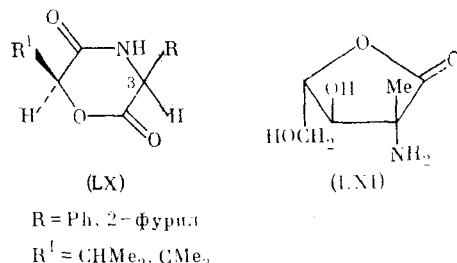
В методе Шёлькопфа чаще встречается использование цикло-[S-Val-Gly] или цикло-[S-Val-Ala], что позволяет получать различные R-АК (табл. 4). Высокие оптические выходы достигнуты с применением S-*трет*-Leu, который, однако, труднодоступен [89]. Кетоны также реагируют с (LI) ( $p=95\%$ ), а альдегиды и с дополнительной индукцией по C'(3), причем предпочтительнее образуются 6S,3R,3'S-диастеросомеры [101]. Дегидратация приводит к R- $\alpha$ -винил-Ала и R-винил-Gly [102—103]. Гидролиз до эфиров АК идет без рацемизации (табл. 4). Многостадийность, длительность процесса и трудность разделения эфиров АК приводят к получению продуктов с выходом 17—24% на исходную АК.

Использование для алкилирования анионов 1-хиральновозамещенных 4-Ме-2-имидазолин-5-ионов (LVII), полученных из хиральных амидов  $\alpha$ -изоцианкарбоновых кислот (LVIII), также дает высокие значения  $p$  при алкилировании бензилгалогенидами, однако выход резко снижается (до 17—35%) при переходе к алкилгалогенидам [116].



Вероятно, как и в случае алкилирования дигидропиразиновых анионов, здесь диастереоселективность процесса определяется более выгодным переходным состоянием типа (LIX) [116]. Степень асимметрической индукции в этом случае может быть ниже, чем в случае аниона (LII), так как хиральный центр расположен дальше от центра реакции, а разница между двумя диастеросомерами (LVII) с расположением иона металла над и под плоскостью аниона (различие во взаимодействии металла с Me и R-группой) меньше, чем в случае аниона (LII) (различие между группой R и атомом H).

Принципиально не отличается от рассмотренных методов и перевод 2-фурил- или фенилглицина конденсацией с оксикинолатами в соответствующие 3,6-дигидро-2H-1,4-оксазин-2,5-дионы (LX), которые диастереоселективно реагируют по C(3) с  $R^2X$  [117, 118].



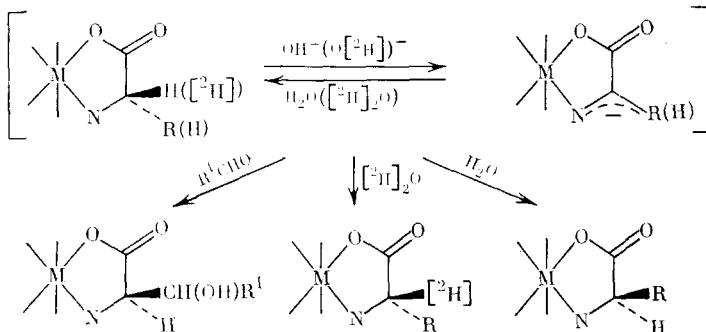
В силу своей трудоемкости метод целесообразно использовать в синтезе экзотических АК (см., например, [112]). Так, с применением цикло-

[S-Ala-S-Ala] конденсацией с L-глициериновым альдегидом получен биологически активный лактон (LXI) [120]. Более перспективным для получения замещенных оптически активных АК является использование хиральных комплексов шиффовых оснований АК, которое рассмотрено в следующем разделе. Интересных результатов можно ожидать и от алкилирования шиффовых оснований АК в межфазных условиях в присутствии хиральных катализаторов, поскольку известно, что для рацемических фенилинданолов алкилирование MeI в присутствии N-(n-C<sub>4</sub>-бензил)хининбромида дало продукт с  $p=90\%$  [121].

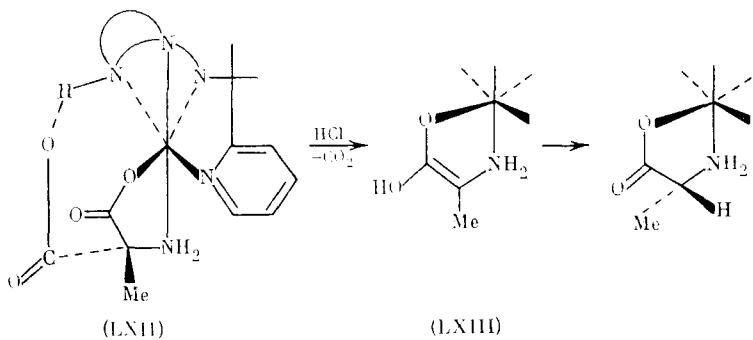
## VI. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ

Лиганды в хиральных комплексах переходных металлов имеют жесткую ориентацию и рентгеноструктурный анализ дает надежную информацию о их строении [122]. Поэтому внутрилигандные взаимодействия, отвечающие за энантиоселективность в этих системах, могут быть весьма точно оценены, что облегчает поиск полезных синтетических реагентов на их основе. Для этих целей в течение ряда лет применялись стереохимически инертные комплексы Co(III) с аминными хиральными лигандаами и аминокислотами [123, 124], которые использовались, например, для расщепления АК [125]. Хиральное распознавание энантиомеров и хиральных групп в таких комплексах происходит главным образом за счет стерически предпочтительного взаимодействия одного хирального лиганда с другим или с прохиральными группами соседнего лиганда [126]. Введение в комплекс связывающих межлигандных взаимодействий, существующих в полидентатных лигандах, увеличивает возможности хирального распознавания АК [123, 124]. Использование хиральных производных аминов в качестве тетрадентатных лигандов приводит к диастереомерным А- и Δ-комплексам Co(III) с аминокислотами, соотношение между которыми отвечает соотношению чистых энантиомеров АК [127]. Эпимеризация CH-аминокислотного фрагмента в А- или Δ-комплексах катализируется OH<sup>-</sup> (схема 4).

Схема 4

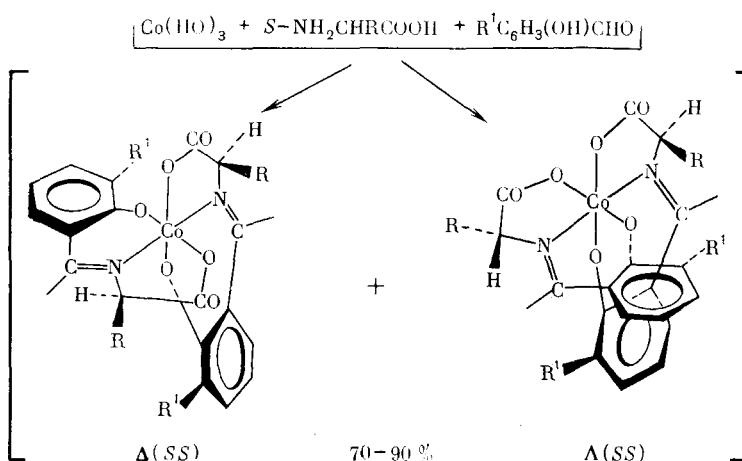


Диастереоселективность иногда высока и достигает для комплексов с Asp значений  $\Delta, R/\Delta, S = 91 : 1$  [128]. В результате обработки рацемического хлорида  $\alpha$ -дихлортриэтилентетрамино-Co(III) с S-Pro и Et<sub>3</sub>N в кипящем спирте 94,5% Co(III) существует в виде Δ-комплекса [129]. Аналогичные комплексы с  $\alpha$ -амино- $\alpha$ -метилмалоновой кислотой используются для асимметрического декарбоксилирования до Ala, катализируемого кислотой [129]. Обычно рацемизация фрагмента АК на стадии выделения уменьшает значение  $p$  [130], но для хиральных комплексов с 6R,8R-6,8-диметил-2,5,9,12-тетраазатридеканом [131] и N,N-ди(2-пиколил)-(1R,2R)-диаминоциклогексаноном [132]  $p$  для R-Ala равно 66 и 78% соответственно. Согласно [132], про-(S)-аминометилмалонатный комплекс Co(III) (LXII) при декарбоксилировании образует R-аланиновый комплекс, т. е.  $\alpha$ -углеродный атом претерпевает инверсию. Механизм включает циклический промежуточный продукт (LXIII).



С учетом данных гл. IV полагают, что асимметрическая индукция в (LXIII) осуществляется селективным внутримолекулярным протонным переносом на енолятный фрагмент с протонированным пиридиневого фрагмента, находящегося в хиральном окружении. Асимметрическое декарбоксилирование  $\Lambda$ - или  $\Delta$ -тетраминового комплекса Co(III) с пирролидин-2,2-дикарбоновой кислотой дает *S*-Pro и *R*-Pro с  $p=20$  и 24% соответственно [133]. Асимметрические превращения фрагмента АК возможны и в хиральных комплексах дикарбонил( $\eta^5$ -цикlopентадиенил) производных Mo и W с аминокислотами [134]. Эти комплексы конфигурационно стабильны в нейтральном растворе, а в щелочной среде быстро достигается взаимопревращение диастереомеров. Наличие эпимеризации фрагмента АК позволило предложить [135] и разработать [136] метод получения хирального [ $^3$ H]-Gly и других 2-[ $^2$ H]-АК энантиоселективным замещением  $\alpha$ -протона АК на дейтерий. Он заключается в получении этилендиаминовых комплексов Co(III) с *S*-АК, разделении диастереомерных комплексов хроматографией, дейтерообмене под действием OD<sup>-</sup> в D<sub>2</sub>O, повторном разделении диастереомеров  $\Delta,S$  и  $\Delta,R$  или  $\Lambda,S$  и  $\Lambda,R$  и выделении АК из комплексов восстановлением NaBH<sub>4</sub> [131]. Хиральные комплексы переходных металлов использованы и для асимметрического синтеза Thr из Gly и MeCHO с выходом 26—33% и  $p=16$ —35% [137] (схема 4). Использование простых аминокислотных комплексов переходных металлов имеет ряд недостатков, например,  $\alpha$ -аминогруппа лиганда подвержена электрофильной атаке, что препятствует эффективному синтезу  $\alpha$ -замещенных АК алкилированием алкилгалогенидами [137]. Имеются трудности и в выборе хиральных лигандов, так как внутрикомплексные взаимодействия легко сглаживаются [126]; наконец, CH-кислотность комплексов мала [138].

Более удачным оказалось использование хиральных комплексов оснований Шиффа АК для получения биомиметических реагентов асимметрического синтеза АК. В этих комплексах, обладающих высокой кинетической СН-кислотностью фрагмента АК [139],  $\alpha$ -аминогруппа надежно защищена, а полидентатный лиганд — основание Шиффа — образует более жесткий комплекс, чем свободная АК. Сначала работы велись в основном со стереохимически инертными октаэдрическими комплексами Co(III), которые сохраняют конфигурацию при химических превращениях лигандов [127, 128]. Шиффовы основания АК с альдегидами образуют плоские тридентатные лиганды, которые могут располагаться в октаэдрических комплексах только перпендикулярно друг к другу. Комплексы с Gly могут быть разделены на энантиомеры, а для других АК на диастереомеры, например,  $\Lambda(SS)$  и  $\Delta(SS)$  [140].



Для  $\Delta(\text{SS})$  и  $\Lambda(\text{SS})$ -диастереомеров  $\Delta\Delta G = -0,45 \div 1,32$  ккал/моль при  $78^\circ$ , что связывается с энергетически невыгодным взаимодействием фенильных колец в  $\Lambda(\text{SS})$ -изомерах, а введение Me-группы в положение 3 салицилового альдегида (САЛ) обращает стереоселективность ввиду взаимодействия алкильных групп фрагмента АК и 3-Me-группы в комплексах  $\Delta(\text{SS})$ , которое практически отсутствует в  $\Lambda(\text{SS})$ -изомерах [140]. Эти результаты позволили осуществить синтез частично обогащенных  $R-[^2\text{H}]\text{-Gly}$  и  $S-[^2\text{H}]\text{-Gly}$  [147] по аналогии с работой [136]. Использован также факт стерического экранирования *re*- и *si*-сторон промежуточно образующегося плоского карбаниона в комплексах  $\Lambda$ -конфигурации (LXIV) (*re*-сторона) и  $\Delta$ - (LXV) (*si*-сторона) с 3-Me-САЛ, которое затрудняет атаку на про-*R*-протон в  $\Lambda$ - и про-*S*-протон в  $\Delta$ -комплексах, что приводит к разной скорости их обмена с соотношением констант до  $1 : 10$  (рис. 6). Поэтому после обмена 50% водорода на дейтерий из  $\Lambda$ -комплекса выделен  $S\text{-}[^2\text{H}]\text{-Gly}$ , а из  $\Delta$ -комплекса  $R\text{-}[^2\text{H}]\text{-Gly}$  с  $p = 20\text{--}40\%$  [141], уже без предварительного разделения диастереомеров, как в работе [136]. Использование такого разделения позволило получить с высоким значением  $p$  следующие дейтерированные АК:  $R\text{-Tyr}$  (68%),  $S\text{-Tyr}$  (94%),  $R\text{-Val}$  (96%),  $S\text{-Val}$  (98,8%),  $R\text{-NVa}$  (93,4%),  $S\text{-NVa}$  (94%),  $R\text{-Met}$  (82%),  $S\text{-Met}$  (90%),  $R\text{-Ala}$  (90%) [141]. Стереохимия образования связи С—С подчиняется тем же закономерностям, что и связи С—Н, однако в конечной смеси преобладает, в случае конденсации с альдегидами, термодинамически стабильный комплекс. Так, реакцией с MeCHO получен  $S\text{-Thr}$  с  $p = 60\%$  и  $R\text{-Thr}$  с  $p = 73\%$  [139, 140]. Взаимодействие с метилацрилатом в  $\text{H}_2\text{O}$  при  $\text{pH} 11,4$  дает смесь комплексов, после разложения которой количественно выделена  $S\text{-Gly}$  ( $p = 10\text{--}46\%$ ) [142]. Таким образом, как кинетическая кислотность фрагмента АК, так и энантиоселективность образования связей С—С и С—Н могут быть значительно увеличены с помощью хиральных комплексов  $\text{Co}(\text{III})$  на основе шиффовых оснований САЛ и АК. Использование производных ментола в качестве карбонильных компонентов основания Шиффа позволило провести асимметрическое превращение фрагмента АК в комплексах с рацемическими АК, причем  $p = 22\%$   $S$  для Ala, 12,6%  $S$  для Val, 11,4%  $S$  для Leu [143].

Асимметрическая индукция в рассмотренных комплексах осуществлялась за счет хирального расположения лигантов внутри инертной к замещению структуры комплекса, однако эффективные биомиметические реагенты и катализаторы [144] должны базироваться на лабильных в стереохимическом отношении комплексах, способных к легкому обмену лигандов, что неизбежно ведет к рацемизации у атома металла. Для сохранения асимметрии такой лабильной системы САЛ должен быть заменен хиральным аналогом, позволяющим использовать ионы  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$  и, возможно,  $\text{Zn}^{+2}$  для асимметрического синтеза АК. Использование

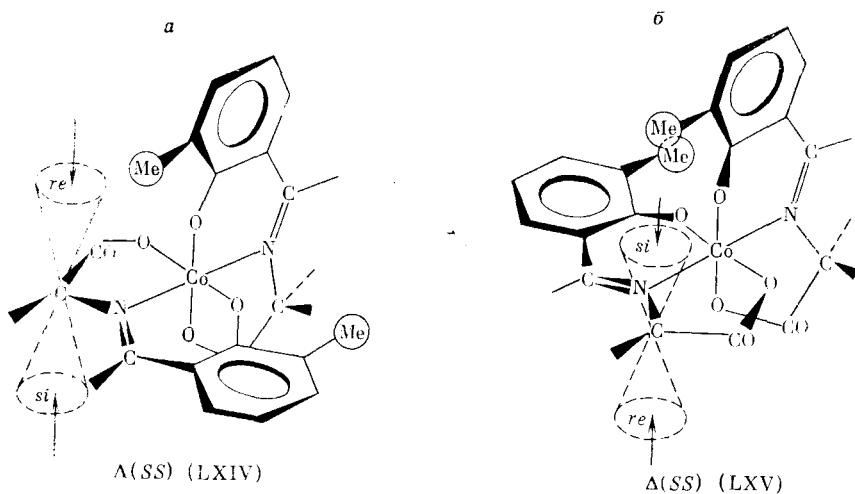
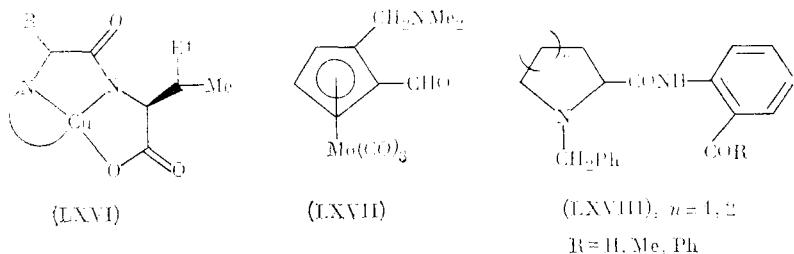


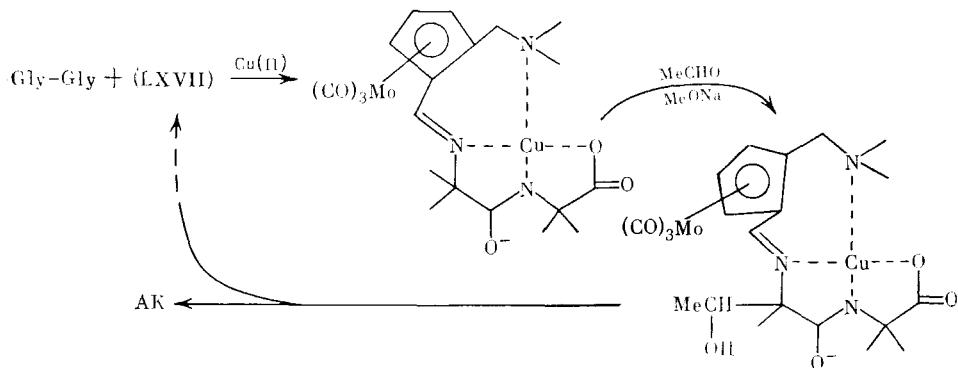
Рис. 6. Стерическое экранирование *re*- и *si*-сторон промежуточно образующегося карбаниона в  $\Delta(SS)$ - и  $\Lambda(SS)$ -комплексах Co(III) [141]

оптически активных пептидов позволило провести лишь эпимеризацию N-концевой АК дипептида в комплексах Cu(II) (LXVI).

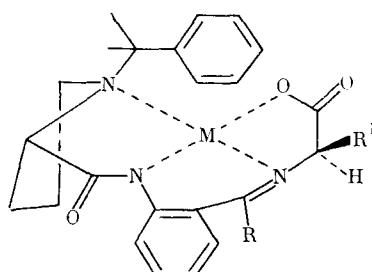


Выделены дипептиды с  $p=63\%$  S для R=Me и 66% S для R=Ph [145]. Энантиомеры 1-(N,N-диметиламинометил)-2-формилцимантрена (LXVII) [146, 147] применены как хиальные регенерируемые реагенты для асимметрического синтеза и превращений АК. Так, взаимодействие (+)-(LXVII) с рацемическим Ala-NVa в присутствии Cu<sup>+2</sup> и MeONa дает смесь диастереомеров, соотношение между которыми вследствие подвижности  $\alpha$ -протона N-концевой АК смещается в сторону наиболее выгодного диастереомера с S-Ala ( $p=55\%$ ). Конденсацией MeCHO с комплексом, полученным из (LXVII), Gly-Gly и Cu(II), после гидролиза дипептидов выделены с высокими выходами S-Thr ( $p=92$ —98%) и S-*алло*-Thr ( $p=95$ —100%) в соотношении 2,15—2,42.

Схема 5



В случаи (—)-(LXVII) получены *R*-Thr ( $p=93\text{--}96\%$ ) и *R*-*алло*-Thr ( $p=100\%$ ) в соотношении 2,3 [146] (схема 5). Большая устойчивость комплекса с *S*-Thr объясняется тем, что вследствие сильного искажения хелатных колец алкильный заместитель в нем принимает псевдоаксиальное положение, в котором взаимодействие с альдиминным водородом минимально.



*S, R*-диастереомер (LXIX)

$R = H, Me, Ph; R' = \text{алкил}$

$M = Ni, Cu$

Использование хиральных реагентов (LXVIII), имеющих большее число координационных мест по сравнению с (LXVII) позволяет осуществлять асимметрические превращения и с АК [29–30, 148, 149]. В комплексах типа Cu(II) и Ni(II) типа (LXIX), получаемых с выходами 80–90% из АК и реагента (LXVIII) в спирте, искажения, обусловленные наличием асимметрического атома углерода, передаются на хелатные кольца, что приводит к различным взаимодействиям алкильного остатка АК и других групп комплекса [31]. Эти искажения, хорошо заметные в кристаллическом состоянии, согласно спектроскопическим данным, сохраняются в растворе [29, 31].

Использование таких жестких систем позволяет введением заместителей  $R$  в (LXIX) изменять величину энантиоселективных эффектов, т. е. соотношение диастереомерных комплексов в равновесных условиях. Согласно [31], это соотношение определяется различием в энергии ориентации алкильной группы АК в сторону бензильной группы (вверх от координационной плоскости) для *S, R*-диастереомера (LXIX) или в сторону пропионового фрагмента для *S, S*-диастереомера. В комплексе (LXIX) наблюдаются несвязывающие взаимодействия алкильного заместителя с бензильной группой, экранирующей апикальное положение, поэтому увеличение объема группы  $R'$  приводит к уменьшению содержания комплекса с *R*-АК. Увеличение объема  $R$  при переходе от  $H$  к  $Me$  приводит

Таблица 5

Энантиомерный состав АК после ретрорациемизации комплекса (LXIX) (0,2 N MeONa 40° (А); 0,1 N MeONa 25° (Б))

R в (V)	АК	$p, \% \text{ для } S\text{-AK}$		Условия	Ссылки
		Ni (II)	Cu (II)		
H	Ala	15	0	А	[29, 30]
H	Ala	15	0	Б*	[31]
H	Phe	40	42	А	[29, 30]
H	Trp	64	—	А	[30]
H	Val	78	54	»	[29, 30]
H	Val	78,5	60	Б	[31]
H	NVa	42	12	А	[29, 30]
Me	Ala	82	30	Б*	[31]
Me	Val	76	38	Б**	[31]
Me	AdAla ***	52	—	Б	[31]

\* 0,012 N MeONa

\*\* 0,33 N MeONa

\*\*\* AdAla — адамантилаланин.

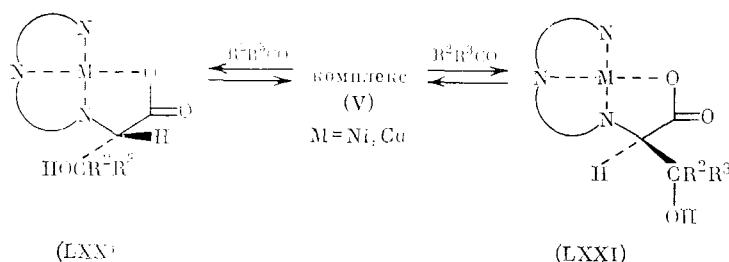
Таблица 6

## Конденсация Gly комплекса (V) с карбонильными соединениями [151]

R	M	$R^2R^3C=O$	Основание	Выход АК, %	трео:алло	p, %	Конфигурация
Me	Ni	CH <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	75—82	—	96	S
Me	Ni	CH <sub>2</sub> O	MeONa	66—67	—	87—89	R
Ph	Ni	CH <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N	75	—	83	S
Ph	Ni	CH <sub>2</sub> O	MeONa	95	—	88	R
Ph	Ni	MeCHO	MeONa	72	20:1	84	R
Ph	Ni	MeCHO	Et <sub>3</sub> N	32	2:1	78	S
Ph	Ni	Me <sub>2</sub> CO	MeONa	54	—	72	R
Ph	Ni	Me <sub>2</sub> CO	MeONa	56	—	98	R
Me	Cu	Me <sub>2</sub> CO	MeONa	55	—	70	R
Me	Cu	PhCHO	MeONa	67	50:1	74	R
Me	Ni	PhCHO	MeONa	67	34:1	82	R
Ph	Ni	PhCHO	MeONa	67	34:1	82	R
Ph	Cu	PhCHO	MeONa	59	50:1	80	R

к дополнительному искажению металлоциклов и к тому, что алкильная группа АК принимает псевдоаксиальное положение. При этом дополнительно увеличивается избыток комплекса с S-АК. Наличие больших диастереоселективных эффектов в комплексах Cu(II) [29] и особенно Ni(II) [30, 31], достигающих для комплекса с S-Val значений  $p=90\%$ , позволило осуществить ретрорациемизацию ряда АК [29—31, 150] (табл. 5).

Сохранение закономерностей в диастереоселективных эффектах и при образовании связи C—C позволило разработать общий метод диастерео- и энантиоселективного синтеза  $\beta$ -окси- $\alpha$ -АК конденсацией альдегидов или кетонов с Ni(II) и Cu(II)-комплексами Gly [151—153], приводящей к комплексам (LXX) и (LXXI) (табл. 6). Согласно [151], при конденсации (V),  $R=Ph$ ,  $R^1=H$ , с альдегидами в равновесных условиях образуется преимущественно продукт (LXX) с боковой цепью АК, направленной по другую сторону от бензильной группы и с расположением атома О под атомом металла, что обеспечивает еще большую предпочтительность S,S-диастереомера.



Наблюдаемое высокое значение  $p=95\%$  для диастереомера с S-Ser (LXX),  $R^2=R^3=H$ , при низких pH полностью согласуется с теоретическими представлениями. При высоком pH раствора образуется только S,R-диастереомер (LXXII), что связано с ионизацией гидроксильной группы в (LXXI), (LXXII) и перестройкой комплекса с координацией металла по ионизированной оксигруппе.

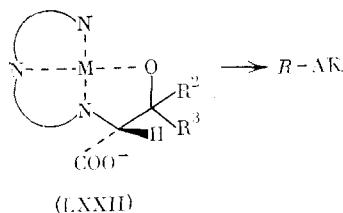
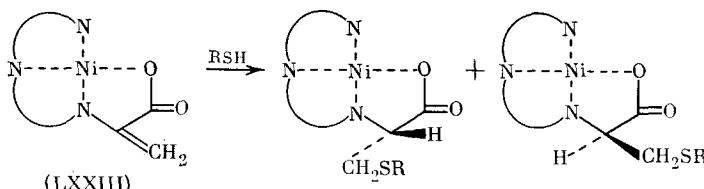


Таблица 7

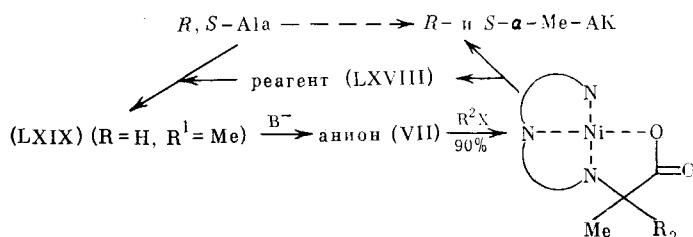
Выходы продуктов при алкилировании комплекса (LXIX),  
 $R=H$ ,  $R^1=Me$ , алкилалогенидами [159]

$R^2X$	BuLi, ТГФ	$10\% \text{ NaOH}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$
	(S, S); (S, R)	(S, S); (S, R)
MeI	92	
PhCH <sub>2</sub> Br	51; 40	63; 31
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	56; 33	62; 22

Следует отметить, что из-за пространственных затруднений вторая молекула  $\text{CH}_2\text{O}$  не присоединяется к комплексу с образованием  $\alpha$ -оксиметилсерина — основного продукта в ранее предпринятых попытках синтеза Ser из Gly [154]. Предпочтительное образование *treo*-продуктов для других альдегидов также связано с ионизацией оксигруппы при высоком pH и перестройкой комплексов [151]. Комpleксы (LXX), (LXXI) ацетилированием и элиминированием AcOH переведены в дегидроаланиновый комплекс (LXXXIII) [155], который присоединяет тиофенол и бензилмеркаптан по двойной связи с образованием диастереомерных комплексов *L*- и *D*-S-фенил или S-бензилцистеинов.



Разделение на силикагеле после разложения дает энантиомерно чистые *L*- и *D*-S-фенил- или S-бензилцистеины с общим выходом 80% [156, 157]. Термодинамическая CH-кислотность в комплексах (LXIX) достигает больших величин ( $pK_a = 19,5$  ( $R=R^1=H$ ); 19,2 ( $R=H$ ,  $R=Me$ ), 21,2 ( $R=H$ ,  $R^1=CHMe_2$ ); 18,8 ( $R=Ph$ ,  $R^1=H$ ) в ДМСО [158]) и сравнима с кислотностью малонового эфира. Высокая CH-кислотность комплексов и их устойчивость использованы для проведения реакции со слабыми электрофилями — алкилгалогенидами, что позволило получить ряд оптически чистых  $\alpha$ -Me- $\alpha$ -АК как *S*-, так и *R*-ряда [159] (табл. 7).



В отличие от известных методов алкилирования хиральных сполятов [74—79], здесь депротонирование можно осуществлять не только BuLi в ТГФ, но и водной щелочью в условиях межфазного катализа. Разделение комплексов на силикагеле дало после разложения оптически чистые  $\alpha$ -Me-АК. При кинетическом контроле алкилирование комплекса (LXIX),  $R=R^1=H$ , алкилгалогенидами идет с небольшим значением  $p$ , что указывает на малое различие в скоростях атаки электрофилом аниона с раз-

ных сторон координационной плоскости. Несколько более предпочтительна атака снизу, со стороны, противоположной бензильной группе, приводящая к *S,S*-диастереомеру [159]. Использование комплексов, содержащих фенильную группу ( $R=Ph$ ), придающую псевдоаксиальную конформацию про-*S*-протону, облегчает атаку снизу с образованием фрагмента *S*-АК и повышает  $p$  до 90% [160].

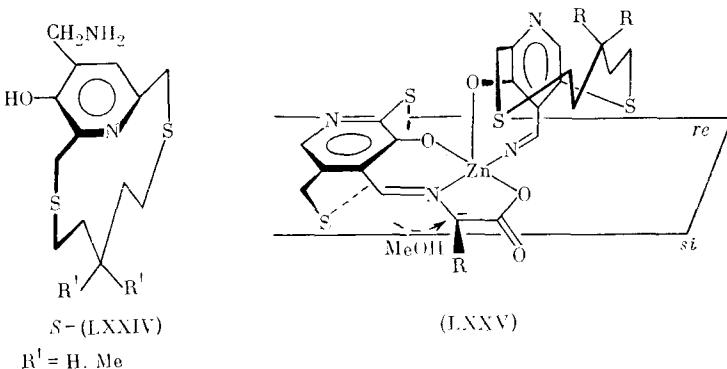
Общий метод асимметрического синтеза АК через комплексы переходных металлов имеет ряд преимуществ перед другими способами. Это легкость получения хиральных комплексов, мягкие условия реакции с электрофилами, высокое значение  $p$  для АК и практически полная регенерация хирального реагента.

## VII. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ

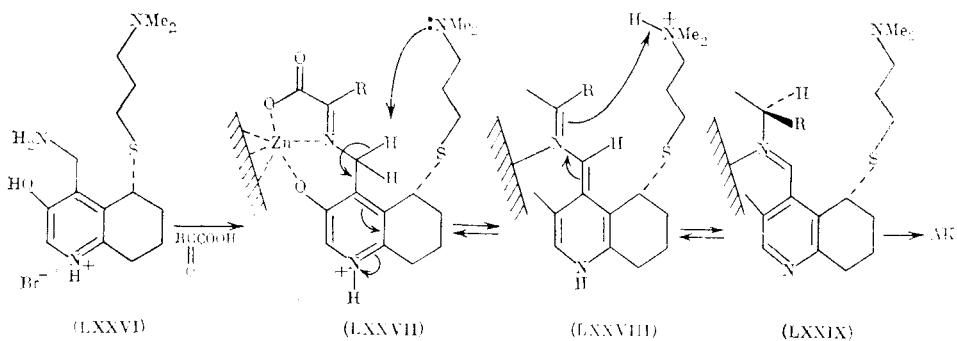
Биомиметический подход к синтезу упрощенной модели ферментативного переаминирования [161] осуществлен в работе [162], где получен хиральный пиридоксамин (LXXIV) с *анса*-цепью в молекуле, способный осуществлять при катализе  $Zn^{+2}$  переаминирование  $\alpha$ -кетокислот в АК с *p* до 94 %;

R	Выход, %	p, %	AK	Конфигурация (LXXIV)	R
Me	72	69	S-Ala		
PhCH <sub>2</sub>	60	61	S-Phe		R
Me <sub>2</sub> CH	57	79	S-Val		R
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	68	96	S-Leu		R
Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	66	94	R-Leu		S
3-Индолил	62	60	R-Trp		S

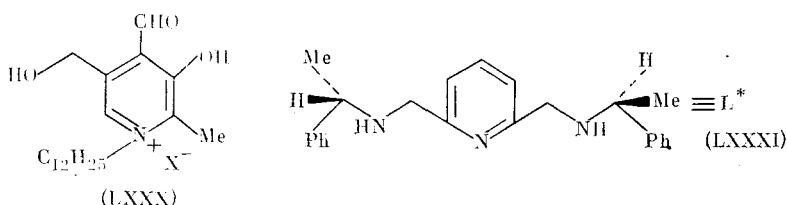
В случае  $\text{MeO}^{[2]\text{H}}$  выделяются  $\alpha$ -дейтерированные АК с  $p = 40 - 90\%$  [163].



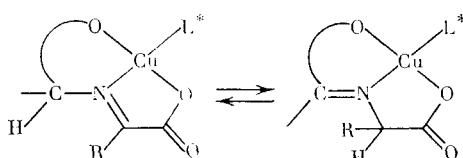
Асимметрическая индукция объясняется кинетически контролируемым стереоселективным протонированием карбаниона, образующегося в промежуточном октаэдрическом А-комплексе с  $Zn^{+2}$  (LXXV). Лучшие результаты получены с моделью (LXXVI), еще более близкой по действию к ферменту, содержащей  $\epsilon$ -аминогруппу, находящуюся в хиральном окружении [164] — аналог  $\epsilon$ -аминогруппы лизина в активном центре пиридоксала [161]. Диметиламиногруппа в комплексе (LXXVII) действует как основание для удаления про-*S*-водорода из 4'-метилкетимина, затем диметиламмонийная группа приближается вследствие хирального строения комплекса к той же стороне промежуточного продукта (LXXVIII) и, действуя как кислота, протонирует  $\alpha$ -положение с *si*-стороны, давая хиральный альдимин (LXXIX) с последующим освобождением АК.



Получены *R*-АК: Ala (выход 83%,  $p=86\%$ ), NVa (68%,  $p=92\%$ ), Trp (89%,  $p=88\%$ ). Использование (LXXVI) дает ускорение реакции на порядок за счет внутримолекулярного общего кислотно-основного катализа по сравнению с аналогом, не содержащим  $\text{NMe}_2$ -группы, который приводит к выходу NVa 75% при  $p=16\%$ . Таким образом, получение хиального альдимина можно осуществлять двумя путями — введением пространственных препятствий, затрудняющих атаку карбаниона с одной стороны [163], либо стереоселективным протонированием карбаниона [164]. Возможность применения метода связана с доступностью  $\alpha$ -кетокислот и необходимостью использования металла. Недавно показана возможность переаминирования и без металла с применением ахирального N-лаурилниридоксала (LXXX) в катионной мицелле в условиях, близких к физиологическим [165]. Известно индуцирование пиридоксалевого катализа лазером (3371 Å), что в отсутствие ферментов также приводит к переаминированию [166].



Другой подход связан с использованием комплексов металлов с основаниями Шиффа, полученными из пиридоксамина и кетокислоты, содержащими в качестве хиального лиганда (LXXXI); при этом в комплексе происходит диастереоселективный переход кетимины в альдимины [167]. При использовании *S*-лиганды значения  $p$  для *S*-Ala, *S*-Val, *S*-Leu равны 54, 29 и 48% соответственно.



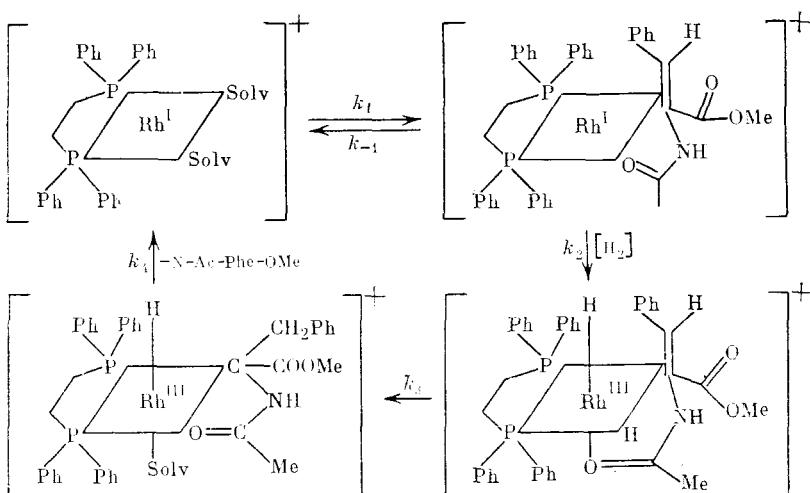
### VIII. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Наиболее эффективный путь использования хиальных соединений в асимметрическом синтезе АК — применение их в качестве катализаторов [168]. Впечатляющие результаты достигнуты прежде всего в области асимметрического восстановления производных прохиральных  $\alpha,\beta$ -дегидро-АК ( $\Delta$ -АК) до соответствующих оптически активных АК при использовании в качестве катализаторов нейтральных или чаще катионных комплексов Rh, содержащих хиальные фосфиновые лиганды [169]. При восстановлении производных  $\alpha$ -N-ациламинокоричной кислоты (ААКК)

для многих хиральных фосфинов значение  $p$  близко к 100% [170, 171]. Результаты изложены в ряде обзоров [28, 172—177] и монографий [178, 179]. Мы рассмотрим данные по установлению механизма реакции, современные тенденции и перспективы метода.

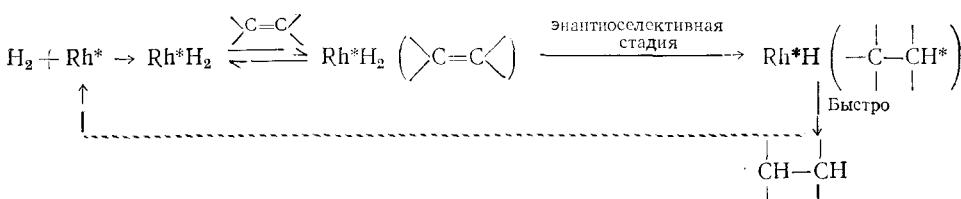
Лучшие катализаторы на основе Rh обладают не только высокой энантиоселективностью, но и активностью, которая приближается к активности ферментов, и поэтому установление механизма восстановления ААКК на основе представлений металлоорганической и координационной химии комплексов Rh помогает также пониманию эффективного хирального распознавания в таких системах. На схеме 6 представлен механизм катализируемого комплексом Rh восстановления эфира ААКК по Халперну [28]. Строение промежуточных продуктов установлено спектральными методами с привлечением в ряде случаев рентгеноструктурного анализа [180—183]; определены кинетические параметры всех стадий катализитического цикла [28].

Схема 6



На первой стадии образование комплекса с субстратом и лигандом идет достаточно быстро и полно даже при низкой концентрации субстрата. При 20° вторая стадия каталитического цикла — окислительное присоединение водорода к комплексу, определяющая скорость процесса, дает гидридный комплекс в виде смеси двух диастереомеров (III) и (IV) (см. рис. 1), охарактеризованной при низких температурах, как и продукт следующей стадии — восстановительного элиминирования [28]. Рассмотрение структуры основного диастереомера (II) ( $(II)/(I) > 10 : 1$ ) в растворе и в кристаллическом состоянии показало, что *re*-сторона субстрата координирована с Rh, и *эндо*-присоединение водорода должно давать *S*-продукт, тогда как в результате реакции выделяется *R*-продукт с  $p > 95\%$  [28]. Показано, что преимущественное образование *R*-продукта определяется значительно большей реакционной способностью минорного диастереомера (I) (рис. 1) [28, 184, 185].

В работах [186, 187] не оспаривается такой механизм для нормальных условий восстановления, но для высоких давлений водорода предлагается альтернативный путь:

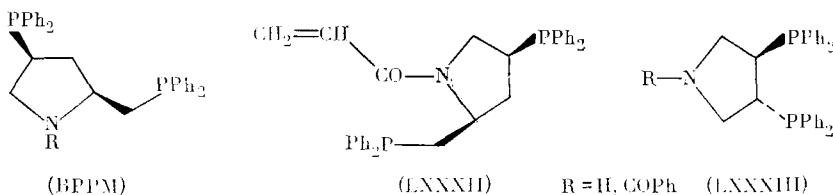


где  $\text{Rh}^*$  — комплекс Rh с хиральным фосфином.

Сначала идет окислительное присоединение  $H_2$  к комплексу с лигандом и лишь затем, на стадии, определяющей скорость, присоединение субстрата [186, 187], что также согласуется с экспериментом [188].

Одним из важных факторов, влияющих на энантиоселективность, является жесткость образующихся комплексов (I), (II). Полагают, что более низкие выходы при восстановлении *E*-изомеров ААКК по сравнению с *Z*-изомерами связаны с меньшей жесткостью образующегося комплекса [186]. Эффективное асимметрическое восстановление требует оптимального соотношения скоростей конкурирующих реакций в отдельных стадиях процесса, что очень сильно зависит от субстрата, и только ААКК или очень близкие к ним по строению соединения удовлетворяют этим требованиям [189]. Многочисленные факты влияния формы и конформации хелатных фосфиновых колец на величину *p* показали, что 5- и 7-звенные кольца предпочтительнее по сравнению с 6-звенными за счет существования в основном в жесткой хиральной *C<sub>2</sub>*-твист конформации [182, 189, 190]. Согласно [183], в ряде случаев размер хелатного кольца имеет малое значение, а главным фактором является природа заместителя при фосфине. В работе [191] обобщены основные положения, важные для понимания стереохимического механизма асимметрического гидрирования. Отмечено, что стереохимия реакции определяется на стадии координирования олефина с образованием хелатного комплекса, причем принципиальным источником дискриминации между сторонами координирующегося прохирального олефина и молекулой катализатора является хиральное расположение фенильных групп вокруг атома фосфора.

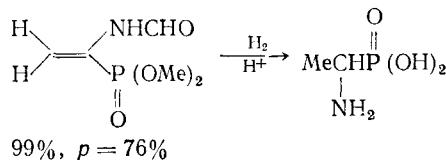
В последние годы ведется широкий поиск новых и модификация известных фосфиновых лигандов, дающих при асимметрическом восстановлении значения  $p$ , близкие к 100% [183, 192—196]. Однако высокая чувствительность Rh-катализаторов к кислороду и влаге, высокая стоимость, нетехнологичность, невозможность применения при высоких температурах ограничивает их использование. Имеются только единичные удачные попытки повторного использования гомогенного Rh-катализатора [197], а также водорастворимых дифосфинов [198, 199]. Синтез хиральных металлоганических катализаторов, лишенных таких недостатков, решается в целом известными методами гетерогенизации [200]. В случае Rh-катализаторов она обычно осуществляется введением хиральной функциональной группы, способной к комплексообразованию, в ахиральную матрицу. Однако связывание комплексов с минеральными глинями существенно снизило  $p$  за счет селективного поглощения восстановленного продукта носителем [201]. Иммобилизация на производных целлюлозы дает низкое значение  $p$  [202], как и использование белка в качестве носителя и катализатора [203]. Комплекс Rh с BPPM, нанесенный на уголь, обработанный ацетатом Сг и Et<sub>3</sub>N, дает выходы, уже сравнимые с гомогенным восстановлением ( $p$  до 86,5%), не снижающиеся при повторном использовании [204].



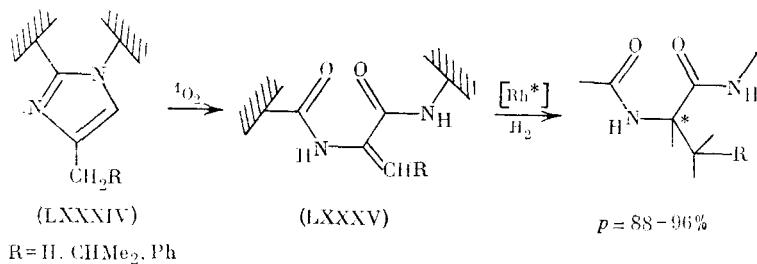
Лучшие результаты достигнуты при использовании полимеров в качестве носителей [205, 206]. Так, получены оптически активные фосфин-пирролидиновые мономеры (LXXXII), сополимеризация которых с гидрофильными мономерами и дивинильным мономером дала сшитый полимер, содержащий 3–5% фрагментов (LXXXII), хорошо набухающий в обычных растворителях гидрирования [205]. Катализатор получен обычным путем взаимодействием  $[RhCl(C_2H_4)]_2$  с оптически активным по-

лимером. Его использование дает значение  $p=88-91\%$  как для  $R$ -*s*, так и для *S*-*N*-ацилированных производных Phe и ДОФА, причем результаты эквивалентны полученным при гомогенных условиях восстановления. Суть метода заключается в таком подборе характеристик набухаемости полимера в системе используемых растворителей, чтобы катализитический участок полимера был открыт для взаимодействия с субстратом и не испытывал влияния функциональных групп основной полимерной цепи [205]. Высокие результаты получены с  $R,R$ -*s* (LXXXIII), синтезированным в 8 стадий из  $R,R$ -винной кислоты с общим выходом 36% [207]. Родиевый комплекс этого лиганда на смоле Меррифильда или на  $\text{SiO}_2$  позволил провести восстановление ААКК с  $p=95\%$  (катализатор/субстрат = 1 : 10<sup>4</sup>, давление 50 бар, время 10 ч,  $\text{MeOH}$ ). При этом гидрирование идет лишь ненамного медленнее, чем в гомогенных условиях; фильтрование катализатора после окончания реакции позволяет использовать его неоднократно без потери активности [207]. Нет сомнения, что устранение целого ряда недостатков гомогенных Rh-катализаторов путем их гетерогенизации послужит в будущем толчком к еще более широкому использованию этих систем. Новый подход предложен в работе [208], где проведено энантиоселективное гидрирование ААКК с помощью ахирального катализатора Уилкинсона —  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3$  в среде холестерилтридеканоата как хиральной жидкокристаллической матрицы. Зависимость  $p$  от температуры имеет максимум, приходящийся на середину температурного интервала существования мезофазы. Выход Phe 98—100% ( $p=16\%$ ).

Другим ограничением Rh-катализаторов, препятствующим их широкому использованию в восстановлении, является небольшое число успешно применяемых субстратов. Так, удовлетворительные выходы получены для восьми аминокислот: ДОФА, Тир, Трп, Ала, Лиз, Лей, Вал и некоторых их производных [171, 172, 209, 210]. Сейчас их число быстро расширяется. Проведен асимметрический синтез фосфорного аналога Ала —  $\alpha$ -аминофосфоновой кислоты над  $[\text{Rh-DIOP}]^+$  [211]:

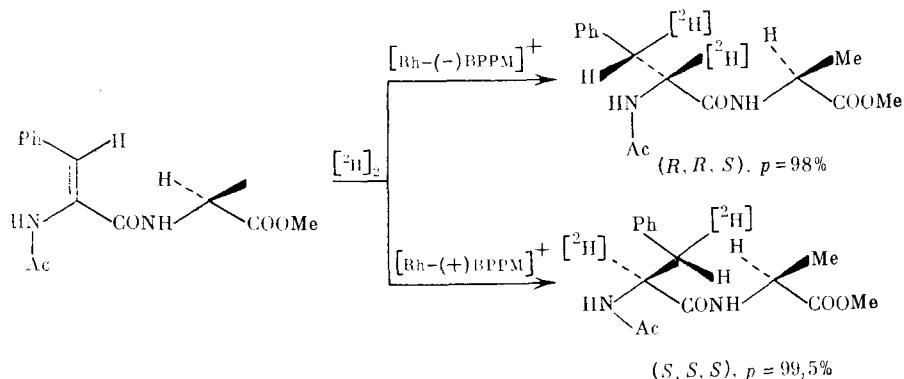


Восстановление на том же катализаторе десяти N-ацил- $\beta$ -гетероил- $\alpha$ -аминоакрилатов показало, что 2-тиенил; 3-тицил; 1-Ме-пирролил-, 3-хинолилзамещенные восстанавливаются сравнительно быстро с  $p=20-70\%$ , а соответствующие пиридильные и имидазольные производные неактивны [212]. Осуществлено фотохимическое окислительное расщепление тризамещенных имидазолов (LXXXIV) с последующим восстановлением производных амидов  $\Delta$ -АК (LXXXV) [213].



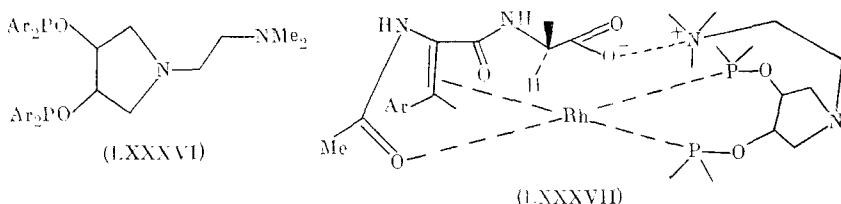
В целом развитие асимметрического восстановления стимулировало и разработку новых путей синтеза ранее труднодоступных  $\Delta$ -АК [214]. В то же время широко развивается восстановление с образованием хиральных дипептидов [173, 179, 187, 215] и сложных аналогов полипептидов типа энкефалина [187, 216], а также труднодоступных дейтериро-

ванных и тритиированных полипептидов [199, 217–218], например:



Это позволяет модифицировать физиологическую активность пептидов инверсией конфигурации одного или нескольких хиральных центров или заменой ряда АК на неприродные, как, например, в энкефалине, вазопрессине и др. [187].

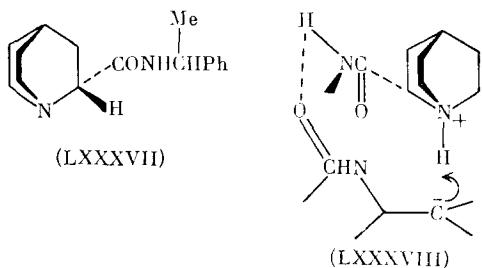
Эффективность Rh-катализаторов для синтеза пептидов несколько отличается от таковой для АК [187]. В то же время при восстановлении пептидов с ААКК лиганды, образующие 7-звенные кольца, дают лучшие результаты, чем 5-звенные, ввиду их большей гибкости, что становится важным фактором при полифункциональности субстрата [186]. Установлена большая энантиоселективность при восстановлении N-концевых дегидропептидов (ДГП) по сравнению с C-концевыми [219], а также важная роль N-ацильных групп, что связано с возможностью их координации по атому Rh с образованием 5-звенного хелатного кольца [218], известного и для Δ-АК. Хиральный остаток АК в ДГП оказывает меньшее влияние, так как координация его карбоксильной группы с Rh препятствует окислительному присоединению H<sub>2</sub> [218]. Детальное исследование не проведено, но основные данные говорят в пользу общего механизма, предложенного для восстановления ААКК [28] (см. схема 3).



Интересно, что при наличии  $\omega$ -диметиламиногруппы в лиганде (LXXXVI) происходит инверсия диастереоселективности и для N-Ac- $\Delta$ Phe-S-Phe выделяется S,S-дипептид с  $p=98\%$  [220]. Этот факт объясняется электростатическим взаимодействием между NMe<sub>2</sub>-группой и COOH-группой пептида, которое фиксирует определенное расположение субстрата на катализаторе (LXXXVII), причем в случае AAKK, когда расстояния между группами велики, такое взаимодействие не осуществляется и выходы S-Phe низки. Единичный пример восстановления сразу бис-ДГП над [Rh-DIOP]<sup>+</sup> до смеси дипептидов Phe-Phe(S,S+R,R и R,S+SR) проведен с  $p=9\%$  и 79% соответственно [221]. Примеры с двойной асимметрической индукцией часто приводят к высоким значениям  $p$ . Стереохимический анализ такой индукции в рамках взаимодействия двух хиральных реагентов дан в работе [173].

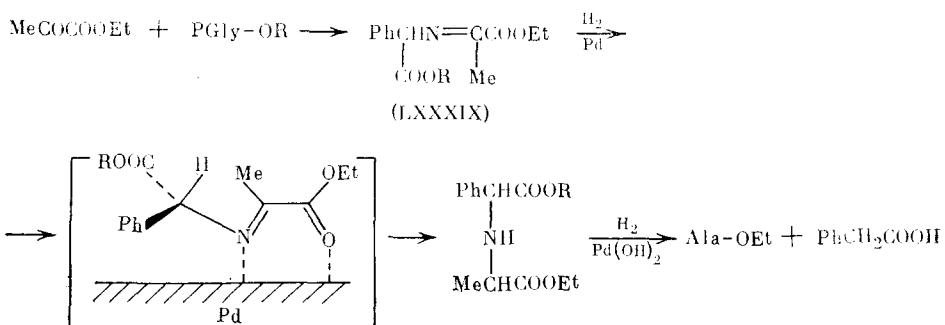
В последнее время расширяются поиски эффективных катализаторов с использованием других металлов — Ru [222, 223], Ir [224], Pd [225], Ni и Co [226]. Перспективными являются системы с нефосфиновыми ли-

гандами [225, 227]. Разработка эффективных катализаторов, не содержащих металлов группы Pt представляет особый интерес. Предложен катализатор восстановления — комплекс  $[\text{Co}(\text{диметилглиоксим})_2 \cdot \text{основание}]$  ( $[\text{Co}(\text{ДМГ})_2 \cdot \text{В}]$ ), используемый с хиральной катализитической системой, содержащей третичную аминогруппу в  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении к амидной группе [227]. В случае  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$  или  $\text{P}(\text{Ph})_3$  в качестве основания и  $S\text{-N}(\text{R-1-фенилэтил})\text{-2-хинуклидинкарбоксамида}$  (LXXVII) в качестве хирального катализатора восстановление  $\text{N,N}$ -диметил-5-бензилиденгидантонина через (LXXXVIII) осуществлено с выходом 93% и  $p=79\%$ .

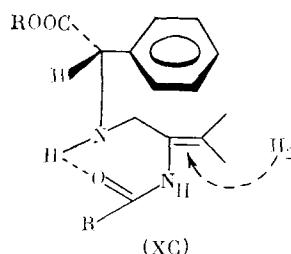


Таким образом, асимметрическое протонирование карбанионов хиральными кислотами (гл. IV) является модельной реакцией наблюдаемого катализитического процесса. Восстановление эфира ААКК (хиральной катализитической системой  $\text{CoCl}_2\text{-}(+)\text{-неоментил-}\text{PPh}_2\text{-NaBH}_4$  дало  $p=37\%$  при максимальной степени превращения 77,5% [228].

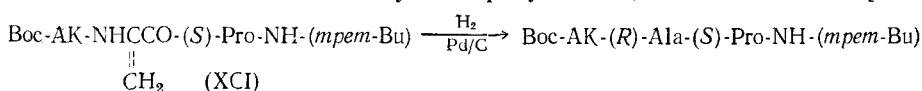
В случае гидрогенизации на гетерогенных катализаторах возможны два пути — во-первых, использование катализаторов, модифицированных обработкой оптически активными соединениями, способными к комплексообразованию (см. [229], [230]) и, во-вторых, гидрогенизация связей  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}=\text{N}$  прохиральных групп в соединениях, содержащих один или более хиральных центров. Так, гидрирование производных  $\alpha$ -аминокислот (LXXXIX) хорошо известно [231].



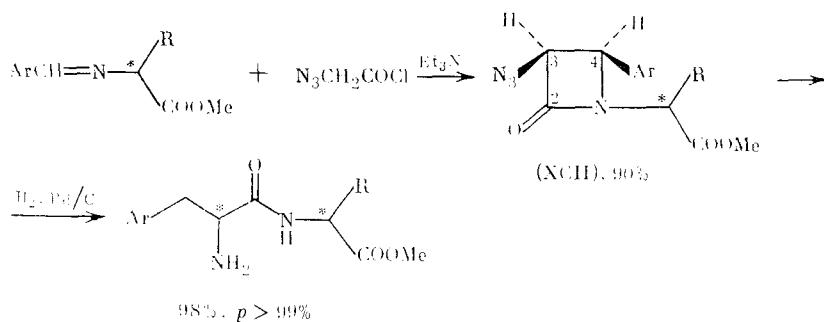
В последних работах в качестве хиральных аминов используются и сами АК [232], но значения  $p$  не превышают 72% при выходе 58%. Недостаточная жесткость связывания субстрата с катализатором, что было показано изучением влияния растворителя и температуры на переаминирование в (LXXXIX) [232], ограничивает применение метода. Действительно, для более жестких циклических систем, например, в случае восстановительного аминирования 2-R-Мe-циклогексанонов над скелетным Ni  $p$  возрастает до 92—98% [233]. Восстановление нециклических хиральных аминов АК [234] или ДГП [235] идет с небольшими значениями  $p$ , а их повышение до 40—60% в случае ароматических соединений можно объяснить реализацией структур типа (ХС) [235] с экранированием одной из сторон двойной связи, аналогичных структурам (LI)—(LIII), где экранируется одна из сторон хирального карбаниона.



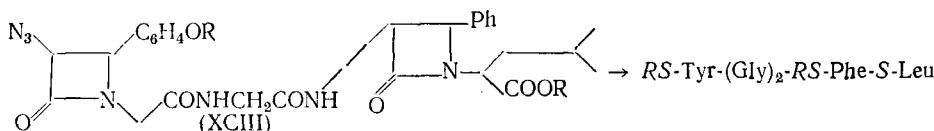
В работе [236], где получен высокий  $p$  при восстановлении линейных N-АК-ДГП на Ni-катализаторе, также предполагается образование жесткого поверхностного хелатного комплекса. Действительно, восстановление циклических ДГП на Pd/C обычно дает дипептиды с высокими значениями  $p$  (до 96—99%) [237], причем из цикло-( $\Delta$ -АК- $S$ -АК) получены цикло-( $S$ -АК- $S$ -АК), гидролиз которых дает  $S$ -АК. Восстановление линейных хиральных трипептидов (ХСI), содержащих в среднем звене фрагмент  $\Delta$ -АК, проведено с  $p=84$ —93%, причем использование С-конечной замещенной АК даст лучшие результаты, чем N-конечной [238].



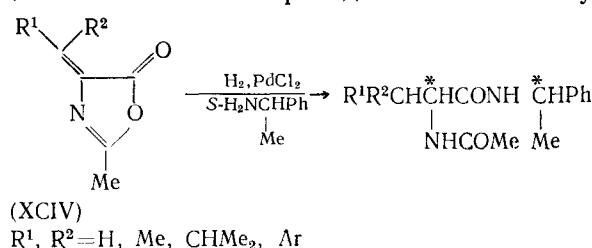
Разработан диастереоселективный синтез хиральных пептидов через  $\beta$ -лактамы (ХСII) [239—241].  $\beta$ -Лактамы получаются из оснований Шиффа хиральных АК и азидоацетилхлорида и после разделения диастереомеров (ХСII) восстанавливаются. Суть метода в высокоселективном расщеплении связи N—C(4) при восстановлении (ХСII) на Pd/C.



Использование шиффовых оснований хиральных аминов приводит к амидам хиральных АК [240]. Применение  $\beta$ -лактамов как хиральных синтонов [9] позволило получить ряд диастереомерно чистых олигопептидов, например, из (ХСIII) осуществлен новый синтез Leu-энкефалина [240]

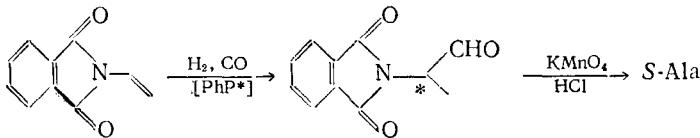


Восстановительный аммонолиз аэлактонов (ХСIV), для которых родийфосфиновые катализаторы неэффективны, позволяет синтезировать разнообразные природные АК [242]. Восстановление (ХСIV) на  $\text{PdCl}_2$  с последующим аммонолизом приводит к соответствующим амидам



N-ацетил-АК. Для  $R^1=3\text{-MeO-4-AcOC}_6\text{H}_3$ ,  $R^2=\text{H}$  достигнут выход 98% при  $p=50\%$  (*S,S*), что позволило после перекристаллизации и гидролиза получить оптически чистый *S*-ДОФА с выходом 39,5% [243].

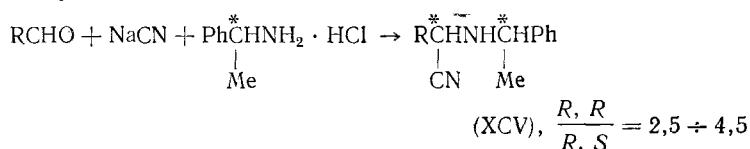
Асимметрическое гидроформилирование мало используется в синтезе АК [244]. N-Винильные производные фталимидов переведены в *S*-Ala с выходом 33% ( $p=27\%$ ) [245], в ряде случаев выходы еще ниже [246]. Однако с



учетом последних достижений в области гидроформилирования [168] это направление перспективно.

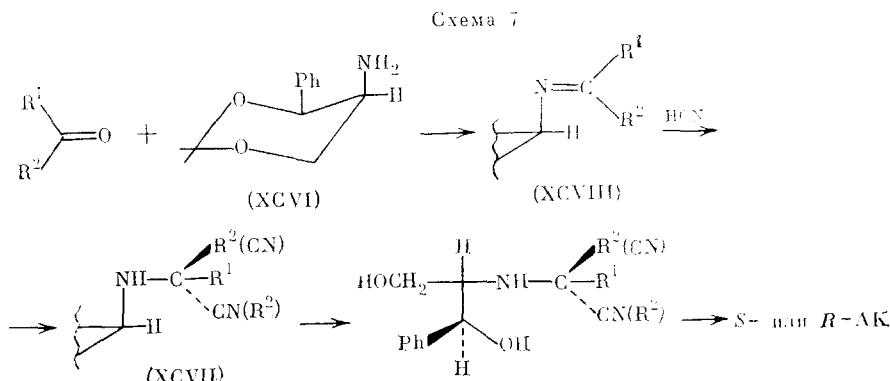
## IX. СИНТЕЗ ШТРЕККЕРА

Асимметрической реакции Штреккера посвящен ряд обзоров [2, 3, 15]. На практике обычно осуществляют взаимодействие HCN с хиральными аминами и карбонильными соединениями [247] или с предварительно полученными из них шиффовыми основаниями [248]. Перекристаллизация полученных аминонитрилов (XCV) при использовании *R*-PhCH(Me)NH<sub>2</sub> позволяет в ряде случаев довести выход



оптически чистых диастереоизомеров до 54% [247]. Образование аминонитрилов идет при термодинамическом контроле [15].

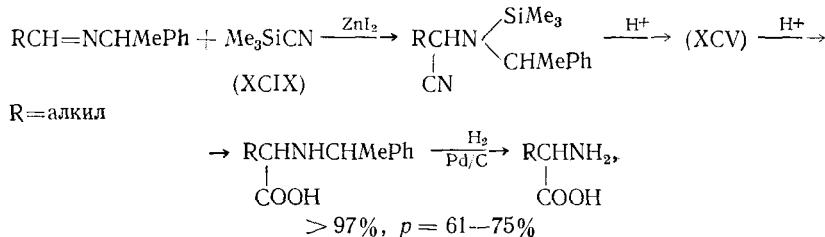
При реакции ацетофенона с HCN и *S*-PhCH(Me)NH<sub>2</sub> преимущественно образуется *S,R*-диастереомерный аналог (XCV), а из *n*-метоксиацетофенона — *S,S*-диастереомер [249]. Проведение реакции доступного 4*S*, 5*S*-5-амино-2,2-диметил-4-фенилдиоксолана-1,3 (XCVI) [250] с 2- или 3-тиофернальдегидом и HCN в одну стадию приводит к преимущественному получению *R,S,S*-амилонитрилов (XCVII) и соответственно к *R*-тиенил-2- или *R*-тиенил-3-глицинам, а промежуточное выделение имина (XCVIII) дает преимущественное получение соответствующих *S*-AK [248] (схема 7).



Получены также оптически чистые  $\alpha$ -Me-АК [267], *S*-фенил- и *S*-анизил-Gly [251], *S*-Leu, 2*S,4R*- и 2*S,4S*-5,5,5-трифтор-*Leu* [252]. Суть предложенного метода в образовании диастереомерных хорошо кристаллизующихся аминонитрилов (XCVII), соотношением которых определяется

оптический выход выделяемых после их разложения АК. В ряде случаев образуется только *S,S,S*-диастереомер (при  $R^1=CH_2CMe_2OPh$ ,  $R^2=Me$ ) или только *R,S,S*-диастереомер (при  $R^1=CH_2OPh$ ,  $R^2=Me$ ) [253]. В других случаях разделение проводят перекристаллизацией.

Синтез Штреккера в настоящее время широко используется в многостадийных методах получения небелковых АК. Исходя из формилметилмалонового эфира, в семь стадий с использованием  $S\text{-PhCH(Me)NH}_2$  получена с небольшим выходом оптически чистая *S*- $\gamma$ -карбокси-Glu [254]. Практически удобно использование циантриметилсилана (XCIX) [255].

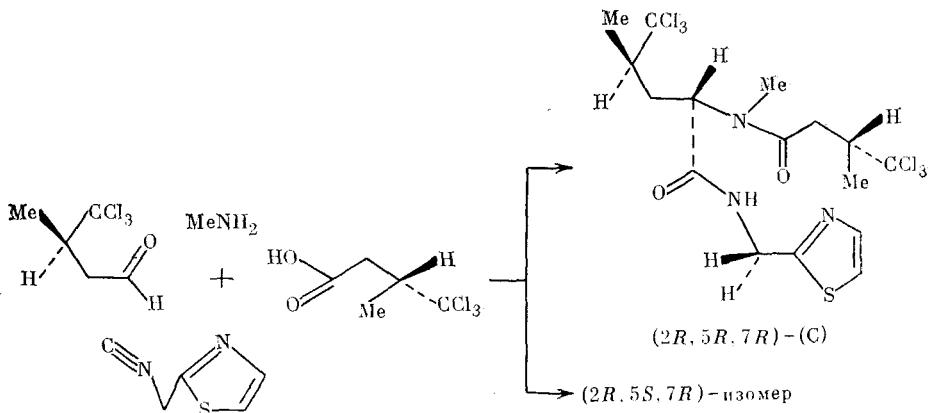


Взаимодействие (XCIX) с хиральными ацеталиями дает соответствующие циангидрины с  $p=95\%$  [256]. Таким образом, синтез Штреккера продолжает развиваться в направлении использования новых хиральных аминов с целью устранения главного недостатка метода — легкой рацемизации диастереомерных  $\alpha$ -аминонитрилов. Применение хиральных аминонитрилов неуклонно расширяется, так, они использованы для получения замещенных  $\alpha$ -оксикетонов с  $p$  до 97% [257].

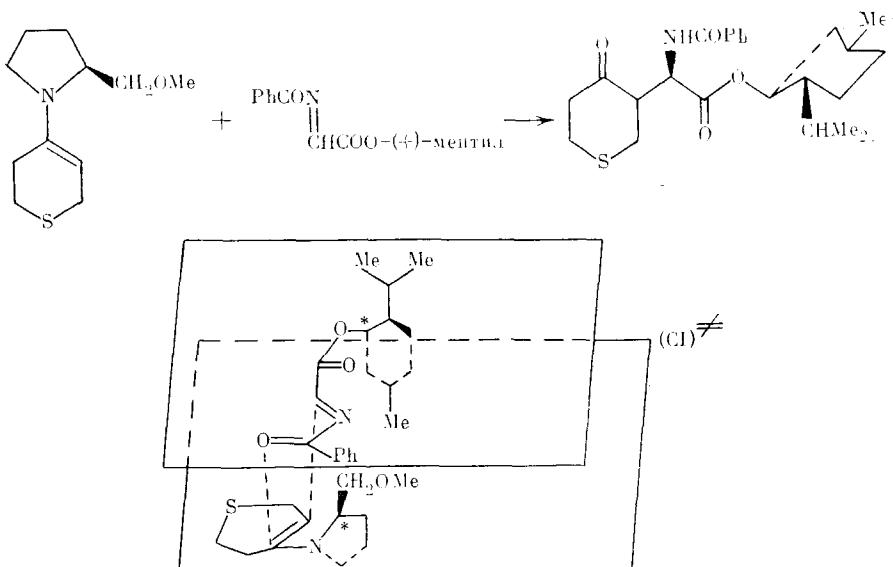
Большие возможности раскрываются перед асимметрическим катализитическим синтезом Штреккера. Образование *R*-циангидрина бензальдегида в присутствии цикло-[*(S)*-Phe-*(S)*-His]- $H_2O$  идет при конверсии 40% с  $p=90\%$  ( $PhH$ , 35°, 0,5 ч, субстрат/катализатор=1 : 1) [258]. Значение  $p$  сильно снижается с увеличением конверсии ввиду рацемизации [259]. Попытки проведения абсолютного асимметрического синтеза АК с использованием цианистых соединений, моделирующего предбиотический синтез АК [22, 260], дали низкие значения  $p$ .

## X. ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

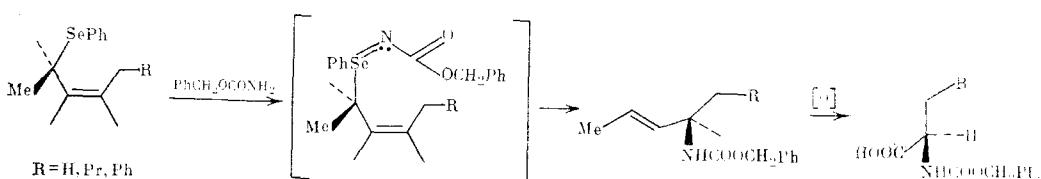
Удачным примером использования четырехкомпонентной конденсации по Уги является получение оптически чистых пептидов (+)-(2*R*, 5*R*, 7*R*)-13-деметилдизиденина (C) и его (2*R*, 5*S*, 7*R*)-изомера с выходом 17 и 13% соответственно [261].



В работе [262] по реакции типа Дильса — Альдера получены энантио- и диастереомерно чистые эфиры  $\gamma$ -оксо-АК, что объясняется моделью переходного состояния (CI)\*.

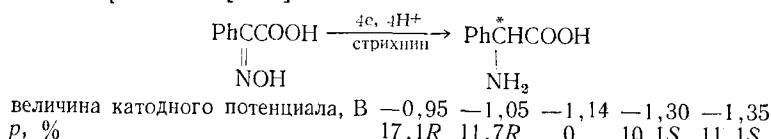


Здесь кооперативный эффект двух хиральных заместителей обеспечивает стереоспецифический ход процесса, использование  $(-)$ -ментилового эфира снижает  $p$  [262]. Показана возможность применения [2, 3]-сигматропной перегруппировки замещенных оптически активных селенидов для получения N-защищенных R-АК с выходом 58–72% и  $p = 78$ –84% [263].



На последней стадии при окислении двойной связи образуется COOH-группа аминокислоты без затрагивания соседнего хирального центра. Вообще окисление спиртов и олефинов с целью получения карбоксильной группы широко применяется в синтезе АК из других оптически активных соединений: хирального Gly из D-глюкозы [264], R-АК из S-Ser [23].

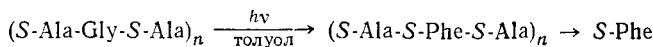
Еще одним примером сильного влияния условий реакции на величину оптического выхода является электрохимический синтез PGly из оксима фенилглиоксиловой кислоты в ацетатном буферном растворе в присутствии стрихнина [265].



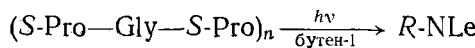
При использовании в этой реакции графитового электрода, покрытого поли-S-Val значение  $p < 2\%$  [266].

Ограничен круг изученных фотохимических асимметрических реакций. Первый пример асимметрического фотолиза, особенно важный для таких предбиотически ценных субстратов, как АК, описан в работе [267] на примере использования RS-Leu. Установлено, что лево-(S)-циркулярнополяризованный свет (LCPL), полученный из лазерного источника с  $\lambda = 212,8$  нм, преимущественно фотолизирует S-Leu, право-(R)-поляризованный (RCPL) — преимущественно R-Leu. Достигнут энантиомерный избыток 1,98 для 52%-ной конверсии с RCPL и 2,5 при 75%-ной конверсии с LCPL. Стереоконтролируемое фотоалкилирование остат-

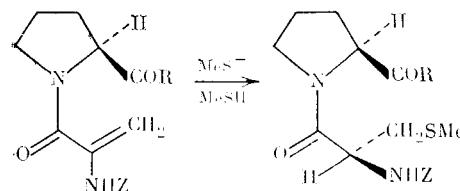
ка Gly в пептидной цепи идет с  $p$  до 40% [268]. При проведении реакции



в бутене-1 можно получить R-NLe с  $p$  до 20%:



Осуществлено биомиметическое образование Cys с высоким химическим (до 95%) и оптическим ( $p=85\%$ ) выходами [269].



\* \* \*

Химический асимметрический синтез позволяет получать практически с количественным оптическим выходом любые аминокислоты природного и неприродного строения и конфигурации. Особенный успех достигнут при использовании таких общих методов, как катализитическое асимметрическое гидрирование и энантиоселективное алкилирование карбанионов, генерированных из производных аминокислот. В ряде случаев высокие оптические выходы достигаются при двойной асимметрической индукции, когда энантиоселективность процесса определяется двумя уже имеющимися центрами асимметрии.

Теория асимметрической индукции развита крайне слабо. Это связано с тем, что небольшие различия в энергиях диастереомерных переходных или конечных состояний, достаточные для достижения большой энантиоселективности синтеза, являются следствием небольших пространственных или электронных требований, как правило, трудно поддающихся учету.

Большинство асимметрических синтезов не доведено до препаративного получения аминокислот — часто оценка дается на основании ЯМР- или ГЖХ-анализа реакционных смесей. Ни один из асимметрических синтезов аминокислот не получил пока серьезного промышленного воплощения, в то время как разделение энантиомеров кристаллизацией широко распространено. Анализ литературы показывает, что причина этого заключается, с одной стороны, в дороговизне и трудной регенерируемости хиральных соединений родия — наиболее эффективных катализаторов асимметрического синтеза, а с другой в том, что известные хиральные регенерируемые реагенты асимметрического синтеза еще не способны вести катализический процесс. Эти недостатки предопределяют направление наиболее перспективных исследований. Некоторые оптически активные аминокислоты стали доступным и дешевым источником хиральности. Во многих методах асимметрического синтеза они используются как основа для получения хиральных реагентов и катализаторов.

За время подготовки обзора к печати в литературе появились дополнительные данные. В частности получен хиральный полимерный родиевый катализатор на основе 3,4-(*R,R*)-бис(дифенилфосфино)пирролидина. При восстановлении на нем ААК и ее метилового эфира получены продукты с *p* до 100% [270]. Катализатор уменьшает свою активность после неоднократного использования. Показана возможность количественного выделения родия после завершения реакции [271]. Новые данные о механизме асимметрического восстановления приведены в [272]. Использование хирального полимерного платинового катализатора на основе производных DIOP позволило провести гидроформилирование N-винилфталимида с *p* до 70% [273]. Асимметрическая альдольная реакция альдегидов с изоцианатами, катализируемая хиральным ферроценилфосфиновым Au(I) комплексом, приводит к АК с высоким значением *p* [274].

Поли-*L*-Val (2%) на CdS катализирует получение Asp из фумаровой кислоты и NH<sub>4</sub>Cl при УФ-облучении с *p*=60% [275].

Биомиметическому переаминированию  $\alpha$ -кетокислот посвящен обзор [276].

Синтез АК с *p*>95% из  $\alpha$ -галоген сульфонамидоизборниловых эфиров приведен в [277].

Проведен синтез *R*-N-замещенных АК из *S*-оксикислот [278].

Обзорная работа по регио-, диастерео- и энантиостереоселективным реакциям образования связи С—С с использованием металлизированных производных аминонитрилов и т. п. приведена в [279].

Альдольная реакция хирального енолята, содержащего фрагмент Gly с RCHO позволила получить ряд энантиомерно чистых N-метил- $\beta$ -гидрокси АК [280].

Осуществлен катализитический асимметрический синтез хиральных незамещенных по  $\alpha$ -аминогруппе амидов АК на основе трифтормстильных производных азлактонов [281].

Применение 2-*трет*-Ви-1,3-оксазолии-5-онов для синтеза оптически чистых  $\alpha$ -винил [282],  $\alpha$ -алкил [283],  $\beta$ -окси- $\alpha$ -АК [284], оказалось более удобным, чем их аналога, соединения (XLIV).

В продолжение работ по бис-лактимному методу синтеза АК проведена реакция цикло-[*L*-Val-Gly] с эпоксидами (*p*>95%) и присоединение по Михаэлю к активированным олефинам (*p*>95%) с последующим выделением соответствующих производных *R*-Ser [285] и *R*-Glu [286]. Получены также *R*-Pro [287], циклические оптически чистые АК [288, 289], различные небелковые АК [290]. Простой синтез  $\alpha$ -аминоцикло-пропанкарбоновой кислоты приведен в [291].

Использование общего асимметрического синтеза метода АК через хиральные комплексы Ni(II) типа (LXIX), позволило конденсацией Gly с активированными олефинами получить энантио- и диастереомерно чистые  $\beta$  и  $\gamma$ -замещенные Glu и *S*-Pro [292]; реакция с алкилгалогенидами дает оптически чистые природные АК [293].

Возможность электрофильного асимметрического аминирования различных хиральных енолятов, полученных из производных карбоновых кислот, дитретбутилдиазодiformиатом, показана одновременно в работах [294—297]. Оптический выход  $\alpha$ -гидразинокислот и соответственно  $\alpha$ -АК достигает 99%.

Последние обзоры по асимметрическому синтезу включают и данные по АК [298, 299].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wagner I., Musso H. Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1983, v. 22, p. 816.
2. Сафонова Э. Н., Беликов В. М. Успехи химии, 1967, т. 36, с. 913.
3. Сафонова Э. Н., Беликов В. М. Там же, 1974, т. 43, с. 1575.
4. Bauer D. P. Пат. США 4496756 (1985); С. А., 1985, v. 102, 167165.
5. Kocovsky P. Chem. Listy, 1982, v. 76, p. 1147.
6. Maurer P. J., Knudsen Ch. G., Palkowitz A. D., Rapoport H. J. Org. Chem., 1985, v. 50, p. 325.

7. Shiosaki K., Rapoport H. *Ibid.*, 1985, v. 50, p. 1229.
8. Olsen R. K., Kamasamu K., Emery T. *Ibid.*, 1984, v. 49, p. 3527.
9. Кочетков Н. К., Свиридов А. Ф., Ермоленко М. С., Яшунский Д. В., Чижов О. С. Углеводы в синтезе природных соединений. М.: Наука, 1984.
10. Inch T. D. *Tetrahedron*, 1984, v. 40, p. 3161.
11. Drauz K., Kleeman A., Martens J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1982, v. 21, p. 584.
12. Martens J. *Topics Curr. Chem.*, 1984, v. 125, p. 165.
13. Colonna S., Molinari H., Banji S. *Tetrahedron*, 1983, v. 39, p. 1635.
14. Бабицкий К. К., Латов Б. К. Успехи химии, 1969, т. 38, с. 1009.
15. Weinges K., Stemmler B. *Recent Dev. Chem. Natur. Carbon. Comp.*, 1976, v. 7, p. 86.
16. ApSimon J. W., Seguin R. P. *Tetrahedron*, 1979, v. 35, p. 2797.
17. Valentine D., Scott J. W. *Synthesis*, 1978, p. 329.
18. Kagan H. B. *Pure and Appl. Chem.*, 1978, v. 43, p. 401.
19. Kagan H. B., Flaud J. C. *Topics in Stereochem.*, 1978, v. 10, p. 175.
20. Потапов В. М. Современный асимметрический синтез. В сб.: Итоги науки и техники. Органическая химия. М.: ВИНИТИ, 1984, т. 4, с. 3.
21. Barrett G. C. In: *Amino Acids, Pept., Proteins*, 1983, v. 14, p. 1.
22. Barrett G. C. *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*. L.—N. Y.: Chapman and Hall, 1985, p. 246.
23. Maurer P. J., Takahata H., Rapoport H. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, v. 106, p. 1095.
24. Yamada H. *Enzyme Eng.*, 1982, v. 6, p. 97.
25. Швядас В. К., Галаев И. Ю. Успехи химии, 1983, т. 52, с. 2039.
26. Yokozeki K., Eguchi C., Hirose Y. *Ann. N. Y.: Acad. Sci.*, 1983, v. 413, p. 551; *C. A.*, 1984, v. 100, 103827.
27. Моррисон Дж., Мошер Г. Асимметрические органические реакции. М.: Мир, 1973.
28. Halpern J. *Science*, 1982, v. 217, p. 401; *Pure and Appl. Chem.*, 1983, v. 55, p. 99.
29. Belokon' Yu. N., Zeltzer I. E., Bakhmutov V. I., Saparovskaya M. B., Ryzhov M. G., Yanovsky A. I., Struchkov Yu. T., Belikov V. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 2010.
30. Белоконь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Кочетков К. А., Гарбалинская Н. С., Рыжов М. Г., Бахмутов В. И., Сапоровская М. Б., Пасконова Е. А., Малеев В. И., Витт С. В., Беликов В. М. *Изв. АН ССР. Сер. хим.*, 1984, с. 804.
31. Belokon' Yu. N., Maleyev V. I., Vitt S. V., Ryzkov M. G., Kondrashov Yu. D., Golubev S. N., Vauchskii Yu. P., Kazika A. I., Novikova M. I., Krasutskii P. A., Yurchenko A. G., Dubchak I. L., Shikloper V. E., Struchkov Yu. T., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. *J. Chem. Dalton Trans.*, 1985, p. 17.
32. Ноогради М. Стереохимия. М.: Мир, 1984, гл. 3.
33. Бирзилья В. А., Олексенко Л. П. *Журн. орг. химии*, 1985, т. 55, с. 214, 1168.
34. Богатский А. В. *Биоорган. химия*, 1983, т. 9, с. 1445.
35. Newcomb M., Toner J. L., Helgerson R. C., Cram D. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 4941.
36. Chao Y., Weisman G. R., Sogar G. D. Y., Cram D. J. *Ibid.*, 1979, v. 101, p. 4948.
37. Peacock S. S., Walba D. M., Gaeta F. C. A., Helgerson R. C., Cram D. J. *Ibid.*, 1980, v. 102, p. 2043.
38. Lingenfelter D. S., Helgerson R. C., Cram D. J. *J. Org. Chem.*, 1981, v. 46, p. 393.
39. Prelog V. *Pure and Appl. Chem.*, 1978, v. 50, p. 893.
40. Davidson R. B., Bradshaw J. S., Jones B. A., Dalley N. K., Christensen J. J., Izatt R. M., Morin F. G., Grant D. M. *J. Org. Chem.*, 1984, v. 49, p. 353.
41. Lehn J. M. *Pure and Appl. Chem.*, 1979, v. 51, p. 979; 1980, v. 52, p. 2441.
42. Behr J. P., Lehn J. M., Vierling P. *Helv. Chim. Acta*, 1982, v. 65, p. 1853.
43. Hayward R. C. *Chem. Soc. Rev.*, 1983, v. 12, p. 285.
44. Cram D. J. In: *Application of Biochemical Systems in Organic Chemistry*, Pt. II/Ed. by Jones J. B. N. Y.: Wiley, 1976, p. 815.
45. Naemura K., Ebashi I., Nakazaki M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1985, v. 58, p. 767.
46. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Назарова Н. Ю., Басок С. С., Лобач А. В., Кузьмина Т. В. *Докл. АН ССР*, 1984, т. 375, с. 633.
47. Yamaguchi T., Nishimura K., Shinbo T. *Chem. Letters*, 1985, p. 1549.
48. Sasaki S., Shionoja M., Koga K. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 3371.
49. Kellogg R. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1984, v. 23, p. 782.
50. Fujii Y., Kikuchi K., Matsutani R., Ota K., Adachi M., Syoji M., Haneishi I., Kuwana Y. *Chem. Letters*, 1984, p. 1487.
51. Dobashi Y., Dobashi A., Hara S. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 25, p. 329.
52. Tran C. D., Fendler J. N. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, v. 102, p. 2923.
53. Hongo Ch., Yamada Sh., Chibata I. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1981, p. 54, p. 3286, 3291.
54. Hongo Ch., Yoshioka R., Tohyama M., Yamada S., Chibata I. *Ibid.*, 1983, v. 56, p. 8744.
55. Hongo Ch., Yoshioka R., Tohyama M., Yamada S., Chibata I. *Ibid.*, 1985, v. 58, p. 433.
56. Lopata A., Faigl F., Fogassy E., Darvas F. *J. Chem. Res. Synopsis*, 1984, p. 324.
57. Shibata S., Matsushita H., Kato K., Noguchi M., Saburi M., Yoshikawa S. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1979, v. 52, p. 2938.
58. Boyle W. J., Sifniades S., Van Peppen J. F. *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 4841.
59. Duhamel L., Duhamel P., Launag J. C., Plaguevent J. C. *Bull. Soc. chim. France*, 1984, p. 421.
60. Wilson J. M., Cram D. J. *J. Org. Chem.*, 1984, v. 49, p. 4930.
61. Mazaleyrat J. P., Cram D. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 4585.
62. Boche G., Schrott W. *Tetrahedron Letters*, 1982, p. 5403.

63. Duhamel P., Valnot J. Y., Eddine J. *Ibid.*, 1982, p. 2863; 1984, p. 2355.  
 64. Duhamel L., Plaguevent J. C. *Bull. Soc. chim. France*, 1982, p. 75.  
 65. Duhamel L., Plaguevent J. C. *Tetrahedron Letters*, 1980, p. 2521.  
 66. Davenport K. G., Mao D. T., Richmond C. M., Bergbreiter D. E., Neucomb M. J. *Chem. Soc. Res., Synopsis*, 1984, p. 148.  
 67. Winter S., Pracejus H. *Chem. Ber.*, 1966, B. 99, S. 151.  
 68. Mukajama T. *Tetrahedron*, 1981, v. 37, p. 4110.  
 69. Tomioka K., Ando K., Takemasa Y., Koga K. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, v. 106, p. 2718.  
 70. Frater G., Muller U., Gunter W. *Tetrahedron*, 1984, v. 40, p. 1269.  
 71. Kolb M., Barth J. *Lieb. Ann. Chem.*, 1983, S. 1668.  
 72. Enders D., Eichenauer H., Baus U., Schubert H., Kremer K. A. M. *Tetrahedron*, 1984, v. 40, p. 1345.  
 73. Meyers A. I., Edwards P. D., Bailey T. R., Jagdmann G. E. *J. Org. Chem.*, 1985, v. 50, p. 1019.  
 74. Yamada S., Oguri T., Shioiri T. *Chem. Commun.*, 1976, p. 136.  
 75. Jacquier R., Lazaro R., Raniriseheno H., Viallefond P. *Tetrahedron Letters*, 1984, p. 5525.  
 76. Oguri T., Shioiri T., Yamada S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, v. 25, p. 2287.  
 77. Bugrowicz J. A., Cossec B., Pigiere C., Jacquier R., Viallefond P. *Tetrahedron Letters*, 1983, p. 3721.  
 78. Nakatsuka T., Miwa T., Mukajama T. *Chem. Letters*, 1981, p. 279.  
 79. Hoppe J., Schöllkopf U., Toelle R. *Synthesis*, 1983, p. 789.  
 80. Общая органическая химия, т. 3/Под ред. Кочеткова Н. К. М.: Химия, 1982, с. 476.  
 81. Yamashita T., Mitsui H., Watanabe H., Nakamura N. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1982, v. 55, p. 961.  
 82. Davenport K. G. *Diss. Abstr. Int. B.*, 1982, v. 43, p. 701; C. A., 1982, v. 97, 216655.  
 83. Laungstroem B., Stridsberg B., Bergson G. *Chem. Scr.*, 1979, v. 13, p. 49; C. A., 1979, v. 91, 193607.  
 84. Harada K., Tamura M., Suzuki S. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1978, v. 51, p. 2171.  
 85. Enders D. *Sel. goal. Synth. Effic. Proc. Workshop Conf. Hoechst 14<sup>th</sup> 1983*, p. 65; C. A., 1984, v. 101, 129763.  
 86. Decorte E., Toso R., Segu A., Sunjic V., Ruzic-Toros Z., Kojic-Prodic B., Bresciani-pahor N., Nardin G., Randaccio L. *Helv. Chim. Acta*, 1981, v. 64, p. 1145.  
 87. Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W. B. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 5390.  
 88. Schöllkopf U. *Pure and Appl. Chem.*, 1983, v. 55, p. 1799.  
 89. Schöllkopf U. In: *Topics Curr. Chem.*, Wittig Chem., 1983, v. 109, p. 65.  
 90. Seebach D., Aebi J. D. *Tetrahedron Letters*, 1984, p. 2545.  
 91. Seebach D., Aebi J. D. *Ibid.*, 1983, p. 3311.  
 92. Seebach D., Weber T. *Ibid.*, 1983, p. 3315.  
 93. Seebach D., Weber T. *Helv. Chim. Acta*, 1984, v. 67, p. 1650.  
 94. Karady S., Amato J. S., Wienstock L. M. *Tetrahedron Letters*, 1984, v. 4337.  
 95. Seebach D., Miller D. D., Müller S., Weber T. *Helv. Chim. Acta*, 1985, v. 68, p. 949.  
 96. Sinclair P. J., Zhai D., Reibenspies J., Williams R. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 1103.  
 97. Seebach D., Wasmuth D. *Angew. Chem.*, 1981, B. 93, S. 1007.  
 98. Schöllkopf U. *Tetrahedron*, 1983, v. 39, p. 2085.  
 99. Schöllkopf U., Nozulak J., Grauert M. *Synthesis*, 1985, p. 55.  
 100. Liwo A., Ciarkowski J. *Tetrahedron Letters*, 1985, p. 1873.  
 101. Schöllkopf U., Groth U., Gull M. R., Nozulak J. *Lieb. Ann. Chem.*, 1983, S. 1133.  
 102. Schöllkopf U., Nozulak J., Groth U. *Tetrahedron*, 1984, v. 40, p. 1409.  
 103. Groth U., Schöllkopf U., Chiang Y. *Synthesis*, 1982, p. 864.  
 104. Schöllkopf U., Groth U., Deng C. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1981, v. 20, p. 798.  
 105. Nozulak J., Schöllkopf U. *Synthesis*, 1982, p. 866.  
 106. Groth U., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1983, p. 673.  
 107. Schöllkopf U., Lonsky R., Lehr P. *Lieb. Ann. Chem.*, 1985, S. 413.  
 108. Neubauer H. J., Bacza R., Freer J., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1985, S. 1508.  
 109. Groth U., Chiang Y., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1982, S. 1756.  
 110. Schöllkopf U., Groth U., Westphalen K. O., Deng C. *Synthesis*, 1981, p. 969.  
 111. Groth U., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1983, p. 37.  
 112. Weihrauch T., Liebfritz D. *Lieb. Ann. Chem.*, 1985, S. 1917.  
 113. Schöllkopf U., Busse U., Kilger R., Lehr P. *Synthesis*, 1984, p. 271.  
 114. Schöllkopf U., Neubauer H. J. *Ibid.*, 1982, p. 861.  
 115. Schöllkopf U., Hartig W., Pospischil K. H., Kehne H. *Ibid.*, 1981, p. 966.  
 116. Schöllkopf U., Hausberg H. H., Segal M., Reiter V., Hoppe I., Saenger W., Lindner K. *Lieb. Ann. Chem.*, 1981, S. 439.  
 117. Hartwig W., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1982, S. 1952.  
 118. Schöllkopf U., Scheuer R. *Ibid.*, 1984, S. 939.  
 119. Grauert M., Schöllkopf U. *Ibid.*, 1985, S. 1817.  
 120. Depezay J. C., Dureault A., Prange Th. *Tetrahedron Letters*, 1984, p. 1459.  
 121. Dolling U. H. Пат. СССР 1481200 (1983); C. A., 1985, v. 102, 113080.  
 122. Хокинг К. Абсолютная конфигурация комплексов металлов. М.: Мир, 1974, с. 178.  
 123. Shibata M. *Topics Curr. Chem.*, 1983, v. 110, p. 69.  
 124. Yoshikawa S., Saburi M., Yamaguchi M. *Pure and Appl. Chem.*, 1978, v. 50, p. 915.

125. Davankov V. A., Kurganov A. A., Bochkov A. S. *Adv. Chromatogr.*, 1983, v. 22, p. 71.
126. Sargeson A. M. A. C. S. Symp. Ser., 1980, v. 119, p. 115.
127. Yamaguchi M., Yamaguchi S., Furusawa T., Yano S., Saburi M., Yoshikawa S. *Inorg. Chem.*, 1980, v. 19, p. 2010.
128. Yamaguchi M., Masui J., Saburi M., Yoshikawa S. *Ibid.*, 1982, v. 21, p. 4138.
129. Job R. C. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 5089.
130. Jun M. J., Yoon N. M., Liu C. F. J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1983, p. 999.
131. Ajioka M., Yano S., Matsuda K., Yoshikawa S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, p. 2459.
132. Goodwin T. J., Mulgi M. W., Williams P. A., Vagg R. S. *Inorg. Chim. Acta*, 1985, v. 98, p. 141.
133. Jun M. J., Yoon N. M., Liu C. F. J. Coord. Chem., 1983, v. 12, p. 279.
134. Petri W., Meder J., Girneth-Weller M., Bartel K., Bejenke V., Huitner G., Beck W. *Chem. Ber.*, 1982, B, 115, S. 846.
135. Golding B. T., Gainsford C. J., Herlt A. J., Sargeson A. M. *Tetrahedron*, 1976, v. 32, p. 389.
136. Keges W. E., Legg J. J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, p. 4970.
137. Phipps D. A. *J. Molec. Catalysis*, 1979, v. 5, p. 81.
138. Smith G. G., Khatib A., Reddy G. S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 293.
139. Belokon' Yu. N., Belikov V. M., Vitt S. V., Dolgaya M. M., Savel'eva T. F. *Chem. Commununs*, 1975, p. 86.
140. Belokon' Yu. N., Belikov V. M., Vitt S. V., Savel'eva T. F., Burbelo V. M., Bakhmutov V. I., Aleksandrov G. G., Struchkov Yu. T. *Tetrahedron*, 1977, v. 33, p. 2251.
141. Belokon' Yu. N., Melikyan A. S., Savel'eva T. F., Bakhmutov V. I., Vitt S. V., Belikov V. M. *Ibid.*, 1980, v. 36, p. 2327.
142. Белоконь Ю. И., Савельева Т. Ф., Сапоровская М. Б., Беликов В. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1977, с. 428.
143. Numata J., Okawa H., Kida S. *Chem. Letters*, 1979, p. 293.
144. Пурзалий А. П., Николаев Л. А. Успехи химии, 1985, т. 54, с. 786.
145. Harada K., Shiono K., Nomoto S. *Chem. Letters*, 1980, p. 1271.
146. Belokon' Yu. N., Zeltzer I. E., Loim N. M., Tsiryapkin V. A., Aleksandrov G. G., Kursanov D. N., Parnes Z. N., Struchkov Yu. T., Belikov V. M. *Tetrahedron*, 1980, v. 36, p. 1089.
147. Tsiryapkin V. A., Loim N. M., Nedospasova L. V., Parnes Z. N., Belikov V. M., Kursanov D. N. *J. Organometal. Chem.*, 1980, v. 190, p. 83.
148. Belokon' Yu. N., Zeltzer I. E., Ryzhov M. G., Saporovskaya M. B., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. *Chem. Commununs*, 1982, p. 180.
149. Белоконь Ю. Н., Беликов В. М., Зельцер И. Э., Рыжов М. Г., Ваучский Ю. П., Вельц А. А., Аксенова Н. А., Бахмутов В. И. А. с. СССР 960172 (1982); Б. И., 1982, № 35, с. 125.
150. Белоконь Ю. Н., Беликов В. М., Зельцер И. Э., Рыжов М. Г., Ваучский Ю. П., Носова Н. А., Казика А. И., Рукавицна Ю. В., Григорьева А. В. А. с. СССР 1087513(1984); Б. И., 1984, № 15, с. 85.
151. Belokon' Yu. N., Bulychev A. G., Vitt S. V., Struchkov Yu. T., Batsanov A. S., Timofeeva T. V., Tsiryapkin V. A., Ryzhov M. G., Lysova L. A., Belikov V. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 4252.
152. Белоконь Ю. Н., Беликов В. М., Зельцер И. Э., Рыжов М. Г., Аксенова Н. А., Ваучский Ю. П., Лысова Л. А., Богданова В. И., Кальнина И. К., Андабурская М. Б. А. с. СССР 952839(1982); Б. И., 1982, № 31, с. 92.
153. Рыжов М. Г., Аксенова Н. А., Лысова Л. А., Ваучский Ю. П., Анодина Н. М., Белоконь Ю. Н., Беликов В. М., Витт С. В., Пасконова Е. А. А. с. СССР 1105490 (1984); Б. И., 1984, № 28, с. 68.
154. Suzuki S., Marita H., Harada K. *Chem. Commununs*, 1979, p. 29.
155. Belokon' Yu. N., Sagijan A. S., Ponomarenko I. V., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. *J. Chem. Perkin Trans. II*, 1985, p. 21.
156. Белоконь Ю. Н., Сагиян А. С., Пономаренко И. В., Бахмутов В. И., Беликов В. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1985, с. 395, 404.
157. Сагиян А. С. Автoref. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИНЭОС АН СССР, 1985.
158. Терехова М. И., Белоконь Ю. Н., Малеев В. И., Черноглазова Н. И., Кочетков К. А., Беликов В. М., Петров Э. Г. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1986, с. 801.
159. Belokon' Yu. N., Chernoglasova N. I., Kochetkov K. A., Garbalinskaya N. S., Belikov V. M. *Chem. Commununs*, 1985, p. 171.
160. Беликов В. М., Белоконь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Кочетков К. А., Гарбалинская Н. С., Рыжов М. Г., Казика А. И., Мишин В. И., Аникеев Н. М., Ваучский Ю. П., Кальнина И. К., Андабурская М. Б. А. с. СССР 1235861(1986); Б. И., 1986, № 21, с. 82.
161. Холм Р. Х. В кн.: Неорганическая биохимия. М.: Мир, 1978, т. 2, гл. 31.
162. Tachibana J., Ando M., Kuzuhara H. *Chem. Letters*, 1982, p. 1765, 1769.
163. Tachibana J., Ando M., Kuzuhara H. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1983, v. 56, p. 3652.
164. Zimmerman S. C., Breslow R. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1984, v. 106, p. 1490, 1491.
165. Kondo H., Kikuchi J., Sunamoto J. *Tetrahedron Letters*, 1983, p. 2403.
166. Ledbetter J. W., Askins H. W., Hartman R. S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 4284.
167. Deschenaux R., Bernauer K. *Helv. Chim. Acta*, 1984, v. 67, p. 373.

168. Pino P., Consiglio G. Pure and Appl. Chem., 1983, v. 55, p. 1781.
169. Caplar V., Comisso G., Sunjic V. Synthesis, 1981, p. 85.
170. Cervinka O., Novak P. Пат. ЧССР 21594(1983); С. А., 1984, v. 100, 23010.
171. Patrick R. D. Европ. пат. 36741(1981); С. А., 1982, v. 96, 69221.
172. Vineyard B. D., Knowles W. S., Sabacky M. J. J. Molec. Catal., 1983, v. 19, p. 159.
173. Masamune S., Choy W., Petersen J. S., Sita L. R. Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1985, v. 24, p. 1.
174. Baba S. E., Poulin J. C., Kagan H. B. Tetrahedron, 1984, v. 40, p. 4275.
175. Клабуновский Е. И. Успехи химии, 1982, т. 51, с. 1103.
176. Bosnich B., Roberts N. K. Adv. Chem. Ser., 1982, v. 196, p. 337.
177. Knowles W. S., Christopfel W. C., Koenig K. E., Hobbs C. F. Ibid., 1982, v. 196, p. 325.
178. Brown J. M., Chaloner P. A. In: Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes/Ed. by Pignolet L. H. N. Y.: Plenum, 1983, p. 137.
179. Kagan H. B. In: Comprehensive Organometallic Chemistry/Ed. By Wilkinson J. L.: Pergamon Press, 1982, v. 8, p. 463.
180. Chan A. S. C., Pluth J. J., Halpern J. Inorg. Chim. Acta, 1979, v. 37, p. L477; J. Amer. Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 5992.
181. Brown J. M., Parker D. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 2722.
182. Brown J. M., Murrer B. A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1982, p. 489.
183. Butler I. R., Cullen W. R., Mann B. E., Nurse C. R. J. Organometal. Chem., 1985, v. 280, p. C47.
184. Sinou D. Tetrahedron Letters, 1981, p. 2987.
185. Brown J. M., Chaloner P. A., Morris G. A. Chem. Commun., 1983, p. 664.
186. Ojima J., Kogure T., Yoda N. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 4728.
187. Ojima J. Pure and Appl. Chem., 1984, v. 56, p. 99.
188. James B. R., Mahajan D. J. Organometal. Chem., 1985, v. 279, p. 31.
189. Glaser R., Geresh S. Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 2381.
190. MacNeil P. A., Roberts N. K., Bosnich B. J. Amer. Chem. Soc., 1981, v. 103, p. 2273.
191. Павлов В. А., Клабуновский Е. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, с. 2015.
192. Miyashita A., Takaya H., Souchi T., Noyori R. Tetrahedron, 1984, v. 40, p. 1245.
193. Bakos J., Toth I., Heil B. Tetrahedron Letters, 1984, p. 4965.
194. Yamagishi T., Yatagai M., Hatakeyama H., Hida M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1984, p. 1897.
195. Miyano S., Nawata M., Mori A., Hashimoto H. Ibid., 1984, v. 57, p. 2171.
196. Appleton T. D., Cullen W. R., Evans S. V., Kim T. J., Trotter J. J. Organometal. Chem., 1985, v. 279, p. 5.
197. Uehara A., Bailar J. C. Ibid., 1982, v. 239, p. 11.
198. Alario F., Amrani Y., Colleuille Y., Dang T. P., Jenck J., Morel D., Sinou D. Chem. Commun., 1986, p. 202.
199. Nagel U., Kinzel E. Chem. Ber., 1986, B. 119, S. 1731.
200. Лисичкин Г. В., Юффа А. Я. Гетерогенные металлокомплексные катализаторы. М.: Химия, 1981, гл. 3, 5.
201. Mazzei M., Markoni W., Riocci M. J. Molec. Catal., 1980, v. 9, p. 381.
202. Kawabata J., Tanaka M., Ogata I. Chem. Letters, 1976, p. 1213.
203. Wilson M. E., Whitesides J. M. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 306.
204. Inoue M., Ohta K., Ishizuka N., Enomoto S. Chem. Pharm. Bull., 1983, v. 31, p. 3371.
205. Baker G. L., Fritschel S. J., Stille J. R., Stille J. K. J. Org. Chem., 1981, v. 46, p. 2954.
206. Stolle J. P. Пат. США 4424312(1984); С. А., 1984, v. 100, 192272.
207. Nagel U. Angew. Chem., 1984, B. 96, S. 425.
208. Павлов В. А., Синицына Н. И., Клабуновский Е. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, с. 1653.
209. Hengartner U., Valentine D., Johnson K. K., Larscheid M. E., Pigott F., Scheidl F., Scott J. W., Sun R. C., Townsend J. M., Williams T. H. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 3741.
210. Cativiela C., Mayoral J. A., Melendez E., Uson R., Oro L. A., Pinillos M. T. React. Kinet. Catal. Letters, 1982, v. 21, p. 173.
211. Schöllkopf U., Hoppe I., Thiele A. Lieb. Ann. Chem., 1985, S. 555.
212. Cativiela C., Mayoral J. A., Melendez E., Oro L. A., Pinillos M. T., Uson R. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 2502.
213. Lipshutz B. H., Morey M. C. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 457.
214. Кошечков К. А., Бабиевский К. К., Гарбадинская Н. С., Беликов В. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, с. 2515.
215. Fuganti C., Graselli P., Malpezzi L., Casati P. J. Org. Chem., 1986, v. 51, p. 1126.
216. Ojima J., Yoda N., Yatabe M. Tetrahedron Letters, 1982, p. 3913, 3917.
217. Ojima J., Kogure T., Yoda N., Suzuki T., Yatabe M., Tanaka T. J. Org. Chem., 1982, v. 47, p. 1329.
218. Ojima J., Yoda N., Yatabe M., Tanaka T., Kogure T. Tetrahedron, 1984, v. 40, p. 1255.
219. Jatagai M., Zama M., Yamagishi T., Hida M. Chem. Letters, 1983, p. 1203.
220. Jatagai M., Zama M., Yamagishi T., Hida M. Bull. Chem. Soc. Japan, 1984, v. 57, p. 739.
221. Poulin J. C., Meyer D., Kagan H. B. Compt. rend. C, 1980, v. 291, p. 69.
222. Bachmann G. L., Sabacky M. J. Европ. пат. 83332 (1983); С. А., 1983, v. 99, 158860.

223. James B. R., McMillan R. S., Morris R. H., Wang D. K. W. *Adv. Chem. Ser.*, 1978, v. 167, p. 122.
224. Alcock N. W., Brown J. M., Derote A. E., Lucy A. R. *Chem. Commun.*, 1985, p. 575.
225. Барышников А. Т., Беликов В. М., Латов В. К., Сапоровская М. Б. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1981, с. 1505.
226. Yoshinaga K., Kito T. *J. Catalysis*, 1984, v. 87, p. 517.
227. Takeuchi S., Ohgo Y. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, v. 57, p. 1920.
228. Ниндакова Л. О., Шмидт Ф. К., Клабуновский Е. И., Павлов В. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1984, с. 720.
229. Клабуновский Е. И. Химия гетероциклических соединений, 1983, с. 291.
230. Клабуновский Е. И., Веденяпин А. А. Асимметрический катализ. Гидрогенизация на металлах. М.: Наука, 1980.
231. Harada K. A. C. S. Symp. Ser., 1982, v. 185, p. 169.
232. Harada K., Shiono S. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, v. 57, p. 1367.
233. Knupp G., Frahm A. W. *Chem. Ber.*, 1984, R. 117, S. 2076.
234. Harada K., Takasahi M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1984, v. 57, p. 1427.
235. Davies J. S., Eaton M. C., Ibrahim M. N. J. *Heterocycl. Chem.*, 1980, v. 17, p. 1813.
236. Латов В. К., Виноградова А. И., Сапоровская М. Б., Беликов В. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1982, с. 683.
237. Kanmera T., Lee S., Aoyagi H., Izumija N. *Tetrahedron Letters*, 1979, p. 4483.
238. Takasaki M., Harada K. *Chem. Letters*, 1984, p. 1745.
239. Ojima J. A. C. S. Symp. Ser., 1982, v. 185, p. 109.
240. Ojima J., Suga S., Abe R. *Chem. Letters*, 1980, p. 853.
241. Natanaka N., Ojima J. *Ibid.*, 1981, p. 231, 1297.
242. Клабуновский Е. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1984, с. 505.
243. Катиородова Л. И., Левитина Е. С., Карпейская Е. И., Клабуновский Е. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1984, с. 1090.
244. Consiglio G., Pino P. *Adv. Chem. Ser.*, 1982, v. 196, p. 371.
245. Becker Y., Eisenstadt A., Stille J. K. *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, p. 2145.
246. Delogu G., Faedda G., Gladiali S. J. *Organometal. Chern.*, 1984, v. 268, p. 167.
247. Stout D. M., Black L. A., Matier W. L. *J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 5369.
248. Weinges K., Brachmann H., Stahnecker P., Rodewald H., Nixdorf M., Irngartinger H. *Lieb. Ann. Chem.*, 1985, S. 566.
249. Weinges K., Gries K., Stemmle B., Schrank W. *Chem. Ber.*, 1977, B. 110, S. 2098.
250. Weinges K., Klotz K. P., Drost H. *Ibid.*, 1980, B. 113, S. 710.
251. Weinges K., Brune G., Drost H. *Lieb. Ann. Chem.*, 1980, S. 212.
252. Weinges K., Kromm E. *Ibid.*, 1985, S. 90.
253. Weinges K., Blackholm H. *Chem. Ber.*, 1980, B. 113, S. 3098.
254. Oppliger M., Schwyzter R. *Helv. Chim. Acta*, 1977, v. 60, p. 43.
255. Ojima J., Inaba S., Nagai Y. *Chem. Letters*, 1975, p. 737.
256. Elliott J. D., Choi V. M. F., Johnson W. S. J. *Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 2294.
257. Enders D., Lotter H. *Nouv. J. Chem.*, 1984, v. 8, p. 747.
258. Oku J., Ito N., Inoue S. *Makromol. Chem.*, 1982, v. 183, p. 579.
259. Kobayashi Y., Asada S., Watanabe I., Hagashi H., Motoo Y., Inoue S. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1986, v. 59, p. 893.
260. Ferris J. P., Hagan W. J. *Tetrahedron*, 1984, v. 40, p. 1093.
261. Laszlo S. E., Willard P. G. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 199.
262. Kober R., Papadopoulos K., Miltz W., Enders D., Steglich W., Reuter H., Ruff H. *Tetrahedron*, 1985, v. 41, p. 1693.
263. Fitzner J. N., Shea R. G., Fankhauser J. E., Hopkins P. B. *J. Org. Chem.*, 1985, v. 50, p. 417.
264. Kakinuma K., Imamura N., Saba Y. *Tetrahedron Letters*, 1982, p. 1697.
265. Jubault M., Raoult E., Armand J., Boulares L. *Chem. Commun.*, 1977, p. 250.
266. Abe S., Fushio T., Nonaka T. *Chem. Letters*, 1983, p. 1033.
267. Flores J. J., Bonner W. A., Massey G. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, v. 99, p. 3622.
268. Elad D., Sperling J. *Ibid.*, 1971, v. 93, p. 967.
269. Oehler E., Prantz E., Schmidt U. *Chem. Ber.*, 1978, B. 111, S. 1058.
270. Nagel U., Kinzel E. *Chem. Commun.*, 1986, p. 1098.
271. Novak P. Пат. Чехословакии 219981 (1985); С. А., 1987, v. 106, 19037.
272. Landis C. R., Halpern J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, v. 109, p. 1746.
273. Parrinello G., Deschenaux R., Stille J. K. *J. Org. Chem.*, 1986, v. 51, p. 4189.
274. Ito Y., Sawamura M., Hayashi T. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 6405.
275. Kawai N., Kawai T. Пат. Японии 86 50928 (1968); С. А., 1986, v. 105, 115405.
276. Breslow R., Czarnik A. W., Lauer M., Leppkes R., Winkler J., Zimmerman S. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 1969.
277. Opolzel W., Pedrosa R., Moretti R. *Tetrahedron Letters*, 1986, p. 831.
278. Effenberger F., Burkard U., Willfahrt J. *Lieb. Ann. Chem.*, 1986, S. 314.
279. Эндерс Д. В. кн.: Современные направления в органическом синтезе/Под ред. Найдаки Х. М.: Химия, 1986, с. 218.
280. Evans D. A., Weber A. E. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 6757.
281. Батиев Ш. Г., Чельцова Г. В., Карпейская Е. И., Клабуновский Е. И. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1986, с. 2479.
282. Weber T., Aeschimann R., Maetzke T., Seebach D. *Helv. Chim. Acta*, 1986, v. 69, p. 1365.
283. Seebach D., Fadel A. *Ibid.*, 1985, v. 68, p. 1243.

284. Seebach D., Juaristi E., Miller D. D., Schickli C., Weber T. Ibid., 1987, v. 70, p. 237.  
 285. Schöllkopf U., Pettig D., Busse U., Egert E., Dyrbushch M., Synthesis, 1986, p. 737.  
 286. Gull R., Schöllkopf U. Ibid., 1985, p. 1052.  
 287. Schöllkopf U., Hinrichs R., Lonsky R. Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1987, v. 26, p. 143.  
 288. Subramanian P. K., Woodard R. W. J. Org. Chem., 1987, v. 52, p. 15.  
 289. Schöllkopf U., Hauptreif M., Dippel J., Nieger M., Egert E. Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1986, v. 25, p. 192.  
 290. Schöllkopf U., Busse U., Lonsky R., Hinrichs R. Lieb. Ann. Chem., 1986, S. 2150.  
 291. Schöllkopf U., Hupfeld B., Gull R. Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1986, v. 25, p. 754.  
 292. Belokon' Y. N., Bulychev A. G., Ryzhov M. G., Vitt S. V., Batsanov A. S., Struchkov Y. T., Bakhtutov V. I., Belikov V. M. J. Chem. Perkin Trans. I, 1986, p. 1865.  
 293. Белоконь Ю. Н., Черноглазова Н. И., Гарбалинская Н. С., Саноровская М. Б., Кочетков К. А., Беликов В. М. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1986, с. 2340.  
 294. Evans D. A., Britton T. C., Dorow R., Dellaria J. F. J. Amer. Chem. Soc., 1986, v. 108, p. 6395.  
 295. Gennari C., Colombo L., Bertolini G. Ibid., 1986, v. 108, p. 6394.  
 296. Trimble L. A., Vederas J. C. Ibid., 1986, v. 108, p. 6397.  
 297. Oppolzer W., Moretti R. Helv. Chim. Acta., 1986, v. 69, p. 1923.  
 298. Apsimon J. W., Collier T. L. Tetrahedron, 1986, v. 42, p. 5157.  
 299. Morrison J. D. Asymmetric Synthesis. N. Y.: Academic Press, 1983—1985, v. 1—5.

Институт элементоорганических соединений  
им. А. Н. Несмеянова АН СССР  
Москва