

УДК 547.484.2

© 1990 г.

β-ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ**Кухарь В. П., Ягупольский Ю. Л., Солошонок В. А.**

В обзоре систематизированы данные по методам синтеза α-, β- и γ-аминокарбоновых кислот, содержащих атомы фтора в β-положении к аминогруппе. Интерес к этим соединениям во многом обусловлен тем, что большинство из них оказалось высокоселективными необратимыми ингибиторами пиридоксаль-5-фосфат-зависимых ферментов, действующих по механизму «субстрат-самоубийца». Особое внимание в обзоре уделено β-фторпроизводным природных α-аминокислот.

Библиография — 114 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	149
II. Классические методы синтеза β-фторзамещенных аминокислот	151
III. Специальные методы синтеза β-фторзамещенных аминокислот	157
IV. Заключение	171

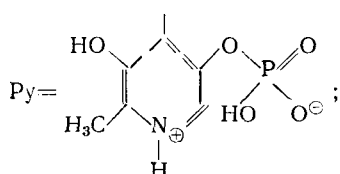
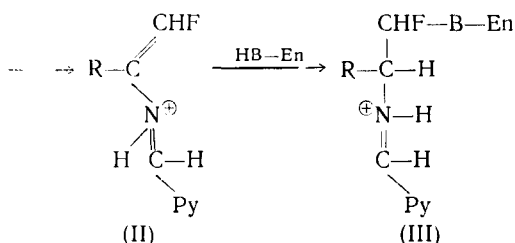
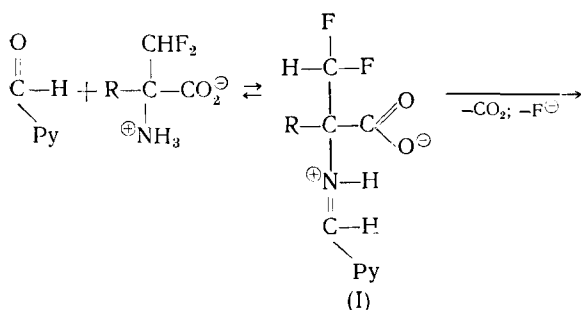
I. ВВЕДЕНИЕ

Даже если отвлечься от уникального значения аминокислот (АК) в процессе зарождения жизни на Земле, то у этого класса соединений останется достаточно биологических функций, чтобы поставить их первыми в ряду веществ, без которых живые организмы не могли бы существовать. Поэтому синтез АК и их элементоорганических аналогов является важнейшим направлением современной биоорганической химии, ориентированной на создание новых лекарственных препаратов и тонких биохимических инструментов.

Бурное развитие химии фторорганических соединений после сороковых годов и определенные успехи в использовании фторированных аналогов природных соединений создали объективные предпосылки для начала интенсивных исследований в области фторсодержащих АК. В настоящее время эти соединения являются одним из наиболее перспективных типов низкомолекулярных биорегуляторов [1].

Анализ значительного объема данных о биологической активности фторзамещенных АК позволил выделить в первую очередь соединения, являющиеся высокоселективными необратимыми ингибиторами ферментов пиридоксальфосфатной группы, таких, как рацемазы, трансминазы и декарбоксилазы АК. Общим структурным признаком веществ, проявляющих свойства ингибиторов этого типа оказалось наличие атомов фтора в β-положении к аминогруппе.

На основании многочисленных исследований для объяснения биохимического действия β-фторсодержащих АК был предложен механизм [2—4], идея которого состоит в том, что фермент сам синтезирует ингибирующее его вещество — «субстрат-самоубийца». Так, в случае когда субстратом декарбоксилазы является β-фтор-α-аминокислота, после обратимой реакции образования основания Шиффа (I) следует необратимая стадия декарбоксилирования, с отщеплением атома фтора из β-положения с образованием акцептора Михаэля (II). Последний вступает в реакцию с нуклеофильными группами фермента, находящимися вблизи активного центра. Эта реакция необратима; фермент, ковалентно связанный с остатком аминокислоты (III), теряет способность к дальнейшему взаимодействию с субстратом и дезактивируется.



HB=HO, H₂N, HS; En=фермент

Дезактивация трансаминаз или рацемаз β-фторзамещенными АК также протекает через стадию отщепления или активации к нуклеофильному замещению атома фтора с последующим химическим связыванием остатка аминокислоты с нуклеофильным центром фермента. Подавление ферментативных реакций по описанному выше механизму приводит к появлению у β-фторзамещенных АК бактерицидности и других видов биологической активности [5, 6].

Установление биохимического механизма ингибирования ферментов β-фторпроизводными АК значительно стимулировало исследования в области этих соединений.

Осуществленные до сих пор синтезы β-фторзамещенных АК разнообразны, как с точки зрения применяемых методов, так и с точки зрения используемых исходных соединений. Однако определенные типы АК получали, используя преимущественно методы органической или фторорганической химии. Это позволило выделить в обзоре два основных раздела: классические и специальные методы синтеза β-фторпроизводных АК.

В имеющихся в литературе обзорах [7, 8] рассматриваются методы синтеза всех типов фторсодержащих АК, в том числе и β-фторпроизводных, опубликованные до 1968 года. В более поздних работах [9—11] рассмотрены методы синтеза и биологическая активность лишь отдельных типов β-фторзамещенных АК, например таких, как α-полифторметилсодержащих АК. В настоящем обзоре обобщены работы по синтезу α-, β- и γ-аминокислот, содержащих атомы фтора в β-положении к аминогруппе, в основном за последние 20 лет с привлечением там, где это необходимо, более ранних источников.

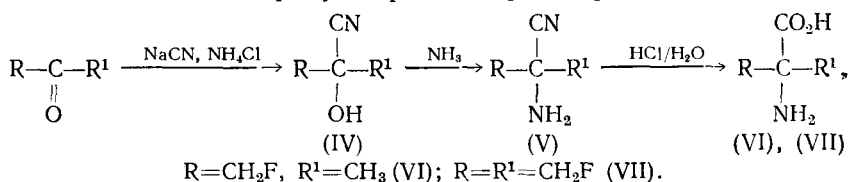
Данные о биологической активности рассматриваемых соединений приводятся только в тех случаях, когда в цитируемых источниках наряду с синтезом АК сообщается и об их биологическом действии. Биологическим свойствам β-фторзамещенных АК посвящен ряд обзоров [3, 4, 9—12].

II. КЛАССИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА β -ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Практически все известные методы синтеза нефторированных АК были использованы для получения их фторированных аналогов. Однако лишь немногие из этих методов оказались препаративно ценными и остались актуальными до настоящего времени. Применимость классических методов синтеза АК в ряду фторсодержащих соединений ограничена специфическим влиянием фтора или перфторалкильных групп, в результате которого в ходе синтеза многие реакции могут изменять свой характер. Особенно сильно оказывается влияние атомов фтора, находящихся рядом с реакционным центром. Поэтому в синтезе β -фторпроизводных АК классические методы находят ограниченное применение.

1. Получение β -фторпроизводных аминокислот на основе фторсодержащих карбонильных соединений

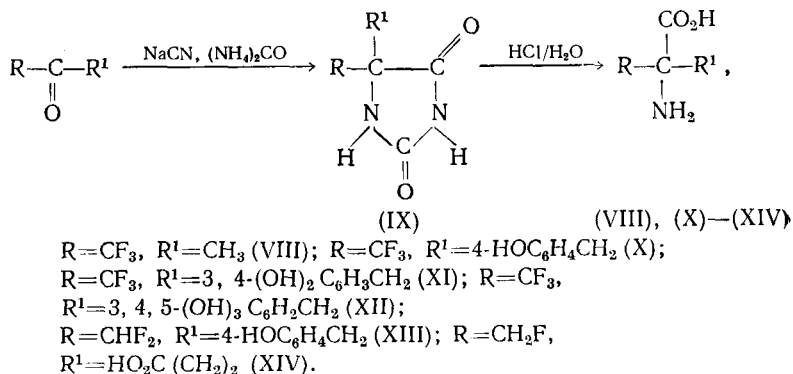
Метод синтеза АК по Штреккеру одним из первых был использован для получения моно- и дифторааминокислот. Однако в отличие от нефторированных кетонов, реакции в основном останавливаются на первой стадии — образовании соответствующих циангидринов (IV). Так, из монофторацетона получена смесь нитрилов 3-фтор-2-гидроксиизомасляной и 3-фтор-2-аминоизомасляной кислот в соотношении 13:87, а из 1,3-дифторацетона — нитрил 3,3'-дифтор-2-гидроксиизомасляной кислоты в качестве единственного продукта реакции [13, 14].



Для получения АК циангидрины (IV) обработкой аммиаком превращали в аминонитрилы (V), из которых кислотным гидролизом получены моно- и дифторпроизводные α -аминоизомасляной кислоты (VI), (VII).

3,3,3-Трифтор- α -аминоизомасляную кислоту (VIII) удалось получить из 3,3,3-трифторацетона через стадию образования 5-метил-5-трифторметилгидантоина (IX), выход которого составил 23% [15].

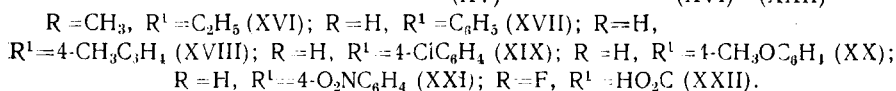
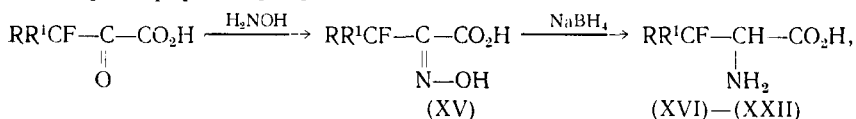
Этим же методом получен ряд α -трифторметилфенилаланинов (X) — (XII) из соответствующих фторированных кетонов. Выход образующихся вначале гидантоинов (IX) не превышал 50% [16]. Соединения (X) — (XII) могут быть использованы для регуляции уровня норадреналина.



Введение в реакцию Бухерера кетонов, содержащих менее электроноакцепторные моно- и дифторметильные группы, дает гидантоины (IX) с более высоким выходом. Таким способом были получены α -диформетилтирозин (XIII) — эффективный гипотензивный препарат [17] — и

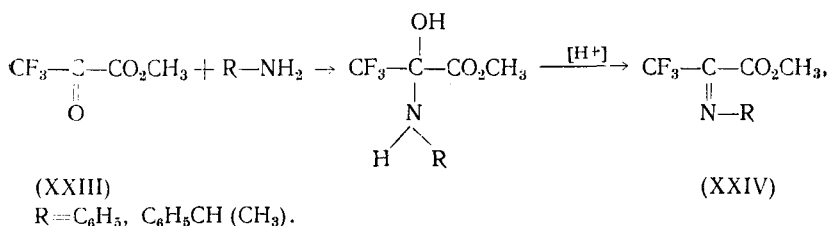
α -фторметилглутаминовая кислота (XIV) — необратимый ингибитор глутаматдекарбоксилазы [18].

Широко применяемый метод синтеза АК и аминов, основанный на восстановлении соединений со связью $C=N$, был также использован для получения β -фторпроизводных АК. Недостатком этого метода является труднодоступность β -фтор- α -кетокислот. Фторсодержащие кетокислоты вводили в реакцию с гидроксиламином и последующим восстановлением образующихся оксимов (XV) получали соответствующие АК. Таким способом были получены β -фторизолейцин (XVI) [19], ряд β -фторфенилаланинов (XVII) — (XXI), обладающих противомикробным и противораковым действием [20, 21], а также β , β -дифтораспарагиновая кислота (XXII), являющаяся необратимым ингибитором аспаратаминотрансферазы [22].

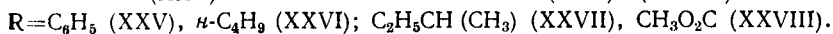
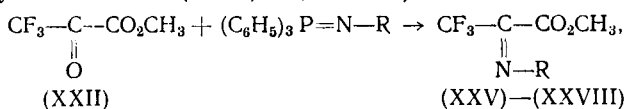


В ряде работ [21, 23, 24] изучены также стереохимические аспекты образования *эритро*- и *трео*- β -фторфенилаланинов (XVII) — (XXI) в процессе восстановления оксимов (XV) и показано, что преимущественно получаются *эритро*-изомеры β -фторзамещенных АК.

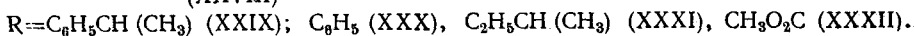
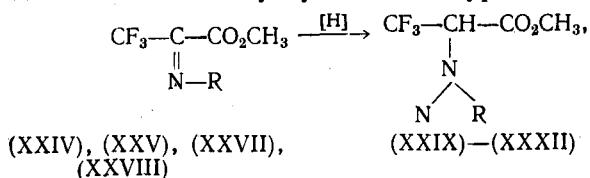
Недавно, на основе доступного метилового эфира трифторпировиноградной кислоты (XXIII) разработан метод синтеза трифтораланина и ряда его N-алкил- и N-арилпроизводных [25]. Непосредственным взаимодействием кетозэфира (XXIII) с аммиаком или аминами получить соответствующие имины не удастся. Исключение составляют α -фенилэтиламин и анилин, аддукты которых с кетозэфиром (XXIII) дегидратируются в присутствии кислотных катализаторов в соответствующие имины (XXIV).



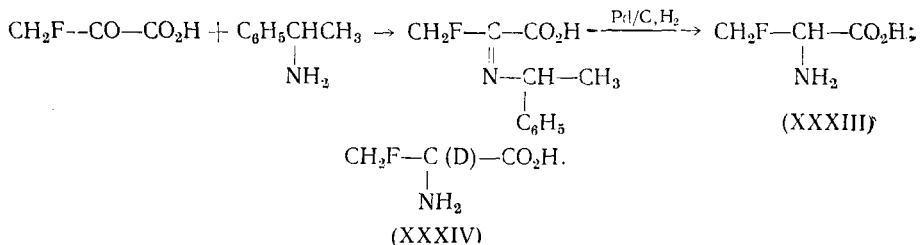
Наиболее общим методом синтеза иминов метилового эфира трифторпировиноградной кислоты является реакция Штаудингера, позволяющая получать имины (XXV) — (XXVIII) с выходами 60—95%.



Для восстановления соединений (XXIV), (XXV), (XXVII), (XXVIII) в соответствующие аланины (XXIX) — (XXXII) использовались боргидрид натрия, водород на палладиевой черни, однако, наиболее удобным оказалось действие цинка в уксусной или муравьиной кислоте.



Восстановление оптически активного N-фенилэтиламина (XXIV) различными восстановительными средствами проходит с незначительной асимметрической индукцией (соотношение диастереомеров 5:4). Однако в случае монофторпировиноградной кислоты использование оптически активного *L*- α -фенилэтиламина позволяет осуществить асимметрический синтез высокоэффективного антибактериального агента — 3-фтор-*D*-аланина (XXXIII) [26] по следующей схеме:

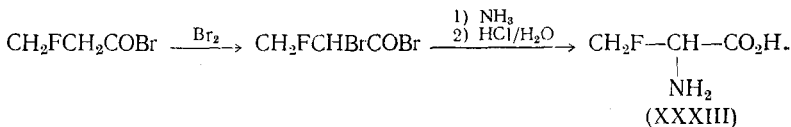


Дейтерированный аналог фтораланина (XXXIII) — «флудаланин» (XXXIV) был получен аналогичным путем из монофторпировиноградной кислоты с применением в качестве восстанавливающего агента NaBD₄ [27].

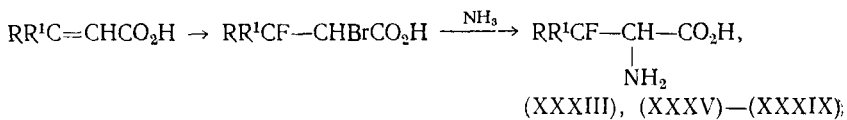
2. Замена α -атома галогена или гидроксигруппы на аминную функцию

Метод синтеза АК путем введения аминогруппы в α -галоген- или α -гидроксикарбоновые кислоты с успехом используется в синтезе разнообразных фторсодержащих аминокислот [7, 8]. Однако для получения β -фторзамещенных АК этот метод оказался применим лишь в случае монофторпроизводных. Это связано с тем, что фторалкильные и, в особенности, перфторалкильные группы затрудняют реакции нуклеофильного замещения у соседнего атома углерода.

Так, монофтораланин (XXXIII) получен с невысоким выходом из бромангидрида β -фторпропионовой кислоты путем последовательного бромирования и обработки аммиаком образующегося бромангидрида β -фтор- α -бромпропионовой кислоты [28].



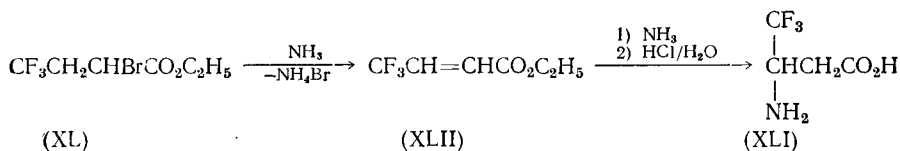
В дальнейшем этот метод был усовершенствован с применением в качестве исходных соединений производных акриловой кислоты [29]. 3-Алкилзамещенные акриловые кислоты подвергали сопряженному присоединению фтора и брома действием N-бромсукцинимидов в жидком фтористом водороде, с образованием α -бром- β -фторкарбоновых кислот. Последние обработкой аммиаком превращались с выходами 10—63% в соответствующие АК (XXXIII), (XXXV)—(XXXIX).


$$\begin{aligned} &R=R^1=H \text{ (XXXIII)}; R=R^1=CH_3 \text{ (XXXV)}; R=H, \\ &R^1=CH_3 \text{ (XXXVI)}; R=H, R^1=C_2H_5 \text{ (XXXVII)}; R=H, R^1=n-C_3H_7 \text{ (XXXVIII)}; \\ &R=H, R^1=n-C_4H_9 \text{ (XXXIX)}. \end{aligned}$$

Этот метод позволил повысить выход фтораланина (XXXIII) и получить ряд новых алифатических β -фтор- α -аминокислот, обладающих противогрибковым или антимикробным действием [29].

При аммонолизе этилового эфира 2-бром-4,4,4-трифтормасляной кислоты (XL) вместо ожидаемого производного 4,4,4-трифтор-2-аминомас-

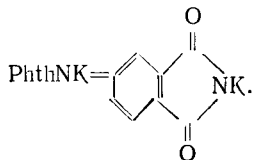
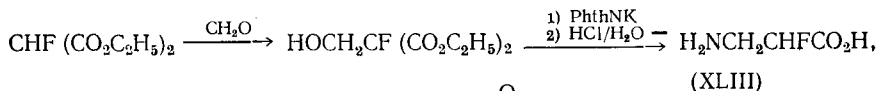
ляной кислоты получен эфир β -аланина — 4,4,4-трифтор-3-аминомасляной кислоты (XLI) [30, 31].



Оказалось, что при действии аммиака на бромпроизводное (XL) отщепляется бромистый водород и образуется этиловый эфир трифторкротоновой кислоты (XLII), что объясняется индуктивным эффектом трифтометильной группы, облегчающим отщепление протона в β -положении. На следующей стадии реакции аммиак присоединяется обычным образом к β -углеродному атому. Приведенная схема образования β -аланина (XLI) подтверждена его синтезом из трифторкротоновой кислоты (XLII) [32]. Биологические испытания показали, что β -трифтометил- β -аланин (XLI) обладает антибактериальной активностью [32].

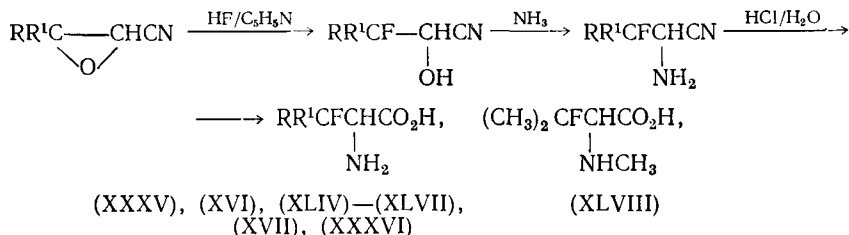
Получение β -фторпроизводных АК заменой гидроксила на амино-
группу оказалось успешным лишь для синтеза монофторпроизводных.

α -Фтор- β -аланин (XLIII), впервые выделенный в качестве метаболита 5-фторурацила [33—35], синтезирован из диэтилфтормалоната по следующей схеме [36]:



Аналогичный синтез α -фтор- β -аланина (XLIII) проведен на основе α -фтор- β -гидроксипропионовой кислоты [37].

Недавно для получения β -фтор- α -аминокислот разработан общий метод синтеза с использованием 2-цианэпоксидов [38].


$$\begin{aligned} &R=R^1=CH_3 \text{ (XXXV)}; R=CH_3, R^1=C_2H_5 \text{ (XVI)}; R=R^1=C_2H_5 \text{ (XLIV)}; R=H, \\ &R^1=C_6H_5 \text{ (XVII)}; R=CH_3, R^1=C_6H_5 \text{ (XLV)}; R=H, R^1=CH_3 \text{ (XXXVI)}; \\ &R+R^1=(CH_2)_4 \text{ (XLVI)}; R+R^1=(CH_2)_5 \text{ (XLVII)}. \end{aligned}$$

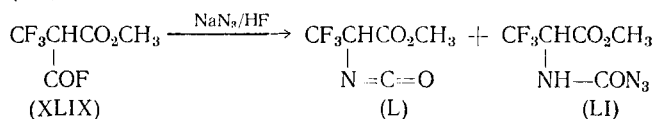
Раскрытие эпоксидного цикла с помощью реактива Ола (раствор фтористого водорода в пиридине) приводит с высоким выходом к β-фтор-α-гидроксинитрилам, из которых действием аммиака в присутствии $MgSO_4$ получали соответствующие аминопериопродукты с выходом 13—85%. Гидролизом этих соединений получены свободные β-фтор-α-аминокислоты (XVI), (XVII), (XXXV), (XXXVI), (XLIV)—(XLVII).

Использование в этой реакции метиламина вместо аммиака позволяет синтезировать соответствующие N-метильные производные β-фтораминокислот (XLVIII) [38].

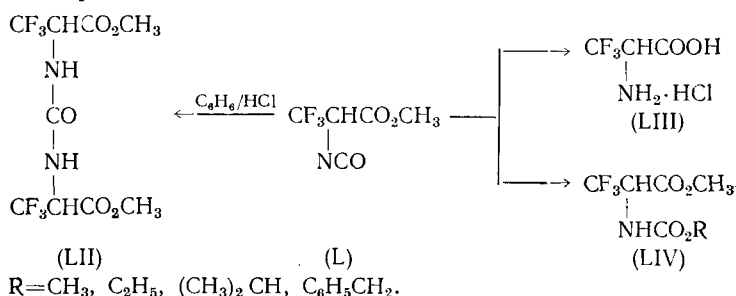
3. Другие методы получения β-фторпроизводных аминокислот

Превращение карбоксильной группы в аминогруппу по Курциусу используется для получения α-трифторметил- и α-дифторметилзамещенных АК.

Для синтеза трифтораланина предложен метод [39], основанный на превращениях фторангидрида 2-метоксикарбонил-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (XLIX). Действием азидата натрия или триметилсилилазида фторангидрид (XLIX) превращали в соответствующий изоцианат (L). В том случае, когда исходный фторангидрид (XLIX) содержит примесь фтористого водорода, реакция осложняется образованием карбамоилазида (LI).

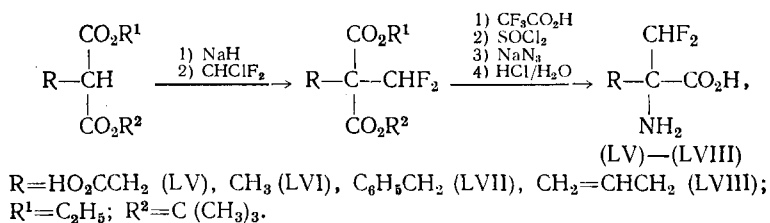


Взаимодействие изоцианата (L) с водой протекает по-разному в зависимости от условий проведения реакции. Так, гидролиз бензольного раствора соединения (L) концентрированной соляной кислотой идет с образованием симметричной мочевины (LII). Гидрохлорид трифтораланина (LIII) получен действием соляной кислоты на изоцианат (L) в отсутствие растворителя.



Введение изоцианата (L) в реакцию со спиртами позволило получить метиловые эфиры трифтораланина, содержащие N-алкоксикарбонильные группы (LIV).

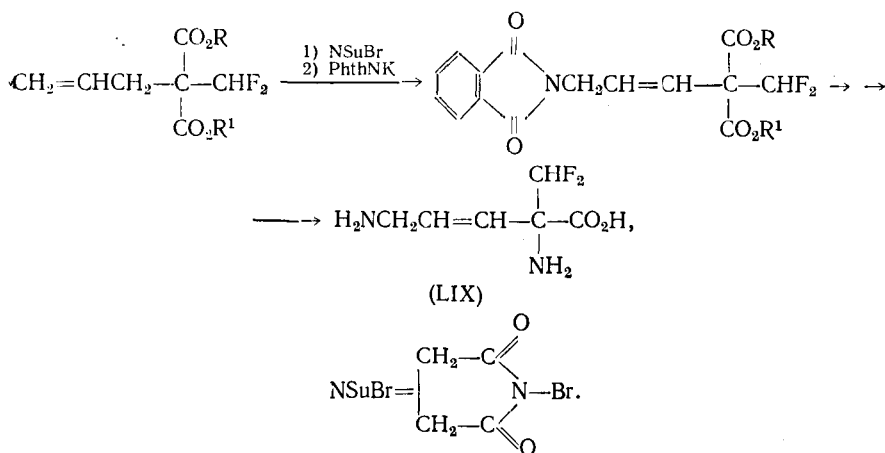
Реакция Курциуса использована также в качестве ключевой стадии и в синтезе α-дифторметилзамещенных АК. Действие фреона на замещенные малонаты, имеющие два разных радикала в сложноэфирных группах, позволило в дальнейшем селективно удалить один из них (-O_Ви-трет) действием трифторуксусной кислоты. Последовательной обработкой промежуточных кислых этилмалонатов хлористым тионилем и азидом натрия получены соответствующие изоцианаты, которые без выделения гидролизовали до АК [40—42].



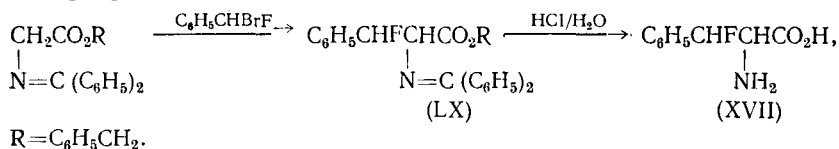
Этим методом получены дифторметилные производные аспарагиновой кислоты (LV), аланина (LVI) и фенилаланина (LVII).

2-Аллилмалоновый эфир путем бромирования и дальнейшей замены атома брома на фталимидную группу превращали в защищенное δ-аминопроизводное, из которого по приведенной выше схеме получали δ-ди-

фторметилдегидроорнитин (LIX) — необратимый ингибитор орнитиндекарбоксилазы [40].



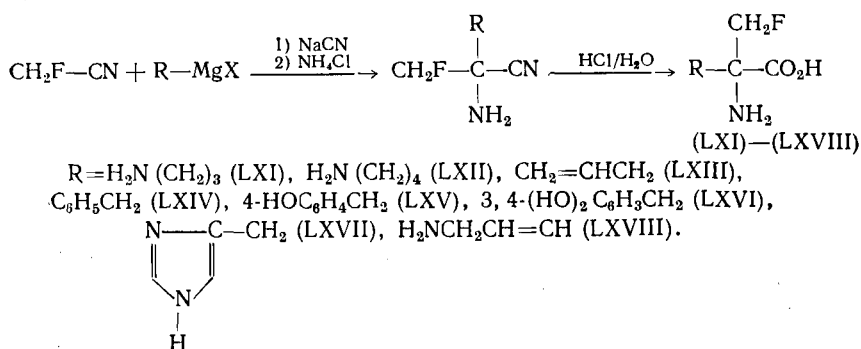
Еще одним примером использования классических методов синтеза АК для получения их β-фторированных аналогов явилось алкилирование бензилового эфира N-(α-фенилбензилиден)глицина фенилбромфторметаном [43].



Алкилирование основания Шиффа проводили в хлористом метиле в присутствии $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, и с выходом 71% получали алкилированный продукт (LX), который гидролизом превращали в β-фторфенилаланин (XVII).

Вовлечение нитрилов карбоновых кислот в реакции с металлоорганическими реагентами редко используется для синтеза нефторированных АК. Однако для получения α-монофторметильных производных АК этот подход оказался удачной альтернативой методу прямого фторметилирования C-анионов защищенных АК, который будет рассмотрен в следующей главе.

Реакции нитрила монофторуксусной кислоты с магниорганическими реагентами проводили при температуре -40°C в растворе тетрагидрофурана. Образующиеся при этом имины без выделения обрабатывали цианистым натрием с последующим добавлением хлорида аммония [44, 45].

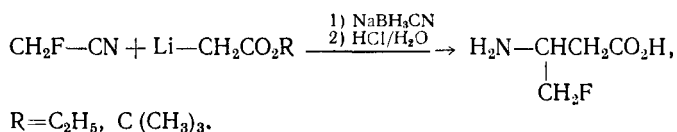


Этим путем получены α-монофторметилзамещенные орнитин (LXI), лизин (LXII), 2-аллилглицин (LXIII), фенилаланин (LXIV), тирозин (LXV), диоксифенилаланин (LXVI), гистидин (LXVII). В патенте [45]

указывается на использование монофторорнитина (LXI) в качестве эффективного антифертильного средства.

α -Монофторметилдегидроорнитин (LXVIII) получен функционализацией 2-аллил-3-фтораланина (LXIII) аналогично схеме, использованной при получении α -дифторметилдигидроорнитина (LX).

Применение литиевых производных эфиров уксусной кислоты в реакции с монофторацетонитрилом позволило осуществить синтез ингибитора ГАМК-трансаминазы — 3-амино-4-фтормасляной кислоты (LXIX) [46].



III. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА β -ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

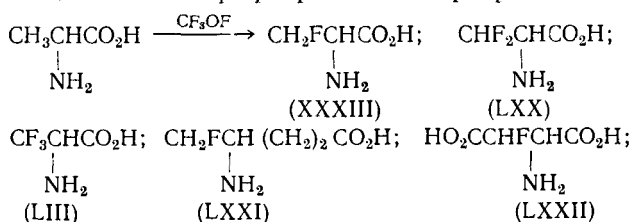
В последнее время в синтезе фторсодержащих АК стали интенсивно использоваться методы фторорганической химии. Особенно полезными оказались приемы введения фтора в молекулы органических соединений с помощью переносчиков элементарного фтора, таких, как трифторметилгипофторит и перхлорилфторид, фторирующих агентов — трехфтористой сурьмы, четырехфтористой серы и ее производных, а также фторидов металлов (KF, AgF).

1. Замена атомов водорода, галогена, гидроксигруппы, меркапто- и аминокгруппы на атомы фтора в молекулах аминокислот или их производных

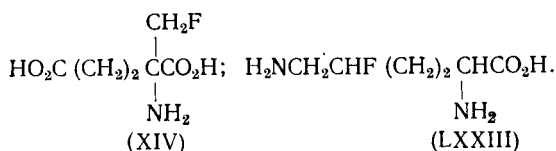
Одним из наиболее перспективных, однако мало используемым методом синтеза фторсодержащих АК является прямое фторирование молекул АК. Существенным недостатком этого метода пока еще остается его невысокая селективность, в результате чего образуются смеси продуктов реакции, что затрудняет выделение целевого продукта.

Впервые синтезы подобного типа были осуществлены для получения 4-фторглутаминовой кислоты с использованием перхлорилфторида [47—49].

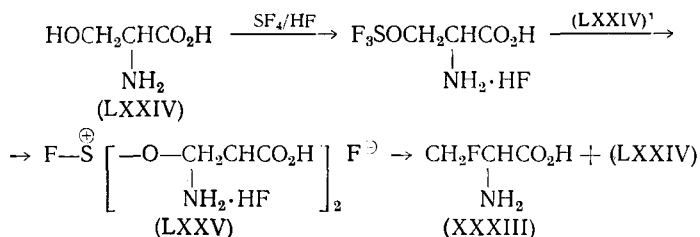
Наиболее эффективным фторирующим агентом для синтеза β -фторпроизводных АК является трифторметилгипофторид. Реакции проводи-



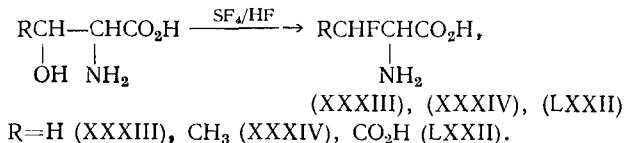
лись при УФ-облучении в среде фтористого водорода. Таким способом из нефторированных АК были синтезированы монофтораланин (XXXIII) [50—52], дифтораланин (LXX), трифтораланин (LII) [53], γ -фторметил- γ -аминомасляная кислота (LXXI) [54], β -фтораспарагиновая кислота (LXXVII) [53] и α -фторметилглутаминовая кислота (XIV) [55, 56]. При фторировании лизина CF_3OF одним из продуктов реакции является 5-фторлизин (LXXIII) [57]. Отсутствие селективности — главный недостаток этого метода.



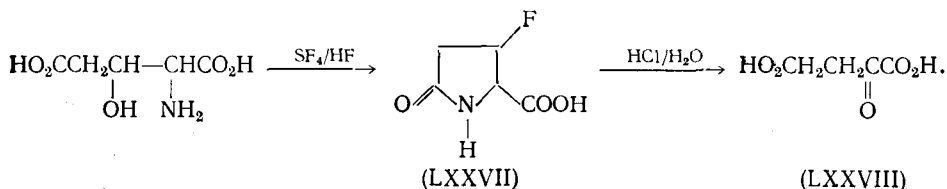
Широко применяемый во фторорганической химии метод замены гидроксильной группы на фтор при помощи четырехфтористой серы или ее производных с успехом использован в синтезе β -монофторпроизводных АК. Так как четырехфтористая сера реагирует с амино- и карбоксильными группами, то в качестве растворителя в этой реакции использовался жидкий фтористый водород, превращающий аминогруппу в аммонийную NH_3^+ , инертную к действию тетрафторида серы. Для предотвращения фторирования карбоксильной группы в трифторметильную реакцию проводили при низких температурах. В случае β -гидроксид- α -аминокислот, кроме указанных условий, необходимо проводить фторирование и при низких концентрациях реагентов. Как было показано на примере взаимодействия четырехфтористой серы с серином (LXXIV), реакция осложняется образованием сульфениевой соли (LXXV). Дальнейшее превращение соединения (LXXV) приводит к образованию исходной аминокислоты и монофтораланина (XXXIII) в соотношении 1:1 [58]. Проведение реакции при высоком разбавлении препятствует образованию продукта (LXXV), что дает возможность получить монофтораланин (XXXIII) с очень низким содержанием серина (соотношение 99:1).



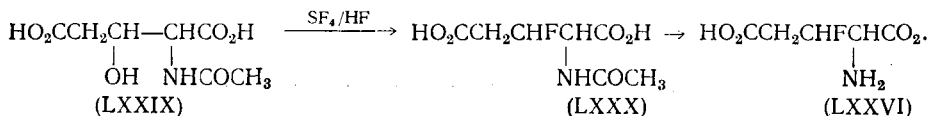
Этот метод, получивший название фтордегидроксилирование, позволил из соответствующих гидроксипроизводных с умеренным выходом получить кроме монофтораланина (XXXIII) [58, 59], 2-амино-3-фтормасляную кислоту (XXXIV) [59], 3-фтораспарагиновую кислоту (LXXII) [59, 60].



Получить 3-фторглютаминовую кислоту (LXXVI) фтордегидроксилированием свободной 3-гидроксиглютаминовой кислоты не удалось, так как в процессе фторирования образуется лактам (LXXVII). Оказалось, что кислотный гидролиз соединения (LXXVII) протекает лишь в жестких условиях и сопровождается элиминированием фтористого водорода, в результате чего в качестве основного продукта реакции выделена кетокислота (LXXVIII) [61].



Предотвратить образование лактама (LXXVII) удастся при использовании в реакции фтордегидроксилирования β -гидроксиглутаминовой кислоты с защищенной аминогруппой (LXXIX).

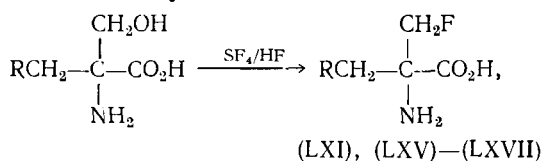


При удалении ацетильной защиты в соединении (LXXX) с помощью

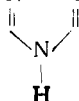
ацилазы получены в индивидуальном состоянии *L*-трео- и *L*-эритро-изомеры 3-фторглутаминовой кислоты (LXXVI) [61].

Достоинство метода фтордегидроксилирования состоит в том, что он основан на доступных исходных соединениях. Кроме того, при фторировании чистых энантиомеров β -гидрокси- α -аминокислот не происходит потери оптической активности, так как в процессе реакции не затрагивается хиральный атом углерода. Недостатком этого метода является в ряде случаев неполная конверсия исходных АК, что осложняет выделение конечных продуктов, а также образование фторзамещенных АК в виде фторгидратов.

Замена с помощью четырехфтористой серы гидроксильной группы на фтор в α -гидроксильных производных природных АК является одним из удобных методов получения α -(фторметил)содержащих АК, являющихся необратимыми ингибиторами декарбоксилаз. Исходные α -гидроксиметильные производные легко образуются при действии формальдегида на медные комплексы соответствующих АК.

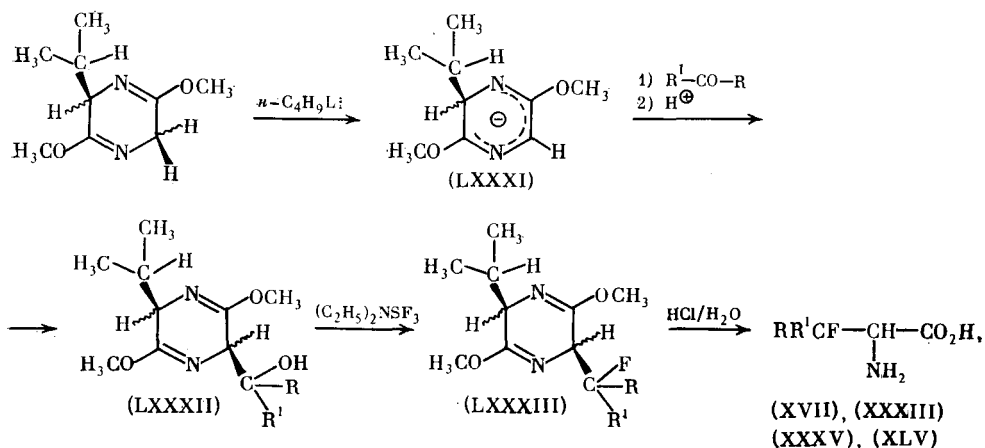


R=4-HOC₆H₄ (LXV), 3,4-(HO)₂C₆H₃ (LXVI), N—C— (LXVII), H₂N(CH₂)₃ (LXI).



Этот метод позволяет получать α -фторметильные производные алифатических, ароматических и гетероциклических АК [62].

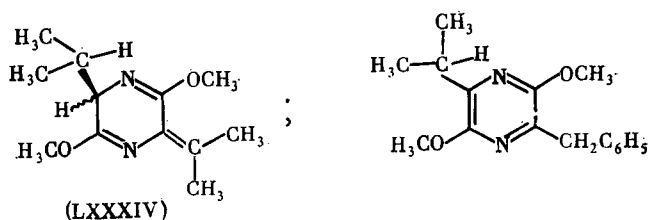
Асимметрический синтез некоторых β -фторзамещенных АК осуществлен фторированием с помощью диэтиламинотрифторсульфурана (C₂H₅)₂NSF₃ оптически активных производных дигидропиразина [63].



R = R¹ = H (XXXIII); R = H, R¹ = C₆H₅ (XVII); R = R¹ = CH₃ (XXXV); R = CH₃, R¹ = C₆H₅ (XLV).

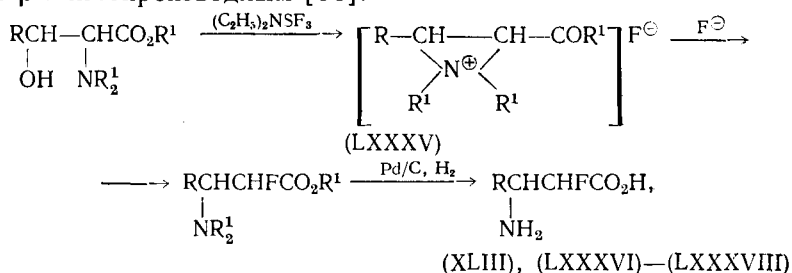
Алкилирование аниона (LXXXI) карбонильными соединениями (ацетон, бензальдегид, ацетофенон, формальдегид) проходит с различным оптическим выходом, однако не ниже 85%. В случае соединений (LXXXII) R = H, R¹ = C₆H₅ и R = CH₃, R¹ = C₆H₅ соотношение *эритро*- и *трео*-изомеров составляет 6:1 и 12:1 соответственно. Дальнейшее превращение гидроксипроизводных (LXXXII) в фторзамещенные продукты (LXXXIII) проходит с умеренным выходом (~45%) за счет образования

побочных продуктов — 3-изо-пропилидендигидропиразина (LXXXIV) или производного пиразина.



В соединении (LXXXII) ($R=R'=H$) заместить гидроксигруппу на фтор с помощью диэтиламинотрифторсульфурана не удалось. Поэтому для получения монофтораланина анион (LXXXI) вводили в реакцию с фториодметаном, в результате чего с выходом 80% получено соответствующее монофторметильное производное (LXXXIII) $R=R'=H$. Оптический выход при этом не превышал 45%.

Применение трифторсульфурана $(C_2H_5)_2NSF_3$ для фторирования N,N-дибензильных производных эфиров β -гидрокси- α -аминокислот приводит к α -фтор- β -аминопроизводным [64].

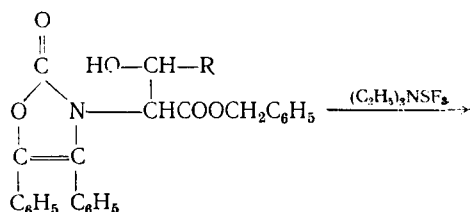


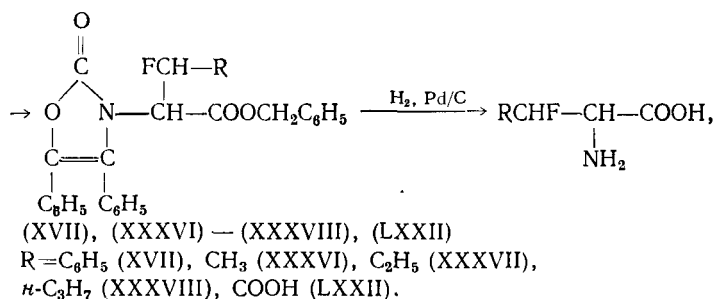
$R=CH_3$ (LXXXVI), $C_6H_5CH_2$ (LXXXVII), H (XLIII), $(CH_3)_2CH$ (LXXXVIII).

Образование β -аминокислот из их α -аминопроизводных, как полагают авторы работы [64], объясняется промежуточным формированием азиридинового иона (LXXXV), который атакуется анионом фтора по α -углеродному атому, что дает замещенные β -аминокислоты с выходом 90%. Достоинством этого метода, кроме высоких выходов α -фторзамещенных β -аминокислот, является его высокая стереоспецифичность. Так, в результате двойного обращения конфигурации α -углеродного атома (образование азиридинового иона и его раскрытие анионом фтора) из оптически активных *L* или *D* АК образуются соответствующие оптически активные α -фторпроизводные. Кроме того, в случае β -гидрокси- α -аминокислот, имеющих два асимметрических центра (α - и β -углеродные атомы), в процессе их превращения в α -фтор- β -аминопроизводные сохраняется исходная *эритро*- или *трео*-конфигурация [64].

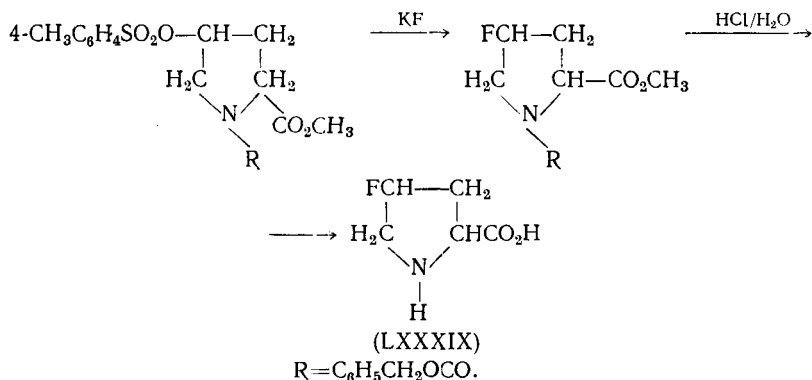
Свободные α -фтор- β -аминокислоты (XLIII), (LXXXVI) — (LXXXVIII) получали гидрогенолизом N,N-дибензильных производных на палладиевом катализаторе.

Понижение нуклеофильности атома азота при использовании 4,5-дифенил-4-оксазолин-2-она в качестве защиты для аминогруппы, исключает возможность изомеризации производных α -амино- β -гидроксикарбоновых кислот через азиридиновый ион (LXXXV). Применение трифторсульфурана $(C_2H_5)_2NSF_3$ в этом случае позволяет в мягких условиях с высоким выходом получать β -фторпроизводные различных природных АК [65].



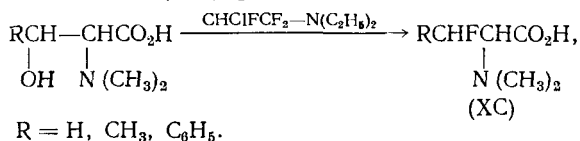


Другой метод замены гидроксильной группы на атом фтора заключается в действии безводного фтористого калия на О-тозилные производные β-гидроксиаминокислот. Этим способом из оксипролина и оксиаллопролина были получены *цис*- и *транс*-4-фторпролины (LXXXIX) [66, 67].

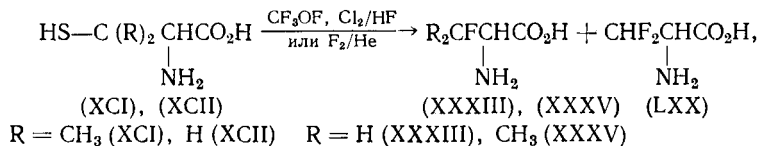


В опытах с *E. coli* было показано, что *цис*-4-фторпролин тормозит биосинтез белка.

Следует отметить, что применение 1,1,2-трифтор-2-хлорэтилдиэтиламина (реактива Яровенко) в качестве фторирующего агента для замены гидроксильной группы на фтор оказалось возможным только для АК с третичной аминогруппой. Этим путем получен ряд β-фторпроизводных N,N-диметиламиноокислот (XC) [68].



Синтез β-фторсодержащих АК заменой меркаптогруппы на фтор продемонстрирован на примере превращения *D*-пеницилламина (XCI) в 3-фтор-*D*-валин, а также получением моно- и дифтораланинов из 3-меркаптоаланина (XCII) [69].

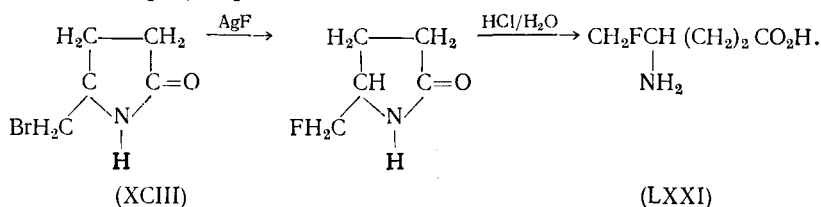


Этот метод, получивший название фтордесульфуризация [69], является, по-видимому, малоприменимым для лабораторной практики, так как наряду с низкими выходами конечных продуктов, требует использования трифторметилгипофторита или элементарного фтора.

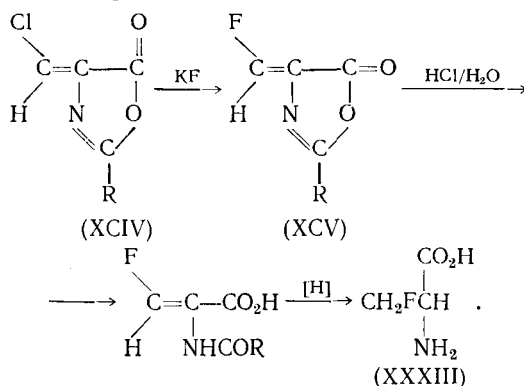
Способ получения фторированных АК заменой атома галогена на фтор не нашел широкого применения, что, по-видимому, связано с малой доступностью исходных соединений.

Заменой атома брома в 5-бромметил-2-пирролидоне (XCIII) на фтор при действии AgF в безводном ацетонитриле с последующим гидролизом

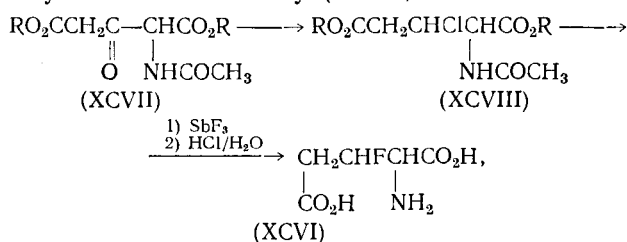
кислотой получена γ -фторметил- γ -аминомасляная кислота (LXXI), которая оказалась эффективным инактиватором трансаминазы γ -аминомасляной кислоты [70, 71].



3-Фтораланин (XXXIII) впервые получен заменой атома хлора на атом фтора при действии фтористого калия на 2-фенил-4-хлорметиленоксазолон (XCIV) с последующим гидролизом и восстановлением фторпроизводного (XCV) [72].

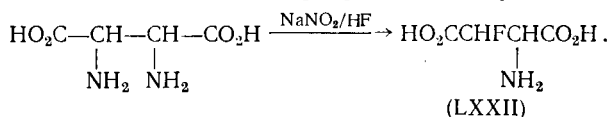


Использование трехфтористой сурьмы в качестве фторирующего агента позволило осуществить синтез β -фторглутаминовой кислоты (XCVI) на основе диэтилового эфира 2-ацетидацетондикарбоновой кислоты (XCVII) [73]. Диэтиловый эфир кетокислоты (XCVII) восстанавливали и последующим хлорированием превращали в хлорпроизводное (XCVIII), из которого действием трехфтористой сурьмы и дальнейшим гидролизом получали аминокислоту (XCVI).



R = C₂H₅.

Известен единственный пример замены аминогруппы на атом фтора при получении β -фтораспарагиновой кислоты (LXXII) диазотированием диаминоянтарной кислоты действием нитрита натрия в жидком фтористом водороде [74]. Проведение реакции при пониженной температуре позволяет селективно заменять на фтор лишь одну аминогруппу.



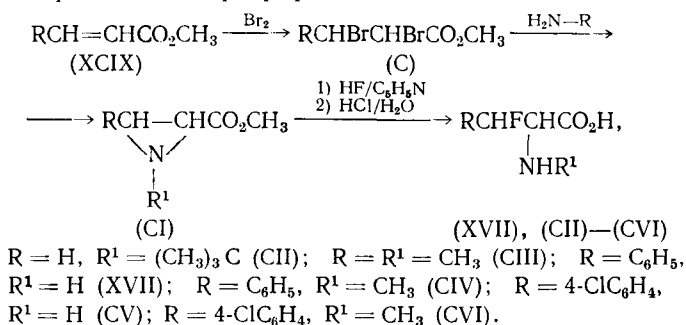
2. Синтезы, основанные на раскрытии фторсодержащих гетероциклических соединений

Большинство методов, рассматриваемых в настоящем разделе, возможны из-за специфического влияния атомов фтора или перфторалкильных групп. Эти реакции в случае нефторированных соединений непри-

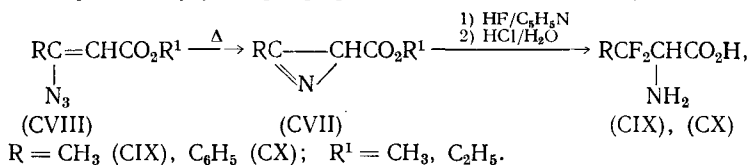
менимы или приводят к иным продуктам. Синтезы подобного типа дают возможность получать отдельные β-фторпроизводные АК, однако в ряде случаев эти подходы носят общий характер и применяются для получения ряда фторированных АК.

К таким наиболее современным и общим методам синтеза β-фторпроизводных АК (моно- и дифторсодержащих) можно отнести способ, основанный на раскрытии азиридинового [75—79] или азиринового кольца [80] реактивом Ола (HF·C₅H₅N).

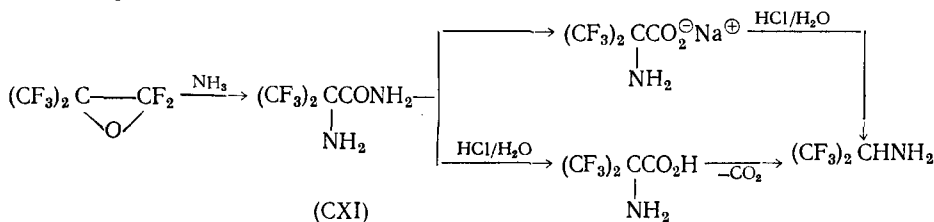
Исходными веществами для получения монофторированных соединений явились замещенные акриловые эфиры (XCIX), которые бромированием превращали в дибромпроизводные (C) и последующей обработкой аммиаком получали азиридины (CI). Последние с высоким выходом при действии реактива Ола дают соответствующие АК. Использование в этой реакции алкиламинов вместо аммиака позволяет синтезировать N-замещенные производные фторированных АК.



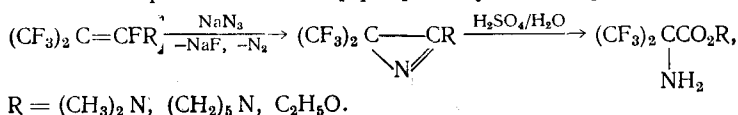
Обработка реактивом Ола азиринокрбоксилатов (CVII), образующихся при термическом разложении азидов (CVIII), является удобным методом получения β,β-дифторпроизводных АК (выход 37—42%).



Раскрытие трехчленных оксирановых и азириновых циклов, содержащих перфторалкильные группы, также использовали для получения β-фторпроизводных АК. Так, взаимодействие окиси перфторизобутилена с аммиаком [81] дает амид 3,3,3,3',3'-гексафтор-2-аминоизомасляной кислоты (CXI). Попытка гидролиза амида (CXI) разбавленной соляной кислотой вызывает декарбоксилирование аминокислоты с образованием гексафторизопропиламина. Щелочным гидролизом все же удалось выделить натриевую соль гексафтор-2-аминоизомасляной кислоты, которая, однако, при подкислении также декарбоксилируется [82].



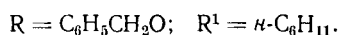
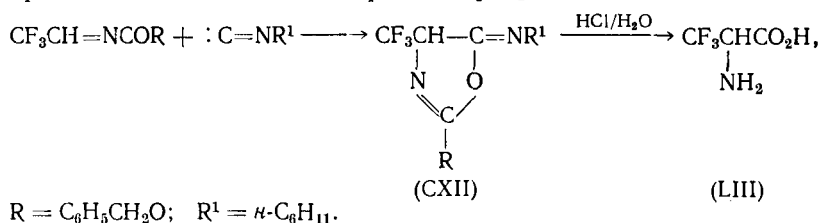
Другие производные гексафтор-α-аминоизомасляной кислоты — диалкиламиды и этиловый эфир получены гидролизом соответствующих азиринов, легко образующихся при действии азидов натрия на диалкиламино- или этоксипроизводные перфторизобутилена [83, 84].



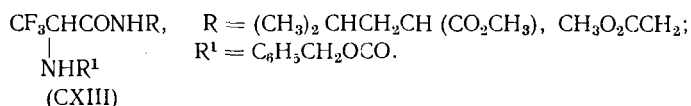
Следует отметить, что производные гексафтор- α -аминоизомасляной кислоты не образуют устойчивых солей даже с H_2SO_4 , что объясняется электроноакцепторным влиянием двух трифторметильных групп, находящихся в α -положении к аминогруппе.

Для синтеза 3,3,3-трифтораланина предложен ряд методов, основанных на образовании и раскрытии оксазольного кольца. Недостатком этих методов является их многостадийность, что значительно снижает выход целевого продукта.

Впервые трифтораланин (LIII) получен кислотным гидролизом оксазолинов (CXII), образующихся при (1+4)-циклоприсоединении N-ацилтрифторацетальдиминон с изонитрилами [85].

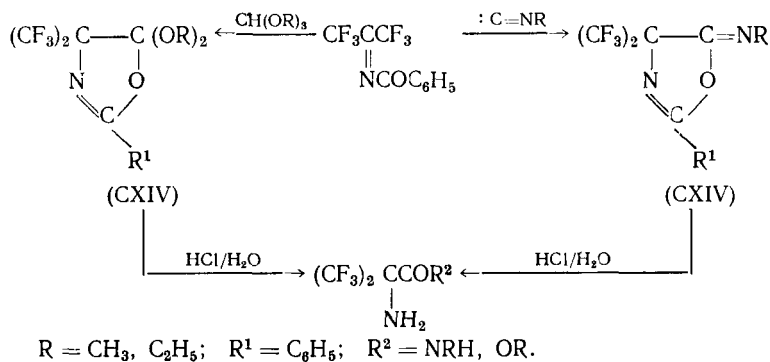


Использование в этой реакции изонитрилов, синтезированных из эфиров N-формиламинокислот, позволило получить трифтораланилпептиды (CXIII) [85].

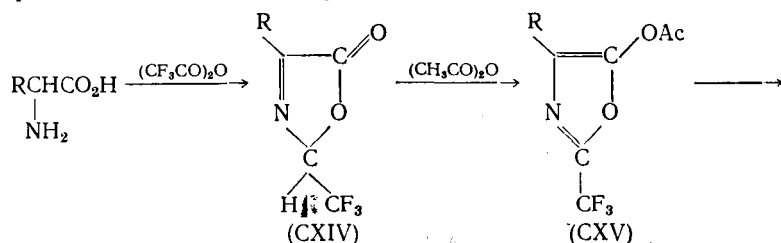


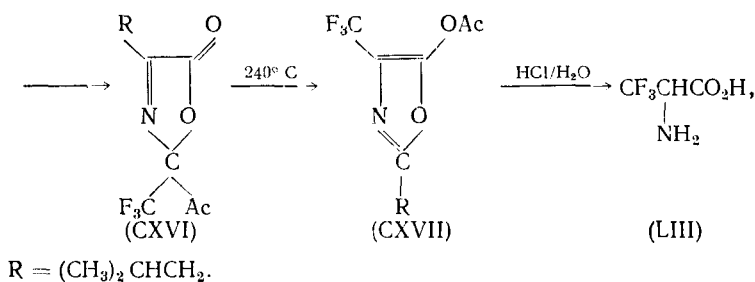
Следует отметить, что щелочной гидролиз производных аланина (LIII) проходит с превращением трифторметильной группы в карбоксильную.

Подобно N-ацилтрифторацетальдиминам, N-бензоилимин гексафтор-ацетона легко вступает в реакции (1+4)-циклоприсоединения с изонитрилами и ортомуравьиным эфиром. Гидролиз образующихся оксазолинов (CXIV) дает производные неустойчивой 3,3,3,3',3',3'-гексафтор-2-аминоизомасляной кислоты [86, 87].

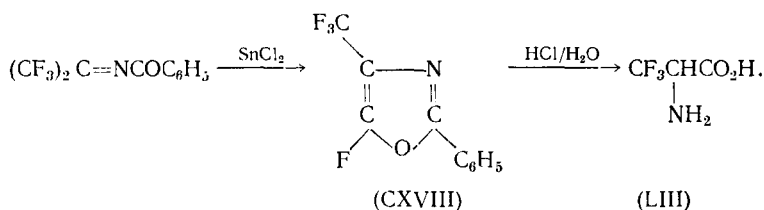


Другим подходом к синтезу трифтораланина (LIII) является циклизация N-трифторацетильных производных АК в оксазолины (CXIV), их последующее превращение в оксазолы (CXV), изомеризация под действием γ -(N,N-диметиламино)пиридина в оксазолины (CXVI) непродолжительное нагревание которых при 240°C дает оксазолы (CXVII). Кислотным гидролизом последних получен трифтораланин (LIII) [88, 89].

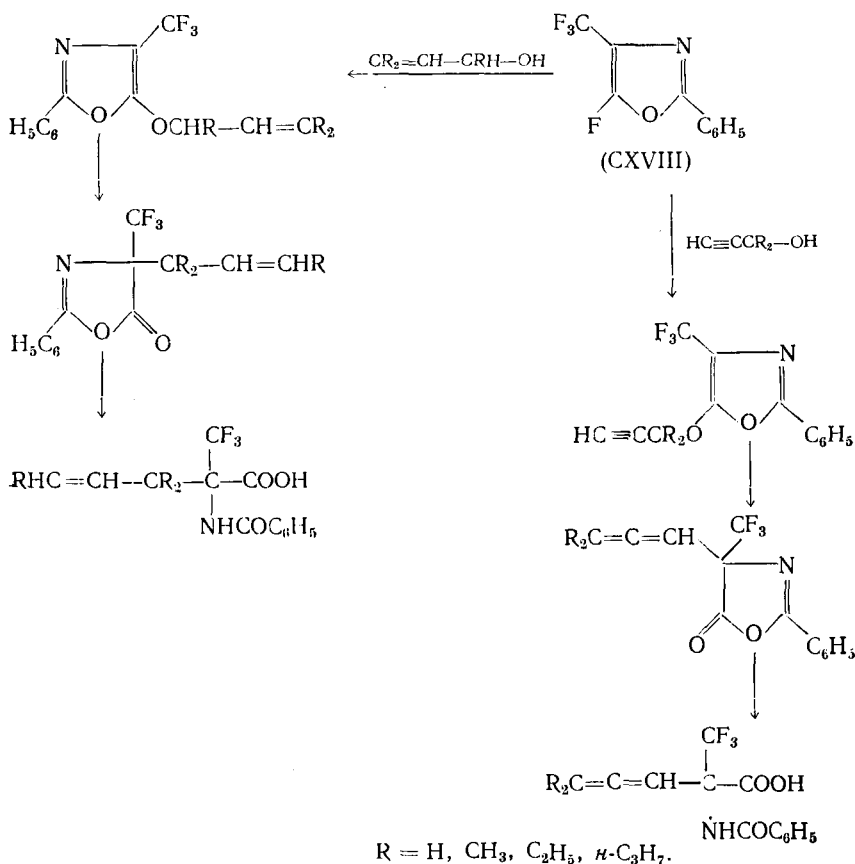




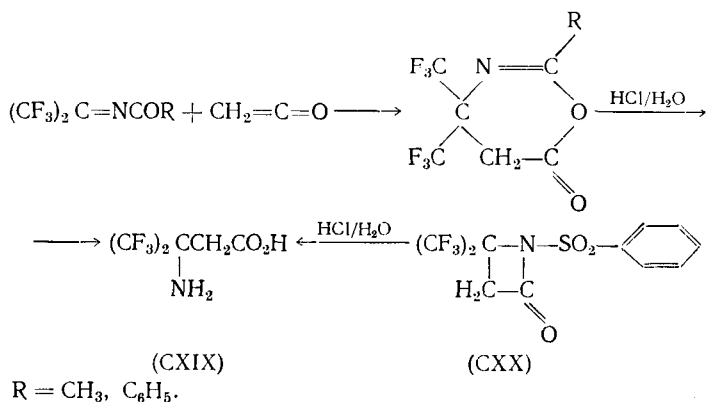
Интересный способ получения трифтораланина (LIII) на основе бензоилимина гексафторацетона предложен в работе [90]. Оказалось, что N-бензоилимин гексафторацетона под действием двуххлористого олова циклизуется в оксазол (CXVII), гидролиз которого дает трифтораланин (LIII) с общим выходом 20%.



Возможность замещения атома фтора в 5-положении оксазольного цикла (CXVIII) в реакциях со спиртами была удачно использована при создании общего метода синтеза оригинальных соединений — 2-аллил- и 2-алленил-3,3,3-трифтораланинов [91].



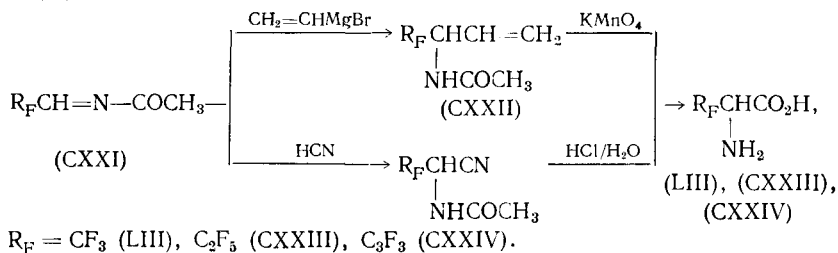
Введение N-ацилиминов гексафторацетона в (4+2)-циклоприсоединение с кетеном и последующий гидролиз образующихся оксазионов приводит к β -амино- β,β -бис-(трифторметил)пропионовой кислоте (CXIX) [87].



β -Аланин (CXIX) получен также реакцией кетена с N-*n*-толуолсульфонилимином гексафторацетона и последующим гидролизом пропиолактама (CXX) [92].

3. Синтез α -перфторалкиламинокислот на основе N-ацилиминов фторированных альдегидов и кетокислот

Общий метод синтеза α -перфторалкилглицинов разработан на основе N-ацилиминов перфторированных альдегидов (CXXI) [85, 93—96]. Азометины (CXXI) легко присоединяют по связи C=N винилмагнийбромид с образованием производных (CXXII). Окисление связи C=C перманганатом калия в соединениях (CXXII) с последующим гидролизом приводит к α -перфторалкилсодержащим АК (LIII), (CXXIII), (CXXIV). Показана возможность синтеза подобных АК путем присоединения синильной кислоты к ацилиминам (CXXI) и гидролиза образовавшихся нитрилов.



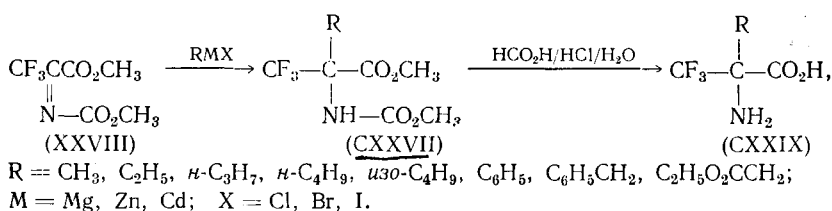
В качестве эквивалентов иминов (CXXI) в приведенных выше реакциях можно использовать сульфон (CXXV) или галогенпроизводные (CXXVI), однако при этом необходимо присутствие основания — триэтиламина.



Трифтораланин (LIII) также получен заменой атома хлора на группу CN при действии CuCN на хлорпроизводное (CXXVI) [97] с последующим гидролизом соответствующего цианмида.

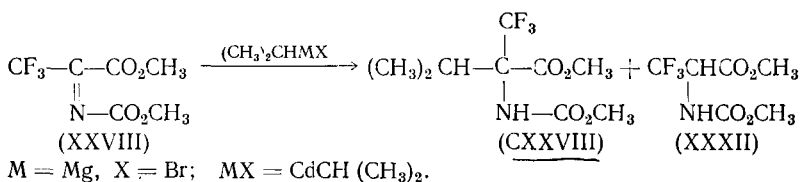
Для получения наиболее труднодоступных β -фторзамещенных АК — α -трифторметиламинокислот, недавно предложен метод, основанный на алкилировании металлоорганическими реагентами N-метоксикарбонили-

мина метилового эфира трифторпировиноградной кислоты (XXVIII) [98, 99].



Региоселективное алкилирование N-метоксикарбонилимина (XXVIII) магниорганическими соединениями, ввиду высокой электрофильности имина (XXVIII), удалось осуществить лишь путем смешения реагентов при температуре жидкого азота с последующим нагреванием реакционной смеси до 20° С. Использование менее реакционноспособных кадмийорганических соединений позволяет проводить алкилирование имина (XXVIII) при 4° С. Выходы амидоэфиров (CXXVII) практически не зависят от используемого металла и составляют 60—90%.

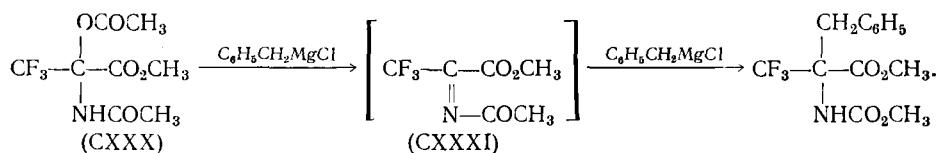
При получении α-трифторметилвалина алкилированием N-метоксикарбонилимина (XXVIII) диизопропилкадмием или изопропилмагнийбромидом реакция осложняется параллельно протекающим процессом восстановления имина (XXVIII) до метилового эфира N-метоксикарбонил-3,3,3-трифтораланина (XXVII) [100].



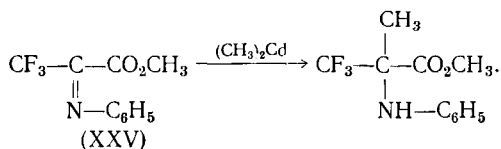
В случае изопропилмагнийбромида соотношение соединений (CXXVIII) и (XXXII) составляет 1,5 : 1, а использование диизопропилкадмия позволяет получать преимущественно производное валина (CXXVIII).

Амидоэфиры (CXXVII), (CXXVIII) оказались устойчивыми к кислотному гидролизу. Для получения гидрохлоридов α-трифторметиламинокислот (CXXIX) необходимо нагревание соединений (CXXVII), (CXXVIII) в смеси концентрированных соляной и муравьиной кислот при 100° С в течение 40 ч.

Показана возможность синтеза α-трифторметиламинокислот действием двух молей магниорганического реагента на диацетильное производное (CXXX), которое можно рассматривать как эквивалент N-ацетилимина (CXXXI) [99].

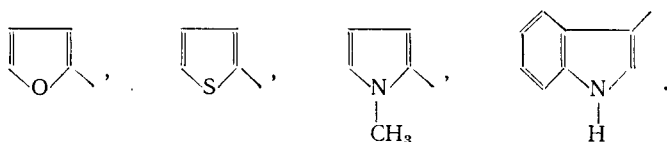
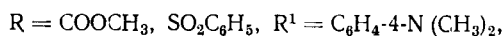
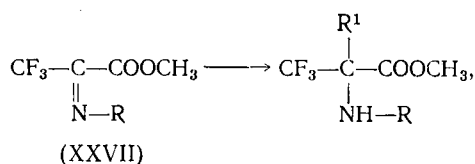


Использование N-алкилиминов метилового эфира трифторпировиноградной кислоты в реакциях с металлоорганическими реагентами для синтеза N-алкилзамещенных α-трифторметиламинокислот оказалось безуспешным. Однако N-фенилмин (XXV) удалось проалкилировать диметилкадмием с образованием метилового эфира N-фенил-α-трифторметилаланина [99].

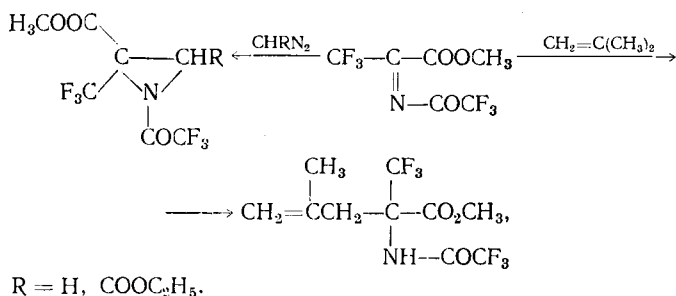


Достоинством рассматриваемого метода является доступность используемых реагентов, а также высокие выходы α -трифторметиламинокислот. Однако недостатком этого пути является, вероятно, проблематичность его применения для получения гетероциклических или полифункциональных природных АК.

Одной из перспектив дальнейшего применения иминов метилового эфира трифторпировиноградной кислоты в синтезе α -трифторметилзамещенных АК, является, по-видимому, использование этих соединений в реакциях С-алкилирования и циклоприсоединения. Так, высокая электрофильность N-ацилиминов (XXVII) позволила осуществить синтез производных 2-арил- и 2-гетерил-3,3,3-трифтораланинов путем региоселективного алкилирования N,N-диметиланилина и ряда гетероциклов [101, 102].



Кроме того, введение N-трифторацетилимина метилового эфира трифторпировиноградной кислоты в реакцию с диазосоединениями и олефинами дало возможность получить производные α -трифторметилкоронаминовой кислоты и α -трифторметил- γ,δ -дегидролейцина [103].

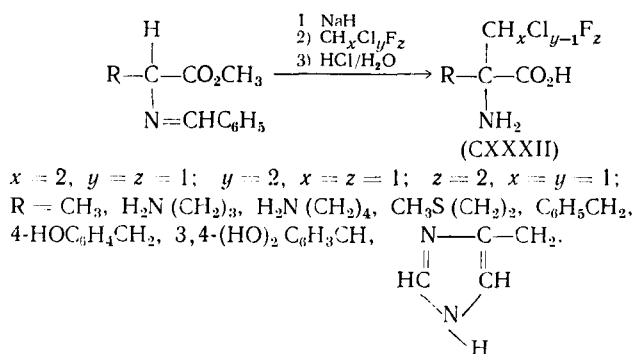


4. Галогеналкилирование α -С-анионов защищенных аминокислот

Сравнительно недавно для синтеза α -монофторметил- и α -дифторметилсодержащих АК разработан метод фторметилирования α -С-анионов защищенных АК.

Для защиты карбоксильной группы в исходных АК ее превращали в метиловый эфир, а аминогруппу действием бензальдегида — в основание Шиффа. В тех случаях, когда в молекулах АК имеются группы OH и SH, их превращали в простые эфиры; для защиты NH-группы, например, в гистидине получали N-триметилное производное. Получение α -С-аниона в защищенных таким образом АК проводили с использованием таких сильных оснований как диизопропиламид лития, гидрид натрия, трет-бутилат калия. Образующиеся С-анионы АК оказались наиболее устойчивы в тетрагидрофуране (в течение суток), который и применялся в качестве растворителя. Дальнейшее алкилирование С-анионов хлорфтор-

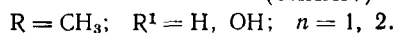
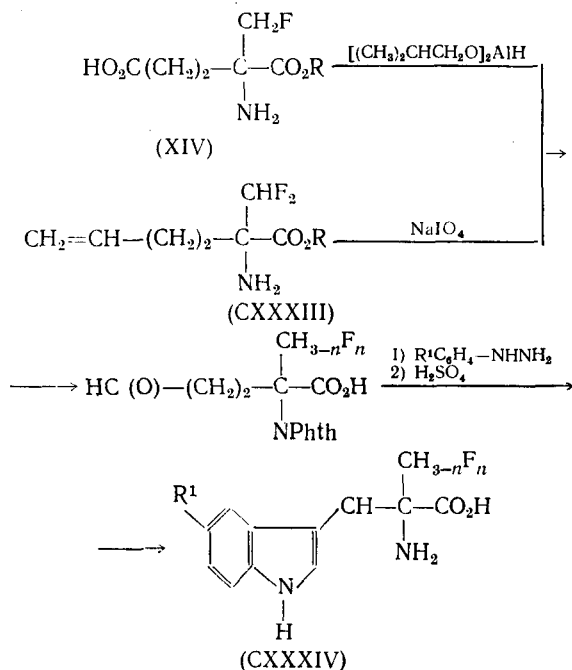
или хлордифторметаном приводит к образованию после удаления защитных групп α -моно- или дифторметильных производных АК (СХХХІІ) [45, 104, 105]. Использование фреона CHCl_2F позволяет получать соответствующие α -хлорфторметильные производные. Последние оказались менее устойчивыми соединениями, чем дифторметилзамещенные АК.



Этот метод оказался применимым как к алифатическим и ароматическим, так и к гетероциклическим и полифункциональным АК. Выходы фторированных АК составляют 20—50%.

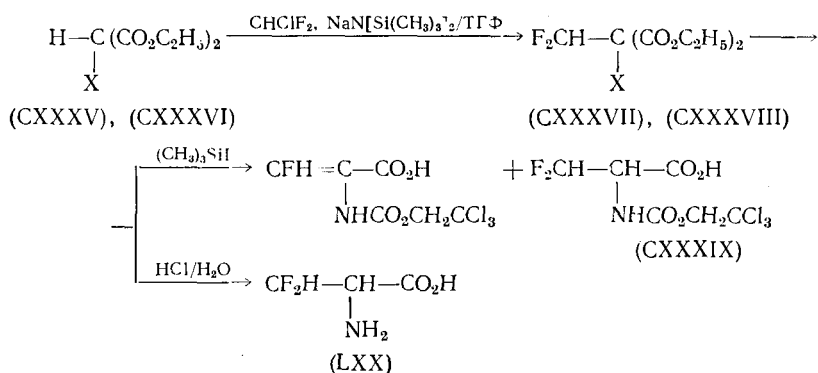
Образование дигалокарбена при галогеналкилировании [104] оснований Шиффа АК делает невозможным получение α -трифторметильных производных АК по этой реакции с использованием хлортрифторметана или бромтрифторметана.

Возможность дальнейшей функционализации фторсодержащих АК, значительно расширяет границы применения известных методов. Так, α -фторметилглутаминовая кислота (XIV) и 2-бутенил-3,3-дифтораланин (СХХХІІІ), получаемые галогеналкилированием соответствующих оснований Шиффа метиловых эфиров АК, использованы в качестве исходных соединений в синтезе α -моно, α -дифторметилтриптофанов и их 5-гидроксипроизводных (СХХХІV) по следующей схеме [106].



α -Монофтор и α -дифторметилтриптофаны (СХХХІV) оказались ингибиторами декарбоксилаз ароматических АК [106].

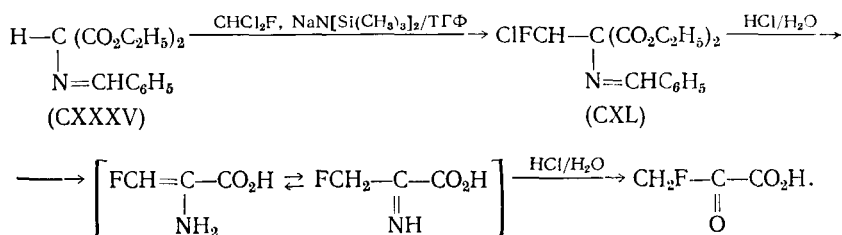
Следует отметить, что получить монофтор- или дифтораланин непосредственно из защищенного глицина не удалось. Поэтому для синтеза дифтораланина (LXX) в качестве исходного соединения использованы N-замещенные производные аминомалонового эфира (CXXXV) [107, 108]. Получение C-анионов из соединений (CXXXV) проводили в тетрагирофуране, используя в качестве основания гексаметилдисилазанид натрия. Дальнейшее алкилирование полученных таким образом C-анионов, хлордиформетаном приводит к образованию диформметильных производных (CXXXVII) с высоким для подобного типа реакций выходом (50%).



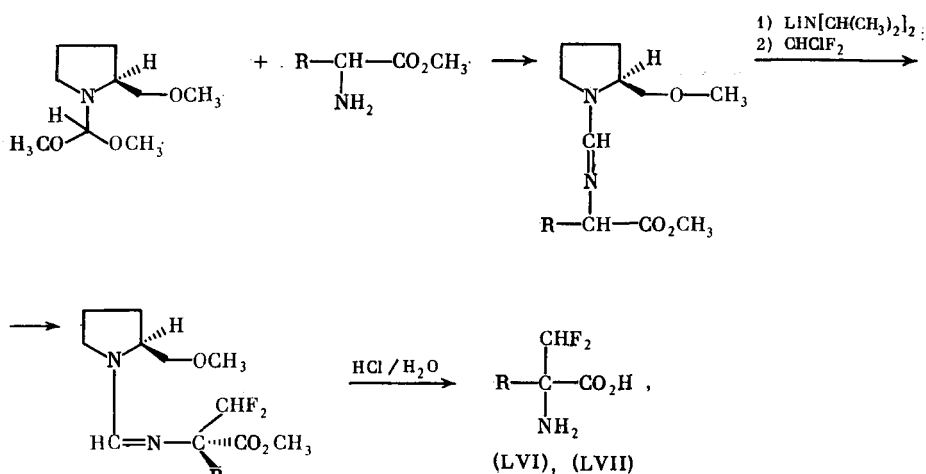
X = N=CHC₆H₅ (CXXXV), (CXXXVII); NHCO₂CH₂CCl₃ (CXXXVI), (CXXXVIII).

Гидролиз и декарбоксилирование основания Шиффа (CXXXVII) проходит легко с образованием дифтораланина (LXX), в то время как карбамат (CXXXVIII) оказался чрезвычайно устойчив к кислотному гидролизу. Применение щелочного гидролиза в данном случае оказалось неприемлемым в связи с дегидрофторированием. Использование триметилсилилиодида дало возможность удалить лишь сложноэфирную группу с образованием кислоты (CXXXIX). Наряду с соединением (CXXXIX) в этой реакции зафиксирован продукт дегидрофторирования уретана (CXXXVIII) — N-ацил-β-фтордегидроаланин.

Использование дихлордиформетана для алкилирования C-аниона, полученного из основания Шиффа (CXXXV), позволило синтезировать хлордиформетильное производное (CXL). Однако выделить соответствующий β-хлор-β-фтораланин не удалось ввиду неустойчивости соединения (CXL) даже к кислотному гидролизу. Основным продуктом реакции оказалась монофторпировиноградная кислота, образующаяся по следующей схеме [107].



Использование (S)-(-)-1-диметоксиметил-2-метоксиметилпирролидина для защиты аминогруппы позволило осуществить асимметрический синтез α-диформметилзамещенных аланина (LXI) и фенилаланина (LVII) [109, 110].



R = CH₃ (LVI), C₆H₅CH₂ (LVII).

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные литературные данные показывают, что известные в настоящее время методы синтеза β-фторзамещенных аминокислот позволяют получать практически все возможные типы этих соединений, содержащие от одного до трех атомов фтора в β-положении к аминогруппе. Тем не менее впечатляющие результаты исследований биологических свойств фторсодержащих АК стимулируют поиск новых, более удобных методов получения этих соединений.

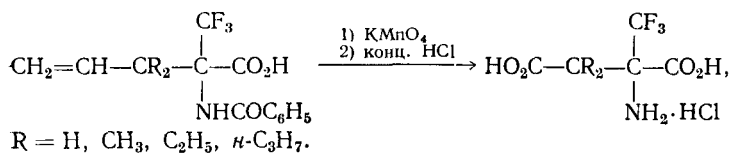
Наряду с успехами в области синтеза β-фторзамещенных АК пока еще существуют проблемы, не имеющие оптимальных решений, в первую очередь это относится к полифункциональным и оптически активным соединениям.

Можно ожидать, что дальнейшие работы в области синтеза β-фторзамещенных аминокислот будут в основном направлены, во-первых, на создание новых более простых и удобных методов получения известных, а также еще неизвестных представителей ряда β-фторпроизводных АК; во-вторых, на развитие асимметрического синтеза этих соединений, что даст возможность более детального изучения биологической активности β-фторсодержащих АК, а также их использования в синтезе пептидов.

* *
*

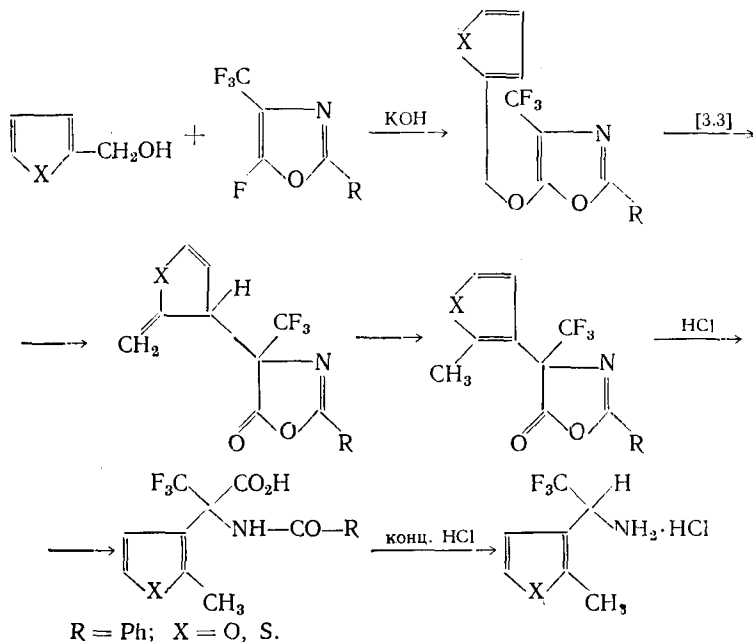
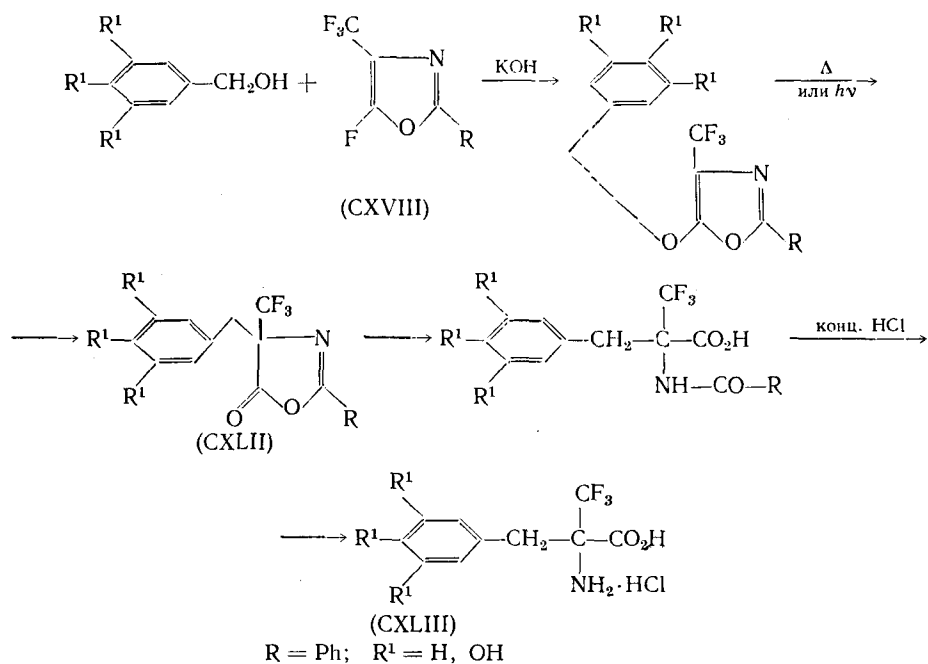
За время подготовки обзора к печати в литературе появилось несколько новых работ, иллюстрирующих дальнейшее освоение синтетических возможностей рассмотренных выше методов получения α-трифторметил-α-аминокислот.

Окислением С=С-двойной связи в 2-аллилтрифтораланинах (CXLI), синтезированных из 5-фтор-4-трифторметилоксазола (CXVIII) и соответствующих аллиловых спиртов, получена α-трифторметиласпарагиновая кислота, а также ее ранее неизвестные 3-алкил- и 3,3-диалкилпроизводные [111].



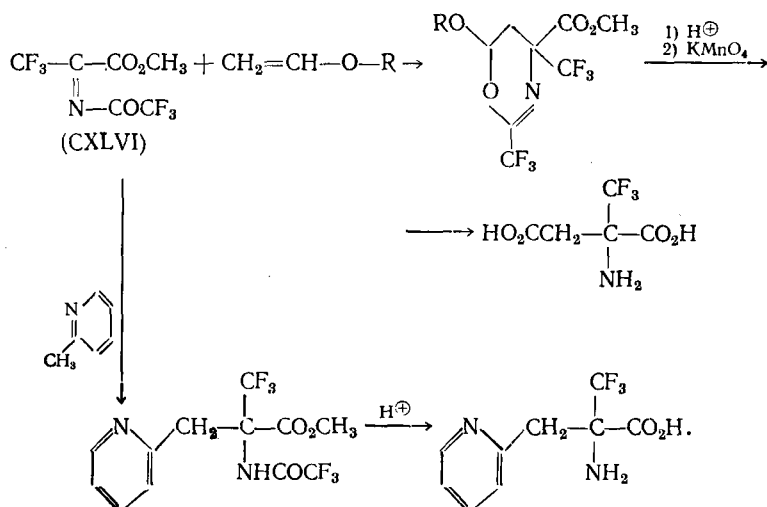
Введением бензиловых спиртов (аллильная двойная связь является частью ароматической системы) в реакцию с 5-фтор-4-трифторметилоксазолом (CXVIII) с последующей перегруппировкой образующихся продуктов, получен ряд 4-бензил-4-трифторметил-5(4H)-оксазолонов (CXLII), гидролиз которых дает α -трифторметилфенилalaniны (CXLIII), гидролиз которых дает α -трифторметилфенилalaniны (CXLIII) [112].

Использование 2-гидроксиметилзамещенных фурана и тиафена в аналогичных превращениях с оксазолом (CXVIII) ограничено получением лишь N-ацилпроизводных 3-гетерилтрифтораланинов (CXLIV). Это связано с тем, что в условиях удаления N-защитной группы (кипячение в концентрированной HCl) легко протекает процесс декарбоксилирования с образованием соответствующих аминов (CXLV) [112].



Еще один общий подход к синтезу α -трифторметил- α -аминокислот, основанный на превращениях N-ацилиминов метилового эфира трифторпировиноградной кислоты, также получил свое дальнейшее развитие.

Введение N-трифторацетилимина (CXLVI) в (4+2)-циклоприсоединение с виниловыми эфирами и последующие реакции гидролиза и окисления образующихся продуктов — является еще одним удобным методом синтеза α -трифторметиласпарагиновой кислоты [113].



Особый интерес представляет региоселективное C-алкилирование 2-метилпиридина N-трифторацетилимином (CXLVI) [114]. Эта реакция открывает путь к синтезу практически неизученных β -гетерил- α -трифторметилаланинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Қобаяси Е., Қумагане И., Тагути Т.//Новое в технологии соединений фтора/Под ред. Н. Исикавы. М.: Мир, 1984. С. 526.
2. Abeles R. H., Maycock A. L.//Accounts Chem. Res. 1976. V. 9. P. 313.
3. Seiler N., Jung M. J., Koch-Weser J.//Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Amsterdam: Elsevier, 1978. P. 396.
4. Walsh C.//Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 871.
5. Wise R., Andrews J. M.//Antimicrob. Agents and Chemother. 1984. V. 25. P. 612.
6. Metcalf B. W., Bey P., Danzin C. et al.//J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 2551.
7. Loncrini D. F., Filler R.//Advan. Fluorine Chem. 1970. V. 6. P. 43.
8. Вейганд Ф., Отмайер А.//Успехи химии. 1970. Т. 39. С. 622.
9. Соединения фтора: Синтез и применение/Под ред. Н. Исикавы. М.: Мир, 1990.
10. Kollonitsch J.//Isr. Journ. Chem. 1978. V. 17. P. 53.
11. Kollonitsch J.//Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds. R. Filler et al. Tokyo — Amsterdam: Kodansha LTD, Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 93.
12. Welch J. T.//Tetrahedron. 1987. V. 43. P. 3123.
13. Bergman E. D., Shani A.//J. Chem. Soc. 1963. P. 3462.
14. Christensen H. N., Oxender D. L.//Biochem. Biophys. Acta. 1963. V. 74. P. 386.
15. Lontz J. F., Raash M. S. Пат. 266915 США//С. А. 1954. V. 48, 12785.
16. Sletzing M., Gaines W. A. Пат. 3046300 США//С. А. V. 57, 16740.
17. Kollonitsch J., Patchett A. A., Marburg S. Пат. 7600 Европа//С. А. 1980. V. 93, 114978.
18. Kuo D., Rando R. R.//Biochemistry. 1981. V. 20. P. 506.
19. Remli M., Ayi A. I., Guedj R.//J. Fluor. Chem. 1981. V. 20. P. 677.
20. Пат. 56 122337 Япония//С. А. 1982. V. 85, 85987.
21. Tsushima T., Kawada K., Nishikawa J. et al.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 1163.
22. Hageman J. M., Wanner M. J., Koomen G. J. et al.//J. Med. Chem. 1977. V. 20. P. 1677.
23. Tsushima T., Sato T., Tsuji T.//Tetrahedron Lett. 1980. P. 3591.
24. Tsushima T., Nishikawa J., Sato T. et al.//Ibid. 1980. P. 3593.
25. Соломонов В. А., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П.//Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 1683.
26. Reinhold D. F. Пат. 2170180 Франция//С. А. 1974. V. 80, 83648.
27. Dolling U. H., Douglas A. W., Grabowski E. J. et al.//J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 1634.

28. Lettre H., Wolcke U.//Lieb. Ann. Chem. 1967. B. 708. S. 75.
29. Gershon H., McNeil M. W.//J. Med. Chem. 1973. V. 16. P. 1407.
30. Walborsky H. M., Baum M., Loncrini D. F.//J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 76. P. 3637.
31. Walborsky H. M., Baum M.//J. Org. Chem. 1956. V. 21. P. 538.
32. Bevilacqua P. F., Keith D. D., Roberts J. L.//Ibid. 1984. V. 49. P. 1430.
33. Mukherjee K. L., Heidelberger C.//J. Biol. Chem. 1960. V. 235. P. 433.
34. Filler R. Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications. L.: Chichester, 1979. 153 p.
35. Gani D., Hitchcock P. B., Young D. W.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. P. 898.
36. Bergmann E. D., Cohen S.//J. Chem. Soc. 1961. P. 4669.
37. Tolman V., Veres K.//Collection Czech. Chem. Commun. 1964. V. 29. P. 234.
38. Ayi A. I., Guedj R.//J. Fluor. Chem. 1984. V. 24. P. 137.
39. Ягупольский Ю. Л., Соломонов В. А., Кухарь В. П.//Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 517.
40. Bey P., Gerhart F., Dorsselask V. V. et al.//J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 1551.
41. Bey P., Metcalf B. W., Wiseman J. S. Пат. 21883 Европа//С. А. 1981. V. 95, 98321.
42. Bey P., Ducep J. B., Schirlin D.//Tetrahedron Lett. 1984. P. 5657.
43. O'Donnell M. J., Barney C. L.//Ibid. 1985. P. 3067.
44. Gerhart F. E. Пат. 4405530 США//С. А. 1982. V. 97, 38498.
45. Bey P., Jung M. Пат. 868882 Бельгия//С. А. 1979. V. 90, 187335.
46. Mathew J., Invergo B. J., Silverman R. B.//Synth. Commun. 1985. V. 15. P. 377.
47. Tolman V., Veres K.//Tetrahedron Lett. 1966. P. 3909.
48. Tolman V., Veres K.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1967. V. 32. P. 4460.
49. Алексеева Л. В., Лундин Б. Н., Бурде Н. Л.//Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 1754.
50. Kollonitsch J., Barash L.//J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 5591.
51. Kollonitsch J. Пат. 3956367 США//С. А. 1976. V. 85, 160526.
52. Kahan F. M. Пат. 4028405 США//С. А. 1977. V. 87, 68655.
53. Kollonitsch J. Пат. 4030994 США//С. А. 1977. V. 87, 83904.
54. Kollonitsch J. Пат. 4431817 США//С. А. 1979. V. 90, 186348.
55. Kollonitsch J., Barash L., Doldouras G. A.//J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 7494.
56. Kollonitsch J. Пат. 7514240 Нидерланды//С. А. 1977. V. 86, 44236.
57. Curley P. E., Hirschmann R. F. Пат. 4427661 США//С. А. 1985. V. 100, 192286.
58. Douglas A. W., Reider P. J.//Tetrahedron Lett. 1984. P. 2851.
59. Kollonitsch J., Marburg S., Perkins L. M.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 771.
60. Stern A. M., Foxman B. M., Tashjian A. H.//J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 544.
61. Vidal-Gros A., Daudry M., Marquet A.//J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 3163.
62. Kollonitsch J., Patchett A. A., Marburg S. Пат. 4325961 США//С. А. 1979. V. 91, 21109.
63. Groth U., Schöllkopf U.//Synthesis. 1983. P. 673.
64. Somekh L., Shanzar A.//J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 5836.
65. Pansare S. V., Vederas J. C.//J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 4804.
66. Gottlieb A. A., Fujita Y., Udenfried S. et al.//Biochemistry. 1965. V. 4. P. 2507.
67. Bakerman S., Martin R. L., Burgstrahler A. W. et al.//Nature. 1966. V. 212. P. 849.
68. Cohen A., Bergman E. D.//Tetrahedron. 1966. V. 22. P. 3545.
69. Kollonitsch J., Marburg S., Perkins M. L.//J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 3107.
70. Silverman R. B., Levy M. A.//Ibid. 1980. V. 45. P. 815.
71. Levy M. A., Muztar A. J., Silverman R. B. et al.//Biochemistry. 1981. V. 20. P. 1197.
72. Ch'eng-Yeh Yuan, Ch'un-Nien Chang, I-Fang Yeh.//Yao Hsueh Pao. 1959. V. 7. P. 237; С. А. 1960. V. 54, 12096.
73. Алексеева Л. В., Бурде Н. Л., Лундин Б. Н.//Журн. общ. химии. 1968. Т. 38. С. 1687.
74. Motsumoto K., Ozaki Y., Iwasaki T. et al.//Experientia. 1979. V. 35. P. 850; С. А. 1979. V. 91, 158066.
75. Ayi A. I., Guedj R.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1983. P. 2045.
76. Wade T. N., Gaymard F., Guedj R. Пат. 2449675 Франция//С. А. 1981. V. 95, 81527.
77. Wade T. N., Gaymard F., Guedj R.//Tetrahedron Lett. 1979. P. 2681.
78. Barata A., Condom R., Guedj R.//J. Fluor. Chem. 1980. V. 16. P. 183.
79. Alcaniz M. L. M., Patino N., Condom R. et al.//Ibid. 1980. V. 35. P. 70.
80. Wade T. N., Guedj R.//Tetrahedron Lett. 1979. P. 3953.
81. Кнунянц И. Л., Шокина В. В., Тюленева В. В. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1966. С. 1831.
82. Кнунянц И. Л., Шокина В. В., Тюленева В. В.//Там же. 1968. С. 415.
83. Зейфман Ю. В., Тюленева В. В., Плешкова А. П. и др.//Там же. 1975. С. 2732.
84. Зейфман Ю. В., Ланцева Л. Т., Кнунянц И. Л.//Там же. 1986. С. 401.
85. Weygand F., Steglich W., Oeltmeier W. et al.//Angew. Chem. 1966. B. 78. S. 640.
86. Гамбарян Н. П., Рохлин Е. М., Зейфман Ю. В. и др.//Докл. АН СССР. 1966. Т. 166. С. 864.
87. Зейфман Ю. В., Гамбарян Н. П., Симонян Л. А. и др.//Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 2476.
88. Hofle G., Steglich W.//Chem. Ber. 1971. B. 104. S. 1408.
89. Hofle G., Steglich W., Vorbrüggen H.//Angew. Chem. 1978. B. 90. S. 602.
90. Burger K., Hübl D., Gertitschke P.//J. Fluor. Chem. 1985. V. 27. P. 327.
91. Burger K., Geith K., Gaa K.//Angew. Chem. 1988. B. 100. S. 860.
92. Зейфман Ю. В., Кнунянц И. Л.//Докл. АН СССР. 1967. Т. 173. С. 354.
93. Weygand F., Steglich W.//Chem. Ber. 1965. B. 98. S. 487.
94. Weygand F., Steglich W., Fraunberger F.//Angew. Chem. 1967. B. 79. S. 822.

95. Weygand F., Steglich W., Oettmeier W.//Chem. Ber. 1970. B. 103. S. 1655.
96. Weygand F., Steglich W., Oettmeier W.//Ibid. 1970. B. 103. S. 818.
97. Andor U., Agnes N., Endre K.//Magy. Kem. Foly. 1973. V. 79. P. 333.
98. Соломонок В. А., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л.//Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 1335.
- ✓ 99. Соломонок В. А., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П.//Там же. 1987. Т. 23. С. 2308.
100. Кобзев С. И., Соломонок В. А., Галушко С. В. и др.//Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. С. 909.
101. Осипов С. Н., Чкаников Н. Д., Коломиец А. Ф. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1384.
102. Соломонок В. А., Кухарь В. П.//Журн. орган. химии. 1990. В печати.
103. Осипов С. Н., Коломиец А. Ф., Фокин А. В.//Изв. АН СССР Сер. хим. 1988. С. 132.
104. Bey P., Vevert J. P., Dorsselaer V. V. et al.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. P. 2732.
105. Bey P., Vevert J. P.//Tetrahedron Lett. 1978. P. 1215.
106. Schirlin D., Gerhart F., Hornsperger J. M. et al.//J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 30.
107. Tsushima T., Kawada K.//Tetrahedron. Lett. 1985. P. 2445.
108. Tsushima T., Kawada K. Пат. 60172944 Япония//С. А. 1986. V. 104, 110175.
109. Kolb M., Barth J.//Tetrahedron Lett. 1979. P. 2999.
110. Kolb M., Barth J.//Lieb. Ann. Chem. 1983. S. 1668.
111. Burger K.//II Soviet-West German Symposium on Fluorine Chemistry. V. 2. P. 57.
112. Burger K., Gaa K., Geith J.//J. Fluor. Chem. 1988. V. 41. P. 429.
113. Осипов С. Н., Коломиец А. Ф., Фокин А. В.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 476.
114. Осипов С. Н., Чкаников Н. Д., Коломиец А. Ф., Фокин А. В.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 213.

Институт биоорганической химии
АН УССР, Киев