

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-б-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

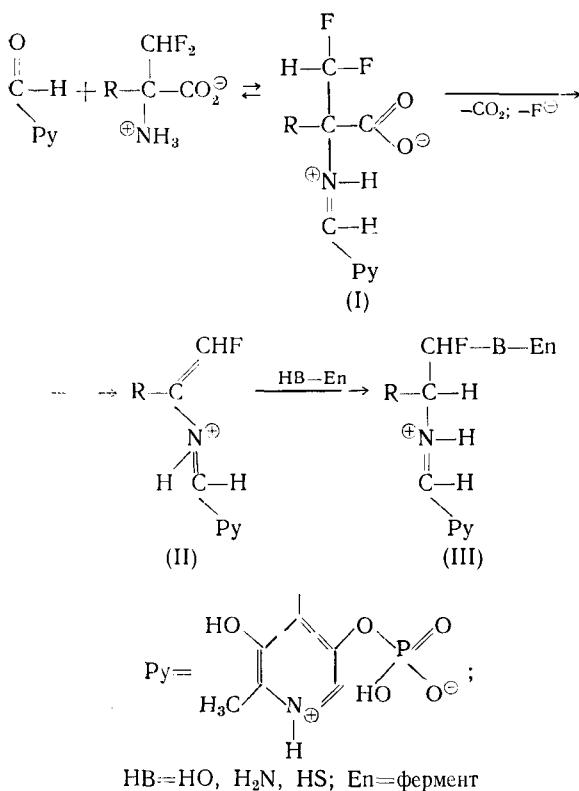
I. ВВЕДЕНИЕ

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 сорока-х 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, трансаминазы 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, коvalентно связанный с остатком аминокислоты (III), теряет способность к дальнейшему взаимодействию с субстратом и дезактивируется.



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.

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 -полиформамилсодержащих 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.

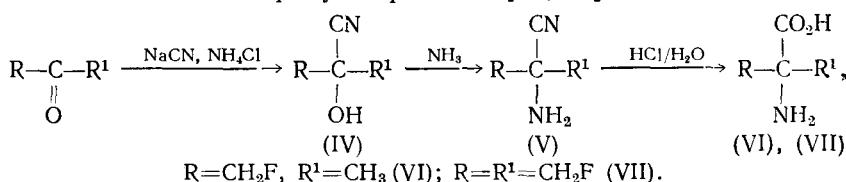
Данные о биологической активности рассматриваемых соединений приводятся только в тех случаях, когда в цитируемых источниках наряду с синтезом АК сообщается и об их биологическом действии. Биологическим свойствам β -фторзамещенных АК посвящен ряд обзоров [3, 4, 9–12].

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 препартивно ценным 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 сильным 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

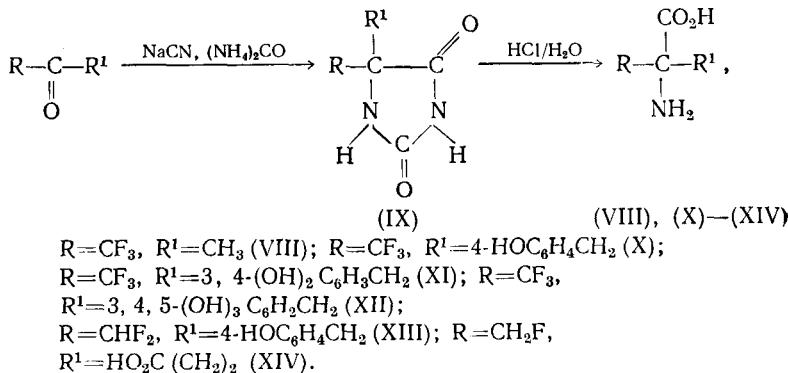
Метод синтеза АК по Штреккеру одним из первых был использован для получения моно- и дифтораминокислот. Однако в отличие от нефтотирированных кетонов, реакции в основном останавливаются на первой стадии — образовании соответствующих циангидринов (IV). Так, из монофторацетона получена смесь нитрилов 3-фтор-2-гидроксизомасляной и 3-фтор-2-аминоизомасляной кислот в соотношении 13 : 87, а из 1,3-дифторацетона — нитрил 3,3'-дифтор-2-гидроксизомасляной 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-трифтор-метилгидантоина (IX), выход которого составил 23% [15].

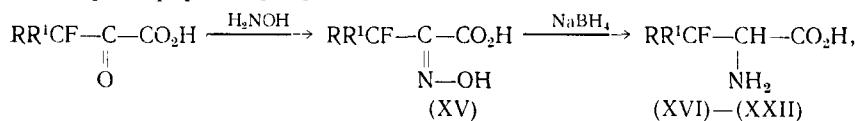
Этим же методом получен ряд α -трифторметилфенилаланинов (X)–(XII) из соответствующих фторированных кетонов. Выход образующихся вначале гидантоинов (IX) не превышал 50% [16]. Соединения (X)–(XII) могут быть использованы для регуляции уровня норадреналина.



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

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

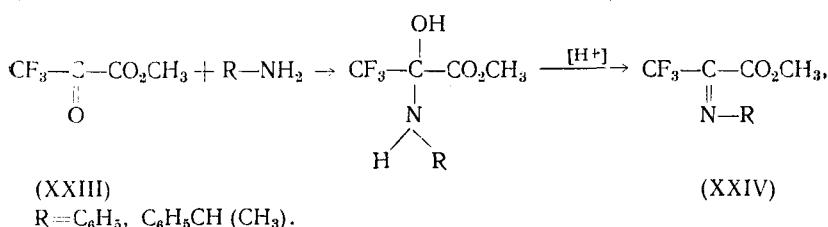
Широко применяемый метод синтеза АК и аминов, основанный на восстановлении соединений со связью C=N, был также использован для получения β -фторпроизводных АК. Недостатком этого метода является труднодоступность β -фтор- α -кетокарбоновых кислот. Фторсодержащие кетокислоты вводили в реакцию с гидроксиламином 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 -дифтораспаригиновая кислота (XXII), являющаяся необратимым ингибитором аспартатаминотрансферазы [22].



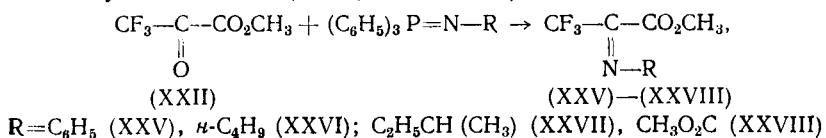
R = CH₃, R' = C₂H₅ (XVI); R = H, R' = C₆H₅ (XVII); R = H, R' = 4-CH₃C₆H₄ (XVIII); R = H, R' = 4-CiC₆H₄ (XIX); R = H, R' = 4-CH₃O₂C₆H₄ (XX); R = H, R' = 4-O₂NC₆H₄ (XXI); R = F, R' = HO₂C (XXII).

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.

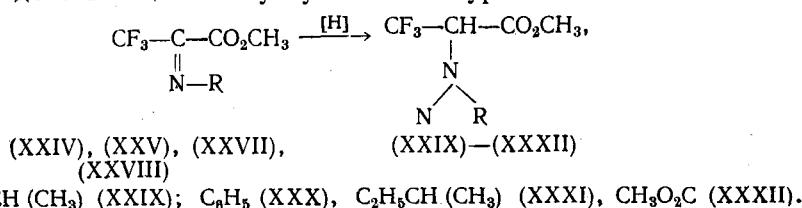
Недавно, на основе доступного метилового эфира трифторпировиноградной кислоты (XXIII) разработан метод синтеза трифтораланина и ряда его N-алкил- и N-арилпроизводных [25]. Непосредственным взаимодействием кетоэфира (XXIII) с аммиаком или аминами получить соответствующие имины не удается. Исключение составляют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



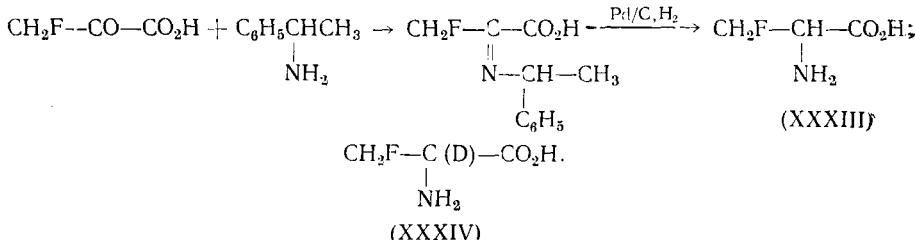
Наиболее общим методом синтеза иминов метилового эфира трифторпировиноградной кислоты является реакция Штаудингера, позволяющая получать имины (XXV)–(XXVIII) с выходами 60–95%.



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

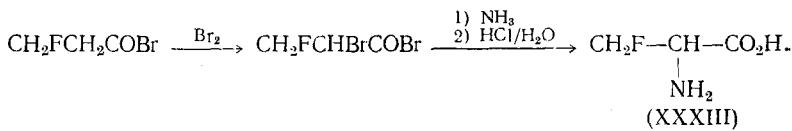


Дейтерированный аналог фтораланина (XXXIII) — «флудаланин» (XXXIV) был получен аналогичным путем из монофторпиривиноградной кислоты с применением в качестве восстанавливающего агента NaBD_3 [27].

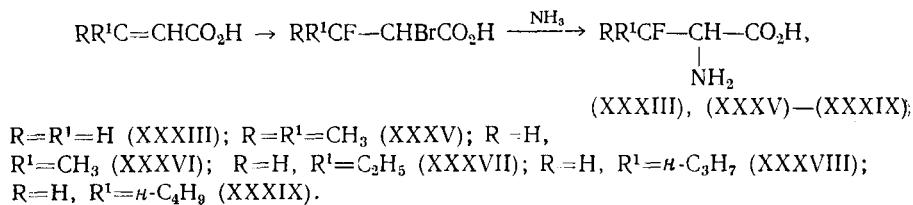
2. Замена α -атома галогена или гидроксигруппы на аминную функцию

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



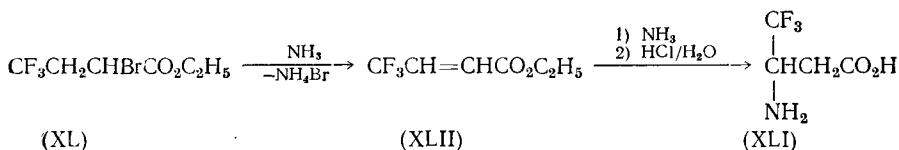
В дальнейшем этот метод был усовершенствован с применением в качестве исходных соединений производных акриловой кислоты [29]. 3-Алкилзамещенные акриловые кислоты подвергали сопряженному присоединению фтора и брома действием N-бромусукцинида в жидким фтористом водороде, с образованием α -бром- β -фторкарбоновых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



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-трифторм-2-аминомас-

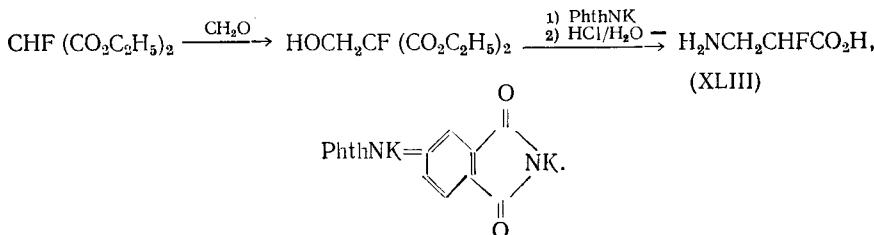
ляной кислоты получен эфир β -аланина — 4,4,4-трифтор-3-аминомасляной кислоты (XLI) [30, 31].



Оказалось, что при действии аммиака на бромпроизводное (XL) отщепляется бромистый водород и образуется этиловый эфир трифторметильной группы, облегчающим отщепление протона в β -положении. На следующей стадии реакции аммиак присоединяется обычным образом к β -углеродному атому. Приведенная схема образования β -аланина (XL1) подтверждена его синтезом из трифторметильной кислоты (XLII) [32]. Биологические испытания показали, что β -трифторметил- β -аланин (XL1) обладает антибактериальной активностью [32].

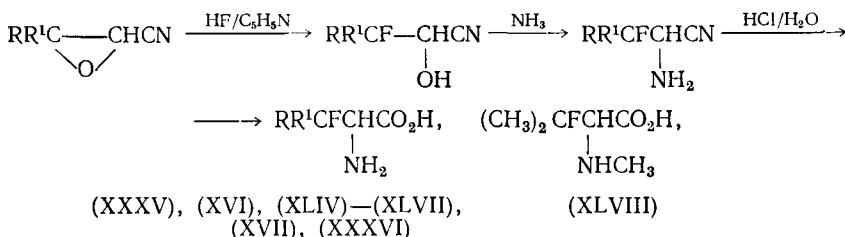
Получение β -фторпроизводных АК заменой гидроксила на амино-монофторпроизводных.

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 -аминоислотов разработан общий метод синтеза с использованием 2-цианэпоксидов [38].



$R = R^1 = CH_3$ (XXXV); $R = CH_3$, $R^1 = C_2H_5$ (XVI); $R = R^1 = C_2H_5$ (XLIV); $R = H$,
 $R^1 = C_6H_5$ (XVII); $R = CH_3$, $R^1 = C_6H_5$ (XLV); $R = H$, $R^1 = CH_3$ (XXXVI);
 $R + R^1 = (CH_3)_4$ (XLVI); $R + R^1 = (CH_2)_5$ (XLVII).

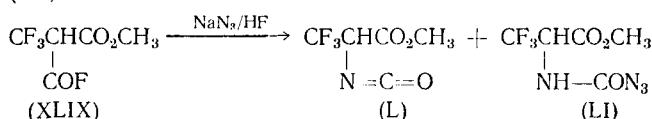
Раскрытие эпоксидного цикла с помощью реагента Ола (раствор фтористого водорода в пиридине) приводит с высоким выходом к β -фтор- α -гидроксинитрилам, из которых действием аммиака в присутствии $MgSO_4$ получали соответствующие аминопроизводные с выходом 13—85 %. Гидролизом этих соединений получены свободные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

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

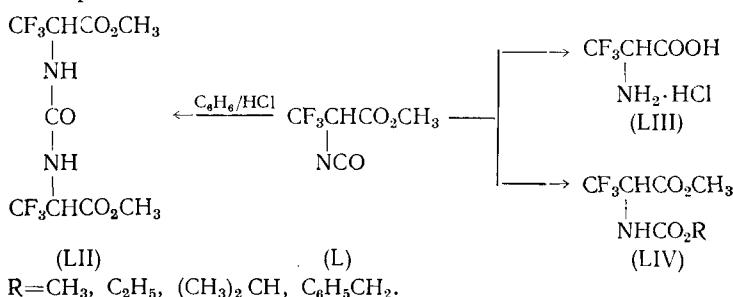
3. Другие методы получения β -фторпроизводных аминокислот

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

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

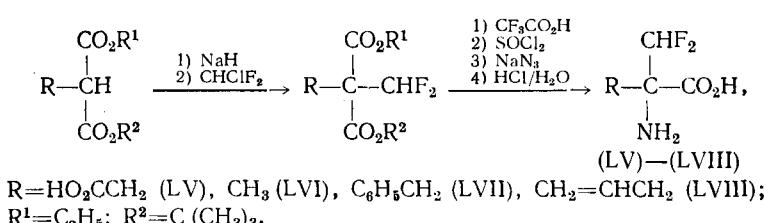


Взаимодействие изоцианата (L) с водой протекает по-разному в зависимости от условий проведения реакции. Так, гидролиз бензольного раствора соединения (L) концентрированной соляной кислотой идет с образованием симметричной мочевины (LII). Гидрохлорид трифтормаланина (LIII) получен действием соляной кислоты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



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

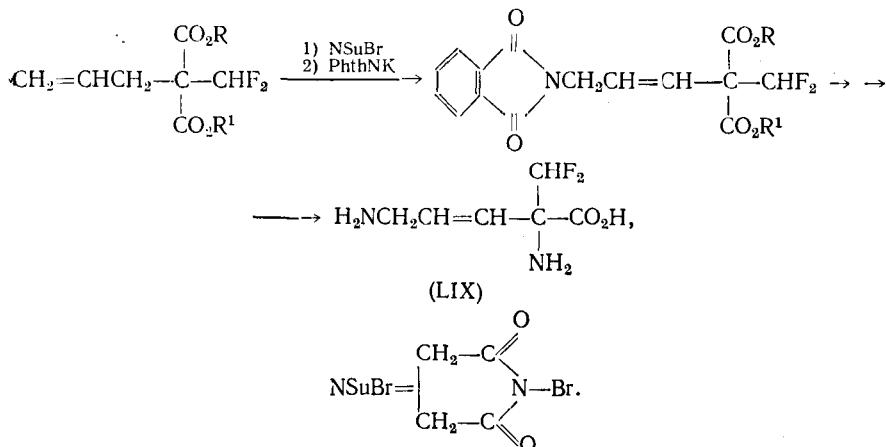
Реакция Курциуса использована также в качестве ключевой стадии и в синтезе α -дифторметилзамещенных АК. Действие фреона на замещенные малонаты, имеющие два разных радикала в сложноэфирных группах, позволило в дальнейшем селективно удалить один из них (-OBu-трет) действием трифтормукусной кислоты. Последовательной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



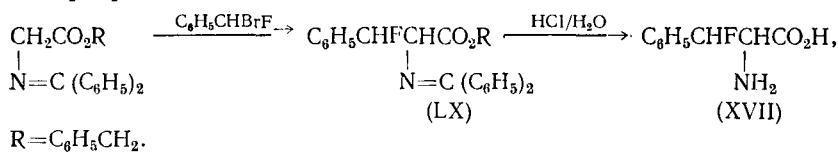
Этим методом получены дифторметильные производные аспарагиновой кислоты (LV), аланина (LVI) и фенилаланина (LVII).

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

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



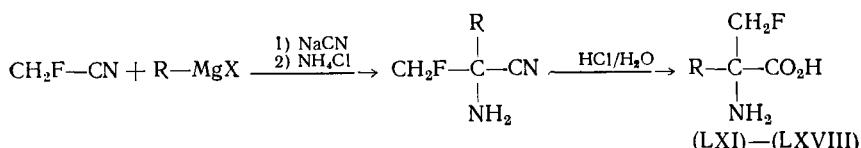
Еще одним примером использования классических методов синтеза АК для получения их β -фторированных аналогов явилось алкилирование бензилового эфира N-(α -фенилбензилиден)глицина фенилбромфторометаном [43].



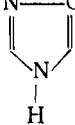
Алкилирование основания Шиффа проводили в хлористом метилене в присутствии $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, и с выходом 71% получали алкилированный продукт (LX), который гидролизом превращали в β -фторфенилаланин (XVII).

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

Реакции нитрила монофторуксусной кислоты с магнийорганическими 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].



$\text{R}=\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$ (LXI), $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (LXII), $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ (LXIII), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (LXIV), 4- HOCH_2CH_2 (LXV), 3, 4- $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$ (LXVI), $\text{N}-\text{C}=\text{CH}_2$ (LXVII), $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ (LXVIII).

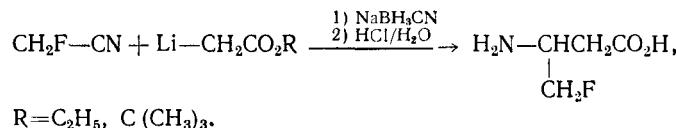


Этим путем получены α -монофтормethylзамещенные орнитин (LXI), лизин (LXII), 2-аллилглицин (LXIII), фенилаланин (LXIV), тирозин (LXV), диоксифенилаланин (LXVI), гистидин (LXVII). В патенте [45]

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

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

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



III. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА β -ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

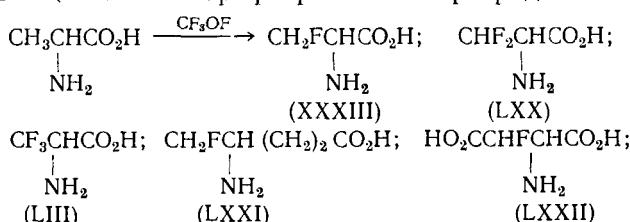
В последнее время в синтезе фторсодержащих АК стали интенсивно использоваться методы фторорганической химии. Особенно полезными оказались приемы введения фтора в молекулы органических соединений с помощью переносчиков элементарного фтора, таких, как трифторометилгипофторит и перхлорилфторид, фторирующих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

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

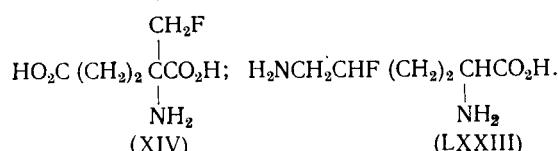
Одним из наиболее перспективных, однако мало используемых методом синтеза фторсодержащих АК является прямое фторирование молекул АК. Существенным недостатком этого метода пока еще остается его невысокая селективность, в результате чего образуются смеси продуктов реакции, что затрудняет выделение целевого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

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

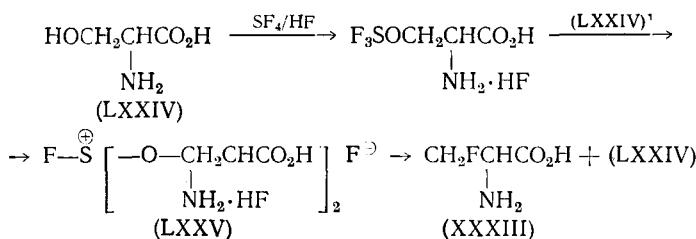
Наиболее эффективным фторирующим агентом для синтеза β -фторпроизводных АК является трифторометилгипофторид. Реакции проводи-



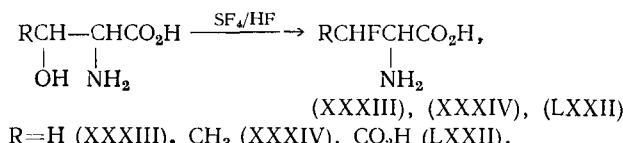
лись при УФ-облучении в среде фтористого водорода. Таким способом из нефтормированных АК были синтезированы монофтораланин (XXXIII) [50—52], дифтораланин (LXX), трифтораланин (LIII) [53], γ -фторометил- γ -аминомасляная кислота (LXXI) [54], β -фтораспаргиновая кислота (LXXVII) [53] и α -фторометилглутаминовая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



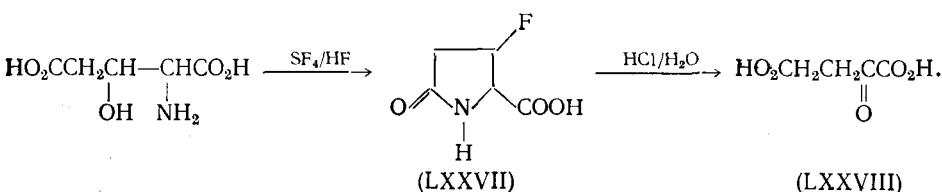
Широко применяемый во фторорганической химии метод замены гидроксильной группы на фтор при помощи четырехфтористой серы или ее производных с успехом использован в синтезе β -монофторопроизводных АК. Так как четырехфтористая сера реагирует с амино- и карбоксильными группами, то в качестве растворителя в этой реакции использовался жидкий фтористый водород, превращающий аминогруппу в аммонийную NH_3^+ , инертную к действию тетрафторида серы. Для предотвращения фторирования карбоксильной группы в трифторометильную реакции проводили при низких температурах. В случае β -гидрокси- 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).



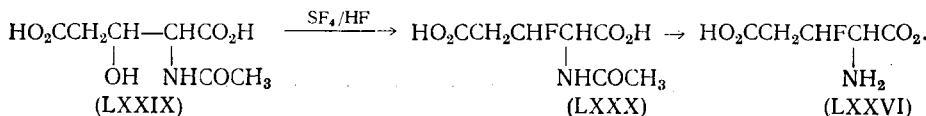
Этот метод, получивший название фтордегидроксилирование, позволил из соответствующих гидроксипроизводных с умеренным выходом получить кроме монофтораланина (XXXIII) [58, 59], 2-амино-3-фтормасляную кислоту (XXXIV) [59], 3-фтораспарагиновую кислоту (LXXII) [59, 60].



Получить 3-фторглутаминовую кислоту (LXXVI) фтордегидроксилированием свободной 3-гидрокиглутаминовой 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) удается при использовании в реакции фтордегидроксилирования β -гидроксиглутаминовой кислоты с защищенной аминогруппой (LXXIX).

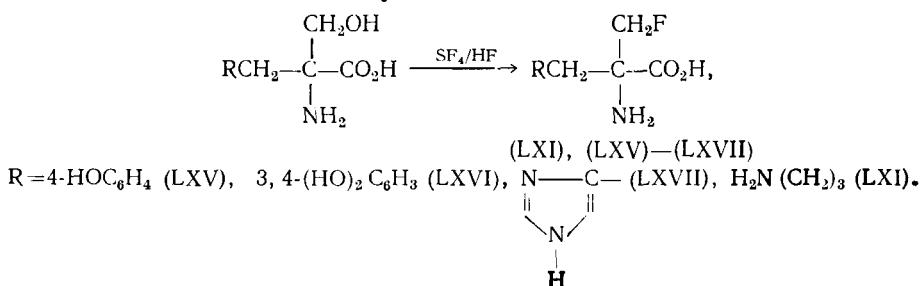


При удалении ацетильной защиты в соединении (LXXX) с помощью

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

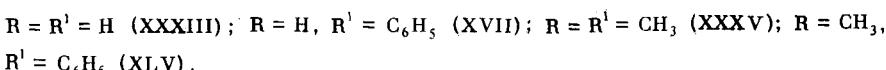
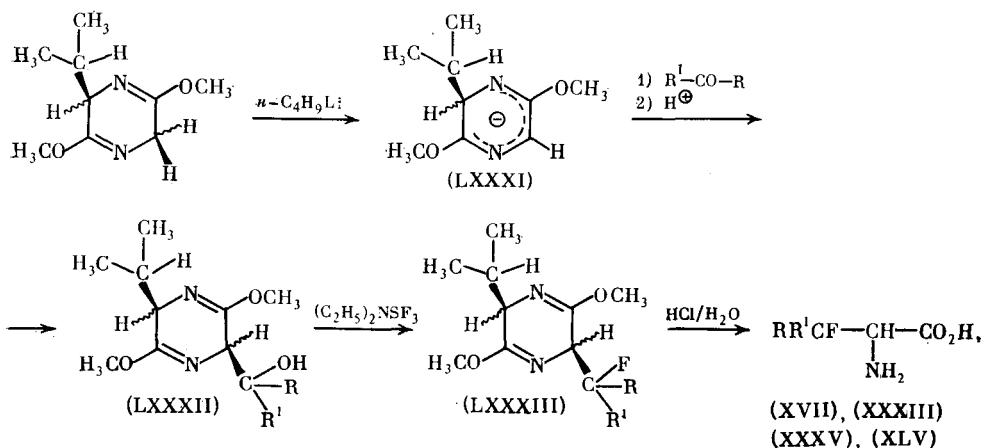
Достоинство метода фтордегидроксилирования состоит в том, что он основан на доступных исходных соединениях. Кроме того, при фторировании чистых энантиомеров β -гидрокси- α -аминокислот не происходит потери оптической активности, так как в процессе реакции не затрагивается хиральный атом углерода. Недостатком 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.



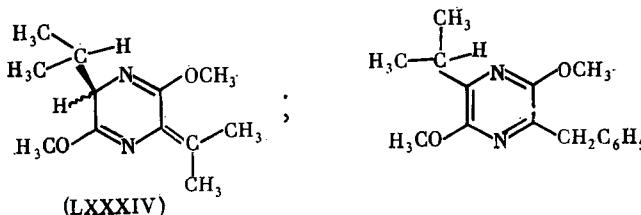
Этот метод позволяет получать α -фторметильные производные алифатических, ароматических и гетероциклических АК [62].

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



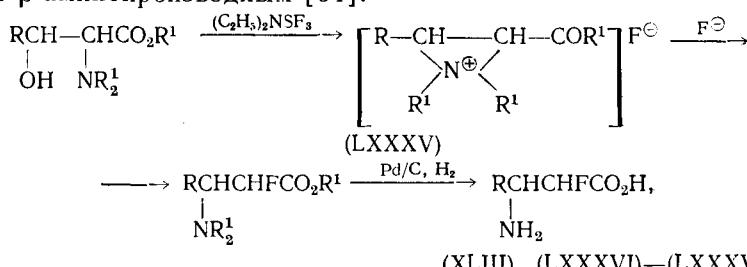
Алкилирование аниона (LXXXI) карбонильными соединениями (ацетон, бензальдегид, ацетофенон, формальдегид) проходит с различным оптическим выходом, однако не ниже 85%. В случае соединений (LXXXII) $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$ и $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$ соотношение *эритро*- и *treo*-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) ($R=R^1=H$) заместить гидроксигруппу на фтор с помощью диэтиламинотрифторсульфурана не удалось. Поэтому для полученияmonoфтораланина анион (LXXXI) вводили в реакцию с фториодметаном, в результате чего с выходом 80% получено соответствующее monoфторметильное производное (LXXXIII) $R=R^1=H$. Оптический выход при этом не превышал 45%.

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

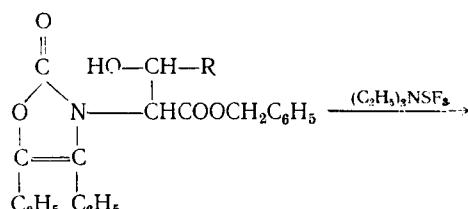


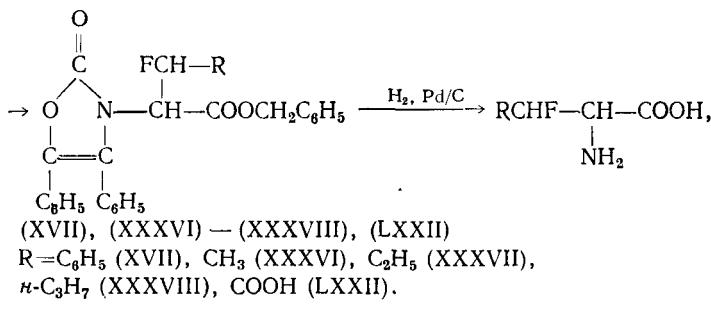
$R=CH_3$ (LXXXVI), $C_6H_5CH_2$ (LXXXVII), H (XLIII), $(CH_3)_2CH$ (LXXXVIII).

Образование β -аминокислот из их α -аминопроизводных, как полагают авторы работы [64], объясняется промежуточным формированием азиридиниевого 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 азиридиниевого 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 -амино-производные сохраняется исходная эритро- или трео-конфигурация [64].

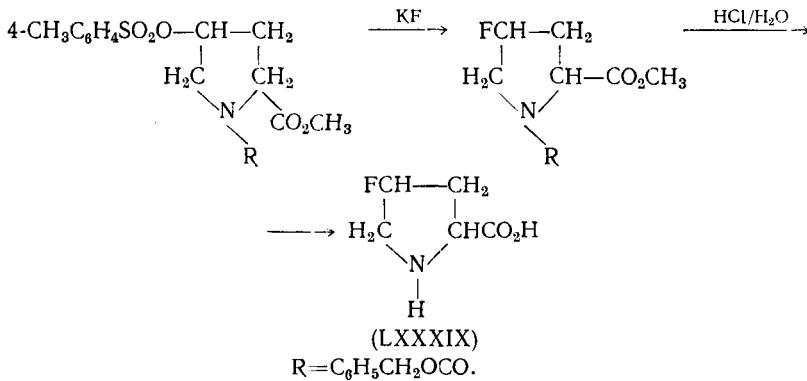
Свободные α -фтор- β -аминокислоты (XLIII), (LXXXVI)—(LXXXVIII) получали гидрогенолизом N,N-дibenзильных производных на палладиевом катализаторе.

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 азиридиниевый ион (LXXXV). Применение тиофторсульфурана $(C_2H_5)_2NSF_3$ в этом случае позволяет в мягких условиях с высоким выходом получать β -фторпроизводные различных природных АК [65].



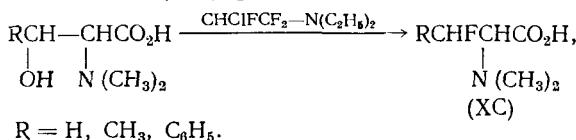


Другой метод замены гидроксильной группы на атом фтора заключается в действии безводного фтористого калия на О-тозильные производные β -гидроксиаминокислот. Этим способом из оксипролина и оксипролина были получены *цикло*- и *транс*-4-фторпролины (LXXXIX) [66, 67].

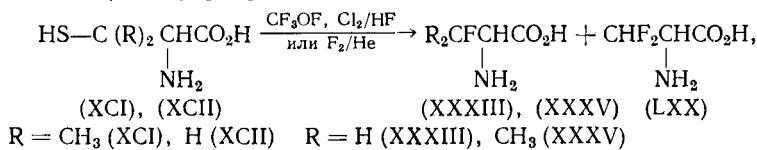


В опытах с *E. coli* было показано, что *cis*-4-фторпролин тормозит биосинтез белка.

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 -диметиламинокислот (ХС) [68].



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

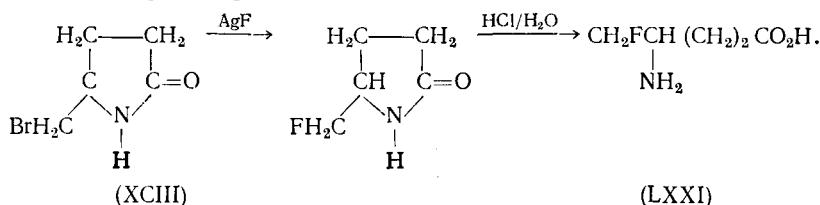


Этот метод, получивший название фтордесульфуризация [69], является, по-видимому, малопригодным для лабораторной практики, так как наряду с низкими выходами конечных продуктов, требует использования трифторметилгипофторита или элементарного фтора.

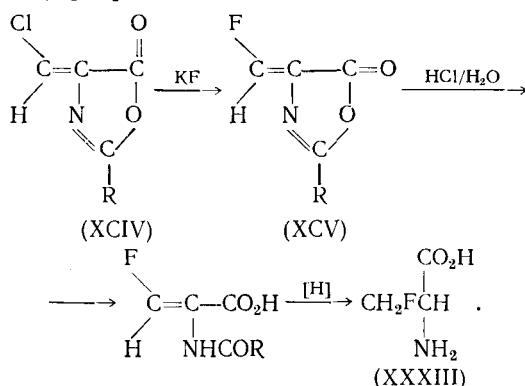
Способ получения фторированных АК заменой атома галогена на фтор не нашел широкого применения, что, по-видимому, связано с малой доступностью исходных соединений.

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

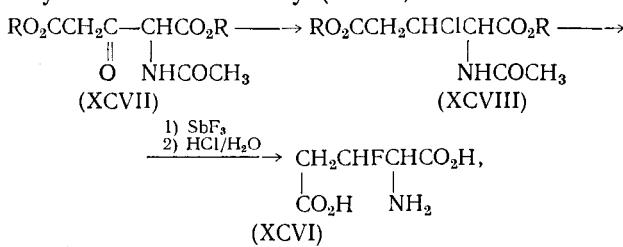
кислотой получена γ -фторметил- γ -аминомасляная кислота (LXXI), которая оказалась эффективным инактиватором трансаминазы γ -аминомасляной кислоты [70, 71].



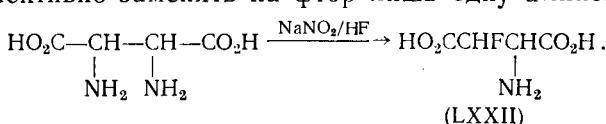
3-Фтораланин (XXXIII) впервые получен заменой атома хлора на атом фтора при действии фтористого калия на 2-фенил-4-хлорметиленоксазолон (XCIV) с последующим гидролизом и восстановлением фторопроизводного (XCV) [72].



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



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



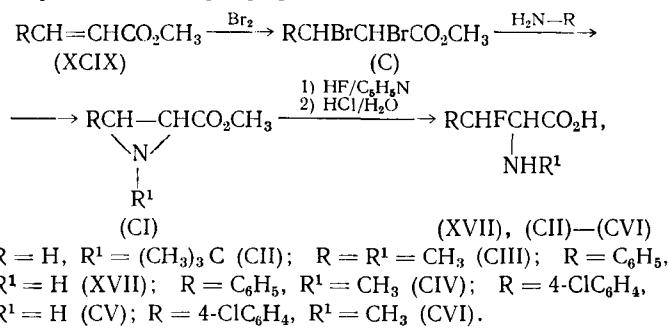
2. Синтезы, основанные на раскрытии фторсодержащих гетероциклических соединений

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

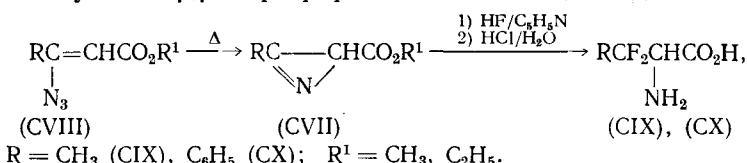
менимы или приводят к иным продуктам. Синтезы подобного типа дают возможность получать отдельные β -фторпроизводные АК, однако в ряде случаев эти подходы носят общий характер и применяются для получения ряда фторированных АК.

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] реагентом Ола ($\text{HF}\cdot\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$).

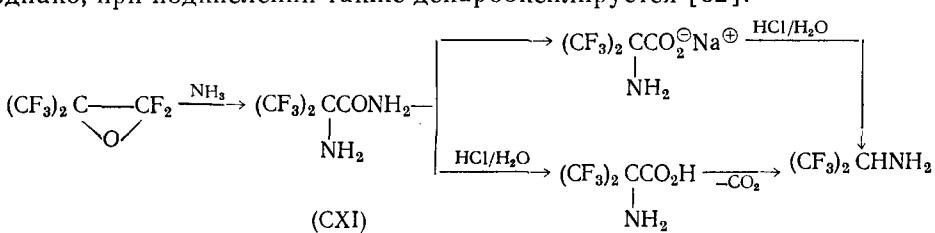
Исходными веществами для получения монофторированных соединений явились замещенные акриловые эфиры (XCIX), которые бромированием превращали в дибромпроизводные (C) и последующей обработкой аммиаком получали азиридины (CI). Последние с высоким выходом при действии реагента Ола дают соответствующие АК.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



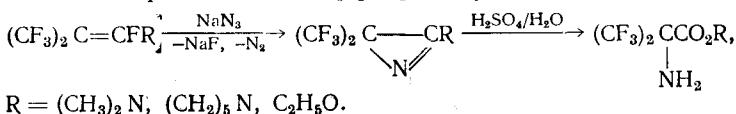
Обработка реагентом Ола азирина карбоксилатов (CVII), образующихся при термическом разложении азидов (CVIII), является удобным методом получения β,β -дифторпроизводных АК (выход 37—42%).



Раскрытие трехчленных оксирановых и азириновых циклов, содержащих перфторалкильные группы, также использовали для получения перфторпроизводных АК. Так, взаимодействие окиси перфторизобутилена с аммиаком [81] дает амид 3,3,3,3',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].



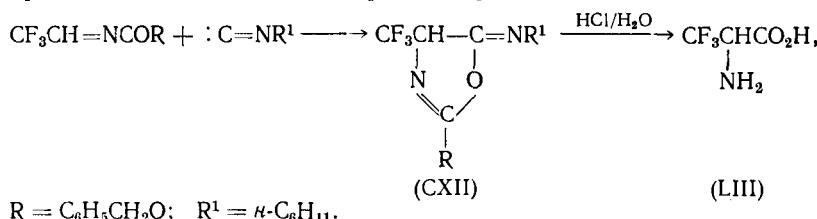
Другие производные гексафтор- α -аминоизомасляной кислоты — диалкиламиды и этиловый эфир получены гидролизом соответствующих азиринов, легко образующихся при действии азотида натрия на диалкиламино- или этоксипроизводные перфторизобутилена [83, 84].



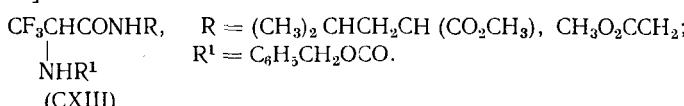
Следует отметить, что производные гексафтор- α -аминоизомасляной кислоты не образуют устойчивых солей даже с H_2SO_4 , что объясняется электроноакцепторным влиянием двух трифторметильных групп, находящихся в α -положении к аминогруппе.

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

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

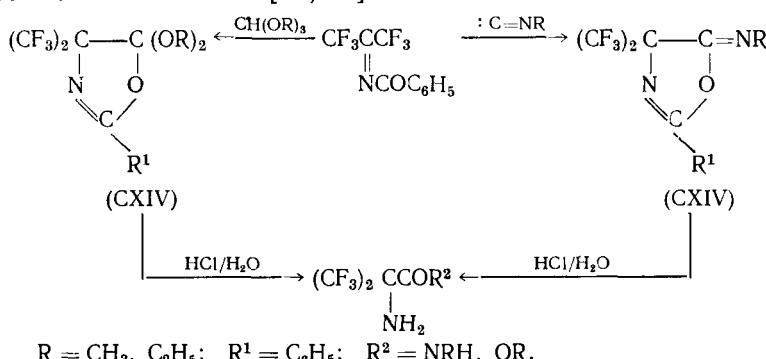


Использование в этой реакции изонитрилов, синтезированных из эфиров N-формиламинокислот, позволило получить трифтормаланилпептиды (CXIII) [85].

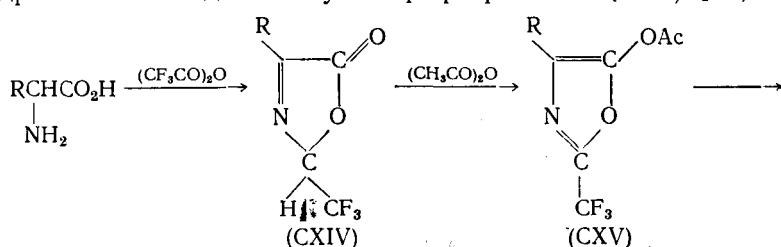


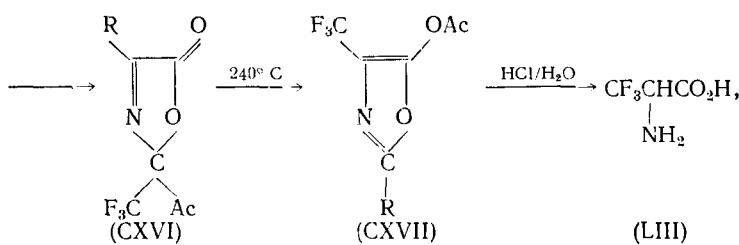
Следует отметить, что щелочной гидролиз производных аланина (LIII) проходит с превращением трифторметильной группы в карбоксильную.

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



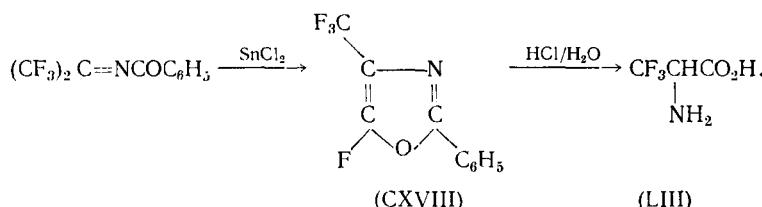
Другим подходом к синтезу трифтормаланина (LIII) является циклизация N-трифторацетильных производных АК в оксазолины (CXIV), их последующее превращение в оксазолы (CXV), изомеризация под действием γ -(N,N-диметиламино)пиридина в оксазолины (CXVI) непродолжительное нагревание которых при $240^\circ C$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



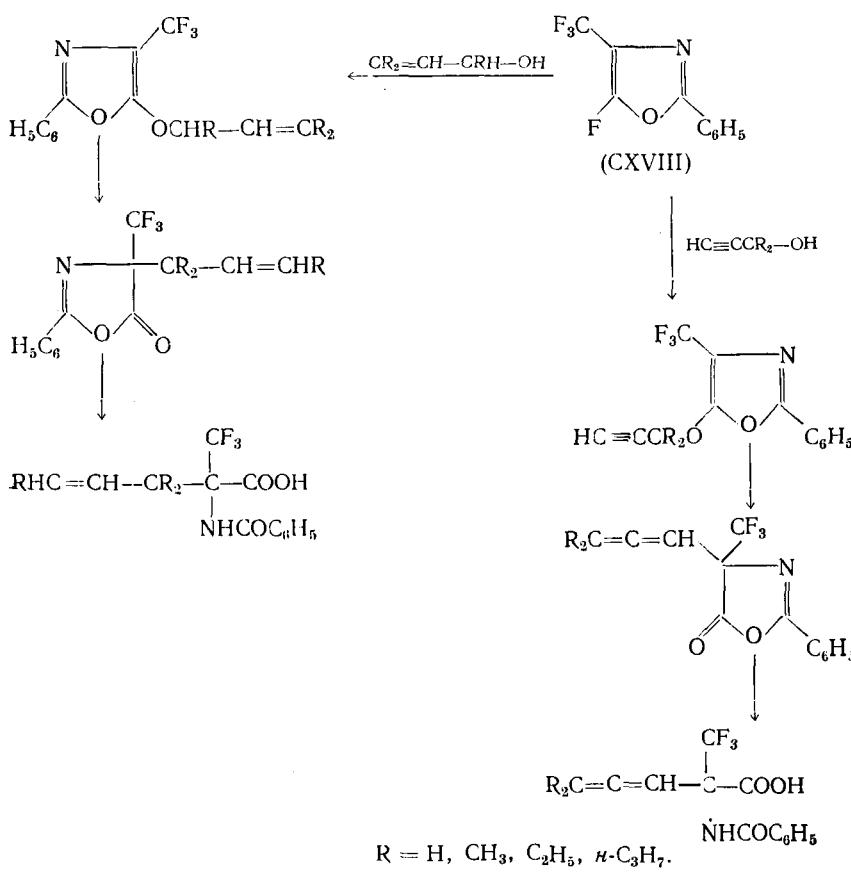


$$R = (CH_3)_2 CHCH_2.$$

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



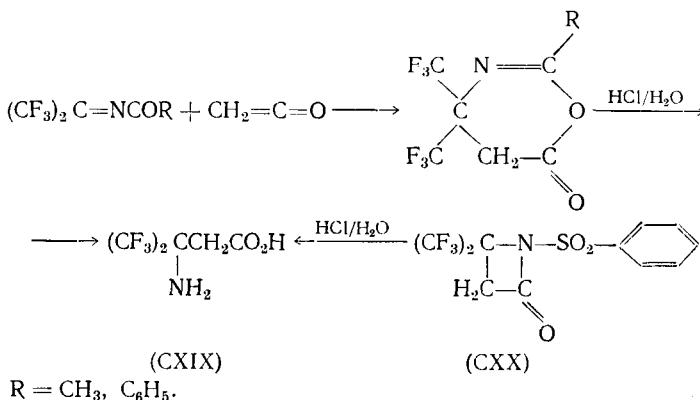
Возможность замещения атома фтора в 5-положении оксазольного цикла (СХVIII) в реакциях со спиртами была удачно использована при создании общего метода синтеза оригинальных соединений — 2-аллил- и 2-аллиенил-3,3,3-трифтораланинов [91].



$R = H, CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7.$

$$\text{NHCOC}_6\text{H}_5$$

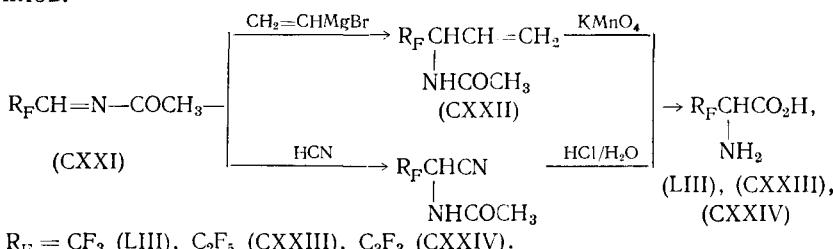
Введение N-ацилиминов гексафторацетона в (4+2)-циклогенез с кетеном и последующий гидролиз образующихся оксазинонов приводит к β -амино- β,β -бис-(трифторметил)пропионовой кислоте (СXIX) [87].



β-Аланин (СXIX) получен также реакцией кетена с N-n-толуолсульфонилимином гексафторацетона и последующим гидролизом пропиолактама (СXX) [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), (CXXXIII), (CXXXIV). Показана возможность синтеза подобных АК путем присоединения си-нильной кислоты к ацилиминам (CXXI) и гидролиза образовавшихся нитрилов.



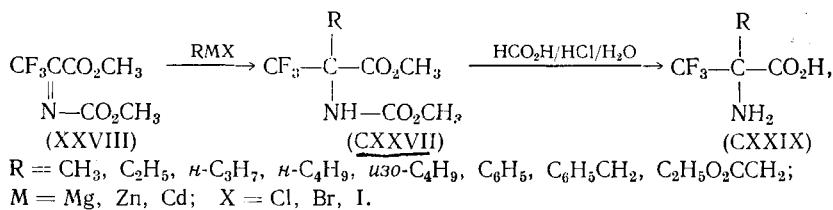
В качестве эквивалентов иминов (CXXI) в приведенных выше реакциях можно использовать сульфон (CXXV) или галогенпроизводные (CXXVI), однако при этом необходимо присутствие основания — триэтиламина.



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

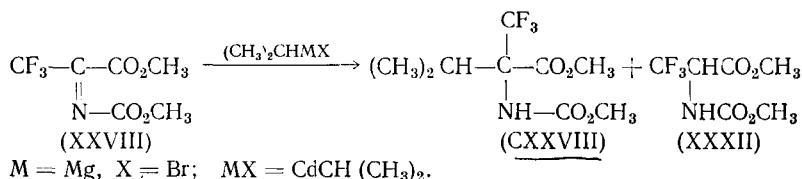
Для получения наиболее труднодоступных β -фторзамещенных АК — α -трифторметиламинокислот, недавно предложен метод, основанный на алкилировании металлоорганическими реагентами N-метоксикарбонили-

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



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

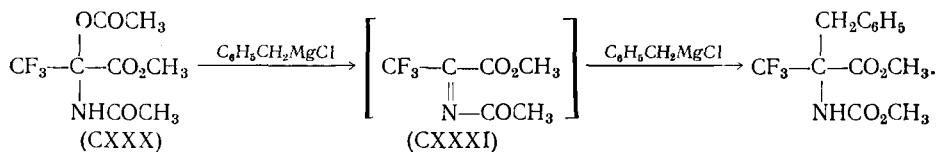
При получении α -трифторметилвалина алкилированием N-метоксикарбонилимина (XXVIII) дизопропилкадмием или изопропилмагний-бромидом реакция осложняется параллельно протекающим процессом восстановления имина (XXVIII) до метилового эфира N-метоксикарбонил-3,3,3-трифтормораланина (CXXVII) [100].



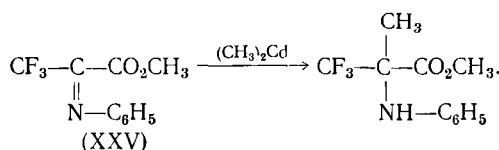
В случае изопропилмагнийбромида соотношение соединений (CXXVIII) и (XXXII) составляет 1,5 : 1, а использование дизопропилкадмия позволяет получать преимущественно производное валина (CXXVIII).

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

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

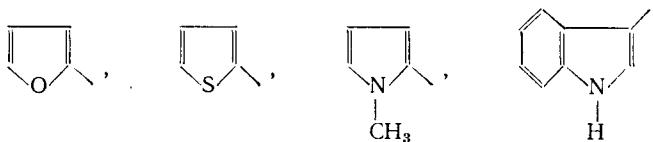
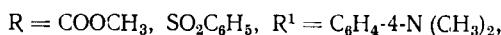
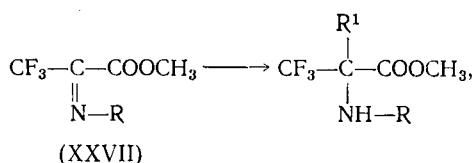


Использование N-алкилиминов метилового эфира трифтормировиноградной кислоты в реакциях с металлоорганическими реагентами для синтеза N-алкилзамещенных α -трифторметиламино-кислот оказалось безуспешным. Однако N-фенилимин (XXV) удалось проалкилировать диметилкадмием с образованием метилового эфира N-фенил-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

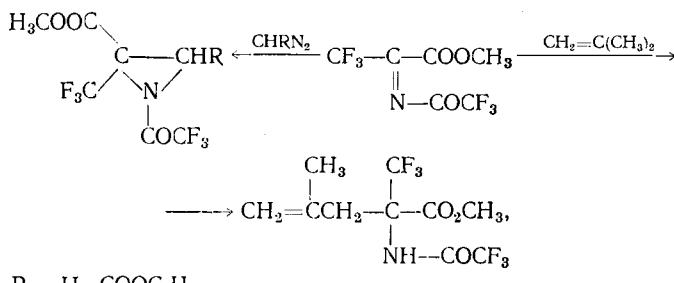


Достоинством рассматриваемого метода является доступность используемых реагентов, а также высокие выходы α -трифторметиламинокислот. Однако недостатком этого пути является, вероятно, проблематичность его применения для получения гетероциклических или полифункциональных природных АК.

Одной из перспектив дальнейшего применения иминов метилового эфира трифтормировиноградной 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-трифтормораланинов путем региоселективного алкилирования N,N-диметиланилина и ряда гетероциклов [101, 102].



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

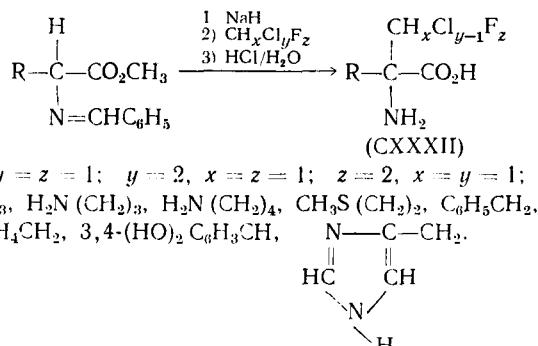


4. Галогеналкилирование α -C-анионов защищенных аминокислот

Сравнительно недавно для синтеза α -монофторметил- и α -дифторметилсодержащих АК разработан метод фторометилирования 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-тритильное производное. Получение α -С-аниона в защищенных таким образом АК проводили с использованием таких сильных оснований как дизопропиламид 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-

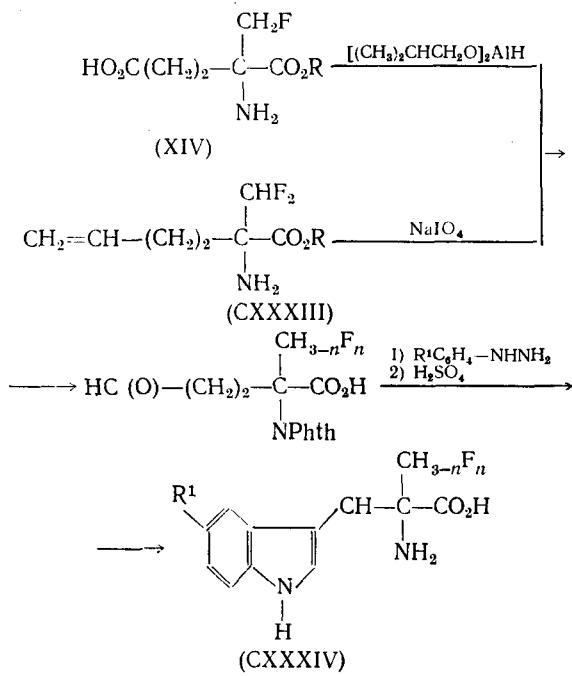
или хлордифторметаном приводит к образованию после удаления защитных групп α -моно- или дифторметильных производных АК (CXXXII) [45, 104, 105]. Использование фреона CHCl_2F позволяет получать соответствующие α -хлордифторметильные производные. Последние оказались менее устойчивыми соединениями, чем дифторметилзамещенные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

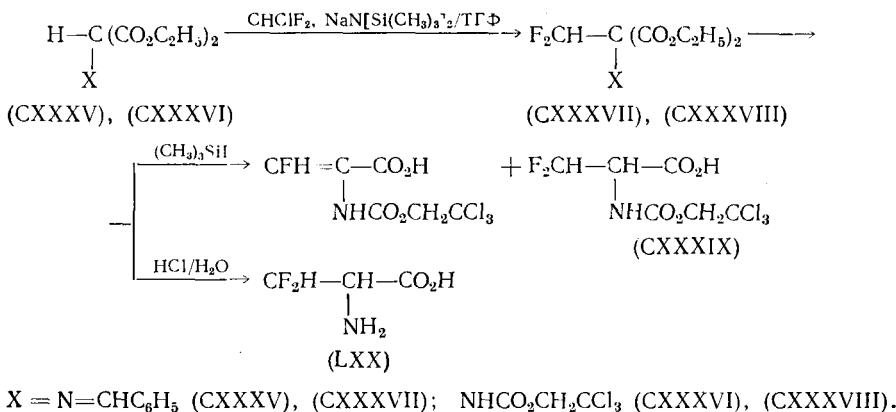
Возможность дальнейшей функционализации фторсодержащих АК, значительно расширяет границы применения известных методов. Так, α -фторметилглутаминовая кислота (XIV) и 2-бутенил-3,3-дифтораланин (CXXXIII), получаемые галогеналкилированием соответствующих оснований Шиффа метиловых эфиров АК, использованы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



$\text{R} = \text{CH}_3; \quad \text{R}^1 = \text{H}, \text{OH}; \quad n = 1, 2.$

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

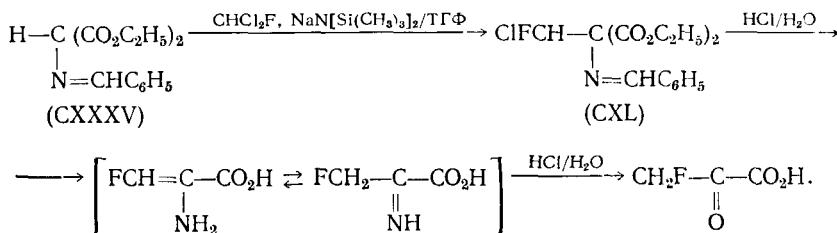
Следует отметить, что получить монофтор- или дифтораланин непосредственно из защищенного глицина не удалось. Поэтому для синтеза дифтораланина (LXX) в качестве исходного соединения использованы N-замещенные производные аминомалонового эфира (CXXXV) [107, 108]. Получение С-анионов из соединений (CXXXV)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



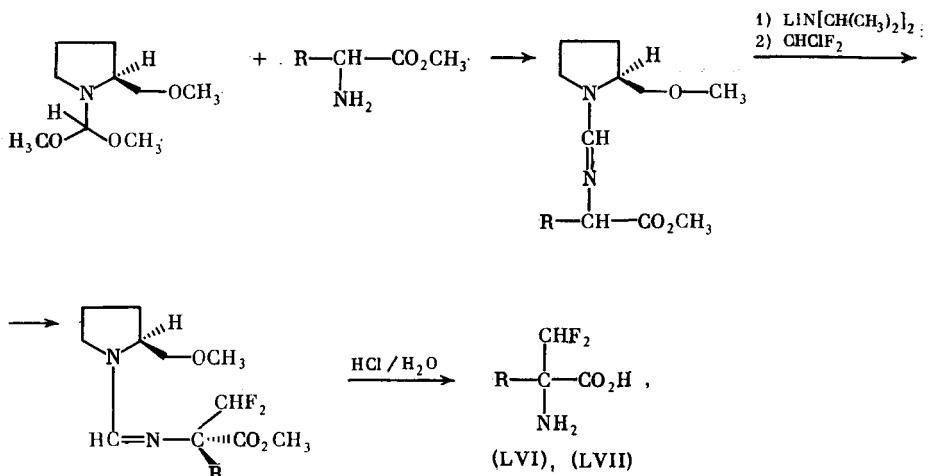
$X = \text{N}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ (CXXXV), (CXXXVII); $\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ (CXXXVI), (CXXXVIII).

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 дихлорфторметана для алкилирования С-аниона, полученного из основания Шиффа (CXXXV), позволило синтезировать хлорфторметильное 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-дифторметилзамещенных 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 аминокарбоновых кислот 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.

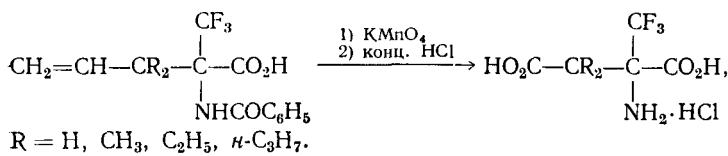
Можно ожидать, что дальнейшие работы в области синтеза β -фторзамещенных аминокислот будут в основном направлены, во-первых, на создание новых более простых и удобных методов получения известных, а также еще неизвестных представителей ряда β -фторпроизводных АК; во-вторых, на развитие асимметрического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

* * *

*

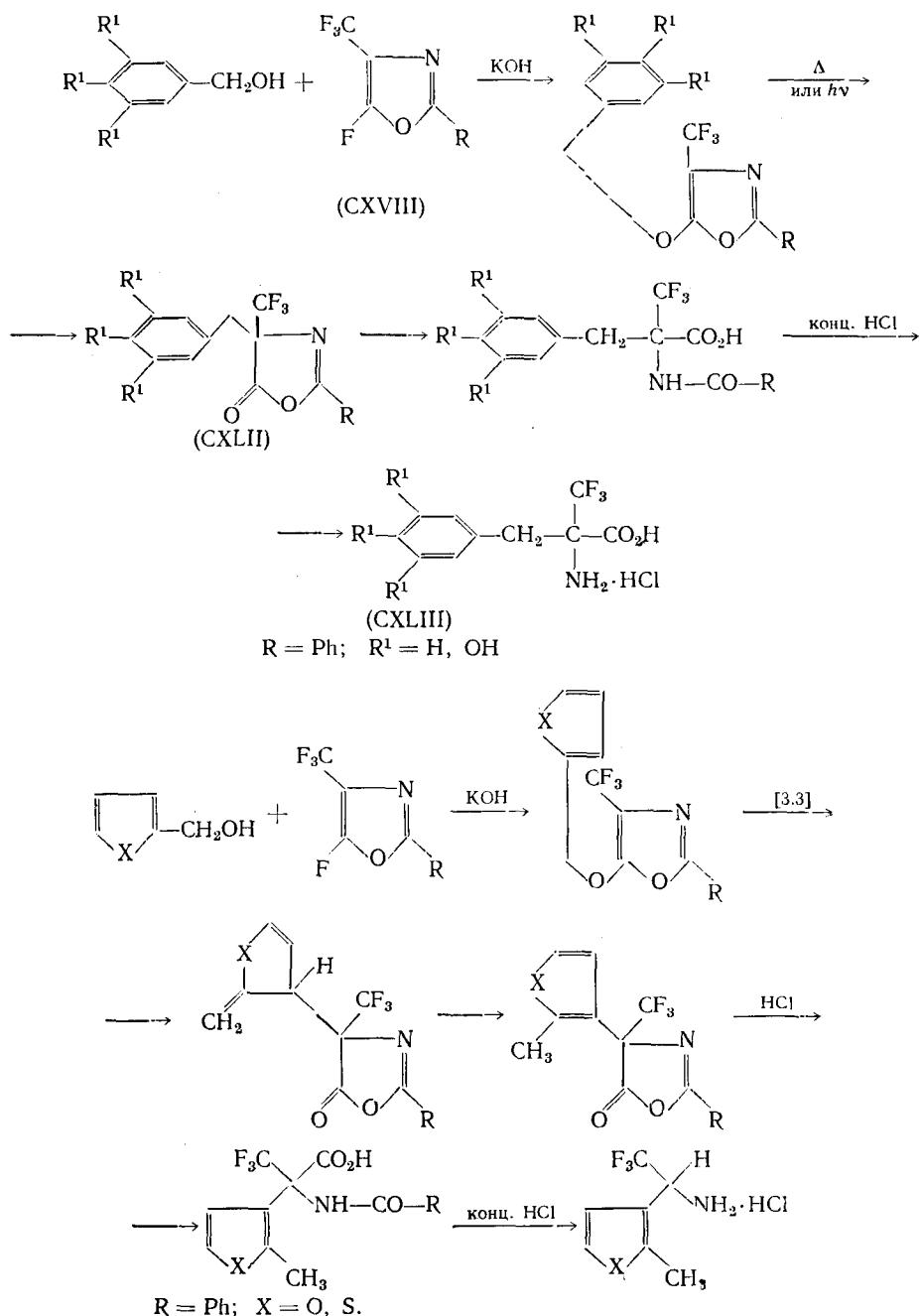
За время подготовки обзора к печати в литературе появилось несколько новых работ, иллюстрирующих дальнейшее освоение синтетических возможностей рассмотренных выше методов получения α -трифторметил- α -аминокислот.

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].



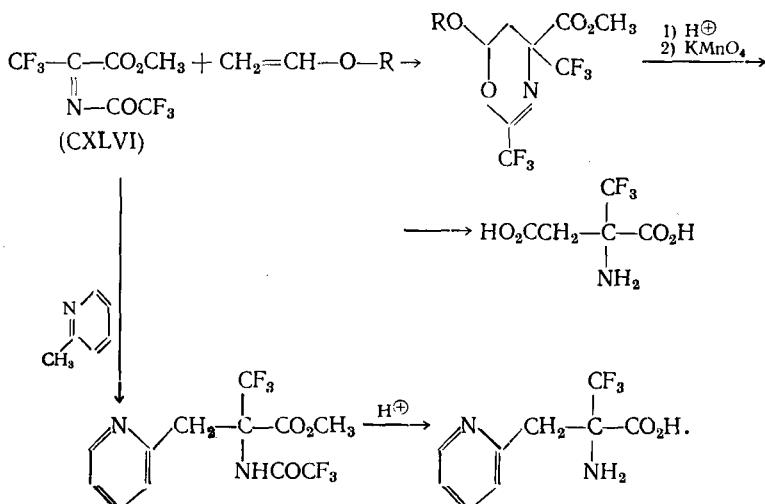
Введением бензиловых спиртов (аллильная двойная связь является частью ароматической системы) в реакцию с 5-фтор-4-трифторметилоксазолом (CXVIII) с последующей перегруппировкой образующихся продуктов, получен ряд 4-бензил-4-трифторметил-5(4Н)-оксазолонов (CXLII), гидролиз которых дает α -трифторметилфенилаланины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

Использование 2-гидроксиметилзамещенных фурана и тиофена в аналогичных превращениях с оксазолом (CXVIII) ограничено получением лишь N-ацилпроизводных 3-гетерилтрифторметилаланинов (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 трифтормировиноградной кислоты, также получил свое дальнейшее развитие.

Введение N-трифторацетилимина (CXLVI) в (4+2)-цикlopрисоединение 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 С-алкилирование 2-метилпиродина N-трифторацетилимином (CXLVI) [114]. Эта реакция открывает путь к синтезу практически неизученных β -гетерил- α -трифторметилаланинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобаяси Е., Кумагане И., Тагути Т. // Новое в технологии соединений фтора / Под ред. Н. Искавы. 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. Искавы. М.: Мир, 1990.
10. Kollonitsch J. // Isr. Journ. Chern. 1978. V. 17. P. 53.
11. Kollonitsch J. // Biomedicinal 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. В. 48, 12785.
16. Sletzinger M., Gaines W. A. Пат. 3046300 США//С. А. В. 57, 16740.
17. Kollonitsch J., Patchett A. A., Marburg S. Пат. 7600 Европа//С. А. 1980. В. 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. В. 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. Соловенок В. А., Якупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 1683.
26. Reinhold D. F. Пат. 2170180 Франция//С. А. 1974. В. 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. Communns. 1983. P. 898.
 36. Bergmann E. D., Cohen S.//J. Chem. Soc. 1961. P. 4669.
 37. Tolman V., Veres K.//Collection Czech. Chem. Communns. 1964. V. 29. P. 234.
 38. Ayi A. I., Guegi R.//J. Fluor. Chem. 1984. V. 24. P. 137.
 39. Якупольский Ю. Л., Солошонок В. А., Кухарев В. П.//Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 517.
 40. Bey P., Gerhart F., Dorselask 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. Communns. 1985. V. 15. P. 377.
 47. Tolman V., Veres K.//Tetrahedron Lett. 1966. P. 3909.
 48. Tolman V., Veres K.//Collect. Czech. Chem. Communns. 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., Shanzer 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. Р. 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. Barama 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., Плещкова 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., Oettmeier W. et al.//Angew. Chem. 1966. B. 78. S. 640.
 86. Гамбaryan Н. П., Рохлин Е. М., Зейфман Ю. В. и др.//Докл. АН СССР. 1966. Т. 166. С. 864.
 87. Зейфман Ю. В., Гамбaryan 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., Gerttschke 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., 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. Солошонок В. А., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л.//Журн. орган. химии. 1986. Т. 22. С. 1335.
 ✓ 99. Солошонок В. А., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П.//Там же. 1987. Т. 23. С. 2308.
 100. Кобзев С. И., Солошонок В. А., Галушко С. В. и др.//Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. С. 909.
 101. Осипов С. Н., Чкаников Н. Д., Коломиц А. Ф. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 1384.
 102. Солошонок В. А., Кухарь В. П.//Журн. орган. химии. 1990. В печати.
 103. Осипов С. Н., Коломиц 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., Коломиц А. Ф., Фокин А. В.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 476.
 114. Осипов С. Н., Чкаников Н. Д., Коломиц А. Ф., Фокин А. В.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 213.

Институт биоорганической химии
АН УССР, Киев