

УДК 547.466

© 1991 г.

АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Абдулганеева С. А., Ержанов К. Б.

Рассмотрены методы синтеза, применение и механизмы биологического действия α - и γ -аминокислот, содержащих в молекуле ацетиленовый фрагмент, вызывающий специфическую способность этих соединений необратимо инактивировать некоторые ферменты.

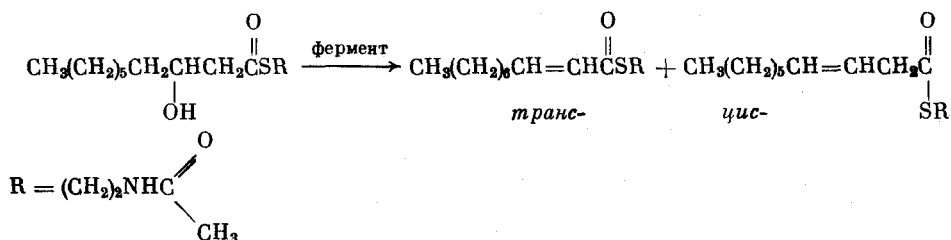
Библиография — 96 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

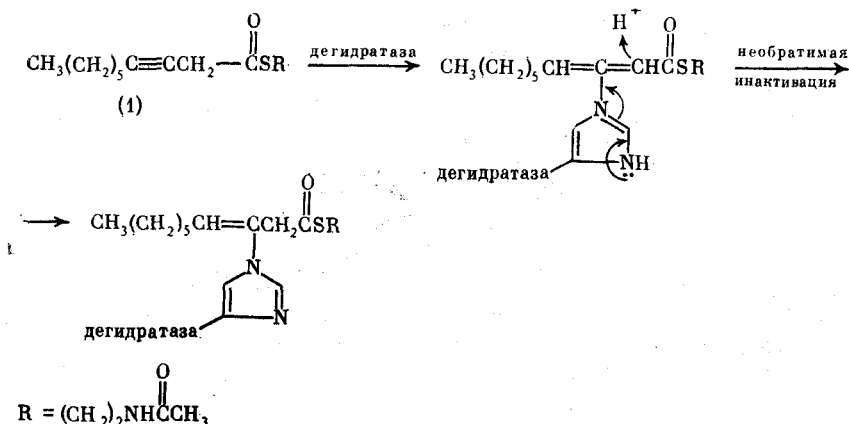
I. Введение	1318
II. α -Аминокислоты	1319
III. γ -Аминокислоты	1335
IV. Разные моно- и полиацетиленсодержащие аминокислоты	1339

I. ВВЕДЕНИЕ

Растущий интерес к ненасыщенным аминокислотам стимулируется их потенциальной биологической активностью в качестве специфических необратимых ингибиторов ферментов. Изучение механизма действия таких ингибиторов показывает, что они содержат функциональные группы, из которых под действием ферментов формируются новые высокореакционноспособные группировки, мгновенно вступающие во взаимодействие с нуклеофилами активных центров ферментов, в результате чего образуются ковалентные соединения ингибиторов с ферментами, что и приводит к подавлению активности последних. Таким образом, ферменты катализируют собственную инактивацию, которую называют также «суицидной» инактивацией, а соединения, вызывающие суицидную инактивацию — «субстратами самоубийства» [1—5]. Найдено, что соединения, содержащие тройные углерод-углеродные связи, действуют на ферменты, катализирующие изомеризацию, окисление, элиминирование и переаминирование. Так, ацетиленовые кетоны ингибируют дегидрогеназы и альдолазы, ацетиленовые амины — связанные с флавином моноаминоксидазы, ацетиленовые оксикислоты — лактатдегидрогеназы [4, 6]. Химические основы действия ацетиленовых соединений, по-видимому, главным образом заключаются в том, что они могут ферментативно превращаться в сопряженные аллены. Последние являются мощными акцепторами Михаэлевского типа, тогда как первые химически малореакционноспособны [7]. Характерным примером высокоспецифичной инактивации такого типа является необратимое подавление β -гидроксидеканоилтиоэфирдегидратазы 3-децилоил-N-ацетилцистеамином (1). Фермент играет важную роль в синтезе ненасыщенных жирных кислот и катализирует обратимое превращение гидроксидеканоилтиоэфиров в α,β -транс- и β,γ -цис-непредельные соединения:



Амид (1) под действием фермента изомеризуется в аллен, который реагирует с гистидином в активном центре фермента, вызывая необратимую инактивацию последнего [8].

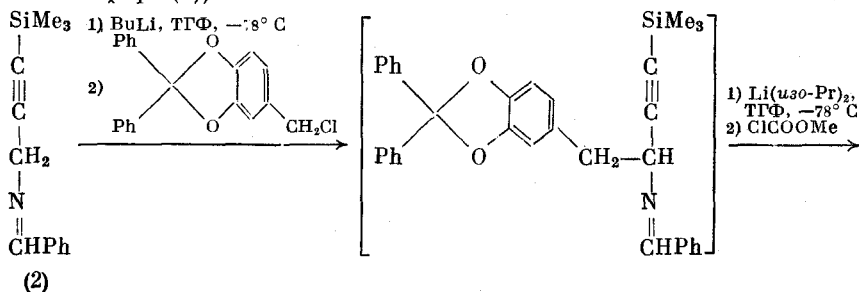


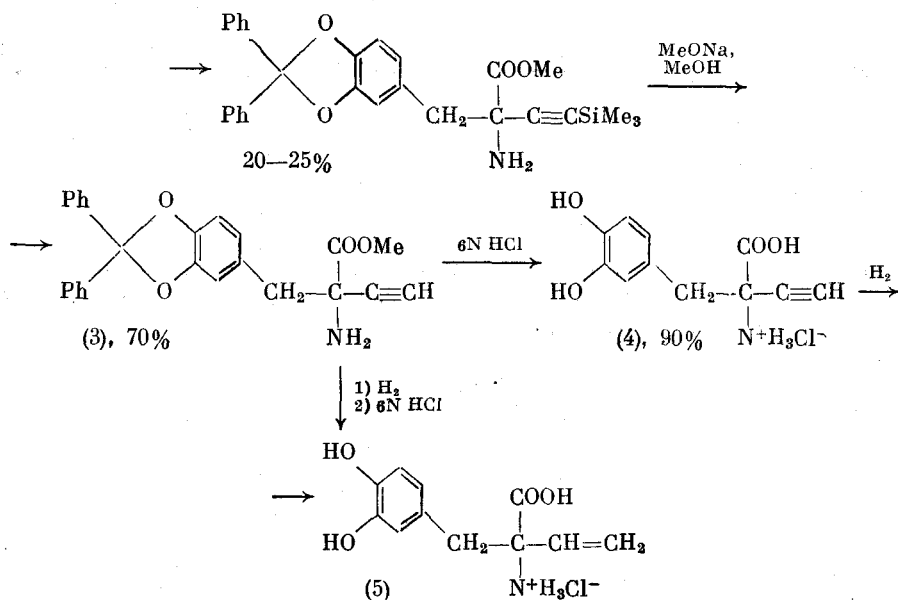
II. α -АМИНОКИСЛОТЫ

1. α -Этинил- α -аминокислоты

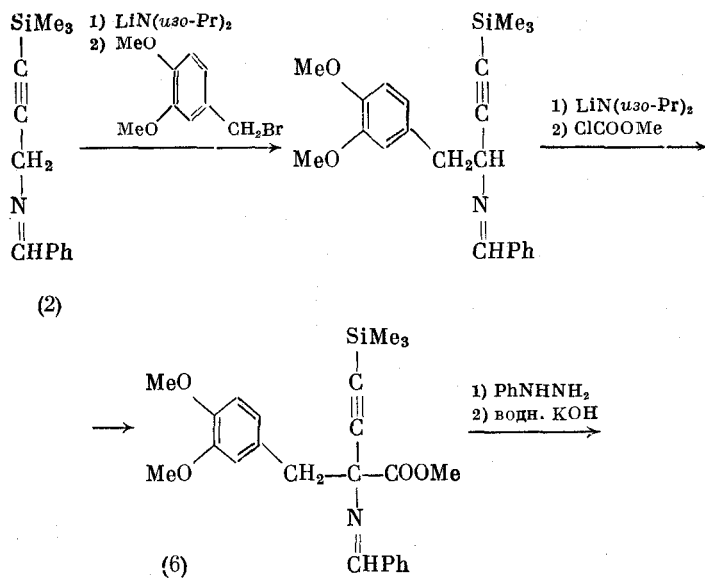
В 1977 г. осуществлен синтез [9] α -этинил-3,4-дигидроксифенилаланина (3) и α -винил-3,4-дигидроксифенилаланина (4), явившихся первыми примерами α -замещенных α -аминокислот с неопредельной функцией у четвертичного α -углеродного атома. Эти аналоги дигидроксифенилаланина (ДОФА) оказались ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы.

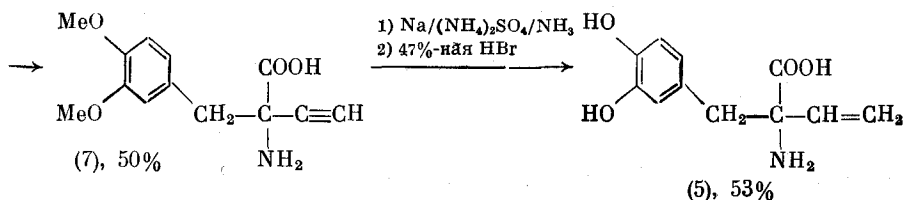
Для получения аминокислот (4) и (5) авторы поочередно ввели в пропаргильный синтон (2) защищенные 3,4-диметоксифенилметильную и карбоксильную функции. Для защиты чувствительной к действию оснований катехольной функции была использована дифенилметиленовая группа, устойчивая при хроматографировании на силикагеле, но легко удаляемая мягкой кислотной обработкой. После снятия защитных групп была с общим выходом 13–16% (на исходный синтон (2)) получена ацетиленовая аминокислота (4). Частичное гидрирование защищенного аминоксифира (3) с последующим кислотным гидролизом как в случае (3) \rightarrow (4) позволило получить гидрохлорид α -винил- α -аминокислоты (5) с выходом около 70% (на аминоксифир (3)).





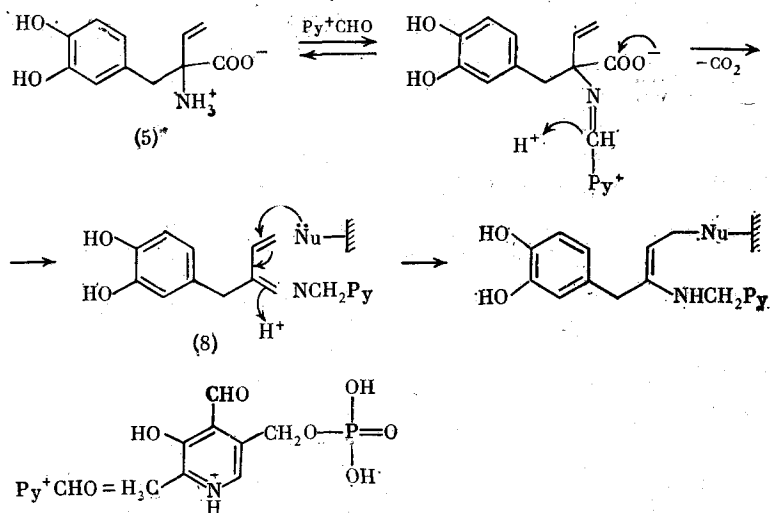
Почти одновременно Меткальф и Юнд сообщили [10] о своем варианте синтеза аминокислот (4) и (5), который отличался от приведенного выше тем, что региоселективное алкилирование альдимида (2) осуществлялось 3,4-диметоксибензилбромидом. Для генерирования аниона из альдимида (2) использовался диизопропиламид лития, который позволяет избежать диалкилирования, происходящего в значительной степени при использовании в качестве основания *n*-бутиллития. Бензильную и триметилсилильную защитные группы удаляли последовательной обработкой иминоэфира (6) фенилгидразином и водным раствором гидроксида калия. Ацетиленовая аминокислота (7), полученная с 50%-ным общим выходом на 3,4-диметоксibenзилбромид, далее была восстановлена амидом натрия и обработана 47%-ной бромистоводородной кислотой, после нейтрализации выделена α -винил-ДОФА (5).



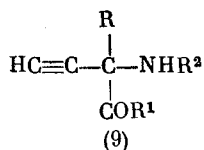


Использование для региоселективного алкилирования альдимида (2) 3,4-изопропилидендиоксibenзилбромида вместо 3,4-диметоксibenзилбромида позволило получить ацетиленовую аминокислоту (4) с общим выходом 24%.

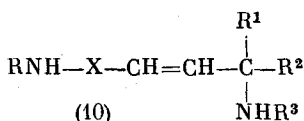
На примере α -винил-ДОФА (5) авторы [10] рассмотрели возможный механизм инактивации ДОФА-декарбоксилазы β , γ -непредельными α -аминокислотами. Процесс начинается с образования шиффова основания между аминокислотой и коферментом декарбоксилазы — пиридоксальфосфатом. После декарбоксилирования шиффова основания образуется винилимин (8), взаимодействующий с нуклеофилом активного центра фермента с образованием прочной ковалентной связи, что и приводит к необратимой инактивации последнего. Авторы полагают, что по тому же механизму инактивирует декарбоксилазу и α -ацетилен-ДОФА.



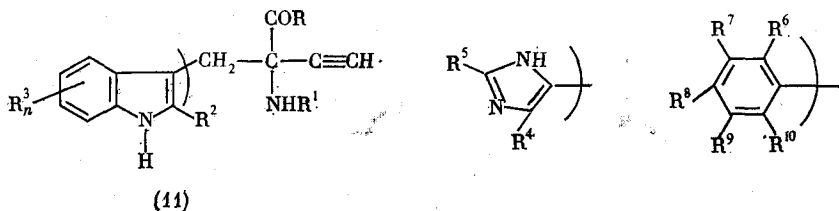
Последовательным алкилированием и ацилированием карбанионов, полученных из 3-триметилсилилпропин-2-илиминобензила-1 (2), различными электрофильными агентами Меткальфом с соавт. [10—24] получено большое число α -этинил- α -аминокислот и их эфиров, амидов, тиюэфиров, тиаминов, лактамов и др. производных (9) [10—16], (10) [17—19], (11) [20—24], которые могут применяться как средства борьбы с болезнетворными вирусами, бактериями и грибами, как стимуляторы деятельности нервной системы, антидепрессанты, транквилизаторы, средства лечения паркинсонизма, ревматоидных артритов, карциноидных синдромов, бронхоспазматических состояний у астматиков, маниакальных расстройств и др. состояний, вызываемых высоким уровнем 5-гидрокситриптамина и др. полиаминов, играющих важную роль в процессах деления и роста клеток, поскольку соединения (9)—(11) являются необратимыми ингибиторами декарбоксилаз, участвующих в образовании полиаминов из соответствующих аминокислот.



$\text{R} = \text{MeS}(\text{CH}_2)_2, \text{PhCH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2, (\text{S})\text{-(5-дезоксаденозинил-5)-S-метилтионэтил}, \text{H}_2\text{NC(=NH)NH}(\text{CH}_2)_3, \text{R}^3\text{NH}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{R}^3 = \text{H, Alk, CO}_2\text{Alk, C(O)CH(NH}_2\text{)R}^4, \text{R}^4 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph; R}^2 = \text{H, C(O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^1 = \text{OH, OAlk, CO}_2\text{Alk, NH}_2, \text{N(Alk)}_2.$

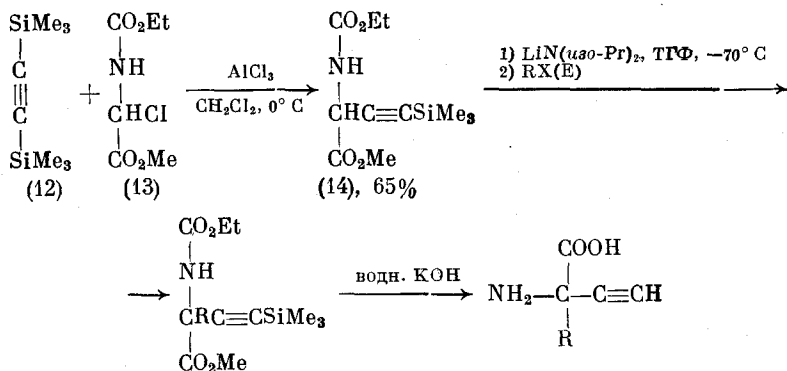


$\text{X} = \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2, \text{CH}=\text{CH}, \text{CHMe}; \text{R} = \text{H, C(=NH)NH}_2, \text{CO}_2\text{Alk, C(=O)CHR}^4\text{NH}_2; \text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}\equiv\text{CH}; \text{R}^2 = \text{H, CO}_2\text{H, CO}_2\text{Alk; R}^3 = \text{H, C(=O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^4 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH-}n.$



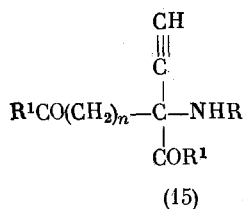
$\text{R} = \text{OH, OAlk, NH}_2, \text{R}^1 = \text{H, C(=O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^2 = \text{H, Me; R}^3 = \text{H, OH, OAlk, CO}_2\text{Alk, Hal, Me; } n = 1, 2; \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{H, Hal, Alk(C}_{1-4}\text{); R}^6\text{--R}^{10} = \text{H, Me, Et, } m\text{-}p\text{-}t\text{-Bu, Cl, F, OR}^{11}, \text{R}^{11} = \text{H, Alk(C}_{1-3}\text{), C(=O)Alk(C}_{1-6}\text{), C(=O)Ph, C(=O)Alk(C}_{1-6}\text{)Ph.}$

Продолжая исследования по синтезу и изучению свойств производных α -ацетиленовых- α -аминокислот, авторы работы [25] разработали другой общий метод их синтеза региоселективным алкилированием единого синтона — уретана (14), который легко получается с 65%-ным выходом при амидоалкилировании бис-триметилсилацетилена (12) в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

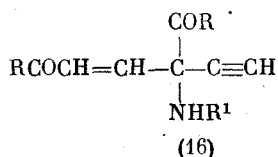


$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph} (75\%), \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 (70\%), (\text{CH}_2)_3\text{Me} (60\%).$

Изменением исходного амида (13) и варьированием электрофилов (E) авторами работ [26—29] увеличено число синтезированных этим же методом аминокислот и их производных (15), (16), необратимо ингибирующих декарбоксилазу глутаминовой кислоты, стимулирующих деятельность нервной системы и обладающих бактерицидной активностью.

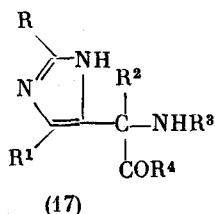


$\text{R} = \text{H}, \text{R}^2\text{CO}; \text{R}^2 = \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{OAlk}(\text{C}_{1-4}), \text{H}_2\text{NCHR}^3\text{CO}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n; \text{R}^1 = \text{OH}, \text{OAlk}, \text{NR}^4\text{R}^5; \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{Alk}, \text{NHCHR}^6\text{CO}_2\text{H}; \text{R}^6 = \text{H}, \text{Alk}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n; n = 1 \div 3.$

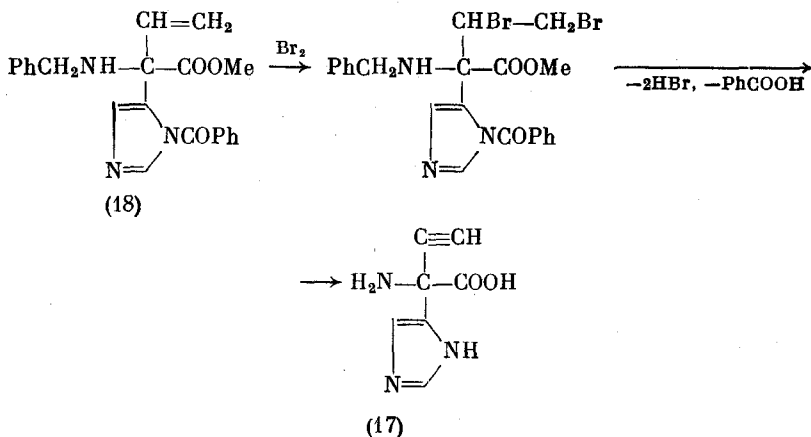


$\text{R} = \text{OH}, \text{OAlk}, \text{NR}^2\text{R}^3(\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}), \text{NHCHR}^4\text{CO}_2\text{H}(\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n); \text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n.$

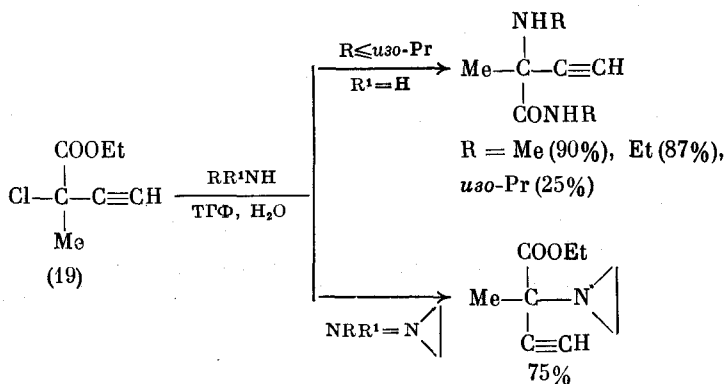
Синтезируя производные аминокислот (17), проявившие антигистаминную активность, авторы [30, 31] ввели ацетиленовую функцию последовательным бромированием и дидегидробромированием гистидиновых производных аминокислот с защищенными аминной и кислотной функциями (18).



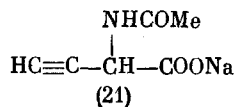
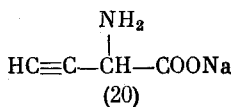
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}); \text{R}^2 = \text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}\equiv\text{CH}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{CO}_2\text{R}^5(\text{R}^5 = \text{Alk}(\text{C}_{1-4})); \text{NH}_2\text{CHR}^6\text{CO}(\text{R}^6 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n); \text{R}^4 = \text{OH}, \text{OAlk}(\text{C}_{1-8}), \text{NR}^7\text{R}^8(\text{R}^7, \text{R}^8 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{NHCHR}^9\text{CO}(\text{R}^9 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n))$



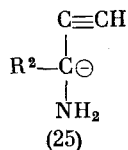
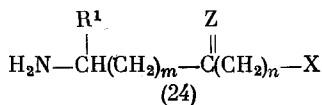
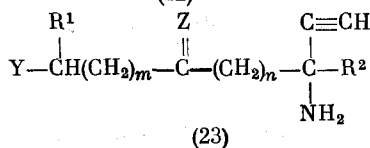
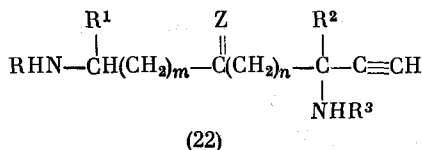
Дюга и Верни [32] в 1983 г. предложили другой подход к производным α -этинил- α -аминокислот, исходя из этилата 2-хлор-2-метил-3-пентиновой кислоты (19).



Простейшая α -этинил- α -аминокислота — 2-амино-3-бутиновая (20), которую не смогли получить авторы [10], впервые выделена Куродой и др. [33] в *L*-форме из культуральной жидкости *Streptomyces*, ее продуцируют микроорганизмы *Streptomyces catenulae*. Оказалось, что она неустойчива в водных растворах, поэтому авторы выделили и охарактеризовали ее в виде ацетильного производного (21) [34]. Это — антибиотик, проявляющий активность против грамположительных бактерий, ингибирующий аланинацетамидазу.

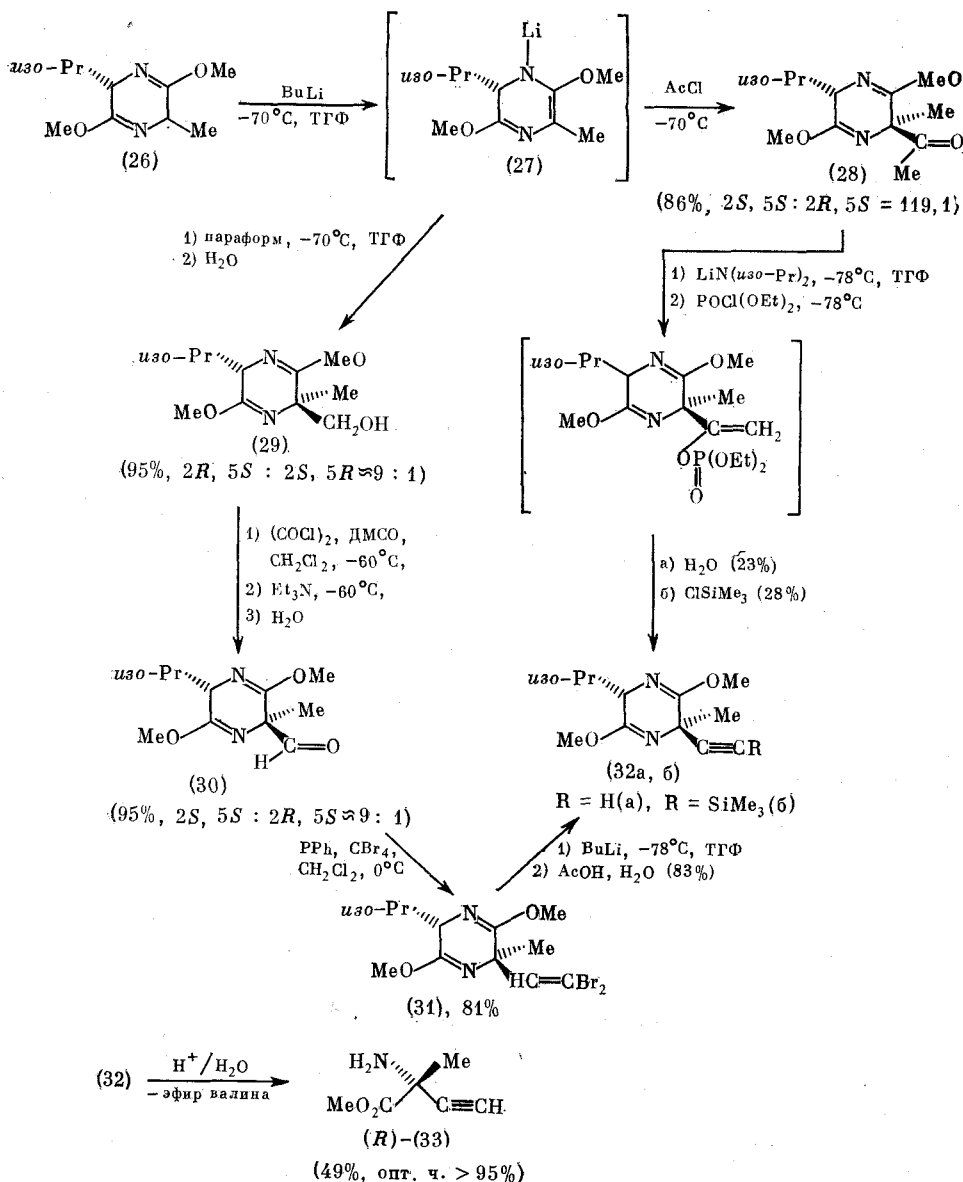


α,δ -Диамино- α -этинил- α -аминокислоты и их производные (22), инактивирующие декарбоксилазы аминокислот, предложены Герхардом и Ван Дорселаером в качестве противоопухолевых средств [35].



$\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^4\text{C} = \text{O}$ ($\text{R}^4 = \text{Alk}$, Ph , $\text{Ph}-\text{Alk}$), остаток *L*-аминокислоты, $\text{R}^1 = \text{H}$, Alk ; $m, n = 0, 1$ ($m + n = 1$); $\text{Z} = \text{O}$, CH_2 ; $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^5\text{C} = \text{O}$ ($\text{R}^5 = \text{OH}$, при $\text{R} = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{OAlk}$, NR^6R^7 , где $\text{R}^6, \text{R}^7 = \text{H}$, Alk , остаток *L*-аминокислоты); $\text{R}^3 = \text{H}$ ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$), $\text{R}^4\text{C} = \text{O}$; $\text{Y} = \text{Br}$, Cl , I , TsO , MsO ; $\text{X} = \text{Br}$, Cl , I .

Соединения (22) получали либо аминированием фталимидных производных соединений (23) гидразином или метиламином с последующей об-



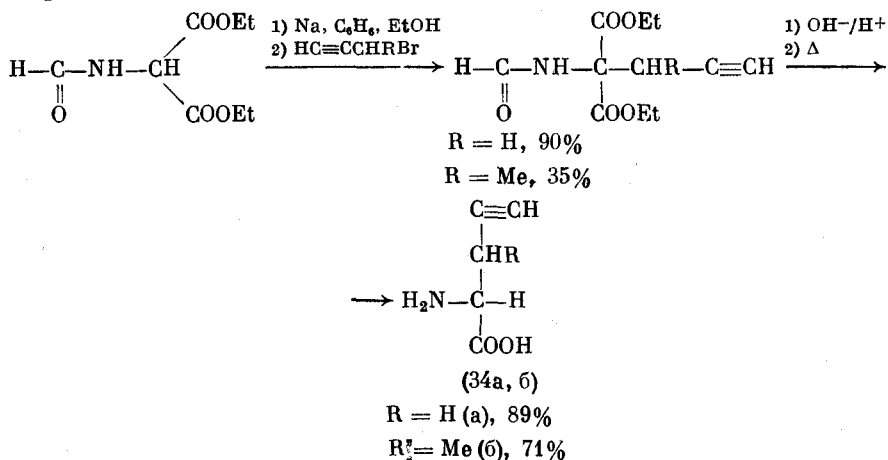
работкой сильной кислотой, либо взаимодействием аминов (24) с карба-нионом (25). При этом ацетиленовая и аминогруппы в (23)—(25) были за-щищены подходящим образом.

В 1988 г. Шолькопф с соавт., исходя из циклического бис-лактимного диэфира *L*-валина и аланина (26), двумя способами осуществили асиммет-рический синтез (*R*)- α -этинилаланина (33) — потенциального суицидного ингибитора декарбоксилазы глутаминовой кислоты [36]. Ключевой ста-дией первого пути было регио- и стереоселективное ацетилирование *N*-ли-тированного эфира (27) до 2-ацетил-2,5-дигидропиридина (28) с 99%-ным избытком (2*S*, 5*S*)-энантиомера. Соединение (28) фосфорилированием и последующим гидролизом или триметилсилилированием превращено в 2-этинилдигидропиразины (32а, б), кислотным гидролизом которых по-лучен (*R*)- α -этинилаланин (33) с общим выходом 10—12% на исходный эфир (26). По второму способу обработкой литированного бис-лактимно-

го эфира (27) параформальдегидом и последующим гидролизом получен с оптической чистотой 90%-ный спирт (29), окисленный смесью дихлорангидрида щавелевой кислоты и диметилсульфоксида до альдегида (30). Из последнего реакцией Виттига с трифенилфосфиндибромметилом получен 2-дибромэтилен-2,5-дигидропиразин (31), превращенный дегидробромированием и кислотным гидролизом в 2-этинилдигидропиразин (32а) с большим выходом, но несколько меньшей диастереоселективностью, чем в первом случае. При использовании другого энантиомера исходного бис-лактимного эфира (26) можно аналогично получить (*S*)-энантиомер α -этинилаланина.

2. α -Пропаргил- α -аминокислоты

Первым известным представителем α -пропаргильных α -аминокислот был пропаргилглицин (34а), полученный в 1949 г. Гершоном и др. из формиламидомалоната натрия при поиске активных бактерицидных средств среди аналогов глицина [37]. Позднее теми же авторами описан гомолог пропаргилглицина 2-амино-3-метилпентиновая кислота (34б) [38].



Оказалось, что обе аминокислоты (34а, б), активно ингибируют рост дрожжевых *Saccharomyces cerevisiae* и плесневых *Ercherihia coli* микроорганизмов.

В 1971 г. Скеннелом с соавт. было найдено, что *L*-пропаргилглицин может быть получен микробиологически при культивировании *Streptocetes* [39]. В результате глубоких биохимических исследований Уолшем, Абельсом, Маркоттом и др. [40—45] установлено, что ингибирование роста бактерий [41, 43] и грибов [45] пропаргилглицином обусловлено его способностью необратимо инактивировать ферменты, связанные с пиримидоксальфосфатом как коферментом — γ -цистатионазу [40, 42], цистатинин- γ -синтетазу, метионин- γ -лиазу [43], *L*-аланин-трансаминазу и др. [44], участвующие в биосинтезе или метаболизме соответствующих аминокислот, и в результате этого нарушать процессы роста и развития клеток, тканей и целых организмов. В результате изучения суицидной инактивации γ -цистатионазы из печени крыс α -пропаргилглицином, меченным изотопами ^{14}C , ^2H и ^3H , предложен механизм процесса, в соответствии с которым после связывания аминогруппы пропаргилглицина альдегидной группой кофермента одно из оснований (B_1) активного центра γ -цистатионазы, взаимодействуя поочередно с атомами водорода α - и β -углеродных атомов пропаргилглицина, катализирует изомеризацию шиффова основания и перегруппировку ацетиленового фрагмента в высокореакционноспособный ал-

$$\begin{array}{c}
 \text{HC}\equiv\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{:B}_1-\text{фермент} \\
 \quad \quad \quad +\text{NH}=\text{CH}-\text{Py}^+
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}
 \begin{array}{c}
 \text{HC}\equiv\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{H}-\text{B}_1^+-\text{фермент}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad +\text{NH}-\text{CH}=\text{Py}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{H}^+}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{HC}=\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{B}_1-\text{фермент}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad \text{H}-\text{B}_2 \quad +\text{NH}-\text{CH}=\text{Py} \\
 \quad \quad \quad \text{фермент}
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}
 \begin{array}{c}
 \text{HC}=\text{C}-\overset{\text{H}-\text{B}_1^+-\text{фермент}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{B}_2}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{фермент} \quad +\text{NH}-\text{CH}=\text{Py}
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}$$

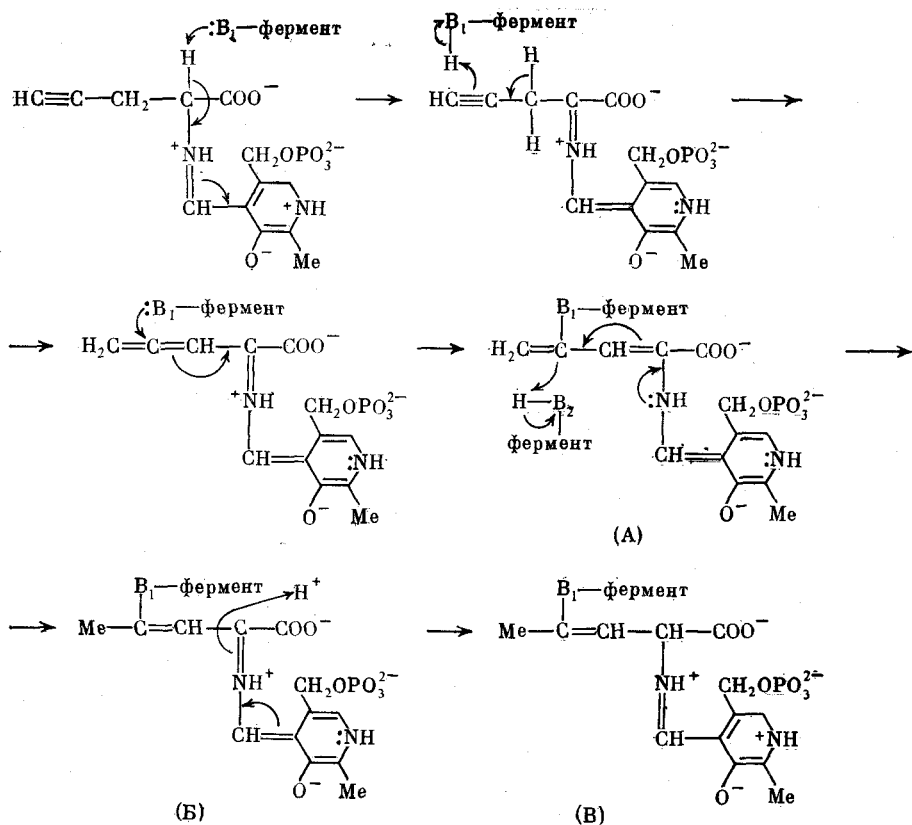
$$\begin{array}{c}
 \text{HC}=\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{B}_1-\text{фермент}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{B}_2 \quad +\text{NH}-\text{CH}=\text{Py} \\
 \quad \quad \quad \text{фермент}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{H}^+}
 \begin{array}{c}
 \text{HC}=\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{H}-\text{B}_1^+-\text{фермент}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad || \\
 \quad \quad \quad \text{H} \quad \text{B}_2 \quad \text{фермент} \quad +\text{NH}-\text{CH}=\text{Py}
 \end{array}
 \xrightarrow{\quad}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{B}_2 \quad +\text{NH}=\text{CH}-\text{Py}^+ \\
 \quad \quad \quad \text{фермент}
 \end{array}$$
Cc1c(C=O)c(COP(=O)([O-])[O-])cc([NH+])c1O

ом центре фермента.

1327

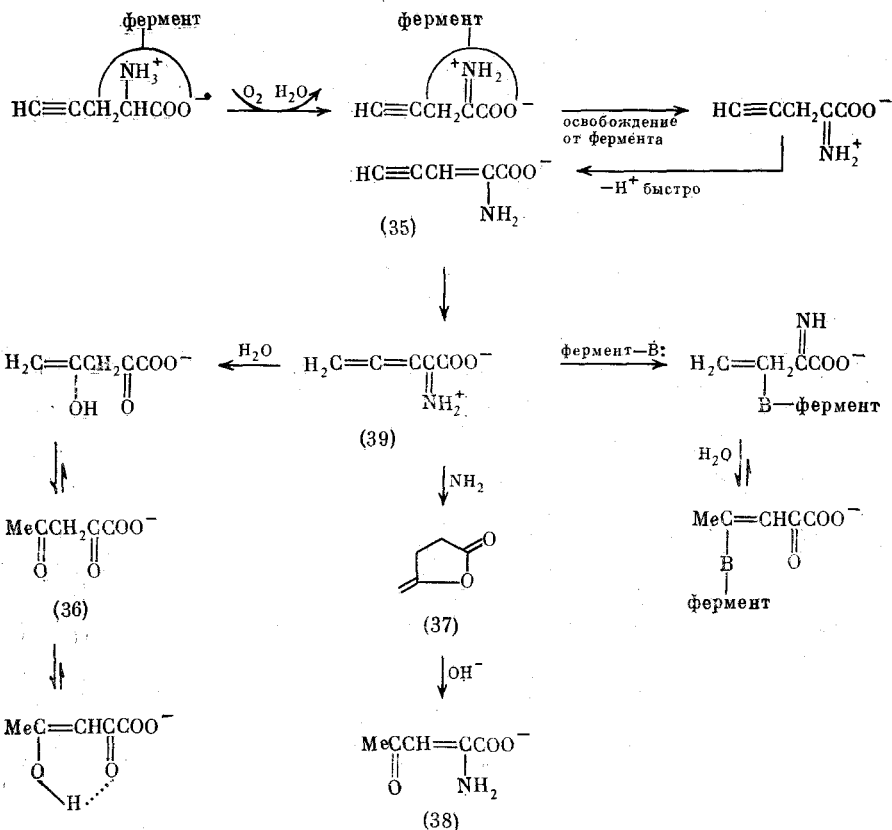
полагают изомеризацию γ , δ -двойной связи инактиватора в аддукте (А) в β , γ -двойную связь. В результате конечный аддукт имеет в основном структуру (Б) (согласно спектрам поглощения в видимой области аддукта метионин γ -лиазы с инактиватором) или (В) (в случае цистатионин γ -синтетазы).



Подробно изучалось действие *D*- и *L*-пропаргилглицина на *D*- и *L*-аминокислотные оксидазы, связанные с флавином в качестве кофермента [46—49]. Установлено, что *D*-пропаргилглицин окисляется *D*-оксидазой до 2-иминопентен-2-ин-3-оата (35), который далее превращается в ацетопируват (36) или в иминодиеновый лактон (37), последний после щелочной обработки дает 2-амино-4-оксопентен-2-оат (38).

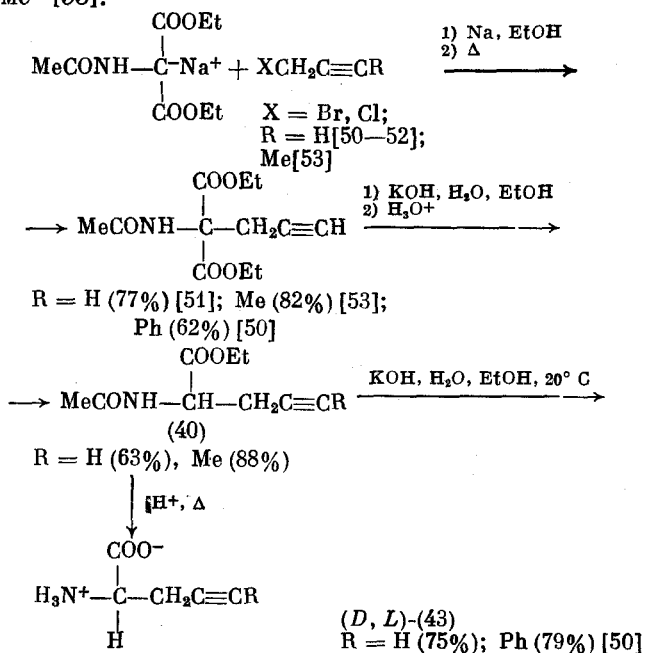
Соединения (35), (38) образуют комплексы с переносом заряда с *D*-аминокислотной оксидазой и являются нековалентными ингибиторами. Однако после окисления пропаргилглицина активность оксидазы обычными методами полностью не восстанавливается. Поэтому авторами высказано предположение, что фермент подвергается не только обратимой, но и необратимой (ковалентной) модификации в результате взаимодействия нуклеофильного остатка (В:) активного центра фермента с высокореакционноспособным метаболитом пропаргилглицина, которым может быть сопряженная аллениминиевая кислота (39).

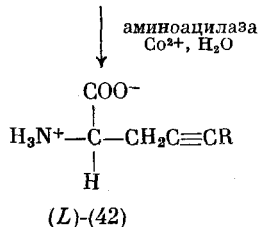
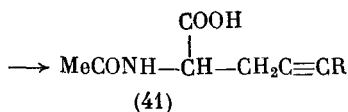
В биохимических исследованиях используется не только *L*-пропаргилглицин, полученный микробиологически [39], но и рацемический — *D,L*-пропаргилглицин, синтезированный методом Герсона, модифицированным другими авторами [50—53]. Стереоспецифическим гидролизом ацетамидной группы *D,L*-ацетамида (41) аминокислотной группой из свиных почек в присутствии ацетата или хлорида кобальта получают *L*-пропаргилгли-



В - нуклеофил активного центра фермента

пин (42). Из фильтрата выделяют этиловый эфир ацетамида аминокислоты (41) в *D*-форме [53].

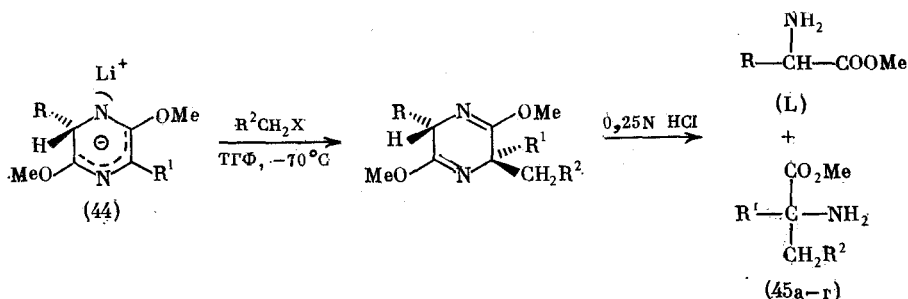




R = H (80%) [52]; Me (86%) [53]

При обычном кислотном гидролизе рацематов этиловых эфиров ацетамидов (40) соответствующие аминокислоты (43) получают в рацемической форме.

Диастереоселективным алкилированием литиированных бис-лактимных эфиров (44), с последующим гидролизом полученных интермедиатов Шолькопфом с соавт. [54—59] осуществлен асимметрический синтез метиловых эфиров (R)- α -пропаргилглицина (45a) и некоторых других β -ацетиленовых α -аминокислот (45б—г)



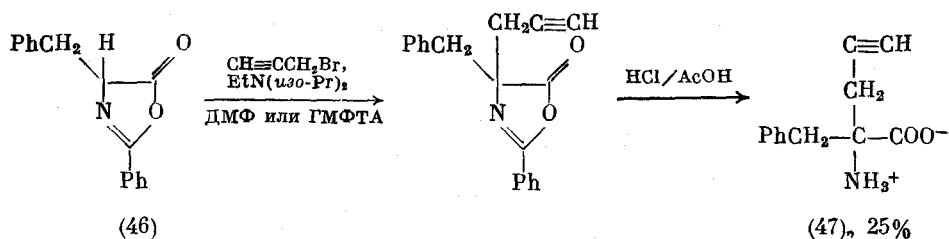
Аминоэфир (45)	R	R ¹	R ²	Выход, %	Оптическая чистота, %	Ссылка
а	<i>изо</i> -Pr	H	C \equiv CH	52	60-65	[54]
а	<i>трет</i> -Bu	H	C \equiv CH	59	95	[55-58]
б	<i>изо</i> -Pr	H	C \equiv CPh	86	95	[54-57]
в	<i>изо</i> -Pr	Me	C \equiv CH	—	95	[56-58]
г	<i>изо</i> -Pr	(CH ₂) ₂ PO(OEt) ₂	C \equiv CH	83	95	[59]

В 1984 г. авторами [60] показана возможность получения α -пропаргилглицина (34a) с хорошим выходом (68%) пропаргиллированием шиффова основания этилглицината и дифенилкетона в ацетонитриле в присутствии поташа и трибутиламонийбромид в качестве катализатора межфазного переноса.

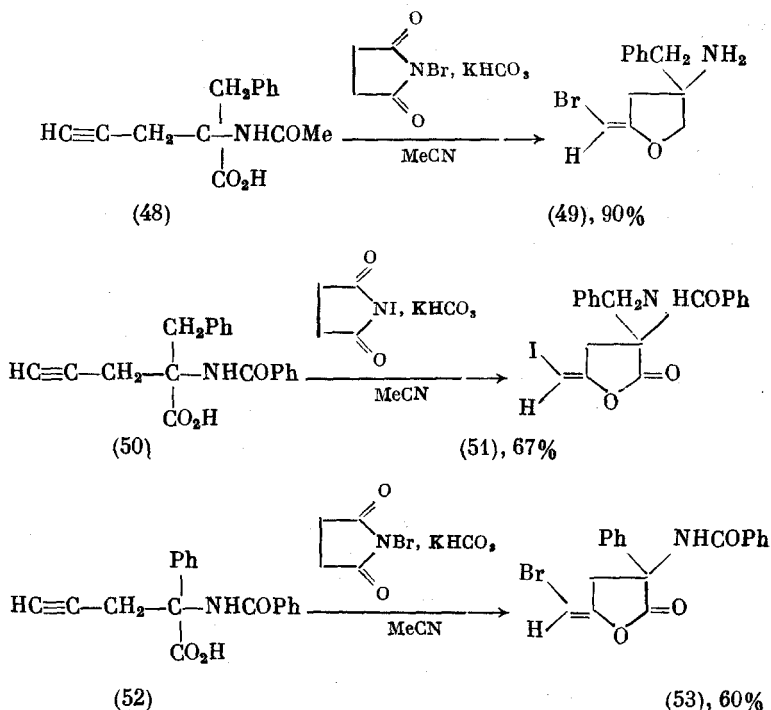
Пропаргилглицин применяется не только как суицидный ингибитор ферментов [40—44], с его помощью устанавливают химическое строение активных центров ферментов [61, 62], а также синтезируют меченные три-тетрапептиды норлейцинсодержащие пептиды [52, 53] и другие новые пептиды [63].

В работе [64] описан оригинальный синтез α -пропаргилфенилаланина (47) взаимодействием бромистого пропаргила с оксазолином (46) в при-

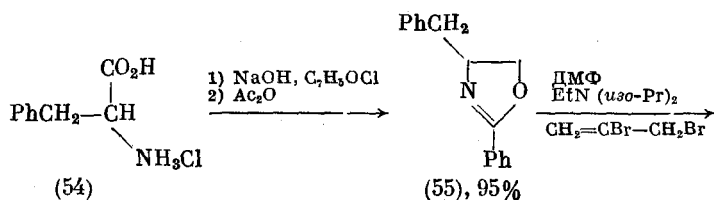
сутствии третичного амина в диметилформамиде или гексаметаноле.

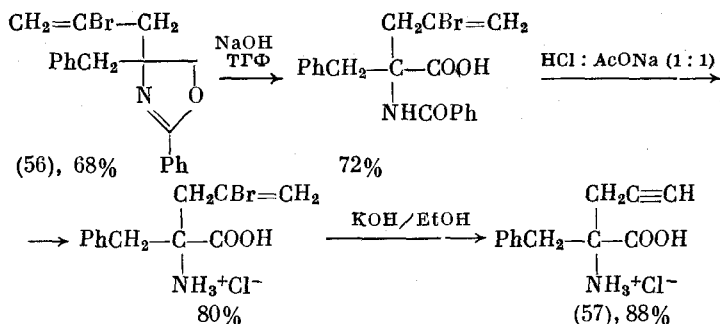


Позднее Катценеленбоген и др. использовали амиды пропаргилфенил-аланина (48), пропаргилглицина (50) и пропаргилфенилглицина (52) для синтеза пятичленных лактонов (49), (51), (53), оказавшихся ингибиторами сериновой протеазы [65].

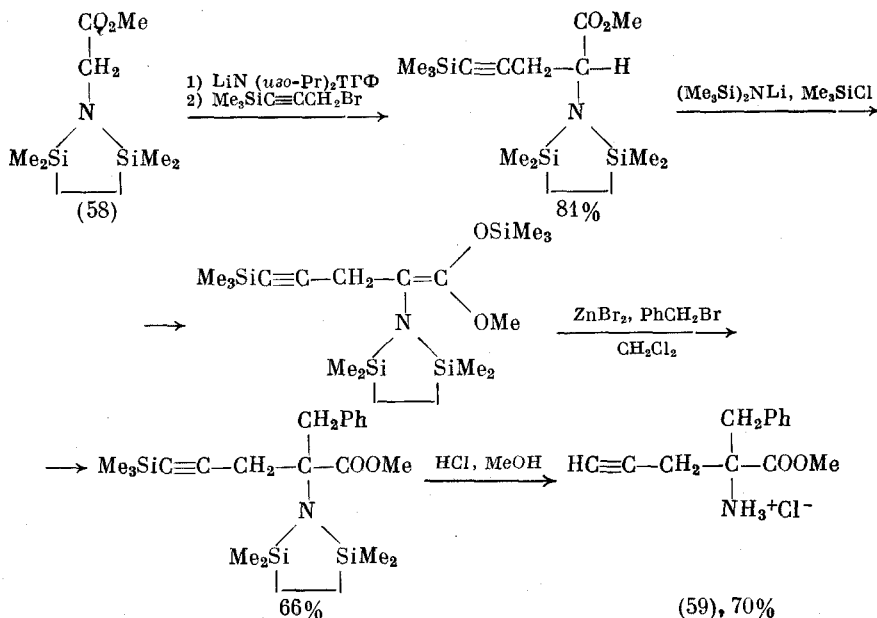


Синтез пропаргилфенилаланина (57) авторы осуществили тремя путями. На схеме представлен способ, в котором в качестве пропаргильного синтона использована 2-бром-2-пропенильная группа, введенная в 2-бензил-оксазолон (55), полученный взаимодействием гидрохлорида фенилаланина (54) с хлористым бензоилом. После 3-ступенчатого гидролиза алкилированного оксазолона (56) в разных средах с общим выходом 33% (в расчете на фенилаланин (54)) выделен гидрохлорид пропаргилфенилаланина (57).

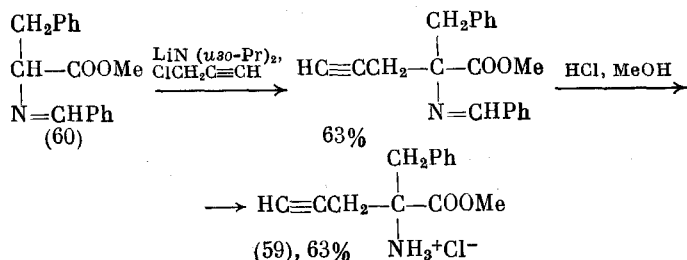




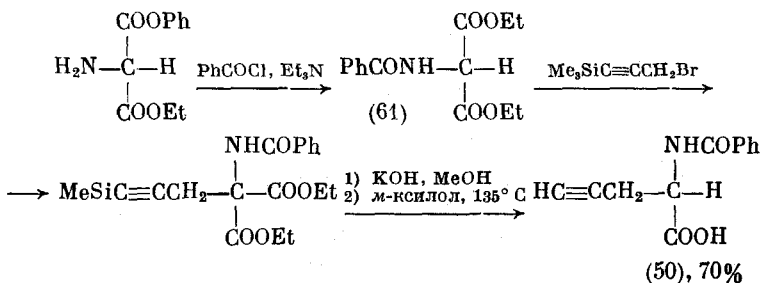
Альтернативные подходы к пропаргилфенилаланину (57) включают селективное алкилирование защищенных подходящим образом производных α -аминокислот (58) и (60). По первому пути аддукт метилглицината с 1,1,4,4-тетраметилдихлорсилилэтиленом (58) сначала алкилируют 1-бром-3-триметилсилил-2-пропином в присутствии диизопропиламида лития, а затем бензилируют по Фриделю-Крафтсу и после кислотного гидролиза выделяют гидрохлорид метилата пропаргилфенилаланина. Общий выход — 37%.



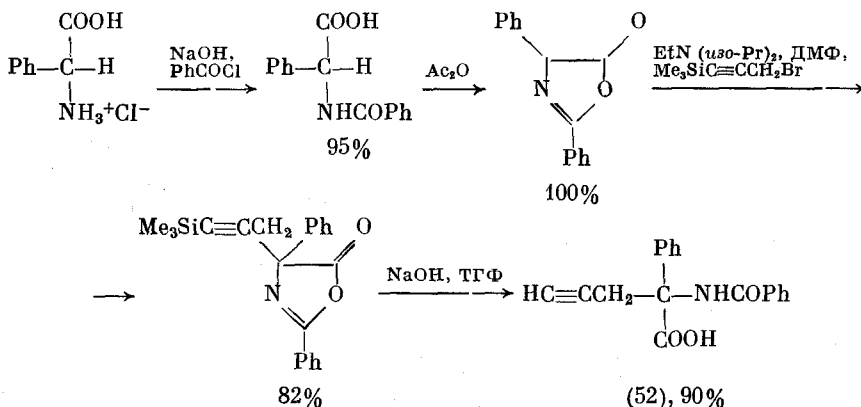
По второму пути бензилиденими метилата фенилаланина (60) после обработки диизопропиламидом лития при -78°C алкилируют 1-хлор-2-пропином. После удаления защитной бензилиденовой группы кислотным гидролизом выделяют гидрохлорид метилата пропаргилфенилаланина (59), общий выход которого составляет 38%.



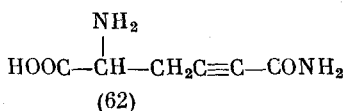
Для синтеза бензамида пропаргилглицина (50) авторы [65] использовали метод Герсона, т. е. алкилировали 1-бром-3-триметилсилил-2-пропином бензамид диэтилата малоновой кислоты (61):



Бензамид пропаргилфенилглицина (52) синтезирован с применением описанных выше методов по схеме:

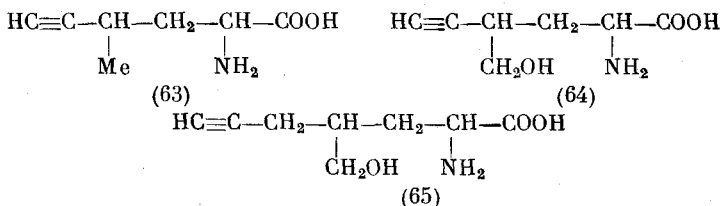


Карбомильное производное пропаргилглицина — 2-амино-5-карбомил-4-пентеновая кислота (62) выделена японскими биохимиками из культуральной жидкости бактерий *Streptomyces*, способных продуцировать этот антибиотик [66].



3. γ-Этильные α-аминокислоты

Сведений о γ-этильных α-аминокислотах немного. В работе [67] описано выделение двух γ- и одной δ-этильных α-аминокислот (63)—(65) из семян растений *Euphoria longan*

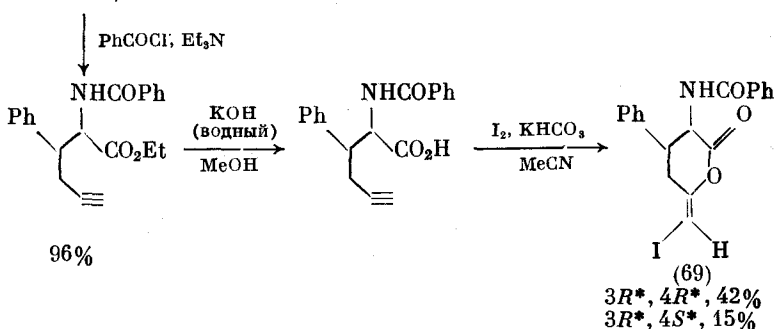


Позднее экстракцией культуры *Basidiomycetes* (например, *Amanita Pseudoporphyria*) выделено несколько ацетиленсодержащих аминокислот (66) [68].



CCOC(=O)[C@H](C#C)[C@H](NCC)Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{KOH (водный)}}$
OC(=O)[C@H](C#C)[C@H](NCC)Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{MeCN}]{\text{NIS, KHCO}_3}$
O=C1C(=O)C(=C[C@H](NCC)C1)C#C

82% 84% (68%)
 3*R**, 4*R**, 52%
 3*R**, 4*S**, 40%

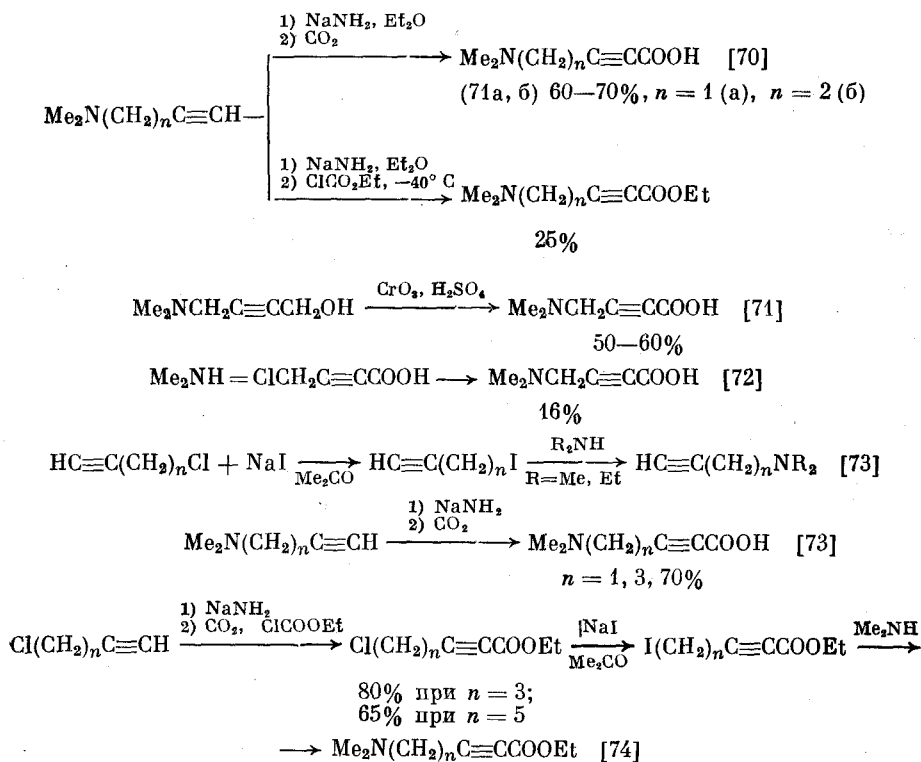


Этилат γ -этиновой α -аминокислоты (67) синтезировали из замещенного эфира малоновой кислоты (70) последовательным алкилированием и декарбоксилированием (путь А), либо модифицированной перегруппировкой Куртиса (путь В) [69].

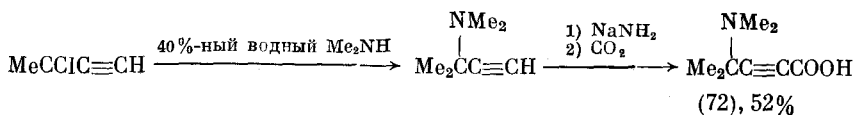
III. γ -АМИНОКИСЛОТЫ

1. α -Ацетиленовые γ -аминокислоты и их производные

Первые синтезы α -ацетиленовых γ , δ , ε -аминокислот относятся к концу 50-х гг., когда Оломуки и Маршак [70—74] предложили несколько способов получения 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты (71а), ее гомологов и сложных эфиров, не затрагивая вопроса об их возможной биологической активности.

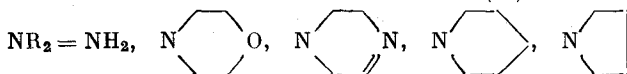
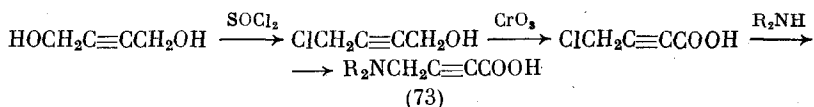


Позднее авторы [75], изучая синтез и превращения некоторых α -ацетиленовых третичных аминов, получили 4,4-диметил-4-диметиламинобутин-2-овую кислоту (72).



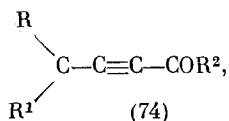
Впервые к биологической активности α -ацетиленовых γ -аминокислот обратились Берт и Джонстон в 1972 г. [76]. Они синтезировали 4-аминотетроловую кислоту (73) и некоторые ее производные в качестве простых конформационно-напряженных аналогов нейромедиатора — γ -аминобутиновой кислоты (ГАМК) для установления корреляции между структурой

и активностью γ -аминокислот.



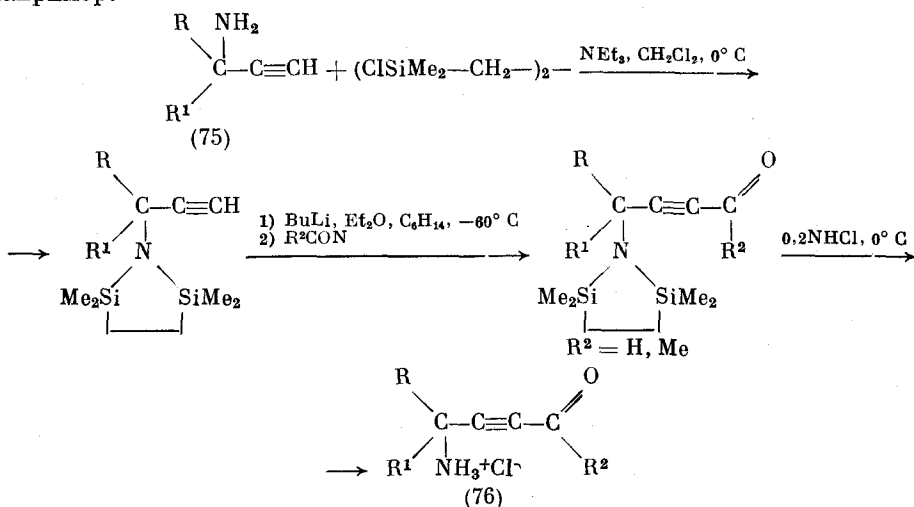
Все синтезированные γ -аминокислоты (73) оказались ингибиторами возбуждения центральных нейронов, но более слабыми, чем ГАМК.

В середине 80-х гг. аминокетилкарбонильные соединения (74), среди которых были и амиды замещенных по γ -углеродному атому аналогов γ -аминобутиновой кислоты, предложены [77] для терапевтического лечения алкоголизма.



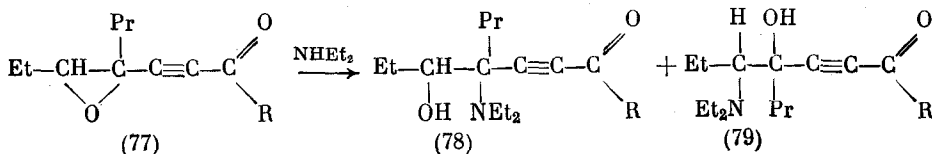
R и R^1 — углеводородный или гетероатомный углеводородный радикал, $\text{R} + \text{R}^1$ — циклоалкиленовый или гетероциклоалкиленовый радикал, $\text{R}^2 = \text{H}$, Alk , NH_2 .

Их синтезировали из ацетиленовых аминов (75), заменяя ацетиленовый водород на альдегидную, карбонильную или амидную функцию после предварительной защиты аминогруппы. Последующий кислотный гидролиз в мягких условиях приводил к гидрохлоридам (76) соединений (74), например:



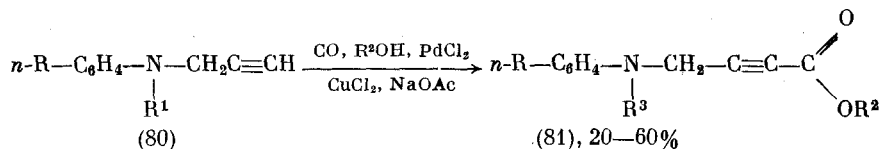
Некоторые из гидрохлоридов (76) проявляют противоопухолевые свойства [77].

Аминированием производных эпоксиацетиленовых кислот (77) в 1985 г. синтезированы [78] некоторые эфиры и амиды α -ацетиленовых оксиаминокислот (78), (79), биологическая активность которых не изучалась.



$\text{R} = \text{OMe}$, NEt_2

Недавно нами было показано, что для синтеза N-замещенных эфиров α -ацетиленовых γ -аминокислот (81) с достаточным для препаративных целей выходом можно использовать окислительное алкоксикарбонилирование ацетиленовых аминов (80) окисью углерода в спиртах при гомогенном катализе хлористым палладием [79, 80].



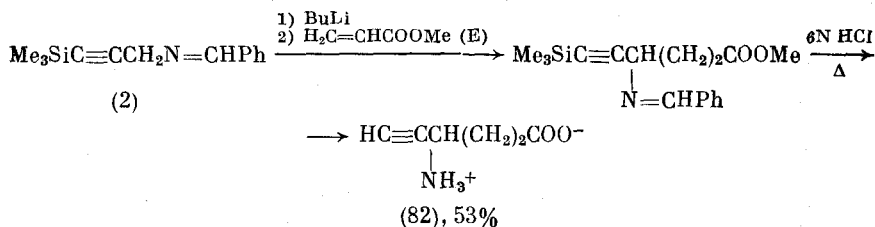
R = H, Cl; R² = Me, Et; R³ = Me, CH₂C≡CCOOMe.

Аминоэфиры (81) проявляют слабое противогрибковое и антистафилококковое действие.

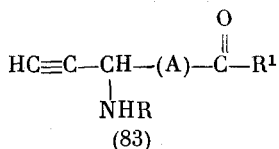
2. γ -Этинические γ -аминокислоты

γ -Этинические аналоги ГАМК привлекли внимание исследователей потому, что оказались активными ингибиторами трансаминазы α -кетоглутарата ГАМК из мозга млекопитающих. Поэтому они чрезвычайно перспективны для применения в терапии в качестве психотропных средств. Меткальфом и Юнгом [81, 82] предложен возможный механизм их действия, подобный описанным выше для других необратимых ингибиторов ферментов, содержащих ацетиленовую функцию [40, 42, 43].

Первый представитель этого класса аминокислот — 4-аминогексин-5-овую кислоту (82) получили, алкилируя защищенный альдимин (2), использованный позднее для синтеза α -этинильных α -аминокислот [9, 10].

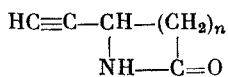


При варьировании электрофильных агентов (E) авторами [83—86] получена большая группа γ -аминокислот (83) и их лактамов (84) в рацемической и энантиомерно индивидуальных формах. Некоторые из этих соединений показали хороший эффект при лечении функциональных расстройств нервной системы, вызванных паркинсонизмом, хореей, эпилепсией, алкогольным синдромом, психозами, связанными с шизофренией, маниакальной депрессией и гиперкинезией. Другие соединения обладали гипотермическим, миорелаксantным, холинэргическим, антибактериальным, антиконвульсивным, анальгетическим, седативным и транквилизирующим действием.



R = Alk, C(O)Alk(C₁₋₄), OC(O)Alk(C₁₋₄), C(O)CHR², R² = H, Alk(C₁₋₄), CH₂Ph,

CH₂C₆H₄OH-n;



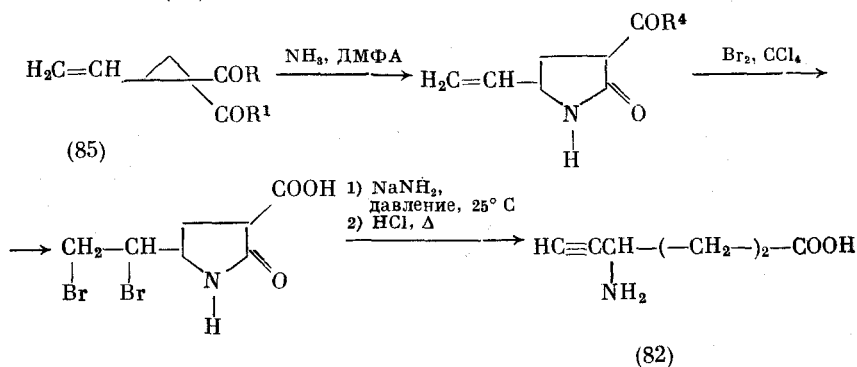
(84) $n = 2, 3$

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-8}), \text{NR}^3\text{H}, \text{R}^3 = \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{NHCHCOOH}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{CH}_2\text{Ph},$

$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}-n; \text{A} = -\text{CH}-, \text{R}^5 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{Ph}, o-, m-, p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^6, \text{R}^6 = \text{Hal},$

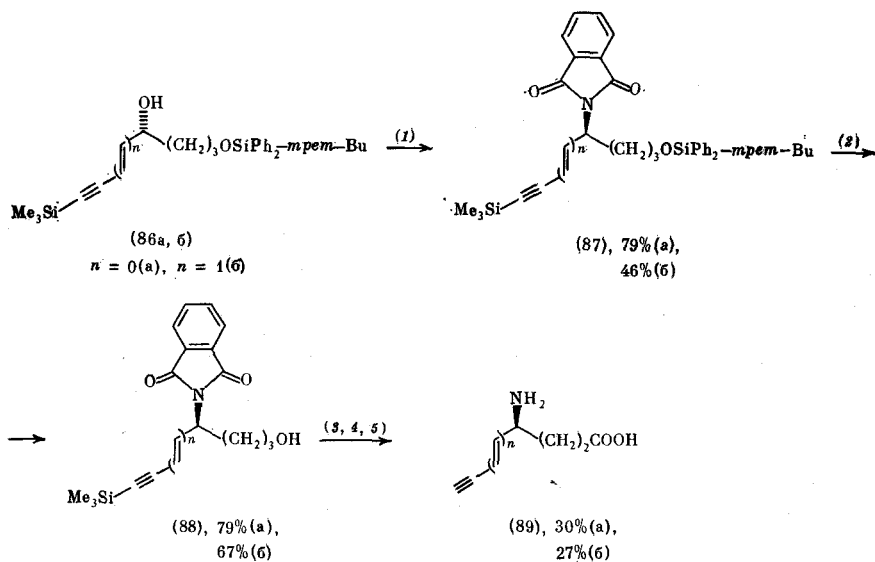
$\text{OAlk}(\text{C}_{1-4}), \text{Alk}(\text{C}_{1-4}).$

Для синтеза 4-аминогексин-5-овой кислоты (82) авторы [87] предложили другой путь — из производных 2-винилциклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (85).



$\text{R}, \text{R}^1 = \text{OAlk}(\text{C}_{1-4}), \text{R} + \text{R}^1 = \begin{array}{c} -\text{O} \quad \text{R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{O} \quad \text{R}^3 \end{array}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alk}(\text{C}_{1-4}), \text{R}^4 = \text{OH}, \text{NH}_2,$

$\text{O}-\text{Bu}-m\text{pem}.$



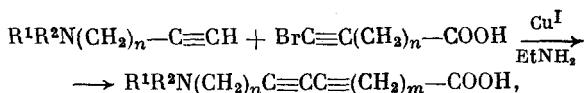
- (1) Ph_3P фталлимид, диэтилазодикарбоксилат, ТГФ, комнатная температура, 19 ч;
- (2) HF -пиридин (3 экв.), ТГФ, комнатная температура, 19 ч;
- (3) $(\text{COCl})_2$, ДМСО, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , затем реагент Джонса (2 экв.);
- (4) $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , кипячение, 10 мин.;
- (5) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ТГФ, -10°C , 20 мин.

В 1989 г. осуществлен [88] энантиоселективный синтез (*S*)- γ -ацетилен- γ -аминомасляной кислоты (89а) и ее винилога — (*S*)-*транс*- γ -бутенинил- γ -аминомасляной кислоты (89б) с $> 95\%$ -ной энантиомерной чистотой фталымидным замещением гомохиральных спиртов (86а, б) с последующим десилилированием имидов (87а, б), окислением имидоспиртов (88а, б) и удалением защитных — фталымидной и триметилсилильной групп.

IV. РАЗНЫЕ МОНО- И ПОЛИАЦЕТИЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Кроме приведенных выше сведений о синтезе и биологических свойствах α - и γ -аминокислот в литературе имеются разрозненные данные о получении некоторых других ацетиленовых и полиацетиленовых аминокислот.

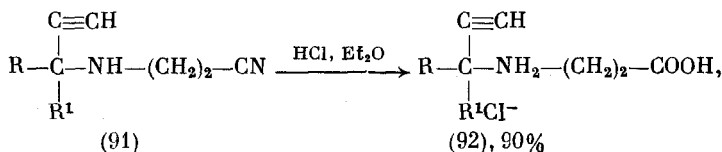
Взаимодействием ацетиленовых аминов или амидов с галогенацетиленовыми кислотами авторами [89] синтезированы диацетиленовые аминокислоты (90).



$R^1 = H, Me, CONH_2$; $R^2 = H, Me$; $n = 1-6$; $m = 2, 4$.

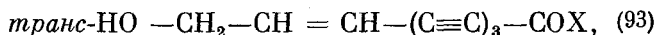
При проведении этой реакции с первичными аминами аминогруппу сначала защищали формилированием, а после получения формильных производных (90), $R^1 = HCO$, $R^2 = H$, деформилировали едким натром до соответствующих аминокислот (90), $R^1 = R^2 = H$ [89].

Кислотным гидролизом нитрилов *N*-алкилиламинокислот (91) получены [90] с выходом 90% соответствующие аминокислоты (92).



$R = R^1 = Me, Et$; $R = Me, R^1 = Et$.

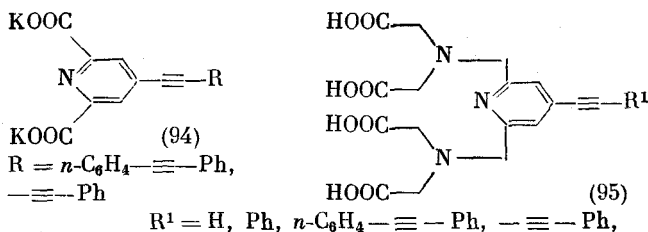
Из культур грибов *Fayodia bisphaerigera* авторами [91] были выделены полиацетиленовые аминокислоты (93), структура которых достоверно установлена комплексом физико-химических исследований и встречным синтезом.

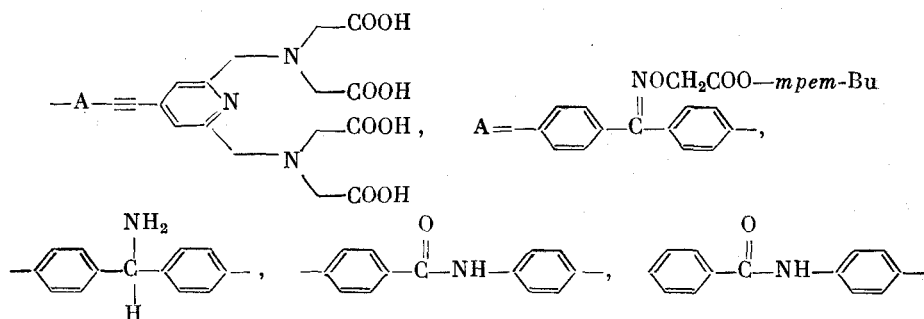


$X = OMe, NHCHRCOOMe, R = H, Me$.

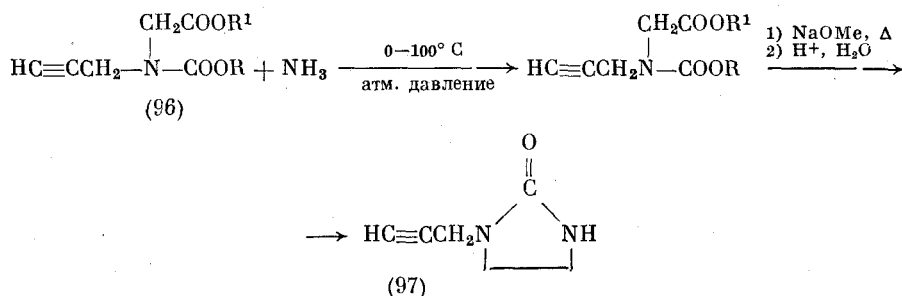
В последние годы аминокислотные производные, содержащие в структуре молекулы ацетиленовый фрагмент, привлекают внимание исследователей как комплексообразователи и как синтоны для получения новых соединений с интересными и полезными свойствами.

Такало и Ханнинен с соавт. [92—94] многостадийным синтезом получили ряд полисопряженных производных этинилированных пиридинкарбоновых (94) и пиридинаминокислот (95) с целью изучения спектральных свойств их металлических комплексов.



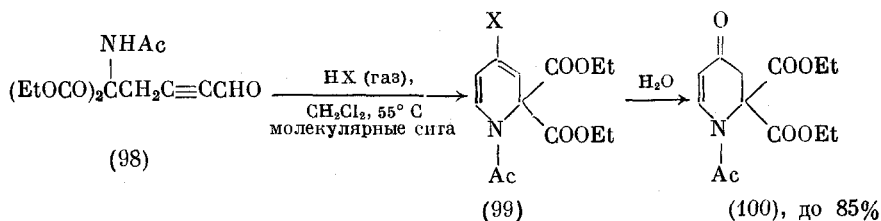


Алкиловые эфиры N-пропаргил-N-алкоксикарбонилглицина (96) использованы [95] для получения с высоким выходом 1-пропаргил-2,4-диоксоимидазолидина (97) — полупродукта синтеза инсектицидов и акарицидов пиретроидного типа



R, R¹ = Alk(C₁₋₄)

Авторами [96] найдено, что производные пропаргилацетиламиномалонной кислоты (98) легко циклизуются с образованием дигидропиридинов (99), гидролизующихся далее до тригидропиридонов (100). Как известно, дигидропиридины широко применяются в фармакологии и в биохимических исследованиях.



X = Cl, Br

Приведенный обзор сведений, имеющих в литературе об аминокислотах разнообразного строения, содержащих в молекуле ацетиленовый фрагмент, полученных как химическими, так и микробиологическими методами, свидетельствует о широких возможностях использования этих соединений в качестве биологически активных средств, специфическое физиологическое действие которых обусловлено в основном их способностью необратимо модифицировать активные центры некоторых ферментов, нарушая цепочку биохимических превращений жизненно важных аминокислот. Ацетиленовые аминокислоты используются также в качестве синтонов для получения разнообразных соединений, обладающих практически полезными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seiler N., Jung M. J., Koch-Weser J. Enzyme-Activated Irreversible Inhibitors. Amsterdam: Elsevier / North Holland Biochemical Press, 1978.
2. Rando R. R. // Acc. Chem. Res. 1975. V. 8. N 8. P. 281.
3. Abeles R. H., Maycock A. L. // Ibid. 1976. V. 9. № 9. P. 313.
4. Rando R. R. // Science. 1974. V. 185. N 4148. P. 320.
5. Walsh C. // Ann. Rev. Biochem. 1978. V. 47. P. 881.
6. Kalir A., Sabbagh A., Yodim M. B. H. // Brit. J. Pharmacol. 1981. V. 73. N 1. P. 55.
7. Rando R. R. // Methods in Enzymology. New York; San Francisco; London: Academic press, 1977. V. 46. P. 158.
8. Endo K., Helmkamp G. M., Bloch K. // J. Biol. Chem. 1970. V. 245. N 17. P. 4293.
9. Taub D., Patchett A. A. // Tetrahedron Lett. 1977. N 32. P. 2745.
10. Metcalf B. W., Jung K. // Ibid. 1977. N 41. P. 3689.
11. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 868586 Бельгия // С. А. 1979. V. 90. P. 204494.
12. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-47703 Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 14(II).
13. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2400012 Франция.
14. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001057 Великобритания.
15. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4182891 США.
16. Metcalf B. W. et al. // Jpn. Kokai Tokkyo Koko. 1980. N 19. P. 283. // С. А. 1980. V. 93. 168599.
17. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 2001059. Великобритания.
18. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 868591 Бельгия // С. А. 1979.
19. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 4323704 США // РЖХим. 1983. 207 II.
20. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 868589 Бельгия // С. А. 1979. V. 90. P. 204494. 168983.
21. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 858596 Бельгия / С. А. 1979. V. 90. P. 204493.
22. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001060 Великобритания.
23. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-34145. Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 10(II).
24. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-38345. Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 11.
25. Casara P. J., Metcalf B. W. // Tetrahedron Lett. 1978. № 18. P. 1581.
26. Metcalf B. W., Casara P. J. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979. № 3. P. 119.
27. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4133964 США // РЖХим. 1979. 19018П.
28. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4140586 США // С. А. 1980. V. 93. P. 114977.
29. Casara P. J., Jung M., Metcalf B. W. Пат. 4260823 США // РЖХим. 1982. 108П.
30. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4103089 США // С. А. 1979. V. 93. P. 152611.
31. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001056. Великобритания.
32. Dugat D., Verry M. // Compt. rend. 1983. Ser. 2. T. 296. № 1. P. 57.
33. Kuroda Y., Okuhara M., Goto T. et al. // J. Antibiotics. 1980. V. 33. № 2. P. 125.
34. Kuroda Y., Okuhara M., Goto T. et al. // Ibid. 1980. V. 33. № 2. P. 132.
35. Gerhard F., Van Dorsselaer V. Заявка 2104887. Великобритания // РЖХим. 1983. 23013П.
36. Schölkopf U., Westphalen K. O., Sroder J., Horn K. // Lieb. Ann. 1988. № 8. P. 781.
37. Gershon H., Meek J. S., Dittmer K. // J. Amer. Chem. Soc. 1949. V. 71. № 10. P. 3573.
38. Gershon H., Shapira J., Meek J. S., Dittmer K. // Ibid. 1954. V. 76. № 13. P. 3484.
39. Scannel D. L., Preiss D. L., Denny T. C. et al. // J. Antibiotics. 1971. V. 24. P. 239.
40. Abeles R. H., Walsh C. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 18. P. 6124.
41. Marcotte P., Walsh C. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. V. 62. № 3. P. 677.
42. Washtien W., Abeles R. H. // Biochemistry. 1977. V. 16. № 11. P. 2485.
43. Johnston M., Jankowski D., Marcotte P. et al. // Ibid. 1979. V. 18. S. 21. P. 4690.
44. Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem. 1980. V. 255. № 8. P. 3487.
45. Piotrowska M., Paszeuski A. // J. Gen. Microbiology. 1986. V. 132. P. 2753.
46. Horiike K., Nishina Y., Miyake Y., Yamamoto T. // J. Biochem. 1975. V. 78. № 1. P. 57.
47. Marcotte P., Walsh Ch. // Biochemistry. 1976. V. 15. № 14. P. 3070.
48. Marcotte P., Walsh Ch. // Ibid. 1978. V. 17. № 14. P. 2864.
49. Marcotte P., Walsh Ch. // Ibid. 1978. V. 17. № 26. P. 5613.
50. Schlögl K. // Monatsh. Chem. 1958. B. 89. № 3. S. 377.
51. Jansen A. C. A., Weustink R. J. M., Kerling K. E. J., Havinga E. // Rectrav. chim. 1969. V. 88. № 8. P. 819.
52. Leukart O., Cavizel M., Eberle A. et al. // Helv. chim. acta. 1976. V. 59. № 6. P. 2181.
53. Sasaki N. A., Morgat J. L., Potier P. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. № 4. P. 360.

54. Schöllkopf U., Groth U., Deng C. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981. V. 20. № 9. P. 798.
55. Schöllkopf U., Neubauer H.-J. // *Synthesis*. 1982. P. 861.
56. Schöllkopf U. // *Pure and Appl. Chem.* 1983. V. 55. № 11. P. 1799.
57. Schöllkopf U. // *Tetrahedron*. 1983. V. 39. № 12. P. 2085.
58. Schöllkopf U. // *Natural Products Chemistry*. 1984 / Ed. R. I. Zalewski and J. J. Skolik. Amsterdam: Elsevier, 1985. P. 185.
59. Schöllkopf U., Busse U., Lonsky R., Henrichs R. // *Liebigs. Ann. Chem.* 1986. S. 2150.
60. O'Donnell M. J., Wojcicchowski K., Ghosez L. et al. // *Synthesis*. 1984. № 4. P. 313.
61. Tanase S., Morino Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1976. V. 68. № 4. P. 1301.
62. Yoshihiro M., Kiyoshi F., Kyoko M. et al. // *Flavins and Flavoproteins*. 1987. Proc. 9th Int. Symp. Atlanta. GA, June 7—9. 1987. Berlin; New York, 1987. P. 501.
63. Perreault D. J. Заявка 2594832 Франция // РЖХим. 1989. 80166П.
64. Kübel B., Gruber P., Hermans R., Steglich W. // *Chem. Ber.* 1979. B. 112. S. 128.
65. Sofia M. J., Chakravarty P. K., Katzenellenbogen J. A. // *J. Org. Chem.* 1983. V. 48. № 19. P. 3318.
66. Заявка 62-57179 Япония.
67. Sung May Lin, Fowden L., Millington D. S., Sheppard R. C. // *Phytochemistry*. 1969. V. 8. № 7. P. 1227.
68. Харуюки Огуси. Пат. 54-40638 Япония // РЖХим. 1980. 24010П.
69. Sofia M. J., Katzenellenbogen J. A. // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 13. P. 2331.
70. Olomucki M., Marszak I. // *Compt. rend.* 1956. T. 252. P. 1338.
71. Olomucki M., Marszak I. // *Ibid.* 1958. T. 246. P. 1714.
72. Olomucki M., Marszak I. // *Bull. Soc. chim. France*. 1959. P. 315.
73. Olomucki M. // *Ann. chim.* 1960. V. 5. P. 845.
74. Olomucki M. // *Bull. Soc. chim. France*. 1963. № 10. P. 2067.
75. Hennion G. F., Perrino A. C. // *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. № 4. P. 1073.
76. Bert P. M., Johnston G. A. R. // *Austral. J. Chem.* 1972. V. 25. № 6. P. 1359.
77. Doutheau A., Gore J., Quash G. Заявка 2550189 Франция // РЖХим. 1985. 21010П.
78. Ларионов В. Г., Дрюк В. Г., Глушко Л. П. и др. Гидролиз и аминирование эфиров и амидов эпоксиацетиленовых кислот. Черкассы, 1985. 8 с.— Деп. в НИИ-ТЭХИМ 09.07.84, № 715 хп-Д 84.
79. Абдулганеева С. А., Ержанов К. Б. // *Журн. орган. химии*. 1988. Т. 24. № 8. С. 1172.
80. Абдулганеева С. А., Ержанов К. Б. // Новые методы и реагенты в тонком органическом синтезе. V Всесоюз. симпоз. по органическому синтезу. М.: Наука, 1988. С. 32.
81. Metcalf B. W., Casara P. // *Tetrahedron Lett.* 1975. № 38. P. 3337.
82. Jung M. J., Metcalf B. W. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1975. V. 67. № 1. P. 301.
83. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 3959356 США // С. А. 1976. V. 85. P. 142651.
84. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4041041 США // РЖХим. 1978. 708П.
85. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 1467138 Великобритания.
86. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2607592 ФРГ.
87. Gittos M. W., Letertre G. J. Пат. 4178463 США // РЖХим. 1980. 1108П.
88. Tabor A. B., Holmes A. B., Baker R. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989. № 15. P. 1025.
89. Dumont J. L., Meige A., Chodkiewicz W., Cadot P. // *Compt. rend.* 1965. T. 260. № 1. P. 215.
90. Фаворская И. А., Авербург-Кононова К. А. // *Журн. орган. химии*. 1965. Т. 1. С. 610.
91. Ahmed M., Jarrah M. Y., Jones E. R. H. // *J. Chem. Res. Synop.* 1981. № 19. S. 262.
92. Takalo H., Pasanen P., Kankare J. // *Acta Chem. Scand. Ser. B*. 1988. V. 42. № 6. P. 373.
93. Hänninen E., Takalo H., Kankare J. // *Ibid.* 1988. V. 42. № 9. P. 614.
94. Takalo H., Hänninen E., Kankare J. // *Ibid.* V. 42. № 10. P. 662.
95. Kohsaka H., Oue Y. Заявка 0285270 Япония.
96. Roduit J.-P., Wyler H. // *Helv. chim. acta*. 1985. V. 68. № 2. P. 403.

Институт химических наук АН КазССР, Алма-Ата