

УДК 547.484.2

© 1991 г.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Кухарь В. П., Соломонок В. А.

В обзоре систематизированы данные о методах синтеза фторзамещенных аналогов природных алифатических аминокислот. Повышенный интерес к этому типу аминокислот обусловлен широким спектром их биологической активности, а также возможностью их применения для решения теоретических и практических задач медицины, биохимии, энзимологии, биотехнологии и ряда других родственных научных направлений. Особое внимание в обзоре уделено препаративным методам синтеза фторсодержащих алифатических аминокислот, а также способам получения этих соединений в оптически чистой форме.

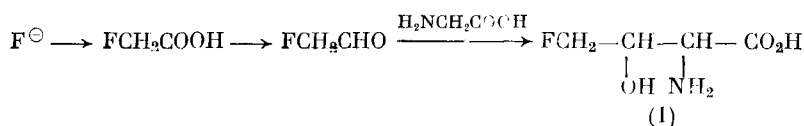
Библиография — 120 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1680
II. Получение фторсодержащих аминокислот с помощью классических методов синтеза аминокислот	1682
III. Применение методов фторорганической химии в синтезе фторсодержащих аминокислот	1699
IV. Специальные методы получения фторсодержащих аминокислот	1703

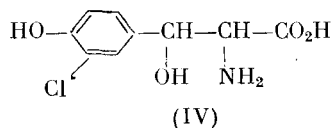
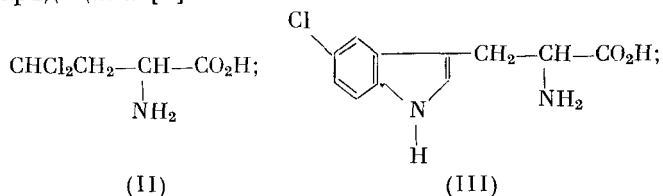
I. ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени фторсодержащие аминокислоты (ФАК) являлись единственным типом галогензамещенных аминокислот (АК), не имеющих своих представителей в мире живого. Лишь в 1986 г. группой японских исследователей [1] описан первый пример биосинтеза ФАК — 4-фтортреопина (I) микроорганизмом *Streptomyces cattleya*. Авторы полагают, что (I) является вторичным метаболитом монофторуксусной кислоты и образуется по следующей схеме:



В отличие от ФАК, их ближайшие аналоги в ряду галогензамещенных АК — хлорсодержащие АК — довольно широко представлены среди природных продуктов [2]. Биологическая активность хлорзамещенных АК весьма специфична. Многие из них являются антибиотиками или входят в состав природных пептидных и гликопептидных антибиотиков. В качестве примеров можно привести арментомизин (II), выделенный из *Streptomyces armentosus* [3], 5-хлортриптофан (III), обнаруженный в антибиотике лонгикатенамине [4] и β-(3-хлор-4-гидроксифенил)серин (IV), являющийся структурным фрагментом антибиотиков актаплатина [5], ванкоми-

цина [6] и аридицина [7].



Все это явилось стимулом для широких исследований других галогенсодержащих АК.

Наиболее интересные результаты в области галогенсодержащих АК получены при использовании для модификации АК атомов фтора, что обусловлено рядом особенностей этого элемента по сравнению с другими галогенами. Так, атом фтора является самым малым по размеру атомом после водорода, что позволяет ФАК включаться в метаболизм природных АК (эффект маскировки) [8, 9]. С другой стороны, атом фтора обладает наибольшей электроотрицательностью (4,0) среди всех элементов периодической системы, что проявляется в изменении поляризации и увеличении прочности связи C—F (451—485 кДж/моль) по сравнению со связью C—H (410 кДж/моль). Вследствие этого ФАК, ошибочно включенные организмы в обменные процессы, во многих случаях могут тормозить или прерывать различные стадии метаболизма (эффект блокировки). Еще одним следствием введения атомов фтора в молекулы АК является изменение кислотно-основных свойств их функциональных групп, а также существенное увеличение липофильности этих соединений, особенно ярко выраженное в случае введения перфторированных группировок. Проявление указанных факторов в различных биохимических процессах с участием ФАК приводит к появлению у них широкого спектра биологической активности. Наиболее важные аспекты биологического действия ФАК, такие, как суицидное ингибирование ферментов, канцеростатическая, бактерицидная и противовирусная активность, обобщены в работах [10—17].

Кроме того, ФАК открыли перспективу успешного применения спектроскопии ЯМР ^{19}F для исследования конформаций содержащих их белков, взаимодействия АК с рецепторами, изучения механизмов ферментатических реакций [18, 19], а также новые направления в биотехнологии при селекции отдельных микроорганизмов [20, 21]. Еще одним интенсивно развивающимся направлением использования ФАК в медицине является применение АК, меченных радиоактивным ^{18}F , для диагностики различных заболеваний, изучения фармакокинетики, распределения АК и продуктов их метаболизма в тканях и органах человека и животных [9, 22, 23].

Интенсивное изучение биологической активности ФАК постоянно ставит перед химиками-синтетиками задачи, связанные с разработкой методов синтеза ранее неизвестных ФАК для реализации конкретных биохимических идей или усовершенствования методов получения известных ФАК, требующихся в большом количестве или в оптически чистой форме.

Методы синтеза ФАК, опубликованные до 1969 г., обобщены в работах [24, 25]. В недавно вышедшем обзоре [26] рассмотрены методы получения только ФАК, содержащих атомы фтора в β -положении к аминогруппе. Кроме того, в работах [10—17] наряду с данными о биологических

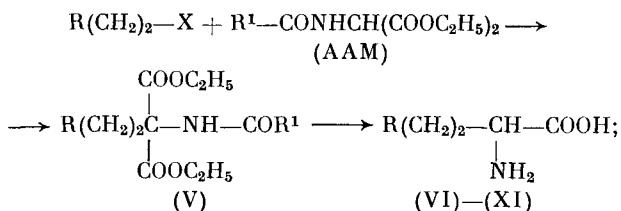
свойствах некоторых ФАК обсуждаются и способы их получения. В настоящем обзоре обсуждаются работы, в которых рассматривается синтез фторзамещенных аналогов природных алифатических аминокислот, содержащих атомы фтора или фторалкильные группы в углеродном скелете молекул АК, за исключением β-фторзамещенных аминокислот.

II. ПОЛУЧЕНИЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ С ПОМОЩЬЮ КЛАССИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ

Возможность применения классических методов синтеза АК для получения алифатических ФАК определяется расположением и степенью воздействия атомов фтора или фторсодержащих группировок на реакционный центр молекулы, а также устойчивостью этих заместителей по отношению к электрофильным или нуклеофильным реагентам, используемым в эксперименте. Так, в ряде случаев, влияние фтора и фторсодержащих групп, обладающих сильным электроноакцепторным эффектом [27], оказывается критическим для реакции, идущих через образование карбкатионов. Однако в большинстве случаев, когда фтор или фторсодержащие заместители отделены от реакционного центра молекулы двумя и более простыми связями С—С, их электронные эффекты уже практически не влияют на ход реакции. Поэтому классические методы синтеза АК оказываются пригодными для получения большинства фторзамещенных АК.

1. Алкилирование 2-ацетиламидомалоновых эфиров

Классический метод синтеза АК — алкилирование алкилгалогенидами 2-ацетиламидомалоновых эфиров (ААМ), был использован для получения алифатических ФАК одним из первых. Так, алкилированием формамидомалонового эфира 4,4,4-трифторбутилиодидом или 4,4,4-трифтор-3-метилбутилиодидом получены соответствующие 6,6,6-трифторнорлейцин (VI) и 6,6,6-трифтор-5-метилнорлейцин (VII) [28]:



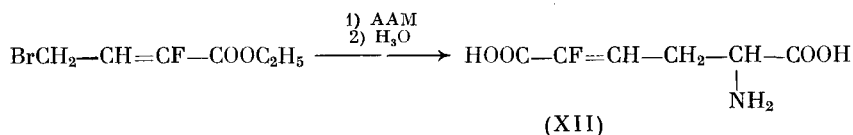
X = Br, I; R¹ = H, CH₃, C₆H₅; R = CF₃CH₂ (VI), CF₃CH(CH₃) (VII), F (VIII), CH₂F (IX), F(CH₂)₂ (X), CH₃CHF (XI).

Применение этого метода для синтеза ω-фтор-α-аминокарбоновых кислот — 4-фтор-2-аминомасляной кислоты (VIII), 5-фторнорвалина (IX) и 6-фторнорлейцина (X) — осложняется тем, что на стадии гидролиза продуктов алкилирования ацетиламидомалоновых эфиров (V) минеральными кислотами происходит частичное замещение атома фтора на гидроксильную группу с образованием соответствующих ω-гидрокси-α-аминокарбоновых кислот [29, 30]. Так, кислотный гидролиз продукта (V), R=F, дает смесь равных количеств 5-фтор-2-аминомасляной (VIII) и 5-гидрокси-2-аминомасляной кислот, которая разделяется кристаллизацией из водного этанола [29]. В работе [30], однако, указывается, что в результате гидролиза (V), R=F, получается смесь с содержанием фтора от 8 до 39% от теоретического значения для ФАК (VIII).

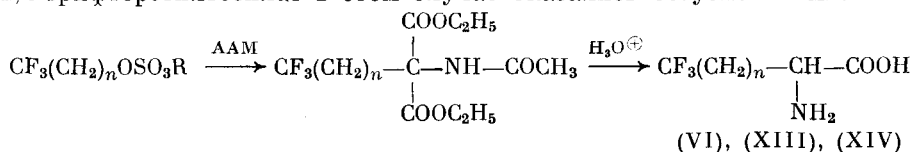
Замещение атома фтора на OH-группу происходит и во фторметиленовой группе, что было показано при получении 5-фторнорлейцина (XI) [31, 32]. Наряду с ним выделен и 5-гидроксинорлейцин, который стано-

вится основным продуктом реакции при длительном нагревании соединения (V), $R=CH_3CHF$, с разбавленными минеральными кислотами.

Синтез ФАК (IX)–(XI) без примеси соответствующих гидроксикислот удается осуществить, гидролизуя продукты алкилирования (V) 48%-ной фтористоводородной кислотой. Этот подход позволяет получать и ненасыщенные алифатические ФАК, что показано на примере синтеза 2-амино-5-фтор-4,5-дегидроадипиновой кислоты (XII) [33].



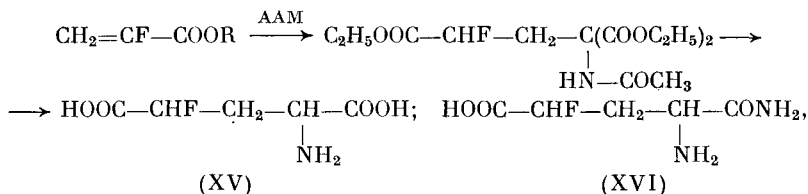
2-Амино-4,4,4-трифтормасляную кислоту (XIII), синтезированную впервые [34] в 4 стадии из диазоуксусного эфира и трифторуксусного ангидрида, можно получать непосредственным алкилированием 2-ацетамидомалонового эфира 2,2,2-трифторэтилтрифлатом [35]. Попытки использовать в качестве алкилирующих реагентов 2,2,2-трифторэтилиодид или 2,2,2-трифторэтилтозилат в этом случае оказались безуспешными.



$n = 1$ (XIII), 2 (XIV), 3 (VI); $R = CF_3$, $4-CH_3C_6H_4$

Аналогично образуется 5,5,5-трифторнорвалин (XIV) из 3,3,3-трифторпропилтрифлата. Однако 6,6,6-трифторнорлейцин (VI) удалось получить алкилированием 2-ацетамидомалонового эфира 4,4,4-трифторбутилтозилатом. Свободные (*R*)- и (*S*)-энантимеры ФАК (VI), (XIII), (XIV), образуются при энантиоселективном гидролизе их *N*-ацетильных производных в присутствии ацилазы.

Для синтеза некоторых ФАК использован еще один способ алкилирования ациламидомалоновых эфиров — присоединение по Михаэлю активированных олефинов. Так, 4-фторглутаминовая кислота (XV) получена конденсацией ацетамидомалонового эфира с этиловым или метиловым эфиром 2-фторакриловой кислоты с дальнейшим кислотным гидролизом образующегося продукта [35–38].

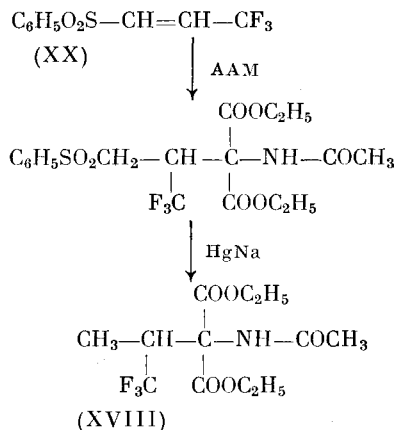
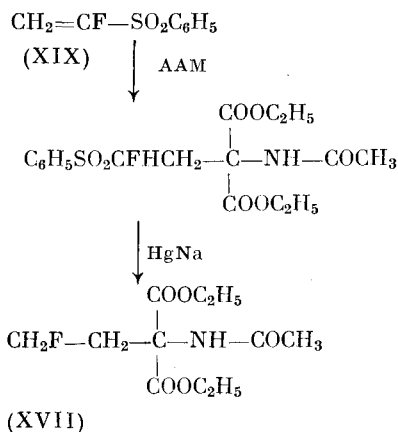


$R = CH_3$, C_2H_5

Обработкой аммиаком монометилового эфира 4-фторглутаминовой кислоты с невысоким выходом синтезирован соответствующий 4-фторглутамин (XVI) [33].

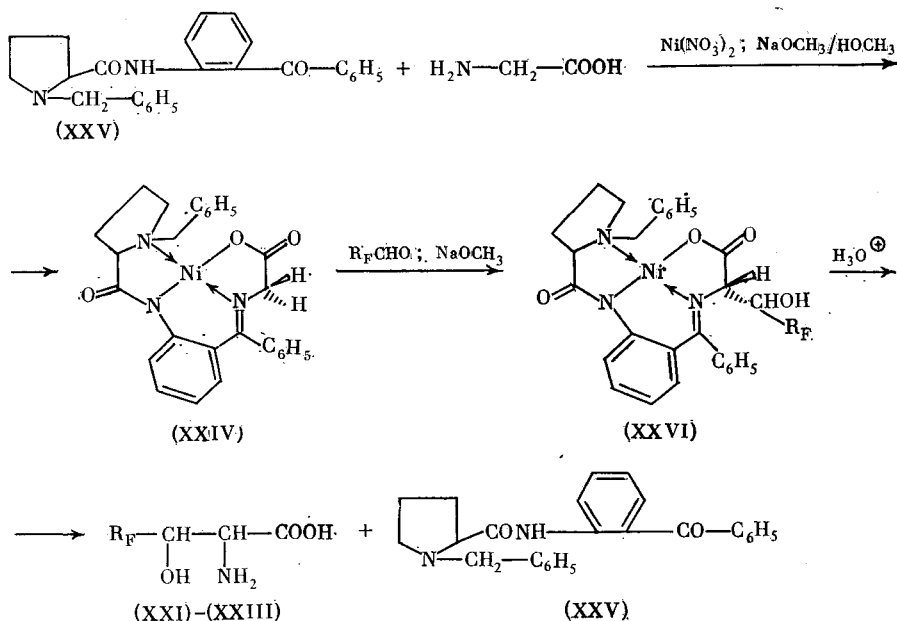
Легкость удаления фенилсульфонильной группы при действии амальгамы натрия на фенилалкилсульфоны [39] использована на последней стадии синтеза защищенных 2-амино-4-фтормасляной кислоты (XVII) [40] и 4,4,4-трифторвалина (XVIII) [41]. Так, фторсодержащие винилсульфоны (XIX) и (XX), легко получаемые по реакции Хорнера-Эммонса из соответствующих фенилсульфонилметанфосфонатов и карбонильных

соединений, вводились в конденсацию по Михаэлю с 2-ацетамидомалоновым эфиром. Последующей десульфуризацией образующихся продуктов с 40%-ным выходом получены производные ФАК (XVII) и (XVIII).



2. Алкилирование глицина или его производных

Недавно разработан препаративный метод диастерео- и энантиоселективного синтеза (*S*)-4,4,4-трифтортреонина (XXI), (*S*)-трео-β-нонафторбутил- (XXII) и (*S*)-трео-β-(ω-гидрододекафторгексил) серинов (XXIII) оксалькилированием соответствующими альдегидами фрагмента глицина в хиральном Ni(II)-комплексе его основания Шиффа (XXIV) [42].



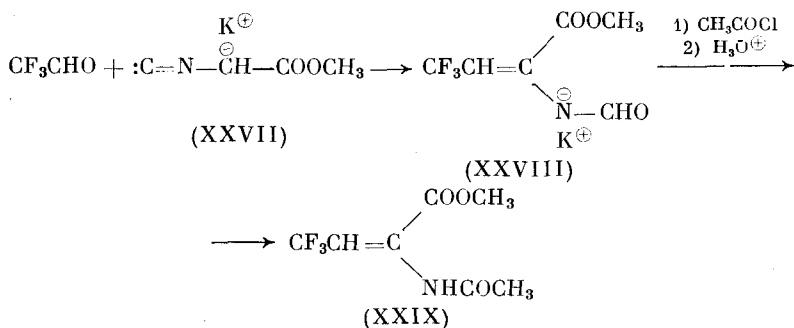
$\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ (XXI), C_4F_9 (XXII), $\text{H}(\text{CF}_2)_6$ (XXIII).

Хиральный Ni(II)-комплекс основания Шиффа глицина (XXIV) легко собирается из доступных (*S*)-2-N-(N¹-бензилпропил)-*o*-аминобензофенона (XXV); глицина и нитрата никеля в присутствии метилата натрия [43]. Оксалькилирование комплекса (XXIV) фторсодержащими алифатически-

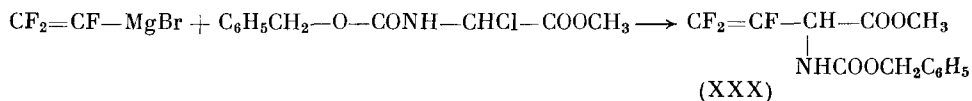
ми альдегидами в присутствии метилата натрия протекает с высокой стереоселективностью, образуя комплексы (XXVI) с 70%-ным химическим выходом. На основании данных рентгеноструктурного анализа установлено, что в комплексах (XXVI) содержатся соответствующие ФАИ (XXI) — (XXIII) с 2*S*, 3*S*-конфигурацией хиральных атомов углерода.

Разложение Ni(II)-комплексов (XXVI) 2н соляной кислотой дает свободные фторсодержащие серины (XXI)–(XXIII) и «возвращает» хиральный индуцирующий реагент (XXV). Интересно отметить, что ацетальдегид в аналогичной реакции дает (*R*)-треонин [44]. Полная инверсия стереохимического итога реакции при взаимодействии фторсодержащих альдегидов с комплексом (XXIV) связапа, по-видимому, с сильным влиянием электроноакцепторных перфторалкильных групп на геминальный гидроксил во фрагменте образующейся АК. Вместо свободных фторальдегидов для оксалькилирования Ni(II)-комплекса глицина (XXIV) могут использоваться их устойчивые производные – гидраты, полуацетали, что значительно упрощает проведение эксперимента. Диастереоселективность оксалькилирования комплекса (XXIV) около 90%. После дополнительной очистки комплексов (XXVI) хроматографированием на SiO₂ или кристаллизацией могут быть получены ФАК (XXI)–(XXIII) с оптической чистотой более 99%.

Интересный пример получения фторсодержащего дегидроаланина показан при взаимодействии фторала с калиевой солью изонитрила (XXVII). Ацелирование промежуточно образующегося аниона (XXVIII) дает устойчивый имид, который удастся региоселективно превратить в метиловый эфир N-ацетил-3-трифторметилдегидроаланина (XXIX) [45]. Электрофильная связь C=C в (XXIX) позволит, по-видимому, использовать его в качестве структурного блока для получения предшественников других FAP.

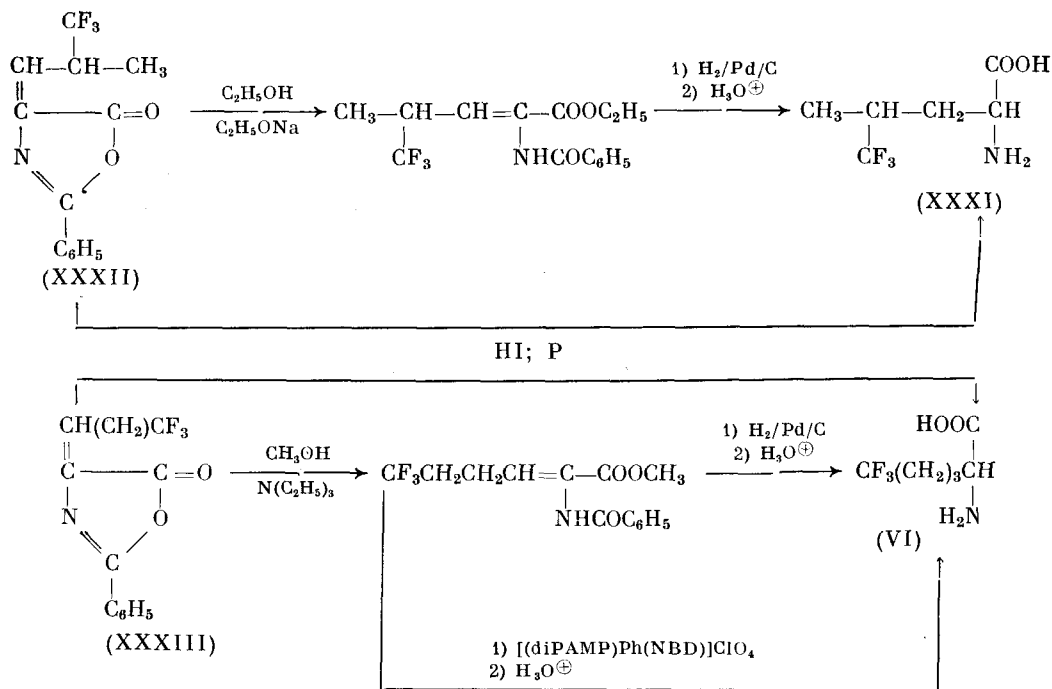


Во всех рассмотренных выше реакциях использовались α -анионы глицина или его производных и электрофильные фторсодержащие реагенты. Поэтому следует особо отметить первый пример применения в синтезе ФАК «электрофильного глицина». Алкилированием трифторвинилмагнийбромидом метилового эфира N-карбобензоксиглицина в ТГФ получено производное α -трифторвинилглицина (XXX) с выходом 85% [46].



3. Азлактонный синтез (реакция Эрленмейера-Плехля)

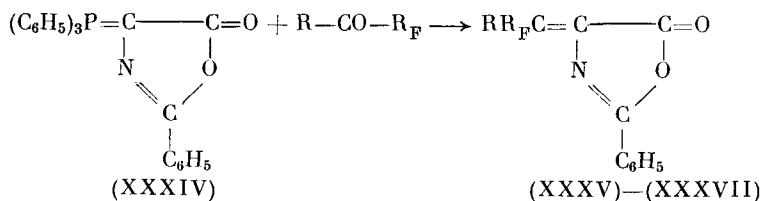
Использование реакции Эрленмейера-Плехля в синтезе алифатических ФАК показано на примере получения 5,5,5-трифторлейцина (XXXI) и 6,6,6-трифторнорлейцина (VI).



diPAMP = (1*R*, 2*R*)-1,2-бис[(*o*-анисилфенил)фосфино]этан, NBD-норборнадиен.

Для образования соответствующих азлактонов из 2-трифторметилпропионового и 4,4,4-трифтормасляного альдегидов и гиппуровой кислоты применялась смесь ацетата свинца с уксусным ангидридом в ТГФ. Эта модификация позволила получить азлактоны (XXXII) и (XXXIII) с выходом 100 и 60% соответственно [47, 48] в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (*E*/*Z*=13/87 для (XXXII) и *E*/*Z*=12/88 для (XXXIII)). Чистые *Z*-изомеры (XXXII) и (XXXIII) получены с 70%-ным выходом кристаллизацией реакционной смеси. Чистые *E*-изомеры выделены хроматографированием на SiO₂. Действием этанола или метанола в присутствии оснований азлактоны (XXXII) и (XXXIII) легко превращаются в дегидроаминокислоты, из которых восстановлением смесью HI/P получены ФАК (XXXI) и (VI). Применение на стадии восстановления H₂/Pd/C позволяет получать 5,5,5-трифторлейцин с 80%-ным избытком (*S**, *S**)-изомера [49, 50]. Оптически активный метиловый эфир *N*-бензоил-6,6,6-трифторнорлейцина получен с количественным выходом асимметрическим гидрированием метилового эфира (*Z*)-*N*-бензоилдегидро-6,6,6-трифторнорлейцина в присутствии хирального комплекса родия [48, 50]. Энантиомерный избыток соответствующего (*S*)-изомера около 90%.

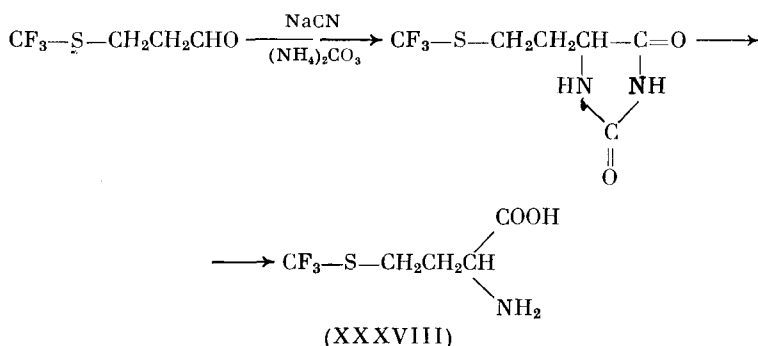
Следует отметить возможность применения реакции Виттига между 5-оксо-2-фенил-4*N*-оксазолидентрифенилфосфораном и перфторалкилсодержащими карбонильными соединениями в синтезе перфторалкилсодержащих азлактонов [51]. Применение реагента (XXXIV) [52] позволяет получать фторсодержащие азлактоны (XXXV)–(XXXVII) с гораздо более высокими выходами, чем при помощи реакции Эрленмейера, что связано с необычной легкостью гидролитического расщепления азлактонного кольца в этих соединениях [53].



$\text{R} = \text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ (XXXV); $\text{R} = \text{COOCH}_3$, $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_3$ (XXXVI); $\text{R} = \text{H}$,
 $\text{R}_\text{F} = \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ (XXXVII)

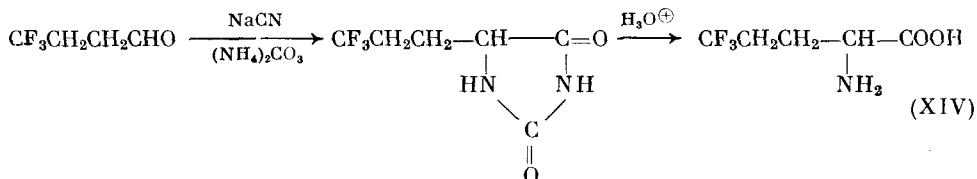
4. Гидантоиновый синтез (реакция Бухерера-Бергса)

С помощью реакции Бухерера-Бергса осуществлен синтез фторированного аналога метионина — трифторметионина (XXXVIII) [54]. Исходный 3-трифторметилмеркаптопропионовый альдегид получали присоединением трифторметилмеркаптана к акролеину.



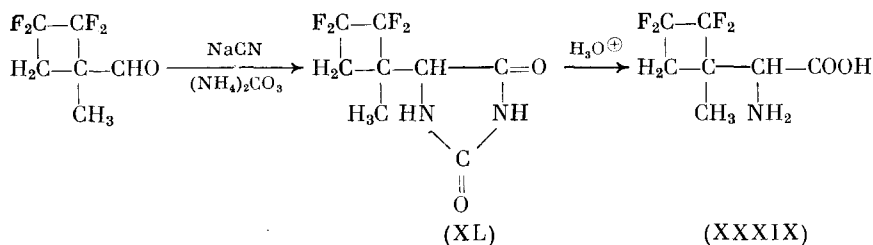
Биологические испытания показали, что трифторметионин (XXXVIII) тормозит рост ряда микроорганизмов [55], а также способен образовывать *in vivo* соответствующее аденозильное производное, препятствуя таким образом деметилированию S-аденозилметионина [56].

Использование 4,4,4-трифтормасляного альдегида в гидантоиновом синтезе позволяет получать соответствующий 5,5,5-трифторнорвалин (XIV) с 30%-ным выходом [28].



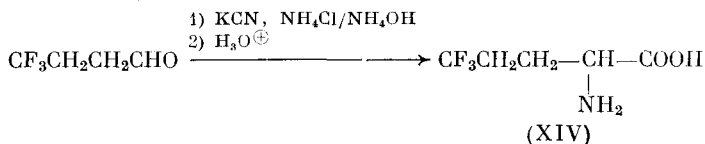
Этот подход дает лучший результат, чем реакция Штреккера, однако, по своим препаративным возможностям уступает методу гидроформилирования — амидокарбонилирования 3,3,3-трифторпропена, который рассматривается в гл. IV.

Для синтеза необычной АК с тетрафторциклобутильным заместителем (XXXIX) также использована реакция Бухерера-Бергса [29], в результате которой из соответствующего альдегида получен гидантоин (XL) с 49%-ным выходом. Гидролиз гидантоина (XL) 60%-ной водной серной кислотой дает ФАК (XXXIX).

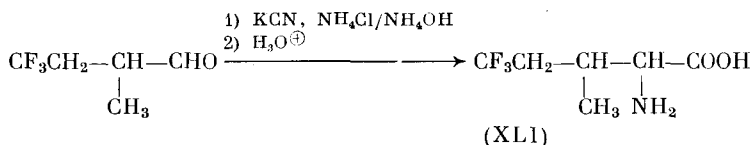


5. Циангидринный синтез (реакция Штреккера)

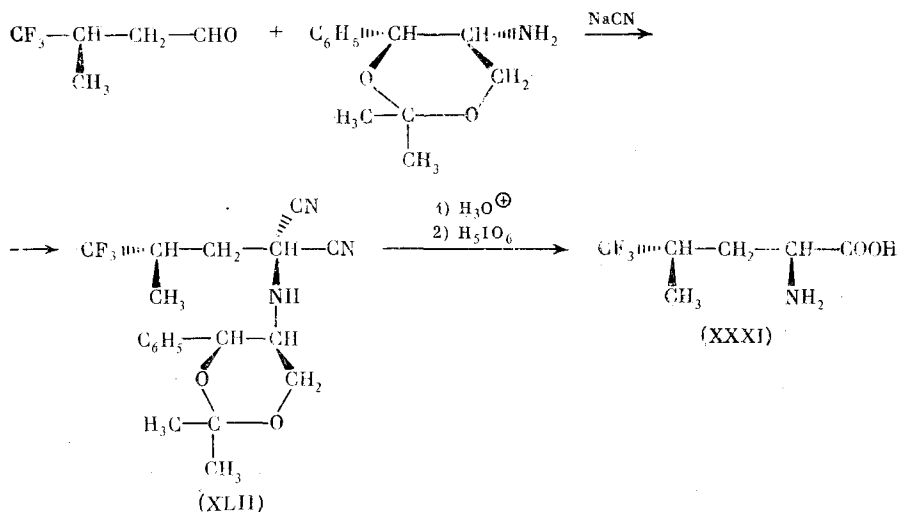
В реакцию Штреккера вовлекались только β-трифторметилзамещенные альдегиды. Выход ФАК в этом случае столь низок, что практического значения ни одна из изученных реакций не имеет. Так, 5,5,5-трифторнорвалин (XIV) получен циангидринным методом из 4,4,4-трифтормасляного альдегида с выходом 4,6% [28].



Для получения 5,5,5-трифторизолейцина (XLI) предложен ряд методов, в том числе и циангидринный синтез на основе 2-метил-4,4,4-трифтормасляного альдегида [57]. Трифторизолейцин (XLI), получаемый по этой схеме, содержит равное количество *трео*- и *алло*-изомеров.

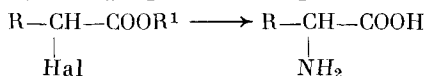


Асимметрический синтез (2*S*,4*R*)- и (2*S*,4*S*)-5,5,5-трифторлейцина (XXXI) проведен по реакции Штреккера из оптически чистого 4,4,4-трифтор-3-метилбутаналь-1 и (4*S*,5*S*)-5-амино-2,2-диметил-4-фенил-1,3-диоксана [58]. Соотношение (2*S*,4*R*)- и (2*R*,4*R*)-диастереомерных аминокнитрилов (XLII) составляет в этом случае 8 : 2 (60%-ный диастереомерный избыток).



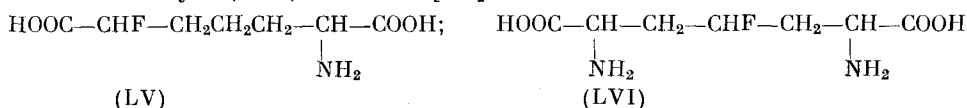
6. Замена галогена или гидроксильной группы на аминогруппу

Аминирование α -галогензамещенных карбоновых кислот является общим методом синтеза алифатических ФАК. Варианты осуществления этого подхода разнообразны. Наиболее часто используется двустадийный процесс: реакция фторсодержащей α -бромкарбоновой кислоты или ее эфира с азидом натрия и последующее гидрирование азидогруппы до аминогруппы. Иной вариант — прямой аммонолиз фторзамещенных α -хлор- или α -иодкарбоновых кислот, или их взаимодействие с фталимидом калия. Выбор тех или иных экспериментальных условий обусловлен доступностью фторсодержащих исходных соединений, а также устойчивостью функциональных групп к действию используемых реагентов. Этим путем получены 4-фторлейцин (XLIII) [59], 4-фторизолейцин (XLIV) [60], 5,5,5-трифторизолейцин (XLI) [57], β -хлорфторметил- (XLV) и β -хлордифторметилаланины (XLVI) [61], 4,4,4-трифтор-2-аминомасляная кислота (XII) [62], 4,4,4-трифторвалин (XLVII) [63], 5,5,5,5',5',5'-гексафторлейцин (XLVIII) [64], 4-фтор-2-аминомасляная кислота (VIII), 4,4'-дифторвалин (XLIX), 5,5'-дифторлейцин (L), 4-фтортреонин (I) [65], а также ряд β -перфторалкилаланинов (LI) — (LIII) [66] и полифторнорвалинов (LIV), содержащих кроме фтора атомы брома или хлора [67].

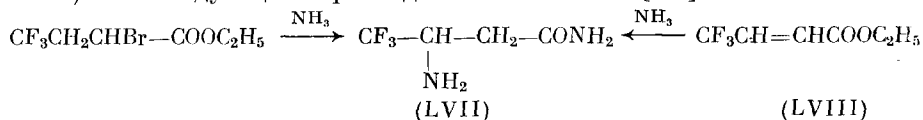


(I), (VIII), (XIII), (XLI), (XLIII) — (LIV)
 $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CFCH}_2$ (XLIII), $\text{CH}_3\text{CHFCH}(\text{CH}_3)$ (XLIV), $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ (XLI), CHClFCH_2 (XLV), CClF_2CH_2 (XLVI), CF_3CH_2 (XIII), $\text{CF}_3\text{CH}(\text{CH}_3)$ (XLVII), $(\text{CF}_3)_2\text{CHCH}_2$ (XLVIII), CH_2FCH_2 (VIII), $(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CH}$ (XLIX), $(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CHCH}_2$ (L), $\text{CH}_2\text{FCH}(\text{OH})$ (I), $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2$ (LI), $\text{C}_3\text{F}_7\text{CH}_2$ (LII), *изо*- $\text{C}_3\text{F}_7\text{CH}_2$ (LIII), $\text{CF}_2\text{XCFX}'\text{CH}_2$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$, $\text{X}' = \text{F}, \text{Cl}, \text{H}$ (LIV); $\text{Hal} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$; $\text{R}' = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5$.

Этим методом можно получать также фторзамещенные аминокислоты — 6-фтор-2-аминопимелиновую (LV) и 4-фтор-2,6-диаминопимелиновую (LVI) кислоты [68].



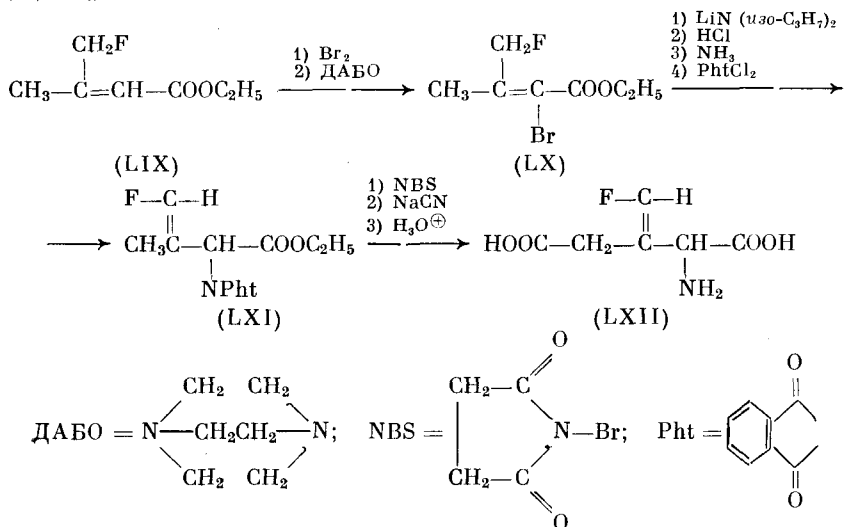
Следует отметить, что попытки получить 2-амино-4,4,4-трифтормасляную кислоту (XIII) прямым аммонолизом этил-2-бром-4,4,4-трифторбутирата, привели к неожиданному продукту — 3-амино-4,4,4-трифторбутирамиду (LVII) [62], который получен встречным синтезом из этилового эфира 4,4,4-трифторкротоновой кислоты (LVIII) и аммиака [69]. Образование β -аминокислоты (LVII), вероятно, происходит в результате дегидробромирования этил-2-бром-4,4,4-трифторбутирата до этилкротоноата (LVIII) и последующего присоединения аммиака [62].



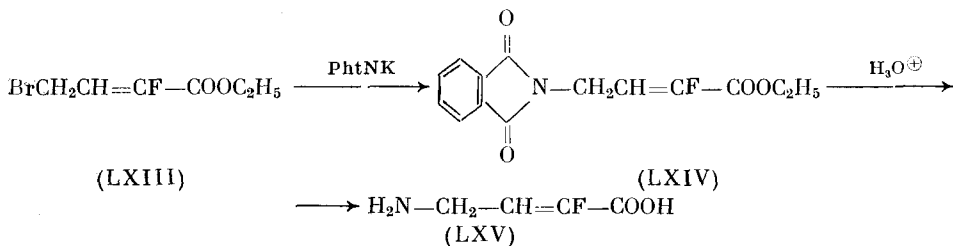
Осуществить синтез 2-амино-4,4,4-трифтормасляной кислоты (XIII) удалось, заменяя атом брома в этил-2-бром-4,4,4-трифторбутирате на азидогруппу с последующим ее восстановлением на палладиевом катализаторе [62].

Замена атома брома на аминогруппу использовалась также на одном из этапов формирования молекулы аминокислоты в многостадийном син-

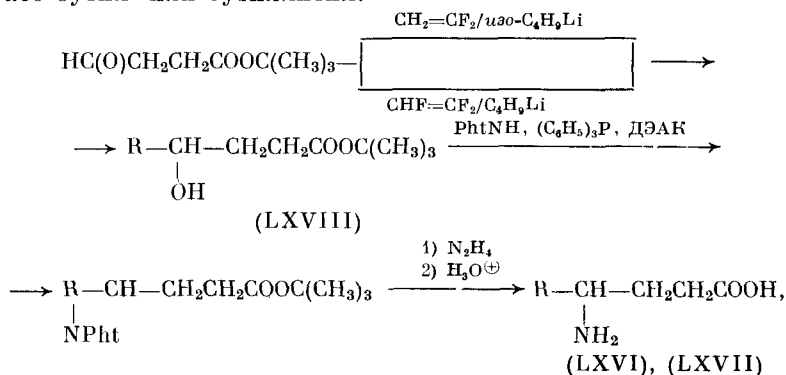
тезе (*E*)-3-фторметиленглутаминовой кислоты (LXII) [70].



Заменой атомов галогена на аминогруппу получали, в основном, фторсодержащие алифатические α -аминокислоты. Очевидно, этот метод приемлем и для синтеза других типов ФАК, что показано на примере получения 2-фтор-4-аминокротоновой кислоты (LXIV) из этилового эфира 2-фтор-4-бромкротоновой кислоты и фталимида калия с дальнейшим кислотным гидролизом продукта (LXIV) [33].



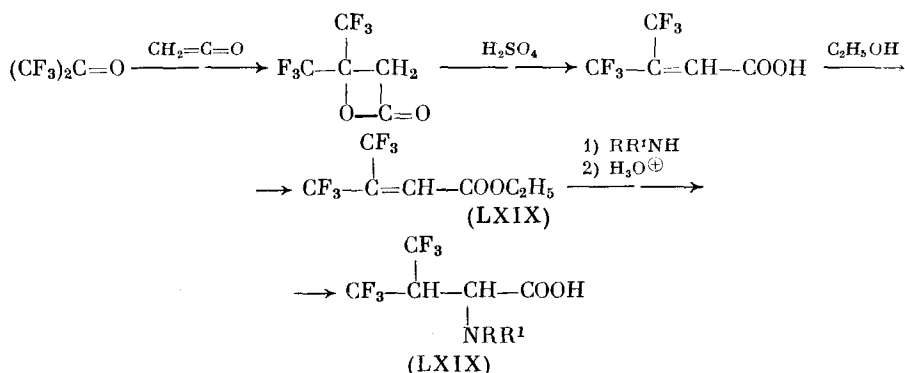
Замена ОН-группы на аминогруппу по реакции Мицунобу удачно использована в синтезе γ -дифторвинил- и γ -трифторвинилзамещенных γ -аминомасляных кислот (LXVI), (LXVII) [74]. Исходные гидроксипроизводные (LXVIII) получали конденсацией *трет*-бутилового эфира 4-оксомасляной кислоты соответственно с дифтор- и трифторэтиленами под действием *изо*-бутил- или бутиллития.



ДЭАК = $\text{H}_5\text{C}_2\text{OOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5$; $\text{R} = \text{CF}_2=\text{CF}$ (LXVII), $\text{CF}_2=\text{CH}$ (LXVI)

7. Присоединение аммиака или его производных к двойной связи акриловых систем

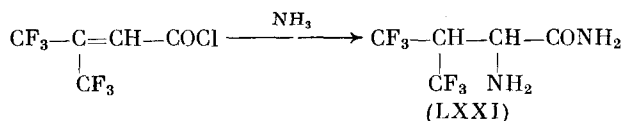
Присоединение к фторсодержащим акриловым кислотам аммиака или его производных — как заключительной стадии в конструировании молекулы ФАК — использовано, в основном, для получения производных гексафторвалина и α -трифторметил- β -аланина, что обусловлено достаточно высокой электрофильностью связей $C=C$ в исходных ненасыщенных кислотах. Впервые [72] гексафторвалин (LXX) синтезирован с препаративным выходом (80–90%) присоединением аммиака в эфире при $-80^\circ C$ к этиловому эфиру β,β -бис-(трифторметил)акриловой кислоты (LXIX), получаемого в три стадии из гексафторацетона и кетена или по реакции Виттига [73].



$R = R^1 = \text{H}$ (LXX), CH_3 , $(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_2)_5$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CHCOOCH}_3$; $R = \text{H}$, $R^1 = \text{OH}$; $R = \text{H}$, $R^1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R = \text{H}$, $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$

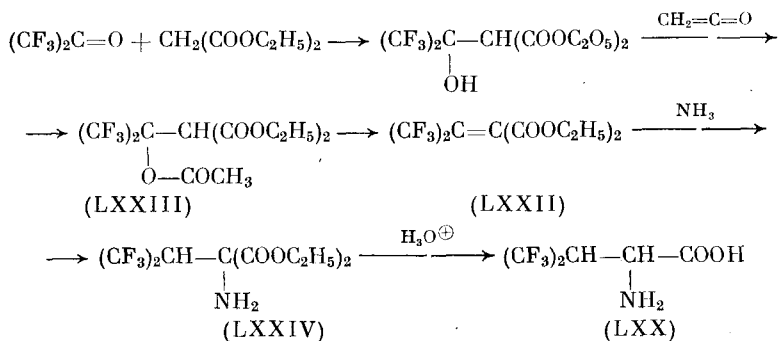
Попытки ферментативного разделения рацемата гексафторвалина оказались безуспешными [35, 74]. Эта цель достигнута раскристаллизацией соли гексафторвалина (LXX) с *D*-10-камфорсульфокислотой [75]. Асимметрический синтез гексафторвалина (LXX) с небольшим оптическим выходом можно осуществить присоединением к эфиру (LXIX) бензиламина в растворе метил-*L*-лактата, или взаимодействием оптически активного *N*-(α -фенилэтил) амида β,β -бис-(трифторметил)акриловой кислоты с α -фенилэтиламином [75]. Кроме аммиака в конденсации с эфиром (LXIX) использовались вторичные амины, гидроксилламин, производные гидразина и азиридина [76–79].

Попытки получить амид гексафторвалина (LXXI) непосредственным взаимодействием эфира (LXIX) и аммиака окончились безрезультатно. Соединение (LXXI) удалось синтезировать лишь действием аммиака на хлорангидрид β,β -бис-(трифторметил)акриловой кислоты [72].

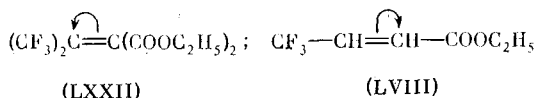


Кроме этил- β,β -бис-(трифторметил)акрилата (LXIX) в синтезе гексафторвалина (LXX) можно использовать и этил- α -этоксикарбонил- β,β -бис-(трифторметил)акрилат (LXXII), получаемый низкотемпературным пиролизом *O*-ацетильного производного аддукта гексафторацетона с малоновым эфиром (LXXIII) [80]. Присоединение аммиака к диэфиру (LXXII) проходит региоселективно по α -углеродному атому, давая амина-

диэфир (LXXIV), гидролизом которого получен гексафторвалин.

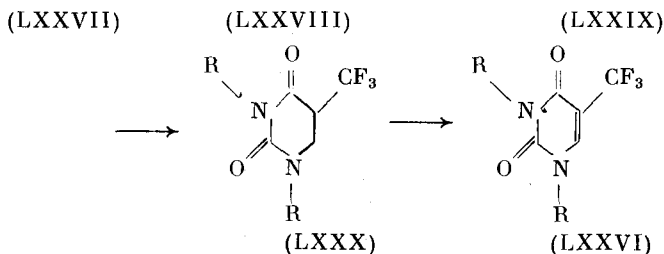
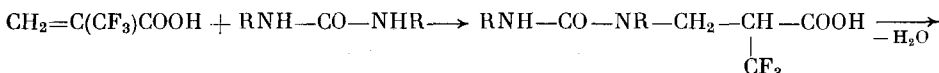


Интересно отметить, что в диэфире (LXXII) влияние двух трифторметильных групп на поляризацию связи $\text{C}=\text{C}$ оказывается более сильным, чем действие двух этоксикарбонильных групп, в то время как в этил- β -трифторметилакрилате (LVIII) имеет место обратная поляризация связи $\text{C}=\text{C}$ [80].



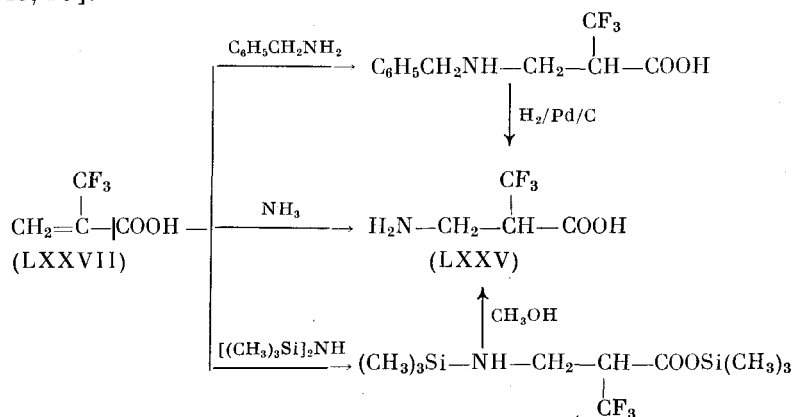
Наличие двух трифторметильных групп в гексафторвалине (LXX) кроме биологического действия проявляется и в его физических свойствах. Например, гидрохлорид гексафторвалина не растворим в воде.

Разработка методов получения α -трифторметил- β -аланина (LXXV) стимулировалась возможностью синтеза из этой АК 5-трифторметилурацила (LXXVI), который, являясь фторированным аналогом тимина, может быть использован в синтезе нуклеиновых кислот. Наиболее удобным способом для получения α -трифторметил- β -аланина и его производных является, по-видимому, α -трифторметилакриловая кислота (LXXVII), получаемая карбоксилированием 2-бром-3,3,3-трифторпропена. Нагревание кислоты (LXXVII) с мочевиной (LXXVIII) легко приводит к образованию производных α -трифторметил- β -аланина (LXXIX), которые в присутствии водоотнимающих агентов дигидроурацилы в 5-трифторметилдигидроурацилы (LXXX). Превращение дигидроурацилов (LXXX) в 5-трифторметилурацилы осуществляли путем бромирования и дегидробромирования соединений (LXXX) [81, 82]. Биологические испытания показали, что производные 5-трифторметилурацила обладают антивирусной активностью.

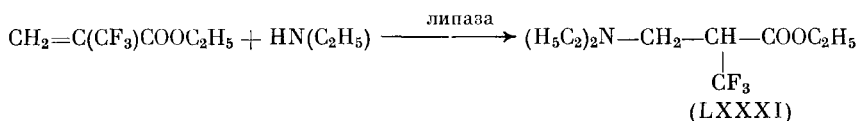


Свободный α -трифторметил- β -аланин (LXXV) получен с высоким выходом непосредственным взаимодействием аммиака с кислотой (LXXVII)

в хлористом метиле при 0–5° С. Изучены также двустадийные синтезы через образование N-бензильных или N-триметилсилильных производных [48, 50].

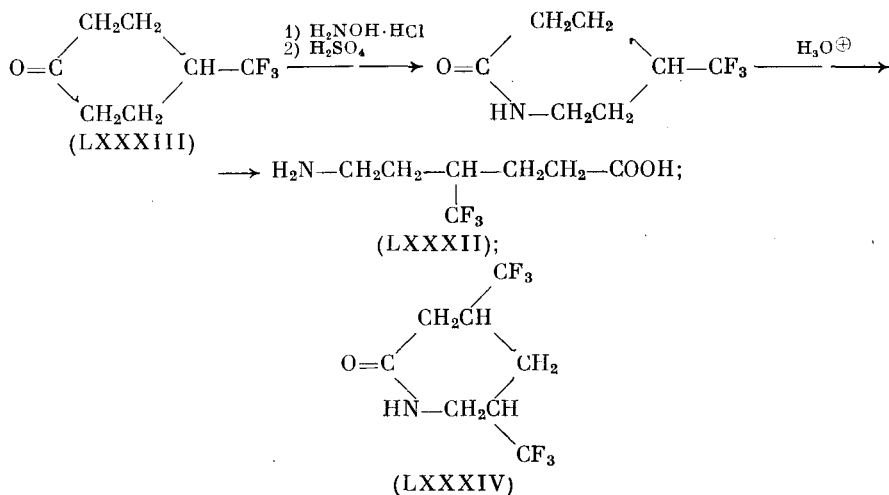


Асимметрический синтез этилового эфира N,N-диэтил-α-трифторметил-β-аланина (LXXXI) с 35%-ным энантиомерным избытком осуществлен конденсацией этилового эфира α-трифторметилакриловой кислоты с диэтиламином в бензоле в присутствии липазы, модифицированной липофильными фторсодержащими соединениями [83].



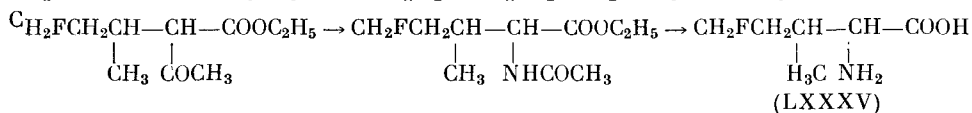
8. Перегруппировка Бекмана

Синтез 4-трифторметил-6-аминокапроновой кислоты (LXXXII) осуществлен из 4-трифторметилфенола, который восстановлением и окислением образующегося спирта превращали в 4-трифторметилциклогексанон (LXXXIII). Из кетона (LXXXIII) по обычной схеме реакции Бекмана получали соответствующий трифторметилкапролактam, образующий при кислотном гидролизе ФАК (LXXXII) [84]. Аналогичным образом из 3,5-бис-(трифторметил)фенола получен лактам 3,5-бис-трифторметил-6-аминокапроновой кислоты



9. Перегруппировка Шмидта

Стереоселективный синтез 5-фтор-алло-изолейцина (LXXXV) осуществлен с помощью перегруппировки Шмидта из этилового эфира 5-фтор-2-ацетил-3-метилвалериановой кислоты, легко получаемого алкилированием ацетоуксусного эфира 1-фтор-3-бромбутаном [85].

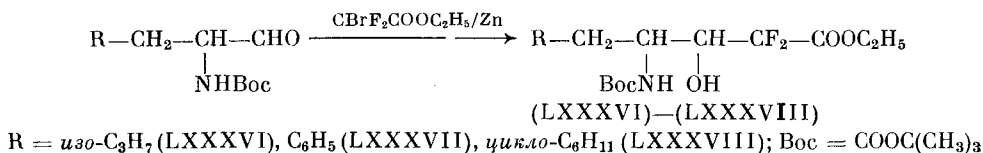


Энантиоселективный ферментативный гидролиз (с помощью ацилазы) N-ацетильного производного изолейцина (LXXXV) дает возможность получать только D-форму АК (LXXXV), так как L-изомер в условиях реакции циклизуется с замещением атома фтора в *цис*-3-метил-L-пролин. Интересно отметить, что получить монофторизолейцин (LXXXV) алкилированием натриевого производного ацетамидомалонового эфира 1-фтор-3-бромбутаном не удалось [31].

10. Реакция Реформатского

Возможность введения бромдифторуксусного эфира в реакцию Реформаторского [86] элегантно использована в синтезе 2,2-дифторзамещенного аналога необычной АК — статина, входящей в состав природного пентапептида пепстатина [87]. Для конденсации N-трет-бутоксикарбонил-(S)-лейциналя с бромдифторуксусным эфиром в присутствии активированного цинка предложено два метода [88, 89]. Кипячение реагентов в ТГФ позволяет получать индивидуальный *трео*-изомер (LXXXVI). Однако в этом случае наблюдается частичная рацемизация (~10%) у α-углеродного атома исходного лейциналя. Более предпочтительным оказалось проведение реакции при низких температурах под действием ультразвука, что приводит к образованию смеси (3R, 4S)- и (3S, 4S)-диастереомеров (LXXXVI) (соотношение 7:3 соответственно), легко разделяемой на индивидуальные изомеры. Оптиически чистые диастереомеры использовались в синтезе тетрапептидов для изучения их способности ингибировать ренин — фермент, играющий важную роль в системе регуляции кровяного давления.

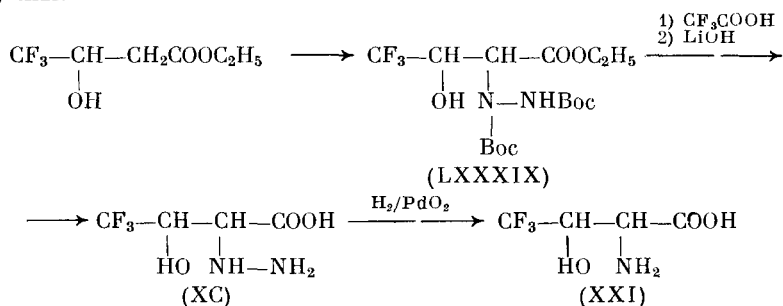
Для определения влияния липофильности заместителя в *гем*-положении к аминогруппе статина на биологическую активность пептидов, включающих эту АК, аналогичным образом получены аналоги дифторстатина, содержащие вместо изопропильного радикала фенильную (LXXXVII) и циклогексильную (LXXXVIII) группировки [88, 89].



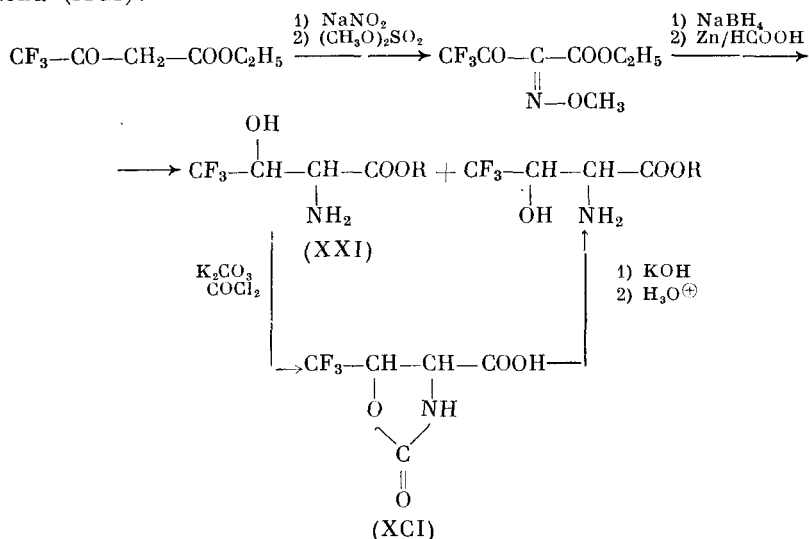
11. Использование других классических методов синтеза АК для получения ФАК

Для получения трифтортреонина (XXI) предложен ряд методов, в которых в качестве исходных соединений использованы 4,4,4-трифторацетоуксусный эфир, или продукты его одностадийных превращений. Так, последовательным действием на этиловый эфир 3-гидрокси-4,4,4-трифтормасляной кислоты диизопропиламида лития и ди-трет-бутилазодикарбок-

силата получена смесь диастереомеров (6 : 1) защищенной 3-гидрокси-4,4,4-трифтор-2-гидразиномасляной кислоты (LXXXIX) — первого представителя фторсодержащих гидразинокислот [90]. Свободная гидразинокислота (XC), полученная гидролизом соединения (LXXXIX), может быть легко превращена в трифтортреонин (XXI) восстановлением гидразиногруппы.

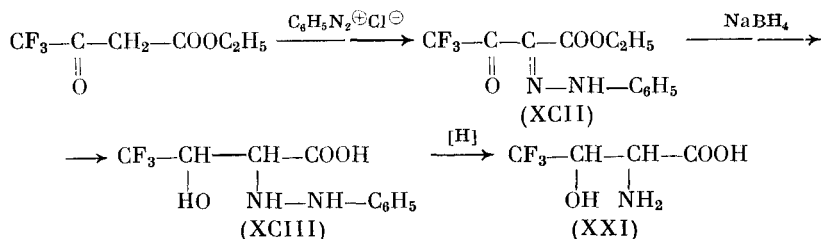


Рацемический трифтортреонин (XXI) получен нитрозированием этилового эфира трифторацетоуксусной кислоты с последующим метилированием образующегося оксима и восстановлением связей C=O и C=N [91]. Соотношение *трео*- и *алло*-изомеров в трифтортреонине (XXI) составляет 1,5 к 1 соответственно. *алло*-Трифтортреонин можно легко эимеризовать в соответствующий *трео*-изомер через образование и раскрытие оксазолидинона (XCI).



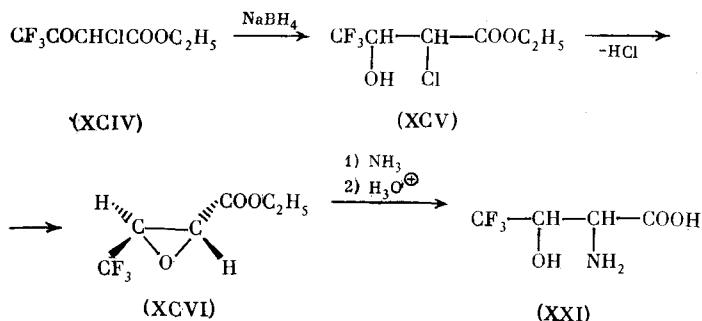
R = H, C₂H₅.

Превращение метиленовой группы 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира в азометиновую для ее последующего превращения в аминокгруппу можно провести и с помощью реакции Яппа-Клингемана между 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром и хлористым фенолдиазонием.

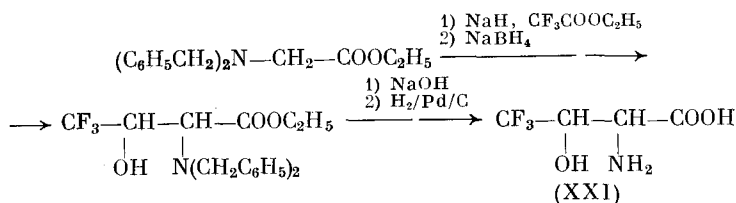


Получение 4,4,4-трифтортреонина (XXI) из фенилгидразона (XCII) осуществляется в три стадии: восстановление карбонильной группы и азометиновой связи, омыление сложноэфирной группы и каталитическое гидрирование фенилгидразина (XCIII) [91].

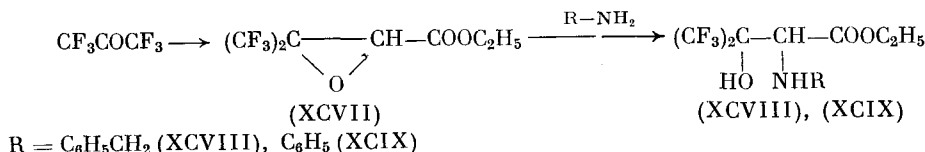
Диастереоселективный синтез 4,4,4-трифтортреонина (XXI) проведен с использованием в качестве предшественника этилового эфира 4,4,4-трифтор-2-хлорацетоуксусной кислоты (XCIV), легко получаемого хлорированием 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира [91]. Восстановление карбонильной группы эфира (XCIV) приводит к образованию смеси диастереомеров этилового эфира 4,4,4-трифтор-2-хлор-3-гидроксимасляной кислоты (XCV) в соотношении 7 : 4. Дегидрохлорирование гидроксиэфира (XCV) дает индивидуальное соединение — α -окись (XCVI), которой авторы работы [91] приписали *транс*-конфигурацию. Раскрытие аммиаком оксиранового эфира (XCVI) протекает в основном у α -атома углерода, приводя к образованию 4,4,4-трифтор-*алло*-треонина в виде эфира или амида, в зависимости от условий реакции.



Альтернативный подход, заключающийся в конденсации этилового эфира N,N-дибензилглицина с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты под действием гидрида натрия и дальнейшим восстановлением карбонильной группы и гидрогенолизом N-бензильных групп, дает смесь диастереомеров трифтортреонина (XXI) с преобладанием *алло*-формы [92].

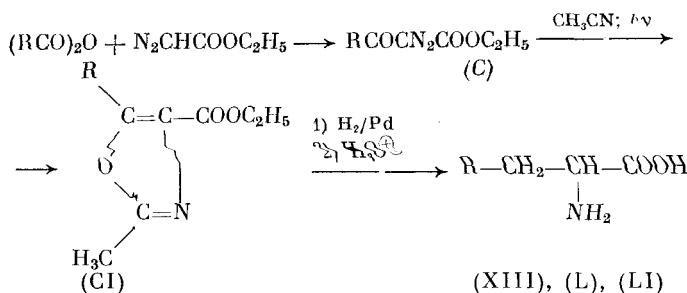


Раскрытие бензиламином или анилином оксиранового цикла в *бис*-(трифторметил)глицидном эфире (XCVII), получаемом из гексафторацетона и диазоуксусного эфира [93], приводит к образованию соответствующих этиловых эфиров N-бензил- и N-фенил-4,4,4,4',4',4'-гексафтор-3-гидроксивалинов (XCVIII), (XCIX) [94].



Общий метод синтеза β -перфторалкилаланинов разработан на основе

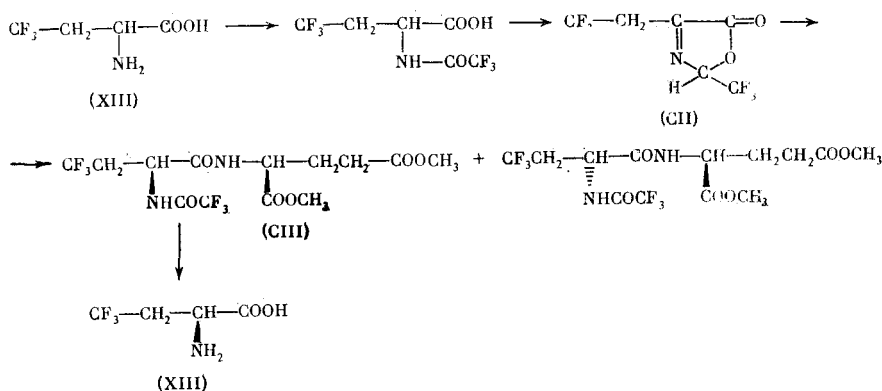
фотохимического превращения перфторацилдiazоуксусных эфиров (C) [34].



$\text{R} = \text{CF}_3$ (XIII), C_2F_5 (L), C_3F_7 (LI).

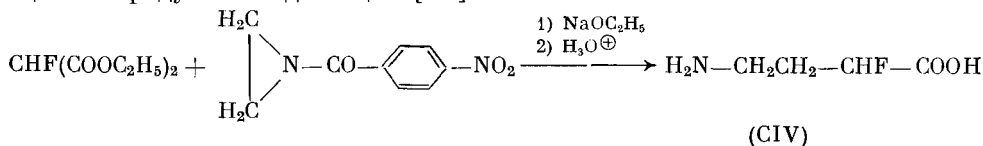
Облучение соединений (C) приводит к образованию этиловых эфиров 2-метил-5-перфторалкилоксазол-4-карбоновых кислот (CI), каталитическое гидрирование которых сопровождается гидрогенолизом связи C—O, давая соответствующие эфиры N-ацетил-АК. Кислотным гидролизом этиловых эфиров N-ацетил-3-перфторалкилаланинов получены 4,4,4-трифтор-2-аминомасляная кислота (XIII), 4,4,5,5,5-пентафторнорвалин (L) и 4,4,5,5,6,6,6-гептафторнорлейцин (LI).

Для получения *L*-энантиомера 4,4,4-трифтор-2-аминомасляной кислоты (XIII) предложен асимметрический процесс с использованием в качестве исходного соединения рацемической ФАК (XIII). Последовательным трифторацетилизацией и дегидратацией под действием дициклогексилкарбодиимида *D,L*-4,4,4-трифтор-2-аминомасляную кислоту (XIII) превращали в 4-(2,2,2-трифторэтил)-2-трифторметил- Δ^3 -оксазолинон-5 (СП) [34].

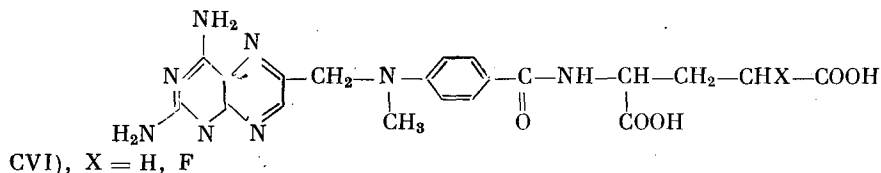
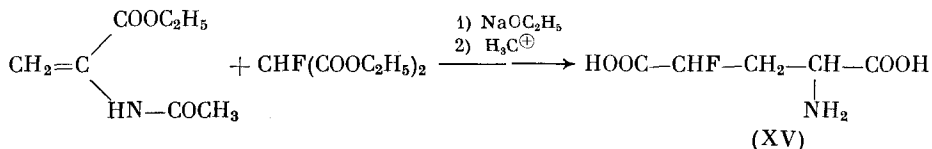


Раскрытие кольца оксазолинона (СП) диметилowym эфиром *L*-глутаминовой кислоты дает смесь диастереомерных дипептидов (CIII) в соотношении (*L*, *L*): (*D*, *L*) = 83 : 17. Энантиомерно чистую *L*-4,4,4-трифтор-2-аминомасляную кислоту (XIII) получают после многократной кристаллизации смеси (CIII) с последующим удалением остатка *L*-глутаминовой кислоты.

Удобный метод синтеза α -фтор- γ -аминомасляной кислоты (CIV) основан на реакции нуклеофильного раскрытия N-(4-нитробензоил)азиридина анионом монофтормалонового эфира с последующим омылением образующегося продукта конденсации [95].

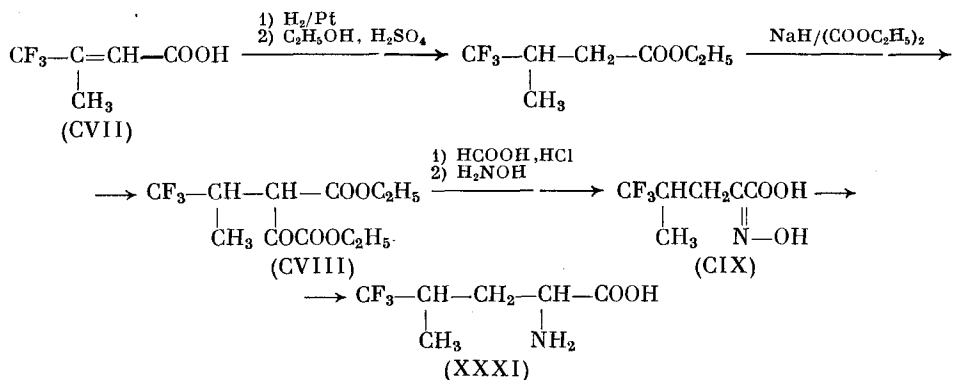


4-Фторглутаминовая кислота (XV), полученная присоединением фтормалонового эфира к этил-2-ацетидакрилату, использовалась для синтеза фторированного аналога (CVI), $X=F$, известного противоопухолевого препарата — метотрексата (CVI), $X=H$, [35, 38, 96, 97], предложенного для лечения лейкемии [98].

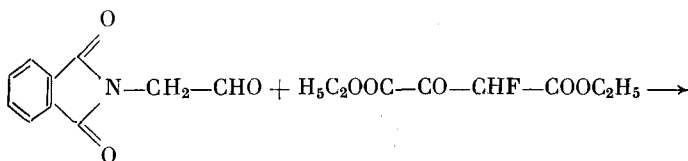


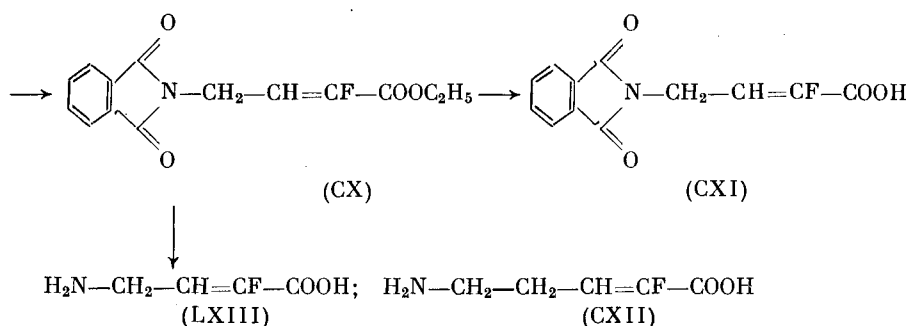
Следует отметить, что этот метод дает более высокий выход ФАК (XV), чем альтернативный вариант — присоединение по Михаэлю 2-фторакрилового эфира к ацетидамалонату [35–37].

Для получения 5,5,5-трифторлейцина (XXXI) предложен многостадийный метод, в котором в качестве исходного соединения использована 4,4,4-трифторкротоновая кислота (CVII) [99]. Гидрированием, этерификацией и конденсацией со щавелевым эфиром из нее синтезировали кетоэфир (CVIII), который после гидролиза сложноэфирных групп и декарбоксилирования превращали в оксим (CIX). Каталитическое гидрирование оксима (CIX) дает целевую АК — 5,5,5-трифторлейцин (XXXI).



2-Фтор-4-аминокротоновая кислота (LXIII) получена кипячением в ксилоле фталимидацетальдегида с натриевым производным диэтилового эфира 2-фтор-3-кетоянтарной кислоты, в результате чего образуется соединение (CX). Его гидролиз разбавленной соляной кислотой дает 2-фтор-4-фталимидокротоновую кислоту (CXI), а использование концентрированной HCl позволяет получать гидрохлорид ФАК (LXIII).





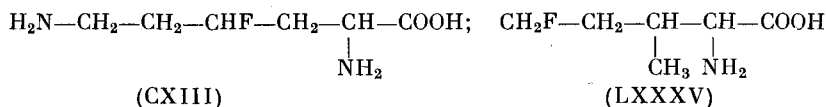
Аналогичным образом 3-фталимидопропаналь можно превратить в гидрохлорид 5-амино-2-фтор-2-пентеновой кислоты (CXII) [100].

III. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ФТОРОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В СИНТЕЗЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Применение методов фторорганической химии в синтезе алифатических ФАК связано, в основном, с возможностью введения атомов фтора и фторсодержащих групп непосредственно в молекулы готовых АК, что имеет в ряде случаев некоторые преимущества перед классическими синтетами АК. Например, замену атомов водорода на фтор или фторалкильные группы в боковой цепи АК можно осуществить не затрагивая хирального α -углеродного атома молекул АК. Следовательно, использование в этих синтетах энантимерно чистых АК дает возможность получать оптически активные ФАК.

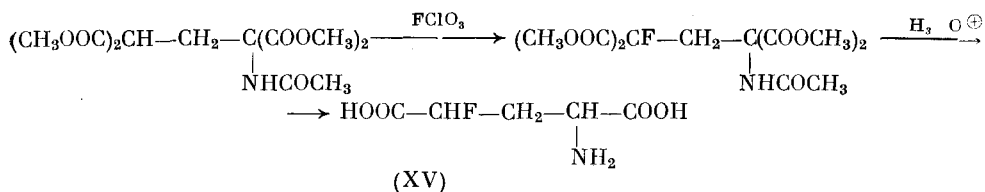
1. Замена водорода на фтор

Использование методов прямого фторирования органических соединений для получения алифатических ФАК представлено в литературе лишь несколькими примерами. По-видимому, это связано с тем, что молекулы алифатических АК, по сравнению с ароматическими АК, гораздо менее стабильны к действию фтора или его эквивалентов, а также с большим количеством реакционноспособных связей С-Н, что является причиной очень низкой региоселективности этих процессов. Так, после обработки трифторметилгипофторитом раствора *L*-лизина в жидком HF методом ионообменной хроматографии из смеси продуктов с низким выходом выделен *L*-4-фторлизин (CXIII), использованный в синтезе аналога циклического гексапептида соматостатина [101].

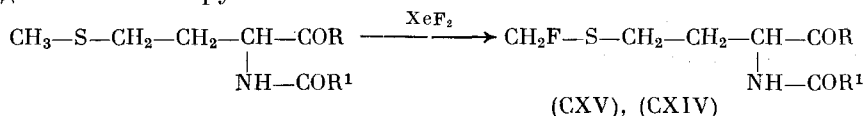


Имеются также данные об образовании 5-фторизолейцина (LXXXV) при фторировании изолейцина трифторметилгипофторитом. Однако выделить его не удалось вследствие легкой гетероциклизации в 3-метилпролин [102].

4-Фторглутаминовая кислота (XV) получена заменой атома водорода на фтор в γ -положении тетраметилового эфира 2-ацетида-2,4-дикарбоксиглутаровой кислоты при действии на последний перхлорилфторида с последующим гидролизом и декарбоксилированием [103–105].



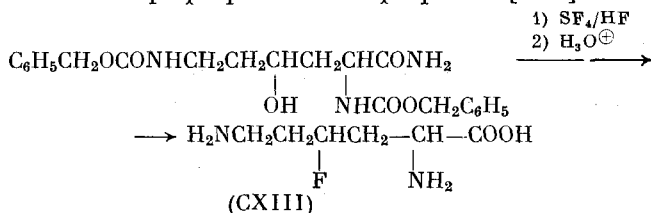
Различия в реакционной способности связей С—Н метионина позволили разработать препаративный метод получения монофторпроизводного метионина (CXIV) и дипептида метионилглицина (CXV), с использованием в качестве фторирующего реагента XeF_2 [106]. Следует отметить, что продуктов более глубокого фторирования — ди- и трифторзамещенных соединений — обнаружено не было.



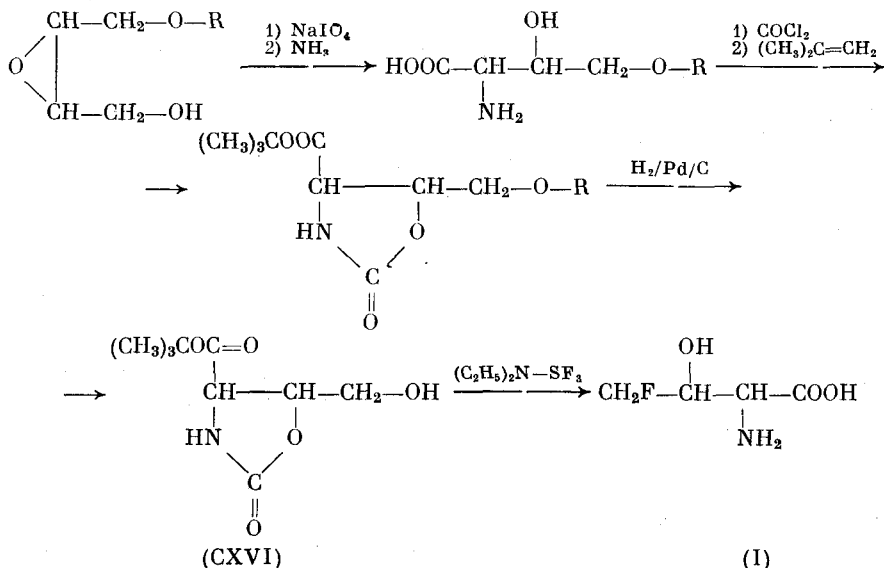
$\text{R} = \text{OCH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ (CXIV); $\text{R} = \text{NHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (CXV).

2. Замена гидроксильной группы на фтор

Фтордегидроксилирование защищенного 4-гидроксилизина действием четырехфтористой серы в жидком HF оказалось более эффективным способом получения 4-фторлизина (CXIII), чем рассмотренное выше прямое фторирование лизина трифторметилгипофторитом [101].

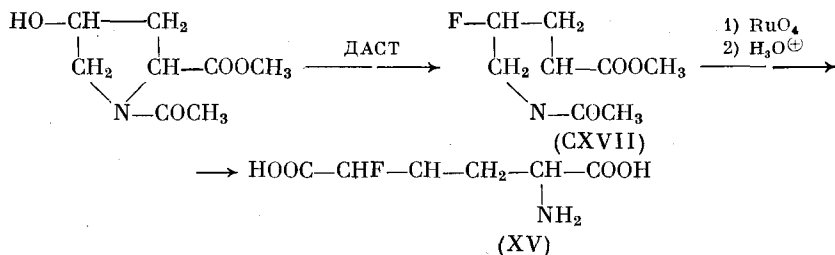


Оптически чистый (2S), (3S)-4-фтортреонин (I) синтезирован заменой OH-группы на фтор действием диэтиламинотрифторида серы (ДАСТ) на (4S), (5S)-оксазолон (CXVI), полученный из (2S), (3R)-3-бензилоксиметил-2-гидроксиметилоксирана [92].



$\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

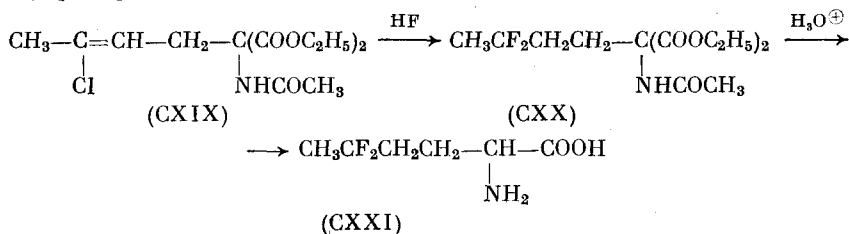
Возможность превращения γ -гидроксипролина в глутаминовую кислоту использована недавно для синтеза оптически чистой (2*S*), (4*S*)-4-фтор-глутаминовой кислоты (XV) [107]. Фтордегидроксилирование метилового эфира (–)-*N*-ацетил-*транс*-4-гидрокси-(*S*)-пролина действием ДАСТ протекает стереоселективно с образованием производного оптически активного 4-фторпролина (CXVII). Соединение (CXVII) региоселективно окисляли по С(5)-метиленовой группе пиррольного кольца и последующим гидролизом лактама (CXVIII) получали (2*S*), (4*S*)-4-фторглутаминовую кислоту (XV).



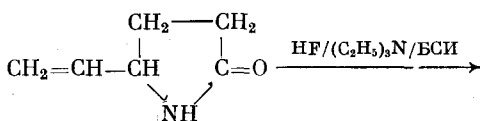
Ввиду легкости *цис-транс*-эпимеризации 4-гидроксипролинов и умеренной стоимости (+)-*цис*-4-гидрокси-*R*-пролина, можно полагать, что этот метод будет удобен для получения всех четырех стереоизомеров 4-фтор-глутаминовой кислоты (XV).

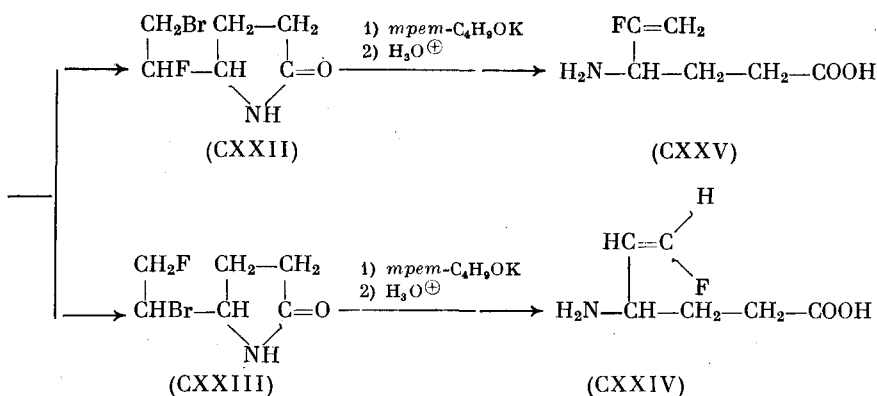
3. Применение других методов фторорганической химии в синтезе ФАК

Действие фтористого водорода на производное ацетамидомалонового эфира (CXIX) приводит к одновременному присоединению фтористого водорода по связи С=С и замене атома хлора на фтор, давая после гидролиза продукта (CXX) с 50%-ным выходом 5,5-дифторнорлейцин (CXXI) [108].

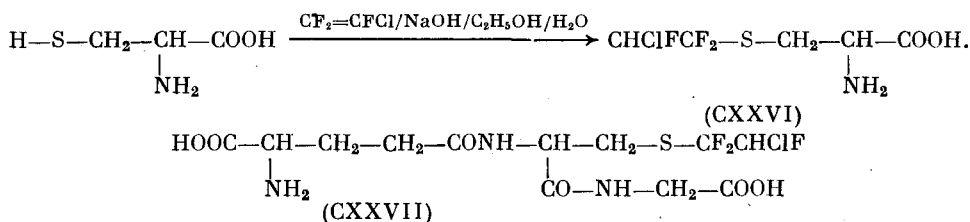


Сопряженное присоединение атомов фтора и брома к 5-винил-2-пирролидону дает смесь изомерных 5-бромфторэтилпирролидонов (CXXII) и (CXXIII), легко разделяемых хроматографированием. Дегидробромирование соединений (CXXII), (CXXIII) и последующий гидролиз приводит к образованию γ -фторвинил- γ -аминомасляных кислот (CXXIV), (CXXV). (*Z*)- γ -(2-Фторэтил)- γ -аминомасляная кислота (CXXIV) оказалась наиболее сильным ингибитором трансаминазы ГАМК в ряду γ -фторвинилзамещенных ГАМК (LXVI), (LXXVII), (CXXIV), (CXXV) [71].

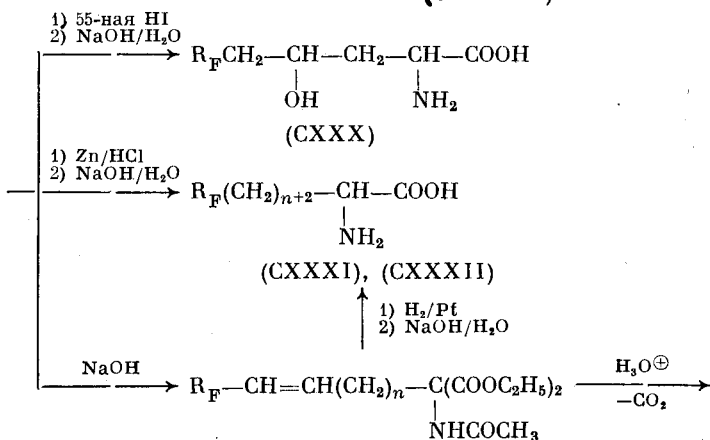
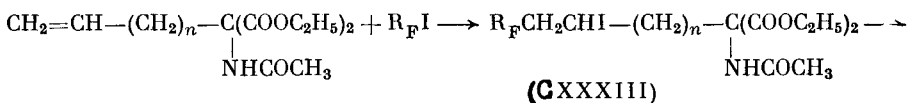


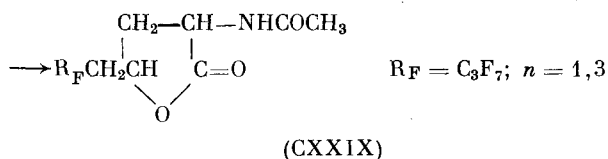


Прямое хлортрифторэтилирование цистеина осуществлено действием хлортрифторэтилена на динатриевую соль *N*-*tert*-бутоксикарбонил-(*S*)-цистеина при 25° С в водном этаноле [109]. (*S*)-*S*-Хлортрифторэтилцистеин (CXXVI) можно получать по этой реакции и из незащищенного цистеина. Региоселективность хлортрифторэтилирования аниона RS^\ominus в присутствии RNH^\ominus позволила применить этот подход для непосредственного хлортрифторэтилирования глутатиона. Фторированные аналоги цистеина (CXXVI) и глутатиона (CXXVII) оказались нефротоксичными.



Успехи в области свободнорадикального присоединения перфторалкилиодидов к алкеновым кислотам с терминальной связью $\text{C}=\text{C}$ [110] позволили разработать общий метод синтеза длинноцепочечных ФАК, содержащих перфторалкильные группы [111]. Присоединение перфторпропилиодида к 2-аллил-2-ацетамидомалоновому эфиру или к диэтил-2-(4-пентенил)-2-ацетамидомалонату, проходящее в присутствии инициатора азобис-изобутиронитрила дает с высоким выходом продукты (CXXXVIII)





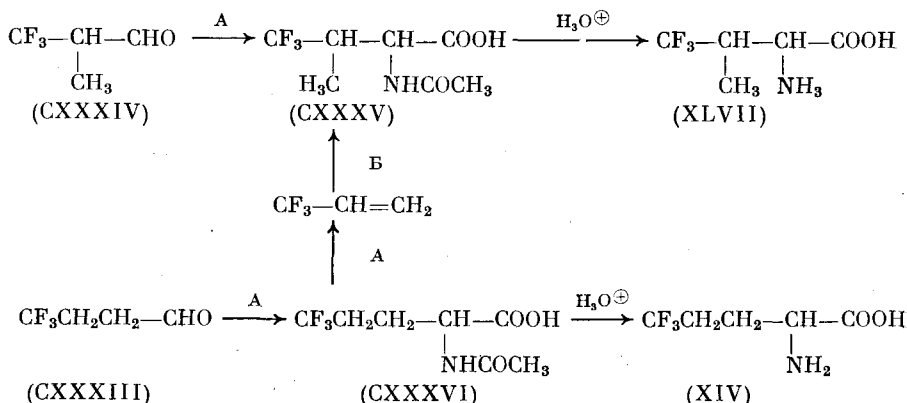
Дальнейший гидролиз ацетамидомалоната (CXXVIII) ($n=1$) 55%-ной HCl протекает с одновременной заменой атома иода на гидроксил, вероятно, через лактон (CXXXIX), образуя 2-амино-4-гидрокси-6,6,7,7,8,8,8-гептафтороктановую кислоту (CXXX). Для получения свободных 2-амино-6,6,7,7,8,8,8-гептафтороктановой (CXXXI) и 8,8,9,9,10,10,10-гептафтордекановой кислот (CXXXII) атом иода заменяли на водород, либо непосредственно в соединении (CXXVIII) действием цинка в соляной кислоте, либо двухстадийным процессом — дегидроиодирование — каталитическое гидрирование, — с последующим удалением защитных группировок и декарбоксилированием одной карбоксильной группы. Этот метод отличают высокие выходы на каждой стадии процесса и доступность исходных соединений. ФАК (CXXXI) и (CXXXII) могут быть получены также аминолизом соответствующих α -бромкарбоновых кислот [111].

IV. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

1. Амидокарбонилирование фторсодержащих альдегидов и олефинов

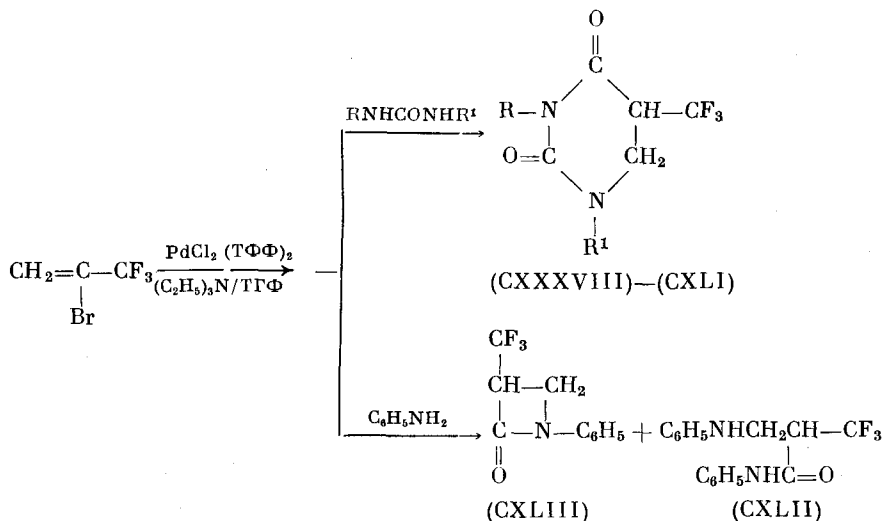
Трифторвалин (XLVII) и трифторнорвалин (XIV) получены амидокарбонилированием 4,4,4-трифтормасляного (CXXXIII) и 3,3,3-трифторизомасляного (CXXXIV) альдегидов соответственно. Амидокарбонилирование альдегидов (CXXXIII) и (CXXXIV) ацетамидом в присутствии карбонила кобальта и смеси оксида углерода с водородом проводят под давлением около 100 ат при нагревании до 120°C . Гидролиз образующихся с высоким выходом ацетамидов (CXXXV) и (CXXXVI) дает свободные ФАК (XLVII), (XIV) [48, 50, 112]. Трифторвалин, полученный по этой схеме, представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 38 : 62. Так как для синтеза альдегида (CXXXIII) из 3,3,3-трифторпропена требуется тот же катализатор $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ и смесь CO/H_2 [47, 113], то процесс получения трифторнорвалина (XIV) с 94%-ной чистотой можно осуществить непосредственно из 3,3,3-трифторпропена через стадию образования *in situ* альдегида (CXXXIII). Добавление небольших количеств карбонила родия к $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ приводит к изменению региоселективности реакции, давая N-ацетил-3,3,3-трифторвалин (CXXXV) в качестве основного продукта реакции (96%-ная чистота). Таким образом, региоселективное получение трифторвалина (CXXXV) или трифторнорвалина (XIV) из трифторпропена через двухстадийный процесс гидроформилирование — амидокарбонилирование определяется только природой катализатора [114—116]. В чистом виде ФАК (XLVII) и (XIV) получены кристаллизацией сырого продукта. Рацемический трифторнорвалин (XIV) энзиматическим гидролизом его N-ацетильного производного разделен на (S)- и (R)-энантиомеры [50].

3,3,3-Трифторпропен оказался также удобным исходным соединением и в синтезе производных α -трифторметил- β -аланина. Трифторпропен в две стадии (бромирование, дегидробромирование) с высоким выходом превращали в 2-бром-3,3,3-трифторпропен (CXXXVII) [117]. Уреидокар-



A = CO, H₂, CH₃CONH₂, Co(CO)₈; Б = А + Ph₆(CO)₁₆.

бонилирование пропена (CXXXVII) 1,3-диметилмочевинной и оксидом углерода при катализе комплексом хлорида палладия с трифенилфосфином приводит к образованию с 70%-ным выходом 1,3-диметил-5-трифторметил-5,6-дигидроурацила (CXXXVIII). Применение в этой реакции метилмочевины дает смесь 1-метил- (CXXXIX) и 3-метилзамещенных (CXI) дигидроурацилов в соотношении 1 к 5, а незамещенная мочевина образует 5-трифторметилдигидроурацил (CXLI) (26%) [48, 118, 119], из которого гидролизом можно получить свободный α-трифторметил-β-аланин (LXXVII). Использование анилина вместо мочевины позволяет получать производные N-фенил-α-трифторметил-β-аланина — амид (CXLI) и β-лактам (CXLI) [48].

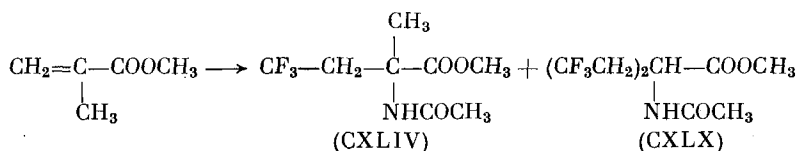


ТФФ = (C₆H₅)₃P; R = R¹ = CH₃ (CXXXVIII); R = CH₃, R¹ = H (CXXXIX); R = H, R¹ = CH₃ (CXLI); R = R¹ = H (CXLI)

2. Трифторметил-ацетидамирование олефинов

Электролиз смеси трифторуксусной кислоты и метилметакрилата в водном ацетонитриле приводит к образованию сложной смеси продуктов, из которой с выходом 20 и 5% соответственно, выделены метиловые эфиры α-метил-β-трифторметилаланина (CXLI) и бис-(трифторэтил)глицина (CXLI) [120]. Как полагают авторы работы [120], электрохимическое

трифторметил-ацетидамидирование метилметакрилата можно использовать для препаративной наработки ФАК (CXLIV).



Синтез фторсодержащих аминокарбоновых кислот является в настоящее время составной частью подходов к решению одной из основных задач биоорганической химии — целенаправленной модификации природных биорегуляторов (в основном, пептидной природы) для корректировки в нужном направлении их функций и свойств (активности). Для решения этой проблемы требуются аминокислоты с заданным положением одного или нескольких атомов фтора в углеродном скелете аминокислоты. Как видно из рассмотренных в настоящем обзоре литературных данных, известные методы синтеза алифатических ФАК позволяют получать практически любые АК, содержащие как один атом фтора, так и перфторалкильные группы. Однако не все из цитируемых в настоящем обзоре методов имеют препаративное значение. Фторсодержащие аминокислоты, в том числе и алифатические, пока еще остаются труднодоступным типом соединений, особенно в виде чистых диастерео- и/или энантиомеров, для большинства биохимических лабораторий. Отдельно следует выделить проблему асимметрического синтеза ФАК, которая в настоящее время, за исключением нескольких примеров, не имеет оптимальных решений. Поэтому можно ожидать, что дальнейшие работы в области синтеза ФАК будут, в основном, направлены на создание препаративных методов синтеза этих соединений из доступных фторорганических продуктов с использованием последних достижений металлоорганической химии, инженерной энзимологии и асимметрического синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanada M., Mijano T., Iwadare S. et al. // J. Antibiotics. 1986. V. 39. P. 259.
2. Hunt S. // Chemistry and Biochemistry of Amino Acids/Ed. G. C. Barrett. L.: Chapman and Hall Ltd., 1985. P. 55.
3. Argoudelis A. D., Herr R. R., Mason D. J. et al. // Biochemistry. 1967. V. 6. P. 165: C. A. 1967. V. 66, 35546x.
4. Shiba T., Mukunoki Y., Akiyama H. // Tetrahedron Lett. 1974. P. 3085.
5. Hunt A. H., Debono M., Merkel K. E. et al. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 635.
6. Williams D. H. // Accounts Chem. Res. 1984. V. 17. P. 364.
7. Chung S. K., Heald S. L., Jeffs P. W. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 1606.
8. Иси́кава Н. // Новое в технологии соединений фтора/Под ред. Н. Иси́кавы. М.: Мир, 1984. С. 16.
9. Filler R. // J. Fluor. Chem. 1986. V. 33. P. 3.
10. Sieler M., Jung M. J., Koch-Waser J. // Enzyme-activated Irreversible Inhibitors. Amsterdam: Elsevier, 1978. P. 396.
11. Walsh C. // Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 871.
12. Kollonitsch J. // Isr. Journ. Chem. 1978. V. 17. P. 53.
13. Kollonitsch J. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds. R. Filler et al. Tokyo: Amsterdam: Kodansha Ltd., Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 93.
14. Кобаяси Е., Кумагана Н., Тагури Т. // Новое в технологии соединений фтора // Под ред. Н. Иси́кавы. М.: Мир, 1984. С. 526.
15. Welch J. T. // Tetrahedron. 1987. V. 43. P. 3123.
16. Jung M. J. // Bioorganic Chem. 1986. V. 14. P. 429.
17. Соединения фтора: синтез и применение/Под ред. Н. Иси́кавы. М.: Мир, 1990.
18. Gorig J. T. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds. R. Filler et al. Tokyo: Amsterdam: Kodansha Ltd, Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 163.
19. Dabhi A., Hamman S., Beguin C. // J. Fluor. Chem. 1985. V. 29. P. 185.
20. Hagino H., Nakayama K. // Agr. Biol. Chem. 1975. V. 39. P. 331.
21. Hagino H., Nakayama K. // Ibid. 1975. V. 39. P. 343.

22. Кобаяси Е., Кумаганэ И., Тагути Т. // Новое в технологии соединений фтора/Под ред. Н. Исикавы. М.: Мир, 1984. С. 494.
23. Garnett E. S., Firnau G., Nahmias C. // Nature. 1983. V. 305. P. 137.
24. Loncrini D. F., Filler R. // Advan. Fluorine Chem. 1970. V. 6. P. 43.
25. Вейганд Ф., Отмайер В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. С. 622.
26. Кузарь В. П., Ягупольский Ю. Л., Соломонок В. А. // Там же. 1990. Т. 59. С. 149.
27. Ягупольский Л. М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. Киев: Наук. думка, 1988. С. 229.
28. Walborsky H. M., Baum M., Loncrini D. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. P. 3637.
29. Пат. 2 662 915. США // С. А. 1954. V. 48, 12795b.
30. Raasch M. S. // J. Org. Chem. 1958. V. 23. P. 1567.
31. Hidlicky M., Kakas B. // Collec. Czechosl. Chem. Commun. 1966. V. 31. P. 110; С. А. 1966. V. 64. 19757 с.
32. Пат. 123 002. СССР // С. А. 1968. V. 69, 267830.
33. Tolman V., Veres K. // Tetrahedron. Lett. 1964. P. 1967; С. А. 1964. V. 61, 10771b.
34. Steglich W., Heininger H. U., Dworschank H. et al. // Angew. Chem. 1967. B. 6. S. 822.
35. Tsushima T., Kawada K., Ishihara S. et al. // Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 5375.
36. Hudlicky M. // Tetrahedron Lett. 1960. P. 21; С. А. 1960. V. 54, 24382e.
37. Пат. 99 613 СССР // С. А. 1962. V. 56, 12745c.
38. Buchanan R. L., Dean F. H., Pattison F. L. M. // Canad. J. Chem. 1962. V. 40. P. 1571; С. А. 1962. V. 57, 11005i.
39. Trost B. M., Arndt H. C., Strege P. E. et al. // Tetrahedron Lett. 1976. P. 3477.
40. Koizumi T., Hagi T., Horio Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. P. 3959.
41. Taguchi T., Tomizawa G., Nakajima M. et al. // Ibid. 1985. V. 33. P. 4077.
42. Кузарь В. П., Соломонок В. А., Белоконов Ю. Н. и др. // Всесоюз. семинар по химии физиологически активных соединений: Тез. докл. Черноголовка, 1989. С. 145.
43. Белоконов Ю. Н., Черноглазова Н. И., Кочетков К. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. С. 804.
44. Belokon' Yu. N., Bulychev A. G., Vitt S. V. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 4252.
45. Schollkopf U., Meyer R. // Lieb. Ann. Chem. 1981. S. 1469.
46. Castelhaño A. L., Horne S., Billedeau R. et al. // Tetrahedron. Lett. 1986. P. 2435.
47. Пат. 4 370 504. США // РЖХим. 1983. 24Н148П.
48. Ojima I. // L'actualite Chemi. France. 1987. P. 171.
49. Ojima I., Kato K. // ACS, IX Winter Fluorine Conference. 1989. P. 29.
50. Ojima I., Kato K., Nakahashi K. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 4511.
51. Соломонок В. А., Броварец В. С., Ягупольский Ю. Л. // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. С. 2350.
52. Броварец В. С., Лобанов О. П., Киселенко А. А. и др. // Журн. общ. химии. 1986. Т. 56. С. 1492.
53. Розлин Е. М., Гамбарян Н. П., Чень Цин-Юнь и др. // Докл. АН СССР. 1960. Т. 134. С. 1367.
54. Dannley R. L., Taborsky R. G. // J. Org. Chem. 1957. V. 22. P. 1275.
55. Zygmunt W. A., Tavormina P. A. // Canad. J. Microbiol. 1966. V. 12. P. 143; С. А. 1966. V. 63. 11569f.
56. Stekol J. A. // Transmethylation Methionine Biosyn. 1965. P. 231; С. А. 1966. V. 64. 18229d.
57. Muller N. // J. Fluor. Chem. 1987. V. 36. P. 163.
58. Weinges K., Kromm E. // Lieb. Ann. Chem. 1985. S. 90.
59. Gershon H., Shanks L. // J. Pharm. Sci. 1978. V. 67. P. 715.
60. Butina D., Hudlicky M. // VI Europ. Symp. Fluor. Chem. 1977. P. 30.
61. Heinzer F., Martin P. // Helv. Chem. Acta. 1981. B. 64. S. 1379.
62. Walborsky H. M., Baum M. E. // J. Org. Chem. 1956. V. 21. P. 538.
63. Loncrini D. F., Walborsky H. M. // J. Med. Chem. 1964. V. 7. P. 369; С. А. 1964. V. 61. 4204.
64. Lazar J., Sheppard W. A. // Ibid. 1968. V. 11. P. 138; С. А. 1968. V. 68, 78588w.
65. Lettre H., Wolcke U. // Lieb. Ann. Chem. 1967. S. 75.
66. Maki Y., Inukai K. // J. Synth. Org. Chem. Japan. 1976. V. 34. P. 722; РЖХим. 1977. 11Е106.
67. Hirose M., Akio U. // VII Europ. Symp. Fluor. Chem. 1980. P. 33.
68. Cavalleri B., Bellasio E., Testa E. // Gaz. Chem. Ital. 1966. V. 96. P. 253; С. А. 1966. V. 65. 3735c.
69. Walborsky H. M., Schwarz M. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. P. 3241.
70. McDonald I., Palfeyman M., Jung M. et al. // Tetrahedron Lett. 1985. P. 4091.
71. Kolb M., Barth J., Heydt J.-G. et al. // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 267.
72. Кнулянец И. Л., Чебурков Ю. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1960. С. 2162.

73. Vine W. H., Hsieh K., Marshall G. R. // J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 1043; РЖХим. 1982. 9Е123.
74. Vine W. H., Bruechner D. A., Needleman P. et al. // Biochemistry. 1973. V. 12. P. 1630; С. А. 1973. V. 79, 488w.
75. Еремеев А. В., Солодин И. В., Поляк Ф. Р. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. 1985. С. 345.
76. Солодин И. В., Еремеев А. В., Червин И. И. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1985. С. 1359.
77. Еремеев А. В., Солодин И. В., Лиупиньш Э. Э. // Там же. 1984. С. 917.
78. Солодин И. В., Поляк Ф. Д., Еремеев А. В. и др. // Там же. 1985. С. 1335.
79. Солодин И. В., Еремеев А. В., Лиупиньш Э. Э. // Там же. 1985. С. 505.
80. Чен Т. Ю., Гамбарян Н. П., Кнунянц И. Л. // Докл. АН СССР. 1960. Т. 133. С. 1113.
81. Fuchikami T., Yamapouchi A., Ojima I. // Synthesis. 1984. P. 766.
82. Пат. 45/81452. Япония // РЖХим. 1986. 23О116П.
83. Kitzumbe T., Murata K. // J. Fluor. Chem. 1987. V. 36. P. 339.
84. Залеская И. М., Блакитный А. Н., Саенко Е. П. и др. // Журн. орган. химии. 1980. Т. 16. С. 1194.
85. Hudlicky M. // II Europ. Fluorsymposium. 1968. P. 164.
86. Hallinan E. A., Fried J. // Tetrahedron Lett. 1984. P. 2301.
87. Umezawa H., Aoyagi T., Morishima H. et al. // J. Antibiotics. 1970. V. 23. P. 259; С. А. 1970. V. 73, 581423г.
88. Thaisrivong S., Pals D. T., Kati W. M. et al. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 1555.
89. Thaisrivong S., Pals D. T., Kati W. M. et al. // Ibid. 1986. V. 29. P. 2080.
90. Guanti G., Banji L., Narisano E. // Tetrahedron. 1988. P. 5553.
91. Walborsky H. M., Baum M. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. P. 187.
92. Scolastico C., Conca E., Prati L. et al. // Synthesis. 1985. P. 850.
93. Гамбарян Н. П., Симонян Л. А., Кнунянц И. Л. // Докл. АН СССР. 1964. Т. 155. С. 833.
94. Гамбарян Н. П., Симонян Л. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1964. С. 1529.
95. Buchanan R. L., Pattison P. L. M. // Canad. J. Chem. 1965. V. 43. P. 3466; РЖХим. 1966. 14Ж427.
96. Tsushima T., Kawada K., Shiratori O. et al. // Heterocycles. 1985. V. 23. P. 45.
97. McGuire J. J., Coward J. K. // J. Biol. Chem. 1985. V. 260. P. 6747.
98. Пат. 4 584 375. США // РЖХим. 1987. 40147П.
99. Rennert O. M., Anker H. S. // Biochemistry. 1963. V. 2. P. 471; С. А. 1963. V. 58, 11706f.
100. Bergmann E. D., Sohen A. // Tetrahedron Lett. 1965. P. 2085.
101. Пат. 4 427 661. США // С. А. 1984. V. 100, 192286.
102. Kollonitsch J., Barash L., Doldouras G. A. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 7494.
103. Tolman V., Veres K. // Tetrahedron Lett. 1966. P. 3909.
104. Tolman V., Veres K. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. 1967. V. 32. P. 4460; С. А. 1968. V. 68, 12428n.
105. Алексеева Л. В., Лундин Б. Н., Бурде Н. Л. // Журн. общ. химии. 1967. Т. 37. С. 1754.
106. Janzen A. F., Wang P. M. C., Lemire A. E. et al. // J. Fluor. Chem. 1983. V. 22. P. 557.
107. Hudlicky M. // ACS IX Winter Fluorine Conference. 1989. P. 26.
108. Hudlicky M. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. 1967. V. 32. P. 453; С. А. 1967. V. 66, 55722e.
109. Dohn D. R., Leininger J. R., Lash L. H. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1985. V. 235. P. 851.
110. Brace N. O. // J. Org. Chem. 1962. V. 27. P. 4491.
111. Brace N. O. // Ibid. 1967. V. 32. P. 430.
112. Ojima I. // Chem. Rev. 1988. V. 88. P. 1011.
113. Fuchikami T., Ojima I. // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. P. 3527.
114. Ojima I. // J. Mol. Catal. 1986. V. 37. P. 25.
115. Ojima I., Hirai K., Fujita M. et al. // J. Organometal. Chem. 1985. V. 279. P. 203.
116. Ojima I., Okabe M., Kato K. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 150.
117. Henne A. L., Nager M. // Ibid. 1951. V. 73. P. 1042.
118. Fuchikami T., Ojima I. // Tetrahedron. Lett. 1982. P. 4099.
119. Ojima I. // J. Fluor. Chem. 1987. V. 35. P. 31.
120. Uneyama K., Nanbu H. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 4598.

Институт биоорганической химии и нефтехимии
Академии наук Украинской ССР, г. Киев.