

Синтез эфиров β-аминокислот по Михаэлю. Сtereoхимический аспект

Н.Н.Романова, А.Г.Гравис, Ю.Г.Бундель

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119899 Москва, Воробьевы горы, факс (095) 939 – 8846

Рассмотрены литературные данные по синтезу эфиров β-аминокислот посредством нуклеофильного присоединения аминов и амидов металлов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот. Систематизированы сведения о влиянии различных факторов на химический выход и диастереоселективность реакции Михаэля.
Библиография — 70 ссылок.

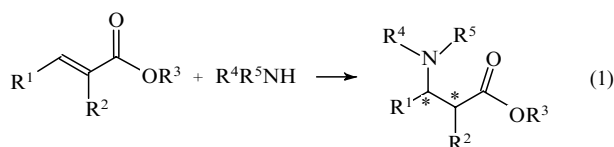
Оглавление

I. Введение	1170
II. Реакции нуклеофильного присоединения аминов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот	1170
III. Реакции нуклеофильного присоединения амидов металлов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот	1173
IV. Stereoхимия нуклеофильного присоединения аминов и амидов металлов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот	1177
V. Математическое моделирование структур переходного состояния в реакциях нуклеофильного присоединения по Михаэлю	1179

I. Введение

В последние годы активно проводятся исследования в области синтеза и stereoхимии β-лактамов, являющихся фрагментами многих природных биомолекул. Так как биологическая активность β-лактамов связана исключительно с одним из всех возможных диастереомеров,^{1,2} основное внимание исследователи уделяют проблеме асимметрического синтеза гомохиральных β-лактамов,^{3–5} предшественниками которых являются труднодоступные хиральные β-аминокислоты⁶ или их эфиры.

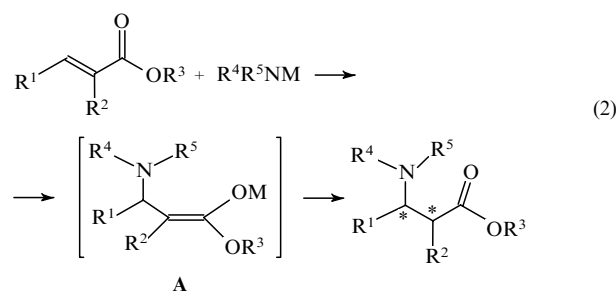
Наиболее простым методом синтеза β-аминоэфиров является сопряженное присоединение первичных или вторичных аминов (реакция 1), а также соответствующих амидов металлов (реакция 2) к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот.



Н.Н. Романова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета МГУ. Телефон (095) 939 – 5376. Область научных интересов: синтез и stereoхимия оптически активных β-лактамов, асимметрический синтез.
А.Г.Гравис. Аспирант той же кафедры. Область научных интересов: присоединение аминов и амидов металлов к производным акриловых кислот, асимметрический синтез эфиров β-аминокислот с двумя и более асимметрическими центрами.

Ю.Г.Бундель. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Область научных интересов: механизмы органических реакций, азотистые гетероциклы.

Дата поступления 17 апреля 1996 г.



В результате таких реакций (при R¹ и/или R² ≠ H) образуется асимметрический центр при атоме C_β (и/или C_α), и в ряде случаев при наличии определенных факторов становится возможным асимметрический синтез эфиров β-аминокислот.

II. Реакции нуклеофильного присоединения аминов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот

Условия синтеза β-аминоэфиров из первичных аминов и эфиров α,β-непредельных карбоновых кислот приведены в табл. 1. В качестве реакционной среды обычно используют полярные растворители, такие как спирты или карбоновые кислоты. Применяют также полярные апротонные растворители, в частности ТГФ; в некоторых случаях реакция присоединения идет только в полярной среде.⁷

Первичные амины в обычных условиях не реагируют с эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот за исключением отдельных случаев (табл. 1, примеры 1, 2, 6, 41), вследствие чего для получения β-аминоэфиров необходимо активировать процесс присоединения.¹⁷

Термическая активация данной реакции дает удовлетворительные результаты, при этом наиболее легко происходит взаимодействие первичных аминов с метиловым эфиром

Таблица 1. Условия взаимодействия первичных аминов с эфирами α,β -неопределенных карбоновых кислот

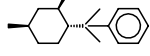
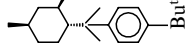
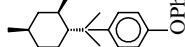
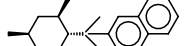


1

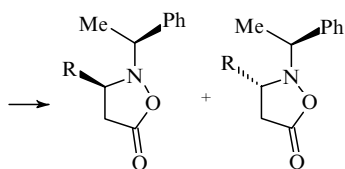
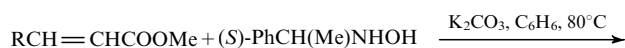
№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t, ч	T, °C	Растворитель	P, атм	Катализатор	Выход, %	d.e., ^a %	Ссылки
1	H	CH(OH)Me	Me	CH ₂ Ph	48	20	MeOH	1	Без катализатора	99	64	8
2	H	CH(Me)OSiMe ₂ Bu ^t	Me	CH ₂ Ph	48	25	MeOH	1	»	90	91	8
3	H	CH(OH)Ph	Me	CH ₂ Ph	2	70	MeOH	1	»	95	54	8
4	H	CH(OH)Ph	Me	CH ₂ Ph	40	67	THF	1	»	92	57	8
5	H	CH(OH)Me	Me	CH ₂ Ph	40	67	THF	1	»	77	49	8
6	H	CH(OH)Ph	Me	CH ₂ Ph	46	0	MeOH	1	»	98	61	8
7	H	H	Me		—	118	AcOH	1	»	90	—	9
8	H	Me	Me	Bu ^t	24	30	MeCN	1	»	0	—	10
9	H	Me	Me	Bu ^t	24	30	MeCN	1	Yb(OTf) ₃	4	—	10
10	H	Me	Me	Bu ^t	24	30	MeCN	3000	Без катализатора	11	—	10
11	H	Me	Me	Bu ^t	24	30	MeCN	3000	Yb(OTf) ₃	47	—	10
12	Me	H	Me	(R)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	Без катализатора	40	7	11
13	Me	H	Me	(S)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	»	47	7	11
14	Me	H	Et	(S)-CH(Me)Ph	6	78	EtOH	1	»	28	13	12
15	Me	H	Me	(R)-CH(Me)Ph	4	78	EtOH	1	»	35	<4	13
16	Me	H	Me	CH(Me)Ph	120	20	CH ₂ Cl ₂	13817	»	60	5	14
17	Me	H	L-Menthyl ^b	CH ₂ Ph	12	78	EtOH	1	»	26	2	11
18	Me	H	L-Menthyl ^b	(R)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	»	28	5	11
19	Me	H	L-Menthyl ^b	(S)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	»	25	15	11
20	Me	H	L-Menthyl ^b	CH ₂ Ph	72	20	MeOH	4935	»	35	10	14
21	Me	H	8-Ph-/-menthyl ^c	(R)-CH(Me)Ph	24	50	CH ₂ Cl ₂	13817	»	60	50	14
22	Me	H	8-Ph-/-menthyl ^c	(S)-CH(Me)Ph	24	50	CH ₂ Cl ₂	13817	»	60	60	14
23	Me	H	8-Ph-/-menthyl ^c	CH ₂ Ph	96	50	MeOH	14804	»	90	60	14
24	Me	H	8- <i>p</i> -BuC ₆ H ₄ -/-menthyl ^d	CH ₂ Ph	24	25	MeOH	14804	»	65	75	14
25	Me	H	8- <i>p</i> -PhOC ₆ H ₄ -/-menthyl ^e	CH ₂ Ph	24	25	MeOH	14804	»	90	95	14
26	Me	H	8- <i>1</i> -Naph-/-menthyl ^f	CH ₂ Ph	24	25	MeOH	14804	»	50	>99	14

Таблица 1 (окончание).

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	t, ч	T, °C	Растворитель	P, атм	Катализатор	Выход, %	d.e. ^a , %	Ссылки
27	Me	H	Et	CH ₂ Ph	6	20	CH ₂ Cl ₂	1	La(OTf) ₃	95	—	15
28	Me	H	Et	CH ₂ Ph	6	20	CH ₂ Cl ₂	1	Sm(OTf) ₃	95	—	15
29	Me	H	Et	CH ₂ Ph	25	20	CH ₂ Cl ₂	1	Yb(OTf) ₃	92	—	15
30	Me	H	Et	CH ₂ Ph	6	20	THF	1	Yb(OTf) ₃	97	—	15
31	Me	H	Et	CH ₂ Ph	6	20	EtOH	1	Yb(OTf) ₃	95	—	15
32	Me	H	Et	CH ₂ Ph	6	20	MePh	1	Yb(OTf) ₃	92	—	15
33	Me	H	Et	CH ₂ Ph	4,5	20	CH ₂ Cl ₂	1	TiCl ₄	28	—	15
34	Me	H	Et	CH ₂ Ph	17	20	THF	1	YbCl ₃	28	—	15
35	Me	H	Et	CH(Me)Ph	12	20	THF	1	Yb(OTf) ₃	26	32	15
36	Me	H	Et	CH ₂ Ph	15	20	CH ₂ Cl ₂	1	Yb(OTf) ₃	42	—	10
37	Me	H	Et	CH ₂ Ph	24	30	MeCN	1	Yb(OTf) ₃	100	—	10
38	Ph	H	Et	(R)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	Без катализатора	16	17	11
39	Ph	H	Et	(S)-CH(Me)Ph	12	78	EtOH	1	»	14	19	11
40	CH ₂ CH(OMe) ₂	H	8-Ph-/-Menthyl ^c	CH ₂ Ph	24	20	MeOH	12830	»	85	60	14
41		H	Me	CH ₂ Ph	50	—50	Без растворителя	1	»	85	100	16

^a Здесь и далее d.e. — диастереоизомерный избыток;b  c  d  e  f 

гидроксibenзилакриловой кислоты (выход 92–95%, см. примеры 3, 4 в табл. 1). При использовании эфиров кротоновой (примеры 12–15, 17, 18) и коричной кислот (примеры 38, 39) выход β-аминоэфиров составляет всего 14–47%. Видно, что увеличение размеров заместителя у β-углеродного атома понижает химический выход β-аминоэфиров с 26–47 до 14–16%. Аналогичные результаты получены и в случае присоединения (S)-α-фенилэтилгидроксиламина к метиловым эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот.¹⁸



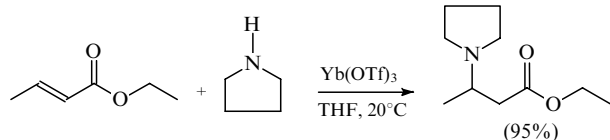
Выходы образующихся в ходе реакции изоксазолидинонов, которые могут быть легко восстановлены до β-аминокислот, снижаются с 91 (в случае 4-метилпентеновой кислоты) до 54% (в случае коричной кислоты).

Высокое давление также способно активировать реакцию Михаэля.¹⁹ Это видно на примере присоединения бензиламина и α-фенилэтиламина к замещенным метиловым эфирам кротоновой кислоты (ср. примеры 17–19 и 20–26 в табл. 1). Химические выходы находятся в пределах 50–90% и зависят от природы заместителей в субстрате.

Использование тетрахлорида титана (табл. 1, пример 33) или хлорида иттербия (пример 34) как катализаторов реакции сопряженного присоединения не способствует увеличению выхода β-аминоэфиров (выход ~28%), причем в этих случаях в качестве побочного продукта образуется примерно такое же количество (26%) амида исходной α,β-непредельной карбоновой кислоты.

При взаимодействии различных 2-хлор-2-циклопропилиденацетатов с (4S,5R)-4,5-дифенилоксазолидин-2-оном в ТГФ в присутствии 10 мол.% гидрида натрия и небольшого количества краун-эфира ДБ-18-К-6 соответствующие продукты 1,4-присоединения образуются с химическими выходами 57–88%.²⁰

Недавно было показано,¹⁵ что высокооксофильные трифлаты редкоземельных элементов (РЗЭ), широко применяемые в органическом катализе,²¹ ускоряют реакцию Михаэля, в частности, присоединение бензиламина к этилкротонату (табл. 1, примеры 27–32). Выходы целевых продуктов в этом случае составляют 92–97%, при этом побочные продукты не образуются. В присутствии трифлата иттербия пирролидин легко присоединяется к этилкротонату, давая соответствующий продукт с выходом 95%, однако стерически более затрудненный α-фенилэтиламин в аналогичных условиях реагирует хуже — соответствующий продукт получен с низким выходом — 26% (табл. 1, пример 35).



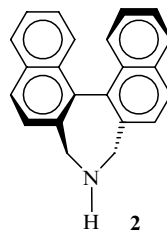
Реакция каталитического присоединения аминов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот проходит при комнатной температуре в течение нескольких часов; в качестве реакционной среды используют как полярные (этанол), так и неполярные (толуол) растворители. Наилучшие результаты получены при использовании ТГФ как растворителя и трифлата иттербия как катализатора. Изменение полярности реакционной среды и применение трифлатов других редкозе-

мельных металлов не приводит к заметному изменению выхода продукта (табл. 1, ср. примеры 30–32 и 27–29).

Более поздние исследования^{10, 22, 23} подтверждают предпочтительность использования трифлатов РЗЭ в качестве катализаторов реакции сопряженного присоединения по Михаэлю по сравнению с другими кислотами Льюиса, для которых более вероятно образование комплексов с аминами, что подавляет реакционную способность последних. Применение ацетонитрила в качестве растворителя увеличивает химический выход β-аминоэфиров до 100% (табл. 1, ср. примеры 36 и 37). При использовании стерически более затрудненного *трет*-бутиламина значительное увеличение химического выхода достигается сочетанием активирующих факторов, таких как высокое давление и катализатор (трифлат иттербия), причем в этих условиях во взаимодействие с эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот вступают и вторичные амины (например, диизопропил- и диизобутиламины). Основной вклад в повышение химического выхода продуктов реакции вносит давление (табл. 1, примеры 8–11).

Присоединение первичных и циклических вторичных аминов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот может идти с удовлетворительным химическим выходом (39–72%) и при использовании в качестве катализатора пекарских дрожжей.²⁴

Ациклические вторичные амины с эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот, как правило, не взаимодействуют,^{14, 15} в то время как циклические вторичные амины, такие как пиперидин,^{15, 22, 23, 25} реагируют с химическим выходом до 100%. Так, 2,7-дигидро-1*H*-динафто[2,1-с : 1',2'-e]азепин (**2**) присоединяется к метилкротонату с выходом 68%.²⁶



Реакцию проводят в избытке метилкротоната, в отсутствие растворителя при кипячении.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о том, что применение стерически менее затрудненных реагентов и подбор оптимальных условий проведения реакции (растворитель, температура, катализатор, давление) позволяют синтезировать эфиры β-аминокислот с высокими выходами.

III. Реакции нуклеофильного присоединения амидов металлов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот

В последнее время в реакциях нуклеофильного присоединения к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот все чаще используют амиды металлов, которые нашли широкое применение в области асимметрического синтеза.²⁷

Первичные и некоторые вторичные амиды лития реагируют с эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот и как сильные основания. Поэтому наряду с целевыми эфирами β-аминокислот **3**, образующимися с невысокими выходами, получают амиды **4** или эфиры β,γ-непредельных карбоновых кислот **5** (табл. 2), которые и являются основными продуктами реакции. В отдельных случаях среди продуктов реакции были найдены β-амиоамиды.³⁴

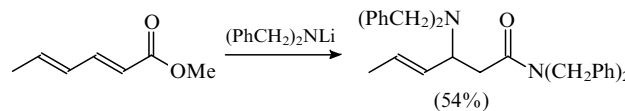
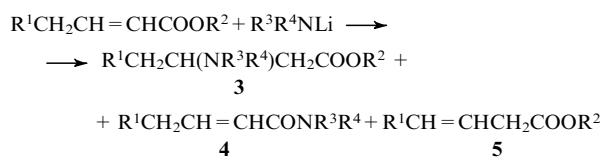


Таблица 2. Продукты взаимодействия амидов лития с эфирами α,β -непредельных карбоновых кислот.

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %			Ссылки
					3	4	5	
1	H	Me	(R)-CH(Me)Ph ^a	H	28	35	—	13
2	H	Me	CH ₂ Ph	H	20	60	—	28
3	H	Me	Pr ⁱ	Pr ⁱ	44	—	14	28
4	H	Et	Pr ⁱ	Pr ⁱ	—	—	92	29
5	H	Me	SiMe ₃	SiMe ₃	—	—	9	28
6	H	Et	Pr ⁱ	Pr ⁱ	—	—	23	30
7	Br	Me	Pr ⁱ	Pr ⁱ	—	—	<5	31
8	Ph(Z) ^a	Me	CH ₂ Ph	SiMe ₃	—	—	95	32
9	Ph(E) ^a	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph ^a	CH ₂ Ph	69	—	20	33
10	Ph(Z) ^a	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph ^a	CH ₂ Ph	—	—	92	33

^a В скобках указана конфигурация исходного эфира.

Побочные продукты **5** образуются и при взаимодействии стерически затрудненных вторичных амидов лития с эфирами α,β -непредельных карбоновых кислот (табл. 2, примеры 9, 10). В работе³³ образование эфиров **5** объясняется тем, что амид в шестичленном переходном состоянии атакует протоны метиленовой группы субстрата, находящиеся в γ -положении к карбонильной группе, индуцируя таким образом перегруппировку двойной связи в β,γ -положении; этот процесс значительно облегчается, если исходный эфир имеет *цис*-конфигурацию.

У более объемных вторичных амидов лития нуклеофильные свойства преобладают над основными, вследствие чего они предпочтительно присоединяются в β -положение к карбоксильной группе субстрата, образуя β -аминоэфиры **6** в качестве основного (и практически единственного) продукта реакции (табл. 3). Обычно реакцию Михаэля проводят при низкой температуре в течение 15–30 мин. Варьирование температурного режима ($-78 \rightarrow +20^\circ\text{C}$) не оказывает существенного влияния на химический выход β -аминоэфиров.^{13, 29, 45} Наилучшие результаты достигаются при использовании 1.5-кратного избытка амида.⁴⁴ Наиболее часто в этих реакциях сопряженного присоединения используют бензил(α -фенилэтил)амид лития (**7**).

Хорошие результаты наблюдаются также при использовании в качестве нуклеофила литиевого производного упоминавшегося выше азепина **2** (химический выход до 88%) и бензил(триметилсилил)амида лития (химический выход 77–99%). При использовании симметричного бис-(α -фенилэтил)амида лития выход соответствующих β -аминоэфиров снижается до 23% вследствие возникающих при нуклеофильной атаке стерических затруднений в самом амиде.⁴⁸ Введение заместителей в одно из фенильных колец бензил(α -фенилэтил)амида лития не влияет на конечный результат реакции (табл. 3, примеры 60–62).

Введение метильной группы в α -положение к карбоксильной группе эфира также снижает выход соответствующих β -аминоэфиров с 77–92 до 21–61% (см. примеры 1, 2 и 7, 8; 17, 18 и 21, 22 и т.д. в табл. 3). Характер радикала, находящегося в β -положении к карбоксильной группе субстрата, так же как и природа сложноэфирной группы, как правило, не оказывают существенного воздействия на химический выход процесса нуклеофильного присоединения амидов металлов по двойной связи. Выход β -аминоэфира несколько

увеличивается при наличии в молекуле исходного эфира силильной группы^{46, 49} (табл. 3, примеры 51–53 и 54).

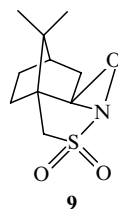
Реакция сопряженного присоединения амидов лития более успешно проходит в случае *транс*-изомеров эфиров α,β -непредельных карбоновых кислот; при использовании *цис*-изомеров химический выход падает с 80 до 39% (см. табл. 3, примеры 42 и 43). Однако в случае циклических эфиров их *цис*-конфигурация не сказывается на выходе конечного β -аминоэфира (табл. 3, примеры 14, 15 и 26, 30–32).

Растворитель оказывает существенное влияние на процесс присоединения. Обычно реакцию проводят в полярных апротонных растворителях, таких как ТГФ и 1,2-диметоксигетан (ДМЕ). Иногда применяют и менее полярный толуол или его смесь с ТГФ. Добавление в реакционную смесь избытка краун-эфира (12-краун-4) увеличивает химический выход β -аминоэфира в 1.5–2 раза (ср. примеры 36 и 41, а также 47 и 48 в табл. 3), в то время как добавки полярных растворителей (в частности, ГМФТА) его заметно снижают с 44 до 18–28% (табл. 3, примеры 36, 38, 39).^{44, 50} Поскольку в полярной среде усиливаются основные свойства амида, единственным продуктом взаимодействия этилкротоната с диизопропиламидом лития в ТГФ с добавлением ГМФТА является изомерный эфир β,γ -непредельной карбоновой кислоты **5** (см. табл. 2, пример 4), в отсутствие же ГМФТА идет реакция 1,4-присоединения с почти количественным выходом (90%).²⁹

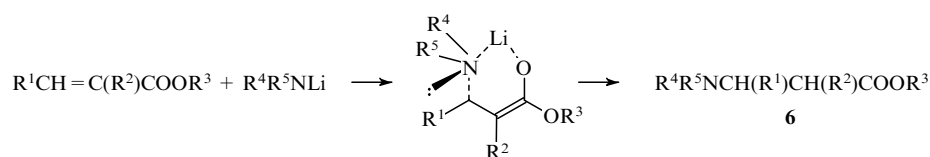
Для разложения образовавшихся при реакции 1,4-присоединения β -аминоенолятов **A** (см. реакцию 2) используют различные протонирующие агенты; наиболее часто применяются насыщенный водный раствор хлорида аммония, спирты или буфер с рН 7. Наилучший результат достигается при использовании стерически затрудненного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Применение в качестве протонирующего агента уксусной кислоты приводит к снижению химического выхода β -аминоэфира с 40 до 21% (ср. примеры 6 и 8 в табл. 3), причем при использовании водного раствора кислоты может происходить полимеризация конечного продукта.⁵¹

Если вместо протонирующего агента в реакционную массу добавить алкилалогенид, то происходит алкилирование β -аминоенолята **A** по α -углеродному атому (так называемая тандемная реакция) с образованием α -алкил- β -аминоэфира **8** (табл. 4). Увеличение объема радикала R⁵ в алкилирующем агенте обычно ухудшает химический выход продукта **8** (см. примеры 10 и 11, 12 и 13; 15 и 16 в табл. 4). Природа заместителей в амиде и эфире не является фактором, определяющим протекание тандемной реакции.

Применение (+)-(камфорсульфонил)оксазиридина (**9**)



в качестве гидроксiliрующего агента позволяет получать α -гидрокси- β -аминоэфиры **10** (табл. 5). При этом наличие фенильного радикала в β -положении к карбонильной группе способствует увеличению химического выхода конечного продукта по сравнению с алифатическим заместителем (примеры 2, 3 и 5–8 в табл. 5), однако при замене фенильного радикала на бензильный выход резко снижается (примеры 2 и 9, 3 и 10). Интересно отметить, что при использовании (*S*)-изомера бензил(α -фенилэтил)амида лития выход продукта **10** выше, чем при использовании (*R*)-изомера (табл. 5, примеры 7–10). Природа алкильного радикала в сложноэфирной группе не однозначно влияет на выход α -гидрокси- β -аминоэфира.

Таблица 3. Условия взаимодействия вторичных амидов лития с эфирами α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.

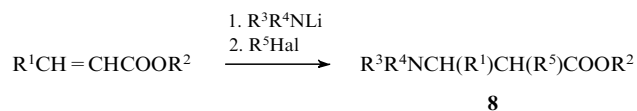
№	R ¹ (см. ^a)	R ²	R ³	Растворитель	Протонирующий агент	Выход 6 , %	d.e., %	Ссылки
А. (R)-Бензил(α -фенилэтил)амид лития								
1	Me	H	Me	THF	NH ₄ Cl	75	> 95	35
2	Me	H	Me	THF	NH ₄ Cl	85	95	13
3	Me	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	75	> 95	35
4	Me	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	82	> 99	13
5	Me	H	CH ₂ Ph	THF	NH ₄ Cl	88	95	13, 36
6	Me	Me	Me	THF	AcOH	21	71	37
7	Me	Me	Me	THF	pH 7	23	82	37
8	Me	Me	Me	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	40	82	37
9	Me	Me	CH ₂ Ph	THF	pH 7	11	> 82	37
10	Me	Me	Bu ^t	THF	pH 7	43	88	37
11	Me	Me	Bu ^t	MePh	Bu ^t OH	78	20	37
12	Me	Me	Bu ^t	MePh	pH 7	70	60	37
13	Me	Me	Bu ^t	MePh/THF	pH 7	75	90	37
14	Me	Me	Bu ^t	MePh/THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	72	> 99	37
15	Et	Me	Bu ^t	MePh/THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	65	> 99	37, 38
16	Ph	H	Me	THF	NH ₄ Cl	77	> 95	35
17	Ph	H	Bu ^t	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	92	95	39
18	Ph	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	87	95	35
19	Ph	Me	Me	THF	pH 7	38	87	37
20	Ph	Me	Me	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	37	93	37
21	Ph	Me	Bu ^t	MePh/THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	61	> 99	37
22	Ph	Me	Bu ^t	MePh/THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	61	99	39
23	Ph	CH ₂ Ph	Bu ^t	MePh/THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	45	> 98	39
24	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₂ OPh	H	Me	THF	NH ₄ Cl	78	> 99	13
25	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	91	> 95	40
26	-(CH ₂) ₄ -		Bu ^t	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	70	> 95	41
Б. (S)-Бензил(α -фенилэтил)амид лития								
27	CH=CHPh	H	Me	THF	NH ₄ Cl	81	100	42
28	CH=CHPh	H	Pr ⁱ	THF	NH ₄ Cl	83	100	42
29	CH=CHPh	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	98	100	42
30	-(CH ₂) ₃ -		Bu ^t	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	85	71	41
31	-(CH ₂) ₃ -		Bu ^t	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	65	> 98	43
32	-(CH ₂) ₄ -		Bu ^t	THF	2,6-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	70	> 95	41, 43
В. Литиевое производное (R,S)-азепина 2								
33	Me (<i>E</i>)	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	83	97	44
34	Pr ⁱ (<i>E</i>)	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	69	94	44
35	Bu ⁱ (<i>E</i>)	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	74	97	44
36	C ₇ H ₁₅	H	Me	THF	NH ₄ Cl	44	90	44
37	C ₇ H ₁₅	H	Me	DME	NH ₄ Cl	32	91	44
38	C ₇ H ₁₅	H	Me	THF/ HMPA = 4 : 1	NH ₄ Cl	18	50	44
39	C ₇ H ₁₅	H	Me	THF/20 экв. HMPA	NH ₄ Cl	28	84	44
40	C ₇ H ₁₅	H	Me	MePh	NH ₄ Cl	6	50	44
41	C ₇ H ₁₅	H	Me	THF/4 экв. 12-K-4	NH ₄ Cl	60	95	44
42	C ₇ H ₁₅ (<i>E</i>)	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	80	96	44
43	C ₇ H ₁₅ (<i>Z</i>)	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	39	78	44
Г. Литиевое производное (S)-азепина 2								
44	Me	Me	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	63	> 95	45
Д. Литиевое производное (R)-азепина 2								
45	C ₇ H ₁₅	H	Pr ⁱ	DME	NH ₄ Cl	63	93	44
46	C ₇ H ₁₅	H	Pr ⁱ	THF/8 экв. 12-K-4	NH ₄ Cl	65	89	44
47	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	THF/4 экв. 12-K-4	NH ₄ Cl	88	94	44
48	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	THF/1 экв. 12-K-4	NH ₄ Cl	43	88	44
49	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	DME	NH ₄ Cl	80	> 97	44

Таблица 3 (окончание).

№	R ¹ (см. ^a)	R ²	R ³	Растворитель	Протонирующий агент	Выход 6 , %	d.e., %	Ссылки
Е. Бензил(триметилсилил)амид лития								
50	Me	H	Me	THF	AcOH/THF	88	—	28
51	CH(Me)OSiMe ₂ Bu ^t	H	Bu ^t	THF	MeOH	91	8	46
52	CH(Me)OSiPh ₂ Bu ^t	H	Bu ^t	THF	MeOH	99	78	46
53	CH(Me)OSiPr ₃ ⁱ	H	Bu ^t	THF	MeOH	95	80	46
54	(S)-CH(Me)OCPh ₃	H	Bu ^t	THF	MeOH	77	100	46
55	C ₇ H ₁₅	H	Me	THF	MeOH	86	—	32
Ж. (R)-(α-фенилэтил)(триметилсилил)амид лития								
56		H	Et	THF	NH ₄ Cl	64	> 99	47
З. (R,R)-Бис(α-фенилэтил)амид лития								
57	Me	H	Me	THF	NH ₄ Cl	57	> 99	13
58	Me	H	CH ₂ Ph	THF	NH ₄ Cl	23	98	13
59	Me	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	27	> 99	13
И. (R)-(α-фенилэтил)(3,4-диметоксибензил)амид лития								
60	Me	H	Me	THF	NH ₄ Cl	68	95	13
61	Me	H	CH ₂ Ph	THF	NH ₄ Cl	74	96	13
62	Me	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	83	> 99	13
К. (S)-(α-фенилэтил)аллиламид лития								
63	Me	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	92	> 99	36
64	Et	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	85	> 99	36
65	Pr ⁱ	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	88	> 99	36
66	Ph	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	97	> 99	36
67	CH=CHMe (E)	H	Bu ^t	THF	NH ₄ Cl	78	> 98	36

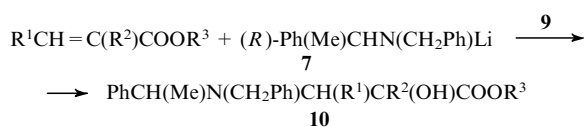
^a В скобках указана конфигурация исходного эфира.

Таблица 4. Присоединение амидов лития к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот с одновременным α-алкилированием.



Номер реакции	R ¹ (см. ^a)	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход 8 , %	d.e., %	Ссылки
1	Me	Bu ^t	(S)- 2		Me	71	85	45
2	Me	Me	Pr ⁱ	Pr ⁱ	C ₈ H ₁₇	58	100	52
3	Ph	Bu ^t	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	Me	71	> 90	35
4	Me(Z) ^a	Me	SiMe ₃	CH ₂ Ph	Me	88	6	53
5	Me(E) ^a	Me	SiMe ₃	CH ₂ Ph	Me	68	38	53
6	Me(Z) ^a	Me	SiMe ₃	CH ₂ Ph	C ₈ H ₁₇	81	18	52, 53
7	Me(E) ^a	Me	SiMe ₃	CH ₂ Ph	C ₈ H ₁₇	60	80	53
8	Me	Me	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	Me	50	9	35
9	Me	Me	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	54	50	35
10	Me	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	Me	60	15	35
11	Me	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	42	0	35
12	Ph	Me	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	Me	61	85	35
13	Ph	Me	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	55	50	35
14	Ph	Me	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ CH=CH ₂	79	50	35
15	Ph	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	Me	78	15	35
16	Ph	Bu ^t	(R)-CH(Me)Ph	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	46	43	35

^a В скобках указана конфигурация исходного эфира.

Таблица 5. Присоединение амидов лития к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот с их одновременным α -гидроксилированием.

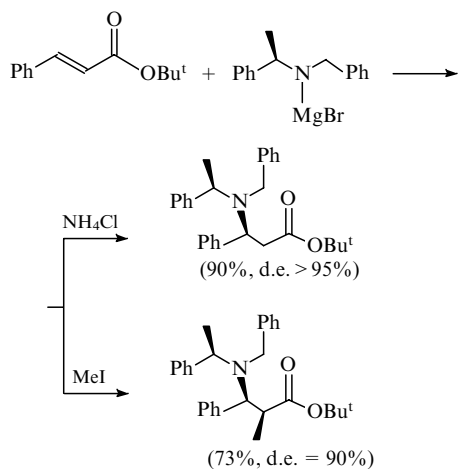
№	R ¹	R ²	R ³	Выход 10 , %	d.e., %	Ссылки
1	Ph	H	Me	43	> 90	54
2	Ph	H	Bu ^t	86	92	54, 55
3 ^a	Ph	H	Bu ^t	89	> 98	54, 56
4	Me	H	Me	55	75	54
5	Et	H	Bu ^t	53	> 90	54
6	Me	H	Bu ^t	36	> 90	54
7	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	63	88	40, 57
8 ^a	C ₇ H ₁₅	H	Bu ^t	85	92	40
9	CH ₂ Ph	H	Bu ^t	41	20	33, 58
10 ^a	CH ₂ Ph	H	Bu ^t	63	91	33
11	Me	Me	Bu ^t	54	83	54

^a Использовался амин (*S*)-конфигурации.

Реакции сопряженного присоединения амидов других металлов к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот подробно не были исследованы. Найдено, что амиды титана типа Ti(NR₂)₄, ClTi(NR₂)₃ и Cl₂Ti(NR₂)₂ (R = Me, Et) присоединяются к эфирам акриловой, кротоновой и коричной кислот, давая с хорошим химическим выходом (34–97%) соответствующие β -аминоэфиры, однако часто в качестве побочного продукта реакции образуется амид β,γ -непредельной кислоты (21–39%). Образование последнего можно полностью исключить, если использовать эфиры с объемной сложноэфирной группой.⁵⁹

Амидокупраты лития (R₂N)₂CuLi присоединяются к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот, давая в качестве основного продукта β -аминоэфиры,^{33, 60, 61} хотя и в этом случае могут образовываться в небольших количествах амиды β,γ -непредельных карбоновых кислот.³³

Бензил(α -фенилэтил)амид магния был успешно использован в реакции сопряженного присоединения к *трет*-бутиловому эфиру коричной кислоты,⁶² а также в реакции присоединения с последующим α -алкилированием.

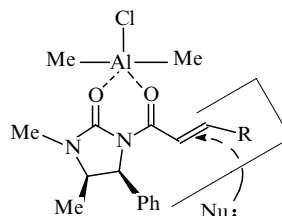


Химические выходы продуктов в этих реакциях сравнимы с выходами тех же продуктов в аналогичных реакциях с соответствующими амидами лития (табл. 3, пример 18; табл. 4, пример 15).

IV. Стереохимия нуклеофильного присоединения аминов и амидов металлов к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот

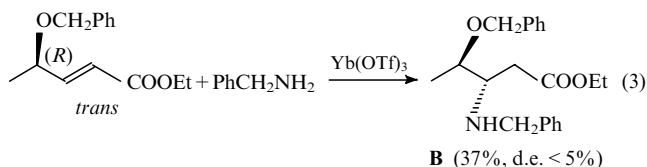
Реакции хиральных аминов, в частности α -фенилэтиламина, с эфирами α,β -непредельных карбоновых кислот не отличаются высокой стереоселективностью (d.e. = 0–19%) ни при термической активации, ни при воздействии высокого давления, ни при использовании катализатора. Исключение составляет взаимодействие азепина **2** с метилкротонатом в отсутствие растворителя, которое приводит к d.e. = 61%.²⁶

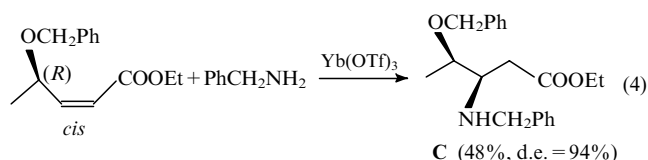
При каталитической активации сопряженного присоединения аминов к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот с помощью трифлатов РЗЭ диастереомерный избыток составляет всего 12–31%.^{15, 22, 23} Однако в том случае, когда оказывается возможной фиксация молекулы субстрата за счет координации катализатора с атомами кислорода карбонильных групп представленного ниже замещенного амида α,β -непредельной карбоновой кислоты, атака нуклеофила вследствие возникновения стерических препятствий происходит с менее пространственно затрудненной стороны и 1,4-присоединение идет стереоселективно (d.e. до 80%).^{63, 64}



Взаимодействие бензиламина с производными акриловой кислоты, имеющими хиральный заместитель в α -положении к карбонильной группе, проходит с относительно высокой стереоселективностью: d.e. составляет 49–91% (табл. 1, примеры 1–6). Наличие объемного заместителя в β -положении к карбонильной группе эфира, по-видимому, является основным фактором, определяющим стереоспецифичность процесса присоединения (табл. 1, пример 41), хотя в данном случае, вероятно, необходимо учитывать и тот факт, что реакцию проводили при отрицательной температуре и в отсутствие растворителя. Наличие объемной сложноэфирной группы также повышает стереоселективность реакции (табл. 1, примеры 21–24), а в отдельных случаях (примеры 25, 26) делает ее стереоспецифичной.

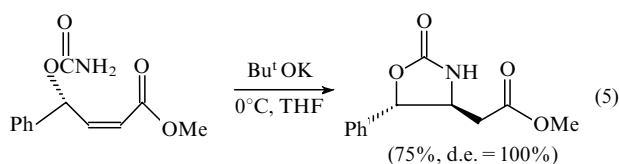
Однако наиболее сильное влияние на стереоселективность реакции сопряженного 1,4-присоединения аминов к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот оказывает геометрическая изомерия исходных эфиров. Показано, что, несмотря на наличие одного и того же асимметрического центра (*R*)-конфигурации при атоме C₇ изомерных этиловых эфиров, *транс*-изомер реагирует с бензиламином нестереоселективно (реакция 3), в то время как *цис*-изомер взаимодействует с высокой стереоселективностью (реакция 4); при этом диастереомер **C**, образующийся в избытке, имеет противоположную диастереомеру **B** абсолютную конфигурацию при β -углеродном атоме.¹⁵





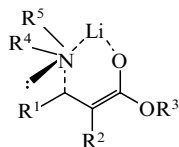
Аналогичная картина наблюдается и при использовании в реакциях 1,4-присоединения амидов лития: образовавшиеся β-аминоэфиры имеют противоположную абсолютную конфигурацию при β-углеродном атоме.^{44, 52, 53, 65} В этом случае стереоселективность процесса в меньшей степени зависит от геометрии исходного эфира (см. табл. 3, примеры 42 и 43).

Особо следует отметить стереоспецифичное внутримолекулярное присоединение по двойной связи ω-аминогруппы, входящей в состав заместителя при асимметрическом атоме C_γ (реакция 5).^{66, 67}



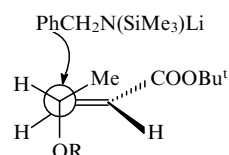
Высокая диастереоселективность реакций (4) и (5), вероятно, обусловлена возникновением стерических затруднений при подходе нуклеофила с одной из сторон субстрата.

В отличие от аминов, амиды лития реагируют с эфирами α,β-непредельных карбоновых кислот с высокой стереоселективностью (см. табл. 3); зачастую в результате присоединения образуется только один из всех возможных диастереомеров. Стереоселективность этой реакции может быть объяснена выгодностью образования шестичленного переходного состояния



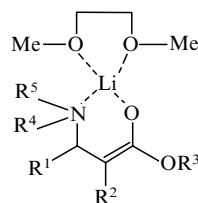
вследствие высокой способности к координации катиона лития, в связи с чем нуклеофил присоединяется преимущественно только с одной стороны субстрата.

Объемные хиральные заместители, находящиеся в γ-положении относительно карбонильной группы эфира, также увеличивают стереоселективность присоединения. Так, по мнению авторов работы⁴⁶, присоединение бензилтриметилсилиламида лития к бутиловым эфирам замещенных акриловых кислот (примеры 51–54 в табл. 3) со стерически затрудненной стороны становится невозможным.



Однако ни объем радикала, находящегося в β-положении, ни природа заместителя в α-положении, ни размер сложноэфирной группы не оказывают заметного влияния на стереоселективность присоединения амидов лития к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот.

Растворители, способные хелатироваться с образующимся в ходе реакции β-аминоенолятом, такие как ТГФ и 1,2-диметоксигетан, увеличивают селективность сопряженного присоединения (d.e. = 90–91%) по сравнению с толуолом (d.e. = 50%) (табл. 3, примеры 36, 37, 40).⁴⁴

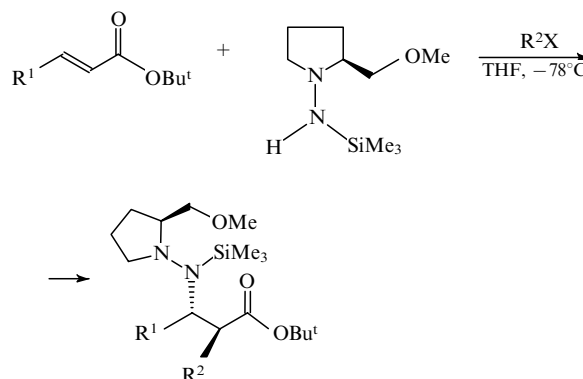


В отличие от продуктов простого присоединения амидов металлов по двойной связи α-алкил-β-аминоэфиры, являющиеся продуктами тандемной реакции 1,4-присоединения с одновременным α-алкилированием, имеют два асимметрических центра у α- и β-углеродного атома эфира и представляют собой смеси диастереоизомеров с относительно низким d.e. Стереоспецифичность в таких реакциях достигается лишь в отдельных случаях (табл. 4, примеры 2, 3).

Реакция пиперидида лития с *tert*-бутиловым эфиром α-нафталинкарбоновой кислоты при использовании в качестве алкилирующего агента метилиодида идет нестереоселективно, причем в качестве побочного продукта образуется довольно значительное количество (32%) амида α-нафталинкарбоновой кислоты, тогда как аналогичная реакция с α- и β-нафтилоксазолинами протекает стереоспецифично и без образования побочных продуктов.⁶⁸ Интересно отметить, что бензил(α-фенилэтил)амид лития с *tert*-бутиловым эфиром α-нафталинкарбоновой кислоты в данных условиях не взаимодействует.

Высокой стереоселективности в тандемной реакции можно достичь при использовании в качестве нуклеофила бензил(α-фенилэтил)амида магния, причем не только увеличивается диастереомерный избыток (с 15 до 90%) по сравнению с соответствующим амидом лития (см. табл. 4, пример 15), но также изменяется абсолютная конфигурация возникающего асимметрического центра у α-углеродного атома эфира.⁶²

Если заместитель R¹ у β-углеродного атома исходного *tert*-бутилового эфира представляет собой алифатический радикал, то диастереомерный избыток в реакциях таких эфиров с (*S*)-2-метоксиметил-1-триметилсилиламинопирролидином составляет 63–96%, если же R¹ является ароматическим радикалом, то взаимодействие проходит стереоспецифично (d.e. > 96%).⁶⁹



Тандемные реакции присоединения с одновременным α-гидроксилированием идут с высокой диастереоселективностью (d.e. = 75–99%) за исключением взаимодействия (*R*)-бензил(α-фенилэтил)амин с *tert*-бутиловым эфиром γ-фенилкротоновой кислоты (табл. 5, пример 9). Этот факт можно, по-видимому, объяснить наличием стерических препятствий для взаимодействия (*R*)-изомера с указанным субстратом.³³

Таким образом, из анализа литературных данных следует, что основным фактором, влияющим на химический выход процесса сопряженного присоединения аминов к эфирам α,β-непредельных карбоновых кислот, является природа заместителей в субстрате, тогда как основным факто-

ром, определяющим стереоселективность процесса, является геометрия исходного эфира; д.е. этих реакций обычно не превышает 60% (см. табл. 1). В случае же амидов лития на химический выход и стереоселективность основное влияние оказывают геометрия эфира, а также растворитель и характер протонирующего агента.

В заключение следует отметить, что присоединение аминов металлов к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот является в настоящее время наиболее предпочтительным методом асимметрического синтеза эфиров β -аминокислот. Наиболее значительные результаты в этой области исследования достигнуты группой английских ученых, возглавляемой С. Дэвисом (Оксфорд).^{13, 35–41, 43, 48, 49, 54–58, 62}

V. Математическое моделирование структур переходного состояния в реакциях нуклеофильного присоединения по Михаэлю

Стереохимический результат реакций сопряженного присоединения аминов или амидов лития к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот в некоторых случаях может быть достаточно надежно предсказан с помощью математического моделирования структуры переходного состояния данного процесса с использованием методов молекулярной механики.^{48, 70} При моделировании фиксируются тетраэдрический угол атаки (следует отметить, что изменение угла атаки нуклеофила не оказывает существенного воздействия на конечный стереохимический результат процесса⁴⁸) и длина связи N—C β в переходном состоянии. Основным фактором, определяющим стереохимический результат реакции, считается торсионный угол H—N...C β —C α (при использовании амида лития место протона занимает неподеленная электронная пара у атома азота). Величина минимумов на графике зависимости энергии переходного состояния от торсионного угла определяется главным образом пространственным расположением алкильных радикалов нуклеофила и их структурой. Важными факторами являются также природа заместителей в сложной эфирной группе и в β -положении к карбонильной группе субстрата и их взаимное расположение. Кроме того, в реакциях с участием амида лития необходимо учитывать возможность хелатирования (атом лития фиксирует структуру переходного состояния). Меньшей энергии переходного состояния, отвечающего данному минимуму, соответствует большая вероятность образования данного переходного состояния.

Использование энергий переходных состояний, соответствующих минимумам, при расчете Больцмановского распределения позволяет с высокой точностью предсказать соотношение диастереомеров β -аминоэфира, образовавшегося в ходе реакции, однако это справедливо только в случае кинетически контролируемого процесса.⁷⁰ Увеличение разности энергий переходных состояний в минимумах обуславливает повышение стереоселективности реакции сопряженного присоединения. Абсолютная конфигурация продукта реакции зависит от структуры наиболее вероятного переходного состояния.

Эффективность данного метода показана на примере реакций азепина **2** и его литиевого производного с метилкротонатом⁷⁰ и бензил(α -фенилэтил)амидом лития с *трет*-бутиловым эфиром коричной кислоты.⁴⁸

Таким образом, несмотря на весьма высокую сложность изучаемых систем и вызванное этим большое число исходных допущений (основанных на анализе эмпирических зависимостей), методика математического моделирования структуры переходного состояния может быть использована для предсказания стереохимического результата процесса сопряженного присоединения аминов или амидов лития к эфирам α,β -непредельных карбоновых кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 96-03-32157) и Государственного комитета Российской Федерации по высшему образованию (научно-технический проект «Тонкий органический синтез», грант ФТ-28).

Литература

1. V.S.R.Rao, T.K.Vasudevan. *CRC Crit. Rev. Biochem.*, **14**, 173 (1983)
2. Н.Н.Романова. *Хим.-фарм. журн.*, 19 (1990)
3. D.J.Hart, D.C.Ha. *Chem. Rev.*, **89**, 1447 (1989)
4. M.J.Brown. *Heterocycles*, **29**, 2225 (1989)
5. F.H. van der Steen, G. van Koten. *Tetrahedron*, **47**, 7503 (1991)
6. H.Estermann, D.Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1824 (1988)
7. P.R.Bovy, J.G.Rico. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8015 (1993)
8. P.Perlmutter, H.Tabone. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 949 (1988)
9. З.-И.Г.Бересневичюс, В.Ю.Вилонас, В.Й.Рауделюнас, Р.С.Балтрушис. *Химия гетероцикл. соед.*, **80** (1992)
10. G.Jenner. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 233 (1995)
11. M.Furukawa, T.Okawara, Y.Terawaki. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1319 (1977)
12. R.Kinas, K.Pankiewicz, W.J.Stec, P.B.Farmer, A.B.Jarman. *J. Org. Chem.*, **42**, 1650 (1977)
13. S.G.Davies, O.Ichihara. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 183 (1991)
14. J.d'Angelo, J.Maddaluno. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8112 (1986)
15. S.Matsubara, M.Yoshioka, K.Utimoto. *Chem. Lett.*, 827 (1994)
16. S.Matsunaga, T.Sakanaki, H.Nagaoka, Y.Yamada. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3009 (1983)
17. С.И.Суминов, А.Н.Кост. *Успехи химии*, **37**, 1933 (1969)
18. S.W.Baldwin, J.Aube. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 179 (1987)
19. K.Matsumoto, A.Sera, T.Uchida. *Synthesis*, 1 (1985)
20. M.Es-Sayed, C.Gratkowski, N.Krass, A.I.Meyer, A.de Meijere. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 289 (1993)
21. G.A.Holander. *Chem. Rev.*, **92**, 29 (1992)
22. Н.Н.Романова, А.Г.Гравис, Р.А.Грачева, Д.В.Давыдов, Ю.Г. Бундель. В кн. *Межвузовский colloquium «Химия азотистых гетероциклов»*. Черноголовка, 1995. С.62
23. Н.Н.Романова, А.Г.Гравис, И.Ф.Лещева, Л.Д.Ашкинадзе, Р.А.Грачева, М.Е.Акатьева, Ю.Г.Бундель. *Вестн. МГУ, Сер. 2, Химия*, 76 (1996)
24. K.Rama Rao, Y.V.D.Nageswar, H.M.Sampath Kumar. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6611 (1991)
25. S.G.Pyne, R.Griffith, M.Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2089 (1988)
26. J.H.Hawkins, G.C.Fu. *J. Org. Chem.*, **51**, 2820 (1986)
27. P.J.Cox, N.S.Simpkins. *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 1 (1991)
28. N.Asao, T.Uyehara, Y.Yamamoto. *Tetrahedron*, **44**, 4173 (1988)
29. J.L.Herrmann, G.R.Kieczkowski, R.H.Schlessinger. *Tetrahedron Lett.*, **2433** (1973)
30. M.W.Rathke, D.Sullivan. *Tetrahedron Lett.*, 4249 (1972)
31. R.D.Little, J.R.Dawson. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2609 (1980)
32. T.Uyehara, N.Shida, Y.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **57**, 3139 (1992)
33. M.E.Bunnage, S.G.Davies, C.J.Goodwin, O. Ichihara. *Tetrahedron*, **50**, 3975 (1994)
34. Y.Yamamoto, N.Asao, T.Uyehara. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5427 (1992) (1992)
35. S.G.Davies, J.A.S.Walters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1129 (1994)
36. S.G.Davies, D.R.Fenwick. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1109 (1995)
37. S.G.Davies, O.Ichihara, I.A.S.Walters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1141 (1994)
38. S.G.Davies, O.Ichihara, I.A.S.Walters. *Synlett*, 117 (1994)
39. S.G.Davies, N.M.Garrido, O.Ichihara, I.A.S.Walters. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1153 (1993)
40. M.E.Bunnage, A.J.Burke, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 165 (1995)
41. S.G.Davies, O.Ichihara, I.Lenoir, I.A.S.Walters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1411 (1994)
42. N.Asao, N.Tsukada, Y.Yamamoto. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1660 (1993)
43. S.G.Davies, O.Ichihara, I.A.S.Walters. *Synlett*, 461 (1993)

44. J.M.Hawkins, T.A.Lewis. *J. Org. Chem.*, **57**, 2114 (1992)
45. J.M.Hawkins, T.A.Lewis. *J. Org. Chem.*, **59**, 649 (1994)
46. N.Asao, T.Shimada, N.Tsukada, Y.Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8425 (1994)
47. J.G.Rico, R.J.Lindmark, T.E.Rogers, P.R.Bovy. *J. Org. Chem.*, **58**, 7948 (1993)
48. J.F.Costello, S.G.Davies, O.Ichihara. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 1999 (1994)
49. S.G.Davies, C.J.R.Hedgecock, J.M.McKenna. *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 827 (1995)
50. I.Suzuki, H.Kin, Y.Yamamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10139 (1993)
51. J.G.Rico. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6599 (1994)
52. T.Uyehara, N.Asao, Y.Yamamoto. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1410 (1987)
53. N.Asao, T.Uyehara, Y.Yamamoto. *Tetrahedron*, **46**, 4563 (1990)
54. M.E.Bunnage, A.N.Chernega, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2373 (1994)
55. M.E.Bunnage, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1375 (1993)
56. M.E.Bunnage, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2385 (1994)
57. M.E.Bunnage, A.J.Burke, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 203 (1994)
58. M.E.Bunnage, S.G.Davies, C.J.Goodwin. *Synlett*, 731 (1993)
59. A.Hosomi, T.Yanagi, M.Hojo. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2371 (1991)
60. N.Shida, T.Uyehara, Y.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **57**, 5049 (1992)
61. N.Shida, C.Kabuto, T.Niwa, T.Ebata, Y.Yamamoto. *J. Org. Chem.*, **59**, 4068 (1994)
62. M.E.Bunnage, S.G.Davies, C.J.Goodwin, I.A.S.Walters. *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 35 (1994)
63. R.Amoroso, G.Cardillo, P.Sabatino, C.Tomasini, A.Trere. *J. Org. Chem.*, **58**, 5615 (1993)
64. G.Cardillo, A.de Simone, L.Gentilucci, P.Sabatino, C.Tomasini. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5051 (1994)
65. T.Uyehara, N.Asao, Y.Yamamoto. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 753 (1989)
66. M.Hirama, T.Shigemoto, Y.Yamazaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1797 (1985)
67. M.Hirama, T.Shigemoto, S.Ito. *J. Org. Chem.*, **52**, 3342 (1987)
68. M.Shimano, A.I.Meyers. *J. Org. Chem.*, **60**, 7445 (1995)
69. D.Enders, W.Bettray, G.Raabe, J.Runsink. *Synthesis*, 1322 (1994)
70. K.Rudolf, J.Hawkins, R.Loncharich, K.Houk. *J. Org. Chem.*, **53**, 3879 (1988)

THE MICHAEL SYNTHESIS OF ESTERS OF β -AMINO ACIDS. STEREOCHEMICAL ASPECT

N.N. Romanova, A.G. Gravis, Yu.G. Bundel'

M.V.Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry

119899 Moscow Vorob'evy Gory, Russian Federation, Fax +7(095) 932-8846

Published data dealing with the synthesis of esters of β -amino acids by nucleophilic addition of amines and metal amides to esters of α,β -unsaturated carboxylic acids are considered. Information on the influence of various factors on the chemical yield and diastereoselectivity of the Michael reaction is discussed systematically.

Bibliography — 70 references.

Received 17th April 1996