

УДК 547.466 : 547.128

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Ф. Вейганд и В. Отмайер

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	622
II. Возможности синтеза фторсодержащих аминокислот	622
III. Получение фторсодержащих аминокислот с помощью классических методов синтеза аминокислот	623
IV. Синтезы фторсодержащих аминокислот введением фтора в готовые аминокислоты или их производные	635
V. Специальные методы синтеза фторсодержащих аминокислот	638

I. ВВЕДЕНИЕ

Фторорганические соединения имеют значение не только благодаря своим особенным химическим свойствам и применению в технике, но и потому, что некоторые из них оказались физиологически активными.

Фторангидриды диалкилфосфорных кислот и производные монофторуксусной кислоты в высшей степени токсичны, б-фторурацил и фторортовая кислота подавляют рост опухолей, а в случае некоторых стероидных гормонов замена водорода на фтор во много раз повышает биологическую активность.

Причина физиологического действия соединений фтора, по-видимому, заключается в том, что клетка не может различить фторированное и соответствующее нефторированное соединение и использует их одинаково, поскольку размеры атомов водорода и фтора близки (ковалентные радиусы: Н 0,35 Å, F 0,64 Å; радиусы ван-дер-Ваальса: Н 1,20 Å, F 1,55 Å). Однако замена водорода очень электроотрицательным фтором создает центр повышенной электронной плотности, и сильные водородные связи, образуемые этой частью молекулы с энзимом, могут препятствовать образованию нормальных энзим-субстратных комплексов^{1, 2}.

Так как аминокислоты играют в обмене веществ особенно большую роль, действие фторированных аминокислот на организм особенно интересно. Настоящий обзор посвящен синтезу и свойствам фторированных аминокислот, а также их биологической активности (в тех случаях, когда она исследовалась). При этом рассмотрение ограничивается в основном 2-аминокарбоновыми кислотами (если не считать фторированных 3-аминопропионовых кислот).

II. ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Осуществленные до сих пор синтезы фторированных аминокислот можно в общем разделить на три группы:

1. Возможны классические синтезы аминокислот из фторированных исходных соединений, например азлактонный синтез Эрленмеера, синтезы с ацилмалоновыми эфирами, аммонолиз 2-галоген-карбоновых кислот и циангидринный синтез Штрекера. Однако замена водорода на

фтор в исходных соединениях может приводить к осложнениям. Из-за сильного —I-эффекта фторалкильных и фторарильных групп реакции замещения и присоединения в ходе синтеза могут затрудняться, облегчаться, или даже идти в другом направлении. Наконец, могут иметь место реакции разложения, в частности отщепление фтора.

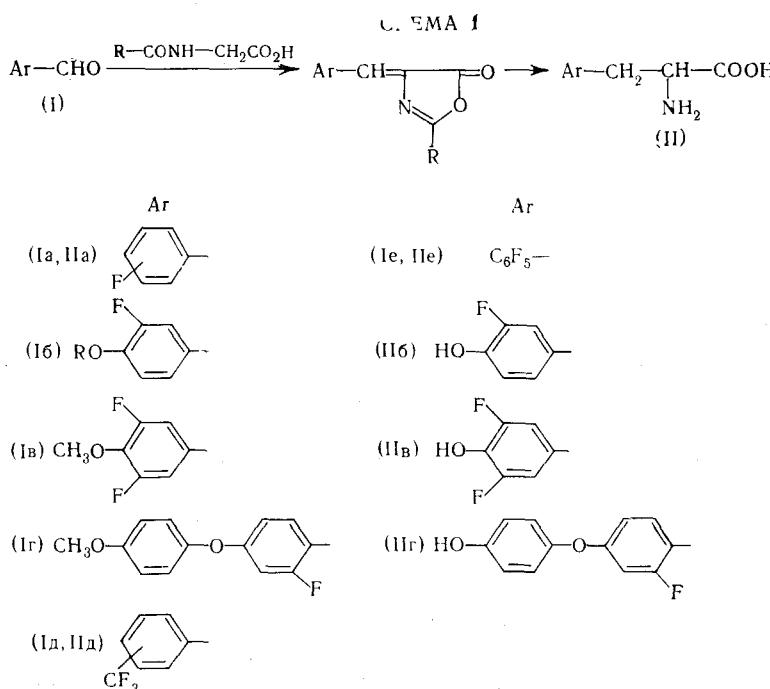
2. Далее, можно вводить фтор в уже готовые аминокислоты, их производные или промежуточные продукты с помощью обмена водорода, галогена или гидроксила на фтор.

3. Разработаны также специальные методы (особенно для синтеза полифторированных аминокислот), которые не имеют аналогии в химии нефторированных аминокислот.

III. ПОЛУЧЕНИЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ С ПОМОЩЬЮ КЛАССИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА АМИНОКИСЛОТ

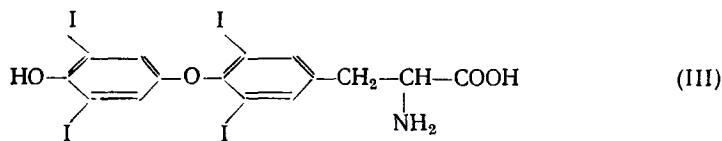
1. Фторированные ароматические аминокислоты

Фторзамещенные ароматические соединения легко получаются разложением ароматических борфторидов диазония и могут быть использованы для синтеза фторированных ароматических аминокислот. Так, Шиману и Розелиусу еще в 1932 г. удалось получить три изомерных фенилаланина (Ia) конденсацией *o*-, *m*- или *p*-фторбензальдегида (Ia) с гиппуровой кислотой и последующим омылением и восстановлением³ (см. схему 1).



Этим методом можно получить и 3-фтортироzin (IIb), если исходить из 3-фтор-4-метокси- или 3-фтор-4-этоксибензальдегида (Ib, R=CH₃ или C₂H₅). Это соединение может быть также получено из *m*-фторфенилаланина нитрованием, восстановлением и разложением соответствующего диазосоединения при кипячении^{4, 5}. Аналогично был получен 3,5-дифтортироzin (IIb)⁶.

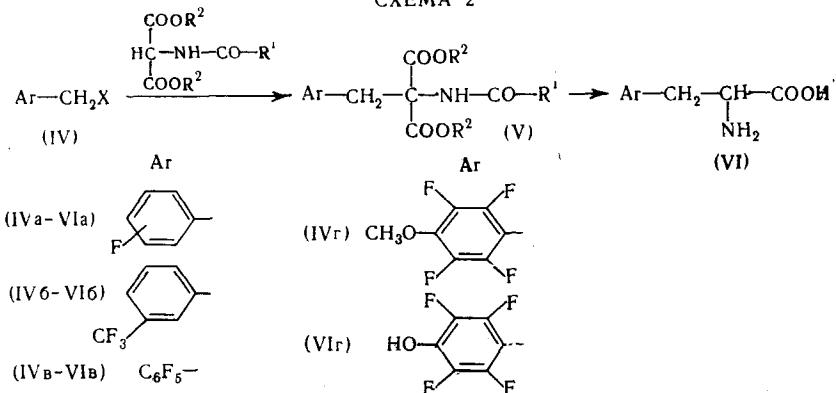
Соединение, родственное тирозину, — тиронин, является неиодированным аналогом гормона щитовидной железы — тироксина (III):



Шиману с сотр. удалось синтезировать 2-фтортиронин (II γ) при использовании фторальдегида (Ir) ^{4, 5}. В связи с возможностью применения в терапии в дальнейшем был получен ряд подобных фторсодержащих тиронинов: 3'-фтортиронин, 3'-фтор-3,5-диiodтиронин, 3'-фтор-5'-иод-3,5-диодтиронин, 3',5'-дифтортиронин и 3',5'-дифтор-3,5-диодтиронин ^{7, 8}.

Три изомерных фторфенилаланина с лучшим выходом получаются при конденсации соответствующих фторзамещенных бензилхлоридов (IVa, X=Cl) с ацетаминомалоновым эфиром, с последующим омылением ациламиноэфиров (V, R¹=CH₃, R²=C₂H₅); см. схему 2.

СХЕМА 2



Образующийся рацемат можно разделить на оптические антиподы, получая энзиматически в присутствии папаина фенилгидразид N-ацил-аминокислоты, причем реагирует только L-аминокислота ⁹. Аналогичное расщепление рацематов возможно и в случае 3-фтортирофина ¹⁰.

Все упомянутые аминокислоты оказались биологически активными. Так, опубликовано много работ о биологической активности фтортирофина и *p*-фторфенилаланина. Ниже произвольно отобрано лишь несколько примеров, иллюстрирующих значение этих антиметаболитов.

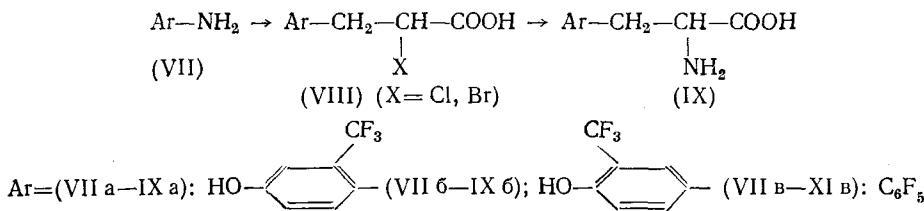
3-Фтортирофин значительно токсичнее фтористого натрия; летальная доза \sim 12 мг/кг (для белых мышей) ¹¹. При этом летальная доза не зависит от того, вводится ли D-изомер, L-изомер или же рацемат (опыты на крысах) ¹⁰. Проба Гудернатша на головастиках (рост их значительно ускоряется при добавлении тироксина) показала, что фтортирофин может снимать действие тироксина ¹². Поэтому фтортирофин применяют в медицине при лечении базедовой болезни («Пардинон», фирма Байер) ¹³. Он тормозит также рост опухолей у крыс и мышей ¹⁴.

Фторфенилаланины тормозят развитие *Neurospora crassa*¹⁵ и токсичны для крыс¹⁶. Добавка *p*-фторфенилаланина к культурам *E. coli* замедляет их рост, однако в определенной фазе развития *p*-фторфенилаланин включается в белки¹⁷⁻¹⁹. Можно даже вырастить штаммы, устойчивые по отношению к *p*-фторфенилаланину²⁰. Эти устойчивые штаммы содержат фенилаланин-РНК-сингтетазу, которая уже не активирует *p*-фторфенилаланин^{21, 22}.

Ряд трифторметилфенилаланинов и трифторметилтироцинов получил Филлер с сотрудниками. В то время, как *m*-трифторметилфенилаланин (VIб) хорошо получается из *m*-трифторметилбензилбромида (VIб, X=Br) и дibenзилового эфира N-карбобензоксиамономалоновой кислоты ($R^1=C_6H_5CH_2O$, $R^2=C_6H_5CH_2$) (схема 2), в случае *o*- и *p*-изомеров этот синтез неприемлем. Однако все три изомера трифторметилфенилаланина (IIд) можно легко получить с помощью азлактонного синтеза (схема 1) из трифторметилзамещенных бензальдегидов (Iд) и ацетуровой кислоты ($R=CH_3$) (бензамидогруппа отщепляется после синтеза лишь с трудом)²³.

Для синтеза 2- и 3-трифторметилтироцинов (IXа, б) был выбран путь арилирования по Meerweinu:

СХЕМА 3



Полученный из ароматического амина (VII) хлорид диазония при действии хлористой меди и акриловой кислоты превращается в 2-хлор-3-арилпропионовую кислоту (VIII), которая при аммонолизе дает аминокислоту^{24, 25}.

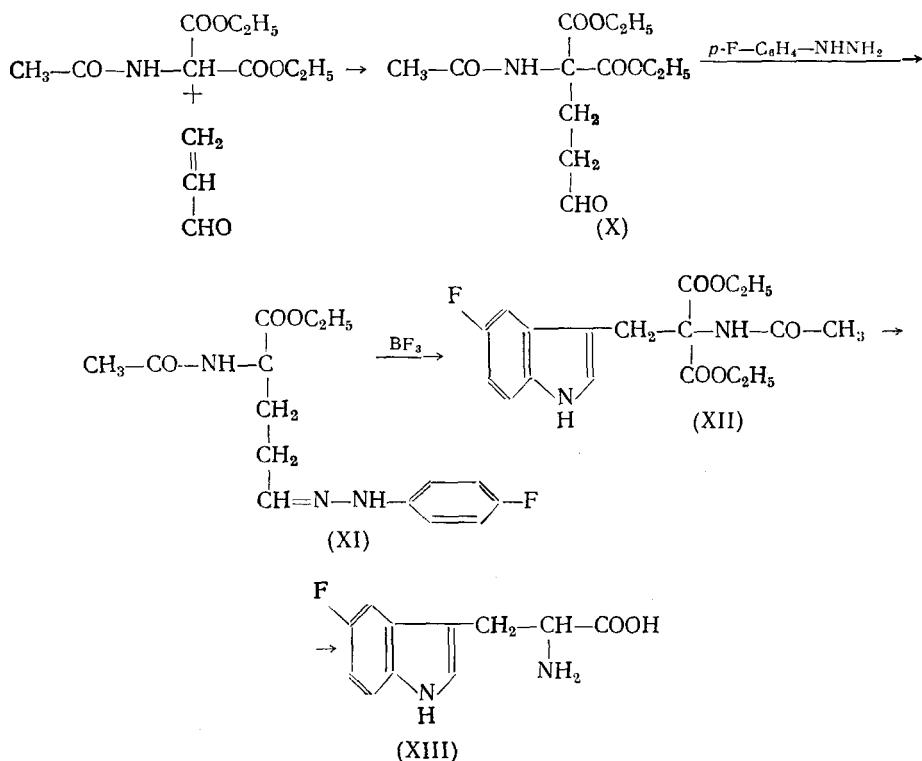
При наличии доступных полифторированных ароматических соединений получались и соответствующие аминокислоты. Для синтеза пентафторфенилаланина были применены все три метода: азлактонный синтез (схема 1) с пентафторбензальдегидом (Iе)^{26, 27, 30}, синтез с ацетамидомалоновым эфиром (схема 2) на основе пентафторбензилбромида (IVб, X=Br)^{28, 30} и, наконец, арилирование по Meerweinu (схема 3), исходя из пентафторанилина (VIIв), через 2-галоген-3-арилпропионовую кислоту (VIIIв)^{28, 30}. Впрочем, в этом случае не удается получить аминокислоту (IXв) при обработке хлорида или бромида (VIIIв) аммиаком, так как в результате реакций элиминирования и замещения получается *транс*-2,3,5,6-тетрафтор-4-аминокоричная кислота. Приходится получать азид и катализически гидрировать его. Пентафторфенилаланин оказался биологически неактивным^{28, 30}.

Наконец, по схеме 2 был получен также тетрафтортироцин (VIг)^{29, 30}.

Следующей ароматической кислотой, для которой известны фторпроизводные, является триптофан. Для его синтеза Риндеркнхт и Ниман³¹ использовали метод синтеза триптофана, разработанный Уорнером и Moy^{32, 33}.

Присоединение ацетамидомалонового эфира к акролеину по Михаэлю дает 4-ацетамино-4,4-дикарбетоксимасляный альдегид (X), *p*-фтор-

фенилгидразон этого альдегида (XI) можно циклизовать по Фишеру в производное индола (XII) и последующим омылением получить 5-фтортриптофан (XIII):



Гофман, Икан и Галун для получения того же соединения использовали обычный метод синтеза через грамин, исходя из 5-фториндола³⁴. 5- и 6-Фтортриптофани оказались столь же интересными ключевыми соединениями для биохимических исследований, как фторфенилаланин и фтортироzin. Приведем опять лишь несколько примеров: фтортриптофан токсичен для мышей³⁵, подавляет триптофан — гидроксилазу мозга крысы³⁶ и тормозит рост дикого штама *E. coli*. Однако мутант *E. coli*, не способный к синтезу триптофана, включает фтортриптофан в свои белки³⁷.

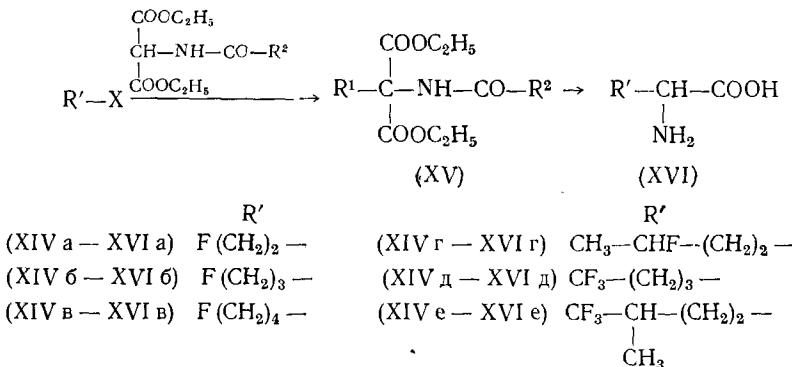
2. Фторированные алифатическиеmonoаминомонокарбоновые кислоты

После того, как стала известна причина токсичности монофторуксусной кислоты, внимание биохимиков привлекли другие монофторалифатические соединения. Монофторуксусная кислота участвует в цикле лимонной кислоты подобно уксусной кислоте. Конденсация фторацетата с оксалилазетатом необратима, и аконитаза не может продолжать цикл обычным образом.

Выяснилось, что неразветвленные ω -фторкарбоновые кислоты с четным числом атомов углерода столь же токсичны, как и монофторуксусная кислота, так как при β -окислении в живом организме они превращаются в монофторуксусную кислоту.

Для дальнейшего исследования были синтезированы алифатическиеmonoфторзамещенные аминокислоты. Раш и Лонц, используя ациламиноалоновый эфир, получили 4-фтор-2-аминомасляную кислоту (XVIa), 5-фторнорвалин (XVIb) и 6-фторнорлейцин (XVIc).

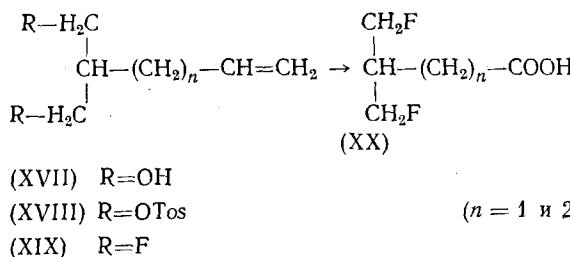
СХЕМА 4



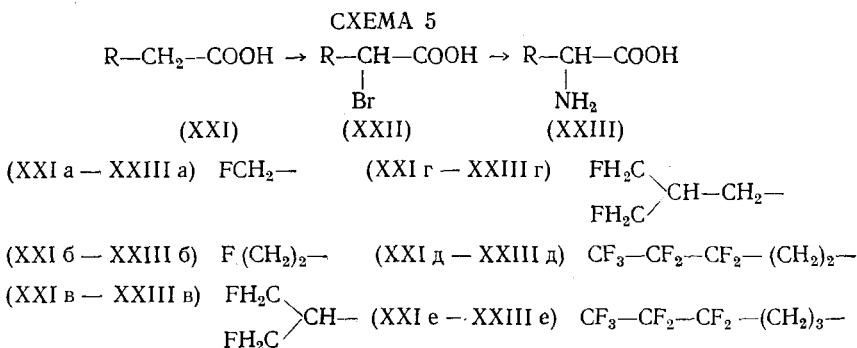
При этом атом фтора в ω -положении очень чувствителен к гидролизу; например, при омылении производного ацетамидомалонового эфира (XVa) разбавленной серной кислотой, наряду с фторсодержащей аминокислотой получается в равном количестве 4-окси-2-аминомасляная кислота. Поэтому соединения (XVb) и (XVc) гидролизовали 48%-ной фтористоводородной кислотой, чтобы препятствовать этому обмену^{38, 39}. Гудлицкий тем же путем получил 5-фторнорлейцин (XVIg) из 2-фтор-4-бромбутана (XIVg). И в этом случае атом фтора легко замещается; более длительное нагревание с разбавленными минеральными кислотами приводит почти исключительно к 5-оксиорлейцину^{40, 41}.

Как следовало ожидать из вышесказанного, 5-фторнорвалин оказался очень токсичным (даже в десять раз токсичнее монофторацетата натрия), тогда как 6-фторнорлейцин практически нетоксичен. В этой связи интересно отметить, что 3-фторированные кислоты (продукт переаминирования 3-фтораланина, синтез которого будет обсуждаться ниже), не токсична и не превращается в монофторуксусную кислоту в организме крысы³⁹.

Летрэ и Вельке получили ряд моно- и дифторсодержащих аминокислот, исходя из фторкарбоновых кислот⁴². В случаях, когда последние не были известны, авторы разработали новый метод синтеза. Тозилаты (XVIII), полученные из ненасыщенных диолов (XVII), превращались при действии фтористого калия в диэтиленгликоле во фторолефины (XIX), которые при озонолизе и окислении давали карбоновые кислоты (XX):

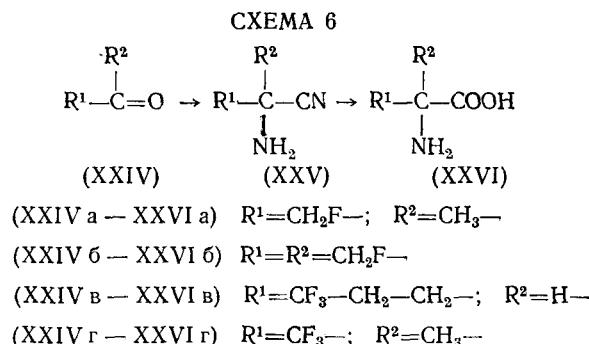


Фторкарбоновые кислоты (XXI) в виде бромангидридов бромировали в α -положение и далее при действии аммиака получали аминокислоты:



Этот метод позволил улучшить синтез 3-фтораланина (XXIIIа) и 4-фтор-2-аминомасляной кислоты (XXIIIб), а также впервые получить 4,4'-дифторвалин (XXIIIв) и 5,5'-дифторлейцин (XXIIIг). От попыток получить этим путем 4-фторлейцин пришлось отказаться, так как уже промежуточный продукт, 3-фтор-5-метилгексен-1, отщепляет фтористый водород при комнатной температуре. Из N-карбобензокси-3-фтораланина и trimетилсилилового эфира N- trimетилсилил-L-лейцина можно получить дипептид — *DL*-3-фтораланин-L-лейцин.

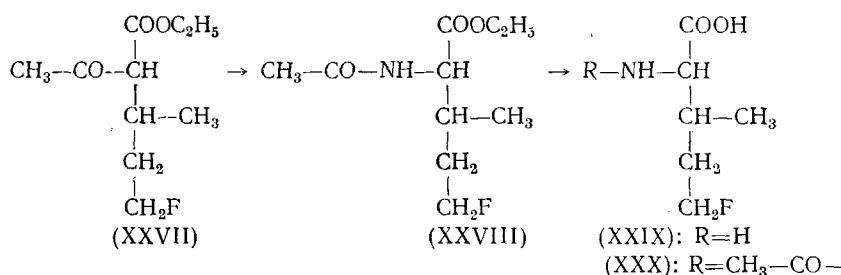
Метод синтеза аминокислот по Штрекеру тоже был успешно использован для полученияmono- и дифторсодержащих аминокислот:



Однако и тут заметную роль играют побочные реакции. Так, из фторацетона (XXIVа) с цианистым натрием и хлористым аммонием получается смесь нитрила 3-фтор-2-оксизомасляной кислоты и нитрила 3-фтор-2-аминоизомасляной кислоты (XXVа); соответственно, при гидролизе образуется смесь 3-фтор-2-оксизомасляной кислоты и 3-фтор-2-аминоизомасляной кислоты (XXVI а)^{43, 44}. В случае 1,3-дифторацетона (XXIVб) промежуточно образующийся 3,3'-дифтор-2-оксизобутиронитрил превращают под действием газообразного аммиака в 3,3'-дифтор-2-аминоизобутиронитрил (XXV б), который затем при гидролизе дает 3,3'-дифтор-2-аминоизомасляную кислоту (XXVIб)⁴³.

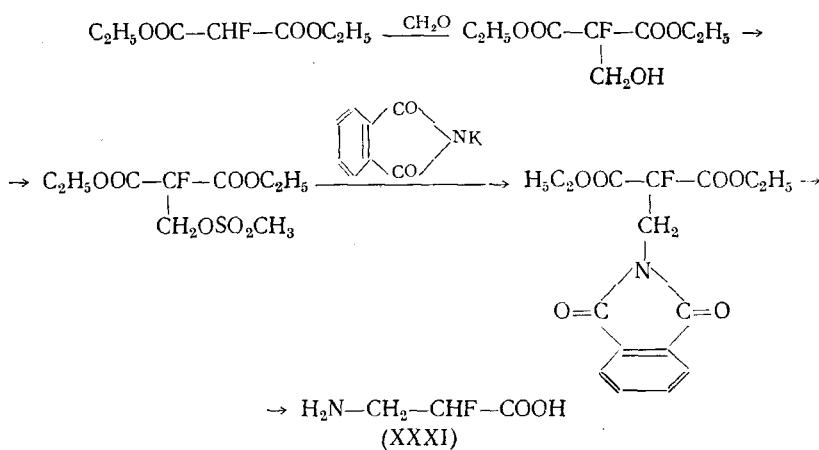
Гудлицкий избрал совершенно новый метод синтеза монофторпроизводных изолейцина⁴⁵. Алкилирование ацетоуксусного эфира 1-фтор-3-

бромбутаном дает этиловый эфир 5-фтор-2-ацетил-3-метилвалериановой кислоты (XXVII). Это ацетильное производное с помощью перегруппировки Шмидта превращается в этиловый эфир 5-фтор-2-ацегамидо-3-метилвалериановой кислоты (XXVIII):



В то время, как кислый гидролиз дает *DL*-5-фтор-2-амино-3-метилвалериановую кислоту (XXIX), щелочной гидролиз в мягких условиях приводит к ее *N*-ацетильному производному (XXX). Для разделения на оптические антиподы это соединение подвергали действию ацилазы из почки свиньи. Однако, наряду с *D*-5-фтор-2-ацетамидо-3-метилвалериановой кислотой, при этом получалась не ожидаемая *L*-аминокислота, а продукт ее циклизации — *cis*-3-метил-*L*-пролин. Эти результаты дают ключ к разгадке стереохимии соединений. Так как *cis*-соединение получается циклизацией *treo*-5-фтор-2-амино-3-метилвалериановой кислоты, продукт синтеза, очевидно, является *DL*-5-фтораллоизолейцином (XXIX). *N*-Ацетильное производное, полученное при энзиматическом гидролизе, является, таким образом, (2S:3R)-5-фтор-2-ацетамидо-3-метилвалериановой кислотой (XXX).

Здесь же следует упомянуть и о фторпроизводном 3-аминопропионовой кислоты (β -аланина), хотя он и не является α -аминокислотой. β -Аланин — одна из немногих β -аминокислот, распространенных в природе; он является составной частью пантотеновой кислоты. 2-Фтор-3-аминопропионовая кислота (XXXI) может быть выделена как продукт распада 5-фторурацила, из мочи мышей, кошек или человека после приема 5-фторурацила внутрь⁴⁶. Бергман и Коэн получили α -фтор- β -аланин (XXXI) следующим образом⁴⁷:

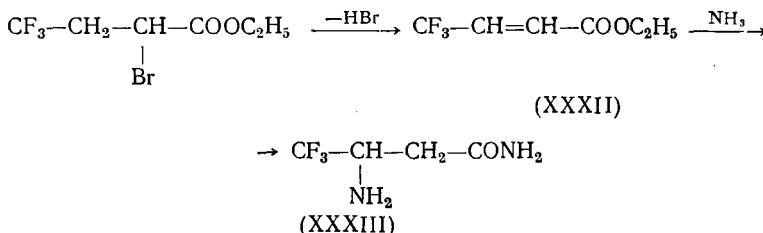


Аналогичный синтез разработали Толман и Вереш на основе 2-фтор-3-оксипропионовой кислоты⁴⁸.

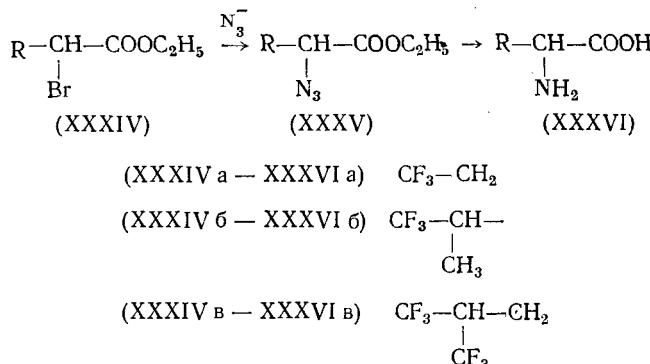
Если вспомнить легкость, с которой моно- и дифторсодержащие аминокислоты теряют фтор, то остается открытым вопрос, определяется ли наблюдаемое цитотоксическое действие соединения его свойствами как антиметаболита, или же оно вызывается образованием фторид-иона⁴².

Стабильность фторсодержащих аминокислот должна увеличиваться, если вводить сразу трифторметильную или другие перфторалкильные группы, вместо того, чтобы заменять на фтор один или два атома водорода.

Для синтеза 4,4,4-трифтор-2-аминомасляной кислоты (XXXVIa) Вальборский с сотр. исходили из 4,4,4-трифтормасляной кислоты. Она легко бромируется в α -положение и превращается в этиловый эфир 4,4,4-трифтор-2-бромомасляной кислоты. Однако при аммонолизе, вместо ожидаемого амида 4,4,4-трифтор-2-аминомасляной кислоты получается изомерный амид 4,4,4-трифтор-3-аминомасляной кислоты (XXXIII)⁴⁹:

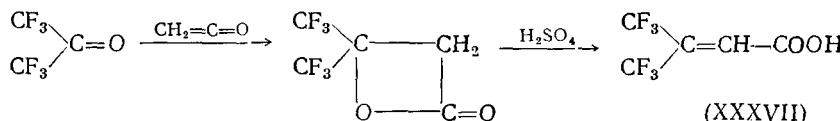


В результате отщепления бромистого водорода сначала образуется этиловый эфир трифтормасляной кислоты (XXXII), так как индуктивный эффект трифторметильной группы облегчает отщепление протона в β -положении. Далее аммиак присоединяется обычным образом к β -атому углерода. Менее основной, но более нуклеофильный реагент (например, азид-ион) должен направлять реакцию в сторону нормального замещения. И действительно, при обработке α -бромэфира (XXXIVa) азидом с последующим катализитическим гидрированием была получена 4,4,4-трифтор-2-аминомасляная кислота (XXXVIa)⁵⁰; аналогично были получены 4,4,4-трифторвалин (XXXVIb)⁵¹ и 5,5,5,5',5'-гексафтормасляный амид (XXXVIc)⁵²:

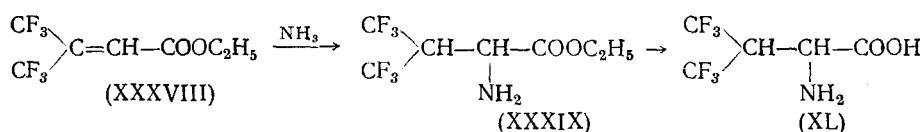


Как показали Кнуниц и Чебурков, 3,3-бис-(трифторметил) акриловая кислота (XXXVII), полученная из гексафторацетона и кетена через

β -лактон⁵³,



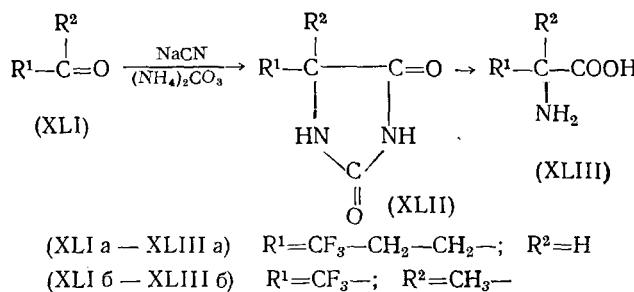
а также этиловый эфир этой кислоты (XXXVIII) ведут себя не так, как этиловый эфир 4,4,4-трифторкетоновой кислоты (XXXII). В случае эфира (XXXII) атака аммиака направляется на β -атом углерода и образуется амид 4,4,4-трифтор-3-аминомасляной кислоты (XXXIII); в то же время эфир (XXXVIII) присоединяет аммиак в α -положение. Из образующегося при этом эфира аминокислоты получают затем свободный 4,4,4',4',4'-гексафторвалин (XL):⁵⁴



Ряд трифторметилзамещенных аминокислот получен также другими способами. 6,6,6-Трифторнорлейцин (XVI^d) и 6,6,6-трифтор-5-метилнорлейцин (XVI^e) синтезированы с помощью формамидомалонового эфира (схема 4, R²=H)⁴⁹; при этом исходили, соответственно, из 4,4,4-трифторбутилиодида (XIV^d) или из 4,4,4-трифтор-2-метилбутилиодида (XIV^e), который может быть получен в несколько стадий из 1,1,1-трифторацетона.

Синтез Штрекера (схема 6) был с успехом использован для получения 5,5,5-трифторнорвалина (XXVI^b)⁴⁹ и 3,3,3-трифтор-2-аминоизомасляной кислоты (XXVI^c)⁴⁴.

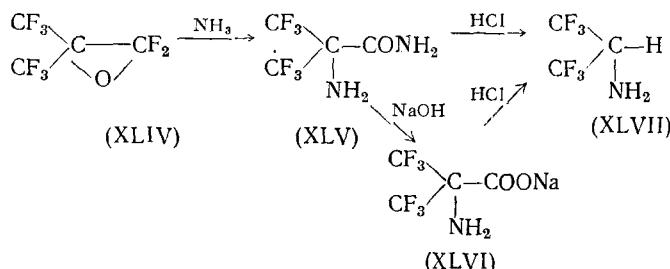
Однако в то время, как при получении по методу Штрекера выход 5,5,5-трифторнорвалина (XXVI^b или XLIII^a) составляет лишь 4,6%, синтез через гидантоин дает возможность увеличить выход до 30%⁴⁹.



3,3,3-Трифтор-2-аминомасляная кислота (XLIII^b) была также получена через гидантоин³⁸.

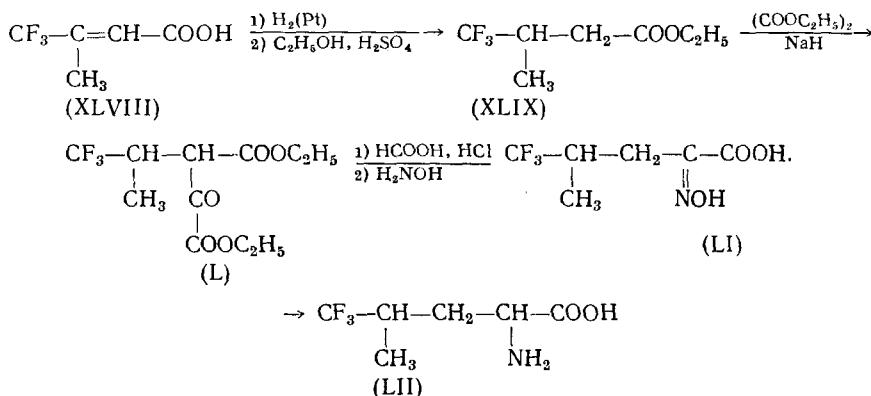
В связи с этим интересно отметить наблюдение Куняняца с сотр.: оказалось, что соответствующее аминокислотное производное гексафторацетона — 3,3,3,3',3',3'-гексафтор-2-аминоизомасляная кислота — неустойчиво. Взаимодействие окиси перфторизобутилена (XLIV) с аммиаком при -10° приводит к амиду 3,3,3,3',3'-гексафтор-2-аминоизомасляной кислоты (XLV)⁵⁵. Гидролиз этого амида разбавленной соля-

ной кислотой сопровождается декарбоксилированием и дает гексафтори-зопропиламин (XLVII); хотя при щелочном гидролизе и удается выделить натриевую соль аминокислоты (XLVI), однако при подкислении она также спонтанно декарбоксилируется⁵⁶:



Еще один синтез 5,5,5-трифторнорвалина и 4,4,4-трифторвалина упомянут пока лишь в тезисах доклада⁵⁷.

Наконец, следует рассказать еще о синтезе 5,5,5-трифторлейцина (LII). В качестве исходного соединения Ренерт и Анкер использовали 4,4,4-трифтор-3-метилкротоновую кислоту (XLVIII). Катализическое гидрирование, этерификация и конденсация с щавелевым эфиром приводят к соединению (L). После омыления и декарбоксилирования образующуюся 2-кетокарбоновую кислоту превращают в оксим (LI). Катализическое гидрирование приводит к аминокислоте (LII)⁵⁸:



В связи с возможным биохимическим значением Вальборский и Ланг определили рК ряда трифторметилзамещенных аминокислот и сравнили их с соответствующими нефторированными соединениями⁵⁹. В соответствии с ожидаемым, рК_{COOH} и рК_{NH₂} понижаются под действием электроотрицательных трифторметильных групп, причем тем в большей степени, чем ближе они расположены к диссоциирующим группам.

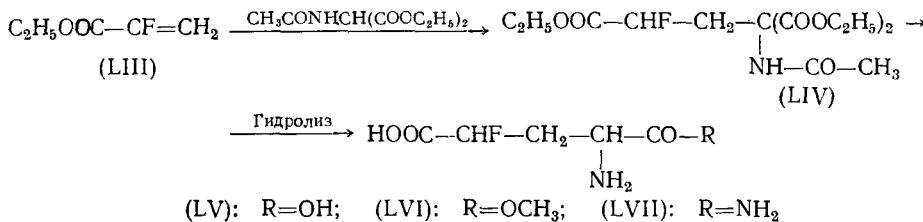
Однако при биологических испытаниях полученные аминокислоты не оправдали ожиданий. 6,6,6-Трифторнорлейцин, 6,6,6-трифтор-5-метилнорлейцин, 4,4,4,4',4',4'-гексафторвалин, 4,4,4-трифторвалин и 5,5,5,5',5'-гексафторлейцин оказались не активными по отношению к *Saccharomyces cerevisiae* и *E. coli*; лишь 5,5,5-трифторнорвалин тормозит рост *E. coli*^{49,51,52}. Напротив, рост клеток Не-La почти полностью прекращается уже при концентрации гексафторвалина $7,2 \times 10^{-4}$ мол/л⁶⁰.

Интересный эффект наблюдался в случае 5,5,5-трифторлейцина. Мутанты *E. coli*, для которых лейцин имеет существенное значение, продолжают экспоненциально свой рост, если в питательную среду добавляют трифторлейцин. Торможение не наблюдается до тех пор, пока концентрация трифторлейцина не превысит во много раз концентрацию лейцина. Если отношение трифторлейцин:лейцин равняется двум, то по крайней мере половина лейцина в белках бактерий заменяется на трифторлейцин. *E. coli* может даже приспособиться к тому, чтобы расти в питательной среде, содержащей только трифторлейцин, и в этом случае лейцин в белках полностью заменяется на трифторлейцин. Напротив, дикий штамм *E. coli* не включает в себя трифторлейцин, добавленный к питательной среде⁵⁸.

Две перфторалкилзамещенные аминокислоты с длинной цепью, полученные Брэйсом по схеме 4 из фторкарбоновых кислот (XXI_d) и (XXI_e), а именно 5,5,6,6,7,7,7-гептафтор-2-аминогептиловая (XXII_d) и 6,6,7,7,8,8,8-гептафтор-2-аминокаприловая кислота (XXII_e)⁶¹, не являются аналогами природных аминокислот.

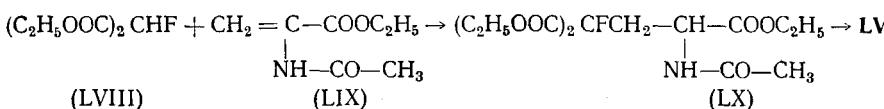
3. Фторированные многофункциональные алифатические аминокислоты

Монофторпроизводное глутаминовой кислоты получено несколькими методами. Впервые 4-фторглутаминовую кислоту (LV) получил Гудлицкий^{62, 63}, исходя из этилового эфира α -фторакриловой кислоты (LIII). Конденсация по Михаэлю с ацетамидомалоновым эфиром и последующий гидролиз продукта присоединения привели к аминокислоте (LV):



Толман и Вереш⁶⁴ получили 5-фторглутамин (LVII) при обработке аммиаком γ -метилового эфира 4-фторглутаминовой кислоты (LVI); при этом аминогруппа защищалась сероуглеродом в виде дитиокарбамиата.

Бухэнэн, Дин и Патисон⁶⁵, независимо от Гудлицкого, получили тем же методом 4-фторглутаминовую кислоту. Однако они описали и второй метод, также основанный на присоединении по Михаэлю, но противоположный методу Гудлицкого. Они присоединили диэтиловый эфир фтормалоновой кислоты (LVIII) к этиловому эфиру 2-ацетамидаакриловой кислоты (LIX) и омылили продукт присоединения (LX):



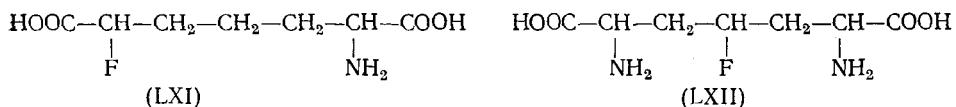
При этом выход был почти вдвое больше по сравнению с предыдущим синтезом.

Биологические испытания показали, что фторглутаминовая кислота практически лишена активности.

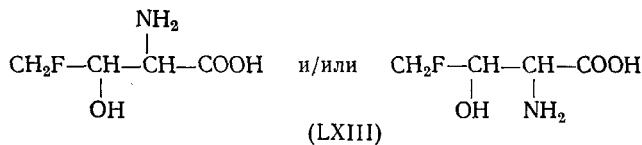
Попытки получить 3-фтораспарагиновую кислоту оказались безуспешными^{42, 63}.

2,6-Диаминопимелиновая кислота содержится в оболочках бактериальных клеток. При этом она вместе с другими аминокислотами вызывает образование поперечных связей между полисахаридными цепями, придавая тем самым прочность клеточным оболочкам.

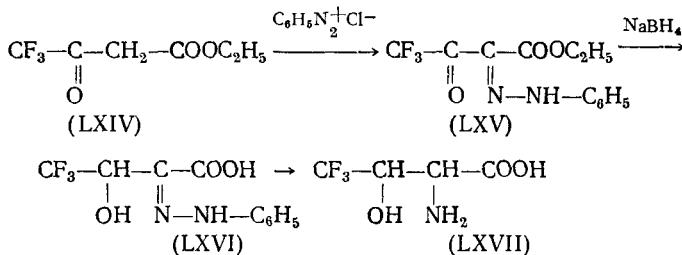
В качестве возможных антиметаболитов Кавалери, Белазио и Теста синтезировали 6-фтор-2-аминопимелиновую кислоту (LXI) и 4-фтор-2,6-диаминопимелиновую кислоту (LXII) из фторпимелиновых кислот бромированием в *α*-положение и заменой брома при действии аммиака или фталимида калия ⁶⁶:



Далее, следует упомянуть о такой монофторированной многофункциональной аминокислоте, как 4-фтортрреонин (LXIII). Он получен присоединением гипобромита к 4-фторкетоновой кислоте, с последующим аммонолизом в жидким аммиаке. Пока не выяснено, получается ли при этом *DL*-4-фтортрреонин или *DL*-4-фтораллотреонин ⁴²:



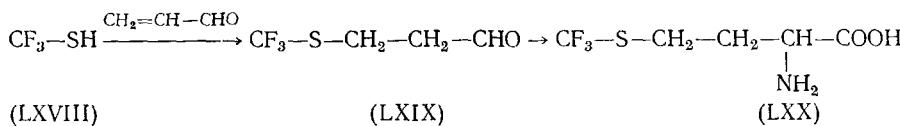
Вальборский и Баум ⁶⁷ предложили метод синтеза 4,4,4-трифтортрреонина (LXVII):



Для этого 4,4,4-трифторацетоуксусный эфир (LXIV) обрабатывают хлористым бензолдиазонием (реакция Джепа—Клингемана), действием боргидрида натрия восстанавливают кетогруппу в спиртовую и омыляют эфир. Наконец, катализически гидрируют фенилгидразон (LXVI) с образованием аминокислоты. И в этом случае, по-видимому, получается смесь трифтортрреонина и трифтораллотреонина. Попытки тех же авторов осуществить асимметрический синтез 4,4,4-трифтортрреонина будут описаны в разделе V, 1.

S-Аденозилметионин является переносчиком метильной группы при биологическом метилировании. Интересных результатов можно было ожидать при замене этой метильной группы на трифторметильную. Для синтеза трифторметионина (или S-трифторметилгомоцистеина) (LXX) Дэнли и Таборский ⁶⁸ исходили из трифторметилмеркаптана (LXVIII), полученного фторированием сероуглерода фторидом ртути. Они присоединили этот меркаптан к акролеину и превратили полученный таким образом 3-трифторметилмеркаптопропионовый альдегид (LXIX) в три-

фторметионин (LXX) с помощью гидантоинового синтеза.

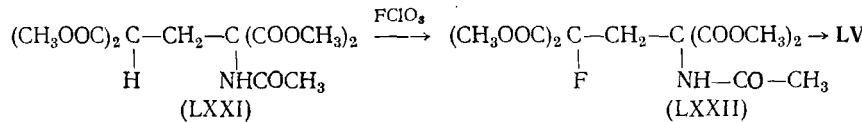


Надежды, возлагавшиеся на трифторметионин, действительно оправдались. Он тормозит рост ряда микроорганизмов⁶⁹ и образует S-аденозильное производное как *in vitro*, так и *in vivo*, конкурируя тем самым с метионином и препятствуя деметилированию S-аденозилметионина⁷⁰.

IV. СИНТЕЗЫ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ВВЕДЕНИЕМ ФТОРА В ГОТОВЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ИЛИ ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

1. Замена водорода на фтор

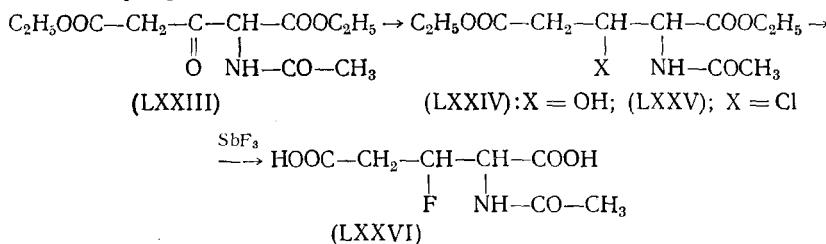
4-Фторглутаминовая кислота (LV) получается не только с помощью двух вышеупомянутых методов. Можно также заменить атом водорода в γ -положении тетраметилового эфира 2-ацетамидо-2, 4-дикарбоксиглутаровой кислоты (LXXI) на фтор с помощью перхлорилфторида и далее гидролизовать фторированный эфир (LXXII) ⁷¹⁻⁷³:



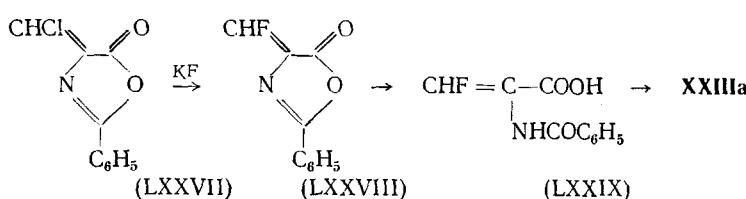
Полученные диастереоизомеры удалось разделить⁷⁴.

2. Замена галогена на фтор

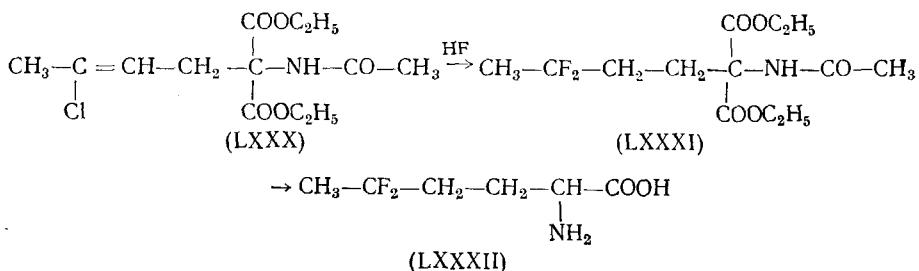
Синтез 3-фторглутаминовой кислоты, изомерной 4-фторглутаминовой кислоте [в виде N-ацильного производного (LXXVI)] можно осуществить на основе диэтилового эфира 2-ацетамидоацетондикарбоновой кислоты (LXXXIII)⁷⁵. Этот эфир гидрируют каталитически, в образующемся соединении (LXXIV) заменяют оксигруппу на хлор, а в полученном хлор-производном (LXXV) заменяют хлор на фтор при действии трехфтористой сурьмы и затем омыляют карбетоксильную группу, что приводит к N-ацетильному производному (LXXVI):



Аналогичной заменой галогена впервые получен 3-фтораланин (XXIIIa). 2-Фенил-4-хлорметиленоксазолон-5-(LXXVII) превращается во фторпроизводное (LXXVIII) под действием фтористого калия в ацетил-актоне; полученную при гидролизе ненасыщенную N-бензоиламино-кислоту (LXXIX) катализитически гидрируют и, наконец, отщепляют бензоильную группу⁷⁶:

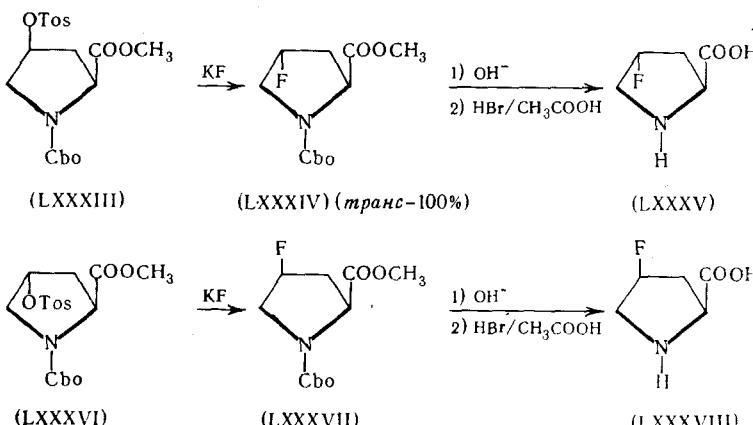


При попытке заменить хлор на фтор в производном ацетамидомалонового эфира (LXXX) Гудлицкий⁷⁷ получил сразу дифторзамещенный продукт (LXXXI), так как фтористоводородная кислота одновременно присоединилась к двойной связи. Гидролиз привел к 5,5-дифторнорлейцину (LXXXII):



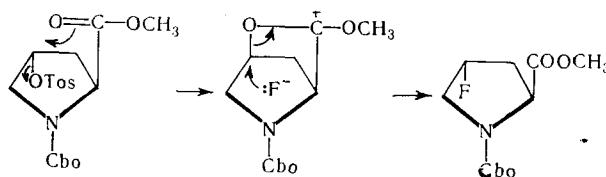
3. Замена гидроокисла на фтор

Для таких синтезов используют аминокислоты, содержащие оксигруппы. Уайткоп с сотр. осуществили стереоспецифический синтез *циклического транс-4-фтор-L-пролина* (LXXXVIII) и (LXXXV) из *L*-оксипролина и *L*-оксияллопролина⁷⁸:



При нагревании метилового эфира *N*-карбобензокси-*O*-тозилокси-*L*-аллопролина (LXXXIII) с фтористым калием в диэтиленгликоле получается *транс*-соединение (LXXXIV) в результате стереоспецифической реакции S_N2 . Омыление и отщепление карбобензоксигруппы приводит

к *транс*-4-фтор-*L*-пролину (LXXXV). Однако метиловый эфир N-карбобензокси-О-тозилокси-*L*-пролина (LXXXVI) при фторировании дает смесь, состоящую из 83% *цис*-соединения и 17% *транс*-соединения. Это объясняется внутримолекулярным участием сложноэфирной карбонильной группы в реакции замещения:

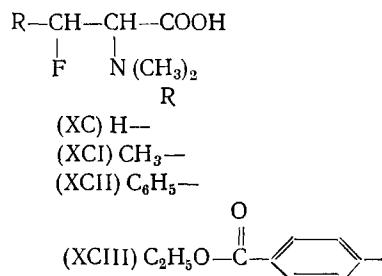
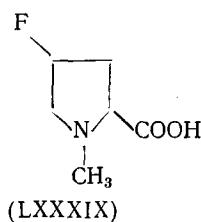


Tos = *p*-CH₃C₆H₄SO₂, Cbo = C₆H₅CH₂OCO

Несколько видоизмененный синтез описан другой группой исследователей⁷⁹.

При испытании на *E. coli* выяснилось, что оба изомера включаются в белок, однако *транс*-изомер в гораздо большей степени, *транс*-Фторпролин, в отличие от *цис*-изомера, не тормозит рост мышей. Напротив, в присутствии *цис*-фторпролина вес мышей приблизительно на четверть меньше по сравнению с контрольным опытом. Вскрытие показало патологические изменения, особенно в печени. Поэтому предполагается, что и в опытах с *E. coli* *цис*-фторпролин тормозит биосинтез белков^{78, 74}. В случае коллагенов, содержащих особенно большие количества пролина и оксипролина, последний получается за счет замены в готовом белке *транс*-атома водорода в положении 4 пролина на гидроксил; оксипролин в белок не включается. Опыты с *транс*-фторпролином, меченным тритием, показали, что фтор также может быть энзиматически заменен на гидроксил⁷⁸.

Коэн и Бергман⁸⁰ пытались использовать 1,1,2-трифтор-2-хлорэтилдиэтиламин в качестве фторирующего средства для замены гидроксила на фтор при получении монофторсодержащих аминокислот из оксипролина. Однако этот способ оказался пригодным только в случае аминокислот с алкилированными амино- и карбоксильными группами. Так были получены: N-метил-4-фторпролин (LXXXIX) (из оксипролина), N, N-диметил-3-фтораланин (XC) (из серина), N, N-диметил-3-фтор-2-аминомасляная кислота (XCI) (из треонина), N, N-диметил-3-фторфенилаланин (XCI) (из фенилсерина) и N, N-диметил-3-фтор-О-карбетокситиозин (XCIII) (из оксифенилсерина); последние два соединения получены только в виде метиловых эфиров.



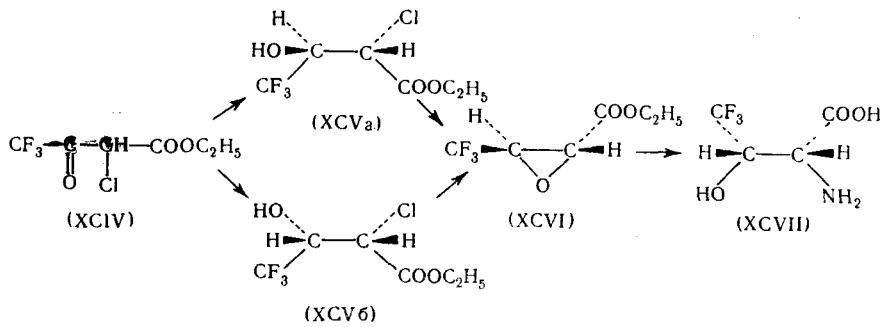
V. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

В этом разделе будут рассматриваться в основном синтезы высокотфорированных аминокислот, возможные именно из-за электронного влияния перфторалкильных групп. Синтезы эти в случае нефтотфорированных соединений не применимы, или же приводят к иным продуктам.

1. Раскрытие кольца глицидных эфиров

Наряду с уже описанным синтезом 4,4,4-трифторалкиламина Вальборский и Баум предприняли попытку осуществить асимметрический синтез, который не приводил бы к смеси 4,4,4-трифторалкиламина и 4,4,4-трифтораллотреонина⁶⁷.

При восстановлении боргидридом натрия этилового эфира 4,4,4-трифтор-2-хлор-3-кетомасляной кислоты (ХСIV), легко получаемого хлорированием 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира, образуется смесь обоих стереоизомеров этилового эфира 4,4,4-трифтор-2-хлор-3-оксимасляной кислоты (ХСV_a) и (ХСV_b):

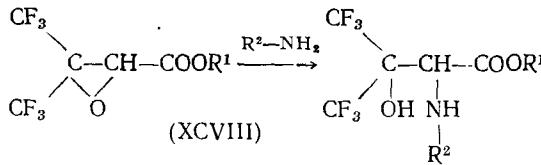


Изомеры можно разделить перегонкой; получают их в отношении 7:4. Согласно правилу Крама, *эритро*-соединения (ХСV_b) должно получаться больше, чем *трео*-изомера (ХСV_a), так что полученный в большем количестве эфир должен быть *эритро*-изомером. Однако при замыкании кольца из обоих изомеров получалась одна и та же *α*-окись (ХСVI), которой Вальборский и Баум приписали *транс*-конфигурацию.

Интересно было выяснить, как будет вести себя глицидный эфир (ХСVI) при раскрытии его цикла амиаком; будет ли атака направляться на *α*-атом углерода с образованием 2-амино-3-оксикарбоновой кислоты, или образуется 3-амино-2-оксикарбоновая кислота за счет атаки на *β*-атом углерода. Опыты показали, что кольцо раскрывается почти исключительно у *α*-атома углерода, то есть образуется 4,4,4-трифторалкиламин, или в зависимости от условий, его амид. Так как раскрытие кольца также является *транс*-реакцией, при этом должно получаться *эритро*-соединение, то есть 4,4,4-трифтораллотреонин (ХСVII).

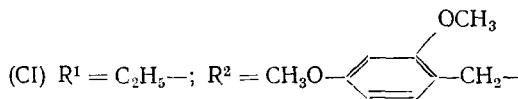
Как показали Кнуняц с сотр., диазо-уксусный эфир реагирует с гексафторацетоном необычным образом, причем образуется *бис*-(трифторометил) глицидный эфир (ХСVIII)⁸¹. И в этом случае при реакции с аминами, например, бензиламином или анилином, получаются 2-амино-3-оксиоединения (ХСIX) или (С)⁸². Если в качестве амина брать 2,4-диметоксибензиламин, то в полученном этиловом эфире 4,4,4',4',4'-гексафтор-2-[N-(2,4-диметоксибензил)амино]-3-оксизовалериановой

кислоты (CI) можно очень легко отщепить 2,4-диметоксибензильную группу с помощью смеси трифторуксусной кислоты и ее ангидрида⁸³. После омыления получается 4,4,4',4'-гексафтор-2-амино-3-оксиизо-валериановая кислота (CII)⁸⁴:



(XCIIX) $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{---}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{---CH}_2\text{---}$

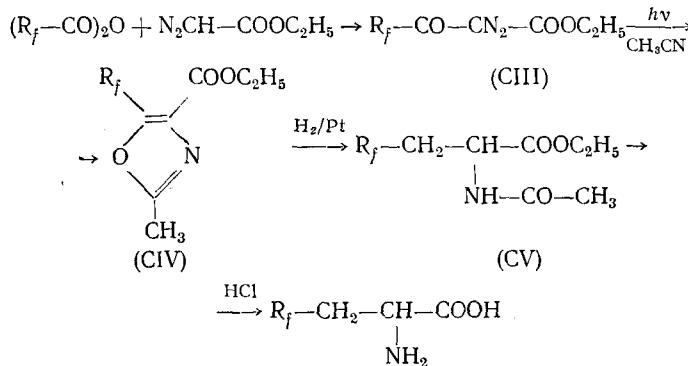
(C) $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{---}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{---}$



(CII) $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$

2. Раскрытие кольца эфиров 2-метил-5-перфторалкилоксазол-4-карбоновых кислот

Штеглих, Хайнингер, Дворшак и Вейганд⁸⁵ разработали общий метод получения аланинов с перфторалкильными заместителями в β -положении. Исходными соединениями служили перфторацилдиазоуксусные эфиры (CIII), легко получаемые из ангидридов перфторкарбоновых кислот и диазоуксусного эфира:

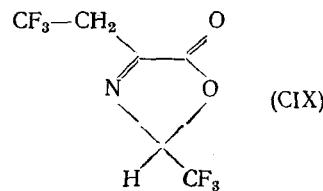


(VI): $\text{R}_f = \text{CF}_3\text{---}$; (VII): $\text{R}_f = \text{CF}_3\text{---CF}_2\text{---}$; (VIII): $\text{R}_f = \text{CF}_3\text{---CF}_2\text{---CF}_2\text{---}$

При облучении соединений (CIII) в ацетонитриле образуются эфиры 2-метил-5-перфторалкилоксазол-4-карбоновых кислот (CIV). Каталитическое гидрирование последних сопровождается гидрогенолизом, который приводит к этиловым эфирам N-ацетил-3-перфторалкилаланинов (CV). После гидролиза конц. соляной кислотой получаются, в зависимости от перфторалкильного радикала, 4,4,4'-трифтор-2-аминомасляная кислота (VI), 4,4,5,5,5-пентафторнорвалин (VII) или 4,4,5,5,6,6-

гептафторнорлейцин (CVIII). Измерение величин рК показало, что согласно ожиданиям, они опять занижены по сравнению с нефторированными аминокислотами⁸⁶.

Полученную *D,L*-4,4,4-трифтор-2-аминомасляную кислоту (CVI) можно перевести в *L*-форму. Аминокислоту трифторацетилируют и далее циклизируют при действии дициклогексилкарбодиимида в 4-(2,2,2-трифторэтил)-2-трифторметил- Δ^3 -оксазолинон-5 (CIX):

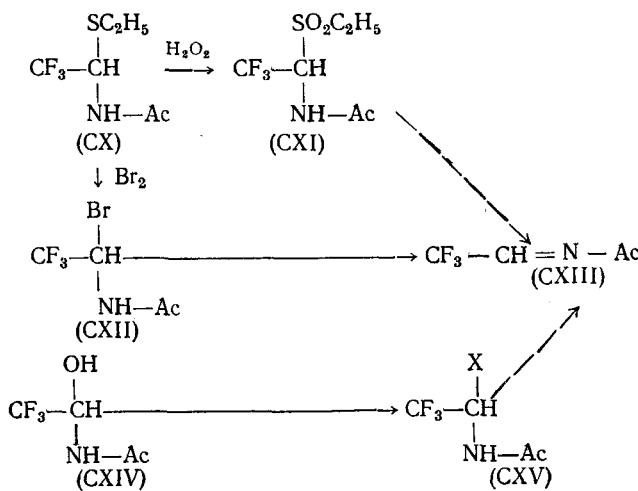


При раскрытии кольца этого оптически неактивного Δ^3 -оксазолина диметиловым эфиром *L*-глутаминовой кислоты получается диметиловый эфир *N*-трифторацетил-(4,4,4-трифтор-2-амиnobутирил)-*L*-глутаминовой кислоты, который в результате оптической индукции состоит из 83% из *L-L* и на 17% из *D-L*-диастереоизомера (определенено с помощью газожидкостной хроматографии). Многократная перекристаллизация, гидролиз и удаление *L*-глутаминовой кислоты привели к чистой *L*-4,4,4-трифтор-2-аминомасляной кислоте (CVI)⁸⁵. Аналогичным путем получен *L*-4,4,5,5,5-пентафторнорвалин (CVII)⁸⁶.

3. Реакции присоединения к N-ацилиминам перфторальдегидов и перфторкетонов

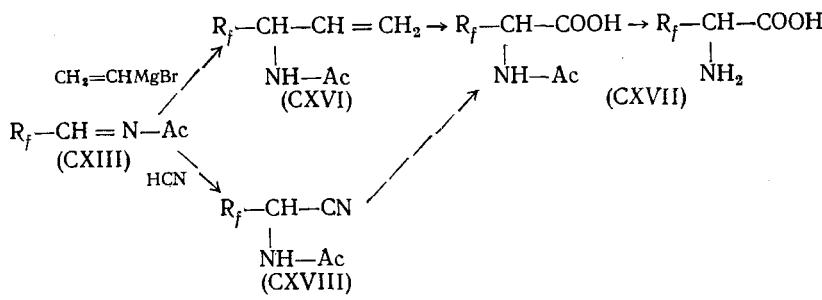
Вейганд и Штеглих с сотр. обнаружили, что N-ацилимины трифторацетальдегида (CXII) являются крайне реакционноспособными соединениями.

2,2,2-Трифтор-1-этилмеркапто-N-ацилэтиламины (CX, Ac=CH₃CO, CF₃CO, C₆H₅CO, C₆H₅CH₂OCO) легко окисляются в сульфоны (CXI) перекисью водорода в ледяной уксусной кислоте⁸⁷. Для реакций сульфонов (CXI) с нуклеофилами доказан механизм отщепления-присоединения, согласно которому сначала из сульфонов при действии оснований образуются N-ацилтрифторацетальдимины (CXII), к которым далее присоединяется нуклеофил⁸⁷. Бромированием тиоэфиров (CX) получают 2,2,2-трифтор-1-бром-N-ацилэтиламины (CXII), из которых удается выделить в чистом виде альдимины (CXIII), крайне чувствительные к влаге⁸⁸. Более простой путь к альдиминам (CXIII) дает конденсация фторалая, фторальгидрата или полуацеталей фторалая с амидами кислот; при этом образуются 2,2,2-трифтор-1-окси-N-ацилэтиламины (CXIV), которые можно превратить в хлориды (CXV, X=Cl) при действии пятихлористого фосфора⁸⁸; при наличии чувствительных к кислотам ацильных групп, таких как *p*-метоксибензилоксикарбонильная группа или трет-бутоксикарбонильная, полуаминали (CXIV) можно превратить в ацилоксисоединения (CXV, X=CR₃COO или CH₃COO)^{89, 90}:



Как уже говорилось, N-ацилтрифторацетальдимины (CXIII) реагируют со многими нуклеофилами; при этом нет необходимости выделять их в чистом виде — можно исходить из их предшественников ⁸⁷⁻⁹¹.

Само собой напрашивалось использование этих альдиминов в синтезе фторированных аминокислот. Для этого сначала присоединили к ним винилмагнийбромид ⁸⁷. Полученный 4,4,4-трифтор-3-ациламинобутен-1 (CXVI) окислили перманганатом калия в 3,3,3-трифтор-2-ациламинопропионовую кислоту (CXVII, Ac-C₆H₅CO, C₆H₅CH₂OCO) ^{87, 92} и далее отщепили ацильный остаток. Таким образом получили 3,3,3-трифтораланин (CXIX) ⁹²:



(CXIX): $R_f = CF_3$; (CXX) CF_3-CF_2- ; (CXXI) $CF_3-CF_2-CF_2-$

Эта последовательность реакций применима также в случае других перфторалкильных остатков и приводит к синтезу 3,3,4,4,4-пентафтор-2-аминомасляной кислоты (CXX) и 3,3,4,4,5,5,5-гептафторнорвалина (CXXI) ⁹³.

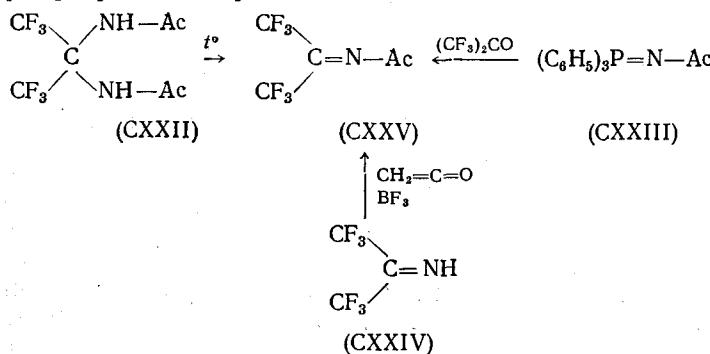
Попытка использовать другой путь получения фторированных аминокислот — взаимодействие сульфона (CXI) с цианидом — привела лишь к этиленовому производному в результате отщепления фтор-иона ⁸⁷.

Однако присоединение безводной синильной кислоты к альдиминам (CXIII) позволило разработать еще один метод синтеза 3,3,3-трифтораланина. Образующийся нитрил (CXVIII) легко омыляется, а последующее отщепление ацильной группы приводит к аминокислоте (CXIX) ⁹⁴.

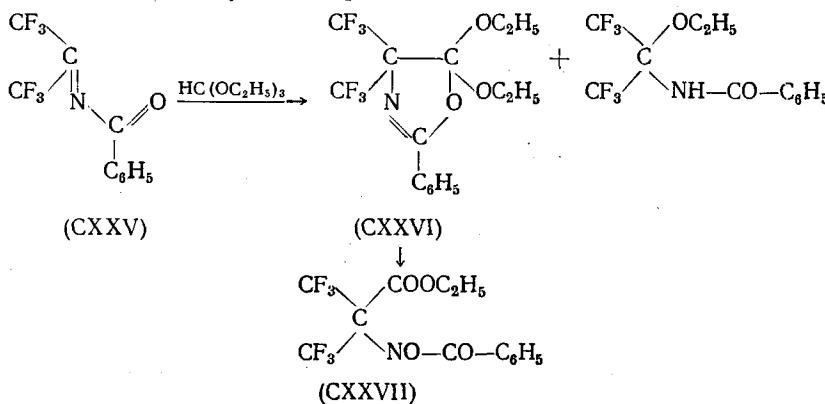
Однако этот синтез не применим к высшим α -перфторалкилглицинам.

α -Перфторалкилглицины (CXXIX — CXXI) обладают явно выраженным кислотными свойствами. Величина pK_{NH_2} трифтораланина понижается по сравнению с аланином с 9,69 до 5,61. В отличие от обычных 2-моноаминомонокарбоновых кислот, трифтораланин дает кристаллическую дициклогексиламмониевую соль. Его можно ацилировать по азоту и превратить в метиловый эфир при действии диазометана^{92,93}.

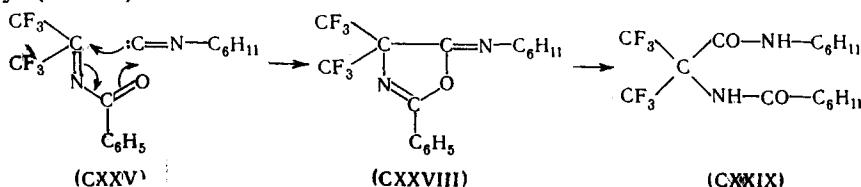
1,1,1,3,3,3-Гексафтор-N-ацилизопропилиденимины (CXXV) также очень реакционноспособны по отношению к нуклеофилам. Ацилимины гексафторацетона (CXXV) получаются пиролизом *бис*-бензамидосоединений (CXXII, Ac = C_6H_5CO), взаимодействием гексафторацетона с трифенилфосфин-N-бензоилимином (CXXIII, Ac = C_6H_5CO)⁹⁵, а также ацилированием имина гексафторацетона при действии кетена в присутствии трехфтористого бора⁹⁶:



Бензоилимин гексафторацетона (CXXV, Ac = C_6H_5CO) вступает в реакцию 1,4-присоединения с ортомуравиным эфиром, давая 4,4-бис-(трифторметил)-2-фенил-5,5-диэтокси-2-оксазолин (CXXVI), гидролиз которого приводит к этиловому эфиру 3,3,3',3',3'-гексафтор-2-бензамидоизомасляной кислоты (CXXVII)⁹⁷. Соответствующая свободная кислота, однако, как уже говорилось выше, нестабильна⁵⁶.

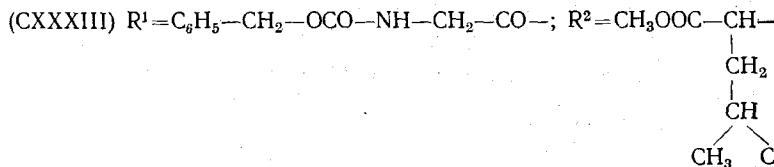
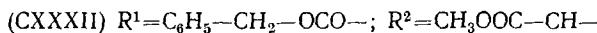
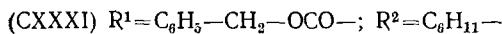
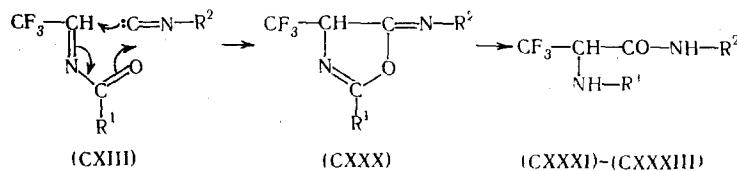


Большое значение имеет присоединение изонитрилов к N-ацилкетимину (CXXV):



Полученный 4,4-бис-(трифторметил)-5-циклогексил-2-фенилоксазолин (CXXVIII) можно гидролизовать в циклогексиламид 3,3,3,3',3',3'-гексафтор-2-бензамидоизомасляной кислоты (CXXIX) ⁹⁸.

Применение этой реакции к N-ацилтрифторацетальдиминам (СХІІІ) позволяет получить циклогексиламид N-карбобензокси-3,3,3-трифтораланина (СХІІІІ):



Этим же путем можно прямо получить трифтормаланилпептиды, если вводить в реакцию изонитрилы, полученные из эфиров N-формиламино-кислот. Так был получен метиловый эфир N-карбобензокси-3, 3, 3-трифтормаланил-L-лейцина (СXXXII). Дополнительные возможности открывает применение N-(N-карбобензоксиаминоацил)-трифторацетальдиминов. При этом получается эфир N-карбобензокси-трипептида с трифтормаланином в центре цепи, например, метиловый эфир N-карбобензокси-глицил-3,3,3-трифтормаланил-L-лейцина (СXXXIII)⁹².

Пептиды, содержащие трифтораланин, можно получать также исходя из N-карбобензокси-3,3,3-трифтораланина, вводя его обычным образом в реакцию с эфирами аминокислот в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Трифтораланин в виде метилового или *трет*-бутилового эфира может также применяться в качестве сложноэфирного компонента в пептидном синтезе. Однако в то время как карбобензоксигруппа легко отщепляется, омылить щелочами сложноэфирную группу не удается. На примере метилового эфира N-карбобензокси-3,3,3-трифтораланина было показано, что прежде всего трифторметильная группа омыляется в карбоксильную ⁹³.

Следующую возможность для синтеза пептидов открывает последовательность реакций (CXIII) — (CXVII) с использованием остатка аминокислоты с защищенной аминогруппой в качестве ацильного остатка⁹³.

Согласно полученным до сих пор данным по биологической активности, добавление трифтораланина оказывает тормозящее действие на многие микроорганизмы, правда, лишь при сравнительно высоких концентрациях⁹⁹: *L*-Аминокислотная оксидаза не действует на трифтораланин; правда, добавка трифтораланина может препятствовать действию *L*-аминокислотной оксидазы на другие *L*-аминокислоты⁹³.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. C. Saunders, в книге *Advances in Fluorine Chemistry*, Butterworths, London, 1961, Т. 2, стр. 183.
2. E. D. Bergmann, *Bull. soc. chim. France*, **32**, 2676 (1965).
3. G. Schiemann, W. Roselius, *Chem. Ber.*, **65**, 1439 (1932).
4. G. Schiemann, W. Winkelmüller, W. Roselius, Там же, **65**, 1435 (1932).
5. G. Schiemann, W. Winkelmüller, *J. prakt. Chem.*, **135**, 101 (1932).
6. J. English мл., J. F. Mead, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 350 (1940).
7. C. Niemann, J. F. Mead, A. A. Benson, Там же, **63**, 609 (1941).
8. C. Niemann, A. A. Benson, J. F. Mead, Там же, **63**, 2204 (1941).
9. E. L. Bennett, C. Niemann, Там же, **72**, 1800 (1950).
10. C. Niemann, M. M. Rapport, Там же, **68**, 1671 (1946).
11. G. Litzka, *Klin. Wochenschrift*, **15**, 1568 (1936).
12. K. Kraft, *Hoppe-Seyler's Ztschr. physiol. Chem.*, **245**, 58 (1936).
13. W. May, *Klin. Wochenschrift*, **16**, 562 (1937).
14. H. May, G. Litzka, *Ztschr. Krebsforsch.*, **48**, 376 (1939); *C. A.*, **33**, 4662 (1939).
15. H. K. Mitchell, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1232 (1947).
16. M. D. Armstrong, J. D. Lewis, *J. Biol. Chem.*, **188**, 91 (1951).
17. R. Munier, G. N. Cohen, *Biochim. biophysica acta [Amsterdam]*, **31**, 378 (1959).
18. D. B. Cowie, G. N. Cohen, E. T. Bolton; H. de Robichon — Szulmajster, Там же, **34**, 39 (1959).
19. E. P. Previc, S. B. Binkley, Там же, **87**, 277 (1964).
20. A. Wacker, R. Selzer, D. Pfahl, R. Schmitt, *Naturforsch.*, **19b**, 1083 (1964).
21. W. L. Fangman, F. C. Neidhardt, *J. Biol. Chem.*, **239**, 1839 (1964).
22. W. L. Fangman, F. C. Neidhardt, Там же, **239**, 1844 (1964).
23. R. Filler, H. Novag, *J. Org. Chem.*, **25**, 733 (1960).
24. R. Filler, H. Novag, Там же, **26**, 2707 (1961).
25. R. Filler, B. T. Khan, C. W. McMullen, Там же, **27**, 4660 (1962).
26. Г. В. Шишкин, В. П. Мамаев, Изв. АН СССР, Сер. хим., **1965**, 934.
27. Г. В. Шишкин, В. П. Мамаев, ЖХХ, **36**, 660 (1966).
28. R. Filler, W. Gustowsky, *Nature*, **205**, 1105 (1965).
29. R. Filler, H. H. Kang, *Chem. Commun.*, **1965**, 626.
30. R. Filler, N. R. Ayyangar, W. Gustowsky, H. H. Kang, *J. Org. Chem.*, **34**, 534 (1969).
31. H. Rindernknecht, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2296 (1950).
32. O. A. Moe, D. T. Warner, Там же, **70**, 2763 (1948).
33. D. T. Warner, O. A. Moe, Там же, **70**, 2765 (1948).
34. E. Hoffmann, R. Ikan, A. B. Galun, *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 298 (1965).
35. B. K. Koe, A. Weissman, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 2134 (1966); *C. A.*, **66**, 45123 (1967).
36. E. G. McGeer, D. A. Peters, P. L. McGeer, *Life Sci.*, **7**, 605 (1968); *C. A.*, **69**, 4140 (1968).
37. R. L. Munier, A. M. Drappier, *Ch. Thommeyay*, С. р., D, **265**, 1429 (1967).
38. J. F. Lontz, M. S. Raasch, Ам. пат. 266915; *C. A.*, **48**, 12795 (1954).
39. M. S. Raasch, *J. Org. Chem.*, **23**, 1567 (1958).
40. M. Hudlický, B. Kakac, *Coll. Czechosl.*, **31**, 1101 (1966); *C. A.*, **64**, 19757 (1966).
41. M. Hudlický, Пат. ЧССР 123002; *C. A.*, **69**, 26783 (1968).
42. H. Lettré, U. Wolcke, *App.*, **708**, 75 (1967).
43. E. D. Bergmann, A. Shan, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3462.
44. H. N. Christensen, D. L. Oxeneder, *Biochim. biophysica acta*, **74**, 386 (1963).
45. M. Hudlický, 2. Europ. Fluorsymposium, Kurzreferate, 1968, стр. 164.
46. K. L. Mukherjee, Ch. Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, **235**, 433 (1960).
47. E. D. Bergmann, S. Cohen, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4669.
48. V. Tolman, K. Vereš, *Coll. Czechosl.*, **29**, 234 (1964); *C. A.*, **60**, 6742 (1964).
49. H. M. Walborsky, M. Baum, D. F. Loncrini, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3637 (1955).
50. H. M. Walborsky, M. E. Baum, *J. Org. Chem.*, **21**, 538 (1956).
51. D. F. Loncrini, H. M. Walborsky, *J. Med. Chem.*, **7**, 369 (1964); *C. A.*, **61**, 4204 (1964).
52. J. Lazar, W. A. Sheppard, *J. Med. Chem.*, **11**, 138 (1968).
53. И. Л. Куняин, Ю. А. Чебурков, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 678.
54. И. Л. Куняин, Ю. А. Чебурков, Там же, **1960**, 2162.
55. И. Л. Куняин, В. В. Шокина, В. В. Тюленева, Ю. А. Чебурков, Ю. Е. Аронов, Изв. АН СССР, Сер. хим., **1966**, 1831.
56. И. Л. Куняин, В. В. Шокина, В. В. Тюленева. Там же, **1968**, 415.
57. F. W. Bollinger, R. M. Babb, 157th, National Meeting American Chemical Society, 1969, *Abstracts of Papers*, MEDI 31.

58. O. M. Rennert, H. S. Anker, *Biochemistry*, **2**, 471 (1963).
 59. H. M. Walborsky, J. H. Lang, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4314 (1956).
 60. Г. А. Галегов, М. С. Бенюмович, *ДАН*, **163**, 1484 (1965).
 61. N. O. Brase, *J. Org. Chem.*, **32**, 430 (1967).
 62. M. Hudlický, *Tetrahedron Letters*, **1960**, No 14, 21.
 63. M. Hudlický, *Coll. Czechosl.*, **26**, 1414 (1961).
 64. V. Tolman, K. Vereš, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1967.
 65. R. L. Buchanan, F. H. Dean, F. L. M. Pattison, *Canad. J. Chem.*, **40**, 1571 (1962).
 66. B. Cavalleri, E. Bellasio, E. Testa, *Caz.*, **96**, 253 (1966).
 67. H. M. Walborsky, M. E. Baum, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 187 (1958).
 68. R. L. Dannley, R. G. Taborsky, *J. Org. Chem.*, **22**, 1275 (1957).
 69. W. A. Zygmunt, P. A. Tavormina, *Canad. J. Microbiol.*, **12**, 143 (1966); *C. A.*, **64**, 11569 (1966).
 70. J. A. Stekol, *Transmethylation Methionine Biosyn.*, **1965**, 231; *C. A.*, **64**, 18229 (1966).
 71. V. Tolman, K. Vereš, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 3909.
 72. V. Tolman, K. Vereš, *Coll. Czechosl.*, **32**, 4460 (1967); *C. A.*, **68**, 12428 (1968).
 73. Л. В. Алексеева, Б. Н. Лундин, Н. Л. Бурде, *ЖОХ*, **37**, 1754 (1967).
 74. Н. Л. Бурде, Л. В. Алексеева, Б. Н. Лундин, *ЖОХ*, **38**, 439 (1968).
 75. Л. В. Алексеева, Н. Л. Бурде, Б. Н. Лундин, *ЖОХ*, **38**, 1687 (1968).
 76. Ch'eng-Yeh Yüan, Ch'ün-Nien Chang, I-Fang Yeh, *Yao Hsüeh Hsüeh Pa*, **7**, 237 (1959); *C. A.*, **54**, 12096 (1960).
 77. M. Hudlický, *Coll. Czechosl.*, **32**, 453 (1967).
 78. A. A. Gottlieb, Y. Fujita, S. Udenfriend, B. Witkop, *Biochemistry*, **4**, 2507 (1965).
 79. S. Bakerman, R. L. Martin, A. W. Burgstrahler, J. W. Hayden, *Nature*, **212**, 849 (1966).
 80. A. Cohen, E. D. Bergmann, *Tetrahedron*, **22**, 3545 (1966).
 81. Н. П. Гамбариан, Л. А. Симонян, И. Л. Кнунианц, *ДАН*, **155**, 833 (1964).
 82. Н. П. Гамбариан, Л. А. Симонян, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1964**, 1529.
 83. F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. Chytíř, *Chem. Ber.*, **101**, 3623 (1968).
 84. F. Weygand, F. Mayer (неопубликованные данные).
 85. W. Steglich, H. U. Heininger, H. Dworschak, F. Weygand, *Angew. Chem.*, **79**, 822 (1967); *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **6**, 807 (1967).
 86. F. Weygand, W. Steglich, H. U. Heininger (неопубликованные данные).
 87. F. Weygand, W. Steglich, *Chem. Ber.*, **98**, 487 (1965).
 88. F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer, W. Oettmeier, *Там же*, **99**, 1944 (1966).
 89. F. Weygand, W. Steglich, A. Maierhofer, F. Fraunberger, *Там же*, **100**, 3838 (1967).
 90. F. Weygand, W. Steglich, A. Maierhofer, A. Bauer, *Там же*, **101**, 1894 (1968).
 91. F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, *Там же*, **99**, 1932 (1966).
 92. F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer, R. S. Loy, *Angew. Chem.*, **78**, 640 (1966); *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **5**, 600 (1966).
 93. F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier (неопубликованные данные).
 94. F. Weygand, W. Steglich, F. Fraunberger, *Angew. Chem.*, **79**, 822 (1967); *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **6**, 808 (1967).
 95. Ю. В. Зейфман, Н. П. Гамбариан, И. Л. Кнунианц, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1965**, 2046.
 96. W. J. Middleton, C. G. Krespan, *J. Org. Chem.*, **30**, 1398 (1965).
 97. Ю. В. Зейфман, Н. П. Гамбариан, Л. А. Симонян, Р. Б. Минасян, И. Л. Кнунианц, *ЖОХ*, **37**, 2476 (1968).
 98. Н. П. Гамбариан, Е. М. Рохлин, Ю. В. Зейфман, Л. А. Симонян, И. Л. Кнунианц, *ДАН*, **166**, 864 (1966).
 99. O. Kandler (неопубликованные данные).

Институт органической химии
Высшей технической школы,
Мюнхен, ФРГ