ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **60, №4, 2007** Химический журнал Армении

УДК 542.97:542.91+547.254.6

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НЕБЕЛКОВЫХ α-АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН

Научно-исследовательский институт биотехнологии
МТ и ЭР Республики Армения, Ереван

Ереванский государственный университет

1. Аспекты применения небелковых аминокислот

Среди оптически активных соединений, обладающих физиологической активностью, особое место занимают α-аминокислоты, которые широко используются в пищевой промышленности [1,2], животноводстве и птицеводстве [3,4], медицине и фармакологии [5] и других областях науки и техники [6,7]. В последнее время внимание исследователей все больше привлекают небелковые α-аминокислоты, которые не обнаруживаются в белковой цепи, не имеют соответствующих транспортных РНК и кодового триплета или не появляются среди белковых аминокислот в процессе посттрансляционных модификаций [8].

Исследования последних лет показывают, что многие небелковые α-аминокислоты входят в состав современных высокоактивных противораковых препаратов, средств, применяемых для борьбы с алкогольной и наркотической зависимостью, и других важных медицинских препаратов [9,10]. Кроме того, вовлечение неприродных аминокислот в круг биологических и медицинских исследований привело к открытию ряда новых потенциально активных медицинских препаратов, пищевых добавок и агрохимикатов [11]. По данным маркетинга, в мире ежегодно увеличивается потребность в небелковых аминокислотах примерно на 10%.

Особое место среди небелковых α-аминокислот занимают α -метилзамещенные аминокислоты, которые в качестве специфических необратимых ингибиторов ферментов применяются в биохимии и энзимологии для выяснения механизмов ряда биокаталитических процессов [12], обладают мощной гипертензивной и антисептической активностью, противоопухолевым и радиопротекторным действием [13]. В частности, включение α -метил-L-диоксифенилаланина в состав

лекарственного препарата DOPA позволяет исключить нежелательные побочные процессы при лечении паркинсонизма [14,15]; α -метилтриптофан применяют при лечении стафилококковых инфекций [16]; α -метилтирозин является ингибитором фермента тирозингидроксилазы, обуславливающего превращение тирозина в 3,4-диоксифенилаланин – важный промежуточный продукт биосинтеза адреналина.

Небелковые α -аминокислоты входят также в состав различных лекарственных препаратов в качестве фармакологически активных агликонов. Так, сильный антибиотик леуциностатин А, обладающий противоопухолевой активностью, содержит три остатка (S)- α -метиламинопропионовой кислоты [17], О-метил-L-треонин применяется для синтеза важного физиологически активного пептида 3-О-метилтреонинокситоцина [18]; β-N-аминозамещенные производные аминокислот входят в состав антибиотиков туберактиномицина [19], блеомицина [20], эдеина [21], капреомицина [22], А-19003 [23]; (S)-замещенные цистеины входят в состав ряда цистеинсодержащих фармакологически активных пептидов [24]; включение D-*allo*-изолейцина в состав антибиотика Dactinomycine D придает препарату антиканцерогенную активность [25], симпатомиметический препарат N-карбоксифенилпролиллизин является составной частью антигипертензивного препарата lysinoprile [26], производные L-лизина, L-оксипролина и D-фенилаланина входят в состав противораковых препаратов leuprolide [27], octreotide [28] и tuftsine [29]; (*S*)-2-метил-3,4,5-тригидроксифенилаланин обладает антиопухолевой активностью [30]; (2*S*,4*S*)-4-фторглютаминовая кислота является важным агликоном антиопухолевого препарата methotrexat [31] и т.д.

Помимо этого, небелковые α-аминокислоты успешно применяются в микробиологии в качестве аналогов природных аминокислот для селекции их высокоактивных штаммов-продуцентов. Например, *S*-(2-аминоэтил)-L-цистеин является эффективным аналогом L-лизина [32], β-гидроксилейцин и β-гидроксивалериановая кислота – аналоги L-треонина [33], О-метил-L-серин – эффективный аналог L-метионина [34], β-гидроксилейцин и трифторлейцин – аналоги L-лейцина [35] и т. д.

Одной из областей применения этого класса хиральных соединений является использование их энантиомерно чистых ^{11}C и ^{18}F меченых аналогов в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в качестве радиотрейсеров для эффективной диагностики различных заболеваний. Основная область применения ПЭТ – это ранняя диагностика онкологических заболеваний, оценка степени злокачественности и наличия метастаз, а также определение их чувствительности к различным методам лечения [36]. Кроме того, ПЭТ применяется для диагностики неврологических заболеваний, таких, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, эпилепсия и т. д. Он является современным методом оценки перфузии и жизнеспособности миокарда, наиболее важных критериев отбора пациентов для операций по замене кровеносных

сосудов. ПЭТ-исследование включает введение молекулы (ПЭТ радиотрейсера), меченной радиоактивным короткоживущим изотопом (например, ^{11}C с периодом полураспада $T_{1/2}$ = 20,2 *мин* или ^{18}F с $T_{1/2}$=110 *мин*), распадающимся путем позитронного распада. Из-за использования субмикроколичеств трэйсера и малого времени жизни для его получения необходимы специальные скоротечные синтетические методы. Более 80% клинических ПЭТ исследований проводится на основе радиотрейсера 2-^{18}F-фтордезокси-D-глюкозы ([^{18}F]FDG) – фторированного аналога глюкозы. Основное ограничение [^{18}F]FDG заключается в высоком физиологическом накоплении серым веществом мозга, что приводит к низкой контрастности изображения опухоли и сложности в установлении границ между серым веществом и доброкачественным новообразованием. Создание новых классов радиофармпрепаратов с механизмом накопления, отличающим от [^{18}F]FDG, является первостепенной необходимостью. Использование меченых аминокислот позволяет получить более высокую контрастность изображения опухоли в мозгу по сравнению с [^{18}F]FDG (рис. 1).

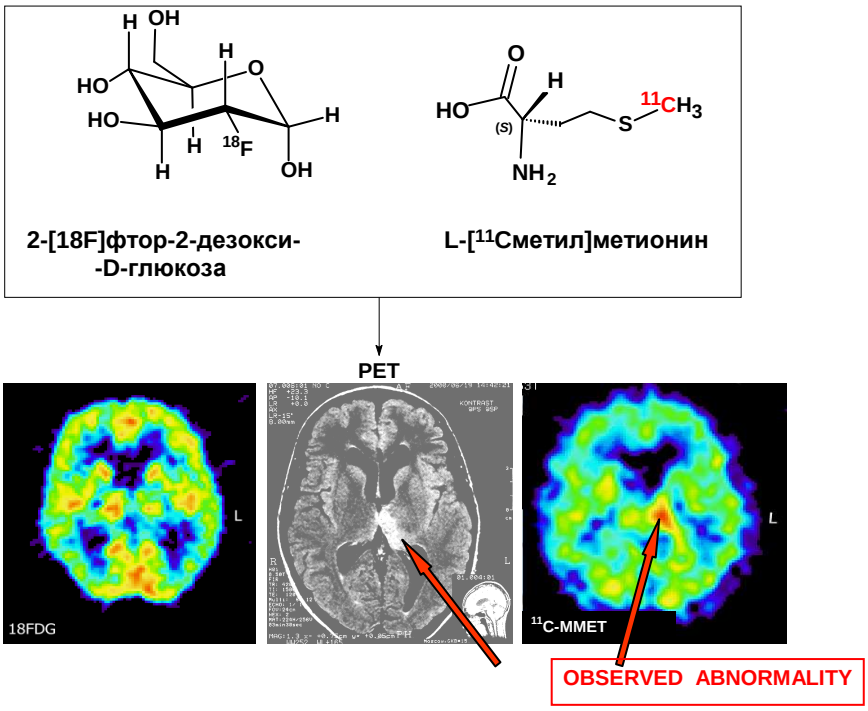


Рис. 1. ПЭТ-исследование онкологических заболеваний мозга человека с применением [^{18}F]FDG и ^{11}C-MMET в качестве радиотрейсеров.

Тем не менее, число аминокислот, используемых для ПЭТ диагностики опухолей, ограничено L-[^{11}C-метил]метионином (MET) в основном из-за простоты его синтеза. Короткое время полураспада ^{11}C (20,4 *мин*) ограничивает его использование лишь теми ПЭТ-центрами, которые оборудованы дорогостоящим собственным циклотроном и

радиохимической лабораторией. По этой причине последние несколько лет наиболее привлекательным является использование фторированных аминокислот, меченных более долгоживущим изотопом ^{18}F ($T_{1/2}$=110 *мин*), которые могут быть использованы и в ПЭТ-центрах, не имеющих собственных циклотронов. Основная синтетическая проблема заключается во введении метки ^{18}F в определенные положения L- (или *S*) конкретных аминокислот. Первостепенное значение имеет энантиомерная чистота используемых аминокислот, т. к. в метаболических процессах участвует только L-энантиомер, примесь же D- (или *R*)-энантиомера значительно снижает радиоконтрастность и соответственно эффективность ПЭТ-диагностики. Кроме того, высокая оптическая чистота (S)-^{18}F меченой аминокислоты необходима и потому, что D-изомер является балластом, создает фон, понижая контрастность, и является источником избыточного вредного излучения. К настоящему времени более чем 700 ПЭТ-центров работают только в США, осуществляя более чем 200 тыс. сканов в год. С использованием как стехиометрического, так и межфазного каталитического методов асимметрического синтеза недавно были получены две важные [^{18}F]-фтораминокислоты – 6-[^{18}F]-фтор-L-3,4-диоксифенилаланин (6-FDOPA), широко используемый радиофармпрепарат для ПЭТ исследований допаминергитической системы [37] и с недавних пор применяемый для обнаружения опухолей, и 2-[^{18}F]-фтортирозин (2-FTYR) – перспективный радиотрейсер для ПЭТ онкологии [38].

Следует отметить, что во всех вышеуказанных областях α-аминокислоты физиологически активны и пригодны для применения только в виде оптически чистых энантиомеров. Однако, если сегодня проблема синтеза белковых α -аминокислот в энантиомерно чистой форме практически полностью решена микробиологическим и энзиматическим методами, то для небелковых аминокислот из-за их необычного строения эта проблема остается актуальной и своевременной. Именно поэтому для производства такого класса хиральных соединений в мире начиная с 1980 года интенсивно развивается направление асимметрического синтеза с применением различных биомиметических моделей ферментов, хиральных реагентов или катализаторов.

Методы асимметрического синтеза небелковых α -аминокислот

2.1. Каталитический асимметрический синтез. С практической точки зрения, на сегодняшний день каталитические методы асимметрического синтеза в условиях межфазного переноса представляются наиболее перспективными.

Начало межфазного катализа (МФК) положили независимо друг от друга *M. Mąkosza*, [39] *C. M. Starks* [40] и *A. Brąndstrųm* [41] в середине и конце 60-ых годов. Формальное определение МФК – ускорение реакций между химическими соединениями, находящимися в различных фазах. Как правило, это реакции между солями, растворенными в воде или присутствующими в твердом состоянии, с одной

стороны, и веществами, растворенными в органической фазе, – с другой. В отсутствие катализатора такие реакции либо протекают медленно и неэффективно, либо не протекают вообще. Основная функция катализатора состоит в переносе ионов реагирующей соли в органическую фазу в виде ионных пар. Наиболее часто используемыми катализаторами при этом являются ониевые соли или комплексо-образователи (краун-эфиры, криптанды), которые могут связывать анионы и ионы щелочных металлов, соответственно, переводя их таким образом в раствор.

Первыми эффективными катализаторами асимметрического межфазного алкилирования были четвертичные аммониевые соли на основе алкалоидов семейства *Cinchona.* Катализаторы получались алкилированием аминогруппы природных алкалоидов и нашли широкое применение благодаря их доступности и жесткофиксированному пространственному строению. На рис. 2 приведены наиболее часто употребляемые четвертичные аммониевые соли на основе цинхонина, цинхонидина, хинина и хинидина.

Переломный момент в области асимметрического алкилирования в условиях МФК наступил в 1989 г, когда O'Donnell и сотр. предложили использовать ациклическое основание Шиффа – третбутиловый эфир 2,2-дифенилэтилиденаминоуксусной кислоты (субстрат O'Donnell'a), в качестве субстрата [42] (схема 1). В настоящее время субстрат O'Donnell'a является «эталонным» соединением и успешно применяется в качестве исходного синтона многими лабораториями для оценки эффективности катализаторов в асимметрическом межфазном алкилировании.

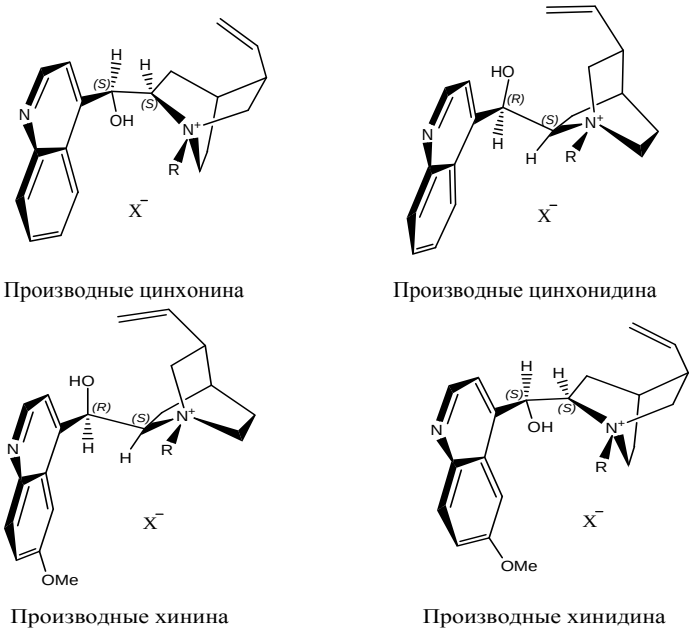
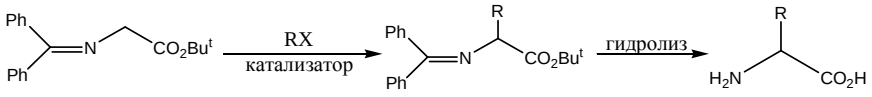


Рис. 2. Хиральные четвертичные аммониевые соли на основе алкалоидов семейства *Chinchona*

Схема 1



субстрат *O'Donnell*'а

1

Первоначально асимметрическая индукция в реакции алкилирования **1** при катализе производными цинхонина не превышала 66%. Однако дальнейшая оптимизация условий реакции с применением системы $PhCH_3/CH_2Cl_2$/50% NaOH с соотношением 18:12:10 позволила повысить энантиоселективность до 81% [43].

E.J. Corey и сотр. провели модельную реакцию алкилирования субстрата O'Donnel'a, катализируемую бромидом O(9)-аллил-N-(9-антраценилметил)цинхонидина, и изучили кристаллическую структуру катализатора [44]. В качестве основания в реакции алкилирования субстрата O'Donnell'a авторы использовали твердый гидрат цезия, тем самым минимизируя вероятность перехода воды в органическую фазу, что позволило понизить температуру реакции до -78^{0}C.

S. Jew и H. Park, [45] а позже и C. Nбjera [46] расширили ряд используемых катализаторов на основе алкалоида Cinchona. Синтезированные авторами катализаторы димерной (**2, 3**, **5**, рис. 3) и тримерной (**4**, рис. 3) структур проявили высокую стереоселективность в реакции межфазного алкилирования субстрата *O'Donnell*'а, даже при соотношении субстрат/катализатор 100/1.

Цинхонидиновые катализаторы оригинального строения, содержащие 3,5-диалкоксибензиловую группу, предложили *C. Nбjera* и *G. van Koten* [47]. При катализе 3,5-дигидроксибензил- и 3,5-диметоксибензилзамещенными солями цинхонидина (**6** и **7,** соответственно, рис. 3) и при использовании в качестве основания KOH образуется продукт (*S*)-конфигурации с *ee* >70%, в то время как использование NaOH приводит к продукту (*R*)-конфигурации с низким *ee*. В ряду синтезированных авторами катализаторов 3,5-дибензилоксибензильное производное цинхонидина **8** проявило разную селективность в реакции, проводимой в системе $PhCH_3/CHCl_3$/50% вод. KOH и NaOH, однако выделяемый продукт в обоих случаях был (*S*)-конфигурации.

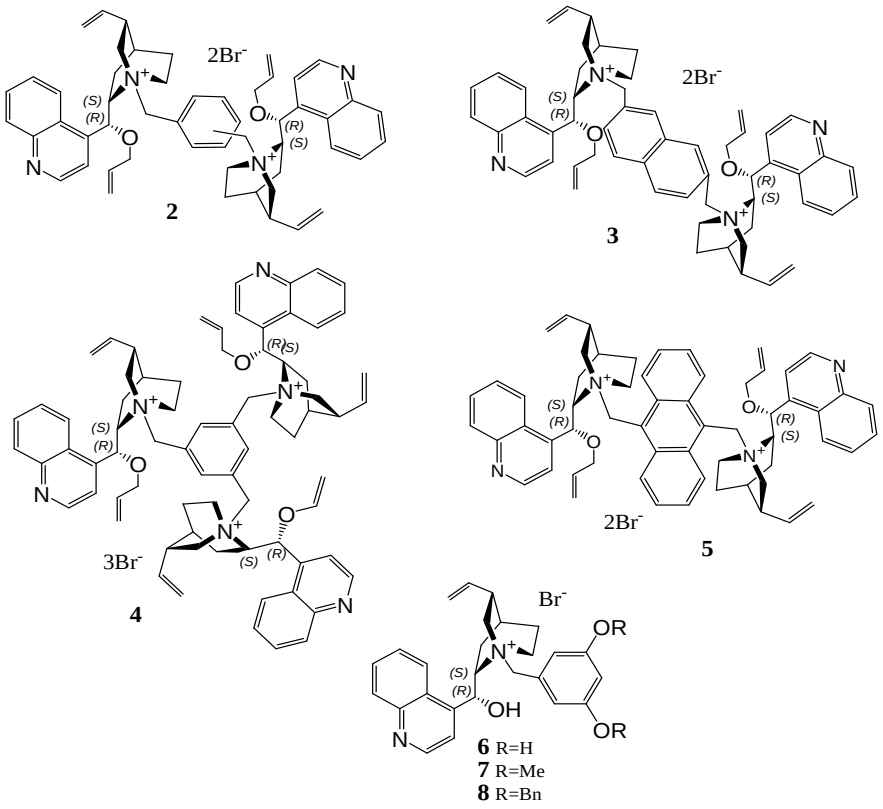
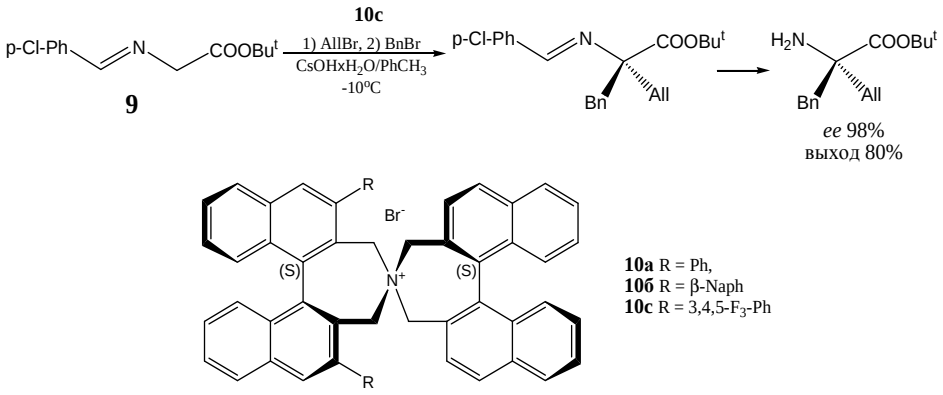


Рис. 3. Катализаторы межфазного переноса на основе цинхонидина.

Новый подход к асимметрическому МФК алкилированию предложил K. Maruoka, применив в качестве хиральных межфазных катализаторов C_2-симметричные бинафтильные спиробициклические аммониевые соли **10а**, **10б** и **10с** [48] (схема 2).

Схема 2

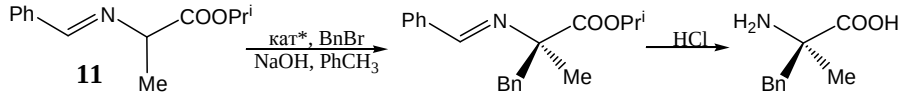


Катализаторы **10а** и **10б** использовали в реакции моноалкилирования бензилбромидом и аллилбромидом субстрата O'Donnell'a. При использовании 1 мол.%

катализатора энантиоселективность в системе толуол/50% вод. КОН при 0°С составила 90–96%, а выходы – 60-95%. Для синтеза α,α-дизамещенных аминокислот использовалось двойное последовательное алкилирование с применением альдиминного основания Шиффа трет-бутилового эфира глицина **9** в качестве субстрата, и **10c** – в качестве катализатора. Было показано, что хемо- и стереоселективность реакции достаточно высокие [49].

В качестве катализаторов в реакции алкилирования субстратов **9** (схема 2) и **11** (схема 3) были использованы специально синтезированные (*S*)-бисаминометил бинафтолы [50]. (*S*)- α -Метилфенилаланин был выделен с выходом 85% и *ee* 68% при катализе (*S*)-3,3′-бис[(диэтиламино)метил]-2,2′-дигидрокси-1,1′-бинафталеном (BINOLAM, **12**) в системе толуол/тв. NaOH при комнатной температуре. В случае катализатора **13** *ee* не превышает 45% (рис. 4).

Схема 3.



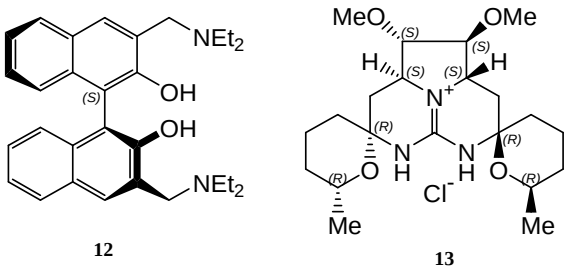
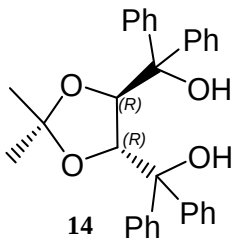


Рис. 4. Структуры катализаторов (*S*)-*BINOLAM* (12) и производного гуанидина 13.

Ю.Н. Белоконь и сотр. в качестве катализатора для асимметрического межфазного алкилирования субстрата **11** (имин, полученный из изо-пропилового эфира (R,S)-Ala и бензальдегида) использовали **(*R,R*)-*TADDOL* (14)** [51] (схема 3) (рис. 5). Проведение реакции при комнатной температуре и при катализе 10 мол.% ***TADDOL***'а дает (*R*)-аминокислоту с *ee* 82% и выходом 81%.



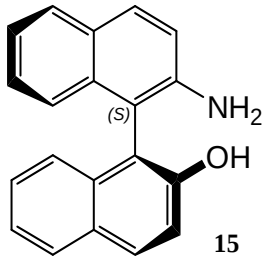
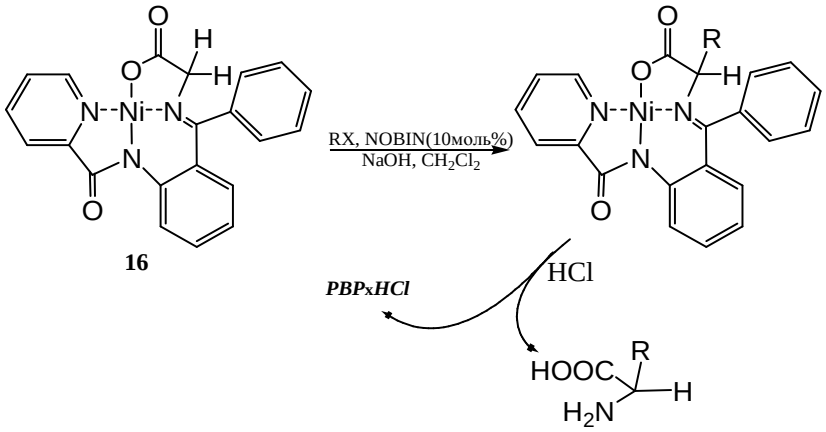


Рис. 5. **Структуры катализаторов (*R,R*)-*TADDOL*** (14) и **(*S*)-*NOBIN*** (15)

В данной реакции были также использованы **(*S*)-*NOBIN*** (**15**) и его производные [52]. Последние проявили относительно низкую селективность (максимальное ее не превышало 68%), чем **(R,R)-TADDOL**.

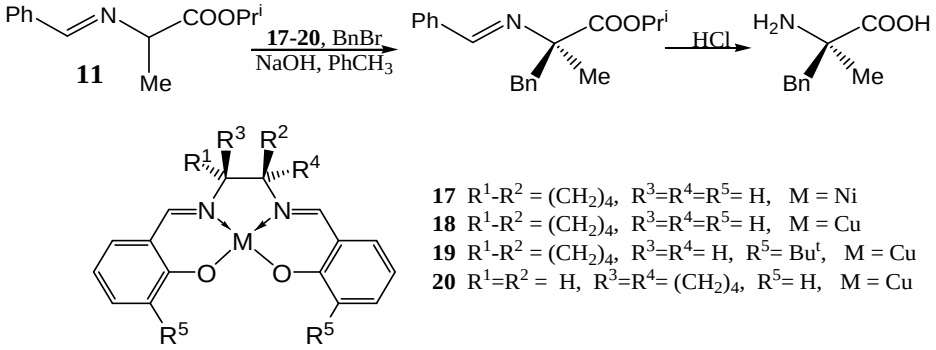
Ю.Н. Белоконь и сотр. для энантиоселективного алкилирования предложили использовать специально синтезированный новый субстрат – ахиральный комплекс иона Ni^{II} основания Шиффа глицина с (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновой кислотой (***PBP***) (**16**). Данный комплекс содержит активный метиленовый фрагмент, обладающий высокой СН-кислотностью (*pKa*(18 в ДМСО) [53]. Использование такого субстрата позволяет ввести дополнительные координационные взаимодействия между субстратом и катализатором. Благодаря структурной жесткости комплекса катализируемое **(*S*)-*NOBIN***'ом асимметрическое алкилирование протекает через стерически строго ориентированное переходное состояние, обеспечивающее высокую энантиоселективность (92-98,5%) [54] (схема 4). Реакция проходит быстро (8 *мин*), что позволяет использовать этот метод в том числе и для синтеза ^{18}F-меченых аминокислот для ПЭТ [55].

Схема 4



Также следует выделить работу Ю.Н. Белоконя, где в качестве катализаторов межфазного переноса впервые были использованы комплексы ионов переходных металлов [56,57]. Было показано, что саленовые комплексы ионов Ni^{II} и особенно Cu^{II} могут функционировать как межфазные переносчики в реакции асимметрического межфазного алкилирования. В качестве модельной реакции было выбрано алкилирование субстрата **11** бензилбромидом (концентрация субстрата – 0,2-0,3 М), осуществляемое в толуоле, при использовании твердого основания NaOH и 1-10 мол.% катализатора (схема 5).

Схема 5



Показано, что комплексы иона Cu^{II} **18** и **20** являются высокоэффективным катализатором асимметрического межфазного алкилирования (*ee* > 90%). Аналогичный комплекс иона Ni^{II} (**17**) тоже ведет процесс алкилирования, однако энантиоселективность процесса и химический выход продукта значительно ниже (*ee* ~30%). Комплекс иона Cu^{II} **19** также проявляет низкую стереоселективность (*ee* ~6%), однако при этом реакция проходит почти с полной конверсией исходного субстрата.

Интересно, что использование комплекса иона Ni^{II} **21** (рис. 6), содержащего сульфониевую группу в боковой цепи лиганда, приводит к образованию рацемического продукта (конверсия 50%).

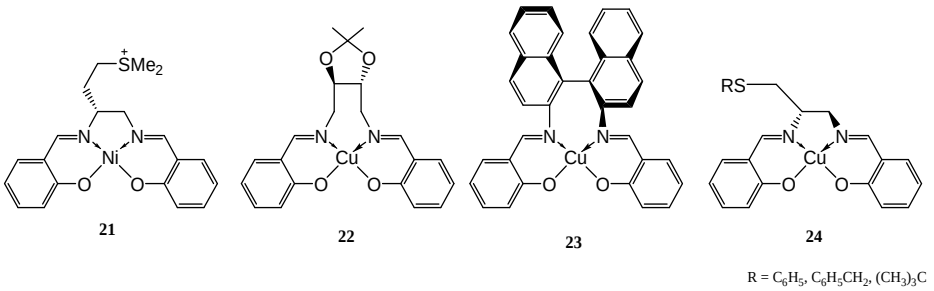
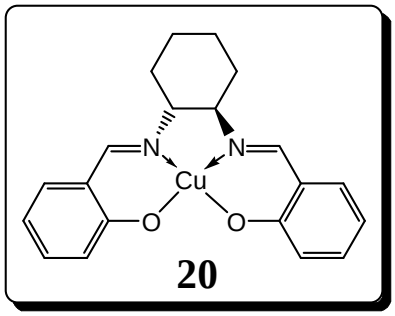


Рис. 6. Структуры модифицированных катализаторов саленового типа.

Были синтезированы также катализаторы на основе (*S,S*)-1,3-окса-2,2-диметил-4,5-ди(аминометил)циклопентана (**22**) и (*R*)-2,2′-диамино-1,1′-бинафтила (**23**). Однако асимметрическая индукция в реакции, катализируемой этими комплексами, не превысила 8%.

Таким образом, из ряда использованных комплексов саленового типа способностью эффективно катализировать асимметрическое межфазное алкилирование выделяется комплекс иона Cu^{II} с (*R,R*)-[N,N′-бис(2′-гидроксибензилиден)]-1,2-диаминоциклогексаном (**20**).



20

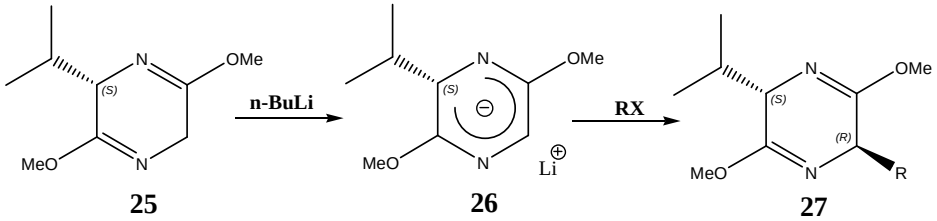
Нами с применением саленового комплекса **20** в качестве хирального катализатора был осуществлен эффективный асимметрический синтез (ее>80-90%) ряда α -замещенных (S)- и (R)- α -аминокислот С-алкилированием субстрата **11** алкилгалогенидами [58].

Позже А.С.Сагияном и сотр. были синтезированы и исследованы другие саленовые комплексы иона Cu^{II}, содержащие различные S-алкильные и S-арильные заместители в боковом радикале остатка хирального диамина (**24**). В реакциях асимметрического синтеза (R)-α-метилфенилаланина и (R)- α -аллилаланина при применении комплекса **24** в качестве хирального катализатора было достигнуто ее>78-84% [59].

2.2. Стехиометрический асимметрический синтез. В области стехиометрического диастереоселективного синтеза аминокислот заслужили всеобщее признание методы, предложенные Эванс'ом [60], Зеейбах'ом [61], Шелкопф'ом [62], Опползер'ом [63] и Белоконем [64,65].

Одним из универсальных методов 80-ых годов прошлого века является предложенный U. Schцllkopf'ом синтез аминокислот с использованием бис-лактимных эфиров **25**, полученных из эфиров Val и Gly [66] (схема 6). При алкилировании литиевой соли **26** образуется преимущественно транс-дизамещенное производное **27**, при этом использование (S)-Val приводит к аминокислоте (*R*)-конфигурации.

Схема 6



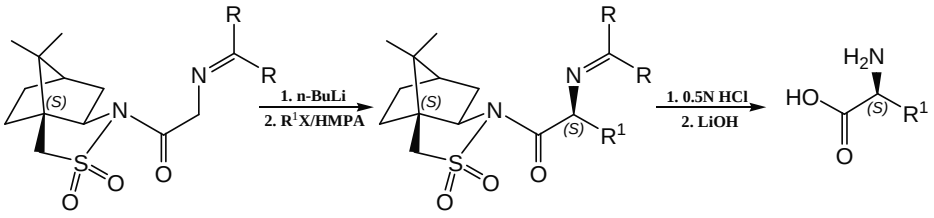
25 **26** **27**

Несмотря на то, что метод U. Schцllkopf'а позволяет получать разнообразные полифункциональные аминокислоты с высокой энантиоселективностью, химический выход продуктов обычно низок (19-42%). Кроме того, условия выделения

аминокислоты и избавления от хирального индуктора для каждого субстрата подбираются отдельно [67].

Другой подход к синтезу α -аминокислот с использованием камфорсултама в качестве хирального вспомогательного реагента для диастереоослелективного алкилирования глициниминов **28** (R=SMe) предложил W. Oppolzer. Депротонирование **28** и последующее алкилирование алкилйодидами или бромидами в присутствии гексаметилфосфорамида позволяет синтезировать **29** с высокими диастереоселективностью и химическими выходами [68,69] (схема 7). После выделения чистого диастереомера **29** и его последующего гидролиза выделяется аминокислота **30**.

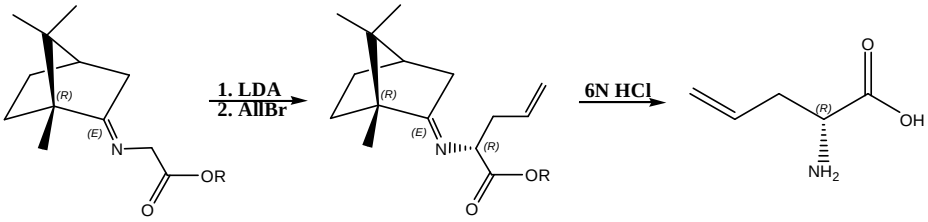
Схема 7



28 **29** (*de* 90-98%) **30**

Эффективными субстратами для асимметрического синтеза аминокислот являются основания Шиффа, полученные из эфиров глицина и хиральных кетонов. Среди них – глициновые имины на основе (1*R*,4*R*)-камфоры (**31**) [70] (схема 8). После алкилирования этих иминов с применением диизопропиламида лития (LDA) в качестве основания с последующим гидролизом продуктов алкилирования **32** выделяют (*R*)-аминокислоты [71]. При этом значительное влияние на стереоселективность процесса алкилирования оказывает использование исходного синтона в форме сложного эфира. В ряду используемых эфиров были трет-бутиловые, цикло-гексильные, а также хиральные эфиры (+) и (-) ментола. При этом максимальное асимметрическое наведение продукта **33** было получено с использованием (+)-ментилового эфира (ее 85%). В то же время при использовании (-)-ментилового эфира ее продукта не превышало 3%.

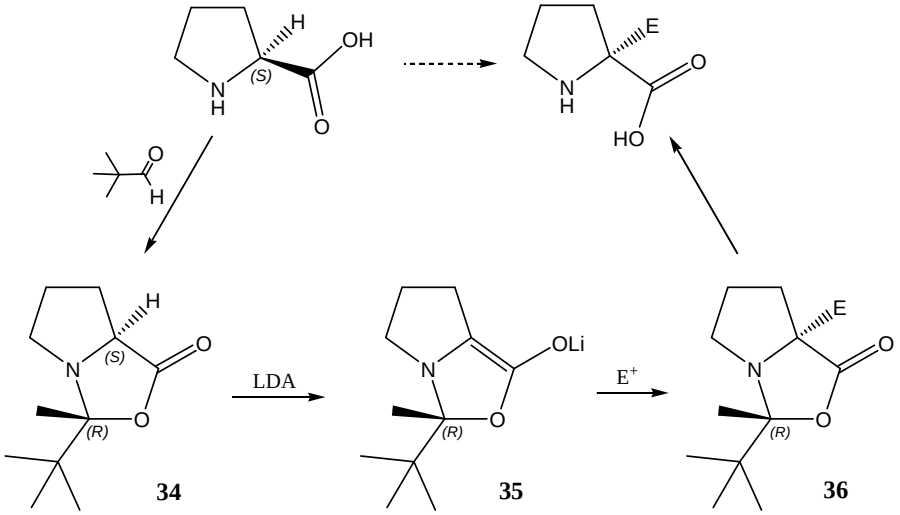
Схема 8



31 **32** **33**

Оригинальный метод «самовоспроизводящейся» хиральности был предложен *D. Seebach*'ом [72]. В основе метода лежит алкилирование хирального циклического карбаниона, полученного действием литиевых оснований (LDA, BuLi) на промежуточный аминоацеталь, синтезированный конденсацией оптически чистых аминокислот с пивалоиловым альдегидом (схема 9).

Схема 9



34 **35** **36**

При образовании циклического соединения **34** хиральный центр при углеродном атоме аминокислоты индуцирует селективное образование нового асимметрического центра, в результате чего образуется один диастереомер. Под действием основания происходит отрыв α -протона и образуется хиральный енолят **35**. При этом исходный асимметрический центр аминокислоты исчезает. Далее атака электрофилом избирательно проходит с re-стороны хирального енолята, и новый заместитель у углеродного атома аминокислотного фрагмента всегда вступает в транс-положение по отношению к трет-бутильной группе (**36**). Энантиомерная чистота полученных данным методом аминокислот составляет 90-98% [73].

C.Najera с сотр. предложили использовать (4R,5S)-1,5-диметил-4-фенил-имидазолидин-2-он в качестве хирального индуктора в диастереоселективном

алкилировании иминов глицина [74]. Гидролиз алкилированных производных водной LiOH позволяет выделить соответствующие (S)-α-аминокислоты с ее до 94% и регенерировать исходное хиральное производное с выходом 73-83%.

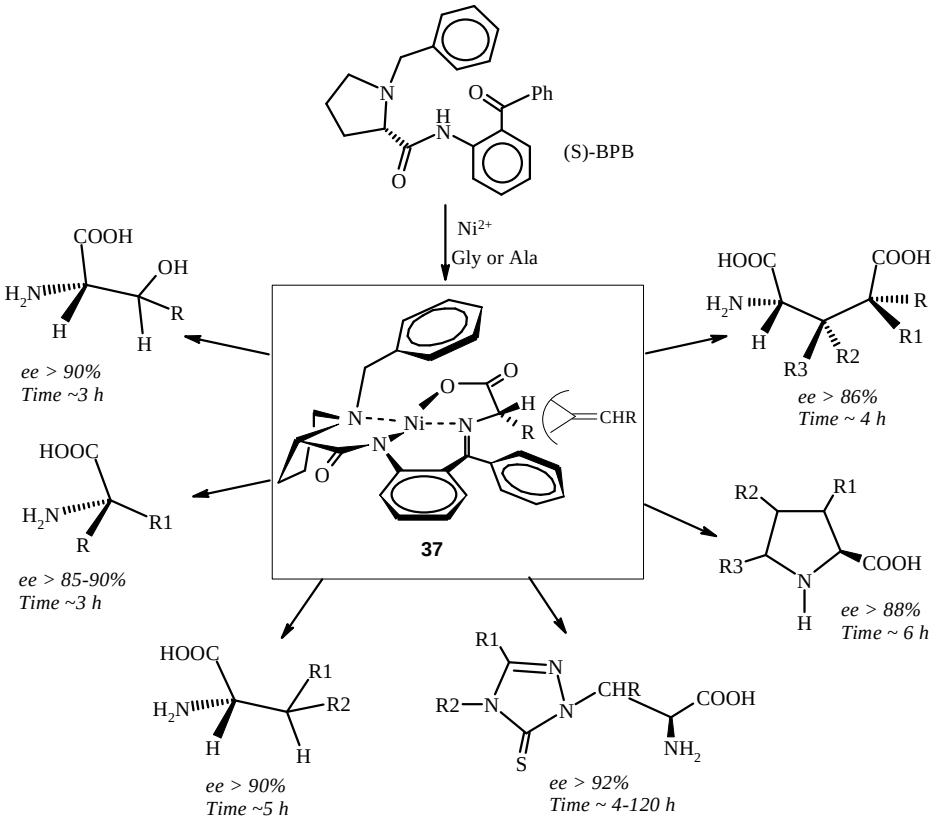
Как правило, депротонирование хиральных субстратов в рассмотренных выше реакциях протекает в присутствии сильных оснований (BuLi, LDA, LHMDS и т.д.), в сухих растворителях, в инертной атмосфере и при низкой температуре, что необходимо для устранения побочных процессов. Следует отметить, что во всех этих реакциях асимметрическое наведение контролируется кинетическими факторами. Это позволяет получить высокие энантиомерные выходы продуктов, синтезируемых в ходе этих реакций, но сами методики являются не совсем удобными в процедурном плане, и, что особенно важно, являются трудно масштабируемыми.

Таким образом, рассмотренные в данной части литературного обзора методы асимметрического синтеза α-аминокислот позволяют получать аминокислоты разнообразного строения, однако в большинстве случаев они не являются универсальными и пригодны для получения лишь ограниченного количества аминокислот. И при этом все без исключения методы основываются на использовании дорогих вспомогательных хиральных реагентов.

Известно, что CH-кислотность аминокислотного фрагмента значительно увеличивается при его координации с ионом металла [75]. В таком комплексе под действием основания происходит образование карбаниона, который может взаимодействовать с электрофилом. Более удачным оказалось применение хиральных комплеков, где в качестве лиганда используется не свободная α-аминокислота, а ее основание Шиффа. В этих комплексах еще больше повышается подвижность протона у α -углерода, α -аминогруппа надежно защищена, а полидентатный лиганд образует более жесткую структуру, которая обладает бульшим энантиоселективным эффектом, чем свободная аминокислота. В этом отношении наиболее эффективными оказались плоско-квадратные комплексы иона Ni^{II} с основанием Шиффа α -аминокислот и хирального карбонильного производного природной аминокислоты (*S*)-пролина – (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) (**37**). В этих комплексах направление атаки электрофила определяется хиральным окружением аминокислотного остатка в комплексе. Кроме этого, комплексы достаточно стабильны и стереохимически инертны в реакциях аминокислотного превращения, диамагнитны и обладают высокой CH-кислотностью аминокислотного и электрофильностью дегидроаминокислотного фрагментов, а также хорошо растворимы в органических растворителях и практически не растворимы в водных средах, что значительно облегчает их выделение из реакционных смесей.

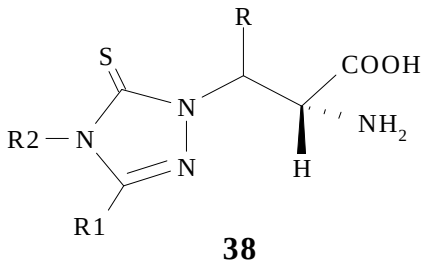
Именно эти свойства комплексов иона Ni^{II} основания Шиффа аминокислот с BPB были использованы группами Ю.Н.Белоконя (Россия), А.С.Сагияна (Армения) и В. А. Солошонока (США) для реализации асимметрического синтеза широкого набора α -, β- и γ-замещенных α-аминокислот самого разного строения [76-84] (схема 10).

Схема 10



По этой схеме были синтезированы более 150 не описанных в литературе оптически активных α-аминокислот с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями в боковом радикале. При этом методика синтеза аминокислот проста и основывается на использовании доступных, легко синтезируемых реагентов, дешевых растворителей, и не требует сложных экстремальных и высокотемпературных режимов.

С примененинем этих комплексов нами был осуществлен высоко-селективный асимметрический синтез нового поколения важных оптически активных гетероциклических α-аминокислот – β-гетерилзамещенных производных (S)-аланина, (R)-цистена и (S)-α-аминомасляной кислоты [85-88]. Диастереоселективность (de) синтеза достигает 90-98%. После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов были выделены основные β-гетерилзамещенные α-аминокислоты с ее > 99% (38).



38

R = H,CH_3

R1 = $HOCH2CH_2CH_2$-, -C_3H_7, $(CH3)_2CHCH_2CH_2OCH_2(OH)CHCH_2CH_2$-, o-CH3O-$C_6H_4$-, o-CI-$C_6H_4$-, $C_5H_{11}(OH)CHCH_2CH_2$-

R_2 = -C_6H_5, -CH_2-CH=CH_2

Реакции асимметрического синтеза аминокислот с применением этих комплексов основаны на электрофильном алкилировании аминокислотных и нуклеофильном присоединении дегидроаминокислотных остатков, которые происходят в условиях основного катализа и стереоселективность синтеза контролируется в основном термодинамическими факторами. При этом на начальных этапах реакции присоединения избыток основного (S,S)-диастереоизомера составляет ˜70-85%, что является следствием кинетической стереоселективности. Затем постепенно устанавливается термодинамическое равновесие, при котором избыток этого диастереоизомера достигает 88-94%, т. к. термодинамически менее стабильный (S,R)-диастереоизомер постепенно превращается в более стабильный (S,S)-диастереоизомер. Термодинамическая меньшая стабильность диастереоизомеров (S,R)-абсолютной конфигурации обусловлена расположением объемистого алифатического и гетероциклического радикалов аминокислотного фрагмента в сторону фенильной группы N-бензилпролинового остатка. Такое расположение является термодинамически менее выгодным из-за стерического несвязывающего взаимодействия между этими фрагментами и приводит к увеличению стерического напряжения и энергии этого диастереоизомера. Термодинамически более выгодным является противоположное расположение этих групп в плоскости основания Шиффа, что наблюдается в случае диастереоизомера (S,S)-абсолютной конфигурации (рис. 7).

Разработанный метод открывает возможности синтеза широкого ряда важных оптически активных гетероциклически замещенных α-аминокислот нового поколения.

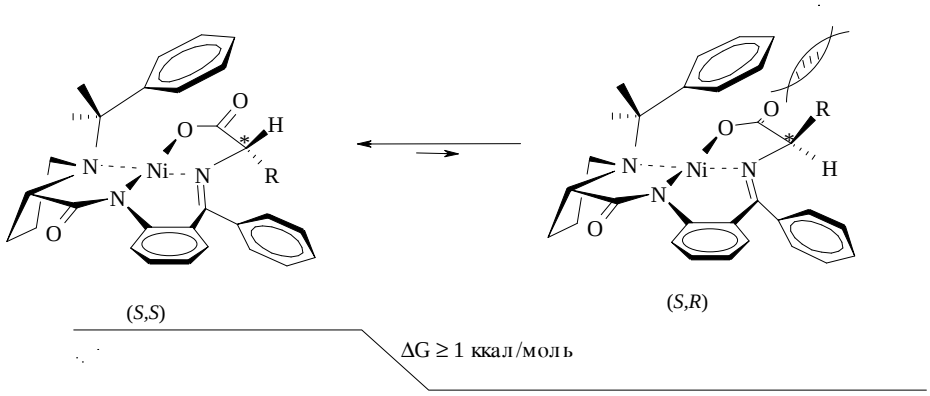


Рис. 7. Термодинамическое равновесие между (S,R)- и (S,S)-диастереоизомерами.

Эти комплексы в модифицированном варианте были использованы и другими научно-исследовательскими группами. Так A. J.Blake и сотр. исследовали стереодифференцирующие способности лигандов аналогичного строения, отличающихся лишь заместителями при атоме азота пролинового фрагмента [89] (рис. 8). Авторы использовали заместители, которые обеспечивают дополнительную координацию с центральным ионом металла в комплексах. Однако, вопреки ожиданиям, центральный атом иона металла в комплексах оснований Шиффа с (S)-2[(N-(2-пиколил)пролил)амино]-бензофеноном (39) и (S)-2[(N-(3-пиколил)пролил) амино]-бензофеноном (40) по-прежнему имел плоско-квадратную геометрию, несмотря на наличие возможности дополнительной координации. Вместе с тем, это привело к искажению хелатных колец и к более эффективному экранированию одной из сторон α-аминокислотного фрагмента.

А.Попков предложил использовать комплексы иона NiII на основе другого модифицированного хирального реагента (S)-2-[N-(2,4,6-триметилбензил)пролиламино]-бензофенона [90]. Синтезированный на его основе комплекс иона Ni^{II} основания Шиффа с глицином (41) был использован в реакции алкилирования алкил йодидом. При этом в условиях термодинамического контроля был получен алкилированый продукт (S)-конфигурации с диастереомерной чистотой 97%. Комплекс 41 был использован также для стереоспецифического синтеза 11C-меченого аланина, применяемого в ПЭТ-диагностике [91].

Возрастающий в последнее время интерес к изотопно-меченым аминокислотам, успешно применяемым в позитронной эмиссионной томографии для диагностики онкологических заболеваний на ранней стадии, требует разработки быстрых методов асимметрического синтеза, пригодных для получения меченых короткоживущими изотопами аминокислот (меченные 11C и 18F изотопами, период полураспада которых равен 20,4 и 109,8 *мин*, соответственно).

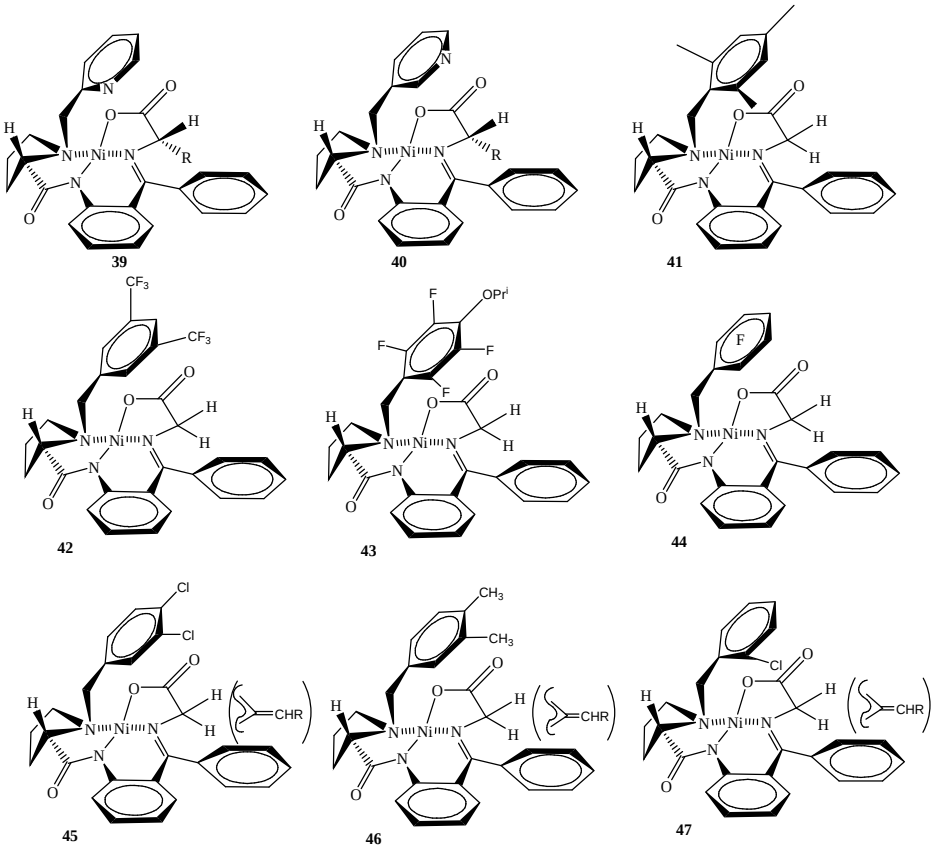


Рис. 8. Структуры комплексов Ni^{II} основанием Шиффа α-аминокислот с модифицированными хиральными вспомогательными реагентами.

Первостепенное значение имеет энантиомерная чистота используемых аминокислот, т. к. в метаболических процессах участвует только L-энантиомер, примесь же D-энантиомера значительно снижает радиоконтрастность и соответственно эффективность ПЭТ-диагностики. Поэтому создание новых эффективных модифицированных хиральных реагентов, позволяющих осуществить быстрый и высокоселективный асимметрический синтез α-аминокислот, остается актуальной задачей.

С этой целью группой Ю.Н. Белоконя (Россия) были синтезированы новые плоско-квадратные комплексы иона Ni^{II} основания Шиффа α-аминокислот с хиральными вспомогательными реагентами (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-[3,5-ди(трифторметил)бензил]-пирролидил-2-карбоксамид (CF3BPB) (42), (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(4-изо-пропокси-тетрафторбензил)пирролидил-2-карбоксамид (POFPB) (43) и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(пентафторбензил)пирролидил-2-карбоксамид (FPB) (44) (рис. 8). Эффективности этих комплексов в асимметрическом синтезе аминокислот были исследованы в реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка алкилгалоидами. В результате выяснилось, что эти комплексы

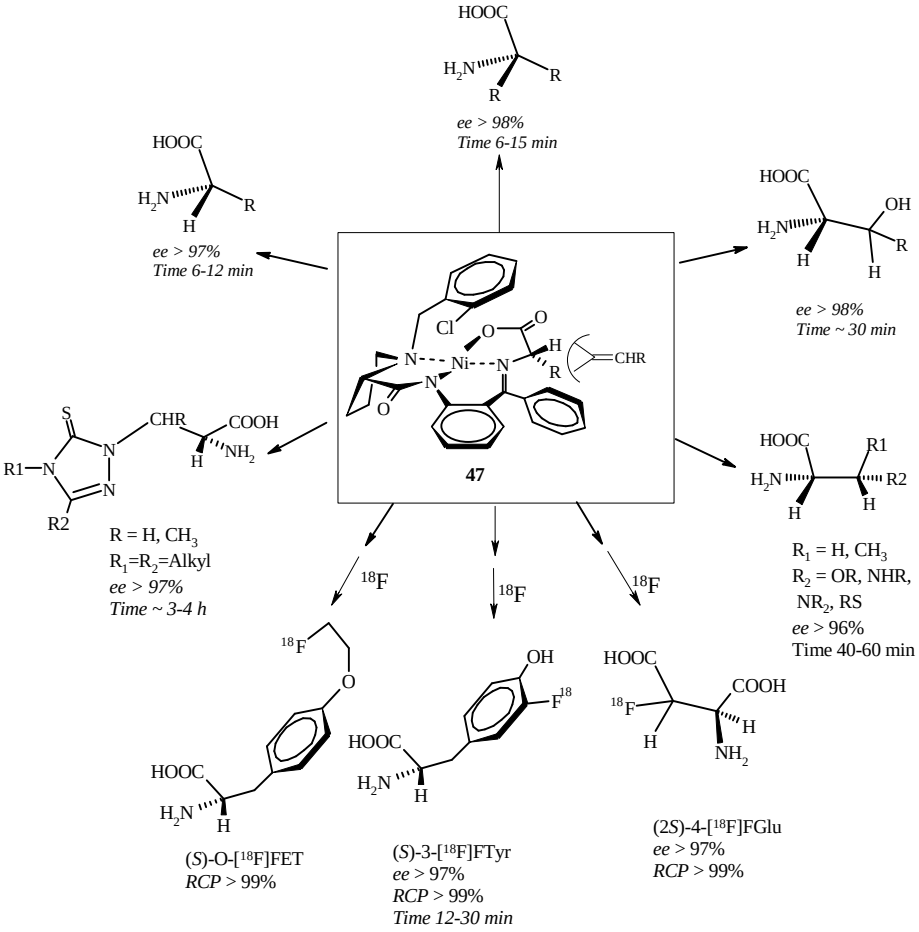
чрезвычайно активны и при алкилировании дают преимущественно продукты бисалкилирования с ее ~45-73% [92].

Позже группой А.С.Сагияна (Армения) были синтезированы новые модифицированные хиральные вспомогательные реагенты (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (3,4-DCBPB), (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамид (3,4-DMBPB) и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (2-CBPB) и их Ni^{II} комплексы основания Шиффа с глицином, аланином и дегидроаминокислотами (дегидроаланином и дегидроаминомасляной кислотой) (45-47). Эти комплексы были исследованы в асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка и нуклеофильного присоединения дегидроаминокислотного остатка с образованием α- и β-замещенных α-аминокислот [45-47]. По усредненным данным, стереоселективность синтеза в случае комплексов на основе хиральных вспомогательных реагентов 3,4-DCBPB (45) и 3,4-DMBPB (46) составляет соответственно 91-92 и 93-94%, а в случае комплексов на основе хирального вспомогательного реагента 2-CBPB (47) достигает 97-98%. Причем наблюдается также ускорение реакции алкилирования в ряду комплексов 45-47. В случае комплексов на основе хирального вспомогательного реагента 2-CBPB (47) продолжительность реакции С-алкилирования сокращается до 6-15 *мин*.

Наилучшие результаты по энантиоселективности синтеза α-аминокислот как в реакциях С-алкилирования, так и нуклеофильного присоединения были получены при использовании комплексов на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-CBPB (47). С применением комплексов аминокислот и дегидроаминокислот на основе модифицированного хирального реагента 2-CBPB (47) были разработаны высокоселективные и скоротечные методы асимметрического синтеза α- и β-замещенных α-аминокислот, включая 18F меченые аминокислоты (схема 11).

С-алкилированием модифицированного комплекса глицина с 2-CBPB (47) с последующем введением 18F в молекулу выделеной оптически активной аминокислоты удалось разработать эффективные методы получения двух существующих радиотрейсеров ПЭТ – (S)-3-[18F]FTyr и (S)-O-[18F]FET, и синтезировать новый перспективный радиотрейсер для ПЭТ-диагностики онкологических заболеваний – (2S)-4-[18F]FGlu [95,96]] (схема 11). Все разработаные методики и синтезированные радиотрейсеры прошли успешное испытание в лаборатории радиохимии и ПЭТ-клиники Института мозга человека Российской Академии наук (г. С.-Петербург).

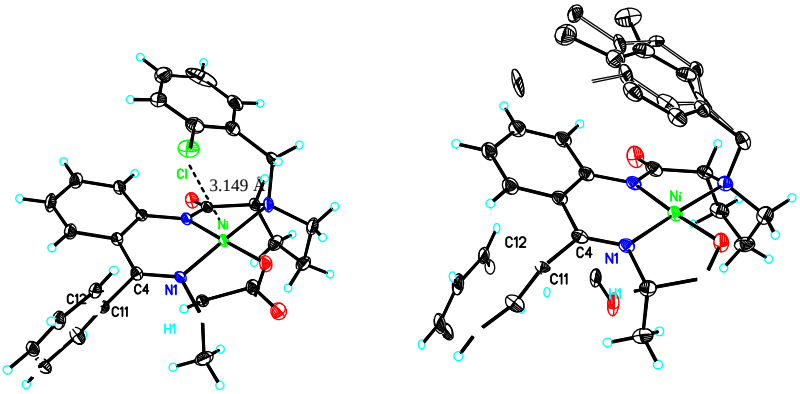
Схема 11



radiochemical purity (RCP)

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что во всех исследованных асимметрических реакциях α-аминокислот наибольшую эффективность проявляют Ni^{II}-комплексы основания Шиффа аминокислот на основе модифицированного хирального реагента 2-CBPB.

Объяснение наблюдаемой закономерности удалось найти, анализируя структуры комплексов 46 и 47 с применением метода рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 9).



α47 46

Рис. 9. Структура комплекса 47 и exo- и endo-конформеров комплекса 46 на основе данных РСА.

При введении заместителя вПри введении заместителя в ароматическое кольцо N-бензилпролинового остатка хиральных реагентов наблюдается существенное изменение размеров C4-C11-C12-N угла, сформированных фенильным заместителем при C=N-связи. Торсионный угол для этих комплексов различен и сост[a]вляет соотве[r]ственно 81,7o для 46 и 70o для 47. Наибол[b]шее отклонение угла от 90o наблюдается у комплекса 47 по сравнению с другими комплексами, что приводит к неизбежному экранированию re стороны плоского карбаниона, образующегося в переходном состоянии алкилирования. Это приводит к бульшей кинетической диастереоселективности алкилирования в случие 47, и, следовательно, к большему соотношению диастереомеров (S,S)/(S,R) по сравнению с другими комплексами. Такие конформационные изменения в случае комплекса 47 могут быть результатом существенного отталкивающего взаимодействия между фенильной группой при C=N и заместителем Cl N-бензилпролинового остатка. Расстояние Ni–Cl составляет 3,149 E, это меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. Другое косвенное доказательство существования подобного Ni–Cl взаимодействия подтверждается молекулярно-механическим расчетом по программе MM2. Таким образом, энергетически более благоприятным является уменьшение торсионного угла фенильного заместителя у связи C=N, чем перемещение атома Cl от занимаемого положения над атомом Ni с преодолением гипотетического Ni–Cl взаимодействия. Благодаря подобному взаимодействию комплекс 47 приобретает более жесткую структуру.

Несомненно, с применением этих комплексов можно осуществить высокоселективный и скоротечный асимметрический синтез широкого ряда оптически активных α-аминокислот самого разного строения, что важно как для получения изотопо-меченых аналогов, применяемых в ПЕТ-диагностике, так и для организации препаративного производства редких и важных небелковых α-аминокислот.

В заключение следует отметить, что для получения оптически активных небелковых аминокислот используют как каталитические, так и стехиометрические методы асимметрического синтеза. Анализ известных методов показывает, что с точки зрения технологической приемлемости наиболее эффективными являются стехиометрические методы, основанные на использовании хиральных Ni^{II}-комплексов основания Шиффа аминокислот (или дегидроаминокислот) с хиральными вспомогательными реагентами на основе природной аминокислоты (S)-пролина. Наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по продолжительности синтезов получены в случае использования модифицированных комплексов на основе хирального вспомогательного реагента (S)-2-CBPB. Эти комплексы в настоящее время успешно применяются различными научными группами мира как для наработки оптически активных небелковых аминокислот, так и для синтеза их 18F меченых аналогов для ПЭТ- диагностики.

ՈՉ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ս. ՍԱՂԻՑԱՆ

Ոչ սպիտակուցային α-ամինաթթուները որպես ֆերմենտների ոչ դարձելի ինհիբիտորներ ազդեցության լայն սպեկտրով լայնորեն կիրառվում են բժշկության, դեղագործության, մանրէաբանության և գիտության ու տեխնիկայի այլ բնագավառներում: Ամինաթթուների սինթեզի ավանդական մանրէաբանական և էնզիմատիկ մեթոդները սուբստրատների ոչ բնական կառուցվածքի պատճառով պիտանի չեն ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրության համար: Այդ պատճառով ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի բնագավառում սկսած 1980 թ-ից հաջողությամբ զարգացվում է ասիմետրիկ սինթեզի ուղղությունը, հիմնված քիրալային կատալիզատորների և օժանդակ ռեագենտների կիրառման վրա: Բարձր արդյունքներ են անձանագրվել որպես քիրալային կատալիզատորներ ցինխոնիդինի ածանցյալների, (*S*)-BINOLAM-ի, (*R,R*)-TADDOL-ի, (*S*)-NOBIN-ի, Cu^{II}-իոնի սալենային կոմպլեքսների, և որպես քիրալային օժանդակ ռեագենտներ *բիս*-լակտիմային եթերների, կամֆորասուլտամների, քիրալային ցիկլիկ կարբանիոնների, Ni^{II}-իոնի հետ (*S*)-(2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի (BPB) և ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների կիրառման դեպքում: Վերջերս սինթեզվել են Ni^{II}-իոնի նոր կոմպլեքսներ, (*S*)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի տարբեր մոդիֆիկացված ածանցյալների հիման վրա: Ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում առավել բարձր արդյունավետություն է արձանագրվել N-բենզիլպրոլինի մնացորդի ֆենիլային օղակի 2-րդ դիրքում CI տեղակալիչ պարունակող (*S*)-2-CBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների դեպքում (*de*>97%, ժամանակը՝ 5-10 րոպե): Այդ կոմպլեքսների կիրառմամբ սինթեզվել են 150-ից ավելի նոր ոչ սպիտակուցային (*S*)- և (*R*)-α-ամինաթթուներ, կողքային ռադիկալում զանազան ալիֆատիկ, արոմատիկ և

հետերոցիկլիկ տեղակալիչների պարունակությամբ: Բացի դրանից, այդ կոմպլեքսները կիրառվել են նաև ^{18}F նիշակրված ամինաթթուների {(*S*)-O-[^{18}F]FET, (*S*)-3-[^{18}F]FTyr, (2*S*)-4-[^{18}F]FGlu} սինթեզի ռեակցիաներում, որոնք իրենց հերթին որպես արդյունավետ ռադիոֆարմպրեպարատներ հաջողությամբ փորձարկվել են տարբեր հիվանդությունների պոզիտրոնային էմիսիոնային տոմոգրաֆիական ախտորոշման գործընթացներում:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NON-PROTEINOGENIC AMINO ACIDS

A. S. SAGHIYAN

Non-proteinogenic α-amino acids as irreversible inhibitors of enzymes with a broad spectrum of activity are widely used in medicine, pharmacology, microbiology and other areas of science and technology. Traditional microbiological and enzymatic methods for the synthesis of amino acids are not appropriate for the production of non-proteinogenetic amino acids due to their unnatural structure.

For that reason, since 1980 in the field of the synthesis of non-proteinogenetic acids the direction of asymmetric synthesis based on the use of chiral catalysts and auxiliary reagents has been successfully developed.

High results were registered by using derivatives of Cinchona, (*S*)-BINOLAM, (*R,R*)-TADDOL, (*S*)-NOBIN, salen complexes of Cu^{II} ion as chiral catalysts and as auxiliary reagents *bis*-lactam ether, camphorsultams, chiral cyclic carbanions, Ni^{II} complexes of Schiff`s base of amino acids with (*S*)-[2-N-(N'-benzylprolyl) amino]benzophenone (*S*)-BPB.

Recently have been synthesized new complexes of Ni^{II} ion on the basis of different modified derivatives of chiral auxiliary reagent (*S*)-BPB.

The best results in the reactions of asymmetric synthesis of amino acids were registered by using a complex based on the chiral auxiliary (*S*)-N-(2-benzylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide (*S*)-2CBPB (*de* > 97%, time 5-10min). More than 150 non-proteinogenic (*S*)- and (*R*)-α-amino acids, containing various aliphatic, aromatic and heterocyclic substituents at the side chain were synthesized via these complexes.

Moreover, these complexes were used for the synthesis of ^{18}F labeled amino acids {(*S*)-O-[^{18}F]FET, (*S*)-3-[^{18}F]FTyr, (2*S*)-4-[^{18}F]FGlu} which as efficient radiopharmtracers were tested for diagnosis of different diseases by positron emission tomography.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Беликов В. М.* // Вестник АН СССР, 1973, с. 33.

[2] *Котова Г. А., Волкова М. В.* // Тезисы докладов III Всесоюзного совещания по аминокислотам, г. Ереван, 1984, с. 3.

[3] *Ottenheum J. H.* // Eur. Int. Conf. of amino acid fortification of prefein foods., 1969, p. 446.

[4] Химический состав пищевых продуктов / под ред. Покровского А. А. М.: Пищевая промышленность, 1977.

[5] *Safonova E. N., Belikov V. M.* // Russian Chemical Reviews, 1974, v. 43, 9, p. 745.

[6] *Strube M., Hovbach R., Jeschkeit H., Hoffman S.* // Halle-Wittenberg. Math.-Naturwiss. R., 1985, Bd. 34, No 5, p. 17.
[7] *Sadovnikova M. S., Belikov V. M.* // Russian Chemical Reviews, 1978, v.47, 2, p. 199.
[8] *Wagner I., Musso H.* // Angew., Chem. Int. Ed. Engl., 1983, v. 22, p. 816.
[9] *Chida, N.; Takeoka, J.; Ando, K.; Tsutsumi, N.; Ogawa, S.* // Tetrahedron; 1997, v. 53, p.16287.
[10] *Cativela, C.; Diaz-de Villegas, M. D.; Galvez, J. A.; Lapena, Y.* // Tetrahedron; 1997, v. 53, p. 5891.
[11] *Hegedus, L.* // Acc. Chem. Res.,1995, v. 28, p. 299
[12] *Ablles R. H., Maycock A. L.* // Acc. Chem. Res., 1976, v. 9, p. 313.
[13] *Чипенс Г. И., Славинская В. А., Силе Д. Е.* // Известия АН ЛССР, 1985, *3*, с. 259
[14] *Jung G. and Beck-Sickinger G.* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, *31*, p. 367.
[15] *Stinson, J. C. Parcinsonizm* // *Chem. Eng. News.,* 1992, v. 70(39), p. 46
[16] *Goodson L. H., Honigberg J. L., Lehman J. J., Burton W. H.* // J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 1920.
[17] *Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T.* // Jour. Soc. Chem. Comm., 1982, p. 94.
[18] *Shiio Y., Ahemi, Nakamori S.* //Agr. and Biol. Chem., 1973, v. 37, p. 2053.
[19] *Yoshioka H., Akoi T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sukakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T. and Kaneko T.* // Tetrahedron Letters,, 1971, v. 12, issue 23, p. 2043.
[20] *Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A. and Umezawa H.* // J. Antibiot., 1972, v. 25, p.755.
[21] *Hetinger T. and Craig L. Edeine.* // Biochemistry, 1970, v.9, issue 5, p. 1224.
[22] *Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T.* // Antibiot., 1976, v. 27, p.1076.
[23] *Van Der Baan J., Barnik J., Bickelhaupt F.* // Antibiot., 1983, v. 36, p.784.
[24] *Bovarnick M.R.* // J. Biol. Chem., 1943, v. 148, p. 251.
[25] *Brockman H.* // Chem. Org. Naturst. // 1960, p. 18.
[26] *Spatola A. F.* // Annu. Rep. Med. Chem., 1981, v. 16, p. 199.
[27] *Gaulet M. T.* // Annu. Rep. Med. Chem., 1995, v. 30, p. 169.
[28] *Tulwiler G. F., at al.* // Annu. Rep. Med. Chem., 1983, v. 18, p. 193.
[29] *Janecka A., Janecki T, Bowers C., Janecka K. Reduced-Size* // A. J. Med. Chem., 1995, *v.* 38, p. 2922.
[30] *Barrio J.R., Huang S.-C., Phelps M.E.* // Biochem Pharmacol, 1997, v. 54, p. 341.
[31] *Couturier O., Luxen A, Chatal J.F.* // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag*, 2004, v. 31 p. 1182.
[32] *Guna A., Mishra A.K., Nanda G.* //Trans. Rose. Res. Inst. 1992, v. 45, p. 57.
[33] *Nakayama K. and Kase H.*// Patent Jpn, No 1342308, 1971.
[34] *Lamberdine J.B., Coulier A.W., Talalay P.* // Mol. Pharmacol., 1970, v. 45, p. 57.
[35] *Okumara S., Yoshinaga F., Kubota K., Kamijo H.* // Patent USA, No 3865690, 1975
[36] *Fasth K.J., B. Langstrom. // Acta Chimica Scandinavica*, 1990, v. 44, p. 720.
[37] *De Vries E.F.G., Luurstema G., Brusserman M., Elsinga P.H., Vaalburg W.* // Appl. Rad. Isot., 1999, v. 51, p.389.
[38] *Hess E., Sichler S., Kluge A., Coenen H.H.* // Appl. Rad. Isot., 2002, v. 57, p.185.
[39] *Mąkosza M., Serafimowa B.* // Rocz. Chem., 1965, v. 39, p.123.
[40] *Starks C. M., Napier D. R.* // Ital. Pat., 1968, v. 832, p.967.
[41] *Brдndstrцm, K. Gustavii* // Acta. Chem. Scand., 1969, v. 23, p.1215.
[42] *O'Donnell M.J., Bennett W.D., Wu S.* // J. Am. Chem. Soc., 1989, v. 111, p.2353.
[43] *Esikova I.A., Nahreini T.S., O'Donnell M.J.* Phase-Transfer Catalysis (ACS Symposium Series); 1997, Halpern M (ed), American Chemical Society: Washington, DC, p 89.

[44] *Corey E.J., Xu F., Noe M.C. //* J. Am. Chem. Soc., 1997, v. 119, p. 12414.
[45] *Park H., Jeong B-S., Yoo M-S., Lee J-H., Park M., Lee Y-J., Kim M-J., Jew S.* // Angew. Chem. Int. Ed., 2002, v. 16, p. 3036.
[46] *Chinchila R., Mazón P., Nõjera C. //* Tetrahedron: Asymmetry, 2002, v. 13, p. 927.
[47] *Mazón P., Chinchilla R., Nõjera C., Guillena G., Kreiter R., Gebbink R.J.M. K., G. van Koten.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2002, v. 13, p. 2181.
[48] *Ooi T., Kameda M., Maruok K. //* J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p.6519.
[49] *Ooi T., Takeuchi M., Kameda M., Maruoka K. //* J. Am. Chem. Soc., 2000, v. 122, p.5228.
[50] *Casas J., Nõjera C., Sansano J.M., Gonzõles J., Saõ J.M., Vega M. //* Tetrahedron: Asymmetry, 2001, v. 12, p.699.
[51] *Belokon Y.N., Kochetkov K.A., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Chesnokov A. A., Larionov O.V., Parmar V.S., Kumar R., Kagan H. //* Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p.851.
[52] *Belokon Y.N., Kochetkov K.A., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Vyskočil Š., Kagan H. //* Tetrahedron: Asymmetry, 1999, v. 10, p.1723.
[53] *Терехова М.И., Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Черноглазова Н.И., Кочетков К.А., Беликов В.М., Петров Э.С. //* Изв. АН СССР. Сер. хим., 1986, т. 4, с.905.
[54] *Belokon Y.N., Kochetkov K.A., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Larionov O.V., Harutyunyan S., North M., Vyskočil Š., Kagan H.B.* // Angew. Chem., Int. Ed., 2001, v. 40, p.1948.
[55] *Fedorova O., Zaitsev V., Kuznetsova O., Ametamey S., Belokon Y., Vyskočil Š., Nader M., Schubiger P., Krasikova P. //* Abstr. 9th Turku PETSymposium, May 25-28, 2002, Turku, Finland, p 17.
[56] *Belokon* Y.*N., North M., Kublitski V.S., Ikonnikov N.S., Krasik P.E., Maleev V.I. //* Tetrahedron Lett. 1999, v. 40, p. 6105.
[57] *Belokon Y.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Maleev V.I.* // Tetrahedron, 2001, v. 57, p. 2491.
[58] *Белоконь Ю.Н., Петросян А.А., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Грачев А.В., Иконников Н.С., Сагиян А.С.* // Изв. РАН., сер. хим., 2002, №11, с.1931.
[59] *Сагиян А.С., Дадаян С.А., Оганесян А.Х., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // Хим. ж. Армении, 2005, т.58, №3, с.65.
[60] *Evans A., Sjogren E. B., Weber A. E., Conn R. //* Tetrahedron Lett., 1987, v. 28, p.39.
[61] *Seebach D.; Sting A. R., Hoffmann M.* // Angew. Chem. Int. Ed. Endl., 1996, v. 35, p.2708.
[62] *Schцllkopf, U.* // Tetrahedron, 1983, v. 39, p.2085.
[63] *Oppolzer W, Moretti R., Zhou C.//* Helv. Chim. Acta, 1994, v. 77, p.2363.
[64] *Belokon' Yu. N., Tararov V. I., Maleev V. I., Savel'eva T. F., Ryzhov M. G.//* Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p.4249.
[65] *Tararov V. R., Savel'eva T. F., Kuznetsov N. Y., Ikonnikov N. S.,. Orlova S. A, Belokon' Yu. N., North M.* // Tetrahedron: Asymmetry 1997, v. 8, p.7983.
[66] *Schцllkopf U.* // Pure Appl. Chem., 1983, v. 11, p.1799.
[67] *Beulshausen T., Groth U., Schцllkopf U.* // Liebigs Ann. Chem., 1991, p.1207.
[68] *Oppolzer W., Lienard Ph.* // Helv. Chim. Acta, 1992, v. 75, p.2572.
[69] *Oppolzer W., Moretti R., Thomi S.* // Tetrahedron Lett., 1989, v. 30, p.6009.
[70] *Kanemasa S., Uchida O., Wada E.* // J. Org. Chem., 1990, v. 55, p.4411.

[71] *McIntosh J.M., Leavitt R.K., Mishra P., Cassidy K.C., Drake J.E., Chadha R.* // J. Org. Chem., 1988, v. 53, p.1947.
[72] *Seebach D., Boes M., Naef R., Schweizer W.B.* // J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, p.5390.
[73] *Gander-Coquoz M., Seebach D.* // Helv. Chem. Acta, 1988, v. 71, p.224.
[74] *Guillena G., Najera C.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p.1125.
[75] *Yoshikawa S., Saburi M., Yamaguchi* M. // Pure Appl. Chem., 1978, v. 50, p.915.
[76] *Soloshonok V. A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T.* // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p.5445.
[77] *Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Григорян Г.Л., Аветисян А.Э., Каграманян С.Р., Белоконь Ю.Н.* // Хим. ж. Армении, 1993, т. 46, №1-2, с.75.
[78] *Белоконь Ю.Н., Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Иванов А.С., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер. хим. 1988, №7, с.1617.
[79] *Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джамгарян С.М., Джилавян Л.Р., Гюлумян Э.А., Григорян С.К., Кузьмина Н.А., Орлова С.А., Иконников Н.С., Ларичев В.С.,Тараров В.И., Белоконь Ю.Н.* // Изв. РАН, сер. хим., 1997, №3, с.504.
[80] *Belokon' Yu. N., Zel'tzer I. E., Bakhmutov V. I., Saporovskaya M. B., Ryzhov M. G., Yanovsky A. I., Struchkov Yu. I., Belikov* // V. M., *J. Am. Chem. Soc.,* 1983, v. 105, p. 2010.
[81] *Belokon' Yu. N., Sagyan A. S., Djamgaryan S. M., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. // Tetrahedron,* 1988, v. 44, №17, p. 5507.
[82] *Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Каграманян С.Р., Беликов В.М., Белоконь Ю.Н.* // А.с. СССР №1526142, 1989.
[83] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem Soc. Pekin Trans. 1., 1990, p.2301.
[84] *Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavayan L.R., Gyulumyan E.A., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chem. Bulleten, 1997, v.46, ¹3, p.483.
[85] *Saghiyan A.S.,Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K.*// Tetrahedron: *Asymmetry*, 2004, v. 15, p.705.
[86] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuz'mina N.A., Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., North M.* // Russian Chemical Bulletin, In. Ed., 2000, v. 49, №8, p.1460.
[87] *Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, issue 19, p. 2743.
[88] *Сагиян А.С., Манасян Л.Л., Дадаян С.А., Петросян С.Г., Петросян А.А., Малеев В.И., Хрусталев В.Н. //* Изв. РАН, сер. хим., 2006, № 3, с. 428.
[89] *Blake A.J., De B.B., W-S Li, Thomas N.R.* // Acta Cryst., 2002, C58, m570-m574.
[90] *Popkov, Gree A., Nбdvornнk M., A. Lyčka.* // Transition Metal Chem., 2002, v. 27, p.884.
[91] *St. Louis. J.* // Labelled Compd. Radiopharm., 1999, v. 42, p.138.
[92] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Иконников Н.С., Перегудов А.С., Хрусталев В.Н., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, №8, с.1464.
[93] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.*// Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.

[94] *Saghiyan A.S., Hambardzumyan H.H., Manasyan L.L., Petrosyan A.A.., Maleev V.I., Peregudov A.S.* // Synthetic Comm., 2005, v. 35, p.449.
[95] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Москаленко М.А., Припадчев Д.А., Хрусталев В.Н., Воронцов Е.В., Сагиян А.С., Бабаян Э.П.* // Изв. РАН, сер. хим., 2005, №4, с. 958.
[96] *Сагиян А.С., Бабаян Э.П., Геолчанян А.В., Малеев В.И., Припадчев Д.А.* // Хим. ж. Армении, 2006, т.59, №2, с. 70.