

*На правах рукописи*



**Чулаков Евгений Николаевич**

**Кинетическое разделение рацемических аминов при  
ацилировании хлорангидами хиральных  
2-арилалкановых кислот**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Екатеринбург**

2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения  
Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук  
**Левит Галина Львовна**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Фисюк Александр Семенович**  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ  
ВПО «Омский государственный университет  
им. Ф.М. Достоевского», заведующий  
кафедрой органической химии

**Сосновских Вячеслав Яковлевич**  
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ  
ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н.  
Ельцина», Институт естественных наук,  
заведующий кафедрой органической химии

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН Институт элементоорганических  
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Защита состоится «17» июня 2013 года в 15<sup>00</sup> на заседании диссертационного  
совета Д.212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул.  
Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский  
федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан « » мая 2013 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук, с.н.с.



Т.А. Пospelова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Разработка рациональных методов получения индивидуальных стереоизомеров является одной из важнейших областей органической химии. Значительный интерес представляет получение энантиомерно чистых хиральных аминов, поскольку они являются ключевыми полупродуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, хиральных катализаторов, реагентов для разделения оптических изомеров и др.

Для получения хиральных аминов в энантиомерно чистом виде часто используют кинетическое разделение (КР) в результате реакции ацилирования в присутствии катализаторов: ферментов или хиральных синтетических катализаторов переноса ацила. В последнее время интенсивно развиваются методы КР рацемических аминов с использованием хиральных ацилирующих реагентов. Вместе с тем серьёзной проблемой остаётся установление закономерностей, связывающих структуру амина и разделяющего агента со стереохимическим результатом КР. Поэтому получение информации о результатах КР с использованием разнообразных по строению разделяющих агентов и субстратов, направленное на выявление закономерностей, определяющих результат процесса, и создание на их основе новых методов синтеза энантиомерно чистых веществ является весьма **актуальным**.

**Целью работы** являлась разработка эффективных методов получения индивидуальных энантиомеров ряда гетероциклических аминов, представляющих интерес в качестве ключевых интермедиатов в синтезе лекарственных препаратов. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: изучить кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании хлорангидридами хиральных 2-арилалкановых кислот, исследовать механизм реакции и факторы, определяющие стереохимический результат КР.

**Научная новизна.** Впервые исследован широкий ряд хлорангидридов 2-арилалкановых кислот в качестве ацилирующих агентов для КР рацемических аминов. Изучена зависимость эффективности КР от структуры ацилирующего агента и рацемического амина. Установлено, что все изученные хлорангидриды 2-арилпропионовых кислот являются эффективными реагентами для разделения рацемических производных 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и индолина. В результате изучения кинетики реакции ацилирования (*S*)- и (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина хлорангидридом (*S*)-напроксена определены значения энергий активации образования (*S,S*)- и (*R,S*)-амидов. На основе квантово-химических расчётов установлен механизм реакции ацилирования и выявлены структурные факторы, обуславливающие стереоселективность ацилирования гетероциклических аминов. На примере ацилирования *олл-цис-4-трет*-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидина показана принципиальная возможность КР гетероциклического неароматического амина хлорангидридами (*S*)-напроксена и *N*-защищённых (*S*)-аминокислот.

**Практическая значимость.** Разработаны эффективные методы получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов: 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина, 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолина. Результаты исследования положены в основу опытно-промышленного регламента получения 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина с оптической чистотой не менее

---

Выражаю искреннюю благодарность д.х.н., проф. В.П. Краснову за ценные консультации, постоянную поддержку и помощь в проведении исследований.

99,8%, пригодного для получения субстанции препарата левофлоксацин. Разработана методика препаративного хроматографического разделения энантиомеров *олл-цис-4-трет-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидина*, ключевого прекурсора в синтезе низкомолекулярных ингибиторов тромбина.

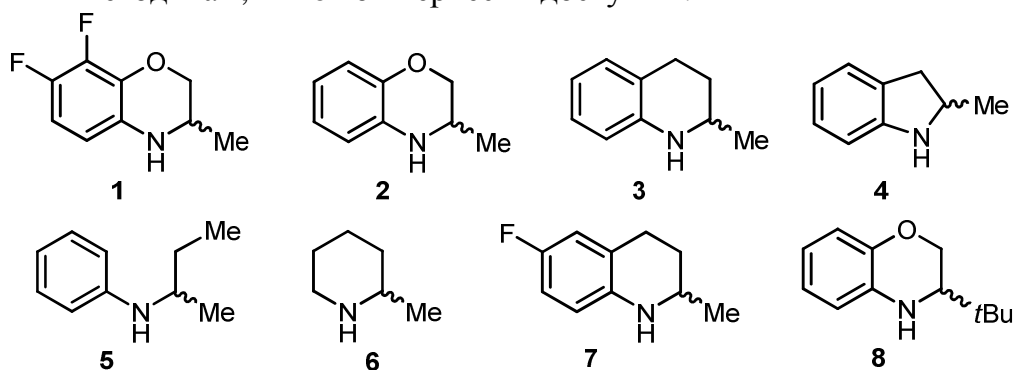
**Апробация работы.** По теме диссертации опубликованы 4 статьи в научных журналах. Материалы диссертации представлены на 2 международных (Железноводск, Россия, 2011; Казань, Россия, 2011) и 3 российских (Екатеринбург, 2011, 2012; Новосибирск, 2010) конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых работ, проводимых в ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН по теме: «Разработка стратегии направленного синтеза биологически активных веществ с использованием регио- и стереоселективных методов» (гос. рег. № 01201254098); по программе Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине» (проект 12-П-3-1030 «Синтез и исследование низкомолекулярных биорегуляторов - потенциальных антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых средств»); в рамках работ по Госконтракту № 02.522.12.2011; проектов РФФИ (гранты № 10-03-00084, 12-03-33029); а также Федеральной программы по поддержке ведущих научных школ (грант НШ 5505.2012.3).

**Структура и объём работы.** Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, заключения и списка литературы (205 наименований). Объём работы 153 страницы машинописного текста. В главе 1 представлен аналитический обзор «(S)-напроксен и его производные как хиральные реагенты». Экспериментальная часть приведена в главе 6.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Глава 2. Синтез исходных соединений, ацилирующих агентов и продуктов кинетического разделения

В качестве объектов для КР использованы рацемические амины: 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (1), 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (2), 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3), 2-метилиндолин (4), *N*-(*втор*-бутил)анилин (5), 2-метилпиперидин (6), 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолин (7), 3-трет-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (8). Амины 1-3, 5, 7 и 8 синтезированы по известным методикам, 4 и 6 коммерчески доступны.

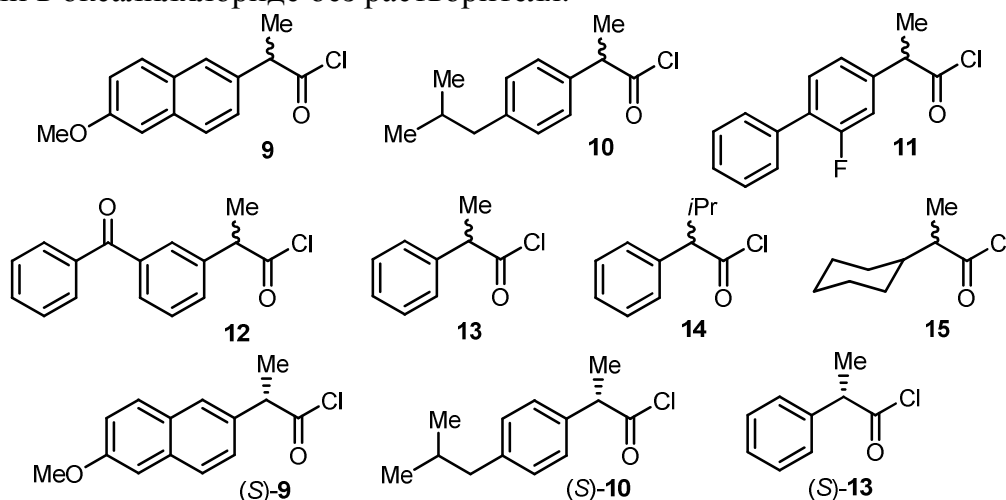


В качестве хиральных ацилирующих агентов использованы хлорангидриды рацемических 2-арилалкановых кислот 9-14 и 2-циклогексилпропионовой кислоты (15), а также хлорангидриды оптически чистых (S)-кислот [(S)-9, (S)-10 и (S)-13].

(RS)-Напроксен получен рацемизацией (S)-напроксена сплавлением с DBU; (S)-ибупрофен – разделением рацемата методом дробной кристаллизации диастереомерных солей с хинином. Остальные хиральные кислоты коммерчески доступны.

## 2.1. Синтез хлорангидридов

Хлорангидриды рацемических и оптически чистых кислот **9-15** синтезированы с высоким выходом (84–99%) из соответствующих кислот действием оксалилхлорида в сухом бензоле. Для получения хлорангидридов **11** и **15** требовалось добавление каталитических количеств ДМФА, для хлорангидрида **12** реакцию проводили в оксалилхлориде без растворителя.

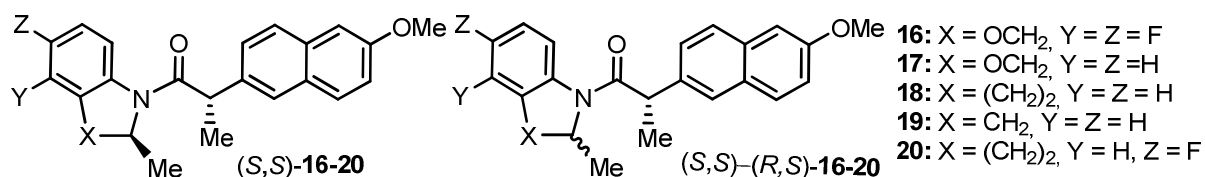


В реакциях ацилирования хлорангидриды **9-15** (содержание основного вещества не менее 98% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ) использовали без дополнительной очистки.

## 2.2. Получение амидов – продуктов кинетического разделения

Для каждой из исследованных пар амин–хлорангидрид были получены индивидуальные (*S,S*)-амиды **16-44** и смеси (*S,S*)- и (*R,S*)-диастереомеров **16-44**, содержащие до 50% минорных диастереомеров, необходимые для однозначного отнесения сигналов в спектрах ЯМР и пиков продуктов КР в ВЭЖХ.

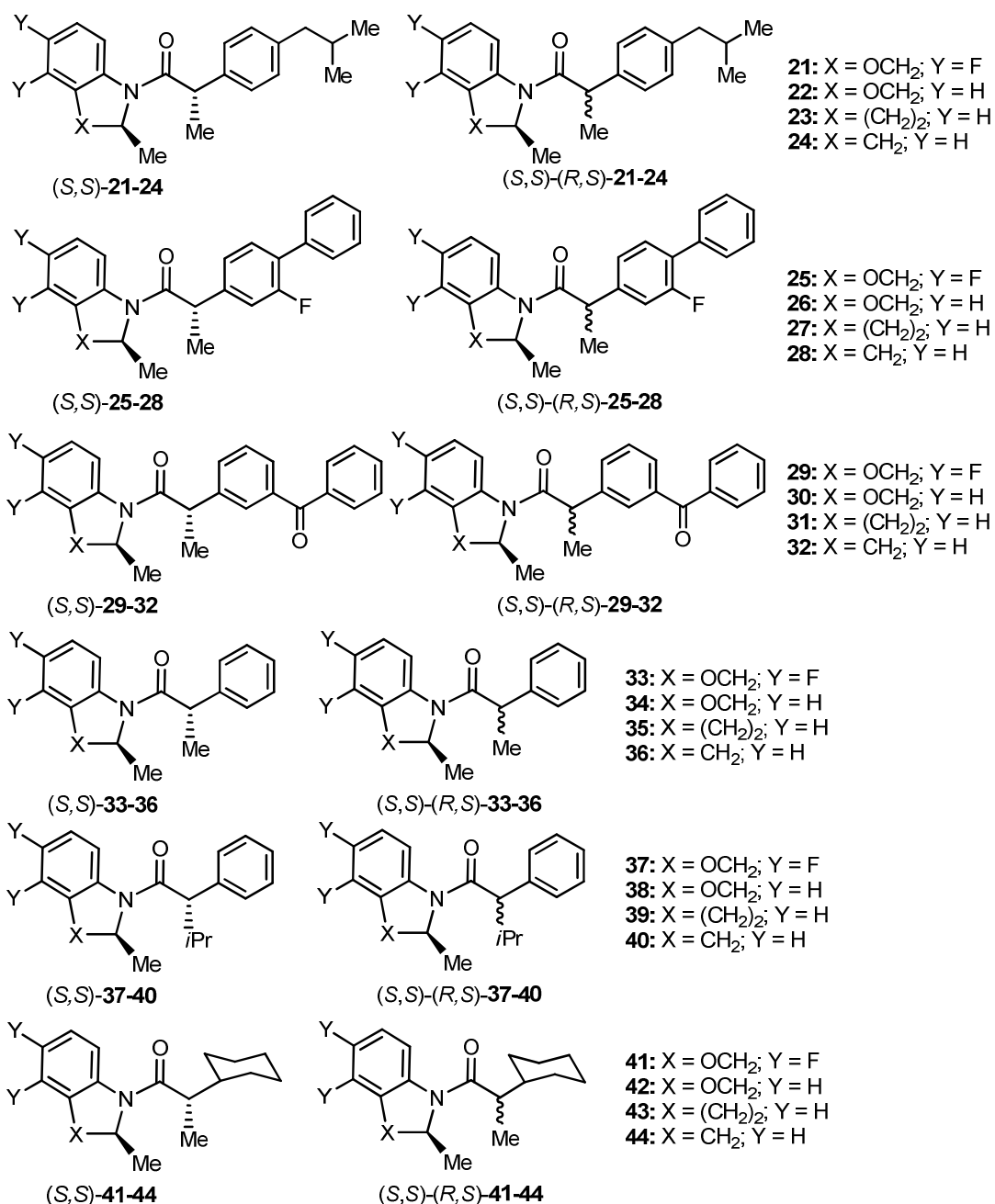
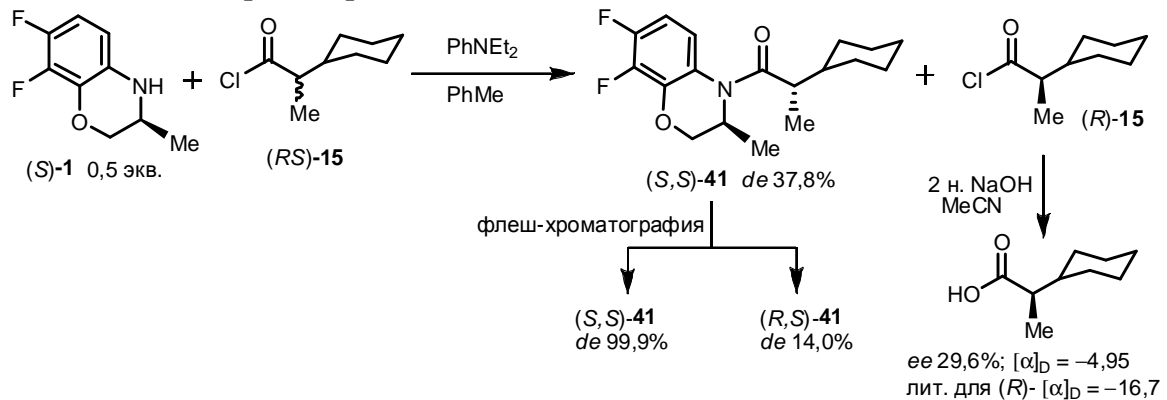
Индивидуальные амиды (*S,S*)-**16-20** выделены в результате перекристаллизации продуктов КР рацемических аминов **1-4** и **7** хлорангидридом (*S*)-**9**; смеси амидов (*S,S*)-(*R,S*)-**16-20** получены при ацилировании рацемических аминов **1-4** и **7** хлорангидридом (*S*)-**9** при соотношении реагентов 1:1 в присутствии ТЭА.



Индивидуальные (*S,S*)-амиды **21-24**, **29-36** получены в результате ацилирования (*S*)-аминов **1-4** хлорангидридами (*S*)-кислот **10**, **12** и **13**. Смеси (*S,S*)-(*R,S*)-диастереомеров **21-24**, **29-36** получены исходя из (*S*)-аминов **1-4** и хлорангидридов рацемических кислот **10**, **12** и **13**.

Поскольку флурбипрофен (2-(2-фторбифенил-4-ил)пропионовая кислота), изо-пропилфенилуксусная кислота и 2-циклогексилпропионовая кислота не доступны в оптически чистом виде, то для получения (*S,S*)-амидов и смеси (*S,S*)-(*R,S*)-амидов **25-28**, **37-44** проведено ацилирование (*S*)-аминов **1-4** хлорангидридами (*RS*)-кислот **11**, **14** и **15** при соотношении амин–хлорангидрид 1:2 в присутствии *N*-(диэтил)анилина (PhNEt<sub>2</sub>) в качестве акцептора HCl. В результате их взаимодействия образовывались смеси диастереомеров, обогащённые (*S,S*)-амидом, а в непрореагировавшем субстрате преобладал (*R*)-хлорангидрид (установлено на основании сравнения знака удельного вращения кислот, полученных из непрореагировавших хлорангидридов **11**, **14** и **15**, с

литературными данными). Индивидуальные (*S,S*)-амиды и смеси (*S,S*)-(*R,S*)-амидов **25-28**, **37-44** получены в результате перекристаллизации или флеш-хроматографии продуктов ацилирования. В качестве примера приведена схема реакции ацилирования (*S*)-амина **1** (*RS*)-хлорангидридом **15**.



Абсолютная конфигурация амидов (*S,S*)-**40-42** установлена методом PCA,

исходя из известной конфигурации хирального центра во фрагменте амина. Структуры соединений (*S,S*)-**40**, (*S,S*)-**41** и (*S,S*)-**42** представлены на рисунке 1.

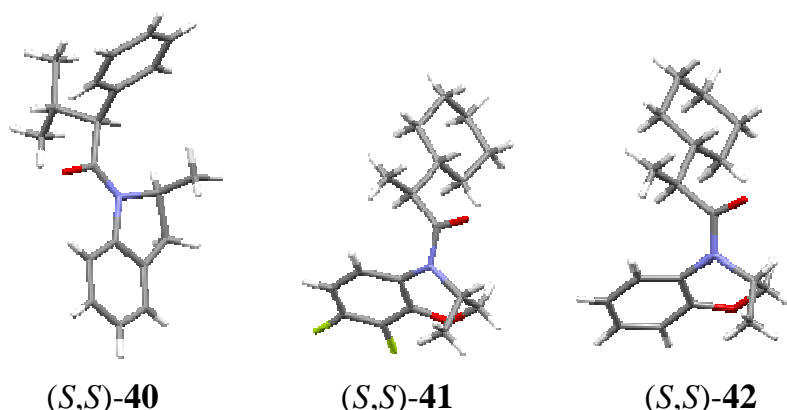
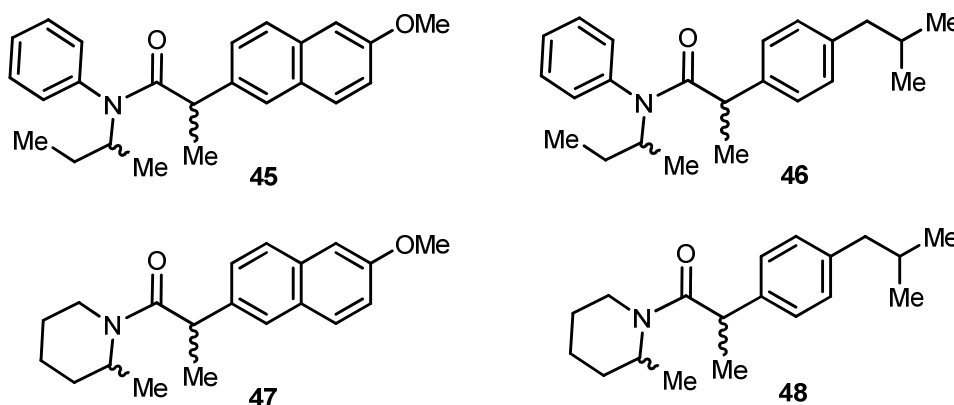
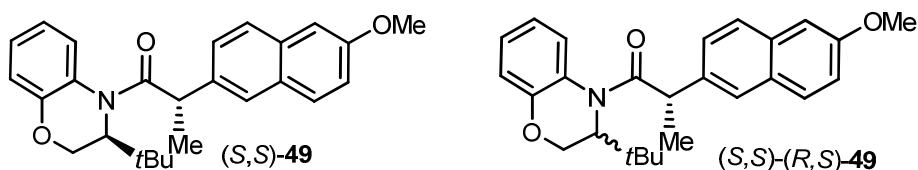
(*S,S*)-**40**(*S,S*)-**41**(*S,S*)-**42**

Рисунок 1. Строение молекул амидов (*S,S*)-**40**, (*S,S*)-**41** и (*S,S*)-**42** по данным РСА

Амиды **45–48** получены в виде смеси 4 диастереомеров в результате взаимодействия рацемических аминов **5**, **6** и хлорангидридов рацемических кислот **9**, **10**.



Амид (*S,S*)-**49** синтезирован из (*S*)-амина **8** и хлорангидрида (*S*)-**9**, смесь амидов (*S,S*)-(*R,S*)-**49** получена в результате ацилирования (*RS*)-амина **8** хлорангидридом (*S*)-**9** (соотношение реагентов 1:1) в присутствии PhNEt<sub>2</sub> в качестве акцептора HCl.



Синтезированные соединения охарактеризованы набором физико-химических методов (температура плавления, удельное вращение, времена удерживания ВЭЖХ, данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, РСА, элементного анализа, хроматомакс-спектрометрии). Найдены оптимальные условия определения диастереомерного состава амидов методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР и энантиомерного состава аминов методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (ХНФ).

Диагностическими сигналами в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, позволяющими судить о диастереомерном составе амидов, являются сигналы метиновых протонов и протонов метильных групп при асимметрических атомах углерода. Для исследованных в настоящей работе амидов обнаружено, что в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, зарегистрированных при комнатной температуре, сигналы CH<sub>3</sub> и CH групп ацильного и аминного фрагментов заметно уширены, вероятно, вследствие как заторможенного вращения вокруг амидной связи, так и конформационной подвижности гетероциклического фрагмента. При регистрации спектров ЯМР <sup>1</sup>H в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> при 100 °С

наблюдается сужение сигналов, и удается получить хорошо разрешенные спектры, пригодные для количественного определения диастереомерного состава.

### Глава 3. Кинетическое разделение рацемических аминов хлорангидами 2-арилалкановых кислот

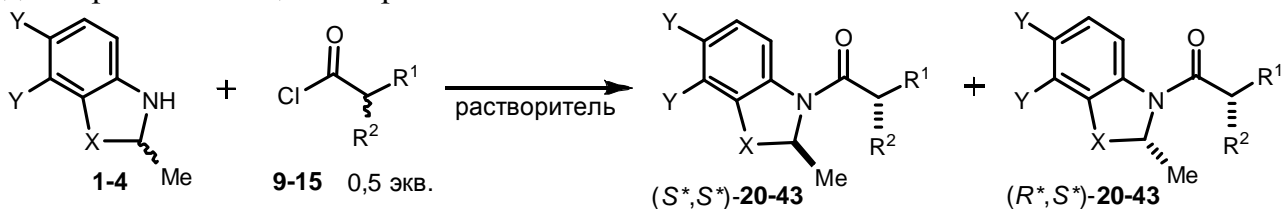
#### 3.1. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов хлорангидами рацемических кислот

Для оценки эффективности разделяющих агентов мы применили подход, заключающийся в проведении реакции между рацемическим амином и рацемическим ацилирующим агентом. В результате их взаимодействия образуются 2 рацемических амида – (*S,S*)-(*R,R*) и (*R,S*)-(*S,R*), соотношение которых (*dr*) равно фактору селективности *s*, представляющему собой отношение скоростей реакции быстро и медленно реагирующих энантиомеров. В этом случае отношение концентраций диастереомерных продуктов реакции не зависит ни от исходного соотношения реагентов, ни от времени реакции.

Ацилирование рацемических гетероциклических аминов **1-6** хлорангидами рацемических кислот **9-15** проводили при соотношении реагентов 2:1 в различных растворителях при +20 и –20 °С в течение 6 ч (начальная концентрация рацемического амина 0,1 моль/л). Образующуюся смесь диастереомерных амидов анализировали методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.

##### 3.1.1. Кинетическое разделение рацемических аминов с конденсированной ароматической системой

Для выявления наиболее селективных реагентов рацемические амины **1-4** были выбраны в качестве модельных субстратов в реакциях ацилирования хлорангидами рацемических кислот **9-15**. Ацилирование проводили в толуоле, дихлорметане и ацетонитриле.



**9:** R<sup>1</sup> = 6-MeO-Naphth-2-yl; R<sup>2</sup> = Me

**10:** R<sup>1</sup> = 4-*i*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**11:** R<sup>1</sup> = 3-F-4-Ph-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**12:** R<sup>1</sup> = 3-Bz-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**13:** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me

**14:** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *i*Pr

**15:** R<sup>1</sup> = *c*Hex; R<sup>2</sup> = Me

**16:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = 6-MeO-Naphth-2-yl; R<sup>2</sup> = Me

**17:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 6-MeO-Naphth-2-yl; R<sup>2</sup> = Me

**18:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 6-MeO-Naphth-2-yl; R<sup>2</sup> = Me

**19:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 6-MeO-Naphth-2-yl; R<sup>2</sup> = Me

**21:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = 4-*i*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**22:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 4-*i*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**23:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 4-*i*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**24:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 4-*i*Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**25:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = 2-F-biphenyl-4-yl; R<sup>2</sup> = Me

**26:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 2-F-biphenyl-4-yl; R<sup>2</sup> = Me

**27:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 2-F-biphenyl-4-yl; R<sup>2</sup> = Me

**28:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 2-F-biphenyl-4-yl; R<sup>2</sup> = Me

**29:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = 3-Bz-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**30:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 3-Bz-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**31:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 3-Bz-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**32:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = 3-Bz-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Me

**33:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me

**34:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me

**35:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me

**36:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me

**37:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *i*Pr

**38:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *i*Pr

**39:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *i*Pr

**40:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = *i*Pr

**41:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = F; R<sup>1</sup> = *c*Hex; R<sup>2</sup> = Me

**42:** X = OCH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = *c*Hex; R<sup>2</sup> = Me

**43:** X = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = *c*Hex; R<sup>2</sup> = Me

**44:** X = CH<sub>2</sub>; Y = H; R<sup>1</sup> = *c*Hex; R<sup>2</sup> = Me

Установлено, что во всех случаях при ацилировании аминов **1-4** хлорангидами-



дами **9-15** происходит преимущественное образование ( $S^*,S^*$ )-диастереомеров амидов. Наибольшая селективность ацилирования наблюдалась в толуоле, снижение селективности происходило в более полярных растворителях, понижение температуры незначительно влияло на селективность (таблица 3.1). Хлорангидриды **9-14**, имеющие ароматический заместитель, в одинаковых условиях проявили примерно равную селективность. Несколько более селективными были хлорангидриды **9, 10** и **13**. Так, например, при ацилировании аминов **1** и **2** хлорангидридом **10** в толуоле при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  соотношение образующихся амидов составило 99,0:1,0.

Таблица 3.1. Результаты ацилирования рацемических аминов **1-4** хлорангидридами рацемических кислот **9-15**<sup>1</sup>

Амин	Ацилирующий агент	Диастереомерное отношение [ $dr = (S^*,S^*) : (R^*,S^*)$ ] <sup>a</sup>					
		Толуол		Дихлорметан		Ацетонитрил	
		+20 °C	-20 °C	+20 °C	-20 °C	+20 °C	-20 °C
<b>1</b>	<b>9</b>	97,8 : 2,2	98,5 : 1,5	96,0 : 4,0	96,6 : 3,4	90,9 : 9,1	89,7 : 10,3
	<b>10</b>	97,9 : 2,1	99,0 : 1,0	95,0 : 5,0	97,9 : 2,1	91,0 : 9,0	94,1 : 5,9
	<b>11</b>	96,0 : 4,0	97,2 : 2,8	92,0 : 8,0	93,5 : 6,5		
	<b>12</b>	95,7 : 4,2	96,8 : 3,2	91,6 : 8,4	93,9 : 6,1		
	<b>13</b>	96,9 : 3,1	98,6 : 1,4	94,5 : 5,5	94,5 : 5,5	88,4 : 11,6	89,2 : 10,8
	<b>14</b>	95,5 : 4,5	97,9 : 2,1	91,3 : 8,7	93,4 : 6,6		
	<b>15</b>	75,5 : 24,5	76,0 : 24,0	69,6 : 30,4	70,6 : 29,4		
<b>2</b>	<b>9</b>	97,0 : 3,0	98,2 : 1,8	93,7 : 6,3	95,5 : 5,0	87,2 : 12,8	87,9 : 12,1
	<b>10</b>	98,2 : 1,8	99,0 : 1,0	95,9 : 4,1	96,8 : 3,2	91,6 : 8,4	96,6 : 3,4
	<b>11</b>	94,4 : 5,6	95,5 : 4,5	89,2 : 10,8	89,5 : 10,5		
	<b>12</b>	93,6 : 6,4	95,7 : 4,5	90,0 : 10,0	91,8 : 8,2		
	<b>13</b>	97,0 : 3,0	97,2 : 2,8	92,2 : 7,8	91,0 : 9,0	83,2 : 16,8	85,5 : 14,5
	<b>14</b>	95,0 : 5,0	96,8 : 3,2	88,4 : 11,6	90,2 : 9,8		
	<b>15</b>	80,6 : 19,4	76,0 : 24,0	69,6 : 30,4	70,6 : 29,4		
<b>3</b>	<b>9</b>	96,8 : 3,2	98,1 : 1,9	92,3 : 7,7	93,8 : 6,2	85,8 : 14,2	84,6 : 15,4
	<b>10</b>	97,0 : 3,0	98,1 : 1,9	91,8 : 8,2	93,8 : 6,2	86,6 : 13,4	88,6 : 11,4
	<b>11</b>	95,2 : 4,8	96,5 : 3,5	88,5 : 11,5	89,5 : 10,5		
	<b>12</b>	94,0 : 6,0	95,6 : 4,4	87,8 : 12,2	90,5 : 9,5		
	<b>13</b>	95,9 : 4,1	97,5 : 2,5	88,8 : 11,2	89,5 : 10,5	81,6 : 18,4	82,9 : 17,1
	<b>14</b>	95,0 : 5,0	96,7 : 3,3	85,5 : 14,5	86,5 : 13,5		
	<b>15</b>	78,3 : 21,7	82,3 : 17,7	78,3 : 21,7	81,0 : 19,0		
<b>4</b>	<b>9</b>	93,5 : 6,5	94,8 : 5,2	91,7 : 8,3	92,9 : 7,1	76,2 : 23,8	80,0 : 20,0
	<b>10</b>	94,7 : 5,3	96,0 : 4,0	91,5 : 8,5	92,2 : 7,8	81,0 : 19,0	83,5 : 16,5
	<b>11</b>	88,5 : 11,5	89,8 : 10,2	85,7 : 14,3	87,8 : 12,2		
	<b>12</b>	88,4 : 11,6	90,0 : 10,0	84,0 : 16,0	88,8 : 11,2		
	<b>13</b>	93,5 : 6,5	95,1 : 4,9	89,4 : 10,6	91,1 : 8,9	79,5 : 20,5	80,4 : 19,6
	<b>14</b>	91,2 : 8,8	93,4 : 6,6	88,4 : 11,6	90,8 : 9,2		
	<b>15</b>	67,2 : 32,8	69,3 : 30,7	65,3 : 34,7	67,0 : 33,0		

<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Reprosil 100Si или Phenomenex Luna C18(2)).

В результате сравнительного изучения ацилирования аминов **1-4** хлорангидридом 2-фенилпропионовой кислоты **13** и её структурными аналогами **14** и **15**, установлено, что замена метильного заместителя ( $R^2 = \text{Me}$ ) при хиральном центре ацилирующего агента на *изопропильный* ( $R^2 = i\text{Pr}$ ) приводит к незначительному

<sup>1</sup> Здесь и далее приведены средние значения 2-4 параллельных измерений

снижению селективности. Замена фенильного заместителя ( $R^1 = \text{Ph}$ ) на циклогексильный ( $R^1 = c\text{Hex}$ ) приводит к резкому снижению селективности ацилирования, что свидетельствует о значительной роли ароматических взаимодействий между молекулами реагентов. Так при ацилировании амина **1** хлорангидридами **13-15** в толуоле при  $+20^\circ\text{C}$  соотношение образующихся амидов составило 96,9:3,1; 95,5:4,5 и 75,5:24,5, соответственно (таблица 3.1).

### 3.1.2. Кинетическое разделение *N*-(втор-бутил)анилина и 2-метилпиперидина хлорангидридами напроксена и ибупрофена

Ацилирование рацемических *N*-(втор-бутил)анилина (**5**) и 2-метилпиперидина (**6**), которые можно рассматривать как структурные аналоги 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**), хлорангидридами напроксена (**9**) и ибупрофена (**10**) проводили при соотношении реагентов 2:1 в толуоле при  $+20$  и  $-20^\circ\text{C}$  в течение 6 ч (начальная концентрация рацемического амина 0,1 моль/л). Образующуюся смесь диастереомерных амидов анализировали методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  (таблица 3.2).

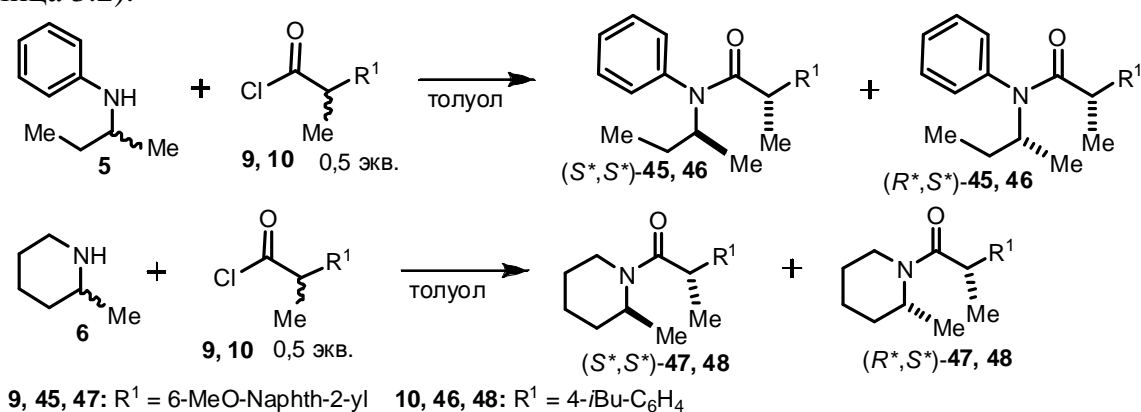


Таблица 3.2. Результаты ацилирования рацемических аминов **5**, **6** хлорангидридами рацемических кислот **9**, **10** в толуоле

Амин	Ацилирующий агент	Диастереомерное отношение [ $dr = \text{основной} : \text{минорный}$ ]	
		$+20^\circ\text{C}$	$-20^\circ\text{C}$
<b>5</b>	<b>9</b>	58,0 : 42,0 <sup>a</sup>	60,0 : 40,0 <sup>a</sup>
	<b>10</b>	60,0 : 40,0 <sup>a</sup>	62,0 : 38,0 <sup>a</sup>
<b>6</b>	<b>9</b>	60,0 : 40,0 <sup>a</sup>	62,0 : 38,0 <sup>a</sup>
	<b>10</b>	65,0 : 35,0 <sup>b</sup>	66,0 : 34,0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Reprosil 100Si).

<sup>b</sup> По данным ЯМР  $^1\text{H}$ .

Стереоселективность ацилирования аминов **5** и **6** была существенно ниже (максимальное значение  $dr$  составляло 66,0:34,0 при ацилировании амина **6** хлорангидридом **10**), чем аминов **1-4**. Поэтому мы не проводили отнесение стереоконфигурации образующихся амидов **45-48**.

Возможно, для реализации эффективного КР при ацилировании хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот молекула амина должна содержать гетероциклический фрагмент, конформационная подвижность которого дополнительно ограничена конденсированной ароматической системой.

### 3.2. Кинетическое разделение рацемических аминов хлорангидридами (*S*)-кислот

На практике проведение КР подразумевает использование хирального нерацемического агента. Поэтому для получения оптически чистых аминов нами проведены эксперименты по изучению КР рацемических аминов хлорангидридами

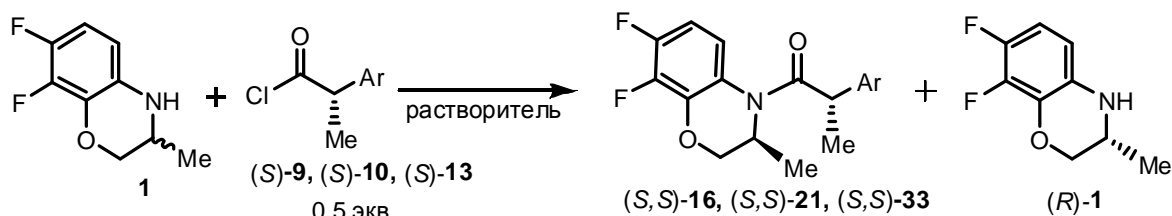
оптически чистых кислот (*S*)-**9**, (*S*)-**10** и (*S*)-**13**, как наиболее селективными ацилирующими агентами среди изученных.

Ацилирование проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 в толуоле и дихлорметане при +20 и –20 °С в течение 6 ч (начальная концентрация рацемического амина 0,1 моль/л). Диастереомерный избыток (*de*) образующихся амидов определяли методом ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР. Энантиомерный избыток (*ee*) непрореагировавших аминов определяли методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (ХНФ). Исходя из величин *de* и *ee*, рассчитывали конверсию (*C*) исходного рацемата и фактор селективности (*s*) по формуле Кагана:

$$C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100\%; \quad s = \ln[(1-C) \times (1-ee_{\text{амин}})] / \ln[(1-C) \times (1+ee_{\text{амин}})].$$

### 3.2.1. Кинетическое разделение 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2H-[1,4]бензоксазина хлорангидридами (*S*)-напроксена, (*S*)-ибупрофена и (*S*)-2-фенилпропионовой кислоты

Для оценки эффективности КР мы провели исследование ацилирования амина **1** хлорангидридами (*S*)-**9**, (*S*)-**10** и (*S*)-**13**.



Во всех случаях наилучшие стереохимические результаты наблюдались в толуоле, понижение температуры приводило к увеличению диастереомерного избытка образующегося (*S,S*)-амида и фактора селективности, вместе с тем конверсия исходного амина снижалась. При проведении реакции в дихлорметане понижение температуры приводило к незначительному увеличению фактора селективности, конверсия же оставалась высокой как при +20, так и при –20 °С (таблица 3.3). Среди изученных ацилирующих агентов несколько большей селективностью ацилирования обладал хлорангидрид (*S*)-ибупрофена (*S*)-**10**.

Таблица 3.3. Результаты КР амина **1** хлорангидридами (*S*)-**9**, (*S*)-**10** и (*S*)-**13**

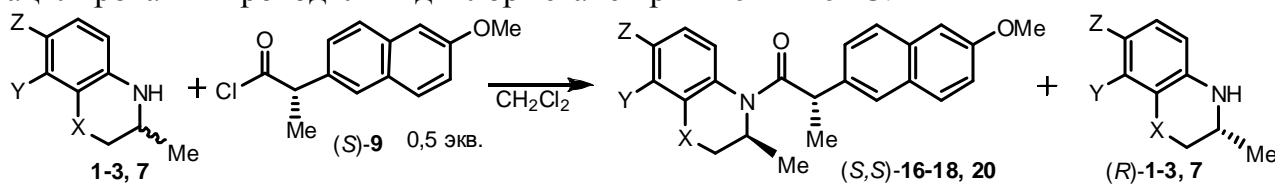
Ацилирующий агент	Толуол, +20 °С				Толуол, –20 °С			
	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>
( <i>S</i> )- <b>9</b>	83,2	67,1	45	22	92,3	59,7	39	45
( <i>S</i> )- <b>10</b>	88,8	69,9	44	36	92,4	65,2	41	49
( <i>S</i> )- <b>13</b>	87,8	70,7	45	33	91,0	57,8	39	39
	Дихлорметан, +20 °С				Дихлорметан, –20 °С			
( <i>S</i> )- <b>9</b>	80,7	72,5	47	20	83,9	68,3	45	23
( <i>S</i> )- <b>10</b>	83,0	69,6	46	22	86,2	73,2	46	30
( <i>S</i> )- <b>13</b>	76,9	71,3	48	16	80,4	70,2	47	19

<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Reprosil 100Si).

<sup>b</sup> По данным хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H).

### 3.2.2. Исследование влияния атомов фтора в структуре амина на селективность ацилирования

Для определения влияния атомов в ароматическом фрагменте амина на селективность ацилирования мы изучили кинетическое разделение 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**2**), 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) и их фторированных аналогов **1** и **7** хлорангидридом (*S*)-напроксена. Реакцию ацилирования проводили в дихлорметане при +20 и –20 °С.



**1, 16:** X = O, Y = Z = H    **2, 17:** X = O, Y = Z = H    **3, 18:** X = CH<sub>2</sub>, Y = Z = H    **7, 20:** X = CH<sub>2</sub>, Y = H, Z = F

При сравнении результатов КР фторированных и нефторированных аминов, установлено, что ацилирование протекает более селективно в случае аминов, содержащих атом фтора в ароматическом фрагменте, причём наибольшие различия наблюдались при –20 °С (*s* 12 и 53 при ацилировании аминов **3** и **7**, соответственно) (таблица 3.4).

Таблица 3.4. Результаты КР аминов **1-3, 7** хлорангидридом (*S*)-**9** в дихлорметане

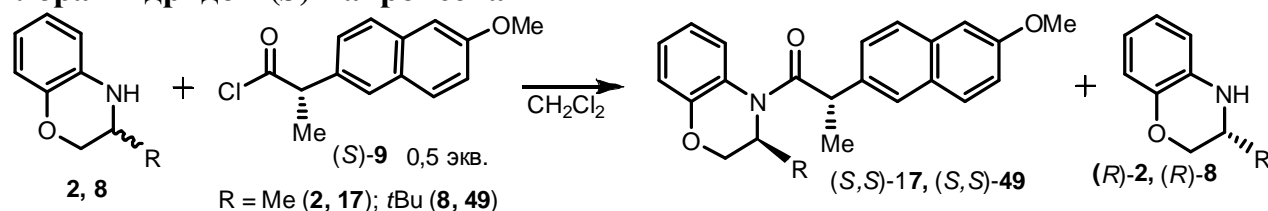
Амин	+20 °С				–20 °С			
	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>
<b>1</b>	80,7	72,5	47	20	84,0	68,8	45	24
<b>2</b>	74,2	71,1	49	14	86,0	40,5	32	19
<b>3</b>	77,0	66,0	46	15	72,8	61,6	46	12
<b>7</b>	87,2	74,4	46	32	91,6	76,1	45	53

<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Reprosil 100Si или Phenomenex Luna C18(2)).

<sup>b</sup> По данным хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H).

По-видимому, присутствие атомов фтора, обладающих высокой электроотрицательностью, вносит определенный вклад во взаимодействие ароматических систем реагирующих молекул, что приводит к изменению селективности в реакции ацилирования.

### 3.2.3. Кинетическое разделение 3-*tert*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина хлорангидридом (*S*)-напроксена



Для выявления влияния структурных особенностей амина на результат КР проведено сравнительное изучение селективности ацилирования рацемических 3-*tert*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**8**) и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**2**) хлорангидридом (*S*)-**9** в дихлорметане при +20 и –20 °С.

Установлено, что, как и в других случаях, преимущественно ацилируется (*S*)-энантиомер амина. Сравнение результатов КР аминов **8** и **2** в одинаковых условиях показало, что большая загруженность хирального центра в случае амина **8** (R = *t*Bu)

способствует увеличению селективности ацилирования (*s* 22 и 29 при ацилировании аминов **2** и **8** в дихлорметане при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , соответственно) (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Результаты КР аминов **2**, **8** хлорангидридом (*S*)-**9** в дихлорметане

Амин	+20 °C				-20 °C			
	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup>	Амин, <i>ee</i> , % <sup>b</sup>	<i>C</i> , %	<i>s</i>
<b>2</b>	74,2	71,1	49	14	81,6	78,2	49	22
<b>8</b>	81,1	74,9	48	21	86,2	70,8	45	29

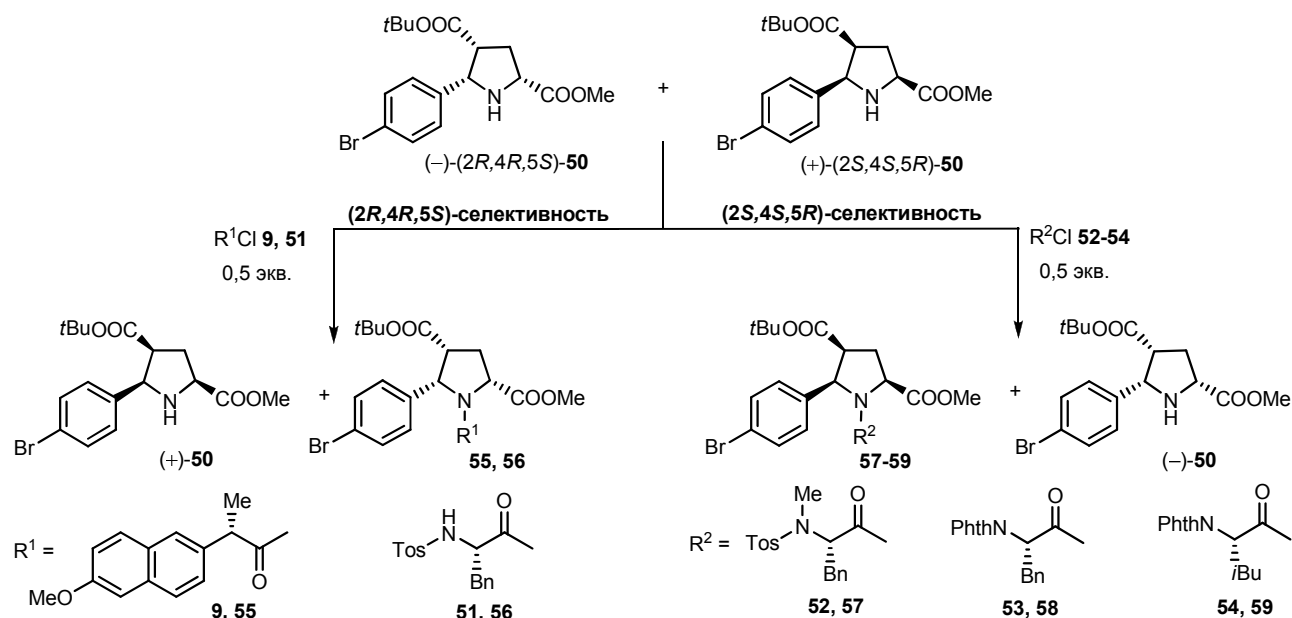
<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Reprosil 100Si или Phenomenex Luna C18(2)).

<sup>b</sup> По данным хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H).

### 3.2.4. Кинетическое разделение рацемического олл-цис-4-трет-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидина

Олл-цис-4-трет-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидин (**50**) представляет интерес в качестве прекурсора в синтезе низкомолекулярных ингибиторов тромбина, поэтому нами исследованы пути получения энантиомеров пирролидина **50**, основанные на кинетическом разделении и препаративной ВЭЖХ на ХНФ. Ранее энантиомеры пирролидина **50** были получены в результате асимметрического синтеза, (*2S,4S,5R*)-**50** был получен с *ee* 66%, (*2R,4R,5S*)-**50** – с *ee* 95%.

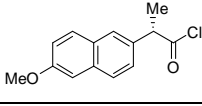
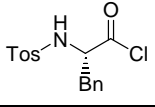
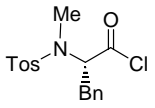
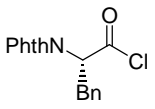
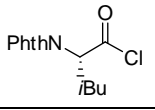
В качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемического пирролидина **50** были использованы хлорангидриды (*S*)-напроксена **9**, и *N*-защищённых аминокислот (*S*)-**51-54** (*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина, *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина, *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина, *N*-фталоил-(*S*)-лейцина). Ацилирование рацемического пирролидина **50** хлорангидридами (*S*)-**9**, (*S*)-**51-54** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 в толуоле и дихлорметане при  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 6 ч (начальная концентрация исходного рацемического пирролидина 0,1 моль/л). Результаты исследования представлены в таблице 3.6.



Хлорангидриды (*S*)-**9** и (*S*)-**51** преимущественно реагируют с (*2R,4R,5S*)-**50**, в то время как хлорангидриды (*S*)-**52-54** – с (*2S,4S,5R*)-энантиомером (по данным ВЭЖХ непрореагировавшего амина). Показано, что при ацилировании хлорангидридом (*S*)-напроксена **9** фактор селективности и конверсия рацемического пирролидина **50** существенным образом зависят от природы растворителя. Так, ацилирование в

толуоле протекало с умеренной селективностью (*de* амида **55** 43,0%); непрореагировавший пирролидин **50** был выделен с *ee* 20,8%. Ацилирование хлорангидридом (*S*)-**9** в дихлорметане было неселективным. КР хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-фенилаланина **51** как в толуоле, так и в дихлорметане протекало с низкой селективностью (*de* амида **56** не более 19%, *s* 1,3-1,7) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Результаты кинетического разделения амина **50** хлорангидридами хиральных кислот (*S*)-**9**, (*S*)-**51-54**

Ацилирующий агент	Растворитель	Амид, <i>de</i> , % <sup>a</sup> (конфигурация)	Амин <b>50</b> , <i>ee</i> , % <sup>b</sup> (конфигурация)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
 ( <i>S</i> )- <b>9</b>	Толуол	43,0 (2' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	20,8 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	32	3,1
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	0	–	–
 ( <i>S</i> )- <b>51</b>	Толуол	9,5 (2' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	8,7 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	48	1,3
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18,6 (2' <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	18,0 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	49	1,7
 ( <i>S</i> )- <b>52</b>	Толуол	53,5 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	42,6 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	44	5,0
	Толуол <sup>c</sup>	42,0 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	88,2 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	68	6,5
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12,4 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	7,2 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	37	1,4
 ( <i>S</i> )- <b>53</b>	Толуол	55,0 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	37,5 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	41	4,8
	Толуол <sup>c</sup>	55,4 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	81,0 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	59	8,3
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38,2 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	20,8 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	35	2,7
 ( <i>S</i> )- <b>54</b>	Толуол	52,0 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	19,6 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	27	3,9
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	33,8 (2' <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )	17,8 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )	34	2,4

<sup>a</sup> По данным ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18(2) или Chiralcel OD-H).

<sup>b</sup> По данным хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OD-H).

<sup>c</sup> Молярное соотношение амин **50**–хлорангидрид–PhNEt<sub>2</sub> 1:0,75:0,75; –20 °С, 48 ч.

В случае использования хлорангидридов *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина **52** и *N*-фталойл-(*S*)-фенилаланина **53** наиболее селективно ацилирование проходило в толуоле: *de* амидов **57** и **58** 53,5 и 55,0%, соответственно (*s* 5,0 и 4,8); *ee* непрореагировавшего амина **50** 42,6 и 37,5%, соответственно (таблица 3.6). Ацилирование амина **50** хлорангидридом *N*-фталойл-(*S*)-лейцина **54** протекало с невысокой селективностью (*s* не более 3,9) и с меньшей конверсией, чем в случае производного фенилаланина (*S*)-**53**.

Поскольку невозможно провести гидролиз полученных амидов, сохранив сложноэфирные группы, мы предприняли попытку выделить энантимерно обогащённый непрореагировавший пирролидин **50** в результате ацилирования рацемического **50** хлорангидридами (*S*)-**52** или (*S*)-**53** (0,75 экв.). В данных условиях *ee* непрореагировавшего амина составил 88,2 и 81,0%, соответственно (таблица 3.6). Однако препаративное выделение непрореагировавшего амина **50** из реакционной смеси оказалось трудоёмким, и выход энантимерно обогащённого пирролидина **50** составил не более 13%, считая на исходный рацемат.

Нами разработан метод получения энантимеров **50** путём препаративного хроматографического разделения на колонке Chiralcel OD-H. Из 300 мг рацемата в результате пяти последовательных разделений (элюент гексан–*i*PrOH 10:1) были получены индивидуальные энантимеры соединения **50**: (+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-**50**, выход 114

мг,  $ee >99,9\%$  ( $\tau = 30,9$  мин) и  $(-)-(2R,4R,5S)$ -**50**, выход 129 мг,  $ee 99,2\%$  ( $\tau = 46,9$  мин).

Отнесение конфигурации было сделано путём сравнения удельного вращения энантиомеров с литературными данными. Для  $(+)-(2S,4S,5R)$ -энантиомера **50** абсолютная конфигурация хиральных центров установлена методом PCA (рисунок 2).

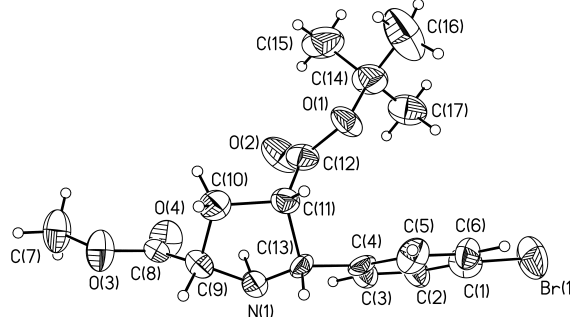


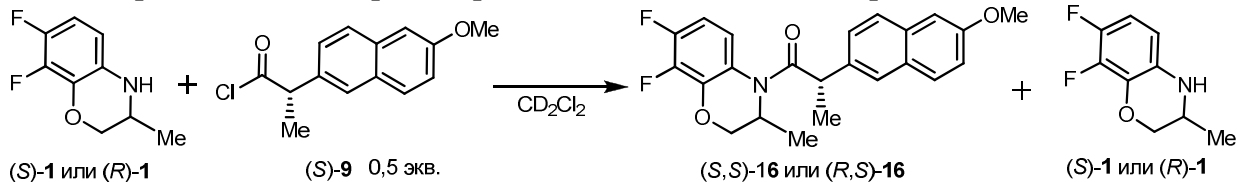
Рисунок 2. Строение пирролидина  $(+)-(2S,4S,5R)$ -**50** по данным PCA

Таким образом, мы показали принципиальную возможность КР рацемического гетероциклического амина, не имеющего в своей структуре конденсированной ароматической системы, при ацилировании хлорангидридами  $(S)$ -напроксена и  $N$ -защищённых аминокислот. Однако в плане препаративного получения энантиомеров пирролидина **50** метод КР оказался менее эффективным, чем ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе.

#### 4. Исследование механизма ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот

##### 4.1. Изучение кинетики ацилирования энантиомеров 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2H-[1,4]бензоксазина хлорангидридом $(S)$ -напроксена

Для экспериментального определения величин энергии активации образования диастереомеров амида **16**, изучена кинетика реакции ацилирования  $(S)$ - и  $(R)$ -энантиомеров амина **1** хлорангидридом  $(S)$ -**9** методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ .



Реакцию проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 (более точное соотношение определяли методом ЯМР  $^1\text{H}$ ) в  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  при температурах от  $-60$  до  $0$  °C. Определение текущих концентраций исходных соединений и продуктов реакции (рисунок 3) сделано на основании измерения интегральной интенсивности сигналов протонов метильных групп (рисунок 4) и атомов фтора (рисунок 5).

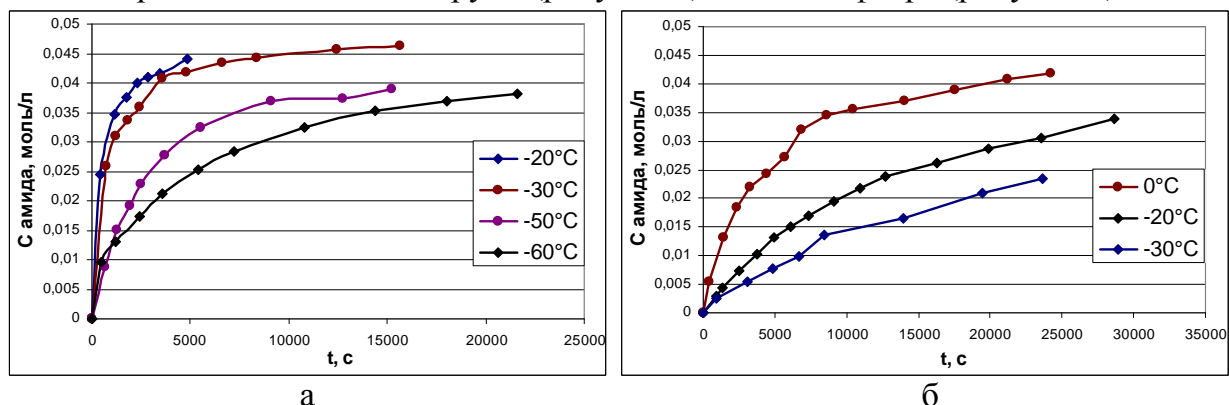


Рисунок 3. Кинетические кривые образования амидов  $(S,S)$ -**16** (а) и  $(R,S)$ -**16** (б)

Константы скорости реакций определяли из графиков зависимости  $(1/(2a_0-b_0)) \times \ln(b_0a/a_0b)$  от времени (рисунок 6,  $a_0$  и  $a$  – начальная и текущая концентрации хлорангидрида,  $b_0$  и  $b$  – начальная и текущая концентрации амина).

Значения констант скорости реакции образования диастереомеров амида **16** приведены в таблице 4.1.

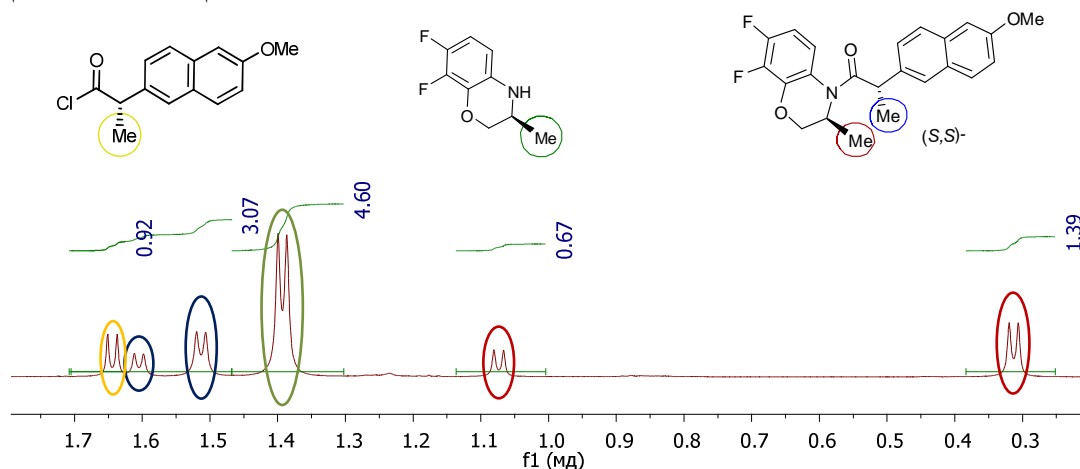


Рисунок 4. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  смеси амина (*S*)-**1**, хлорангидрида (*S*)-**9** и амида (*S,S*)-**16**

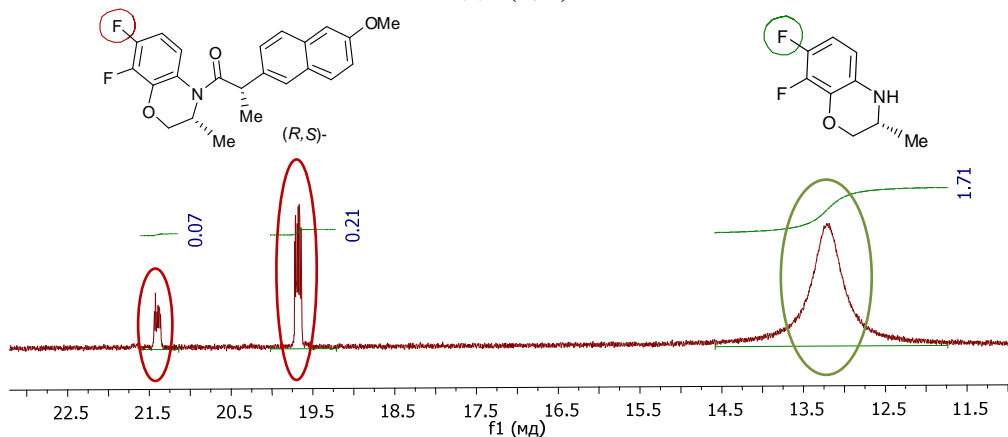


Рисунок 5. Фрагмент спектра ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси амина (*R*)-**1** и амида (*R,S*)-**16**

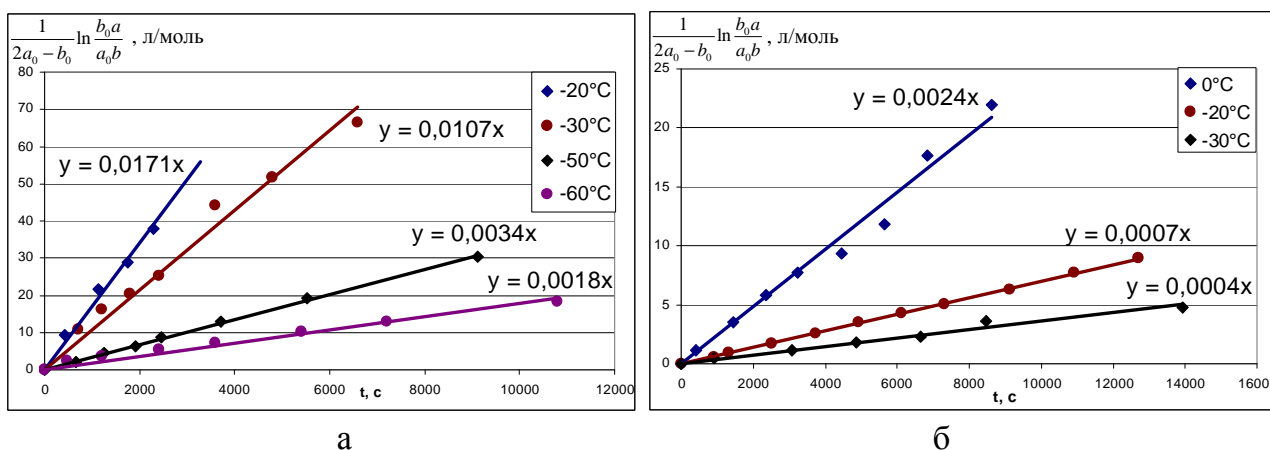


Рисунок 6. Графики зависимости  $(1/(2a_0-b_0)) \times \ln(b_0a/a_0b)$  от времени для реакции образования амидов (*S,S*)-**16** (а) и (*R,S*)-**16** (б)

Величины энергий активации для реакции образования диастереомерных амидов **16**, определённые из графиков зависимости  $R \times \ln k$  от  $1/T$  (рисунок 7), согласно уравнению Аррениуса, составили 6,0 и 7,9 ккал/моль для образования амидов (*S,S*)-**16**



и (R,S)-**16**, соответственно. Таким образом, разница в энергии активации составила 1,9 ккал/моль.

Таблица 4.1. Константы скорости реакции образования диастереомеров амида **16**

T, K	$k_{(S,S)-16}, 10^{-3} \text{ л}/(\text{моль} \times \text{с})$	$k_{(R,S)-16}, 10^{-3} \text{ л}/(\text{моль} \times \text{с})$
273	–	2,4
253	17,1	0,7
243	10,7	0,4
223	3,4	–
213	1,8	–

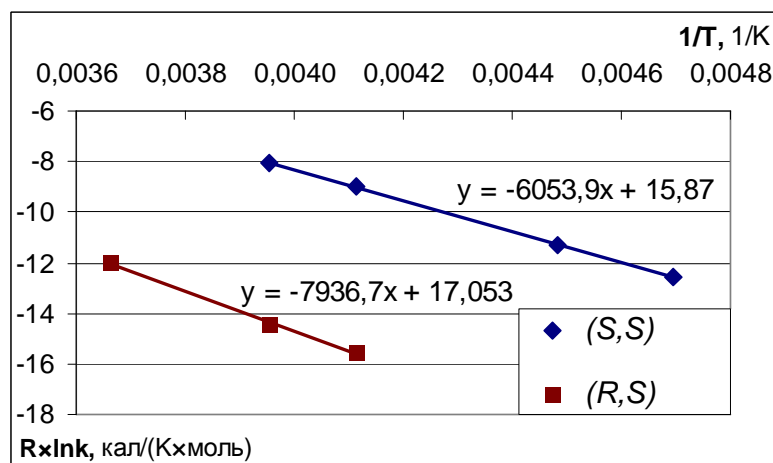


Рисунок 7. График зависимости  $R \times \ln k$  от  $1/T$  для определения величин энергий активации образования диастереомерных амидов **16** (универсальная газовая постоянная  $R = 1,986 \text{ кал}/(\text{К} \times \text{моль})$ )

#### 4.2. Квантово-химические расчёты взаимодействия 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2H-[1,4]бензоксазина с хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот<sup>1</sup>

Для объяснения экспериментальных результатов и понимания природы селективности проведены квантово-химические расчёты реакции ацилирования (S)-амина **1** (R) и (S)-хлорангидридами **9** и **13**.

Геометрия и энергия исходных соединений, предреакционных комплексов и переходных состояний были рассчитаны методом DFT с использованием GGA функционала BLYP и валентно-расщепленного трехэкспоненциального базиса def2-TZVP с поляризационной функцией на всех ядрах. Для учета нековалентных взаимодействий использовали эмпирическую дисперсионную коррекцию (DFT-D3). В отдельных случаях геометрию и энергию реагентов, комплексов и переходных состояний рассчитывали методами DFT/B3LYP, с использованием TZVP базиса и эмпирической дисперсионной коррекцией (B3LYP-D3/TZVP), а также теории возмущений Меллера-Плессета второго порядка (MP2) с использованием базиса TZVP (MP2/TZVP), дающие более точные результаты.

Геометрии переходных состояний, рассчитанные с использованием разных функционалов: BLYP-D3/def2-TZVP и B3LYP-D3/TZVP с эмпирической дисперсионной коррекцией, близки друг другу (таблица 4.2). Во всех случаях тетраэдрический интермедиат, постулируемый для классического ступенчатого механизма ацилирования, не был обнаружен. Проведённые расчёты позволяют утверждать, что реакция

<sup>1</sup> Квантово-химические расчёты выполнены д.х.н., проф. Кожевниковым Д.Н.

ацилирования протекает через тетраэдрическое переходное состояние, которое находится в максимуме энергии на пути реакции, что соответствует синхронному механизму.

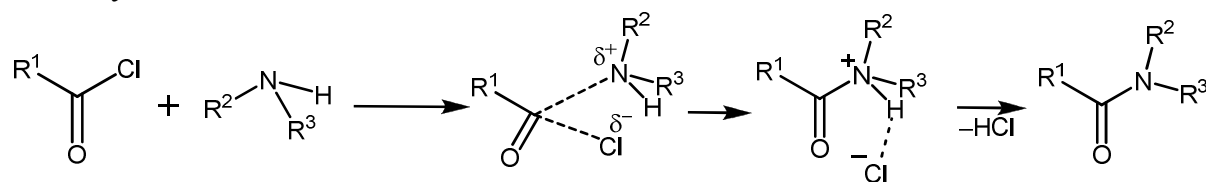


Таблица 4.2. Значения энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ ) и основные геометрические параметры переходных состояний в реакции ацилирования амина (*S*)-1 хлорангидридами **9** и **13**

Хлорангидрид/амин	Метод	$\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль	Длина связи, Å			
			C(O)–N	C(O)–Cl	C=O	Cl...HN
<i>(S)</i> - <b>13</b> / <i>(S)</i> - <b>1</b>	BLYP-D3	6,6	2,00	2,45	1,18	2,31
	B3LYP-D3	8,6	2,04	2,31	1,17	2,20
	MP2	11,1 <sup>a</sup>	1,88	2,23	1,19	2,28
<i>(R)</i> - <b>13</b> / <i>(S)</i> - <b>1</b>	BLYP-D3	8,3	1,93	2,58	1,18	2,18
	B3LYP-D3	12,4	1,98	2,36	1,18	2,31
	MP2	12,4 <sup>a</sup>	1,81	2,29	1,19	2,21
<i>(S)</i> - <b>9</b> / <i>(S)</i> - <b>1</b>	BLYP-D3	6,3	2,01	2,46	1,18	2,30
<i>(R)</i> - <b>9</b> / <i>(S)</i> - <b>1</b>	BLYP-D3	7,6	1,94	2,60	1,18	2,19

<sup>a</sup> Энергия активации рассчитана как разница электронных энергий переходного состояния и предреакционного комплекса.

Абсолютные значения энергии активации ( $\Delta G^\ddagger$ ), вычисленные как разница энергии Гиббса переходного состояния и предреакционного комплекса, зависят от метода расчета: наибольшие значения получены с помощью метода MP2, наименьшие – для метода BLYP (таблица 4.2). Относительные величины энергий активации при сравнении реакций образования стереоизомеров слабо зависели от использованного метода расчета. Так, в реакции 2-фенилпропионилхлорида (**13**) с амином (*S*)-**1** энергия активации образования (*S,S*)-диастереомера меньше, чем (*R,S*)-диастереомера на 1,7 ккал/моль (BLYP–D3) или 1,3 ккал/моль (MP2). Расчетный фактор стереоселективности, исходя из разницы в энергии активации, составляет 18,5 (BLYP–D3) или 9,3 (MP2), что хорошо согласуется с экспериментальным значением  $s = 16$  (в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при +20 °C).

Расчеты методом BLYP–D3 хорошо согласуются и с экспериментальным значением энергии активации взаимодействия хлорангидрида (*S*)-напроксена (**9**) с амином **1** ( $\Delta G^\ddagger(S,S)_{\text{расч.}} = 6,3$ ,  $\Delta G^\ddagger(S,S)_{\text{эксп.}} = 6,0$ ,  $\Delta G^\ddagger(R,S)_{\text{расч.}} = 7,6$ ,  $\Delta G^\ddagger(R,S)_{\text{эксп.}} = 7,9$  ккал/моль).

Исходя из анализа граничных молекулярных орбиталей, можно сделать вывод, что реакция амина с хлорангидридом начинается как типичное присоединение нуклеофила к карбонильной группе. Однако взаимодействие НСМО субстрата с ВЗМО нуклеофила вызывает смешивание  $\pi^*_{\text{CO}}$  и  $\sigma^*_{\text{CCl}}$  орбиталей, что приводит к разрыву не  $\pi_{\text{CO}}$ , а  $\sigma_{\text{CCl}}$  связи. В результате замещение галогена происходит по синхронному механизму, т.е. присоединение нуклеофила происходит одновременно с уходом хлорид-иона через переходное состояние с искаженной тетраэдрической структурой. Этот механизм нельзя полностью отнести к типичному  $\text{S}_{\text{N}}2$  замещению,

т.к. нет прямой нуклеофильной атаки на  $\sigma^*_{\text{CCl}}$  орбиталь с тыльной стороны C–Cl связи. Атом углерода карбонильной группы в переходном состоянии близок к  $sp$ -гибридному, что позволяет говорить о частичном диссоциативном ( $S_N1$ ) характере реакции. В итоге ацилирование аминов хлорангидридами карбоновых кислот протекает по синхронному  $S_N2$ - $S_N1$  гибриднему механизму.

На основе предложенного механизма ацилирования и структуры переходного состояния, можно установить причины стереоселективности на примере ацилирования амина (*S*)-**1** хлорангидридами (*R*)-**13** и (*S*)-**13**. В результате расчетов возбужденных состояний для каждого диастереомера из нескольких возможных конформеров был выбран самый стабильный, представленный на рисунке 8.

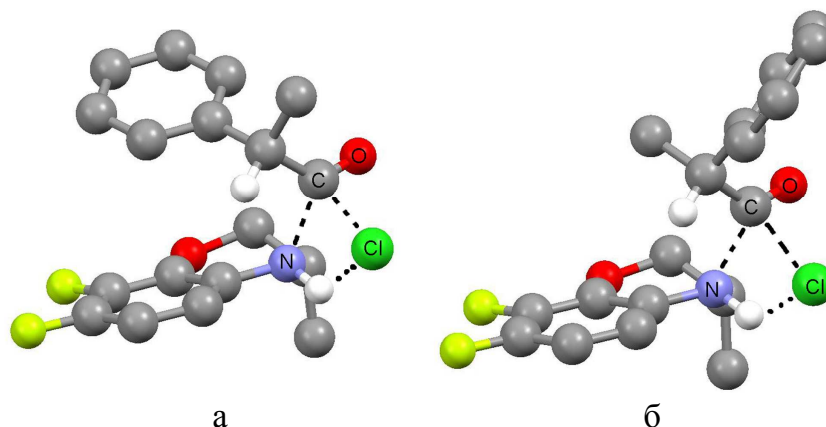


Рисунок 8. Геометрия (*S,S*)- (а) и (*R,S*)- (б) переходных состояний в реакции ацилирования амина (*S*)-**1** хлорангидридом **13**

Из анализа рассчитанной структуры переходных состояний можно выделить следующие факторы, определяющие стереоселективность реакции. Метильная группа в молекуле амина в переходном состоянии находится в аксиальном положении, что гарантирует взаимодействие с ацилирующим агентом только с одной стороны амина. Дополнительным фактором является то, что в амине значительная электронная плотность в ароматическом фрагменте вызывает электростатическое отталкивание от электронов фрагмента COCl, что определяет *транс*-расположение карбонила и бензольного кольца относительно образующейся связи C–N. Третий фактор, увеличивающий жесткость переходного состояния – это водородная Cl...HN связь. В результате геометрия реакционного узла COCl–NH оказывается однозначно заданной. Это приводит к тому, что асимметрический атом углерода, связанный с карбонильной группой, оказывается над ароматическим циклом амина (рисунок 8).

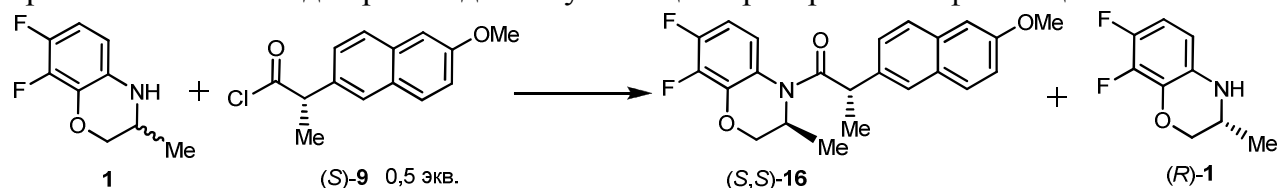
При образовании (*S,S*)-диастереомера слабые ароматические  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия между фрагментами амина и хлорангидрида приводят к некоторой стабилизации переходного состояния по сравнению с реакцией образования (*R,S*)-амида. В последнем случае можно говорить лишь о пространственных затруднениях между метилом и фрагментом амина, что повышает энергию активации.

## Глава 5. Препаративные методы получения энантиомеров гетероциклических аминов на основе кинетического разделения

(*S*)-Энантиомер 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина [(*S*)-**1**], является ключевым полупродуктом в синтезе противобактериального препарата Левофлоксацин. Для разработки препаративного метода получения амина (*S*)-**1**, мы использовали хлорангидрид (*S*)-напроксена (*S*)-**9** в качестве хирального ацилирующего агента. Среди изученных 2-арилпропионовых кислот (*S*)-напроксен представляет

особый интерес, как наиболее доступный в энантиомерно чистом виде.

Мы провели оптимизацию процесса получения амина (*S*)-**1** с целью разработки оригинального метода производства субстанции препарата левофлоксацин.



Нами изучено влияние различных факторов (растворитель, температура, концентрация реагентов, время реакции) на селективность ацилирования.<sup>1</sup> Наилучшие стереохимические результаты КР наблюдались при проведении реакции в толуоле при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (см. таблицу 3.3; *de* (*S,S*)-**16** 92,3%; *s* 45). Однако при загрузках более 1 г в толуоле происходит значительное снижение диастереомерной чистоты образующегося амида. Это можно объяснить тем, что гидрохлорид рацемического амина **1**, образующийся в ходе ацилирования, плохо растворим в толуоле, и частично выпадает в осадок, в результате чего (*S*)-энантиомер амина **1** выводится из реакции. Поэтому нами было предложено заменить толуол хлористым метиленом на стадии ацилирования рацемического бензоксазина **1**. В результате экспериментов по масштабированию стадии ацилирования рацемического амина **1** (от 40 г до 1 кг) были найдены оптимальные условия проведения процесса КР (растворитель  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , температура  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , начальная концентрация амина 0,3 моль/л), которые позволяют получать целевой амид (*S,S*)-**16** высокой оптической чистоты и с высоким выходом (таблица 5.1).

Таблица 5.1. Результаты масштабирования стадии ацилирования рацемического амина **1** хлорангидридом (*S*)-**9** в условиях кинетического разделения

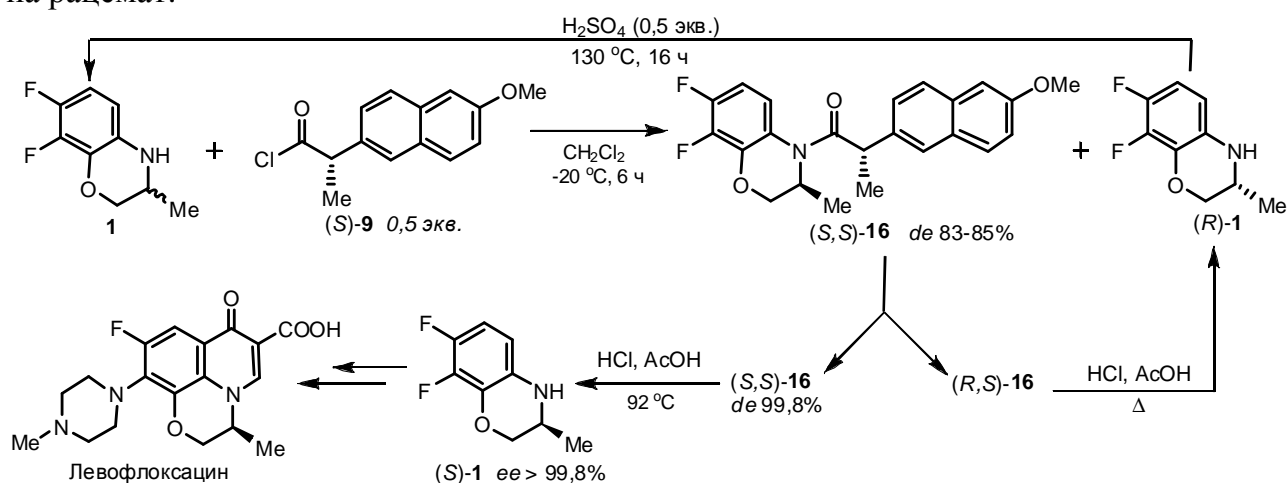
Загрузка рацемического амина <b>1</b> , г	Растворитель	Температура, $^{\circ}\text{C}$	Начальная концентрация амина, моль/л	Диастереомерный избыток образующегося амида ( <i>S,S</i> )- <b>16</b> ( <i>de</i> , %)	Выход диастереомерно чистого амида ( <i>S,S</i> )- <b>16</b> , % (в расчете на хлорангидрид)	Энантиомерный избыток непрореагировавшего амина ( <i>R</i> )- <b>1</b> ( <i>ee</i> , %)	Конверсия <i>S</i> , %	Фактор селективности, <i>s</i>
1	Толуол	0	0,1	83,5	не определяли	63,1	43	21
1	Толуол	$-20$	0,1	92,3	-«-	59,7	39	45
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,1	83,9	-«-	68,3	45	25
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	0,5	80,7	-«-	80,6	50	23
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,5	82,8	-«-	78,4	49	24
30	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,2	83,2	75	78,4	48	26
45	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,2	85,3	76	73,8	46	28
100	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,2	82,2	74	80,4	49	25
100	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	81,8	70	75,5	48	23
200	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	82,4	75	79,2	49	25
400	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	85,2	73	78,6	48	29
400	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	81,3	77	78,1	49	23
1000	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	81,2	76	78,0	49	23
1050	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-20$	0,3	84,2	80	77,7	48	27

<sup>1</sup> Исследования проведены совместно с н.с. к.х.н. Груздевым Д.А.

Перекристаллизация амида (*S,S*)-**16** (*de* 81-85%) приводила к диастереомерно чистому (*S,S*)-**16** (*de* >99,9%) с выходом 73-80%, считая на исходный хлорангидрид. Энантиомерно чистый амин (*S*)-**1** (*ee* >99,8%) был получен в результате кислотного гидролиза амида (*S,S*)-**16** при нагревании в смеси HCl–AcOH (92-96 °С, 10 ч) с высоким выходом (до 93%). Общий выход, считая на исходный рацемат 30-33%.

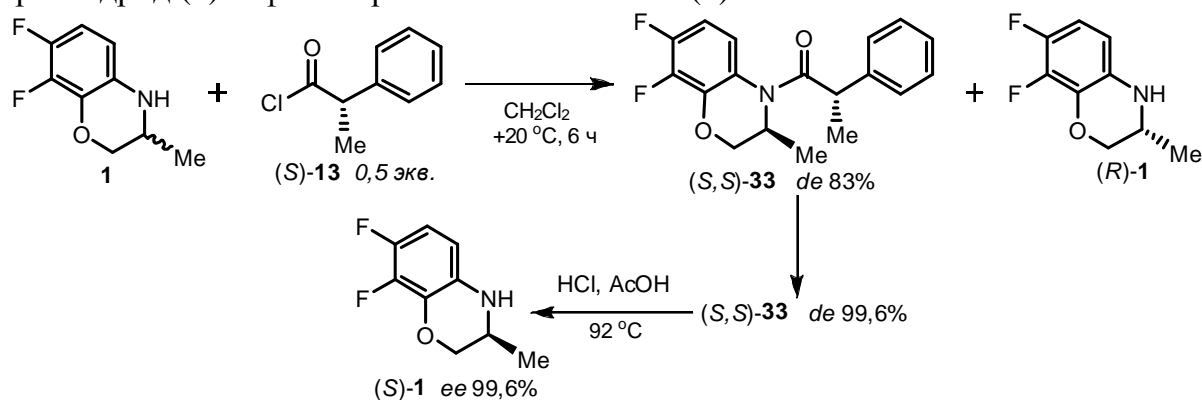
Химический процесс получения энантиомерно чистого амина (*S*)-**1** положен в основу опытно-промышленного регламента.

Для повышения эффективности метода разработана схема рацемизации хирального «балласта», содержащего непрореагировавший (*R*)-энантиомер амина **1** и возвращения рацемата в схему синтеза. Нами найдено, что нагревание (*R*)-**1** (*ee* 78%) до 130 °С в присутствии 0,5 экв. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в течение 16 ч приводит к рацемату **1** с выходом 89%, считая на исходный амин **1**. Утилизация хирального «балласта» привела к увеличению общего выхода энантиомерно чистого (*S*)-**1** до 55-60%, считая на рацемат.



Амин (*S*)-**1** в кристаллической форме был получен и охарактеризован нами впервые. Проведено сравнительное кристаллографическое изучение рацемической и энантиомерно чистой форм соединения **1**. Установлено, что укладка рацемата характеризуется более тесным взаимодействием полярных групп NH...O молекул, в то время как укладка (*S*)-формы – укороченными межмолекулярными контактами.

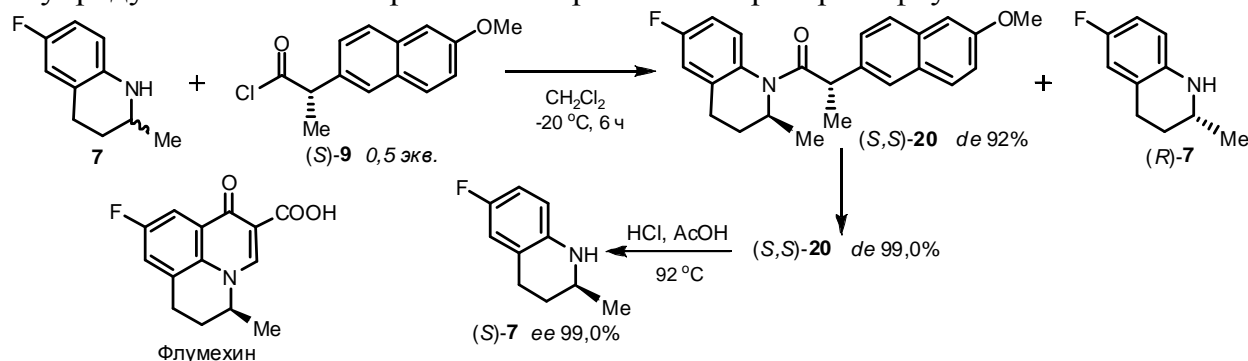
В качестве альтернативного реагента для КР амина **1** нами предложен хлорангидрид (*S*)-2-фенилпропионовой кислоты (*S*)-**13**.



Препаративное КР амина **1** проводили в дихлорметане при +20 °С. В этом случае целевой амид (*S,S*)-**33** образуется с *de* 83%, конверсия 45% (*s* 22). После перекристаллизации амида (*S,S*)-**33** (*de* 83%) из EtOH–H<sub>2</sub>O и последующей обработки гексаном получали диастереомерно чистый (*S,S*)-**33** (*de* >99,6%) с выходом 66%, считая на исходный хлорангидрид. Гидролиз амида (*S,S*)-**16** при нагревании в смеси HCl–

AcOH (92-96 °С, 10 ч) давал амин (*S*)-**1** высокой оптической чистоты (*ee* >99,6%) с выходом 82%, общий выход амина (*S*)-**1**, считая на исходный рацемат, составил 27%.

Изучена возможность использования хлорангирида (*S*)-напроксена для КР 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолина (**7**), (*S*)-энантиомер которого является полупродуктом в синтезе противобактериального препарата флумехин.



После ацилирования амина **7** 0,5 экв. хлорангирида (*S*)-**9** в дихлорметане при  $-20$  °С выделяли (*S,S*)-амид **20** с *de* 92% (конверсия 43%, *s* 51), перекристаллизация которого из смеси гексан–этилацетат приводила к (*S,S*)-**20** с выходом 58% и *de* 99% (по данным ВЭЖХ). Кислотный гидролиз амида (*S,S*)-**20** давал (*S*)-**7** (*ee* 99,0% по данным ВЭЖХ на ХНФ) с общим выходом 24%, считая на рацемат.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование ацилирования рацемических гетероциклических аминов хлор-ангиридами рацемических 2-арилпропионовых кислот показало, что все изученные хлорангириды являются эффективными реагентами для КР рацемических гетероциклических аминов; наибольшая селективность наблюдалась при ацилировании хлорангиридами напроксена, ибупрофена и 2-фенилпропионовой кислоты.

2. Впервые выявлена общая закономерность влияния структуры реагентов на селективность ацилирования. Установлено, что замена фенильного заместителя при хиральном центре ацилирующего агента на циклогексильный приводит к резкому снижению селективности ацилирования, изменение строения алкильного заместителя в ацилирующем агенте незначительно влияет на селективность. Изучение КР рацемических аминов под действием хлорангирида (*S*)-напроксена показало, что ацилирование фторсодержащих аминов (3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина и 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолина) протекает более селективно, чем ацилирование нефторированных аналогов; а селективность ацилирования 3-*трет*-бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]-бензоксазина, несущего объемный заместитель при хиральном центре, выше, чем в случае 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина.

3. Впервые на примере ацилирования *олл-цис*-4-*трет*-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидина показана принципиальная возможность КР гетероциклического неароматического амина хлорангиридами (*S*)-напроксена и *N*-защищённых аминокислот. Разработана методика препаративного хроматографического разделения энантиомеров *олл-цис*-4-*трет*-бутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-5-(4-бромфенил)пирролидина на хиральной неподвижной фазе.

4. Изучена кинетика реакции ацилирования (*S*)- и (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина хлорангиридом (*S*)-напроксена методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ . Определены значения энергий активации для реакции образования (*R,S*)- и (*S,S*)-диастереомеров.

5. В результате квантово-химических расчётов установлено, что ацилирование

аминов хлорангидами карбоновых кислот протекает по синхронному гибриднему  $S_N2-S_N1$  механизму. Показано, что слабые ароматические  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия между фрагментами амина и хлорангида приводят к большей стабилизации переходного состояния при образовании (*S,S*)-амида, чем при образовании (*R,S*)-амида. Расчётные значения энергий активации для реакции образования отдельных диастереомеров хорошо согласуются с экспериментальными значениями. Впервые получены данные, объясняющие причины стереодифференциации при КР рацемических гетероциклических аминов хлорангидами 2-арилпропионовых кислот.

6. Разработан оригинальный метод получения энантимерно чистых аминов: (*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолина, (*S*)-3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина высокой степени оптической чистоты. Метод синтеза (*S*)-3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина положен в основу опытно-промышленного регламента получения субстанции препарата левофлоксацин.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК**

1. Чулаков, Е.Н. Хлорангидами 2-арилпропионовых кислот в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / Е.Н. Чулаков, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, Л.Ш. Садретдинова, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин // Известия АН, сер. химическая. – 2011. – № 5. – С. 926-931.
2. Слепухин, П.А. Исследование структуры рацемата и (*S*)-энантиомера 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина / П.А. Слепухин, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Изв. АН, сер. химическая. – 2011. – № 5. – С. 932-936.
3. Чулаков, Е.Н. Кинетическое разделение рацемического 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и его структурных аналогов хлорангидами 2-арилпропионовых кислот / Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, А.А. Тумашов, Л.Ш. Садретдинова, В.П. Краснов // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – № 5. – С. 779-788.
4. Chulakov, E.N. Enantiomers of all-*cis*-5-(4-bromophenyl)-4-*tert*-butoxycarbonyl-2-methoxycarbonylpyrrolidine. Preparative HPLC separation and acylative kinetic resolution of racemate / E.N. Chulakov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, K.V. Kudryavtsev, V.P. Krasnov // Tetrahedron Asymmetry. – 2012. – V. 23. – 1683-1688.

**Другие публикации:**

5. Патент РФ № 2434004. Способ получения (*S*)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина / В.П. Краснов, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, Т.В. Матвеева, Е.Н. Чулаков, В.Н. Чарушин // № 2010141933/04; заявл. 14.10.2010; опубл. 20.11.2011, бюл. № 32. – 18 с.
6. Чулаков, Е.Н. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидами 2-фенилпропионовых кислот / Е.Н. Чулаков, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, Л.Ш. Садретдинова, А.А. Тумашов, В.П. Краснов // XIII Молодежная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. – Новосибирск, 2010. – С. 76.
7. Краснов, В.П. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования производными хиральных кислот / В.П. Краснов, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, В.Н. Чарушин // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Вторая международная научная конференция. Сборник тезисов. – Железноводск, 2011. – С. 41.
8. Чулаков, Е.Н. Изучение стереоселективности ацилирования 2,3-дигидро-3-метил-

- 4*H*-[1,4]бензоксазинов хлорангидами 2-фенилалкановых кислот / Е.Н. Чулаков, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, Л.Ш. Садретдинова, А.А. Тумашов, В.П. Краснов // Материалы XIV Молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 267-270.
9. Krasnov, V.P. Acylative kinetic resolution of racemic amines with profens and amino acids derivatives / V.P. Krasnov, G.L. Levit, D.N. Kozhevnikov, M.I. Kodess, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, V.N. Charushin // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan, 2011. – P. 85.
  10. Chulakov, E.N. Acylative kinetic resolution of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline using 2-arylpropionyl chlorides / E.N. Chulakov, G.L. Levit., A.A. Tumashov, D.N. Kozhevnikov, V.P. Krasnov // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan, 2011. – P. 133.
  11. Чулаков, Е.Н. Изучение кинетики ацилирования энантиомеров 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина / Е.Н. Чулаков, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология». Сборник тезисов. – Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г. – С 127.
  12. Чулаков, Е.Н. Особенности кинетического разделения рацемических фтор-замещённых гетероциклических аминов / Е.Н. Чулаков, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология». Сборник тезисов. – Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г. – С 128.