

На правах рукописи



Груздев Дмитрий Андреевич

**Кинетическое разделение рацемических аминов при
ацилировании производными (S)-аминокислот**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Екатеринбург

2012

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, профессор
Краснов Виктор Павлович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич
(Институт естественных наук УрФУ,
г. Екатеринбург)

кандидат химических наук, доцент
Кудрявцев Константин Викторович
(Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, г. Москва)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится «14» мая 2012 года в 15⁰⁰ на заседании диссертационного
совета Д.212.285.08 в 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.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью,
просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19, ФГАОУ ВПО
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.
Ельцина», ученому секретарю совета университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343)
374-04-58. E-mail: orgchem@mail.ustu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УрФУ.

Автореферат разослан «12» апреля 2012 года. Объявление о защите диссертации
и автореферат диссертации «12» апреля 2012 г. размещены на официальном сайте
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»: <http://urfu.ru> и направлены для размещения в сети Интернет
Министерством образования и науки Российской Федерации по адресу:
referat_vak@mon.gov.ru

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



Т.А. Пospelова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Энантиомерно чистые хиральные амины являются ключевыми полупродуктами в синтезе практически важных органических соединений: лекарственных веществ, хиральных катализаторов, реагентов для разделения оптических изомеров и др. Стереоконфигурация соединений является важным показателем, оказывающим влияние на избирательность протекания химических процессов и проявляемую биологическую активность. Разработка рациональных путей получения индивидуальных стереоизомеров хиральных аминов представляет значительный интерес.

Кинетическое разделение (КР) в ходе ацилирования является одним из важнейших современных подходов к получению оптически чистых аминов и их производных из рацематов. В последнее время существенное развитие получили методы КР рацемических аминов с использованием хиральных ацилирующих реагентов. Однако одной из проблем, ограничивающих использование метода КР, является невозможность предсказать стереохимический результат процесса, основываясь на структуре амина и разделяющего агента. Поэтому исследование КР рацемических аминов с использованием асимметрических ацилирующих реагентов, направленное как на поиск новых эффективных разделяющих агентов, так и на выявление закономерностей, определяющих результат процесса, является весьма **актуальным**.

Целью работы являлось исследование факторов, определяющих стереохимический результат кинетического разделения рацемических аминов под действием ацилирующих агентов; поиск оптимальных реагентов и условий, позволяющих получать индивидуальные энантиомеры гетероциклических аминов с высокой оптической чистотой.

Научная новизна. Впервые в качестве хиральных ацилирующих агентов исследованы хлорангидриды ряда *N*-фталоил-, *N*-нафталоил- и *N*-сульфонил-(*S*)-аминокислот. Выявлены структурные факторы, обуславливающие стереоселективность ацилирования гетероциклических аминов, предложены и оптимизированы подходы к получению индивидуальных энантиомеров гетероциклических аминов, основанные на методе КР. В результате изучения реакции ацилирования аминов хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина получены свидетельства в пользу синхронного механизма замещения при карбонильном атоме хлорангидрида.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы получения энантиомерно чистых гетероциклических аминов: 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина, 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина, 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Показано, что хлорангидриды *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот являются эффективными хиральными ацилирующими агентами для КР гетероциклических аминов. Предложен метод и разработана технология получения (*S*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина с выходом до 60% и оптической чистотой не менее 99,8%, пригодного для получения субстанции препарата левофлоксацин.

Апробация работы. По теме диссертации опубликованы 1 обзор, 3 статьи в

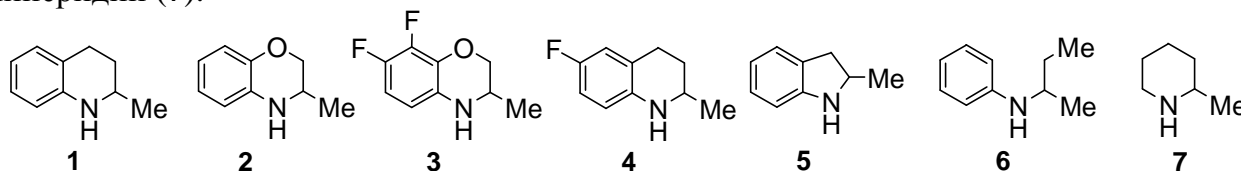
научных журналах, 1 статья в сборнике. Материалы диссертации представлены на 4 международных (Санкт-Петербург, Россия, 2009; Мисхор, Украина, 2010; Железноводск, Россия, 2011; Казань, Россия, 2011) и 4 российских (Суздаль, 2009; Екатеринбург, 2010, 2011; Новосибирск, 2010) конференциях. Диссертация выполнена как часть плановых работ, проводимых в ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН по теме: «Разработка регио- и стереоселективных методов для целенаправленного синтеза веществ, способных взаимодействовать с биологическими мишенями» (Тема гос. рег. № 01.2.00 950745), по программе Президиума РАН № 21 «Фундаментальные науки – медицине» (проект «Биологически активные гетероциклы для нужд медицины»); в рамках работ по госконтракту № 02.522.12.2011; в рамках проекта РФФИ (грант № 10-03-00084), а также в рамках федеральной программы по поддержке ведущих научных школ (грант НШ 5505.2012.3) и Уральского отделения РАН (грант 12-П-3-1030).

Структура и объём работы. Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, выводов и списка литературы (280 наименований). Объём работы 193 страницы машинописного текста. В главе 1 представлен аналитический обзор по КР рацемических аминов в реакциях ацилирования. Экспериментальная часть диссертации приведена в главе 5.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В качестве объектов для КР использованы рацемические амины: 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**1**), 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин (**2**), 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазин (**3**), 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**4**), 2,3-дигидро-2-метилиндол (**5**), *N*-бут-2-иланилин (**6**) и 2-метилпиперидин (**7**).

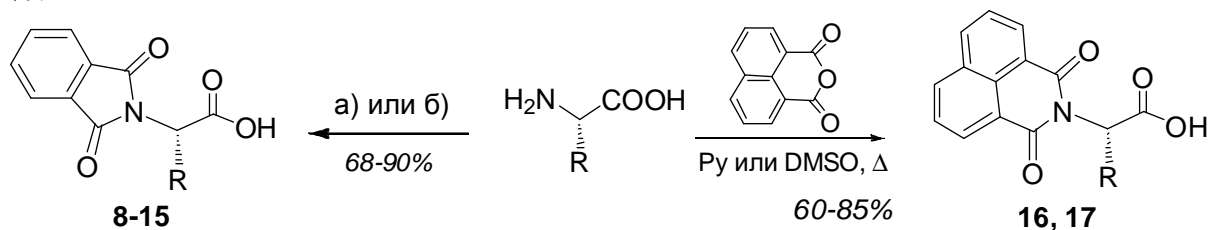


В качестве хиральных ацилирующих агентов использованы хлорангидриды *N*-защищённых аминокислот. Производные аминокислот занимают особое место среди соединений, использующихся для изучения процессов КР. Они разнообразны по строению, многие из них доступны в энантимерно чистом виде. Введение *N*-защитных групп позволяет получить на их основе большой набор хиральных ацилирующих агентов. Для защиты аминогруппы аминокислот нами использованы фталоильная, нафтоильная, метансульфонильная и *para*-толуолсульфонильная группы.

2.1. Получение исходных *N*-защищённых аминокислот и разделяющих агентов

N-Фталоил-(*S*)-аминокислоты **8-15** синтезированы по известным методикам. *N*-Нафтоил-(*S*)-аланин (**16**) и *N*-нафтоил-(*S*)-фенилаланин (**17**) получены в результате нагревания аминокислот с 1,8-нафталевым ангидридом в ДМСО или пиридине. Для подтверждения оптической чистоты производных **16**, **17**, исходя из (*RS*)-аланина и (*R*)-фенилаланина, были получены соединения *rac*-**16** и *ent*-**17** и

проведено сравнение времён удерживания энантиомеров **16** и **17** [ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (ХНФ)]. Оптическая чистота кислот **16** и **17** составляла $> 99\%$.



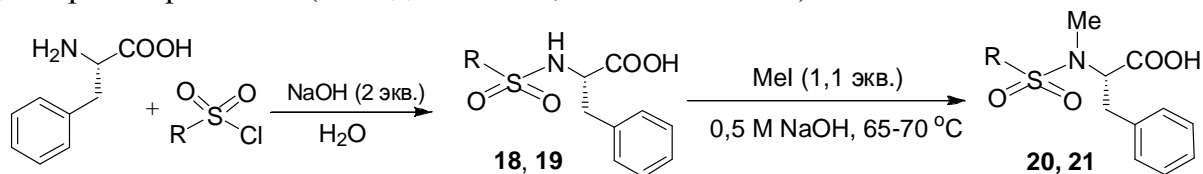
8: R = Bn; **9:** R = Ph; **10:** R = *p*-O₂N-C₆H₄-CH₂;
11: R = *p*-MeO-C₆H₄-CH₂; **12:** R = *i*Pr; **13:** R = *t*Bu;
14: R = CH₂*i*Pr; **15:** R = CH₂CHex

16: R = Me; **17:** R = Bn

Условия: а) PhthNCOOEt, Na₂CO₃, H₂O, t комн.

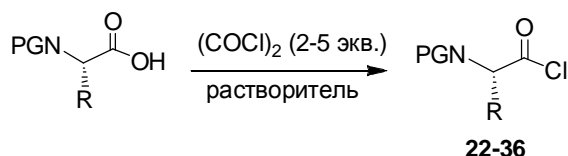
б) PhthO, NEt₃ (0,1 экв.), толуол, Δ

N-Тозил- и *N*-мезил-(*S*)-фенилаланин (**18**, **19**) получены сульфонилированием фенилаланина с выходами 75 и 57%, соответственно. Получение *N*-метилованных производных **20**, **21** осуществлено действием метилиодида на соединения **18** или **19** в водном растворе NaOH (выход 55 и 43%, соответственно).



18, 20: R = 4-Me-C₆H₄; **19, 21:** R = Me

Разработаны методы синтеза хлорангидридов *N*-защищённых аминокислот **23-36** действием оксалилхлорида на кислоты **8-21** в присутствии каталитических количеств ДМФ, позволяющие получать хиральные ацилирующие агенты с высоким выходом.



22: R = Me, PG = Phth; **23:** R = Bn, PG = Phth; **24:** R = Ph, PG = Phth;
25: R = 4-O₂NC₆H₄CH₂, PG = Phth; **26:** R = 4-MeOC₆H₄CH₂, PG = Phth;
27: R = *i*Pr, PG = Phth; **28:** R = *t*Bu, PG = Phth; **29:** R = *i*Bu, PG = Phth;
30: R = *c*HexCH₂, PG = Phth; **31:** R = Me, PG = Naphth;
32: R = Bn, PG = Naphth; **33:** R = Bn, PG = Tos; **34:** R = Bn, PG = Ms;
35: R = Bn, PG = Tos, Me; **36:** R = Bn, PG = Ms, Me

Хлорангидриды *N*-фталойл- и *N*-сульфонил-(*S*)-аминокислот стабильны при выделении и хранении; они могут быть очищены перекристаллизацией. Хлорангидриды *N*-нафталойл-(*S*)-аланина (**31**) и *N*-нафталойл-(*S*)-фенилаланина (**32**) чрезвычайно чувствительны к действию влаги, содержащейся в атмосфере и в растворителях.

Для КР использовали хлорангидриды **22-36** с содержанием основного вещества не менее 98% по данным спектроскопии ЯМР ^1H .

2.2. Получение амидов – продуктов кинетического разделения

КР рацемических аминов в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридами оптически активных кислот приводит к образованию смесей диастереомеров амидов, а непрореагировавший амин становится энантиомерно

обогащённым. Для каждой из исследованных пар амин–хлорангидрид в результате ацилирования в CH_2Cl_2 при $+20\text{ }^\circ\text{C}$ (соотношение реагентов 2:1) были получены диастереомерные смеси амидов **37-81**, которые разделяли кристаллизацией или хроматографически. (*S,S*)-Диастереомеры амидов **37-39**, **42**, **44-48**, **53**, **64**, **75**, **80** и (*R,S*)-амиды **79**, **81** выделены из продуктов КР после единственной перекристаллизации в диастереомерно чистом виде ($de \geq 97\%$). Диастереомерно чистые (*R,S*)-амиды **38**, **39**, (*S,S*)-амиды **40**, **41**, **49**, **50**, **57**, **61**, **67**, **69**, **71-74**, **76-78** получены встречным синтезом из оптически чистых аминов **1-3**.

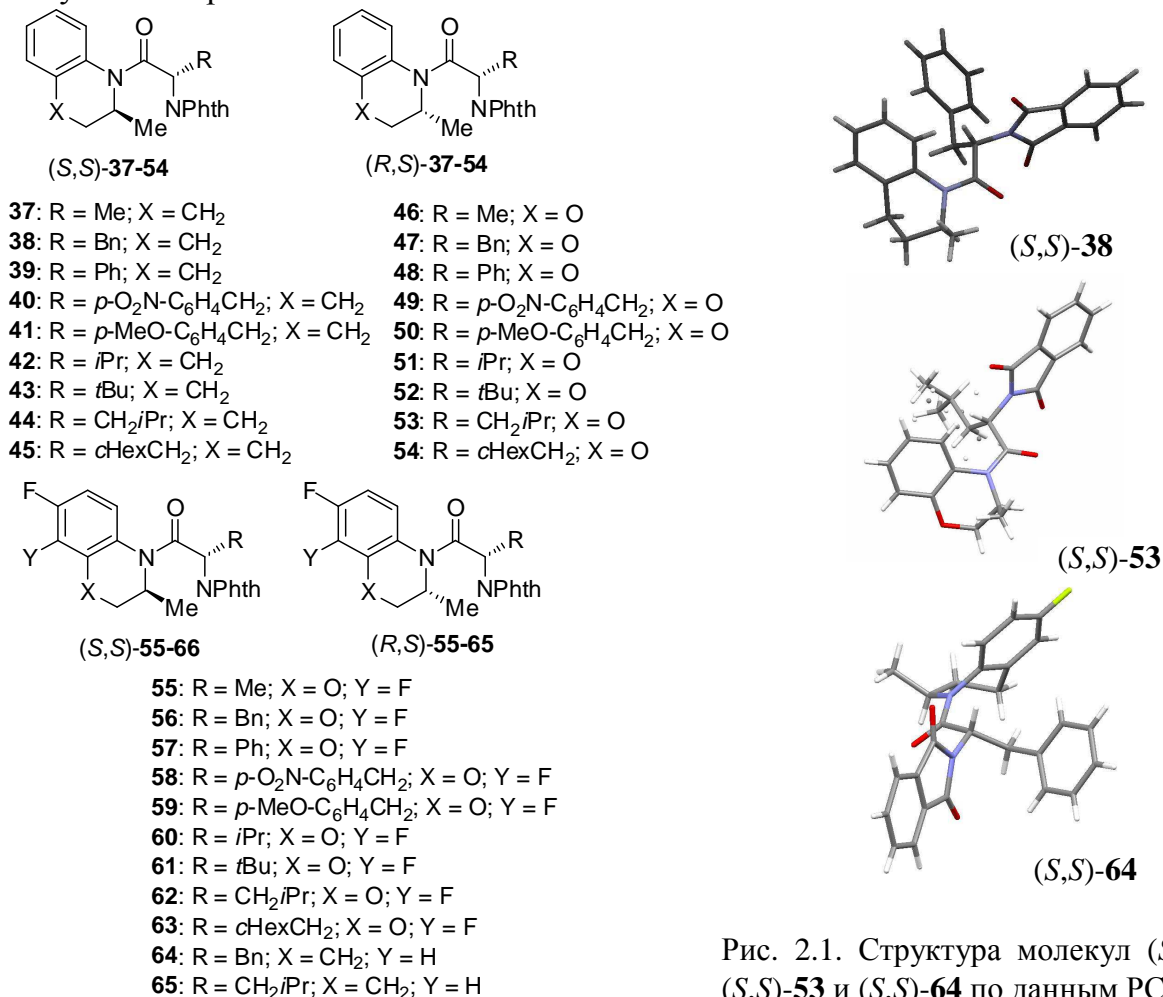


Рис. 2.1. Структура молекул (*S,S*)-**38**, (*S,S*)-**53** и (*S,S*)-**64** по данным PCA

Абсолютная конфигурация амидов определена методом PCA, исходя из известной конфигурации хирального центра в ацильном фрагменте, а также на основе данных ВЭЖХ об энантиомерном составе непрореагировавших аминов. Структуры соединений (*S,S*)-**38**, (*S,S*)-**53**, (*S,S*)-**64**, (*S,S*)-**66**, (*S,S*)-**74** и (*R,S*)-**81** представлены на рис. 2.1 и 2.2.

Полученные соединения охарактеризованы набором физико-химических методов (температура плавления, удельное вращение, времена удерживания на ВЭЖХ, данные спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , PCA, элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии). В случае (*S,S*)-амидов **38**, **40**, **41**, **49** и **50** проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C на основании 2D экспериментов ^1H – ^{13}C HSQC и HMBC. Подобраны условия определения диастереомерного состава амидов методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР и энантиомерного состава аминов методом ВЭЖХ на ХНФ.

В ЯМР ^1H спектрах амидов **37-81**, зарегистрированных при комнатной температуре в различных дейтерированных растворителях, наблюдается уширение резонансных сигналов атомов водорода гетероциклического фрагмента аминов. Сигналы в спектрах ЯМР, зарегистрированных при 100 °С в DMSO-d_6 , являются узкими и хорошо разрешёнными, что позволяет количественно оценить диастереомерный состав амидов. Наиболее характерными сигналами, позволяющими судить о соотношении диастереомеров амидов, являются сигналы протонов при атоме C^2 ацильного фрагмента и при хиральном атоме углерода во фрагменте амина.

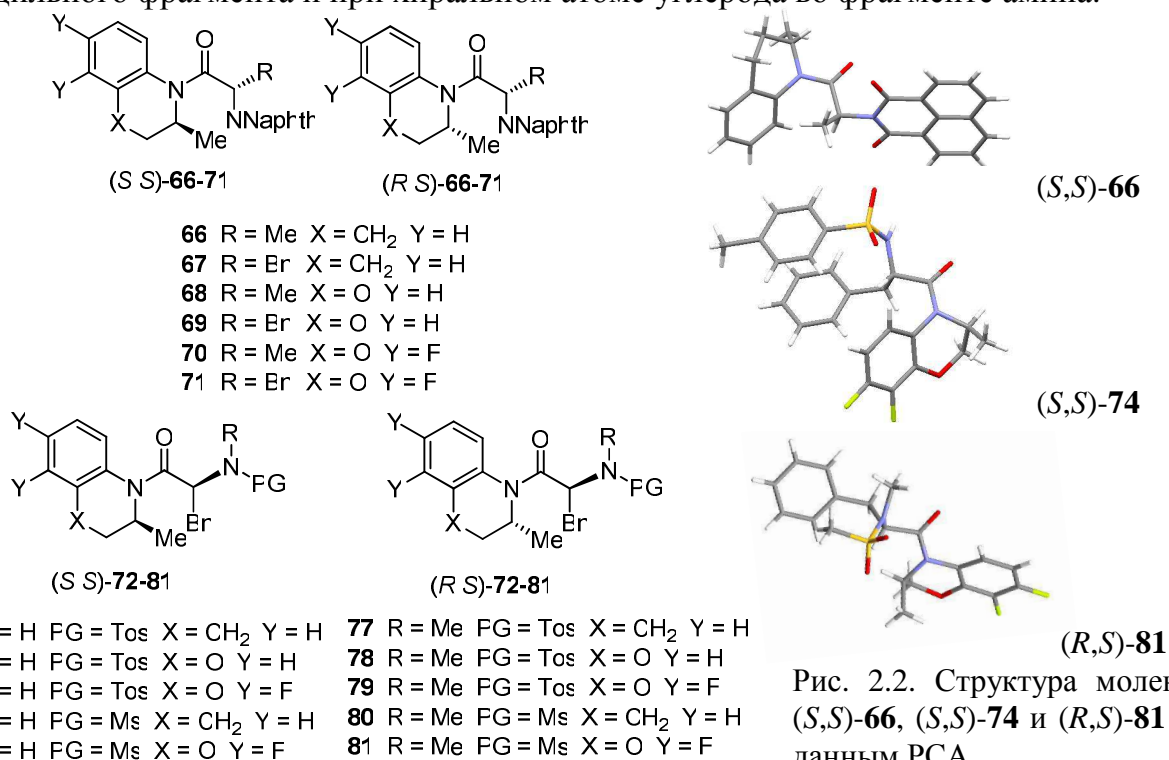


Рис. 2.2. Структура молекул (S,S)-**66**, (S,S)-**74** и (R,S)-**81** по данным РСА

Глава 3. Кинетическое разделение рацемических аминов хлорангидридами N-защищённых аминокислот

Ацилирование проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0,1 М в различных растворителях при +20 или –20 °С. Диастереомерный избыток (*de*) образующихся амидов определяли методом ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР. Энантиомерный избыток (*ee*) непрореагировавших аминов определяли методом ВЭЖХ на ХНФ. Исходя из величин *de* и *ee*, рассчитывали конверсию (*C*) исходного рацемата и фактор селективности (*s*) по формуле Кагана:

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

3.1. Кинетическое разделение хлорангидридами N-фталойл-(S)-аминокислот

3.1.1. Кинетическое разделение 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 2,3-дигидро-3-метил-4H-[1,4]бензоксазина

Проведено исследование КР при ацилировании аминов **1** и **2** хлорангидридами **22-24** в различных инертных растворителях (толуол, бензол, CH_2Cl_2 , MeCN, диэтиловый эфир) при разной температуре.

Во всех случаях при ацилировании аминов **1** и **2** хлорангидридами **22-24** в условиях КР наблюдалось преимущественное образование (S,S)-диастереомеров амидов, а в непрореагировавших аминах – преобладание (R)-энантиомеров.

Наибольшая конверсия и стереоселективность ацилирования амина **1** хлор-

ангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аланина (**22**) и *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**23**) при +20 °С наблюдалась в CH₂Cl₂ и MeCN; *s* составлял 4,6; 8,0 и 8,9, соответственно (табл. 3.1). При использовании менее полярных растворителей (бензол, толуол, Et₂O) селективность была ниже. В случае ацилирования амина **1** *N*-фталоил-(*S*)-фенилглицилхлоридом (**24**) наибольшая стереоселективность наблюдалась при проведении реакции в толуоле (*s* до 22, *de* (*S,S*)-**39** до 90%). Результаты КР 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина (**2**) с использованием хлорангидридов **22-24** характеризовались теми же закономерностями.

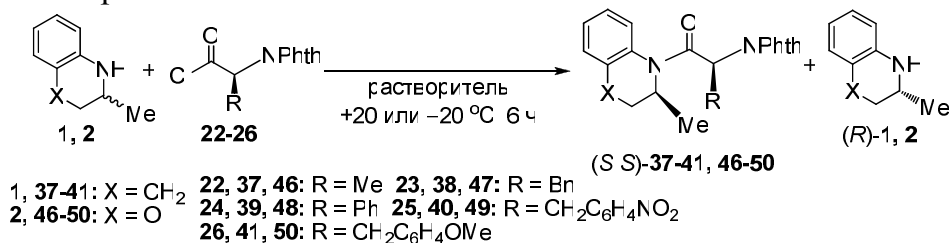


Таблица 3.1. Результаты КР рацемических аминов **1**, **2** (+20 °С, 6 ч)

№	Амин	Разделяющий агент	Растворитель	(<i>S,S</i>)-Амид (<i>de</i> , %)	(<i>R</i>)-Амин (<i>ee</i> , %)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1		22	Бензол	47,1	30,9	39,6	3,7
2			Толуол	38,3	22,0	36,5	2,8
3			Et ₂ O	6,9	3,9	36,1	1,2
4			CH ₂ Cl ₂	53,1	37,2	41,2	4,6
5		23	Бензол	61,9	44,9	42,1	6,5
6			Толуол	48,8	33,3	39,9	4,1
7			MeCN	64,8	56,1	46,6	8,0
8			CH ₂ Cl ₂	67,1	56,9	45,9	8,9
9		24	Толуол	89,1	20,3	18,5	21,8
10			MeCN	80,5	6,7	7,7	9,8
11			CH ₂ Cl ₂	80,0	25,6	24,2	11,7
12		22	Толуол	42,6	20,3	32,3	3,0
13			MeCN	49,3	33,1	40,2	4,0
14		23	Бензол	50,6	37,5	42,6	4,3
15			MeCN	59,8	48,7	44,9	6,3
16			CH ₂ Cl ₂	59,2	48,0	44,8	6,2
17		24	Толуол	83,7	26,3	23,9	14,6
18			CH ₂ Cl ₂	81,5	20,6	20,2	11,9

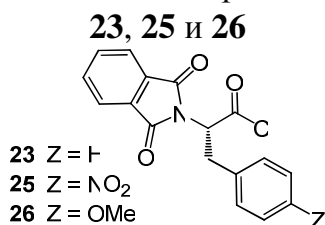
Хлорангидриды **23** и **24**, имеющие в своей структуре ароматические заместители вблизи хирального центра, отличались большей диастереоселективностью ацилирования аминов **1** и **2** по сравнению с хлорангидридом **22**. Наибольшая стереоселективность наблюдалась в случае хлорангидрида **24**, однако конверсия была наименьшей (табл. 3.1). Вероятно, пространственные затруднения, создаваемые фенильным и фталимидным заместителями в положении 2 молекулы соединения **24**, затрудняют протекание реакции с гетероциклическими аминами и в то же время являются причиной наибольшей стереоселективности. Понижение температуры реакции во всех случаях, за исключением ацилирования хлорангидридом **24** в толуоле, способствовало увеличению стереоселективности при некотором снижении конверсии.

Увеличение стереоселективности ацилирования аминов **1** и **2** хлорангидридами

23 и **24** по сравнению с **22** свидетельствует о значительной роли ароматических взаимодействий между молекулами реагентов.

С целью выяснения влияния электронных эффектов заместителей в фенильном фрагменте разделяющего агента на результаты ацилирования исследовано КР рацемических аминов **1** и **2** под действием хлорангидридов *N*-фталоил-4-нитрофенил-(*S*)-аланина (**25**) и *O*-метил-*N*-фталоил-(*S*)-тирозина (**26**) – *para*-замещённых аналогов реагента **23**.

Таблица 3.2. Результаты КР аминов **1** и **2** при ацилировании хлорангидридами



№	Амин	Разделяющий агент	T, °C	Растворитель	(<i>S,S</i>)-амид (<i>de</i> , %)	(<i>R</i>)-амин (<i>ee</i> , %)	C, %	<i>s</i>
1	1	23 (Z = H)	+20	PhMe	48,8	33,3	40	4,1
2				CH ₂ Cl ₂	67,1	56,9	46	8,9
3		25 (Z = NO ₂)		PhMe	42,2	33,1	44	3,3
4				C ₆ H ₆	54,3	36,3	40	4,8
5				CH ₂ Cl ₂	62,0	50,4	45	6,9
6				MeCN	65,3	60,6	48	8,6
7		26 (Z = OMe)		PhMe	54,0	34,6	39	4,6
8				C ₆ H ₆	64,4	47,9	43	7,2
9				CH ₂ Cl ₂	70,7	51,3	42	9,7
10				MeCN	68,7	54,2	44	9,2
11	1	23 (Z = H)	-20	PhMe	68,9	33,3	33	7,6
12				CH ₂ Cl ₂	74,4	60,4	45	12,5
13		25 (Z = NO ₂)		PhMe	54,5	37,2	41	4,8
14				CH ₂ Cl ₂	69,0	59,2	46	9,9
15		26 (Z = OMe)		PhMe	69,4	32,8	32	7,6
16				CH ₂ Cl ₂	75,5	63,6	46	13,7
17	2	23 (Z = H)	+20	CH ₂ Cl ₂	59,2	47,5	45	6,0
18				MeCN	59,8	48,7	45	6,3
19		25 (Z = NO ₂)		CH ₂ Cl ₂	47,8	40,9	46	4,2
20				MeCN	52,6	46,1	47	5,0
21		26 (Z = OMe)		CH ₂ Cl ₂	60,5	46,1	43	6,3
22				MeCN	60,2	45,6	43	6,2

Во всех случаях наилучшие стереохимические результаты наблюдались при проведении КР в CH₂Cl₂ или MeCN. При проведении ацилирования в бензоле или толуоле величины *de* (*S,S*)-амидов, *C* и *s* были меньше. Сравнение результатов КР аминов **1** и **2** хлорангидридами **23**, **25** и **26** (табл. 3.2) при +20 °C показало, что хлорангидрид **25** является менее селективным, а хлорангидрид **26** – более селективным разделяющим агентом по сравнению с незамещённым хлорангидридом **23**. Наблюдаемое снижение стереоселективности ацилирования аминов **1** и **2** хлорангидридом **25**, обладающим электроноакцепторным заместителем (Z = NO₂), по сравнению с реагентом **23**, и увеличение селективности при использовании метокси-замещённого производного **26** (Z = OMe) свидетельствует о вкладе ароматических π - π взаимодействий в процесс энантиомерной дифференциации.

Для определения влияния пространственных факторов на стереохимический результат КР проведено сравнительное изучение КР аминов **1** и **2** производными природных [аланина (**22**), фенилаланина (**23**), валина (**27**), лейцина (**29**)] и неприродных [*трет*-лейцина (**28**) и 3-циклогексилаланина (**30**)] аминокислот в различных растворителях при +20 или –20 °С.

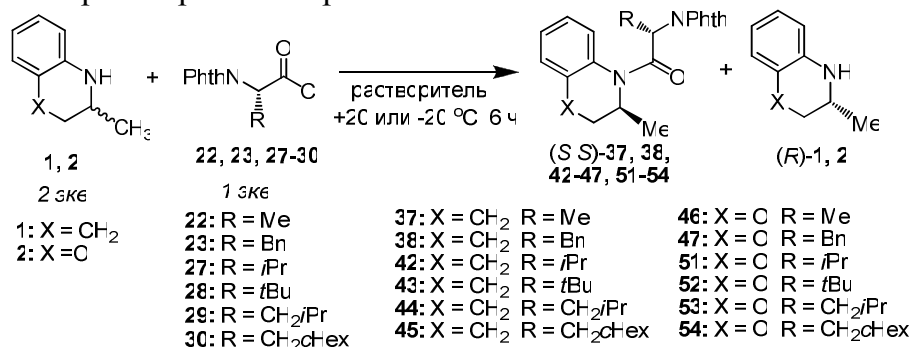


Таблица 3.3. Результаты КР рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридами **22**, **23**, **27-30** в CH₂Cl₂

№	Амин	Разделяющий агент	T, °C	(S,S)-амид (de, %)	(R)-амин (ee, %)	C, %	s
1	1	22 (R = Me)	+20	53,1	37,2	41	4,6
2		27 (R = <i>i</i> Pr)		52,8	46,0	46	5,1
3		28 (R = <i>t</i> Bu)		66,7	13,9	17	5,7
4		29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)		76,0	60,4	44	13
5		30 (R = CH ₂ cHex)		75,2	60,5	45	13
6		23 (R = CH ₂ Ph)		67,1	56,9	46	8,9
7		22 (R = Me)	–20	63,3	41,5	40	6,6
8		27 (R = <i>i</i> Pr)		72,1	27,2	27	8,0
9		29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)		80,2	64,7	44	19
10		30 (R = CH ₂ cHex)		83,7	62,3	43	21
11		23 (R = CH ₂ Ph)		74,4	60,4	45	12
12	2	27 (R = <i>i</i> Pr)	+20	55,6	32,4	37	4,7
13		28 (R = <i>t</i> Bu)		56,6	6,6	11	3,8
14		29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)		69,5	59,1	46	9,9
15		30 (R = CH ₂ cHex)		71,1	59,3	46	11
16		30 (R = CH ₂ cHex)	–20	74,8	49,8	40	21

Так же, как и в случае использования хлорангидридов других *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот, при ацилировании рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридами **27-30** происходило преимущественное образование (*S,S*)-амидов, а в реакционной массе преобладали (*R*)-энантиомеры аминов. При проведении реакции в CH₂Cl₂ и MeCN наблюдалась большая стереоселективность, чем в толуоле, бензоле или гексане. В табл. 3.3 приведены стереохимические результаты КР в CH₂Cl₂ при +20 и –20 °С. Для сравнения представлены результаты ацилирования хлорангидридами **22** и **23**.

При сравнении результатов КР рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридами **22**, **27-30**, различающимися заместителем при атоме C², установлено, что объём заместителя R, непосредственно связанного с хиральным центром, не оказывает значительного влияния на стереоселективность. Ацилирование аминов **1** и **2** хлорангидридами **22** (R = Me), **27** (R = *i*Pr) и **28** (R = *t*Bu) протекало с близкой стереоселективностью. При КР амина **1** в CH₂Cl₂ при +20 °С с помощью хлорангидридов **22**, **27** и **28** величина *s* составляла 4,6; 5,1 и 5,7, соответственно. В то

же время, при использовании реагента **28** с *трет*-бутильной группой в α -положении наблюдалась значительно меньшая конверсия рацемата, чем в случае хлорангидридов **22** или **27**. Так, в случае КР амина **1** с помощью хлорангидрида **28** ($R = tBu$) при $+20^\circ C$ в CH_2Cl_2 величина C составляла 17%, по сравнению с $C = 41$ и 46% в случае реагентов **22** ($R = Me$) и **28** ($R = iPr$), соответственно (табл. 3.3).

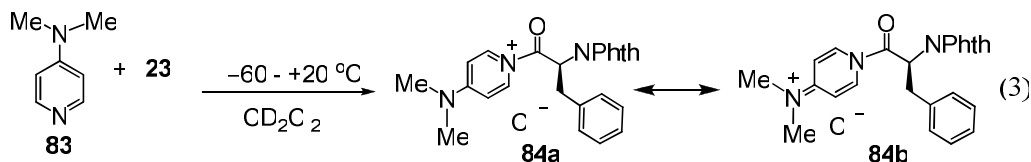
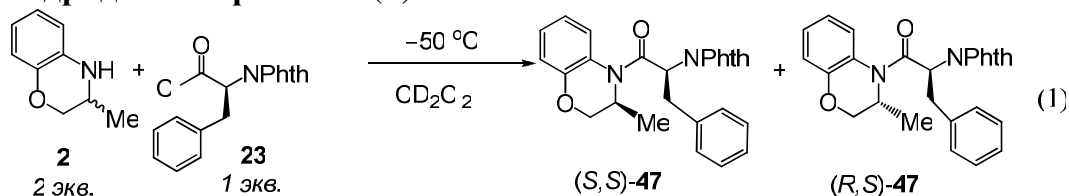
Ацилирование аминов **1** и **2** хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-лейцина (**29**, $R = CH_2iPr$) и *N*-фталоил-3-циклогексил-(*S*)-аланина (**30**, $R = CH_2cHex$) проходило со значительно большей стереоизбирательностью, чем ацилирование реагентами **22**, **27**, **28**.

По-видимому, в случае хлорангидридов **27** ($R = iPr$) и **28** ($R = tBu$) увеличение объёма заместителя вблизи реакционного центра затрудняет взаимодействие реагирующих молекул. В случае соединений **29** ($R = CH_2iPr$) и **30** ($R = CH_2cHex$), разветвление цепи, отделённое от хирального центра дополнительной метиленовой группой, не препятствует протеканию ацилирования, в то время как создаваемые стерические препятствия способствуют усилению энантиомерной дискриминации при подходе молекулы амина.

Хлорангидрид **30** ($R = CH_2cHex$) является более стереоселективным ацилирующим агентом по сравнению с хлорангидридом **23** ($R = CH_2Ph$) (для реакции с амином **1** в CH_2Cl_2 при $+20^\circ C$ s 13 и 8,9, соответственно). В случае проведения КР при $-20^\circ C$ различия в стереоселективности были более существенными (s 21 и 12, соответственно). По-видимому, плоский фенильный заместитель соединения **23** создаёт меньшие пространственные препятствия, чем объёмный конформационно лабильный циклогексильный фрагмент реагента **30**.

Полученные результаты указывают на то, что вклад в стереоселективность вносят как электронные, так и пространственные эффекты.

3.1.2. Изучение механизма ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот



Для уточнения деталей механизма ацилирования гетероциклических аминов изучено взаимодействие хлорангидрида *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**23**) с аминами **2**, **82** и **83** в CD_2Cl_2 методом спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C при температурах от -60 до $+20^\circ C$. Для этого предварительно были зарегистрированы спектры ЯМР в CD_2Cl_2 при низких температурах исходных реагентов **2**, **23** и диастереомеров амида **47**, а также *N,N*-диэтиланилина (**82**) и DMAP (**83**) в качестве модельных соединений. В случае

амидов (*R,S*)-**47** и (*S,S*)-**47** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдались двойные наборы сигналов, соответствующие стабильным конформерам.

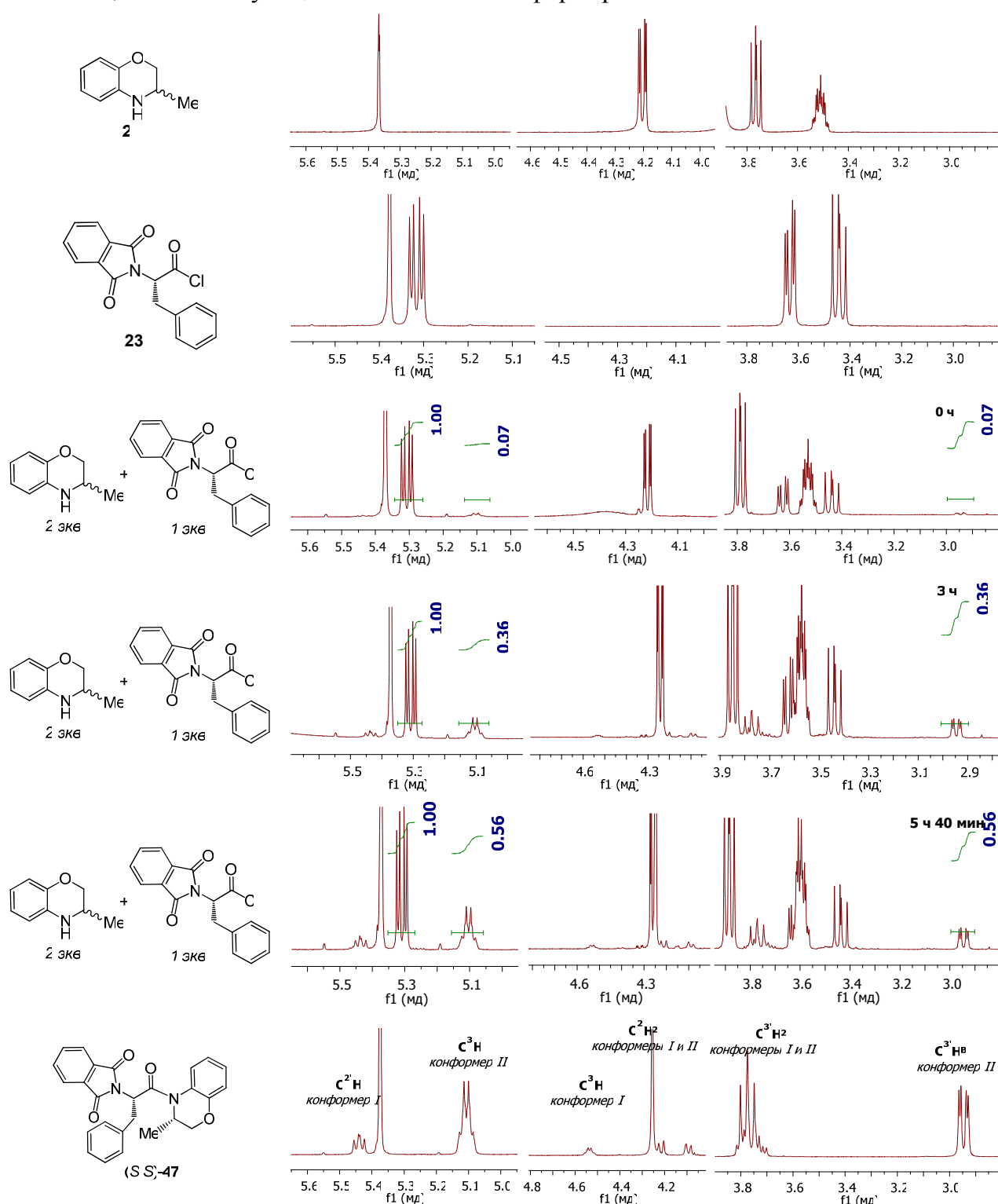


Рис. 3.1. Характерные области спектров ЯМР ^1H амина **2**, хлорангидрида **23**, их смеси и амида (*S,S*)-**47** в CD_2Cl_2 при -50°C .

В случае 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина (**2**) [реакция (1)] при температурах ниже -50°C ацилирования не происходило. При -50°C начиналось образование амида **47**. Например, на рис. 3.1 видно появление и постепенное увеличение интегральных интенсивностей сигналов $\text{C}^3\text{H}_\text{B}$ ацильного фрагмента (δ ,

м.д.: 2,95 дд), C^3H фрагмента бензоксазина (δ , м.д.: 5,11 м) и C^2H ацильного фрагмента амида (*S,S*)-**47** (δ , м.д.: 5,44 дд). В течение первых часов после начала реакции относительное количество минорного диастереомера (*R,S*)-**47** было недостаточным для количественной оценки его содержания. Через 5 ч 40 мин после начала реакции соотношение диастереомеров (*S,S*)-**47**/*(R,S)*-**47** составляло примерно 16:1.

При изучении эквимольной смеси хлорангидрида **23** и *N,N*-диэтиланилина (**82**) в CD_2Cl_2 методом спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C в интервале температур от -60 до $+25$ °C продуктов взаимодействия зафиксировано не было [реакция (2)]. Спектры ЯМР смеси включали полные наборы сигналов соединений **23** и **82** в неизменном виде при соотношении интегральных интенсивностей 1:1.

При взаимодействии *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланилхлорида с более нуклеофильным амином – DMAP (**83**) – в спектре зарегистрированы сигналы ацил-аммониевой соли в виде набора мезомерных структур **84a,b** и **84c,d** [реакция (3)].

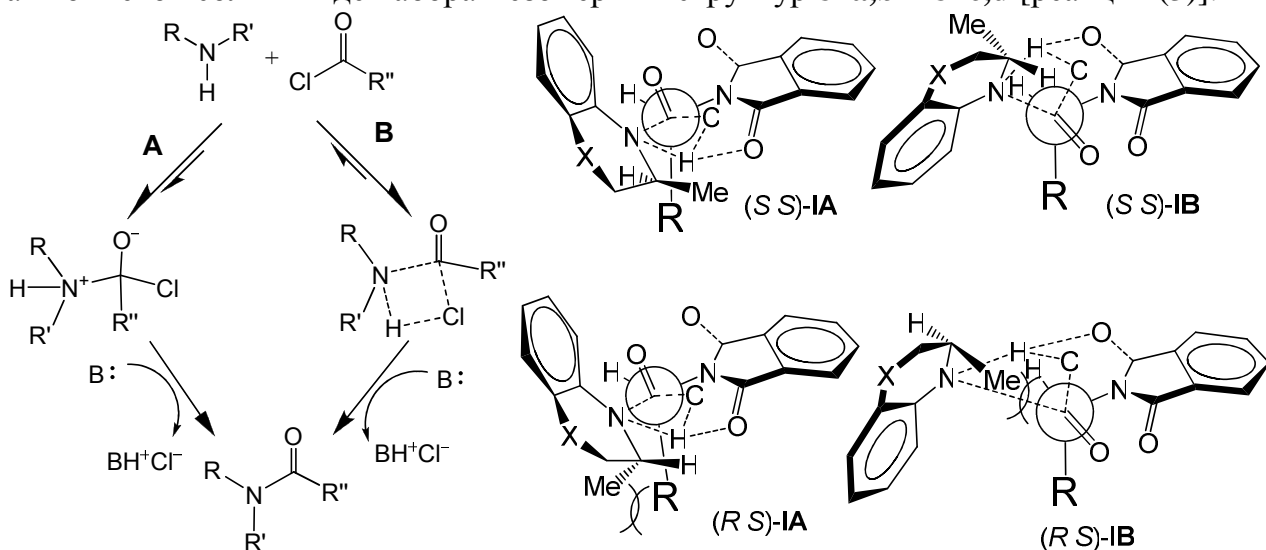


Рис. 3.2. Стадийный (А) и синхронный (В) механизмы ацилирования амина хлорангидридом и предполагаемая структура переходных состояний при ацилировании аминов **1**, **2** хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот (связь C^1-C^2 молекулы хлорангидрида перпендикулярна плоскости рисунка)

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной реализации не ступенчатого механизма нуклеофильного присоединения-отщепления (рис. 3.2, путь А), а синхронного механизма замещения при карбонильном атоме хлорангидрида (рис. 3.2, путь В). Результаты квантово-механических расчётов для пар амин–хлорангидрид (DFT-D/B3LYP/TZVP, COSMO solvation model), проведённые в ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН¹, также подтверждают данное предположение. Для ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами было предсказано образование четырёхчленного переходного состояния, в котором атом азота замещает хлор; при этом группа NH выступает донором, а атом хлора – акцептором атома водорода. Данный механизм предполагает более жёсткое переходное состояние и, соответственно, отличается более строгими конфигурационными и конформационными требованиями к взаимодействующим молекулам амина и ацилирующего агента.

Возможная причина преимущественного ацилирования (*S*)-энантиомеров

¹ Квантово-химические расчёты выполнены д.х.н. Кожевниковым Д.Н.

гетероциклических аминов **1**, **2** хлорангидридами *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот состоит в том, что в процессе синхронного замещения у карбонильного атома углерода в переходном состоянии выгодно образование двунаправленной водородной связи, в которой акцепторами выступают уходящий атом хлора и атом кислорода фталойльной группы (рис. 3.2). В этом случае возможно образование 7-членного циклического переходного состояния с участием фталойльной группы.

Подход молекулы амина, имеющей (*S*)-конфигурацию хирального центра, является более выгодным с пространственной точки зрения (рис. 3.2, (*S,S*)-**IA** и (*S,S*)-**IB**). В случае, когда молекула амина имеет (*R*)-конфигурацию, заместитель при атоме C^2 амина создаёт большие пространственные препятствия.

3.1.3. Кинетическое разделение структурных аналогов аминов **1** и **2**

Изучена возможность использования хлорангидридов *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот **22-30** для КР рацемических 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина (**3**) и 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**4**), фторированных аналогов аминов **1** и **2**. Энантиомеры этих аминов представляют особый интерес в качестве ценных полупродуктов синтеза противобактериальных препаратов левофлоксацина и флумехина.

Ацилирование рацемического амина **3** любым из хлорангидридов **22**, **23**, **25-30** протекало значительно менее стереоселективно, чем ацилирование нефторированного амина **2** (величина *s* не более 4-5). Конверсия рацемата **3** в этих случаях также была ниже, чем конверсия нефторированных аминов **1** или **2**. Значительная стереоселективность ацилирования амина **3** была достигнута при использовании хлорангидрида *N*-фталойл-(*S*)-фенилглицина (**24**) (*s* 8,1-8,6). Однако выделить из продуктов КР преобладающий диастереомер (*S,S*)-**57** в чистом виде не удалось.

Значительные различия в стереохимических результатах ацилирования структурно близких аминов **2** и **3** хлорангидридами *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот **22-30** позволяют предположить различный механизм энантиомерной дискриминации в этих случаях. Известно, что введение атомов фтора в ароматические системы приводит к существенному изменению характера ароматических взаимодействий. Кроме того, атомы фтора могут выступать акцепторами водородных связей. Вероятно, наблюдаемые различия в стереоселективности ацилирования амина **3** и его нефторированного аналога **2** являются следствием электронных, а не пространственных факторов. По-видимому, присутствие атомов фтора, обладающих высокой электроотрицательностью, оказывает влияние на нуклеофильность амина и прочность связи N–H в переходном состоянии.

Для КР рацемического 2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**4**) использовали реагенты **23** и **29**, наиболее стереоселективные в отношении его нефторированного аналога **1**.

Реакция амина **4** с хлорангидридами **23**, **29** протекала менее селективно, чем в случае амина **1**. Наилучшие результаты КР были получены с использованием хлорангидрида **29** в CH_2Cl_2 при $-20\text{ }^{\circ}C$ (*de* (*S,S*)-**65** 74%, *C* = 47%, *s* 13) (табл. 3.4). Диастереомеры амида **65** не удалось разделить перекристаллизацией; диастереомерно чистые (*S,S*)-**65** и (*R,S*)-**65** были выделены хроматографически. Более удобным с препаративной точки зрения является разделяющий агент **23**. КР амина **4** с использованием хлорангидрида **23** в CH_2Cl_2 при $-20\text{ }^{\circ}C$ приводило к смеси диастереомеров **64**

(*de* (*S,S*)-**64** 63,7%; *s* 7,2) (табл. 3.4), из которой в результате единственной перекристаллизации получали диастереомерно чистый (*S,S*)-**64** с выходом 56%, считая на **23**.

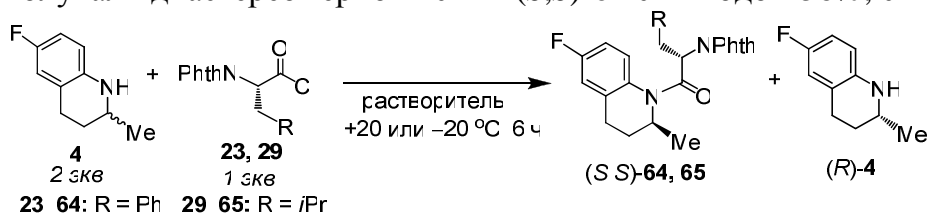
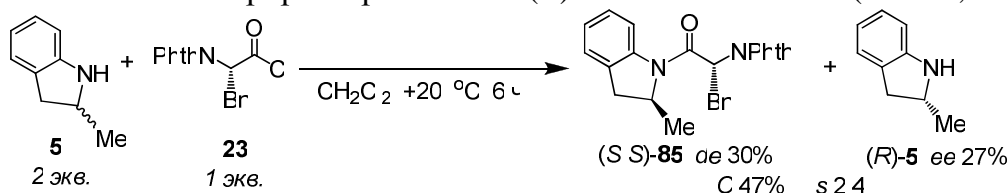


Таблица 3.4. Результаты КР амина **4** при ацилировании хлорангидридами **23** и **29**

№	Разделяющий агент	Растворитель	Температура, °C	(<i>S,S</i>)-Амид (<i>de</i> , %)	(<i>R</i>)-Амин (<i>ee</i> , %)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	23 (R = Bn)	CH ₂ Cl ₂	+20	51,3	49,9	49	5,2
2	23 (R = Bn)	CH ₂ Cl ₂	-20	63,7	49,0	44	7,2
3	23 (R = Bn)	MeCN	+20	46,7	41,8	47	4,1
4	29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)	CH ₂ Cl ₂	+20	64,6	63,0	49	8,9
5	29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)	CH ₂ Cl ₂	-20	73,7	64,4	47	13
6	29 (R = CH ₂ <i>i</i> Pr)	MeCN	+20	53,2	43,4	45	4,9

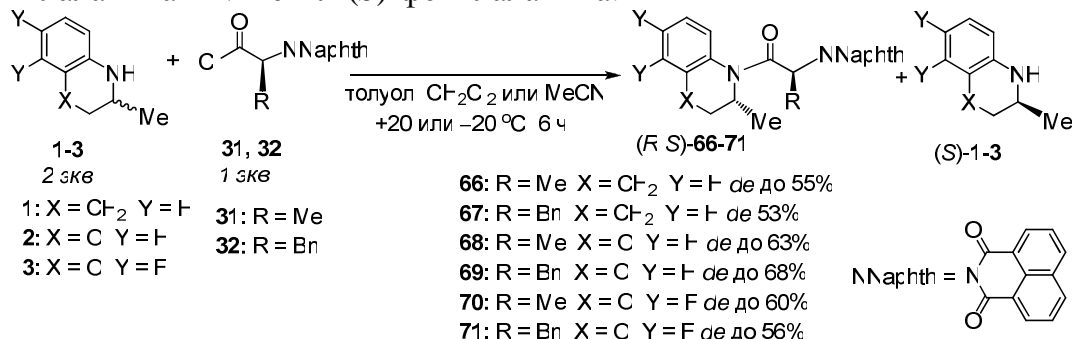
КР рацемического 2-метилиндолина (**5**) при ацилировании хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**23**) в CH₂Cl₂ при +20 °C приводило к амиду (*S,S*)-**85** (*de* 30,1%), а величина *ee* непрореагировавшего (*R*)-**5** составляла 27% (*C* 47%, *s* 2,4).



Ацилирование рацемических *N*-бут-2-иланилина (**6**) и 2-метилпиперидина (**7**) хлорангидридами **23** и **29** в условиях КР было нестереоизбирательным (*de* амидов не более 10%, отнесения конфигурации не проводили).

3.2. Влияние строения *N*-защитной группы ацилирующего агента на стереоселективность кинетического разделения гетероциклических аминов

С целью изучения влияния строения *N*-защитной группы на стереоселективность ацилирования аминов **1-3** мы использовали производные (*S*)-аланина, (*S*)-фенилаланина и *N*-метил-(*S*)-фенилаланина.



Наиболее близким аналогом фталоильной группы является нафтооильная защита. Хлорангидриды *N*-нафтооил-(*S*)-аланина (**31**) и *N*-нафтооил-(*S*)-фенилаланина (**32**) исследовали в сравнении с хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот **22** и **23**.

Таблица 3.5. Результаты КР аминов **1-3** при ацилировании хлорангидридами **31** и **32**

№	Амин	Разделяющий агент	T, °C	Растворитель	(R,S)-амид (de, %)	(S)-амин (ee, %)	C, %	s
1	1	31 (R = Me)	+20	CH ₂ Cl ₂	39,8	29,1	42	3,0
2				MeCN	54,5	44,5	45	5,2
3		32 (R = Bn)	-20	CH ₂ Cl ₂	53,1	26,8	34	4,2
4		31 (R = Me)		CH ₂ Cl ₂	48,0	37,2	44	4,0
5	2	31 (R = Me)	+20	Толуол	20,7	12,4	37	1,7
6				CH ₂ Cl ₂	53,3	35,9	40	4,6
7				MeCN	62,6	38,2	38	6,3
8		32 (R = Bn)		Толуол	22,0	11,6	35	1,7
9				CH ₂ Cl ₂	62,8	36,3	37	6,2
10				MeCN	64,1	33,7	35	6,3
11		32 (R = Bn)	-20	CH ₂ Cl ₂	68,0	39,4	37	7,7
12	3	31 (R = Me)	+20	Толуол	40,9	19,4	32	2,9
13				CH ₂ Cl ₂	41,6	34,5	45	3,3
14				MeCN	60,3	36,2	38	5,7
15		32 (R = Bn)		Толуол	48,3	22,5	32	3,5
16				CH ₂ Cl ₂	51,6	30,2	37	4,2
17				MeCN	55,7	32,5	37	4,8
18		31 (R = Me)	-20	Толуол	55,3	15,6	22	4,0
19				CH ₂ Cl ₂	56,7	34,1	38	5,0
20				MeCN	60,1	40,3	40	5,9

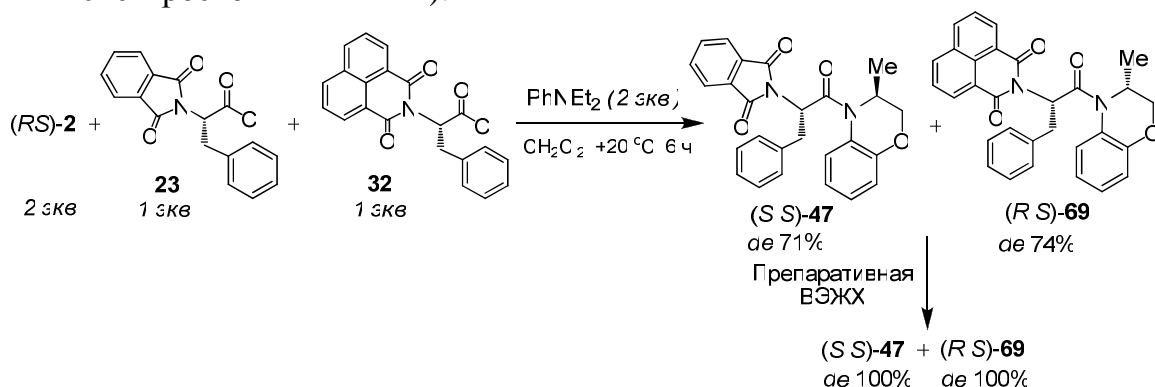
Установлено, что при реакции хлорангидридов *N*-нафтоил-(*S*)-аминокислот **31** и **32** с любым из аминов **1-3** в любом растворителе происходит преимущественное образование (*R,S*)-диастереомеров амидов (табл. 3.5), а в реакционной массе преобладают (*S*)-энантиомеры аминов, тогда как при КР аминов **1-3** под действием хлорангидридов *N*-фтоил-(*S*)-аминокислот **22** и **23** во всех случаях преимущественно образовывались (*S,S*)-диастереомеры амидов и в реакционной массе преобладали (*R*)-энантиомеры аминов.

Полученные результаты свидетельствуют о различиях в механизме стереоселективного ацилирования аминов **1-3** хлорангидридами *N*-фтоил- и *N*-нафтоил-аминокислот. Обращение стереоселективности при замене фтоильной группы ацилирующего агента на нафтоильную иллюстрирует то, как небольшие изменения в структуре реагентов могут оказывать влияние на стереохимический результат реакции. Вероятно, различия в энергиях соответствующих переходных состояний обусловлены различным объёмом и электронными свойствами фталимидного и нафталимидного фрагментов.

Наблюдаемое обращение стереоселективности вызвано только изменением *N*-защитной группы, в то время как конфигурация хирального центра реагента оставалась неизменной.

Близость значений *de* амидов (*S,S*)-**47** и (*R,S*)-**69** и величин *s* для КР амина **2** при ацилировании реагентами **23** и **32** в CH₂Cl₂ при +20 °C позволила осуществить параллельное КР. Реакция амина **2** с эквивалентным количеством эквимольной смеси хлорангидридов **23** и **32** в присутствии *N,N*-диэтиланилина в качестве акцептора HCl приводила к образованию смеси 2 пар диастереомеров **47** и **69** в

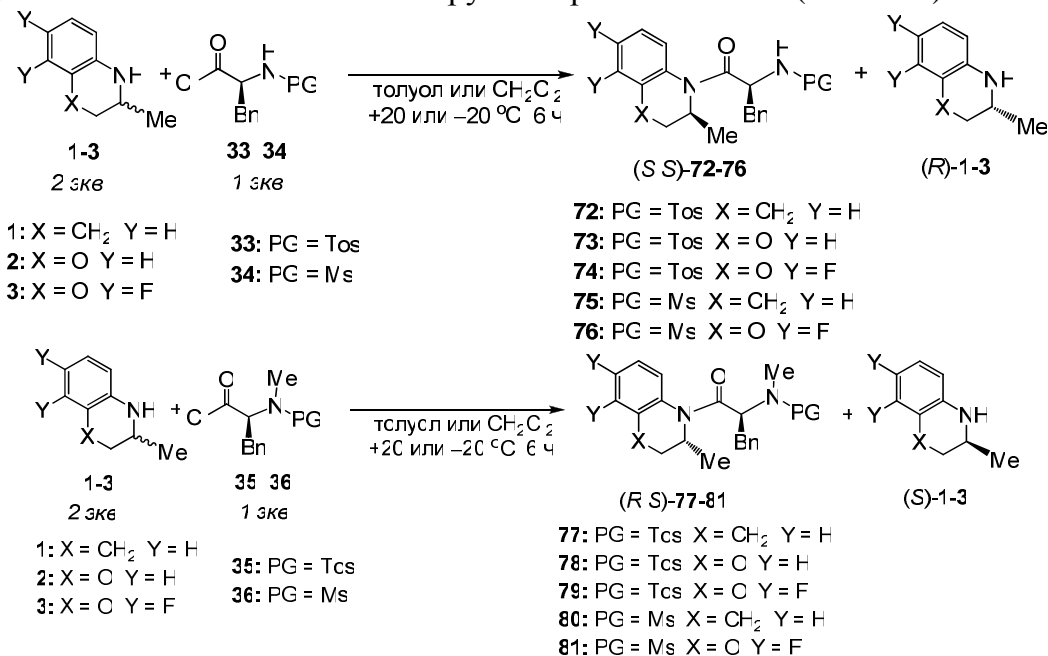
соотношении $(S,S)-(R,S)$ 85,5:14,5 и $(R,S)-(S,S)$ 87,0:13,0, соответственно (по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР ^1H).



Методом препаративной ВЭЖХ на силикагеле удалось выделить чистую смесь преобладающих амидов (*S,S*)-**47** и (*R,S*)-**69**. Таким образом, впервые показана принципиальная возможность параллельного КР в ходе ацилирования не *квази*-энантиомерными реагентами, а разделяющими агентами, полученными на основе одного хирального предшественника.

Для иллюстрации влияния защитной группы на результаты КР аминов **1-3** в качестве разделяющих агентов исследованы *N*-тозилные и *N*-мезильные производные (*S*)-фенилаланина и *N*-метил-(*S*)-фенилаланина.

КР аминов **1-3** при ацилировании хлорангидридами **33-36** исследовали в толуоле и CH_2Cl_2 при +20 и -20 °С. Установлено, что во всех случаях реакция протекает стереоселективно, причём селективность зависит как от строения защитной группы, так и от наличия метильной группы при атоме азота (табл. 3.6).



Хлорангидрид *N*-мезил-(*S*)-фенилаланина (**34**) проявляет несколько бóльшую стереоселективность в отношении (*S*)-энантиомеров гетероциклических аминов **1** и **3**, чем хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-фенилаланина (**33**) (табл. 3.6). В случае использования *N*-метилированных производных **35** и **36** для КР аминов **1** и **3** в толуоле происходило преимущественное ацилирование (*R*)-энантиомеров аминов, причём селективность ацилирования хлорангидридом **35** была выше, чем в случае реагента **36**. Понижение температуры, как правило, приводит к увеличению эффективности КР. Так,

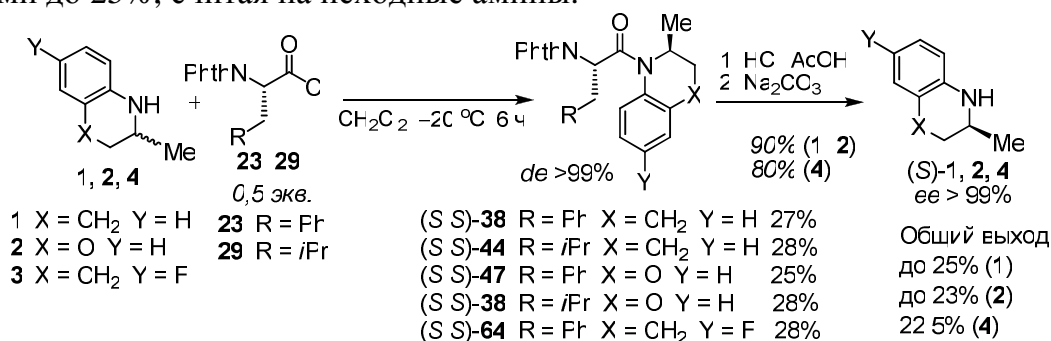
ацилирование амина **3** хлорангидридом **35** в толуоле при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ протекало более селективно ($s\ 15,0$), чем при $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($s\ 9,0$).

Таблица 3.6. Результаты КР аминов **1-3** при ацилировании хлорангидридами **33-36**

№	Амин	Разделяющий агент	T, °C	Растворитель	Амид, <i>de</i> , % (конфигурация)	Амин, <i>ee</i> , % (конфигурация)	C, %	<i>s</i>
1	1	33 (R = H; PG = Tos)	+20	Толуол	24,2 (<i>S,S</i>)	19,5 (<i>R</i>)	45	2,0
2				CH ₂ Cl ₂	23,7 (<i>S,S</i>)	20,0 (<i>R</i>)	46	1,9
3		34 (R = H; PG = Ms)		Толуол	46,5 (<i>S,S</i>)	36,5 (<i>R</i>)	44	3,8
4				CH ₂ Cl ₂	41,3 (<i>S,S</i>)	37,9 (<i>R</i>)	48	3,4
5		35 (R = Me; PG = Tos)		Толуол	37,0 (<i>R,S</i>)	25,5 (<i>S</i>)	41	2,8
6		36(R = Me; PG = Ms)		CH ₂ Cl ₂	56,0 (<i>S,S</i>)	29,1 (<i>R</i>)	35	4,4
7	2	33 (R = H; PG = Tos)	+20	Толуол	42,3 (<i>S,S</i>)	38,2 (<i>R</i>)	47	3,6
8				CH ₂ Cl ₂	31,0 (<i>S,S</i>)	27,8 (<i>R</i>)	47	2,5
9		35 (R = Me; PG = Tos)	+20	Толуол	59,4 (<i>R,S</i>)	47,4 (<i>S</i>)	44	6,2
10				CH ₂ Cl ₂	9,3 (<i>R,S</i>)	7,9 (<i>S</i>)	46	1,3
11			−20	Толуол	69,8 (<i>R,S</i>)	35,0 (<i>S</i>)	33	7,9
12	3	33 (R = H; PG = Tos)	+20	Толуол	23,9 (<i>S,S</i>)	18,2 (<i>R</i>)	43	1,9
13				CH ₂ Cl ₂	18,2 (<i>S,S</i>)	14,7 (<i>R</i>)	47	1,7
14		34 (R = H; PG = Ms)		Толуол	33,8 (<i>S,S</i>)	27,5 (<i>R</i>)	45	2,6
15				CH ₂ Cl ₂	32,9 (<i>S,S</i>)	26,8 (<i>R</i>)	45	2,5
16		35 (R = Me; PG = Tos)	+20	Толуол	73,3 (<i>R,S</i>)	34,1 (<i>S</i>)	32	9,0
17				CH ₂ Cl ₂	40,8 (<i>R,S</i>)	29,6 (<i>S</i>)	42	3,1
18			−20	Толуол	84,0 (<i>R,S</i>)	10,2 (<i>S</i>)	11	15,0
19		36 (R = Me; PG = Ms)	+20	Толуол	47,7 (<i>R,S</i>)	32,9 (<i>S</i>)	42	3,7
20				CH ₂ Cl ₂	27,6 (<i>R,S</i>)	21,3 (<i>S</i>)	44	2,1

Глава 4. Разработка препаративных методов получения энантиомеров гетероциклических аминов на основе кинетического разделения

На основании результатов изучения КР с использованием хлорангидридов *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот нами разработан препаративный метод получения аминов (*S*)-**1**, (*S*)-**2** и (*S*)-**4**. Ацилирование хлорангидридами **23** или **29** проводили при мольном соотношении амин–ацилирующий агент 2:1 в CH_2Cl_2 при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 6 ч. Единственная перекристаллизация диастереомерно обогащённых амидов **38**, **44**, **47**, **53** или **64** из смеси гексан–этилацетат приводила к индивидуальным (*S,S*)-амидам с выходами до 25%, считая на исходные амины.



Нами обнаружено, что гидролиз амида (*S,S*)-**38** ($de > 99\%$) в смеси HCl–AcOH при $110-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ сопровождается частичной рацемизацией амина (*S*)-**1** ($ee\ 94\%$ по данным ВЭЖХ на ХНФ). Гидролиз амидов (*S,S*)-**38**, (*S,S*)-**44**, (*S,S*)-**47**, (*S,S*)-**53** и (*S,S*)-

64 при более низкой температуре, 100-105 °С, позволяет получать (*S*)-энантиомеры аминов **1**, **2** и **4** без рацемизации (*ee* >99%) и с высоким выходом.

Среди изученных гетероциклических аминов наибольший практический интерес представляет (*S*)-энантиомер 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина [(*S*)-**3**], являющийся ключевым полупродуктом в синтезе противобактериального препарата левофлоксацин. Однако ни один из разделяющих агентов **22-30** не был пригодным для его препаративного получения. В то же время известно, что хлорангидрид (*S*)-(6-метоксинафт-2-ил)пропионовой кислоты [(*S*)-напроксена] (**86**) является эффективным реагентом для КР амина **3**. Ранее было установлено, что наилучшими условиями для КР амина **3** является проведение ацилирования в бензоле при +20 °С, в этом случае *de* образующегося (*S,S*)-амида **87** составлял 87%. С целью разработки оригинального метода промышленного производства субстанции препарата левофлоксацина нами проведена оптимизация процесса получения амина (*S*)-**3**.

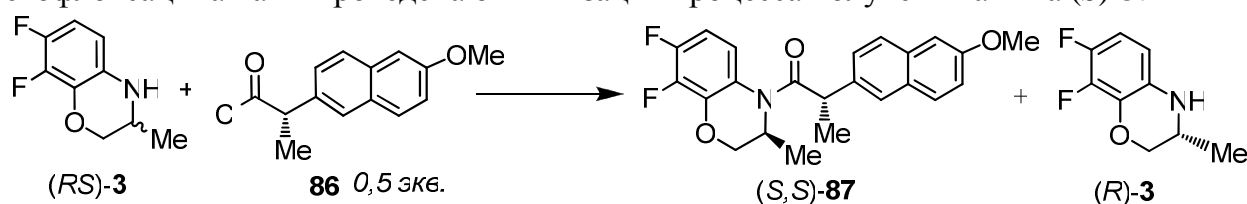


Таблица 4.1. Результаты кинетического разделения амина **3** при ацилировании хлорангидридом (*S*)-напроксена **86** (загрузка амина 30-40 мг)

№	Растворитель	Температура, °С	Начальная концентрация амина, моль/л	(<i>S,S</i>)- 87 (<i>de</i> , %)	(<i>R</i>)- 3 (<i>ee</i> , %)	<i>C</i> , %	<i>s</i>
1	Толуол	-20	0,1	92,3	59,7	39	45
2	Толуол	0	0,1	83,5	63,1	43	21
3	Толуол	0	0,5	78,3	71,2	48	16
4	Толуол	+20	0,1	85,3	74,4	47	28
5	Толуол	+20	0,5	83,5	77,7	48	26
6	Бензол	+20	0,1	87,4	66,2	43	30
7	CH ₂ Cl ₂	+20	0,1	80,7	72,5	47	20
8	CH ₂ Cl ₂	-20	0,1	83,9	68,3	45	25
9	CH ₂ Cl ₂	0	0,5	80,7	80,6	50	23
10	CH ₂ Cl ₂	-20	0,5	82,8	78,4	49	24
11	MeCN	+20	0,1	67,2	63,2	48	9,1
12	MeCN	-20	0,1	67,3	54,5	45	8,8

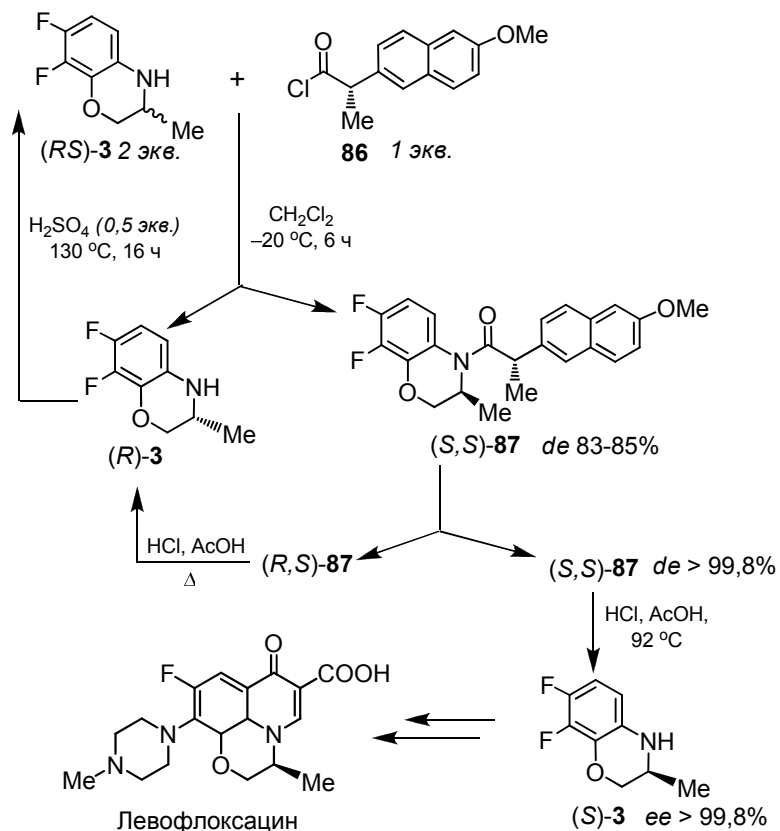
Для определения оптимальных условий ацилирования мы изучили влияние различных факторов (растворитель, температура, концентрация реагентов, время реакции) на результаты КР (табл. 4.1).¹ Из представленных данных видно, что наилучшие стереохимические результаты КР наблюдаются при проведении реакции в толуоле при -20 °С (*de* (*S,S*)-**87** 92,3%; *s* 45).

Однако при масштабировании процесса в толуоле (загрузки более 1 г) наблюдалось значительное снижение диастереомерной чистоты продукта

¹ Совместно с аспирантом Чулаковым Е.Н.

ацилирования. Это можно объяснить тем фактом, что образующийся в ходе ацилирования гидрохлорид рацемата амина **3** плохо растворим в толуоле и частично выпадает в осадок, в результате чего (*S*)-энантиомер амина **3** выводится из реакции.

Нами найдены условия проведения КР рацемического амина с загрузками от 40 г до 1 кг: CH₂Cl₂, –20 °С. При этом целевой амид (*S,S*)-**87** образуется с *de* 83-85%, конверсия 49% (*s* 21). Перекристаллизация амида (*S,S*)-**87** (*de* 83-85%) приводила к диастереомерно чистому (*S,S*)-**87** (*de* > 99,9%) с выходом 73-80%, считая на исходный хлорангидрид. Гидролиз амида (*S,S*)-**87** при нагревании в смеси HCl–AcOH (92-96 °С, 10 ч) давал амин (*S*)-**3** с высокой оптической чистотой (*ee* > 99,8%) и выходом 86-93%.

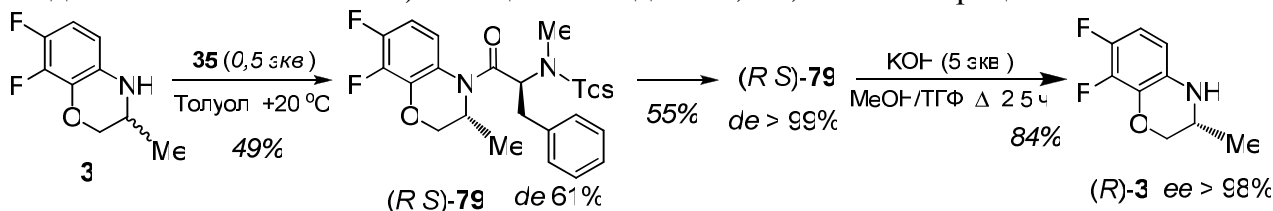


Для повышения эффективности разработанного метода предложен способ регенерации фракций, содержащих (*R*)-амин **3**, заключающийся в рацемизации хирального «балласта» и возвращении рацемического 2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина в схему синтеза. Нагревание скалемического **3** до 130 °С в присутствии 0,5 экв. H₂SO₄ в течение 16 ч приводило к полной рацемизации. Исходя из амина (*R*)-**3** (*ee* 78%) рацемат **3** получали с выходом 89%, считая на исходный скалемический **3**. Разработанный нами метод утилизации хирального «балласта» привёл к увеличению общего выхода энантиомерно чистого (*S*)-**3** до 55-60%, считая на рацемат.

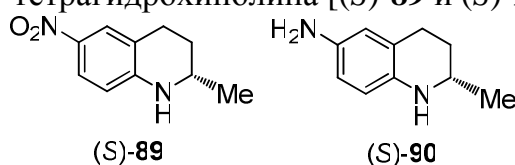
Химический процесс получения энантиомерно чистого амина (*S*)-**3** положен в основу опытно-промышленного регламента.

Амин (*S*)-**3** в кристаллической форме был получен и охарактеризован нами впервые. Проведено сравнительное кристаллографическое изучение рацемической и энантиомерно чистой форм соединения **3**. Установлено, что укладка рацемата характеризуется более тесным взаимодействием полярных групп NH \cdots O молекул, в то время как укладка (*S*)-формы – укороченными межмолекулярными контактами.

Нами разработан метод получения (*R*)-энантиомера амина **3** из рацемата в результате КР *rac*-**3** с использованием хлорангидрида *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина (**35**). После ацилирования амина **3** 0,5 экв. хлорангидрида **35** в толуоле и перекристаллизации продукта реакции (*R,S*)-амид **79** выделяли с выходом 54% и *de* >99% (по данным ВЭЖХ). Щелочной гидролиз амида (*R,S*)-**79** давал (*R*)-**3** (*ee* >98%, по данным ВЭЖХ на ХНФ) с общим выходом 22,7%, считая на рацемат.

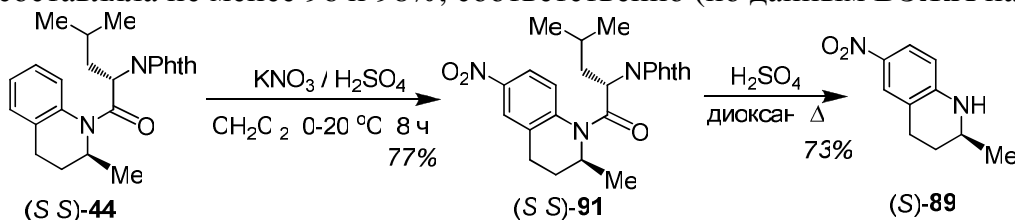


КР с помощью хлорангидрида *N*-фталоил-(*S*)-лейцина (**29**) положено в основу оригинального метода получения (*S*)-энантиомеров 6-нитро- и 6-амино-замещённых производных 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина [(*S*)-**89** и (*S*)-**90**].

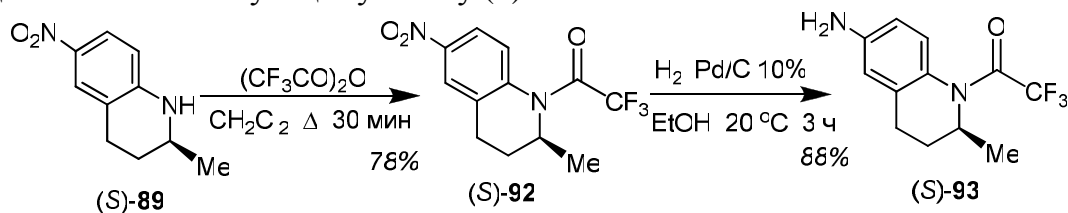


Нитрование амида *N*-фталоил-(*S*)-лейцина (*S,S*)-**44** эквимольной смесью KNO_3 и H_2SO_4 в CH_2Cl_2 протекало региоселективно и приводило к амиду (*S,S*)-**91** (выход 77% после колоночной флеш-хроматографии), гидролиз которого при кипячении в 2 н. H_2SO_4 в диоксане давал (*S*)-энантиомер 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина [(*S*)-**89**] (общий выход 56%, считая на амид (*S,S*)-**91**).

Нитрование смеси диастереомеров **44** приводило к смеси амидов **91**, из которой диастереомер (*R,S*)-**91** был выделен хроматографически. Гидролиз амида (*R,S*)-**91** (H_2SO_4 в диоксане) приводил к амину (*R*)-**89**. Оптическая чистота энантиомеров (*S*)-**89** и (*R*)-**89** составляла не менее 96 и 98%, соответственно (по данным ВЭЖХ на ХНФ).



Для получения производных (*S*)-6-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина нами предложен метод, предусматривающий введение трифторацетильной защитной группы. Трифторацетилирование соединения (*S*)-**89** по стандартной методике приводило к амиду (*S*)-**92**. Восстановление амида (*S*)-**92** H_2 в присутствии Pd/C гладко приводило к соответствующему амину (*S*)-**93**.



Получение энантиомеров amino- и нитро-замещённых производных 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина показывает, что синтетический потенциал КР в результате ацилирования может быть существенно расширен в случае удачного выбора хирального ацилирующего агента.

ВЫВОДЫ

1. Исследовано кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов под действием хлорангидридов разнообразных по строению *N*-защищенных (*S*)-аминокислот. Среди изученных соединений выявлены эффективные разделяющие агенты. Показано влияние пространственных и электронных факторов на стереоселективность ацилирования.

2. На примере кинетического разделения хлорангидридами *N*-фталойл и *N*-нафталойл, *N*-тозил и *N*-мезил-(*S*)-аминокислот установлено, что природа защитной группы оказывает существенное влияние на результаты кинетического разделения; впервые показана принципиальная возможность параллельного кинетического разделения в ходе ацилирования двумя реагентами, полученными на основе одного хирального предшественника.

3. На основе сравнения результатов кинетического разделения рацемических 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина и их структурных, в том числе фторированных, аналогов показано, что строение разделяемых аминов также оказывает значительное влияние на эффективность кинетического разделения.

4. Результаты изучения реакции ацилирования методом спектроскопии ЯМР при низкой температуре и квантово-химические расчёты (DFT-D/B3LYP/TZVP) свидетельствуют об одностадийном механизме ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-фталойл аминокислот.

5. На основе кинетического разделения и последующих трансформаций разработаны оригинальные методы получения энантиомерно чистых аминов: (*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, (*S*)-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]-бензоксазина, (*R*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина, (*S*)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, а также 6-нитро и 6-амино производных 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

6. Разработан эффективный способ получения (*S*)-2,3-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина высокой степени оптической чистоты, который положен в основу опытно-промышленного регламента получения субстанции препарата левофлоксацина.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Krasnov V.P., Gruzdev D.A., Levit G.L. Nonenzymatic acylative kinetic resolution of racemic amines and related compounds (Обзор) // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – P. 1471-1493.
2. Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Grishakov A.N., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Charushin V.N. Acylative kinetic resolution of racemic amines with *N*-phthaloyl-(*S*)-amino acyl chlorides // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – V. 21. – P. 936-942.
3. Levit G.L., Gruzdev D.A., Krasnov V.P., Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Charushin V.N. Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines with *N*-phthaloyl-(*S*)-phenylalanine derivatives // Tetrahedron: Asymmetry. – 2011. – V. 22. – P. 185-189.
4. Слепухин П.А., Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П.

- Исследование структуры рацемата и (*S*)-энантиомера 7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина // Изв. АН, сер. химическая. – 2011. – С. 932-936.
5. Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Садретдинова Л.Ш., Ильичёва Е.А., Матвеева Т.В., Краснов В.П. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования хлорангидридами *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот // В кн.: Актуальные проблемы органического синтеза и анализа. – Екатеринбург: УрО РАН, 2010. – С. 53-63.
 6. Патент РФ № 2434004. МПК С 07 D 265/36. Способ получения (*S*)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4*H*-[1,4]бензоксазина / Краснов В.П., Левит Г.Л., Груздев Д.А., Матвеева Т.В., Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н. – № 2010141933/04; заявл. 14.10.2010; опубл. 20.11.2011, бюл. № 32. – 18 с.
 7. Gruzdev D.A., Levit G.L., Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Matveeva T.V., Il'ichova E.A., Krasnov V.P. Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines using amino acids derivatives // 5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists InterYCOS-2009 "Universities contribution in the organic chemistry progress". Abstracts. – St. Petersburg, 2009. – P. 45-46.
 8. Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Матвеева Т.В., Ильичёва Е.А., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П. Использование *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот в качестве хиральных ацилирующих агентов для кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов // XII Молодежная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. – Суздаль, 2009. – С. 57-60.
 9. Груздев Д.А., Левит Г.Л., Чулаков Е.Н., Ильичёва Е.А., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов при ацилировании производными *N*-фталойл-(*S*)-фенилаланина // International symposium on Advanced Sciences in Organic Chemistry (ASOC-2010, Crimea). Abstracts. – Miskhor, Crimea. – P. 45 (У-16).
 10. Чулаков Е.Н., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Садретдинова Л.Ш., Тумашов А.А., Краснов В.П. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридами 2-фенилпропионовых кислот // XIII Молодежная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. – Новосибирск, 2010. – С. 76.
 11. Краснов В.П., Левит Г.Л., Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования производными хиральных кислот // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Вторая международная научная конференция. Сборник тезисов. – Железноводск, 2011. – С. 41.
 12. Груздев Д.А., Левит Г.Л., Чулаков Е.Н., Садретдинова Л.Ш., Слепухин П.А., Краснов В.П. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридами *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот с алкильной боковой цепью // XIV Молодежная школа-конференция по органической химии. Материалы. – Екатеринбург, 2011. – С. 78-81.
 13. Krasnov V.P., Levit G.L., Kozhevnikov D.N., Kodess M.I., Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Charushin V.N. Acylative kinetic resolution of racemic amines with profens and amino acids derivatives // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan, 2011. – P. 85.

14. Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P. Acylation of heterocyclic amines with *N*-protected amino acyl chlorides: the inversion of stereoselectivity as an effect of the alteration of the protective group // International Congress on Organic Chemistry. Book of Abstracts. – Kazan, 2011. – P. 89.