



В. П. КРАСНОВ  
Д. А. ГРУЗДЕВ  
Г. Л. ЛЕВИТ

# КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ



В РЕЗУЛЬТАТЕ АЦИЛИРОВАНИЯ

**В. П. Краснов**

**Д. А. Груздев**

**Г. Л. Левит**

**КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ  
РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ  
В РЕЗУЛЬТАТЕ АЦИЛИРОВАНИЯ**



Екатеринбург  
2017



УДК 544.12:66.095.11  
ББК 24.23  
К78

**Краснов, В. П.**

К78 Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования / В. П. Краснов, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2017. – 228 с.

ISBN 978-5-7996-2115-5

Монография посвящена кинетическому разделению рацемических аминов в результате ацилирования. Даются анализ и обобщение результатов изучения процессов кинетического разделения рацематов аминов при ацилировании в присутствии ферментов, выделенных из природных источников, синтетических катализаторов переноса ацильной группы, хиральных ацилирующих агентов. Показаны возможности применения метода для получения широкого круга энантиомерно чистых аминов – ключевых полупродуктов синтеза лекарственных веществ, хиральных катализаторов, реагентов для дериватизации и разделения оптических изомеров.

Книга ориентирована на специалистов, работающих в области органической, биологической и фармацевтической химии, занимающихся синтезом и изучением оптически чистых органических соединений, преподавателей вузов, аспирантов и студентов.

Издание осуществлено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17–13–00137д), не подлежит продаже.

УДК 544.12:66.095.11  
ББК 24.23

ISBN 978-5-7996-2115-5

© Уральский федеральный университет, 2017

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка методов получения энантиомерно чистых соединений является одним из приоритетных направлений современной органической химии. Важность этой проблемы обусловлена, в первую очередь, исключительной ролью, которую играют оптически чистые соединения в процессе создания и использования новых лекарственных препаратов, современных средств защиты растений, поскольку энантиомеры хиральных биологически активных соединений проявляют разную, порой противоположную, активность. Исключительно важным является также то, что разработка оригинальных методов синтеза стереоизомеров хиральных соединений способствует развитию новейших методов тонкого органического синтеза и более глубокому пониманию особенностей механизмов химических и биохимических реакций.

Энантиомерно чистые вещества могут быть получены путем химической трансформации природных соединений, методами асимметрического синтеза или путем разделения рацематов. Причем, методы разделения рацематов, особенно методы, основанные на использовании ферментов, применяются в промышленности значительно чаще других.

Кинетическое разделение (расщепление) рацематов является одним из важнейших современных подходов к получению оптически чистых веществ из рацематов. Этот метод основан на различии в скоростях превращений энантиомеров под действием хиральных нерацемических разделяющих агентов. И хотя этот метод был использован еще Луи Пастером, мощное развитие он получил лишь в последние годы. Кинетическое разделение рацематов широко используется для получения энантиомерно чистых аминов, которые являются ценными предшественниками и структурными фрагментами биологически активных соединений и лекарственных веществ, хиральных катализаторов, используются в качестве разделяющих и дериватизирующих агентов в органическом синтезе.

Настоящая книга посвящена кинетическому разделению рацемических аминов в результате ацилирования. Эти процессы проводят в присутствии хиральных катализаторов (ферментов или синтетических катализаторов переноса ацильной группы) либо под действием энантиоселективных или диастереоселективных ацилирующих агентов. В последние два десятилетия накоплен огромный опыт исследования этих реакций, выявлены некоторые закономерности их протекания, найдены оригинальные приемы и методы реализации в промышленном масштабе. Вместе с тем, одной из проблем, ограничивающих использование метода кинетического разделения, является невозможность предсказать стереохимический результат процесса,

основываясь на структуре амина и разделяющего агента. Мы полагали, что обобщение и анализ имеющегося материала позволят в полном объеме оценить достигнутые в этом направлении результаты и будут полезными как для специалистов, работающих в области синтеза и анализа энантиомерно чистых соединений, физиологически активных веществ, так и широкого круга химиков-органиков, биохимиков и специалистов смежных областей.



## ГЛАВА 1

### Оптическое кинетическое разделение.

#### Основные принципы

Оптическое кинетическое разделение (КР) рацемических соединений – это химический процесс, в котором под действием хирального нерацемического агента (реагента, катализатора, растворителя и др.) один из энантиомеров образует продукт быстрее, чем другой [1, 2]. Принципы метода КР, его разновидности, методы расчета основных параметров процессов подробно описаны в классических работах Анри Кагана [1, 3]. В настоящей главе приведены краткие сведения о методе КР, необходимые для лучшего понимания представленной информации.

Суть метода заключается в том, что под действием хирального нерацемического агента один из энантиомеров рацемата реагирует быстрее, чем другой (схема 1–1) [1, 3–6]:

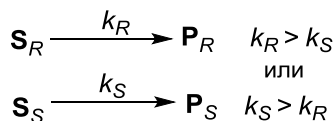


Схема 1–1

$\text{S}_R$  и  $\text{S}_S$  – (R)- и (S)-энантиомеры субстрата;  $\text{P}_R$  и  $\text{P}_S$  – продукты, образующиеся из (R)- и (S)-энантиомеров субстрата соответственно;  
 $k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции (R)- и (S)-энантиомеров субстрата соответственно

Эффективность КР определяется отношением констант скорости двух независимых реакций быстро и медленно реагирующих энантиомеров, называемым фактором селективности,  $s = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$  [1, 5]. Кроме того, для оценки эффективности процесса КР часто используют величины энантиомерного избытка (*ee*) и/или диастереомерного избытка (*de*) продуктов реакции и исходных веществ. Величину *ee* рассчитывают, исходя из относительного содержания энантиомеров в смеси:  $ee = ([R] - [S]) / ([R] + [S])$  (в случае, если в смеси преобладает (R)-энантиомер), где  $[R]$  и  $[S]$  – содержание (R)-энантиомера и (S)-энантиомера в смеси соответственно. Аналогичным образом вычисляют значение *de*:  $de = ([R,S] - [S,S]) / ([R,S] + [S,S])$  (в случае преобладания (R,S)-диастереомера в смеси), где  $[R,S]$  и  $[S,S]$  – содержание (R,S)-диастереомера и (S,S)-диастереомера соответственно.

Величина фактора селективности  $s$  может быть рассчитана по формуле [1, 6]

$$s = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee_s)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee_s)]},$$

где  $C$  – степень превращения исходного рацемата (конверсия);  $ee_s$  – энантиомерный избыток непрореагировавшего субстрата; или в случае, если продукт реакции хирален, – по формуле

$$s = \frac{\ln[1 - C(1 + ee_p)]}{\ln[1 - C(1 - ee_p)]},$$

где  $ee_p$  – энантиомерный избыток продукта реакции.

Данное выражение применимо для реакций, отвечающих следующим требованиям: а) реакция должна иметь псевдопервый порядок по субстрату (и любой порядок по хиральному реагенту или катализатору); б) механизм реакции не должен изменяться со временем (продукты реакции не должны катализировать или ингибировать процесс) [3].

Следует отметить, что хотя порядок реакции не всегда известен и может отличаться от первого в силу разных причин, указанные соотношения используют для расчета величины  $s$  для сравнительной оценки однотипных реакций.

Конверсия ( $C$ ) в произвольный момент времени может быть рассчитана по формуле

$$C = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p}.$$

Идеальная ситуация складывается, когда в реакцию вступает только один из стереоизомеров, например,  $S_R$  ( $k_R \gg k_S$ ) (схема 1–1). Тогда при  $C = 50\%$  будет получена смесь, содержащая  $50\%$   $P_R$  и  $50\%$   $S_S$ . Такую смесь можно разделить и получить ( $S$ )-энантиомер субстрата и в ряде случаев – ( $R$ )-энантиомер после дополнительных превращений продукта  $P_R$ .

Если рацемический субстрат и хиральный реагент взяты в эквимольных количествах, то через какое-то время оба энантиомера рацемата превратятся в продукты, и не будет осуществлено разделение. Поэтому важно остановить реакцию до полного превращения рацемата, что достигается подбором мольного соотношения субстрат–реагент или сокращением времени реакции до оптимального [1, 6].

В целом метод КР имеет ряд ограничений: теоретический выход каждого из энантиомеров не может превысить  $50\%$ ; в большинстве случаев только один стереоизомер необходим, а другой («хиральный балласт») мало или совсем не используется; во многих случаях при конверсии, близкой к  $50\%$ ,  $ee_p$  или  $ee_s$  довольно малы [7]. Принципиально важным для повышения эффективности КР является возможность выделения и рацемизации «хирального балласта» с целью его повторного использования в КР.

Принято считать, что процесс КР может быть полезным с препаративной точки зрения в случаях, когда  $s > 10$ . Если величина  $s$  превышает 50, при конверсии, близкой к  $50\%$ , возможно выделить в оптически чистом виде и продукт реакции, и непрореагировавший субстрат [4, 8]. Следует отметить, что определение величины  $s$  свыше 50 не является вполне точным вследствие погрешностей при логарифмировании и недостаточной точности определения  $ee$  (или  $de$ ) и конверсии [9, 10].

В случае биокаталитических процессов для оценки стереоселективности принято использовать параметр «энантиомерное отношение» (enantiomeric ratio)  $E$  [11]. Величина  $E$  тождественна фактору селективности  $s$  для реакций первого и псевдопервого порядка и представляет отношение констант специфичности фермента в отношении ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата:  $E = (k_{\text{cat}}/K_m)_R / (k_{\text{cat}}/K_m)_S$  (при условии, что ( $R$ )-энантиомер вступает в реакцию быстрее), где  $k_{\text{cat}}$  и  $K_m$  – число оборотов и константа Михаэлиса фермента соответственно [11, 12]. Расчет величины  $E$  чаще всего проводят, исходя из величин энантиомерного избытка ( $ee$ ) продукта реакции и непрореагировавшего субстрата и конверсии ( $C$ )<sup>1</sup> [11, 13]:

$$E = \frac{\ln[(1-C)(1-ee_S)]}{\ln[(1-C)(1+ee_S)]} = \frac{\ln[1-C(1+ee_P)]}{\ln[1-C(1-ee_P)]} = \frac{\ln[(1-ee_S)(1+ee_S/ee_P)]}{\ln[(1+ee_S)(1+ee_S/ee_P)]}.$$

Строго говоря, расчет величины  $E$  корректен только в случае ферментативных реакций, подчиняющихся требованиям кинетики Михаэлиса – Ментен. Ряд ферментативных процессов, лежащих в основе КР рацематов (например, реакции ацильного переноса с участием липаз), не подчиняются данным требованиям [14–16]. Тем не менее, параметр  $E$ , рассчитанный по приведенным формулам, широко применяется для оценки стереоселективности и сравнения стереоизбирательности в различных условиях и для различных субстратов.

Для того, чтобы повысить селективность процесса и увеличить выход целевых продуктов, предложены и активно исследуются некоторые модификации метода КР, например, динамическое КР и параллельное КР.

Динамическое кинетическое разделение (ДКР) – разновидность метода КР, предусматривающая рацемизацию *in situ* медленно реагирующего изомера субстрата (схема 1–2) [17–20]:

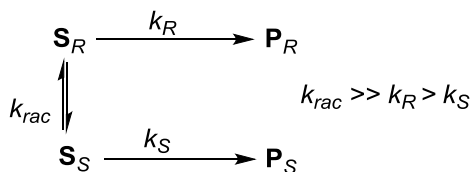


Схема 1–2

$S_R$  и  $S_S$  – ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеры субстрата;  $P_R$  и  $P_S$  – продукты, образующиеся из ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата соответственно;  
 $k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции ( $R$ )- и ( $S$ )-энантиомеров субстрата соответственно;  
 $k_{rac}$  – константа скорости рацемизации

Если скорость рацемизации субстрата  $S$  ( $k_{rac}$ ) значительно выше скорости образования продуктов  $P_R$  и  $P_S$ , а стереоселективность высока (например,  $k_R \gg k_S$ ), то данный процесс, в принципе, может приводить к энантиомерно чистому

<sup>1</sup> В некоторых работах конверсию субстрата обозначают также символом  $\xi$ .



продукту  $P_R$  с выходом до 100%. Использованию метода ДКР для дерацемизации хиральных соединений, в том числе аминов и их производных, посвящен ряд обзоров [21–25].

Параллельное кинетическое разделение (ПКР) представляет собой реакцию рацемата со смесью квазиэнантиомерных [26] разделяющих агентов  $Z_1$  и  $Z_2$  (реагентов или, реже, катализаторов), обладающих одинаковой стереоселективностью по отношению к противоположным энантиомерам субстрата  $S_R$  и  $S_S$  (схема 1–3) [27–30]. В этом случае соотношение энантиомеров субстрата на протяжении всего процесса не изменяется и составляет около 1 : 1, в то время как продукты реакции  $P_R$  и  $Q_S$ , различающиеся по структуре, имеют высокую оптическую чистоту, не зависящую от конверсии рацемического субстрата  $S$ . Разделяющие агенты  $Z_1$  и  $Z_2$  имеют очень похожее химическое строение и противоположную стереоконфигурацию (квазиэнантиомеры).

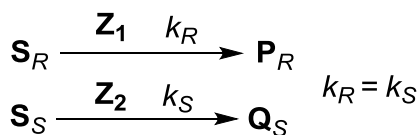


Схема 1–3

$S_R$  и  $S_S$  – (R)- и (S)-энантиомеры субстрата;  $P_R$  и  $Q_S$  – продукты, образующиеся из (R)- и (S)-энантиомеров субстрата соответственно;

$Z_1$  и  $Z_2$  – квазиэнантиомерные разделяющие агенты;

$k_R$  и  $k_S$  – константы скорости реакции (R)- и (S)-энантиомеров субстрата

Основные требования к параллельным реакциям в ходе ПКР заключаются в следующем:

- 1) параллельные реакции не должны конкурировать друг с другом;
- 2) должны иметь близкие скорости;
- 3) протекать с комплементарной стереоселективностью;
- 4) приводить к продуктам, различающимся по структуре [27]. Во многих случаях различия в структуре продуктов ПКР  $P$  и  $Q$  позволяют легко выделять их с высокими выходами и *ee*. В целом ПКР позволяет получить различающиеся по структуре продукты  $P_R$  и  $Q_S$  с выходами до 50% и с оптической чистотой большей, чем в случае традиционного КР [29]. Однако недостатком подхода является сложность подбора и получения в оптически чистой форме квазиэнантиомерных разделяющих агентов  $Z_1$  и  $Z_2$ .

Для скрининга эффективных разделяющих агентов и изучения факторов, влияющих на стереохимический результат КР, используется еще одна разновидность метода – взаимное КР. Данный подход основан на реакции между рацемическим субстратом  $S$  и рацемическим разделяющим агентом  $Z$ , приводящей к смеси четырех стереоизомеров:  $P_{R,R}$ ,  $P_{R,S}$ ,  $P_{S,R}$  и  $P_{S,S}$  (схема 1–4). Соотношение продуктов реакции  $P_{R^*,R^*}$  и  $P_{R^*,S^*}$  не зависит от соотношения реагентов  $S$  и  $Z$  и в любой момент времени остается постоянным, а не вступивший в реакцию субстрат остается рацемическим. Соотношение образующихся диастереомеров

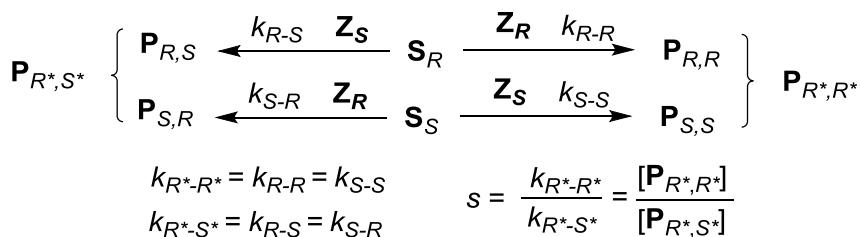


Схема 1–4

$\mathbf{S}_R$  и  $\mathbf{S}_S$  – (R)- и (S)-энантиомеры субстрата;  $\mathbf{Z}_R$  и  $\mathbf{Z}_S$  – (R)- и (S)-энантиомеры разделяющего агента  $\mathbf{Z}$ ;  $\mathbf{P}_{R,R}$  и  $\mathbf{P}_{R,S}$  – продукты, образующиеся из (R)-энантиомера субстрата;  $\mathbf{P}_{S,R}$  и  $\mathbf{P}_{S,S}$  – продукты, образующиеся из (S)-энантиомера субстрата;  $k_{R-R}$ ,  $k_{R-S}$ ,  $k_{S-S}$  и  $k_{S-R}$  – константы скорости реакции между (R)- и (S)-энантиомерами субстрата  $\mathbf{S}$  и разделяющего агента  $\mathbf{Z}$

$\mathbf{P}_{R^*,R^*}/\mathbf{P}_{R^*,S^*}$  в этом случае равно фактору селективности  $s$  [2, 31, 32]. Поэтому взаимное КР является удобным и точным методом определения фактора селективности и позволяет проводить скрининг стереоселективных реагентов.

В случае традиционного КР (схема 1–1) медленно реагирующий энантиомер субстрата накапливается по мере протекания процесса, и при конверсии, близкой к 50 %, различие в скоростях образования продуктов  $\mathbf{P}_R$  и  $\mathbf{P}_S$  существенно меньше, чем в начале реакции [2, 3, 28]. Динамическое, параллельное и взаимное КР (схемы 1–2–1–4) лишены данного недостатка, поскольку в любой момент времени энантиомеры субстрата присутствуют в реакционной смеси в равных количествах. Вследствие этого ДКР и ПКР представляют существенный интерес с препаративной точки зрения.

Метод кинетического разделения занимает особое место среди методов получения энантиомерно чистых аминов. К настоящему времени исследованы процессы, основанные на реакциях ацилирования, гидролиза или алкоголиза *N*-защищенных *N*-карбоксиангидридов [33–36], восстановления иминов [37–40], ДКР азлактонов [41–46], энантиоселективном образовании *N*-оксидов [47, 48] и др.

КР в результате ацилирования является одним из важнейших современных подходов к получению оптически чистых аминов и их производных из рацематов. Процессы проводят в присутствии хиральных катализаторов (ферментов или синтетических катализаторов переноса ацильной группы) (схема 1–5) или под действием хиральных разделяющих ацилирующих агентов.

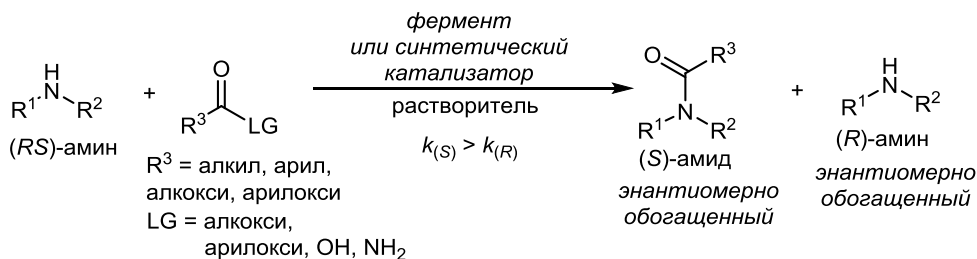


Схема 1–5

Высокая стереоизбирательность ферментов делает ферментативное КР очень привлекательным промышленным методом получения оптически чистых соединений [49]. В последнее время активно развивается метод ферментативного ДКР в реакциях ацилирования, что позволяет существенно повысить эффективность процесса. К недостаткам использования ферментов можно отнести отсутствие возможности получения с их помощью соединений произвольной стереоконфигурации и ограниченную субстратную специфичность.

Разработанные к настоящему времени подходы к КР при ацилировании с помощью хиральных низкомолекулярных катализаторов (катализаторов переноса ацильной группы) уступают по стереоселективности ферментативным (схема 1–5). Однако и в этой области в последнее время наблюдается значительный прогресс.

Хиральные ацилирующие агенты могут быть отнесены к 2 основным группам:

1) *энантиоселективные* реагенты (хиральный центр реагента остается в уходящей группе; в результате реакции образуется смесь энантиомерно обогащенного амида и непрореагировавшего амина с противоположной конфигурацией) (схема 1–6);

2) *диастереоселективные* реагенты (хиральный центр ацильного фрагмента переносится в продукт реакции; в результате реакции образуется смесь диастереомерно обогащенного амида и энантиомерно обогащенного непрореагировавшего амина) (схема 1–7).

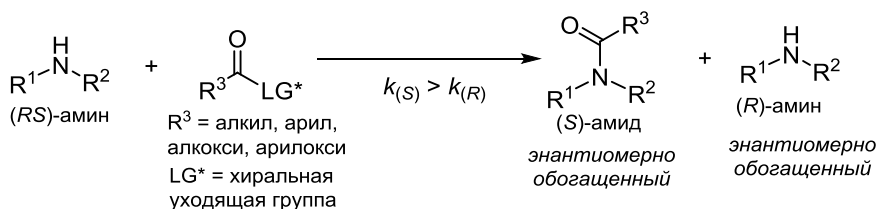


Схема 1–6

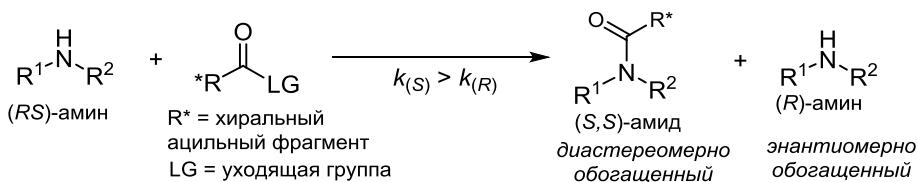


Схема 1–7

Стереоселективность ацилирования существенно зависит от многих факторов: структуры рацемического амина, ацилирующих агентов, катализаторов переноса ацильной группы, а также условий проведения процесса (растворитель, температура, время, соотношение реагентов, продолжительность реакции).



В зависимости от того, какой из энантиомеров амина необходимо получить, целью синтеза может являться энантиомерно обогащенный непрореагировавший амин либо амид – продукт ацилирования. При получении энантиомерно обогащенного амина из амида необходимо, чтобы гидролиз или другие превращения амида не сопровождались рацемизацией.

### Литература

1. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249–330.
2. G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193–2222.
3. M. R. Maddani, J.-C. Fiaud, H. B. Kagan, in *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (M. Todd, Ed.), Wiley-VCH Verlag & Co., Weinheim, Germany, 2014, 13–74.
4. J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 5–26.
5. E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3974–4001.
6. Э. Илмел, С. Вайлен, М. Дойл, *Основы органической стереохимии* (пер. с англ. З. А. Бредихиной под ред. А. А. Бредихина), М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний, 2007.
7. U. T. Strauss, U. Felfer, K. Faber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 107–117.
8. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 233–280.
9. E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499–1505.
10. C. E. Müller, P. E. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6012–6042.
11. C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 63–125.
12. C. S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7294–7299.
13. A. J. J. Straathof, J. A. Jongejan, *Enzyme Microb. Technol.* **1997**, 21, 559–571.
14. T. Anthonsen, J. A. Jongejan, *Methods Enzymol.* **1997**, 286, 473–495.
15. F. van Rantwijk, M. A. P. J. Hacking, R. A. Sheldon, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 549–569.
16. F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2004**, 60, 501–519.
17. R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36–56.
18. R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1475–1490.
19. H. Pellissier. *Chirality from dynamic kinetic resolution*, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2011.
20. K. Nakano, M. Kitamura, in *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (M. Todd, Ed.), Wiley-VCH Verlag & Co., Weinheim, Germany, 2014, 161–215.
21. H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563–1601.
22. J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015.
23. H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769–3802.
24. R. Marcos, B. Martín-Matute, *Isr. J. Chem.* **2012**, 52, 639–652.
25. O. Verho, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3996–4009.
26. Q. Zhang, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4866–4880.
27. E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584–2585.
28. J. Eames, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 885–888.
29. J. R. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 365–370.
30. T. A. Russell, E. Vedejs, in *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods* (M. Todd, Ed.), Wiley-VCH Verlag & Co., Weinheim, Germany, 2014, 217–266.
31. H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 706, 37–46.
32. A. Horeau, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1307–1309.

33. J. Hang, S.-K. Tian, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12696–12697.
34. J. Hang, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3321–3324.
35. S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621–631.
36. J. Hang, L. Deng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3856–3858.
37. A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9373–9374.
38. J. Yun, S. L. Buchwald, *Chirality* **2000**, *12*, 476–478.
39. J. Yun, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 767–774.
40. A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, M. Ford, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1917–1920.
41. J. Liang, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154–3155.
42. В. П. Краснов, Е. А. Жданова, Н. З. Солиева, Л. Ш. Садретдинова, И. М. Букрина, А. М. Демин, Г. Л. Левит, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, *Изв. АН, сер. хим.*, **2004**, 1278–1281.
43. A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807–811.
44. A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898–1900.
45. Е. А. Жданова, Н. З. Солиева, Л. Ш. Садретдинова, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. П. Краснов, *Изв. АН, сер. хим.* **2006**, 892–894.
46. X. Yang, G. Lu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892–895.
47. S. Miyano, L. D.-L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3608–3611.
48. S. Miyano, L. D.-L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4350–4360.
49. M. Breuer, K. Dietrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.

## ГЛАВА 2

### Ферменты – энантиоселективные катализаторы ацилирования рацемических аминов

#### 2.1. Общие положения

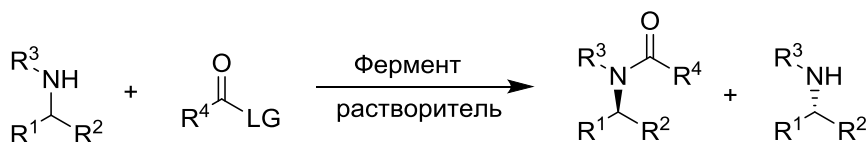
Ферментативные методы в последние десятилетия удерживают лидирующие позиции в области промышленного получения энантиоочищенных соединений [1–7]. Признанными преимуществами ферментативного катализа являются высокие хемо-, регио- и стереоселективность; высокая каталитическая активность; мягкие условия проведения ферментативных реакций и соответствие принципам «зеленой химии». Однако к серьезным недостаткам ферментов относятся высокая стоимость, ограниченная субстратная специфичность, а также жесткие требования к условиям проведения энзиматических процессов [8].

Высочайшая стереоспецифичность ферментов по отношению к природным субстратам служит основой для использования нативных и модифицированных ферментов в качестве энантиоселективных катализаторов для КР.

Большинство ферментов, используемых для КР рацемических аминов в ходе *N*-ацилирования, представлено сериновыми гидролазами [9–14], важнейшими представителями которых являются протеазы (субтилизин, химотрипсин и др.), липазы (как правило, грибкового или бактериального происхождения) и пенициллинацилазы микробного происхождения. Строение этих ферментов на сегодняшний день подробно изучено. Так, полностью расшифрована структура и определена геометрия активных центров основных представителей указанных групп: липазы *B. Candida antarctica* [15, 16], липазы *A. C. antarctica* [17], липазы *Candida rugosa* [18], субтилизина [19, 20], пенициллинацилазы *Escherichia coli* [21] и *Alcaligenes faecalis* [22].

Согласно современной таксономической классификации дрожжи *Candida antarctica* отнесены к роду *Pseudozyma* (*P. antarctica*) [23–25]. Мы в настоящей работе будем использовать традиционное родовое наименование *C. antarctica* и обозначать соответствующие липазы CAL-A и CAL-B.

В качестве доноров ацильной группы для КР рацемических аминов, как правило, используют сложные эфиры или карбонаты (схема 2.1–1) [10, 26]:



$\text{R}^4$  = алкил, арил,

алкокси, арилокси

LG = алкокси, арилокси, OH, NH<sub>2</sub>

Схема 2.1-1



В отличие от ферментативного ацилирования спиртов, при ацилировании аминов не рекомендуется использовать активированные эфиры, поскольку в этом случае происходит прямая реакция амина с ацилирующим агентом без участия фермента, что ведет к ухудшению стереохимических результатов процесса в целом. При катализе липазами в качестве доноров ацильной группы чаще всего используют такие сложные эфиры, как этилацетат, этил- и изопропил-2-метоксиацетаты, 2,2,2-трифторэтилбутират и эфиры высших кислот ( $C_{10}$ – $C_{12}$ ). В частности, алкиловые эфиры 2-метоксиуксусной кислоты (2-метоксиацетаты) используются компанией BASF для крупнотоннажного получения энантиомерно чистых аминов. В ряде случаев в качестве доноров ацильной группы используют карбоновые кислоты и амиды.

В большинстве реакций хиральных нуклеофилов с участием гидролаз сохраняются общие закономерности стереоселективных реакций КР аминов и спиртов. Так, в соответствии с эмпирическим правилом, сформулированным Казлаускасом для ацилирования вторичных спиртов с помощью липаз, нуклеофил располагается в активном центре фермента таким образом, что наибольший (**L**) и средний (**M**) заместители при хиральном центре ориентируются в соответствии с расположением большего и меньшего гидрофобных карманов вблизи «каталитической триады» (остатков серина, гистидина и аспарагиновой кислоты) фермента [27, 28]. В соответствии с геометрией активного центра липаз ацилированию преимущественно подвергаются (*R*)-энантиомеры хиральных нуклеофилов (рис. 2.1–1). В соответствии с этим правилом происходит большинство известных стереоселективных превращений с участием липаз.

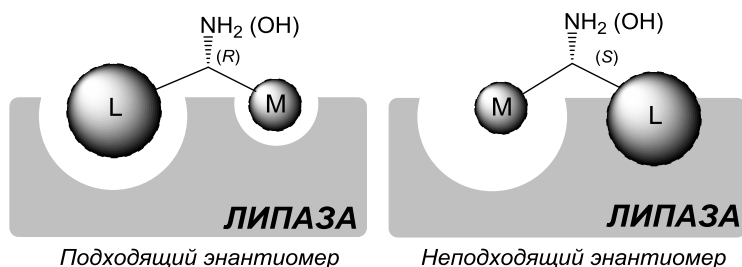


Рис. 2.1–1

Расположение (*R*)- и (*S*)-энантиомеров нуклеофила относительно большего и меньшего гидрофобных карманов липазы

Использование стереодескрипторов в соответствии с *R/S*-номенклатурой Кана–Ингольда–Прелога не всегда реально отражает объем функциональных групп при хиральном центре. Правило Казлаускаса (англ. *Kazlauskas rule*) основано на оценке объема, а не формального старшинства заместителей при хиральном центре амина или спирта.

Самыми распространенными катализаторами для КР аминов в лабораторных и промышленных масштабах являются **липазы**, выделенные из дрожжей

рода *Candida*. Селекцию микроорганизмов для промышленного производства грибковых липаз в настоящее время осуществляют с помощью методов генной инженерии [29, 30].

Наибольшее количество библиографических данных по КР аминов в результате ферментативного ацилирования связано с использованием липазы В *Candida antarctica* (CAL-B) [11, 31]. Этот фермент отличается очень широкой субстратной специфичностью и допускает использование рацемических аминов и ацилирующих агентов разнообразной структуры.

В последнее время все более широкое применение находит липаза А *C. antarctica* (CAL-A) [32]. CAL-A отличается от CAL-B большей термической стабильностью, а также большей активностью и селективностью в случае пространственно загруженных субстратов, что связано с особенностями строения активного центра фермента. CAL-A является подходящим ферментом для КР рацемических аминов, в структуре которых имеются ароматические заместители или карбонильные группы [17, 33].

Помимо липаз *C. antarctica* широкое применение находят другие липазы грибкового, бактериального и животного происхождения. К грибковым липазам относятся ферменты, выделенные из представителей родов *Candida* и *Yarrowia*. К продуцентам бактериальных липаз относятся *Burkholderia cepacia* (липаза Аmano, липаза PS-C II) (до 1992 г. этот вид относили к роду *Pseudomonas* [34]), *Pseudomonas aeruginosa*, *P. stutzeri*. Источниками животных липаз являются внутренние органы свиней и лошадей (печень, поджелудочная железа).

**Субтилизин (щелочная протеаза)** является сериновой протеазой, первоначально выделенной из *Bacillus subtilis* и родственных микроорганизмов [35, 36]. Существует несколько разновидностей субтилизина, близких по структуре и различающихся штаммами родоначального микроорганизма-продуцента. Важнейшими разновидностями протеаз группы субтилизина являются субтилизин Карлсберг (субтилизин А, субтилопептидаза А, алкалаза Ново); субтилизин BPN' (нагараза, субтилопептидаза С); субтилизин Ново (субтилизин В, субтилопептидаза В).

При ацилировании хиральных нуклеофилов (спиртов и аминов) в присутствии гидролаз группы субтилизина энантиоселективность противоположна той, что наблюдается в случае липаз [37]. Ацилированию субтилизином в большинстве случаев подвергаются преимущественно (S)-энантиомеры аминов (рис. 2.1–2).

Анализ аминокислотной последовательности гидролаз показал, что липазы отличаются от сериновых протеаз (субтилизина, химотрипсина) порядком расположения «каталитической триады» в активном центре. Так, в случае ферментов семейства липаз последовательность остатков аминокислот в активном центре представляет Ser-His-Asp(Glu), в то время как в протеазах группы субтилизина или группы химотрипсина порядок другой (Asp-His-Ser и His-Asp-Ser соответственно) [16, 37]. Это различие, по-видимому, приводит к комплементарной энантиоселективности липаз и субтилизина.

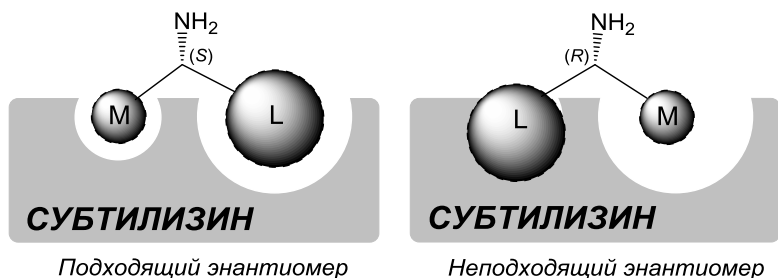


Рис. 2.1–2

Расположение (R)- и (S)-энантиомеров нуклеофила относительно большего и меньшего гидрофобных карманов субтилизина

Структура **пенициллинацилаз** (пенициллинамидаз, РА), продуцируемых микроорганизмами, отличается от структуры большинства гидролаз (липаз и протеаз) [38–42]. Как правило, для КР рацемических аминов используют РА *Escherichia coli* и *Alcaligenes faecalis*. Данный фермент относится к N-терминальным гидролазам и не имеет традиционной «каталитической триады» (Asp, His, Ser) в активном центре. В ходе ацилирования в присутствии РА *E. coli* или *A. faecalis* перенос ацильного фрагмента осуществляется с гидроксильной группы N-терминального остатка серина, без содействия остатка гистидина [21, 22].

Применение пенициллинацилаз накладывает жесткие требования на структуру ацилирующего агента. Выбор доноров ацильного фрагмента ограничен производными фенилуксусной кислоты (амидами, эфирами; допускается введение небольших по объему дополнительных заместителей). В то же время фермент обладает более широкой субстратной специфичностью в отношении нуклеофилов. Наибольшую энантиоселективность РА проявляет в отношении аминокислот и их производных (амидов, эфиров) L-конфигурации. Важной особенностью РА является высокая каталитическая активность в водной среде.

Энантиоселективное ферментативное ацилирование аминов просто в исполнении. Как правило, реакции проводят путем перемешивания реагентов в органическом растворителе. Выбор органических растворителей для ферментативных реакций обусловлен, в первую очередь, растворимостью субстратов. Реже в качестве реакционной среды используют воду, а в ряде случаев использование водных сред затрудняет выделение и очистку продуктов реакции.

На практике выбор оптимального растворителя зачастую достигается опытным путем. Наиболее часто энзиматическое ацилирование проводят в среде простых эфиров (этилового, *трет*-бутилметилового, ТГФ), толуола или гексана. Тем не менее для поддержания стабильной третичной структуры и сохранения каталитической активности гидролаз необходимо присутствие молекул воды, поскольку ферменты осуществляют катализ в гидратированной форме [43–46]. В ряде случаев процесс специально проводят во влажном растворителе. Иногда растворителем выступает сам ацилирующий агент (например, этилацетат).

Несмотря на то, что большинство ферментов сохраняют высокую каталитическую активность в среде органических растворителей, часто необходимо прибегать к дополнительным приемам для закрепления активной третичной структуры молекул фермента в реакционной среде. К важнейшим способам иммобилизации ферментов относятся: а) иммобилизация на полимерных или неорганических носителях-адсорбентах (*carrier-bound*); б) включение фермента в полимерную матрицу и микрокапсулирование в присутствии дополнительных стабилизаторов, например, сахарозы или декстрана (*entrapment*); в) получение поперечно-связанных кристаллов (*cross-linked enzyme crystals*, CLEC) и агрегатов (*cross-linked enzyme aggregates*, CLEA) фермента и др. [47–50]. Эти приемы позволяют увеличить каталитическую активность и селективность фермента в органических средах, облегчают очистку продуктов реакции, а также делают возможным повторное использование фермента.

Следует отметить, что каталитическая активность и селективность ферментов существенным образом зависят от условий культивирования микроорганизмов-продуцентов, степени очистки и способа иммобилизации фермента. Кроме того, в последние годы все большее значение приобретает аппаратное оформление энантиоселективных ферментативных процессов. Например, использование проточных реакторов позволяет заметно увеличить оптическую чистоту продуктов КР в результате ацилирования, катализируемого липазой. Выбор условий проведения процесса и аппаратное оформление особенно важны при разработке современных методов хемо-энзиматического синтеза с использованием ДКР.

### Литература

1. A. Schmid, J. S. Dordick, B. Hauer, A. Kiener, M. Wubbolts, M. Witholt, *Nature* **2001**, 409, 258–268.
2. A. Schmid, F. Hollmann, J. B. Park, B. Bühler, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 359–366.
3. M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788–824.
4. A. S. Bommarius, R. B. Riebel, *Biocatalysis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.
5. U. T. Bornscheuer, K. Buchholz, *Eng. Life Sci.* **2005**, 5, 309–323.
6. R. N. Patel, *ACS Catal.* **2011**, 1, 1056–1074.
7. D. Muñoz Solano, P. Hoyos, M. J. Hernáiz, A. R. Alcántara, J. M. Sánchez-Montero, *Bioresource Technol.* **2012**, 115, 196–207.
8. S. E. Milner, A. R. Maguire, *ARKIVOC* **2012**, (i), 321–382.
9. V. Gotor, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2189–2197.
10. F. van Rantwijk, M. A. P. J. Hacking, R. A. Sheldon, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 549–569.
11. F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron* **2004**, 60, 501–519.
12. V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1125–1143.
13. V. Gotor-Fernández, R. Brieva, V. Gotor, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, 40, 111–120.
14. E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 3998–4035.
15. J. Uppenberger, S. Patkar, T. Bergfors, T. A. Jones, *J. Mol. Biol.* **1994**, 235, 790–792.
16. J. Uppenberger, M. T. Hansen, S. Patkar, T. A. Jones, *Structure* **1994**, 2, 293–308.

17. D. J. Ericsson, A. Kasrayan, P. Johansson, T. Bergfors, A. G. Sandström, J.-E. Bäckvall, S. L. Mowbray, *J. Mol. Biol.* **2008**, 376, 109–119.
18. P. Grochulski, Y. Li, J. S. Schrag, M. Cygler, *Protein Sci.* **1994**, 3, 82–91.
19. R. Bott, M. Ultsch, A. Kossiakoff, T. Graycar, B. Katz, S. Power, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 7895–7906.
20. D. J. Neidhart, G. A. Petsko, *Protein Eng.* **1988**, 2, 271–276.
21. H. J. Duggleby, S. P. Tolley, C. P. Hill, E. J. Dodson, G. Dodson, P. C. E. Moody, *Nature* **1995**, 373, 264–268.
22. N. K. Varshney, R. S. Kumar, Z. Ignatova, A. Prabhune, A. Pundle, E. Dodson, C. G. Suresh, *Acta Crystallogr., Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Commun.* **2012**, 68, 273–277.
23. T. Boekhout, *J. Gen. Appl. Microbiol.* **1995**, 41, 359–366.
24. T. Morita, H. Koike, Y. Koyama, H. Hagiwara, E. Ito, T. Fukuoka, T. Imura, M. Machida, D. Kitamoto, *Genome Announc.* **2013**, 1(2), e00064–13 (doi:10.1128/genomeA.00064–13).
25. T. Morita, H. Koike, Y. Koyama, H. Hagiwara, E. Ito, M. Machida, S. Sato, H. Habe, D. Kitamoto, *PLoS One* **2014**, 9(2), e86490 (doi:10.1371/journal.pone.0086490).
26. U. Hanefeld, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2405–2415.
27. R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656–2665.
28. R. J. Kazlauskas, *Trends Biotechnol.* **1994**, 12, 464–472.
29. I. Høegh, S. Patkar, T. Halkier, M. T. Hansen, *Can. J. Bot.* **1995**, 73, S 869–S 875.
30. G. T. Eom, S. H. Lee, B. K. Song, K.-W. Chung, Y.-W. Kim, J. K. Song, *J. Biosci. Bioeng.* **2013**, 116, 165–170.
31. V. Gotor-Fernández, E. Busto, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 797–812.
32. P. D. de María, C. Carboni-Oerlemans, B. Tuin, G. Bargeman, A. van der Meer, R. van Gemert, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, 37, 36–46.
33. A. Hietanen, K. Lundell, L. T. Kanerva, A. Liljeblad, *ARKIVOC* **2012**, (v), 60–74.
34. E. Yabuuchi, Y. Kosako, H. Oyaizu, I. Yano, H. Hotta, Y. Hashimoto, T. Ezaki, M. Arakawa, *Microbiol. Immunol.* **1992**, 36, 1251–1275.
35. R. J. DeLange, E. L. Smith, *J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 2134–2142.
36. M. Ottesen, I. Svendsen, *Methods Enzymol.* **1970**, 19, 199–215.
37. R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1997**, 3, 65–72.
38. R. Virden, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* **1990**, 8, 189–218.
39. B. S. Deshpande, S. S. Ambedkar, V. K. Sudhakaran, J. G. Shewale, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1994**, 10, 129–138.
40. V. K. Švedas, M. V. Savchenko, A. I. Beltser, D. F. Guranda, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1996**, 799, 659–669.
41. M. Arroyo, I. de la Mata, C. Acebal, M. P. Castellón, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 60, 507–514.
42. A. I. Kallenberg, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 905–926.
43. A. Zaks, A. M. Klivanov, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 8017–8021.
44. A. M. Klivanov, *Trends Biochem. Sci.* **1989**, 14, 141–144.
45. P. J. Halling, *Enzyme Microb. Technol.* **1994**, 16, 178–206.
46. G. Carrea, S. Riva, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2226–2254.
47. R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1289–1307.
48. J. M. Palomo, *Curr. Bioact. Compd.* **2008**, 4, 126–138.
49. D. Brady, J. Jordaan, *Biotechnol. Lett.* **2009**, 31, 1639–1650.
50. R. A. Sheldon, S. van Pelt, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6223–6235.

## 2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ферментативного N-ацилирования

### 2.2.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии цельных микроорганизмов

Известен один пример использования покоящихся цельных клеток бактерий *Cylindrocarpon radiculicola* для КР рацемических аминов **1a** и **1b** (схема 2.2–1) [1]. Величина энантиомерного отношения *E* для реакции ацетилирования в водной среде превышала 30. Установлено, что в случае аминов, не имеющих в структуре арильных заместителей, N-ацетилирование вообще не происходило.

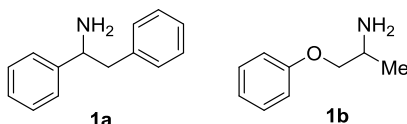


Схема 2.2–1

### 2.2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии протеаз и аминоксидлаз

По-видимому, впервые КР рацемического амина в ходе ферментативного N-ацилирования с помощью термолитина было проведено в 1979 г. при получении метилового эфира (*S,S*)-Cbz-аспартилфенилаланина [(*S,S*)-**2**] (схема 2.2–2), ключевого предшественника в синтезе аспартама [2].

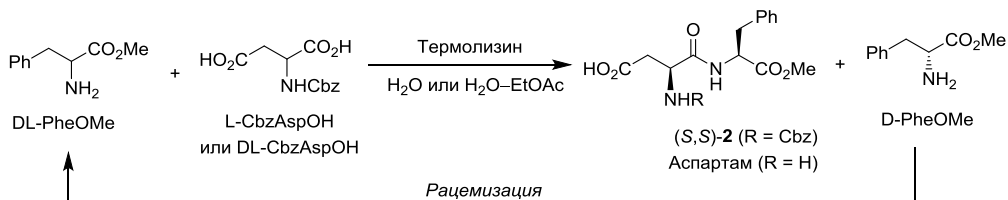


Схема 2.2–2

Ацилирование рацемического метилового эфира фенилаланина (DL-Phe-OMe) *N*-Cbz-аспарагиновой кислотой в воде приводило к целевому (*S,S*)-дипептиду **2** с высокой диастереоселективностью. Причем процесс был эффективен как в случае использования энантиоочистой кислоты *N*-Cbz-L-Asp-OH, так и в случае рацемической (Cbz-DL-Asp-OH). Аминолизу подвергалась только α-карбоксильная группа дикарбоновой кислоты, что давало возможность использовать *N*-Cbz-аспарагиновую кислоту с незащищенной β-карбоксильной группой. Поскольку было показано, что *N*-Cbz-D-Asp-OH является конкурентным ингибитором термолитина [3], масштабирование процесса проводили с использованием энантиоочистой *N*-Cbz-L-Asp-OH в качестве ацилирующего агента [4]. Проведено изучение особенностей проведения процесса (периодический или непрерывный проточный) в двухфазной системе растворителей (вода–этилацетат)

в присутствии термолизина, иммобилизованного на различных носителях [4]. Установлено, что присутствие органического соразтворителя приводит к дезактивации фермента. Позднее было показано, что иммобилизация термолизина в виде поперечно-сшитых кристаллов (CLEC) позволяет существенно повысить стабильность и замедлить дезактивацию фермента в среде этилацетата [5, 6].

На примере КР рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) в результате ацилирования 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты (2,2,2-трифторэтилбутиратом) под действием субтилизина Карлсберг показано, что оптимальным растворителем является 3-метил-3-пентанол (схема 2.2–3) [7]. В этих условиях было проведено КР других рацемических аминов **3b–i**. Установлено, в продуктах преобладают (*S*)-амиды **4a–i** (*ee* 59–99%). КР рацемического метилового эфира фенилглицина (**3j**) в аналогичных условиях приводило к (*S*)-*N*-бутаноилфенилглицину (**4j**) (*ee* 56%) с выходом 35% [8]. Добавление к субтилизину эквивалентного (по массе) количества целита приводило к амиду (*S*)-**4j** с *ee* 65%. Авторы отмечали, что причиной этому может быть частичная рацемизация метилового эфира (*R*)-**3j** в процессе реакции [8].

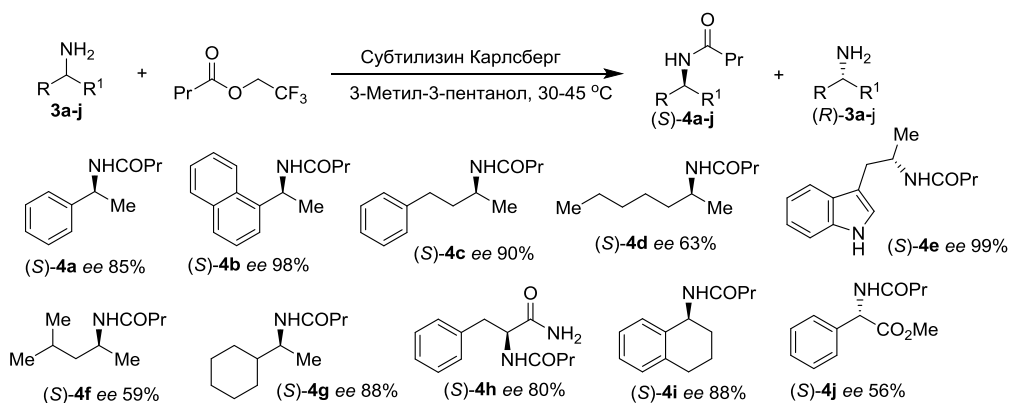


Схема 2.2–3

2,2,2-Трифторэтилбутират – высоко реакционноспособное соединение, и его использование для КР рацемических аминов в присутствии фермента может осложняться протеканием неферментативной, нестереоселективной реакции, что может приводить к ухудшению стереохимических результатов в том случае, когда для достижения конверсии 55–60% требуется значительное время. Для минимизации побочной неферментативной реакции было предложено проводить КР 1-аминоиндана (**5**) и 1-(1-нафтил)этиламина (**3b**) под действием субтилизина А (схема 2.2–4) в проточном реакторе, что позволило существенно сократить время реакции, тем самым увеличив оптическую чистоту продуктов КР [9, 10]. Непрореагировавшие (*R*)-амины **5** и **3b** были выделены с оптической чистотой >98% и выходами 40 и 35% соответственно. При этом по окончании процесса иммобилизованный фермент сохранял свою активность. (*R*)-1-Аминоиндан является ценным предшественником в синтезе

(*R*)-энантиомера *N*-пропаргил-1-аминоиндана (PAI), селективного ингибитора моноаминоксидазы В.

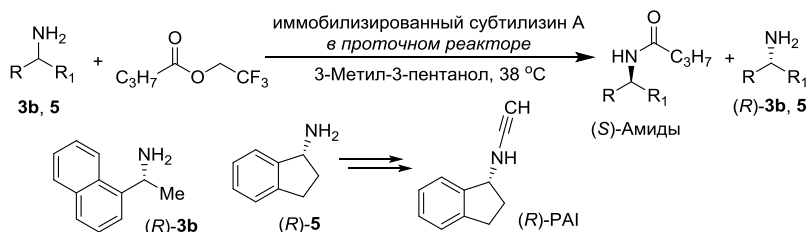


Схема 2.2–4

Субтилизин Карлсберг был также использован в КР рацемического 1-(1-нафтил)этиламина (**3b**) при ацилировании активированным эфиром – цианометилпент-4-еноатом (схема 2.2–5) [11]. В качестве растворителя был выбран 3-метил-3-пентанол, поскольку он подавляет неферментативный аминолиз активированного эфира, который наблюдается в других растворителях.

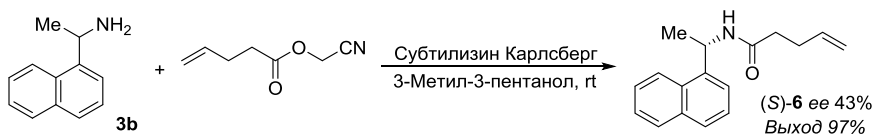


Схема 2.2–5

Субтилизин BPN' был использован в энантиоселективном *N*-ацилировании и *N*-аллилоксикарбонилировании [11, 12]. КР рацемических аминов **7a-d**, 2-амино-1-фенилэтанола **7e** и аминокислот **7f,g**, а также десимметризация *мезо*-2-деоксистрептамина (**7h**) под действием диаллилкарбоната в присутствии субтилизина BPN' приводило к соответствующим карбаматам **8a-h** с *ee* от 40 до >99% (схема 2.2–6); выход продуктов существенным образом зависел от структуры амина [12].

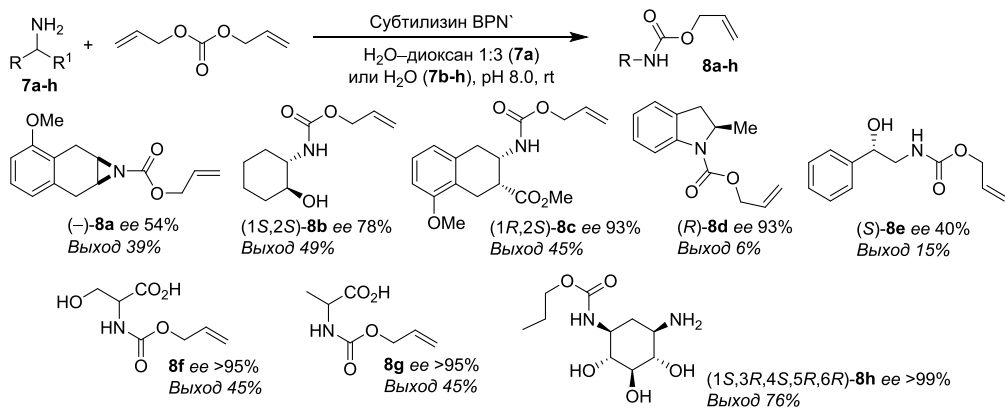


Схема 2.2–6

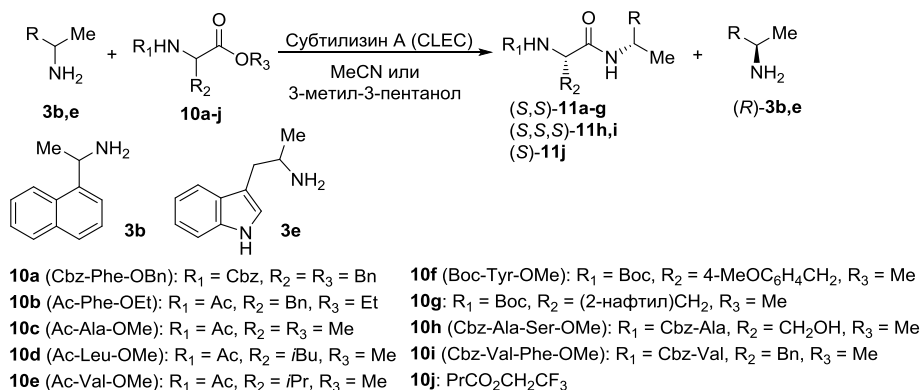


Ацилирование рацемического аминокспирта **7e** цианометилпент-4-еноатом в качестве донора ацила под действием субтилизина BPN<sup>+</sup> в диметилформамиде в присутствии триэтиламина приводило к *N,O*-диацилированному производному (*S*)-**9** (*ee* 83 %) с выходом 30 % (схема 2.2–7) [11]. В этом случае за быстрым ацилированием первичной аминогруппы следовало более медленное ацилирование вторичной гидроксильной группы, которое проходило с большей селективностью, чем ацилирование первичной аминогруппы диаллилкарбонатом в фосфатном буфере при pH 8.0 (соединение (*S*)-**8e**: *ee* 40 %; схема 2.2–6).



Ацилирование  $\alpha$ -метилтриптамина (**3e**) 2,2,2-трифторэтилбутиратом в присутствии алкалазы (ABL или субтилизин A), выделенной из бактерии *Bacillus licheniformis*, протекало с заметной энантиоселективностью (*E* 41–46) [13]. При этом микрокристаллический фермент в виде поперечно-сшитых кристаллов (CLEC) был более активен, чем коммерчески доступный лиофилизат.

Высокой стереоселективностью отличалось ацилирование рацемических 1-(1-нафтил)этиламина (**3b**) и  $\alpha$ -метилтриптамина (**3e**) эфирами аминокислот и дипептидов **10a–j** в ацетонитриле или 3-метил-3-пентаноле (схема 2.2–8) [14]. Ацилированию преимущественно подвергались (*S*)-энантиомеры аминов **3b,e**; величины *ee* или *de* образующихся амидов **11** достигали 98 % и более. При использовании рацемических ацилирующих агентов **10a** или **10g** КР приводило к амидам **11** (*S,S*)-конфигурации, а эфиры (*R*)-**10a,g** оставались непрореагировавшими.



Иммобилизация субтилизина A в виде CLEC позволяет использовать его многократно без потери активности. Так, после 7 последовательных разделений

рацемического амина **3e** фермент в CLEC-форме полностью сохранял активность и энантиоселективность, в то время как свободная алкалаза теряла более 50 % активности после 2 циклов [15].

Иммобилизированная ацилаза I из свиной почки была использована в качестве энантиоселективного катализатора ацетилирования рацемических метионина (**12a**) и других природных аминокислот **7f,g** и **12b,c** этилацетатом в присутствии ацетата натрия, фосфатного буфера и  $\text{CoCl}_2$  (схема 2.2–9) [16]. N-Ацетил-L-аминокислоты **13a–e** 100 % оптической чистоты (по данным ВЭЖХ) были выделены с выходами 40–45 %, считая на исходные DL-аминокислоты. При этом в случае серина **7f** процесс не осложнялся ацилированием гидроксильной группы в боковой цепи.

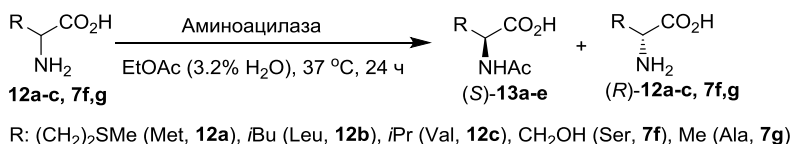


Схема 2.2–9

Ацетилирование рацемического 3-гидроксиметилпиперидина (**14a**) под действием большого избытка винилацетата (50 экв.) в присутствии ацилазы из грибов *Aspergillus melleus* приводило к образованию смеси N-ацетильного производного **15a** (*ee* 19 %, выход 29 %) и продукта диацетилирования **16a** (выход 69 %) (схема 2.2–10) [17]. Ацилирование в дихлорметане с использованием небольшого избытка ацилирующего агента (2.5 экв.) приводило исключительно к продукту моноацетилирования **15a** (конфигурацию преобладающего энантиомера не определяли).

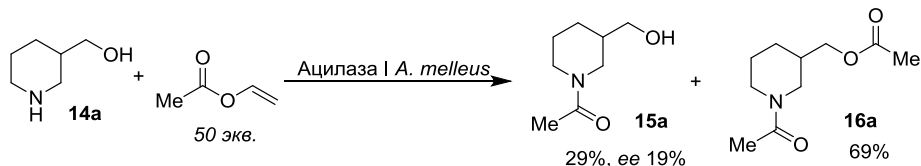


Схема 2.2–10

КР рацемических аминов **3a**, **3k**, **5**, аминокспиртов **17a–c** и аминоксифира **3j** при ацилировании метил-2-метоксиацетатом в присутствии аминоксифира *A. melleus* в среде органического растворителя (ТВМЕ) протекало с незначительной энантиоселективностью (*E* 1.3–9.3), амиды **18a–d** были выделены с *ee* не более 78 % (схема 2.2–11) [18]. Однако субстратная специфичность фермента была высокой, и в случае аминокспиртов (**17a–c**) ацилирование протекало только по аминогруппе.

Ацилирование рацемических аминов **3a–c** карбамоилметиловым эфиром N-Cbz-(S)-фенилаланина (**19**) в присутствии  $\alpha$ -химотрипсина приводило к соответствующим (S,S)-амидам **11a**, **20**, **21** с высокой диастереоселективностью (*E* 25–660) (схема 2.2–12) [19]. При этом КР аминов с арильным заместителем при хиральном центре (**3a**, **3b**) было более эффективным, чем КР амина **3c** с фенилэтильным заместителем.

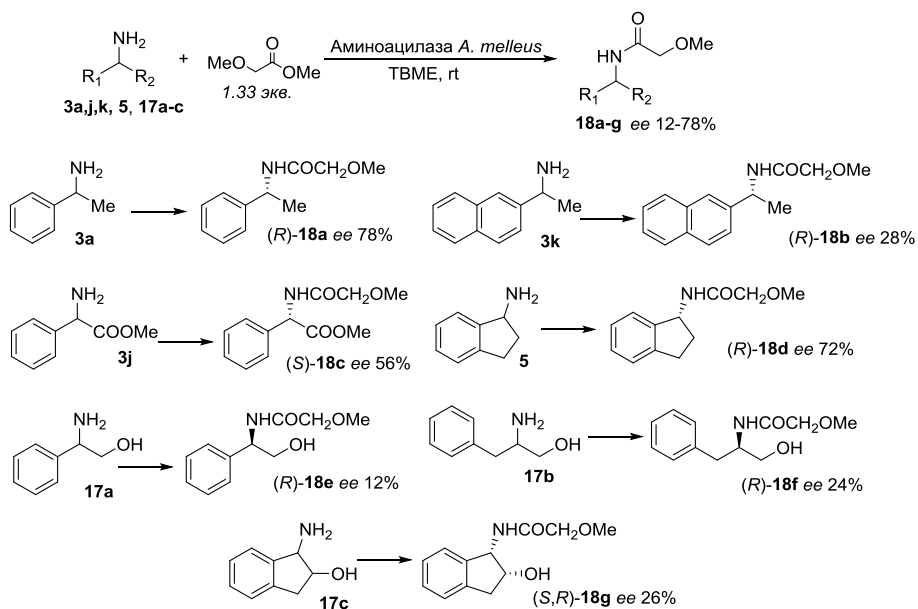


Схема 2.2–11

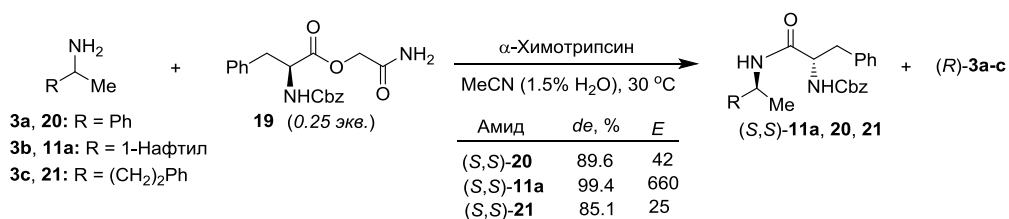


Схема 2.2–12

Эфиры *N*-ациламинокислот (производные глицина, аланина и фенилаланина) использованы в качестве доноров ацила в КР рацемических аминов в присутствии различных сериновых протеаз [20, 21]. Наибольшая энантиоселективность ацилирования 2-амино-4-фенилбутана (**3c**) наблюдалась в присутствии коммерчески доступной щелочной протеазы: величина *E* достигала 99 в реакции с 2,2,2-трифторэтиловым эфиром *N*-октаноил-(*S*)-аланина [(*S*)-**22a**] (*de* (*S,S*)-амида **23** до 94.3 %) (схема 2.2–13) [20]. В случае ацилирования рацемического амина **3c** рацемическим **22a** в присутствии щелочной протеазы в 3-метил-3-пентаноле наблюдалось двойное КР: *de* (*S,S*)-амида **23** составлял 97.0 % при конверсии 34.1 %, а непрореагировавшие **3c** и **22a** были обогащены (*R*)-энантиомерами [21].

Проведение этой реакции (схема 2.2–13) в смеси *t*BuOH–толуол 2 : 1 позволило улучшить результаты КР амина **3c** под действием щелочной протеазы: величина *E* составляла 229 (*de* (*S,S*)-**23** 96 % при конверсии 50.5 %, *ee* (*R*)-**3c** 98 %) [22].

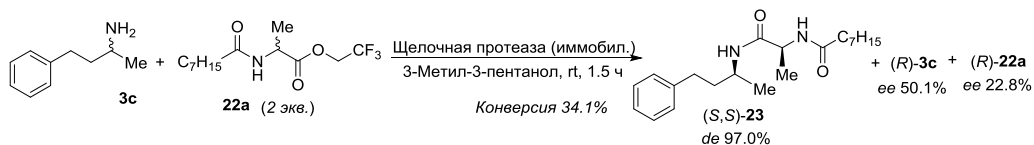


Схема 2.2–13

Проведено сравнительное изучение КР рацемических первичных аминов **3a-e,g, 5** и **24a-f** в присутствии щелочной протеазы с использованием 2,2,2-трифторэтилового эфира *N*-октаноилглицина (**22b**) в качестве ацилирующего агента (схема 2.2–14) [20]. Поскольку протеазы отличаются меньшей стабильностью в органических растворителях по сравнению с липазами, для их иммобилизации используют различные приемы, в том числе обработку ПАВ [23]. Для ацилирования рацемических аминов в 3-метил-3-пентаноле при комнатной температуре использовали фермент, лиофилизированный в присутствии *n*-октил- $\alpha,\beta$ -D-глюкопиранозиды и пальмитоил-полиэтиленгликоля. Ацилирование аминов **24b,e,f** и **3b** с объемными заместителями протекало с наибольшей энантиоселективностью (*E* 185–244). В случае алифатических аминов **3c,d,g** и **24a,d** величина *E* не превышала 92. Наименее эффективным КР было в случае фенол-замещенных аминов **24c** и **3a**.

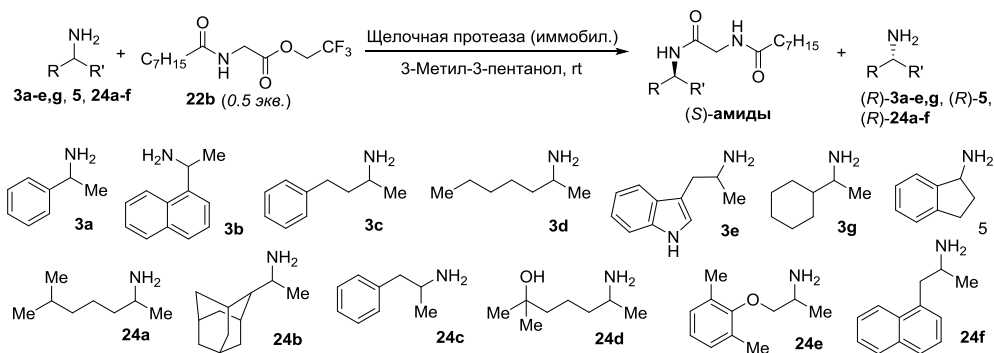


Схема 2.2–14

Использование другой коммерчески доступной протеазы, Protex 6L, обработанной метил- $\beta$ -циклодекстрином и *n*-октил- $\alpha,\beta$ -D-глюкопиранозидом, позволило осуществить КР рацемических аминов **3a-e,g,i, 5, 24a,c,d,f-j, 25a,b** при ацилировании 2,2,2-трифторэтиловым эфиром *N*-октаноилдиметилглицина (**22c**) в 3-метил-3-пентаноле (*E* до 200 и более) (схема 2.2–15) [24]. В целом ацилирование бензиламинов (**3a,i, 5, 25a,b**) протекало с меньшей энантиоселективностью, чем ацилирование первичных алифатических аминов (**3c,d, 24a,c,d,g,j**). Авторы предположили, что стереоселективность ацилирования аминов определяется объемом заместителя в  $\beta$ -положении по отношению к атому азота. Компьютерное моделирование расположения реагентов в активном центре фермента позволило объяснить наблюдаемую стереоселективность [24].

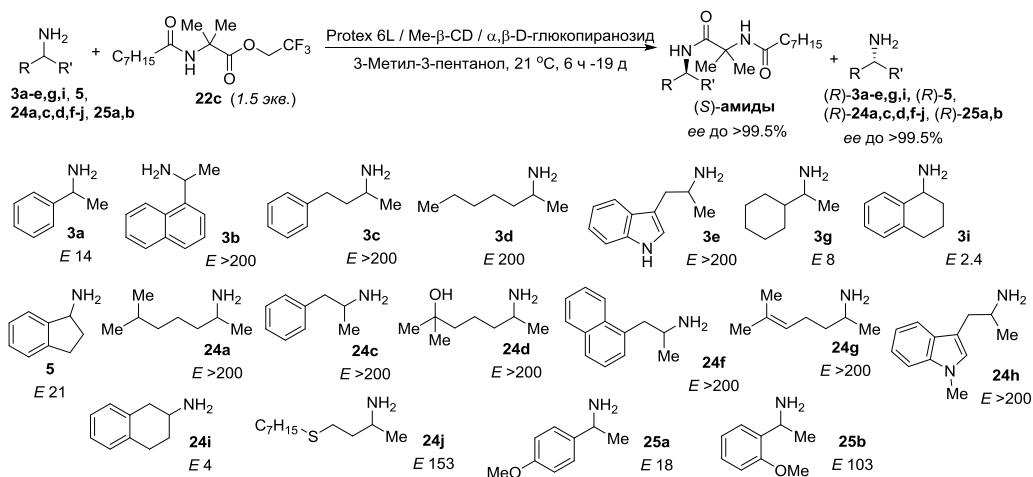


Схема 2.2–15

### 2.2.3. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии пенициллинацилаз

В 1991 г. были опубликованы результаты КР рацемических производных *цис*-3-аминоазетидин-2-она **26a,b**, полупродуктов в синтезе цефалоспорина II поколения [25]. Ацилирование рацемических соединений **26a** и **26b** метиловым эфиром фенилуксусной кислоты (**27a**) и метиловым эфиром феноксиуксусной кислоты (**27b**) в присутствии PGA в водной среде с высокой диастереоселективностью приводило к (2*R*,3*S*)-амидам **28a-d** (схема 2.2–16). При этом обратная реакция ферментативного гидролиза феноксиацетамида (2*R*,3*S*)-**28d** протекала с меньшей скоростью, чем гидролиз аналогичного фенилацетамида (2*R*,3*S*)-**28c**.

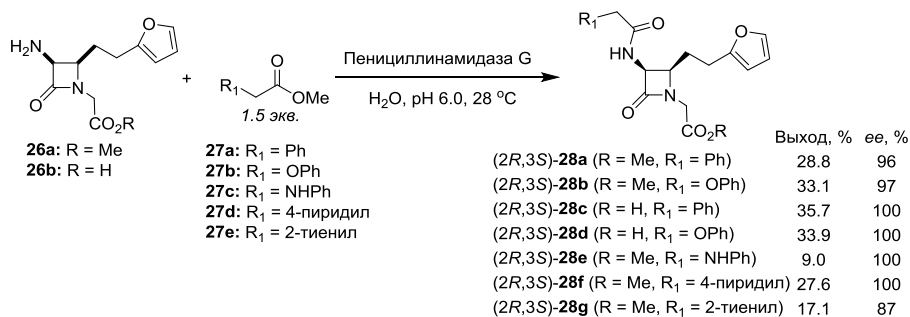


Схема 2.2–16

Изучение разнообразных по строению соединений **27a-e** в качестве доноров ацила в КР *цис*-амина **26a** позволило установить, что для ацилирования под действием PGA желательно, чтобы молекула ацилирующего агента включала один фенильный цикл или гетероароматический фрагмент, отделенный от реакционного центра метиленовой группой или фрагментом – OCH<sub>2</sub> [26].

КР рацемических аланинамида (**29a**) и фенилглицина (**29b**) при ацилировании метиловым эфиром (*S*)-миндальной кислоты в присутствии PGA в водных растворах приводило к соответствующим (*S,S*)-амидам с высокой диастереоселективностью (схема 2.2–17) [27, 28]. Для КР использовалась стабилизированная ацилаза, иммобилизованная на агарозном геле [29]. Во избежание гидролиза ацилирующего агента реакцию проводили при пониженной температуре.

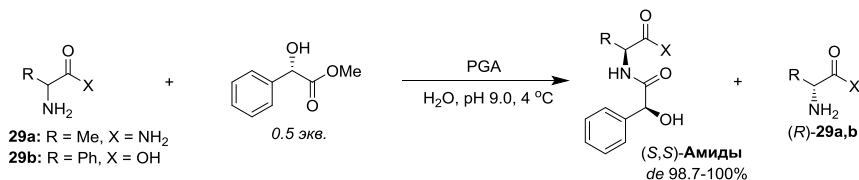


Схема 2.2–17

В работе [30] представлены результаты ацилирования рацемических лейцина (**12b**) и фенилаланина (**12d**) в присутствии пенициллинамидазы *E. coli* (PA *E. coli*) и аланинамида (**29a**) в присутствии протеазного фермента  $\alpha$ -химотрипсина ( $\alpha$ -СТ) (схема 2.2–18). В случае использования PA *E. coli* донором ацила служил амид (*R*)-фенилглицина, а в случае  $\alpha$ -СТ – этиловый эфир *N*-ацетил-(*S*)-тирозина. Ацилирование с использованием обоих ферментов протекало энантиоспецифично, величина *de* дипептидов (*R,S*)-**30a,b** и (*S,S*)-**30c** составляла 99.0 % и выше.

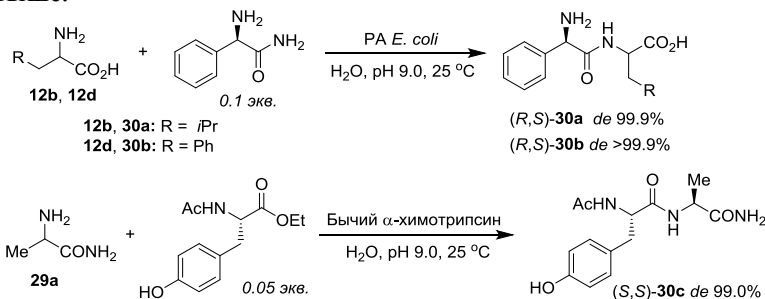


Схема 2.2–18

Хотя PGA является гидрофильным ферментом и, как правило, катализируемые ей реакции протекают в водной среде, в настоящее время разработаны подходы к иммобилизации фермента, позволяющие варьировать температуру, pH среды и использовать органические растворители [31–33].

Например, был разработан способ иммобилизации PGA с помощью «полимерной соли» на основе полиэтиленimina и альдегидодекстрана, повышающий устойчивость фермента в присутствии органических растворителей [34]. Иммобилизованная PGA служила катализатором для диастереоселективного ацилирования рацемического 2-амино-1-фенилэтанола (**7e**) в 90 % водном диглиме при 25 °C; в качестве доноров ацила были использованы (*R*)- и (*S*)-энантиомеры 2-фенилпропионовой (**31a**) и миндальной кислот (**31b**) (схема 2.2–19) [35]. Наибольший *de* амида наблюдался в случае ацилирования

кислотой (*S*)-**31b** (*de* (*S,S*)-**32b** 91 %); проведение КР при 4 °С приводило к амиду (*S,S*)-**32b** с *de* >98 % (*E* >100).

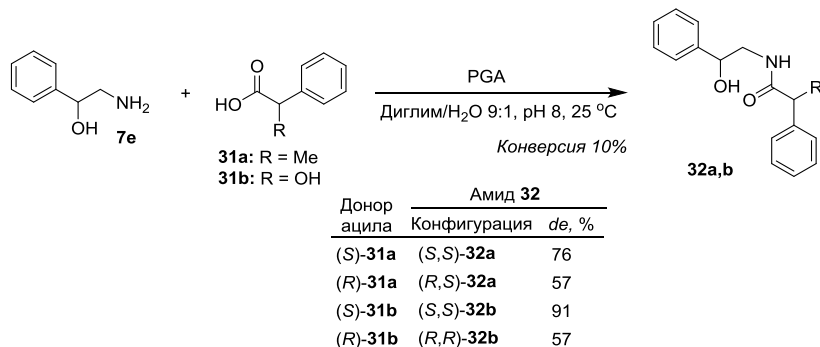


Схема 2.2–19

Пенициллин-Г-ацилаза была использована в КР рацемического аминонитрила **33** (ключевого интермедиата в синтезе антибиотиков) при ацилировании фенилуксусной кислотой в слабокислой водной среде (схема 2.2–20) [36]. Реакция протекала с высокой энантиоселективностью (*E* >500) и конверсией благодаря плохой растворимости продукта ацилирования в водной среде. Энантиомерно чистые амид (*S*)-**34** и непрореагировавший амин (*R*)-**33** были выделены с количественными выходами.

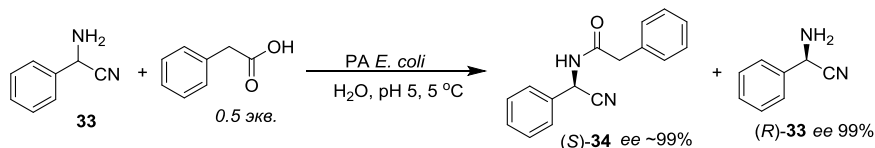


Схема 2.2–20

Проведено КР рацемического фенилглицина (**29b**) при ацилировании метиловым эфиром 4-гидроксифенилуксусной кислоты (**35**) (схема 2.2–21) в присутствии иммобилизированной PGA в емкостном реакторе и в реакторе, разделенном изоэлектрическими мембранами [37]. Целевым соединением в этом случае был (*R*)-фенилглицин ((*R*)-**29b**) – ключевой интермедиат в синтезе антибиотиков и других биологически активных соединений. Проведение процесса в реакторе с изоэлектрическими мембранами имело свои преимущества по сравнению с емкостным реактором: иммобилизованный фермент сохранял свои каталитические свойства дольше, чем в емкостном реакторе; не происходил частичный гидролиз амидной связи в продукте ацилирования.

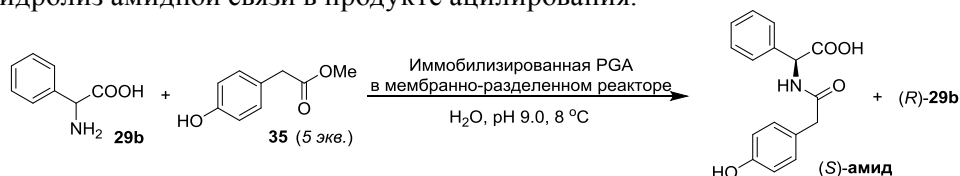


Схема 2.2–21

Иммобилизация PGA на полимерной матрице или целите позволяет использовать этот фермент для КР в органических растворителях. Так, КР метиловых эфиров рацемических фенилглицина (**36a**) и 4-гидроксифенилглицина (**36b**) в толуоле или дихлорметане при ацилировании метиловым эфиром 4-гидроксифенилуксусной кислоты приводило к соответствующим (*S*)-амидам **37a,b** и непрореагировавшим метиловым эфирам аминокислот **36a,b** (*R*)-конфигурации (схема 2.2–22) [38]. Установлено, что метиловый эфир 4-гидроксифенилуксусной кислоты является наиболее удобным донором ацильной группы в КР эфиров аминокислот под действием PGA [39]. Позднее этот подход был распространен на КР других метиловых эфиров аминокислот **36c–g** [40], причем высокая селективность наблюдалась в случае ацилирования эфиров аминокислот с ароматическими заместителями в боковой цепи (Phe, Tyr, Trp, Phg, 4-ОН-Phg) (*ee* (*S*)-амидов **37e–g** не менее 92%), а КР рацемических эфиров алифатических аминокислот (Ala и Leu) приводило к соответствующим амидам (*S*)-**37c** и (*S*)-**37d** с *ee* 20–24%.

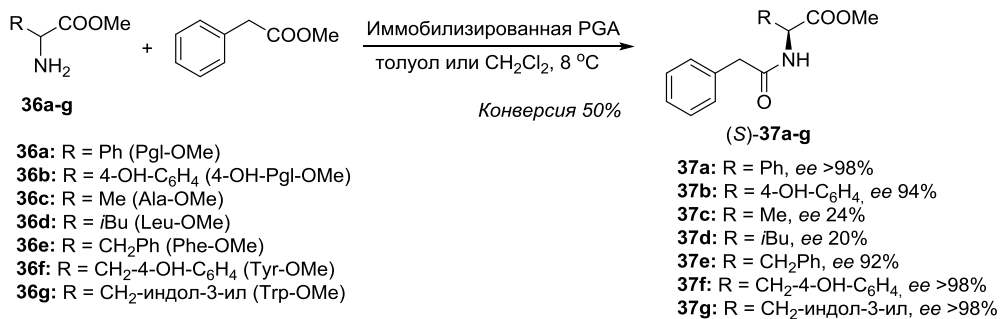


Схема 2.2–22

Получение (*R*)-аминокислот было реализовано через КР их рацематов **7f**, **29c–f** при ацилировании метиловым эфиром фенилуксусной кислоты в водных растворах в присутствии мутантной PGA F24A из *E. coli* (схема 2.2–23) [41]. Высокая энантиоселективность наблюдалась при ацилировании глутамина **29c** (*E* 810) и глутаминовой кислоты **29d** (*E* 250); *ee* продуктов ацилирования – *N*-фенилацетил-(*S*)-аминокислот **38b** и **38c** был выше 99% (*ee* непрореагировавших (*R*)-аминокислот **29c** и **29d** 97 и 90% соответственно). В случае других аминокислот (Asn, Asp и Ser) стереохимические результаты были ниже (*E* 46–140; *ee* непрореагировавших (*R*)-аминокислот 50–70%). По мнению авторов, это связано с меньшей конверсией рацемического субстрата из-за конкурентного взаимодействия донора ацила и *N*-фенилацетил-(*S*)-аминокислот с активным центром фермента.

Энантиоселективное ацилирование рацемического β-фенилаланина (**29g**) метиловым эфиром фенилуксусной кислоты в присутствии PGA из *E. coli* в водно-щелочной среде (pH 10) проходило с высокой селективностью (схема 2.2–24): ацилированию подвергался преимущественно (*R*)-энантиомер, что приводило к (*R*)-фенилацетамиду **38f** и непрореагировавшему (*S*)-β-фенилаланину [(*S*)-**29g**] (*ee* 98%) [42]. Последующий гидролиз амида



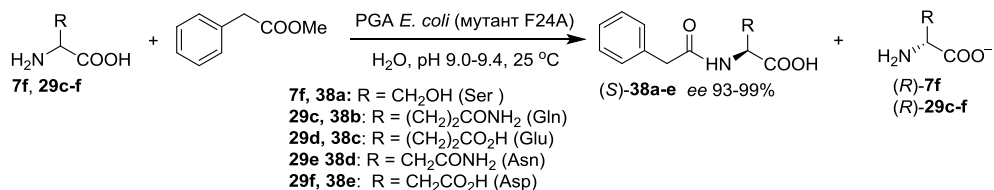


Схема 2.2–23

(*R*)-**38f** в присутствии этого же фермента при pH 7.5 давал (*R*)-энантиомер **29g** с *ee* 99%. Общий выход (*S*)- и (*R*)-энантиомеров β-фенилаланина составлял 70 и 61 % соответственно.

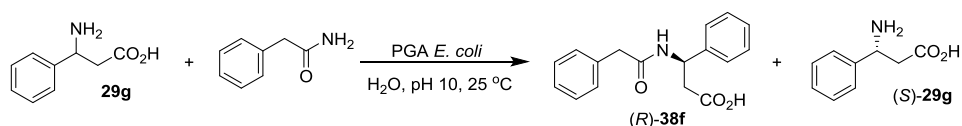


Схема 2.2–24

Пенициллинацилаза из *A. faecalis* катализировала энантиоселективное ацилирование рацемических аминов **3a,c,d,l** и **5** фенилацетамидом в воде при pH 11 (схема 2.2–25) [43]. Наиболее селективным было ацилирование аминов **3a** и **3c**, содержащих фенильный заместитель (*E* >100). Добавление ацетонитрила в качестве соразтворителя значительно увеличивало энантиоселективность, *E* до 400 в случае амина **3c**. Пенициллинацилаза из *E. coli* в водных растворах при pH 10 показала гораздо меньшую селективность при ацилировании этих аминов. Ацилирование алкиламинов **3d, 3l** и аминокислоты **5** проходило с низкой селективностью в присутствии обоих ферментов.

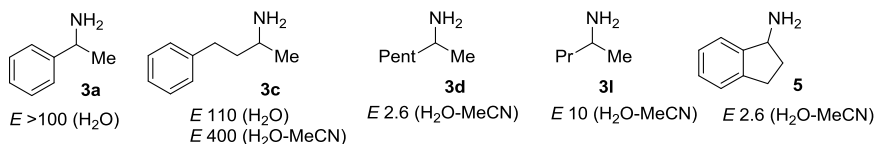


Схема 2.2–25

Проведение ацилирования рацемических аминов **3a,c,k, 17a, 25c** амидом фенилуксусной кислоты в водной среде при pH 10 в присутствии пенициллинацилазы *A. faecalis* позволило еще больше увеличить энантиоселективность процесса (схема 2.2–26) [44]. Во всех случаях, кроме амида **39e**, наблюдалось преимущественное образование (*R*)-амидов (*ee* 96.0–99.3 %).

Позднее использование (*R*)-фенилглицинамида вместо фенилацетамида в качестве донора ацила в КР 1-фенилэтиламина (**3a**) в присутствии РА *A. faecalis* в водной среде позволило значительно увеличить энантиоселективность [45]. Ацилирование рацемического амина **3a** (*R*)-фенилглицинамидом приводило к (*R,S*)-амиду **40** (*de* 99.1 %), а амин (*S*)-**3a** (*ee* 97.8 %) оставался непрореагировавшим; энантиомерное отношение *E* >1000 (схема 2.2–27). (*R,S*)-Амид **40** был отделен от реакционной массы и подвергнут гидролизу

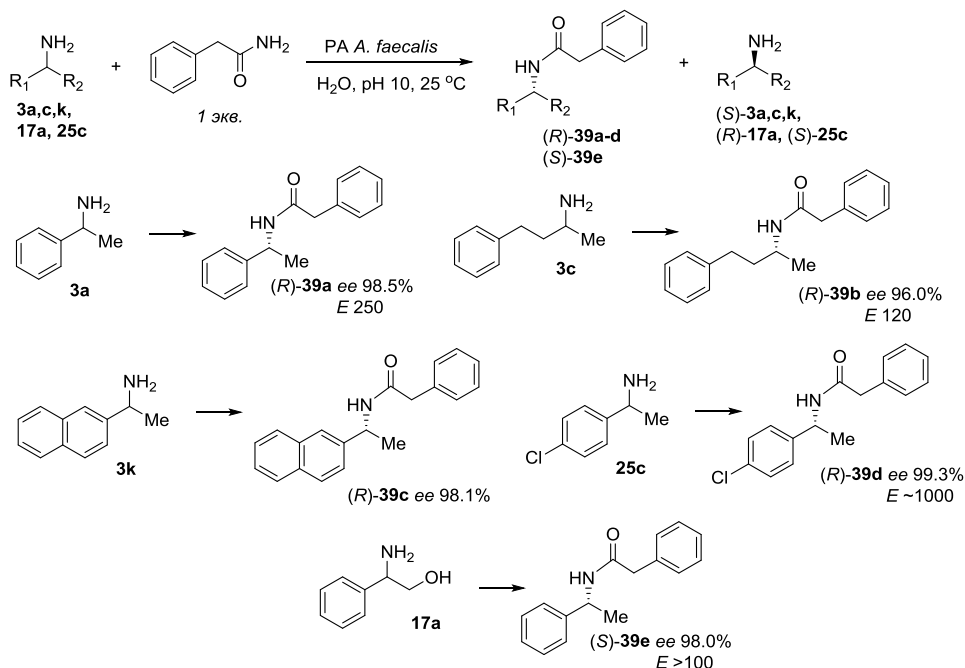


Схема 2.2–26

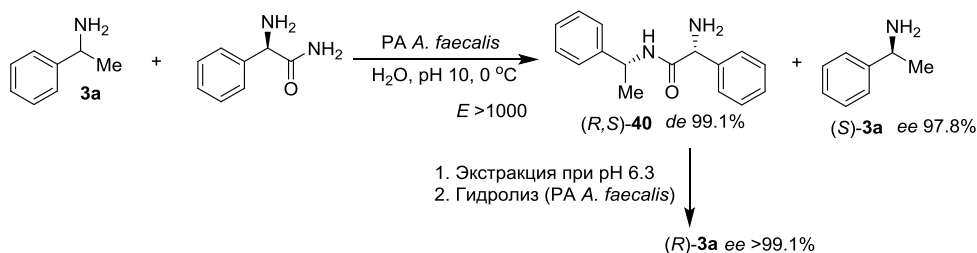


Схема 2.2–27

в присутствии этого же фермента, в результате амин (R)-3a был выделен в энантиомерно чистом виде (ee >99.1 %).

Показана возможность КР амина 3a под действием PA *A. faecalis* при ацилировании фенилуксусной кислотой. При проведении реакции в воде при pH 7.5 и температуре 15 °C (R)-фенилацетамид (ee 95 %) был выделен с выходом 40 %, считая на рацемический амин 3a [46].

Пенициллинацилаза из *A. faecalis* была использована для КР рацемического фенилаланина (29h) и его *para*-замещенных производных 29i-m (схема 2.2–28) [47]. Ацилирование во всех случаях приводило к (S)-фенилацетамидам 38g-l (ee ≥99 %) и непрореагировавшим (R)-аминокислотам 29h-m (ee 88–94 %).

КР ряда рацемических β-аминоэфиров 41a-e при ацилировании метиловым эфиром фенилуксусной кислоты под действием иммобилизованной PGA в этилацетате или толуоле в присутствии воды приводило

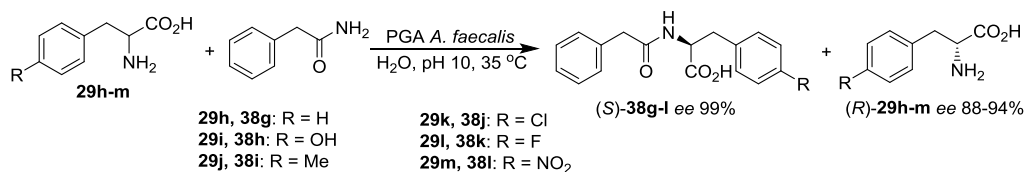
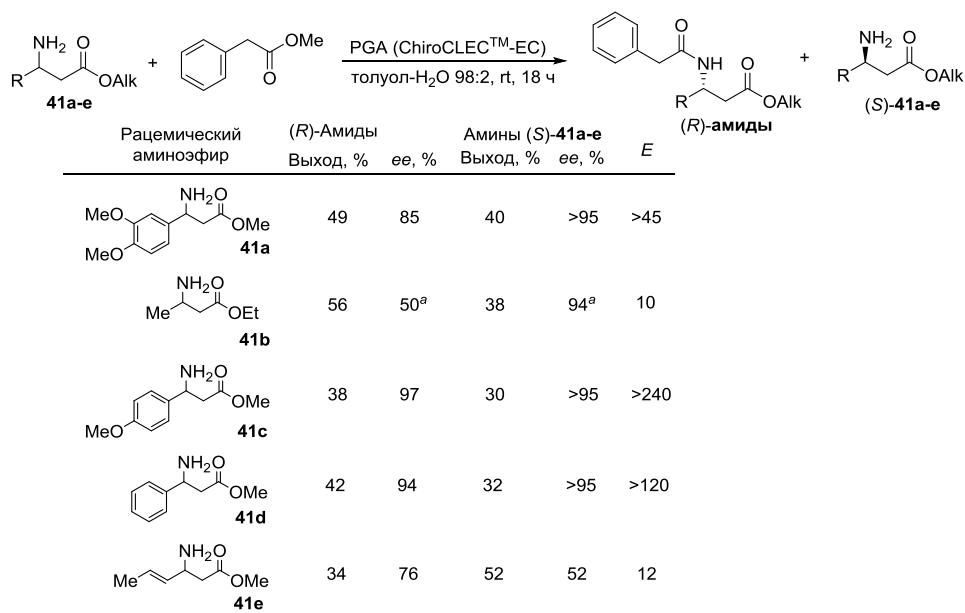


Схема 2.2–28

к преимущественному ацилированию (*R*)-энантиомеров и было использовано для получения (*S*)-энантиомеров **41a-e** с *ee* от 52 до >95 % (схема 2.2–29) [48]. При проведении ацилирования в смеси этилацетат–H<sub>2</sub>O 98:2 процесс в некоторых случаях осложнялся гидролизом ацилирующего агента. Замена этилацетата на толуол сводила побочную реакцию гидролиза к минимуму.



<sup>a</sup> В продуктах КР преобладают (*S*)-амид и (*R*)-аминоэфир.

Схема 2.2–29

PGA была использована для получения энантиомерно чистого (*S*)-β-аминоэфира **41f**, важного предшественника в синтезе антиагреганта ксемилофибана (схема 2.2–30) [49, 50]. Ацилирование миллимолярных количеств рацемического амина **41f** фенилуксусной кислотой в присутствии водорастворимого фермента приводило к (*R*)-амиду **42** (*ee* 100 %) и непрореагировавшему (*S*)-амину **41f** (*ee* 96 %) [49]. В результате масштабирования процесса (загрузка рацемата до 17.5 моль) с использованием иммобилизованного фермента PGA-450 (Roche) целевой аминокислоты (*S*)-**41f** (*ee* 97.7–98.4 %) был получен с выходом 43 %, считая на исходный рацемат. Показана возможность регенерации и повторного использования иммобилизованной ацилазы.

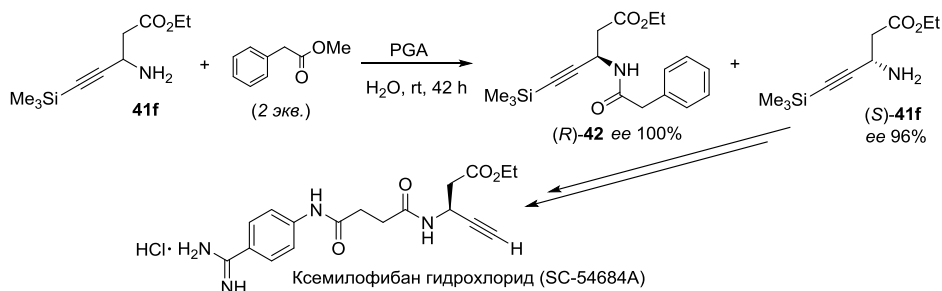


Схема 2.2–30

## 2.2.4. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии липаз

### 2.2.4.1. Первые примеры

К первым примерам ферментативного КР в ходе *N*-ацилирования под действием липаз можно отнести ацилирование рацемических аминокислот **43a,b** этилацетатом в присутствии липазы из свиной поджелудочной железы (*porcine pancreatic lipase*—PPL) (схема 2.2–31) [51].

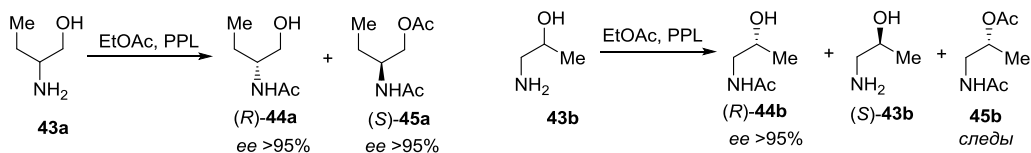


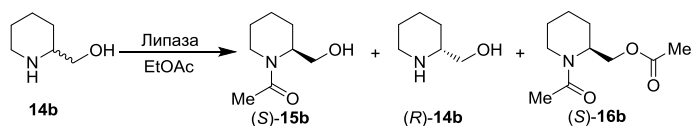
Схема 2.2–31

*Ee* ацетамидов (*R*)-**44a** и (*R*)-**44b**, выделенных с выходами около 38 %, превышал 95 % (по данным ЯМР  $^1\text{H}$  в присутствии хирального шифт-реагента). В случае аминокислоты **43a** реакция, наряду с образованием амида (*R*)-**44a**, приводила к амидоэфиру (*S*)-**45a** (*ee* >95 %), в то время как в случае аминокислоты **43b** продукт *O*-ацилирования **45b** был выделен в следовых количествах. В то же время в работе [52] отмечалось, что ацилирование 2-аминобутанола-1 (**43a**) в присутствии панкреатической липазы (Steapsin) протекало нестереоселективно.

КР рацемических фенилглицинола (**17a**) и фенилаланинола (**17b**) под действием этилацетата в присутствии PPL приводило к продуктам моноацилирования (*S*)-**18e,f** с низкими выходами и оптической чистотой [8].

Использование PPL или липазы *B. ceracia* (Amano P) в этилацетате для КР 2-гидроксиметилпиперидина (**14b**) описано в работе [53]. В случае КР под действием PPL продукт моноацилирования (*S*)-**15b** был выделен с *ee* до 92 % (схема 2.2–32). Авторы полагали, что образование *N*-ацильного производного **15b** является результатом первичного образования продукта *O*-ацилирования и последующей быстрой *O*→*N*-ацильной миграции. Использование липазы Amano P при 40 °C приводило к образованию побочного продукта диацетилирования **16b**.

В 1990 г. Готор с соавт. использовали субтилизин и липазу *Candida cylindracea* (CCL) для КР рацемических 1-фенилэтиламина (**3a**), 2-гептиламина (**3d**),



Липаза	T, °C	Время, ч	Выход, % (ee, %)		
			(S)-15b	(R)-14b	(S)-16b
PPL	0-5	4	9 (92)	90 (10)	
PPL	40	4	17 (59)	80 (13)	
PPL	0-5	30	38 (51)	59 (39)	
Amano P	40	23	75 (15)	13 (81)	9 (85)

Схема 2.2–32

2-бутиламина и рацемического этилового эфира 2-хлорпропионовой кислоты, однако эффективность процесса была невелика [54].

(*R*)-Изомер β-адреноблокатора пропранолола обладает большей биологической активностью, чем (*S*)-энантиомер. Установлено, что ацелирование рацемического пропранолола (**46**) изопропенилацетатом в присутствии липазы CCL протекает избирательно по аминогруппе с заметной энантиоселективностью (*E* до 21) (схема 2.2–33) [55]. Ацилирование в оптимальных условиях приводило к (*S*)-амиду **47** с *ee* 73.4% и непрореагировавшему (*R*)-пропранололу [(*R*)-**46**] с *ee* 67%.

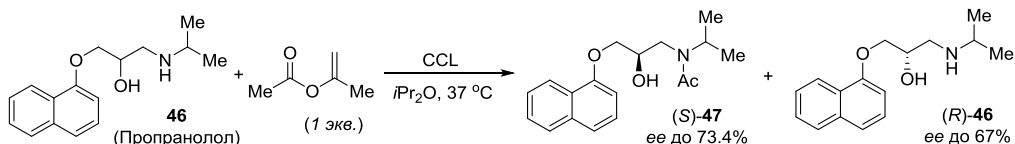


Схема 2.2–33

#### 2.2.4.2. Кинетическое разделение в присутствии липазы *Candida antarctica*

Липазы А и В, выделенные из дрожжей *C. antarctica*, наиболее часто применяются для КР аминов в результате *N*-ацилирования. Использованию этих ферментов посвящено наибольшее количество упоминаний в библиографических источниках по стереоселективному *N*-ацилированию. Эти липазы в настоящее время коммерчески доступны как в лиофилизированном виде, так и в иммобилизированной форме. Как правило, липазами *C. antarctica* предпочитают пользоваться в иммобилизированном виде, поскольку это позволяет легко отделять фермент от реакционной массы и во многих случаях использовать повторно.

В пионерских работах Готора с соавт. была показана высокая энантиоселективность иммобилизированной дрожжевой липазы В *Candida antarctica* (CAL-B) в КР рацемических 1-фенилэтиламина (**3a**), 2-гептиламина (**3d**) и 2-бутиламина (**3m**) в ходе ацилирования [56, 57] и алкоксикарбонилирования [58]: в реакцию преимущественно вступали (*R*)-энантиомеры аминов. На примере взаимодействия рацемических аминов **3d** и **3m** с метиловыми эфирами 2- и 3-метил-замещенной акриловой кислоты в качестве ацилирующих агентов (схема 2.2–34) показано, что с увеличением пространственных препятствий вблизи карбонильной

группы ацилирующего агента энантиоселективность возрастает, но требуется большая продолжительность реакции [57].

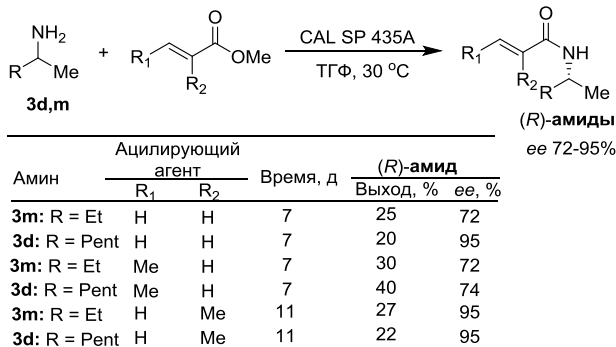


Схема 2.2–34

Возможность использования иммобилизированной липазы *C. antarctica* В (Novozym 435®) для КР рацемических первичных аминов **3a**, **3b** и **3l** под действием этилацетата была продемонстрирована в 1994 г. Ритцом и Драйсбахом (схема 2.2–35) [59]. Ацилирование приводило к (R)-ацетидам с ee 90.0% и выше.

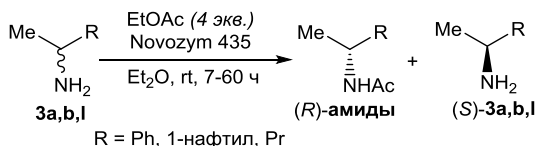


Схема 2.2–35

КР рацемических 1-фенилэтиламина и 2-октиламина в результате ацилирования этиловым эфиром октановой кислоты проведено в присутствии Novozym 435 при 39 °C при пониженном давлении [60]. (R)-Амиды были выделены с ee 95 и 92% соответственно; ee непрореагировавших аминов составлял 99%.

Была показана возможность взаимного КР при взаимодействии рацемического винилкарбоната **48** и рацемических аминов **3a,d**: реакция приводила к образованию (R\*,S\*)-карбаматов **49a** и **49b** с de 68 и 88% соответственно (схема 2.2–36) [61].

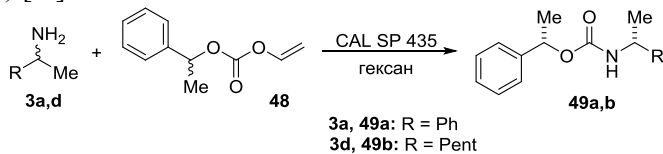


Схема 2.2–36

Компания BASF, крупнейший производитель энантимерно чистых аминов (годовая продукция > 3 тыс. т), широко использует КР рацематов в ходе энзиматического ацилирования [62]. В середине 1990-х гг. сотрудниками BASF были разработаны методы КР большого числа рацемических аминов (**3a,k,n-q**, **5**, **25d-g**), основанные на ацилировании в присутствии липаз из *B. ceracia* [63, 64]

и *C. antarctica* [65]. В качестве донора ацильного фрагмента в промышленности используется изопропиловый эфир 2-метоксиуксусной кислоты (схема 2.2–37) [66].

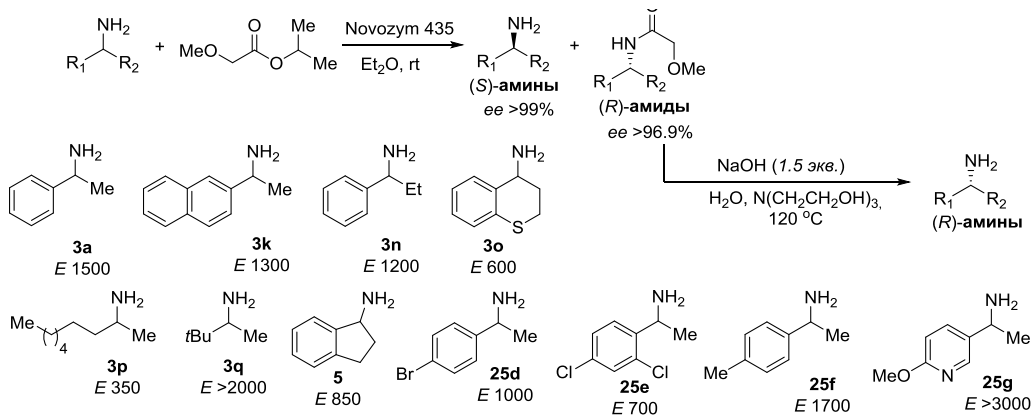


Схема 2.2–37

Следует отметить, что гидролиз энантиомерно чистых (R)-амидов обычно проводят в жестких условиях, что может приводить к потере оптической активности целевых аминов. Это накладывает некоторые ограничения на круг аминов, которые могут быть получены этим методом.

Компанией Bayer в 1990-х гг. был запатентован метод энантиоселективного ацилирования первичных аминов различной структуры в присутствии Novozym 435, в соответствии с которым в качестве ацилирующих агентов используются эфиры 2-метоксиуксусной кислоты [67], уксусной кислоты и ее 2-замещенных производных [68]. В отличие от процесса щелочного гидролиза энантиомерно обогащенных (R)-амидов, используемого компанией BASF, метод получения (R)-аминов, предложенный компанией Bayer, основан на гидролизе (R)-амидов в кислых условиях.

Открытие того факта, что алкиловые эфиры 2-метоксиуксусной кислоты обладают большей реакционной способностью, чем эфиры уксусной кислоты в реакции ацилирования аминов под действием липаз [64], дало толчок к активному использованию производных 2-метоксиуксусной кислоты в качестве доноров ацильного фрагмента для промышленного получения энантиомерно чистых аминов. В 2006 г. методом молекулярного моделирования было показано, что причина увеличения скорости аминолитического расщепления состоит в том, что в активном центре фермента, в переходном состоянии, происходит образование водородной связи между NH-группой амина и атомом кислорода, находящемся в β-положении ацилирующего агента [69]. Позднее систематическое исследование поведения ацилирующих агентов **50a-h**, содержащих в β-положении различные гетероатомы (X = NH, O, S, CH<sub>2</sub>) (схема 2.2–38), в КР рацемических 1-фенилэтиламина (**3a**) и 2-гептиламина (**3d**) подтвердило гипотезу о влиянии водородных связей, образующихся при взаимодействии реагентов, на скорость ферментативного

ацилирования [70]. Наибольшие селективность и скорость ацилирования наблюдались при использовании метиловых эфиров метокси- и феноксикислот **50b** и **50f**.

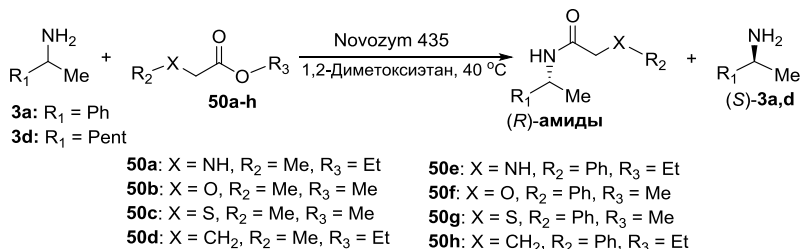


Схема 2.2–38

Иммобилизация CAL-B в результате золь-гель инкапсулирования в комбинированную матрицу на основе изобутилтриметоксисилана и тетраметоксисилана позволила использовать полученный катализатор многократно (до 5 раз без потери активности) в КР рацемического 1-фенилэтиламина под действием этилового эфира 2-метоксиуксусной кислоты [71].

КР различных производных 1-фенилэтиламина в присутствии Novozym 435 во многих случаях с высокой стереоселективностью приводит к (*R*)-амидам. Так, ацилирование рацемического *para*-хлор производного **25c** этиловым эфиром 2-метоксиуксусной кислоты при 40 °C приводило к амиду (*R*)-**51a** (*ee* 99%) и непрореагировавшему амину (*S*)-**25c** (*ee* 67%) за 16 ч (схема 2.2–39) [72].

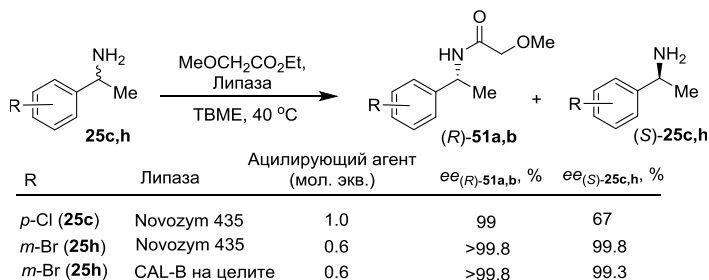


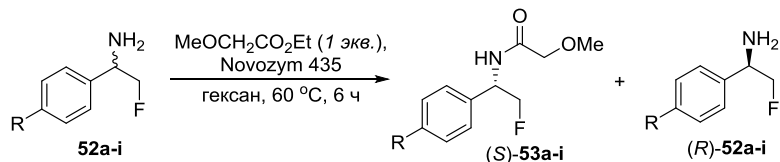
Схема 2.2–39

Наилучшие стереохимические результаты ацилирования *meta*-бром-замещенного амина **25h** этиловым эфиром 2-метоксиуксусной кислоты в TBME наблюдались как в присутствии Novozym 435, так и CAL-B, иммобилизированной на целите (схема 2.2–39) [73].

Авторами работы [74] было показано, что введение атома фтора в метильную группу 1-фенилэтиламина и его производных (**52a-h**) не приводит к снижению эффективности КР при ацилировании этиловым эфиром 2-метоксиуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 в гексане (*ee* (*S*)-амидов **53a-h** >99.5%) (схема 2.2–40). Высокой конверсии в случае ацилирования аминов **52a-h** удалось добиться только с использованием липазы *B. C. antarctica*; в случае других липаз скорость и энантиоселективность реакции была значительно ниже. По сравнению



с монофтор-замещенными аминами **52a-h** трифтор-замещенный амин **54** отличался низкой реакционной способностью в реакции ацилирования трифторэтилацетатом, катализируемой различными коммерчески доступными липазами [75].



Амин	ee (S)-амида, %	ee (R)-амина, %	Конверсия, %
<b>52a:</b> R = OMe	>99,5	97,0	49,5
<b>52b:</b> R = OBn	>99,5	92,5	48,0
<b>52c:</b> R = H	>99,5	98,5	49,5
<b>52d:</b> R = F	>99,5	>99,5	50,0
<b>52e:</b> R = Br	>99,5	>99,5	50,0
<b>52f:</b> R = CF <sub>3</sub>	>99,5	>99,5	50,0
<b>52g:</b> R = CN	>99,5	87,0	47,0
<b>52h:</b> R = NO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	>99,5	>99,5	50,0
<b>52i:</b> R = tBu	99	99	50

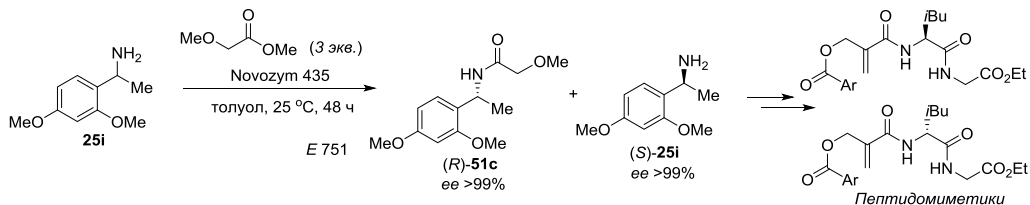
<sup>a</sup> реакция в толуоле, 48 ч



#### Схема 2.2–40

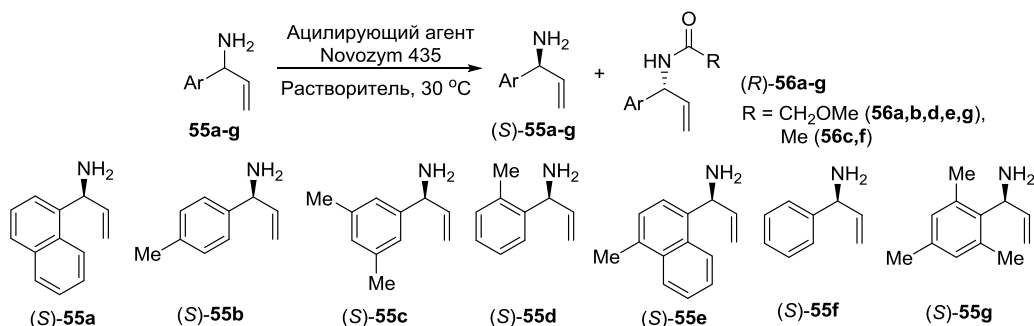
В результате КР рацемического *трет*-бутил-замещенного амина **52i**, представляющего интерес в качестве предшественника в синтезе ингибиторов грибковой сквален-эпоксидазы, оба энантиомера амина **52i** были получены с *ee* 99% (схема 2.2–40) [76]. Для гидролиза амида (*S*)-**53i**, полученного после КР в присутствии Novozym 435, был использован тот же самый фермент, что и для энантиоселективного ацилирования амина **52i**.

КР производного 1-фенилэтиламина **25i** при ацилировании метиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в присутствии иммобилизированной CAL-B (Novozym 435) приводило к амиду (*R*)-**51c** (*ee* >99%, выход 49%) и непрореагировавшему амину (*S*)-**26i** (*ee* >99%, выход 42%) (схема 2.2–41) [77]. Энантиомерно чистый амин (*S*)-**25i** использован в дальнейшем для синтеза пептидомиметиков.



#### Схема 2.2–41

Липаза Novozym 435 была успешно использована для КР 1-арилаллиламинов **55a-f**: ацилирование рацематов эфирами 2-метоксиуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 в ТВМЕ или гексане приводило к преимущественному образованию (*R*)-амидов **56a-f** (схема 2.2–42) [78]. *Ee* непрореагировавших аминов (*S*)-**55a-f** составлял от 63.5 до >99%. Авторы отмечали, что наличие метильных групп в *орто*-положении арильного фрагмента амина приводит к снижению выходов и стереоселективности ацилирования. Стереоселективность ацилирования триметил-замещенного амина **55g** (*ee* (*S*)-**55g** 8.7%) была значительно ниже, чем аминов **55a-f**.

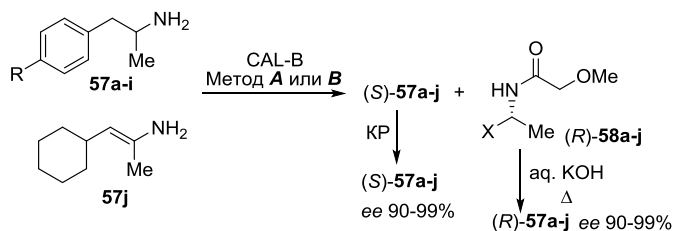


Амин	Ацилирующий агент	Растворитель	Время, д	(S)-амин	
				<i>ee</i> , %	выход, %
<b>55a</b>	MeOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ТВМЕ	5	>99.9	45
<b>55b</b>	MeOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Гексан	3	98.9	39
<b>55c</b>	MeCO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	Гексан	7	80.6	43
<b>55d</b>	MeOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ТВМЕ	8	63.5	n.d.*
<b>55e</b>	MeOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	ТВМЕ	2	>99.9	48
<b>55f</b>	MeCO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	Гексан	2	>99.9	45

\* n.d. - не определяли

Схема 2.2–42

Для получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров бензилэтиламинов **57a-i** использован метод КР под действием этилового эфира метоксиуксусной кислоты в качестве донора ацила в присутствии CAL-B и триэтиламина в гептане или без растворителя (схема 2.2–43) [79]. Ацилирование рацемических аминов **57a-h,j** протекало с разной стереоселективностью (*E* от 31 до 382) в зависимости от строения аминов и условий реакции и приводило к (*R*)-амидам **58a-h,j** и непрореагировавшим (*S*)-аминам **57a-h,j**, причем в случае использования этилацетата в качестве ацилирующего агента, стереоселективность была невысокой. В случае амина **57i**, имеющего в структуре дезактивирующую электроно-акцепторную группу NO<sub>2</sub>, ацилирования вообще не происходило. Последующий щелочной гидролиз амидов (*R*)-**58a-h,j** приводил к (*R*)-аминам **57a-h,j** с *ee* 90–99%. Для увеличения оптической чистоты (*S*)-энантиомеров аминов **57a-h,j** использован метод последовательного КР: скалемические (*S*)-амины **57a-h,j** повторно подвергали ацилированию этиловым эфиром 2-метоксиуксусной кислоты в присутствии CAL-B и выделяли амины (*S*)-**57a-h,j** с *ee* 90–99%.



Амин	Метод	Время, ч	Амин (S)- <b>57</b>		Амин (R)- <b>57</b>		<i>E</i>
			Выход, %	ee, %	Выход, %	ee, %	
<b>57a</b> (R = H)	<b>A</b>	2.6	40	70	59	92	50
<b>57b</b> (R = F)	<b>B</b>	5.5	55	48	72	90	31
<b>57c</b> (R = Cl)	<b>B</b>	5.5	50	45	79	92	37
<b>57d</b> (R = Br)	<b>A</b>	2.7	50	75	73	95	88
<b>57e</b> (R = CF <sub>3</sub> )	<b>B</b>	1.5	51	77	72	93	64
<b>57f</b> (R = Me)	<b>A</b>	2.5	50	71	65	96	104
<b>57g</b> (R = OMe)	<b>B</b>	1.5	36	62	70	93	52
<b>57h</b> (R = OH)	<b>B</b>	96	20	5	50	95	41
<b>57i</b> (R = NO <sub>2</sub> )	<b>B</b>	24	Реакция не идет				
<b>57j</b>	<b>A</b>	2	45	63	75	99	382

Метод **A**: MeOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NEt<sub>3</sub>, Novozym 435, гептан, 35 °С.

Метод **B**: MeOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NEt<sub>3</sub>, Novozym 435, 15 °С.

#### Схема 2.2–43

Готор с соавт. использовали этиловый эфир 2-метоксиуксусной кислоты в качестве ацилирующего агента в КР ряда первичных аминов **3e**, **24f,k-n** под действием CAL-B в ТГФ [80, 81]. Во всех случаях процесс приводил к (R)-амидам **59** и непрореагировавшим (S)-аминам с высоким ee (схема 2.2–44). Энантиомерно чистые амины **3e**, **24f,k-m** являются селективными модуляторами серотониновых и гистаминовых рецепторов. Получение энантиочистого амина **24n** также представляло значительный интерес, поскольку его (R)-энантиомер является ключевым полупродуктом в синтезе противоастматического агента (R)-раматробана. Однако несмотря на высокую стереоселективность CAL-B, конверсия в случае ацилирования амина **24n** была низкой, и авторам не удалось разработать препаративный метод получения энантиочистого (R)-**24n**, основанный на КР рацемического амина [81].

Метод КР в ходе энзиматического N-ацилирования оказался непригодным для получения (R)-изомера фроватриптана, препарата для лечения мигрени [82]. Несмотря на высокую стереоселективность ацилирования амина **24o** в присутствии липазы *B. ceracia* (PSL-C) (схема 2.2–45), оптическая чистота продукта ацилирования (R)-**60** (ee 94 %) была недостаточной для использования в синтезе этого лекарственного препарата.

Высокая селективность иммобилизированной CAL-B была отмечена в КР первичных алкиламинов различной структуры с использованием метилового эфира 2-метоксиуксусной кислоты в качестве ацилирующего агента.

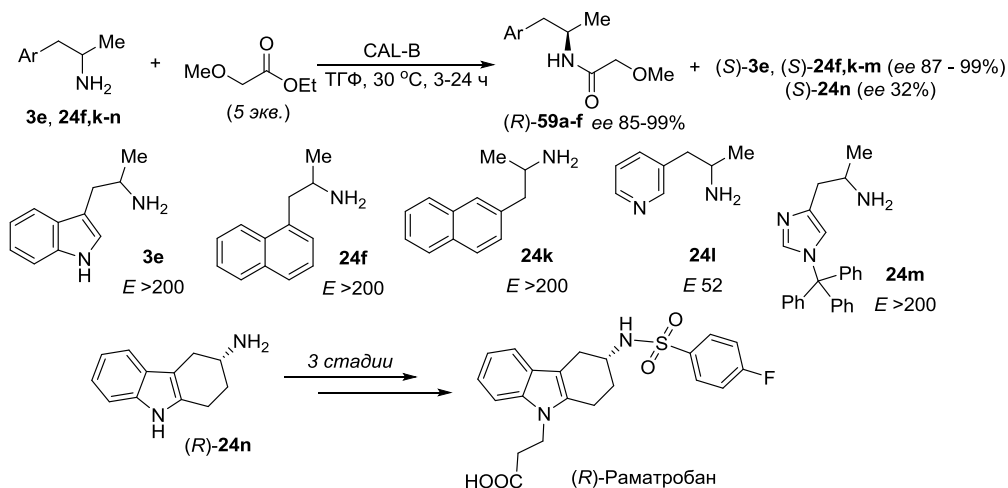


Схема 2.2–44

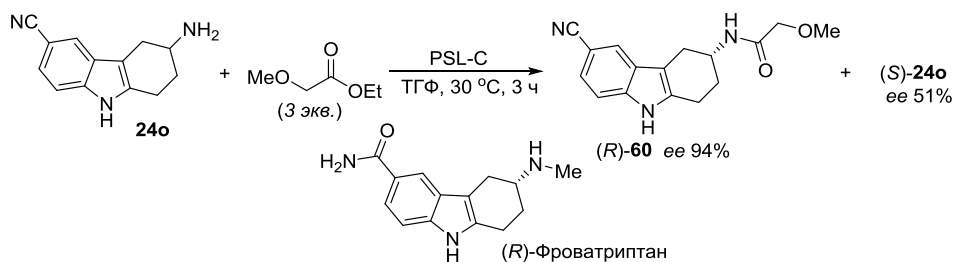


Схема 2.2–45

Ацилирование гидрофильных алифатических аминов **3d,f,l,r,s** в  $\text{Et}_2\text{O}$  при  $20\text{ } ^\circ\text{C}$  позволяло добиться высоких стереохимических результатов ( $E > 1000$  во всех случаях) (схема 2.2–46) [83].

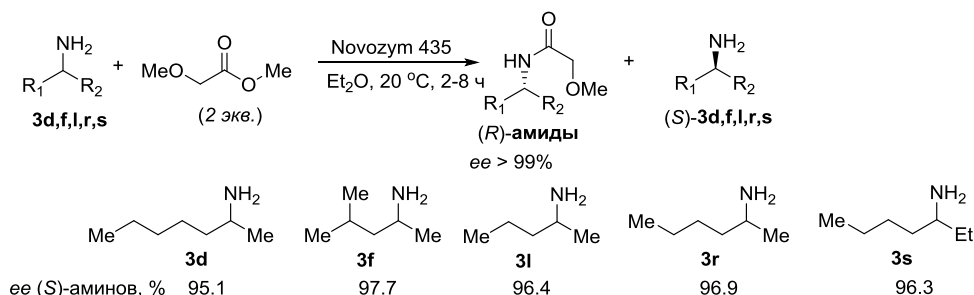


Схема 2.2–46

Канерва с соавт. осуществили КР 1-фенилэтиламина (**3a**) и ряда его структурных аналогов **3b,c,i,n**, **5**, **25c,f,j** под действием Novozym 435 в среде сложных эфиров, которые одновременно выступали и растворителями, и ацилирующими

агентами (схема 2.2–47) [84]. На примере ацилирования амина **3a** было установлено, что изопропиловый эфир 2-метоксиуксусной кислоты является оптимальным ацилирующим агентом в условиях, исключающих использование растворителей. КР аминов проведено в этом сложном эфире в присутствии молекулярных сит при комнатной температуре; выход образующихся (*R*)-амидов (*ee* более 98 %) составлял 34–46 %; непрореагировавшие (*S*)-амины (*ee* от 95 до 99 %) были выделены с выходами 37–48 %.

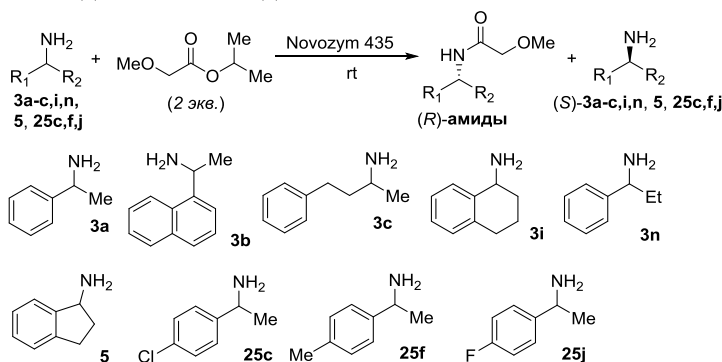


Схема 2.2–47

Несмотря на преимущества алкиловых эфиров 2-метоксиуксусной кислоты в качестве ацилирующих агентов, огромная часть работ по КР рацемических аминов с помощью липаз *C. antarctica* была проведена с использованием сложных эфиров других карбоновых кислот. Одним из простейших и популярнейших доноров ацила до настоящего времени остается этилацетат.

Разработан эффективный метод получения (*S*)- и (*R*)-энантиомеров арилалкиламинов **3a, 24c** и алифатических аминов **3d, l, m, r, t, u**, основанный на КР их рацематов (схема 2.2–48) [85]. Ацилирование под действием этилацетата в присутствии Novozym 435 в различных растворителях приводило к (*R*)-ацетидам с *ee* до 97.5 % и непрореагировавшим (*S*)-аминам, которые были выделены в энантиомерно чистом виде (*ee* до 99.9 %) с выходом 50–80 %. Соответствующие (*R*)-амины (*ee* до 97.6 %) получены в результате кислотного гидролиза (*R*)-амидов. На примере 2-гептиламина (**3d**) показано, что повторная процедура КР энантиомерно обогащенного амина (*R*)-**3d** приводит к (*R*)-ацетидам с *ee* более 99.4 %.

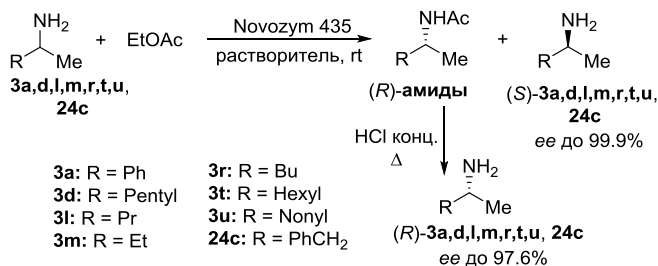


Схема 2.2–48

КР 1-этинилбензиламинов **61a-e**, представляющих интерес в качестве предшественников в синтезе биологически активных соединений бензо[*b*]фуранового ряда, проведено под действием этилацетата в присутствии Novozym 435 (схема 2.2–49) [86]. Ацилирование аминов **61a-e** приводило к (*R*)-ацетидам с высокой энантиоселективностью ( $E > 100$ ). Гидролиз ацетамидов в кислых условиях приводил к (*R*)-аминам **61a-e**.

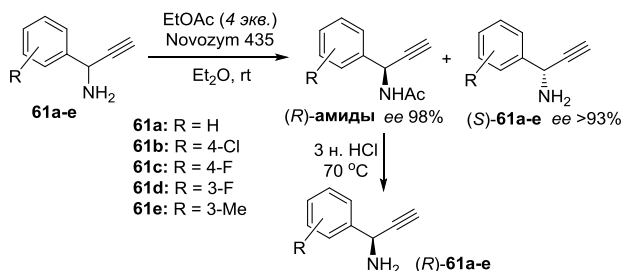


Схема 2.2–49

В аналогичных условиях, но с использованием триэтиламина в качестве катализатора удалось осуществить КР рацемического амина **57g** (схема 2.2–50) [87]. В результате ацилирования и последующего гидролиза ацетида (*R*)-**62**, (*R*)-энантиомер **57g** ( $ee$  94%) получен с общим выходом 21 %, считая на рацемат. Амин (*R*)-**57g** является ключевым соединением в синтезе формотерола, антагониста  $\beta_2$ -адренорецепторов.

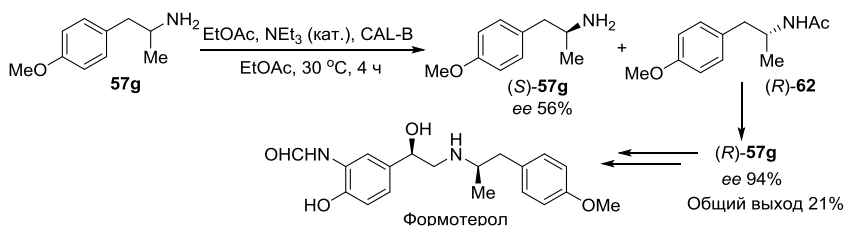


Схема 2.2–50

КР рацемического 1-(3-метоксифенил)этиламина (**25k**) в присутствии CAL-B было положено в основу метода получения энантиомерно чистого (*S*)-энантиомера ривастигмина ( $ee > 99\%$ ), препарата для лечения болезни Альцгеймера. Ацелирование рацемического амина **25k** этилацетатом в ТВМЕ при 45 °С приводило к (*R*)-амиду **63** и непрореагировавшему амину (*S*)-**25k** (схема 2.2–51) [88].

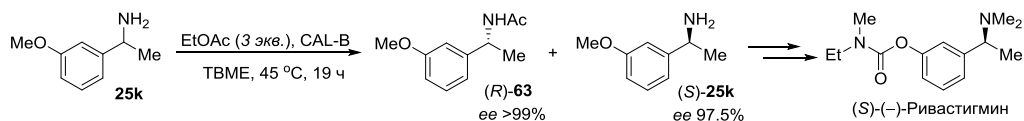


Схема 2.2–51

Ацилирование широкого круга гетарилалкиламинов **64a-n** и арилалкиламинов **3b,i** этилацетатом в присутствии Novozym 435 протекало с высокой энантиоселективностью (схема 2.2–52) [89, 90]. (*R*)-Ацетамиды были выделены с высокими выходами и *ee* до 98%. *Ee* непрореагировавших (*S*)-аминов составлял 99% и более.

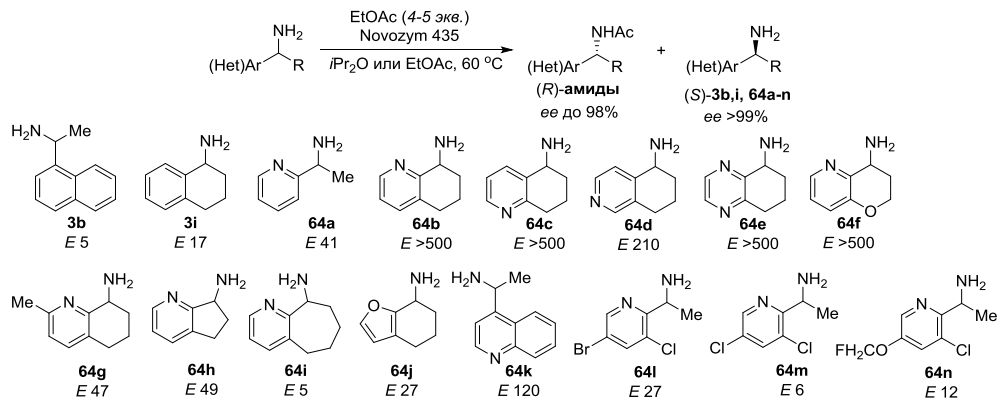


Схема 2.2–52

Проведено КР гетарилалкиламинов **64a,o,p** в результате ацилирования этилацетатом в присутствии иммобилизированной липазы *B. C. antarctica* (CAL SP435) в среде этилацетата или диоксана (схема 2.2–53) [91].

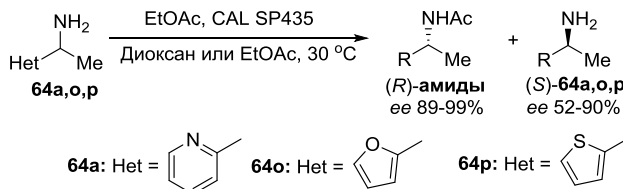


Схема 2.2–53

КР рацемического 1-ферроценилэтиламина (**65**) под действием этилацетата или этилформиата в присутствии CAL-B также протекало со значительной энантиоселективностью (схема 2.2–54) [92]. Ацилирование этилформиатом протекало менее селективно, чем этилацетатом. Однако используя тот или иной донор ацила, авторы смогли получить энантиомерно чистый (*R*)-амид **66** или энантиомерно чистый непрореагировавший (*S*)-амин **65**.

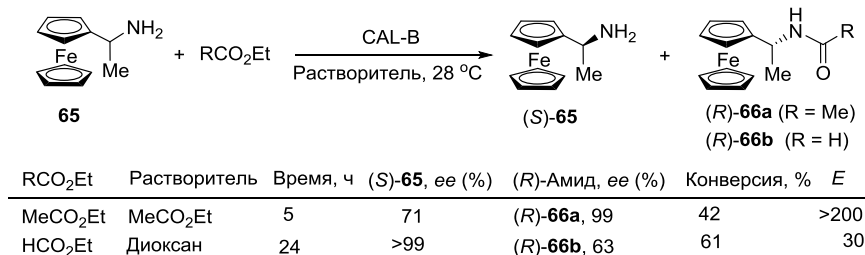


Схема 2.2–54

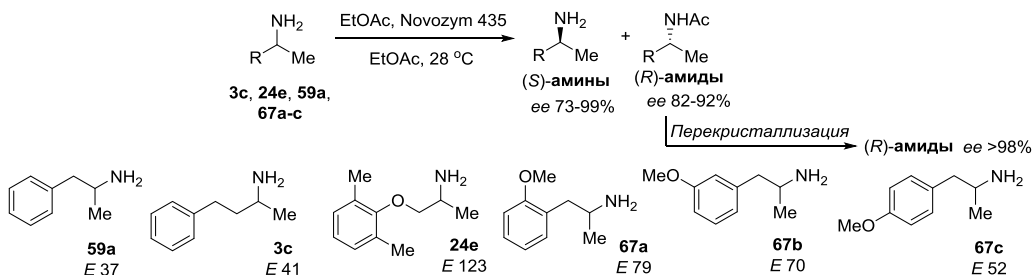


Схема 2.2–55

Готор с соавт. провели систематическое изучение влияния размера цикла и относительной конфигурации заместителей на селективность ацилирования рацемических 2-фенилциклоалкиламинов **68**, **70** и **71** в присутствии CAL-B (Novozym 435) (схемы 2.2–56–2.2–59) [94, 95].

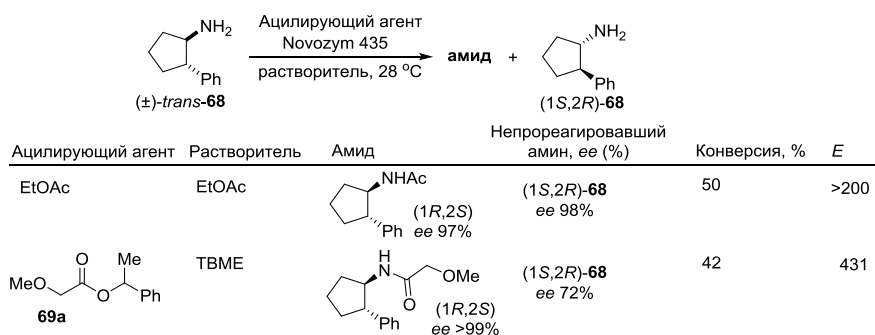


Схема 2.2–56

Ацелирование *транс*-2-фенилциклопентиламина (*транс*-**68**) этилацетатом в присутствии Novozym 435 протекало с высокой (*R*)-энантиоселективностью (*E* >200) (схема 2.2–56) [94]. В то же время для достижения высоких стереохимических результатов в случае изомерного *цис*-амина (*цис*-**68**) потребовалось подбирать оптимальный ацилирующий агент (схема 2.2–57). Наилучшие результаты были получены при ацилировании рацемическими сложными эфирами метоксиуксусной кислоты **69a–c** (*E* 431–922).

Было изучено ацилирование рацемических 2-фенилциклогексиламинов *транс*-**70** и *цис*-**70** различными реагентами в присутствии CAL-B (Novozym 435) (схема 2.2–58) [95]. Показано, что ацилирование *транс*-амина **70** метиловым эфиром метоксиуксусной кислоты приводит к (1*R*,2*S*)-амиду с *ee* >99% (конверсия 51%, *E* >200); однако ацилирование *цис*-амина **70** под действием этого же фермента, в тех же условиях протекает со значительно меньшей скоростью и селективностью.






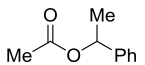

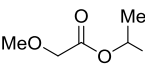
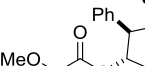
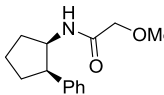
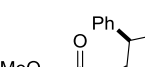

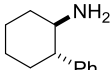
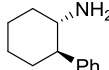
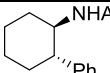
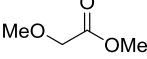
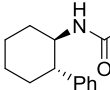
 (±)- <i>cis</i> - <b>68</b>		Ацилирующий агент Novozym 435 растворитель, 28 °C		амид +  (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b>		
Ацилирующий агент	Растворитель	Амид	Непрореагировавший амин, <i>ee</i> (%)		Конверсия, %	<i>E</i>
EtOAc	EtOAc	 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) <i>ee</i> 85%	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b> <i>ee</i> 33%	28	16	
	TBME	 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) <i>ee</i> 97%	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b> <i>ee</i> 44%	31	101	
	TBME		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) <i>ee</i> 98%	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b> <i>ee</i> 72%	42	431
	TBME	 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) <i>ee</i> 98%	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b> <i>ee</i> >99%	50	525	
	TBME		(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ) <i>ee</i> >99%	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <b>68</b> <i>ee</i> 98%	50	922
						

Схема 2.2–57

		Ацилирующий агент Novozym 435		амид + 		
(±)- <i>trans</i> -70		растворитель, 28 °C		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-70		
Ацилирующий агент	Растворитель	Амид	Непрореагировавший амин, ee (%)		Конверсия, %	<i>E</i>
EtOAc	EtOAc		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ) ee 91%	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-70b ee >99%	52	159
 (3 экв.)	TBME		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ) ee 96%	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-70b ee >99%	51	>200

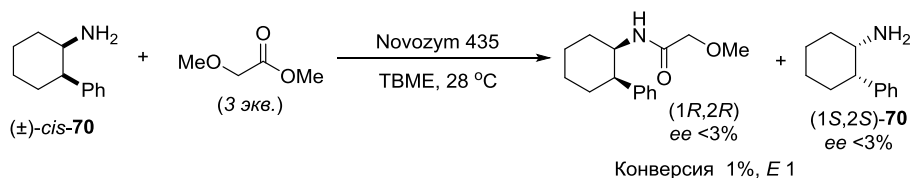


Схема 2.2–58

Ацилирование *транс*-2-фенилциклопропиламина (*trans*-71) этилацетатом в присутствии липаз *C. antarctica* и *B. ceracia* протекало быстро и нестереоселективно, конверсия до 90 % за 2 ч, *E* не выше 9 (схема 2.2–59).

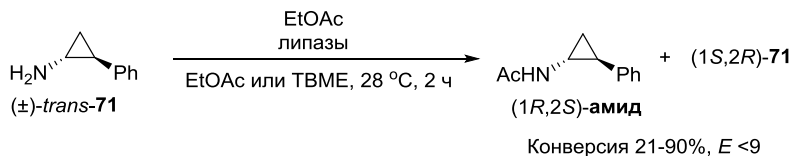


Схема 2.2–59

С помощью компьютерного моделирования авторы объяснили различия в селективности ацилирования *цис*- и *транс*-аминов **68** и **70** под действием CAL-B тем, что *цис*- и *транс*-изомеры 2-замещенных циклоалкиламинов по-разному взаимодействуют с ацильной группой в активном центре фермента [96]. Различное положение заместителя в положении 2 аминов **68** и **70** обуславливает различия в их конформациях и, соответственно, в поведении в активном центре липазы. Высокая реакционная способность производного циклопропана **71** объяснялась склонностью к образованию водородной связи между молекулой амина и остатком гистидина His224 в активном центре фермента.

Готором с соавт. проведено КР рацемических *N,N*-дизамещенных *транс*-циклогексил-1,2-диаминов **72** (схема 2.2–60) и циклопентил-1,2-диаминов **73** (схема 2.2–61) под действием этилацетата в качестве ацилирующего агента [97, 98]. Во всех случаях в продуктах ацилирования преобладали (*R,R*)-амиды. Ацилирование циклогексил-1,2-диаминов **72a-g** в присутствии Novozym 435 протекало более энантиоселективно, чем ацилирование *N,N*-дизамещенных циклопентил-1,2-диаминов **73a-d**.

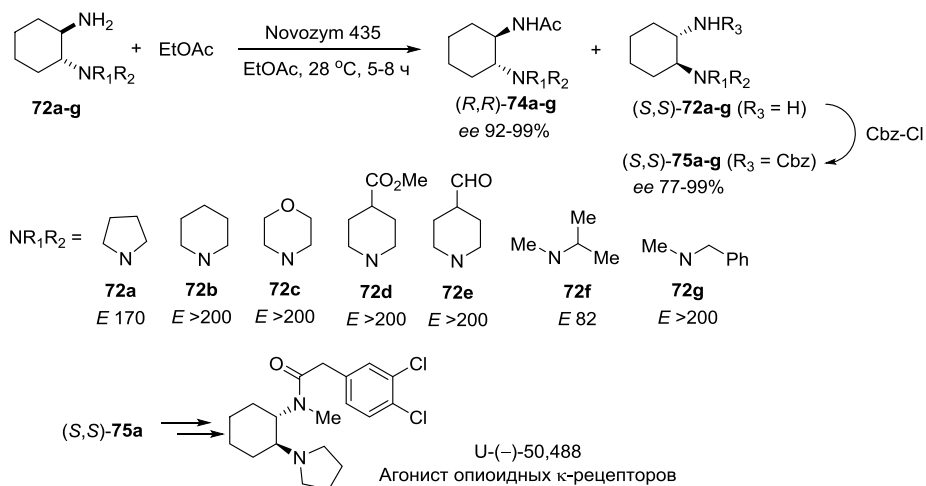


Схема 2.2–60

Непрореагировавшие (*S,S*)-диамины, выделенные в виде Cbz- или Воспроизводимых **75a-g**, **77a-c** с *ee* до 99%, были использованы для получения ценных с практической точки зрения соединений: U(-)-50,488 – селективного агониста опиоидных  $\kappa$ -рецепторов (схема 2.2–60) [97] и энантиомеров оптически чистого циклопентил-1,2-диамина **78** (схема 2.2–61) [98].

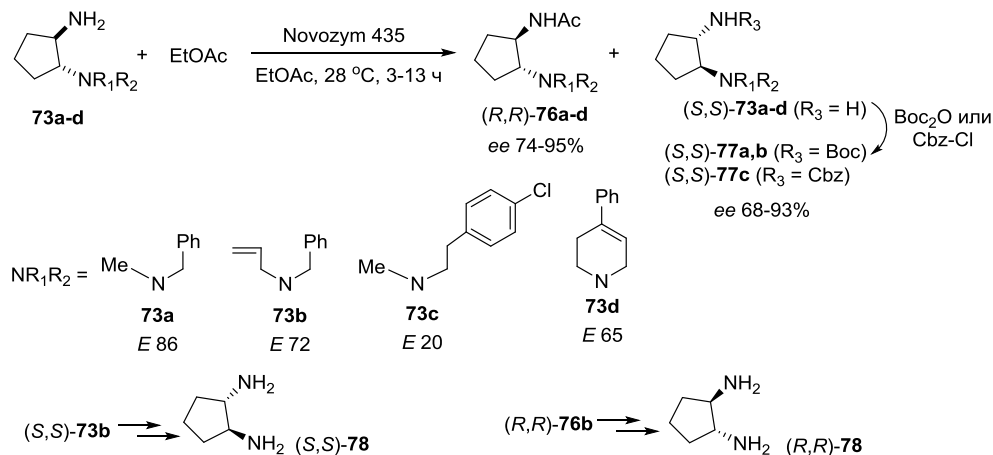


Схема 2.2–61

В результате КР рацемических *транс*-*N,N*-диаллилциклоалкил-1,2-диаминов **79a,b** под действием Novozym 435 были получены энантиомерно чистые *(S,S)*-моно-Вос-диамины **80a** и **80b**, ключевые соединения в синтезе ряда энантиомерно чистых *N,N*-дизамещенных производных циклопентил- и циклогексил-1,2-диаминов (схема 2.2–62) [99, 100].

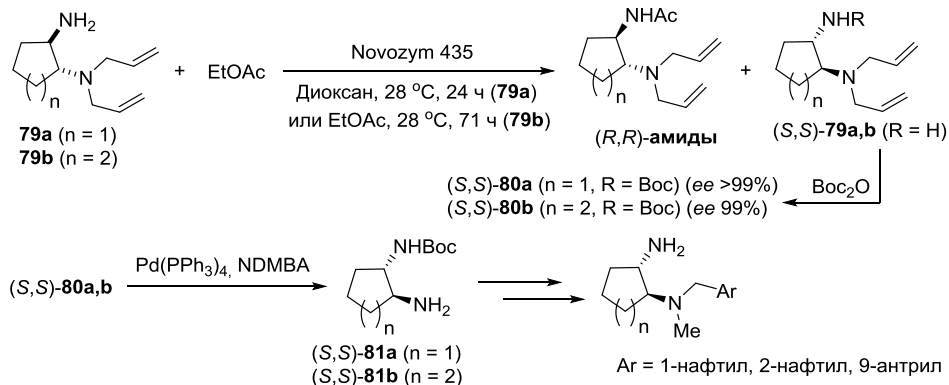
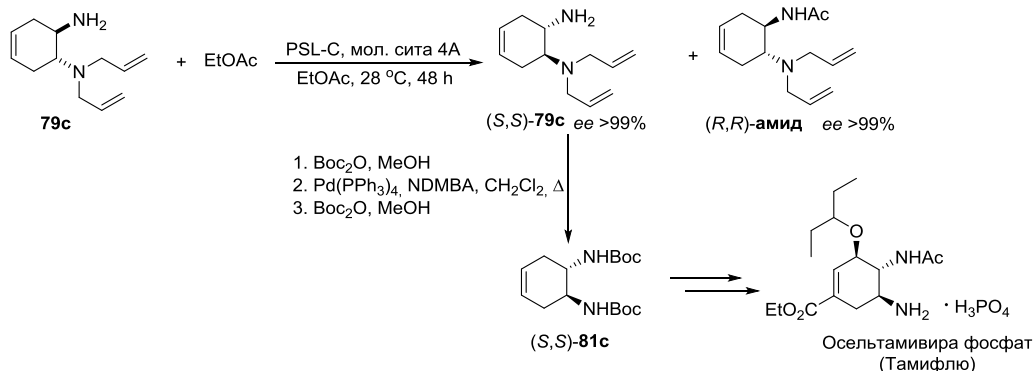
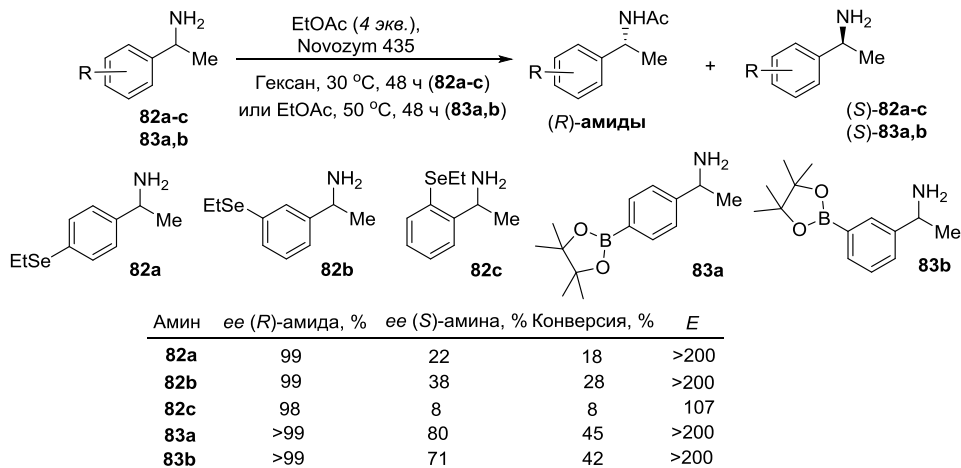


Схема 2.2–62

В КР рацемического *транс*-*N,N*-диаллилциклогекс-4-ендиамин (**79c**) при ацилировании этилацетатом в присутствии липазы из бактерии *B. cerasia* (PSL–C) была достигнута высокая каталитическая активность и селективность: энантиомерный избыток образующегося *(R,R)*-амида и непрореагировавшего амина *(S,S)*-**79c** составлял более >99% (*E* >200) (схема 2.2–63) [101]. Следует отметить, что липаза CAL-B проявила низкую каталитическую активность в этом процессе. Исходя из амина *(S,S)*-**79c**, получен энантиомерно чистый *(S,S)*-ди-Вос-циклогекс-4-ендиамин (*(S,S)*-**81c**), – ценный полупродукт в синтезе противовирусного препарата осельтамивир (Тамифлю).



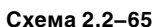
Высокая селективность ацилирования селен- и бор-содержащих производных 1-фенилэтиламина **82** и **83** в присутствии Novozym 435 была достигнута при использовании этилацетата в качестве донора ацильного фрагмента (схема 2.2–64) [102, 103]. В случае этилселен-аминов **82a,b** наилучшие селективность и конверсия наблюдались при проведении КР в гексане при 30 °С; использование полярных растворителей приводило к снижению конверсии. Ацилирование *орто*-замещенного амина **82c** протекало с меньшей конверсией, по сравнению с *мета*- и *пара*-аналогами [102]. Ацилирование диоксaborан-2-ил производных **83a,b** протекало с высокой конверсией и энантиоселективностью [103].



**Схема 2.2–64**

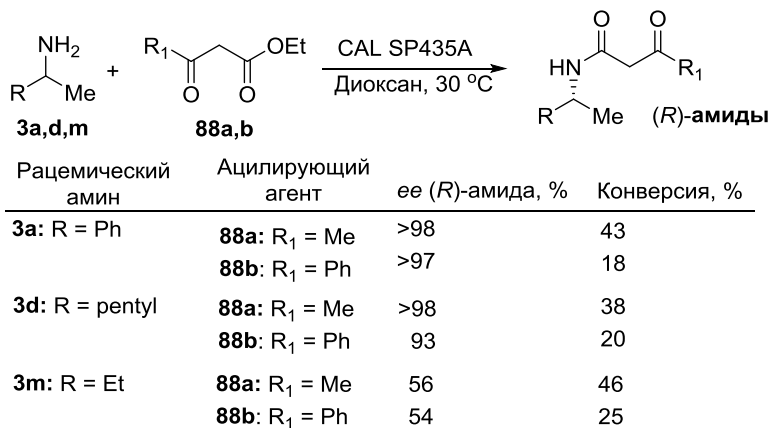
Наиболее подходящими растворителями для КР 1-гетарилэтиламинов **84a-c** под действием этилацетата в присутствии иммобилизированной CAL-B оказались ТВМЕ и ТГФ соответственно (схема 2.2–65). Реакция приводила к (R)-амидам и непрореагировавшим аминам (S)-**84a-c** с конверсией 49–51 % [104].

КР рацемического β-аминоэфира **85a** при ацилировании этилацетатом в присутствии липазы *C. antarctica* в диоксане приводило к продукту ацилирования



### Схема 2.2–66

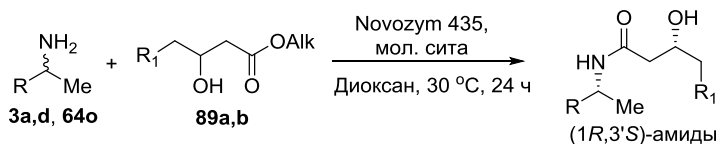
Наряду с этилацетатом и другими сложными эфирами для энантиоселективного ацилирования аминов в присутствии липаз применяются также другие ацилирующие агенты. Например, для КР рацемических аминов **3a,d,m** в присутствии липазы *C. antarctica* предложено использовать кетоэфиры **88a,b** (схема 2.2–67) [106]. Ацилирование эфиром **88a** приводило к (*R*)-кетоамидам с большим выходом и несколько большей стереоселективностью по сравнению с эфиром **88b**.



### Схема 2.2–67

В случае использования рацемического гидроксифира **89a** или прохирального диэфира **89b** в качестве ацилирующих агентов в КР аминов **3a**, **3d** и **64o** соответствующие амиды были выделены с высокой диастереомерной и энантиомерной чистотой (схема 2.2–68) [107].

Описан интересный пример КР в результате ацилирования рацемических первичных аминов **3a,b,d,m,n** и **90** рацемическими ацетатами **91a-c** на основе хиральных спиртов в присутствии липазы CAL-B (схема 2.2–69) [108].



Рацемический амин	Ацилирующий агент	Соотношение изомеров амида			
		(1R,3'S)	(1S,3'R)	(1R,3'R)	(1S,3'S)
<b>3a:</b> R = Ph	<b>89a:</b> R <sub>1</sub> = Cl, Alk = Et	97	-	3	-
	<b>89b:</b> R <sub>1</sub> = COOMe, Alk = Me	98	-	2	-
<b>3d:</b> R = pentyl	<b>89a:</b> R <sub>1</sub> = Cl, Alk = Et	92	-	5	3
	<b>89b:</b> R <sub>1</sub> = COOMe, Alk = Me	96	-	4	-
<b>64o:</b> R = 2-фурил	<b>89a:</b> R <sub>1</sub> = Cl, Alk = Et	96	-	4	-
	<b>89b:</b> R <sub>1</sub> = COOMe, Alk = Me	96	-	4	-

Схема 2.2–68

В этом случае две независимые реакции проходят одновременно: энзиматический гидролиз сложноэфирной группы и ацилирование амина, что приводит к образованию 4 продуктов: (*S*)-эфиров **91a,b** [(*R*)-**91c** из-за изменения старшинства заместителей], (*R*)-спиртов **92a,b** [(*S*)-**92c**], (*S*)-аминов и (*R*)-амидов. Таким образом во всех случаях липаза CAL-B быстрее реагирует с (*R*)-энантиомерами эфира и амина.

$\text{R}_1-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}_2 + \text{R}_3-\text{CH}(\text{OR}_4)-\text{COOMe} \xrightarrow[\text{Диоксан, } 30\text{ }^\circ\text{C, } 8-166\text{ ч}]{\text{CAL-B, мол. сита 4A}}$

**3a,b,d,m,n**                      **91a-c**                      **(S)-91a,b**                      **(R)-91c**                      **(R)-92a,b**                      **(S)-92c**                      **(S)-3a,b,d,m,n**                      **(R)-амид**

Амин	Эфир <b>91</b> , R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	ee, %		C, %		E	ee, %		C, %		E
<b>3a:</b> R <sub>1</sub> = Ph, R <sub>2</sub> = Me	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 37	(S)- <b>92a</b> , >99	27	>200		(S)- <b>3a</b> , 36	(R)-амид, 99	27	>200	
	<b>91b:</b> R <sub>3</sub> = hexyl, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91b</b> , 70	(S)- <b>92b</b> , >99	41	>200		(S)- <b>3a</b> , 64	(R)-амид, 99	39	>200	
	<b>91c:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = CH <sub>2</sub> OMe	(R)- <b>91c</b> , 38	(R)- <b>92c</b> , 96	28	71		(S)- <b>3a</b> , 33	(R)-амид, >99	25	>200	
<b>3b:</b> R <sub>1</sub> = 1-naphthyl, R <sub>2</sub> = Me	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 36	(S)- <b>92a</b> , 99	27	>200		(S)- <b>3b</b> , 53	(R)-амид, 98	29	>200	
	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 92	(S)- <b>92a</b> , 99	48	>200		(S)- <b>3d</b> , 93	(R)-амид, 97	49	>200	
<b>3m:</b> R <sub>1</sub> = Et, R <sub>2</sub> = Me	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 40	(S)- <b>92a</b> , >99	29	>200		(S)- <b>3m</b> , 28	(R)-амид, 49	36		4
<b>3n:</b> R <sub>1</sub> = Ph, R <sub>2</sub> = Pr	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 24	(S)- <b>92a</b> , 93	21	34		(S)- <b>3n</b> , 21	(R)-амид, 97	18		60
<b>90:</b> R <sub>1</sub> = 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> = Me	<b>91a:</b> R <sub>3</sub> = Ph, R <sub>4</sub> = Me	(S)- <b>91a</b> , 59	(S)- <b>92a</b> , >99	37	>200		(S)- <b>90</b> , 53	(R)-амид, 98	35		168

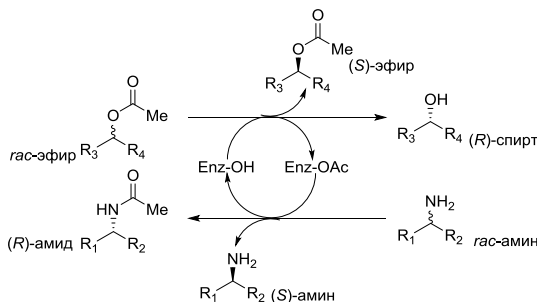


Схема 2.2–69

КР рацемических *цис*-*N*-алкоксикарбонилпентан-1,2-диаминов **93a-d** проводили под действием эфира **94** в присутствии Novozym 435 в TBME (схема 2.2–70) [109]. Продукты ацилирования (1*S*,2*R*)-**95a-d** (*ee* 97–99 %) были выделены с выходами 34–51 %, считая на исходные рацемические амины. В случае проведения ацилирования в присутствии триэтиламина при 50 °С процесс представлял собой ДКР, и реакция приводила к единственным продуктам – амидам (1*S*,2*R*)-**95a-d**. Рацемизация исходных *цис*-карбаматов происходила за счет миграции алкоксикарбонильной группы, катализируемой триэтиламином и следами уксусной кислоты, образующейся при гидролизе ацилирующего агента.

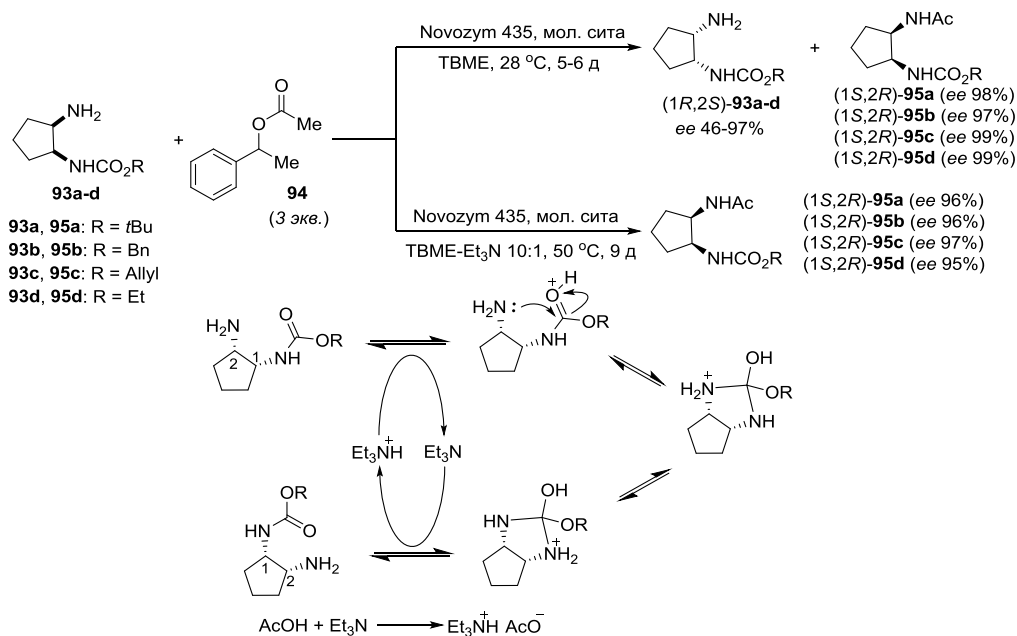


Схема 2.2–70

Показана возможность КР 1-фенилэтиламина (**3a**) и 2-аминонитрила **33** при ацилировании этиловым эфиром фенилуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 (схема 2.2–71) [110]. КР аминонитрила **33** приводило к амиду (*S*)-**34** (*ee* ≈100 %) (выделен с выходом 47 %) и непрореагировавшему амину (*R*)-**33** (*ee* 26 %), что свидетельствует о частичной рацемизации. Ацилирование аминов **96a,b** этилацетатом в присутствии Novozym 435 также сопровождалось рацемизацией исходных аминонитрилов. Авторы объясняли частичную рацемизацию повышенной кислотностью α-протона в структуре тетраэдрического интермедиата в активном центре фермента.

КР рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) при ацилировании метиловым эфиром (*S*)-фенилглицина в присутствии Novozym 435 протекало с большей селективностью, чем КР алкиламинов **3d,l,m** (схема 2.2–72) [111]. *Ee* непрореагировавших (*S*)-аминов **3a,d,l,m** составлял >99, 80, 66 и 19 % соответственно. Аналогичная тенденция отмечалась и при использовании эфира (*R*)-фенилглицина в качестве ацилирующего агента.

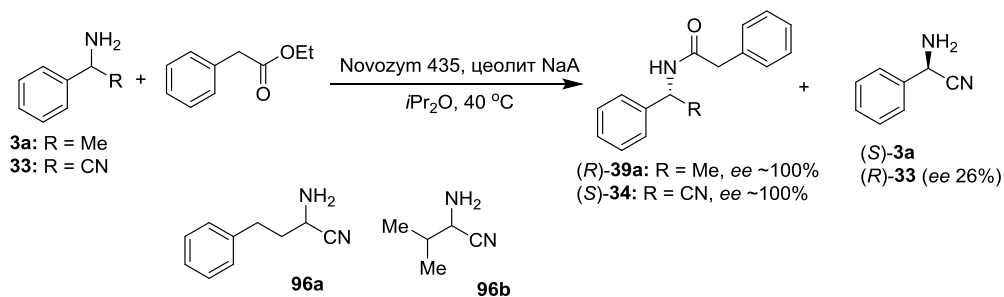


Схема 2.2–71

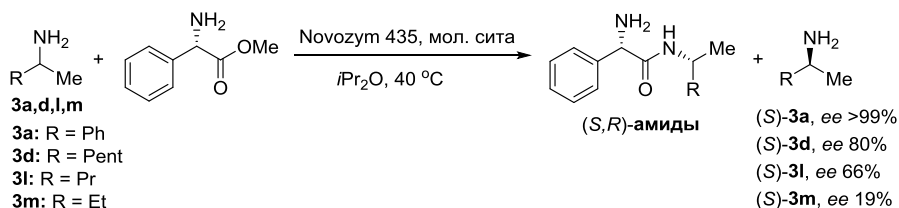


Схема 2.2–72

Ву с соавт. исследовали возможность КР трифторметил-замещенных рацемических аминов **97a–e** в результате ацилирования в присутствии CAL-B (схема 2.2–73) [112]. Установлено, что энзиматическое ацилирование 1,1,1-трифторизопропиламина (**97a**) изопропилацетатом приводит к преимущественному образованию (*R*)-амида **98a**, причем оптимальным растворителем для КР является ТГФ. В то же время в продуктах КР аминов **97c–e** преобладали (*S*)-амиды **98c–e**, и наибольшая селективность и конверсия наблюдались при проведении реакции в толуоле с добавлением триэтиламина для увеличения эффективности КР. Ацилирование 1,1,1-трифтор-2-бутиламина (**97b**) протекало нестереоселективно, вероятно, вследствие того, что трифторметильный и этильный заместители при хиральном центре незначительно различаются по объему.

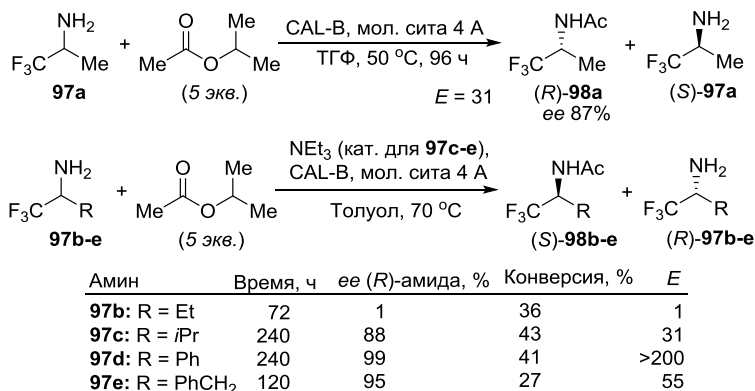


Схема 2.2–73





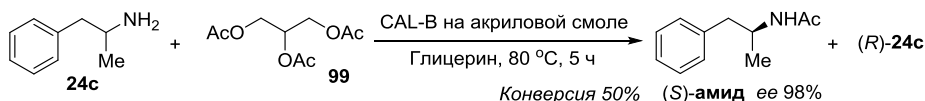


Схема 2.2–76

эфир (S)-пироглутаминовой кислоты [117], 2-этоксиэтиловый эфир уксусной кислоты [118], изопропенилацетат [119] и 4-хлорфениловый эфир валериановой кислоты [120] (схема 2.2–77).

Рацимический амин	Условия	Ацилирующий агент	Продукт реакции	ee или de амида, %	Конверсия, %	Ссылка
3a: Ar = Ph	Novozym 435, мол. сита 4 Å, $i\text{Pr}_2\text{O}$ , 45 °C, 1 ч	<chem>CCOC(=O)CC[C@H](NCC(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>	<chem>CCOC(=O)CC[C@H](NC(=O)Cc1ccccc1)C(=O)OCC</chem>	~100	37.5	[117]
3a: Ar = Ph	Novozym 435, мол. сита 4 Å, $i\text{Pr}_2\text{O}$ , 45 °C, 1 ч	<chem>CCOC(=O)C1CC(=O)NC1</chem>	<chem>CCOC(=O)C1CC(=O)NC1C(=O)N[C@H](C)c1ccccc1</chem>	94.0	56.6	[118]
3a: Ar = Ph	Лиофилизированная CAL-B, TBME, 28 °C, 96 ч	<chem>CCOC(=O)CC(=O)C</chem>	<chem>CCOC(=O)CC[C@H](NC(=O)C)c1ccccc1</chem>	99.9	40	[119]
3a: Ar = Ph	Novozym 435, $\text{NaHSO}_3$ (кат.), толуол, 30 °C, 4 ч	<chem>CC(=O)OC(=O)C</chem>	<chem>CC(=O)N[C@H](C)c1ccccc1</chem>	96	39	[120]
3k: Ar = 2-нафтил	Novozym 435, толуол, 40 °C, 8 ч	<chem>CCCC(=O)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CCCC(=O)N[C@H](C)c1ccc2ccccc2c1</chem>	96	39	[121]

Схема 2.2–77

Высокая селективность ацилирования *втор*-бутиламина (3m) в присутствии Novozym 435 наблюдалась при использовании этилового эфира декановой кислоты в TBME при комнатной температуре; непрореагировавший (S)-амин (ee 99.8%) выделен с выходом 25.6%, считая на исходный рацемат (схема 2.2–78) [121]. Ацилирование эфирами масляной кислоты в аналогичных условиях протекало с низкой стереоселективностью.

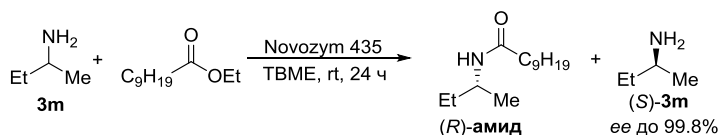


Схема 2.2–78

КР в ходе ацилирования метиловым эфиром изомасляной кислоты в присутствии Novozym 435 позволило получить левомилнаципран, (–)-энантиомер антидепрессанта милнаципрана (100), превосходящий по активности рацемический препарат (схема 2.2–79) [122].

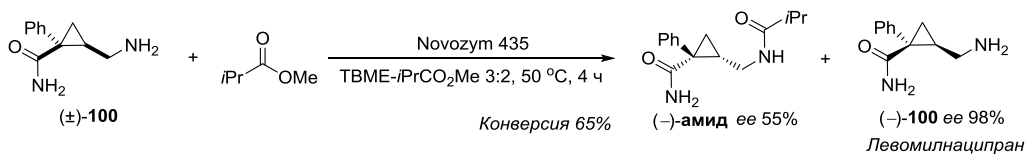


Схема 2.2–79

КР 1-(2-гетарил)этиламинов **101a-g**, плохо растворимых в большинстве неполярных растворителей, проводили в пропиловом эфире изомасляной кислоты в присутствии Novozym 435 и N-метилпирролидинона (NMP) в качестве соразтворителя (схема 2.2–80) [123]. Реакция приводила к (*R*)-амидам **102a-g** (ee 97–99%) и непрореагировавшим аминам (*S*)-**101a-g** (ee >99%) с высокими выходами. (*R*)-Амины **101a-g** получены из амидов (*R*)-**102a-g** в результате гидролиза в мягких условиях в присутствии липазы CAL-A.

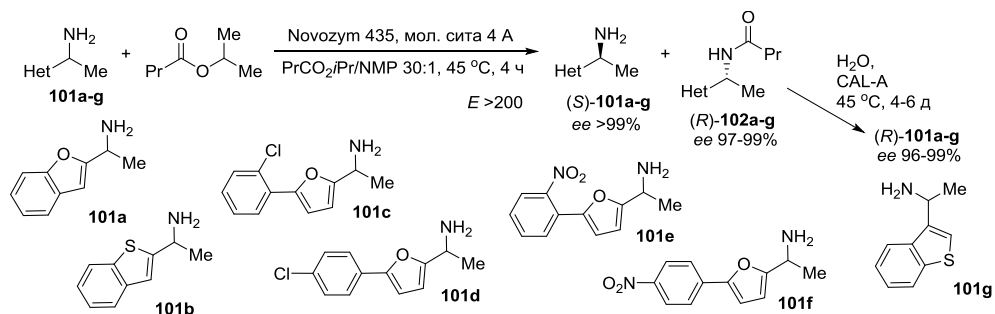


Схема 2.2–80

Аналогичный подход был использован для получения энантиомерно чистых (1,3-тиазол-4-ил)алкиламинов **103a-d** [124]. Ацилирование рацемических аминов **103a-c** этиловым эфиром масляной кислоты в присутствии иммобилизированной CAL-B в ацетонитриле протекало с высокой энантиоселективностью и приводило к энантиомерно чистым амидам (*R*)-**104a-c** и непрореагировавшим аминам (*S*)-**103a-c** (ee >99%) (схема 2.2–81). В случае хлорзамещенного амина **103d** стереоселективность ацилирования была несколько ниже. Проведение гидролиза энантиомерно чистых амидов (*R*)-**104a-d** (ee ≥96%) в присутствии CAL-A позволило избежать рацемизации и деструкции гетероциклического фрагмента.

Было изучено стереоселективное ацилирование рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) эфирами коричной, кофейной и диметоксикоричной кислот **105a-f** в присутствии Novozym 435 (схема 2.2–82) [125]. Метилловый эфир кофейной кислоты (**105a**) со свободными гидроксильными группами в ароматическом фрагменте не вступал в реакцию с амином **3a** в присутствии липазы. В случае эфиров **105b-f** ферментативная реакция приводила к энантиомерно чистым амидам (*R*)-**106b-f** (ee ≥98%). При этом ацилирование амина **3a** метоксиметилловыми эфирами протекало с большей скоростью, но с несколько меньшей энантиоселективностью. Удаление метоксиметильных групп

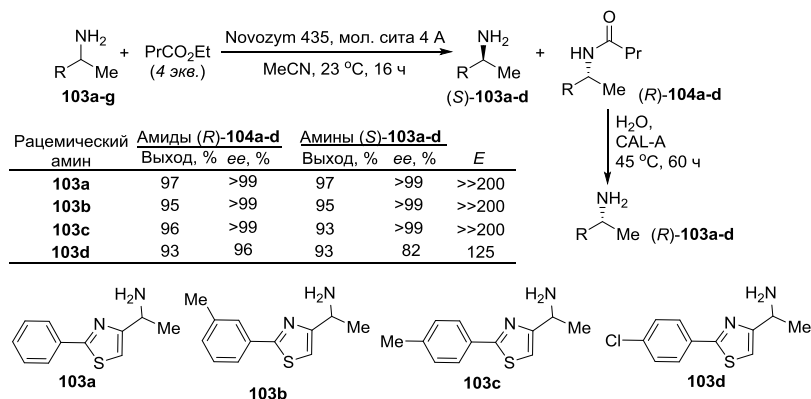


Схема 2.2–81

амида (R)-106d действием HCl в диоксане позволило получить амид (R)-106a со свободными гидроксильными функциями в остатке кофейной кислоты.

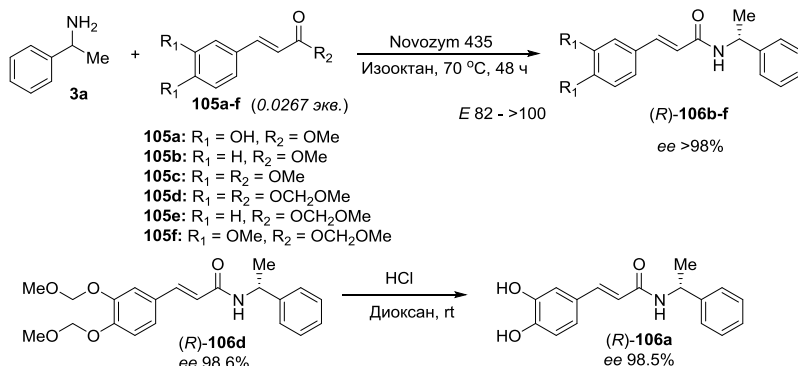


Схема 2.2–82

Возможность использования эфиров дикарбоновых кислот в качестве ацилирующих агентов была показана на примере КР алкиламинов различного строения под действием CAL-B. Так, ацилирование диамина **107** эфирами дикарбоновых кислот в присутствии липазы *C. antarctica* приводило к диамидам **108** с ee 90 % и выше (схема 2.2–83) [126]. КР аминов **3a,d,m** при ацилировании диметилowym эфиром янтарной кислоты в диоксане в присутствии иммобилизированной CAL-B приводило к (R)-амидам с ee 90–97 % [127], а ацилирование гидрохлорида аминоксифира **85b** диметилowym эфиром малоновой кислоты в присутствии триэтиламина давало диметилowym эфир (R)-**109** и непрореагировавший аминоксифир (S)-**85b** (ee 68 %), которые являются полупродуктами в синтезе аналогов пептида RGD (схема 2.2–83) [128].

Готор с соавт. впервые осуществили КР (±)-транс-циклогексан-1,2-диамина (**110a**) и (±)-транс-циклопентан-1,2-диамина (**110b**) действием диметилмалоната в 1,4-диоксане в присутствии Novozym 435

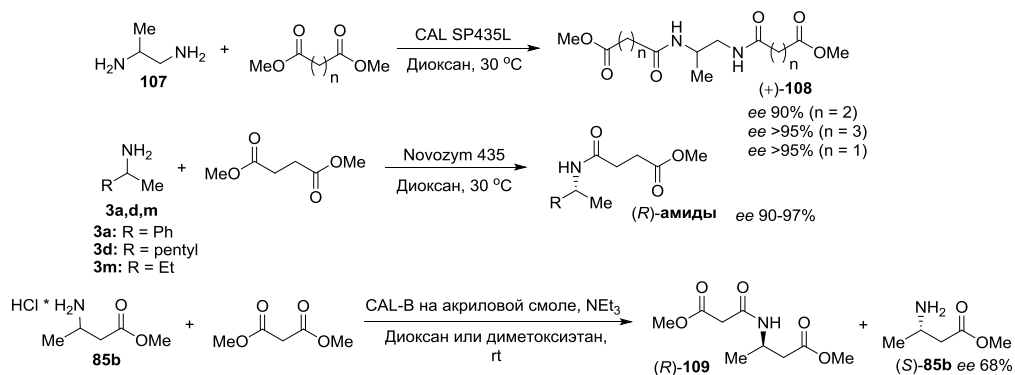


Схема 2.2–83

(схема 2.2–84) [129, 130]. Использование мольного соотношения диамин – ацилирующий агент 1 : 1 приводило к образованию энантиомерно чистых бис(амидоэфиров) **(R,R)-111a,b**.

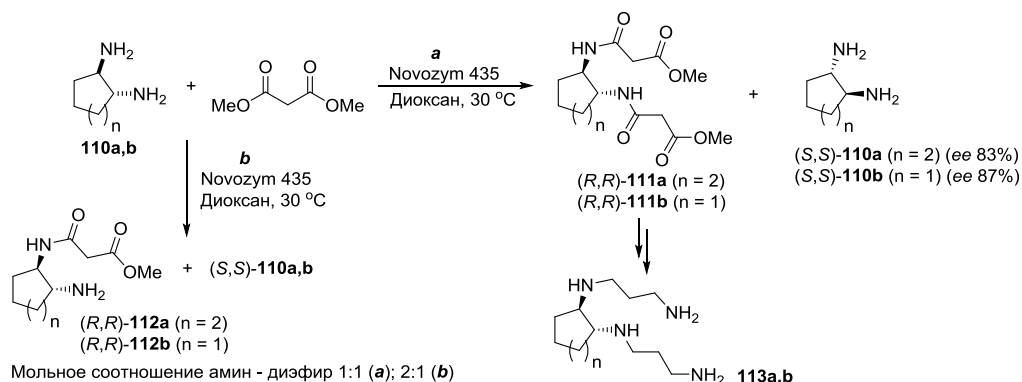


Схема 2.2–84

Образование бис(амидоэфиров) **111** из исходных аминов происходит в результате последовательного ацилирования соответствующих аминов **110a,b** и моно(амидоэфиров) **112a,b** (схема 2.2–84). Была определена стереоселективность на обеих стадиях. Энантиоселективность образования моно(амидоэфиров) **112a,b** определяли в реакции с мольным соотношением диамин – диметилмалонат 2 : 1; величина  $E$  составила 45 и 21 для аминов **110a** и **110b** соответственно.

Для того чтобы оценить стереоселективность ацилирования моно(амидоэфиров), из  $N$ -защищенных диаминов **114a,b** были специально синтезированы рацемические моно(амидоэфиры) **112a,b**. Их КР в присутствии CAL-B приводило к оптически чистым **(R,R)**-бис(амидоэфирам) **111a** и **111b** ( $ee$  96 и  $> 99\%$  соответственно) и непрореагировавшим **(S,S)**-моно(амидоэфирам) **112a** и **112b** ( $ee$  33 и  $> 99\%$  соответственно) (схема 2.2–85).

Таким образом, превращение моно(амидоэфиров) в бис(амидоэфиры) под действием липазы протекало с большей стереоселективностью, чем образование

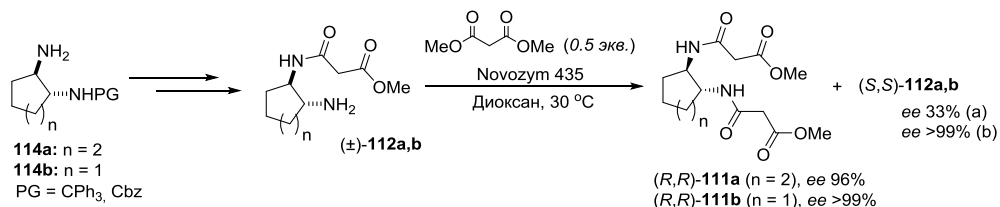


Схема 2.2–85

моно(амидоэфиров) из исходных диаминов. При этом катализ CAL-B приводил к преимущественному ацилированию (*R,R*)-энантиомеров субстрата на обеих стадиях. Разработанный подход был использован для получения оптически чистых бис(амидоэфира) (*R,R*)-111c и диамин (*S,S*)-110a (ee >99%) (схема 2.2–86) [131]. Ее непрореагировавших (*S,S*)-диаминов определяли после дериватизации CbzCl. В работе [132] был предложен альтернативный подход к оценке эффективности КР амина 110a, основанный на измерении флуоресценции диастереомерных комплексов с хиральным атропоизомерным лигандом.

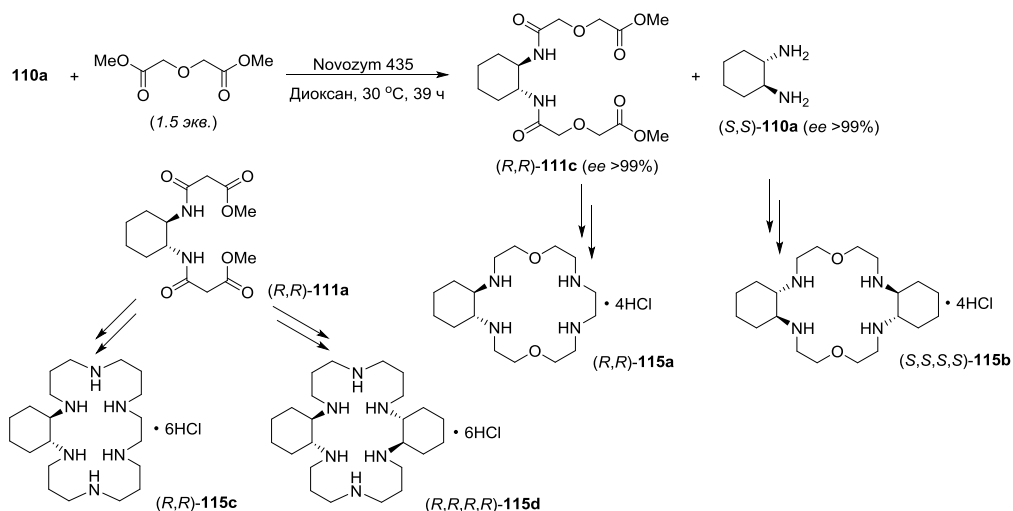


Схема 2.2–86

Энантиомерно чистый диамин (*S,S*)-110a и диэфиры (*R,R*)-111a-с были использованы в качестве ключевых строительных блоков для получения полиаминов 113a,b (схема 2.2–84) [129, 130] и макроциклов 115a-d, представляющих интерес в качестве диастереоселективных рецепторов для анионов хиральных органических кислот (схема 2.2–86) [131, 133].

Изучено взаимодействие рацемического *транс*-2-аминоциклогексанола (116) с алкоксикарбонилирующими и ацилирующими агентами в присутствии липазы *C. antarctica* (схема 2.2–87) [134].

Использование дибензилкарбоната и аллил бензилкарбоната в качестве алкоксикарбонилирующих агентов приводило к образованию (1*S*,2*S*)-карбамата 117

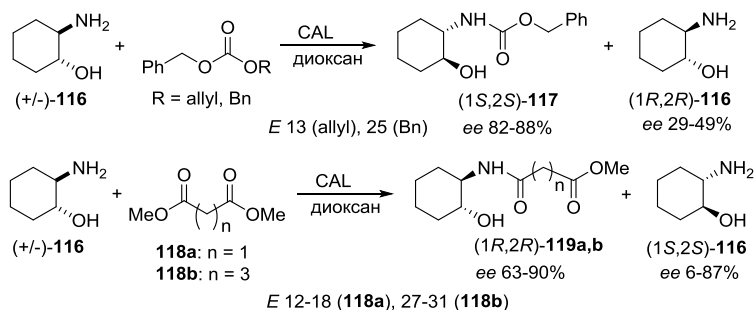


Схема 2.2–87

с низким выходом (18–24 %). Ацилирование аминспирта **116** диметил-овыми эфирами малоновой (**118a**) и глutarовой (**118b**) кислот в присутствии CAL в диоксане проходило хемоселективно (по аминогруппе) и приводило к (1*R*,2*R*)-амидам **119a,b**, однако конверсия также была невысокой. Результаты КР рацемического *транс*-2-аминопентанола под действием этих реагентов в присутствии CAL в диоксане оказались еще более неудовлетворительными.

В 2012 г. диэтиловый эфир малоновой кислоты был использован в качестве ацилирующего агента в ферментативном КР 1-фенилэтиламина (**3a**) и его *пара*-бромпроизводного **25d** (схема 2.2–88) [135]. Этот диэфир отличается высокой реакционной способностью в реакции ацилирования, катализируемой Novozym 435, отвечает требованиям «зеленой химии» и показал высокую эффективность при масштабировании процесса.

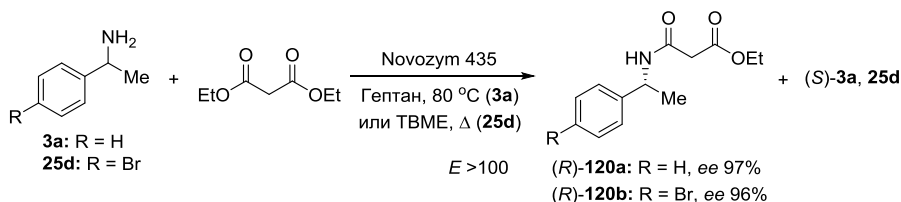


Схема 2.2–88

Для повышения эффективности КР 1-фенилэтиламина и других аминов при ацилировании сложными эфирами в присутствии CAL-B предложен ряд модификаций метода, включающих применение микроволнового облучения [136], ионных жидкостей [137–140], а также проведение процесса в проточных реакторах, заполненных иммобилизованным ферментом [141–144].

На примере КР 1-фенилэтиламина (**3a**) показана возможность использования липазы Novozym 525F, адсорбированной на подложке Accurel EP100, в ионной жидкости [BMIm][NO<sub>3</sub>] (схема 2.2–89) [137]. В отличие от свободного фермента CAL-B, который денатурируется в ионных жидкостях, его иммобилизованные формы сохраняют активность в среде ионных жидкостей [138, 139]. Иммобилизация путем образования ковалентно связанных агрегатов CLEA также позволяет увеличить стабильность и активность липазы *C. antarctica* [137].

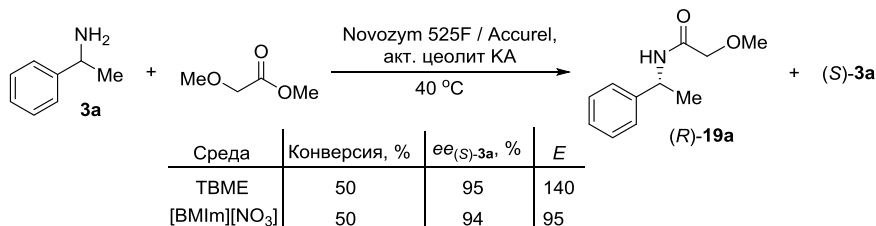


Схема 2.2–89

Энантиоселективность ацилирования амина **3a** винилацетатом в присутствии липазы *Aspergillus niger* в чистом гептане была ниже, чем при использовании в качестве сорастворителя ионной жидкости [BMIm][PF<sub>6</sub>] (схема 2.2–90) [140]. В случае использования менее реакционно способного этилацетата реакция в гептане протекала с меньшей конверсией, но с существенно большей стереоселективностью.

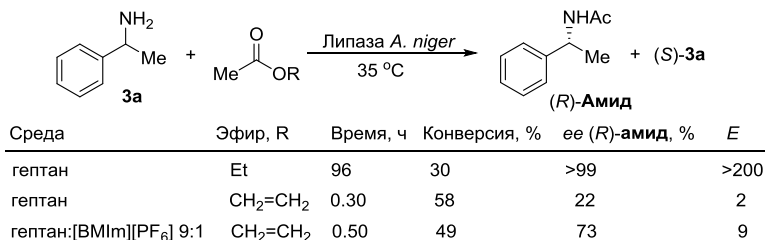


Схема 2.2–90

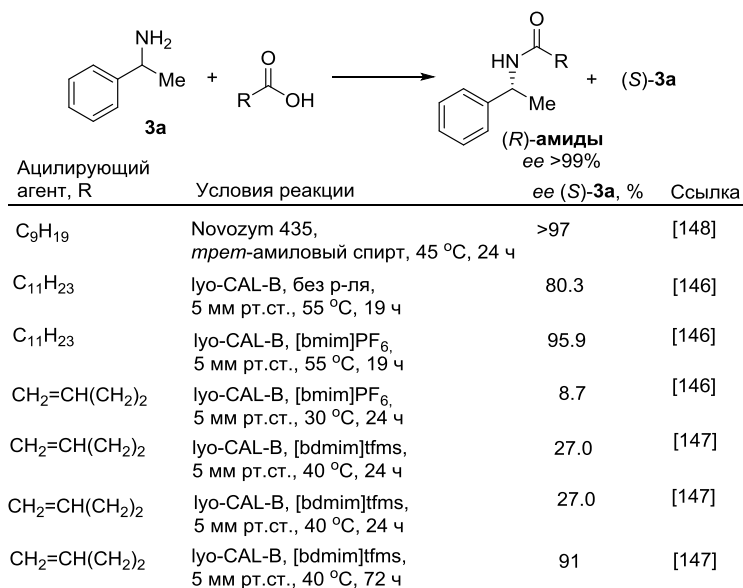
Проведение КР аминов **3a,c,d,i** в проточном реакторе (Novozym 435, этилацетат, толуол) привело к сокращению времени контакта фермента с «нежелательным» изомером субстрата и существенно улучшило стереохимические показатели процесса [141]. Дальнейшие исследования позволили выявить влияние структуры матрицы и способа иммобилизации фермента (адсорбция или поперечная сшивка) на энантиоселективность и ее зависимость от температуры [142, 143]. Так, использование адсорбированной липазы *C. antarctica* В для КР амина **3a** в потоке позволило достичь рекордно высокого энантиомерного отношения ( $E \gg 200$ ) [141–143].

Использование проточного реактора, заполненного иммобилизированной CAL-B, при 50 °C позволило сократить продолжительность КР рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) при ацилировании этилацетатом до 40 мин. В этих условиях ацилирование приводило к (R)-амиду ( $ee > 99\%$ ) при конверсии 44 % [144]. Высокая стабильность фермента позволила использовать реактор в течение 9 ч непрерывного проточного процесса.

Наряду со сложными эфирами в качестве доноров ацильных групп для КР под действием липаз *C. antarctica* можно использовать карбоновые кислоты и диалкилкарбонаты. Изучена возможность КР 1-фенилэтиламина и 2-фенил-1-пропиламина в результате ацилирования карбоновыми кислотами (октановой, додекановой (лауриновой), 4-пентеновой) в присутствии лиофилизированной

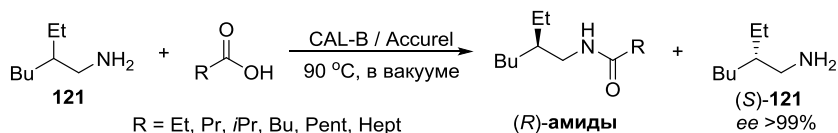


CAL-B (lyo-CAL-B) без растворителей и в среде ионных жидкостей [145, 146]. Позднее КР 1-фенилэтиламина (**3a**) было проведено в присутствии Novozym 435 в *трет*-амиловом спирте с использованием декановой кислоты в качестве донора ацильной группы (схема 2.2–91) [147]. Установлено, что эффективность КР зависит как от используемой кислоты, так и от природы ионной жидкости.



**Схема 2.2–91**

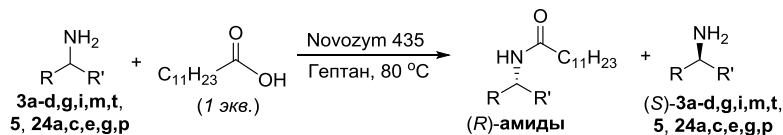
Алифатические карбоновые кислоты использованы в качестве ацилирующих агентов в КР 2-этилгексиламина (**121**) в присутствии CAL-B на мембране Accurel в отсутствии растворителя (схема 2.2–92) [148].



**Схема 2.2–92**

В работе [149] показано, что использование лауриновой и пальмитиновой кислот в качестве ацилирующих агентов в КР рацемического амина **3с** в присутствии Novozym 435 в гептане при 80 °C позволяет ускорить реакцию по сравнению с ацилированием соответствующими сложными эфирами и получать (R)-амиды с высокой энантиоселективностью ( $E \gg 500$ ). Ацилирование лауриновой кислотой в присутствии липазы было использовано для КР первичных аминов **3a-d,g,i,m,t**, **5**, **24a,c,e,g,p** и приводило к (R)-лауроиламидам (ee ≥ 94 %) и непрореагировавшим (S)-аминам высокой оптической чистоты (ee ≥ 95 %) (схема 2.2–93) [149]. Во всех случаях, за исключением КР 2-бутиламина (**3m**),

энантиоселективность реакции была высокой ( $E \gg 100$ ). Время, необходимое для достижения конверсии 50 %, было наибольшим в случае 1-(1-нафтил)этиламина (**3b**) и 1,2,3,4-тетрагидронафтиламина (**3i**).



Рацемический амин	Время, ч	Непрореагировавшие (S)-амины		Амиды (R)-амиды		
		Выход, %	ee, %	Выход, %	ee, %	E
<b>3a</b>	4	45	>99.5	46	99.0	>>500
<b>3b</b>	25	42	97.9	48	94.0	>100
<b>3c</b>	5	50	>99.5	50	>99.5	>>500
<b>3d</b>	8	41	>99.5	45	96.9	>>500
<b>3g</b>	14	48	>99.5	49.5	99.0	>>500
<b>3i</b>	26	34	>99.5	42	96.7	>>500
<b>3m</b>	6	n.d.	95.0	55	65.0	16
<b>3t</b>	6	41	>99.5	45	>99.5	>>500
<b>5</b>	2	44	>99.5	47	>99.5	>>500
<b>24a</b>	8.5	41	>99.5	38	>98.0	>>500
<b>24c</b>	9	27	98.0	46	98.0	>>200
<b>24e</b>	7	44	>99.5	39	>98.0	>>500
<b>24g</b>	7.5	28	>99.5	42	99.5	>>500
<b>24p</b>	9.5	43	>99.5	44	99.8	>>500

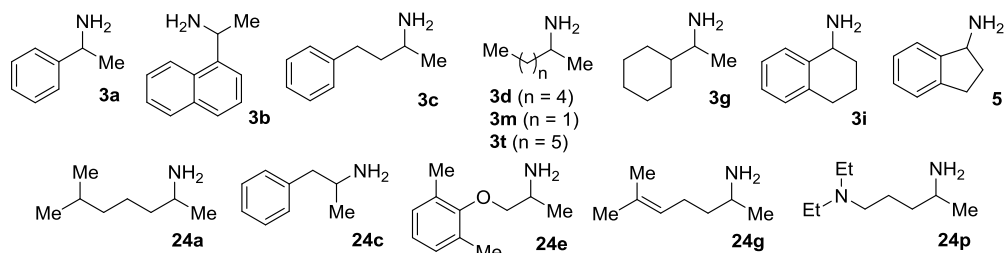


Схема 2.2–93

Исследована возможность использования различных ацилирующих и алкоксикарбонилирующих агентов в КР рацемических аминов под действием липазы *C. antarctica* (схема 2.2–94) [150]. Авторы изучили реакционную способность ряда сложных эфиров и карбонатов и выбрали эффективные реагенты для энантиоселективной дериватизации первичных аминов **3a, g, 5, 122** и *трет*-бутилового эфира пролина (**123**). Ацилирование арилалкиламинов **3a** и **5** протекало с большей селективностью, чем аминов **3g, 122** и **123**. На примере КР 1-фенилэтиламина (**3a**) установлено, что реакция с диаллилкарбонатом протекает с меньшей энантиоселективностью, чем с дибензилкарбонатом или аллиловым эфиром пент-4-еновой кислоты.

Алкоксикарбонилирование первичных аминов **3a, i, l, t** и **5** под действием дибензилкарбоната в присутствии Novozym 435 в гексане приводило к соответствующим Cbz-производным (R)-**127a-e** с ee 55–95 % ( $E$  4–72) (схема 2.2–95) [151].

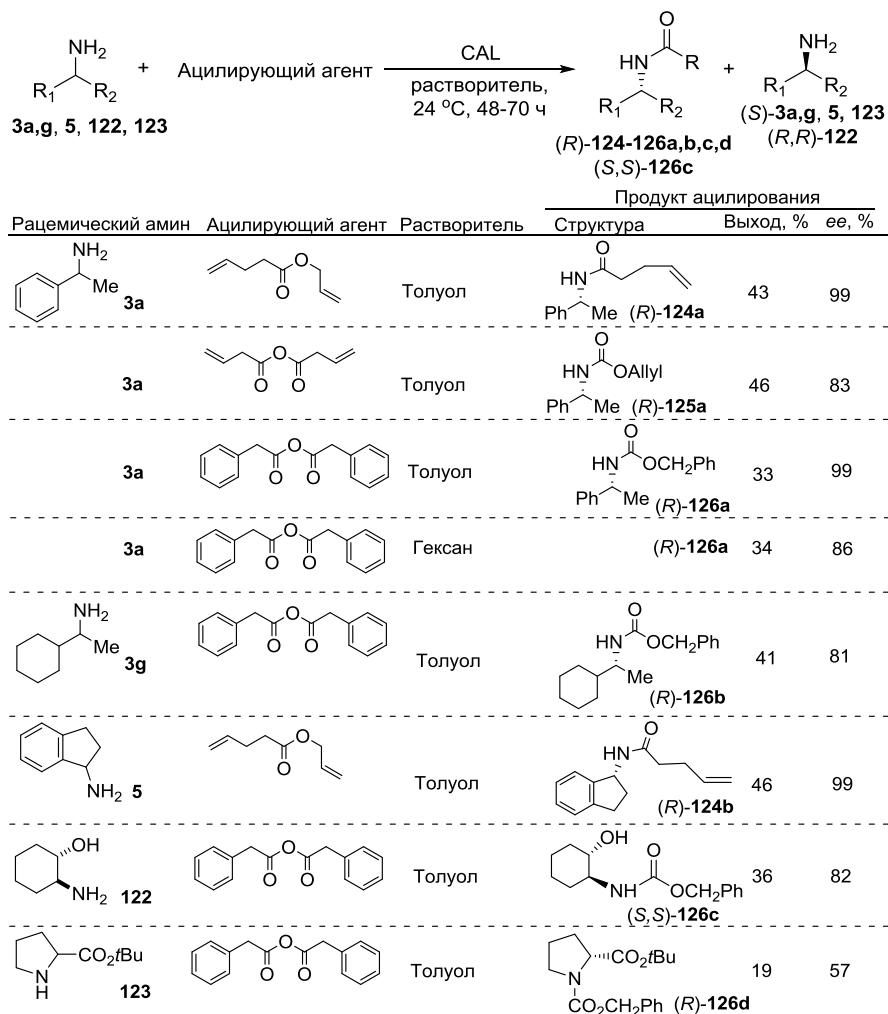


Схема 2.2–94

Было показано, что условия культивирования микроорганизма, продуцирующего липазу *C. rugosa*, существенно влияют на энантиоселективность фермента [152]. Поскольку нативная липаза, выделяемая из культуральной жидкости, представляет комплекс из нескольких родственных белков, введение в питательную среду добавок оливкового, подсолнечного масел и 1-додеканола позволяет регулировать ее состав и активность. Наибольшая конверсия в реакции алкоксикарбонилирования амина **3a** наблюдалась для липазы *C. rugosa* (схема 2.2–96); при этом использование добавок в ходе культивирования гриба-продуцента позволяло получать липазу, отличающуюся большей энантиоселективностью [152].

Проведено сравнительное изучение эффективности липаз *C. antarctica* (CAL-A, CAL-B и Novozym 435) в реакции *N*-ацилирования арилэтиламина

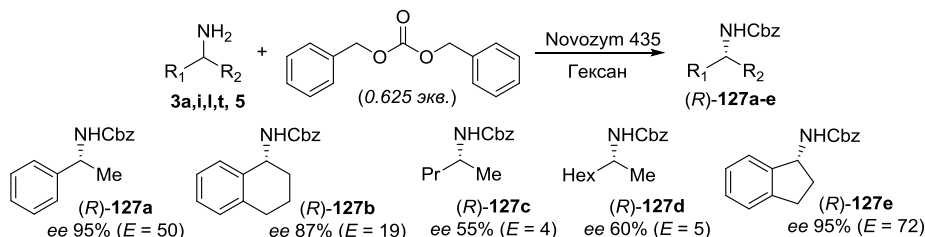


Схема 2.2–95

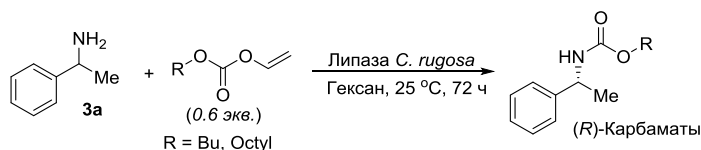


Схема 2.2–96

**3a**, **25a,c** [153, 154]. Так, на примере модельной реакции рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) с этиловым эфиром масляной кислоты в гексане показано, что катализ обеими липазами (А и В) *C. antarctica* приводит к (R)-амиду **128a** с ee 99%, однако в случае CAL-A выход энантиомерно чистого амида был выше (схема 2.2–97) [153]. При использовании Novozym 435 (иммобилизованной CAL-B) выход (R)-амида **128a** увеличивался, но при этом происходило снижение оптической чистоты.

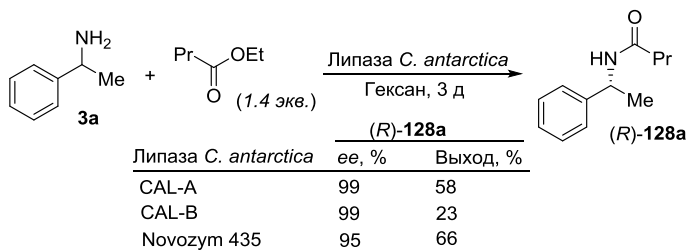


Схема 2.2–97

В работе [154] показано, что Novozym 435 превосходит свободные CAL-A, CAL-B и другие липазы по эффективности в КР 1-арилэтиламинам **3a**, **25a,c** в ходе бутоксикарбонилирования винилбутилкарбаматом (схема 2.2–98). Следует отметить, что этот процесс оказался весьма чувствительным к строению разделяемого амина. Так, 1-(4-нитрофенил)этиламин оказался неподходящим субстратом для липаз *C. antarctica*; а в случае 1-(4-метокси-фенил)- и 1-(4-хлорфенил)этиламинам **25a,c** только липазы CAL-B и Novozym 435 давали соответствующие карбаматы (R)-**129b,c** (ee 99%).

Канерва с соавт. провели КР рацемических β-аминоэфиров **130a-j** в ходе N-ацилирования в присутствии липазы *B. cepacia* и липазы А *C. antarctica* (схема 2.2–99) [155]. На примере ацилирования 2,2,2-трифторэтилацетатом

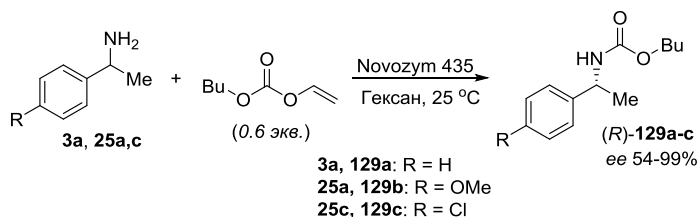


Схема 2.2–98

в диэтиловом эфире было установлено, что селективность этих липаз в отношении циклических  $\beta$ -аминоэфиров является взаимодополняющей: в случае КР соединений **130a,b,d,f** предпочтительным было использование липазы *B. ceracia* ( $E$  от 12 до  $>100$ ), в то время как КР рацемических *цис*-аминоэфиров **130c,e,g-j** было более эффективным в присутствии липазы *A. C. antarctica* ( $E$  10–51). Показано, что ацилирование в  $i\text{Pr}_2\text{O}$  и ТВМЕ протекает с большей энантиоселективностью. В случае использования липазы *B. ceracia* замена ацилирующего агента на 2,2,2-трифторэтиловый эфир хлоруксусной кислоты сопровождалась увеличением как стереоселективности, так и конверсии рацемата. Разработанный подход позволил после проведения КР выделять непрореагировавшие аминоэфиры (*2S*)-**130a-j** с  $ee$  от 78 до  $>99.9\%$ .

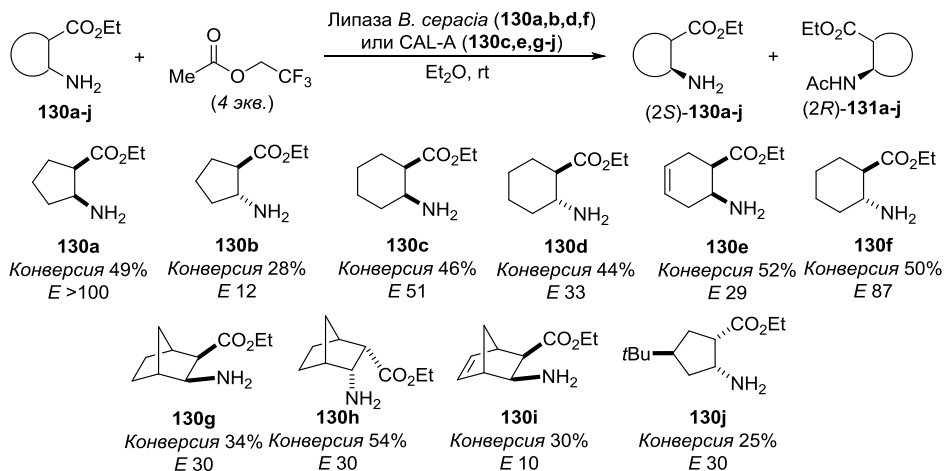


Схема 2.2–99

Использование CAL-A для КР рацемических избирательно защищенных метиловых эфиров пиперазин-2-карбоновой кислоты **132a** и **132b** в результате ацилирования 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты позволило получить амиды **133a** и **133b** с  $ee >99\%$  (схема 2.2–100) [156]. При этом в продукте ферментативного ацилирования 4-Вос-диамина **132a** преобладал (*S*)-амид **133a**. В случае  $\beta$ -аминоэфира **132b** в образующемся амиде **133b** преобладал (*R*)-энантиомер, и реакция протекала значительно медленнее.

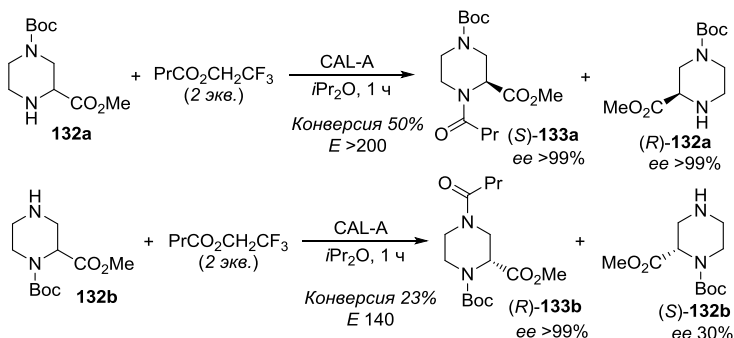


Схема 2.2–100

Последовательное КР рацемического β-аминоэфира **85a** под действием бутилового эфира масляной кислоты в присутствии Chirazyme L2 (аналога Novozym 435) позволило получить (R)-энантиомер амида **134a** с  $ee$  99% (схема 2.2–101) [157].

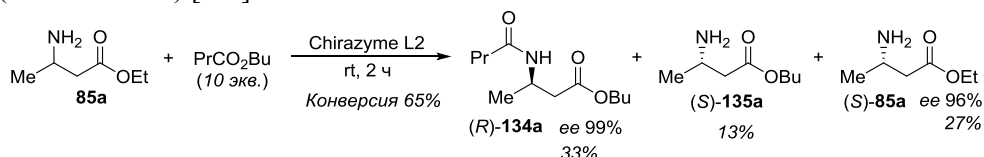


Схема 2.2–101

Процесс включает 2 стадии: N-ацилирование и переэтерификацию, катализируемые липазой В *C. antarctica*, в которых быстрее трансформировался (R)-энантиомер. Исследование КР рацемических β-аминоэфиров **85a,c-f** показало, что увеличение объема заместителя R ведет к преимущественному протеканию процесса по пути C (переэтерификация) и снижению вклада N-ацилирования (схема 2.2–102) [158].

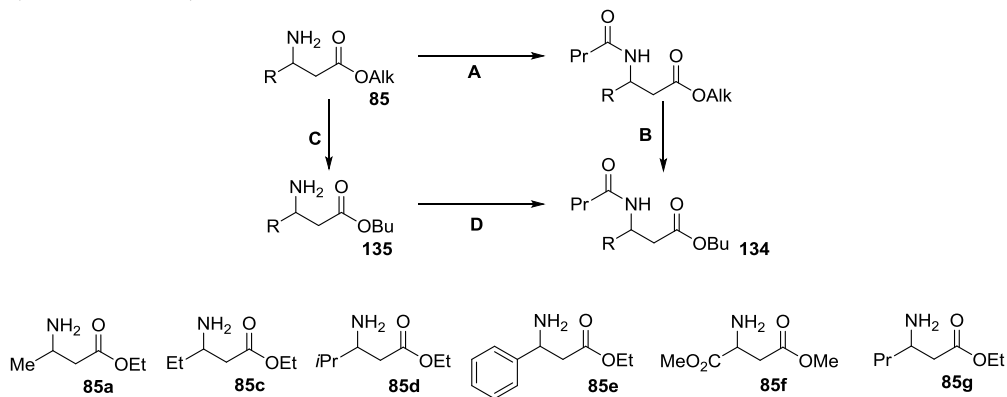


Схема 2.2–102

Энантиоселективность ацилирования β-аминоэфиров **85a,c-f** сложными эфирами в присутствии липазы CAL-A, иммобилизированной на целите

в присутствии сахарозы, протекает по пути **A** (*N*-ацилирование, схема 2.2–102) и зависит от природы ацилирующего агента [159]. Так, стереоселективность ацилирования аминокэфиров **85a,c,d,g** была выше при использовании бутилового эфира масляной кислоты в качестве ацилирующего агента, а в случае соединений **85e,h,i** лучшие результаты были получены при использовании более реакционноспособного 2,2,2-трифторэтилового эфира масляной кислоты (схема 2.2–103). В дальнейшем на примере КР аминокэфира **85a** было показано, что высокая энантиоселективность ацилирования может быть достигнута при использовании различных коммерчески доступных иммобилизованных вариантов CAL-A (*E* около 40–50) [160].

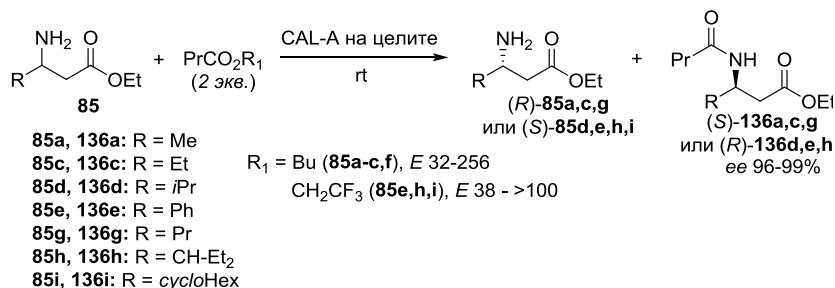


Схема 2.2–103

КР аминокэфира **85j**, производного гомоадамтана, в результате ацилирования 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты приводило к соединению (1*S*,4*S*,5*R*,8*R*)-**136j** и непрореагировавшему амину (1*R*,4*R*,5*S*,8*S*)-**85j** с *ee* >99% (*E* >>200) (схема 2.2–104) [161].

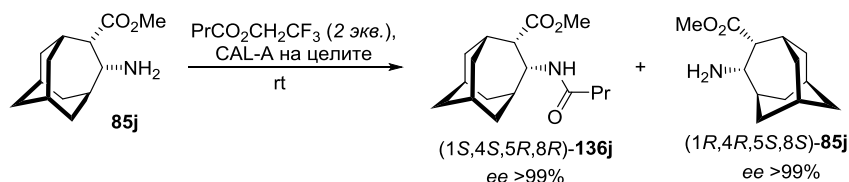


Схема 2.2–104

Ацилирование метиловых эфиров пиперидин-2-карбоновой кислоты (**137a**) и пролина (**137b**) трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в присутствии под действием CAL-A, иммобилизованной на целите в присутствии сахарозы, протекало с высокой энантиоселективностью [162, 163]. Ацилированию подвергались преимущественно (*S*)-энантиомеры аминокэфиров. На примере КР аминокэфира **137a** установлено, что наибольшие селективность и конверсия наблюдаются при проведении процесса в *трет*-бутилметилом эфире (ТВМЕ): *ee* (*S*)-**138a** 99%, *ee* (*R*)-**137a** 95%, *E* >100 (схема 2.2–105) [162].

В случае КР ациклических аминокэфиров **137c-g** ацилирование в оптимальных условиях (ТВМЕ, 25 °С) протекало с меньшей энантиоселективностью, чем производных пролина и пипеколиновой кислоты (схема 2.2–106) [163].

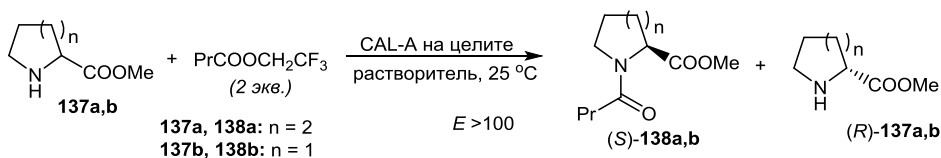


Схема 2.2–105

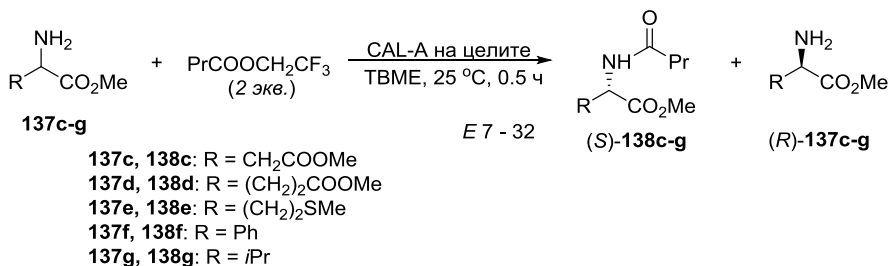


Схема 2.2–106

В то же время CAL-A оказалась непригодной для *N*-ацилирования алифатических  $\beta$ -аминоэфиров **137h** и **137i** [164] и этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-карбоновой кислоты (**137j**) [165] (схема 2.2–107).

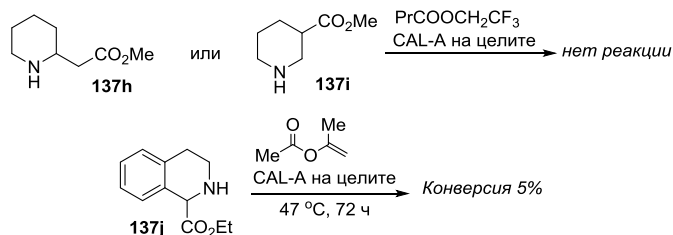


Схема 2.2–107

Высокой энантиоселективностью отличалось ацилирование рацемических 2- и 3-тиенил- и фурил-замещенных  $\beta$ -аминоэфиров **139a–d** в присутствии CAL-A (схема 2.2–108) [166]. Наибольшие значения энантиомерного отношения ( $E$ ) были получены при проведении ацилирования (2-гетарил)алкиламинов **139a** и **139b** в бутиловом эфире масляной кислоты. Для КР (3-гетарил)алкиламинов **139c** и **139d** предпочтительным было использование 2,2,2-трифторэтилового эфира масляной кислоты в  $i\text{Pr}_2\text{O}$  (конфигурацию продуктов КР не определяли).

КР рацемических эфиров *цис*-2-амино-циклоалканкарбоновых кислот **141a–c** под действием 2,2,2-трифторэтилового эфира масляной кислоты в  $i\text{Pr}_2\text{O}$  в присутствии CAL-A приводило к амидам (1*S*,2*R*)-**142a–c** ( $ee$  95–99%) и непрореагировавшим аминоэфирам (1*R*,2*S*)-**141a–c** ( $ee$  97–99%) (схема 2.2–109) [167]. В оптимальных условиях величина  $E$  в реакции ацилировании аминов **141a–c** составляла  $>200$ .

Аналогичный подход был использован для получения обоих энантиомеров *пара*-циано- $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланина (**143**) (схема 2.2–110), представляющих интерес



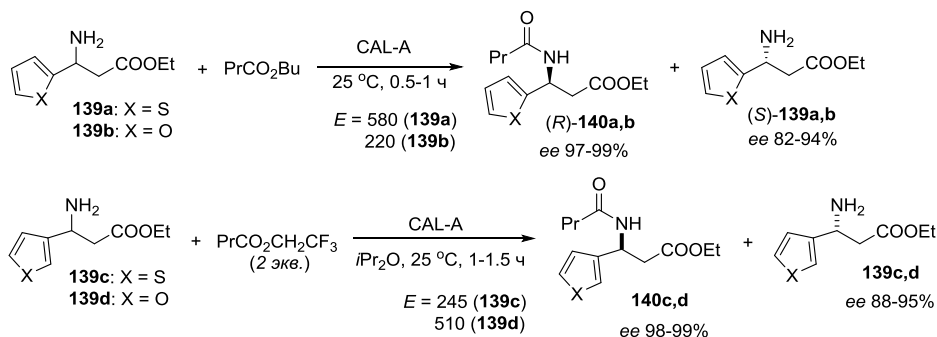


Схема 2.2-108

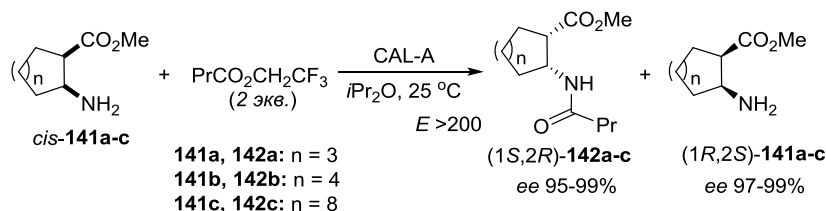


Схема 2.2-109

в качестве строительных блоков для синтеза различных физиологически активных соединений [168]. Ацилирование рацемического этилового эфира **144** бутиловым эфиром масляной кислоты в присутствии CAL-A, иммобилизованной на целите, приводило к амиду (*S*)-**145** (*ee* до 95 %) и непрореагировавшему (*R*)-аминоэфиру **144** (*ee* до 94 %), что соответствует *E* 143.

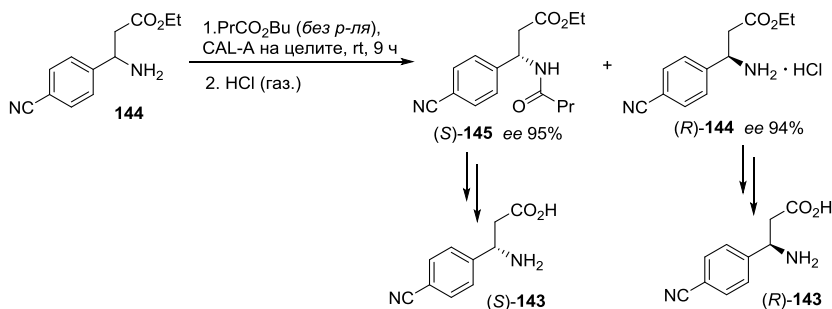


Схема 2.2-110

Ацилирование рацемического этилового эфира  $\alpha$ -метил- $\beta$ -аланина (**146**) эфирами масляной кислоты в присутствии липаз A и B *C. antarctica* протекало с невысокой стереоселективностью (*E* = 7) (схема 2.2-111) [169]. Ацилирование соединения **146** 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в присутствии CAL-A приводило к амиду (*S*)-**147** (*ee* 33 %) и непрореагировавшему амину (*R*)-**146** (*ee* 96 %). Последующая энантиоселективная перегидрирование амида (*S*)-**147** бутиловым эфиром масляной кислоты в присутствии CAL-B приводила к амиду (*S*)-**147** с *ee* 96 %.

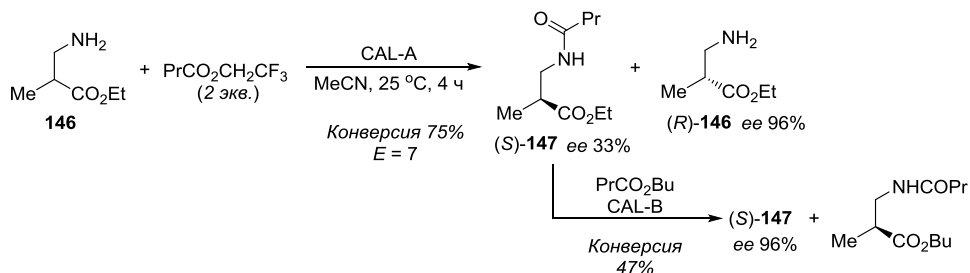


Схема 2.2–111

Ли и Канерва показали возможность использования 2,2,2-трифторэтилового эфира 3-ацетиламинопропионовой кислоты (**148**) в качестве ацилирующего агента в КР рацемических аминокислот **146** и **149a,b** под действием иммобилизированной CAL-A [170] (схема 2.2–112). Реакция в диэтиловом эфире при мольном соотношении нуклеофил–ацилирующий агент 2 : 1 приводила к дипептидам **150a-c** (*ee* 37–92 %) с выходами 82–87 %, считая на ацилирующий агент. Большая энантиоселективность наблюдалась в том случае, когда аминогруппа аминокислоты находилась непосредственно при хиральном центре (аминокислоты **149a,b**).

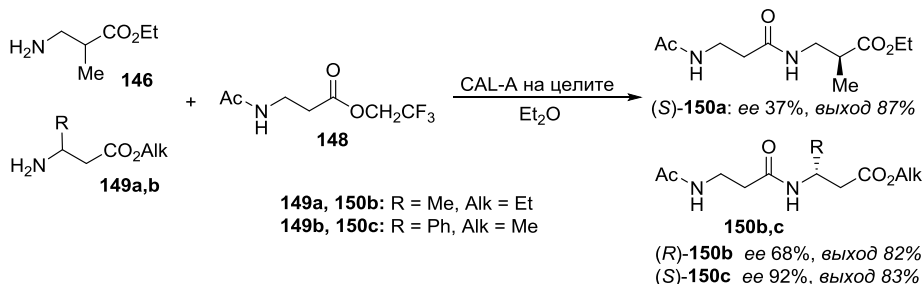


Схема 2.2–112

Ацилирование рацемических этилового эфира β-гомотриптофана (**151a**) и соответствующего нитрила (**151b**) в смеси бутилового эфира масляной кислоты и *i*Pr<sub>2</sub>O в присутствии CAL-A протекало с высокой энантиоселективностью (схема 2.2–113) [171]. При конверсии 50 % *ee* (*R*)-амидов **152a** и **152b** составлял >99 и 98 % соответственно. Но использование аминокислоты **151a** в качестве субстрата для КР требовало большей продолжительности реакции по сравнению с аминокислотой **151b**.

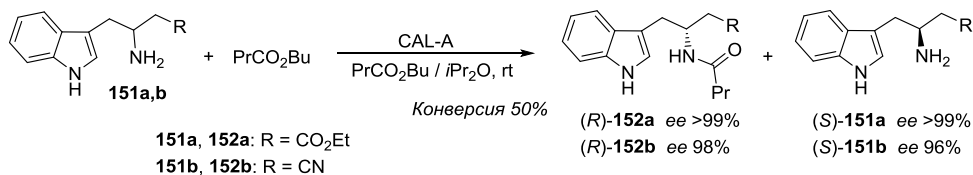


Схема 2.2–113

Последовательные реакции *N*-ацилирования в присутствии CAL-A и перэтерификации в присутствии CAL-B позволили, исходя из рацемического диметилового эфира аспарагиновой кислоты (**153**), получить (*S*)-ациламинодизэфир **155** и диметилловый эфир (*R*)-**153** с высокой энантиомерной чистотой (схема 2.2–114) [172]. Общий выход эфиров (*S*)-**155** (*ee* >99%) и (*R*)-**153** (*ee* 96%) составлял 25.3 и 38.3% соответственно.

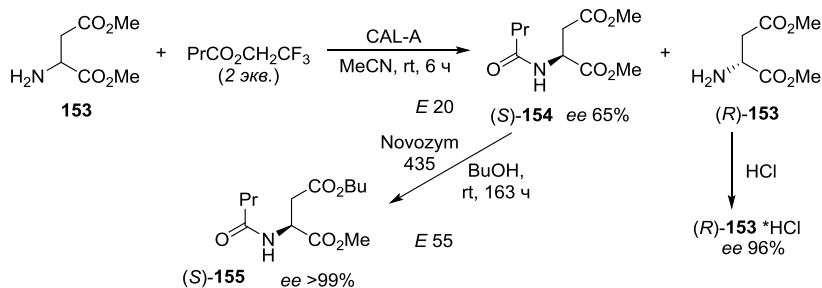


Схема 2.2–114

КР рацемического *O*-защищенного 3-амино-3-фенилпропанола-1 (**156**) в процессе ацилирования этиловым эфиром 2-метоксиуксусной кислоты (25-кратный избыток) в TBME в присутствии липазы CAL-A приводило к амиду (*S*)-**157** (*ee* 93%, конверсия 46%) (схема 2.2–115), который является ключевым интермедиатом в синтезе (*S*)-дапоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина [173].

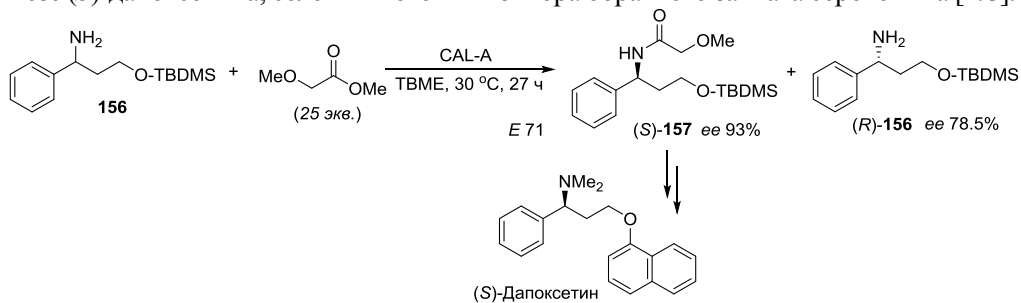


Схема 2.2–115

Готор с соавт. провели систематическое изучение КР рацемических 2- и 3-замещенных индолинов в ходе алкоксикарбонилирования в присутствии липаз [174–177]. Для 2-замещенных и 2,3-дизамещенных индолинов предпочтительным было использование липазы CAL-A, в то время как липаза CAL-B проявляла большую энантиоселективность в случае 3-замещенных индолинов. Это согласуется с известной особенностью CAL-A проявлять высокую энантиоселективность в отношении пространственно затрудненных субстратов [178].

Первоначально было проведено сравнительное изучение КР рацематов 2-метилиндолина (**158a**), 2-фенилиндолина (**158b**), 5-замещенных 2-метилиндолинов **158c** и **158d**, а также 3-метилиндолина (**158e**) при алкоксикарбонилировании в присутствии липаз (схема 2.2–116) [174]. Для каждого из аминов были найдены оптимальные условия КР в присутствии CAL-A или CAL-B.

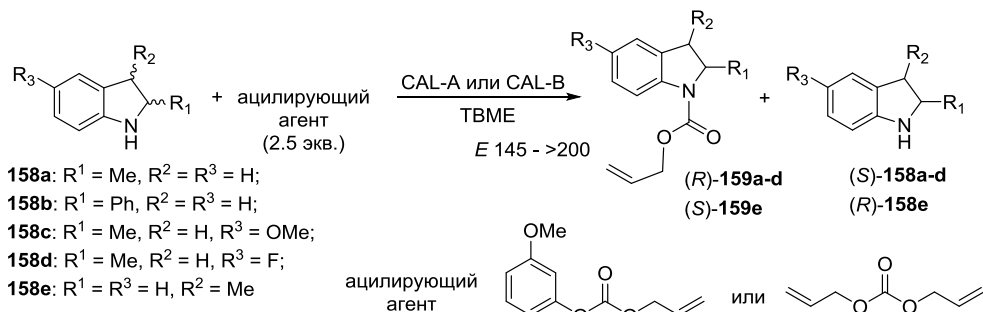


Схема 2.2-116

Алкоксикарбонилирование под действием CAL-A протекало с высокой энантиоселективностью в случае метилового эфира индолин-2-карбоновой кислоты (**160a**), а также эфиров октагидроиндол-2-карбоновой кислоты **160b** и **160c** (схема 2.2-117) [175]. В случае аминокислоты **160a** лучшие результаты были достигнуты при использовании аллил-3-метоксифенилкарбоната ( $E > 200$ ), в то время как аллилоксикарбонилирование гидрированных аминокислот **160b,c** протекало более стереоселективно при использовании диаллилкарбоната. Установлено, что повышение температуры проведения КР рацемического **160b** приводило к снижению активности липазы.

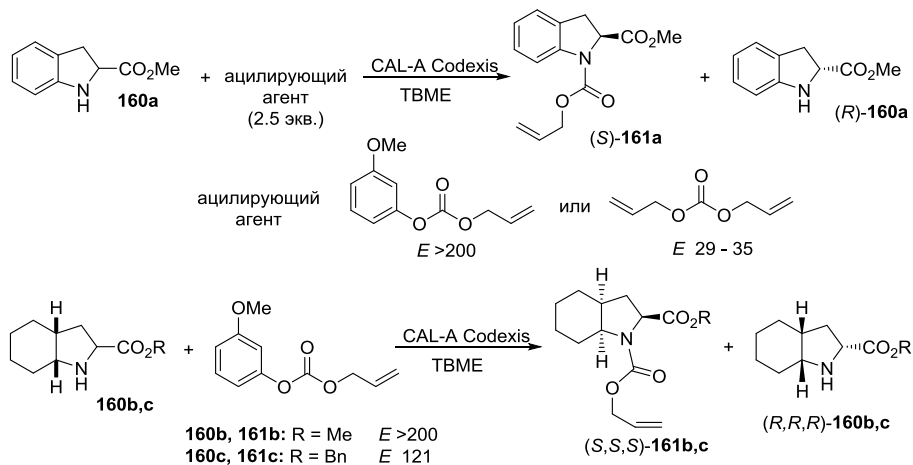


Схема 2.2-117

В КР метилового эфира индолин-3-карбоновой кислоты (**160d**) под действием диаллилкарбоната липаза CAL-B проявляла большую стереоизбирательность по сравнению с CAL-A [176]. Однако в присутствии CAL-B помимо карбонилирования аминокислоты **160d** происходила переэтерификация, и наряду с карбаматом **161d** в реакционной смеси присутствовал аллиловый эфир **162** (схема 2.2-118). Похожая ситуация наблюдалась при аллилоксикарбонилировании тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты **160e**. По мнению авторов, это делает КР аминокислот **160d,e** под действием диаллилкарбоната и CAL-B непривлекательным методом с практической точки зрения.

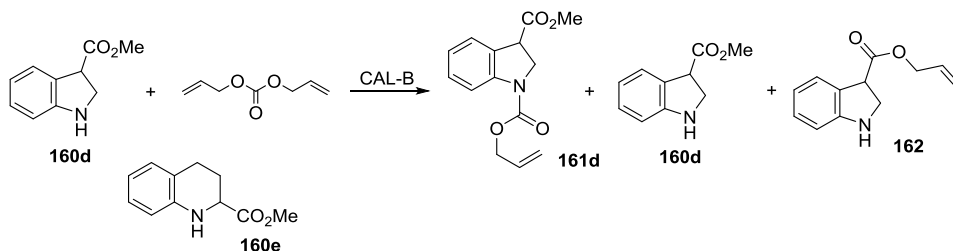


Схема 2.2–118

CAL-A оказалась эффективным катализатором в КР рацемических *цис*-2,3-дизамещенных индолинов: реакция индолинов **163a–h** с аллил-3-метоксифенилкарбонатом в TBME с высокой энантиоселективностью приводила к (*R,R*)-карбаматам **164a–h** (*ee* 97 % и выше) (схема 2.2–119) [177].

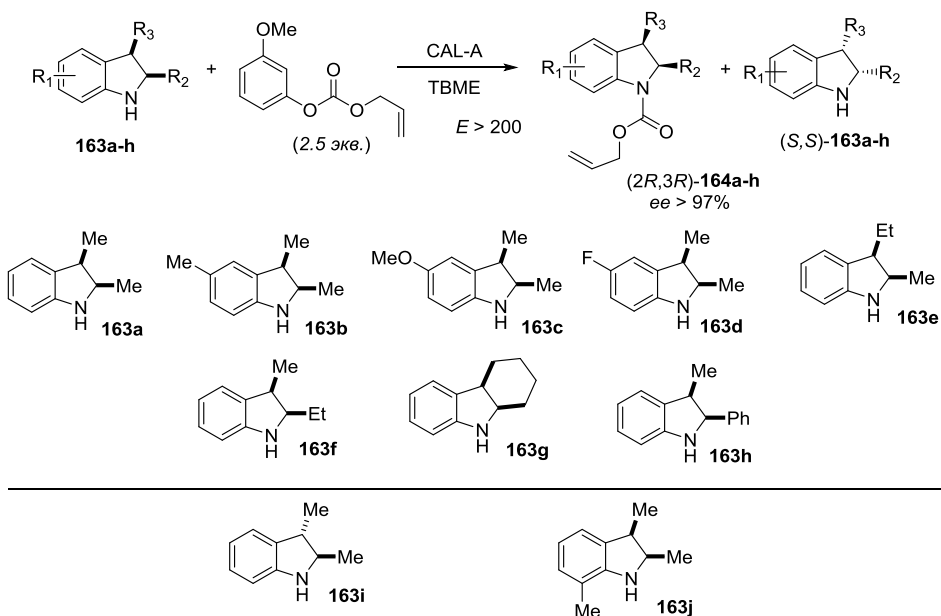
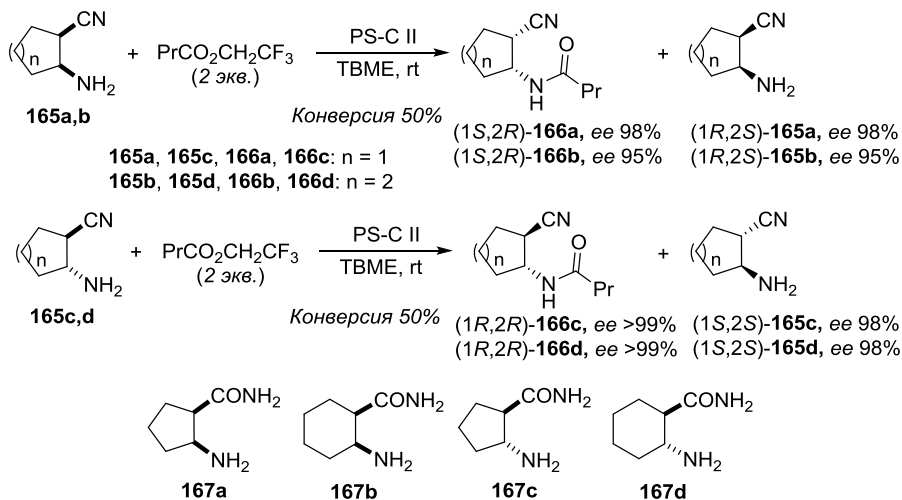


Схема 2.2–119

В случае 2,3-диметил-производных **163a–d** природа заместителя в положении 5 ароматического фрагмента индолина не оказывала влияния на селективность и конверсию. Увеличение объема заместителей в положениях 2 и/или 3 приводило к снижению скорости реакции. Так, при ацилировании аминов **163e** и **163f** конверсия составляла 31 и 26 % соответственно. Реакция рацемических *транс*-2,3-диметилиндолина (**163i**) и *цис*-2,3,7-триметилпроизводного **163j** с аллил-3-метоксифенилкарбонатом не происходила, по-видимому, вследствие значительных пространственных затруднений.

Подход, основанный на КР под действием липазы *B. ceracia*, адсорбированной на целите (PS-C II), позволил осуществить получение энантиомерно

чистых циклических *цис*- и *транс*- $\beta$ -аминонитрилов **165a-d** (схема 2.2–120) [179]. Наибольшая стереоселективность наблюдалась при использовании 2,2,2-трифторэтилового эфира масляной кислоты в качестве ацилирующего агента. Ацилирование  $\beta$ -аминонитрилов в присутствии PS-C II было одинаково эффективным как в случае *цис*-, так и *транс*-изомеров рацемического субстрата ( $E > 200$ ). Амиды (1*S*,2*R*)-**166a,b**, (1*R*,2*R*)-**166c,d** и непрореагировавшие аминонитрилы (1*R*,2*S*)-**165a,b**, (1*S*,2*S*)-**165c,d** были выделены с *ee* 95 % и выше.



КР циклических  $\beta$ -аминокарбоксамидов **167a-d** (схема 2.2–120), структурно близких аминонитрилам **165a-d**, в тех же условиях (PS-C II) протекало с меньшей селективностью ( $E$  2–25). Оптимальным катализатором для КР рацемических **167a-d** была липаза CAL-B: ацилирование аминов **167a,c,d** 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в смесях TBME – *трет*-амиловый спирт протекало с  $E > 200$ ; для *цис*-производного циклогексанкарбоксамиды **167b** селективность была несколько ниже ( $E$  до 61) [180]. Так же, как и в случае ацилирования аминонитрилов **165a-d** под действием липазы *B. ceracia*, действие липазы CAL-B приводило к преимущественному образованию амидов (2*R*)-конфигурации в продуктах ацилирования аминоамидов **167a-d**.

Несмотря на то, что ацилирование пиридилалкиламинов при катализе липазами протекает с меньшей стереоселективностью, чем ацилирование фенилалкиламинов [89, 91], и может осложняться побочными процессами, были подобраны условия, в которых КР рацемического 1-(3-пиридил)бутен-3-иламина (**168**) протекало с  $E > 100$  (схема 2.2–121) [181]. Так, ацилирование рацемического амина **168** изопропилацетатом в присутствии иммобилизированной липазы *B. ceracia* (PS-D) при комнатной температуре приводило к ацетиамиду (*R*)-**169** и непрореагировавшему амину (*S*)-**168** с *ee* 97 и 88 % соответственно. Кислотный гидролиз амида (*R*)-**169** (*ee* 88 %) под действием микроволнового облучения приводил к (*R*)-амину **168** (*ee* 85 %) с выходом 78 %.

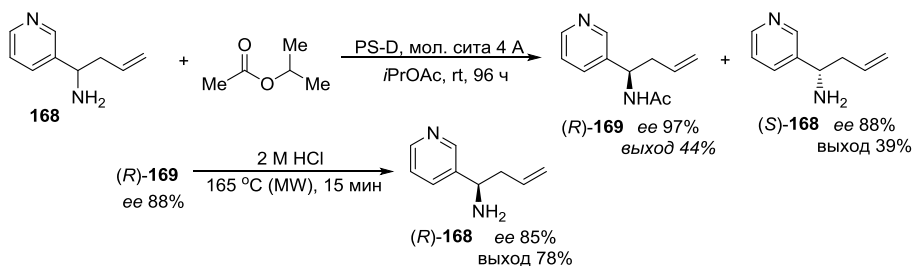


Схема 2.2–121

### 2.2.4.3. Использование других липаз

Помимо липаз *C. antarctica* для КР аминов в ряде случаев применялись липазы, выделенные из бактерий родов *Pseudomonas* и *Burkholderia* (как правило, липазы *P. aeruginosa* и *B. cepacia*), а также из грибов (липаза *Yarrowia lipolytica*). В литературе имеются примеры как самостоятельного использования бактериальных липаз, так и сравнительных исследований липаз бактерий и липаз грибкового происхождения (CAL).

Одним из ферментов, использовавшихся в ранних исследованиях КР рацемических аминов в результате ацилирования, была липаза, выделенная из культуральной жидкости *P. aeruginosa* (синегнойной палочки) в начале 1990-х гг. В работе [182] продемонстрирована возможность использования этой липазы, иммобилизированной на оксиде кремния (Hyflo Super-Cel), для КР  $\alpha$ -аминонитрилов **33**, **170a-c** при ацилировании 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты (схема 2.2–122).

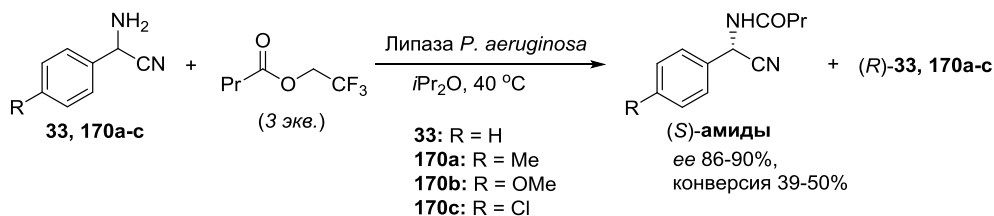


Схема 2.2–122

На примере КР рацемического 2-пентиламина (**31**) под действием липазы *P. aeruginosa* была показана возможность использования этилацетата в качестве ацилирующего агента (схема 2.2–123) [183]. После 14 дней реакции при комнатной температуре (R)-ацетамид был выделен с *ee* 96%. Авторы отмечали, что энантиоселективность и активность липазы, полученной из культуральной жидкости штамма *P. aeruginosa*, существенным образом зависит от присутствия и характера примесей.

В 2000 г. была опубликована работа, посвященная КР рацемического амина ( $\pm$ )-**171**, существующего в виде пары конформационных энантиомеров; (+)-изомер является важным полупродуктом в синтезе ингибитора фарнезил-протеин трансферазы SCH66336 (Лонафарниба) (схема 2.2–124) [184].

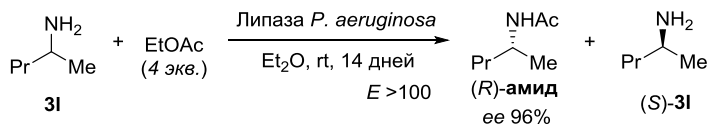


Схема 2.2–123

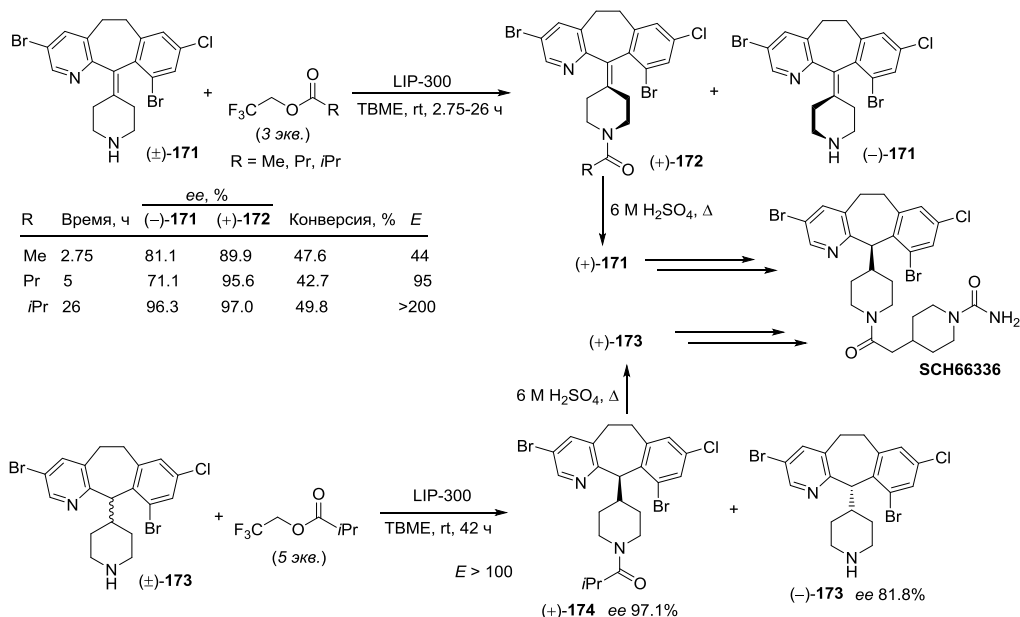


Схема 2.2–124

Скрининг, проведенный среди 233 коммерчески доступных ферментов, 12 растворителей и 26 ацилирующих агентов, выявил, что наилучшие стереохимические показатели наблюдаются при ацилировании соединения (+)-171 2,2,2-трифторэтиловым эфиром изомасляной кислоты в присутствии иммобилизированной липазы *P. aeruginosa* (Toyobo LIP-300) в трет-бутилметилом эфире (TBME). При использовании 3 экв. ацилирующего агента и двукратного (по массе) избытка фермента удалось получить амид (+)-172 с ee 97.0% при конверсии 49.8%. Непрореагировавший амин (-)-171 (ee 96.3%) выделяли и рацемизовали для повторного использования. Ввиду большого расхода фермента, необходимого для достижения высокой конверсии амина 171, авторы исследовали возможность повторного использования фермента и показали, что высокая энантиоселективность сохраняется на протяжении 15 циклов. Кроме того, было показано, что ацилирование рацемического амина 173 2,2,2-трифторэтиловым эфиром изомасляной кислоты в присутствии Toyobo LIP-300 также протекает с высокой стереоселективностью (ee (+)-174 97.1%,  $E > 100$ ) и может быть использовано в синтезе SCH66336 (схема 2.2–124) [184].



КР атропизомерных 1,1'-бинафтил-замещенных аминов **175a,b** под действием иммобилизированной липазы *P. aeruginosa* приводило к (*R*)-амидам **176a** и **176b** с *ee* до 99% и до 94% соответственно (*E* до 473 и до 45) (схема 2.2–125) [185]. С укорочением алкильного фрагмента, отделяющего аминогруппу от объемного бинафтильного фрагмента, конверсия исходного амина снижалась. Амин **175c** (*n* = 0) вообще не вступал в реакцию ацилирования под действием липазы.

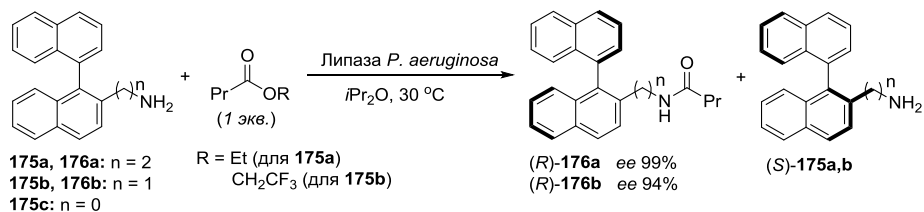


Схема 2.2–125

Поиск эффективного катализатора для КР рацемического 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**177a**) показал, что наибольшая селективность и конверсия в ходе алкоксикарбонилирования наблюдаются в присутствии поперечно-сшитых кристаллов липазы (CLEC), выделенной из дрожжей *C. rugosa* [186]. В случае использования диаллилкарбоната выделяющийся в ходе реакции аллиловый спирт ингибировал фермент, что приводило к большим загрузкам катализатора. Замена ацилирующего агента на 3-метоксифенил- или 2-метилфенил-аллилкарбонаты позволила существенно уменьшить количество липазы при сохранении высокой энантиоселективности (схема 2.2–126). При проведении реакции в толуоле, содержащем 0.05% воды, происходило образование (*R*)-карбамата **178a** (*ee* 98.4%) с выходом 47%, а непрореагировавший (*S*)-**177a** (*ee* 99.6%) был выделен с выходом 46%.

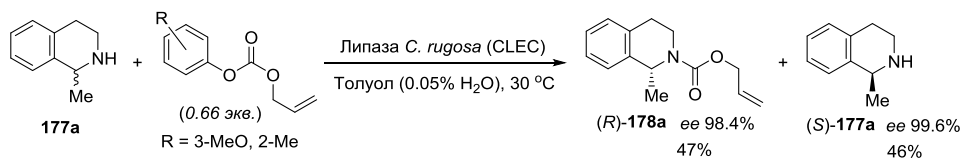
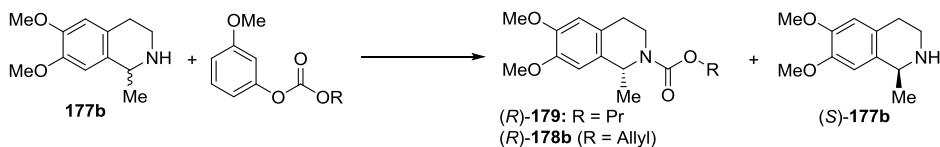


Схема 2.2–126

КР рацемического 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**177b**) под действием 3-метоксифенилпропилкарбоната в присутствии липазы *C. rugosa* приводило к продукту пропоксикарбонилирования (*R*)-**179** (*ee* 91%) с выходом 45% и непрореагировавшему (*S*)-**177b** (выход 55%, *ee* 70%) (схема 2.2–127) [187]. Использование в аналогичной реакции липазы *A. antarctica* (CAL-A) и аллил-3-метоксифенилкарбоната позволило получить карбамат (*R*)-**178b** и непрореагировавший амин (*S*)-**177b** с *ee* 98% (схема 2.2–127) [188]. Наилучшие результаты были достигнуты при проведении аллилоксикарбонилирования в толуоле при 40 °C при мольном соотношении амин **177b**–карбонат 1 : 2.5.

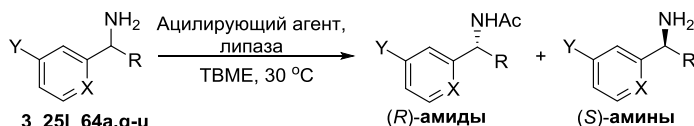
Липазы *C. antarctica* (CAL-B) и *P. cepacia* (PCL) были использованы в энантиоселективном ацилировании пиридил- и фенил-этиламинов **3a**, **25I**,



Липаза	Карбонат	Время, ч	(R)-Карбамат		(S)-177b		E	Ссылка
			ee, %	выход, %	ee, %	выход, %		
Липаза <i>C. rugosa</i> (CLEC)	R = Pr	8	91	45	70	55	27	[188]
CAL-A на Immobead	R = Allyl	72	98.4	47	98.1	46	>200	[189]

Схема 2.2–127

**64a,q-u** под действием этилацетата или этилового эфира метоксиуксусной кислоты (схема 2.2–128) [189]. Сравнительный анализ результатов КР показал, что PCL обладает более высокой селективностью в отношении пиридил-замещенных аминов **64s** и **64t**, а CAL-B превосходит по активности липазу PCL в случае 1-(3-хлорфенил)этиламина (**25l**), 1-фенилэтиламина (**3a**) и 1-(4-хлорпиридил-3)-этиламина (**64u**).



Амин	Липаза	Ацилирующий агент (мол. экв.)	Время, ч	Конверсия, %	E
<b>3a</b> : X = CH, Y = H, R = Me	CAL-B	EtOAc (5)	32	51	>200
<b>25l</b> : X = CH, Y = Cl, R = Me	CAL-B	EtOAc (5)	72	50	>200
<b>64a</b> : X = N, Y = H, R = Me	CAL-B	EtOAc (5)	6	50	>200
<b>64q</b> : X = N, Y = Cl, R = Me	CAL-B	EtOAc (5)	4	50	>200
<b>64r</b> : X = N, Y = Cl, R = Et	CAL-B	EtOAc (5)	31.5	50	>200
<b>64t</b> : X = N, Y = Cl, R = Bu	PSL	MeO-C(=O)-OEt (10)	25.5	51	102
<b>64s</b> : X = N, Y = Cl, R = Pr	PSL	MeO-C(=O)-OEt (10)	24	51	129
<b>64u</b>	CAL-B	MeO-C(=O)-OEt (10)	13.5	50	>200

Схема 2.2–128

Исследование КР рацемических аминов **180a-e** в результате ацилирования сложными эфирами в присутствии липаз показало, что ацетилирование аминов **180a-c**, обладающих гомоаллильным заместителем при хиральном центре, изопропилацетатом под действием липазы *B. serasia* приводит к образованию (R)-амидов с ee ≥ 99% при конверсии 65–92% (схема 2.2–129) [190].

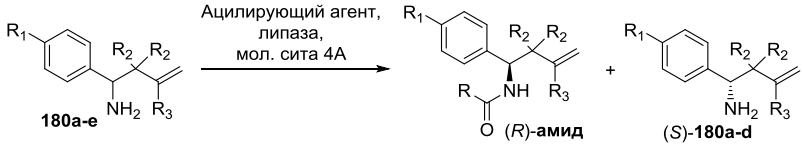
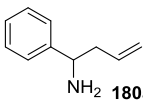
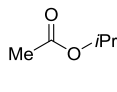
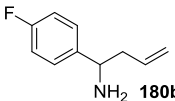
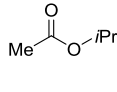
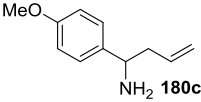
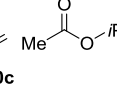
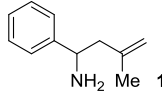
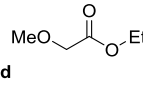
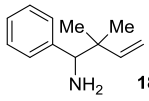
						
Рацемический амин	Ацилирующий агент	Условия реакции	Время, ч	Конверсия, %	$ee_{(R)\text{-амид}}$ , %	$ee_{(S)\text{-180}}$ , %
 <b>180a</b>		Липаза <i>B. ceracia</i> , rt	3	46	99	84
 <b>180b</b>		Липаза <i>B. ceracia</i> , rt	4	33	>99	48
 <b>180c</b>		Липаза <i>B. ceracia</i> , rt	4	49	>99	94
 <b>180d</b>		CAL-B толуол, rt	7	31	>99	44
 <b>180e</b>	Нет реакции					

Схема 2.2–129

Введение дополнительных заместителей в гомоаллильный фрагмент амина приводило к значительному снижению скорости реакции: в случае амина **180d** ацилирование под действием липазы *B. ceracia* не протекало, а замена фермента на CAL-B и ацилирующего агента на этиловый эфир метоксиуксусной кислоты позволяла осуществить энантиоселективное ацилирование при умеренной конверсии. Провести ацилирование диметил-замещенного амина **180e** с помощью любого из ферментов не удалось.

Показано, что липаза CAL-A из *C. antarctica* и липаза PSL из бактерий *Pseudomonas stutzeri* действуют по-разному в реакции ацилирования рацемического 1,2-дифенилэтиламина (**1a**) 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты (схема 2.2–130) [191]. Ацилирование в присутствии CAL-A в ацетонитриле приводило к (*S*)-амиду **181** ( $ee$  85%) и непрореагировавшему амину (*R*)-**1a** ( $ee$  57%), в то время как КР под действием этилового эфира метоксиуксусной кислоты в присутствии PSL в толуоле приводило к амиду (*R*)-**182** ( $ee$  >99%) и амину (*S*)-**1a** ( $ee$  70%).

Аналогичная закономерность наблюдалось в случае КР рацемических амидов β-аминокислот **183a-d**: ацилирование 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в присутствии CAL-A приводило к преимущественному образованию (*S*)-амидов с умеренной энантиоселективностью ( $E$  14 в случае **183a**), а ацилирование в присутствии PSL приводило к (*R*)-амидам **184a-d** с высокой энантиоселективностью ( $E$  >200) (схема 2.2–131) [192].

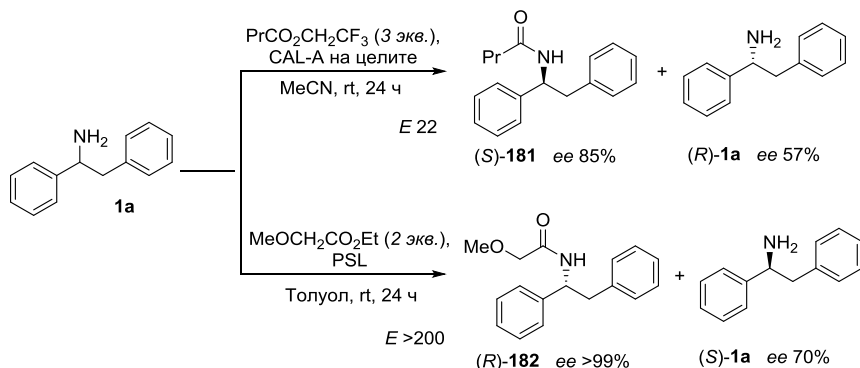


Схема 2.2-130

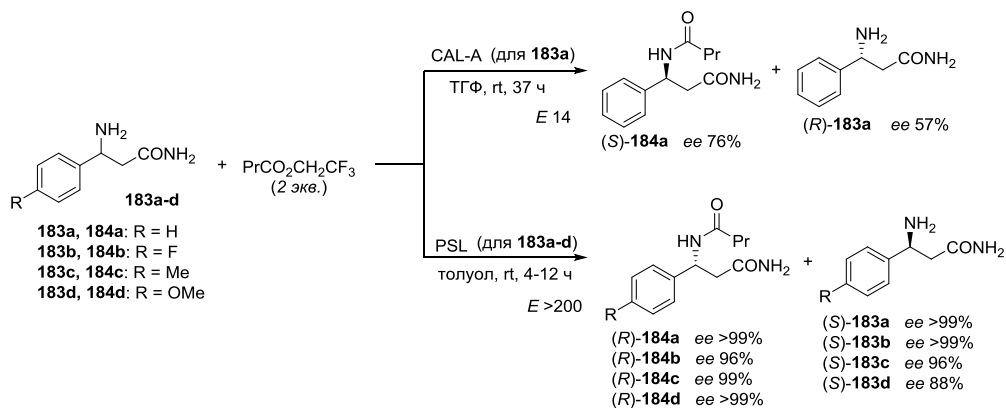


Схема 2.2-131

КР рацемического 1-фенилэтиламина (**3a**) под действием этилацетата в присутствии липазы из дрожжей *Yarrowia lipolytica*, иммобилизированной на тканевой подложке, приводило к (R)-амиду **55a** (схема 2.2-132) [193]. При проведении ацилирования в гексане селективность процесса была низкой (ee (R)-**55a** 35 %,  $E$  2.5); при добавлении ДМСО в качестве соразтворителя удалось увеличить энантиоселективность до  $E$  190 (ee (R)-**55a** 96 %).

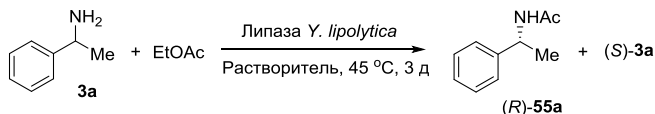


Схема 2.2-132

### Литература

1. A. Mouna, J. Ouazzani, M. Lenfant, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 681–684.
2. Y. Isowa, M. Ohmori, T. Ichikawa, K. Mori, Y. Nonaka, K. Kihara, K. Oyama, H. Satoh, S. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 28, 2611–2612.
3. K. Oyama, K. Kihara, Y. Nonaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 356–360.

4. K. Oyama, S. Irino, N. Hagi, *Methods Enzymol.* **1987**, 136, 503–516.
5. N. L. St. Clair, M. A. Navia, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7314–7316.
6. A. L. Margolin, *Trends Biotechnol.* **1996**, 14, 223–230.
7. H. Kitaguchi, P. A. Fitzpatrick, J. E. Huber, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3094–3095.
8. F. Orsini, F. Pelizzoni, C. Ghioni, *Amino Acids* **1995**, 9, 135–140.
9. A. L. Gutman, E. Meyer, E. Kalerin, F. Polyak, J. Sterling, *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, 40, 760–767.
10. A. L. Gutman, E. Shkolnik, E. Meyer, F. Polyak, D. Brenner, A. Boltanski, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1996**, 799, 620–632.
11. S. Takayama, W. J. Moree, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6287–6290.
12. B. Orsat, P. B. Alper, W. Moree, C.-P. Mak, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 712–713.
13. N. Khalaf, C. P. Govardhan, J. J. Lalonde, R. A. Persichette, Y.-F. Wang, A. L. Margolin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5494–5495.
14. Y.-F. Wang, K. Yakovlevsky, A. L. Margolin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5317–5320.
15. Y.-F. Wang, K. Yakovlevsky, B. Zhang, A. L. Margolin, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3488–3495.
16. K. Yokoigawa, E. Sato, N. Esaki, K. Soda, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1994**, 42, 287–289.
17. B. Herradón, S. Valverde, *Synlett* **1995**, 599–602.
18. M. I. Youshko, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3267–3271.
19. T. Miyazawa, N. Yabuuchi, R. Yanagihara, T. Yamada, *Biotechnol. Lett.* **1999**, 21, 725–728.
20. M. Nechab, L. El Blidi, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3917–3920.
21. A.-L. Bottala, S. Queyroy, N. Azzi-Schue, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2823–2834.
22. L. El Blidi, N. Vanthuyne, D. Siri, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4165–4168.
23. F. Bordusa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4817–4867.
24. S. Queyroy, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1759–1764.
25. M. J. Zmijewski, Jr., B. S. Briggs, A. R. Thompson, I. G. Wright, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1621–1622.
26. B. S. Briggs, I. G. Wright, M. J. Zmijewski, J. N. Levy, M. Stukus, *New J. Chem.* **1994**, 18, 425–434.
27. C. M. Rosell, R. Fernández-Lafuente, J. M. Guisán, *J. Mol. Catal.* **1993**, 84, 365–371.
28. C. M. Rosell, R. Fernández-Lafuente, J. M. Guisán, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1995**, 750, 425–428.
29. G. Alvaro, R. Fernandez-Lafuente, R. M. Blanco, J. M. Guisán, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1990**, 26, 181–195.
30. B. Galunsky, V. Kasche, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1115–1119.
31. M. Arroyo, I. de la Mata, C. Acebal, M. P. Castellón, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 60, 507–514.
32. J. Rajendhran, P. Gunasekaran, *J. Biosci. Bioeng.* **2004**, 97, 1–13.

33. A. I. Kallenberg, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 905–926.
34. O. Abian, L. Wilson, C. Mateo, G. Fernández-Lorente, J. M. Palomo, R. Fernández-Lafuente, J. M. Guisán, D. Re, A. Tam, M. Daminatti, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *19–20*, 295–303.
35. O. Abian, C. Mateo, J. M. Palomo, G. Fernández-Lorente, J. M. Guisán, R. Fernández-Lafuente, *Biotechnol. Prog.* **2004**, *20*, 984–988.
36. G. G. Chilov, H. M. Moody, W. H. J. Boesten, V. K. Švedas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2613–2617.
37. A. Bossi, M. Cretich, P. G. Righetti, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, *60*, 454–461.
38. A. Basso, P. Braiuca, L. De Martin, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1789–1796.
39. A. Basso, L. De Martin, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2001**, *16*, 73–80.
40. A. Basso, P. Braiuca, S. Clementi, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *19–20*, 423–430.
41. C. Carboni, H. G. T. Kierkels, L. Gardossi, K. Tamiola, D. B. Janssen, P. J. L. M. Quaedflieg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 245–251.
42. D. Li, S. Cheng, D. Wei, Y. Ren, D. Zhang, *Biotechnol. Lett.* **2007**, *29*, 1825–1830.
43. L. M. van Langen, N. H. P. Oosthoek, D. T. Guranda, F. van Rantwijk, V. K. Švedas, R. A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4593–4600.
44. D. T. Guranda, L. M. van Langen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, V. K. Švedas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1645–1650.
45. D. T. Guranda, A. I. Khimiuk, L. M. van Langen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, V. K. Švedas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2901–2906.
46. D. T. Guranda, G. A. Ushakov, V. K. Švedas, *Acta Naturae* **2010**, *2*, 94–96.
47. X. Gong, E. Su, P. Wang, D. Wei, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5398–5402.
48. D. Roche, K. Prasad, O. Repic, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3665–3668.
49. R. S. Topgi, J. S. Ng, B. Landis, P. Wang, J. R. Behling, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2221–2229.
50. B. H. Landis, P. B. Mullins, K. E. Mullins, P. T. Wang, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 539–546.
51. V. Gotor, R. Brieva, F. Rebolledo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 957–958.
52. F. Francalanci, P. Cesti, W. Cabri, D. Bianchi, T. Martinengo, M. Foà, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5079–5082.
53. G. Asensio, C. Andreu, J. A. Marco, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4197–4198.
54. R. Brieva, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1386–1387.
55. T.-W. Chiou, C.-C. Chang, C.-T. Lai, D.-F. Tai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 433–436.
56. V. Gotor, E. Menéndez, Z. Mouloungui, A. Gaset, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2453–2456.
57. S. Puertas, R. Brieva, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4007–4014.
58. M. Pozo, V. Gotor, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4321–4326.
59. M. T. Reetz, C. Dreisbach, *Chimia* **1994**, *48*, 570.
60. N. Öhrner, C. Orrenius, A. Mattson, T. Norin, K. Hult, *Enzyme Microb. Technol.* **1996**, *19*, 328–331.
61. M. Pozo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2797–2802.
62. M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.

63. F. Balkenhohl, B. Hauer, W. Ladner, U. Pressler, DE Patent 4332738; *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 289035.
64. F. Balkenhohl, K. Ditrich, B. Hauer, W. Ladner, *J. Prakt. Chem./Chem.-Zeit.* **1997**, 339, 381–384.
65. K. Ditrich, F. Balkenhohl, W. Ladner, DE Patent 19534208; *Chem. Abstr.* **1997**, 126, 277259.
66. K. Ditrich, *Synthesis* **2008**, 2283–2287.
67. U. Stelzer, C. Dreisbach, DE Patent 19637336; *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 108759.
68. U. Stelzer, DE Patent 19621686; *Chem. Abstr.* **1997**, 128, 60789.
69. M. Cammenberg, K. Hult, S. Park, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1745–1749.
70. H. Ismail, R. M. Lau, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1511–1516.
71. M. T. Reetz, P. Tielmann, W. Wiesenhöfer, W. Könen, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 717–728.
72. T. Wagegg, M. M. Enzelberger, U. T. Bornscheuer, R. D. Schmid, *J. Biotechnol.* **1998**, 61, 75–78.
73. I. I. Gill, J. Das, R. N. Patel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1330–1337.
74. T. H. K. Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B. H. Hoff, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6733–6743.
75. K. Kato, Y. Gong, T. Saito, Y. Yokogawa, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, 30, 61–68.
76. T. H. K. Thvedt, K. Kaasa, E. Sundby, C. Charnock, B. H. Hoff, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 68, 482–496.
77. S. Klossowski, A. Brodzka, M. Zysk, R. Ostaszewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 435–442.
78. A. Knežević, G. Landek, I. Dokli, V. Vinković, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 936–941.
79. L. Muñoz, A. M. Rodriguez, G. Rosell, M. P. Bosch, A. Guerrero, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 8171–8177.
80. M. Rodríguez-Mata, V. Gotor-Fernández, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2274–2278.
81. E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4842–4848.
82. E. Busto, L. Martínez-Montero, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4057–4064.
83. J.-H. Sun, R.-J. Dai, W.-W. Meng, Y. Deng, *Catal. Commun.* **2010**, 11, 987–991.
84. M. Pääviö, P. Perkiö, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 230–236.
85. B. A. Davis, D. A. Durden, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 569–578.
86. F. Messina, M. Botta, F. Corelli, M. P. Schneider, F. Fazio, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3767–3769.
87. F. Campos, M. P. Bosch, A. Guerrero, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2705–2717.
88. J. Mangas-Sánchez, M. Rodríguez-Mata, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5304–5310.
89. K. A. Skupinska, E. J. McEachern, I. R. Baird, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3546–3551.
90. A. E. Sigmund, R. DiCosimo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2797–2799.
91. L. E. Iglesias, V. M. Sánchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2675–2677.
92. L. E. Iglesias, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1047–1050.

93. J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1315–1320.
94. J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 481–488.
95. J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3070–3076.
96. J. González-Sabin, I. Lavandera, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1264–1274.
97. J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5788–5794.
98. J. González-Sabin, V. Gotor, F. Rebolledo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1309–1314.
99. C. Peña, J. González-Sabin, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 751–755.
100. F. J. Quijada, J. González-Sabin, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8028–8034.
101. F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7670–7674.
102. L. H. Andrade, A. V. Silva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1175–1181.
103. L. H. Andrade, T. Barcellos, C. G. Santiago, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2419–2424.
104. S. Alatorre-Santamaría, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2533–2538.
105. V. M. Sánchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 37–40.
106. M. J. García, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6935–6940.
107. V. M. Sánchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1464–1470.
108. E. García-Urdiales, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1459–1463.
109. F. J. Quijada, V. Gotor, F. Rebolledo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3602–3605.
110. P. López-Serrano, J. A. Jongejan, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 219–228.
111. H. Ismail, R. M. Lau, L. M. van Langen, F. van Rantwijk, V. K. Švedas, R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2008**, *10*, 415–418.
112. G. Cheng, B. Xia, Q. Wu, X. Lin, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9820–9828.
113. B. Yang, T. Izumi, S.-S. Zhang, *Chem. J. Chin. Univ.* **2001**, *22*, 1332–1337.
114. B. Yang, Y. Zhang, S. Zhang, T. Izumi, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2005**, *44*, 1312–1316.
115. C. Dlugy, A. Wolfson, *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2007**, *30*, 327–330.
116. C. Chamorro, R. González-Muñiz, S. Conde, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2343–2352.
117. S. Conde, P. López-Serrano, A. Martínez, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1999**, *7*, 299–306.
118. R. Varma, S. M. Kasture, B. G. Gaikwad, S. Nene, U. R. Kalkote, *Asian J. Biochem.* **2007**, *2*, 279–283.
119. G. Xu, J. Dai, J. Wu, L. Yang, *J. Chem. Ind. Eng. (China)* **2007**, *58*, 1741–1745.
120. S. Fu, G. Xu, Y. Chen, J. Wu, L. Yang, *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 526–531.
121. A. Goswami, Z. Guo, W. L. Parker, R. N. Patel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1715–1719.
122. C. Sanfilippo, G. Nicolosi, A. Patti, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, *104*, 82–86.
123. J. Brem, L.-C. Bencze, A. Liljeblad, M. C. Turcu, C. Paizs, F.-D. Irimie, L. T. Kanerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3288–3294.
124. A. Radu, M. E. Moisă, M. I. Toşa, N. A. Dima, V. Zaharia, F. D. Irimie, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2014**, *107*, 114–119.
125. P. Xiao, S. Zhang, H. Ma, A. Zhang, X. Lv, L. Zheng, *J. Biotechnol.* **2013**, *168*, 552–559.
126. C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 829–832.
127. S. Puertas, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1495–1502.



128. G. Cardillo, A. Gennari, L. Gentilucci, E. Mosconi, A. Tolomelli, S. Troisi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 96–102.
129. I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Commun.* **1996**, 2471–2472.
130. A. Luna, I. Alfonso, V. Gotor, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3627–3629.
131. I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3331–3338.
132. G. E. Tumambac, C. Wolf, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4045–4048.
133. I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 367–374.
134. A. Maestro, C. Astorga, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3153–3159.
135. S. Simon, S. Oßwald, J. Roos, H. Gröger, *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 1123–1126.
136. J. B. Sontakke, G. D. Yadav, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2011**, *86*, 739–748.
137. R. A. Sheldon, *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1583–1587.
138. A. R. Toral, A. P. Ríos, F. J. Hernández, M. H. A. Janssen, R. Schoevaart, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, *40*, 1095–1099.
139. C. Pilissão, P. O. Carvalho, M. G. Nascimento, *Process Biochem.* **2009**, *44*, 1352–1357.
140. C. Pilissão, P. O. Carvalho, M. G. Nascimento, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 973–977.
141. P. Falus, Z. Boros, G. Hornyánszky, J. Nagy, L. Üрге, F. Darvas, L. Poppe, *Stud. Univ. Babes-Bolyai, Chem.* **2010**, *55*, 289–296.
142. Z. Boros, P. Falus, M. Márkus, D. Weiser, M. Oláh, G. Hornyánszky, J. Nagy, L. Poppe, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *85–86*, 119–125.
143. Z. Boros, D. Weiser, M. Márkus, E. Abaháziová, A. Magyar, A. Tomin, B. Koczka, P. Kovács, L. Poppe, *Process Biochem.* **2013**, *48*, 1039–1047.
144. A. S. de Miranda, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3332–3336.
145. R. Irimescu, K. Kato, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 523–525.
146. R. Irimescu, K. Kato, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *30*, 189–194.
147. A. Torres-Gavilán, J. Escalante, I. Regla, A. López-Munguía, E. Castillo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2621–2624.
148. A. K. Prasad, M. Husain, B. K. Singh, R. K. Gupta, V. K. Manchanda, C. E. Olsen, V. S. Paramar, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4511–4514.
149. M. Nechab, N. Azzi, N. Vanthuyne, M. Bertrand, S. Gastaldi, G. Gil, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6918–6923.
150. S. Takayama, S. T. Lee, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1999**, 127–128.
151. M. A. P. J. Hacking, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, *9*, 201–208.
152. A. R. Alcántara, P. D. de María, M. Fernández, M. J. Hernáiz, J. M. Sánchez-Montero, J. V. Sinisterra, *Food Technol. Biotechnol.* **2004**, *42*, 343–354.
153. M. Soledad de Castro, J. V. Sinisterra Gago, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2877–2892.
154. M. Soledad de Castro, P. Domínguez, J. V. Sinisterra, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1387–1391.
155. L. T. Kanerva, P. Csomós, O. Sundholm, G. Bernáth, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1705–1716.
156. A. Hietanen, K. Lundell, L. T. Kanerva, A. Liljeblad, *ARKIVOC* **2012**, (v), 60–74.
157. S. Gedey, A. Liljeblad, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2573–2581.
158. S. Gedey, A. Liljeblad, L. Lázár, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 565–570.
159. S. Gedey, A. Liljeblad, L. Lázár, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 105–110.

160. A. Liljeblad, P. Kallio, M. Vainio, J. Niemi, L. T. Kanerva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 886–895.
161. Z. C. Gyarmati, A. Liljeblad, G. Argay, A. Kálmán, G. Bernáth, L. T. Kanerva, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 566–572.
162. A. Liljeblad, J. Lindborg, A. Kanerva, J. Katajisto, L. T. Kanerva, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2471–2474.
163. A. Liljeblad, A. Kiviniemi, L. T. Kanerva, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 671–677.
164. A. Liljeblad, H.-M. Kavenius, P. Tähtinen, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 181–191.
165. T. A. Paál, E. Forró, A. Liljeblad, L. T. Kanerva, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1428–1433.
166. M. Solymár, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2383–2388.
167. Z. C. Gyarmati, A. Liljeblad, M. Rintola, G. Bernáth, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3805–3814.
168. M. Solymár, L. T. Kanerva, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1893–1897.
169. M. Solymár, A. Liljeblad, L. Lázár, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1923–1928.
170. X.-G. Li, L. T. Kanerva, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5593–5596.
171. X.-G. Li, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1709–1714.
172. A. Liljeblad, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4405–4415.
173. O. Torre, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 860–866.
174. V. Gotor-Fernández, P. Fernández-Torres, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2558–2564.
175. S. Alatorre-Santamaría, M. Rodriguez-Mata, V. Gotor-Fernández, M. C. de Mattos, F. J. Sayago, A. I. Jiménez, C. Cativiela, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1714–1719.
176. S. Alatorre-Santamaría, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2307–2313.
177. M. López-Iglesias, E. Busto, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8049–8055.
178. P. D. de María, C. Carboni-Oerlemans, B. Tuin, G. Bargeman, A. van der Meer, R. van Gemert, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, *37*, 36–46.
179. M. Fitz, K. Lundell, M. Lindroos, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3690–3697.
180. M. Fitz, K. Lundell, F. Fülöp, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1129–1134.
181. A. Hietanen, T. Saloranta, R. Leino, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1629–1632.
182. K. Nakai, J. Hiratake, J. Oda, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **1992**, *70*, 333–337.
183. K.-E. Jaeger, K. Liebeton, A. Zonta, K. Schimossek, M. T. Reetz, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1996**, *46*, 99–105.
184. B. Morgan, A. Zaks, D. R. Dodds, J. Liu, R. Jain, S. Megati, F. G. Njoroge, V. M. Girijavallabhan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5451–5459.
185. N. Aoyagi, T. Izumi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5529–5531.
186. G. F. Breen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1427–1430.
187. M. Stirling, J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247–1250.

188. W. Ding, M. Li, R. Dai, Y. Deng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1376–1379.
189. O. Torre, E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1481–1488.
190. A. Hietanen, T. Saloranta, S. Rosenberg, E. Laitinen, R. Leino, L. T. Kanerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 909–919.
191. S. Kim, Y. K. Choi, J. Hong, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1185–1188.
192. E. Choi, Y. Kim, Y. Ahn, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1449–1452.
193. S. Wen, T. Tan, M. Yu, *Process Biochem.* **2008**, *43*, 1259–1264.

### 2.3. Динамическое кинетическое разделение в результате ферментативного *N*-ацилирования

Максимальный выход индивидуальных энантиомеров после КР рацемата теоретически не может быть более 50 %. Поэтому для увеличения эффективности ферментативных реакций часто используют хемоэнзиматическое динамическое кинетическое разделение (ДКР). Этот подход предусматривает сочетание процессов ферментативного ацилирования и рацемизации субстрата в присутствии различных катализаторов. При этом важно, чтобы процессы каталитической рацемизации амина и ферментативного ацилирования могли протекать одновременно. Разработке подходов к рацемизации аминов-субстратов в присутствии ферментов и развитию методологии хемоэнзиматического КР аминов в ходе энантиоселективного ацилирования посвящен ряд обзоров [1–9].

Следует отметить, что рацемизация аминов представляет собой достаточно сложную задачу по сравнению с другими соединениями, например спиртами, поскольку амины являются более сильными нуклеофилами и могут вступать во взаимодействие с катализаторами. В случае хемоэнзиматического ДКР высокие требования предъявляются к катализатору рацемизации, который не должен инициировать побочные процессы и дезактивировать фермент.

В настоящее время для рацемизации аминов в ходе ДКР обычно применяют два вида катализа:

- гетерогенный катализ (в присутствии металлов, как правило, нанесенных на поверхность инертного носителя);
- гомогенный катализ (в присутствии растворимых комплексов металлов; рацемизация под действием альдегидов и/или свободных радикалов).

В общем виде рацемизация аминов, катализируемая металлами и их соединениями, происходит через обратимое образование промежуточных иминов по механизму дегидрирования-гидрирования (схема 2.3–1):

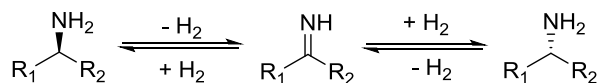


Схема 2.3–1

Важным преимуществом гетерогенных катализаторов рацемизации является простота их выделения из реакционной смеси и возможность повторного использования. Однако большинство гетерогенных катализаторов на основе металлов проявляют активность только при повышенных температурах, поэтому они применимы в процессах ДКР с термически стабильными ферментами, такими как, например, липаза *C. antarctica* CAL-B.

Применение гомогенных катализаторов (растворимых комплексов рутения и иридия) позволяет повысить эффективность процесса ДКР, однако требует более тщательной очистки продуктов реакции от катализатора. Кроме того, синтез хиральных металлокомплексов, как правило, является трудоемким и более дорогостоящим, чем получение гетерогенных катализаторов.

Оба подхода (гетерогенный и гомогенный катализ) являются эффективными и активно разрабатываются различными исследовательскими коллективами; предлагаются различные модификации катализаторов, совершенствуются условия проведения хемоэнзиматического ДКР, модифицируется аппаратное оформление. В некоторых случаях используют специальные технологические приемы, позволяющие проводить два процесса – собственно КР и рацемизацию в разных условиях.

### 2.3.1. ДКР в присутствии гетерогенных катализаторов рацемизации

Впервые возможность ДКР аминов в результате ферментативного ацилирования и рацемизации в условиях гетерогенного катализа была продемонстрирована в 1996 г. на примере ацилирования 1-фенилэтиламина (**1a**) этилацетатом в присутствии Novozym 435 и 10 % Pd/C в триэтиламинe при 50–55 °С в течение 8 дней (схема 2.3–2) [10]. В результате (*R*)-ацетамид **2a** (*ee* 99 %) получали с выходом 64 %.

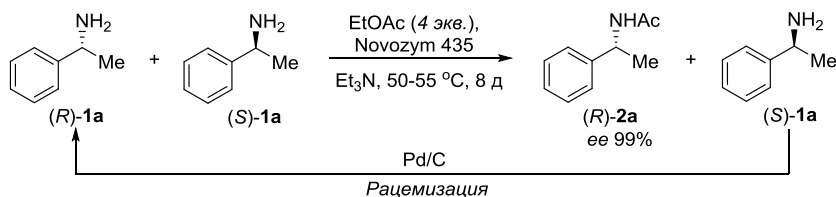


Схема 2.3–2

Использование Pd на угле в качестве катализатора рацемизации не позволяло получить энантимерно чистый амид – продукт ДКР с высоким выходом, поскольку, по-видимому, в данном случае процесс рацемизации осложнялся образованием побочных продуктов согласно механизму, предложенному Парвулеску и Де Восом (схема 2.3–3) [11, 12]. Как уже упоминалось, рацемизация аминов, катализируемая металлами, представляет собой обратимое превращение амина в имин по механизму дегидрирования-гидрирования. Методами ГЖХ на ХНФ и ГЖХ-масс-спектрометрии было показано, что сначала происходит дегидрирование 1-фенилэтиламина **1a** с образованием имина **A** с последующей атакой другой молекулы 1-фенилэтиламина и быстрым отщеплением молекулы NH<sub>3</sub> от образующегося аминаля, что приводит к образованию имина **B**, который легко подвергается гидрированию, образуя бис(1-фенилэтил)амин **C**. Дальнейшее гидрирование амина **C** дает этилбензол и рацемический 1-фенилэтиламин.

Благодаря использованию Pd, адсорбированного на солях щелочноземельных металлов, хемоселективность рацемизации удалось увеличить, снизив вклад побочной реакции [11, 12]. Было показано, что оптимальными адсорбентами являются BaSO<sub>4</sub> и CaCO<sub>3</sub>. ДКР аминов **1a–g** в присутствии Pd/BaSO<sub>4</sub> и липазы Novozym 435 проводили под действием различных сложных эфиров в качестве доноров ацильной группы. Для каждого амина удалось подобрать условия реакции, в которых (*R*)-амиды образовывались с высокими выходами и с высокой энантимерной чистотой (*ee* 99 %) (схема 2.3–4) [11, 12].

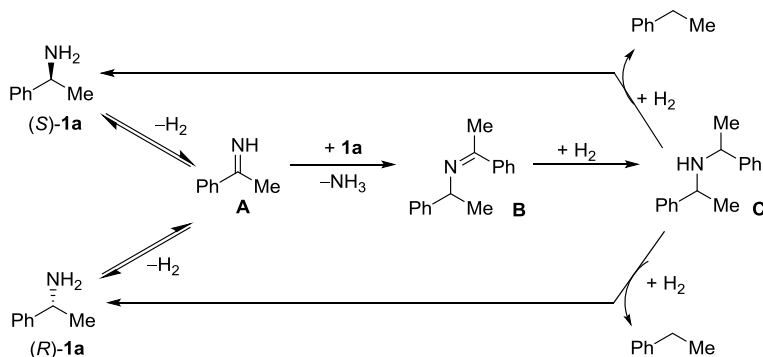


Схема 2.3–3

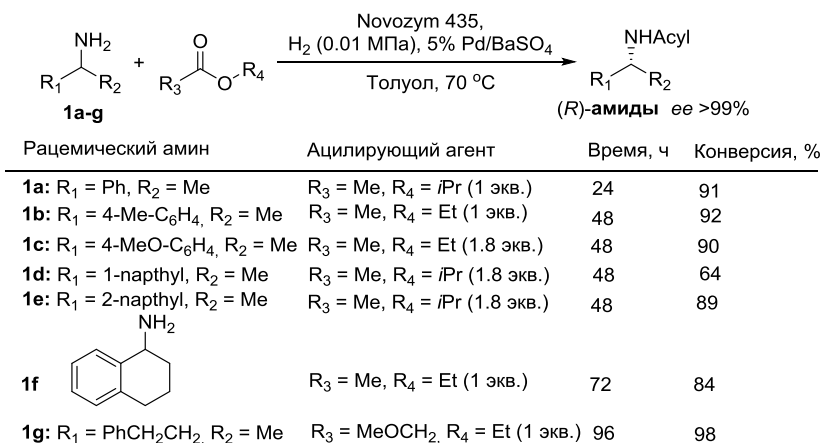


Схема 2.3–4

Проведение ДКР бензиламинов **1a,b,e,f** в условиях микроволнового облучения в присутствии 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> в качестве катализатора рацемизации позволило существенно снизить вклад побочных реакций и увеличить скорость рацемизации, что привело к увеличению выхода (*R*)-амидов и сокращению продолжительности процесса [13].

Один из наиболее эффективных катализаторов, Pd/CaCO<sub>3</sub>, был использован для синтеза энантиомерно чистых *N*-ацильных производных гомосеринлактона (*R*)-**4a** и (*R*)-**4b**, исходя из рацемического гомосеринлактона (**3**) и сложных эфиров масляной или метоксиуксусной кислот (схема 2.3–5) [14]. Амид масляной кислоты и (*S*)-гомосеринлактона [(*S*)-**4a**] был получен в результате ДКР под действием протеолитического фермента савиназы (в виде CLEA) в присутствии Pd, нанесенного на анионную глину слоистой структуры (LDH). В целом (*R*)-селективное ДКР лактона **3** под действием Novozym 435/Pd/CaCO<sub>3</sub> отличалось большей эффективностью по сравнению с комплементарным (*S*)-селективным процессом под действием савиназы (CLEA) / Pd/LDH.

Полученные энантиомеры *N*-ацил-гомосеринлактонов **4a,b** являются сигнальными молекулами, обеспечивающими коммуникацию и координирование поведения бактериальных клеток, например, в формировании биопленки или поверхностной колонизации.

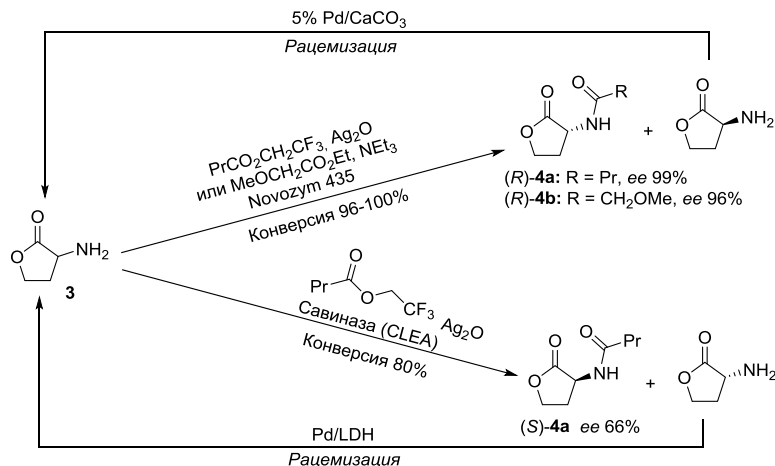


Схема 2.3–5

В 2009 г. опубликованы результаты ДКР селен-замещенных производных 1-фенилэтиламина **5a-f** (схема 2.3–6) [15]. Ацилирование под действием этилацетата в присутствии иммобилизированной CAL-B проводили в толуоле при 70 °С. Рацемизация непрореагировавших (*S*)-аминов в присутствии 5 % Pd/BaSO<sub>4</sub> не сопровождалась разрывом связи C–Se, в результате во всех случаях были получены оптически чистые (*R*)-амиды **6a-f** (ee >99 %) (схема 2.3–6). Выходы амидов (*R*)-**6a-e** были высокими (72–87 %), низкая конверсия *орто*-замещенного амина **5f** объяснялась меньшей нуклеофильностью аминогруппы вследствие взаимодействия селен–азот (Se···N).

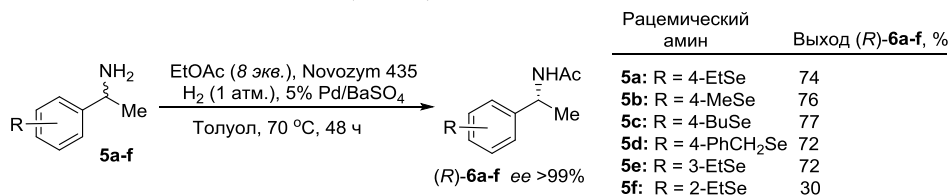


Схема 2.3–6

Использование в качестве адсорбента 3-аминопропил-модифицированного силикагеля (Pd/AP-SiO<sub>2</sub>) обеспечивает большую активность и хемоселективность катализатора в рацемизации аминов (*S*)-**1a-f** [16]. Хорошие результаты ДКР рацемического **1a** были получены при использовании Pd, адсорбированного на AP-SiO<sub>2</sub>, при ацилировании этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 (схема 2.3–7). Иммобилизованный фермент и катализатор рацемизации Pd/AP-SiO<sub>2</sub> могли быть отделены от реакционной массы и использованы повторно (до 3 циклов).

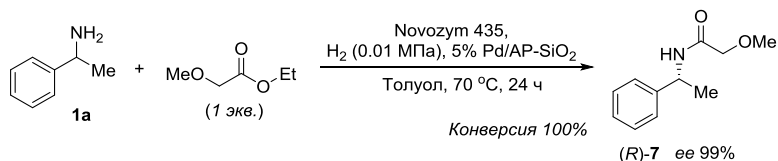


Схема 2.3–7

Пропитка наноразмерного палладиевого катализатора, нанесенного на активированный уголь или AP-SiO<sub>2</sub>-подложку, растворами солей щелочных металлов позволила существенно увеличить хемоселективность рацемизации хиральных бензиламинов за счет подавления побочных реакций [17]. Так, комбинированное использование системы K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Pd/C и Novozym 435 в процессе ДКР 1-фенилэтиламина (**1a**) приводило к амиду (**R**)-7 (*ee* 99%) с выходом 97%.

В 2001 г. был предложен оригинальный подход к получению энантимерно чистых бензиамидов, исходя из легкодоступных кетоксимов **8a-i** (схема 2.3–8) [18]. Метод представляет собой одnoreакторный процесс восстановления кетоксима и ДКР образующегося амина в ходе ацилирования в присутствии липазы. При этом и для восстановления кетоксима, и для рацемизации амина использовался один и тот же палладиевый катализатор. ДКР аминов, образующихся *in situ* из кетоксимов **8a-h**, при ацилировании этилацетатом в присутствии Novozym 435 и 5% Pd/C приводило к (*R*)-ацетидам **9a-h** (*ee* 95–99%) с высокими выходами (схема 2.3–8). Проведение реакции в мягких условиях (толуол, 60 °C) дало возможность избежать образования побочных продуктов, однако недостатком процесса являлась его большая продолжительность (5 дней). Позднее этот подход был модифицирован. Использование наноразмерного катализатора рацемизации [1% Pd/AlO(OH)] и этилового эфира метоксиуксусной кислоты в качестве донора ацильной группы позволило сократить время реакции и увеличить выходы целевых (*R*)-амидов **10**. При этом энантиоселективность процесса оставалась высокой (*ee* амидов (*R*)-**10a,b,d-i** 93–98%) [19].

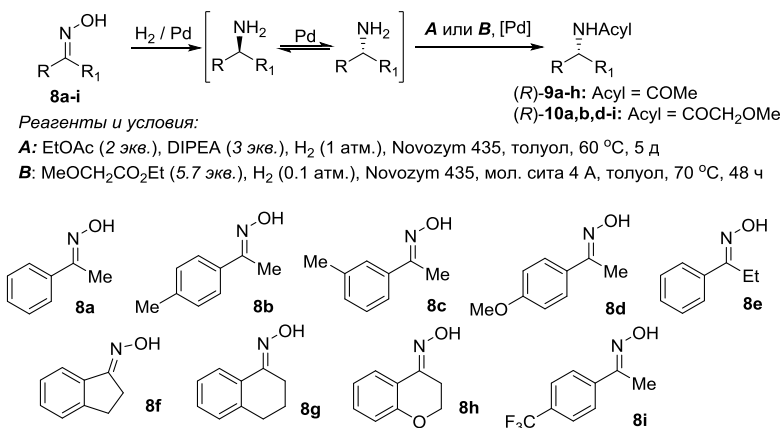


Схема 2.3–8



В некоторых случаях кетоксими могут быть более удобными исходными соединениями в синтезе энантимерно чистых аминов, чем соответствующие рацемические амины. Например, восстановление кетоксима **8j** с последующим ДКР в присутствии Pd/AlO(OH) и Novozym 435 использовано для синтеза (*R*)-1-(3-метоксифенил)этиламина [(*R*)-**1h**], важного полупродукта в синтезе кальцимиметика NPS R-568, (*R*)-энантиомер которого проявляет высокую активность против гиперпаратиреоза (схема 2.3–9) [20]. Метоксиацетамид (*R*)-**10j** (еe 98%), полученный после восстановления кетоксима **8j** и последующего ДКР в ходе ацилирования этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты, был выделен с выходом 85%. Его кислотный гидролиз сопровождался незначительной рацемизацией и приводил к целевому амину (*R*)-**1h** с еe 96%. На основе амина (*R*)-**1h** был синтезирован (*R*)-энантиомер соединения NPS R-568; общий выход составил 63%, считая на 3'-метоксиацетофенон, использованный для получения кетоксима **8j**.

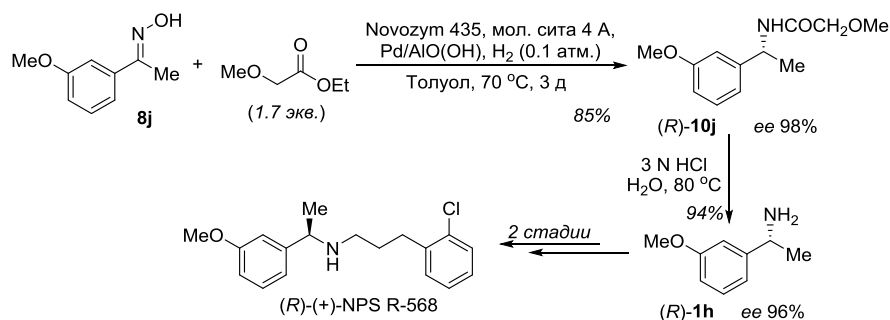


Схема 2.3–9

Наноразмерный катализатор Pd/AlO(OH) был использован непосредственно для ДКР рацемических аминов **1a-c,f-n** в ходе ацилирования под действием липазы CAL-B (схема 2.3–10) [21]. При этом в случае использования этилацетата в качестве донора ацильной группы процесс ДКР был эффективен как для производных бензиламина **1a-c,f,j-m**, так и для аминов **1g-i,n**: (*R*)-амиды (еe 97–99%) были выделены с выходом 84–96%. Но для рацемизации аминов **1g-i,n** требовалась несколько более высокая температура реакции и большее количество Pd/AlO(OH).

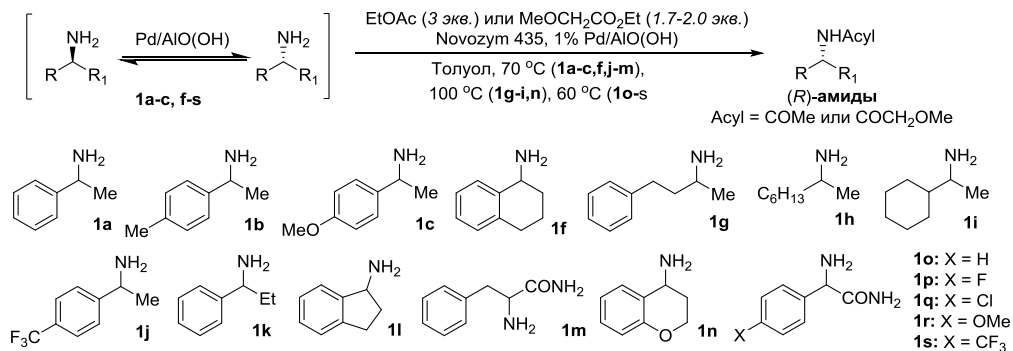


Схема 2.3–10

Комбинация липазы Novozym 435 и палладиевого нанокатализатора Pd/AlO(OH) оказалась эффективной для ДКР рацемических фенилглицинамида **1o** и *para*-замещенных производных **1p-s** (схема 2.3–10) [22]. (*R*)-Метоксиацетамиды (*ee* 97%) были получены с наибольшим выходом в случае ацилирования аминов **1o-s** этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в толуоле при 60 °C.

Несмотря на высокую эффективность наноразмерного Pd/AlO(OH) в рацемизации в процессе ДКР аминов, время реакции, необходимое для достижения высокой конверсии субстрата, оставалось достаточно продолжительным (3 суток). Это подтолкнуло Кима с соавт. к поиску более эффективной каталитической системы [23]. Было установлено, что уменьшение размера наночастиц позволяет повысить активность катализатора и, соответственно, сократить время, необходимое для проведения ДКР. Так, при использовании наночастиц AlO(OH) с адсорбированным палладием (средний диаметр 1.73 нм) удалось значительно сократить время рацемизации бензиламинов. ДКР рацемических аминов **1a-c, f, j-m** при ацилировании изопропиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 и 2–5 мол. % нанокатализатора приводило к (*R*)-амидам (*ee* 90–99%) с выходами до 99% в течение 6 ч (схема 2.3–11) [23].

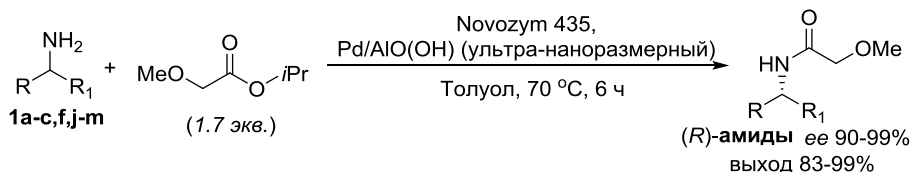


Схема 2.3–11

Попытки использовать нанокатализатор Pd/AlO(OH) для ДКР амида β-фенил-β-аланина (**11**) в ходе ацилирования 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в присутствии липазы *P. stutzeri* (PSL) не были удачными, поскольку фермент терял активность в условиях, необходимых для успешной рацемизации амина (толуол, 70 °C) [24]. Для превращения амина **11** в энантиоочистый бутирамид (*R*)-**12** был использован подход, предусматривающий последовательное проведение ферментативного КР, рацемизации непрореагировавшего субстрата под действием Pd/AlO(OH) и повторного КР после добавления новой порции фермента и ацилирующего агента (схема 2.3–12). Проведение 3 последовательных циклов позволило получить амид (*R*)-**12** (*ee* >99%) с общим выходом 90%, считая на рацемический амин **11**.

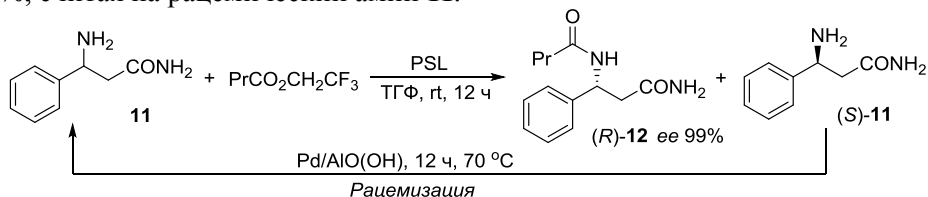


Схема 2.3–12

Метод хемоэнзиматического ДКР был использован для получения наноразмерных мицелл, декорированных (*R*)-мексилетином [(*R*)-**1t**], препаратом с противоритмической активностью [25]. В качестве катализаторов для рацемизации мексилетина в процессе ацилирования метиловым эфиром 3-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пропионовой кислоты в присутствии иммобилизированной CAL-B были использованы Pd/C и Pd/BaSO<sub>4</sub> (схема 2.3–13). Исследование влияния природы катализатора и растворителя на выход и энантиомерную чистоту (*R*)-амида **13** показало, что оптимальными условиями для проведения ДКР является использование 10% Pd/C в тетрагидрофуране при 50 °С. В этих условиях энантиомерно чистый (*R*)-**13** (*ee* 99%) был получен с выходом 71%, считая на рацемический амин **1t**. Свободные гидроксильные группы соединения (*R*)-**13** позволили провести его ацилирование эфирами адипиновой или себаценовой кислот и последующее пегилирование без потери оптической чистоты. Полученные сополимеры в водной среде претерпевали самоорганизацию в наноразмерные мицеллы.

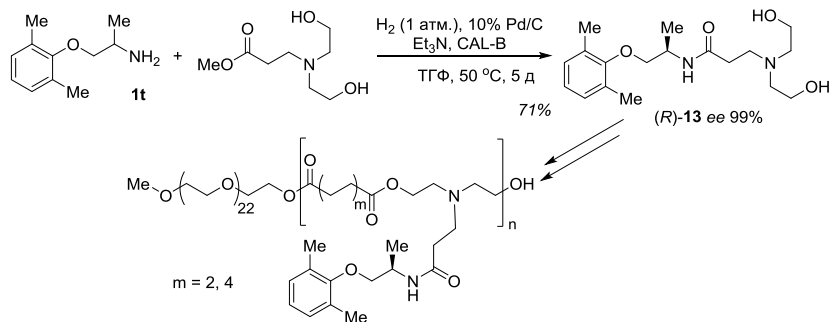


Схема 2.3–13

ДКР трифторметил-замещенных аминов **14a–d** в ходе ацилирования изопропилацетатом в присутствии иммобилизированной CAL-B было успешным при использовании Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в качестве катализатора рацемизации (схема 2.3–14) [26]. Ацилирование амина **14a** изопропилацетатом в ТГФ в присутствии CAL-B и Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> приводило к ацетамиду (*R*)-**15a** (конверсия 68%, *ee* (*R*)-**15a** 83%). *Ee* амидов (*S*)-**15b–d**, продуктов ДКР аминов **14b–d** в толуоле, составлял 90–99.6% при конверсии рацематов 52–73%. Проведение процесса в три последовательные стадии по схеме «КР–рацемизация–КР» позволяло увеличить конверсию аминов **14b–d** на 10–20%.

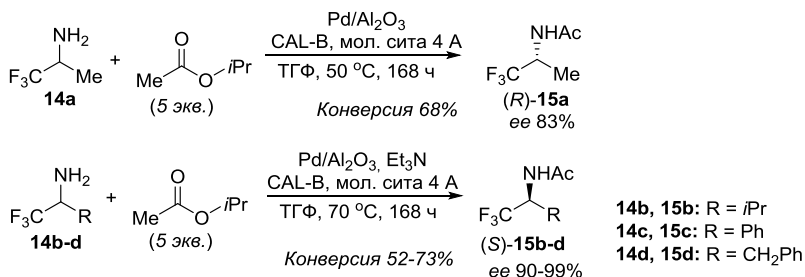


Схема 2.3–14

Гетерогенный нанокатализатор рацемизации Pd/AlO(OH) был использован для ДКР аминоксифра **16a** и его структурных аналогов **16b–e** (схема 2.3–15) [27]. Ацилирование проводили в присутствии CAL-A, иммобилизированной на мезопористом вспененном силикагеле, модифицированном аминопропилтриметоксисиланом и глутаровым альдегидом (CAL-A/GAmP-MCF), при температуре 50 °С. В этих условиях ацилирование как арил- и гетарил-замещенных аминоксифров **16a–c**, так и алифатических аминоксифров **16d** и **16e** 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты протекало с высокой энантиоселективностью. (*S*)-Амиды **17a–e** были получены с *ee* 96–99%; конверсия исходных аминоксифров превышала 97% (продолжительность процесса 24–48 ч).

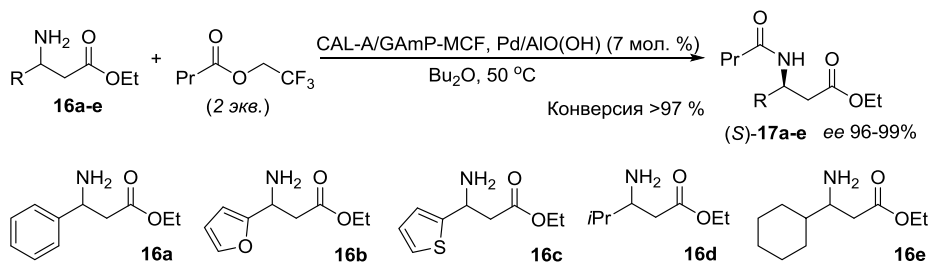


Схема 2.3–15

Усилия по поиску эффективных катализаторов рацемизации, работающих в мягких условиях и допускающих возможность регенерирования и повторного использования, привели к созданию каталитических систем на основе наночастиц палладия (диаметр 1–2 нм), нанесенных на поверхность мезопористого вспененного силикагеля, функционализированного аминопропиловыми группами (Pd/AmP-MCF) [28]. На примере рацемизации (*S*)-1-фенилэтиламина [*(S)*-**1a**] показано, что Pd/AmP-MCF является наиболее эффективным гетерогенным катализатором, который может быть использован повторно. Полная рацемизация (*S*)-амина **1a** в присутствии катализатора Pd/AmP-MCF проходила в толуоле при 70 °С в течение 4 ч, селективность процесса составляла >96%.

ДКР рацемических бензиламинов **1a–c, f, j, k, u** в ходе ацилирования этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в присутствии Novozym 435 и Pd/AmP-MCF при 70 °С в толуоле приводило к (*R*)-метоксиацетидам (*ee* 97–99%) с выходами более 87% (схема 2.3–16) [29]. На примере ДКР 1-фенилэтиламина (**1a**) показано, что катализатор рацемизации полностью сохраняет свою активность при повторном использовании. Так, на протяжении 4 циклов конверсия рацемического амина в энантиомерно чистый (*R*)-амид (*ee* 99%) составляла 99%.

Кроме того, была впервые продемонстрирована возможность использования липазы *B. serapia* в ДКР рацемического амина в присутствии Pd/AmP-MCF. При проведении ацилирования рацемата **1a** этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в толуоле при 50 °С *ee* (*R*)-амида составлял 99% при конверсии 82% (схема 2.3–17) [29].

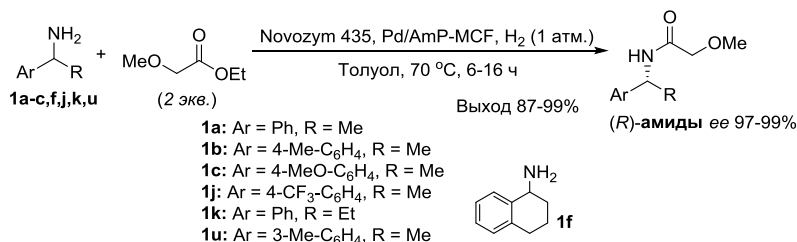


Схема 2.3–16

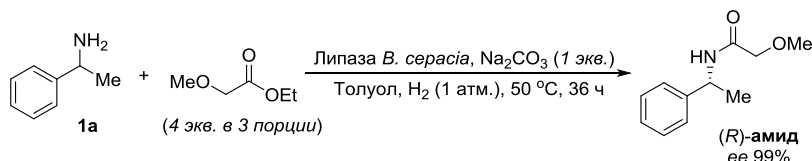


Схема 2.3–17

Эlegantный подход, основанный на использовании высокоэффективного многофункционального гибридного гетерогенного катализатора  $\text{Pd}^0 + \text{CAL-B/MCF}$ , содержащего наночастицы **Pd** и молекулы фермента **CAL-B** в полостях мезопористого вспененного носителя, был использован для ДКР амина **1a** [30].

Гибридный катализатор, который авторы назвали «искусственной металлоферментной дерацемазой» (*artificial “deracemase” metalloenzyme*), получен в несколько стадий: 1) иммобилизация наночастиц **Pd** в полостях аминопропил-модифицированного мезопористого вспененного силикагеля; 2) последующая функционализация аминогрупп, не занятых в координации с палладием, глутаровым альдегидом; 3) ковалентная иммобилизация фермента **CAL-B** в полостях носителя. Рацемический амин, попадая в полость катализатора, подвергается КР под действием **CAL-B**, после чего (*R*)-амид выходит из полости, а непрореагировавший (*S*)-амин подвергается рацемизации под действием наноразмерного **Pd** и вновь вовлекается в КР. Использование гибридного катализатора  $\text{Pd}^0 + \text{CAL-B/MCF}$  в процессе ДКР (ацилирование этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в толуоле при 70 °C в присутствии молекулярных сит) позволило получить энантиочистый (*R*)-амид с большим выходом (99%), чем в случае использования простой комбинации  $\text{Pd}^0\text{MCF}$  и **CAL-B/MCF**.

В 2012 г. была впервые показана возможность использования катализатора на основе платины в процессе ДКР. Платина отличается способностью взаимодействовать с молекулами фермента и поэтому редко используется для ДКР. Однако в работе [31] был предложен метод получения микрокапсул, в которые инкорпорированы наночастицы металла (средний размер 10 нм), на основе 3-аминопропил-функционализированного силикалита (**Pt@S-1**). Такой катализатор позволял добиваться высокой скорости и селективности рацемизации 1-фенилэтиламина (**1a**) в присутствии иммобилизированной **CAL-B**. Ацилирование рацемического амина **1a** виниловым эфиром октановой кислоты в присутствии **Novozym 435** и катализатора **Pt@S-1** в толуоле при 70 °C приводило к (*R*)-амиду **18** (ee >99%) с выходом 77% (схема 2.3–18). Было показано, что каталитическая система **Novozym 435** / **Pt@S-1** может быть регенерирована и повторно использована в ДКР амина **1a** (до 5 раз без

потери эффективности). Также было отмечено, что разрушение микрокапсул Pt@S-1 приводит к снижению активности фермента и стереоселективности процесса.

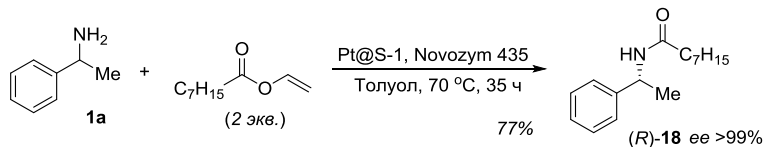


Схема 2.3–18

Наряду с катализаторами на основе палладия и платины для рацемизации в условиях гетерогенного катализа использовали пористые микрокристаллические катализаторы: никель или кобальт Ренея. Процесс характеризуется высокой хемоселективностью и малым количеством побочных продуктов, таких как соединения типа **C** (схема 2.3–3) и продукты гидрирования фенильного фрагмента в случае амина **1a** [32]. Никелевый катализатор в большинстве случаев был предпочтительнее кобальтового. К тому же, в отличие от каталитических систем на основе палладия, катализаторы Ренея позволяют легко рацемизовать не только жирноароматические амины, но и алифатические амины **1h,i,v,w** в условиях ферментативного ацилирования (схема 2.3–19).

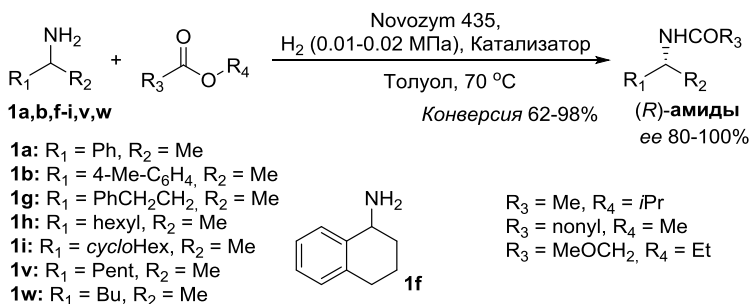


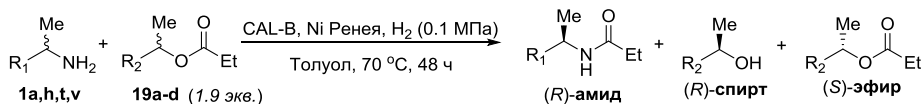
Схема 2.3–19

Невысокую степень превращения 1-фенилэтиламина (**1a**) (62–63 %) авторы объясняли частичной дезактивацией фермента под действием катализаторов рацемизации. Чтобы избежать этого, было предложено аппаратно разделить процессы ферментативного ацилирования и рацемизации и проводить их в двух отдельных реакторах: 1) ацилирование изопропилацетатом (R<sub>3</sub> = Me, R<sub>4</sub> = *i*Pr) в присутствии Novozym 435 с последующим отделением фермента; 2) рацемизация в присутствии Co или Ni Ренея в атмосфере H<sub>2</sub> с последующим отделением катализатора. Это позволило увеличить конверсию амина **1a** в (*R*)-амид (*ee* 91–99 %) до 100 и 70 % в случае использования Ni и Co Ренея соответственно [32].

Существенные недостатки ДКР в присутствии пористых катализаторов на основе Ni и Co заключались в необходимости использовать большое количество катализатора (>200 мол. %) и значительной продолжительности реакции. Использование наночастиц никеля позволило сократить время рацемизации аминов (1-фенилэтиламина **1a**, его *para*-замещенных производных, а также алифатических аминов **1h,i,v,w**) и в 15 раз уменьшить количество катализатора [33].

Высокая степень превращения амина **1a** в (*R*)-нонанамид (*ee* 99%) была достигнута в результате многостадийного процесса, включающего КР рацемата при ацилировании метиловым эфиром нонановой кислоты в присутствии Novozym 435 в *n*-нонане; отделение фермента и удаление MeOH с помощью молекулярных сит; рацемизацию непрореагировавшего амина в двухфазной системе *n*-нонан/ионная жидкость, содержащая наночастицы Ni; повторное энзиматическое КР.

В 2014 г. никель Ренея был использован для рацемизации амина в ходе двойного динамического кинетического разделения (ДДКР) [34]. Этот процесс предусматривает энзиматическое ацилирование рацемического амина сложным эфиром, полученным на основе рацемического спирта. При этом в условиях рацемизации исходного амина реакция ацилирования под действием CAL-B, иммобилизированной на акриловом носителе, приводит к энантиомерно обогащенному амиду, энантиомерно обогащенному спирту (выделившемуся из ацилирующего агента) и энантиомерно обогащенному непрореагировавшему сложному эфиру. Подбор оптимальных условий (катализатор рацемизации, структура ацилирующего агента, мольное соотношение амин–сложный эфир) позволил осуществить ДДКР ряда рацемических субстратов (схема 2.3–20). Наибольшая эффективность ДДКР была отмечена в случае алифатических аминов **1h,v** и сложных эфиров пропионовой кислоты **19a-d**. Ацилирование 1-фенилэтиламина (**1a**) также протекало с высокой стереоселективностью, однако выходы (*R*)-амидов были несколько ниже. На примере ДДКР рацемического мексилетина **1t** (в ходе ацилирования рацемическим 1-фенилэтиловым эфиром пропионовой кислоты **19a**) изучена возможность масштабирования процесса: пропионамид (*R*)-мексилетина (*ee* 97%) получен в граммовых количествах. Отмечалось, что как липаза CAL-B, так и никель Ренея могли быть повторно использованы до 4 раз без потери каталитической активности и хемоселективности.



Амин <b>1</b>	Эфир <b>19</b>	(R)-Амид		(R)-Спирт		(S)-Эфир	
		<i>ee</i> , %	выход, %	<i>ee</i> , %	выход, %	<i>ee</i> , %	конверсия, %
 <b>1a</b>	<b>19b</b> : R <sub>2</sub> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	85	95	44	75	45
	<b>19d</b> : R <sub>2</sub> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	99	76	92	35	51	38
 <b>1h</b>	<b>19b</b> : R <sub>2</sub> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	92	90	46	75	47
	<b>19d</b> : R <sub>2</sub> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	87	77	91	39	63	42
 <b>1t</b>	<b>19a</b> : R <sub>2</sub> = Ph	98	93	91	46	91	46
	<b>19a</b> : R <sub>2</sub> = Ph	93	93	93	47	85	51
 <b>1v</b>	<b>19b</b> : R <sub>2</sub> = 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	91	97	47	79	47
	<b>19c</b> : R <sub>2</sub> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	71	99	37	59	39
	<b>19d</b> : R <sub>2</sub> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	97	90	93	43	81	43

Схема 2.3–20

## 2.3.2. Гомогенный катализ рацемизации в ДКР аминов

### 2.3.2.1. Рацемизация в присутствии комплексов переходных металлов

В 2002 г. Беквалль с соавт. первыми применили гомогенный катализ в рацемизации аминов в процессе ДКР. Было показано, что рутений-органический катализатор Шво (**20a**) (схема 2.3–21) пригоден для рацемизации бензиламинов различного строения [35]. Исследование механизма рацемизации аминов в присутствии катализатора Шво и его аналогов показало, что после координации амина с внутренней сферой диссоциированного комплекса происходит  $\beta$ -элиминирование гидрид-иона от хирального атома углерода и миграция протона от иминиевого атома азота к атому кислорода внешней сферы (схема 2.3–21). Последующее гидрирование имина начинается с координации с внешней сферой катализатора, после чего происходит перенос атома водорода от рутения к атому углерода с последующей координацией атома азота с внутренней сферой [36–38].

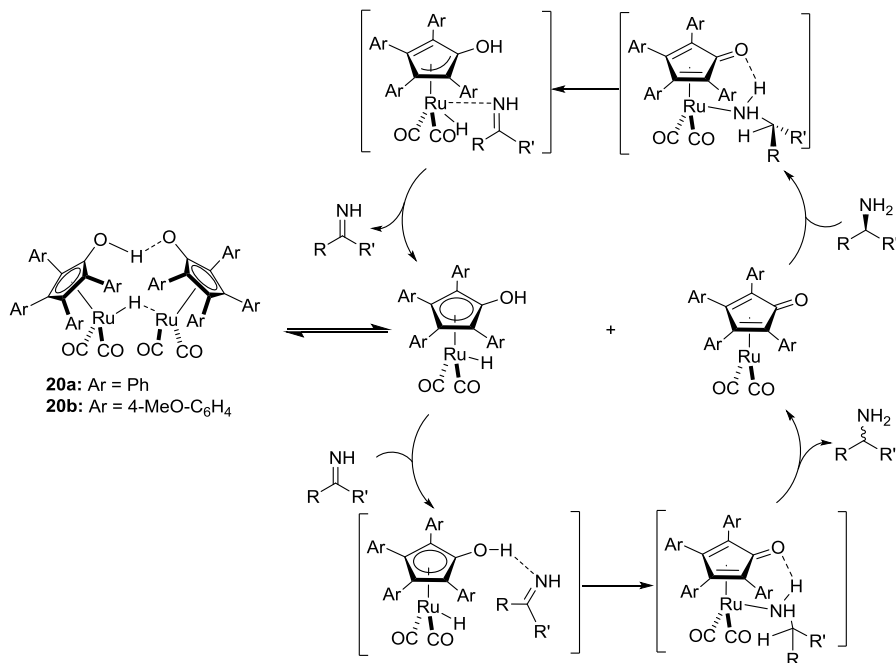


Схема 2.3–21

Для предотвращения образования побочных продуктов в ходе рацемизации в реакцию дополнительно вводят восстановитель. Чаще всего для этого используют 2,4-диметил-3-пентанол (DMP), который легко окисляется в соответствующий кетон и, вследствие пространственных затруднений, не подвергается ацилированию в присутствии фермента.

В оптимальных условиях (0.25 М раствор амина в толуоле, 110 °С, 0.5 экв. DMP) происходила практически полная рацемизация модельных (*S*)-аминов **21a-i** (схема 2.3–22) [35]. При этом электронодонорные заместители в ароматическом



фрагменте амина увеличивали скорость рацемизации, а электроноакцепторные снижали. Скорость рацемизации аминов (*S*)-**21j,k** с объемными заместителями была ниже. Для повышения эффективности КР непрореагировавшие (*S*)-амины **21a** и **21b** после ацилирования этилацетатом в присутствии Novozym 435 нагревали с катализатором **20a** в толуоле и полученные рацемические амины повторно вводили в КР. Такой прием позволил получить ацетамиды (*R*)-**22a** и (*R*)-**22b** (*ee* > 98 %) из рацемических **21a,b** с выходами 69 и 66 % соответственно (схема 2.3–22) [35].

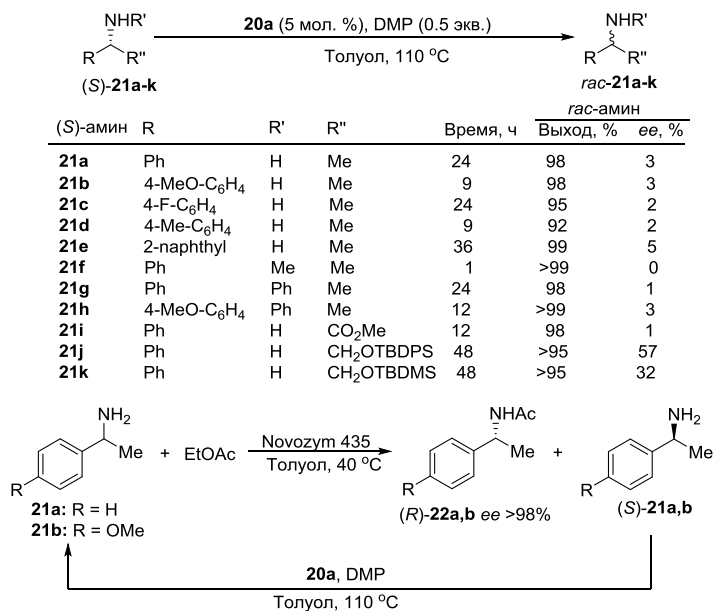


Схема 2.3–22

Рацемизация аминов в присутствии катализатора Шво в более мягких условиях (толуол, 90 °С) позволила объединить процессы рацемизации и ацилирования в присутствии фермента CAL-B в одном реакторе (схема 2.3–23). ДКР рацемических аминов **1a,c,e-l,u,x,y** и **22a-d** различного строения приводило с высокой селективностью и высокими выходами к соответствующим (*R*)-амидам высокой энантиомерной чистоты [39, 40].

ДКР рацемического амина **1f** было использовано в синтезе антидепрессанта норсертралина (схема 2.3–24) [40]. *N*-Ацетилнорсертралин [(1*R*,4*S*)-**24**] получали из амида (*R*)-**23** в 4 стадии с общим выходом 42 %. Удаление ацетильной группы в результате кислотного гидролиза протекало без рацемизации и приводило к целевому соединению с высоким выходом.

Рацемизация 1-фенилэтиламина (**1a**) в присутствии катализатора **20a** положена в основу ДКР с использованием мембраны (MEDKR – *membrane enhanced dynamic kinetic resolution*) [41]. Этот подход предусматривает проведение процессов ацилирования в присутствии липазы и рацемизации под действием **20a** в двух отдельных проточных реакторах, соединенных в замкнутую цепь

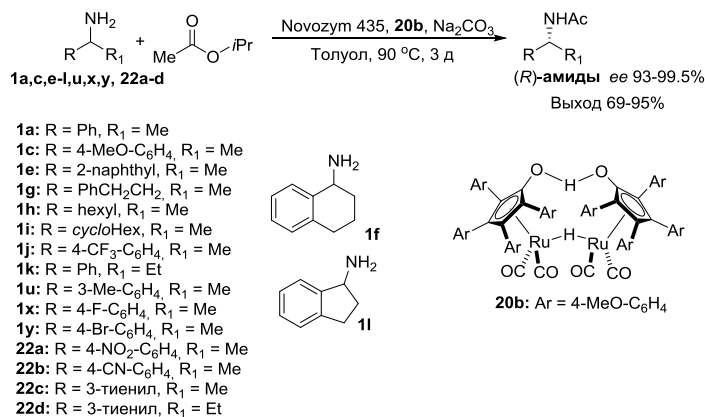


Схема 2.3–23

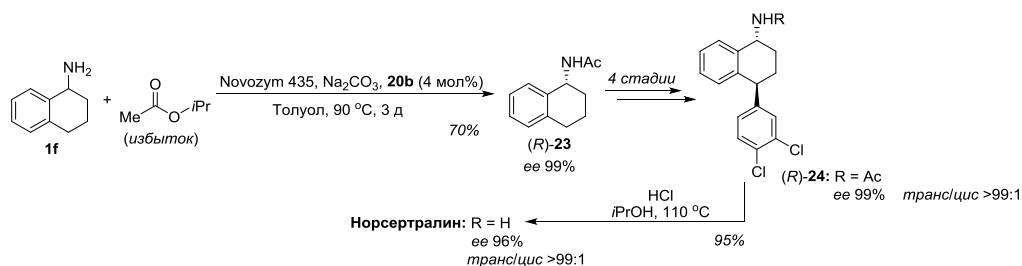


Схема 2.3–24

(схема 2.3–25). Мембрана, встроенная в реактор В, в котором протекает КР, удерживает иммобилизованный фермент. Это делает возможным проведение КР при 30 °С (в оптимальном для работы фермента режиме) и проведение рацемизации при 100 °С в реакторе А. Было показано, что процесс MEDKR приводит к образованию ацетамида (R)-**2a** с ee 99% при конверсии рацемата 91%, однако препаративный выход амида был невысоким (55%).

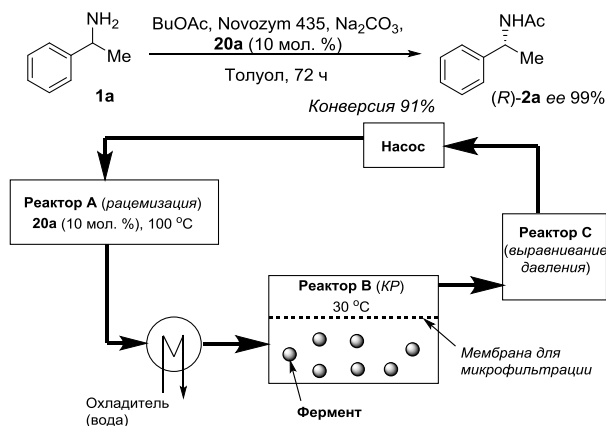


Схема 2.3–25

Другим приемом, позволяющим проводить рацемизацию и КР при разной температуре и изолировать фермент от катализатора рацемизации, является проведение процесса в аппарате Сокслета [42]. В случае, когда амин, растворитель и ацилирующий агент имеют близкие температуры кипения, их кипятят в аппарате Сокслета в присутствии катализатора рацемизации, а ацилирование происходит в конденсате, накапливаемом в камере экстрактора. Для этого в экстрактор помещают иммобилизованную липазу CAL-B. Продолжительность контакта реакционной массы с ферментом регулируют, изменяя интенсивность кипения реакционного раствора в колбе и полезный объем экстрактора. В случае высококипящих реагентов уменьшение температуры кипения реакционной массы в колбе до 100–120 °С достигают с помощью понижения давления в аппарате. Так, ДКР рацемических аминов **1a** и **1x** (т. кип. 187 и 175 °С соответственно) в диглиме (т. кип. 165 °С) под действием изопропилового эфира метоксиуксусной кислоты (т. кип. 160 °С) в качестве донора ацильной группы в присутствии катализатора рацемизации **20a** и липазы Novozym 435 проведено в аппарате Сокслета (схема 2.2–26). (*R*)-Амиды (*ee* 99 и 97 % соответственно) были получены с выходом 65 % [42].

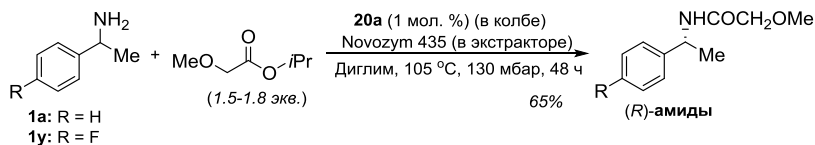


Схема 2.3–26

Поскольку гидролиз энантимерно обогащенных амидов требует жестких условий и в ряде случаев может осложняться частичной рацемизацией, для получения энантиочистых аминов целесообразно использовать реагенты, приводящие к легко расщепляющимся производным. Например, бензилоксикарбонилирование аминов **1a,c,h,i,l,x,y**, **22e** дибензилкарбонатом в присутствии CAL-B и катализатора рацемизации **20b** давало Cbz-защищенные (*R*)-амины **25** с *ee* 90–99 % (схема 2.3–27) [43], причем бензилоксикарбонилирование алифатических аминов **1h,i**, **22e** протекало с несколько меньшей энантиоселективностью, чем бензиламинов. Удаление Cbz-группы соединений **25** гидрогенолизом в мягких условиях приводило к (*R*)-аминам с количественным выходом при полном сохранении энантиомерной чистоты.

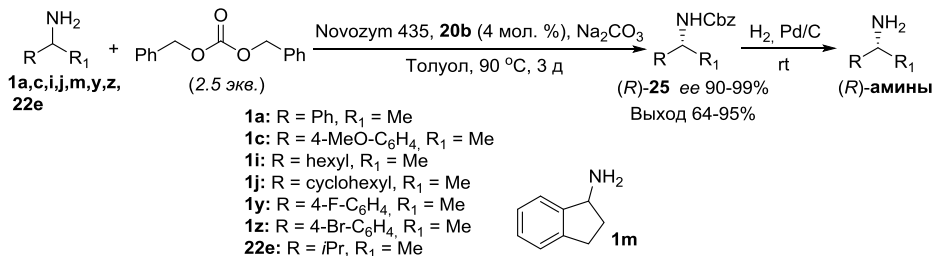


Схема 2.3–27

Использование изопропилового эфира метоксиуксусной кислоты в качестве донора ацильной группы и увеличение температуры реакции до 100 °С позволило существенно сократить время ДКР рацемических аминов **1a,b,d,h,i,y** в присутствии липазы Novozym 435 и катализатора **20b** при сохранении высокой энантиоселективности (схема 2.3–28) [44]. После проведения ДКР в течение 26 ч (*R*)-метоксиацетамиды (*ee* 95–99 %) были выделены с выходами 56–80 %.

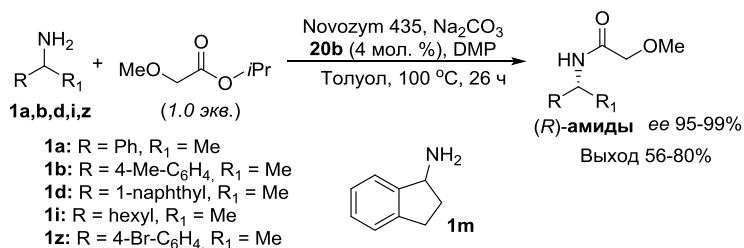


Схема 2.3–28

Кроме того, в работе [44] впервые показана возможность ДКР рацемических диаминов **26a,b**. Ацилирование в условиях ДКР приводило к (*R,R*)-диамидам **27a** (*ee* 86 %) и **27b** (*ee* 99 %) с небольшими примесями мезо-диамидов (схема 2.3–29).

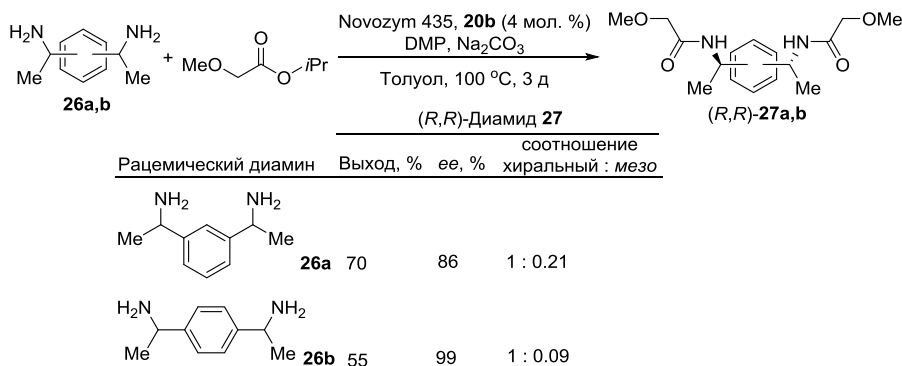


Схема 2.3–29

Изопропиловый эфир метоксиуксусной кислоты был использован в ДКР рацемического 1-фенилэтиламина (**1a**) в миллиграммовых количествах (загрузка **1a** до 45 ммоль (~6 г)) [45]. Были найдены оптимальные условия, которые позволили получить (*R*)-метоксиацетамид (*ee* 98 %) с выходом 83 % (схема 2.3–30).

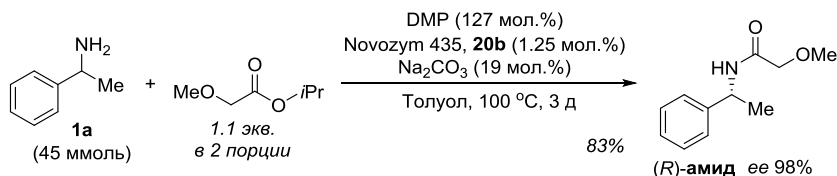


Схема 2.3–30

Катализатор Шво был использован в ДКР рацемических арил- и гетарил-изо-пропиламинов **28a-d** (схема 2.2–31) [46]. Традиционное КР аминов **28a-d** в ходе ацилирования этиловым эфиром метоксиуксусной кислоты в присутствии CAL-B в ТГФ при 30 °С протекает с высокой энантиоселективностью ( $E > 200$ ) и *ee* продуктов КР в большинстве случаев составляет 98 % и более. Однако рацемизация аминов **28a-d** в ТГФ в присутствии катализатора Шво **20a** проходила с низкой эффективностью, в то время как в толуоле при 100 °С за 22 ч происходила полная рацемизация амина (*S*)-**28c**. Ацилирование под действием CAL-B в условиях, необходимых для рацемизации амина (толуол, 100 °С), протекало с меньшей селективностью, чем в ТГФ (30 °С). Амиды (*R*)-**29a-d** были выделены с *ee* 91–97 % (схема 2.3–31) [46].

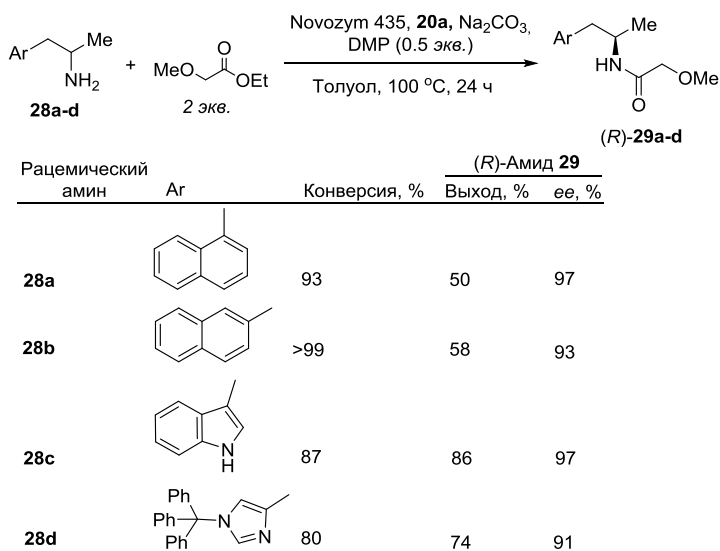


Схема 2.3–31

Катализатор Шво **20b** был использован для рацемизации β-аминоэфира **16a** в ходе ДКР при ацилировании 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной кислоты в присутствии липазы CAL-A, иммобилизованной на мезопористом вспененном силикагеле (CAL-A/GAmP-MCF) (схема 2.3–32) [47]. Ковалентная иммобилизация фермента в порах носителя с использованием глутарового альдегида в качестве линкера и сахарозы в качестве стабилизатора позволила увеличить стабильность фермента при повышенной температуре в среде органического растворителя без потери активности и энантиоселективности. ДКР аминоксифира **16a** под действием CAL-A и катализатора **20b** в дибутиловом эфире при 90 °С приводило к (*S*)-амидоэфиру **17a** (*ee* 89 %) с выходом 85 %, считая на рацемический **16a** [47].

Использование гетерогенного нанокатализатора Pd/AlO(OH) для ДКР аминоксифира **16a** и его структурных аналогов **16b-e** позволяло вести ацилирование при более низкой температуре (50 °С) [27].

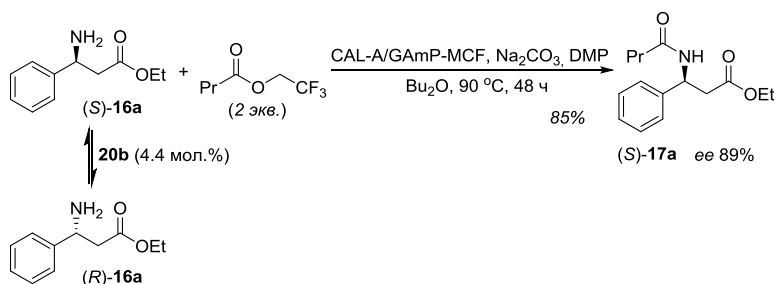


Схема 2.3–32

Димер иодида пентаметилциклопентадиенил-иридия (**30**) был использован в качестве катализатора рацемизации аминов (схема 2.3–33) [48, 49]. Этот катализатор проявил высокую эффективность при рацемизации хиральных бензиламинов, а также 1-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**31**), что позволило осуществить ДКР амина **31** в условиях, аналогичных предложенным ранее для КР 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [50].

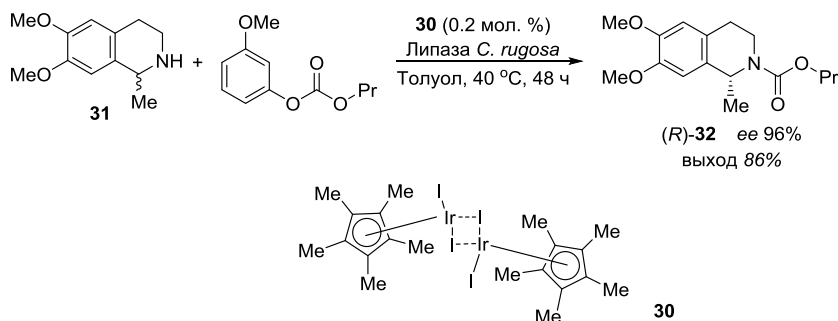


Схема 2.3–33

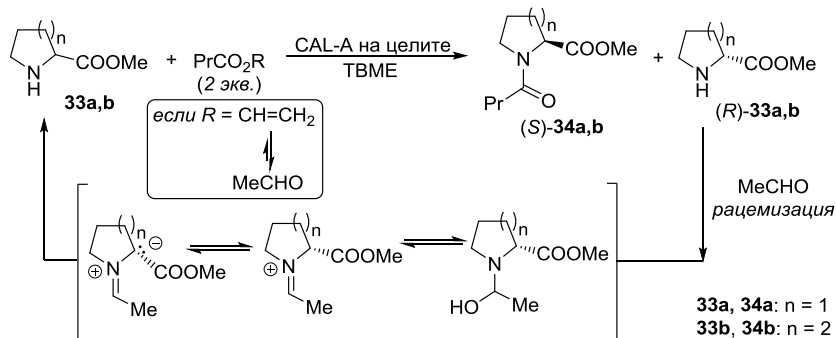
Реакция рацемического **31** с 3-метоксифенилпропилкарбонатом в присутствии иммобилизованной липазы *C. rugosa* и 0.2 мол. % катализатора **30** приводила к (R)-карбамату **32** с ee 96% при конверсии 90% (схема 2.3–33). При масштабировании процесса (загрузка рацемата **31** до 10 г) выход карбамата (R)-**32** составлял 82% [49].

### 2.3.2.2. Другие катализаторы рацемизации аминов

К недостаткам использования переходных металлов и металлокомплексов на их основе в качестве катализаторов рацемизации аминов в ходе ДКР следует отнести сложность получения катализаторов и необходимость тщательной очистки продуктов реакции от катализатора. Наряду с использованием катализаторов на основе переходных металлов существуют подходы, позволяющие добиться эффективного ДКР путем рацемизации под действием других, более доступных, агентов.

В работе [51] предложено проводить рацемизацию амина-субстрата под действием ацетальдегида. В случае ацилирования метиловых эфиров пролина (**33a**) и пипеколиновой кислоты (**33b**) 2,2,2-трифторэтиловым эфиром масляной

кислоты в реакционную смесь добавляли альдегид, а при использовании винилового эфира масляной кислоты в качестве донора ацильной группы, ацетальдегид выделялся *in situ* в присутствии триэтиламина. В качестве катализаторов рацемизации иминиевых интермедиатов в реакционную смесь дополнительно добавляли уксусную кислоту или триэтиламин. ДКР в ТВМЕ при различной температуре приводило к (*S*)-амидоэфирам **34** (*ee* до 99%) с выходами до 97% в случае **34a** и до 69% в случае **34b** (схема 2.3–34).



Аминоэфир	R	Время, ч	T, °C	(S)-амид <b>34</b>		Добавка
				<i>ee</i> , %	выход, %	
<b>33a</b> : n = 1	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	25	25	99	97	AcOH (1 экв.) MeCHO (1 экв.)
<b>33a</b> : n = 1	CH=CH <sub>2</sub>	1	25	97	86	Et <sub>3</sub> N (1 экв.)
<b>33b</b> : n = 2	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	187	48	97	43	AcOH (1 экв.) MeCHO (1 экв.)
<b>33b</b> : n = 2	CH=CH <sub>2</sub>	24	56	97	69	Et <sub>3</sub> N (1 экв.)

Схема 2.3–34

Аналогичный подход был использован для получения амида (*S*)-**34c**, исходя из рацемического Вос-защищенного эфира пиперазин-2-карбоновой кислоты **33c** (схема 2.3–35) [52]. Наибольший выход энантиомерно чистого (*S*)-**34c** получен при ацилировании виниловым эфиром масляной кислоты в присутствии CAL-A в ацетонитриле в присутствии триэтиламина.

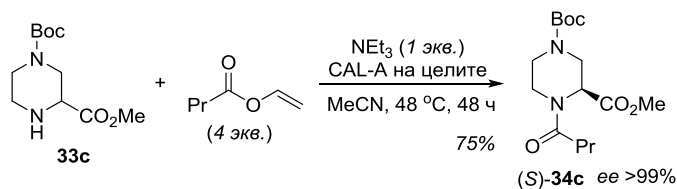


Схема 2.3–35

Возможность ДКР рацемических аминов без использования переходных металлов в качестве катализаторов рацемизации была продемонстрирована в работе [53]. Энантиоселективное ацилирование аминов **1g,h,35a-c** лауриновой кислотой или ее этиловым эфиром в присутствии иммобилизованной CAL-B проводили одновременно с рацемизацией непрореагировавших

аминов под действием тиильного радикала, генерируемого *in situ* из тиола **36** (схема 2.3–36) [53]. Ранее было установлено, что тиильные радикалы, получаемые из тиолов под действием динитрила азобисизомасляной кислоты (AIBN), способны катализировать рацемизацию бензиламинов [54] и алифатических аминов [55]. Использование тиола **36** обеспечило эффективную рацемизацию аминов и не сопровождалось дезактивацией липазы. ДКР в гептане приводило к (*R*)-лауриламидам с высоким *ee* (86–99%).

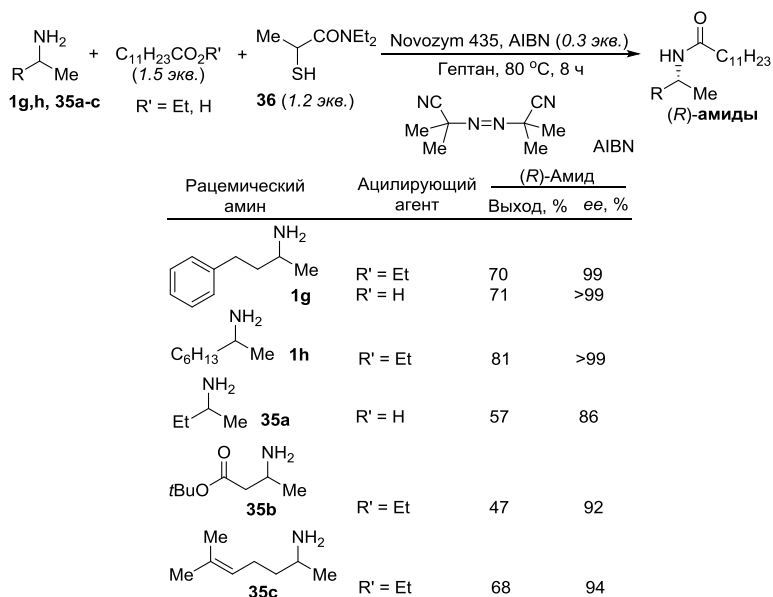


Схема 2.3–36

Образование тиильных радикалов в результате фотолиза тиолов [56] позволило осуществить рацемизацию аминов при 40 °С в системе растворителей толуол – 3-метил-3-пентанол (1 : 2), подходящей для КР в присутствии щелочной протеазы [57]. Однако активность фермента снижалась под действием УФ-облучения (300 нм), что делало проведение ДКР в одну стадию затруднительным. Поэтому для получения энантиомерно обогащенных (*S*)-амидов в ходе ДКР рацемических аминов **1g,v**, **35c-f** был использован однореакторный трехстадийный процесс (КР–рацемизация–КР) (схема 2.3–37) [57]. После проведения КР при ацилировании 2,2,2-трифторэтиловым эфиром *N*-октаноилглицина (**37a**) в 3-метил-3-пентаноле при 18–24 °С к реакционной смеси добавляли 2,2,2-трифторэтантриол и реакционный раствор подвергали УФ-облучению. После добавления новых порций фермента и ацилирующего агента КР проводили повторно, получая в итоге (*S*)-амиды (*ee* 78–94 %) с выходами 58–80 %.

В дальнейшем было показано, что для образования тиильного радикала из 2,2,2-трифторэтантриола и рацемизации аминов достаточно облучения при длине волны 350 нм в присутствии AIBN при 30 °С. Так, ацилирование рацемических аминов **1g,v**, **35c-e,g,h** 2,2,2-трифторэтиловым эфиром (*S*)-аланина (**37b**)



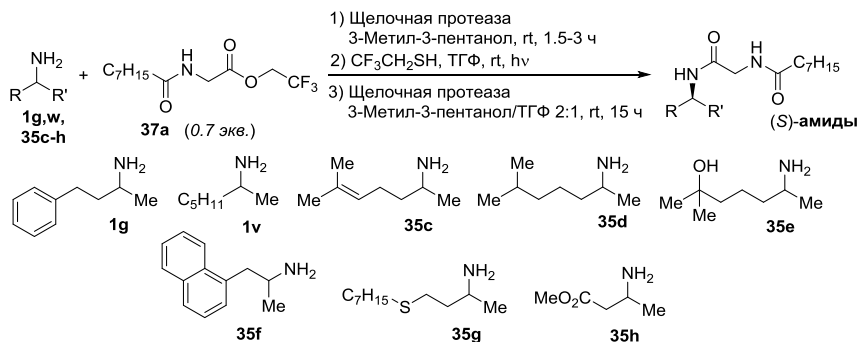


Схема 2.3–37

в присутствии щелочной протеазы, стабилизированной метил-β-циклодекстрином и *n*-октил-α,β-D-глюкопиранозидом, тиола и AIBN при УФ-облучении (350 нм) приводило к (*S,S*)-амидам (*de* 73–92 %) с выходами 65–72 % (схема 2.3–38) [58]. Специальными экспериментами было показано, что присутствие тиольных радикалов не вызывает рацемизации ацилирующего агента и эпимеризации амидов – продуктов ДКР.

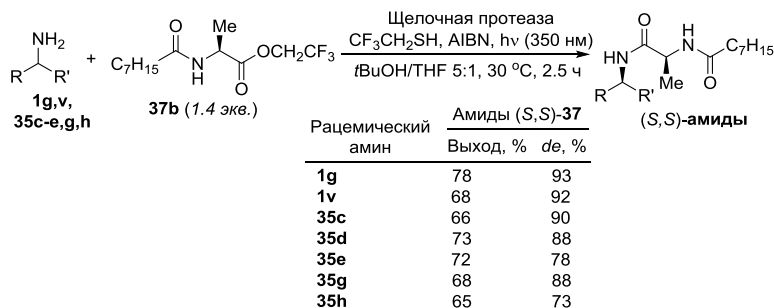
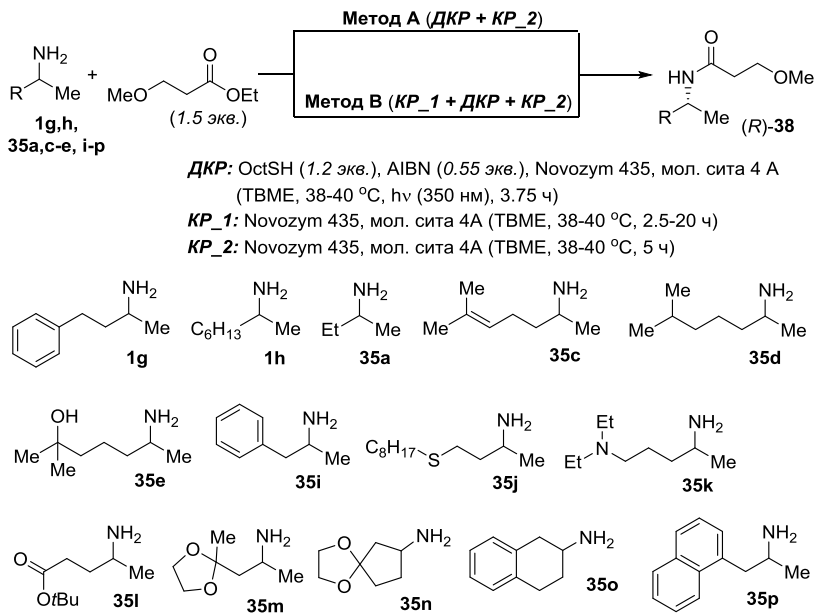


Схема 2.3–38

Рацемизация аминов при низкой температуре (38–40 °C) под действием тиольных радикалов, генерированных при УФ-облучении октантиола (OctSH), была использована в ДКР в присутствии Novozym 435 [59]. Этиловый эфир 3-метоксипропионовой кислоты являлся оптимальным донором ацильной группы в ДКР в условиях УФ-облучения, а ТВМЕ – оптимальным растворителем. Ацилирование аминов 1g,h, 35a,c-e,i-p этиловым эфиром 3-метоксипропионовой кислоты в присутствии Novozym 435 в ТВМЕ протекало в большинстве случаев с высокой энантиоселективностью (*E* > 200) (схема 2.3–39). Однако скорость ацилирования разных аминов существенно различалась и, как правило, время, необходимое для достижения конверсии, близкой к 50 %, было значительно больше, чем время, необходимое для рацемизации, катализируемой системой OctSH–AIBN–hv (350 нм) (3–5 ч). Поэтому для увеличения выходов энантиомерно обогащенных (*R*)-амидов 38 ДКР проводили в течение 3.75 ч, после чего облучение прекращали для остановки радикальной рацемизации,

а затем в течение дополнительного времени (5 ч) продолжали традиционное КР (схема 2.3–39, **Метод А**). Для ДКР аминов **1g, 35e,k,m-p** применяли также трехстадийный подход, при котором проведению цикла «ДКР (3.75ч) – КР (5 ч)» предшествовало традиционное КР (схема 2.3–39, **Метод В**). Используя тот или иной метод, амиды (*R*)-**38** (*ee* от 70 до 99% и более) были получены с высокими выходами (62–89%) [59].



**Схема 2.3–39**

Еще один, реже применяемый подход к рацемизации аминов в процессе энантиоселективного ацилирования предусматривает использование соответствующих карбонильных соединений, приводящее к промежуточному образованию оснований Шиффа. В частности, было установлено, что ацилирование 8-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**39**) этилацетатом в присутствии Novozym 435 в толуоле протекает с высокой энантиоселективностью ( $E > 500$ ), и *ee* как ацетамида (*R*)-**40**, так и непрореагировавшего амина (*S*)-**39** после 3 ч реакции превышает 98% (схема 2.3–40) [60]. Однако при увеличении продолжительности реакции *ee* (*S*)-амина **39** снижался. Это связано с побочным процессом образования следовых количеств кетона **41** в результате окисления амина **39** до имина и последующего гидролиза. Взаимодействие кетона **41** с амином **39** приводило к образованию енамина, гидролиз которого давал рацемический амин **39**. Добавление 5% кетона **41** в реакционную смесь приводило к ускорению рацемизации амина (*S*)-**39** и увеличению эффективности ДКР. В этом случае амид (*R*)-**40** (*ee* 95%) выделяли с выходом 78% (схема 2.3–40) [60].

Подобное явление наблюдалось также в случае КР рацемического 1-(4-гидроксифенил)-2-пропиламина (**42**) [61]. Однако авторам не удалось установить

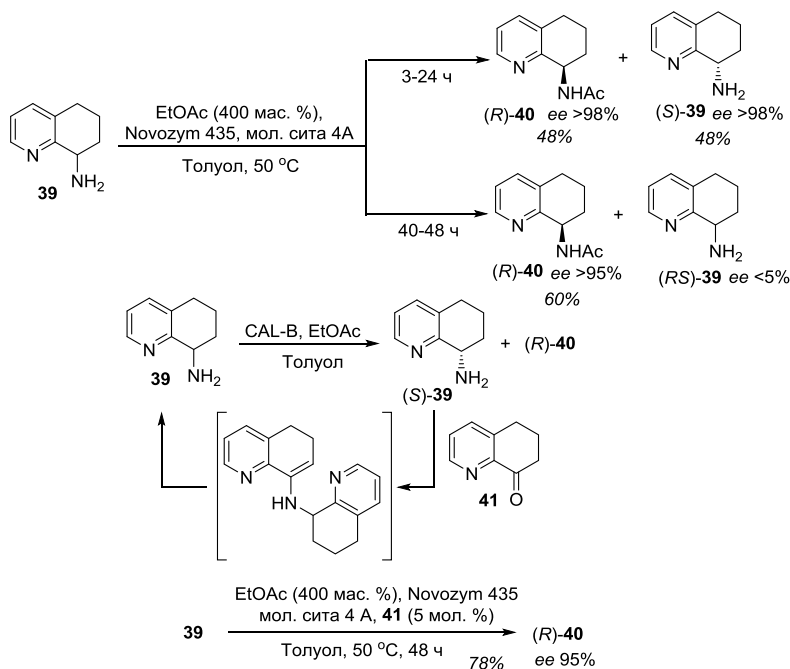
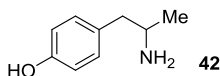


Схема 2.3–40

точной причины рацемизации амина в условиях ацилирования в присутствии CAL-B и триэтиламина.



В случае алкоксикарбонилирования рацемического метилового эфира изоиндолин-1-карбоновой кислоты (**43**) в присутствии липазы *P. ceracia* (PCL) легкость рацемизации субстрата в условиях реакции позволяла осуществлять ДКР без добавления вспомогательных катализаторов рацемизации, оснований или окислителей [62]. Обработка исходного аминоэфира **43** диаллилкарбонатом или дибензилкарбонатом в присутствии PCL в толуоле при 60 °C приводила к соответствующим Alloc- и Cbz-производным (*R*)-**44a** и (*R*)-**44b** с *ee* 94 и 98 % соответственно (схема 2.3–41). Авторы отмечали, что при работе с продуктами **44** сложно избежать потери оптической чистоты. Так, удаление *N*-защитной группы соединений (*R*)-**44a,b** и последующее ацилирование полученного аминоэфира (*R*)-**43** хлорангидридом Мошера сопровождалось значительной рацемизацией (*de* амида (*R,R*)-**45** 22–67 %) (схема 2.3–41).

Изучено ферментативное ДКР  $\alpha$ -метиламинонитрилов в присутствии липазы PS-C I, выделенной из *B. ceracia* [63, 64]. В ходе ацилирования  $\alpha$ -метиламинонитрилов **46a-c** фенилацетатом в присутствии липазы *B. ceracia* в ТВМЕ была обнаружена рацемазная активность этого фермента. Так, реакция рацемических аминов **46a-c** приводила к (*R*)-амидам **47a-c** (*ee* 85–88 %) с выходами 87–90 %,

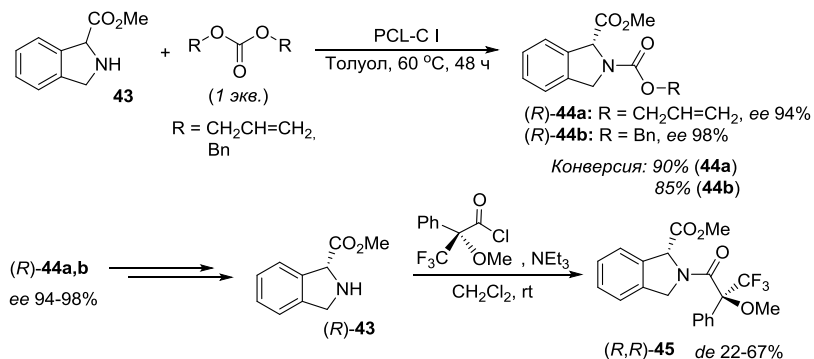


Схема 2.3–41

причем непрореагировавшие амины **46** оставались рацемическими (схема 2.3–42) [64]. Продолжительность реакции, необходимая для достижения высокой конверсии, варьировалась от 7 (**46b**) до 13 суток (**46c**). Проведение серии специальных экспериментов и квантовохимических расчетов позволило авторам предложить механизм ферментативной рацемизации.

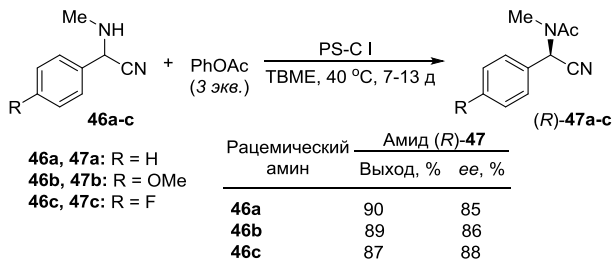


Схема 2.3–42

## Заключение к главе 2

Из многочисленных опубликованных к настоящему времени сообщений о гидролитических ферментах, используемых в КР аминов, можно заключить, что липазы, в особенности иммобилизованная липаза В *C. antarctica*, являются наиболее эффективными катализаторами для энантиоселективного *N*-ацилирования и *N*-алкоксикарбонилирования рацемических аминов в среде органических растворителей. Возможность использования недорогих и легкодоступных ацилирующих агентов (например, этилацетата или эфиров метоксиуксусной кислоты) является привлекательной с точки зрения промышленного применения энзиматического КР для получения энантиоочищенных аминов. Широкая субстратная специфичность ферментов позволяет осуществлять КР аминов различной структуры: алифатических аминов, арил- и гетарил-замещенных аминов и аминоэфиров. Высокая активность в неводных средах делает липазы весьма удобными ферментами для КР широкого круга гидрофобных аминов.

Протеазы, главным представителем которых является субтилизин, являются хорошим дополнением к липазам в ряду биокатализаторов для КР аминов.

Они во многих случаях отличаются высокой селективностью, причем протеазы и липазы нередко проявляют противоположную селективность в отношении энантиомеров хиральных нуклеофилов.

Ацилирование под действием пенициллинацилаз микробного происхождения часто отличается высокой энантиоселективностью в случае гидрофильных субстратов (например, аминокислот и их производных). Современные исследования показывают, что пенициллинацилазы могут быть использованы для КР как в водных, так и в неводных средах. Существенным недостатком пенициллинацилаз является ограниченность выбора ацилирующего агента. Как правило, донорами ацильной группы служат фенилуксусная кислота или ее производные (амид, сложные эфиры), реже используются производные с небольшими заместителями в положении 2 или соединения, содержащие фенокси-группу вместо фенильной.

Таким образом, может показаться, что энантиоселективное ацилирование с помощью ферментов класса гидролаз является универсальным подходом к КР рацемических аминов, пригодным для любых субстратов. Не следует, однако, упускать из виду того, что энзиматическое ацилирование не лишено недостатков. К важнейшим из них можно отнести ограниченную, при всей своей широте, субстратную специфичность гидролаз и то, что энантиомерная чистота продуктов может быть не всегда достаточной для практических целей (например, синтеза лекарственных препаратов). Немаловажными факторами во многих случаях являются необходимость использования значительного количества фермента (зачастую масса используемого в реакции фермента превышает массу рацемического субстрата) и сложность подбора оптимальных условий.

В целом использование ферментативных методов позволяет осуществлять КР разнообразных по строению аминов и родственных соединений. Разработанные в последнее время эффективные методы энантиоселективного *N*-ацилирования в присутствии ферментов нашли применение в промышленности для синтеза энантиоочищенных аминов и их производных. Дальнейшее повышение эффективности процесса КР с использованием ацилирующих ферментов связано с усовершенствованием аппаратного оформления и технологических приемов, а также с разработкой методов хеомэнзиматического динамического кинетического разделения (ДКР).

### Литература

1. O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Trends Biotechnol.* **2004**, 22, 130–135.
2. B. Martín-Matute, J.-E. Bäckvall, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 226–232.
3. Y. Ahn, S.-B. Ko, M.-J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 647–658.
4. J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015.
5. Y. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *ChemCatChem* **2011**, 3, 271–277.
6. H. Pellissier, *Chirality from Dynamic Kinetic Resolution*, RSC Publishing, Cambridge, UK. **2011**.
7. R. Marcos, B. Martín-Matute, *Isr. J. Chem.* **2012**, 52, 639–652.
8. M. Ahmed, T. Kelly, A. Ghanem, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6781–6802.

9. C. Jiang, G. Cheng, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1225–1234.
10. M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia* **1996**, *50*, 668–669.
11. A. Parvulescu, D. De Vos, P. Jacobs, *Chem. Commun.* **2005**, 5307–5309.
12. A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2034–2043.
13. A. N. Parvulescu, E. Van der Eycken, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *J. Catal.* **2008**, *255*, 206–212.
14. A. Parvulescu, J. Janssens, J. Vanderleyden, D. De Vos, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 931–941.
15. L. H. Andrade, A. V. Silva, E. C. Pedrozo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4331–4334.
16. A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *368*, 9–16.
17. Q. Jin, G. Jia, Y. Zhang, C. Li, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 464–471.
18. Y. K. Choi, M. J. Kim, Y. Ahn, M.-J. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4099–4101.
19. K. Han, J. Park, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4302–4304.
20. K. Han, Y. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3536–3537.
21. M.-J. Kim, W.-H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1157–1159.
22. Y. K. Choi, Y. Kim, K. Han, J. Park, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9543–9545.
23. Y. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5581–5584.
24. E. Choi, Y. Kim, Y. Ahn, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1449–1452.
25. X. Qian, Z. Jiang, X. Lin, Q. Wu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2049–2057.
26. G. Cheng, B. Xia, Q. Wu, X. Lin, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9820–9828.
27. K. Engström, M. Shakeri, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1827–1830.
28. M. Shakeri, C. Tai, E. Göthelid, S. Oscarsson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13269–13273.
29. K. P. J. Gustafson, R. Lihammar, O. Verho, K. Engström, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3747–3751.
30. K. Engström, E. V. Johnston, O. Verho, K. P. J. Gustafson, M. Shakeri, C.-W. Tai, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14006–14010.
31. J. Shi, X. Li, Q. Wang, Y. Zhang, Y. Tang, *J. Catal.* **2012**, *291*, 87–94.
32. A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 113–121.
33. I. Geukens, E. Plessers, J. W. Seo, D. E. De Vos, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2623–2628.
34. B. Xia, G. Cheng, X. Lin, Q. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2917–2923.
35. O. Pàmies, A. H. Éll, J. S. M. Samec, N. Hermanns, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4699–4702.
36. A. H. Éll, J. B. Johnson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2003**, 1652–1653.
37. J. S. M. Samec, A. H. Éll, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2004**, 2748–2749.
38. B. G. Vaz, C. D. F. Milagre, M. N. Eberlin, H. M. S. Milagre, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6695–6698.
39. J. Paetzold, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17620–17621.
40. L. K. Thalén, D. Zhao, J.-B. Sortais, J. Paetzold, C. Hoben, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3403–3410.
41. C. Roengpithya, D. A. Patterson, A. G. Livingston, P. C. Taylor, J. L. Irwin, M. R. Parrett, *Chem. Commun.* **2007**, 3462–3463.
42. D. Mavrynsky, R. Leino, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *760*, 161–166.
43. C. E. Hoben, L. Kanupp, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 977–979.
44. M. A. J. Veld, K. Hult, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5416–5421.

45. L. K. Thalén, J.-E. Bäckvall, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 823–829.
46. M. Rodríguez-Mata, V. Gotor-Fernández, J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2274–2278.
47. M. Shakeri, K. Engström, A. G. Sandström, J.-E. Bäckvall, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 534–538.
48. M. Stirling, J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247–1250.
49. A. J. Blacker, M. J. Stirling, M. I. Page, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 642–648.
50. G. F. Breen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1427–1430.
51. A. Liljeblad, A. Kiviniemi, L. T. Kanerva, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 671–677.
52. A. Hietanen, K. Lundell, L. T. Kanerva, A. Liljeblad, *ARKIVOC* **2012**, (v), 60–74.
53. S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, M. P. Bertrand, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 837–839.
54. S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3242–3250.
55. S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7288–7292.
56. L. Routaboul, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, G. Gil, M. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 364–368.
57. L. El Blidi, M. Nechab, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, G. Gil, M. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2901–2903.
58. L. El Blidi, N. Vanthuyne, D. Siri, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4165–4168.
59. F. Poulhès, N. Vanthuyne, M. P. Bertrand, S. Gastaldi, G. Gil, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7281–7286.
60. J. B. Crawford, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 669–671.
61. L. Muñoz, A. M. Rodríguez, G. Rosell, M. P. Bosch, A. Guerrero, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8171–8177.
62. R. Morán-Ramallal, V. Gotor-Fernández, P. Laborda, F. J. Sayago, C. Cativiela, V. Gotor, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1696–1699.
63. P. Vongvilai, O. Ramström, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14419–14425.
64. P. Vongvilai, M. Linder, M. Sakulsombat, M. S. Humble, P. Berglund, T. Brinck, O. Ramström, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6592–6595.

## ГЛАВА 3

### Кинетическое разделение рацемических аминов в результате неферментативного ацилирования

#### 3.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии синтетических хиральных катализаторов переноса ацильной группы

Использование хиральных синтетических катализаторов для стереоселективного ацилирования спиртов и аминов находит все более широкое применение [1–8]. Суть процессов КР в присутствии хиральных катализаторов переноса ацильной группы сводится к первоначальному образованию хирального интермедиата между ацилирующим агентом и катализатором, стереоселективное взаимодействие этого интермедиата с энантиомерами хирального субстрата (спирта или амина) и определяет эффект КР. Исторически более ранними были исследования по созданию энантиоселективных катализаторов ацилирования для КР рацемических спиртов. В качестве катализаторов был предложен широкий спектр производных DMAP [9–21], в том числе планарно-хиральных [22, 23]; фосфинов [24–26]; третичных аминов [27–30]; амидов [31, 32]; пептидов [33–35]; производных тетрамизола [36, 37]; и др. [38–43].

Более раннее создание эффективных катализаторов для КР спиртов по сравнению с КР аминов во многом объясняется тем, что амины обладают большей нуклеофильностью и большей реакционной способностью. Во многих случаях они реагируют непосредственно с ацилирующими агентами (нестереоспецифично) [44, 45]. Поэтому синтетические катализаторы для стереоселективного ацилирования аминов представлены в литературе в меньшей степени, чем в случае спиртов. Тем не менее в последние годы в области неферментативного КР аминов и их производных достигнуты значительные успехи. Каталитический энантиоселективный перенос ацильной группы при ацилировании как спиртов, так и аминов является предметом ряда подробных обзоров [3–5, 8].

Синтетические стереоселективные катализаторы переноса ацила в КР рацемических аминов представляют собой хиральные производные DMAP, пептидов, тетрамизола, гидроксамовой и ферроцендиборной кислот.

Первоначально исследовательская группа Фу предложила планарно-хиральные аналоги DMAP (–)-**1a-d** (схема 3.1–1) в качестве нуклеофильных катализаторов для асимметрического ацилирования спиртов [22, 23, 46–49] и перегруппировки *O*-ацилированных азлактонов [50].

В случае каталитического КР аминов важен выбор ацилирующего агента, который реагировал бы с катализатором быстрее, чем с разделяемым амином.



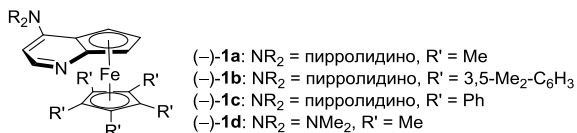


Схема 3.1–1

Было обнаружено, что слабоэлектрофильные *O*-ацилированные оксазолонны **2** быстрее реагируют с (–)-**1a** (\*PPY), чем с первичными аминами. И в 2001 г. с использованием планарно-хирального нуклеофильного катализатора переноса ацила (–)-**1a** было осуществлено первое каталитическое КР рацемических аминов **3a–h** (схема 3.1–2) [51].

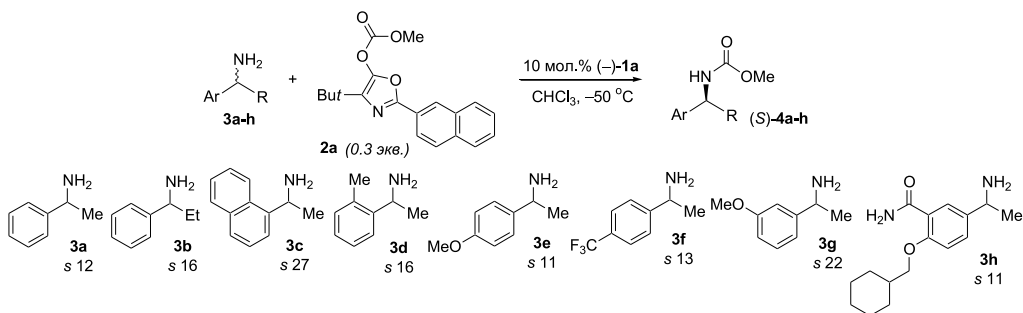


Схема 3.1–2

Ацилирование 1-фенилэтиламина (**3a**) оксазолоном **2a** в присутствии 10 мол. % (–)-**1a** в CHCl<sub>3</sub> при 0 °C происходило стереоселективно (фактор селективности *s* 2.8). Понижение температуры реакции до –50 °C позволило улучшить стереохимический результат КР, фактор селективности *s* составлял 12. Увеличение объема заместителя при хиральном центре амина способствовало повышению стереоселективности: величина *s* составляла 27 для 1-нафтилэтиламина (**3c**). Электронные эффекты заместителей в *para*-положении фенильного фрагмента аминов **3e** и **3f** не оказывали значительного влияния на стереоизбирательность, в то время как большая стереоселективность наблюдалась при алкоксикарбонилировании *meta*-метокси-замещенного амина **3g** (*s* 22).

Был предложен возможный механизм этого процесса: на первой, быстрой, стадии катализатор (–)-\*PPY [(–)-**1a**] взаимодействует с ацилирующим агентом с образованием ионной пары **I**; на следующей, медленной и определяющей стереохимический результат процесса, стадии происходит перенос метоксикарбонильной группы на атом азота амина с образованием карбамата и регенерацией катализатора (схема 3.1–3) [51].

Ацилирование рацемических 2-замещенных индолинов **5a–l** 5-ацетокси-4-*tert*-бутил-2-фенилоксазолом (**2b**) в присутствии 5 мол. % (–)-**1b** в толуоле при температуре от –10 °C до комнатной (схема 3.1–4) проходило с высокой селективностью (*s* до 31 для индолина **5l**) [52]. Установлено, что стереоизбирательность ацилирования повышается в присутствии LiBr/18-краун-6.

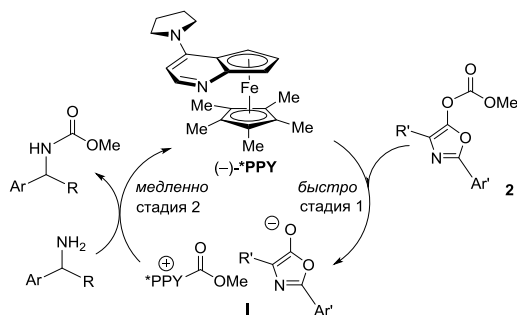


Схема 3.1–3

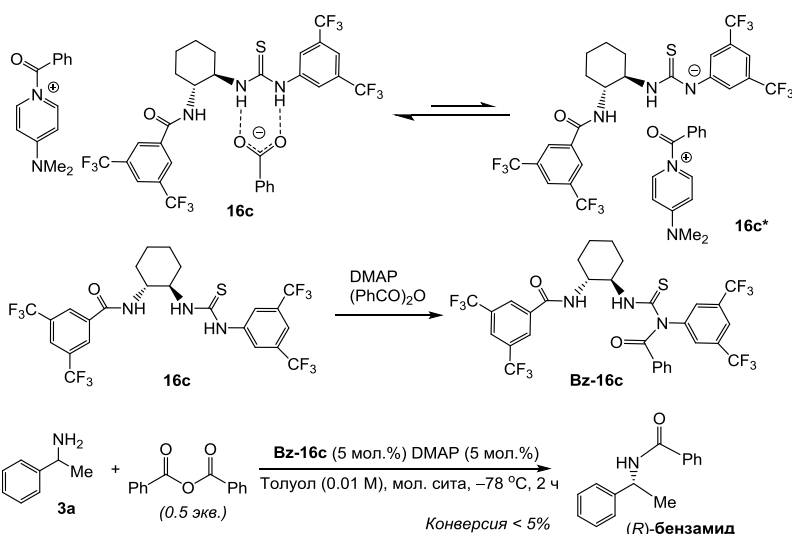


Схема 3.1–4

КР аминов с участием соединений типа  $(-)\text{-1a,b}$  требовало загрузок катализатора 5–10 мол. % по отношению к амину, в то время как для КР спиртов с использованием  $\text{1a-d}$  достаточно меньших загрузок (1–5 мол. %) [46–49]. В то же время синтез энантиомерно чистых катализаторов типа **1** являлся многостадийным и сложным [50, 53–55]. В 2007 г. метод синтеза энантиомеров **1** был оптимизирован: например, катализатор  $(+)\text{-1a}$  получен с общим выходом 19%, считая на 2,3-циклопентенопиридин, и  $ee > 99\%$  [56].

Исследовательской группой Бирмана проведены систематические исследования КР лактамов, 1,3-оксазолидин-2-онов и их тиоаналогов при ацилировании в присутствии хиральных амидинов, аналогов тетрамизола (схема 3.1–5) [57–59]. Циклические амиды и тиоамиды обладают меньшей реакционной способностью в реакциях ацилирования по сравнению с первичными и вторичными аминами. Это позволяет использовать амидины с ароматическими группами в качестве хиральных катализаторов ацильного переноса. При этом величины конверсии рацемата и фактор селективности в значительной степени зависят от структуры субстрата.

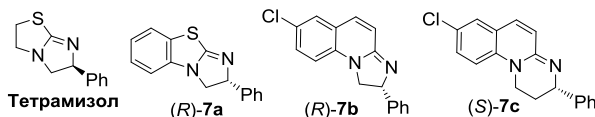
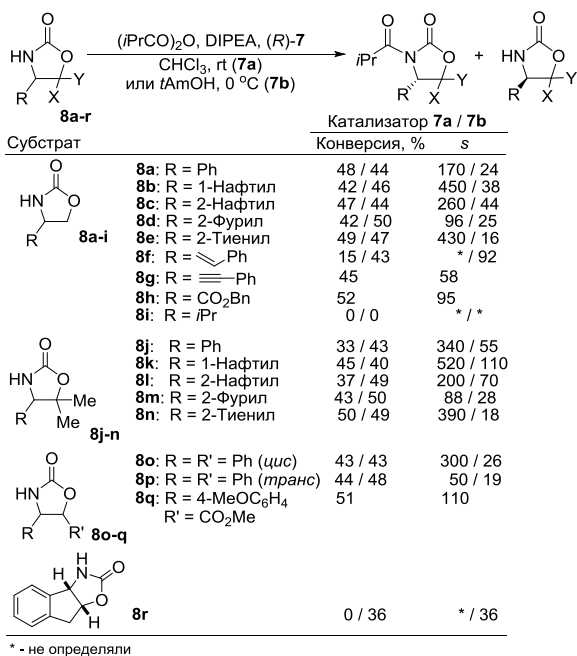


Схема 3.1–5

Тетрамизол и его аналоги **7a–c** (схема 3.1–5) используются в качестве энантиоселективных катализаторов в КР хиральных спиртов [37, 60–70], карбоновых кислот [71–75], в энантиоселективном алкохолизе *N*-ацил-β-лактамов [76] и *N*-ацил-тиолактамов [77], а также ДКР азлактонов [78].

В 2006 г. Бирман с соавт. показали, что хиральные соединения (*R*)-**7a,b** могут быть использованы в качестве катализаторов стереоселективного ацилирования рацемических оксазолидинонов [57]. При изучении энантиоселективного ацилирования спиртов в присутствии соединений **7a** и **7b** была установлена значительная роль π–π и π-катионных взаимодействий [60, 79], поэтому в качестве субстратов для КР был выбран ряд 4-замещенных 1,3-оксазолидин-2-онов **8a–i** и 4,5-дизамещенных оксазолидинонов **8j–r** (схема 3.1–6) [57, 59].



\* - не определяли

Схема 3.1–6

Ацилирование 4-замещенных 2-оксазолидинонов **8a–r** ангидридом изомасляной кислоты проводили в CHCl<sub>3</sub> при комнатной температуре в присутствии (*R*)-бензотетрамизола **7a** или в *трет*-амиловом спирте при 0 °C в присутствии его аналога **7b** (схема 3.1–6). Было установлено, что замена фенильной группы в соединении **8a** на 1-нафтильную (**8b**) или 2-нафтильную (**8c**) приводит к увеличению селективности. Как и в случае ацилирования рацемических спиртов [62],

катализатор (*R*)-**7a** был намного более селективным, по сравнению с (*R*)-**7b** (*s* до 520 в случае КР соединения **8k** в присутствии катализатора (*R*)-**7a**) [57, 59]. Этот пример заслуживает особого внимания и показывает, как правильный выбор комбинации субстрата и разделяющего агента дает возможность значительно увеличить селективность процесса КР.

Бирман с соавт. провели КР ( $\pm$ )-4-арил- $\beta$ -лактамов **9** с использованием соединения (*S*)-**7b** в качестве энантиоселективного катализатора (схема 3.1–7) [58]. Наилучшие результаты наблюдались при *N*-ацилировании соединений **9a–j** двумя экв. изомасляного ангидрида в *трет*-амиловом спирте при 0 °С в присутствии 10 мол. % (*S*)-**7b** и 2 экв. DIPEA. В этом случае происходило преимущественное образование (4*S*)-*N*-ацил-4-арил- $\beta$ -лактамов. Наибольшая величина *s* (54) наблюдалась в КР 4-(нафтил-2)- $\beta$ -лактама (**9f**). *N*-Ацилирование *пара*-замещенных соединений **9b** и **9c** было более селективным, чем ацилирование незамещенного 4-фенил- $\beta$ -лактама (**9a**). Ацилирование *орто*-хлор-производного **9d** протекало с меньшей скоростью и менее селективно, что свидетельствует о роли  $\pi$ – $\pi$  взаимодействий в процессе энантиомерной дискриминации. А бициклический субстрат **9k**, не имеющий ароматического цикла, вообще не подвергался ацилированию в CDCl<sub>3</sub> при комнатной температуре.

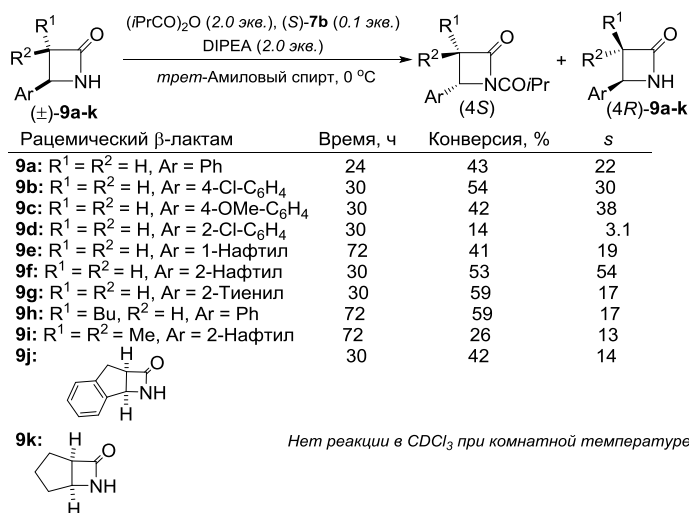


Схема 3.1–7

Эффективность КР 4-замещенных  $\beta$ -лактамов зависела от структуры катализатора. В присутствии амидина (*S*)-**7a** (10 мол. %) ацилирование 4-фенил- $\beta$ -лактама (**9a**) изомасляным ангидридом (1 экв.) в CDCl<sub>3</sub> не происходило в течение 24 ч. Ацилирование лактама **9a** в присутствии 1 экв. гомобензотетраимизола (*S*)-**7c** протекало с низкой конверсией (10% за 2 дня в CDCl<sub>3</sub>) [58]. В то же время катализатор (*S*)-**7a** проявлял высокую активность в случае ацилирования тию- $\beta$ -лактама **9l** (схема 3.1–8), однако высокая реакционная способность в этом случае обуславливала низкую стереоселективность (*s* = 1.1) [59].

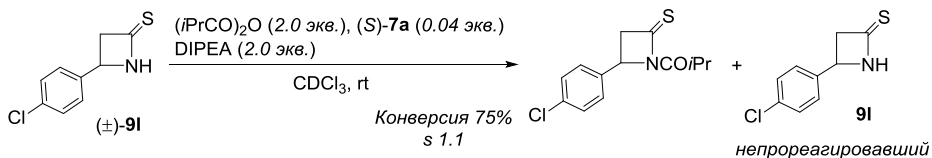


Схема 3.1–8

КР соединений **10a–g** (структурных аналогов оксазолидинонов **8**), а также ациклических амидов (**11a,b**) и тиоамидов (**12a–e**) в присутствии катализаторов (**S**)-**7a,b** протекало в ряде случаев с высокой стереоселективностью (схема 3.1–9) [59].

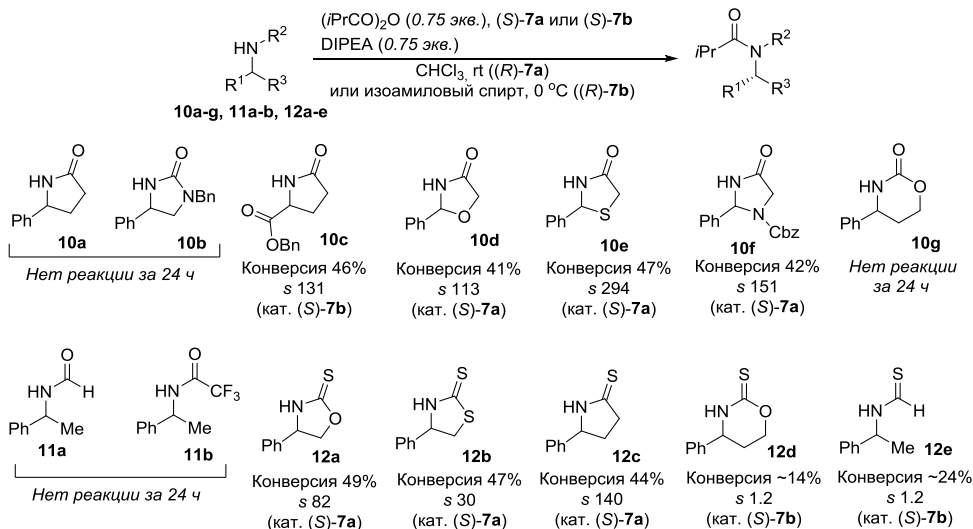


Схема 3.1–9

Замена атома кислорода в цикле 5-фенилоксазолидинона на группу  $\text{CH}_2$  (**10a**), NBn (**10b**) или  $\text{OCH}_2$  (**10g**) приводила к драматическому снижению реакционной способности, и ацилирования не происходило. Нереакционноспособными в условиях использования катализаторов (**S**)-**7a,b** оказались и ациклические амиды **11a,b**. Тиоаналоги циклических лактамов и карбаматов **12a–c** отличались высокой реакционной способностью, и величина  $s$  в случае ацилирования в присутствии катализатора (**S**)-**7a** достигала 140.

В работах Бирмана с соавт. отмечается, что довольно сложно сформулировать общую взаимосвязь между структурой реагентов и стереоселективностью. В целом ацилирование под действием катализатора **7a** протекает с большей селективностью по сравнению с ацилированием в присутствии **7b**. В то же время катализатор **7b** обладает более широкой субстратной специфичностью [59]. Авторы делают вывод о том, что вообще реакционная способность амидов и тиоамидов в реакции энантиоселективного *N*-ацилирования под действием катализаторов **7a,b** связана со склонностью субстратов к таутомеризации и напрямую зависит от  $pK_a$  связи N–H. Чем легче происходит диссоциация связи

N–H, тем быстрее протекает ацилирование в присутствии амидинов **7**. Анализ переходных состояний ацилирования лактамов под действием катализаторов **7a,b** методами квантовой химии [M06–2X/6–31G(d)] свидетельствовал в пользу синхронной нуклеофильной атаки атома азота субстрата (в лактимной форме) на карбонильный атом углерода интермедиата [Acyl-7]<sup>+</sup> и депротонирования группы OH под действием карбоксилат-иона (схема 3.1–10) [59].

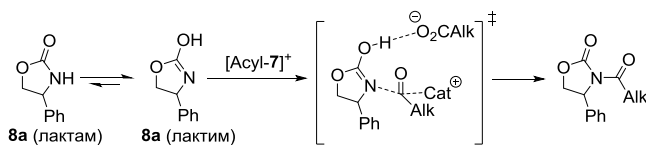


Схема 3.1–10

В 2013 г. катализаторы Бирмана (гомобензотетрамизол **7d** (*R*)- и (*S*)-конфигурации) были использованы для установления абсолютной конфигурации оксазолидинонов, лактамов и их аналогов при ацилировании пропионовым ангидридом (схема 3.1–11) [80].

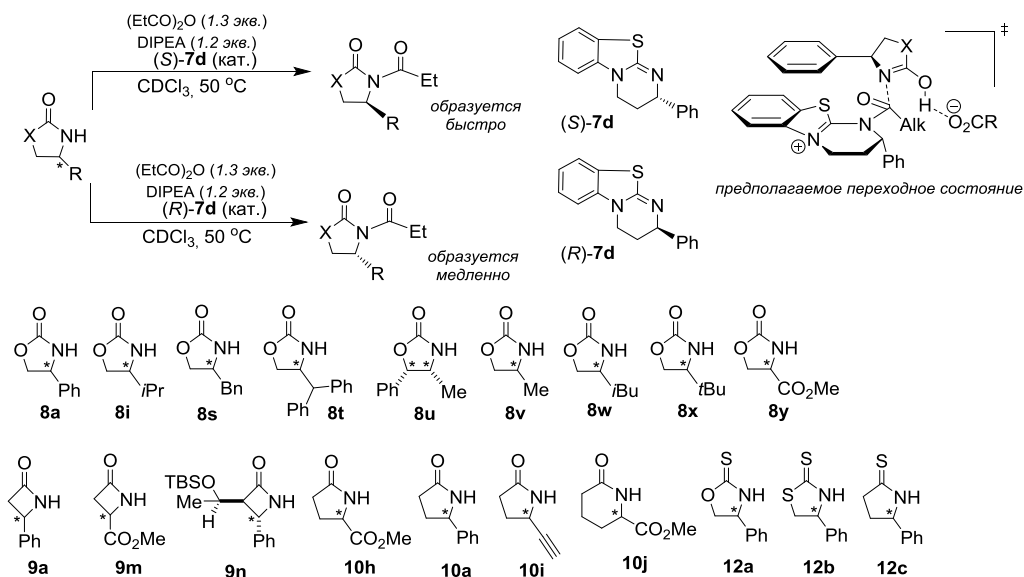


Схема 3.1–11

Ацилирование отдельных энантиомеров оксазолидинонов **8**, лактамов **9**, **10** и их тиааналогов **12** пропионовым ангидридом проводили в присутствии (*R*)-**7d** или (*S*)-**7d** и DIPEA в CDCl<sub>3</sub> при температуре 25–50 °C (схема 3.1–11), методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H определяли степень превращения субстратов в соответствующие *N*-ацил производные. Затем сравнивали величины конверсии субстратов в присутствии того или иного катализатора ((*R*)-**7d** или (*S*)-**7d**). Авторы сформулировали правило, позволяющее предсказывать конфигурацию субстрата, исходя из данных о том, в присутствии (*R*)- или (*S*)-энантиомера катализатора **7d** быстрее

протекает ацилирование. Также была предложена схема, объясняющая наблюдаемую стереоселективность пространственными и  $\pi$ -катионными взаимодействиями: перенос ацильного фрагмента с молекулы катализатора (*S*)-**7d** происходит более легко в том случае, когда арильный фрагмент молекулы субстрата расположен над бензотетрамизольной системой (заместитель *R* направлен в сторону наблюдателя) (схема 3.1–11); в случае катализатора (*R*)-**7d** предпочтительна противоположная конфигурация субстрата (заместитель *R* направлен за плоскость рисунка). Этот подход хорошо применим в случае оксазолидинонов **8** с различными заместителями в положении 4; для лактамов **9**, **10** зависимость конверсии от конфигурации катализатора **7d** наблюдалась для ограниченного круга субстратов. Кроме того, было отмечено снижение реакционной способности в ряду  $\beta$ - >  $\gamma$ - >  $\delta$ -лактамов. Ациклические амиды и тиоамиды не подвергались ацилированию в присутствии **7d**.

В 2008 г. Уайтинг с соавт. предложили подход к КР первичных аминов **3a** и **3c**, основанный на конденсации с карбоновыми кислотами в присутствии планарно-хирального производного ферроценил-борной кислоты **13** (схема 3.1–12) [81]. Кипячение рацемических аминов **3a** и **3c** с бензойной (**14a**) или 4-фенилмасляной кислотой (**14b**) во фторбензоле в присутствии катализатора (*pS*)-**13** (10 мол. %) приводило к преимущественному образованию (*S*)-амидов с селективностью от низкой до умеренной (*ee*  $\leq$  41 %).

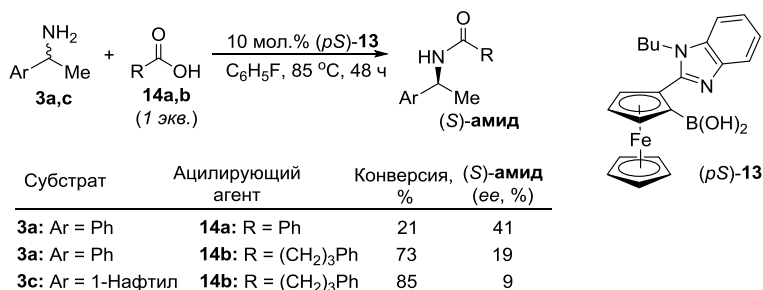


Схема 3.1–12

Авторы предложили возможный механизм наблюдаемой асимметрической индукции, вызываемой катализатором (*pS*)-**13** [81]. По их мнению, фрагмент бензимидазола не только участвует в депротонировании аммонийной соли, но и координируется с молекулой (*S*)-амина водородной связью с образованием переходного комплекса (*pS,S*)-**15** (схема 3.1–13), из которого впоследствии образуется соответствующий (*S*)-амид.

Исследовательская группа Зайделя разработала оригинальный подход к КР рацемических первичных аминов с использованием комбинации хиральных тиомочевин **16a-c** (схема 3.1–14) и DMAP (или его аналогов) в качестве катализаторов [82–87].

КР арилалкиламинов **3a-d,i-r** в ходе бензоилирования в толуоле при  $-78$  °C в присутствии тиомочевин **16a** и DMAP протекало со значительной стереоселективностью (*s* до 24) (схема 3.1–15) [82]. Во всех случаях ацилированию

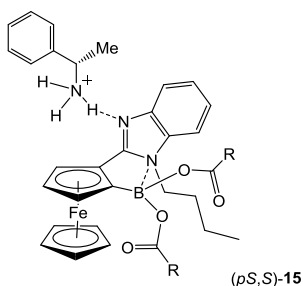


Схема 3.1–13

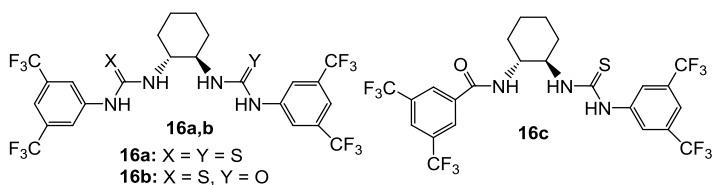


Схема 3.1–14

подвергались преимущественно (*R*)-энантиомеры аминов. Наилучшие результаты были получены при проведении процесса в разбавленных растворах ( $\leq 0.01$  M). Повышение концентрации и температуры реакции сопровождалось снижением величины фактора селективности  $s$ .

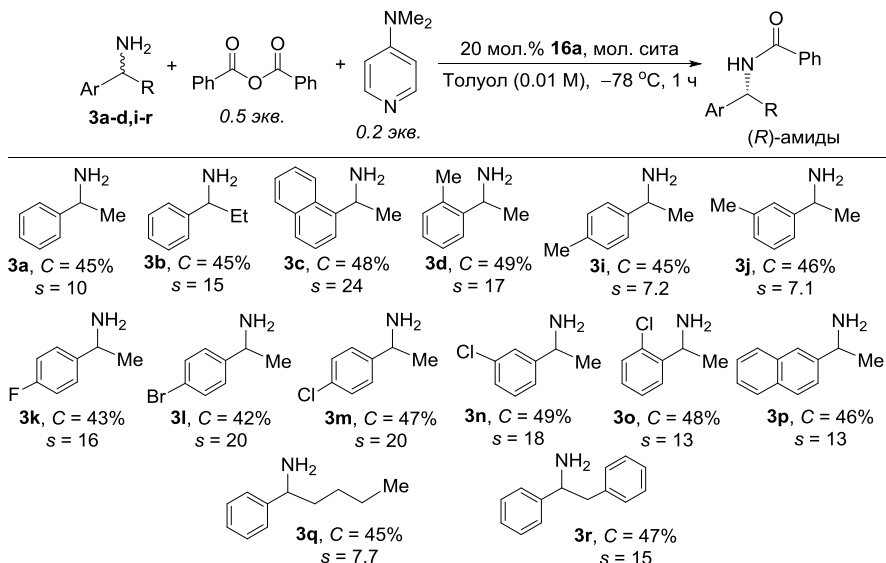


Схема 3.1–15

Зайдель с соавт. предложили возможный механизм энантиоселективного катализа комплексами тиомочевин **16a,b** и DMAP [82–84, 87]. Он заключается в том, что ахиральная ацил-пиридиновая соль (ионная пара II), образующаяся *in situ* из молекул DMAP и ацилирующего агента, становится хиральной в результате



комплексообразования с молекулой хиральной тиомочевины, которая выступает в качестве «анионного рецептора» (схема 3.1–16). Хиральная ионная пара **III** выступает в качестве хирального ацилирующего агента в реакции с аминами. Известно, что наличие 3,5-бис(трифторметил)фенильных групп в молекулах анионных рецепторов на основе тиомочевин обеспечивает более прочное связывание аниона-«гостя» за счет образования прочных водородных связей с участием ароматических СН-групп [88].

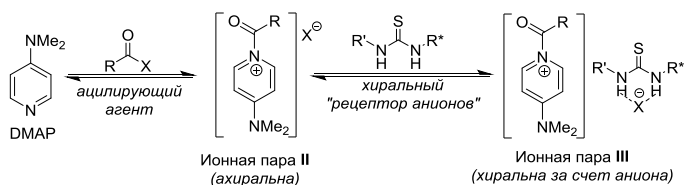


Схема 3.1–16

В ходе скрининга структурных аналогов тиомочевин **16a,b** был выявлен катализатор **16с**, содержащий фрагмент тиомочевины и амидную группу. Бензоилирование амина **3a** в присутствии комбинации **16с**–DMAP протекало с большей стереоселективностью, чем при использовании комбинации **16a**–DMAP (*s* 13.0 и 8.5 соответственно) (схема 3.1–17) [87].

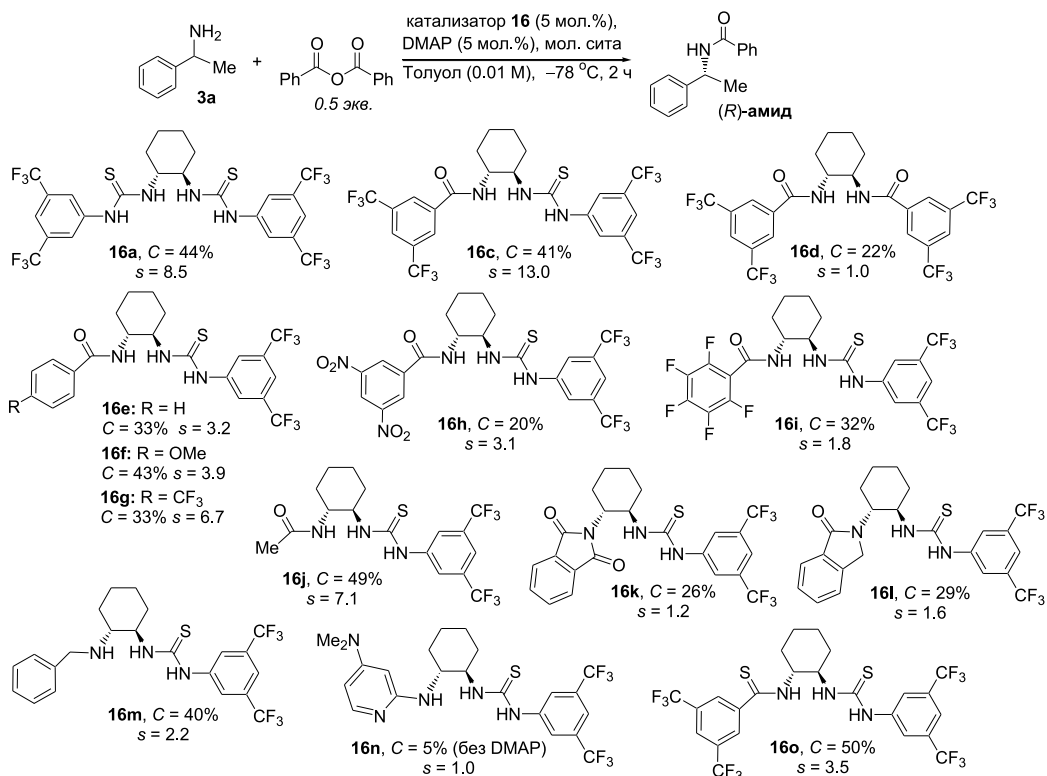


Схема 3.1–17

Замена амидной или тиомочевинной функций на другие группы, а также варьирование заместителей при амидной группе (катализаторы **16d-o**) приводили к снижению стереоселективности и конверсии. Была изучена зависимость результатов КР 1-фенилэтиламина (**3a**) от природы ацилирующего агента, температуры, растворителя и концентрации катализатора **16c**. Наибольшая селективность ацилирования наблюдалась при использовании бензойного ангидрида в толуоле. Тот факт, что стереоселективность реакции зависела от количества катализатора, свидетельствовал в пользу агрегации молекул катализатора в растворе. Особенности поведения катализатора **16c** в растворе и в кристаллической фазе также свидетельствовали о его склонности к агрегации за счет образования водородных связей [87].

Исследования депротонирования катализатора **16c** под действием различных оснований методом спектроскопии ЯМР позволило исключить участие сопряженного основания **16c\*** (схема 3.1–18) в каталитическом процессе. Также было показано, что ацилирование тиомочевины **16c** приводит к потере каталитической активности: конверсия амина **3a** в соответствующий бензамид в присутствии катализатора **Bz-16c** и DMAP не превышала 5%.

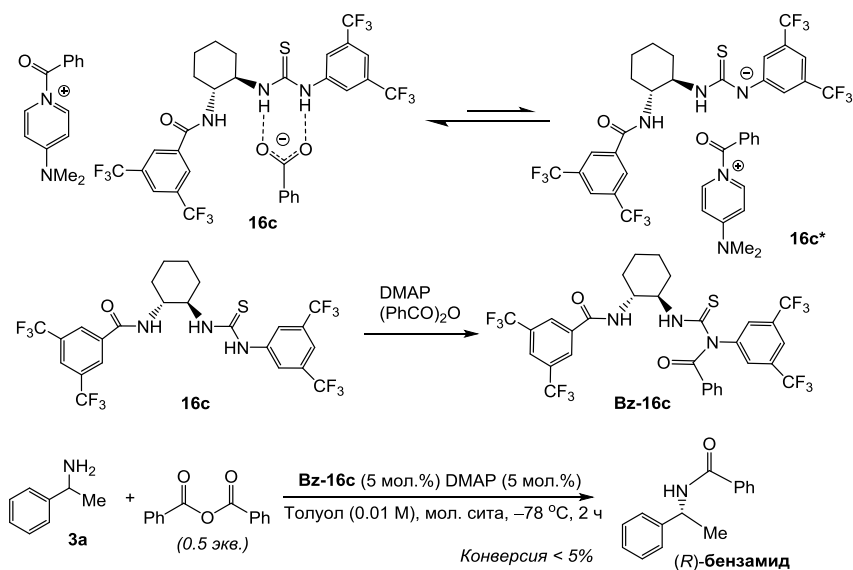


Схема 3.1–18

Были проведены квантовохимические расчеты (метод M06 теории функционала плотности в базисе 6–31G(d, p)) взаимодействий, происходящих в процессе стереоселективного ацилирования энантиомеров амина **3a** в присутствии ионных пар на основе тиомочевин **16a** и **16c**, DMAP и бензойного ангидрида [87]. Показано, что как в газовой фазе, так и в толуоле при 195K происходит образование хиральных контактных ионных пар **16a**–DMAP– $\text{Bz}_2\text{O}$  и **16c**–DMAP– $\text{Bz}_2\text{O}$ , стабилизированных водородными

связями,  $\pi$ -стекингом между арильными фрагментами и другими слабыми взаимодействиями. В случае катализатора **16c** внутримолекулярная водородная связь между амидной группой NH и атомом серы в остатке тиомочевины увеличивает кислотность NH-групп тиомочевины и, соответственно, склонность к связыванию ахирального противоиона.

Анализ комплексов ионной пары **16a**–DMAP– $Bz_2O$  с молекулой амина **3a** показал, что вследствие  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействий между арильными фрагментами тиомочевины, DMAP и амина, комплекс с (*R*)-энантиомером амина **3a** обладает меньшей энергией, чем комплекс с амином (*S*)-**3a**. Таким образом, квантовохимические расчеты позволили объяснить экспериментально наблюдаемое преимущественное образование бензамидов (*R*)-конфигурации.

Подход, основанный на использовании хиральных ионных пар на основе тиомочевин **16** и DMAP, был распространен на КР производных пропаргиламина **17** (схема 3.1–19) [83]. Установлено, что в этом случае катализатор **16b** более эффективен, чем **16a**. Ацилирование рацемических аминов **17a–o** 0,6 экв.  $Bz_2O$  в толуоле при  $-78^\circ C$  в присутствии 5 мол. % **16b** и DMAP приводило к образованию (*R*)-бензамидов (*s* до 56). Присутствие функциональных групп любого строения в *мета*-положении ароматического фрагмента арил-замещенных пропаргильных аминов (например, **17c** и **17e**) приводило к увеличению фактора селективности *s*. Кроме того, в случае аминов **17g** и **17h** с этильным и изопропильным заместителями при хиральном центре наблюдалась большая стереоселективность (*s* 46 и 56 соответственно), по сравнению с ацилированием амина **17a** с метильным заместителем (*s* 39).

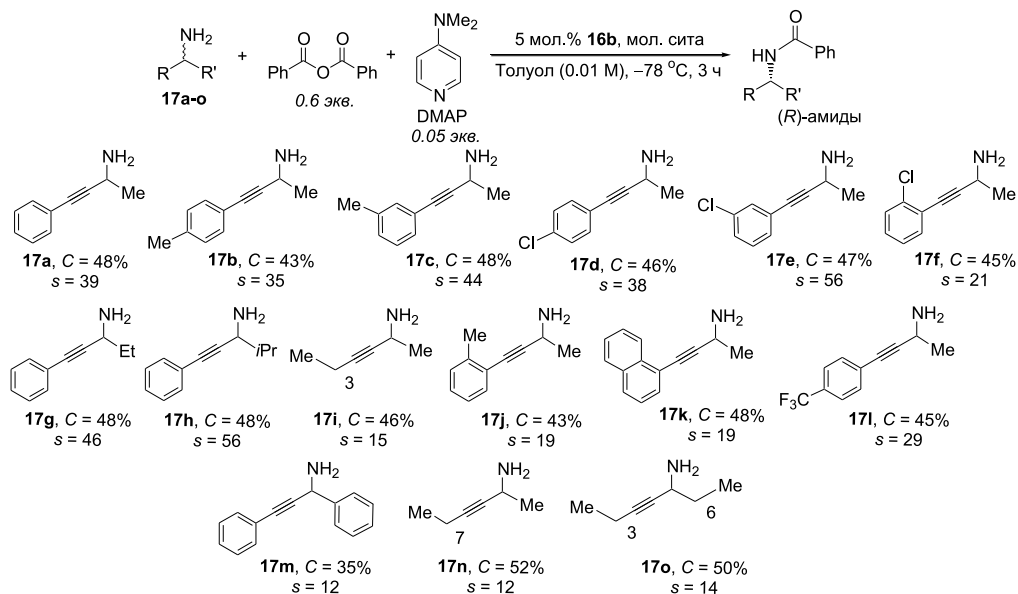


Схема 3.1–19

Стереозизбирательность ацилирования более реакционноспособных производных аллиламина **18** ангидридом бензойной кислоты в присутствии тиомочевин **16b** (схема 3.1–20) была несколько ниже, чем при ацилировании арил-алкиламинов и производных пропаргиламина [84]. Авторы объясняли снижение селективности большей нуклеофильностью аллиламина по сравнению с бензиламином и пропаргиламином, а также существенным вкладом «фоновой» реакции (без участия хирального катализатора **16b**). В случае КР аминов **18a–n** вместо DMAP в качестве сокатализатора использован более нуклеофильный 4-(*N*-пирролидино)пиридин (PPY).

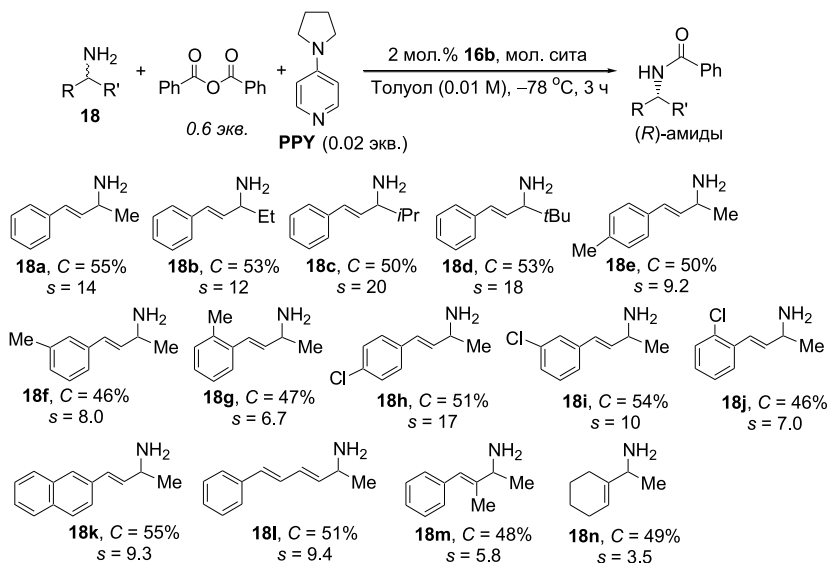


Схема 3.1–20

Влияние структуры нуклеофильного сокатализатора на стереоселективность ацилирования аминов в присутствии катализатора **16b** была проиллюстрирована на примере КР 1-фенилэтиламина (**3a**) в толуоле (схема 3.1–21) [85].

Использование гомологов DMAP **19b** (*R* = Et) и **19c** (*R* = Pr) позволяло значительно увеличить стереоселективность (*s* 24 и 27 соответственно), по сравнению с DMAP (*s* 13). Дальнейшее увеличение длины алкильных заместителей (**19d–h**) не приводило к увеличению энантиоселективности процесса. КР в присутствии высоконуклеофильных катализаторов **19n–t**, *N*-метилимидазола (**19u**), изотиомочевин **19v**, а также катализатора Фу **19w** не отличалось высокой селективностью.

Комбинация тиомочевин **16b** и сокатализатора **19c** была использована для КР ряда бензиламинов (схема 3.1–22) [85]. Наибольшая стереоселективность наблюдалась в случае бензоилирования 2-изопропилбензиламина (**3s**) (*s* 67). Во всех случаях эффективность комбинированного катализатора **16b–19c** была выше, чем при использовании комбинации **16a–19a**, предложенной первоначально в 2009 г. [82].

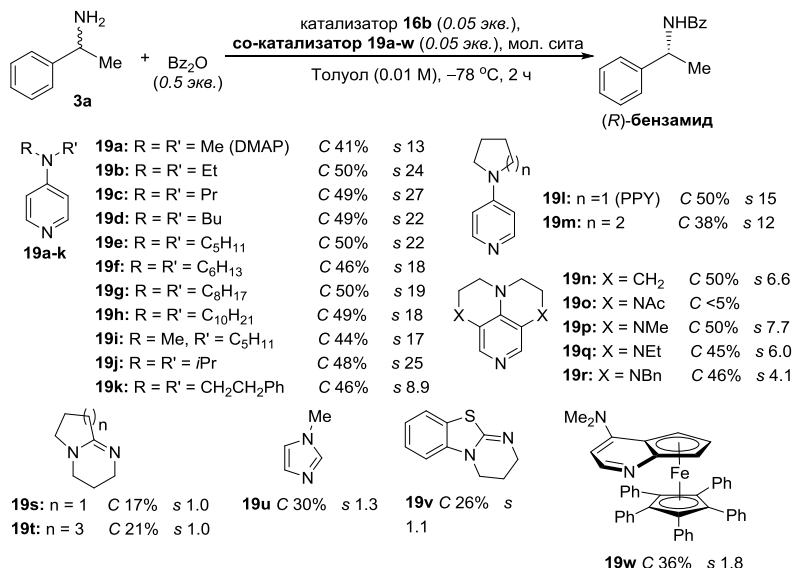


Схема 3.1–21

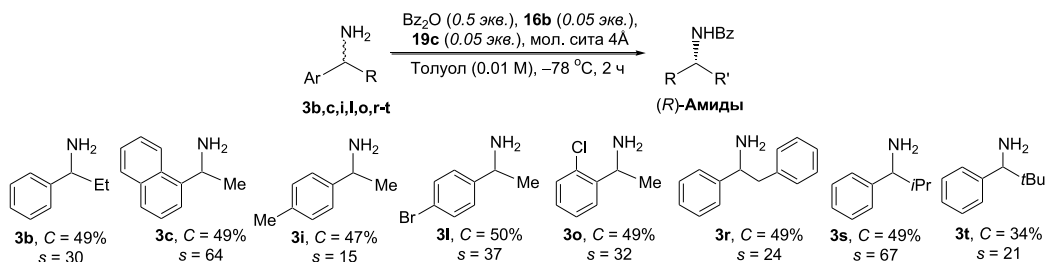


Схема 3.1–22

Использование каталитической системы **16b-19c** позволило осуществить КР *транс*-1,2-диарил-1,2-диаминоэтанов **20a-i** при ацилировании бензойным ангидридом (схема 3.1–23) [86]. Амины этой группы обладают большей реакционной способностью по сравнению с моноаминами (в случае амина **20a** конверсия составляла 15% даже в отсутствие катализатора). Тем не менее, КР в стандартных условиях (0.5 экв.  $\text{Bz}_2\text{O}$ , 0.1 экв. **16b-19c**, толуол,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) и последующая дериватизация 2,2,2-трихлорэтил хлорформиатом (ТгосCl) приводили к (R,R)-бензамидам Тгос-**21a-i** и непрореагировавшим диаминам Тгос-(S,S)-**20a-i** с высокой стереоселективностью (*s* до 30). При этом бензоилирование аминов с электронно-акцепторными заместителями (Cl, Br, F) было более селективным, чем аминов с электронно-донорными группами (вероятно, вследствие большей реакционной способности в последнем случае). Несмотря на известную склонность диаминов к образованию продуктов диацилирования, бензоилирование моноамида **21a** протекало медленно и не оказывало влияния на общий стереохимический результат КР.

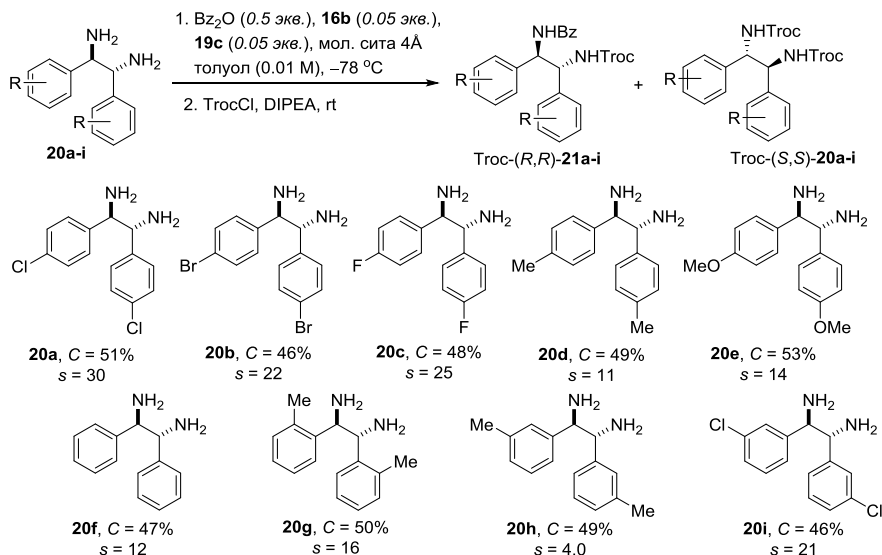


Схема 3.1–23

Кроме того, Зайдель с соавт. показали возможность использования комбинированных катализаторов на основе хиральных тиомочевин **16a,b** и DMAP в других стереоселективных процессах: десимметризации *мезо*-диаминов [89], перегруппировки азлактонов [90].

В 2010 г. Миллер с соавт. использовали пентапептид **22** в качестве катализатора энантиоизбирательного введения Вос-группы в *N*-формил- и *N*-тиоформил-(1-арилэтил)-амины **23a-i** (схема 3.1–24) [91].

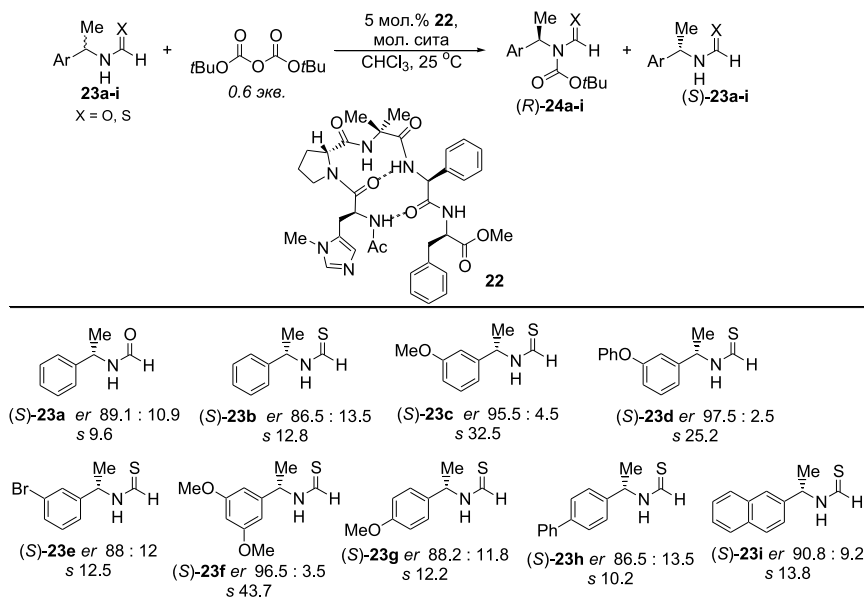


Схема 3.1–24

Реакции рацемических формамида **23a** и тиоформамидов **23b-i** с 0.6 экв.  $\text{Vos}_2\text{O}$  в  $\text{CHCl}_3$  при 25 °C в присутствии 5 мол. % **22** приводили к преимущественному образованию (*R*)-энантиомеров *N*-Вос-тиоформамидов и *N*-Вос-формамида **24a-i**, а непрореагировавшие соединения **23a-i** были обогащены (*S*)-энантиомерами (*er* до 97.5:2.5). Установлено, что ацилирование тиамидов протекает более стереоизбирательно, чем амидов. Так, величина *s* в случае амида **23a** и тиамида **23b** составляла 9.6 и 12.8 соответственно.

Предполагается, что роль пептида как катализатора ацилирования состоит в том, что остаток  $\pi$ -метилгистидина взаимодействует с ди-*трет*-бутилдикарбонатом ( $\text{Vos}_2\text{O}$ ) с образованием *N*<sup>r</sup>-Вос производного (схема 3.1–25). Затем происходит перенос Вос-группы с промежуточного Вос-пептида на атом кислорода амида (или серы тиамида) с последующей *O*→*N* (или *S*→*N*) перегруппировкой.

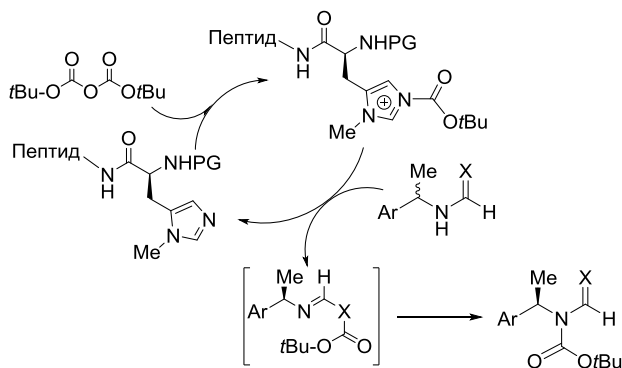


Схема 3.1–25

На примере *N*-Вос-*N*-тиоамида (*R*)-**24b** была показана возможность избирательного удаления в мягких условиях *N*-защитных групп. Соединение (*R*)-**24b** превращали в формамид (*R*)-**23a** или *N*-Вос-амин (*R*)-**25** (схема 3.1–26) [91].

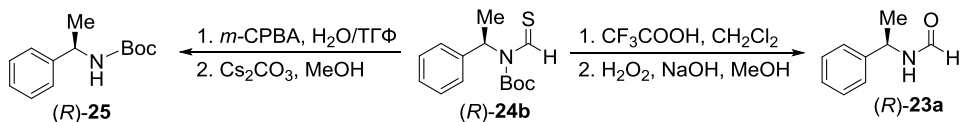


Схема 3.1–26

Была исследована возможность КР рацемических атропоизомерных аминов **26a,b** в результате ацилирования в присутствии 3-замещенных аналогов DMAP **27a-j** (схема 3.1–27) [92]. Соединения этого типа известны как эффективные катализаторы энантиоселективного ацилирования спиртов [15, 93–95]. Однако они оказались значительно менее селективными при ацилировании аминов **26a** и **26b**.

Так, в случае ацилирования амина **26a** изомасляным ангидридом в дихлорметане при –50 °C в присутствии наиболее активного катализатора **27j** фактор селективности *s* составлял около 4.4. Попытки провести стереоселективное ацилирование бинафтиламина **26b** (NOMBIN), аналога известного хирального

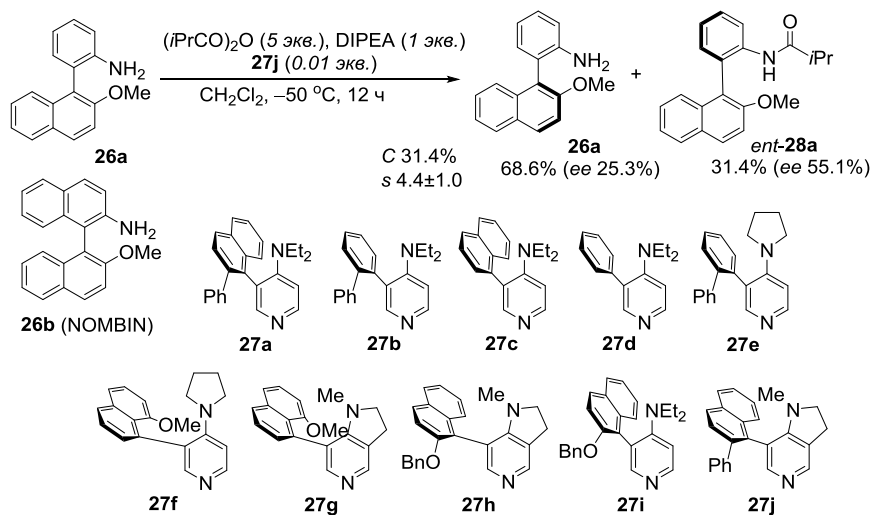


Схема 3.1–27

лиганда NOBIN, под действием аналогов DMAP были неудачными, и величина  $s$  не превышала 1.4.

В работе [96] продемонстрирована возможность использования каталитической системы, состоящей из предшественника хирального *N*-гетероциклического карбена (*S,R*)-29 и рибофлавина (30), для энантиоселективного ацилирования спиртов, тиолов и аминов под действием бензальдегида в присутствии ТЕА (схема 3.1–28). В результате нуклеофильной атаки карбена **A** на молекулу бензальдегида и последующего окисления интермедиата Бреслоу (**B**) рибофлавином образуется *in situ* хиральный ацилирующий агент – соединение **C**. В отличие от высокой энантиоселективности ацилирования рацемических спиртов, в случае рацемического 1-фенилэтиламина (3a) стереохимические результаты были посредственными (ee (*S*)-бензамидамида 9%, выход 10%). Добавление ахирального катализатора ацильного переноса, 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAt), приводило к значительному увеличению выхода (до 83%) за счет снижения селективности (ee (*S*)-бензамидамида 3%).

В 2011 г. Бодэ с соавт. предложили новый катализатор для КР рацемических аминов: комбинацию хиральной гидроксамовой кислоты 31a и *N*-гетероциклического карбена 32 (схема 3.1–29) [97]. Катион ацилазолия **IV**, образующийся при взаимодействии мезитил-замещенного  $\alpha'$ -гидроксиенона 33a и карбена 32, сам по себе амины не ацилирует. Перенос ацильного фрагмента с аддукта **IV** на молекулу амина осуществляется с помощью хиральной гидроксамовой кислоты 31a. В результате хиральным ацилирующим агентом служит интермедиат **V**.

КР рацемических гетероциклических аминов 34a–q при использовании  $\alpha'$ -гидроксиенона 33a в качестве донора ацильной группы в присутствии карбена 32 и гидроксамовой кислоты 31a в качестве сокатализаторов



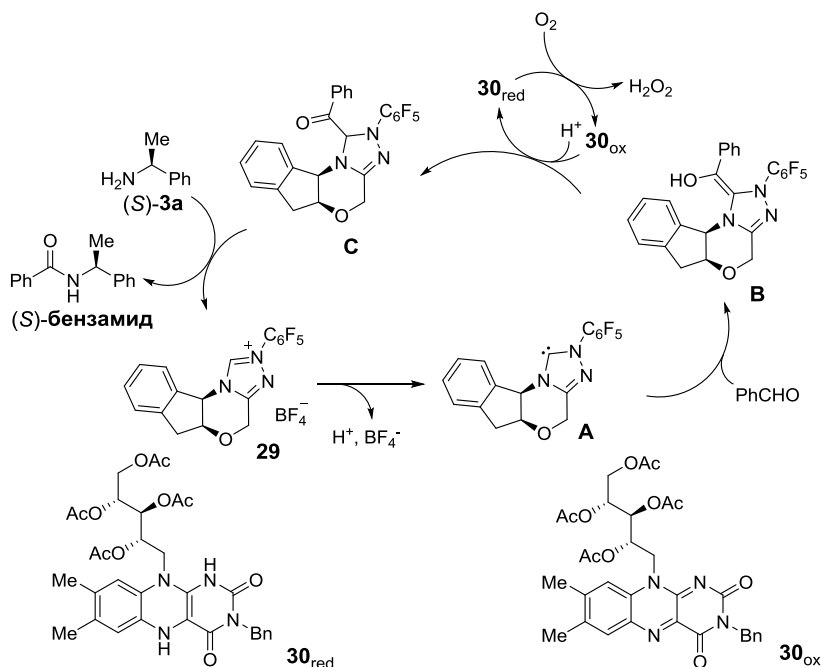


Схема 3.1–28

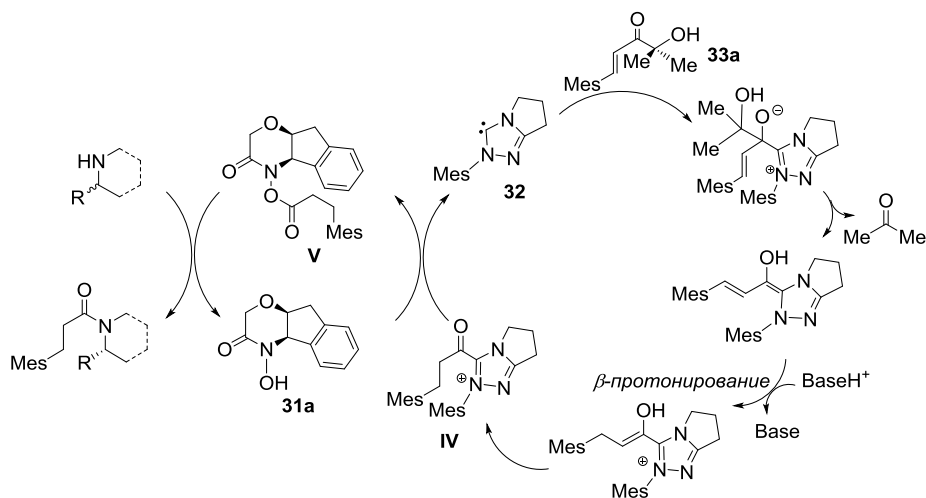


Схема 3.1–29

приводило к соответствующим амидам с высокой энантиоселективностью (схема 3.1–30) [97]. Использование комбинации **33a–32–31a** позволило осуществить селективное ацилирование высоконуклеофильных вторичных циклических аминов. Величина фактора селективности при КР 2-замещенных пиперидинов **34a–i** составляла от 12 до 23; в случае ацилирования производных пиперазина

(**34j,k**), морфолина (**34l,m**) и тетрагидроизохинолина (**34n-p**) величина *s* превышала 10. Наиболее стереоселективным было ацилирование 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (*s* 53 и 74 для **34o** и **34p** соответственно). Ацилирование 2-метилазепана **34q** протекало с меньшей селективностью, чем в случае шестичленных гетероциклов. Этот подход не подошел для КР 2-метил-производных пирролидина, азиридина, 3-замещенных пиперидинов и вторичных ациклических аминов.

Рацимический амин	Конверсия, % (выход, %)	Непрореаг. амин, <i>er</i>	Амид, <i>er</i>	<i>s</i>	Рацимический амин	Конверсия, % (выход, %)	Непрореаг. амин, <i>er</i>	Амид, <i>er</i>	<i>s</i>
<b>34a</b>	55 (55)	94:6	86:14	17	<b>34j</b>	45 (45)	82:18	89:11	16
<b>34b</b>	53 (53)	88:12	84:16	12	<b>34k</b>	40 (40)	79:21	93:7	24
<b>34c</b>	48 (48)	88:12	91:9	23	<b>34l</b>	41 (41)	76:24	87:13	11
<b>34d</b>	34 (34)	70:30	94:6	23	<b>34m*</b>	51 (51)	91:9	90:10	23
<b>34e</b>	34 (34)	72:28	93:7	21	<b>34n</b>	56 (47)	93:7	83:17	13
<b>34f</b>	30 (30)	68:32	93:7	19	<b>34o</b>	49 (49)	93:7	95:5	53
<b>34g</b>	41 (41)	79:21	92:8	21	<b>34p</b>	50 (50)	95:5	96:4	74
<b>34h</b>	29 (28)	67:33	91:9	14	<b>34q</b>	47 (40)	78:22	82:18	8
<b>34i*</b>	46 (42)	83:17	91:9	20					

\* 1.0 экв. **33a**

Схема 3.1–30

Позднее, в результате модификации структуры гидроксикислоты и оптимизации условий ацилирования, удалось добиться увеличения стереоселективности ацилирования 2-замещенных гетероциклических аминов и распространить подход на другие субстраты **34r-u** и **35a-f** (схема 3.1–31) [98]. Изучение КР 2-этилпиперидина **34b** α'-гидроксиеноном **33a** в присутствии различных хиральных катализаторов, производных и аналогов гидроксикислоты **31a** позволило установить, что наиболее эффективным катализатором является 6-бромзамещенная гидроксикислота **31b**. Было показано, что изопропилацетат является подходящим растворителем, в котором КР

проходит даже с более высокой селективностью по сравнению с процессом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Кроме того, при проведении ацилирования в оптимизированных условиях (изопропилацетат, 20 мол. %  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) загрузка хирального катализатора **31b** была снижена до 5 мол. %.

$(\pm)\text{-34b-d,m,p-u}$  /  $(\pm)\text{-35a-f}$  +  $\text{Mes-CH=CH-C(=O)Me}$  (**33a** 0.7 экв.)  $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 (0.2 \text{ экв.}) / \text{iPrOAc, 23 } ^\circ\text{C, 24-48 ч}]{\text{32 (0.1 экв.) 31b (0.05 экв.)}}$

Энантиобогащенные непрореагировавшие амины **34b-d,m,p-u** / Энантиобогащенные амиды **35a-f**

Рацимический амин	Конверсия, %	Непрореаг. амин		Амид			s		Рацимический амин	Конверсия, %	Непрореаг. амин		Амид			s
		er	выход, %	er	выход, %	s					er	выход, %	er	выход, %	s	
<b>34b</b>	57	97:3	40	86:14	55	21			<b>35a*</b>	58	90:10	42	79:21	56	9	
<b>34c</b>	61	>99:1	39	82:18	50	>22			<b>35b*</b>	54	95:5	43	88:12	54	22	
<b>34d</b>	52	94:6	27	91:9	44	29			<b>35c*</b>	64	>99:1	34	78:22	48	>20	
<b>34m</b>	46	87:13	45	93:7	43	29			<b>35d*</b>	41	81:19	39	94:6	40	30	
<b>34p</b>	51	98:2	36	97:3	43	127			<b>35e*</b>	45	84:16	55	92:8	44	23	
<b>34q</b>	46	79:21	24	84:16	35	9			<b>35f</b>	57	97:3	35	86:14	21	21	
<b>34r</b>	52	94:6	46	90:10	51	26										
<b>34s</b>	33	71:29	61	93:7	31	20										
<b>34t</b>	55	99:1	27	90:10	51	46										
<b>34u</b>	46	83:17	45	89:11	43	16										

\* 0.1 экв. **31b**

Схема 3.1–31

В дальнейшем Бодэ с соавт. использовали хиральную гидроксамовую кислоту **31b** и карбен **32** в стереоселективном ацилировании дизамещенных пиперидинов **36–37** (схема 3.1–32) [99]. В качестве донора ацильного фрагмента выступал гидроксикетон **33b**. Установлено, что КР 2,3-, 2,4- и 2,5-замещенных аминов **36–37** происходит с заметной селективностью (*s* до 21, *er* непрореагировавшего амина до 99:1). Амиды, полученные в результате ацилирования аминов **36–37** в ТГФ под действием 65 мол. % **33b** в присутствии 5 мол. % **31b**, 10 мол. % **32**, обладали одинаковым расположением заместителей при хиральном центре в положении 2. *транс*-Декагидрохинолин (*транс*-**36d**) с фиксированной конформацией цикла представлял собой исключение из общей закономерности; в случае этого амина ацилированию подвергался преимущественно (2*R*)-энантиомер. Скорость и стереоселективность реакции ацилирования *цис*-изомеров 2,3- и 2,5-дизамещенных пиперидинов **36a**, **36c** и **36d** были существенно выше, чем для тех же аминов с относительной *транс*-конфигурацией. В случае 2,4-дизамещенного

пиперидина **36b**, напротив, ацилирование *транс*-изомера протекало с большими выходом и селективностью (фактор селективности 3 и 21 для *цис*-**36b** и *транс*-**36b** соответственно). КР рацемических аминов **37a-c** с метиленовой группой в положении 4 так же, как и в случае *цис*-аминов **36a**, **36c** и **36d**, отличалось высокой конверсией и значительной селективностью (*C*41–55%, *s* 14–21).

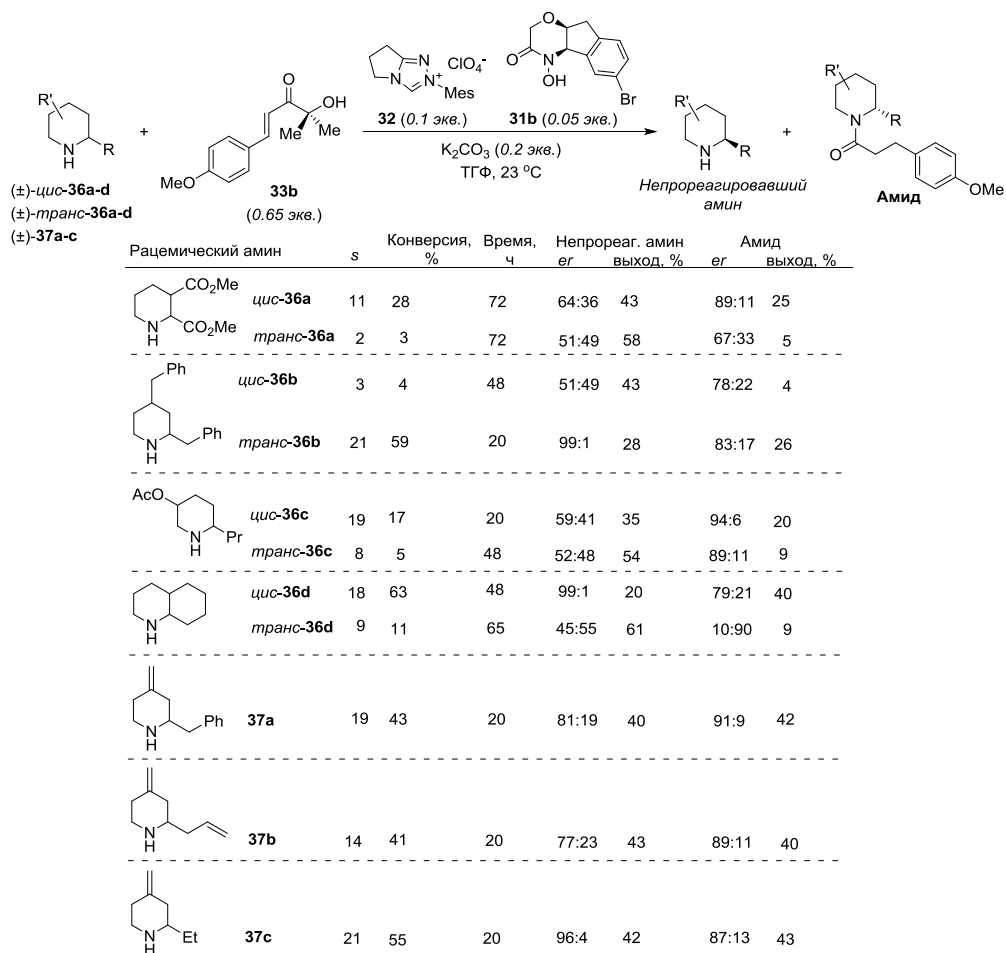


Схема 3.1–32

Анализ переходных состояний и конформаций дизамещенных пиперидинов методами квантовой химии (DFT) позволил авторам работы [99] высказать предположение о том, что ацилирование проходит через стадию образования согласованного семичленного переходного состояния, а также установить причины большей реакционной способности 2,3-*цис*- и 2,5-*цис*-дизамещенных аминов по сравнению с их *транс*-изомерами и 2,4-*транс*-дизамещенных пиперидинов по сравнению с *цис*-изомерами (см. разд. 3.2). На основе DFT расчетов переходных состояний для всех соответствующих стереоизомеров и конформаций

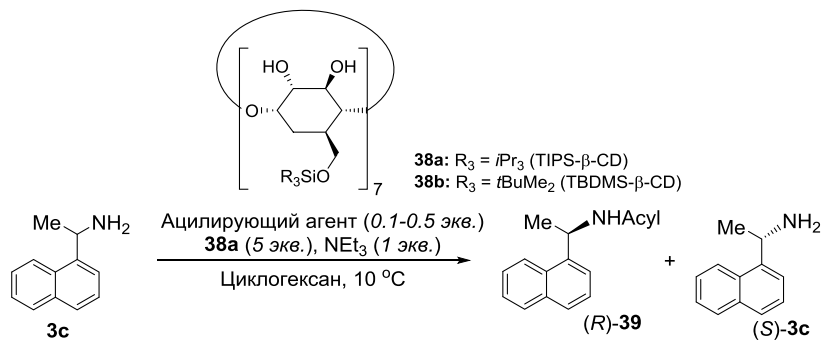
пиперидинового кольца была выдвинута гипотеза о том, что высокая стереоселективность достигается в том случае, когда  $\alpha$ -заместитель в пиперидиновом цикле занимает аксиальное положение.

В работе [100] описан первый пример использования супрамолекулярных циклодекстриновых нанокапсул для хирального распознавания и КР рацемического 1-(1-нафтил)этиламина (**3c**). Показано, что в неполярных растворителях происходит самоорганизация и образование комплексов включения между энантиомерами амина **3c** и 6-*O*-триизопропилсилил- $\beta$ -циклодекстрином (**38a**), в которых одна молекула амина заключена в полость, образованную двумя молекулами циклодекстрина (схема 3.1–33). Стабильность комплексов **3c**–**38a** обеспечивается межмолекулярными водородными связями. Комплексообразование протекало с высокой энантиоселективностью: отношение констант ассоциации  $K_{(S)-3c}/K_{(R)-3c}$  достигало 12 и 41 в бензоле и циклогексане соответственно. Это позволило осуществить КР в ходе ацилирования уксусным или бензойным ангидридами (схема 3.1–32). В реакцию преимущественно вступал (*R*)-энантиомер амина **3c**, поскольку (*S*)-энантиомер **3c**, инкапсулированный в полость **38a**, был менее доступен для взаимодействия с ацилирующими агентами. Показано, что использование большего количества циклодекстрина **36a** и меньшего количества ацилирующего агента приводит к более высокой стереоселективности ацилирования амина **3c**. В случае ацилирования уксусным ангидридом величина *s* достигала 11 (*ee* (*R*)-амида **39** ( $\text{Acyl} = \text{Ac}$ ) до 83 %); при ацилировании амина **3c** бензойным ангидридом (0.1 экв.) фактор селективности *s* составлял 23 (*ee* амида (*R*)-**39** ( $\text{Acyl} = \text{Bz}$ ) 91 %).

В дальнейшем эти же авторы использовали более реакционноспособные ацилирующие агенты – хлорангидриды ароматических и алифатических карбоновых кислот [101]. Реакция амина **3c** с хлорангидридами в присутствии **38a** протекала с той же стереоселективностью, что и реакция с ангидридами. Сравнение результатов КР амина **3c** под действием различных хлорангидридов показало, что бóльшая селективность наблюдается при ацилировании реагентами, содержащими в своей структуре ароматические или объемные алифатические группы. Низкая конверсия ацилирования 1-нафтоилхлоридом являлась результатом образования стабильных комплексов включения между молекулой хлорангидрида и двумя молекулами циклодекстрина **38a**.

При использовании в качестве комплексообразователя циклодекстрина **38b** отношение констант ассоциации  $K_{(S)-3c}/K_{(R)-3c}$  было ниже, чем в случае **38a**, и эффективность КР была ниже (фактор селективности *s* 2 при ацилировании бензоилхлоридом в циклогексане). Попытки КР 1-фенилэтиламина (**3a**) и 1-(2-нафтил)этиламина (**3p**), структурных аналогов амина **3c** оказались неудачными [101].

Водорастворимый незащищенный  $\beta$ -циклодекстрин (**38c**) был использован в качестве хирального комплексообразователя в реакции регио- и энантио-селективного введения Cbz-группы по  $\epsilon$ -аминогруппе лизина [102]. Взаимодействие рацемического лизина (**40**) с Cbz-хлоридом (мольное соотношение 2 : 1) в присутствии 10 мол. %  $\beta$ -циклодекстрина (**38c**) в водном растворе (pH 8–9) в течение



Ацилирующий агент	мол. экв.	Время, ч	Конверсия, %	<i>Ee</i> (R)-39, %	<i>s</i>
	0.10	1	7	83	11
	0.35	1	29	70	7.5
	0.50	1	42	59	5.7
	0.10	40	7	91	23
	0.35	40	18	87	17
	0.50	40	49	75	15
	0.60	5	45	58	6
	0.50	5	44	77	14
	0.50	5	42	64	7
	0.50	5	46	65	8
	0.50	5	43	74	12
	0.50	5	45	75	13
	0.50	5	41	75	12
	0.50	5	50	70	12
	0.50	5	15	65	5
	0.50	5	Реакция не идет		

Схема 3.1–33

10 мин. приводило к *N*<sup>ε</sup>-Cbz-(*S*)-лизину ((*S*)-41) (*ee* >99%) с выходом 45%; образования побочного *N*<sup>α</sup>-Cbz-лизина не наблюдалось (схема 3.1–34).

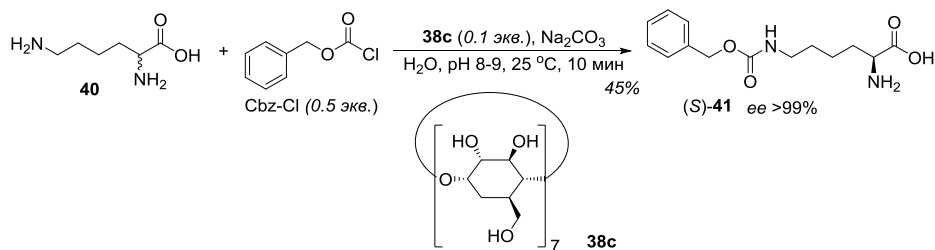


Схема 3.1–34

Присутствие β-циклодекстрина играло ключевую роль в процессе модификации аминокислоты. В отсутствие катализатора лизин не подвергается бензилоксикарбонилированию в указанных условиях. Квантово-химические расчеты (DFT) относительных энергий комплексов включения (*R*)- и (*S*)-лизина в полость β-циклодекстрина (за счет взаимодействия α-NH<sub>2</sub>-группы лизина с β-циклодекстрином) показали, что комплекс включения (*S*)-лизина является более прочным (разница в энергиях комплексов (*R*)- и (*S*)-лизина составляла 13.36 кДж/моль), что обеспечивает высокую стереоселективность бензилоксикарбонилирования энантиомеров лизина [102].

### Литература

1. E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3974–4001.
2. S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560–1638.
3. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 233–280.
4. H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1613–1666.
5. C. E. Müller, P. E. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6012–6042.
6. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471–1493.
7. J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2109–2121.
8. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis* (Ed. P. Dalko), Wiley-WCH, **2013**, Vol. 3, chapter 41, 1225–1284.
9. T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169–3170.
10. A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3460–3468.
11. T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose, H. Yoshida, Y. Nagaoka, K. Fuji, *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701.
12. A. C. Spivey, A. Maddaford, D. P. Leese, A. J. Redgrave, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1785–1794.
13. G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3844–3848.
14. T. Kawabata, R. Stragies, T. Fukaya, K. Fuji, *Chirality* **2003**, 15, 71–76.
15. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Leese, *Tetrahedron* **2006**, 62, 295–301.
16. C. Ó. Dálaigh, S. J. Hynes, J. A. O'Brien, T. McCabe, D. J. Maher, G. W. Watson, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2785–2793.
17. R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570–5595.

18. M. R. Crittall, H. S. Rzepa, D. R. Carbery, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1250–1253.
19. E. Larionov, M. Mahesh, A. C. Spivey, Y. Wei, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9390–9399.
20. H. Mandai, S. Irie, M. Akehi, K. Yuri, M. Yoden, K. Mitsudo, S. Suga, *Heterocycles* **2013**, *87*, 329–340.
21. O. Gleeson, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Synlett* **2013**, *24*, 1728–1734.
22. G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420.
23. G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
24. E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814.
25. E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499–1505.
26. E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4166–4173.
27. P. J. Weidert, E. Geyer, L. Horner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 533–538.
28. B. Clapham, C.-W. Cho, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 868–873.
29. A. Córdova, M. R. Tremblay, B. Clapham, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5645–5648.
30. D. Terakado, T. Oriyama, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 70–79.
31. S. Yamada, H. Katsumata, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9365–9373.
32. S. Yamada, T. Misono, Y. Iwai, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2239–2242.
33. E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
34. S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601–610.
35. K. W. Fiori, A. L. A. Puchlopek, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 630–634.
36. B. Hu, M. Meng, Z. Wang, W. Du, J. S. Fossey, X. Hu, W.-P. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17041–17044.
37. X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, Y. Zhang, X. Yang, V. B. Birman, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1722–1737.
38. K. Ishihara, Y. Kosugi, M. Akakura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12212–12213.
39. T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1347–1349.
40. Y. Suzuki, K. Muramatsu, K. Yamauchi, Y. Morie, M. Sato, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302–310.
41. Y. Kosugi, M. Akakura, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6191–6203.
42. M. Šámal, J. Mišek, I. G. Stará, I. Starý, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, *74*, 1151–1159.
43. H. Mandai, K. Murota, K. Mitsudo, S. Suga, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3486–3489.
44. R. Murugan, E. F. V. Scriven, *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 21–27.
45. S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
46. J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493.
47. J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795.
48. B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092.
49. S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010.
50. J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532–11533.
51. S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236.
52. F. Arp, G. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14264–14265.
53. J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231.
54. C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7479–7483.
55. M. Suginome, G. C. Fu, *Chirality* **2000**, *12*, 318–324.



56. R. P. Wurz, E. C. Lee, J. C. Ruble, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2345–2352.
57. V. B. Birman, H. Jiang, X. Li, L. Guo, E. W. Uffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6536–6537.
58. X. Yang, V. D. Bumbu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4755–4757.
59. X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.
60. V. B. Birman, E. W. Uffman, H. Jiang, X. Li, C. J. Kilbane, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12226–12227.
61. V. B. Birman, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 285–294.
62. V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351–1354.
63. V. B. Birman, L. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4859–4861.
64. I. Shiina, K. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8314–8317.
65. V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1115–1118.
66. Y. Zhang, V. B. Birman, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2525–2529.
67. I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, M. Sugimoto, A. Sekiguchi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 167–172.
68. D. Belmessieri, C. Joannesse, P. A. Woods, C. MacGregor, C. Jones, C. D. Campbell, C. P. Johnston, N. Duguet, C. Concellón, R. A. Bragg, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 559–570.
69. K. Nakata, I. Shiina, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7092–7096.
70. K. Nakata, A. Sekiguchi, I. Shiina, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1610–1619.
71. X. Yang, V. B. Birman, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2301–2304.
72. I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, Y. Onda, M. Itagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11629–11641.
73. K. Nakata, Y. Onda, K. Ono, I. Shiina, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5666–5669.
74. X. Yang, V. B. Birman, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11296–11304.
75. A. Tengeiji, K. Nakata, K. Ono, I. Shiina, *Heterocycles* **2012**, *86*, 1227–1252.
76. V. D. Bumbu, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13902–13905.
77. V. D. Bumbu, X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2790–2793.
78. X. Yang, G. Lu, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 892–895.
79. X. Li, P. Liu, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13836–13837.
80. M. A. Perry, J. V. Trinidad, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 472–475.
81. K. Arnold, B. Davies, D. Hérault, A. Whiting, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2673–2676.
82. C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060–17061.
83. E. G. Klauber, C. K. De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624–13626.
84. E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464–2467.
85. N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084–3087.
86. C. Min, N. Mittal, C. K. De, D. Seidel, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10853–10855.
87. N. Mittal, K. M. Lippert, C. K. De, E. G. Klauber, T. J. Emge, P. R. Schreiner, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5748–5758.
88. K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.
89. C. K. De, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538–14541.
90. C. K. De, N. Mittal, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16802–16805.
91. B. Fowler, P. J. Mikochik, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2870–2871.

92. S. Arseniyadis, M. Mahesh, P. McDaid, T. Hampel, S. G. Davey, A. C. Spivey, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 1239–1253.
93. A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154–3159.
94. A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379–7385.
95. A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4513–4525.
96. S. Iwahana, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8009–8013.
97. M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698–19701.
98. S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8892–8894.
99. B. Wanner, I. Kreituss, O. Gutierrez, M. C. Kozlowski, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11491–11497.
100. T. Kida, T. Iwamoto, H. Asahara, T. Hinoue, M. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3371–3374.
101. H. Asahara, T. Kida, T. Iwamoto, T. Hinoue, M. Akashi, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 197–203.
102. M. Ma, J. Su, X. Sheng, F. Su, S. Li, P. Xing, A. Hao, *J. Mol. Liq.* **2014**, *198*, 1–4.

## 3.2. Кинетическое разделение аминов под действием хиральных ацилирующих агентов

### 3.2.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате энантиоселективного *N*-ацилирования

Энантиоселективное ацилирование аминов предполагает использование хиральных агентов, асимметрический центр которых находится в уходящей группе. В этом случае в результате КР образуются энантиомерно обогащенный амид и непрореагировавший амин противоположной конфигурации. В случаях, когда величина фактора селективности  $s$  велика и конверсия близка к 50%, продукт и непрореагировавший субстрат могут быть получены с высокой оптической чистотой. Однако когда энантиомерная чистота образующихся соединений недостаточна, их дальнейшая очистка и получение индивидуальных энантиомеров затруднены. В некоторых случаях для увеличения оптической чистоты скалемических образцов может быть использовано обогащение за счет реакции с рацемическими реагентами [1, 2].

Одними из первых примеров энантиоселективных ацилирующих агентов для КР рацемических аминов являются трифторацетилированные полимеры **1a** и **1b**, мономерные звенья которых содержат остатки (*S*)- $\beta$ -аминомасляной кислоты (**1a**) или (*S*)-фенилэтиламина (**1b**) соответственно [3].

Эти реагенты были использованы для трифторацетилирования (*S*)- и (*R*)-энантиомеров 1-фенилэтиламина (**2a**), а также рацемического амина **2a** (схема 3.2–1). В случае реагента **1a** ацилированию преимущественно подвергался (*S*)-энантиомер амина **2a**, в то время как с полимером **1b** быстрее реагировал

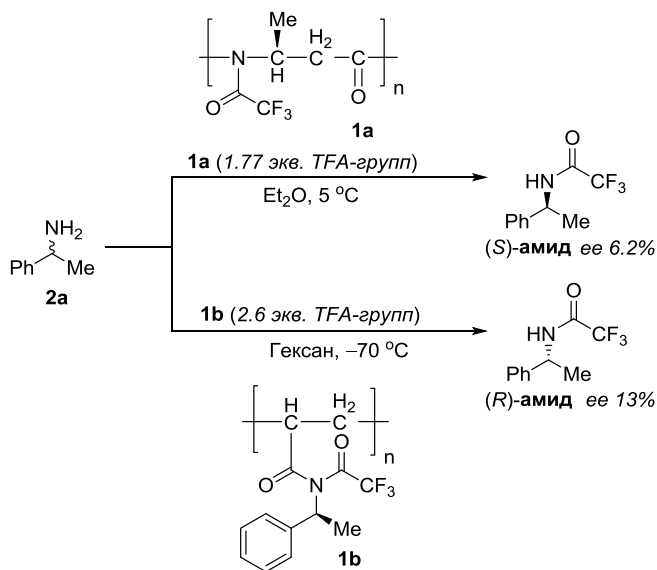


Схема 3.2–1

(*R*)-**2a**. Однако авторам не удалось добиться высокой энантиоселективности: величина энантиомерного избытка не превышала 13 %.

Еще одна группа энантиоселективных ацилирующих агентов для КР рацемических аминов представляет собой 3-ацил-(4*R*)-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-2-тионы (*R*)-**3a-d**, полученные из метилового эфира L-цистеина (схема 3.2–2) [4].

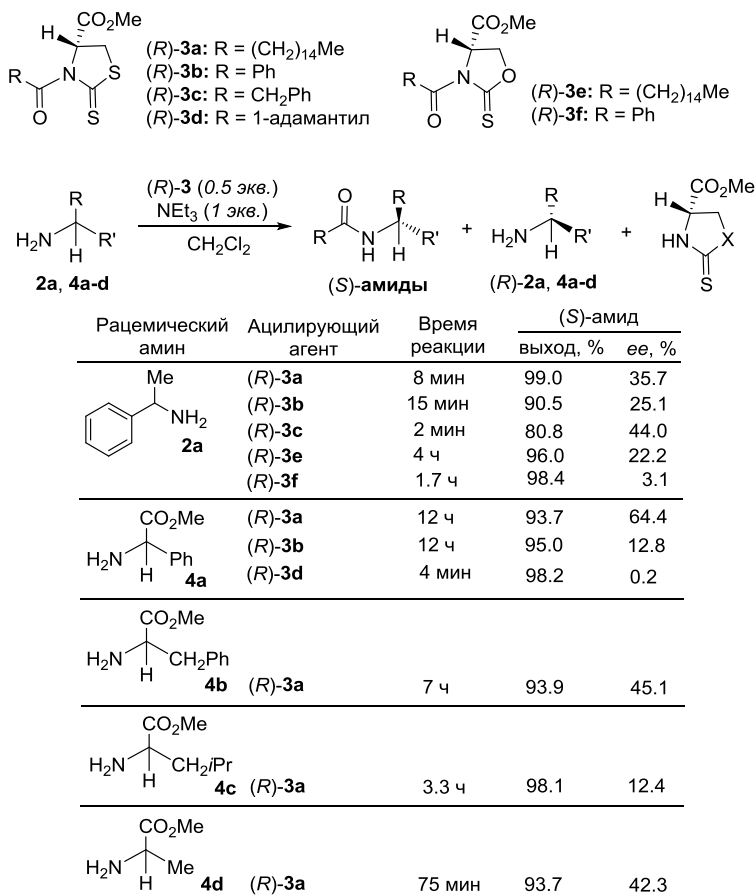


Схема 3.2–2

Взаимодействие *N*-пальмитоил-тиазолидин-2-тиона (*R*)-**3a** с 2 экв. рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) или рацемических метиловых эфиров аминокислот **4a-d** в дихлорметане приводило к энантиомерно обогащенным (*S*)-амидам (*ee* 12.4–64.4% по данным поляриметрии). Непрореагировавшие амины были обогащены (*R*)-энантиомерами. Наибольшая селективность наблюдалась при ацилировании амина **2a** реагентом (*R*)-**3c**, содержащим ароматический заместитель. Замена остатка тиазолидин-2-тиона в структуре реагентов **3** на фрагмент оксазолидин-2-тиона (реагенты (*R*)-**3e,f**) приводила к снижению энантиоселективности ацилирования амина **2a** (схема 3.2–2) [4].

В 1994 г. для КР рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) был использован хиральный оксазолидинон (*S*)-**5** (схема 3.2–3) [5]. Реакцию аминолиза соединения (*S*)-**5** проводили в ТГФ при +25 °С в присутствии кислот Льюиса, в качестве которых были использованы цикlopentadiенил (Cp) производные титана и циркония. Использование 20 мол. %  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  приводило к преимущественному образованию (*R*)-амида (*ee* 43 %, выход 90 %), а в присутствии 20 мол. %  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  происходило образование (*S*)-амида (*ee* 23 %, выход 40 %).

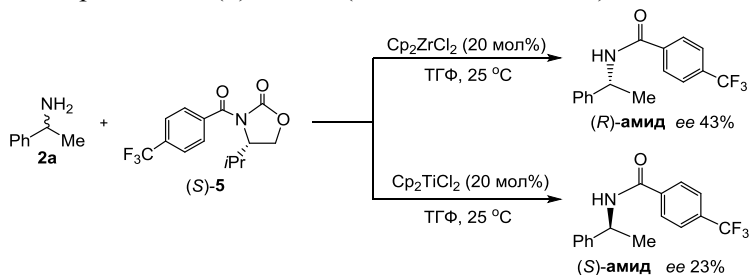


Схема 3.2–3

Для КР рацемических аминов Кондо с соавт. использовали 2-ацетиламино-2'-диацетиламино-1,1'-бинафтил **6a** и его частично восстановленное производное **6b** (схема 3.2–4) [6]. Наилучший результат ацелирования 1-(1-нафтил)этиламина (**2b**) 0.5 экв. реагента **6a** получен при проведении реакции в ДМСО [(*S*)-**7**, *ee* 35%]. Реакция в бензоле приводила к продукту противоположной конфигурации [(*R*)-**7**, *ee* 13%]. Ацилирование амина **2b** частично восстановленным реагентом **6b** в MeCN протекало с меньшей стереоселективностью [(*S*)-**7**, *ee* 17%], чем при использовании соединения **6a**.

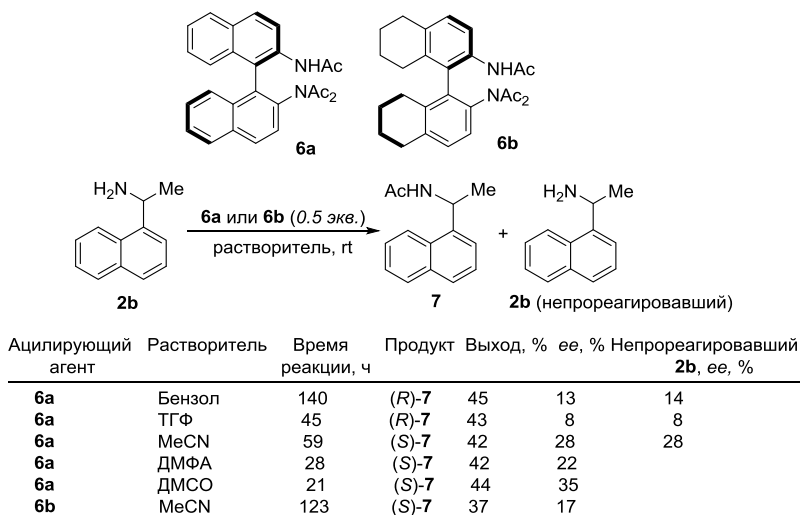


Схема 3.2–4

Ацелирование других рацемических аминов (**2a**, **2c** и **2d**) 0.25 экв. соединения **6a** в ДМСО приводило к преимущественному образованию (*S*)-амидов

(схема 3.2–5) [6]. В то же время КР бензиловых эфиров фенилаланина (**8a**) и лейцина (**8b**) приводило к (*R*)-амидам **10a** и **10b** с *ee* 48 и 11 % соответственно.


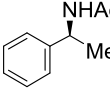
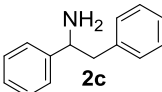
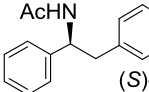
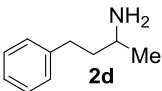
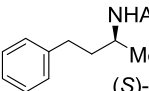
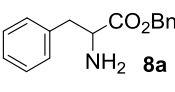
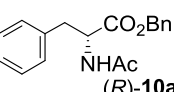
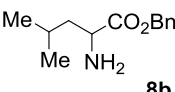
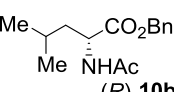
$  \begin{array}{ccc}  \text{NH}_2 & & \text{NHAc} \\    & &   \\  \text{R} - \text{C} - \text{R}' & \xrightarrow[\text{ДМСО, rt}]{\text{6a (0.25 экв.)}} & \text{R} - \text{C} - \text{R}' \\  \text{2a,c,d, 8a,b} & & \text{9a,c,d, 10a,b}  \end{array}  $				
Амин	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %	<i>ee</i> , %
 <b>2a</b>	6	 ( <i>S</i> )- <b>9a</b>	24	30
 <b>2c</b>	6	 ( <i>S</i> )- <b>9c</b>	23	11
 <b>2d</b>	6	 ( <i>S</i> )- <b>9d</b>	25	8
 <b>8a</b>	72	 ( <i>R</i> )- <b>10a</b>	24	48
 <b>8b</b>	48	 ( <i>R</i> )- <b>10b</b>	21	11

Схема 3.2–5

Позднее той же исследовательской группой в качестве энантиоселективных агентов для ацилирования рацемических аминов **2a**, **2c**, **2d** и **8a** были предложены тетраацетильные производные оптически чистых *транс*-1,2-бис-(2-аминофенил)циклопентанов (*S,S*)-**11** и (*R,R*)-**11** (схема 3.2–6) [7], однако энантиомерный избыток образующихся ацетамидов не превышал 21 %.

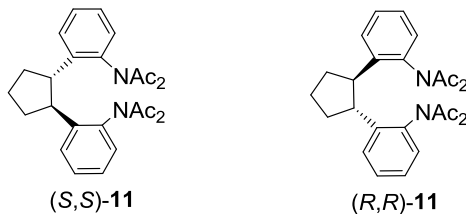


Схема 3.2–6

В процессе изучения КР рацемических спиртов с помощью катализатора переноса ацильной группы на основе планарно-хиральных аналогов DMAP (см. разд. 3.1) Фу с соавт. выделили ацил-аммониевую соль (–)-**12** и использовали ее в качестве ацилирующего агента для КР арилалкиламинов (схема 3.2–7) [8]. При ацилировании амина **2a** (Ar = Ph) 0.5 экв. соединения (–)-**12** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –78 °C

(*R*)-энантиомер ацетамида был получен с наибольшим *ee* (78%). Увеличение мольного соотношения амин–разделяющий агент до 8 : 1 приводило к получению соответствующего (*R*)-ацетамида с *ee* 87%. Ацилирование других арилалкиламинов (**2b**, **e–h**) также приводило к (*R*)-амидам высокой оптической чистоты (*ee* до 91%). Электронные эффекты заместителей в фенильном фрагменте амина оказывали незначительное влияние на стереохимический результат ацилирования.

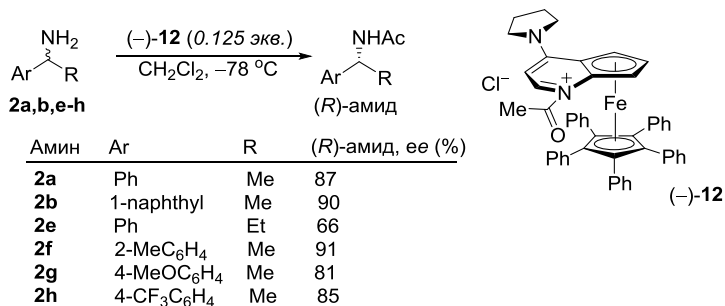


Схема 3.2–7

Аткинсон и Аль-Сехеми с соавт. предложили использовать 3-(диациламино)-хиназолин-4(3*H*)-оны (DAQ) **13**, обладающие осевой хиральностью (схема 3.2–8), для КР и параллельного КР (ПКР) рацемических аминов [9–15], а также для десимметризации *мезо*-диаминов [16]. Были получены индивидуальные стереоизомеры DAQ **13** [9, 15, 16].

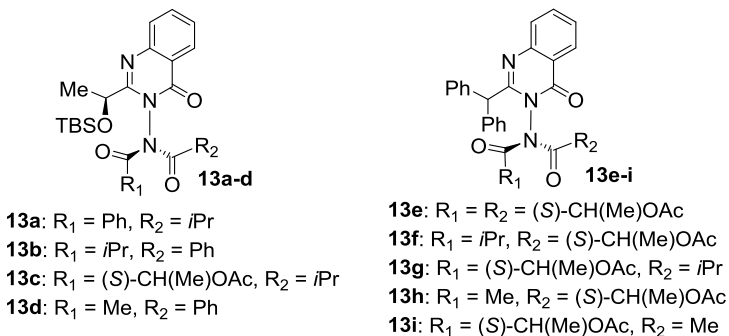


Схема 3.2–8

Свободное вращение вокруг связи *N–N* в молекуле DAQ невозможно. Поэтому, когда *N*-ацильные заместители в структуре DAQ имеют различное строение, связь *N–N* становится осью хиральности, и соединения **13** существуют в виде пар энантиомеров. Кроме того, ацильные заместители в структуре DAQ могут находиться в *экзо*- и *эндо*-конформациях, которые определяются *цис*- (*экзо*-) или *транс*- (*эндо*-) ориентацией карбонильной группы ацильного фрагмента по отношению к остатку хиназолинона [17, 18]. В кристаллическом состоянии в большинстве случаев молекулы DAQ находятся в *экзо/эндо*-конформации [10, 11, 17], в то время как в растворе между *экзо*- и *эндо*-конформациями ацильных заместителей устанавливается равновесие [17].

Установлено, что хемо- [9, 19] и стереоселективность [10–13] ацилирования аминов соединениями **13** в значительной степени определяется ориентацией ацильных заместителей относительно хиральной оси *N–N* в структуре DAQ. При использовании в качестве ацилирующих агентов DAQ **13c,e-i**, содержащих хиральный центр в *N*-ацильном заместителе, происходит диастереоселективная реакция с образованием диастереомерно обогащенных амидов. Однако стереоселективность процесса в этом случае обусловлена осевой хиральностью разделяющего агента, а не строением ацильных групп.

Проведено ацилирование 2-метилпиперидина (**14**) с помощью реагентов **13a** и **13b**, отличающихся ориентацией заместителей (Ph и *i*Pr) относительно хиральной оси *N–N* (схема 3.2–9) [12, 15]. В случае реагента **13a** происходило преимущественное образование (*R*)-энантиомера бензамида **15a** (*ee* 95%); при использовании соединения **13b** ацилированию преимущественно подвергался (*S*)-энантиомер 2-метилпиперидина, реакция в этом случае протекала медленнее и с меньшей селективностью (*ee* (*S*)-**15a** 81%).

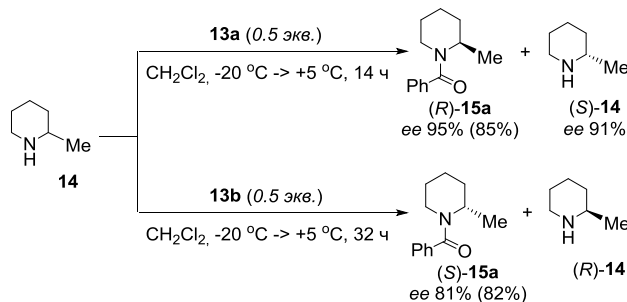


Схема 3.2–9

Ацилирование 2-метилпиперидина (**14**) с помощью реагентов **13c** и **13e** приводило к преимущественному образованию (*S,S*)-амида **16** (*de* 95% и 94% соответственно) (схема 3.2–10) [11, 13]. Ацилирующий агент **13c** был использован также для КР рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) (схема 3.2–10). В этом случае происходило преимущественное образование (*R,S*)-амида **17**; процесс проходил с высокой хемо- и стереоселективностью: выход (*R,S*)-амида **17** (*de* 88% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ) составлял 77%, считая на разделяющий агент, непрореагировавший амин (*S*)-**2a** (*ee* 91% по данным поляриметрии) выделен с выходом 90% [11].

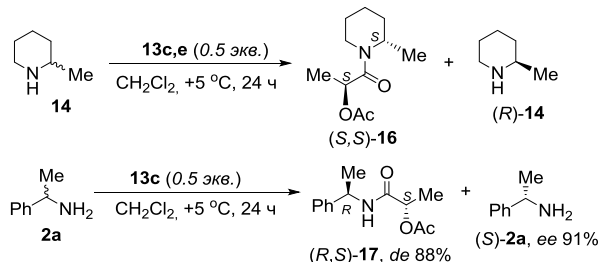


Схема 3.2–10



Использование диастереомерных ацилирующих агентов **13f** и **13g** в КР 1-фенилэтиламина (**2a**) приводило к преимущественному переносу (*S*)-2-ацетоксипропаноильной группы на (*R*)- или (*S*)-энантиомеры амина **2a** соответственно (схема 3.2–11) [9].

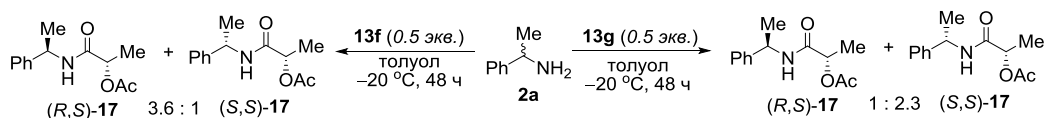


Схема 3.2–11

Кроме того, DAQ были использованы для КР эфиров  $\alpha$ -аминокислот **4e** и **18a** (схема 3.2–12). В случае реакции метилового эфира валина (**4e**) с 0.5 экв. соединения **13d** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-10^\circ\text{C}$  происходило энантиоселективное бензоилирование (*S*)-изомера; *N*-бензамид (*S*)-**19** был выделен с *ee* 94%, а непрореагировавший (*R*)-**4e** – с *ee* 92%. КР рацемического этилового эфира аланина (**18a**) под действием DAQ **13h** (0.25 экв.) приводило к оптически чистому *N*-ацетамиду (*R*)-**20** (*ee* 97%) и *N*-ацетоксипропаноиламиду **21** (смесь диастереомеров 1:1). Ацилирование аминозфира **18a** 0.5 экв. реагента **13i** (диастереомерного соединению **13h**) приводило к смеси амидов (*S,S*)-**21**/*(R,S)*-**21** 30:1 и *N*-ацетамиду **20**; соотношение амидов **21/20** составляло 20:1 [15].

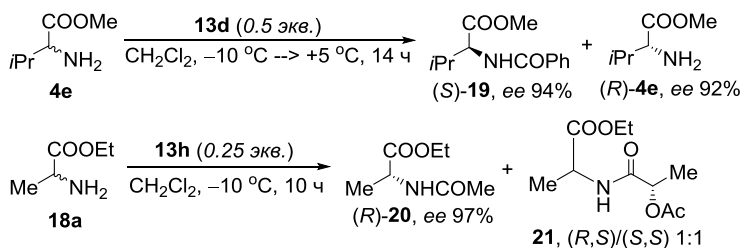


Схема 3.2–12

Поскольку стереоизомеры DAQ **13a** и **13b** взаимодействуют с энантиомерами 2-метилпиперидина (**14**) с противоположной энантиоселективностью (схема 3.2–9), две *N*-ацильные группы в структуре **13a** и **13b** могут выступать в качестве квазиэнантиомерных реагентов. Аткинсон с соавт. предложили использовать оптически чистый DAQ **13j** для эффективного ПКР рацемического амина **14** (схема 3.2–13) [14]. Оригинальность этого подхода заключается в том, что (*R*)-энантиомер амина **14** быстрее превращается в амид 3-фенилпропионовой кислоты (*R*)-**22**, тогда как (*S*)-энантиомер – в амид 3-[(2-ацетокси)-фенил]пропионовой кислоты (*S*)-**23** под действием одного и того же реагента **13j**. Квазиэнантиомерные продукты реакции (*R*)-**22** и (*S*)-**23** были выделены с *ee* >95%. Единственным элементом хиральности в структуре реагента **13j** является ось *N–N*. Поэтому для получения DAQ **13j** в энантиомерно чистом виде Аткинсон с соавт. использовали обратную процедуру КР под действием (*R*)-2-метилпиперидина ((*R*)-**14**) [14]. Этот подход иллюстрирует свойство

«обратимости» КР, позволяющее разделять рацемический реагент на энантиомеры с использованием оптически чистого субстрата.

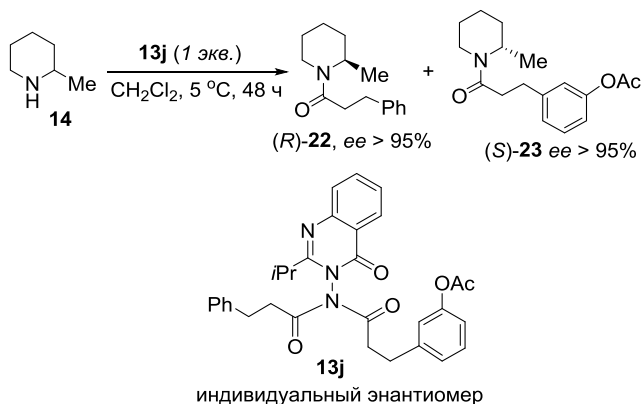


Схема 3.2–13

DAQ **13d** также был использован для ПКР рацемических аминов. Энантиомеры 2-метилпиперидина (**14**) и 3-метилпиперидина (**24**) реагировали избирательно с той или иной *N*-ацильной группой реагента **13d** (схема 3.2–14) [14, 15].

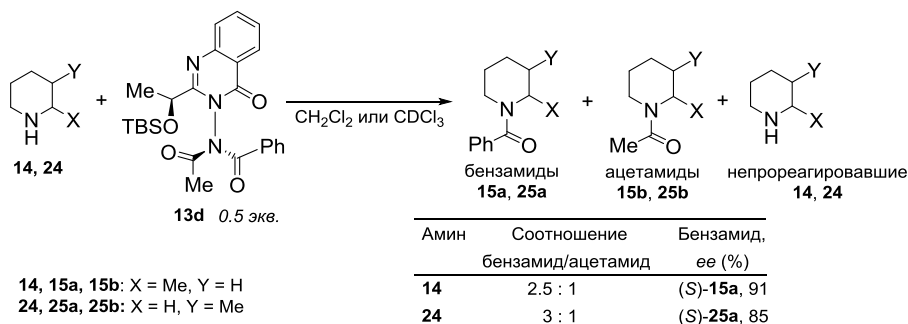


Схема 3.2–14

В 2000 г. Танака с соавт. предложили (*S*)-3-ацил-4-дифенилметил-2-(*N*-цианоимино)тиазолидины **26** (схема 3.2–15), полученные из L-цистеина [20], в качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемических аминов [21].

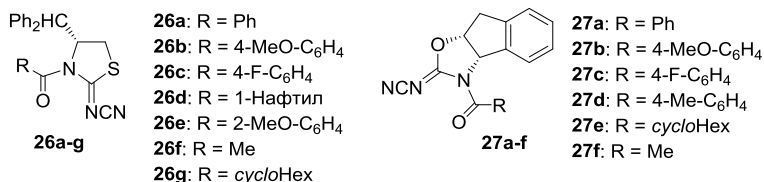


Схема 3.2–15

Установлено, что скорость и стереоселективность процесса существенно зависят от выбранного растворителя и температуры. В качестве оптимального растворителя для ацилирования реагентами **26** были выбраны ацетонитрил и смеси, его

содержащие. Ацилирование рацемического 1-фенилэтиламина (**2а**) 0,1 экв. соединения **26а** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$  1:1 при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 2 дней приводило к бензамиду (*S*)-**28** с выходом 100% и *ee* 65% (схема 3.2–16) [21]. Понижение температуры до  $-50^\circ\text{C}$  приводило к амиду (*S*)-**28** с большим *ee*, однако реакция протекала медленнее (4 дня).

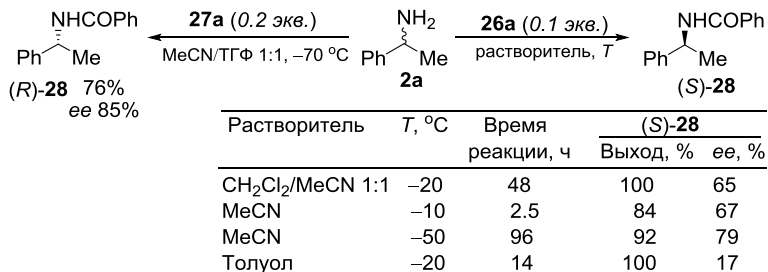


Схема 3.2–16

В отличие от реагента **26а**, его трициклический кислородсодержащий аналог **27а** (схема 3.2–15), полученный из (1*S*,2*R*)-1-амино-2-инданола, быстрее реагировал с (*R*)-1-фенилэтиламинам и давал амид (*R*)-**28** с *ee* 85% ( $\text{MeCN}/\text{TГФ}$  1:1,  $-70^\circ\text{C}$ ) (схема 3.2–16) [22].

Изучение влияния структуры аминов и ацилирующих агентов на стереоселективность показало, что реагенты **26а** и **27а** эффективны в КР рацемических аминов с арильными (1-нафтил, фенил, 4-метоксифенил) группами. Ацилирование рацемического 1-циклогексил-этиламина соединениями **26а** и **27а** проходило с гораздо более низкой энантиоселективностью (*ee* 5 и 4% соответственно) [21, 22]. Сравнение ацилирующих агентов **26а-g**, обладающих различными ацильными группами (схема 3.2–15), также свидетельствовало о влиянии ароматических взаимодействий между  $\pi$ -системами амина и разделяющего агента на процесс энантиомерной дискриминации [21]. В случае арильных производных **26а-d** наблюдалась большая стереоселективность по сравнению с производным циклогексанкарбоновой кислоты **26g** [21].

Миосковски с соавт. предложили хиральный сульфонамид (1*S*,2*S*)-**29**, полученный в две стадии из *транс*-1,2-диаминоциклогексана, в качестве ацилирующего агента для КР рацемических арилалкиламинов и метилового эфира фенилаланина (схема 3.2–17) [23, 24]. Подробное изучение условий ацилирования (растворитель, температура, продолжительность реакции, соотношение реагентов) рацемических аминов показало, что скорость и энантиоселективность процесса существенно зависят от выбранного растворителя. Так, ацетилирование в полярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА, ГМФТА, DMPU) с высокой селективностью приводило к (*S*)-амидам. В менее полярных растворителях (толуол, этилацетат, дихлорметан, ТГФ) ацилированию преимущественно подвергались (*R*)-энантиомеры аминов [23].

Подобрав оптимальные условия ацилирования (DMPU,  $-20^\circ\text{C}$ , мольное соотношение амин–(1*S*,2*S*)-**29** 3:1), авторы осуществили КР ряда рацемических аминов: во всех случаях реакция протекала со значительной стереоселективностью (схема 3.2–17).

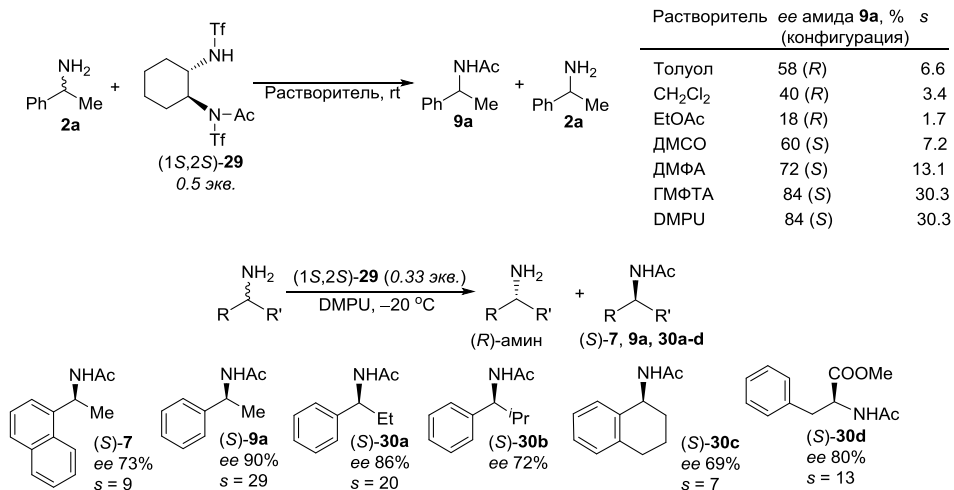


Схема 3.2–17

Было установлено, что стереохимические результаты ацилирования рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) соединением (1*S*,2*S*)-**29** существенным образом зависят от присутствия и концентрации солевых добавок (схема 3.2–18) [25]. Так, ацилирование амина **2a** реагентом (1*S*,2*S*)-**29** в ТГФ при комнатной температуре в присутствии солей (1 М растворы LiBr, LiClO<sub>4</sub>, пиридиниевых, фосфониевых и аммониевых солей в ТГФ) приводило к преимущественному образованию (*S*)-амида **9a**. Наибольшая энантиоселективность (*s* 58 при конверсии 50%, *ee* (*S*)-**9a** 90%) наблюдалась в присутствии 25 экв. *n*-Oct<sub>3</sub>NMeCl. Понижение температуры реакции приводило к амиду (*S*)-**9a** с *ee* 94% (*s* 115, конверсия 50%). При проведении КР в растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью (диоксан, дихлорметан, толуол) величины фактора селективности и энантиомерного избытка образующегося ацетамида были несколько ниже. Уменьшение концентрации *n*-Oct<sub>3</sub>NMeCl сопровождалось увеличением скорости ацилирования (*R*)-энантиомера амина **2a** вплоть до выравнивания скоростей реакции (*ee* 0%) при использовании 0.025 экв. соли по отношению к (1*S*,2*S*)-**29** и обращения энантиоселективности в присутствии 0.0025 экв. соли (*ee* (*R*)-**9a** 26%) [25].

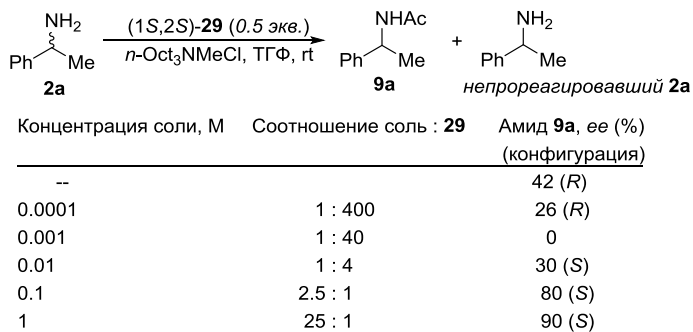


Схема 3.2–18

Миосковски с соавт. показали возможность КР рацемических аминов в ходе ацилирования в среде ионных жидкостей [24]. Ацилирование рацемических аминов 0.5 экв. (1*S*,2*S*)-**29** в среде [*n*-Oct<sub>3</sub>NMe]<sup>+</sup>[Cl<sup>-</sup>] (Aliquat® 336) при 30 °C приводило к преимущественному образованию (*S*)-амидов **7**, **9a**, **30a,c,d** (*ee* до 84 %, *s* до 30 в случае КР 1-фенилэтиламина) (схема 3.2–19). Таким образом, селективность, наблюдаемая в среде Aliquat® 336, была близка к селективности в обычных полярных апротонных растворителях (ДМФА или DMPU).

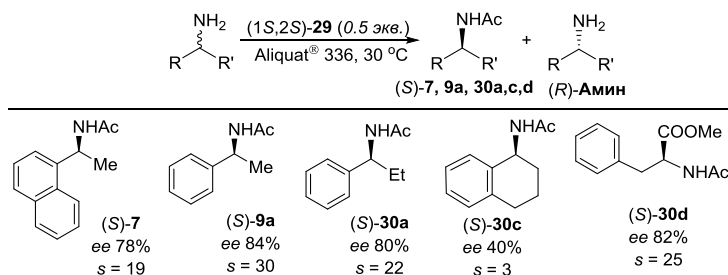


Схема 3.2–19

Миосковски с соавт. предположили, что в случае использования растворителей основной природы (ДМФА, ДМСО, DMPU, ионные жидкости) в КР 1-фенилэтиламина (**2a**) энантиоселективной является стадия образования гемиаминаля **VIb** с (*R*)-конфигурацией хирального центра в остатке 1-фенилэтиламина (кинетический контроль) с последующим образованием (*R*)-ацетида **9a** (схема 3.2–20). В среде растворителей с меньшей основностью (толуол, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) сульфонамидная NH-группа в структуре соединения **29** катализирует нестереоселективное и обратимое образование гемиаминаля **VIa** в виде смеси четырех диастереомеров, гидролиз которых приводит преимущественно к (*S*)-амиду **9a** (термодинамический контроль) [24].

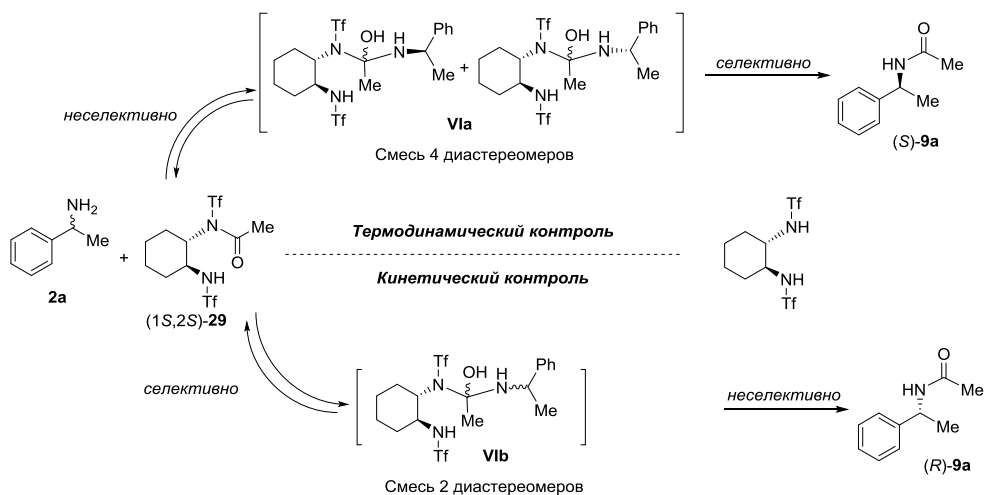
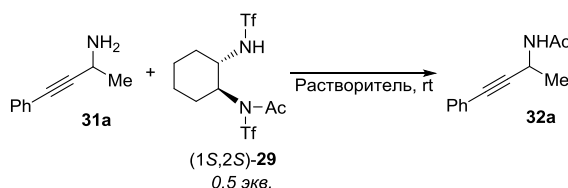


Схема 3.2–20

В работе [26] опубликованы результаты расчетов относительных энтальпий диастереомерных интермедиатов **VI** в газовой фазе и в среде растворителей. Квантово-химические расчеты методом Хартри–Фока в базисе 6–31G(d) свидетельствовали о том, что в неполярных растворителях предпочтительно образование интермедиата **IVb** с участием (*R*)-энантиомера амина **2a**, в то время как с увеличением полярности среды энергетически более выгодным становится взаимодействие реагента (1*S*,2*S*)-**29** с амином (*S*)-**2a**.

В 2012 г. Арсениадис с соавт. применили подход, основанный на КР в результате ацилирования реагентом (1*S*,2*S*)-**29**, к рацемическим пропаргиламинам **31a–r** (схема 3.2–21) [27]. Установлено, что, как и в случае ацилирования бензиламинов, продукт ацилирования рацемического амина **31a** – ацетамид **32a**, обогащен (*S*)-энантиомером в более полярных растворителях (NMP, DMPU), тогда как в менее полярных растворителях ацилированию преимущественно подвергался (*R*)-энантиомер амина. Интересной особенностью процесса оказалось то, что добавление к реакционной массе Aliquat® 336 (0.7 М) приводило во всех растворителях к (*S*)-амиду **32a** с высокой селективностью (*ee* до 85 % в ТГФ/Aliquat® 336 при комнатной температуре). Понижение температуры реакции до –20 °С позволило увеличить *ee* (*S*)-**32a** до 91 % (*s* 67).



Растворитель	<i>ee</i> амида <b>32a</b> , %	
	без Aliquat® 336	с Aliquat® 336
ТГФ	46 ( <i>R</i> )	85 ( <i>S</i> )
Циклогексан	51 ( <i>R</i> )	80 ( <i>S</i> )
Толуол	46 ( <i>R</i> )	81 ( <i>S</i> )
Диоксан	36 ( <i>R</i> )	73 ( <i>S</i> )
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	32 ( <i>R</i> )	77 ( <i>S</i> )
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38 ( <i>R</i> )	80 ( <i>S</i> )
CHCl <sub>3</sub>	37 ( <i>R</i> )	61 ( <i>S</i> )
NMP	74 ( <i>S</i> )	76 ( <i>S</i> )
DMPU	76 ( <i>S</i> )	78 ( <i>S</i> )

Схема 3.2–21

Ацилирование других пропаргиламинов в этих условиях также протекало с высокой селективностью (*s* до 193 в случае амина **31h**) (схема 3.2–22). Наличие и строение заместителей в ароматической системе амина оказывало незначительное влияние на стереохимический результат КР. Однако ацилирование амина **31f** с фенильным и пропилильным заместителями при хиральном центре было неселективным. Для отнесения конфигурации амида **32q**, полученного в результате КР, на его основе был синтезирован *N*-ацетил-(*S*)-кониин [27]. Образование алкалоида (*S*)-конфигурации, исходя из амида **32q**, позволило сделать вывод о том, что ацетилирование реагентом (1*S*,2*S*)-**29** приводит к преимущественному образованию (*S*)-амидов **32**, как и в случае КР бензиламинов.

Ацилирование рацемических аллиламинов **33a–s** реагентом (1*S*,2*S*)-**29** протекало с высокой энантиоселективностью (схема 3.2–23) [28]. Подобно КР аминов других классов, стереохимические результаты КР аллиламинов зависели от использованного растворителя и солевых добавок. Проведение модельной реакции

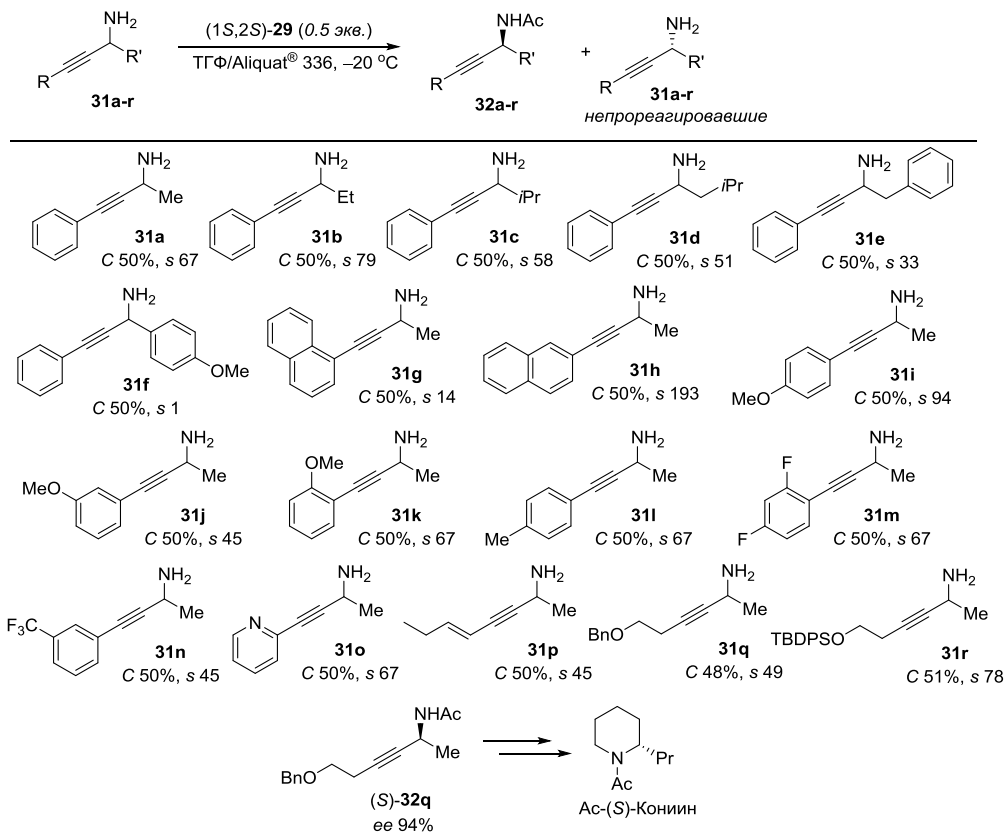
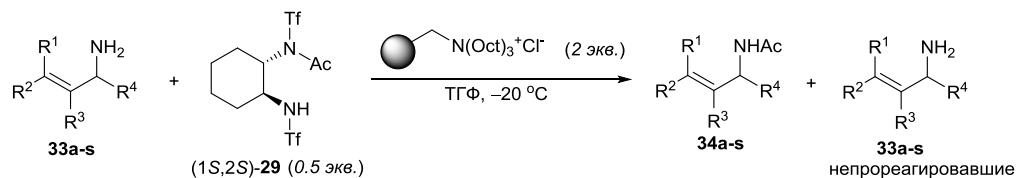


Схема 3.2–22

ацилирования рацемического 3-фенилбут-3-ен-2-амин (**33a**) позволило найти условия получения ацетамида (*S*)-**34a** с наибольшим *ee*; максимальная стереоселективность наблюдалась при ацилировании реагентом (1*S*,2*S*)-**29** в ТГФ при  $-20^\circ\text{C}$  в присутствии 2 экв. четвертичной аммонийной соли, нанесенной на полимерную подложку.

На примере КР аминов **33b-e** было продемонстрировано, что селективность находится в прямой зависимости от объема заместителя в положении 2 аллиламина. Исследование энантиоселективного ацилирования рацемических аминов **33f-s** позволило установить, что КР наиболее эффективно в случаях, когда при двойной связи аллиламина находятся объемные заместители (арил,  $\text{SiMe}_3$ ) в  $\alpha$ -положении по отношению к аминогруппе. В случае аллиламинов с  $\beta$ -заместителями при двойной связи селективность реакции была ниже. Ацилирование амина **33p**, обладающего двумя заместителями с  $sp^2$ -гибридными атомами углерода при хиральном центре, протекало с низкой селективностью [28].

В целом энантиоселективность ацилирования реагентом Миосковски [(1*S*,2*S*)-**29**] снижается в ряду бензиламины > пропаргиламины >  $\alpha$ -замещенные аллиламины >  $\beta$ -замещенные аллиламины, что согласуется



Ацетамид	ee, %	Конверсия, %	s
	83	50	28
	60	48	6.8
	71	43	10
	83	48	25
	84	49	28
	65	44	7.7
	42	50	4
	52	50	5
	84	50	30
	75	46	14

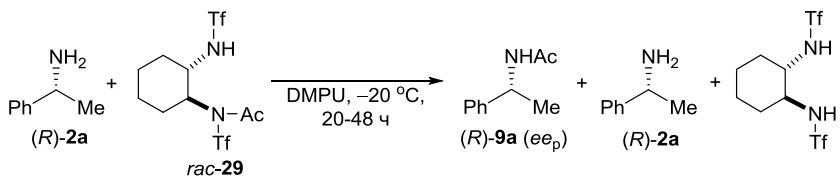
Ацетамид	ee, %	Конверсия, %	s
	63	49	8
	84	42	21
	85	49	31
	84	49	28
	62	50	8
	25	50	2
	64	50	8.6
	88	45	34
	81	46	20

Схема 3.2–23

с увеличением реакционной способности аминов в реакции с ацилирующими агентами. Аналогичные тенденции наблюдаются также в КР с использованием комбинированного катализатора Зайделя на основе тиомочевины (см. разд. 3.1, схемы 3.1–21 и 3.1–22).

В 2007 г. Сатьянараяна и Каган на примере ацилирования 1-фенилэтиламина (**2a**) рацемическим реагентом Миосковски *rac*-**29** продемонстрировали возможность увеличения оптической чистоты скалемических образцов амина в результате КР под действием рацемического ацилирующего агента (схема 3.2–24) [2].





Исходный (R)-2a ee, %	Ацилирующий агент rac-29, мол. экв.	Конверсия 2a, %	Непрореаг. (R)-2a ee, %	ee <sub>p</sub> , %
85.8	0.23	23.0	98.0	46.3
67.0	0.53	53.0	95.5	37.0
67.0	0.64	64.0	98.0	54.0
67.0	0.83	83.0	> 99.5	60.8
4.2	0.90	90.0	22.6	1.8

Схема 3.2–24

Такой подход представляет собой экспериментальную иллюстрацию идеи, предложенной Уги с соавт. в 1977 г. [29] и заключающейся в том, что при достаточно высоком факторе селективности и соответствующем молярном соотношении реагентов рацемический разделяющий агент можно использовать для повышения энантиомерного избытка скалемического субстрата. При действии на амин (R)-2a (ee 85.8 %) рацемическим реагентом 29 (0.23 экв.) в DMPU при -20 °C непрореагировавший (R)-2a (ee 98.0 %) был выделен с выходом 80 %, считая на исходный амин. А в случае, когда ee исходного (R)-амина 2a составлял 67.0 %, реакция с rac-29 (0.83 экв.) приводила к непрореагировавшему амину с ee >99.5 % (конверсия субстрата 83 %). На результат энантиомерного обогащения (выход и ee) влияет как соотношение скалемический амин–рацемический ацилирующий агент, так и стереоселективность реакции (в использованном примере  $s = 30$ ).

В качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемического амина 2a были предложены N-метилированный (35a) и N-бензилированный (35b) аналоги реагента 29 (схема 3.2–25) [30]. Ацилированию реагентами (1*S*,2*S*)-35a и (1*S*,2*S*)-35b преимущественно подвергался (R)-энантиомер амина 2a. В отличие от реагента (1*S*,2*S*)-29, при ацилировании реагентами (1*S*,2*S*)-35a,b в различных растворителях не происходило обращения энантиоселективности; ацилирование было более селективным в неполярных растворителях (ee (R)-9a 70 % при использовании реагента (1*S*,2*S*)-35a в бензоле). Иммобилизация ацилирующего агента на смоле Меррифилда [реагент (1*S*,2*S*)-35c] позволила возвращать его в процесс и использовать повторно (до 4 раз без потери стереоселективности). При ацилировании рацемата 2a реагентом (1*S*,2*S*)-35c (0.2 экв.) в бензоле при комнатной температуре селективность была наибольшей (ee (R)-9a 82 %,  $s$  12.3). В этом случае ee амида (R)-9a (82 %) был даже выше, чем при использовании растворимого реагента (1*S*,2*S*)-35b [30].

Была исследована десимметризация centrosymmetricных 2,5-дизамещенных пиперазинов в результате энантиоселективного ацилирования в присутствии хиральных катализаторов ацильного переноса или хиральных реагентов [31].

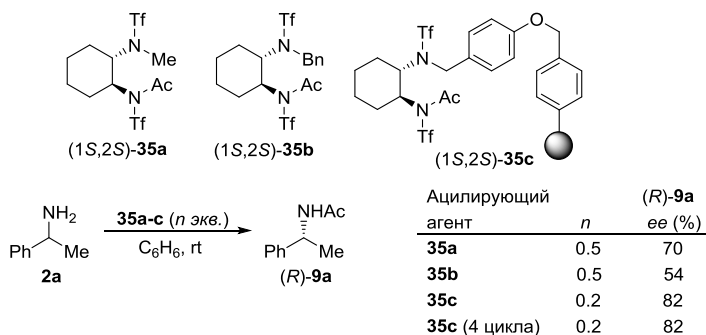


Схема 3.2–25

Десимметризация *транс*-2,5-диметилпиперазина (**36**) при метоксикарбонилировании *O*-ацелированным оксазолоном **37** в присутствии каталитических количеств (5–20 мол. %) хиральных аналогов DMAP (**(R)-38**, **(S)-39** или **(R)-40** с последующей дериватизацией 2-нафтоилхлоридом (**41**) приводила к ацелированному пиперазину **42** с низкими выходами и *ee* до 70 % (схема 3.2–26).

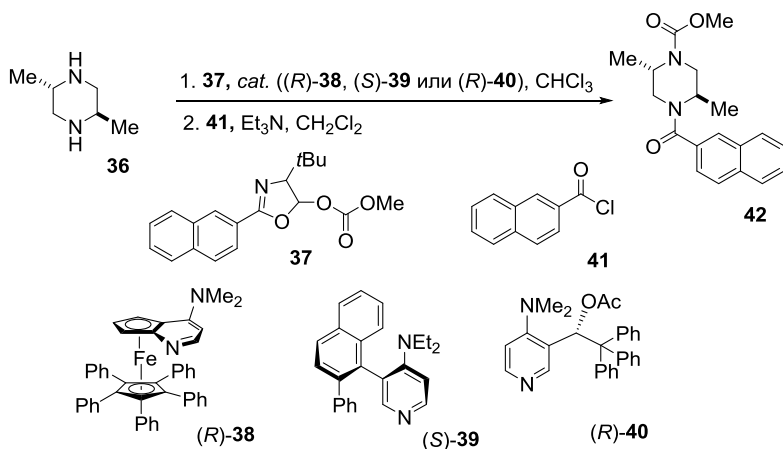


Схема 3.2–26

Следует отметить, что в работе [31] хиральные катализаторы **(R)-38** [32–35], **(S)-39** [36–38] и **(R)-40** [39, 40], предложенные ранее для КР рацемических спиртов и асимметрических перегруппировок, были впервые использованы для энантиоселективного ацилирования аминов. Однако использование хиральных ацилирующих агентов позволило добиться лучших стереохимических результатов десимметризации. Авторы изучили десимметризацию пиперазинов **36** и **43** с помощью реагента **(1S,2S)-29** и его *N*-формилированного аналога **(1S,2S)-44** (схема 3.2–27) [31].

Выход и энантиоселективность процесса существенно зависели от растворителя и заместителя в структуре пиперазина. Так, реакция пиперазина **43** с 0.5 экв. реагента **(1S,2S)-44** в ДМФА при комнатной температуре

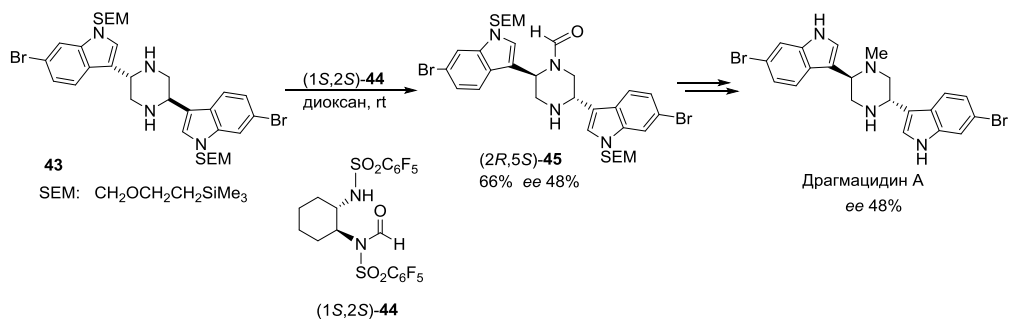


Схема 3.2–27

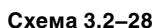
приводила к энантимерно обогащенному продукту (*ee* 84%) с выходом 48%. Ацилирование *транс*-пиперазина **43** соединением (1*S*,2*S*)-**44** в диоксане в течение 16 дней приводило к формилпиперазину (2*R*,5*S*)-**45** с *ee* 48% и выходом 66%, считая на ацилирующий агент. Несимметричный пиперазин (2*R*,5*S*)-**45** затем был использован в тотальном синтезе алкалоида драгмацидина А.

Реагент Миосковски (*R,R*)-**29** и его квазиэнантиомерный (дейтерированный) аналог (*S,S*)-**29-*d*<sub>3</sub>** были использованы для определения абсолютной конфигурации хиральных аминов (схема 3.2–28) [41]. Было показано, что обработка энантимерно чистых аминов эквимольной смесью реагентов (*R,R*)-**29** и (*S,S*)-**29-*d*<sub>3</sub>** приводит к смеси квазиэнантиомерных протио- и дейтероацетамидов, соотношение которых может легко быть определено, исходя из интенсивности сигналов в масс-спектрах.

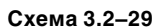
Исследование соотношения пиков  $\text{M}^+$ –( $\text{M}+3$ )<sup>+</sup> продуктов ацилирования ряда первичных аминов и аминокислот позволило сформулировать правило, в соответствии с которым (*S*)-амин (старший заместитель **L слева**, аминогруппа направлена к наблюдателю) преимущественно реагирует с ацилирующим агентом (*R,R*)-конфигурации, приводя к (*S*)-амиду [ $\text{M}^+$ ]. В то же время (*R*)-амин (старший заместитель **L слева**, аминогруппа направлена от наблюдателя) предпочтительно реагирует с (*S,S*)-реагентом **29-*d*<sub>3</sub>**, и в амиде преобладает (*R*)-энантиомер [ $\text{M}+3$ ]<sup>+</sup>. Расположение свободной гидроксильной группы в «младшем» *S* заместителе в случае аминокислот авторы аргументировали образованием водородной связи между гидроксильной группой и трифторметансульфамидной группой ацилирующего агента в переходном состоянии.

Несмотря на невысокую селективность (*s* 1.12–6.6), различия в интенсивности пиков квазиэнантиомерных амидов в масс-спектрах делали возможным отнесение конфигурации аминов **2a,b**, **4b,d,f**, **46**, **47a-f** и **48a-f**. При этом анализ мог быть проведен на микро- и наномольных количествах амина (до 50 нмоль). Этот метод пригоден для определения абсолютной конфигурации аминов в смеси без предварительного разделения. Ранее аналогичный подход, но с использованием катализаторов Бирмана вместо реагента Миосковски, был использован для отнесения конфигурации хиральных спиртов [42].

В работе [43] исследована возможность использования хиральных 3-ацил-4-алкилтаиазолидин-2-тионов **49a,b** (схема 3.2–29) в качестве ацилирующих



агентов для КР рацемических аминов **2a**, **50a** и аминокислот **51a,b**. Синтез ацилирующих агентов (*R*)-**49a** и (*S*)-**49b** был осуществлен, исходя из оптически чистых (*R*)-2-амино-1-бутанола и (*S*)-лейцинола соответственно (схема 3.2–29).



Реакция бензоил-4-алкилтиазолидин-2-тионов как (*R*)-конфигурации (**49a**), так и (*S*)-конфигурации (**49b**) с аминами приводила к (+)-бензамидам (*ee* 48–68% по данным поляриметрии) с выходом 78–94% после перекристаллизации (схема 3.2–30) [43].

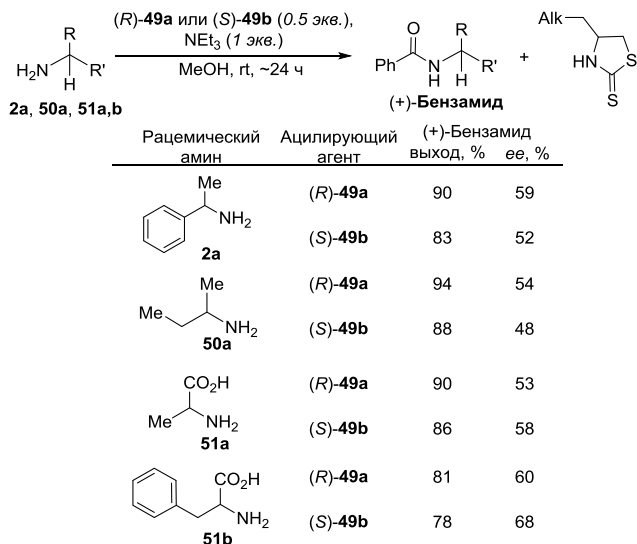


Схема 3.2–30

(S)-2-(Ацетоксиэтил)-1-бензоилбензимидазол **52** был использован в КР алиловых эфиров рацемических  $\alpha$ -аминокислот **4a,c**, **18a-c** [44] и аминов **2a**, **50a-c** [45] (схема 3.2–31). Бензоилирование в ТГФ при  $-10^\circ\text{C}$  (мольное соотношение амин–ацилирующий агент 2 : 1) приводило к (S)-бензамидам высокой оптической чистоты при конверсии близкой к 50%. Для расчета фактора селективности авторы определили оптическую чистоту образующихся амидов и непрореагировавших аминов методом ВЭЖХ на ХНФ после дериватизации бензоилхлоридом. Среди  $\alpha$ -аминоэфиров наиболее энантиоселективным было ацилирование метилового эфира 2-фенилглицина (**4a**) и этилового эфира фенилаланина (**18c**) ( $s > 73$ ) [44]. В случае рацемических первичных аминов величина  $s$  составляла 56.5 для 1-фенилэтиламина (**2a**) и 25–28 для алкиламинов **50a-c** [45].

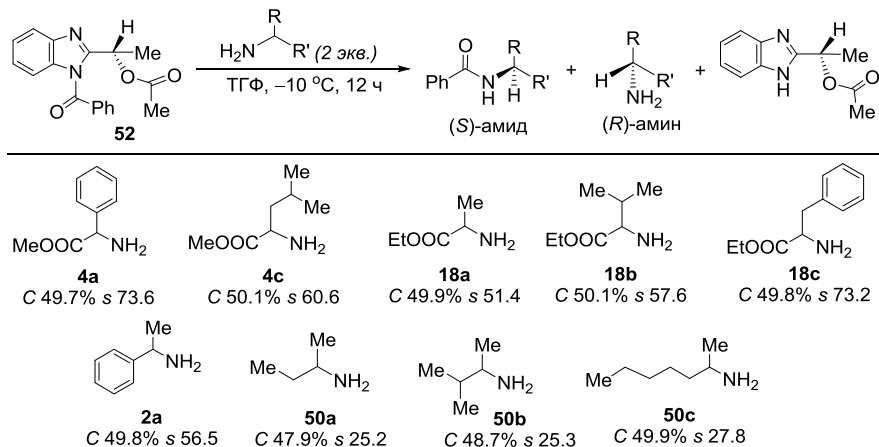


Схема 3.2–31

В работе [46] описан синтез ацилирующих агентов **53a–f** на основе бензимидазола, хиральными предшественниками для получения которых служили природные (*S*)-аминокислоты аланин и пролин (схема 3.2–32).

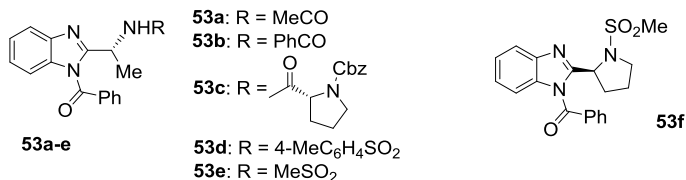


Схема 3.2–32

На примере КР рацемического метилового эфира фенилаланина (**4b**) было установлено, что бензоилирование (ТГФ при 0 °С в присутствии ZnCl<sub>2</sub> и TEA) под действием реагентов **53d** и **53e** с сульфамидными заместителями при хиральном центре протекает с хорошими выходами и энантиоселективностью (схема 3.2–33). В случае *N*-ацетил производного **53a** селективность была умеренной. Реагенты **53b,c,f** с объемными заместителями при хиральном центре отличались низкой реакционной способностью. Авторы предположили, что ключевым фактором, определяющим энантиоселективное ацилирование, является водородная связь между молекулами ацилирующего агента и аминокэфира. Так, NH-группа сульфамидного фрагмента наиболее селективных реагентов **53d** и **53e** является хорошим донором водородной связи, а в случае *N*-ацильных производных **53a–c** и пирролидин-2-ил производного **53f** возможности для образования водородной связи отсутствуют.

КР рацемических аминокэфиров **4b–d,h** при ацилировании реагентом **53e** протекало с высокой стероселективностью (схема 3.2–33). Ацилирование метиловых эфиров аланина (**4d**) и серина (**4h**) приводило к соответствующим бензамидам с высокими выходами и *ee*. В случае производных пролина (**4g**) и валина (**4e**) объемные заместители препятствовали протеканию реакции [46].

Катрицкий с соавт. предложили в качестве энантиоселективных ацилирующих агентов активированные амиды **54a–d**, полученные из (*S,S*)-4-амино-3,5-бис(1-гидроксиэтил)-1,2,4-триазола [47], который, в свою очередь, является продуктом взаимодействия *L*-молочной кислоты с гидразином. Ацилирование рацемического метилового эфира 2-фенилглицина (**4a**) реагентами **54a–d** в ТГФ приводило к энантиомерно обогащенным амидам **55a–c** (*ee* 11.4–67.6% по данным поляриметрии) (схема 3.2–34). Ацилирование производными **54b** и **54d**, содержащими небольшие по объему заместители при хиральных центрах, приводило к преимущественному образованию амидов (*R*)-**55b,c**. Ацилирование реагентами **54a** и **54c** с двумя ацилокси-заместителями приводило к амидам **55a,c**, обогащенным (*S*)-энантиомерами. В случае бензокси- и ацетокси-замещенных реагентов **54a** и **54b** ацилирование при 25 °С приводило к амидам **55a,b** с большей энантиоселективностью, чем при –70 °С. В то же время ацилирование три-(4-нитробензокси)производным **54c** было более селективным при низкой температуре [47].

Боде с соавт., предложив использовать хиральную гидроксамовую кислоту **56** в качестве сокатализатора для КР рацемических вторичных аминов [48]

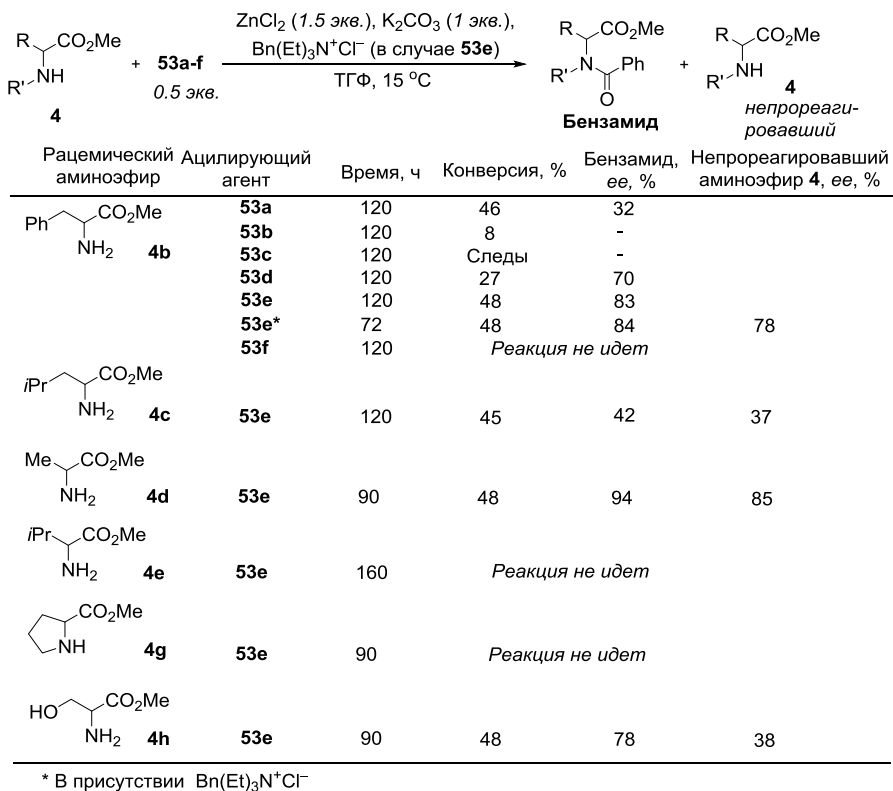
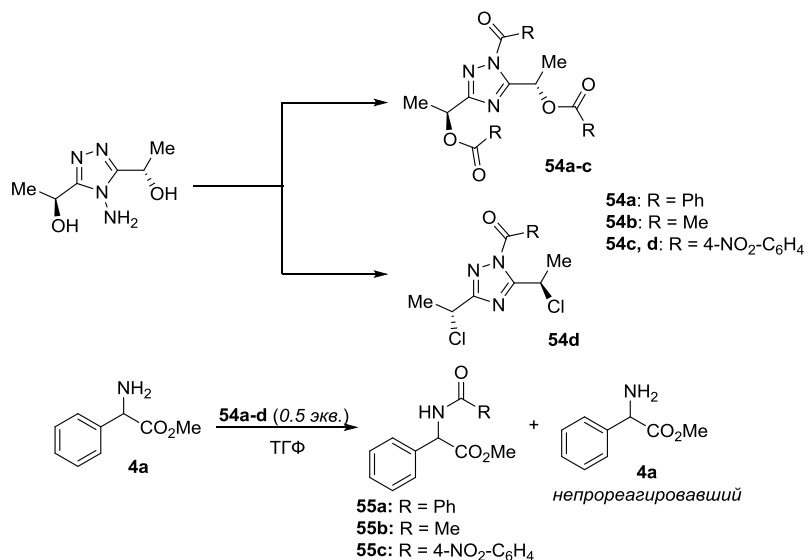


Схема 3.2–33

(см. разд. 3.1, схема 3.1–29), исследовали возможность использования ее *O*-ацильных производных **57a–c** в качестве самостоятельных хиральных ацилирующих агентов («стехиометрических» реагентов) (схема 3.2–35).

3-Мезитилпропионил-производное **57a** по существу является ключевым интермедиатом в процессе КР под действием комбинации **56**, ахирального карбена и  $\alpha'$ -гидроксиенона (см. разд. 3.1, схема 3.1–29). КР рацемического 2-метилпиперидина (**14**) под действием 0.5 экв. реагента **57a** в дихлорметане при 23 °С протекало с той же стереоселективностью, что и в случае каталитического подхода (*s* 18). При использовании реагентов **57b** ( $\text{R} = n\text{Bu}$ ) и **57c** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) для КР рацемического амина **14** фактор селективности *s* составил 14 и 2 соответственно. На основании этих результатов авторы сделали вывод о том, что для достижения высокой стереоселективности ацильный фрагмент не обязательно должен содержать мезитильный фрагмент. Они также предположили, что «тонкая настройка (*fine tuning*) ацильной группы может улучшить селективность или синтетическую эффективность» [48].

В 2014 г. были опубликованы результаты квантово-химических расчетов модельной реакции ацилирования пиперидина реагентом **57c** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) и его гомологом **57d** ( $\text{R} = \text{Et}$ ), из которых следовало, что ацилирование аминов



Ацилирующий агент	T, °C	Время, ч	Амид 55		
			конфигурация	выход, %	ее, %
54a	+25	1	(S)-55a	78	67.6
54a	-70	6	(S)-55a	56	51.5
54b	+25	1	(R)-55b	72	23.6
54b	-70	6	(R)-55b	48	6.8
54c	+25	1	(S)-55c	73	11.4
54c	-70 - 15	48	(S)-55c	37	55.3
54d	-70 - 15	5	(R)-55c	87	11.4

Схема 3.2–34

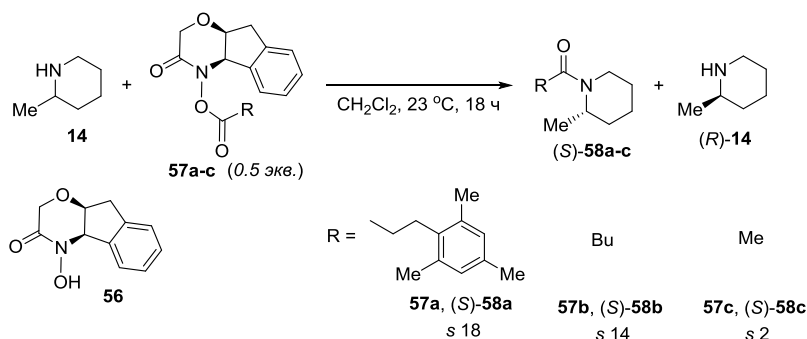


Схема 3.2–35

сложными эфирами типа **57** происходит по согласованному механизму через образование семичленного переходного состояния **TS<sub>7</sub>** (схема 3.2–36), а не через стадию образования тетраэдрического интермедиата [49]. Расчет методом DFT в программе MacroModel показал, что тетраэдрический интермедиат, образование которого до настоящего времени считалось обязательной стадией в процессе ацилирования аминов [50–52], располагается на энергетической



кривой реакции выше, чем переходное состояние  $TS_7$ , отвечающее согласованному механизму.

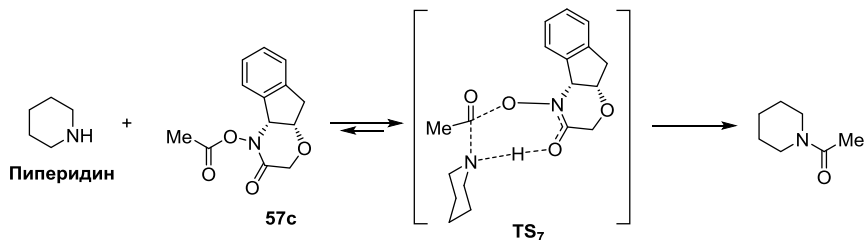


Схема 3.2–36

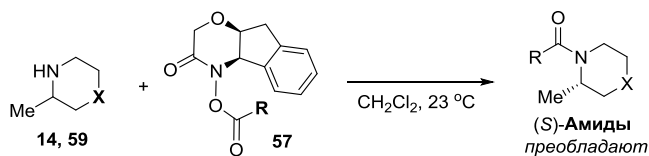
Ключевым фактором в стабилизации семичленного циклического переходного состояния  $TS_7$  в одностадийном процессе ацилирования является водородная связь между NH-группой пиперидина и карбонильным атомом кислорода в остатке гидроксамовой кислоты.

Следует отметить, что важным результатом работы группы Боде явилось установление общности синхронного механизма ацилирования аминов активированными эфирами (производными HOBT, HOAt, гидроксисукцинимиды) [49], что может служить отправной точкой для исследования механизма ацилирования с использованием других реагентов и катализаторов.

В работе [49] также проведено исследование 128 возможных переходных состояний в реакции ацилирования 2-метилпиперидина (**14**) пропионилгидроксамовой кислотой **57d** ( $R = Et$ ) (схема 3.2–37). Больцмановское распределение переходных состояний, предсказанное программой MacroModel, свидетельствовало о наибольшем вкладе (89.8%) переходного состояния (*S*)-**14–57d**, в соответствии с которым ацилированию подвергается амин (*S*)-конфигурации. При этом для заместителя в положении 2 пиперидина с энергетической точки зрения предпочтительна аксиальная ориентация. Данные о стереоселективности взаимодействия 2-метилпиперидина (**14**) и 3-метилморфолина (**59**) с реагентами **57b–e**, полученные с помощью квантово-химических расчетов, находились в хорошем соответствии с наблюдаемыми в экспериментах значениями фактора *s* (схема 3.2–37) [48, 49].

Боде с соавт. был предложен иммобилизованный хиральный ацилирующий агент на основе гидроксамовой кислоты для КР вторичных гетероциклических аминов [53]. Полученная в 5 стадий, исходя из (*R,S*)-1-аминоиндан-1-ола, хиральная гидроксамовая кислота **60** (схема 3.2–38), ковалентно связанная с полистирольной смолой, может служить универсальным переносчиком ацильных групп различного строения.

На примере 3-фенилпропионил производного **61a** (0.6–0.7 экв.) была продемонстрирована возможность стереоселективного ацилирования хиральных гетероциклических аминов: производных пиперидина **62a–c** (*s* 15–17), пиперазина **63a,b** (*s*  $\geq 13$ ), морфолина **64** (*s* 20), тетрагидроизохинолина **65a,b** (*s* 23 для **65a**) и 1,4-дiazепан-5-она **66** (*s* 19) (схема 3.2–39).



Рацемический амин	Ацилирующий агент	Фактор селективности <i>s</i> (конфигурация преобладающего амида)	
		Эксперимент	Расчет
14: X = CH <sub>2</sub>	57d: R = Et		12.79 (S)
14: X = CH <sub>2</sub>	57b: R = Bu	14 (S)	
14: X = CH <sub>2</sub>	57c: R = Me	2 (S)	2.63 (S)
59: X = O	57d: R = Et		10.6 (S)
59: X = O	57e: R = CH <sub>2</sub> Ph	11 (S)	

Схема 3.2–37

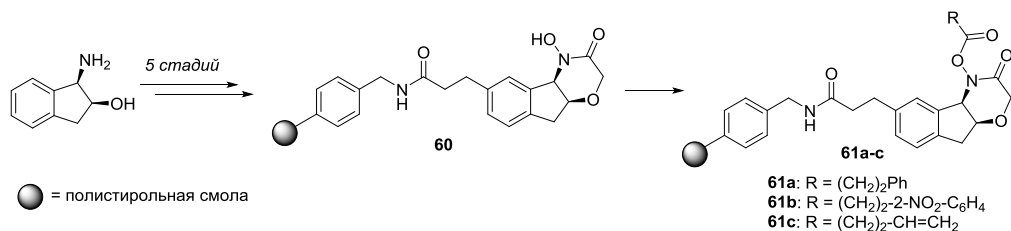


Схема 3.2–38

Кроме того, было показано, что на основе кислоты **60** могут быть получены ацилирующие агенты **61b** и **61c** (схема 3.2–38) [53]. Их использование в КР рацемических аминов **62c**, **64**, **65a** приводило к энантиомерно обогащенным (*S*)-амидам с высокой селективностью (фактор селективности *s* 17–25) (схема 3.2–40).

Для получения энантиомерно чистого аминспирта мефлохина–препарата, который применяется в настоящее время в виде рацемата для лечения и профилактики малярии, использован подход, основанный на энантиоселективном ацилировании под действием хирального реагента на полимерной основе [54]. Хиральный разделяющий агент **68** был получен исходя из бром-производного гидроксамовой кислоты **67** (схема 3.2–41). Этот реагент отличается высокой стереоселективностью и удобством использования.

Ацилирование рацемического мефлохина (соединение (±)-эритро-**69**) под действием реагента **68** (1.5 экв.) в ТГФ при 45 °С приводило к непрореагировавшему амину (+)-эритро-**69** с выходом 29–37% и *er* >99:1 (*s* 20–26 при конверсии 59–64%) (схема 3.2–42). Реагент **68** может быть полностью регенерирован и использован повторно до 7 циклов без потери активности и селективности. Авторы отмечали, что из 150 г рацемического эритро-мефлохина получается более 50 г энантиомерно чистого (+)-эритро-**69** при использовании одной партии полимерного агента **68** [54].

Под действием полимерного реагента **68** проведено КР широкого круга рацемических вторичных гетероциклических аминов **62a** и **70a-m**. Селективность

<b>62a-c, 63a,b, 64, 65a,b, 66</b>		Непрореагировавший амин	Амид				
Рацемический амин	s	Конверсия, %	Непрореаг. амин, %	Продукт реакции, %	выход, %		
<b>62a</b>	15	62	98:2	19	80:20	56	
<b>62b</b>	17	54	93:7	21	86:14	51	
<b>62c</b>	17	58	96:4	32	84:16	48	
<b>63a</b>	>14	66	>99:1	23	75:25	52	
<b>63b</b>	13	60	96:4	34	81:19	52	
<b>64</b>	20	53	93:7	21	88:12	49	
<b>65a</b>	23	59	99:1	37	84:16	58	
<b>65b</b>	-	-	90:10	33	-	64	
<b>66</b>	19	20	62:38	76	94:6	19	

Схема 3.2–39

ацилирования была высокой: в некоторых случаях соотношение энантиомеров в непрореагировавшем амине достигало 99 : 1 и выше (схема 3.2–43) [54].

В 2015 г. Бодэ с соавт. изучили энантиоселективное ацилирование рацемических дизамещенных пиперидинов под действием хирального ацилирующего агента **71** (схема 3.2–44), полученного на основе гидроксамовой кислоты **67** [55].

В качестве субстратов КР (ТГФ, 23 °С) были изучены рацемические 2,3-, 2,4- и 2,5-дизамещенные пиперидины **70b**, **72–74a-c**, а также 2,4,4-тризамещенные пиперидины **75a-e** (схема 3.2–45). Селективность КР замещенных пиперидинов под действием реагента **71** практически не зависела от природы функциональных групп в структуре амина. Важным фактором, определяющим

Рацемический амин	Ацилирующий агент <b>61b,c</b> , R	s	Конверсия, %	Непрореаг. амин, %	Продукт реакции, %	Продукт реакции, %	Продукт реакции, %
		17	43	80:20	42	90:10	40
		25	47	87:13	50	92:8	43
		>23	62	>99:1	32	80:20	61
		18	26	65:35	57	93:7	21
		>23	62	>99:1	32	80:20	61

Схема 3.2–40

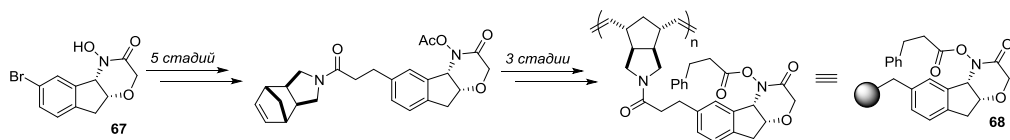


Схема 3.2–41

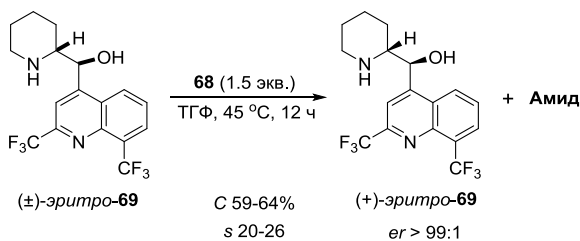


Схема 3.2–42

стереоселективность, являлась относительная конфигурация заместителей в молекуле пиперидина. Как и в случае ацилирования в присутствии комбинации

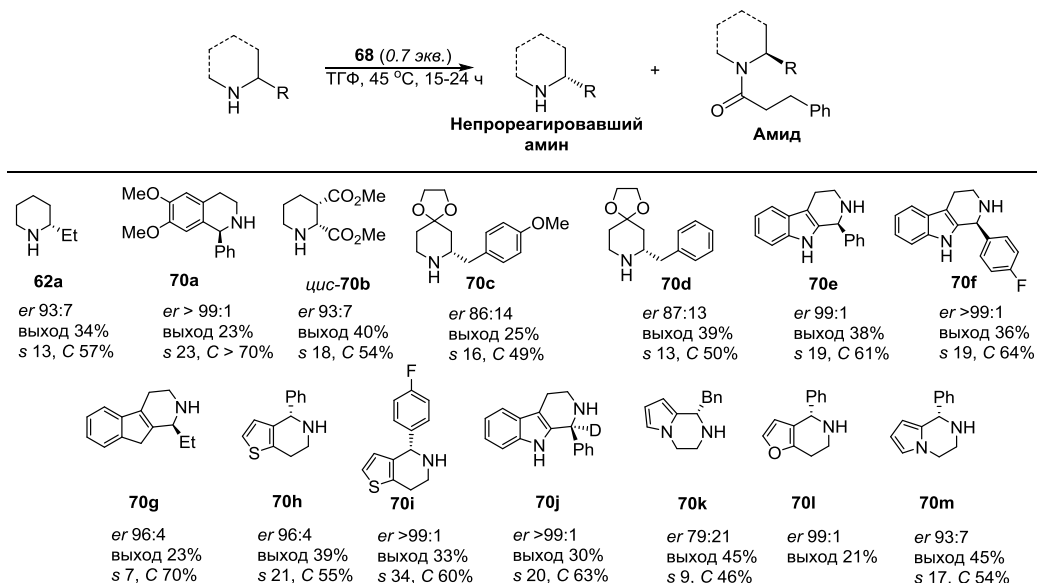


Схема 3.2–43

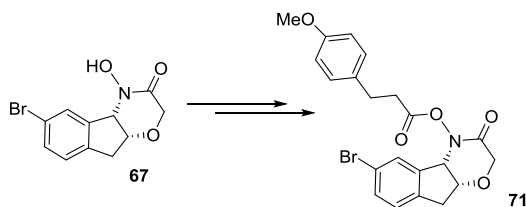
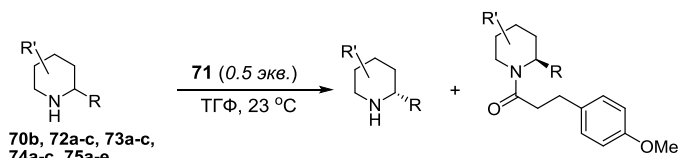
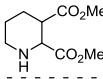
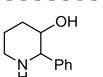
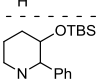
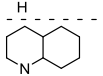
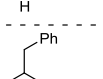
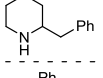
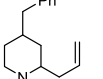
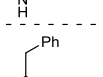
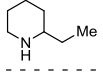
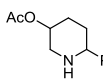
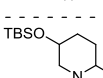
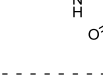
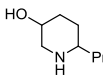
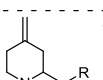
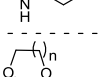
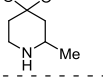
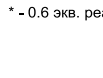




Схема 3.2–44

хиральной гидроксумовой кислоты (сокатализатор), карбена и гидроксидиона (см. разд. 3.1, схема 3.1–32), КР 2,3- и 2,5-дизамещенных пиперидинов **70b**, **72a-c** и **74a-c** реагентом **71** было более эффективным в случае *цис*-аминов. Наибольшие различия в величине фактора селективности *s* наблюдались в процессе КР рацемического *цис*- и *транс*-аминоспирта **74c** (*s* 52 и 4 соответственно). Кроме того, конверсия в реакции ацилирования *цис*-2,3- и *цис*-2,5-дизамещенных пиперидинов была существенно больше по сравнению с ацилированием соответствующих *транс*-аминов. Авторы объяснили наблюдаемую закономерность тем, что для данных пиперидинов энергетически выгодны конформации с аксиальным расположением заместителя в положении 2 (схема 3.2–37).

В случае 2,4-дизамещенных аминов **73a-c** ацилирование *транс*-изомеров протекало с большими конверсией и селективностью. КР пиперидинов **75a-c**, содержащих экзоциклическую метиленовую группу, реагентом **71** протекало с высокой конверсией и стереоселективностью. Конверсия пиперидинов **75d** и **75e** с циклической кетальной группировкой в положении 4 в реакции ацилирования реагентом **71** была достаточно высокой, а стереоселективность умеренной (*s* 8–9).



4a-c, 75a-e			Непрореаг. амин		Амид		
Субстрат	s	Конверсия, %	er	выход, %	er	выход, %	
	<i>цис</i> -70b	23	50	90:10	39	91:9	50
	<i>транс</i> -70b	4	26	59:41	40	75:25	21
	<i>цис</i> -72a	24	33	72:28	31	94:6	30
	<i>транс</i> -72a	1	14	51:49	32	56:44	5
	<i>цис</i> -72b	19	31	69:31	34	93:7	28
	<i>транс</i> -72b	2	46	56:44	39	57:43	7
	<i>цис</i> -72c	20	65	99:1	17	73:27	50
	<i>транс</i> -72c	20	36	24:76	25	7:93	30
	<i>цис</i> -73a	3	22	57:43	39	78:22	4
	<i>транс</i> -73a	10	65	97:3	15	75:25	43
	<i>цис</i> -73b	7	32	66:34	56	84:16	29
	<i>транс</i> -73b	29	52	94:6	46	91:9	45
	<i>цис</i> -73c	6	38	68:32	46	80:20	34
	<i>транс</i> -73c	15	62	98:2	19	80:20	40
	<i>цис</i> -74a	22	42	81:19	44	92:8	33
	<i>транс</i> -74a	20	40	78:22	47	92:8	33
	<i>цис</i> -74b	13	54	90:10	22	84:16	28
	<i>транс</i> -74b	9	29	65:35	45	87:13	19
	<i>цис</i> -74c	52	54	99:1	25	98:2	38
	<i>транс</i> -74c	4	53	74:26	29	91:9	51
	75a: R = Ph	27	51	92:8	45	91:9	43
	75b: R = винил	18	49	88:12	46	89:11	43
	75c: R = Me *	18	56	95:5	39	86:14	54
	75d: n = 1	8	48	79:21	25	81:19	44
	75e: n = 2 *	9	64	94:6	23	75:25	21

\* - 0.6 экв. реагента 71

Схема 3.2–45

### 3.2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате диастереоселективного *N*-ацилирования

В процессе КР рацемических аминов при ацилировании диастереоселективными реагентами происходит преимущественное образование диастереомерного амида из одного энантиомера амина. Привлекательность данного подхода обусловлена, в первую очередь, широкой доступностью хиральных кислот, таких как производные винной, камфорной, 2-арилпропионовых кислот, аминокислот, и простотой проведения процесса. Дополнительные преимущества КР под действием диастереоселективных агентов состоят в том, что повышение оптической чистоты амида может быть достигнуто обычными, нестереоспецифическими, методами, а контроль оптической чистоты продукта реакции может легко осуществляться методами ВЭЖХ или спектроскопии ЯМР.

Первые работы, посвященные диастереоселективному ацилированию аминов, стали появляться в конце 1960-х гг. Уги с соавт. изучили ацилирование различных рацемических аминов и эфиров аминокислот смешанными ангидридами, образующимися *in situ* из хиральных карбоновых кислот и этилхлорформата [56]. Ацилирование проводили при соотношении амин–смешанный ангидрид 10:1 в дихлорметане (0 °C) или диэтиловом эфире (–60 °C). Наибольшая селективность наблюдалась в случае ацилирования 1-фенилэтиламина (**2a**) смешанным ангидридом (*R*)-**77**, полученным из *N*-Cbz-(*R*)-фенилглицина [(*R*)-**76**] (схема 3.2–46). В этом случае наблюдалось преимущественное образование (*R,R*)-диастереомера амида **78**. Величина фактора селективности *s*, рассчитанная на основании данных поляриметрии, составила 3.2 и 5.0 в дихлорметане и диэтиловом эфире соответственно.

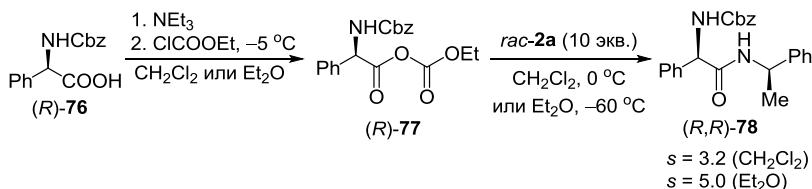


Схема 3.2–46

К числу первых примеров использования КР для получения оптически чистых аминов относится разделение синтетического рацемического соединения **79**, аналога продукта окислительной ароматизации алкалоида дельфинина [57, 58] (схема 3.2–47). Реакция рацемического амина **79** с 1 экв. хлорангидрида *L*-камфорсульфоновой кислоты в пиридине приводила к сульфонамиду **80** и энантиомерно обогащенному непрореагировавшему амину **79**. Перекристаллизация непрореагировавшего соединения **79** (в виде соли щавелевой кислоты) позволила получить образец, идентичный продукту деградации природного дельфинина.

В 1960–1980-х гг. были опубликованы сообщения о диастереоселективном ацилировании рацемических аминов оптически чистыми разделяющими реагентами, в качестве которых были предложены производные камфорной кислоты [59, 60], винной кислоты [61, 62], (*S*)-2-арилпропионовой

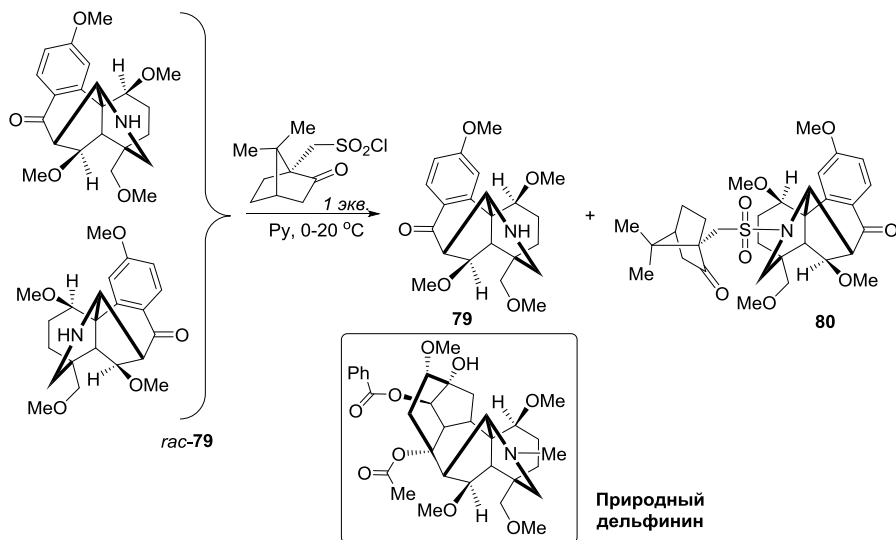


Схема 3.2–47

и (*S*)-2-фенилмасляной кислот [63–67], а также *N*-Cbz-(*S*)-фенилаланина [68] и олигопептидов [69]. Было изучено образование изомерно обогащенных дипептидов, исходя из рацемических *N*- и *C*-защищенных аминокислот [70]. Однако стереохимические показатели КР в большинстве ранних примеров были от умеренных до низких.

В 1981 г. Терамото с соавт. применили активированные эфиры *N*-Cbz-аминокислот (аланина и глицина) и оптически чистых *N*-гидрокси-(*R,R*)-тартримидов в качестве ацилирующих агентов для диастереоселективного синтеза пептидов [71]. Реакция *O*-(Cbz-*L*-аланил)-*N*-гидрокси-(*R,R*)-тартримида [(2*S*)-**81**] (схема 3.2–48) с этиловым эфиром DL-аланина (2 экв.) в ТГФ в присутствии DCC при 0 °C приводила к Cbz-*L*-Ala-*L*-Ala-OEt с выходом 93 % и *de* 100%. Реакция *O*-(Cbz-*D*-аланил)-*N*-гидрокси-(*R,R*)-тартримида с DL-AlaOEt давала Cbz-*D*-Ala-*D*-Ala-OEt с выходом 92 % и *de* 20.6%. Когда DL-AlaOEt ацилировали *O*-(Cbz-*D*-аланил)-*N*-ацетокси-(*R,R*)-тартримидом [(2*R*)-**82**], дипептид Cbz-*D*-Ala-*D*-Ala-OEt образовывался с выходом 92.5 % и *de* 100%. Хотя авторы не предложили объяснения наблюдаемой стереоселективности, они установили структурные фрагменты ацилирующих агентов **81** и **82**, определяющие стереохимический результат ацилирования (схема 3.2–48) [71].

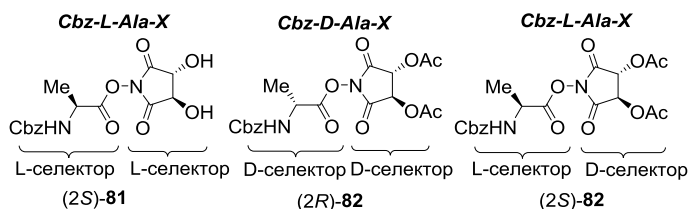


Схема 3.2–48



Соединения **83–85** (схема 3.2–49) были получены из *N*-Cbz-L-аминокислот (аланин, валин, пролин) и (+)-*N*-гидроксикамфоримида при действии EDC×HCl в ТГФ при 0 °С [72]. Реакции **83–85** с 2 экв. сложных эфиров рацемических аминокислот (аланина, валина, лейцина, фенилаланина) проводили в ацетонитриле в присутствии NEt<sub>3</sub> при комнатной температуре в течение длительного времени (от 2 дней до 3 месяцев). Например, реакция соединения **83** с этиловым эфиром DL-лейцина в присутствии AcOH в течение 3 дней приводила к Cbz-L-Ala-L-Leu-OEt с выходом 91.2 % и *de* 100 %.

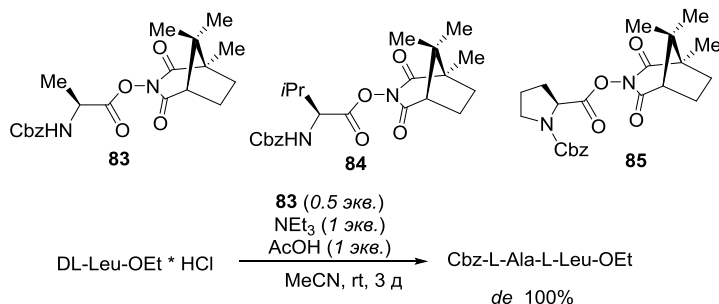
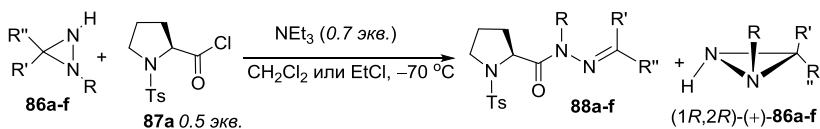


Схема 3.2–49

Исследовательской группой Р. Г. Костяновского был разработан оригинальный подход к получению энантиомерно обогащенных несимметричных *N*-замещенных диазиридинов [73–78]. Диастереоселективное ацилирование 1,3,3-тризамещенных диазиридинов **86a–c** хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**87a**) (0.5 экв.) приводило к *N*-ацилгидразонам **88a–c** (в результате диазиридин-гидразонной перегруппировки) и непрореагировавшим (1*R*,2*R*)-диазиридинам **86a–c** (схема 3.2–50). Установлено, что региоспецифичность ацилирования диазиридинов **86** по атому *N*<sup>1</sup> с образованием *N*-ацилгидразонов **88**, а не по атому *N*<sup>2</sup> обусловлена орбитальным и зарядовым контролем [77]. Молекулярная структура соединения **88d** определена методом рентгеноструктурного анализа [78]. Наибольшая стереоизбирательность наблюдалась при ацилировании бициклических диазиридинов – 1-метил-1,2-дiazаспиро[5.2]октана (**86b**) и 5-метил-1,6-дiazабицикло[3.1.0]гексана (**86e**). Ее непрореагировавших диазиридинов **86b** и **86e** составлял 60 и 70 % соответственно (по данным поляриметрии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H после дериватизации (*S*)-α-фенилэтилизоцианатом) [77].

В случае КР диазиридина **86d** под действием хлорангидрида *N*-(2,4-динитрофенил)-(*S*)-пролина (**87b**), в отличие от ацилирования хлорангидридом **87a**, в непрореагировавшем диазиридине преобладал (–)-изомер **86d** (*ee* 35.4 %) (схема 3.2–51) [79]. Таким образом, на примере КР **86d** Костяновским с соавт. была показана возможность получения энантиомерно обогащенных (+)- и (–)-диазиридинов в результате ацилирования рацемата реагентами, полученными на основе единого хирального предшественника.

Другие производные пролина: *N*-бензоил-(*S*)-пролин (**89**) и *N*-(4-метилбензоил)-(*R*)-пролин (**90**) (схема 3.2–52) были использованы



Диазиридин	R	R'	R''	Непрореагировавший (1R,2R)-(+)-86	
				ее, %	выход, %
86a	Me	Me	Me	44	34
86b	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	Me	60	52
86c	Bn	Me	Me	11	74
86d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COMe	Me	Me	16	52
86e	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Me	Me	75	50
86f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	Me	35	86

Схема 3.2–50

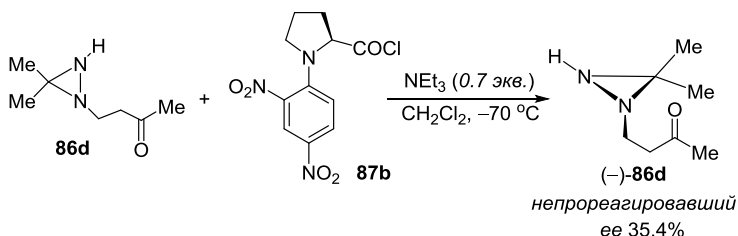


Схема 3.2–51

в качестве «меченых по массе» квазиэнантиомерных ацилирующих агентов для определения стереоизомерного состава хиральных аминов и спиртов методом масс-спектрометрии (ESI–MS) [80]. Амины анализировали после реакции с 20-кратным избытком эквимольной смеси *N*-ацилпролинов **89** и **90** в присутствии DCC и HOBT в смеси толуол–ТГФ. В результате параллельного КР образовывались смеси квазидиастереомерных амидов, обладающих различной молекулярной массой и различающихся при масс-спектрометрическом определении. Хотя ацилирование рацемических аминов с помощью квазиэнантиомерных реагентов **89** и **90** протекало с низкой стереоселективностью (*s* от 1.2 до 2.3), ее было достаточно для определения энантиомерного избытка (*ee*) аминов методом ESI–MS. Для определения поправочного коэффициента тклике ESI–MS амидов, различающихся наличием метильной группы, в каждом случае перед анализом проводилась калибровка с использованием рацемических образцов и образцов известного энантиомерного состава. Авторы отмечали, что предложенный ими метод является быстрым, поддающимся автоматизации, позволяет работать с микроколичествами субстрата (10 нмоль и менее) и может быть применен для скрининга катализаторов асимметрического синтеза [80].

Иммобилизация активированных эфиров квазиэнантиомерных *N*-ароилпролинов на аминотилполистирольной смоле позволила облегчить процедуру дериватизации аминов и анализа их энантиомерного состава (схема 3.2–52) [81]. Наибольшая селективность ацилирования иммобилизованным реагентом **91**

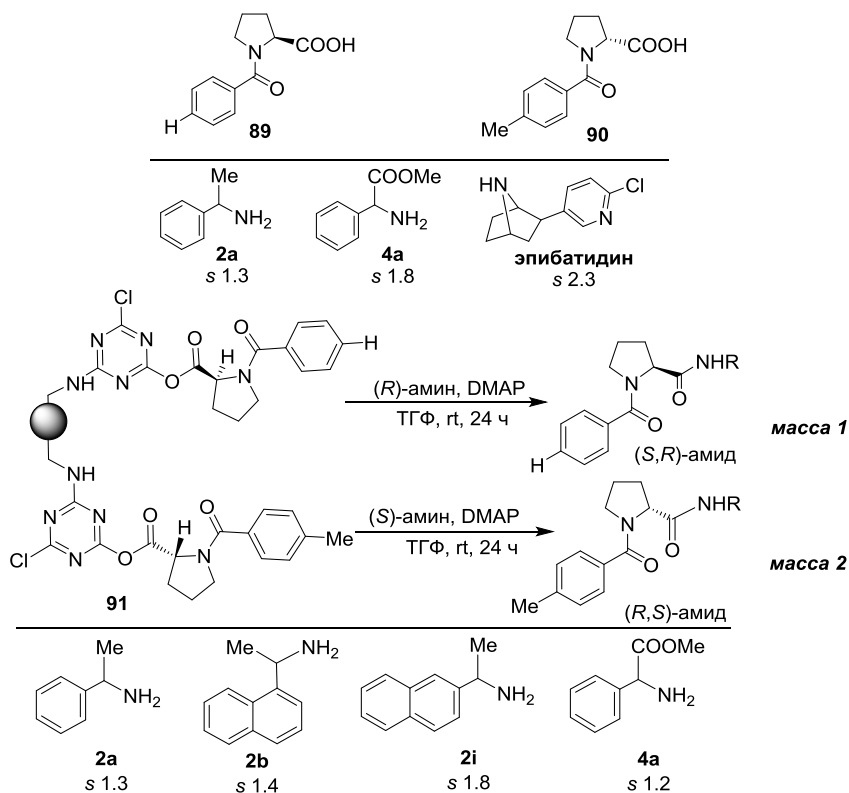
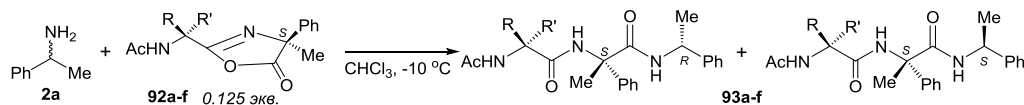


Схема 3.2–52

наблюдалась в случае первичных арилалкиламинов **2a,b,i** и **4a**. Однако реакционной способности **91** оказалось недостаточно для ацилирования спиртов.

В 2005 г. Тониоло с соавт. исследовали *N*<sup>α</sup>-ацетилированные дипептидные 5(4*H*)-оксазолонны **92a–f** на основе *C*<sup>α</sup>-метил-L-фенилглицина в качестве хиральных ацилирующих агентов для КР рацемического 1-фенилэтиламина (**2a**) (схема 3.2–53) [82]. Для получения оксазолонов **92a–f** были использованы α-аминокислоты с четвертичным атомом *C*<sup>α</sup> (например, α-аминоизомасляная кислота, L-(αMe)Phg или D-(αMe)Phg, 1-аминоциклоалкан-1-карбоновые кислоты). В отличие от 2,4-дизамещенных 5(4*H*)-оксазолонов, получаемых из природных аминокислот, оксазолонны, полученные из оптически чистого 2-метил-2-фенилглицина, конфигурационно устойчивы и не склонны к рацемизации. Каждый из 5(4*H*)-оксазолонов *N*-ацетил-дипептидов **92a–f** получали *in situ* обработкой соответствующего *N*-ацетил-дипептида EDC в ацетонитриле.

Диастереоселективное ацилирование рацемического амина **2a** дипептидными 5(4*H*)-оксазолонами **92a–f** проводили при мольном соотношении реагентов 8 : 1 в различных растворителях при +40 °С (схема 3.2–53). Во всех случаях использования оксазолона **92a** происходило преимущественное ацилирование (*R*)-энантиомера амина **2a**; наибольшая величина *de* (36.3 %) наблюдалась



Ацилирующий агент	R	R'	Амид 93	
			<i>de</i> , %	Конфигурация
92a	Me	Me	51.7	<i>S,R</i>
92b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		38.1	<i>S,R</i>
92c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>		43.4	<i>S,R</i>
92d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>		41.2	<i>S,R</i>
92e	Ph	Me	45.3	<i>S,S,R</i>
92f	Me	Ph	47.4	<i>R,S,R</i>

Схема 3.2–53

в  $\text{CHCl}_3$ . В полярных растворителях (TMU, этилацетат, MeCN) стереоселективность была ниже (*de* 10–19%). Снижение температуры до  $-10^\circ\text{C}$  приводило к увеличению *de* образующегося (*S,R*)-амида **93a** до 51,7%.

В. П. Красновым с сотр. в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН проводится систематическое исследование процессов КР рацемических гетероциклических аминов **94a–g** и их структурных аналогов **14**, **24** и **95** (схема 3.2–54) под действием диастереоселективных ацилирующих агентов.

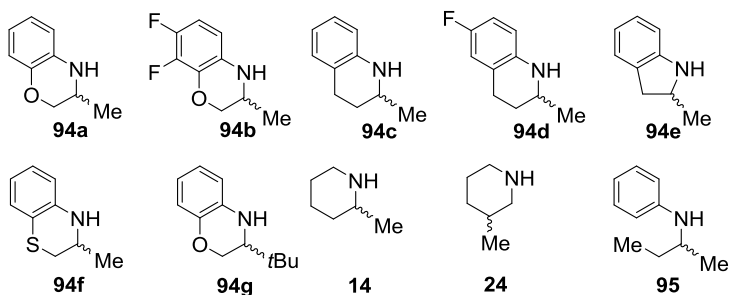


Схема 3.2–54

Первоначально, в 1999 г., в качестве диастереоселективного ацилирующего агента для КР 3-метилбензоксазинов **94a** и **94b** был предложен хлорангидрид (*S*)-напроксена [(*S*)-**96a**] (схема 3.2–55) [83, 84]. Исходным соединением для получения этого реагента служит нестероидный противовоспалительный препарат (*S*)-напроксен, который коммерчески доступен в оптически чистом виде [85]. Напроксен имеет характерный максимум поглощения в УФ-области спектра при 230 нм с высоким коэффициентом молярной экстинкции. Напроксен и его производные являются удобными разделяющими и дериватизирующими агентами для определения оптической чистоты хиральных соединений с помощью ВЭЖХ [86–89] и других методов [90–93]. Однако для КР хиральных аминов хлорангидрид (*S*)-напроксена до этих исследований не использовался.

Ацилирование 3-метилбензоксазинов **94a** и **94b** и тетрагидрохинальдина (**94c**) и 2-метилиндолина (**94e**) хлорангидридом (*S*)-**96a** (0.5 экв.) в бензоле при

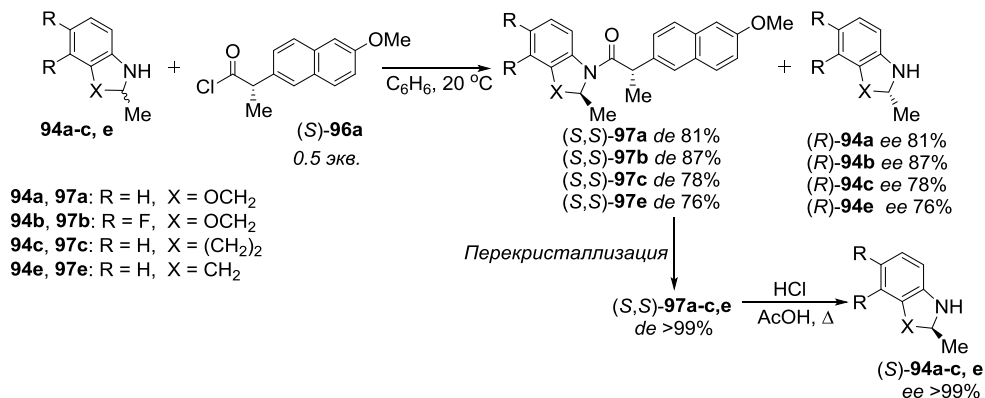


Схема 3.2–55

комнатной температуре протекало с высокой селективностью и приводило к преимущественному образованию (*S,S*)-амидов **97a-c,e** (*de* от 76 до 87 % согласно данным ВЭЖХ) (схема 3.2–55) [83, 94]. В непрореагировавших аминах **94a-c,e** преобладали (*R*)-энантиомеры. (*S,S*)-Конфигурация хиральных центров в преобладающих амидах в большинстве случаев была установлена методом РСА исходя из известной конфигурации фрагмента (*S*)-напроксена.

Детальное исследование влияния условий реакции (температура, растворитель, добавки третичных аминов) на диастереомерный состав продуктов ацилирования показало, что при комнатной температуре наилучшим растворителем для КР аминов **94a-c,e** является бензол [83, 94, 95]. Наибольший диастереомерный избыток амида (*S,S*)-**97a** (*de* 85.8 %) наблюдался при проведении реакции в бензоле в присутствии *N*-метилморфолина в качестве вспомогательного основания – акцептора HCl [95]. Перекристаллизация (*S,S*)-амидов из гексана (или гексана – этилацетата) приводила к диастереомерно чистым амидам (*S,S*)-**97a-c,e** (*de* ≥ 99 %) с выходами 30–35 %, считая на исходные рацемические амины. Последующий кислотный гидролиз давал оптически чистые (*S*)-энантиомеры аминов **94a-c,e** с *ee* ≥ 99 %.

Сравнительное изучение КР рацемических аминов **94a,c** и их фтор-замещенных аналогов **94b,d** под действием хлорангидрида (*S*)-**96a** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> показало, что присутствие атомов фтора в ароматическом фрагменте амина приводит к увеличению селективности ацилирования (схема 3.2–56) [96]. При этом наличие атомов фтора практически не сказывается на величине конверсии.

Наибольший интерес среди изученных аминов представляет (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин [(*S*)-**94b**] – ключевой полупродукт в синтезе противобактериального препарата Левофлоксацин. Использование подхода, основанного на диастереоселективном ацилировании рацемического амина хлорангидридом (*S*)-**96a**, позволило разработать оригинальный метод получения амина (*S*)-**94b** с *ee* > 99.8 % (схема 3.2–57) [84, 97–99], пригодный для создания на его основе технологической схемы производства субстанции препарата Левофлоксацин.

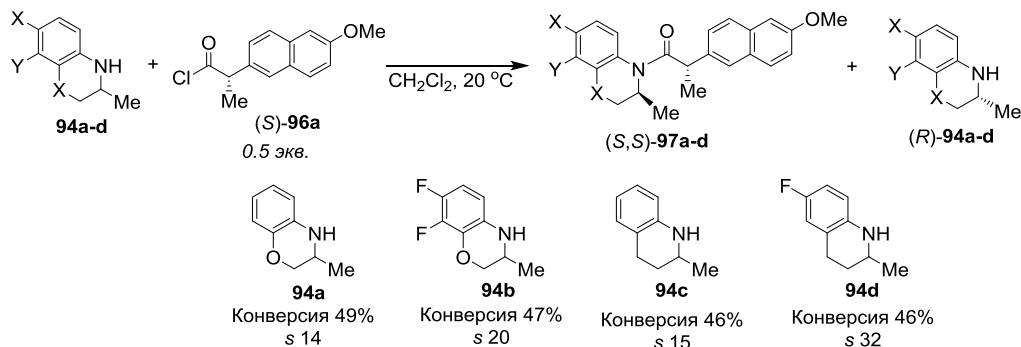


Схема 3.2–56

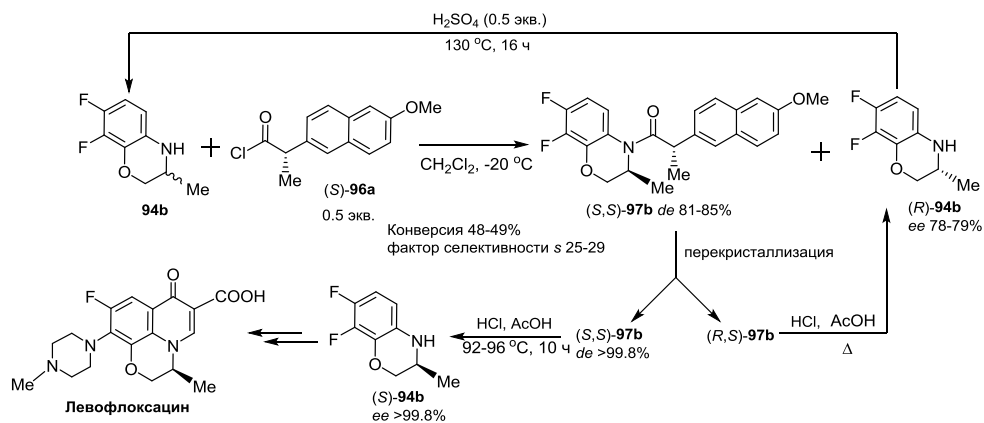


Схема 3.2–57

Процесс диастереоселективного ацилирования рацемического 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2H-[1,4]бензоксазина (**94b**) хлорангидридом (S)-напроксена (схема 3.2–57), положенный в основу метода получения (S)-энантиомера амина **94b**, представляет собой классический «идеальный» случай КР рацемического амина под действием хирального ацилирующего агента. Разработанный метод отличается простотой исполнения, масштабируемостью (загрузка рацемата до 1 кг) и позволяет получать целевой продукт высокой оптической чистоты и с высоким выходом.

В результате большой серии экспериментов были найдены оптимальные условия проведения диастереоселективного ацилирования рацемического амина **94b** хлорангидридом (S)-**96a**: растворитель  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , температура  $-20^\circ\text{C}$ , начальная концентрация амина 0.3 моль/л. Хотя наиболее высокие стереохимические результаты КР (*de* (S,S)-**97b** 92.3%; *s* 45) наблюдались при проведении реакции с малыми нагрузками (до 1 г) в толуоле при  $-20^\circ\text{C}$  [99], однако при увеличении загрузки исходного рацемического амина происходило значительное снижение диастереомерной чистоты образующегося амида (S,S)-**97b**. Это можно объяснить тем, что гидрохлорид рацемического амина **94b**, образующийся

в ходе ацилирования, плохо растворим в толуоле и частично выпадает в осадок, в результате чего (*S*)-энантиомер амина **94b** выводится из реакции. Поэтому толуол был заменен хлористым метилом, в котором гидрохлорид рацемического амина **94b** растворим. Стадию диастереоселективного ацилирования проводили в течение 6 ч, в результате получали амид (*S,S*)-**97b** с *de* 81–85 %. Последующая перекристаллизация амида (*S,S*)-**97b** приводила к диастереомерно чистому (*S,S*)-**97b** (*de* >99.8 % по данным ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ ) с выходом 73–80 %, считая на исходный хлорангидрид.

Энантиомерно чистый амин (*S*)-**94b** (*ee* >99.8 % по данным ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе) получали с высоким выходом (до 93 %) в результате кислотного гидролиза амида (*S,S*)-**97b** (*de* >99.8 %) при нагревании в смеси соляной и уксусной кислот [98, 99]. Потери оптической активности при этом не происходило. Общий выход амина (*S*)-**94b** составил 30–33 %, считая на исходный рацемат.

Высокая чистота целевого амина (*S*)-**94b** позволила впервые получить это соединение в кристаллической форме и провести сравнительное кристаллографическое изучение рацемической и энантиомерно чистой форм соединения **94b** методом PCA [98].

Для повышения эффективности метода разработана схема рацемизации «хирального балласта», содержащего непрореагировавший (*R*)-энантиомер амина **94b** и возвращения рацемата в схему синтеза (схема 3.2–57). Установлено, что нагревание скалемического амина (*R*)-**94b** (*ee* 78 %) до 130 °C в присутствии 0.5 экв. концентрированной серной кислоты в течение 16 ч приводит к рацемату **94b** с выходом 89 %, считая на исходный амин. Утилизация хирального «балласта» привела к увеличению общего выхода энантиомерно чистого (*S*)-**94b** до 55–60 %, считая на рацемат.

В 2005 г. подход, основанный на диастереоселективном ацилировании хлорангидридом (*S*)-**96a** был успешно применен китайскими учеными для получения (*S*)-энантиомера 3-бензил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (**98**) (схема 3.2–58) и установления абсолютной конфигурации (*R*)-энантиомера, полученного в результате энантиоселективного гидрирования [100]. Для этого было проведено ацилирование рацемического амина **98** хлорангидридом (*S*)-напроксена **96a**, взятом в недостатке (0.5 экв.); затем продукт реакции – амид (*S,S*)-**99** (*de* >99 %) был выделен колоночной хроматографией на силикагеле, последующий кислотный гидролиз амида (*S,S*)-**99** давал (*S*)-энантиомер амина **98** в оптически чистом виде (*ee* >99 %). (*S,S*)-Конфигурация хиральных центров в амиде **99** была установлена методом PCA.

В 2011–2013 гг. проведено сравнительное изучение стереоселективного ацилирования рацемических гетероциклических аминов **94a-c, e**, **14**, и **95** хлорангидридами ряда 2-арилпропионовых кислот и их аналогов **96a-g** (схема 3.2–59) [99, 101, 102]. Для этого был использован подход, основанный на реакции между рацемическими аминами и рацемическими ацилирующими агентами (взаимное КР). В данном случае реакция приводит к образованию

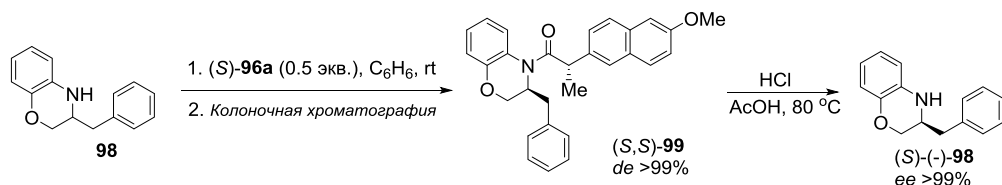


Схема 3.2–58

двух пар диастереомерных амидов: (*S,S*)-(*R,R*) и (*R,S*)-(*S,R*), соотношение которых (*dr*) соответствует фактору селективности, представляющему собой отношение скоростей реакции быстро и медленно реагирующих энантиомеров  $s = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$  [103, 104]. При этом соотношение концентраций диастереомерных продуктов реакции не зависит ни от начального соотношения реагентов, ни от продолжительности реакции.

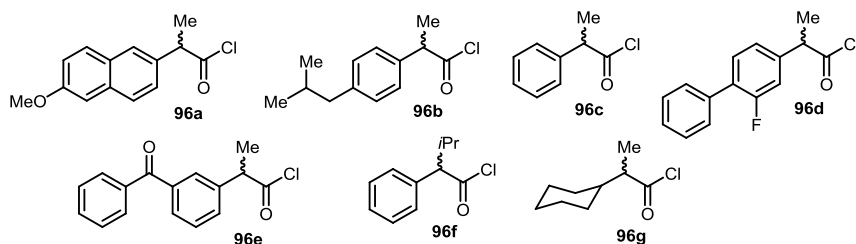


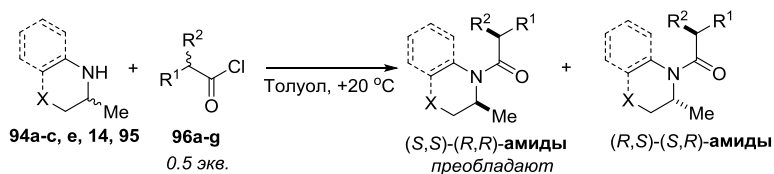
Схема 3.2–59

Ацилирование ароматических гетероциклических аминов **94a-c,e**, **14** и **95** хлорангидридами **96a-g** проводили при соотношении реагентов 2:1 в различных растворителях (толуол, дихлорметан, ацетонитрил) при +20 и –20 °С. Установлено, что во всех случаях при ацилировании аминов **94a-c,e** хлорангидридами **96a-g** происходит преимущественное образование (*S,S*)-(*R,R*)-диастереомеров амидов (схема 3.2–60).

Наибольшая селективность ацилирования наблюдалась в толуоле, снижение селективности происходило в более полярных растворителях, понижение температуры незначительно влияло на селективность. Хлорангидриды **96a-f**, содержащие ароматический заместитель, в одинаковых условиях проявили примерно равную селективность. Хлорангидрид ибупрофена (2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты) (**96b**) показал наибольшую диастереоселективность по сравнению с другими хлорангидридами. Также установлено, что замена метильного заместителя (**96c**, R<sup>2</sup> = Me) при хиральном центре ацилирующего агента на изопропильный (**96f**, R<sup>2</sup> = *i*Pr) приводит к незначительному снижению селективности. Замена фенильного заместителя (**96c**, R<sup>1</sup> = Ph) на циклогексильный (**96g**, R<sup>1</sup> = *cyclo*Hex) приводит к резкому снижению селективности ацилирования, что свидетельствует о значительной роли ароматических взаимодействий между молекулами реагентов.

Стереоселективность ацилирования рацемических *N*-(втор-бутил)анилина (**95**) и 2-метилпиперидина (**14**), которые можно рассматривать как структурные



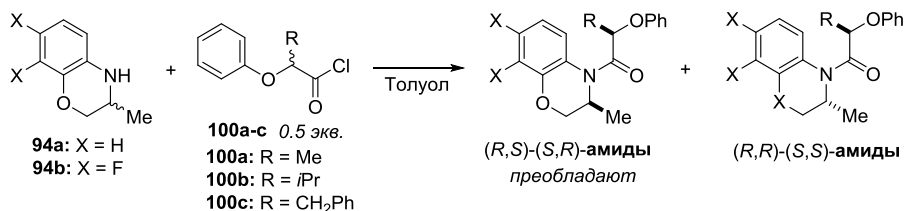


Рацемический амин	Ацилирующий агент	<i>dr</i> образующихся амидов (S,S)-(R,R)/(R,S)-(S,R)
 <b>94a</b>	<b>96a</b>	97.0 : 3.0
	<b>96b</b>	98.2 : 1.8
	<b>96c</b>	97.0 : 3.0
	<b>96d</b>	94.4 : 5.6
	<b>96e</b>	93.6 : 6.4
	<b>96f</b>	95.0 : 5.0
	<b>96g</b>	80.6 : 19.4
 <b>94b</b>	<b>96a</b>	97.8 : 2.2
	<b>96b</b>	97.9 : 2.1
	<b>96c</b>	96.9 : 3.1
	<b>96d</b>	96.0 : 4.0
	<b>96e</b>	95.7 : 4.3
	<b>96f</b>	95.5 : 4.5
	<b>96g</b>	75.5 : 24.5
 <b>94c</b>	<b>96a</b>	96.8 : 3.2
	<b>96b</b>	97.0 : 3.0
	<b>96c</b>	95.9 : 4.1
	<b>96d</b>	95.2 : 4.8
	<b>96e</b>	94.0 : 6.0
	<b>96f</b>	95.0 : 5.0
	<b>96g</b>	78.3 : 21.7
 <b>94e</b>	<b>96a</b>	93.5 : 6.5
	<b>96b</b>	94.7 : 5.3
	<b>96c</b>	93.5 : 6.5
	<b>96d</b>	88.5 : 11.5
	<b>96e</b>	88.4 : 11.6
	<b>96f</b>	91.2 : 8.8
	<b>96g</b>	67.2 : 32.8
 <b>14</b>	<b>96a</b>	60.0 : 40.0
	<b>96b</b>	65.0 : 35.0
 <b>95</b>	<b>96a</b>	58.0 : 42.0
	<b>96b</b>	60.0 : 40.0

Схема 3.2–60

аналоги 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (**94c**), хлорангидридами напроксена (**96a**) и ибупрофена (**96b**) была существенно ниже (максимальное значение *dr* составляло 65.0 : 35.0 при ацилировании амина **14** хлорангидридом **96b**), чем аминов **94a-c,e** (схема 3.2–60). Это позволило высказать предположение о том, что для реализации эффективного КР при ацилировании хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот молекула амина должна содержать гетероциклический фрагмент, конформационная подвижность которого дополнительно ограничена конденсированной ароматической системой.

В дальнейшем в качестве хиральных разделяющих агентов для КР рацемических аминов были изучены хлорангидриды 2-феноксипропановых кислот (**100a-c**) (схема 3.2–61) [105].



Рацемический амин	Ацилирующий агент	T, °C	dr образующихся амидов (S,S)-(R,R)/(R,S)-(S,R)
 <b>94a</b>	<b>100a</b>	+20	97.2 : 2.8
	<b>100a</b>	-20	97.8 : 2.2
	<b>100b</b>	+20	99.0 : 1.0
	<b>100b</b>	-20	99.5 : 0.5
	<b>100c</b>	+20	98.2 : 1.8
	<b>100c</b>	-20	98.5 : 1.5
 <b>94b</b>	<b>100a</b>	+20	98.2 : 1.8
	<b>100a</b>	-20	99.0 : 1.0
	<b>100b</b>	+20	99.5 : 0.5
	<b>100b</b>	-20	99.8 : 0.2
	<b>100c</b>	+20	99.2 : 0.8
	<b>100c</b>	-20	99.6 : 0.4

Схема 3.2–61

Установлено, что ацилирование 3-метилбензоксазинов **94a** и **94b** хлорангидридами **100a-c** протекает с большей стереоселективностью, чем хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот **96a-c**. Ацилирование рацемических аминов **94a,b** рацемическими хлорангидридами **100a-c** (взаимное КР) при мольном соотношении реагентов 2 : 1 в толуоле приводило к смесям рацемических (R,S)-(S,R) и (R,R)-(S,S) амидов со значительным преобладанием (R,S)-(S,R)-диастереомеров (соотношение диастереомеров в смесях определяли методом ГЖХ–МС). Ацилирование дифтор-замещенного амина **94b** во всех случаях протекало с большей диастереоселективностью, чем ацилирование его нефторированного аналога **94a**. Наиболее стереоселективно ацилирование аминов **94a,b** проходило в случае хлорангидрида 2-феноксизовалериановой кислоты (**100b**) с объемным изопропильным заместителем при хиральном центре. Ацилирование амина **94b** хлорангидридом **100b** в толуоле при -20 °C приводило к смеси амидов с *dr* 99.8 : 0.2, что соответствует фактору селективности порядка 500. Полученный результат превосходит стереоселективность большинства предложенных на сегодняшний день синтетических реагентов и катализаторов для КР рацемических аминов.

Для объяснения наблюдаемой в эксперименте стереоселективности была предложена модель диастереомерных переходных состояний при взаимодействии амина **94b** и хлорангидрида **100b** (схема 3.2–62) [105]. Предполагается, что π–π-взаимодействия между ароматическими фрагментами молекул реагентов определяют взаимную ориентацию алкильных заместителей при хиральном центре в молекуле амина и хлорангидрида в переходных состояниях. При этом переходные состояния **TS-III** (псевдо-экваториальное расположение 3-метильной группы в амине (R)-**94b**) и **TS-IV** (псевдо-аксиальное

положение метильной 3-группы в амине (*R*)-**94b**) являются более энергетически выгодными, чем переходные состояния **TS-I** и **TS-II**, в которых объемные алкильные группы создают пространственные препятствия. Реализация переходных состояний **TS-III** и **TS-IV** приводит к образованию (*R,S*)-(*S,R*)-диастереомеров амида.

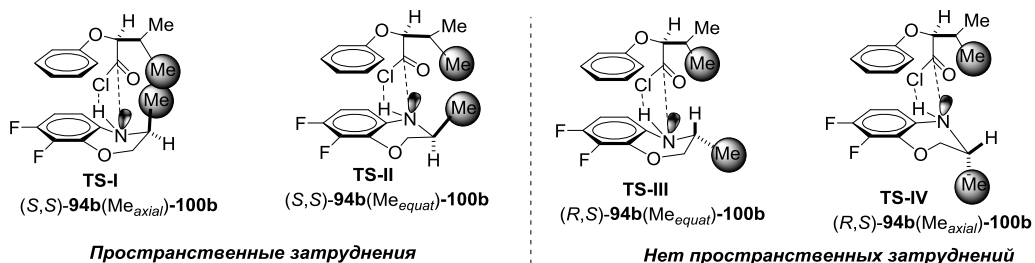


Схема 3.2-62  
Схема 3.2-62

В 2014 г., исходя из бромпроизводного (4*aR*,9*aS*)-гидроксамовой кислоты **67** (схема 3.2-41) и энантиомеров *O*-метилминдальной кислоты, Боде с соавт. синтезировали диастереоселективные ацилирующие агенты (*R,S,S*)-**101a** и (*R,S,R*)-**101a**, в которых хиральные центры находятся как в уходящей группе, так и в ацильном фрагменте (схема 3.2-63) [106]. Ацилирование рацемического 3-бензилморфолина (**64**) реагентами (*R,S,S*)-**101a** и (*R,S,R*)-**101a** показало, что конфигурация ацильного фрагмента играет ключевую роль в стереоселективности процесса. Так, ацилирование реагентом (*R,S,S*)-**101a**, полученным из (*S*)-энантиомера *O*-метилминдальной кислоты, приводило к (*S,S*)-амиду **102** с *dr* 92 : 8 (*s* 30), в то время как реакция амина **64** с реагентом (*R,S,R*)-**101a** на основе (*R*)-энантиомера протекала нестереоселективно (*s* 1).

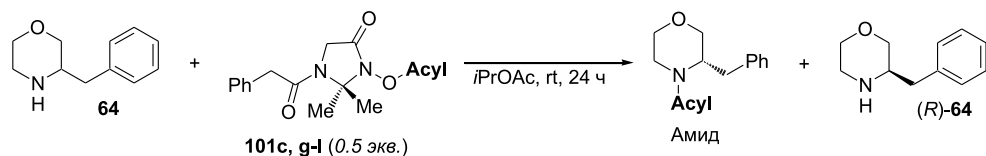
Диастереоселективные ацилирующие агенты (*S*)-**101c-d**, полученные из ахиральных гидроксамовых кислот и (*S*)-*O*-метилминдальной кислоты, показали достаточно высокую селективность (*s* от 8 до 24) при ацилировании рацемического 3-бензилморфолина **64** (схема 3.2-63), сравнимую со стереоселективностью ацилирования рацемических гетероциклических аминов энантиоселективными реагентами **57a-c** (схема 3.2-35) и **61a-c** (схема 3.2-39). Однако следует отметить, что в ряде случаев ацилирование реагентами **101a-d** сопровождалось эпимеризацией хирального центра в остатке миндальной кислоты. Реагенты (*S*)-**101e,f** на основе *N*-гидроксисукцинимиды и имидазола оказались неэффективными.

Наибольшее значение *dr* = 93 : 7 в образующемся амиде (*S,S*)-**102** наблюдалось при использовании ацилирующего агента (*S*)-**101c**. Для изучения электронных эффектов заместителей были синтезированы ацилирующие агенты **101g-l** (схема 3.2-64), различающиеся строением ацильного фрагмента, на основе ахиральной гидроксамовой кислоты. Было установлено, что реагенты **101g-l** менее эффективны в КР морфолина **64**, чем эфир (*S*)-**101c** [106].

Ацилирующий агент	<i>s</i>	Конверсия, %	Амид <b>102</b> , <i>dr</i>	(R)- <b>64</b> , <i>ee</i>	
 (R,S,S)- <b>101a</b>	30	50	(3S,2'S)- <b>102</b> , 92:8	84	
 (R,S,R)- <b>101a</b>	1	50	(3R,2'R)- <b>102</b> , 50:50	0	
 (S)- <b>101b</b>	9	32	(3S,2'S)- <b>102</b> , 86:14	34	
 (S)- <b>101c</b>	24	40	(3S,2'S)- <b>102</b> , 93:7	58	
 (S)- <b>101d</b>	8	40	(3S,2'S)- <b>102</b> , 84:16	46	
 (S)- <b>101e</b>	2	36	(3S,2'S)- <b>102</b> , 66:34	18	
 (S)- <b>101f</b>	1	50	(3S,2'S)- <b>102</b> , 50:50	0	

Схема 3.2–63

Реагент (*S*)-**101c** оказался также пригодным хиральным разделяющим агентом для КР других гетероциклических аминов; при ацилировании рацемических аминов **62a**, **62d**, **65a**, **103** наблюдалась приемлемая конверсия (36–43%) и хорошая стереоселективность (*s* 12–27) (схема 3.2–65) [106]. В этой же работе была предложена модель переходных состояний в ходе ацилирования 3-бензилморфолина (**64**) реагентом (*S*)-**101c**, которая объясняет наблюдаемую стереоселективность. Ключевая роль в предложенной модели отведена водородной связи между



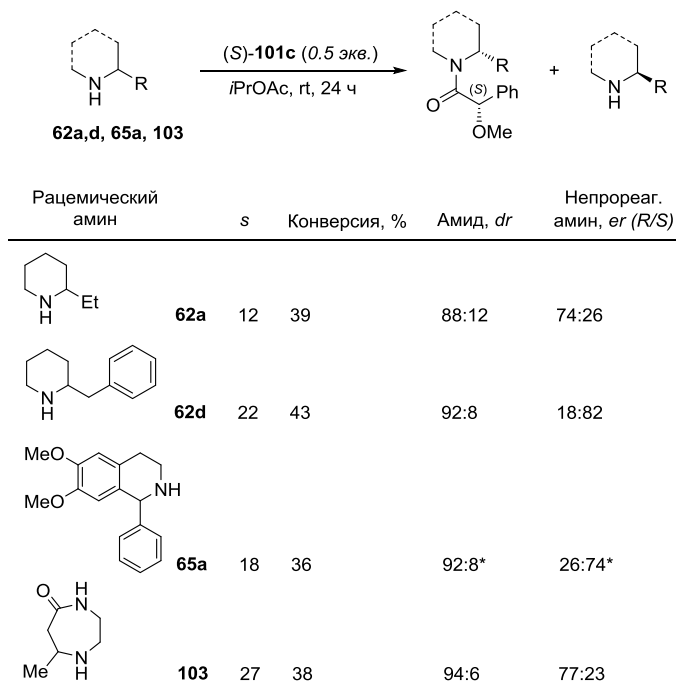
Ацилирующий агент: <b>Acyl</b>	<i>s</i>	Конверсия, %	Амид, <i>dr</i>	( <i>R</i> )- <b>64</b> , <i>er</i>
<b>101c:</b>	24	40	93:7	79:21
<b>101g:</b>	3	24	69:31	56:44
<b>101h:</b>	11	36	12:88	29:71
<b>101i:</b>	6	35	81:19	67:33
<b>101j:</b>	3	38	71:29	63:37
<b>101k:</b>	1	50	55:45	55:45
<b>101l:</b>	-2*	18	41:59	48:52

\* обращение конфигурации

Схема 3.2–64

аминогруппой амина и карбонильной группой в остатке гидроксамовой кислоты, стерическим препятствиям, создаваемым фенильными циклами, и предпочтительной экваториальной ориентации заместителя при хиральном центре амина [106].

В 2014 г. динамическое КР в ходе диастереоселективного *N*-ацилирования хлорангидридом (*R*)-*O*-триметилсилил-4-фторминдальной кислоты ((*R*)-**104**) было использовано в схеме синтеза ключевого предшественника ингибитора тромбина AZD 8165 (схема 3.2–66) [107]. В качестве рацемического субстрата был использован этиловый эфир 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (**105**), получаемый *in situ* взаимодействием TMS-диазометана и этилакрилата в присутствии трифторуксусной кислоты. Ацилирование аминоксифира **105** (в виде трифторацетата) хлорангидридом (*R*)-**104** в дихлорметане приводило к смеси диастереомерных амидов (*R,S*)-**106** и (*R,R*)-**106** в соотношении 70 : 30–76 : 24 вне зависимости от взятого количества ацилирующего агента и температуры реакции. Ацилирование не требовало добавления вспомогательного основания. Авторы



\* Старшинство заместителей при хиральном центре отличается от остальных примеров

**Схема 3.2–65**

предположили, что атом N2 дигидропиразольного цикла соединения **105** служит акцептором протона, и рацемизация протонированного аминоксифира **105** лежит в основе ДКР. Отсутствие существенной эпимеризации остатка миндальной кислоты было подтверждено методом ВЭЖХ.

В 2005–2010 гг. исследовательской группой Дж. Имса проведено систематическое изучение диастереоселективного ацилирования хиральных оксазолидин-2-онов и их аналогов [108–119]. Ацилированию подвергались депротонированные оксазолидиноны, образующиеся *in situ* под действием сильного основания (например, бутиллития *n*BuLi) в ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ . В качестве хиральных ацилирующих агентов были использованы активированные эфиры или хлорангидриды 2-арилалкановых кислот и 2-оксикислот.

Первоначально было установлено, что реакция между рацемическим оксазолидин-2-оном **107a** и хлорангидридом 2-фенилпропионовой кислоты (**96c**) приводит к изомерно обогащенному имиду **108a** (схема 3.2–67) [108, 109]. Соотношение образующихся *син*/*анти*-изомеров соединения **108a** зависело от природы основания, используемого для депротонирования оксазолидин-2-она **107a**. В присутствии литийсодержащих оснований в продукте реакции преобладал *анти*-**108a**. Если в качестве противоионов использовали Na или K, ацилирование приводило к преимущественному образованию *син*-**108a**.

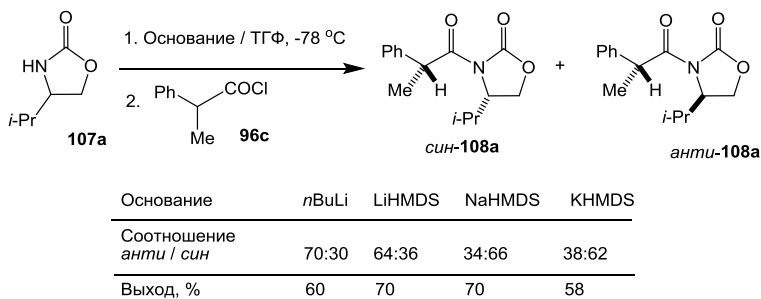
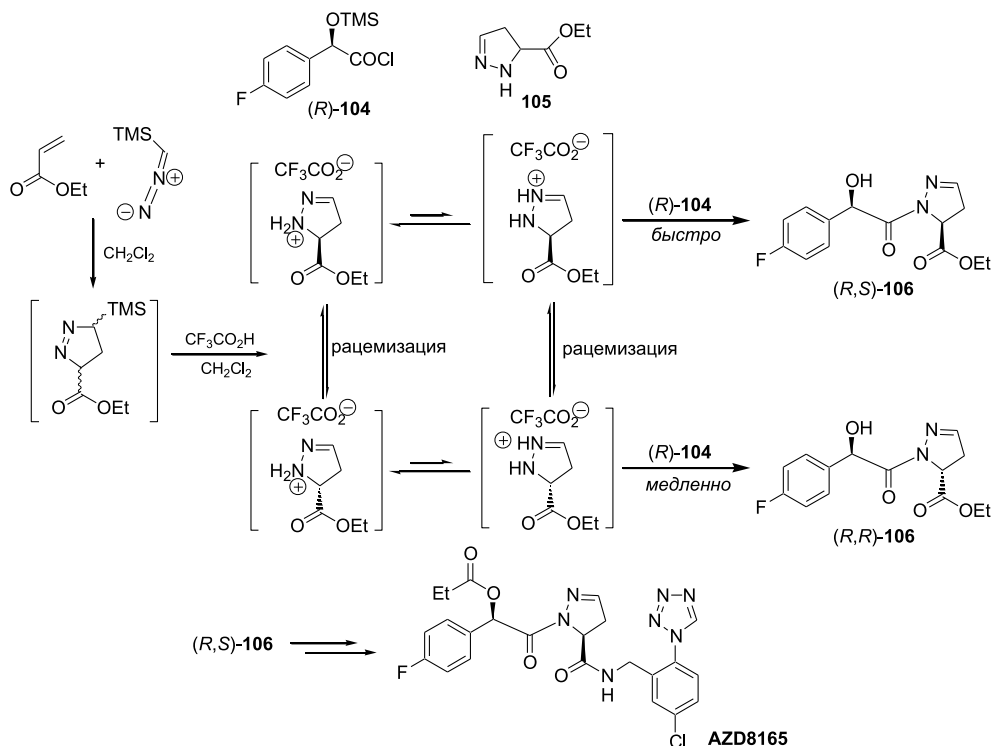


Схема 3.2–67

Ацилирование рацемических оксазолидин-2-онов **107a–e** рацемическим пентафторфениловым эфиром 2-фенилпропионовой кислоты (**109**) протекало с большей селективностью, чем в случае хлорангидрида **96c**, и соотношение *син/анти*-изомеров образующихся *N*-ацилоксазолидин-2-онов **108a–e** достигало 97:3 (схема 3.2–68) [110]. Селективность ацилирования оксазолидин-2-онов **107a–c**, полученных из валина ( $R = i\text{Pr}$ ), фенилглицина ( $R = \text{Ph}$ ) и серина ( $R = \text{CO}_2\text{Et}$ ), была высокой (соотношение *син/анти-108a–c* составляло 95:5 и более). Реакция эфира **109** с производными норэфедрина (**107d**:  $R = \text{Me}$ ,  $R' = \text{Ph}$ ) и фенилаланина (**107e**:  $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ) протекала менее стереоселективно.

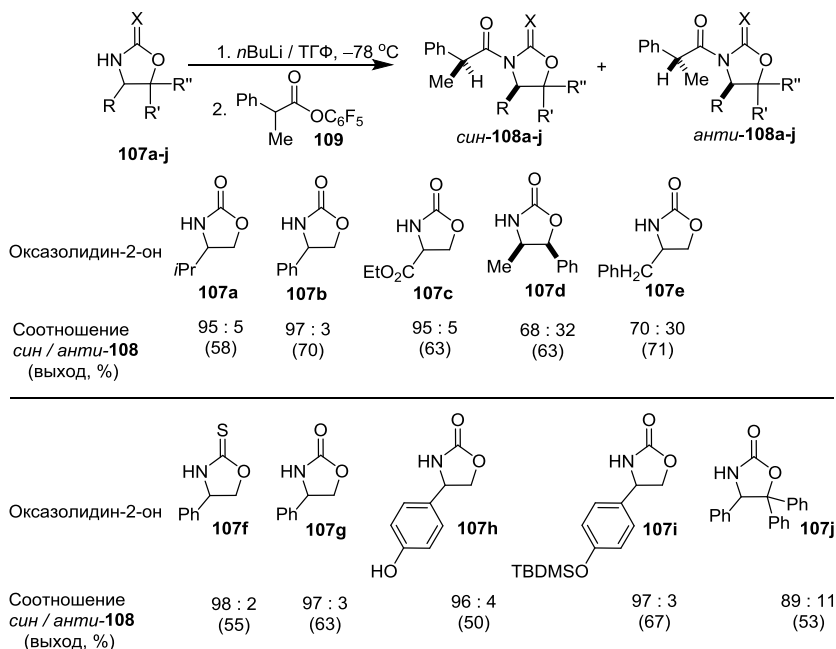


Схема 3.2–68

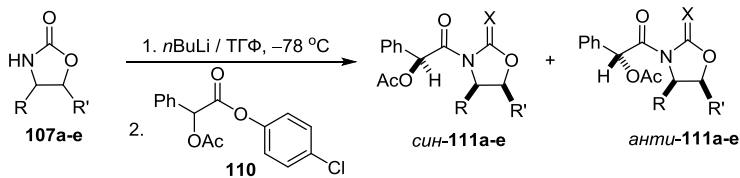
Диастереоселективное ацилирование соединений **107f-j**, структурных аналогов 4-фенилоксазолидин-2-она **107b**, эфиром **109** во всех случаях, за исключением трифенил-производного **107j**, протекало с высокими выходами и диастереоселективностью (*син/анти* 96:4 и более) (схема 3.2–68) [111].

Влияние структуры заместителя в положении 4 оксазолидин-2-она на стереохимический результат реакции было продемонстрировано на примере реакции рацемических оксазолидин-2-онов **107a-e** с рацемическим *пара*-хлорфениловым эфиром *O*-ацетилминдальной кислоты (**110**) (схема 3.2–69) [112]. В случае соединений **107a** и **107e**, содержащих объемный заместитель с  $sp^3$ -гибридизованным атомом углерода при хиральном центре, происходило преимущественное образование продуктов реакции **111a,e** с относительной *анти*-конфигурацией. В то же время ацилирование соединений **107b** и **107c** с  $sp^2$ -атомом углерода в положении 4 приводило к производным *син*-**111b,c**.

В качестве диастереоселективных ацилирующих агентов в реакции с рацемическим 4-фенил-замещенным оксазолидин-2-оном **107b** были изучены пентафторфениловые эфиры рацемических кислот: 2-дейтерио-2-фенилпропионовой ( $[D_1]$ -**109**) [113], *O*-метилминдальной (**112a**) [114], 2-феноксипропионовой (**112b**) [114], а также кислоты Мошера (**112c**) [115] (схема 3.2–70).

Введение атома кислорода в структуру активированного эфира (**112a,b**) приводило к некоторому снижению селективности ацилирования литиированного оксазолидин-2-она **107b** по сравнению с ацилированием эфиром **109**. Ацилирование литиированного оксазолидин-2-она **107b** реагентами **112a**





Оксазолидин-2-он	Соотношение <i>син</i> / <i>анти</i> - <b>111</b>	Выход, %
<b>107a</b> : R = <i>i</i> Pr, R' = H	33 : 67	23
<b>107b</b> : R = Ph, R' = H	88 : 12	40
<b>107c</b> : R = CO <sub>2</sub> Et, R' = H	84 : 16	44
<b>107d</b> : R = Me, R' = Ph	70 : 30	52
<b>107e</b> : R = CH <sub>2</sub> Ph, R' = H	43 : 57	56

Схема 3.2–69

Reaction scheme 3.2-70 shows the acylation of oxazolidin-2-one **107b** with  $n\text{BuLi}$  in THF at  $-78^\circ\text{C}$ , followed by reaction with chiral acyl chlorides **[D<sub>1</sub>]-109**, **112a**, **112b**, and **112c**. The products are *syn*-**[D<sub>1</sub>]-108b**, *syn*-**113a-c**, and *anti*-**[D<sub>1</sub>]-108b**, *anti*-**113a-c**.

Активированный эфир	<b>[D<sub>1</sub>]-109</b>	<b>112a</b>	<b>112b</b>	<b>112c</b>
Продукт реакции	<b>[D<sub>1</sub>]-108b</b>	<b>113a</b>	<b>113b</b>	<b>113c</b>
Соотношение <i>син</i> / <i>анти</i>	97 : 3	86 : 14	89 : 11	79 : 21
Выход, %	44	51	62	45

Схема 3.2–70

и **112b** приводило к преимущественному образованию имидов **113a** и **113b** с одинаковой относительной *син*-конфигурацией, в то время как абсолютная конфигурация ацильных фрагментов в структуре *син*-**113a** и *син*-**113b** различается [114].

На примере реакции рацемического оксазолидин-2-она **107j** с рацемическим эфиром **112c** было показано, что ацилирование субстрата с объемными заместителями протекает с меньшей селективностью, чем ацилирование его незамещенного аналога **107b** (схема 3.2–71) [115].

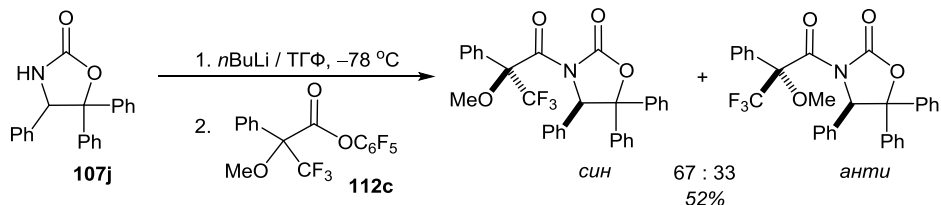


Схема 3.2–71

Сравнительное изучение диастереоселективности ацилирования оксазолидин-2-она **107j** активированными эфирами различных 2-арилалкановых кислот **112d-h** (схема 3.2–72) показало, что ацилирование эфиром **112d** с этильным заместителем при хиральном центре протекает с наибольшей селективностью [116]. Дальнейшее увеличение объема алкильного заместителя в ацилирующем агенте (**112e**: R = *i*Pr) приводило к снижению стереоселективности. Варьирование заместителей в ароматическом фрагменте (реагенты **112f-h**) не оказывало существенного влияния на стереохимический результат реакции.

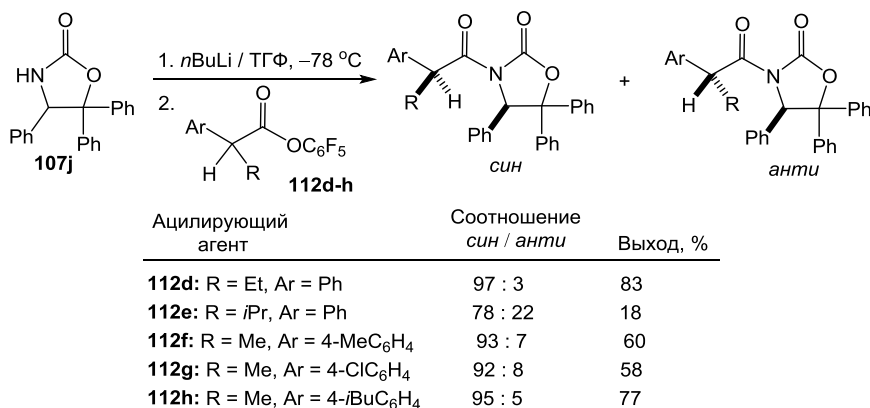


Схема 3.2–72

КР рацемических 4-замещенных оксазолидин-2-онов пентафторфениловыми эфирами оптически чистых кислот: (*R*)-2-фенилпропионовой кислоты ((*R*)-**109**), (*S*)-напроксена ((*S*)-**114a**) и (*R*)-ибупрофена ((*R*)-**114b**) во всех случаях проходило с умеренной стереоселективностью (соотношение образующихся *син/анти*-имидов составляло около 80 : 20) (схема 3.2–73) [117, 118].

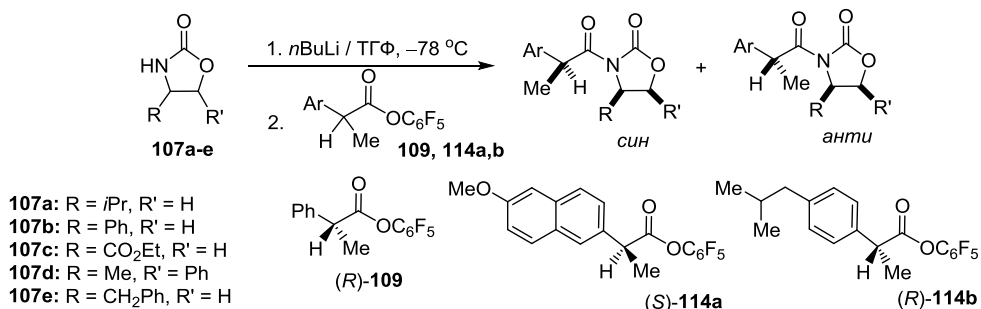


Схема 3.2–73

Близкая стереоселективность ацилирования эфирами (*R*)-**109**, (*S*)-**114a** и (*R*)-**114b** позволила использовать комбинации реагентов (*R*)-**109**–(*S*)-**114a** и (*S*)-**114a**–(*R*)-**114b**, взятых в эквимольном соотношении, для ПКР рацемических оксазолидинонов **107a-e** (схемы 3.2–74 и 3.2–75) [118].

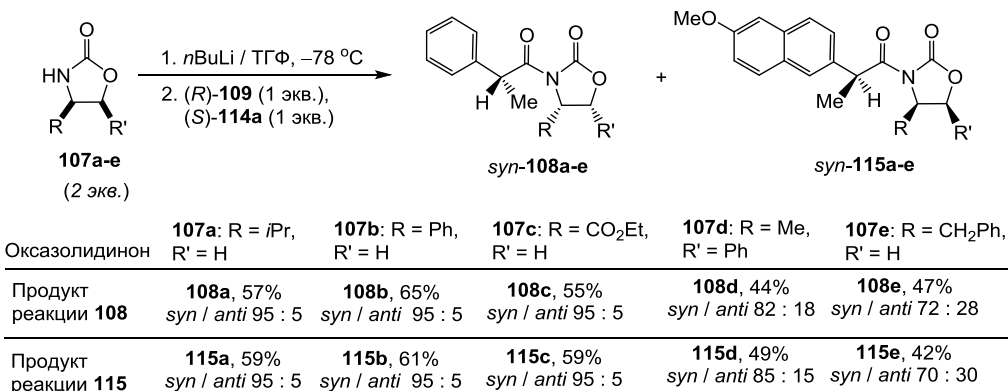


Схема 3.2–74

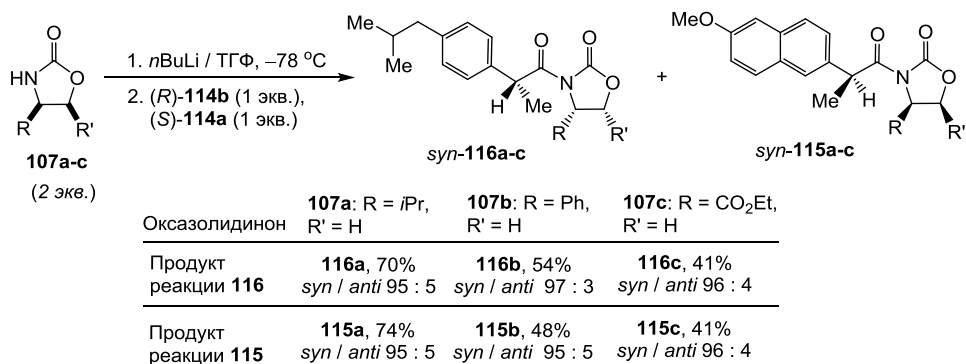


Схема 3.2–75

Аналогичным образом было проведено ПКР рацемического *транс*-4,5-дифенил-имидазолидин-2-тиона (**107k**) [119]. В предварительных экспериментах по ацилированию рацемического **107k** активированными эфирами оптически чистых и рацемических кислот – ибупрофена (**114b**) и 2-фенилмасляной кислоты (**114c**) – установлено, что реакции протекают с близкой селективностью (схема 3.2–76).

Это сделало возможным ПКР с использованием квазирацемической смеси (*S*)-**114b** и (*R*)-**114c**: тиюимиды (2'*S*,4*R*,5*R*)-**117b** и (2'*R*,4*S*,5*S*)-**117c** выделены с *de* 82 и 90 % соответственно (выходы 28 и 24 %) (схема 3.2–77). Ацилирование рацемата **107k** эквимольной смесью активированных эфиров (*S*)-**115a**–(*R*)-**115c** приводило к продуктам реакции **117a** и **117c**, которые были легко разделены хроматографически. Выход продуктов ПКР рацемата **107k** эквимольной смесью эфиров (*R*)-**109**–(*S*)-**115a** был несколько выше (схема 3.2–77).

В. П. Красновым с сотrud. в ИОС УрО РАН для КР рацемических гетероциклических аминов были впервые использованы хлорангидриды *N*-защищенных аминокислот. Аминокислоты доступны в оптически чистом виде, весьма разнообразны по строению и являются удобными строительными блоками для создания большой гаммы хиральных разделяющих агентов.

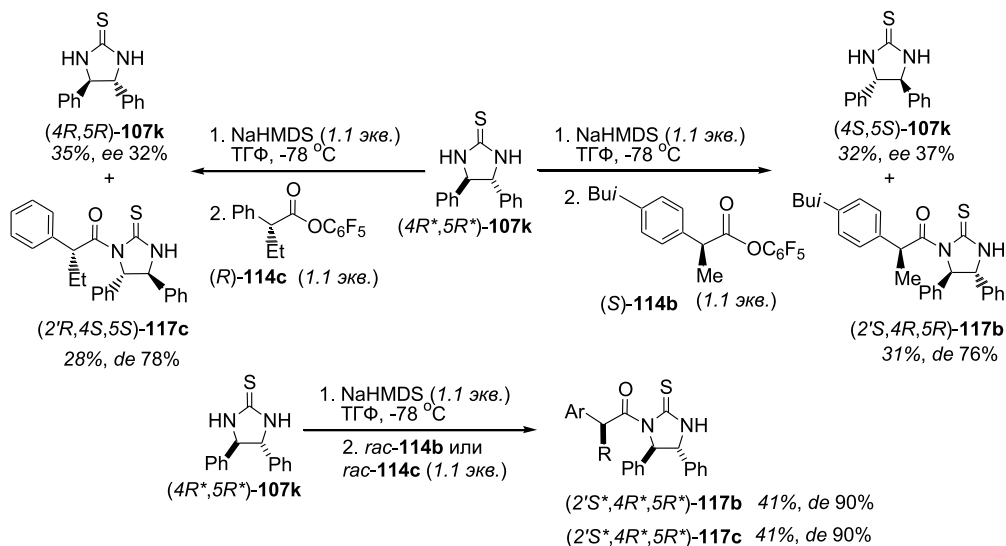


Схема 3.2–76

В качестве диастереоселективных реагентов для КР рацемических 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**94a**) и 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина (**94c**) был исследован широкий ряд хлорангидридов *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот **118a-i** (схема 3.2–78) [120–125]. Так же, как и в случае КР хлорангидридом (*S*)-напроксена [(*S*)-**96a**], продукты ацилирования рацемических аминов **94a,c** хлорангидридами **118a-i** были обогащены (*S,S*)-диастереомерами; наибольшая стереоселективность наблюдалась при проведении реакции в дихлорметане при -20 °C.

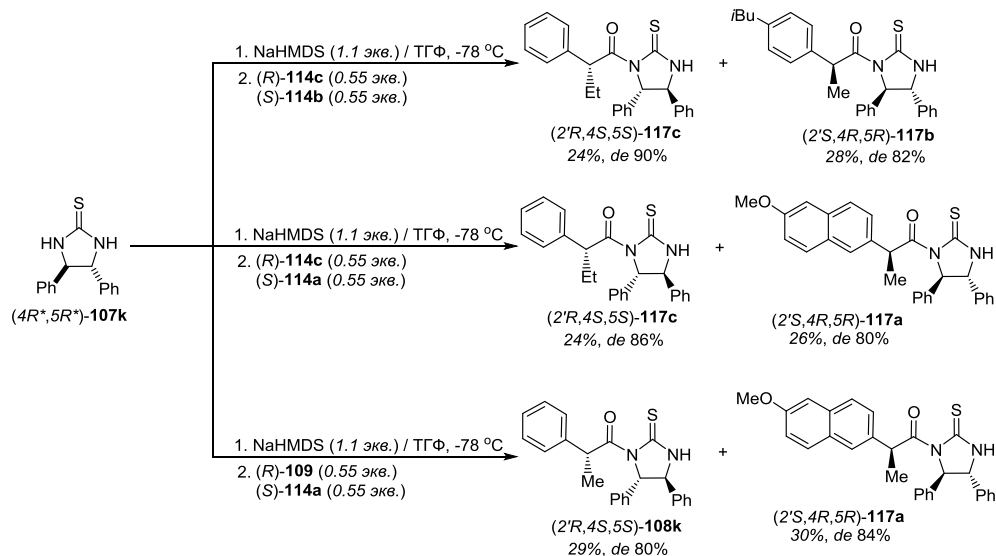


Схема 3.2–77

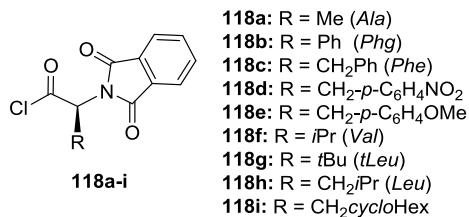


Схема 3.2–78

На примере КР рацемических аминов **94a** и **94c** продемонстрировано влияние как ароматических взаимодействий, так и пространственных факторов на стереоселективность ацилирования хлорангидридами **118a-i**. Установлено, что хлорангидриды **118b-e**, содержащие ароматические заместители в боковой цепи, являются более селективными ацилирующими агентами [121, 122], по сравнению с первоначально предложенным хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-аланина (**118a**) [120]. Ацилирование хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-фенилглицина (**118b**) проходило с высокой стереоселективностью при низкой конверсии исходного амина (*s* до 22 в случае КР амина **94b**) (схема 3.2–79) [121].

**94a:** X = O  
**94c:** X = CH<sub>2</sub>

**118a,b** (0.5 экв.)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6 ч

(*S,S*)-амиды (X = O, CH<sub>2</sub>) + (*R*)-**94a,c**

Ацилирующий агент	КР амина <b>94a</b> (+20 °C)				КР амина <b>94c</b> (-20 °C)			
	( <i>S,S</i> )-амид, <i>de</i> , %	( <i>R</i> )- <b>94a</b> , <i>ee</i> , %	Конверсия, %	<i>s</i>	( <i>S,S</i> )-амид, <i>de</i> , %	( <i>R</i> )- <b>94c</b> , <i>ee</i> , %	Конверсия, %	<i>s</i>
<b>118a:</b> R = Me	49.3	33.1	40	4.0	63.3	41.5	40	6.6
<b>118b:</b> R = Ph	81.5	20.6	20	12	89.6	16.2	15	22

\* Реакция при -20 °C

Схема 3.2–79

На примере КР аминов **94a,c** хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-фенилаланина (**118c**) и его *para*-замещенными аналогами **118d** и **118e** продемонстрировано влияние электронных эффектов заместителей, удаленных от хирального центра, на результат КР. При переходе от электроноакцепторного к электронодонорному заместителю в ароматическом цикле ацилирующих агентов **118c-e** величина фактора селективности *s* увеличивается в ряду: **118d** (*p*-NO<sub>2</sub>) < **118c** (H) < **118e** (*p*-OMe) (схема 3.2–80) [122]. Это свидетельствует о важной роли ароматических π–π-взаимодействий в процессе стереодискриминации.

Сравнительное исследование КР аминов **94a** и **94c** хлорангидридами *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот **118a,f,g** с алкильными боковыми цепями (схема 3.2–81) показало, что объем заместителя, непосредственно связанного с хиральным центром реагента **118**, не оказывает значительного влияния на стереоселективность: ацилирование рацемических аминов **94a** и **94c** проходило примерно с одинаковой селективностью (фактор *s* составлял 4.0, 4.7 и 3.8 для хлорангидридов **118a** (R = Me), **118f** (R = *i*Pr) и **107g** (R = *t*Bu) соответственно) [124]. При этом

**94a:** X = O  
**94c:** X = CH<sub>2</sub>  
**118c-e** (0.5 экв.)

(S,S)-амиды (X = O, CH<sub>2</sub>)      (R)-94a,c

Ацилирующий агент	КР амина 94a				КР амина 94c			
	(S,S)-амид, de (%)	(R)-94a, ee (%)	Конверсия, %	s	(S,S)-амид, de (%)	(R)-94c, ee (%)	Конверсия, %	s
<b>118c:</b> R = H	64.3	46.4	42	7.2	74.4	60.4	45	12
<b>118d:</b> R = NO <sub>2</sub>	63.0	44.0	41	6.7	69.0	59.2	46	9.9
<b>118e:</b> R = OMe	63.8	52.3	45	7.5	75.5	63.6	46	14

Схема 3.2–80

**94a:** X = O  
**94c:** X = CH<sub>2</sub>  
**118a, f-i** (0.5 экв.)

(S,S)-амиды (X = O, CH<sub>2</sub>)      (R)-94a,c

Ацилирующий агент	КР амина 94a				КР амина 94c			
	(S,S)-амид, de (%)	(R)-94a, ee (%)	Конверсия, %	s	(S,S)-амид, de (%)	(R)-94c, ee (%)	Конверсия, %	s
<b>118a:</b> R = Me	49.3*	33.1*	40*	4.0*	63.3	41.5	40	6.6
<b>118f:</b> R = <i>i</i> Pr	55.6*	32.4*	37*	4.7*	72.1	27.2	27	8.0
<b>118g:</b> R = <i>t</i> Bu	56.6*	6.6*	10*	3.8*	66.7*	13.9*	17*	5.7*
<b>118h:</b> R = CH <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	77.6	56.5	42	14	80.2	64.7	44	19
<b>118i:</b> R = CH <sub>2</sub> <i>cyclo</i> Hex	74.8	49.8	40	11	83.7	62.3	43	21

\* реакция при +20 °C

Схема 3.2–81

наличие объемного *трет*-бутильного заместителя в структуре хлорангидрида *N*-фталойл-(*S*)-*трет*-лейцина (**118g**) приводило к значительному снижению конверсии. Стереоселективность ацилирования рацемических аминов была значительно выше в случае хлорангидридов *N*-фталойл-(*S*)-лейцина (**118h**, R = CH<sub>2</sub>*i*Pr; *s* = 14) и *N*-фталойл-3-циклогексил-(*S*)-аланина (**118i**, R = CH<sub>2</sub>*cyclo*Hex; *s* = 11), в которых разветвленный алкильный заместитель отделен от хирального центра дополнительной метиленовой группой. По-видимому, в этом случае объемные алкильные заместители в боковой цепи хлорангидрида не препятствуют протеканию ацилирования, в то время как создаваемые ими стерические препятствия способствуют усилению энантиомерной дискриминации [124].

Следует отметить, что хотя хлорангидриды *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот являются менее эффективными разделяющими агентами в КР рацемических гетероциклических аминов (*s* 5–10 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при +20 °C), по сравнению с хлорангидридом (*S*)-напроксена (*s* 15–32 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при +20 °C) [96], они также могут быть использованы для препаративного получения (*S*)-энантиомеров аминов из рацематов. Так, наиболее эффективные реагенты (производные фенилаланина **118c** и лейцина **118h**) в ряду хлорангидридов

*N*-фталоил-(*S*)-аминокислот использованы для получения (*S*)-энантиомеров аминов **94a,c,d,f** (схема 3.2–82) [96, 121, 123–125]. Впервые (*S*)-энантиомеры 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина ((*S*)-**94h**) [123] и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксида ((*S*)-**94i**) [125] высокой оптической чистоты были получены в энантиомерно чистом виде после дополнительных трансформаций (*S,S*)-амидов **119** и **120** (*de* > 99 %) – продуктов КР рацемических 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**94c**) и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (**94f**) хлорангидридом *N*-фталоил-(*S*)-лейцина **118h** (схема 3.2–82).

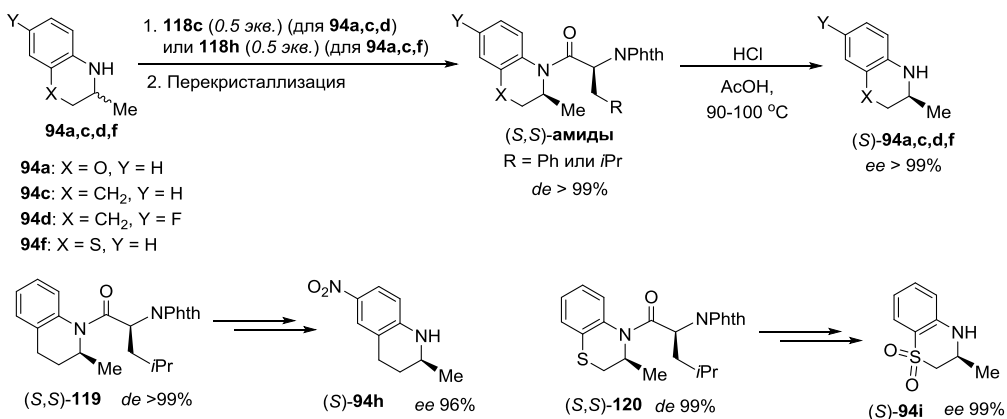
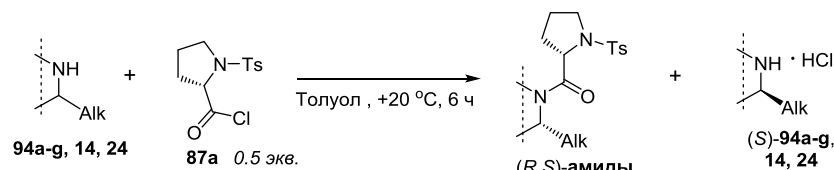


Схема 3.2–82

В 2003 г. для КР гетероциклических аминов **94a,c,e** с целью получения их (*R*)-энантиомеров было предложено использовать хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**87a**) в качестве диастереоселективного ацилирующего агента (схема 3.2–83) [126].

Ацилирование рацемических аминов **94a–g** и метилпиперидинов **14** и **24** хлорангидридом **87a** (0.5 экв.) в толуоле (бензоле) или дихлорметане приводило к преимущественному образованию (*R,S*)-амидов, а непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами (схема 3.2–83) [126, 127]. Наибольшая стереоселективность наблюдалась в случае ацилирования 3-метил-замещенных бензоксазинов **94a** и **94b** и бензотиазина **94f** (фактор селективности *s* до 28 при +20 °C), причем понижение температуры ацилирования приводило к увеличению стереоселективности (*s* до 44 при –20 °C) [127]. Ацилирование производных тетрагидрохинолина **94c** (*s* 13 в толуоле при –20 °C) и **94d** (*s* 6.5 в толуоле при –20 °C) хлорангидридом **87a** проходило с несколько меньшей селективностью; а стереоселективность ацилирования 2-метилиндолина **94e** была невысокой (*s* 4.4 в толуоле при –20 °C). Следует отметить, что увеличение объема заместителя при хиральном центре рацемического амина (амин **94g**: Alk = *t*Bu) приводило к резкому снижению стереоселективности, *s* 3.7 для амина **94g** по сравнению с *s* 28 для амина **94a** в толуоле при +20 °C.



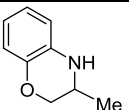
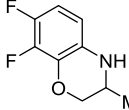
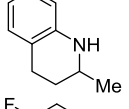
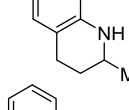
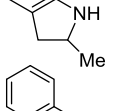
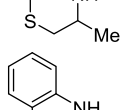
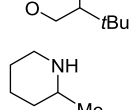
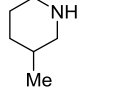
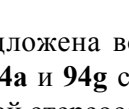
Рацимический амин	(R,S)-Амид, de, %	(S)-Амин, ee, %	Конверсия C, %	s
 <b>94a</b>	84.6	75.0	47	28
 <b>94b</b>	76.7	59.0	44	14
 <b>94c</b>	70.4	58.8	46	10
 <b>94d</b>	56.0	40.5	42	5.2
 <b>94e</b>	39.4	37.8	49	3.3
 <b>94f</b>	89.4	35.9	29	25
 <b>94g</b>	48.2	26.7	36	3.7
 <b>14</b>	18.0	17.6	49	1.7
 <b>24</b>	8.6	5.6	39	1.2

Схема 3.2–83

Предложена возможная схема взаимодействия 3-замещенных бензоксазинов **94a** и **94g** с хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина **87a**, в соответствии с которой стереоселективность ацилирования может быть объяснена сочетанием пространственных препятствий, возникающих при образовании амидной связи, в частности, создаваемых заместителем при хиральном центре амина, и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий между ароматическим циклом амина и защитной группой ацилирующего агента (схема 3.2–84) [127].



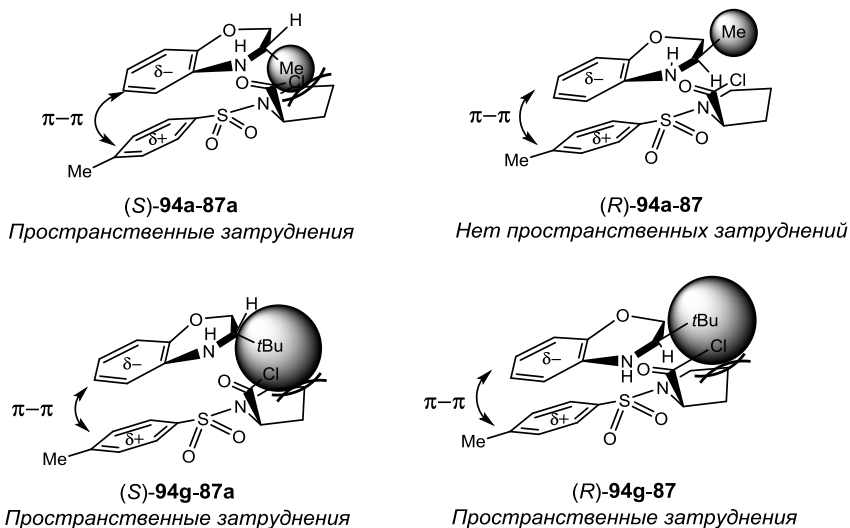


Схема 3.2–84

Стереоселективность ацилирования рацемических аминов, в структуре которых нет конденсированной циклической системы, оказалась значительно ниже, чем при ацилировании производных тетрагидрохинолина и других аминов. Так, ацилирование рацемического 2-метилпиперидина (**14**) как в толуоле, так и дихлорметане при +20 °С протекало с низкой селективностью (*s* 1.7 и 3.0, соответственно), а в случае изомерного ему амина **24** ацилирование было неселективным (*s* 1.2 и 1.1).

Для получения (*R*)-энантиомеров аминов **94a-c,e,f** из продуктов КР рацемических аминов были выделены диастереомерно чистые (*R,S*)-амиды **121a-c,e,f** (*de* ≥ 99%). Кислотный гидролиз амидов (*R,S*)-**121a-c,e,f** позволял получать (*R*)-энантиомеры аминов **94a,c,e** с *ee* ≥ 97% (схема 3.2–85) [126, 127]. В отличие от кислотного гидролиза амидов (*S*)-напроксена или *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот, полный гидролиз соединений (*R,S*)-**121a-c,e** требовал большего времени (до 40 ч), что приводило к незначительной рацемизации хирального центра во фрагменте амина. Позднее для расщепления амидной связи в соединении (*R,S*)-**121b** было предложено использовать щелочные условия; в этом случае амин (*R*)-**94b** был получен с высоким выходом без рацемизации (схема 3.2–85) [127].

Следует отметить, что именно этим методом был впервые получен (*R*)-энантиомер 2-метилиндолина **94e**, который позднее использован другими исследователями для синтеза хиральных фосфамидит-лигандов на основе энантиочистого BINOL и (*R*)-**94e** [128].

Проведено сравнительное изучение КР гетероциклических аминов **94a-c** в ходе диастереоселективного ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**87a**) и его структурными аналогами **122a-g** (схема 3.2–86) [129].

Хлорангидриды **87a** и **122a,b** различаются строением арильного заместителя в защитной группе; реагенты **122c,d** содержат алифатические

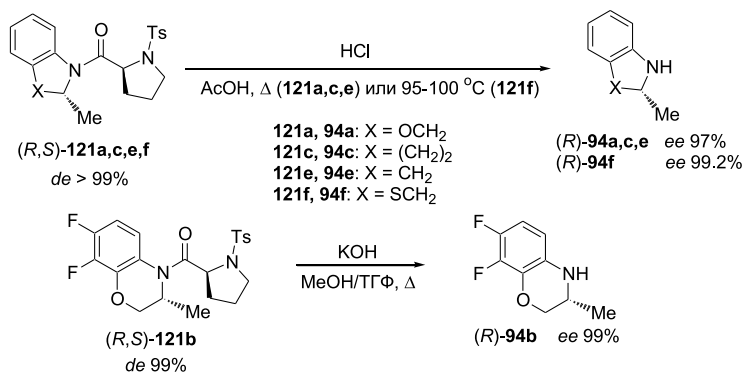
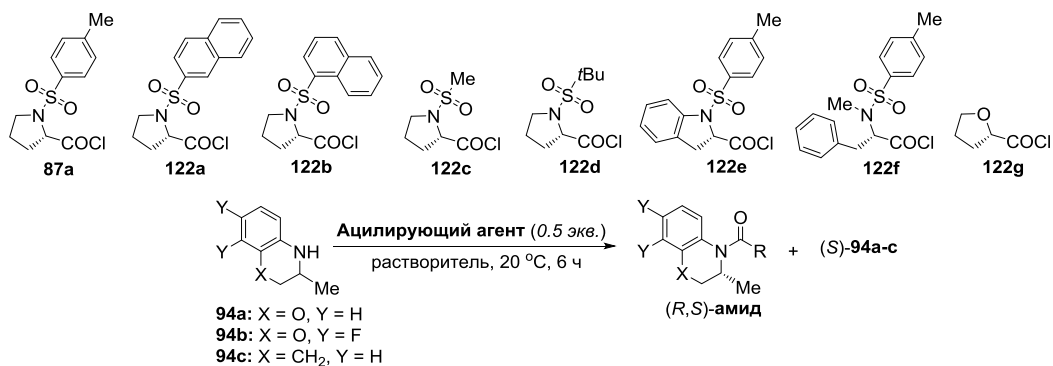


Схема 3.2–85



Амин (растворитель)	Ацилирующий агент	87a	122a	122b	122c	122d	122e	122f	122g
<b>94a</b> (толуол)	$(R,S)\text{-Амид}$ , $de$ , % s	85 28	80 22	72 12	54 5.2	74 11	86 28	59 6.2	
<b>94b</b> $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$	$(R,S)\text{-Амид}$ , $de$ , % s	83 21	78 16	79 14	70 9.7	81 14	80 18	41 3.1	21 1.6
<b>94c</b> (толуол)	$(R,S)\text{-Амид}$ , $de$ , % s	70 10	54 5.5	45 3.7	26 2.0		67 8.9	36 2.7	

Схема 3.2–86

сульфамидные группы различного объема; хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**122e**) имеет дополнительный аннелированный ароматический фрагмент; а соединение **122f** представляет ациклический аналог хлорангидрида **122e**. Хлорангидрид **122g** можно рассматривать как кислородсодержащий аналог производных пролина. В целом в результате исследований установлено, что высокая селективность наблюдается при ацилировании гетероциклических аминов реагентами, в структуре которых присутствует конформационно ограниченный пирролидиновый цикл и ароматический заместитель в *N*-ацильной группе (соединения **87a**, **122a,b,e,f**); наиболее селективным в этом ряду хлорангидридов является хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**87a**).

Таким образом, на примере ацилирования рацемических гетероциклических ароматических аминов было показано, что, выбирая тот или иной энантимерно чистый хлорангидрид, можно целенаправленно получать смеси с преобладанием (*R*)- или (*S*)-энантимеров аминов и, соответственно, диастереомерно обогащенные продукты реакции. Несмотря на то, что относительно высокая реакционная способность хлорангидридов по сравнению с другими ацилирующими агентами [130] может быть причиной неселективного ацилирования высоконуклеофильных первичных и вторичных аминов, их использование для КР менее реакционноспособных субстратов (производных хинолина, бензоксазина и индолина) позволяет добиваться значительной стереоселективности.

Попытка получить стереоизомеры тризамещенного пирролидина **123**, предшественника в синтезе ингибиторов тромбина, с использованием диастереоселективного ацилирования хлорангидридами (*S*)-напроксена (**96a**), *N*-тозил- (**122f,h**) и *N*-фталоил (*S*)-аминокислот (**118c,h**) (схема 3.2–87) оказались неудачными [131]. Подобрать реагенты и условия, позволяющие получать энантиомеры соединения **123** с высокой оптической чистотой, не удалось.

Наибольшая стереоселективность ацилирования рацемического соединения **123** наблюдалась при использовании хлорангидридов *N*-метил-*N*-тозил- (*S*)-фенилаланина (**122f**) и *N*-фталоил- (*S*)-фенилаланина (**118c**); в толуоле при +20 °С фактор селективности *s* был 5.0 и 4.8 соответственно; *ee* непрореагировавшего (–)-**123** около 40%. В результате ацилирования пирролидина *rac*-**123** 0.75 экв. хлорангидридов **122f** и **118c** в присутствии 0.75 экв. *N,N*-диэтиланилина (в качестве акцептора HCl) в толуоле при –20 °С удалось повысить *ee* непрореагировавшего (–)-**123** до 88 и 81 % соответственно (фактор селективности *s* 6.5 и 8.3). Однако препаративное выделение скалемического соединения (–)-**123** из реакционной массы было трудоемким, выход энантимерно обогащенного (–)-**123** составил 13 %. Тем не менее, полученные результаты свидетельствовали

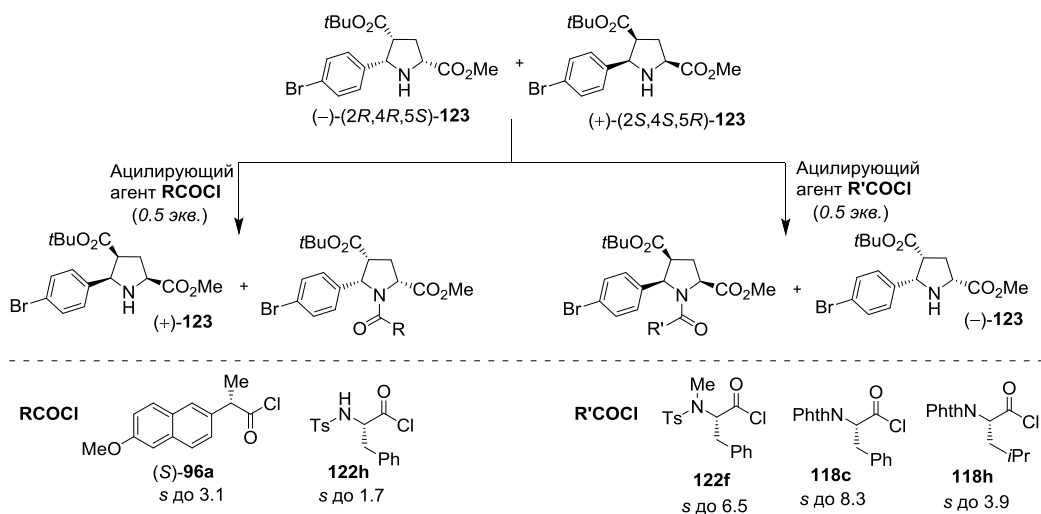
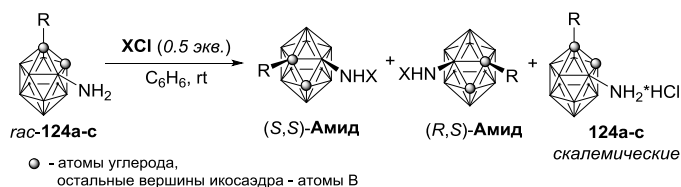


Схема 3.2–87

о принципиальной возможности КР рацемических гетероциклических аминов, не имеющих в своей структуре конденсированной ароматической системы, в ходе ацилирования хиральными хлорангидридами. Энантиомеры эфира **123** были получены в результате препаративного разделения на ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе [131].

Хлорангидриды *N*-защищенных (*S*)-аминокислот использованы также для КР планарно-хиральных 1-замещенных 3-амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборанов **124a-c** (схема 3.2–88) [132–135]. Впервые энантиомеры 3-амино-1-метил-1,2-дикарба-*клозо*-додекаборана (**124a**) были получены в результате хроматографического разделения диастереомерных амидов (*S*)-напроксена с последующим гидролизом [132]. В результате изучения КР рацемических 3-аминокарборанов установлено, что селективность процесса зависит как от структуры разделяющего агента и 3-аминокарборана, так и от природы растворителя и вспомогательного третичного амина [133]. Хлорангидриды *N*-тозил-(*S*)-пролина (**87a**) и *N*-фталойл-(*S*)-аланина (**118a**) оказались более селективными ацилирующими агентами, чем хлорангидрид (*S*)-напроксена (**96a**). Ацилирование 1-метил- и 1-фенил-3-аминокарборанов **124a** и **124b** хлорангидридом **87a** приводило к образованию диастереомерных смесей, обогащенных соответствующим (*S,S*)-амидом (при этом непрореагировавший аминокарборан обогащен (*R*)-энантиомером). При ацилировании аминокарборанов **124a** и **124b** хлорангидридом **118a** происходило преимущественное образование (*R,S*)-амидов. В то же время ацилирование 1-изопропил-3-аминокарборана (**124c**) всеми изученными хлорангидридами в условиях КР приводило к обогащению реакционной массы (*R,S*)-диастереомерами.



гас-Амин	Ацилирующий агент XCl	Амид de, %	Конфигурация
<b>124a</b> : R = Me	<b>87a</b> : X = N-Tos-( <i>S</i> )-Pro	28	( <i>S,S</i> )
<b>124a</b> : R = Me	<b>118a</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	30	( <i>R,S</i> )
<b>124a</b> : R = Me	<b>96a</b> : X = ( <i>S</i> )-напроксен	28	( <i>S,S</i> )
<b>124b</b> : R = Ph	<b>87a</b> : X = N-Tos-( <i>S</i> )-Pro	36	( <i>S,S</i> )
<b>124b</b> : R = Ph	<b>118a</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	39	( <i>R,S</i> )
<b>124b</b> : R = Ph	<b>96a</b> : X = ( <i>S</i> )-напроксен	16	( <i>S,S</i> )
<b>124c</b> : R = <i>i</i> Pr	<b>118a</b> : X = N-Phth-( <i>S</i> )-Ala	36	( <i>R,S</i> )

Схема 3.2–88

Показано, что в отличие от кислотного гидролиза амидов, содержащих остатки 1-метил-3-аминокарборана, гидролиз *N*-ацил-1-фенил- и 1-изопропил-3-аминаминокарборанов не позволяет получить энантиомеры карборанов **124b** и **124c**. В случае амидов, содержащих фрагмент 1-фенилкарборана **124b**, одновременно с разрывом амидной связи происходила деструкция карборанового

ядра и образование *нидо*-производных [134]. Кислотный гидролиз амидов, содержащих остаток 3-амино-1-изопропилкарборана **124с**, приводил к деборированию и рацемизации карборанового фрагмента [135]. Скалемические 3-амино-карбораны **124b** и **124с**, обогащенные (*S*)- или (*R*)-энантиомерами, могут быть выделены после КР диастереоселективными ацилирующими агентами. Оптическая чистота 3-аминокарборанов **124a-c** была определена методами ЯМР с хиральным шифт-реагентом [136] или ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе [135].

Еще один пример использования производных аминокислот в качестве диастереоселективных ацилирующих агентов опубликован в работе [137]. *N*-Вос-Аланин (**125**) в виде активированного эфира с HOBT применили для КР рацемического 1-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарболина (**126**) (схема 3.2–89). Реагенты использовали в стехиометрических количествах, а КР достигалось в результате остановки реакции через 2 ч. Ацилированию подвергался только (*S*)-энантиомер амина **125**. (*S,S*)-Амид **127** и непрореагировавший (*R*)-**126** были выделены в оптически чистом виде с выходом 49%.

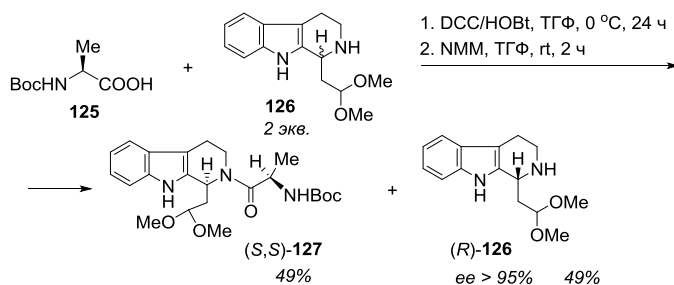


Схема 3.2–89

В 2008 г. на примере получения стереоизомеров аминов сложного строения Чен с соавт. продемонстрировали возможность использования метода КР при ацилировании *N*-защищенной аминокислотой [138]. В качестве разделяющего агента для КР рацемического нитро-замещенного аминокаликс[4]арена **128** был использован *N*-Вос-(*S*)-пролин (схема 3.2–90). Авторы подбирали условия реакции таким образом, чтобы выделить не вступивший в реакцию энантиомер амина **128** с наибольшей оптической чистотой. Реакция *rac*-**128** с 2.0 экв. *N*-Вос-(*S*)-пролина в присутствии 2.0 экв. DCC и 0.7 экв. DMAP в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 20 ч приводила к продукту ацилирования (*cS*)-**129** (*de* 46%, выход 66%) и непрореагировавшему амину (*cR*)-**128** (*ee* 95%, выход 26%); величина *s* составляла 9.9. Установлено, что природа растворителя оказывает влияние на стереоселективность процесса. Так, при ацилировании *rac*-**128** с помощью 2.0 экв. *N*-Вос-(*S*)-пролина в Et<sub>2</sub>O или ТГФ в течение 20 ч непрореагировавший (*cR*)-**128** удавалось выделить с высокими выходами (70 и 76% соответственно), однако его оптическая чистота была низкой (*ee* 13 и 17% соответственно). В то же время при проведении КР в толуоле соединение (*cR*)-**128** получено с наибольшей оптической чистотой (*ee* 98%), однако выход составлял лишь 22%.

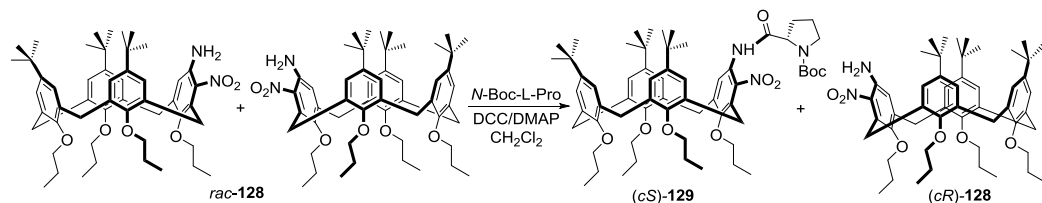


Схема 3.2–90

В 2014 г. сообщалось об изучении хлорангидридов *N*-трифторацетил-(*S*)-пролина (**130**) и (1*S*)-камфановой кислоты (**131**) в качестве хиральных дериватизирующих агентов для ВЭЖХ анализа энантиомерного состава мексилетина (**132**) – 1-(2,6-диметоксифенокси)-2-аминопропана, применяемого для лечения желудочковой аритмии (схема 3.2–91) [139]. Было обнаружено, что ацилирование рацемического амина **132** хлорангидридами **130** и **131**, взятыми в недостатке, в дихлорметане при комнатной температуре протекает с заметной стереоселективностью и приводит к преимущественному образованию (*R,S*)-диастереомеров амидов **133a** и **133b** (*de* 71–74 %). Индивидуальные (*R,S*)-амиды **133a** и **133b** были выделены методом препаративной ВЭЖХ в обращенно-фазовом варианте. Последующий кислотный гидролиз амидов (*R,S*)-**133a** и (*R,S*)-**133b** приводил к (*R*)-энантиомеру мексилетина ((*R*)-**132**).

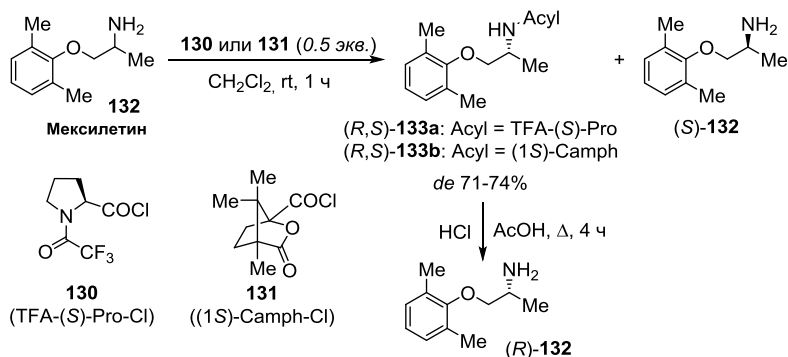


Схема 3.2–91

### Заключение к главе 3

В последнее десятилетие в области неферментативного кинетического разделения рацемических аминов достигнут существенный прогресс [140]. Впечатляет структурное разнообразие энантиомерно чистых аминов, полученных в результате кинетического разделения. В качестве общей закономерности может быть отмечено то, что для КР аминов, обладающих сравнительно высокой реакционной способностью, пригодны менее реакционноспособные разделяющие агенты. В то же время стереоселективное ацилирование менее реакционноспособных аминов достигается под действием высокореакционных разделяющих агентов.

Широкое разнообразие энантиоселективных и диастереоселективных ацилирующих агентов позволило предложить методы получения энантиомерно чистых или обогащенных аминов и их производных различных классов. При этом в одних случаях (например, активированные амиды Аткинсона и Аль-Сехеми, Миосковски, Карника, активированные эфиры Боде) удастся осуществлять энантиоселективное ацилирование первичных и вторичных высококонуклеофильных аминов; в то же время использование более реакционноспособных реагентов (хлорангидридов хиральных кислот) является превосходным методом для КР менее нуклеофильных гетероциклических ароматических аминов.

Методы КР с использованием хиральных ацилирующих реагентов получили в последнее время весьма существенное развитие, что связано, по-видимому, с доступностью разнообразных реагентов такого рода, а также простотой проведения процессов. При использовании диастереоселективного ацилирующего агента изомерная чистота диастереомерно обогащенного амида, продукта ацилирования, может быть существенно увеличена простыми физико-химическими методами (колоночная хроматография или перекристаллизация), что позволяет после его гидролиза получать амин в энантиомерно чистом виде (*ee* 99% и выше).

Наряду с этим интенсивно развиваются также подходы, основанные на использовании хиральных катализаторов энантиоселективного ацилирования аминов и их производных (амидов, тиоамидов). Так же, как и в случае стехиометрических реагентов, субстратная специфичность катализаторов для КР аминов различных классов во многом зависит от реакционной способности. Так, аналоги тетраимизола Бирмана и пептидный катализатор Миллера проявляют высокую эффективность в случае дезактивированных производных аминов (амидов, лактамов и тиолактамов). Для энантиоселективного ацилирования высоко реакционноспособных первичных аминов Зайдель с соавт. использовали комплексы ацил-пиридиниевых солей с хиральной тиомочевинной, а Боде с соавт. генерировали энантиоселективный катализатор из *N*-гетероциклического карбена и хиральной гидроксисоединительной кислоты.

Для многих хиральных реагентов и катализаторов, используемых в КР рацемических аминов, предложены механизмы реакций, которые объясняют наблюдаемую стереоселективность. В некоторых случаях энантиомерную дискриминацию удастся объяснить взаимодействием ароматических фрагментов реагентов, водородными связями, стерическими затруднениями. В последние годы все большее внимание уделяется выяснению особенностей реакции ацилирования аминов. Так, были получены свидетельства в пользу синхронного, одностадийного механизма ацилирования, не предусматривающего образования тетраэдрического интермедиата [141–144]. В связи с этим исследования энантиоселективного ацилирования аминов и лактамов методами квантовой химии [49, 145] служат важным основанием для реформирования традиционных представлений о механизмах реакций.

Таким образом, метод КР рацемических аминов в ходе неферментативного *N*-ацилирования является мощным инструментом, который, с одной стороны,

позволяет получать важные с практической точки зрения продукты в оптически чистом виде, а с другой, позволяет получить новые сведения о механизмах асимметрических превращений.

### Литература

1. T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5785–5789.
2. T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6415–6422.
3. E. J. Günster, R. C. Schulz, *Makromol. Chem.* **1980**, *181*, 643–649.
4. Y. Nagao, M. Yagi, T. Ikeda, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 201–204.
5. T. Yokomatsu, A. Arakawa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3506–3508.
6. K. Kondo, T. Kurosaki, Y. Murakami, *Synlett* **1998**, 725–726.
7. J. S. Yang, K. Kondo, Y. Murakami, *Chin. Chem. Lett.* **2001**, *12*, 1–4.
8. Y. Ie, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119–120.
9. R. S. Atkinson, E. Barker, P. J. Edwards, G. A. Thomson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1047–1055.
10. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 4413–4421.
11. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Chem. Commun.* **2000**, 43–44.
12. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2239–2242.
13. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2243–2246.
14. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.* **2001**, 2684–2685.
15. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 257–274.
16. A. G. M. Al-Sehemi, *J. King Abdulaziz Univ.: Sci.* **2007**, *19*, 11–22.
17. A. G. Al-Sehemi, *J. Saudi Chem. Soc.* **2004**, *8*, 461–476.
18. A. G. Al-Sehemi, R. S. A.-A. Al-Yabess Al-Amri, A. Irfan, *J. Chem. Soc. Pak.* **2013**, *35*, 815–822.
19. R. S. Atkinson, E. Barker, M. J. Sutcliffe, *Chem. Commun.* **1996**, 1051–1052.
20. T. Tanaka, T. Azuma, X. Fang, S. Uchida, C. Iwata, T. Ishida, Y. In, N. Maezaki, *Synlett* **2000**, 33–36.
21. T. Tanaka, X. Fang, T. Azuma, S. Uchida, T. Ishida, Y. In, C. Iwata, N. Maezaki, *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, *47*, 865–868.
22. N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9309–9315.
23. S. Arseniyadis, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3314–3317.
24. C. Sabot, P. V. Subnash, A. Valleix, S. Arseniyadis, C. Mioskowski, *Synlett* **2008**, 268–272.
25. S. Arseniyadis, P. V. Subnash, A. Valleix, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6138–6139.
26. A. Jabbari, *J. Appl. Chem. Res.* **2010**, *14*, 54–60.
27. A. Kolleth, S. Christoph, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10511–10513.
28. A. Kolleth, M. Cattoen, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9338–9340.
29. J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1353–1363.
30. S. Arseniyadis, P. V. Subnash, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.* **2005**, 3310–3312.



31. M. Anstiss, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4135–4143.
32. J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493.
33. J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795.
34. B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092.
35. S. Bellemin-Laponnaz, J. Tweddell, J. C. Ruble, F. M. Breitling, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 1009–1010.
36. A. C. Spivey, F. Zhu, M. B. Mitchell, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7379–7385.
37. A. C. Spivey, D. P. Leese, F. Zhu, S. G. Davey, R. L. Jarvest, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4513–4525.
38. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, T. Fekner, A. Maddaford, D. P. Leese, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 295–301.
39. S. A. Shaw, P. Aleman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13368–13369.
40. S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 925–934.
41. S. M. Miller, R. A. Samane, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20318–20321.
42. A. J. Wagner, J. G. David, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4470–4473.
43. L. D. S. Yadav, S. Dubey, *Indian J. Chem., Sect. B* **2002**, *41*, 593–595.
44. A. Karnik, S. Kamath, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7435–7438.
45. A. Karnik, S. Kamath, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 45–48.
46. H. Xu, H. Tian, L. Zheng, Q. Liu, L. Wang, S. Zhang, *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1108–1113.
47. A. R. Katrizky, D. Fedoseyenko, M. S. Kim, P. J. Steel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 51–57.
48. M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698–19701.
49. S. E. Allen, S.-Y. Hsieh, O. Gutierrez, J. W. Bode, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11783–11791.
50. T. N. Sorrell, *Organic Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Sausalito, CA, **2006**.
51. О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин, *Органическая химия: в 4-х ч.; Ч. 3, 2-е изд.*; М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, **2010**.
52. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press, Oxford, UK, **2012**.
53. I. Kreituss, Y. Murakami, M. Binanzer, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10660–10663.
54. I. Kreituss, K.-Y. Chen, S. H. Eitel, J.-M. Adam, G. Wuitschik, A. Fettes, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1553–1556.
55. B. Wanner, I. Kreituss, O. Gutierrez, M. C. Kozlowski, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11491–11497.
56. H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *706*, 37–46.
57. K. Wiesner, E. W. K. Jay, L. Poon-Jay, *Experientia* **1971**, *27*, 363.
58. K. Wiesner, E. W. K. Jay, T. Y. R. Tsai, C. Demerson, L. Jay, T. Kanno, J. Křepinský, A. Vilím, C. S. Wu, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1925–1943.
59. K. Okamoto, E. Minami, H. Shingu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1426–1432.
60. K. H. Bell, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 665–670.
61. K. H. Bell, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2625–2629.
62. В. Ф. Коломиец, Р. А. Грачева, В. М. Потапов, *Ж. орг. хим.* **1980**, *16*, 322–324.

63. O. Červinka, E. Kroupová, O. Bělovský, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1968**, 33, 3551–3557.
64. O. Červinka, J. Fusek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 38, 441–446.
65. T. Mukaiyama, M. Onaka, M. Shiono, *Chem. Lett.* **1977**, 6, 651–654.
66. Y. Hiraki, A. Tai, *Chem. Lett.* **1982**, 11, 341–344.
67. Y. Hiraki, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1570–1575.
68. Л. И. Дереза, В. А. Шатская, А. Ф. Попов, *Реакц. способн. орган. соед.* **1988**, 25, 189–194.
69. L. Ötvös, I. Tömösközi, T. Mochácsi, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1995–1998.
70. T. Sokołowska, J. F. Bernat, *Rocz. Chem.* **1966**, 40, 1665–1674.
71. T. Teramoto, M. Deguchi, T. Kurosaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1109–1112.
72. K. Takeda, K. Tsuboyama, A. Suzuki, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2545–2548.
73. Р. Г. Костяновский, А. Е. Поляков, Г. В. Шустов, К. С. Захаров, В. И. Марков, *ДАН СССР* **1974**, 219, 873–876.
74. Р. Г. Костяновский, А. Е. Поляков, В. И. Марков, *Изв. АН, Сер. хим.* **1974**, 1671.
75. Р. Г. Костяновский, А. Е. Поляков, В. И. Марков, *Изв. АН, Сер. хим.* **1975**, 198.
76. R. G. Kostyanovsky, A. E. Polyakov, G. V. Shustov, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2059–2060.
77. Г. В. Шустов, С. Н. Денисенко, М. А. Шохен, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН, Сер. хим.* **1988**, 1862–1868.
78. С. В. Коновалихин, А. Б. Золотой, Л. О. Атовмян, Г. В. Шустов, С. Н. Денисенко, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН, Сер. хим.* **1995**, 500–503.
79. В. А. Корнеев, Г. В. Шустов, И. И. Червин, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН, Сер. хим.* **1995**, 1396–1397.
80. J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1755–1758.
81. D. D. Diaz, S. Yao, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2617–2619.
82. A. Moretto, C. Peggion, F. Formaggio, M. Crisma, B. Kaptein, Q. B. Broxterman, C. Toniolo, *Chirality* **2005**, 17, 481–487.
83. V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K.-C. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2691–2702.
84. O. N. Chupakhin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, V. N. Charushin, M. A. Korolyova, E. V. Tzoi, H. S. Lee, Y. J. Park, M. H. Kim, K. C. Kim, Japan Patent 2000178265; *Chem. Abstrs.* **2000**, 133, 43530.
85. P. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Process Res. Dev.* **1997**, 1, 72–76.
86. H. Spahn, *Arch. Pharm.* **1988**, 321, 847–850.
87. R. Büschges, H. Linde, E. Mutschler, H. Spahn-Langguth, *J. Chromatogr. A* **1996**, 725, 323–334.
88. A. Solís, H. Luna, H. I. Pérez, N. Manjarrez, R. Sánchez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8759–8762.
89. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, A. M. Demin, O. N. Chupakhin, J. U. Yoo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1911–1914.
90. N. Büyüktimkin, A. Buschauer, *J. Chromatogr.* **1988**, 450, 281–283.
91. L. Fauconnot, C. Nugier-Chauvin, N. Noiret, H. Patin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7875–7878.
92. K. Błażewska, T. Gajda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 671–674.
93. В. П. Краснов, Е. А. Жданова, Н. З. Солиева, Л. Ш. Садретдинова, И. М. Букрина, А. М. Демин, Г. Л. Левит, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, *Изв. АН, Сер. хим.* **2004**, 1278–1281.

94. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreyeva, A. N. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 27–28.
95. В. П. Краснов, Г. Л. Левит, М. А. Королева, И. М. Букрина, Л. Ш. Садретдинова, И. Н. Андреева, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН Сер. хим.* **2004**, 1203–1206.
96. D. A. Gruzdev, E. N. Chulakov, G. L. Levit, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1240–1246.
97. Краснов В. П., Левит Г. Л., Груздев Д. А. и др., Патент РФ 2434004; заявл. 14.10.2010; опубл. 20.11.2011, бюл. № 32.
98. П. А. Слепухин, Д. А. Груздев, Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, В. П. Краснов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 932–936.
99. Е. Н. Чулаков. Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании хлорангидридами хиральных 2-арилалкановых кислот : автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03; Екатеринбург, 2013.
100. Y.-G. Zhou, P.-Y. Yang, X.-W. Han, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1679–1683.
101. Е. Н. Чулаков, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 926–931.
102. Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, А. А. Тумашов, Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов, *Хим. гетероцикл. соед.* **2012**, 779–788.
103. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
104. A. Horeau, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1307–1309.
105. S. A. Vakarov, D. A. Gruzdev, L. Sh. Sadretdinova, E. N. Chulakov, M. G. Pervova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, G. L. Levit, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 312–319.
106. S.-Y. Hsieh, B. Wanner, P. Wheeler, A. M. Beauchemin, T. Rovis, J. W. Bode, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7228–7231.
107. S. Karlsson, J. Brånalt, M. Ö. Halvarsson, J. Bergman, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 969–975.
108. G. S. Coumbarides, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, Y. Yohannes, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 849–853.
109. S. Chavda, E. Coulbeck, G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, S. Ghilagaber, Y. Yohannes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3386–3399.
110. G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, Y. Yohannes, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2897–2902.
111. S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1536–1548.
112. S. Chavda, E. Coulbeck, J. Eames, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7398–7402.
113. G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, J. Northen, *Chirality* **2007**, *19*, 321–328.
114. E. Boyd, S. Chavda, J. Eames, Y. Yohannes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 476–482.
115. S. Chavda, E. Coulbeck, M. Dingjan, J. Eames, M. Motevalli, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1274–1284.
116. E. Coulbeck, J. Eames, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2223–2233.
117. G. S. Coumbarides, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, M. Motevalli, J. Northen, Y. Yohannes, *Synlett* **2006**, 101–105.
118. E. Boyd, E. Coulbeck, G. S. Coumbarides, S. Chavda, M. Dingjan, J. Eames, A. Flinn, M. Motevalli, J. Northen, Y. Yohannes, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2515–2530.
119. A. Andreou, N. Al Shaye, H. Brown, J. Eames, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6935–6938.

120. V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859–862.
121. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N. Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 936–942.
122. G. L. Levit, D. A. Gruzdev, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 185–189.
123. Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, М. И. Кодесс, В. П. Краснов, *Хим. гетероцикл. соед.* **2012**, 805–814.
124. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1640–1646.
125. D. A. Gruzdev, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. I. Kodess, G. L. Levit, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 186–194.
126. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1985–1988.
127. Д. А. Груздев, С. А. Вакаров, Г. Л. Левит, В. П. Краснов, *Хим. гетероцикл. соед.* **2013**, 1936–1950.
128. W.-B. Liu, H. He, L.-X. Dai, S.-L. You, *Synthesis* **2009**, 2076–2082.
129. С. А. Вакаров, Д. А. Груздев, Е. Н. Чулаков, Л. Ш. Садретдинова, М. А. Ежилова, М. И. Кодесс, Г. Л. Левит, В. П. Краснов, *Хим. гетероцикл. соед.* **2014**, 908–927.
130. T. A. Nigst, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2155–2163.
131. E. N. Chulakov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, K. V. Kudryavtsev, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1683–1688.
132. V. P. Krasnov, G. L. Levit, V. N. Charushin, A. N. Grishakov, M. I. Kodess, V. N. Kalinin, V. A. Ol'shevskaya, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1833–1835.
133. G. L. Levit, V. P. Krasnov, A. M. Demin, M. I. Kodess, L. Sh. Sadretdinova, T. V. Matveeva, V. A. Ol'shevskaya, V. N. Kalinin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 293–295.
134. G. L. Levit, A. M. Demin, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, L. Sh. Sadretdinova, V. A. Ol'shevskaya, V. N. Kalinin, V. P. Krasnov, V. N. Charushin, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2783–2786.
135. В. П. Краснов, А. М. Демин, Г. Л. Левит, А. Н. Гришаков, Л. Ш. Садретдинова, В. А. Ольшевская, И. В. Глухов, В. Н. Калинин, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 2484–2488.
136. M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, G. L. Levit, V. P. Krasnov, V. N. Charushin, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2766–2768.
137. M. Zhao, C. Wang, S. Peng, E. Winterfeldt, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3899–3905.
138. Z.-X. Xu, C. Zhang, Y. Yang, C.-F. Chen, Z.-T. Huang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 477–479.
139. S. Dixit, R. Dubey, R. Bhushan, *Acta Chromatogr.* **2014**, *26*, 625–636.
140. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471–1493.
141. A. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 387–392.
142. T. W. Bentley, G. Llewellyn, J. A. McAlister, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7927–7932.
143. J. M. Fox, O. Dmitrenko, L. Liao, R. D. Bach, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7317–7328.
144. E. Larionov, H. Zipse, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 601–619.
145. X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГЖХ–МС	газожидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
ГМФТА	гексаметилфосфортриамид
ДДКР	двойное динамическое кинетическое разделение
ДКР	динамическое кинетическое разделение
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
кат.	катализатор
КР	кинетическое разделение
ПАВ	поверхностно-активные вещества
ПКР	параллельное кинетическое разделение
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовый
ХНФ	хиральная неподвижная фаза
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ac	ацетил
Acyl	ацил
AIBN	динитрил азобисизомасляной кислоты
Ala	аланин
Alk	алкил
<i>t</i> AmOH	<i>трет</i> -амиловый спирт
Ar	арил
Asn	аспарагин
Asp	аспарагиновая кислота
BINOL	1,1'-би-2-нафтол
BMI	1-бутил-3-метилимидазолий
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Bu	бутил
<i>i</i> Bu	изобутил
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
Bz	бензоил
C	конверсия (степень превращения)
CAL-A	липаза А, выделенная из дрожжей <i>Candida antarctica</i>
CAL-B	липаза В, выделенная из дрожжей <i>Candida antarctica</i>
cat	катализатор
Cbz	бензилоксикарбонил
CLEA	поперечно-связанные агрегаты фермента
CLEC	поперечно-связанные кристаллы фермента

Cp	циклопентадиенил
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
$\alpha$ -CT	$\alpha$ -химотрипсин
<i>cyclo</i> Hex	циклогексил
DAQ	3-(диациламино)хиназолин-4(3 <i>H</i> )-он
DBU	1,8-диазабигексо[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид
<i>de</i>	диастереомерный избыток
DFT	дифференциал функционала плотности
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMP	2,4-диметил-3-пентанол
DMPU	<i>N,N'</i> -диметил- <i>N,N'</i> -пропиленмочевина
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров
<i>E</i>	энантиомерное отношение
EDC	<i>N</i> -[3-(диэтиламино)пропил]- <i>N'</i> -этилкарбодиимид
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
<i>ent</i>	энантиомерный (имеющий противоположную конфигурацию)
<i>er</i>	соотношение энантиомеров
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
Et	этил
Fmoc	флуорен-9-илметоксикарбонил
Gln	глутамин
Glu	глутаминовая кислота
Hept	гептил
Hex	гексил
His	гистидин
HMDS	гексаметилдисилазид
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
HOBt	1-гидроксибензотриазол
$k_{\text{fast}}$	константа скорости реакции быстро реагирующего энантиомера
$k_{\text{slow}}$	константа скорости реакции медленно реагирующего энантиомера
Leu	лейцин
<i>l</i> Leu	<i>трет</i> -лейцин
LG	уходящая группа
Me	метил
Mes	2,4,6-триметилфенил (мезитил)
Met	метионин
Ms	метансульфонил (мезил)
NDMBA	<i>N,N'</i> -диметилбарбитуровая кислота
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
NOBIN	2-амино-2'-гидрокси-1,1'-бинафтил
NOMBIN	2-амино-2'-метокси-1,1'-бинафтил
Oct	октил
PA	пенициллинацилаза (пенициллинамидаза)

Pent	пентил
PCL	липаза из бактерий <i>Pseudomonas cepacia</i>
PG	защитная группа
PGA	пенициллинацилаза G
Ph	фенил
Phe	фенилаланин
Phg	2-фенилглицин
Phth	фталоил
PPL	липаза из свиной поджелудочной железы
PPY	4-(1-пирролидино)пиридин
Pr	пропил
<i>i</i> Pr	<i>изо</i> -пропил
Pro	пролин
PSL	липаза из бактерий <i>Pseudomonas stutzeri</i>
Py	пиридин
<i>rac</i>	рацемический
rt	комнатная температура
<i>s</i>	фактор селективности Кагана
SEM	[2-(триметилсилил)этокси]метил
Ser	серин
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил (трифлил)
TFA	трифторацетил
tfms	трифторметансульфонат
THF	тетрагидрофуран
TMS	тетраметилсилил
Troc	2,2,2-трихлорэтоксикарбонил
Trp	триптофан
Ts	<i>пара</i> -толуолсульфонил
Tyr	тирозин
Val	валин

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

### А

Азлактоны

*O*-ацилированные 117 сл.

Акриловая кислота

2- и 3-метил-замещённая, метиловые эфиры 34

Активированные амиды 163, 204

Активированные эфиры 173, 175, 187, 189, 191 сл., 202, 204

Аланин 163

амид 27

метиловый эфир 163

2,2,2-трифторэтиловый эфир 109

2,2,2-трифторэтиловый эфир *N*-октаноил-(*S*)-аланина 26

*N*-фталоил-(*S*)-аланина

хлорангидрид 194, 201

*N*-фталоил-3-циклогексил-(*S*)-аланина

хлорангидрид 195

этиловый эфир 150, 173

*N*-Вос-аланин 202

*N*-Cbz-L-аланин 173 сл.

Алкалаза 15, 23

*N*-Алкоксикарбонилпентан-1,2-диамины 52

Аллиламины 129, 155 сл.

Аллил-3-метоксифенилкарбонат 74 сл.

*N*-Аллилоксикарбонилирование 21, 73, 78

*цис*-3-Аминоазетидин-2-он

производные 26

Аминоацилаза *Aspergillus melleus* 23

(*S,S*)-4-Амино-3,5-бис(1-гидроксиэтил)-1,2,4-триазол 163

2-Аминобутанол-1 33

3-Амино-1,2-дикарба-*клозо*-додекабораны 201 сл.

$\alpha$ -Аминоизомасляная кислота 176

1-Аминоиндан 20, 30

*N*-пропаргил-1-аминоиндан (PAI) 21

(1*S*,2*R*)-1-Амино-2-инданол 152

Аминокаликс[4]арен 202

Аминокислоты

метиловые эфиры 29

*N*-фенилацетил-(*S*)-аминокислоты 29

L-Аминокислоты

*N*-ацетил- 23

(*S*)- $\beta$ -аминомасляная кислота 144



- Аминоспирты 22, 23, 33, 60
- 2-Амино-4-фенилбутан 24
- 3-Амино-3-фенилпропанол-1 72
- 1,2-бис-(2-Аминофенил)циклопентаны 147
- 2-Амино-1-фенилэтанол 21, 27
- 1-Аминоциклоалкан-1-карбоновые кислоты 176
- 2-Аминоциклогексанол 59
- $\beta$ -Аминоэфиры 65 сл.
- Амфетамин 45
- Арилалкиламины 63, 124, 147, 152, 176
- 1-Арилаллиламины 39
- 4-Арил- $\beta$ -лактамы 121
- 2-Арилпропионовые кислоты 172 сл., 182 сл.
- 1-Арилэтиламины 54, 64
  - N*-формил- и *N*-тиоформил- 131
- Аспарагиновая кислота
  - N*-Cbz-аспарагиновая кислота 19
  - диметилвый эфир 72
- Аспартам 19
- 2-Ацетиламино-2'-диацетиламино-1,1'-бинафтил 146
- 3-Ацетиламинопропионовая кислота
  - 2,2,2-трифторэтиловый эфир 71
- 5-Ацетокси-4-*трет*-бутил-2-фенилоксазол 118
- 3-Ацил-4-алкилтиазолидин-2-тионы 160
- (*S*)-3-Ацил-4-дифенилметил-2-(*N*-цианоимино)тиазолидины 151
- 3-Ацил-(4*R*)-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-2-тионы 145
- Ацилаза I из свиной почки 23
- N*-Ациламинокислоты
  - эфиры 24
- O*→*N*-Ацильная миграция 33

## Б

- Бензальдегид 133
- Бензиламиды 93
- Бензиламины 25, 91, 93 сл., 97, 104, 109, 129
- 3-Бензил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин 180
- 3-Бензилморфолин 184 сл.
- Бензилоксикарбонилирование 104
- Бензоилхлорид 138
- Бензойная кислота 124
  - ангидрид 127, 129, 138
- 3-[Бис(2-гидроксиэтил)амино]пропионовая кислота
  - метиловый эфир 96
- 2-Бутиламин 34
- втор*-Бутиламин 55

*трет*-Бутилметилловый эфир (ТВМЕ) 23, 37, 39, 43, 49, 52, 55, 66, 68, 72, 74 сл., 77, 108, 110, 112

## В

Валериановая кислота

4-хлорфениловый эфир 55 сл.

Валин

метилловый эфир 150, 163, 174, 188

*N*-Cbz-*L*-валин 174

Винилацетат 23, 61

## Г

Гексановая кислота

этиловый эфир 54

2-Гептиламин 33, 34, 36, 42

Гидроксамовая кислота 133 сл., 163 сл., 184 сл., 204

1-Гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt) 133

2-Гидроксиметилпиперидин 33

3-Гидроксиметилпиперидин 23

*N*-Гидрокси-(*R,R*)-тартримиды 173

1-(4-Гидроксифенил)-2-пропиламин 111

Гидролазы 13

Глицин

2,2,2-трифторэтиловый эфир *N*-октаноилглицина 25, 109

2,2,2-трифторэтиловый эфир *N*-октаноил диметилглицина 25

Глутамин 29

Глутаминовая кислота 29

диэтиловый эфир Cbz-(*S*)-глутаминовой кислоты 54 сл.

Глутаровая кислота

диметилловый эфир 60

Гомоадамантан 68

Гомобензотетрамизол 121

Гомосеринлактон 91

$\beta$ -Гомотриптофан

этиловый эфир 71

## Д

(*S*)-Дапоксетин 72

Двойное динамическое кинетическое разделение (ДДКР) 100 сл.

Дегидрирования-гидрирования механизм 90 сл.

Декагидрохиолин 136

Декановая кислота

этиловый эфир 55

Дельфинин 172

Дериватизация 59, 63, 130, 159, 162, 174 сл., 177, 203

Десимметризация 21, 131, 148, 158 сл.

Диазиридины 174 сл.

*N,N*-Диаллилциклоалкил-1,2-диамины 48  
*N,N*-Диаллилциклогекс-4-ендиамин 48 сл.  
 1,2-Диаминоциклогексан 152  
 4,5-Дигидро-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота  
     этиловый эфир 186  
 Диастереомерный избыток (*de*) 5 сл.  
 1,2-Диарил-1,2-диаминоэтаны 130  
 3-(Диациламино)-хиназолин-4(3*H*)-оны (DAQ) 148 сл.  
 Дибензилкарбонат 59, 63 сл., 104, 112  
 Ди-*трет*-бутилдикарбонат ( $\text{COC}_2\text{O}$ ) 132  
 3,4-Дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин 196  
 3,4-Дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин-1,1-диоксид 196  
 3,4-Дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин 178 сл.  
 2,3-Диметилиндолин 74  
 2,4-Диметил-3-пентанол (DMP) 101 сл.  
 6,7-Диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 78, 107  
 1-(2,2-Диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарболин 202  
 4,5-Дифенил-имидазолидин-2-тион 192  
 1,2-Дифенилэтиламина 80

## И

Ибупрофен  
     пентафторфениловый эфир 191 сл.  
     хлорангидрид 181 сл.,  
 Изоиндолин-1-карбоновая кислота  
     метиловый эфир 112  
 Изомасляная кислота  
     ангидрид 121, 132  
     метиловый эфир 55  
     пропиловый эфир 55  
     2,2,2-трифторэтиловый эфир 77  
 Изопропилацетат 34, 55 сл.  
 2-Изопропилбензиламин 129  
 Изопропилацетат 55, 75, 79, 95, 99, 135  
 Иммобилизация ферментов 17  
 Индолин-2-карбоновая кислота  
     метиловый эфир 73  
 Индолин-3-карбоновая кислота  
     метиловый эфир 73  
 Индолины  
     2-замещенные 118  
 Ионная жидкость 60 сл., 154 сл.

## К

Казлаускаса правило 14 сл.  
 L-Камфорсульфоновая кислота

хлорангидрид 172  
*Кана-Ингольда-Прелога* номенклатура 14  
 Карбен 133 сл.  
 Карбонаты 13  
 «Каталитическая триада» 14 сл.  
 Квазиэнантиомеры 8  
 Кетоксимы 93 сл.  
 Кинетическое разделение (КР) 5 сл.  
     взаимное 8 сл., 180, 183  
     динамическое (ДКР) 7, 52, 89 сл., 187  
     ограничения 6  
     параллельное (ПКР) 8, 148, 150 сл., 179, 191 сл.  
     последовательное 39, 67  
 Комплексы включения 138  
 Конверсия (степень превращения) (С) 5 сл.  
 Константа специфичности фермента 7  
 Кофейная кислота  
     метиловый эфир 56 сл.  
 Ксемилофибан гидрохлорид 32

## Л

Левомилнаципран 55  
 Лейцин 28  
     бензиловый эфир 147  
     *N*-фталоил-(*S*)-лейцин  
         хлорангидрид 195 сл.  
     *N*-фталоил-(*S*)-*трет*-лейцин  
         хлорангидрид 195 сл.  
     этиловый эфир 174 сл.  
 (*S*)-Лейцинол 161  
 Лизин  
     *N*<sup>ε</sup>-Cbz-(*S*)-лизин 139  
 Липазы 13 сл.  
     липаза Аmano 15, 33  
     липаза *Aspergillus niger* 61  
     липаза *A Candida antarctica* (CAL-A) 13 сл., 33 сл., 56, 64–74, 78 сл.  
     липаза *B Candida antarctica* (CAL-B) 13 сл., 35, 37, 39–41, 43–46, 49, 51, 61, 64, 65, 70, 72–75, 78, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106  
     липаза *B Candida antarctica* Novozym 435® 35–39, 41–45, 47–52, 54–57, 60, 67, 90 сл., 110 сл.  
     липаза *Burkholderia cepacia* 15, 33 сл., 40, 46, 48, 65, 74 сл., 97, 112  
     липаза *Candida cylindracea* (CCL) 36  
     липаза *Candida rugosa* 13, 64 сл., 78, 107  
     липаза *P. aeruginosa* 76–78  
     липаза PS-C II 15, 75 сл.  
     липаза PSL *Pseudomonas stutzeri* 80, 95

липаза из свиной поджелудочной железы (PPL) 33 сл.  
 панкреатическая липаза (Steapsin) 33  
 Лонафарниб 76  
 Льюиса кислоты 146

## М

Малоновая кислота  
 диметилловый эфир 57 сл., 60  
 диэтиловый эфир 61  
 Масляная кислота  
 бутиловый эфир 67 сл., 69–71  
 2,2,2-трифторэтиловый эфир 21, 66, 68 сл., 75, 77, 80, 97, 106 сл.  
 этиловый эфир 65  
 эфиры 55, 90  
 (R)-Мексилетин 96, 100, 203  
 2-Метилазепан 135  
 α-Метил-β-аланин  
 этиловый эфир 70  
 α-Метиламинонитрилы 112  
 π-Метилгистидин 132  
 1-Метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 107  
 2-Метилиндолин 177, 196 сл.  
 3-Метилиндолин 72  
 O-Метилминдальная кислота 184 сл.  
 пентафторфениловый эфир 189  
 2-Метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин 196  
 3-Метил-3-пентанол 20 сл., 109  
 2-Метилпиперидин 149 сл., 166 сл., 181, 196, 198  
 3-Метилпиперидин 151, 198 сл.  
 N-Метилпирролидинон (NMP) 56  
 1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 78, 107  
 2-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин 182, 196  
 α-Метилтриптамин 22  
 Метил-β-циклодекстрин 25, 110  
 Метионин 23  
 3-Метоксипропионовая кислота  
 этиловый эфир 110  
 2-Метоксиуксусная кислота  
 алкиловые эфиры 14, 36, 39, 42, 45, 91  
 изопропиловый эфир 36, 42, 95, 104 сл.  
 метиловый эфир 38, 40 сл., 45  
 этиловый эфир 37 сл., 72, 79 сл., 92, 97 сл., 106  
 3-Метоксифенилпропилкарбонат 78, 107  
 1-(3-Метоксифенил)этиламин 43  
 Мефлохин 167  
 Милнаципран 55

Миндальная кислота  
 метиловый эфир 27  
 (*R*)- и (*S*)-энантиомеры 27  
*Миосковски* реагент 156 сл., 204  
*Михаэлиса* константа (*K<sub>m</sub>*) 7  
 L–Молочная кислота 163  
*Мошера* кислота 189  
 хлорангидрид 112

## Н

Нанокапсулы  
 супрамолекулярные циклодекстриновые 138  
 (*S*)-Напроксен 177  
 пентафторфениловый эфир 191  
 хлорангидрид 177 сл., 193 сл.  
 1-(1-Нафтил)этиламин 20, 22, 63, 118, 138, 146  
 1-Нафтоилхлорид 138  
 2-Нафтоилхлорид 159  
 Норсертралин 102

## О

Оксазолидин-2-оны 119 сл., 146, 187 сл.  
 Оксазолонны  
*O*-ацилированные 118 сл., 159  
 5(4*H*)-Оксазолонны 176 сл.  
 Октагидроиндол-2-карбоновая кислота  
 эфиры 73  
 Октановая кислота  
 виниловый эфир 98  
 этиловый эфир 35  
 Октантиол 110  
 2-Октиламин 35  
*n*-Октил- $\alpha,\beta$ -D-глюкопиранозид 25, 110  
 Осельтамивир (Тамифлю) 48

## П

Пальмитиновая кислота 62  
 Пальмитоил-полиэтиленгликоль 25  
*N*-Пальмитоил-тиазолидин-2-тион 145  
 Пенициллинамидаза (PA) 16  
 Пенициллинацилаза 13, 16 сл.  
 пенициллинацилаза *Alcaligenes faecalis* 13, 16, 30 сл.  
 пенициллинацилаза *Escherichia coli* (PA *E. coli*) 13, 16, 27, 30  
 пенициллинацилаза PGA 27 сл., 28 сл.  
 пенициллинацилаза PGA-450 (Roche) 32  
 Пентаметилциклопентадиенил-иридия иодид 107

2-Пентиламин 76  
 Пептид RGD 57  
 Пипеколиновая кислота  
     производные 68  
 Пиперазин-2-карбоновая кислота  
     метиловый эфир 66, 108  
 Пиперазины 134 сл.  
     2,5-дизамещенные 158 сл.  
 Пиперидин-2-карбоновая кислота  
     метиловый эфир 68  
 Пиперидины 134 сл.  
 1-(3-Пиридил)бутен-3-иламин 75  
 (S)-Пироглутаминовая кислота  
     этиловый эфир 55 сл.  
 4-(N-Пирролидино)пиридин (PPY) 129 сл.  
 Поперечно-сшитые агрегаты (CLEA) 17, 60, 91  
 Поперечно-сшитые кристаллы (CLEC) 17, 20, 22, 78  
 Пролин 163  
     N-бензоил-(S)-пролин 174  
     *трет*-бутиловый эфир 63  
     N-(2,4-динитрофенил)-(S)-пролина  
         хлорангидрид 174  
     N-(4-метилбензоил)-(R)-пролин 174  
     метиловый эфир 68, 107, 163  
     N-тозил-(S)-пролина  
         хлорангидрид 174, 196 сл.  
     N-Вос-(S)-пролин 202 сл.  
 Пропаргиламины 128 сл., 155 сл.  
 Пропранолол 34  
 Протеаза 13, 15  
     щелочная 24 сл., 109 сл.  
 Protex 6L 25

## Р

(R)-Раматробан 40  
 Реагенты  
     энантиоселективные 10  
     диастереоселективные 10  
*Реня* катализаторы 99 сл.  
 Рибофлавин 133  
 Ривастигмин 43

## С

Савиназа 91  
 Серин 23  
     метиловый эфир 163

*Сокслета* аппарат 104 сл.

Субтилизин 13, 15 сл., 33

субтилизин Карлсберг (субтилизин А, субтилопептидаза А, алкалаза Ново) 15, 20 сл.

субтилизин BPN<sup>o</sup> (нагараза, субтилопептидаза С) 15, 21 сл.

субтилизин Ново (субтилизин В, субтилопептидаза В) 15

## Т

Термолизин 19 сл.

1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота  
этиловый эфир 69

1,2,3,4-Тетрагидронафтиламин 63

1,2,3,4-Тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота 73

Тетрамизол 117, 119 сл.

(1,3-Тиазол-4-ил)алкиламины 56

Тиомочевины 124 сл.

Тирозин

этиловый эфир *N*-ацетил-(*S*)-тирозина 27

Титан

циклопентадиенил производные 146

*N*-Тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновая кислота

хлорангидрид 199 сл.

Триацетилглицерин 54

*O*-Триизопропилсилил-β-циклодекстрин 138

(*R*)-*O*-триметилсилил-4-фторминдальная кислота

хлорангидрид 186

1,1,1-Трифтор-2-бутиламин 53

1,1,1-Трифторизопропиламин 53

Трифторэтилацетат 38, 65

2,2,2-Трифторэтилбутират 20–22

2,2,2-Трихлорэтил хлорформиат (TrocCl) 130

## У

Уксусная кислота

ангидрид 138

2-этоксипропиловый эфир 55 сл.

## Ф

Фактор селективности (*s*) 5 сл.

расчет 5 сл.

Фенилаланин 27, 31

(*S,S*)-Cbz-аспартил-фенилаланин 19

бензиловый эфир 147

*para*-замещенные производные 31

карбамоилметиловый эфир *N*-Cbz-(*S*)-фенилаланина 23

метиловый эфир 19, 152, 163



- N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланин
  - хлорангидрид 200
- N*-фталоил-(*S*)-фенилаланин
  - хлорангидрид 194 сл.
  - этиловый эфир 162
- $\beta$ -Фенилаланин 29 сл.
- Фенилаланинол 33
- Фенилацетамид 30 сл.
- Фенилацетат 112
- 3-Фенилбут-3-ен-2-амин 156
- Фенилглицин 27, 28
  - (*S*)-*N*-бутаноилфенилглицин 20
  - метиловый эфир 20, 29, 52, 162 сл.
  - метиловый эфир 4-гидрокси-фенилглицина 29
  - N*-фталоил-(*S*)-фенилглицин
    - хлорангидрид 194
  - (*R*)-энантиомер 27, 28
  - N*-Cbz-(*R*)-фенилглицин 172
- Фенилглицинамид 28, 30, 95
- Фенилглицинол 33
- 2-Фенилиндолин 72
- 2-Фенилмасляная кислота
  - активированные эфиры 192
- 4-Фенилмасляная кислота 124
- 2-Фенил-1-пропиламин 61
- Фенилпропионовая кислота
  - пентафторфениловый эфир 188, 191
  - хлорангидрид 190 сл.
  - (*R*)- и (*S*)-энантиомеры 27
- 1-Фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины 135
- Фенилуксусная кислота 32
  - метиловый эфир 26, 30
  - метиловый эфир 4-гидроксифенилуксусной кислоты 28, 29
  - производные 16
  - этиловый эфир 52
- 2-Фенилциклоалкиламины 45
- 2-Фенилциклогексиламин 45
- 2-Фенилциклопентиламин 45
- 2-Фенилциклопропиламин 46
- 1-Фенилэтиламин 20 сл., 30, 33 сл. 41, 49, 52, 60 сл., 79, 81, 90, 92, 97 сл., 105 сл., 118, 127, 129, 133, 138, 144 сл., 149 сл., 157, 162, 172, 176
  - борсодержащие производные 49
  - селенсодержащие производные 49, 92
- 2-Феноксикалановые кислоты 182 сл.
- 2-Феноксипропионовая кислота
  - пентафторфениловый эфир 189

2-Феноксизовалериановая кислота  
хлорангидрид 183 сл.

Феноксиуксусная кислота  
метилловый эфир 26

1-Ферроценилэтиламин 44

Фроватриптан 40

## Х

Химотрипсин ( $\alpha$ -СТ) 13, 15, 23, 27

«Хиральный балласт» 6, 180

Хлорангидриды 173, 177 сл., 187 сл., 192 сл., 204, 206

1-(4-Хлорпиридил-3)-этиламин 79

2-Хлорпропионовая кислота  
этиловый эфир 34

2-Хлоруксусная кислота  
2,2,2-трифторэтиловый эфир 66

1-(3-Хлорфенил)этиламин 79

## Ц

Цельные клетки бактерий *Cylindrocarpon radicum* 19

Цефалоспорин II поколения 26

Цианометилпент-4-еноат 21, 22

*para*-Циано- $\beta$ -фенил- $\beta$ -аланин 69

Циклогексан-1,2-диамин 57

Циклогексил-1,2-диаминаы 47

$\beta$ -Циклодекстрин 138 сл.

Циклопентан-1,2-диамин 57

2,3-Циклопентенопиридин 119

Циклопентил-1,2-диаминаы 47

Цирконий

циклопентадиенил производные 146

L-цистеин 151

метилловый эфир 145

## Ч

Число оборотов фермента ( $k_{cat}$ ) 7

## Ш

*Шво* катализатор 101 сл.

*Шиффа* основания 111

## Э

Энантиомерное отношение ( $E$ ) 8 сл.

Энантиомерный избыток ( $ee$ ) 5 сл.

Этилацетат 14, 16, 19, 23, 31 сл., 39, 42 сл., 61

2-Этилгексиламин 62

2-Этилпиперидин 1359

Этилформиат 44

Этилхлорформиат 172

1-Этинилбензиламины 43

Эфиры

    сложные 13 сл., 45, 50, 54, 60 сл., 67, 75, 79, 90 сл., 100

    простые 16 сл.

## **Я**

Янтарная кислота

    диметиловый эфир 57

## **Д**

DMAP

    планарно-хиральные аналоги 117

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1. Оптическое кинетическое разделение. Основные принципы</b> .....	5
<b>Глава 2. Ферменты – энантиоселективные катализаторы ацилирования рацемических аминов.</b> .....	13
2.1. Общие положения .....	13
2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ферментативного N-ацилирования .....	19
2.2.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии цельных микроорганизмов .....	19
2.2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии протеаз и аминоксилаз .....	19
2.2.3. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии пенициллинацилаз .....	26
2.2.4. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии липаз .....	33
2.2.4.1. Первые примеры .....	33
2.2.4.2. Кинетическое разделение в присутствии липазы <i>Candida antarctica</i> .....	33
2.2.4.3. Использование других липаз .....	76
2.3. Динамическое кинетическое разделение в результате ферментативного N-ацилирования .....	89
2.3.1. ДКР в присутствии гетерогенных катализаторов рацемизации .....	90
2.3.2. Гомогенный катализ рацемизации в ДКР аминов .....	101
2.3.2.1. Рацемизация в присутствии комплексов переходных металлов .....	101
2.3.2.2. Другие катализаторы рацемизации аминов .....	107
<b>Заключение к главе 2</b> .....	113
<b>Глава 3. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате неферментативного ацилирования.</b> .....	117
3.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования в присутствии синтетических хиральных катализаторов переноса ацильной группы .....	117

3.2. Кинетическое разделение аминов под действием хиральных ацилирующих агентов .....	144
3.2.1. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате энантиоселективного <i>N</i> -ацилирования. ....	144
3.2.2. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате диастереоселективного <i>N</i> -ацилирования . ....	172
<b>Заключение к главе 3 .</b> .....	<b>203</b>
<b>Список основных сокращений.</b> .....	<b>210</b>
<b>Предметный указатель.</b> .....	<b>213</b>

*Научное издание*

**КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ  
РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ  
В РЕЗУЛЬТАТЕ АЦИЛИРОВАНИЯ**

Корректор *В. И. Белова*  
Компьютерная верстка *В. В. Таскаев*

Подписано в печать 19.07.2017.  
Формат 70×100/16. Усл. печ. л. 18,2.  
Бумага офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 189.

Издательство Уральского университета  
620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ  
620000, Екатеринбург-83, ул. Тургенева, 4  
Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20  
Факс: +7 (343) 358-93-06  
E-mail: [press-urfu@mail.ru](mailto:press-urfu@mail.ru)  
<http://print.urfu.ru>



#### **КРАСНОВ Виктор Павлович**

Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов — целенаправленный синтез биологически активных соединений на основе аминокислот в качестве хиральных синтетических блоков; изучение связи «строение — биологическая активность»; стереохимия органических и элементоорганических соединений. Автор более 200 научных статей и 30 патентов. Лауреат премии им. И. Я. Постовского УрО РАН (2006), премии им. В. Н. Татищева и Г. В. де Геннина в области науки, техники и медицины (2008), премии им. Н. Д. Зелинского РАН (2017). Заслуженный деятель науки РФ.



#### **ГРУЗДЕВ Дмитрий Андреевич**

Кандидат химических наук, выпускник фармацевтического факультета Уральской государственной медицинской академии, научный сотрудник лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов — стереохимия органических и элементоорганических соединений, синтез и исследование биологически активных веществ. Автор более 40 научных работ и патентов. Лауреат премии Губернатора Свердловской области для молодых ученых за лучшую работу в области неорганической и органической химии (2013).



#### **ЛЕВИТ Галина Львовна**

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов — стереохимия органических и элементоорганических соединений, синтез и исследование биологически активных веществ, медицинская химия. Автор более 80 научных статей и 15 патентов. Лауреат премии им. И. Я. Постовского УрО РАН (2006), премии им. В. Н. Татищева и Г. В. де Геннина в области науки, техники и медицины (2008), премии им. Н. Д. Зелинского РАН (2017).