На правах рукописи

Вакаров Сергей Анатольевич

КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ ПРИ АЦИЛИРОВАНИИ ХЛОРАНГИДРИДАМИ *N*-СУЛЬФОНИЛ-(*S*)-ПРОЛИНОВ И 2-ОКСИКИСЛОТ

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2015

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:	доктор химических наук, старший научный сотрудник **Левит Галина Львовна**
НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:	кандидат химических наук **Груздев Дмитрий Андреевич**
ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:	**Бредихин Александр Александрович** доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, заведующий лабораторией стереохимии
	Утепова Ирина Александровна кандидат химических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры органической и биомолекулярной химии
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва

Защита состоится «1» февраля 2016 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: http://dissovet.science.urfu.ru/news2/.

Автореферат разослан «___» _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Получение энантиомерно чистых соединений является одной из важнейших задач современной органической химии. Особый интерес представляют оптические изомеры аминов, поскольку они являются предшественниками практически важных органических соединений: лекарств, хиральных катализаторов, реагентов для разделения оптических изомеров и др.

На сегодняшний день одним из широко распространенных способов получения энантиочистых аминов является оптическое кинетическое разделение (КР) при ацилировании в присутствии хиральных катализаторов переноса ацила и под действием хиральных реагентов. Несмотря на активное развитие метода КР причины наблюдаемой стереоизбирательности зачастую остаются невыясненными. Исследование факторов, влияющих на эффективность КР, необходимо для создания новых рациональных путей синтеза энантиочистых аминов. В связи с этим изучение диастереоселективных реакций между разнообразными по структуре аминами и ацилирующими агентами, направленное на выявление закономерностей, определяющих стереоселективность процесса, является **актуальной** проблемой.

Целью работы было установление зависимости стереохимических результатов кинетического разделения рацемических аминов под действием хиральных ацилирующих агентов: производных (*S*)-пролина, 2-окси- и 2-тиокарбоновых кислот от структуры реагентов и условий реакции. Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие **основные задачи**: изучить диастереоселективное ацилирование рацемических аминов различного строения хлорангидридами хиральных кислот; установить строение продуктов реакции; исследовать факторы, влияющие на стереохимический результат процесса.

Научная новизна. Впервые в качестве хиральных ацилирующих агентов исследованы хлорангидриды *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и 2-фенокси-, 2-метокси- и 2-фенилтиокислот. Показано, что стереоселективность ацилирования рацемических аминов определяется как пространственным и электронным строением реагентов, так и условиями проведения реакции (температура, растворитель). На основании полученных данных предложены модели возможных переходных состояний, возникающих в ходе взаимодействия гетероциклических аминов с изученными хлорангидридами. На примере ацилирования рацемического 2-метилпиперидина хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина впервые показана принципиальная возможность КР аминов, не содержащих в структуре ароматических групп, с помощью хлорангидридов хиральных кислот. Впервые показано, что хлорангидриды 2-феноксикислот являются перспективными разделяющими агентами, превосходящими в ряде случаев разделяющие агенты на основе α-аминокислот и 2-арилпропионовых кислот.

Теоретическая и практическая значимость. Установлено, что наиболее эффективным разделяющим агентом среди изученных производных пролина и его аналогов является хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина, легкодоступное в оптически чистом виде соединение, с помощью которого возможно осуществить КР широкого круга рацемических гетероциклических аминов. Разработаны препаративные методы получения (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина высокой оптической чистоты (*ee* >99%), основанные на КР под действием хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина. Разработан способ получения оптически чистой (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты, основанный на энантиомерном обогащении скалемических образцов в результате диастереоселективного ацилирования. Разработан способ получения (*S*)-энантиомера 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (*ee* >99%) в результате КР под действием

хлорангидрида (*R*)-феноксипропионовой кислоты.

Методология и методы исследования. При выполнении настоящей работы использован комплекс современных методов синтетической химии и физико-химических методов установления строения хиральных соединений. Для характеристики полученных соединений применялись физико-химические методы (ВЭЖХ, ГЖХ-масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР, РСА, поляриметрия и др.).

Положения, выносимые на защиту: результаты исследования стереоселективного ацилирования рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и 2-оксикислот; методы синтеза оптически чистых (*R*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина, (*R*)- и (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина; способ получения нового эффективного разделяющего агента для КР аминов – хлорангидрида энантиочистой (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты.

Личный вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных о современных способах получения энантиочистых 2-арил-оксикислот. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении экспериментов, проведении анализа полученных результатов, написании научных статей и представлении полученных результатов на научных конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертации представлены на 3 международных (Пермь, Россия, 2012, 2014; Марсель, Франция, 2013) и 3 всероссийских (Екатеринбург, 2012, 2014; Пятигорск, 2013) конференциях. Настоящая работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН по теме: «Разработка стратегии направленного синтеза биологически активных веществ с использованием регио- и стереоселективных методов» (гос. рег. № 01201254098), по программе Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине» (проект 12-П-3-1030 «Синтез и исследование низкомолекулярных биорегуляторов – потенциальных антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых средств»); в рамках проектов Российского фонда фундаментальных исследований (№№ 12-03-31615_мол_а, 13-03-00674_а) и Российского научного фонда (№ 14-13-01077), а также в рамках федеральной программы по поддержке ведущих научных школ (грант НШ 3656.2014.3).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, 1 статья в сборнике научных трудов, 8 тезисов докладов в материалах конференций.

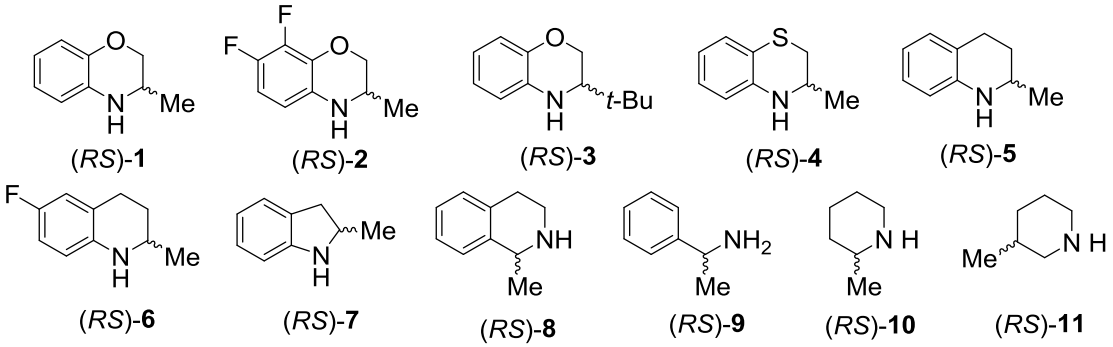
Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и списка литературы (208 наименований). Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, содержит 10 рисунков, 85 схем и 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов. В **аналитическом обзоре литературы (глава 1)** рассмотрены современные способы получения энантиочистых 2-арилоксикислот; на основании систематизированных данных сделан вывод о доступности оптически чистых производных 2-арилроксикислот и возможности их применения в стереоселективных процессах. **Результаты и обсуждение** собственных исследований приведены в **главе 2**. В **экспериментальной части (глава 3)** описаны объекты исследования, оборудование, реактивы, материалы, методы и методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

Глава 2 Изучение кинетического разделения рацемических аминов хлорангидридами хиральных кислот

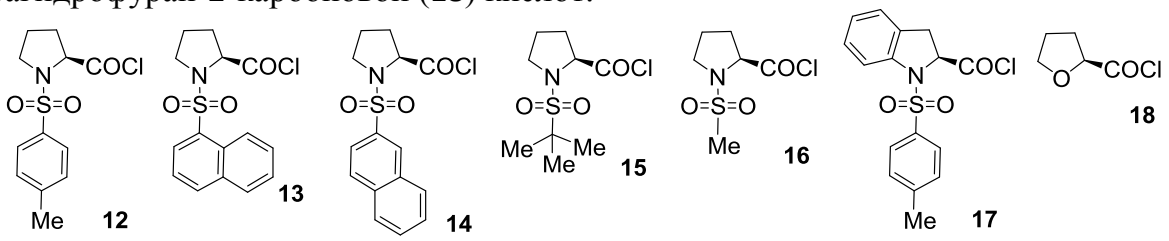
В качестве субстратов КР использованы рацемические амины: 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазин (**1**), 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин (**2**), 3,4-дигидро-3-*трет*-бутил-2*H*-[1,4]бензоксазин (**3**), 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазин (**4**), 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**5**), 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолин (**6**), 2-метилиндолин (**7**), 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**8**), 1-фенилэтиламин (**9**), 2- и 3-метилпиперидины (**10** и **11**). Амины **1**, **2**, **4**, **5**, **6**, **8** получены по известным методам или по аналогии с известными методами. Амины **7**, **9-11** коммерчески доступны.



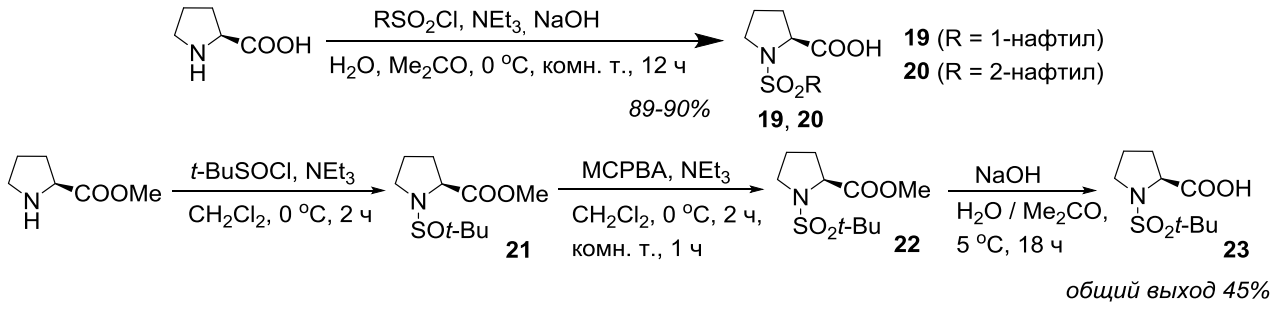
2.1 Изучение кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-сульфонил-замещенных (*S*)-пролинов и их структурных аналогов

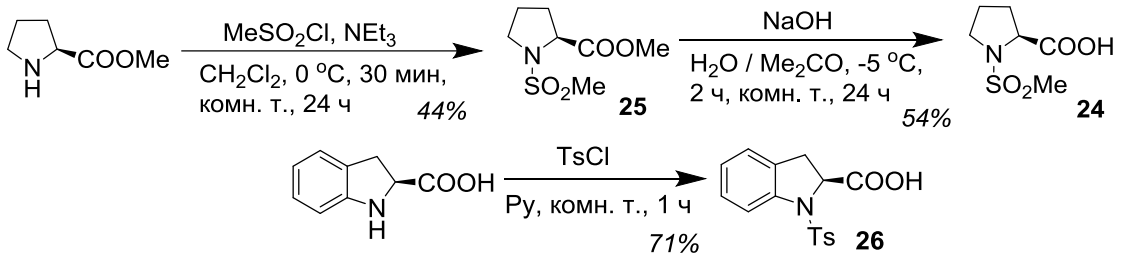
2.1.1 Синтез ацилирующих агентов – производных (*S*)-пролина и его аналогов

В качестве хиральных ацилирующих агентов для исследования КР рацемических гетероциклических аминов **1-7**, **10**, **11** использованы хлорангидриды *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов **12-16**, *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой (**17**) и (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой (**18**) кислот.

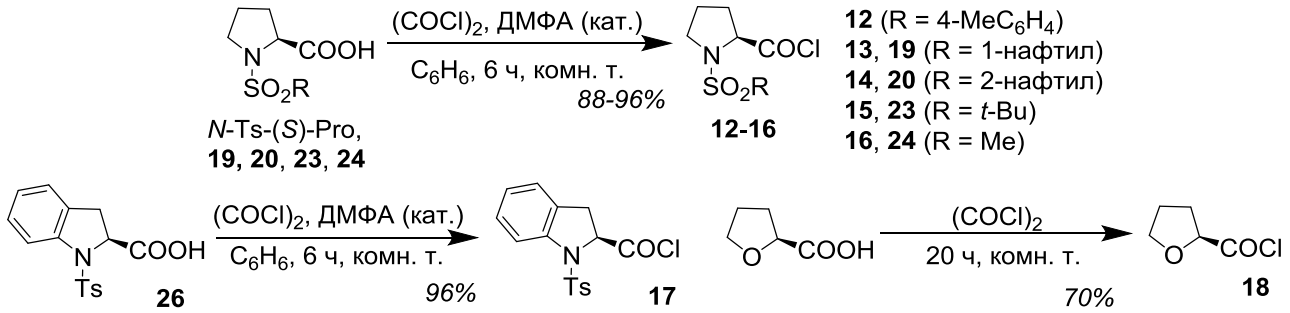


N-Тозил-(*S*)-пролин синтезирован по известной методике. 1-Нафталин- и 2-нафталинсульфонил-(*S*)-пролины **19**, **20** получены из (*S*)-пролина и соответствующих арилсульфохлоридов. Кислота **23** синтезирована в результате взаимодействия метилового эфира (*S*)-пролина с *трет*-бутил-сульфинилхлоридом, окисления сульфинилпролина **21** *мета*-хлорпербензойной кислотой (MCPBA) и омыления эфира **22**. *N*-Мезил-(*S*)-пролин (**24**) получен путем взаимодействия метилового эфира (*S*)-пролина с метансульфохлоридом и омыления эфира **25**. Обработка (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты тозилхлоридом в пиридине приводила к соединению **26**.





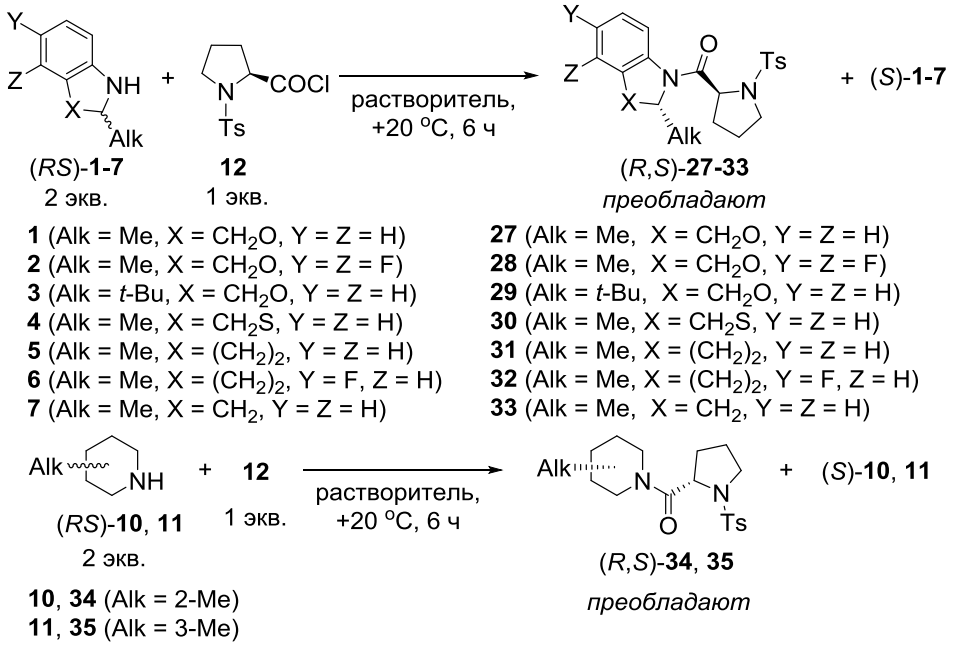
Хлорангидриды **12-17** получены из соответствующих кислот действием оксалилхлорида в бензоле в присутствии каталитических количеств ДМФА. Синтез хлорангидрида **18** проводили в оксалилхлориде без растворителя. Соединения **12-18** использовались свежеприготовленными без дополнительной очистки (чистота ≥98% по данным спектроскопии ЯМР ^{1}H).



2.1.2 Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов, *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты и (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

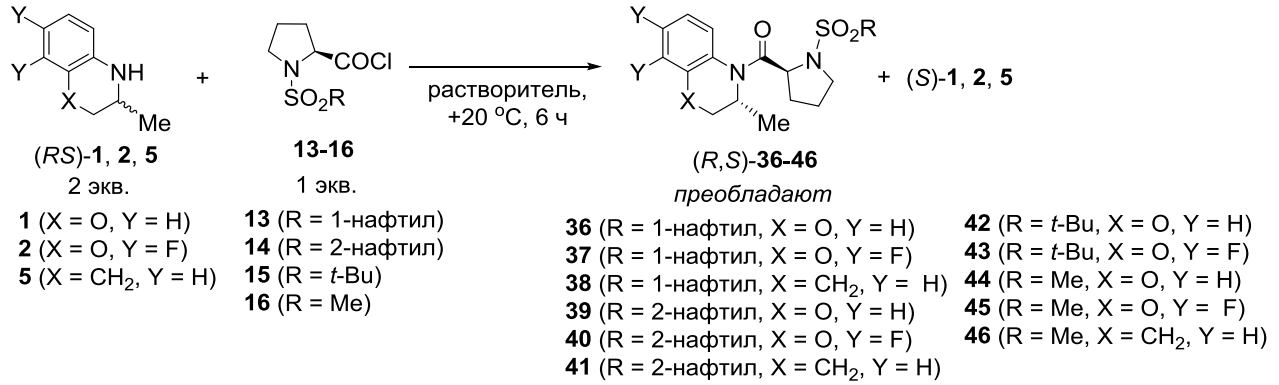
Ацилирование рацемических аминов **1-7**, **10**, **11** хлорангидридами **12-18** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 (концентрация амина 0,1 М) в толуоле или дихлорметане при +20 °С и −20 °С, продолжительность реакции 6 ч. Каждый эксперимент проводили в 2-4 параллелях.

Ацилирование приводило к диастереомерно обогащенным амидам **27-50** и непрореагировавшим энантиомерно обогащенным аминам. Диастереомерный избыток (*de*) образующихся амидов **27-50** определяли методами ВЭЖХ на силикагеле и спектроскопии ЯМР. Энантиомерный избыток (*ee*) непрореагировавших аминов, выделенных из реакционной массы, оценивали методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (ХНФ) (в случае аминов **7**, **10** и **11** – после дериватизации BzCl).

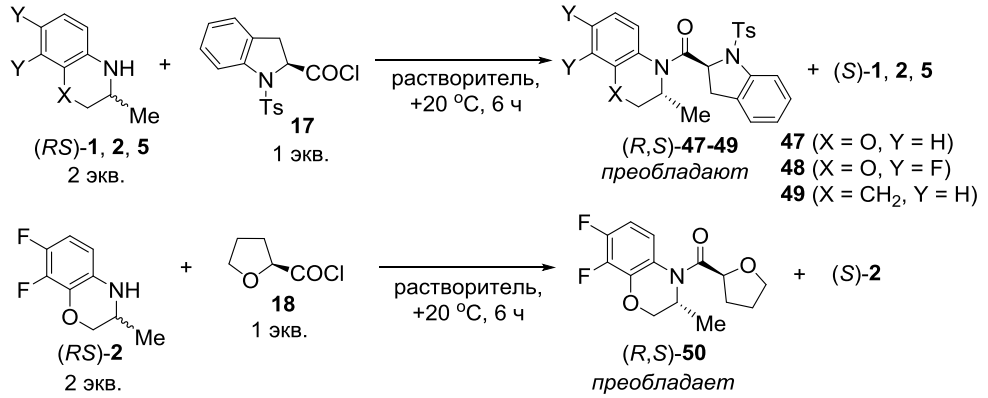


Преобладающие диастереомеры амидов **27**, **28**, **31-34**, **39**, **41**, **42** выделены

перекристаллизацией продуктов ацилирования; преобладающие диастереомеры **29**, **30**, **36-38**, **40**, **44-50**, минорные диастереомеры амидов **29-31**, **33**, **37**, **40**, **41**, **44**, **46**, **50** и смеси диастереомерных амидов **32**, **34**, **36**, **38**, **42**, **43**, **45**, **47** выделены с помощью колоночной флеш-хроматографии. Смесь диастереомеров **35** получена в результате перекристаллизации. Для корректного отнесения пиков на хроматограммах ВЭЖХ и сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H, исходя из энантиочистых (*S*)-аминов **1**, **2**, **5** и хлорангидридов **12**, **17** специально синтезированы (*S*,*S*)-амиды **27**, **28**, **39**, **48**, **49**.



На основании сравнения результатов ВЭЖХ непрореагировавших аминов и литературных данных установлено, что непрореагировавшие амины **1**, **2**, **5**, **6**, **10**, **11** обогащены (*S*)-энантиомерами. Следовательно, в реакцию быстрее вступают (*R*)-энантиомеры аминов, и в амидах **27**, **28**, **31**, **32**, **34-50** преобладают (*R*,*S*)-диастереомеры, как было показано ранее для КР аминов **1**, **5** и **7** хлорангидридом **12**.



Отнесение конфигурации преобладающих (*R*,*S*)-амидов **28**, **31**, **32**, **40**, **41**, **44** и минорного диастереомера (*S*,*S*)-**29** проведено методом РСА, исходя из известной конфигурации хирального центра в остатке пролина. На рисунке 1 представлены структуры соединений (*R*,*S*)-**28** и (*R*,*S*)-**31**.

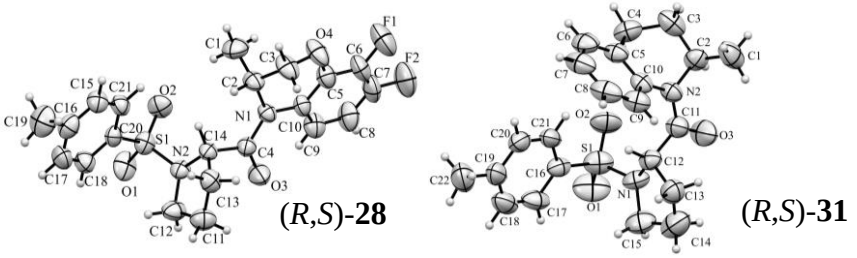


Рисунок 1 - Структуры соединений (*R*,*S*)-**28** и (*R*,*S*)-**31** по данным РСА

Ранее в лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН было показано, что хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**) является эффективным реагентом для КР рацемических гетероциклических аминов **1**, **5**, **7**. В настоящей работе проведено систематическое изучение КР широкого круга рацемических аминов **1-7**, **10**, **11** хлорангидридом **12**. Исходя из значений *de* образующихся (*R*,*S*)-амидов и *ee* непрореагировших (*S*)-аминов по формулам Кагана рассчитывали конверсию

исходного рацемата *C* и фактор селективности *s*.[1]

Таблица 1 - Результаты КР аминов (*RS*)-**1**-**7**, **10**, **11** хлорангидридом **12**[2]

Амин	Раство-ритель	T, °C	(*R*,*S*)-Амид, *de*, %	*Ee* (*S*)-амина, %	Конверсия (*C*), %	Фактор селективности (*s*)
1	толуол	+20	**27**, 84,6	75,0	47	28
	CH_2Cl_2	+20	**27**, 68,0	56,2	45	9,1
	MeCN	+20	**27**, 53,2	44,8	46	5,0
	толуол	−20	**27**, 90,2	75,9	46	44
	CH_2Cl_2	−20	**27**, 65,5	56,5	47	7,9
2	толуол	+20	**28**, 76,7	59,0	44	14
	CH_2Cl_2	+20	**28**, 82,7	66,8	45	21
	MeCN	+20	**28**, 45,8	41,3	47	4,0
	толуол	−20	**28**, 89,1	43,9	33	27
	CH_2Cl_2	−20	**28**, 81,9	58,1	42	18
3	толуол	+20	**29**, 48,2	26,7	36	3,7
	CH_2Cl_2	+20	**29**, 44,6	24,8	36	3,3
4	толуол	+20	**30**, 89,4	35,9	29	25
	CH_2Cl_2	+20	**30**, 33,8	24,0	42	2,5
	толуол	−20	**30**, 93,5	10,6	10	32
5	толуол	+20	**31**, 70,4	58,8	46	10
	CH_2Cl_2	+20	**31**, 21,9	17,8	45	1,9
	толуол	−20	**31**, 78,1	50,6	39	13
	CH_2Cl_2	−20	**31**, 13,2	9,3	41	1,4
6	толуол	+20	**32**, 56,0	40,5	42	5,2
	толуол	−20	**32**, 61,9	43,7	41	6,5
7	толуол	+20	**33**, 39,4	37,8	49	3,3
	CH_2Cl_2	+20	**33**, 31,8	29,8	48	2,5
	толуол	−20	**33**, 47,0	44,9	48	4,4
10	толуол	+20	**34**, 39,4	18,0	49	1,7
	CH_2Cl_2	+20	**34**, 31,8	37,3	48	3,0
	CH_2Cl_2	−20	**34**, 47,0	46,5	49	4,2
11	толуол	+20	**35**, 8,6	5,5	39	1,2
	CH_2Cl_2	+20	**35**, 4,3	4,3	50	1,1

Как видно из представленных данных (табл. 1), наибольшая стереоселективность наблюдается при ацилировании бензоксазина **1** и бензотиазина **4** хлорангидридом **12** в толуоле при −20 °C: фактор селективности *s* 44 и 32, соответственно. Однако КР рацемического амина **4** в толуоле протекало с меньшей конверсией, чем в случае кислород-содержащего аналога **1**. В целом, взаимодействие всех изученных аминов с хлорангидридом **12** в толуоле протекало более стереоселективно, чем в дихлорметане (исключение – амин **2**, при +20 °C). На примере ацилирования аминов **1** и **2** показано, что использование ацетонитрила в качестве растворителя приводило к снижению стереоселективности в сравнении с толуолом и дихлорметаном (амины **1** и **2**: *s* 4,0 и 5,0 соответственно). Понижение температуры до –20 °C, как правило, сопровождалось увеличением фактора селективности *s* при некотором снижении конверсии исходного рацемата.

Ацилирование бензоксазинов **1**, **2** и бензотиазина **4** (толуол, –20 °C: *s* 44, 27 и 32, соответственно; табл. 1) было более диастереоселективным, чем ацилирование производных тетрагидрохинолина **5**, **6** и индолина **7** (толуол, –20 °C: *s* 13, 6,5 и 4,4,

[1] $C = [ee_{амин}/(ee_{амин}+de_{амид})]$, $s = \ln[(1-C)(1-ee_{амин})]/\ln[(1-C)(1+ee_{амин})]$.

[2] Здесь и далее представлены средние значения для 2-4 параллелей

соответственно; табл. 1).

Низкие конверсия и стереоселективность в случае КР 3-*трет*-бутилдигидробензоксазина (*RS*)-**3** (толуол, +20 °С: *de* амида (*R,S*)-**29** 48,2%, *C* 36%, *s* 5,2; табл. 1) по сравнению с амином (*RS*)-**1** (толуол, +20 °С: *de* амида (*R,S*)-**27** 84,6%, *C* 47%, *s* 28), вероятно, связаны с пространственными препятствиями, создаваемыми *трет*-бутильным заместителем в молекулах (*R*)- и (*S*)-**3**.

Наличие атомов фтора в ароматическом фрагменте амина (амины **2** и **6**) привело к снижению стереоселективности ацилирования по сравнению с нефторированными аналогами **1**, **5**. В случае КР фторированного амина **2** при +20 °С в толуоле значение фактора селективности *s* составляло 14 (*de* амида (*R,S*)-**28** 76,7%), в то время как ацилирование его нефторированного аналога **1** протекало с более высокой селективностью (*s* 28, *de* амида (*R,S*)-**27** 84,6%). Стереохимические результаты КР производных тетрагидрохинолина **5**, **6** в толуоле также различались (при +20 °С *s* 10 и 5,2 соответственно). Эти результаты свидетельствуют, по-видимому, о влиянии электронных факторов на стереоизбирательность ацилирования.

Умеренная стереоселективность ацилирования (*RS*)-2-метилиндолина (**7**) может быть связана с меньшим размером и большей жесткостью цикла в структуре амина.

Стереоселективность взаимодействия хлорангидрида **12** и рацемических аминов, в структуре которых нет конденсированной ароматической системы, была значительно ниже, чем в случае ароматических аминов. Так, ацилирование рацемического 2-метилпиперидина (**10**) в толуоле и дихлорметане при +20 °С протекало с низкой селективностью (*s* 1,7 и 3,0, соответственно), а в случае изомерного ему амина **11** ацилирование было неселективным (*s* 1,2 и 1,1). Тем не менее, КР его изомера **10** является иллюстрацией принципиальной возможности КР аминов, не имеющих ароматических заместителей, под действием низкомолекулярных ацилирующих агентов.

Изучено влияние структуры разделяющего агента на эффективность КР рацемических аминов **1**, **2**, **5**. Для этого проведено их ацилирование хлорангидридами *N*-сульфонилзамещенных (*S*)-пролинов **13-16**, *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**17**) и (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**18**). На примере хлорангидрида **12** было установлено, что наилучшим растворителем для КР аминов (*RS*)-**1**, **5** является толуол, а для КР амина (*RS*)-**2** – дихлорметан, поэтому изучение стереоселективности ацилирования реагентами **13-18** проводили в оптимальном для каждого амина растворителе при +20 °С. Полученные результаты представлены в таблице 2.

На примере КР рацемических аминов **1**, **2**, **5** хлорангидридами *N*-арилсульфонил-(*S*)-пролинов **12-14** (табл. 2) показано, что увеличение объема ароматического заместителя в структуре *N*-сульфонильной группы разделяющего агента не приводит к увеличению стереоселективности. Так, стереоизбирательность ацилирования хлорангидридами нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **13**, **14** во всех случаях была ниже, чем при ацилировании хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**). Ацилирование рацемического 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**5**) реагентами **13**, **14** протекало с меньшей селективностью, чем ацилирование производных дигидробензоксазина **1** и **2**. При этом КР амина **2** хлорангидридом 2-нафтилсульфонил-(*S*)-пролина (**14**) протекало более эффективно, чем КР изомерным ему хлорангидридом **13** (в толуоле при +20 °С *s* 22 и 12, соответственно; табл. 2).

Ацилирование рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридом *трет*-бутилсульфонил-(*S*)-пролина **15**, обладающего объемным алкильным заместителем в структуре сульфонильной группы, протекало с меньшей стереоселективностью, чем ацилирование хлорангидридами арилсульфонил-(*S*)-пролинов **12-14**, и значение

фактора селективности *s* не превышало 14.

Таблица 2 - Результаты КР аминов (*RS*)-**1**, **2**, **5** реагентами (*S*)-**12**-**18** при +20 °С

Амин	Хлорангидрид	Раство-ритель	(*R*,*S*)-Амид, *de*, %	*Ee* (*S*)-амина, %	Конверсия (*C*), %	Фактор селективности (*s*)
1	**12**	толуол	**27**, 84,6	75,0	47	28
	13		**36**, 72,4	60,9	46	12
	14		**39**, 80,4	78,8	50	22
	15		**42**, 73,6	49,9	40	11
	16		**44**, 54,2	45,0	45	5,2
	17		**47**, 86,3	75,9	47	28
2	**12**	CH_2Cl_2	**28**, 82,7	66,8	45	21
	13		**37**, 78,7	51,5	40	14
	14		**40**, 77,6	69,4	47	16
	15		**43**, 80,6	39,4	33	14
	16		**45**, 70,3	53,9	43	9,7
	17		**48**, 79,9	68,2	46	18
	18		**50**, 21,0	15,6	43	1,8
5	**12**	толуол	**31**, 70,4	58,8	46	10
	13		**38**, 45,3	37,1	46	3,7
	14		**41**, 54,2	50,6	48	5,5
	16		**46**, 26,1	18,7	42	2,0
	17		**49**, 66,9	56,7	46	8,9

Ацилирование хлорангидридом *N*-мезил-(*S*)-пролина (**16**) было менее стереоизбирательным, чем хлорангидридами (*S*)-**12**-**14**, имеющими в структуре ароматический заместитель, и хлорангидридом (*S*)-**15**. Так, КР рацемата **2** в дихлорметане при +20 °С приводило к амиду (*R*,*S*)-**45** (*s* 9,7; таблица 2); в случае КР аминов **1** и **5** в толуоле фактор селективности *s* составлял 5,2 и 2,0, соответственно.

Ацилирование амина **2** хлорангидридом (*S*)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**18**) было значительно менее селективным, чем ацилирование хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов: амид (*R*,*S*)-**50** выделен с *de* 21% (*s* 1,8).

Наличие аннелированного ароматического фрагмента в структуре хлорангидрида **17** не приводило к увеличению селективности ацилирования аминов **1**, **2**, **5**. Например, эффективность КР рацемата **1** хлорангидридами **12** и **17** была одинаковой (*s* 28; табл. 2).

Таким образом, установлено, что среди изученных производных пролина наиболее эффективным разделяющим агентом является хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**), с помощью которого можно осуществить КР широкого круга рацемических гетероциклических аминов.

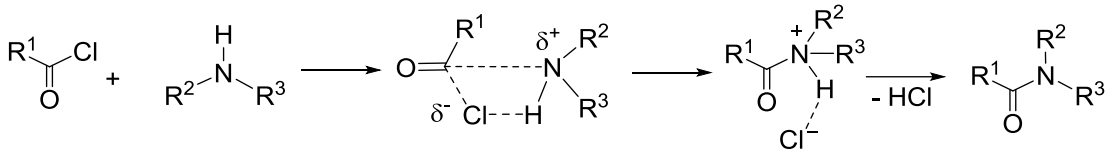
2.1.3 Причины стереоизбирательности ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и их структурных аналогов

Результаты изучения КР аминов (*RS*)-**1**-**7**, **10**, **11** хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов **12**-**16** и их структурными аналогами (*S*)-**17**, **18** позволили предложить возможные механизмы наблюдаемой стереоизбирательности.

Ранее в ИОС УрО РАН проведено изучение ацилирования аминов хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот квантово-химическими методами[1]. Расчеты переходных состояний методами DFT (def2-TZVP, B3LYP-D3/TZVP), а также с использованием теории возмущения Меллера-Плессета второго порядка

[1] Чулаков, Е.Н. Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании хлорангидридами хиральных 2-арилалкановых кислот: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Чулаков Евгений Николаевич. – Екатеринбург, 2013. – 153 с.

(MP2/TZVP) показали, что реакция ацилирования протекает по синхронному смешанному S_N1–S_N2 механизму через тетраэдрическое переходное состояние, соответствующее энергетическому максимуму на пути реакции. Согласно предложенной модели, присоединение нуклеофила к карбонильному атому углерода происходит одновременно с уходом хлорид-иона. Искаженная тетраэдрическая структура такого переходного состояния отличается повышенными пространственными требованиями к заместителям, находящимся рядом с реакционными центрами взаимодействующих молекул амина и хлорангидрида.



Известно, что ароматические взаимодействия играют существенную роль в процессах стереоселективного ацилирования. По-видимому, стереоизбирательность ацилирования рацемических аминов **1-7** хлорангидридами *N*-арилсульфонил-(*S*)-пролинов **12-14** и *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты **17** объясняется сочетанием пространственных препятствий, создаваемых заместителем при хиральном центре амина при образовании амидной связи, и π-π-взаимодействий между ароматическим циклом амина и защитной группой ацилирующего агента.

В случае реакции ароматических аминов с хлорангидридами **12-14** и **17** взаимное расположение молекул реагентов может предопределяться π-стекингом между электроноизбыточным (вследствие (+*M*)-эффекта алкокси- и аминогрупп) ароматическим циклом амина и электронодефицитным (вследствие (−*M*)-эффекта сульфамидной группы) циклом в структуре ацилирующего агента (рисунок 2). При сближении молекулы амина с молекулой хлорангидрида со стороны хлоркарбонильной группы при параллельном расположении ароматических циклов пространственные препятствия, создаваемые в положении 3 бензоксазина, для (*S*)- и (*R*)-энантиомеров амина являются различными, что может обусловливать наблюдаемую стереоселективность. В соответствии с моделью, изображенной на рисунке 2, в ходе взаимодействия реагентов **1** и **12** меньшие пространственные препятствия наблюдаются для пары (*R*)-амин-(*S*)-хлорангидрид; метильный заместитель (*S*)-амина затрудняет протекание реакции.

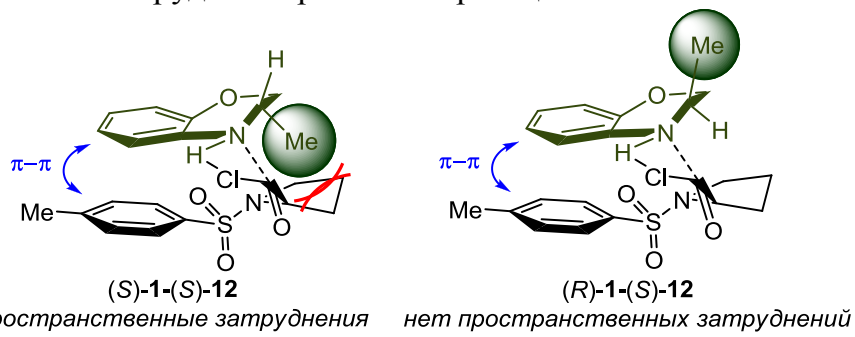


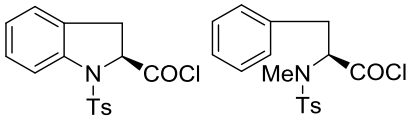
Рисунок 2 - Возможный механизм стереодифференциации в ходе ацилирования рацемического амина **1** хлорангидридом (*S*)-**12**

Бóльшая стереоселективность ацилирования (*RS*)-аминов **1**, **2**, **5** хлорангидридом **12** в сравнении с хлорангидридами *N*-нафтилсульфонил-(*S*)-пролинов **13**, **14** согласуется с предложенной моделью. Электронная плотность в нафтильной системе (реагенты **13** и **14**) выше, чем в фенильном цикле (реагент **12**), поэтому параллельное расположение с электроноизбыточным ароматическим циклом амина в предреакционном состоянии в результате π-стекинга менее выгодно.

О значительном влиянии ароматических взаимодействий свидетельствует низкая эффективность КР аминов, не имеющих в структуре ароматических

фрагментов, в частности, 2- и 3-метилпиперидина (**10** и **11**).

Тем не менее, наличие дополнительного аннелированного ароматического фрагмента в структуре хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты (**17**) не приводило к увеличению стереоизбирательности ацилирования аминов **1**, **2**, **5**; КР хлорангидридами **12** и **17** протекало с близкой селективностью. По-видимому, ароматические взаимодействия между молекулой амина и индолиновым циклом хлорангидрида **17** являются менее выгодными, чем взаимодействие с электронодефицитным фенильным фрагментом тозильной группы.



(*S*)-**17** (*S*)-*N*-Me-*N*-Ts-PheCl

При сравнении результатов ацилирования рацемических аминов **1**, **2**, **5** хлорангидридом *N*-метил-*N*-тозил-(*S*)-фенилаланина (*N*-Me-*N*-Ts-PheCl)[1], который можно рассматривать как ациклический аналог хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты, и хлорангидридом **17** (*s* 6,2, 3,1 и 2,7 *vs s* 28, 18 и 8,9) можно отметить гораздо меньшую стереоселективность в случае *N*-Me-*N*-Ts-PheCl.

Этот факт позволяет предположить, что наблюдаемая стереоселективность ацилирования аминов хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов в значительной степени определяется наличием конформационно жесткого пятичленного цикла в молекуле разделяющего агента, что обусловливает взаимное расположение хлоркарбонильной и сульфамидной групп в процессе взаимодействия хлорангидрида и амина.

В случае реакции амина (*RS*)-**3** с хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**) *трет*-бутильный заместитель амина может создавать пространственные препятствия как для пары (*R*)-**3**–(*S*)-**12**, так и для пары (*S*)-**3**–(*S*)-**12**, что приводит к выравниванию скоростей образования (*R,S*)- и (*S,S*)-амидов и, как следствие, низкой селективности.

Стереоселективность ацилирования дигидробензоксазинов **1** и **2** *N*-*трет*-бутилсульфонил-(*S*)-пролилхлоридом (**15**) (*s* 11 и 14, соответственно), вероятно, обусловлена пространственными препятствиями, создаваемыми *трет*-бутильной группой. Кроме того, взаимодействию хлорангидрида (*S*)-**15** с (*R*)-аминами могут благоприятствовать неполярные CH-π-взаимодействия между молекулой амина и пирролидиновым фрагментом молекулы хлорангидрида. Метильная группа в структуре *N*-мезил-(*S*)-пролилхлорида (**16**), по-видимому, создает незначительные пространственные препятствия, следствием чего является низкая селективность.

Таким образом, наблюдаемая стереоселективность в значительной степени зависит от пространственного и электронного строения реагентов и от условий проведения ацилирования (растворитель, температура). Наибольшее значение для проявления стереоизбирательности, на наш взгляд, имеют структурные факторы, такие как конформационная жесткость циклических молекул хлорангидрида и амина, а также электронные факторы, в частности, ароматические взаимодействия между арильными фрагментами реагентов в переходном состоянии.

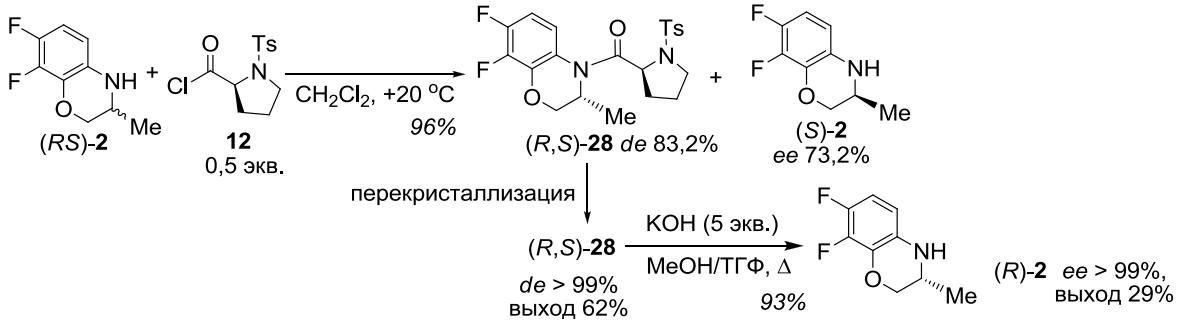
2.1.4 Препаративное получение (*R*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина и (*R*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина

Метод КР хлорангидридом **12** использован для препаративного получения (*R*)-энантиомера амина **2** из рацемата. Ацилирование рацемического амина **2** хлорангидридом **12** при комнатной температуре в дихлорметане и перекристаллизация полученного амида (*R,S*)-**28** приводила к преобладающему

[1] Груздев, Д.А. Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании производными (*S*)-аминокислот: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Груздев Дмитрий Андреевич. – Екатеринбург, 2012. – 193 с.

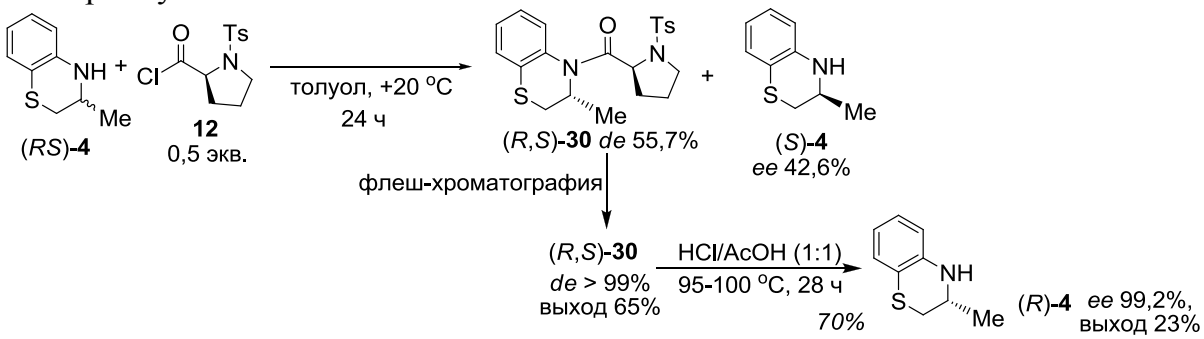
диастереомеру с *de* >99% и выходом 62%, считая на ацилирующий агент.

Кислотный гидролиз амидов *N*-тозил-(*S*)-пролина требует продолжительного нагревания и может сопровождаться рацемизацией, поэтому гидролиз амида (*R,S*)-**28** был проведен в щелочных условиях (кипячение с избытком КОН в смеси МеОН-ТГФ) и энантиочистый амин (*R*)-**2** (*ee* >99% по данным ВЭЖХ на ХНФ) получен с общим выходом 29% в расчете на исходный рацемат.



Таким образом, нами предложен эффективный способ получения (*R*)-энантиомера 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина **2** из рацемата с использованием хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**).

Подход, основанный на КР хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина (**12**), также был использован нами для получения оптически чистого (*R*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (**4**), структурно близкого производным тиазина, проявляющим антимикробную активность.

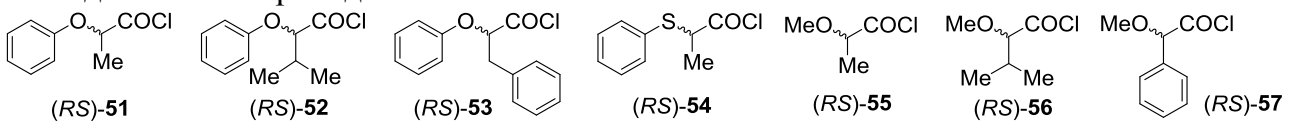


Диастереомерно чистый амид (*R,S*)-**30**, полученный в результате ацилирования рацемического амина **4** хлорангидридом (*S*)-**12** в толуоле и последующей флеш-хроматографии, подвергали кислотному гидролизу и получали (*R*)-энантиомер амина **4** с *ee* 99,2% и выходом 23% в расчете на исходный рацемат.

2.2 Изучение кинетического разделения рацемических аминов хлорангидридами 2-окси- и 2-тиокислот

Известно, что производные хиральных 2-оксикарбоновых кислот, например, винной, яблочной и миндальной, широко применяются в асимметрическом синтезе и разделении стереоизомеров. 2-Феноксиалкановые кислоты можно рассматривать как структурные аналоги 2-арилпропионовых кислот, хлорангидриды которых проявили высокую селективность в КР гетероциклических аминов.

В настоящей работе проведено сравнительное изучение стереоселективности ацилирования рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами 2-фенокси-, 2-фенилтио- и 2-метоксиалкановых кислот. Ранее такого рода исследований не проводилось.



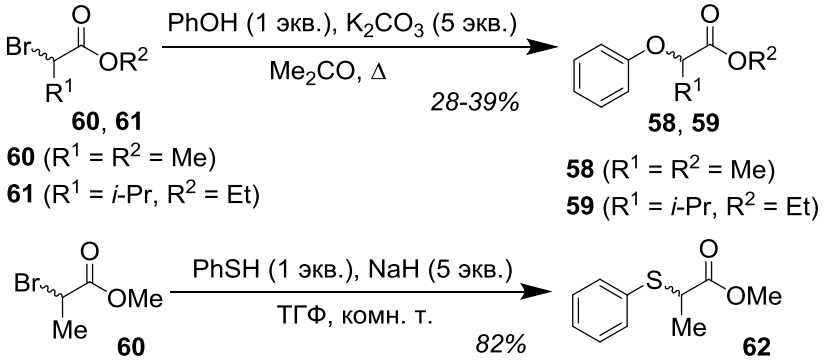
Для оценки стереоизбирательности ацилирования рацемических 3,4-дигидробензоксазинов **1**, **2** и рацемических аминов **8-10** хлорангидридами хиральных 2-

замещенных карбоновых кислот **51-57** применен подход, основанный на взаимодействии рацемических аминов с рацемическими ацилирующими агентами. В этом случае соотношение образующихся диастереомеров (*dr*) равно фактору селективности *s*, причем соотношение, концентрация реагентов и продолжительность реакции не влияют на стереохимический результат ацилирования.

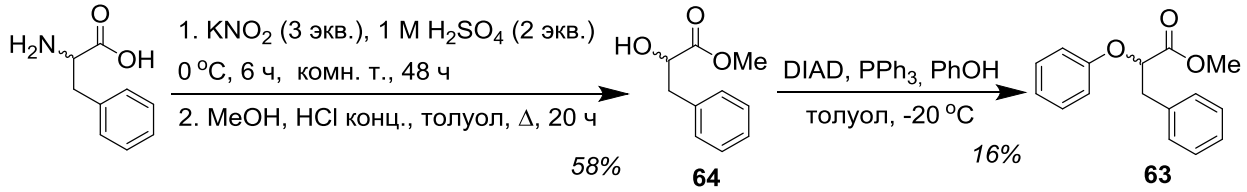
2.2.1 Синтез ацилирующих агентов – хлорангидридов 2-окси- и тиокислот

2.2.1.1 Синтез рацемических ацилирующих агентов

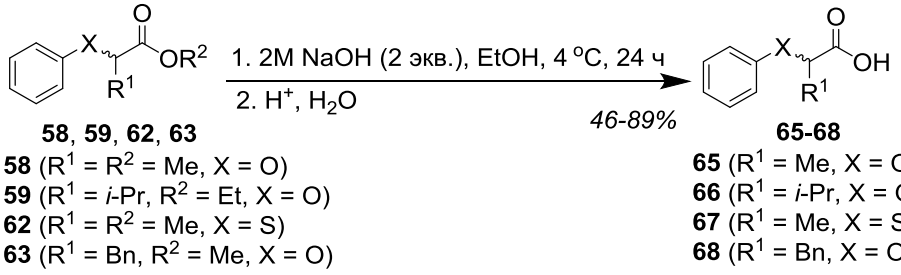
Для получения рацемических 2-феноксиалкановых кислот мы использовали два подхода. Синтез рацемических эфиров 2-феноксипропионовой и 2-феноксиизовалериановой кислот **58**, **59** осуществляли путём нуклеофильного замещения брома фенолом в алкиловых эфирах 2-бромкислот **60** и **61**. 2-Фенилтиоэфир **62** синтезирован из 2-бромэфира **60** путем нуклеофильного замещения брома тиофенолом.



Другой подход использован для синтеза метилового эфира 3-фенил-2-феноксипропионовой кислоты (**63**). Полученный из (*RS*)-фенилаланина метиловый эфир 2-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты **64** был превращен в 2-феноксиэфир **63** под действием фенола по реакции Мицунобу (DIAD, PPh_3).

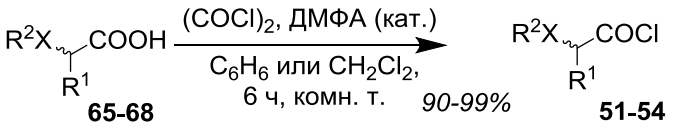


2-Феноксиэфиры **58**, **59**, **63** и 2-фенилтиоэфир **62** подвергали щелочному гидролизу и получали рацемические кислоты **65-68**.



Рацемические 2-метоксиалкановые кислоты **69-71** синтезированы из коммерчески доступных предшественников по литературным методикам.

Кислоты (*RS*)-**65-70** обрабатывали $(COCl)_2$ (2-3 экв.) в бензоле (**65-68**) или дихлорметане (**69-70**) в присутствии каталитических количеств ДМФА и получали ацилирующие агенты – хлорангидриды (*RS*)-**51-56** с выходом 90-99%. Для синтеза хлорангидрида (*RS*)-**57** потребовался значительный избыток $(COCl)_2$ (10 экв.). Соединения (*RS*)-**51-57** использовались свежеприготовленными без дополнительной очистки (химическая чистота менее 96% по данным спектроскопии ЯМР ^{1}H).



65 (R^1 = Me, R^2 = Ph, X = O)
66 (R = *i*-Pr, R^2 = Ph, X = O)
67 (R = Me, R^2 = Ph, X =S)
68 (R = Bn, R^2 = Ph, X =O)
69 (R = Me, R^2 = Me, X =O)
70 (R = *i*-Pr, R^2 = Me, X =O)
71 (R = Ph, R^2 = Me, X =O)

51 (R = Me, R^2 = Ph, X = O)
52 (R = *i*-Pr, R^2 = Ph, X = O)
53 (R = Bn, R^2 = Ph, X =O)
54 (R = Me, R^2 = Ph, X =S)
55 (R = Me, R^2 = Me, X =O)
56 (R = *i*-Pr, R^2 = Me, X =O)
57 (R = Ph, R^2 = Me, X =O)

2.2.1.2 Синтез нерацемических ацилирующих агентов

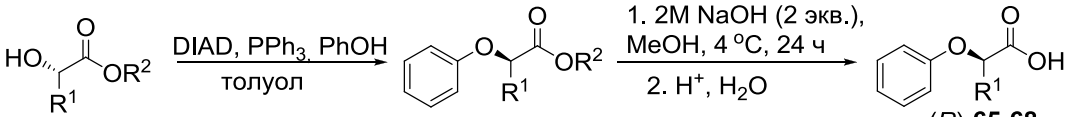
Для получения энантиочистых аминов необходимы энантиочистые разделяющие агенты, поэтому были исследованы возможности получения хиральных кислот **65**, **66**, **68** в оптически чистом виде.

В качестве исходных реагентов для синтеза энантиомеров соединений **65**, **66**, **68** использовали коммерчески доступные в энантиочистой форме (*S*)-этиллактат, (*S*)-валин и (*S*)-фенилаланин, соответственно. (*S*)-Валин и (*S*)-фенилаланин подвергали дезаминированию и этерификации по известным методикам. (*S*)-Этиллактат (**73**) и гидроксиэфиры (*S*)-**64**, (*S*)-**72** конденсировали с фенолом по реакции Мицунобу. Щелочной гидролиз полученных 2-феноксиэфиров (*R*)-**63**, (*R*)-**75**, (*R*)-**76** давал кислоты (*R*)-**65**, (*R*)-**66**, (*R*)-**68**.

Оптическую чистоту полученных кислот (*R*)-**65**, **66**, **68** и полупродуктов в их синтезе (*S*)-**64**, **72** определяли методом ВЭЖХ на ХНФ. Нами установлено, что в ходе дезаминирования (*S*)-фенилаланина и (*S*)-валина и этерификации 2-гидроксикислот происходит незначительная рацемизация: *ee* эфира (*S*)-**64** составил 96,2%, *ee* эфира (*S*)-**72** составил 97,4% (после дериватизации бензоилхлоридом).

Показано, что взаимодействие (*S*)-этиллактата **73** и (*S*)-2-гидроксиэфиров **64**, **72** с фенолом под действием диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) и трифенилфосфина (PPh_3) сопровождалось частичной рацемизацией. Наибольшая степень рацемизации отмечена в случае 2-феноксиизовалериановой кислоты (**66**): *ee* (*R*)-кислоты, полученной в результате реакции Мицунобу и последующего омыления эфира (*R*)-**74**, составил 33,0%. Кислоты (*R*)-**65** и **68** получены с *ee* 96,5% и 86,2%, соответственно.

На примере 2-феноксипропионовой кислоты (*R*)-**65** (*ee* 96,5%) изучены подходы к энантиомерному обогащению скалемических 2-феноксикислот. Для этого использовали два приема. Первый заключался в двукратной перекристаллизации натриевой соли кислоты (*R*)-**65** из ацетона. В результате кислота (*R*)-**65** (*ee* 99,4%) была выделена с низким выходом 17%.

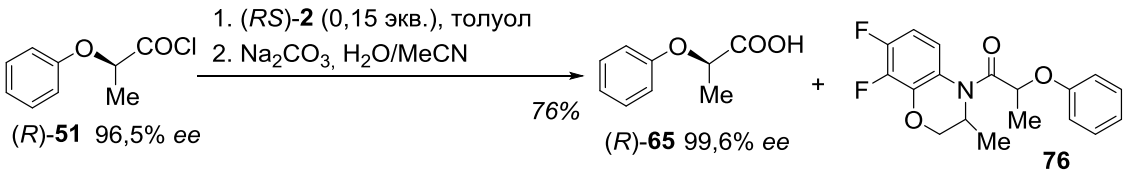


(*S*)-**64**, (*S*)-**72**, (*S*)-**73**
64 (R^1 = Bn, R^2 = Me)
72 (R^1 = *i*-Pr, R^2 = Me)
73 (R^1 = Me, R^2 = Et)

(*R*)-**63**, (*R*)-**74**, (*R*)-**75**
63 (R^1 = Bn, R^2 = Me)
74 (R^1 = *i*-Pr, R^2 = Me)
75 (R^1 = Me, R^2 = Et)

(*R*)-**65-68**
65 (R^1 = Me)
66 (R^1 = *i*-Pr)
68 (R^1 = Bn)

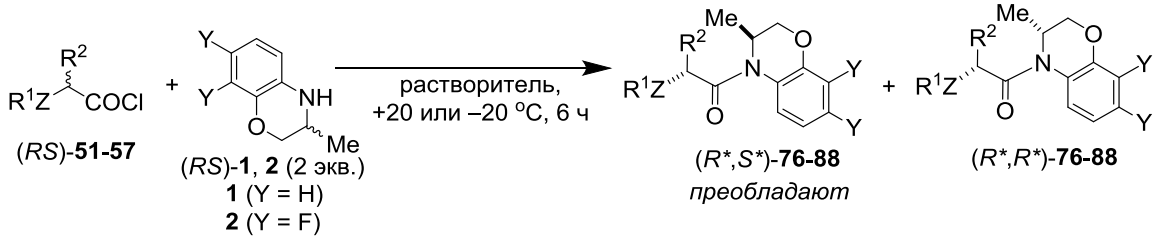
Другой подход, разработанный нами, основан на реакции хлорангидрида (*R*)-**51**, полученного из кислоты (*R*)-**65** (*ee* 96,5%), с небольшим количеством рацемического амина **2** (0,15 экв.) в присутствии $PhNEt_2$ (0,15 экв.).



В результате реакции происходило образование смеси диастереомерных амидов **76**, а после обработки непрореагировавшего хлорангидрида (*R*)-**51** раствором Na_2CO_3 в мягких условиях получали кислоту (*R*)-**65** с *ee* 99,6% и выходом 76%. Этот подход удобен для получения энантиочистой (*R*)-кислоты **65** в граммовых количествах.

2.2.2 Изучение стереоселективного ацилирования рацемических гетероциклических аминов хлорангидридами рацемических 2-окси- и 2-тиокислот

Ацилирование рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридами рацемических 2-феноксикислот **51-53**, 2-фенилтиопропионовой кислоты (**54**) и 2-метоксикислот **55-57** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0,1 М в толуоле и дихлорметане при +20 °С и −20 °С, продолжительность реакции 6 ч. Каждый эксперимент проводили в 2-4 параллелях. В результате ацилирования образовывались амиды **76-88** (в виде рацемических смесей (*R*,*R*)-(*S*,*S*) и (*R*,*S*)-(*S*,*R*)) с преобладанием одного из диастереомеров. Соотношение диастереомеров (*dr*) амидов, равное фактору селективности *s*, определяли методами ГЖХ, ВЭЖХ на силикагеле, обращенно-фазовой ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР ^{1}Н.



51 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O)
52 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O
53 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O)
54 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = S)
55 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O)
56 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O)
57 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O)

76 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O, Y = F)
77 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O, Y = H)
78 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = H)
79 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = F)
80 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O, Y = H)
81 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O, Y = F)
82 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = S, Y = F)

83 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O, Y = H)
84 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O, Y = F)
85 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = H)
86 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = F)
87 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O, Y = H)
88 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O, Y = F)

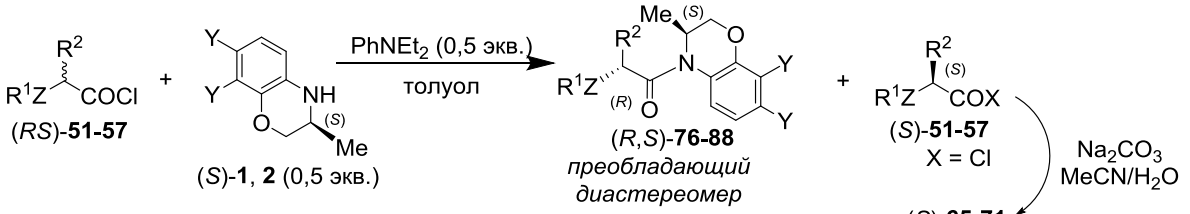
Для идентификации пиков продуктов реакции на хроматограммах ГЖХ, ВЭЖХ и сигналов в спектрах ЯМР ^{1}Н из энантиочистых (*S*)-аминов **1** и **2** и (*RS*)-хлорангидридов **51-57** (соотношение (*S*)-амин–хлорангидрид 1:1) в присутствии $PhNEt_2$ в качестве акцептора HCl синтезированы смеси (*R*,*S*)- и (*S*,*S*)-амидов **76-88**.

Установление стереоконфигурации амидов **76-88** представляло сложную задачу, поскольку ни одно из указанных соединений не удалось получить в виде монокристалла. Поэтому для отнесения стереоконфигурации амидов **76-88** нами проведено КР рацемических хлорангидридов **51-57** оптически чистыми аминами (*S*)-**1** и (*S*)-**2** (мольное соотношение хлорангидрид–амин 2:1) в присутствии 1 экв. $PhNEt_2$. Реакция приводила к диастереомерно обогащенным амидам **76-88** и энантиомерно обогащенным непрореагировавшим хлорангидридам **51-57**. В результате щелочного гидролиза непрореагировавших хлорангидридов получены скалемические кислоты **65-71**, преобладающий энантиомер в которых соответствует медленно реагирующему энантиомеру хлорангидрида.

Отнесение конфигурации кислот **65-67**, **71**, полученных из непрореагировавших хлорангидридов **51**, **52**, **54**, **57**, проведено на основании данных поляриметрии в сравнении с литературными данными. Установлено, что во всех образцах преобладают (*S*)-энантиомеры. Это позволило отнести пики энантиомеров

кислот **65-67**, **71** на ВЭЖХ хроматограммах и определить значение *ee*.

Отнесение конфигурации энантиомеров кислоты **68**, полученной из непрореагировавшего хлорангидрида **53**, сделано на основании анализа методом ВЭЖХ на ХНФ в сравнении с литературными данными. Показано, что и в этом случае в продуктах КР преобладает (*S*)-хлорангидрид **53**.

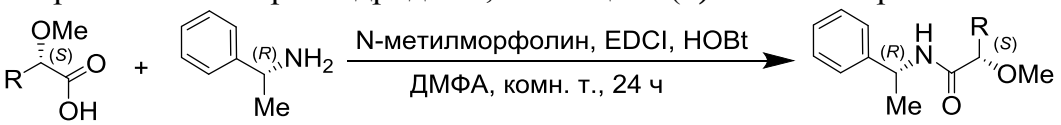


1 (Y = H)
2 (Y = F)
51 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O)
52 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O
53 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O)
54 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = S)
55 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O)
56 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O)
57 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O)

76 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O, Y = F)
77 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O, Y = H)
78 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = H)
79 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = F)
80 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O, Y = H)
81 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O, Y = F)
82 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = S, Y = F)
83 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O, Y = H)
84 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O, Y = F)
85 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = H)
86 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O, Y = F)
87 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O, Y = H)
88 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O, Y = F)

65 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = O)
66 (R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr, Z = O
67 (R^1 = Ph, R^2 = Me, Z = S)
68 (R^1 = Ph, R^2 = Bn, Z = O)
69 (R^1 = Me, R^2 = Me, Z = O)
70 (R^1 = Me, R^2 = *i*-Pr, Z = O)
71 (R^1 = Me, R^2 = Ph, Z = O)

Из образца скалемической кислоты **69** и (*R*)-1-фенилэтиламина нами получена смесь амидов **89**, в которой по данным ВЭЖХ в сравнении с литературными данными преобладает диастереомер (*R,S*)-**89**. Отсюда следует, что кислота **69**, полученная из непрореагировавшего хлорангидрида **55**, обогащена (*S*)-энантиомером.



(*S*)-**69**, **70**

69 (R = Me)
70 (R = *i*-Pr)

(*R,S*)-**89**, **90**

89 (R = Me)
90 (R = *i*-Pr)

Отнесение конфигурации энантиомера 2-метоксиизовалериановой кислоты (**70**) преобладающего в образце, полученном из непрореагировавшего хлорангидрида **56**, проводили следующим образом. В результате ацилирования кислотой **70** (*R*)-1-фенилэтиламина с последующим разделением смеси диастереомеров методом флеш-хроматографии были получены индивидуальные энантиомеры амидов (*R,S*)-**90** и (*R,R*)-**90**. Конфигурация амида (*R,S*)-**90** установлена методом РСА (на основании известной конфигурации хирального центра в остатке амина). По данным ВЭЖХ амид **90**, полученный из непрореагировавшей кислоты **70**, обогащен (*R,S*)-диастереомером, поэтому в кислоте преобладал (*S*)-энантиомер.

Поскольку КР рацемических хлорангидридов **51-57** оптически чистыми (*S*)-аминами **1** и **2** во всех случаях приводило к непрореагировавшим (*S*)-хлорангидридам **51-57**, в реакцию с (*S*)-амином быстрее вступал (*R*)-энантиомер. Таким образом, взаимодействие рацемических хлорангидридов **51-57** с (*S*)-бензоксазинами **1** и **2** приводит к преимущественному образованию амидов **76-88** (*R,S*)-конфигурации.

Сравнение результатов анализа смесей (*R,S*)- и (*S,S*)-амидов **76-88** методом ГЖХ с результатами анализа продуктов взаимодействия рацемических бензоксазинов **1** и **2** с рацемическими хлорангидридами **51-57** позволило сделать вывод о том, что в продуктах ацилирования преобладает пара (*R,S*)/(*S,R*)-энантиомеров (рацемические (R^*,S^*)-диастереомеры) амидов **76-88**.

Индивидуальные диастереомеры (R^*,S^*)-**76-84** получены из продуктов

ацилирования перекристаллизацией, амиды (R^*,S^*)-**85-88** выделены с помощью флеш-хроматографии на силикагеле.

Результаты взаимодействия дигидробензоксазинов (*RS*)-**1** и (*RS*)-**2** с хлорангидридами 2-феноксикислот (*RS*)-**51-53** (таблица 3) свидетельствуют о том, что ацилирование протекает с высокой стереоселективностью и приводит к смесям рацемических амидов **76-81** со значительным преобладанием (R^*,S^*)-диастереомеров. Реакция амина (*RS*)-**2** с хлорангидридом 2-тиокислоты (**54**) также протекала стереоселективно, при этом значение фактора селективности *s* было примерно таким же, как и при ацилировании хлорангидридом **51** (в толуоле при +20 °С *s* 47 и 55, соответственно).

Таблица 3 - Результаты стереоселективного ацилирования аминов (*RS*)-**1** и (*RS*)-**2** хлорангидридами 2-оксикислот **51-54**

Амин	Хлорангидрид	Растворитель	Т, °С	Амид: *dr* (*R**,*S**):(*R**,*R**) (фактор селективности *s*)
(*RS*)-**1**	(*RS*)-**51**	толуол	+20	**77**: 97,2:2,8 (35)
			−20	**77**: 97,8:2,2 (44)
		CH_2Cl_2	+20	**77**: 94,3:5,7 (17)
			−20	**77**: 96,2:3,8 (25)
	(*RS*)-**52**	толуол	+20	**78**: 99,0:1,0 (99)
			−20	**78**: 99,5:0,5 (199)
		CH_2Cl_2	+20	**78**: 96,6:3,4 (28)
			−20	**78**: 98,0:2,0 (49)
	(*RS*)-**53**	толуол	+20	**80**: 98,2:1,8 (55)
			−20	**80**: 98,5:1,5 (66)
		CH_2Cl_2	+20	**80**: 94,9:5,1 (19)
			−20	**80**: 96,1:3,9 (25)
(*RS*)-**2**	(*RS*)-**51**	толуол	+20	**76**: 98,2:1,8 (55)
			−20	**76**: 99,0:1,0 (99)
		CH_2Cl_2	+20	**76**: 94,2:5,8 (16)
			−20	**76**: 98,4:1,6 (62)
	(*RS*)-**52**	толуол	+20	**79**: 99,5:0,5 (199)
			−20	**79**: 99,8:0,2 (499)
		CH_2Cl_2	+20	**79**: 98,9:1,1 (90)
			−20	**79**: 99,5:0,5 (199)
	(*RS*)-**53**	толуол	+20	**81**: 99,2:0,8 (124)
			−20	**81**: 99,6:0,4 (249)
		CH_2Cl_2	+20	**81**: 98,0:2,0 (49)
			−20	**81**: 98,8:1,2 (82)
	(*RS*)-**54**	толуол	+20	**82**: 97,9:2,1 (47)
		CH_2Cl_2	+20	**82**: 95,6:4,4 (22)

Ацилирование дигидробензоксазинов (*RS*)-**1** и **2** хлорангидридами (*RS*)-2-метоксикислот **55-57** протекало с меньшей стереоизбирательностью, чем ацилирование хлорангидридами, имеющими фенокси-группу в положении 2 (таблица 4). Хлорангидрид **51** оказался более селективным реагентом в отношении дигидробензоксазинов **1** и **2**, чем изомерное ему производное миндальной кислоты **57**.

Изменение условий проведения реакции оказывало влияние на стереоселективность ацилирования рацемических аминов **1** и **2** хлорангидридами **51-57**. Во всех случаях фактор селективности *s* был выше при проведении реакции в толуоле, чем в дихлорметане. Понижение температуры реакции до −20 °С приводило к увеличению содержания преобладающих дистереомеров в образующихся амидах.

Таблица 4 - Результаты стереоселективного ацилирования аминов (*RS*)-**1** и (*RS*)-**2** хлорангидридами 2-метоксикислот **55-57** при +20 °С

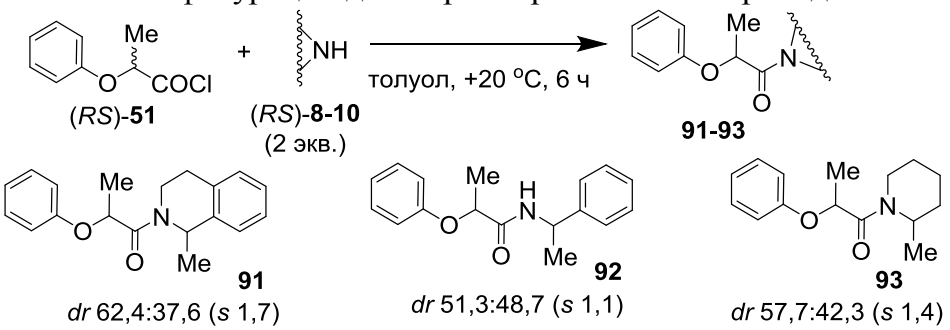
Амин	Хлорангидрид	Растворитель	Амид: *dr* (*R**,*S**):(*R**,*R**) (фактор селективности *s*)
(*RS*)-**1**	(*RS*)-**55**	толуол	**83**: 94,9:5,1 (19)
	(*RS*)-**55**	CH_2Cl_2	**83**: 83,0:17,0 (4,9)
	(*RS*)-**56**	толуол	**85**: 96,9:3,1 (31)[c]
	(*RS*)-**57**	толуол	**87**: 95.4:4.6 (21)
(*RS*)-**2**	(*RS*)-**55**	толуол	**84**: 94,6:5,4 (18)
	(*RS*)-**55**	CH_2Cl_2	**84**: 88,8:11,2 (7,9)
	(*RS*)-**56**	толуол	**86**: 97,0:3,0 (32)
	(*RS*)-**57**	толуол	**88**: 95,3:4,7 (20)

Показано, что селективность реакции зависит как от пространственных, так и электронных факторов. Так, в случае ацилирования аминов (*RS*)-**1** и (*RS*)-**2** величина фактора селективности *s* возрастает с увеличением объёма алкильного заместителя в положении 2 хлорангидридов 2-феноксикислот **51** ≈ **54** < **53** < **52**. Это утверждение справедливо и в отношении хлорангидридов 2-метоксикислот: стереоизбирательность ацилирования аминов (*RS*)-**1** и **2** увеличивается в ряду хлорангидридов **55** < **57** < **56**.

Ацилирование дифторзамещённого амина (*RS*)-**2** хлорангидридами 2-феноксикислот (*RS*)-**51-53** протекало с большей стереоселективностью, чем в случае его нефторированного аналога **1**. В то же время ацилирование аминов **1** и **2** хлорангидридами 2-метоксикислот происходило с близкой селективностью.

Наибольшей стереоизбирательностью отличалось ацилирование рацемических аминов **1** и **2** рацемическим хлорангидридом 2-феноксиизовалериановой кислоты (**52**). Так, реакция дифторбензоксазина **2** с хлорангидридом **52** в толуоле при −20 °С приводила к смеси амидов, в которой содержание преобладающего (R^*,S^*)-диастереомера **79** составляло 99,8% (таблица 3), что соответствует фактору селективности *s* 499. Полученный результат превосходит стереоселективность известных синтетических ацилирующих агентов для КР аминов.

Изучение ацилирования аминов (*RS*)-**8-10** рацемическим хлорангидридом 2-феноксипропионовой кислоты (**51**) (мольное соотношении амин-хлорангидрид 2:1) показало, что оно протекает нестереоселективно (фактор селективности *s* составлял 1,1-1,7). Отнесение конфигурации диастереомеров **91-93** не проводили.



2.2.3 Изучение кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты

Изучено КР рацемических гетероциклических аминов **1**, **2**, **4**, **5**, **7** хлорангидридом энантиочистой (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты (**51**, *ee* >99%) (таблица 5). Ацилирование аминов (*RS*)-**1**, **2**, **4**, **5**, **7** проводили в толуоле при +20 °С в течение 6 ч при мольном соотношении амин-хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0,1 М. Реакция приводила к диастереомерно обогащенным амидам **76**, **77**, **94-96** и энантиомерно обогащенным непрореагировавшим аминам. Величину *de* полученных (*R*,*S*)-амидов **76**, **77**, **94-96** определяли методами ГЖХ и

обращенно-фазовой ВЭЖХ, *ее* непрореагировавших аминов оценивали с помощью ВЭЖХ на ХНФ. Поскольку в непрореагировавших аминах преобладали (*R*)-энантиомеры (по данным ВЭЖХ на ХНФ), в амидах **76**, **77**, **94-96** преобладали (*R*,*S*)-диастереомеры. Этот результат согласуется с результатами КР хлорангидрида (*RS*)-**51** аминами (*S*)-**1** и (*S*)-**2**.

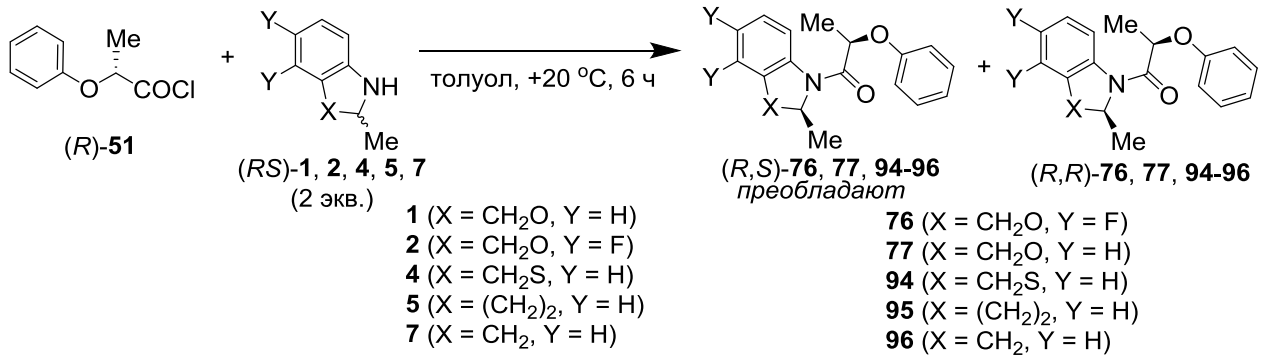


Таблица 5 - Результаты КР аминов (*RS*)-**1**, **2**, **4**, **5**, **7** хлорангидридом (*R*)-**51** в толуоле при +20 °С

Амин	(*R*,*S*)-Амид, *de*, %	*Ee* (*S*)-амина, %	Конверсия (*C*), %	Фактор селективности (*s*)
1	**76**, 84,1	69,8	45	24
2	**77**, 91,8	87,4	49	67
4	**94**, 94,2	91,6	49	111
4	**94**, 95,5	87,4	48	135*
5	**95**, 74,0	66,7	47	13
7	**96**, 8,6	6,0	41	1,3

*температура реакции −20 °С

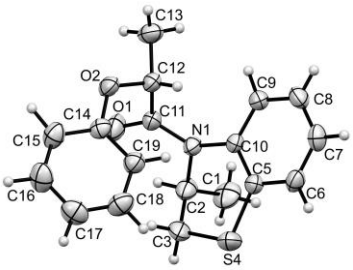


Рисунок 3 - Структура амида (*R*,*S*)-**94** по данным

Преобладающие диастереомеры (*R*,*S*)-**76**, **77** и **94** получены в изомерно чистом виде (*de* >99%) перекристаллизацией продуктов ацилирования. Диастереомеры (*R*,*S*)-**95**, **96**, а также смеси (*R*,*S*)- и (*S*,*S*)-амидов **94-96** выделены с помощью флеш-хроматографии. Для амида (*R*,*S*)-**94** проведен РСА (рисунок 3).

Как видно из результатов, представленных в таблице 5, ацилирование аминов (*RS*)-**1**, **2** и **4** хлорангидридом (*R*)-**51** протекает более селективно, чем ацилирование хинальдина **5**. КР 2-метилиндолина [(*RS*)-**7**] реагентом (*R*)-**51** оказалось неэффективным (*de* амида (*R*,*S*)-**96** 8,6%, *s* 1,3).

Понижение температуры ацилирования амина (*RS*)-**4** хлорангидридом (*R*)-**51** до −20 °С приводило к увеличению селективности (*de* (*R*,*S*)-**94** 95,5%, *s* 135).

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования хлорангидрида (*R*)-**51** в качестве реагента для КР рацемических производных дигидробензоксазина и дигидробензотиазина.

2.2.4 Причины стереоизбирательности ацилирования 3,4-дигидро-3-метил-*2H*-[1,4]бензоксазинов хлорангидридами 2-оксикислот

Ацилирование рацемических аминов **1** и **2** рацемическими хлорангидридами 2-оксикислот **51-53**, **55-57** и 2-тиокислоты **54** во всех случаях было стереоселективным. Фактор селективности *s* был выше, если в структуре хлорангидрида присутствовала фенокси- или фенилтио-группа (реагенты **51-54**). Этот факт свидетельствует о важной роли π-π-взаимодействий между ароматическим циклом амина и арильным фрагментом ацилирующего агента.

По-видимому, реализация π-стекинга между ароматическими группами молекул реагентов в переходном состоянии предопределяет взаимную ориентацию алкильных заместителей при хиральном центре молекул дигидробензоксазина и хлорангидрида. При этом пространственные затруднения, возникающие между метильной группой амина и заместителем в положении 2 ацилирующего агента приводят к преимущественному образованию (R^*,S^*)-диастереомера амида, что наиболее ярко может быть проиллюстрировано на примере взаимодействия амина **2** и хлорангидрида **52** (переходные состояния (R^*,S^*)-**2**(Me$_a$)-**52** – с *псевдо*-аксиальным положением метильной группы и (R^*,S^*)-**2**(Me$_e$)-**52** – с *псевдо*-экваториальным расположением метильной группы в фрагменте амина) (рисунок 4).

Взаимодействие дигидробензоксазинов **1** и **2** с хлорангидридами 2-оксиизовалериановых кислот (**52** и **56**), имеющих объемный изопропильный заместитель в положении 2, протекало более стереоизбирательно, чем ацилирование реагентами **51** и **55**, включающих метильную группу. Ацилирование хлорангидридами **52** и **56** было также более селективным, чем ацилирование 2-фенокси и 2-метокси-замещёнными реагентами **53** и **57**.

Низкая стереоизбирательность ацилирования алифатических аминов **8**-**10** хлорангидридом 2-феноксипропионовой кислоты (**51**) может быть связана с их большей реакционной способностью в сравнении с ароматическими аминами. Можно предположить, что скорость реакции с менее нуклеофильными ароматическими аминами ниже, чем с алифатическими, что усиливает роль факторов, определяющих предпочтительное промежуточное состояние. Эта особенность наряду с циклической структурой амина, вероятно, обуславливает высокую стереоселективность ацилирования аминов хлорангидридами 2-окси- и 2-тиокислот.

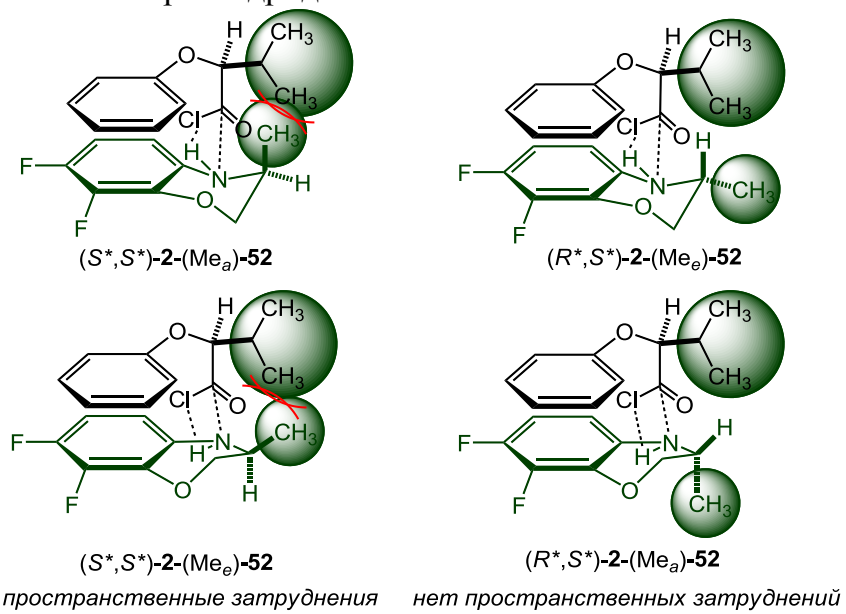


Рисунок 4 - Предполагаемая модель диастереомерных переходных состояний, возникающих при взаимодействии амина **2** и хлорангидрида **52**

Хлорангидрид 2-феноксипропионовой кислоты (**51**) взаимодействует с аминами **1** и **2** с большей стереоселективностью, чем предложенный ранее хлорангидрид 2-фенилпропионовой кислоты (**97**, рисунок 5).

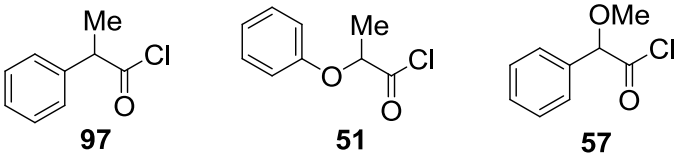


Рисунок 5 - Хлорангидриды **97**, **51**, **57**

Так, фактор селективности в случае ацилирования амина **2** хлорангидридами **51** и **97** в толуоле при +20 °С составляет 55 и 32, соответственно. На основании

квантово-химических расчетов было высказано предположение о том, что одним из основных факторов, определяющих стереоизбирательность реагента **97**, является его способность к π-стекингу с ариламинами[1]. Значительные различия в селективности хлорангидридов **51** и **97** могут быть обусловлены более «свободным» расположением фенильного фрагмента и большей доступностью фенокси-группы к ароматическим взаимодействиям с молекулой амина. Кроме того, вследствие (+*M*)-эффекта алкоксигруппы ароматический цикл реагента **51**, по-видимому, отличается большей электроноизбыточностью по сравнению с фенильным циклом реагента **97**.

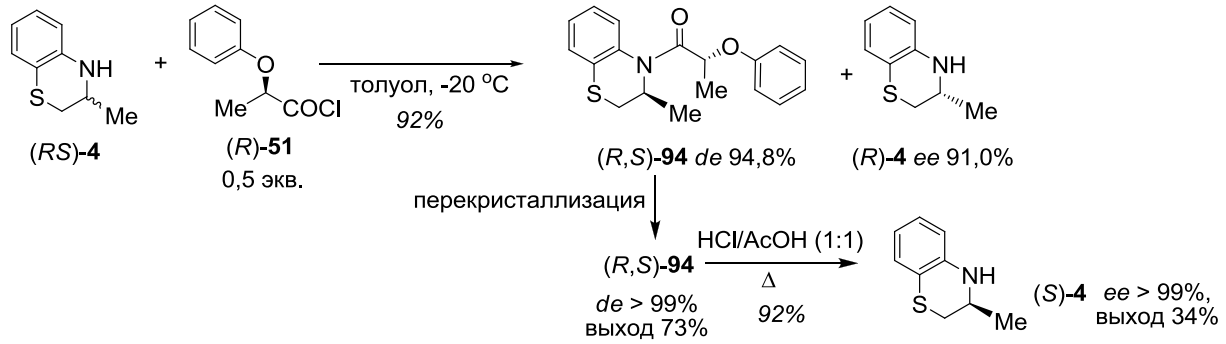
Сравнение стереохимических результатов ацилирования аминов **1** и **2** хлорангидридами **57** и **97** показало, что включение атома кислорода между хиральным центром и алкильным заместителем хлорангидрида также оказывает влияние на стереоизбирательность ацилирования бензоксазинов **1** и **2**. Взаимодействие хлорангидрида **57** с аминами **1** и **2** протекало диастереоселективно, но фактор селективности был несколько ниже, чем в случае реакции с хлорангидридом 2-фенилпропионовой кислоты (**97**) (например, в случае реакции с амином **1** в толуоле при +20 °C *s* 21 и 32, соответственно). Таким образом, незначительные изменения в структуре разделяющего агента приводят к существенному изменению стереоселективности ацилирования.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать вывод о том, что стереоселективность ацилирования дигидробензоксазинов **1** и **2** реагентами **51**-**57** определяется прежде всего стерическими факторами. В то же время присутствие в структуре разделяющего агента арильного заместителя, способного к π-π-взаимодействиям с ароматическим фрагментом амина, является необходимым условием проявления изученными хлорангидридами высокой стереоизбирательности.

2.2.5 Препаративное получение (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина с помощью кинетического разделения хлорангидридом 2-(*R*)-феноксипропионовой кислоты

На примере КР рацемата **4** были исследованы возможности использования хлорангидрида (*R*)-**51** для получения оптически чистых гетероциклических аминов.

В результате ацилирования амина (*RS*)-**4** хлорангидридом (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты (**51**) при температуре −20 °C в толуоле и последующей перекристаллизации диастереомерно обогащенного амида **94** из смеси гексан-EtOAc получен (*R*,*S*)-диастереомер **94** с *de* >99% и выходом 73%.



Кислотный гидролиз диастереомерно чистого амида (*R*,*S*)-**94** в смеси ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот (1:1) при температуре 90-95 °C приводил к энантиочистому (*S*)-амину **4** (по данным ВЭЖХ на ХНФ) с общим выходом 34% в расчете на исходный рацемат. Кроме того, из продуктов гидролиза была выделена энантиочистая (по данным ВЭЖХ) кислота (*R*)-**65**.

---

[1] Чулаков, Е.Н. Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании хлорангидридами хиральных 2-арилалкановых кислот: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Чулаков Евгений Николаевич. – Екатеринбург, 2013. – 153 с

Таким образом, предложен эффективный способ получения (*S*)-энантиомера 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина **4** из рацемата с использованием хлорангидрида (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты (**51**).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведено изучение кинетического разделения широкого ряда рацемических гетероциклических аминов в результате их диастереоселективного ацилирования хлорангидридами хиральных кислот: *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов и их структурных аналогов, а также 2-фенокси-, 2-метокси- и 2-фенилтиокислот. Строение и стереоконфигурация продуктов взаимодействия установлены с использованием методов ВЭЖХ, ГЖХ-масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР, РСА и поляриметрии. Показано, что стереоселективность ацилирования рацемических аминов определяется как пространственным и электронным строением реагентов, так и условиями проведения реакции (температура, растворитель). На основании полученных данных предложены модели возможных переходных состояний, возникающих в ходе взаимодействия гетероциклических аминов с изученными хлорангидридами.
2. Установлено, что наиболее эффективным разделяющим агентом среди изученных производных пролина и его аналогов является хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина, с помощью которого возможно осуществить кинетическое разделение широкого круга рацемических гетероциклических аминов. Разработаны препаративные методы получения (*R*)-энантиомеров 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина высокой оптической чистоты (*ee* >99%), основанные на кинетическом разделении под действием хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина.
3. Впервые, на примере ацилирования рацемического 2-метилпиперидина хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина, показана принципиальная возможность кинетического разделения аминов, не содержащих в структуре ароматических групп, с помощью хлорангидридов хиральных кислот.
4. Впервые показано, что хлорангидриды 2-феноксикислот являются перспективными разделяющими агентами, превосходящими в ряде случаев разделяющие агенты на основе α-аминокислот и 2-арилпропионовых кислот.
5. Разработан способ получения оптически чистой (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты, основанный на энантиомерном обогащении скалемических образцов в результате диастереоселективного ацилирования.
6. Разработан способ получения (*S*)-энантиомера 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензотиазина (*ee* >99%) в результате кинетического разделения под действием хлорангидрида (*R*)-2-феноксипропионовой кислоты.

Обнаруженная высокая стереоселективность хлорангидридов N-тозил-(S)-пролина и 2-фенокси карбоновых кислот в качестве хиральных разделяющих агентов в кинетическом разделении рацемических аминов открывает широкие перспективы для разработки эффективных методов получения большого ряда энантиомерно чистых аминов, представляющих интерес в качестве промежуточных соединений в синтезе биологически активных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Груздев, Д.А. Хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / Д.А. Груздев, С.А. Вакаров, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Химия гетероцикл. соед*. – 2013. – № 12. – С. 1936-1950.
2. Вакаров, С.А. Диастереоселективное ацилирование рацемических

гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, Л.Ш. Садретдинова, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // *Химия гетероцикл. соед.* – 2014. – № 6. – С. 908-927.

3. Vakarov, S.A. Diastereoselective acylation of 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with 2-phenoxy carbonyl chlorides / 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. – V. 26 (5-6). – P. 312-319.

Тезисы докладов и другие публикации

4. Вакаров, С.А. Хлорангидриды *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов как хиральные ацилирующие агенты в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // В сб.: «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». – Екатеринбург, 2012. – С. 82-96.
5. Вакаров, С.А. Кинетическое разделение 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2Н-[1,4]бензоксазина в результате ацилирования хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // III Международная научная конференция «Техническая химия. От теории к практике». Сборник статей. Пермь, 15-19 октября 2012. – С. 63-67.
6. Gruzdev, D.A. Kinetic resolution of racemic heterocyclic amines with N-tosyl-(*S*)-prolyl chloride / D.A. Gruzdev, S.A. Vakarov, G.L. Levit, V.P. Krasnov // 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013). Book of Abstracts. – Marseille (France), 2013. – P. 245.
7. Вакаров, С.А. Кинетическое разделение рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина и его структурными аналогами / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // XVI Молодежная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. Пятигорск, 2013. – С. 85.
8. Краснов, В.П. Кинетическое разделение рацематов – эффективный метод получения энантиочистых аминов / В.П. Краснов, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, С.А. Вакаров, Е.Н. Чулаков // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» Сборник тезисов. Екатеринбург, 8-12 июня 2014. – С. 38.
9. Груздев, Д.А. Производные аминокислот в кинетическом разделении рацематов гетероциклических аминов / Д.А. Груздев, С.А. Вакаров, Е.Н. Чулаков, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» Сборник тезисов. Екатеринбург, 8-12 июня 2014. – С. 92.
10. Вакаров, С.А. Стереоселективное ацилирование 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина хлорангидридами 2-феноксиалкановых кислот / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» Сборник тезисов. Екатеринбург, 8-12 июня 2014. – С. 126.
11. Вакаров, С.А. (*R*)-Феноксипропионил хлорид – новый хиральный разделяющий агент / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // IV Международная научная конференция «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. Пермь, 20-24 октября 2014. – С. 97.
12. Вакаров, С.А. Стереоселективное ацилирование рацемических аминов хлорангидридами 2-феноксиалкановых кислот / С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов // IV Международная научная конференция «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. Пермь, 20-24 октября 2014. – С. 98.