

На правах рукописи



ЛЕНКОВА АНАСТАСИЯ ОЛЕГОВНА

**РЕАКЦИИ ДИАНИОНОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
И ОКСИМОВ С АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ,
АЛКИЛГИПОХЛОРИТАМИ И АЛКИЛНИТРИТАМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2019

Работа выполнена на кафедре «Биохимия и технология микробиологических производств» ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Зорин Владимир Викторович

Официальные оппоненты: **Яковлева Марина Петровна**
доктор химических наук, доцент
Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра РАН / старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых

Колбин Александр Михайлович
кандидат химических наук
ООО «Научно-исследовательский проектный институт нефти и газа «ПЕТОН» / ведущий специалист отдела сопровождения проектов


Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «31» октября 2019 года в 15:30 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Удалова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. α -Карбанионы ацилатов лития и дианионы оксимов являются доступными промежуточными продуктами, обладающими высоким синтетическим потенциалом. Реакции с их участием лежат в основе образования углерод-углеродных связей и синтеза различных функционально замещенных соединений, обладающих совокупностью практически ценных свойств, в том числе широким спектром биологической активности.

Реакции нуклеофильного замещения, присоединения, окисления, окислительно-го сочетания, протекающие с их участием, представляют значительный интерес для создания методов синтеза карбоновых кислот и их функциональных производных.

Амино-, гидрокси-, галогензамещенные карбоновые и дикарбоновые кислоты представляют большой практический интерес и используются в синтезе фармакозначимых, различных высокомолекулярных соединений, средств защиты растений и т.д.

В связи с этим поиск и разработка новых эффективных методов синтеза различных функциональных производных карбоновых кислот на основе дианионов кислот и оксимов и доступных реагентов является актуальной задачей и перспективным направлением научных исследований.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с заданием Министерства образования и науки по тематическому плану НИР ФГБОУ ВПО «УГНТУ» «Создание перспективных хемо-, регио- и стереонаправленных методов синтеза функциональных органических соединений с использованием био-, нано- и металлокомплексных систем и физических воздействий на основе доступного нефтехимического и растительного сырья» (2014-2016 гг., госрегистрация НИР № 115012610146) и в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России ФГБОУ ВО «УГНТУ» в сфере научной деятельности «Регио- и стереонаправленный синтез функциональных органических соединений на основе био- и металлокомплексных каталитических систем и доступного нефтехимического и растительного сырья» (2017-2019 гг., номер для публикаций: 4.6451.2017/8.9).

Степень разработанности. Большой вклад в развитие химии дианионов карбоновых кислот и оксимов внесли работы Creger P.L., Pfeffer P.E., Belletire J.L., Rathke M.W., Renaud P., Erdik E., Nwokogu G.C., Bellassoued M., Beam C.F., Jung M.E., Gawley R.E., Nitz T.J., Dang T.T., Langer P., Зорина В.В., Зорина А.В., Чанышевой А.Р., Зайнашева А.Т. и других исследователей.

Соответствие паспорта заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности ВАК РФ 02.00.03 – Органическая химия: п.1 «...выделение и очистка новых соединений...»; п.2 «...открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования...»; п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул...»; п.10 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

Цель работы. Исследование реакций, протекающих с участием α -карбанионов ацилатов лития и дианионов оксимов под действием различных доступных алкилгалогенидов, алкилгипохлоритов и алкилнитритов, для создания на их основе эффективных методов синтеза функционально замещенных моно- и дикарбоновых кислот.

Исходя из поставленной цели решались следующие задачи:

- исследование взаимодействия α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-диодэтаном и 1,2-дибромалканами;
- исследование реакций α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами;
- исследование реакций нитрозирования α -карбанионов ацилатов лития под действием различных алкилнитритов и восстановления 2-гидроксииминокарбоновых кислот;
- изучение реакций дианионов оксимов с галогенацетатами и восстановления γ -гидроксииминокарбоновых кислот;
- изучение методов энантиоселективного кинетического разделения рацемических 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-аминокарбоновых кислот и их производных.

Научная новизна. Выполнена программа научных исследований по созданию методов синтеза функционально замещенных производных моно- и дикарбоновых кислот, базирующихся на реакциях дианионов карбоновых кислот и оксимов с алкилгалогенидами, алкилгипохлоритами и алкилнитритами.

Показано, что при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-диодэтаном или 1,2-дибромалканами нормального строения при 20-25 °С в тетрагидрофуране (ТГФ) протекают реакции окислительного сочетания с образованием дикарбоновых кислот. Выходы продуктов зависят от длины цепи 1,2-дибромалканов, строения α -карбанионов ацилатов лития и природы галогена.

Впервые установлено, что в реакции α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами при 20-25 °С в ТГФ в атмосфере аргона образуются 2-гидрокси-, 2-хлор- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновые кислоты. Селективность образования продуктов зависит от соотношения реагентов. Предложена вероятная схема образования продуктов реакции.

Установлено, что при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с алкилнитритами в ТГФ в атмосфере аргона при 45-50 °С образуются 2-гидроксииминокарбоновые кислоты. Выходы продуктов зависят от строения α -карбанионов ацилатов лития и алкилнитритов. В ряду алкилнитритов: *t*-C₄H₉ONO, *i*-C₃H₇ONO, *n*-C₄H₉ONO, *i*-C₄H₉ONO наиболее эффективно нитрозирование протекает под действием изобутилнитрита. Восстановление 2-гидроксииминокарбоновых кислот хлоридом олова (II) в соляной кислоте приводит к образованию гидрохлоридов 2-аминокарбоновых кислот.

Впервые показано, что взаимодействие дианионов оксимов с хлор-, бром- и иодацетатом натрия при 35-40 °С в ТГФ в инертной атмосфере приводит к образованию γ -гидроксииминокарбоновых кислот. Скорость протекания реакций с хлор- и бромацетатом натрия в присутствии солей бромиды и иодида калия увеличивается, а выход продуктов возрастает. Восстановление 4-гидроксииминопентановой и 4-гидроксиимино-4-фенилбутановой кислот и/или их эфиров разными восстанавливающими агентами приводит к различным продуктам (5-алкилпирролидин-2-оном, гидроксииминоалканамам, эфирам γ -аминокислот).

Исследованы методы кинетического разделения рацемических 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-аминокарбоновых кислот и их производных в присутствии различных доступных ферментных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны методы синтеза функционально замещенных карбоновых кислот: 2-гидрокси-, 2-хлор-, тетрагидро-2-фуранил-2-, гидроксиимино-, 2- и 4-амино- и дикарбоновых кислот, являющихся ценными реагентами органического синтеза.

Установлена новая реакция α -карбанионов ацилатов лития с различными алкилгипохлоритами, приводящая к 2-хлор-, 2-гидрокси- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновым кислотам.

Установлено, что 4-гидроксииминопентановая и 3-метил-4-гидроксииминопентановая кислоты обладают антибактериальной активностью по отношению к грамположительным (*Bacillus subtilis*) и грамотрицательным (*Pseudomonas aureofaciens*) бактериям.

При оценке потенциальной биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерного прогнозирования (система PASS) показано, что они могут проявлять биологическую активность различной направленности (противовирусную, антитоксическую, выступать в качестве ингибиторов лакказы, пуллулазы, стимуляторов лейкопоза, при лечении мукозита, алопеции и др.).

Результаты научных исследований используются в учебном процессе при выполнении лабораторных работ студентами направления 19.04.01 «Биотехнология» на кафедре биохимии и технологии микробиологических производств Уфимского государственного нефтяного технического университета по дисциплине «Избранные главы биохимии».

Методология и методы исследований. Количественный анализ реакционных смесей при проведении исследований осуществляли методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ), в том числе энантиоселективной. Для идентификации и разделения реакционных смесей использовали методы тонкослойной и колоночной хроматографии. Установление строения выделенных соединений осуществляли с использованием методов хромато-масс-спектрометрии (ХМС), ИК- и ЯМР ^1H - и ^{13}C - спектроскопии и поляриметрии.

Положения, выносимые на защиту:

– новые реагенты 1,2-диидэтан и 1,2-дибромалканы (1,2-дибромгексан, 1,2-дибромгептан, 1,2-дибромнонан) для реакций окислительного сочетания α -карбанионов ацилатов лития;

– новый синтетический подход к получению 2-гидрокси-, 2-хлор- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновых кислот в реакциях α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами;

– двухстадийный подход к синтезу 2-аминокарбоновых кислот, включающий взаимодействие α -карбанионов ацилатов лития с алкилнитритами, протекающее с образованием α -гидроксииминоацилатов, и их последующее восстановление хлоридом олова (II) в концентрированной соляной кислоте;

– метод получения γ -гидроксииминокарбоновых кислот в реакции дианионов оксимов с галогенацетатами и их последующее восстановление различными реагентами;

– кинетическое разделение 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-аминокарбоновых кислот и их производных методами парциального гидролиза, ацетилирования и этерификации с использованием различных биокатализаторов;

– определение областей практического применения синтезированных соединений.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке задач, планировании эксперимента, обсуждении результатов, выполнял исследования и обрабатывал данные физико-химических методов анализа, принимал участие в написании и подготовке к публикации статей и тезисов докладов конференций.

Степень достоверности и апробация результатов. Полученные в работе результаты и выводы, сделанные на их основе, доказаны с использованием синтетических и кинетических исследований и современных физико-химических методов анализа (ЯМР ^1H - и ^{13}C - и ИК-спектроскопии и ХМС). Материалы диссертационной

работы представлены на следующих конференциях: 65-ой и 66-ой научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ (Уфа, 2014, 2015 гг.); VIII, X, XI, XII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2014, 2016-2018 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ: 7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (из них 2 статьи в рецензируемом журнале, включенном в базы данных Scopus и Web of Science), и 7 работ в материалах всероссийских конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 229 наименований. Материал диссертации изложен на 199 страницах машинописного текста, содержит 26 рисунков, 30 таблиц и два приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции α -карбанионов ацилатов лития с алкилгалогенидами

Известно, что при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромэтаном образуются продукты окислительного сочетания α -карбанионов (дикарбоновые кислоты) и этилен. Исключением является реакция α -карбаниона ацетата лития, где параллельно протекают и нуклеофильное замещение, и окислительное сочетание, приводящие, соответственно, к гександиовой и бутандиовой кислотам.

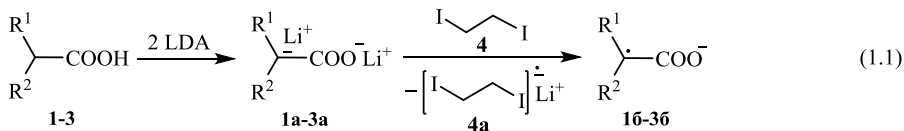
Нами в тех же условиях исследовано взаимодействие α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-диiodэтаном и 1,2-дибромалканами с целью изучения направления протекания реакции.

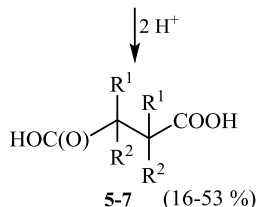
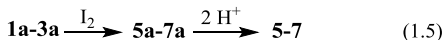
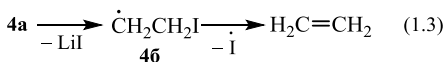
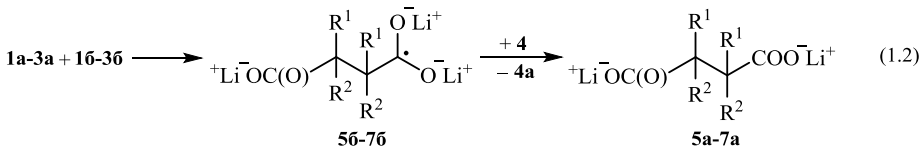
Установлено, что при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития (**1a-3a**), полученных металлизированием этановой (**1**), бутановой (**2**) и изобутановой (**3**) кислот под действием литийдиизопропиламида (LDA), с 1,2-диiodэтаном (**4**) в атмосфере аргона в ТГФ при 20-25 °С при соотношении реагентов (**1a-3a**):(**4**) равном 2:1 образуются бутандиовая (**5**), 2,3-диэтилбутандиовая (**6**) (в виде смеси диастереомеров мезо- и (\pm)-форм в соотношении ~ 2:1) и 2,2,3,3-тетраметилбутандиовая (**7**) кислоты с выходами 50, 53 и 16 %, соответственно.

При этом, как и в случае реакций с 1,2-дибромэтаном, выделяется этилен, кроме того образуется иод.

Характер образующихся продуктов свидетельствует о том, что так же, как и при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромэтаном, в случае 1,2-диiodэтана протекает окислительно-восстановительный процесс с образованием дикарбоновых кислот (**5-7**).

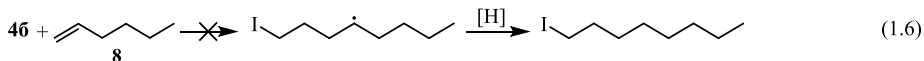
Образование продуктов реакции можно представить через стадию переноса электрона с **1a-3a** на 1,2-диiodэтан (**4**) (уравнения 1.1, 1.2).





$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**, **5**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**2**, **6**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**3**, **7**).

Образующийся в ходе реакции иодэтильный радикал **46**, по-видимому, полностью элиминирует с образованием этилена и атома иода, так как в продуктах реакции не был обнаружен этилиодид, а при проведении реакции в присутствии спинловушки – гексена-1 (**8**), не было обнаружено ожидаемое производное спин-аддукта (**46** и **8**) – октилиодид (уравнения 1.3, 1.4, 1.6).



Образующийся в ходе реакции иод, вероятно, также участвует в окислительном сочетании (уравнения 1.4, 1.5).

Кроме того, в отличие от взаимодействия α -карбаниона ацетата лития с 1,2-дибромэтаном, в случае 1,2-диодэтана продукт последовательного нуклеофильного замещения атомов иода – гександиовая кислота – не был обнаружен, несмотря на более высокую активность иодалканов в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с бромалканами.

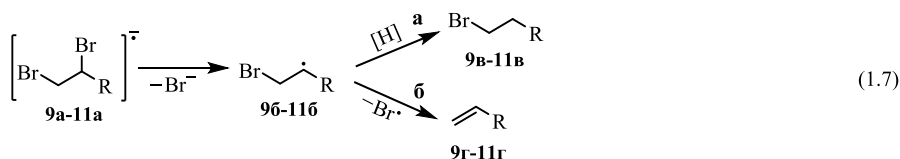
Из сопоставления значений выходов дикарбоновых кислот, образующихся в реакциях α -карбанионов ацилатов лития, с 1,2-дибром- и 1,2-диодэтаном следует, что зависимость выходов дикарбоновых кислот от строения α -карбанионов ацилатов лития в целом сохраняется (**6** > **5** > **7**).

Известно, что при взаимодействии дибромалканов с удаленными бромметилновыми группами с α -карбанионами ацилатов лития последовательно протекает нуклеофильное замещение атомов брома с образованием соответствующих дикарбоновых кислот. Нами исследовано взаимодействие α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромалканами.

Установлено, что при взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития (**1a-3a**), полученных металлизацией этановой (**1**), бутановой (**2**) и изобутановой (**3**) кислот под действием LDA, с 1,2-дибромгексаном (**9**) [или 1,2-дибромгептаном (**10**), 1,2-дибромнонаном (**11**)] при 20-25 °C в ТГФ в атмосфере аргона в соотношении реагентов (**1a-3a**):(**9-11**) равном 2:1 образуются соответствующие дикарбоновые кислоты (**5-7**) с выходами 10-70 % (таблица 1). Также в реакционной смеси были обнаружены первичные бромалканы (**9в-11в**) и алкены (**9г-11г**) (по данным ХМС).

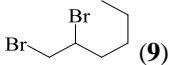
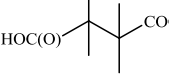
Образование дикарбоновых кислот (**5-7**) очевидно протекает по аналогичной схеме, как с 1,2-диодэтаном (см. уравнение 1.1, 1.2).

В результате элиминирования анион-радикала (**9a-11a**) с потерей аниона брома образуется 1-бромалкильный радикал (**9b-11b**), стабилизация которого, при отрыве атома водорода от растворителя приводит к первичному алкилбромиду (**9в-11в**) (уравнение 1.7, реакция а), а при элиминировании брома – к образованию терминальных олефинов (**9г-11г**) (уравнение 1.7, реакция б).



R = C₄H₉ (**9**); C₅H₁₁ (**10**); C₇H₁₅ (**11**).

Таблица 1 – Выходы дикарбоновых кислот в реакции α-карбанионов ацилатов лития с 1,2-дибромалканами

Дикарбоновые кислоты	Выходы, в % от теоретического		
	 (9)	 (10)	 (11)
 (5)	10	13	20
 (6)	70	65	31
 (7)	13	35	19

Условия реакции: t = 20-25 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение: **1-3**:LDA:**9-11** = 2:4:1, τ = 2 ч.

Выходы продуктов (**5-7**) зависят от строения исходного α-карбаниона ацилата лития и от длины цепи 1,2-дибромалкана.

Таким образом, при взаимодействии α-карбанионов ацилатов лития с 1,2-диодэтаном и 1,2-дибромалканами с различной длиной цепи образуются продукты окислительного сочетания α-карбанионов ацилатов лития – дикарбоновые кислоты.

2. Реакции α-карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами

Ранее было показано, что реакции α-карбанионов ацилатов лития с 1,2-дигалогеналканами, молекулярным иодом, тетрагалогенметанами и другими реагентами приводят к продуктам их окислительного сочетания – дикарбоновым кислотам.

Нами исследовано взаимодействие α-карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами с целью установления направления протекания реакции и влияния строения α-карбанионов на выходы целевых продуктов.

Установлено, что при взаимодействии α-карбаниона бутирата лития (**2a**) с *трет*-бутилгипохлоритом (**12**) при 20-25 °С в течение 2 ч при мольном соотношении реагентов (**2a**):(LDA):(**12**) равном 1:2:1 образуется 2-хлорбутановая кислота (**13**)

(6%) (таблица 2). Ожидаемый продукт окислительного сочетания – 2,3-диэтилбутандиовая кислота (**6**) – был обнаружен лишь в следовых количествах.

При проведении реакции в избытке *трет*-бутилгипохлорита (**12**) (при соотношении (**2a**):(LDA):(12) = 1:2:2) состав продуктов существенно меняется и, наряду с 2-хлоркарбоновой кислотой (**13**), образуется 2-гидоксибутановая кислота (**14**) (таблица 2).

Для изучения возможности повышения селективности образования продуктов реакции **13** или **14** и их выходов избыток LDA и *трет*-бутилгипохлорита (**12**) был увеличен до соотношения (**2a**):(LDA):(12) = 1:4:4, при котором выходы 2-хлор- (**13**) и 2-гидоксибутановой (**14**) кислот значительно возрастают, кроме того, наблюдается образование тетрагидро-2-фуранил-2-бутановой кислоты (**15**) (таблица 2) и *трет*-бутанола (**56**).

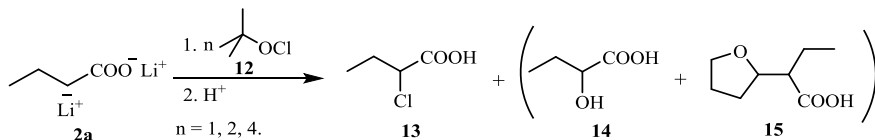


Таблица 2 – Выходы продуктов реакции α -карбаниона бутирата лития с *трет*-бутилгипохлоритом при различном соотношении реагентов

Мольное соотношение: 2a :LDA: 12	Выходы, в % от теоретического					
	13	%	14	%	15	%
1:2:1		6		–		–
1:2:2		10		8		–
1:4:4		25		38		18

Условия реакции: t = 20-25 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), $\tau = 2$ ч.

При увеличении содержания *трет*-бутилгипохлорита (**12**) (при соотношении реагентов (**2**):(LDA):(12) = 1:4:6) селективность образования продуктов не изменяется.

Нами изучено влияние строения α -карбанионов ацилатов лития на селективность образования 2-хлор-, 2-гидрокси- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновых кислот с различными алкилгипохлоритами при мольном соотношении (карбоновая кислота):(LDA):(алкилгипохлорит) равном 1:4:4.

Было установлено, что при взаимодействии металлированных LDA при 35-40 °С в течение 40 минут в ТГФ в атмосфере аргона этановой (**1**), пропановой (**16**), бутановой (**2**), изобутановой (**3**), пентановой (**17**), гексановой (**18**), гептановой (**19**) и фенилэтановой (**20**) кислот с *трет*-бутилгипохлоритом (**12**) [или бутилгипохлоритом (**54**), изопропилгипохлоритом (**55**)] при 20-25 °С в течение 2 ч при мольном соотношении реагентов (**1-3, 16-20**):(LDA):(12, **54, 55**) = 1:4:4 образуются соответствующие 2-гидрокси- (**14, 21-27**), 2-хлор- (**13, 28-34**) и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновые (**15, 35-41**) кислоты с выходами 5-43, 3-25 и 3-50 %, соответственно, (таблица 3) и соответствующие спирты (**56-58**). Следует отметить, что во всех случаях в следовых количествах (по данным ХМС) были обнаружены 2,2-дихлор- (**47-53**) и дикарбоновые (**6, 7, 42-46**) кислоты и 2-алкокситетрагидрофураны.

Селективность образования 2-гидроксикарбоновых кислот заметно выше (кроме 2-гидроксипропановой кислоты), чем 2-хлоркарбоновых и в реакционной смеси всегда присутствуют тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновые кислоты. Выходы продуктов зависят от строения вовлекаемых в реакцию α -карбанионов ацилатов лития и алкилгипохлоритов.

Таблица 3 – Выходы продуктов реакции α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами (^a – с *трет*-бутилгипохлоритом, ^b – с бутилгипохлоритом, ^B – с изопропилгипохлоритом)

Карбоновая кислота	Выходы, в % от теоретического					
	2-Гидрокси-карбоновая кислота	%	2-Хлор-карбоновая кислота	%	Тетрагидро-2-фуранил-2-карбон. кислота	%
<chem>CC(=O)O</chem> (1)	<chem>CC(O)C(=O)O</chem> (21)	15 ^a	<chem>CC(Cl)C(=O)O</chem> (28)	15 ^a	<chem>C1CCOC1CC(=O)O</chem> (35)	50 ^a
<chem>CCC(=O)O</chem> (16)	<chem>CCC(O)C(=O)O</chem> (22)	12 ^a 5 ^b 8 ^B	<chem>CCC(Cl)C(=O)O</chem> (29)	25 ^a 13 ^b 13 ^B	<chem>CC1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (36)	30 ^a 17 ^b 32 ^B
<chem>CCCC(=O)O</chem> (2)	<chem>CCCC(O)C(=O)O</chem> (14)	38 ^a 37 ^b 11 ^B	<chem>CCCC(Cl)C(=O)O</chem> (13)	25 ^a 23 ^b 9 ^B	<chem>CCC1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (15)	18 ^a 23 ^b 12 ^B
<chem>CC(C)C(=O)O</chem> (3)	<chem>CC(C)(O)C(=O)O</chem> (23)	32 ^a 34 ^b 20 ^B	<chem>CC(C)(Cl)C(=O)O</chem> (30)	3 ^a 14 ^b 10 ^B	<chem>CC(C)1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (37)	26 ^a 35 ^b 24 ^B
<chem>CCCCC(=O)O</chem> (17)	<chem>CCCCC(O)C(=O)O</chem> (24)	22 ^a 20 ^b 29 ^B	<chem>CCCCC(Cl)C(=O)O</chem> (31)	22 ^a 7 ^b 9 ^B	<chem>CCCC1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (38)	20 ^a 29 ^b 18 ^B
<chem>CCCCCC(=O)O</chem> (18)	<chem>CCCCCC(O)C(=O)O</chem> (25)	43 ^a 27 ^B	<chem>CCCCCC(Cl)C(=O)O</chem> (32)	6 ^a 6 ^B	<chem>CCCC1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (39)	12 ^a 18 ^B
<chem>CCCCC(=O)O</chem> (19)	<chem>CCCCC(O)C(=O)O</chem> (26)	31 ^a	<chem>CCCCC(Cl)C(=O)O</chem> (33)	12 ^a	<chem>CCCC1CCOC1C(C)C(=O)O</chem> (40)	3 ^a
<chem>c1ccccc1CC(=O)O</chem> (20)	<chem>c1ccccc1C(O)C(=O)O</chem> (27)	21 ^a	<chem>c1ccccc1C(Cl)C(=O)O</chem> (34)	11 ^a	<chem>c1ccccc1C1CCOC1C(=O)O</chem> (41)	21 ^a

Условия реакции: t = 20-25 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение: **1-3, 16-20:LDA:12, 54, 55** = 1:4:4, τ = 2 ч.

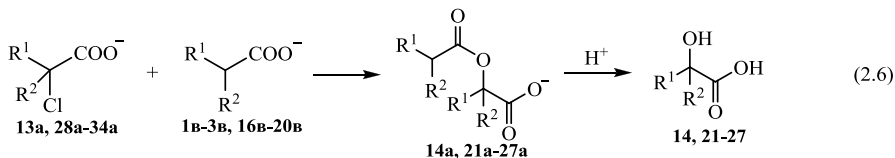
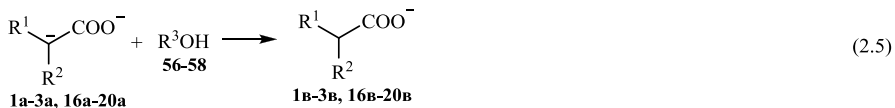
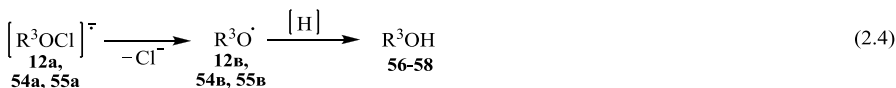
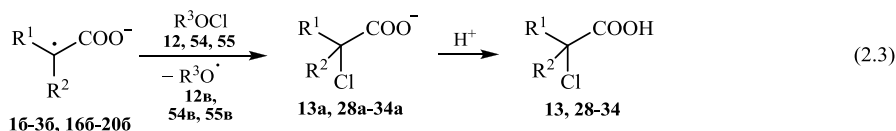
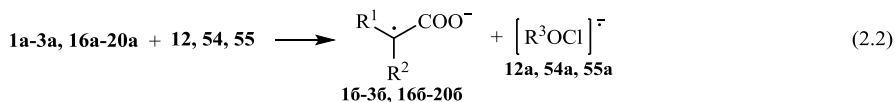
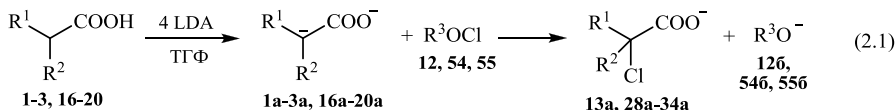
С наибольшим выходом образуется 2-гидроксигексановая кислота (**25**) (43%), являющаяся продуктом взаимодействия α -карбаниона гексаноата лития (**18a**) и *трет*-бутилгипохлорита (**12**). Максимальный выход тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновой кислоты (50%) достигается в реакции α -карбаниона ацетата лития с **12**. Наименее эффективно реакции протекают с изопропилгипохлоритом.

Для установления вероятного пути образования 2-гидрокси-, 2-хлор- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновых кислот был тщательно изучен состав реакционных смесей.

Из сопоставления кислотности α -карбанионов ацилатов лития ($pK_a \sim 24$) и образующихся спиртов ($pK_a \sim 19$) следует, что в условиях проведения реакций легко протекает деме­таллирование енолятов ацилатов до солей карбоновых кислот. При отсутствии достаточного количества углерод-центрированных нуклеофилов – метал­лированных солей – реакция с образованием дикарбоновых кислот практически не протекает, поэтому они обнаруживаются лишь в следовых количествах. В связи с этим нуклеофильное замещение хлора, первоначально образующейся соли α -хлоркарбоновой кислоты, осу­ществляется не под действием *S*-нуклеофилов, а с участием *O*-нуклеофилов (солей карбоновых кислот), что приводит к образованию их *O*-ацилированных производных.

На примере взаимодействия α -карбанионов пропаноата (**16a**), бутирата (**2a**) и гек­саноата (**18a**) лития с *т*реп-бутилгипохлоритом (**12**) были обнаружены и идентифициро­ваны методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C промежуточные *O*-ацилированные соли соответствующих 2-гидрокси­карбоновых кислот (**14a**, **22a**, **25a**). Следует отметить, что *O*-ацилированные производные карбоновых кислот достаточно лабильны и легко гидро­лизуются, поэтому после обработки соляной кислотой они отсутствуют в органических экстрактах, а обнаруживаются продукты их гидролиза – 2-гидрокси­карбоновые кислоты.

Образование 2-гидрокси- (**14**, **21-27**), 2-хлор- (**13**, **28-34**) и тетрагидро-2-фура­нил-2-карбоновых (**15**, **35-41**) кислот можно представить как по ионному, так и по анион-радикальному пути (уравнения 2.1-2.7):



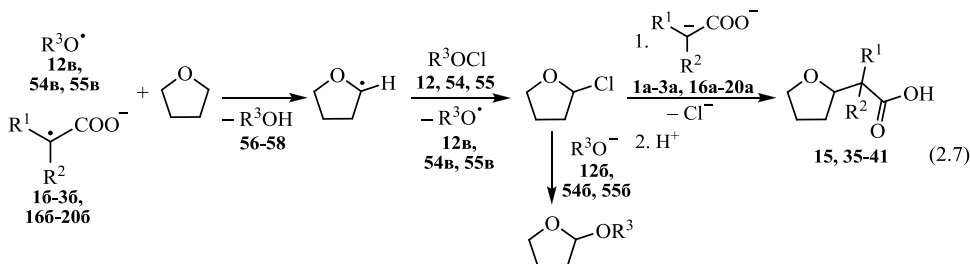
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**, **21**, **28**), CH_3 (**3**, **23**, **30**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**16**, **22**, **29**), C_2H_5 (**2**, **13**, **14**), C_3H_7 (**17**, **24**, **31**), C_4H_9 (**18**, **25**, **32**), C_5H_{11} (**19**, **26**, **33**), C_6H_5 (**20**, **27**, **34**); $\text{R}^3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ (**55**, **58**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**54**, **57**), $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (**12**, **56**).

Известно, что при взаимодействии, металлированного LDA, этилового эфира изобутановой кислоты с 2-хлортетрагидрофураном образуется этиловый эфир тетрагидро-2-фуранил-2-метил-2-пропановой кислоты.

Во всех случаях в реакции α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами наряду с 2-хлор- и 2-гидроксикарбоновыми кислотами образуются тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновые кислоты (**15**, **36**, **38-41**) в виде смеси диастереомеров (*трео*, *эритро*-изомеров) в соотношении $\sim 1:1 \div 1.2$ (за исключением тетрагидро-2-фуранилэтановой (**35**) и тетрагидро-2-фуранил-2-метил-2-пропановой (**37**) кислот), что подтверждается методами ЯМР ^1H и ^{13}C и ХМС.

На примере взаимодействия этановой (**1**) и бутановой (**2**) кислот с *трет*-бутилгипохлоритом (**12**) эти продукты были выделены и идентифицированы методами ЯМР ^1H и ^{13}C .

Их образование можно представить через стадию возникновения тетрагидро-2-фуранильных радикалов, которые образуются в ходе реакции в результате отрыва атома водорода из положения 2 гетероцикла, под действием алкоксильных радикалов (**12в**, **54в**, **55в**) или анион-радикалов (**16-36**, **166-206**) (уравнение 2.7).

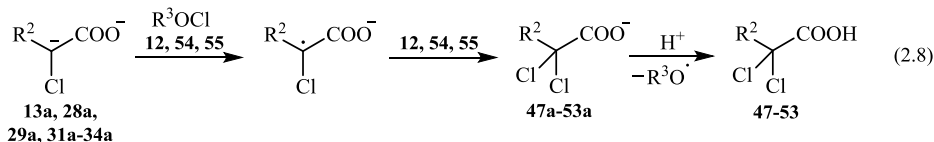


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**, **35**), CH_3 (**3**, **37**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**16**, **36**), C_2H_5 (**2**, **15**), C_3H_7 (**17**, **38**), C_4H_9 (**18**, **39**), C_5H_{11} (**19**, **40**), C_6H_5 (**20**, **41**); $\text{R}^3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ (**55**, **58**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**54**, **57**), $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (**12**, **56**).

Тетрагидро-2-фуранильный радикал легко взаимодействует с алкилгипохлоритом, давая циклический α -хлорэфир, который активно взаимодействует с α -карбанионами с образованием тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновых кислот (**15**, **35-41**) (уравнение 2.7). Кроме того, в ходе реакции были обнаружены 2-алкокситетрагидрофураны (с выходами до 4%), являющиеся продуктами взаимодействия циклического α -хлорэфира с алкоголями (уравнение 2.7).

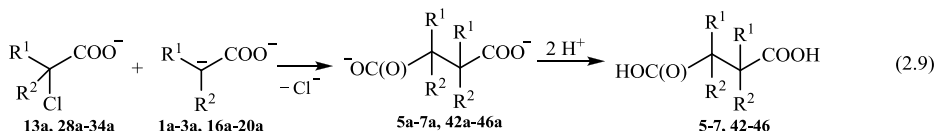
Полученные результаты свидетельствуют в пользу анион-радикального пути образования 2-хлор- и 2-гидроксикарбоновых кислот.

Образование 2,2-дихлоркарбоновых кислот (**47-53**) можно представить по следующей схеме (уравнение 2.8):



$\text{R}^2 = \text{H}$ (**28**, **47**), CH_3 (**29**, **48**), C_2H_5 (**13**, **49**), C_3H_7 (**31**, **50**), C_4H_9 (**32**, **51**), C_5H_{11} (**33**, **52**), C_6H_5 (**34**, **53**); $\text{R}^3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ (**55**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**54**), $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (**12**).

Дикарбоновые кислоты (**5-7**, **42-46**) (обнаруженные по данным ХМС в следовых количествах) образуются в результате окислительного сочетания с енолят-анионами в окислительно-восстановительном процессе как описано с 1,2-диидоэтаном и 1,2-дибромалканами (уравнения 1.1, 1.2), либо, путь их образования может быть связан с нуклеофильным замещением хлора в солях α -хлоркарбоновых кислот (**13a**, **28a-34a**) на α -карбоксилалкильный остаток под действием α -карбанионов ацилатов лития (**1a-3a**, **16a-20a**) (уравнение 2.9):



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**, **5**), CH_3 (**3**, **6**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**16**, **42**), C_2H_5 (**2**, **7**), C_3H_7 (**17**, **43**), C_4H_9 (**18**, **44**), C_5H_{11} (**19**, **45**), C_6H_5 (**20**, **46**); $\text{R}^3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ (**55**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**54**), $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (**12**).

Полученные дикарбоновые кислоты идентифицированы по заведомо синтезированным образцам методом ХМС.

Предложенные схемы образования продуктов реакций по анион-радикальному пути (уравнение 2.2) включают стадию демеаллирования α -карбанионов ацилатов лития (уравнение 2.5) под действием образующихся спиртов (уравнение 2.4), которая не может осуществляться по ионному пути протекания реакции, в ходе которого должны образовываться алкоголяты (уравнение 2.1).

Известно, что 2-хлоркарбоновые кислоты могут гидролизываться до 2-гидроксикарбоновых в присутствии карбоната бария. Вследствие этого был проведен гидролиз синтезированных хлорэтановой (**28**) и 2-хлорпропановой (**29**) кислот в его присутствии, в результате которого получены соответствующие 2-гидроксикарбоновые кислоты (**21**, **22**).

Учитывая возможность гидролитического преобразования 2-хлоркарбоновых кислот в 2-гидроксикарбоновые, указанные пределы их суммарных выходов (18-63 %) определяют в изученных условиях синтетический потенциал этой реакции в плане получения 2-гидроксикарбоновых кислот.

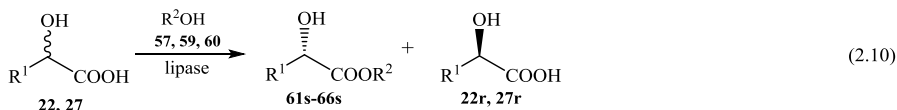
Таким образом, при изменении соотношения реагентов 2-хлор- и/или 2-гидрокси- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновые кислоты образуются с различной селективностью.

2.1. Кинетическое разделение 2-гидрокси- и 2-хлоркарбоновых кислот и их производных

Энантиомерно чистые 2-гидрокси- и 2-хлоркарбоновые кислоты и их производные являются ценными строительными блоками в синтезе биологически активных соединений.

Нами исследована возможность осуществления ферментативно катализируемой этерификации, парциального гидролиза и *O*-ацетилирования рацемических 2-гидрокси- и 2-хлоркарбоновых кислот и их алкиловых эфиров в присутствии ферментных препаратов липаз: Novozym 435 и Porcine Pancreas Lipase (PPL).

Установлено, что ферментативно катализируемая этерификация *RS*-2-гидроксипропановой (**22**) и *RS*-гидроксифенилэтановой (**27**) кислот при нормальных условиях (20-25 °С) пропиловым (**59**) [или бутиловым (**57**), пентиловым (**60**)] спиртом в течение 72 ч в присутствии Novozym 435 приводит к образованию соответствующих алкиловых эфиров *2S*(-)-2-гидроксипропановой (**22s**) и *2S*(-)-гидроксифенилэтановой (**27s**) кислот с выходами 5-71 % и оптической чистотой 11-68 % *ee* (уравнение 2.10). При этом, выходы остаточных *R*(+)-энантиомеров 2-гидроксипропановой и гидроксифенилэтановой кислот составили 5-68 % (9-67 % *ee*).

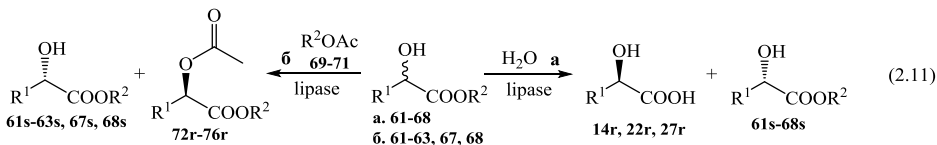


$\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (**22**, **61s-63s**), C_6H_5 (**27**, **64s-66s**);

$\text{R}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$ (**59**, **61s**, **64s**); $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**57**, **62s**, **65s**); $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**60**, **63s**, **66s**).

Однако, при этерификации 2-гидроксипропановой кислоты (**14**) *n*-бутиловым и *n*-пентиловым спиртами в тех же условиях образуются рацемические эфиры 2-гидроксипропановой кислоты с выходами до 98%.

Установлено, что ферментативный гидролиз алкиловых эфиров *RS*-2-гидроксипропановой (**61-63**), *RS*-2-гидроксипропановой (**67**, **68**) и *RS*-гидроксибензилоуксусной (**64-66**) кислот в присутствии Novozym 435 при температуре 65-70 °С в течение 72 ч приводит к образованию *R*-(+)-энантиомеров соответствующих 2-гидроксипропановых кислот (**14r**, **22r**, **27r**) с низкими выходами и оптической чистотой (4-23 %, 3-12 % *ee*), и соответствующих остаточных *S*-(-)-энантиомеров алкиловых эфиров (**61s-68s**) (3-21 %, 2-11 % *ee*) (уравнение 2.11, реакция а).



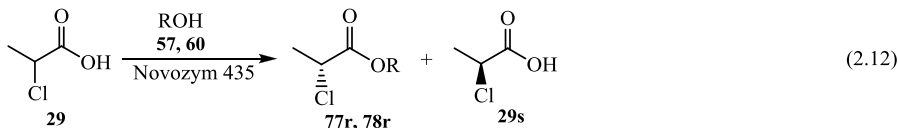
$\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (**21r**, **61-63**, **72r-74r**), C_2H_5 (**14r**, **67**, **68**, **75r**, **76r**), C_6H_5 (**27r**, **64-66**);

$\text{R}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$ (**61**, **64**, **69**, **72r**); $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**62**, **65**, **67**, **70**, **73r**, **75r**); $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**63**, **66**, **68**, **71**, **74r**, **76r**).

Установлено, что *O*-ацетилирование пропилового, бутилового и пентилового эфиров 2-гидроксипропановых кислот (**61-63**, **67**, **68**) пропилацетатом (**69**), бутилацетатом (**70**) или пентилацетатом (**71**) в присутствии Novozym 435 при температуре 65-70 °С в течение 72 ч приводит к образованию соответствующих эфиров 2*R*-(+)-*O*-ацетилгидроксипропановых кислот (**72r-76r**) с выходами 10-56 % (10-40 % *ee*) и остаточных *S*-(-)-эфиров (**61s-63s**, **67s**, **68s**) (22-52 %, 10-43 % *ee*) (уравнение 2.10, реакция б). С увеличением продолжительности *O*-ацетилирования энантиоселективность процесса несколько снижается.

Ферментный препарат PPL в тех же условиях реакции парциального гидролиза, *O*-ацетилирования и этерификации рацемических 2-гидроксипропановых кислот (**14**, **22**, **27**) и их эфиров (**61-68**) катализирует неселективно и с низкими выходами (до 5%).

Нами была исследована возможность кинетического разделения рацемической 2-хлорпропановой кислоты (**29**) путем ее ферментативно катализируемой этерификации алкиловыми спиртами (**57**, **60**) в присутствии Novozym 435.



$\text{R} = n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**57**, **77r**), $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**60**, **78r**).

Установлено, что этерификация *RS*-2-хлорпропановой кислоты (**29**) бутиловым (**57**) [или пентиловым (**60**)] спиртами при 20-25 °С в течение 15 (или 45) минут

приводит к образованию алкиловых эфиров 2*R*-(+)-2-хлорпропановой кислоты (**77r**, **78r**) с выходами 60-76 % (64-70 % *ee*) и остаточной кислоты **29s** (58-64 %, 61-66 % *ee*) (уравнение 2.12).

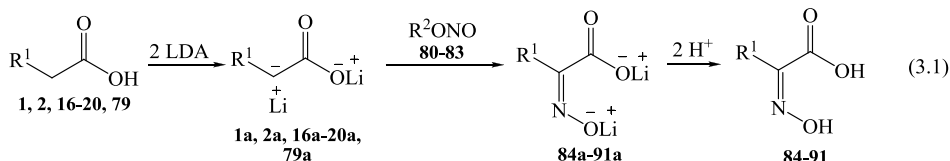
Таким образом, в изученных условиях в реакциях ферментативно катализируемой этерификации, гидролиза и ацетилирования в присутствии ферментного препарата Novozym 435 удается получить *R*- и *S*-энантиомеры 2-гидрокси- и 2-хлоркарбоновых кислот и их производных с выходами до 76% и оптической чистотой до 70% *ee*.

3. Реакции α -карбанионов ацилатов лития с алкилнитритами

Известны различные подходы к синтезу 2-аминокарбоновых кислот. Наиболее перспективным является метод, основанный на прямом аминировании металлизированных карбоновых кислот с помощью алкокси- или арилоксиаминов. Однако, выходы целевых продуктов в этих реакциях не превышают 56%.

Нами исследована возможность синтеза различных 2-аминозамещенных кислот путем нитрозирования металлизированных карбоновых кислот доступными алкилнитритами до 2-гидроксииминокарбоновых кислот и их последующего восстановления. Изучено влияние строения реагентов на выход целевых продуктов.

С целью поиска наиболее эффективного нитрозирующего агента металлизированных карбоновых кислот (**1**, **2**, **16-20**, **79**) была исследована реакционная способность различных алкилнитритов (**80-83**) по отношению к α -карбаниону бутирата лития (**2a**) (уравнение 3.1).



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**1**, **85**), CH_3 (**16**, **86**), C_2H_5 (**2**, **84**), C_3H_7 (**17**, **87**), C_4H_9 (**18**, **88**), C_5H_{11} (**19**, **89**), C_6H_{13} (**79**, **90**), C_6H_5 (**20**, **91**); $\text{R}^2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ (**80**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**81**), $i\text{-C}_4\text{H}_9$ (**82**), $t\text{-C}_4\text{H}_9$ (**83**).

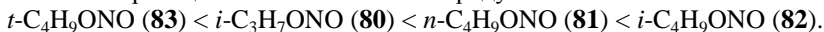
Было установлено, что при взаимодействии металлизированной LDA бутановой кислоты (**2**) с изопропилнитритом (**80**) [или бутил- (**81**), изобутил- (**82**), *трет*-бутилнитритом (**83**)] в течение 2 ч при 45-50 °С при мольном соотношении (**2a**):LDA:(**80-83**) равном 2:4:1 во всех случаях образуется 2-гидроксииминобутановая кислота (**84**) с выходами 15-92 % (таблица 4).

Таблица 4 – Выходы 2-гидроксииминобутановой кислоты в реакциях α -карбаниона бутирата лития с различными алкилнитритами

α -Карбанион бутирата лития	Нитрозирующий агент	2-Гидроксиимино- бутановая кислота	Выходы, в % от теоретического
 (2a)	<i>i</i> -C ₃ H ₇ ONO (80)	 (84)	49
	<i>n</i> -C ₄ H ₉ ONO (81)		55
	<i>i</i> -C ₄ H ₉ ONO (82)		92
	<i>t</i> -C ₄ H ₉ ONO (83)		15
Условия реакции: <i>t</i> = 45-50 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение: 2 :LDA:(80-83) = 2:4:1, τ = 2 ч.			

Установлено, что в изученных условиях выход продукта **84** существенно зависит от строения нитрозирующего агента **80-83**.

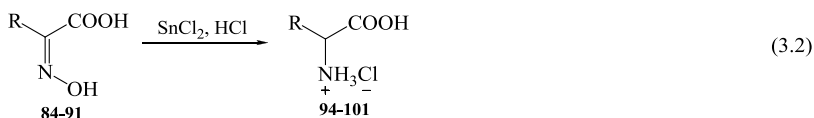
Полученные результаты показывают, что при переходе от алкилнитритов с нитритной группой у первичного атома углерода к алкилнитритам, содержащим нитритную группу у вторичного и, особенно, у третичного атома углерода, выход 2-гидроксииминобутановой кислоты (**84**) уменьшается, что, по-видимому, связано со снижением их реакционной способности в ряду:



В связи с этим нитрозирование других α -карбанионов ацилатов лития (**1a**, **16a-20a**, **79a**) осуществляли под действием изобутилнитрита (**82**) (уравнение 3.1).

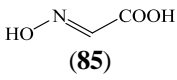
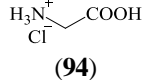
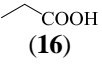
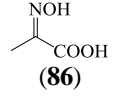
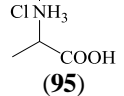
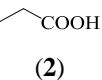
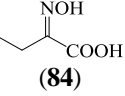
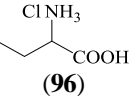
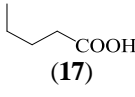
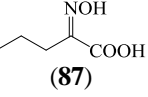
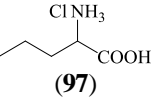
Установлено, что при взаимодействии металлизированных LDA этановой (**1**), пропановой (**16**), бутановой (**2**), пентановой (**17**), гексановой (**18**), гептановой (**19**), октановой (**79**) и фенилэтановой (**20**) кислот с изобутилнитритом (**82**) при мольном соотношении реагентов (**1**, **2**, **16-20**, **79**):LDA:(**82**) равном 2:4:1 образуются соответствующие 2-гидроксииминокарбоновые кислоты (**84-91**) с выходами 55-97 % (таблица 5).

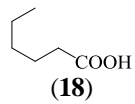
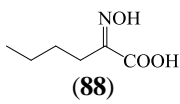
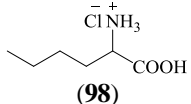
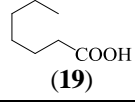
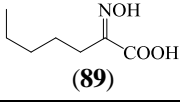
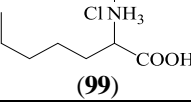
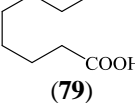
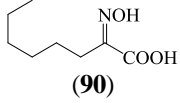
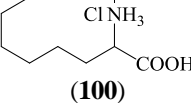
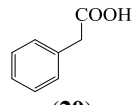
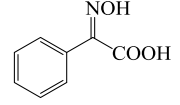
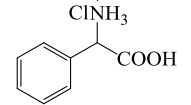
Их восстановление хлоридом олова (II) в концентрированной соляной кислоте при 20-25 °С в течение 16 ч приводит к гидрохлоридам 2-аминокарбоновых кислот (**94-101**) с выходами 52-94 % (уравнение 3.2, таблица 5).



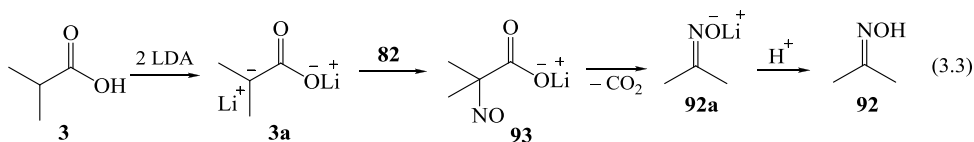
R = H (**85**, **94**), CH₃ (**86**, **95**), C₂H₅ (**84**, **96**), C₃H₇ (**87**, **97**), C₄H₉ (**88**, **98**), C₅H₁₁ (**89**, **99**), C₆H₁₃ (**90**, **100**), C₆H₅ (**91**, **101**).

Таблица 5 – Выходы 2-гидроксииминокарбоновых кислот и гидрохлоридов 2-аминокарбоновых кислот, образующихся по двухстадийной схеме

Карбоновая кислота	Выходы, в % от теоретического				
	2-Гидроксииминокарбоновая кислота*	%	Гидрохлорид 2-аминокарбоновой кислоты**	%	Общий выход 2-аминокислот по двум стадиям
1	2	3	4	5	6
CH ₃ COOH (1)	 (85)	55	 (94)	61	34
 (16)	 (86)	56	 (95)	83	46
 (2)	 (84)	92	 (96)	86	79
 (17)	 (87)	62	 (97)	52	32

1	2	3	4	5	6
 (18)	 (88)	83	 (98)	94	78
 (19)	 (89)	82	 (99)	76	62
 (79)	 (90)	96	 (100)	84	81
 (20)	 (91)	97	 (101)	73	71
Условия реакции: *: t = 45-50 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение: (1, 2, 16-20,79):LDA:82 = 2:4:1, τ = 2 ч. **: t = 20-25 °С, τ = 16 ч.					

Исключение составляет металлированная изобутановая кислота (**3а**), которая при взаимодействии с изобутилнитритом (**82**) в тех же условиях образует ацетоксим (**92**). По-видимому, в условиях реакции образующаяся 2-нитроизообутановая кислота (**93**) декарбоксилируется с образованием **92** (уравнение 3.3):



Строение 2-гидроксииминокарбоновых кислот и гидрохлоридов 2-аминокарбоновых кислот подтверждено методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Таким образом, предложена двухстадийная схема синтеза 2-аминокарбоновых кислот. Их суммарные выходы (32-81 %), в большинстве случаев выше, чем в описанных ранее методах их синтеза на основе α -карбанионов ацилатов лития.

3.1. Кинетическое разделение 2-аминокарбоновых кислот и их производных

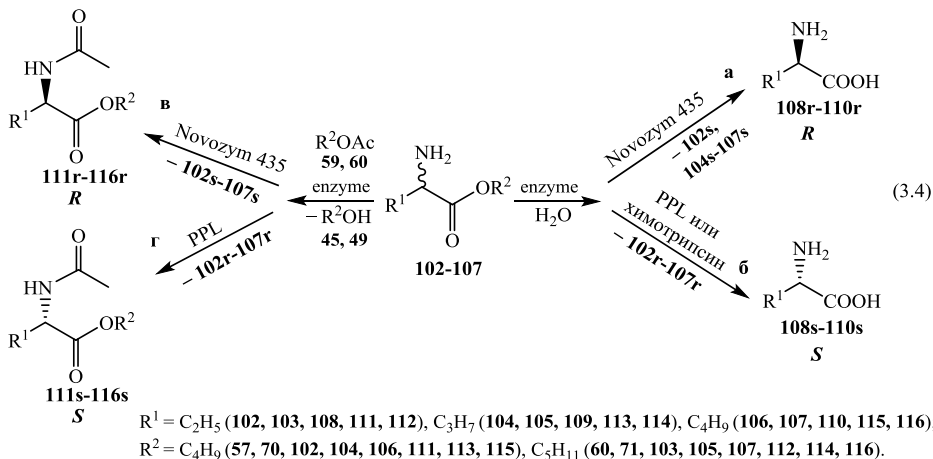
Оптически чистые 2-аминокарбоновые кислоты и их производные являются важными продуктами в синтезе различных биологически активных соединений.

Нами исследована возможность кинетического разделения рацемических 2-аминокарбоновых кислот путем парциального гидролиза их алкиловых эфиров и *N*-ацетилирования в присутствии ферментных препаратов Novozym 435, Porcine Pancreas Lipase (PPL) и химотрипсина.

Установлено, что ферментативный гидролиз бутилового и пентилового эфиров 2-аминобутановой (**102**), 2-аминопентановой (**104**, **105**) и 2-аминогексановой (**106**, **107**) кислот в присутствии Novozym 435 при 20-25 °С в течение 46 ч приводит к образованию 2*R*(-)-2-аминокарбоновых кислот (**108r-110r**) с выходами 67-91 % и оптической чистотой

той 63-84 % *ee* и остаточных *S*-энантиомеров алкиловых эфиров 2-аминокарбоновых кислот (**102s**, **104s-107s**) с выходами 74-94 % (54-68 % *ee*) (уравнение 3.4, реакция а).

Однако, в тех же условиях гидролиз пентилового эфира 2-аминобутановой кислоты (**103**) в присутствии Novozym 435 не протекает. По-видимому, это обусловлено тем, что данный фермент не способен катализировать реакцию, с участием этого субстрата, что связано с его субстратной специфичностью.



В отличие от ферментативного гидролиза алкиловых эфиров 2-аминокарбоновых кислот, катализируемого Novozym 435, в присутствии ферментов PPL и химотрипсина в тех же условиях образуются *S*-энантиомеры 2-аминокарбоновых кислот (**108s-110s**) (46-83 %, 64-91 % *ee*) и остаточные *R*-энантиомеры соответствующих эфиров (**102r-107r**) (28-94 %, 28-78% *ee*) (уравнение 3.4, реакция б).

Установлено, что парциальное *N*-ацелирование бутиловых и пентиловых эфиров 2-аминокарбоновых кислот (**102-107**) бутил- (**70**) или пентилацетатом (**71**) в присутствии Novozym 435 протекает с образованием *R*-энантиомеров алкиловых эфиров 2-ацетиламинокарбоновых кислот (**111r-116r**) с выходами 32-82 % (54-70 % *ee*) и остаточных алкиловых эфиров 2*S*-(+)-2-аминокарбоновых кислот (**102s-107s**) с выходами 17-47 % (52-73 % *ee*) (уравнение 3.4, реакция в).

Напротив, парциальное ацелирование соединений **102-107** бутил- (**70**) или пентилацетатом (**71**) в присутствии PPL в тех же условиях протекает с образованием *S*-энантиомеров эфиров 2-ацетиламинокарбоновых кислот (**111s-116s**) (26-88 %, 59-89 % *ee*) и *R*-(-)-энантиомеров остаточных алкиловых эфиров (**102r-107r**) (38-54 %, 56-86 % *ee*) (уравнение 3.4, реакция г).

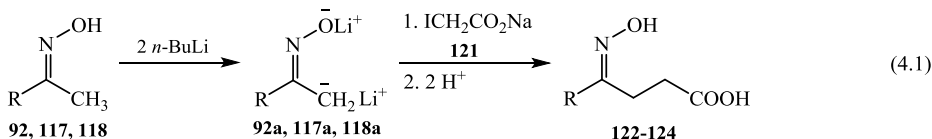
Таким образом, подбирая условия парциального гидролиза или *N*-ацелирования и различные ферментные препараты можно получать как *R*-, так и *S*-энантиомеры 2-аминокарбоновых кислот и их производных с выходами до 94% и оптической чистотой до 91% *ee*.

4. Реакции дианионов оксимов с галогенацетатами

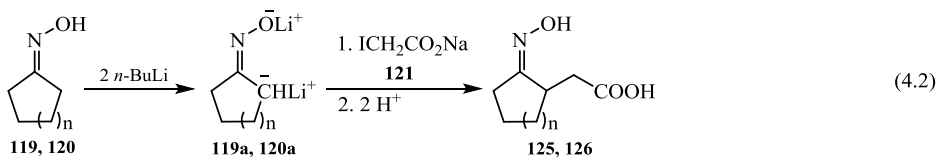
Известно, что оксимы имеют сравнительно высокую СН-кислотность, образуя высоко реакционноспособные дианионы под действием металлоорганических реагентов и способны вступать в реакции кросс-сочетания и присоединения с образованием С-С связи.

Нами исследована возможность взаимодействия дианионов оксимов различного строения с галогенацетатами натрия с целью получения γ -гидроксииминокарбоновых кислот и последующего их восстановления различными реагентами.

Установлено, что при взаимодействии дианионов ацетофенон оксима (**92a**), ацетофенон оксима (**117a**), 1-циклопропилэтанон оксима (**118a**), циклопентанон оксима (**119a**) и циклогексанон оксима (**120a**), металлизированных *n*-BuLi, с иодацетатом натрия (**121**) в течение 2 ч при 35-40 °С при мольном соотношении реагентов (**92**, **117-120**):(*n*-BuLi):(**121**) равном 1:2:1 образуются соответствующие γ -гидроксииминокарбоновые кислоты (**122-126**) с выходами 31-91 % (уравнения 4.1, 4.2, 4.4, таблица 6).

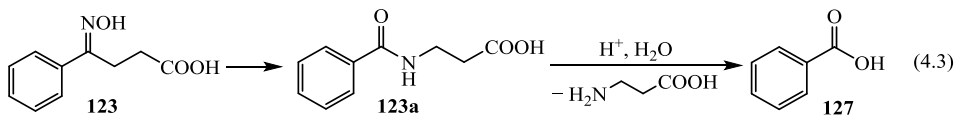


R = CH₃ (**92**, **122**), C₆H₅ (**117**, **123**), *cyclo*-C₃H₅ (**118**, **124**).

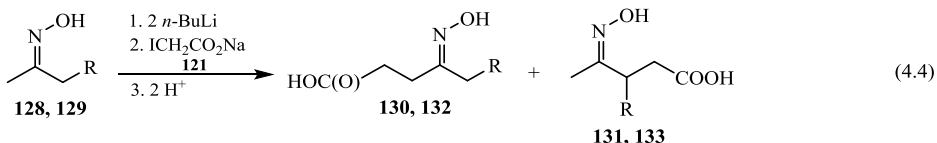


n = 1 (**119**, **125**), n = 2 (**120**, **126**).

При взаимодействии дианиона ацетофенон оксима (**117a**) с иодацетатом натрия (**121**) кроме ожидаемого продукта реакции – 4-гидроксиимино-4-фенилбутановой кислоты (**123**) также была обнаружена бензойная кислота (**127**), которая образуется вследствие перегруппировки Бекмана соединения **123** при обработке реакционной смеси соляной кислотой, а также выделяется β -аминопропановая кислота (уравнения 4.1, 4.3).



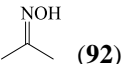
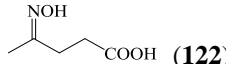
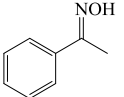
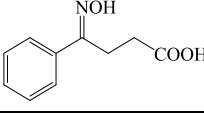
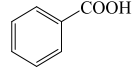
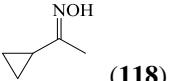
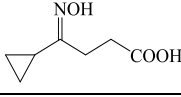
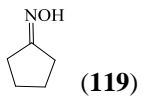
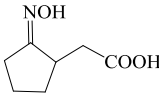
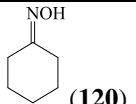
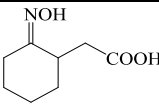

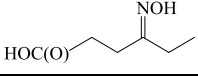
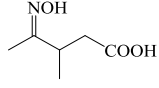
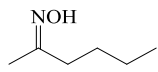
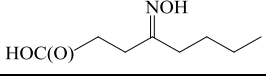
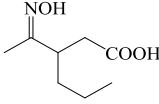
Однако, при взаимодействии металлизированных *n*-бутиллитием 2-бутанон оксима (**128**) и 2-гексанон оксима (**129**) с иодацетатом натрия (**121**) образуется смесь позиционных (регио-) изомеров, являющихся производными металлизированных оксимов по метильной и α -положению этильной (или бутильной) группы – 4-гидроксииминогексановая (**130**) и 3-метил-4-гидроксииминопентановая (**131**), 4-гидроксииминооктановая (**132**) и 3-1-гидроксииминоэтилгексановая (**133**) кислоты в соотношении 2,3:1 и 6:1, соответственно (уравнение 4.4, таблица 6).



R = CH₃ (**128**, **130**, **131**), C₄H₉ (**129**, **132**, **133**).

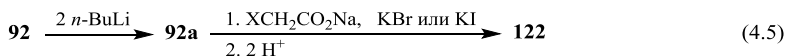
Региоселективность протекания реакции связана с СН-кислотностью метильной и метиленовой групп, которая определяет положение металлирования оксима. Выходы 4-гидроксииминогексановой (**130**) и 4-гидроксииминооктановой (**132**) кислот заметно выше, вследствие более предпочтительного металлирования метильной группы в оксимах (**128**, **129**) из-за ее более высокой СН-кислотности. Общий выход продуктов **130**, **131** и **132**, **133** составляет 58 и 65 %, соответственно.

Таблица 6 – Выходы продуктов реакции дианионов оксимов с иодацетатом натрия

Оксим	Продукты реакции	Выход, в % от теор.
 (92)	 (122)	91
 (117)	 (123)	31
	 (127)	19
 (118)	 (124)	57
 (119)	 (125)	68
 (120)	 (126)	49
 (128)	 (130)	41
	 (131)	17
 (129)	 (132)	56
	 (133)	9
Условия реакции: $t = 35-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение: (92, 117-120, 128, 129):n-BuLi:121 = 1:2:1, $\tau = 2$ ч.		

Выходы γ -гидроксииминокарбоновых кислот зависят от строения вовлекаемых в реакцию дианионов.

Также исследована возможность взаимодействия дианиона ацетоксима (**92a**) с бром- (**134**) и хлорацетатом (**135**) натрия.



X = Cl (**135**), Br (**134**).

Взаимодействие дианиона ацетоксима (**92a**) в аналогичных условиях с бромацетатом натрия (**134**) приводит к образованию **122** с меньшим выходом – 50% (таблица 7), а в случае хлорацетата натрия выход составляет 12%, что связано с наименьшей способностью атомов брома и особенно атомов хлора к нуклеофильному замещению (уравнение 4.5, таблица 7).

С целью интенсификации реакции для увеличения выхода **122** было исследовано взаимодействие дианиона ацетоксима (**92a**) с бромацетатом натрия (**134**) в присутствии иодида калия, так как известно, что благодаря солевому эффекту происходит ускорение реакции. Иодид калия осуществляет замещение атома брома на иод, что позволяет увеличить скорость реакции и выход целевого продукта (уравнение 4.5).

Таблица 7 – Выходы 4-гидроксииминопентановой кислоты в реакциях дианиона ацетоксима с хлор- и бромацетатом натрия

Выход, в % от теоретического				
BrCH ₂ CO ₂ Na (134)		ClCH ₂ CO ₂ Na (135)		
Без соли	KI*	Без соли	KBr*	KI*
50	82	12	31	75
Условия реакции: t = 35-40 °С, растворитель – ТГФ, инертная атмосфера (Ar), мольное соотношение 92a :(134 , 135) = 1:1, τ = 2 ч, * – 10% от содержания 134 , 135 .				

Установлено, что при взаимодействии **92a** с хлорацетатом натрия (**135**) в присутствии бромида калия выход 4-гидроксииминопентановой кислоты (**122**) увеличивается в 2,5 раза, а в присутствии иодида калия – в 6 раз – и составляет 75% (таблица 7).

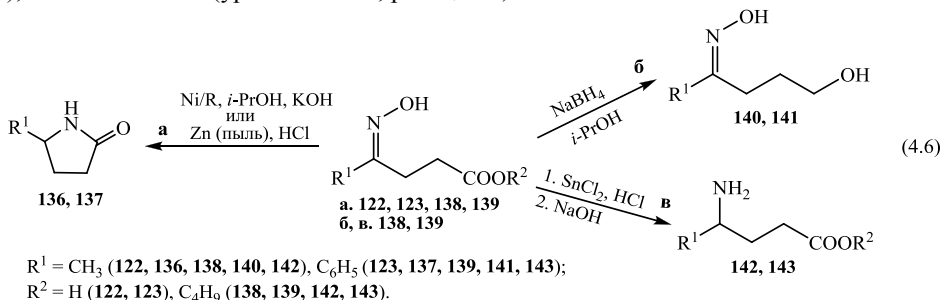
Использование более доступного хлорацетата натрия (в отличие от бром- и иодацетата) в реакциях с дианионами оксимов с добавлением иодида калия является наиболее практически значимым методом получения γ-гидроксииминокарбоновых кислот.

Строение полученных продуктов (**122-127**, **130-133**) подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и ХМС.

На примере 4-гидроксииминопентановой и 4-гидроксиимино-4-фенилбутановой кислот были исследованы различные подходы к восстановлению гидроксиминогруппы в присутствии различных восстановителей [никель Ренея, цинк, борогидрид натрия, хлорид олова (II)].

Установлено, что восстановление кислот **122** и **123** никелем Ренея в спиртовом растворе приводит к образованию 5-метилпирролидин-2-она (**136**) и 5-фенилпирролидин-2-она (**137**) с выходами 20 и 67 %. Восстановление бутиловых эфиров **138** и **139** в аналогичных условиях также приводит к образованию 5-алкилпирролидин-2-онов (**136**, **137**) с более высокими выходами 69 и 88 %, соответственно (уравнение 4.6, реакция а). Восстановление цинком в концентрированной соляной кислоте приводит к образованию тех же продуктов **136**, **137** с еще более высо-

кими выходами 78 и 92% (в реакции с **122** и **123**) и, 93 и 96 % (в реакции с **138** и **139**), соответственно (уравнение 4.6, реакция а).



Известно, что борогидрид натрия способен восстанавливать гидроксимино-группу, не затрагивая при этом карбоксильную. Однако, в некоторых случаях борогидрид натрия восстанавливает сложноэфирную группу.

Установлено, что при восстановлении эфиров **138** и **139** борогидридом натрия гидроксиминогруппа не восстанавливается, а протекает восстановление сложноэфирной группы, с образованием 5-гидроксипентан-2-он оксима (**140**) и 4-гидрокси-1-фенилбутан-1-он оксима (**141**) с выходами 35 и 98 % (уравнение 4.6, реакция б). И только при восстановлении бутиловых эфиров γ -гидроксиминокарбоновых кислот (**138**, **139**) хлоридом олова (II) в конц. HCl были получены соответствующие эфиры γ -аминокарбоновых кислот (**142**, **143**) с выходами 33 и 49 % (уравнение 4.6, реакция в).

Таким образом, используя различные методы восстановления гидроксиминогруппы из γ -гидроксиминокарбоновых кислот можно получать различные продукты, обладающие широким спектром практически ценных свойств и высоким синтетическим потенциалом.

5. Практическая значимость разработанных методов синтеза и синтезированных соединений

Разработанные методы синтеза на основе дианионов карбоновых кислот и оксимов позволяют получать различные функционально замещенные карбоновые (2-гидрокси-, 2-хлор-, тетрагидро-2-фуранил-2-, гидроксимино-, 2- и 4-амино-) и дикарбоновые кислоты, которые широко используются в различных отраслях промышленности (пищевой, текстильной, косметической, фармацевтической и др.), в синтезе противогрибковых, противоопухолевых и др. агентов, инсектицидов, гербицидов, ПАВ, γ -пептидов, гетерогенных фолдамеров, наноматериалов и других важных соединений.

В лабораторных условиях проведены микробиологические испытания некоторых синтезированных соединений *in vitro* на определение антимикробной активности в соответствии со статьей Минздрава РФ (ОФС.1.2.4.0010.15). Для 4-гидроксиминопентановой (**122**) и 3-метил-4-гидроксиминопентановой (**131**) кислот обнаружена антибактериальная активность по отношению к грамположительным (*Bacillus subtilis*) и грамотрицательным (*Pseudomonas aureofaciens*) бактериям.

ВЫВОДЫ

1. Созданы новые методы синтеза функционально замещенных моно- и дикарбоновых кислот, базирующиеся на реакциях дианионов карбоновых кислот и оксимов с алкилгалогенидами, алкилгипохлоритами и алкилнитритами.

2. При взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-диiodэтано и 1,2-дибромалканами (1,2-дибромгексаном, 1,2-дибромгептаном и 1,2-дибромнонаном) при 20-25 °С в ТГФ в атмосфере аргона при мольном соотношении реагентов 2:1 образуются дикарбоновые кислоты. Селективность образования продуктов реакций зависит от строения α -карбанионов ацилатов лития и 1,2-дигалогеналкана. Наиболее эффективно реакция протекает с α -карбанионами ацилатов лития, содержащими анионоидный центр при вторичном атоме углерода.

3. Впервые установлено, что реакция α -карбанионов ацилатов лития с алкилгипохлоритами при 20-25 °С в ТГФ в атмосфере аргона при мольном соотношении реагентов 1:4 приводит к образованию смеси 2-хлор-, 2-гидрокси- и тетрагидро-2-фуранил-2-карбоновых кислот. В следовых количествах в реакционной смеси присутствуют 2,2-дихлор- и дикарбоновые кислоты и 2-алкокситетрагидрофураны. Селективность образования продуктов зависит от соотношения реагентов. Предложена анион-радикальная схема образования продуктов реакции.

4. При взаимодействии α -карбанионов ацилатов лития с алкилнитритами в ТГФ в атмосфере аргона при 45-50 °С образуются 2-гидроксииминокарбоновые кислоты. Выходы продуктов зависят от строения α -карбанионов ацилатов лития и алкилнитритов. Наиболее эффективным нитрозирующим агентом в ряду t -C₄H₉ONO, i -C₃H₇ONO, n -C₄H₉ONO, i -C₄H₉ONO является изобутилнитрит. Восстановление 2-гидроксииминокарбоновых кислот хлоридом олова (II) в соляной кислоте при 20-25 °С приводит к образованию гидрохлоридов 2-аминокарбоновых кислот. Суммарные выходы (32-81 %) двухстадийного синтеза 2-аминокислот в большинстве случаев выше, чем в ранее описанных методах их синтеза на основе α -карбанионов ацилатов лития.

5. Взаимодействие дианионов оксимов с хлор-, бром- и иодацетатом натрия при 35-40 °С в ТГФ в инертной атмосфере приводит к образованию γ -гидроксииминокарбоновых кислот. Региоселективность протекания реакции в случае несимметричных оксимов определяется СН-кислотностью СН₂- и СН₃- групп. С наибольшими выходами образуются продукты с неразветвленной структурой. В присутствии солей бромида и иодида каталяя эффективность протекания реакций увеличивается, и выходы продуктов возрастают. На примере 4-гидроксииминопентановой и 4-гидроксиимино-4-фенилбутановой кислот показано, что характер продуктов восстановления зависит от природы восстановителя. При восстановлении γ -гидроксииминокарбоновых кислот и/или их эфиров никелем Ренея или цинком образуются 5-алкилпирролидин-2-оны, борогидридом натрия – гидроксииминоалканола, хлоридом олова (II) в соляной кислоте – эфиры γ -аминокарбоновых кислот.

6. Энантиоселективность кинетического разделения синтезированных 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-аминокарбоновых кислот и их производных в присутствии ферментных препаратов Novozym 435, Porcine Pancreas Lipase и химотрипсина путем парциального гидролиза, ацелирования и этерификации зависит от типа реакции, природы катализатора, строения субстрата. Найденные условия позволяют получать как *R*-, так и *S*-энантимеры замещенных карбоновых кислот и их производных.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в следующих научных трудах:

– в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ:

1. Зорин, А.В. Синтез 2-аминокарбоновых кислот на основе металлизированных ацилатов лития / А.В. Зорин, А.О. Ленкова, А.Б. Хачатурян, В.В. Зорин // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88. – Вып. 8. – С. 1268-1272.

2. Зорин, А.В. Взаимодействие α -карбанионов ацилатов лития с 1,2-диоксидэтаном / А.В. Зорин, А.Р. Чанышева, А.О. Ленкова, В.В. Зорин // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 1. – С. 134-137.
3. Ленкова, А.О. Энантиоселективный гидролиз бутилового эфира α -аминоасляной кислоты в присутствии Novozym 435 / А.О. Ленкова, А.В. Зорин, А.Р. Чанышева, К.В. Гельмель, Г.А. Файзуллина, В.В. Зорин // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23. – № 4. – С. 42-44.
4. Ленкова, А.О. Энантиоселективный гидролиз алкиловых эфиров α -аминоасляной кислоты в присутствии химоотрипсина / А.О. Ленкова, А.В. Зорин, А.Р. Чанышева, Л.Н. Зорина // Башкирский химический журнал. – 2017. – Т. 24. – № 1. – С. 12-14.
5. Ленкова, А.О. Взаимодействие α -карбаниона бутирата лития с *трет*-бутилгипохлоритом / А.О. Ленкова, А.В. Зорин, А.Р. Чанышева, В.В. Зорин // Башкирский химический журнал. – 2017. – Т. 24. – № 2. – С. 33-35.
6. Ленкова, А.О. Ферментативное кинетическое разделение рацемических 2-гидроксикарбоновых кислот и их алкиловых эфиров / А.О. Ленкова, А.И. Масленников, А.В. Зорин, В.В. Зорин // Башкирский химический журнал. – 2018. – Т. 25. – № 4. – С. 56-63.
7. Ленкова, А.О. Энантиоселективное *O*-ацелирование алкиловых эфиров 2-гидроксикарбоновых кислот / А.О. Ленкова, Е.Н. Рычкова, А.В. Зорин, В.В. Зорин // Башкирский химический журнал. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 33-37.
– в материалах конференций и семинаров:
8. Ленкова, А.О. Синтез α -аминокислот и их производных / А.О. Ленкова, А.Б. Хачатурян, А.Т. Зайнашев, А.В. Зорин // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы VIII Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: РИЦ УГНТУ. – 2014. – С. 56.
9. Ленкова, А.О. Энантиоселективный гидролиз бутилового эфира α -аминоасляной кислоты / А.О. Ленкова, А.В. Зорин, А.Р. Чанышева, Л.Н. Зорина // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы X Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: Изд-во УГНТУ. – 2016. – С. 125-127.
10. Файзуллина, Г.А. Энантиоселективное ацилирование бутилового эфира 2-гидроксипропионовой кислоты / Г.А. Файзуллина, А.О. Ленкова, А.В. Зорин // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XI Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: Изд-во УГНТУ. – 2017. – С. 69-70.
11. Медникова, Е.Э. Ферментативное ацелирование бутилового эфира 2-аминогексановой кислоты / Е.Э. Медникова, А.О. Ленкова, А.В. Зорин, В.В. Зорин // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XII Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: Изд-во УГНТУ. – 2018. – С. 103.
12. Нигметзянова, Д.Р. Ферментативно катализируемая этерификация бутилового эфира 2-хлорпропионовой кислоты / Д.Р. Нигметзянова, А.О. Ленкова, А.В. Зорин, В.В. Зорин // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XII Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: Изд-во УГНТУ. – 2018. – С. 110.
13. Ленкова, А.О. Синтез этиловых эфиров α -оксиминокарбоновых кислот / А.О. Ленкова, А.Т. Зайнашев, А.В. Зорин, Л.Н. Зорина // 65-ая научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ: сб. матер. конф. – Уфа: РИЦ УГНТУ. – 2014. – Кн. 2. – С. 362-363.
14. Ленкова, А.О. Хемознзиматический синтез D- α -аминоасляной кислоты / А.О. Ленкова, А.В. Зорин // 66-ая научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ: сб. матер. конф. – Уфа: Изд-во УГНТУ. – 2015. – Кн. 2. – С. 33-34.