

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

AMINOSPIRTU KINĒTISKĀ SADALĪŠANA

MAGISTRA DARBS

Autors: **Andrejs Šišulins**

Studenta apliecības Nr.: as16106

Darba vadītājs: profesors Dr. chem. Edgars Sūna

RĪGA

2018

ANOTĀCIJA

Aminospirtu kinētiskā sadalīšana. Šišuļins A., zinātniskais vadītājs prof. Dr. chem. Sūna E., konsultēja MSc.ing. Kinēns A. Maģistra darbs, 80 lappuses, 53 attēli, 13 tabulas, 67 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Maģistra darbā sintezēti un kinētiski sadalīti vairāki *N*-aizvietoti 2-amino-1-feniletanola atvasinājumi. Kinētiskās sadalīšanas ietvaros veiktas katalizatoru, šķīdinātāja, temperatūras, koncentrācijas un acilējošā reaģenta pārbaudes un optimizācija. Kinētiskajā sadalīšanā *N*-aizvietoti 2-amino-1-feniletanoli iegūti ar enantiomēro tīrību līdz pat 99% *ee* un iznākumu līdz 35%. Literatūras apskatā sniegts ieskats kinētiskās sadalīšanas metodēs, DMAP nukleofilajā acilgrupas pārnese katalīzē, kā arī aplūkota 1,2-aminospirtu kinētiskā sadalīšana ar literatūrā zināmajiem hirāliem DMAP katalizatoriem.

β -AMINOSPIRTI, ACILPĀRNESE, DMAP, HIRĀLĀ AEŠH, KINĒTISKĀ SADALĪŠANA, NUKLEOFĪLĀ KATALĪZE.

ABSTRACT

Kinetic resolution of amino alcohols. Šišulins A., supervisor Dr.chem., prof. Sūna E., consulted MSc.ing. Kinēns A. Master's thesis, 80 pages, 53 figures, 13 tables, 67 literature references. In Latvian.

Thesis are dedicated to synthesis and kinetic resolution of racemic *N*-substituted 2-amino-1-phenylethanol derivatives. Kinetic resolution was achieved by catalyst, solvent, temperature, acylation agent and concentration screening and optimization. Kinetically resolved *N*-substituted 2-amino-1-phenylethanol derivatives were obtained with up to 99% *ee* and yields below 35%. Literature review gives an insight in the kinetic resolution principle and report on kinetic resolution of 1,2-aminoalcohols with most popular chiral DMAP derivatives. Also, an insight into DMAP nucleophilic acyl-transfer catalysis is provided.

β -AMINOALCOHOLS, ACYL-TRANSFER, DMAP, CHIRAL HPLC, KINETIC RESOLUTION, NUCLEOPHILIC CATALYSIS.

SATURS

| | |
|--|----|
| Apzīmējumu saraksts..... | 5 |
| Ievads..... | 7 |
| 1. Literatūras apskats | 8 |
| 1.1. Kinētiskās sadalīšanas teorētiskie aspekti | 9 |
| 1.1.1. Klasiskā kinētiskā sadalīšana..... | 9 |
| 1.1.2. Dinamiskā kinētiskā sadalīšana un paralēlā kinētiskā sadalīšana | 12 |
| 1.2. <i>N,N</i> -Dimetil-4-aminopiridīna katalizētā spirtu acilēšana | 14 |
| 1.2.1. DMAP katalizētās acilgrupas pārnese iespējamie mehānismi..... | 14 |
| 1.2.2. DMAP katalizētās acilgrupas pārnese reakcijas apstākļi..... | 17 |
| 1.2.3. Acildonora un substrāta ietekme uz DMAP katalizēto acilēšanu..... | 19 |
| 1.3. β -Aminospirtu kinētiskā sadalīšana ar hirāliem DMAP katalizatoriem..... | 21 |
| 1.3.1. <i>Fuji</i> katalizators | 22 |
| 1.3.2. <i>Campbell</i> katalizators | 25 |
| 1.3.3. <i>Fu</i> katalizators | 27 |
| 2. Rezultāti un to izvērtējums | 31 |
| 2.1. <i>N</i> -Aizvietotu <i>N</i> -butilamino-1-feniletan-1-olu kinētiskā sadalīšana..... | 32 |
| 2.2. 2,2,2-Trifluor- <i>N</i> -(2-hidroksi-2-feniletil)acetamīda kinētiskā sadalīšana..... | 38 |
| 2.3. Aminospirtu struktūras ietekme uz to kinētisko sadalīšanu | 43 |
| 2.3.1. Aminospirta <i>N</i> -bazicitātes ietekme uz to kinētisko sadalīšanu | 43 |
| 2.3.2. Aminospirta <i>N-H</i> saites ietekme uz to KS..... | 45 |
| 2.4. 1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ola kinētiskā sadalīšana | 47 |
| 3. Eksperimentālā daļa..... | 54 |
| 3.1. Izmantotie reaģenti un aparātūra | 54 |
| 3.2. Savienojumu sintēžu apraksti un raksturojumi..... | 55 |
| Secinājumi | 74 |
| Izmantotā literatūra..... | 75 |

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

| | |
|-----------------------------|---|
| 1,4-Dy | 1,4-dioksāns |
| δ | ķīmiskā nobīde |
| λ | viļņa garums |
| Ac | acetil- |
| AEŠH | augstefektīvā šķidrums hromatogrāfija |
| AIMS | augstas izšķirtspējas masspektrometrija |
| AU | absorbcijas vienības |
| aq | ūdens šķīdums |
| Bn | benzil- |
| Boc | <i>tert</i> -butoksilkarbonil- |
| Bu | butil- |
| Bz | benzoil- |
| Cbz | benzoksikarbonil- |
| CD ₃ CN | trideiteroacetonitrils |
| DCM | dihlormetāns (metilēnhlorīds) |
| DKS | dinamiskā kinētiskā sadalīšana |
| DMAP | 4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridīns |
| DMSO-d ₆ | heksadeiterodimetilsulfoksīds |
| <i>ee</i> | enantiomērais pārkums (<i>enantiomeric excess</i>) |
| ekv. | ekvivalents |
| <i>e.r.</i> | enantiomērā attiecība (<i>enantiomeric ratio</i>) |
| Et | etil- |
| E _T ^N | šķīdinātāja relatīvā polaritāre, izteikta pret tetrametilsilānu |
| IPA | izopropanols |
| <i>i</i> -Pr | izopropil- |
| i.t. | istabas temperatūra |
| KMR | kodolmagnētiskās rezonanses spektroskopija |
| konv. | reakcijas konversija |
| KS | kinētiskā sadalīšana |
| kvant. | kvantitatīvs |
| Me | metil- |
| MS | masspektrometrija |
| MTBE | meti(<i>tert</i> -butil)ēteris |

| | |
|--------------|--|
| PE | petrolēteris |
| Pent | pentil- |
| Ph | fenil- |
| Phth | <i>N</i> -ftalimīdil- |
| PKS | paralēlā kinētiskā sadalīšana |
| PPY | 4-(pirolidīn-1-il)piridīns |
| Pr | propil- |
| PSH | plānslāņa hromatogrāfija |
| Py | piridīns |
| R_f | hromatogrāfiskais kustīgums |
| <i>S</i> | kinētiskās sadalīšanas selektivitāte |
| ŠH | šķidrums hromatogrāfija |
| $t_{1/2}$ | pusreakcijas laiks |
| TAA | <i>tert</i> -amilspirts (2-metilbutan-2-ols) |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butil- |
| TEBA | benziltriethylamonija hlorīds |
| TFA | trifluoretiķskābe |
| t_R | hromatogrāfiskās aiztures laiks |

IEVADS

Enantiotīri β -aminospirti veido vērtīgu savienojumu klasi, kas ir plaši sastopama medicīnas ķīmijā un asimetriskajā sintēzē. Šie savienojumi ir svarīgi būvbloki dažādu bioloģiski aktīvu un farmakoloģiski aktīvu savienojumu sintēzē. β -Aminospirtu struktūra ir sastopama, piemēram, adrenalīnā, β -adrenerģiskajos blokatoros, pretastmas medikamentos, amfenikola antibiotikās u.c. [1]

Kinētiskā sadalīšana ir asimetriskās sintēzes metode, ar kuru iespējams iegūt enantiotīru savienojumu no racemāta ar iznākumu līdz 50%. Atsevišķos gadījumos šo 50% konversijas robežu iespējams pārsniegt, iegūstot enantiotīrus savienojumus ar līdz pat 100% iznākumu (dinamiskā kinētiskā sadalīšana). Metode ir īpaši vērtīga liela apjoma sintēzēs. [2] Kinētiskajā sadalīšanā otrējie spirti ir visplašāk pētītā savienojumu klase. Eksistē daudzas enzimātiskās un ķīmiskās kinētiskās sadalīšanas metodes, kuru pamatā visbiežāk lietotā ir acilgrupas pārnese reakcija.[3]

Hirāli DMAP atvasinājumi ir veiksmīgi pielietoti dažādās acilgrupas pārnese reakcijās – *O*-acilēšanā spirtos, *N*-acilēšanā amīnos, kā arī *C*-acilēšanā enolātos un to ekvivalentos.[4] Šo hirālo DMAP atvasinājumu katalizētā acilgrupas pārnese reakcija ir viena no nedaudzajām racēmisku β -aminospirtu ķīmiskās kinētiskās sadalīšanas metodēm. [5] Literatūrā eksistē vien daži hirāli DMAP katalizatori, ar kuriem sekmīgi ir veikta β -aminospirtu kinētiskā sadalīšana. β -Aminospirtu kinētiskās sadalīšanas efektivitātes uzlabošanai ir jāveic citu hirālu DMAP katalizatoru pārbaude.

Darba mērķis:

Izstrādāt kinētiskās sadalīšanas metodes dažādiem *N*-aizvietotiem 2-amino-1-feniletanola atvasinājumiem, lietojot hirālus DMAP katalizatorus.

Darba uzdevumi:

1. Literatūras apskatā sniegt īsu, vispusīgu ieskatu par kinētiskas sadalīšanas metodēm un DMAP katalizētām acilgrupas pārnese reakcijām spirtos, kā arī aplūkot literatūrā sekmīgākās 1,2-aminospirtu kinētiskās sadalīšanas metodes ar hirāliem DMAP atvasinātiem *N*-nukleofiliem acilgrupas pārnese katalizatoriem;
2. Sintezēt dažādus *N*-aizvietotus 2-amino-1-feniletanola atvasinājumus un veikt šo savienojumu raksturošanu;
3. Izstrādāt kinētiskās sadalīšanas metodes 2. punktā minētajiem savienojumiem, lietojot hirālus DMAP katalizatorus.

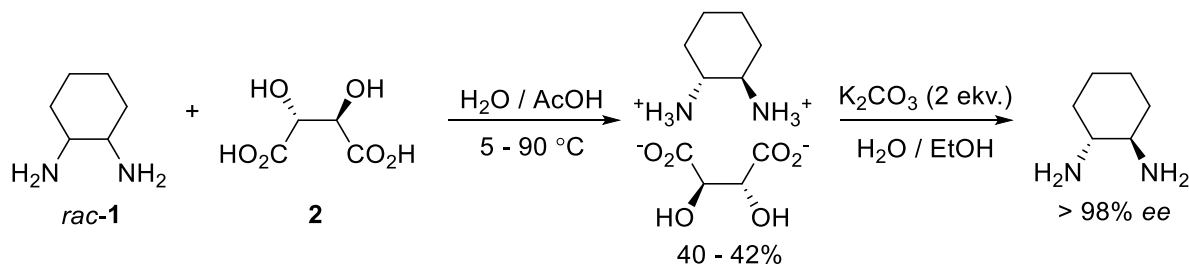
1. LITERATŪRAS APSKATS

Asimetriskās sintēzes galvenais uzdevums ir pēc iespējas efektīvāk iegūt optiski tīrus savienojumus. Kopumā ir trīs fundamentālas pieejas optiski tīru savienojumu iegūšanai: 1) enantiotīru dabas vielu izmantošana kā izejvielas (*chiral pool*); 2) stereoselektīvā sintēze – mērķa savienojumu iegūšana no ahirāliem vai diastereoselektīvās sintēzes gadījumā no hirāliem prekursoriem, izmantojot hirālus reaģentus vai katalizatorus; 3) enantiomēru sadalīšana ar ķīmiskām vai fizikālām metodēm.[6,7]

Hirālu dabasvielu izmantošanai ir priekšrocība, ja izejviela ir iegūstama lielos apjomos vai arī, ja savienojums ir strukturāli komplicēts. Visbiežāk dabasvielu iegūšana sintētiskā ceļā ir sarežģīta un dārga, kā arī dabasvielu savienojumu klāsts no struktūras un stereokīmijas viedokļa ir samērā trūcīgs. Tāpēc sadalīšanas un asimetriskās sintēzes metodes ir vitāli nepieciešamas enantiotīru savienojumu iegūšanai.

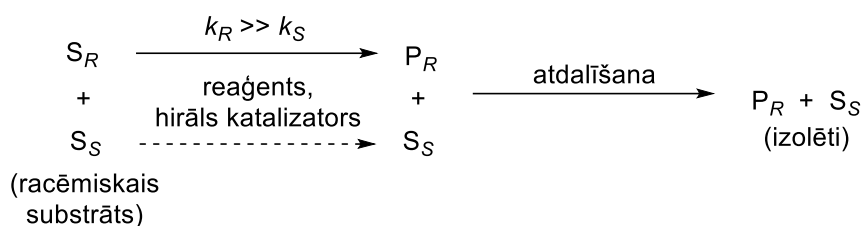
Stereoselektīvajā sintēzē pēdējā laikā tiek plaši pētīta jaunu enantioselektīvu katalītisko reakciju izstrāde. Galvenās priekšrocības šādu katalītisko reakciju izstrādei ir prohirāla substrāta lietošana, nepieciešamās stereokīmijas “iebūvēšana” mērķa produktā atkarībā no izmantojamā hirālā katalizatora enantiomēra [8], kā arī katalizators ir lietojamsniecīgos daudzumos. Stereoselektīvās sintēzes galvenais trūkums ir produkta optiskās tīrības paaugstināšana līdz $\geq 99:1$ *e.r.*, kad katalītiskā cikla enantioselektivitāte ir zemāka par 99% *ee*. Šī problēma ir īpaši svarīga liela mēroga sintēzēs. Kā arī eksistē daudzi citi stereoselektīvās sintēzes trūkumi: hirālo katalizatoru ierobežota pieejamība, augstas izmaksas, visai aprobežota hirālā katalizatora tolerance pret substrātu klāstu. Tāpēc enantiobagātinātu savienojumu iegūšana no racemātiem bieži vien ir prioritātīva.[9]

Racemātu sadalīšana enantiomēros vienmēr ir atradusies optiski aktīvu savienojumu iegūšanas uzmanības centrā. Taču sadalīšanas pieejas galvenais trūkums ir tās maksimālais 50% iznākums. Sadalīšanas koncepciju iedala trejādi: 1) klasiskā sadalīšana – hirālais reaģents tiek izmantots stehiometriskā daudzumā, šajā gadījumā tas ar substrātu saistīts ar kovalentām vai nekovalentām mijiedarbībām, veidojot diastereomēru pāri, piemēram, 1.1. attēlā ir parādīta cikloheksān-1,2-diamīna (**1**) racemāta sadalīšana ar (*R,R*)-vīnskābi (**2**);



1.1. att. *trans*-1,2-Cikloheksāndiamīna (**1**) klasiskā sadalīšana

2) hirālā hromatogrāfija – hirālā stacionārā fāze tiek eluēta ar enantiomērus saturošo mobilo fāzi, šāda racemātu sadalīšana enantiomēros veicama gan analītiskā, gan preparatīvā mērogā; šo metodi ierobežo liels šķīdinātāju patēriņš, ilgs sadalīšanas laiks un salīdzinoši augstas hirālās stacionārās fāzes izmaksas; 3) kinētiskās sadalīšanas pamatā ir hirāla katalizatora lietošana, kas reaģē ar vienu enantiomēru krietni ātrāk nekā ar otru, kā rezultātā tiek iegūta enantiobagātināta neizreaģējusi izejviela un enantiobagātināts produkts (1.2. attēls). [9] Kinētiskā sadalīšana atšķirībā no klasiskās sadalīšanas ir prioritatīva tamdēļ, ka sadalošais reaģents tiek izmantots katalītiskā daudzumā un, lietojot kokatalizatorus, ir iespējams pārsniegt 50% iznākuma robežu, panākot lielāku atomu ekonomiju.



1.2. att. Katalītiskās kinētiskās sadalīšanas koncepts

1.1. Kinētiskās sadalīšanas teorētiskie aspekti

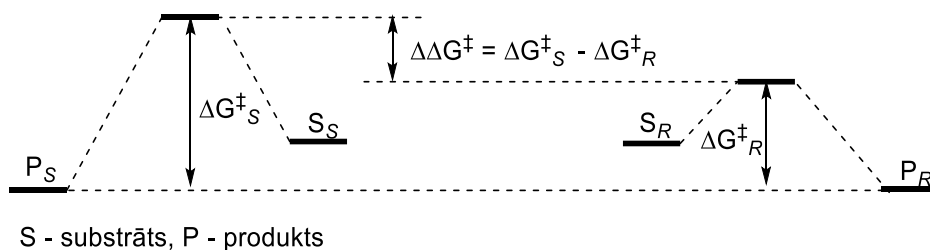
Sekmīgai kinētiskajai sadalīšanai (KS) substrāta vienam enantiomēram jāreaģē ātrāk nekā otram. Vienlaikus būtiski ir arī vairāki praktiski KS priekšnosacījumi: 1) racēmiskam substrātam jābūt lētam, 2) katalizatoram jābūt enantioselektīvam un efektīvam mazos daudzumos, 3) katalizatoram jābūt lētam un/vai viegli reģenerējamam, 4) kinētiski sadalītajam maisījumam jābūt viegli sadalāmam, 5) ideālā gadījumā gan neizreaģējušam substrātam, gan kinētiski sadalītajam produktam jābūt ar augstu enantiomēro pārkumu.[9]

KS ir iedalāma divās grupās – enzimātiskajā un ķīmiskajā. Enzimātiskā KS ir ļoti efektīva un selektīva metode enantiotīru savienojumu iegūšanai, taču tai ir virkne būtisku trūkumu – sekmīgai sadalīšanai jāveic ilga apstākļu optimizācija, specifiskā hirālā enzīma-substrāta atpazīšana var būtiski ierobežot sadalāmo substrātu klāstu, kā arī nav iespējams nodrošināt pretēju KS stereoselektivitāti, jo nav pieejami šo enzīmu spoguļizomēri. Tāpēc arvien biežāk priekšroka tiek dota ķīmiskajai KS.[10] Gan enzimātiskajai, gan ķīmiskajai KS literatūrā visvairāk aprakstīta ir acilgrupas pārnese. Taču eksistē arī citas reakcijas, kurās var realizēt KS, piemēram, oksidēšana un reducēšana, epoksīdu uzšķelšana, epoksidēšana un dihidroksilēšana.

1.1.1. Klasiskā kinētiskā sadalīšana

Kinētiskās sadalīšanas (KS) pamatā ir racemāta abu enantiomēru atšķirīga reaģētspēja ar hirālo katalizatoru (sadalāšo reaģentu). Kinētiskās sadalīšanas efektivitātes raksturošanai izmanto selektivitātes faktoru S , kuru aprēķina pēc 1.1. vienādojuma. Selektivitāte ir atkarīga no katalītiskās reakcijas diastereomēro pārejas stāvokļu enerģijas starpības $\Delta\Delta G^\ddagger$ selektivitāti

noteicošajā stadijā (1.3. attēls). Jo lielāka ir šī enerģijas starpība, jo augstāku enantiomēro izšķiršanu var panākt.



1.3. att. Kinētiskās sadalīšanas princips

$$S = k_{rel.} = \frac{k_{ātri}}{k_{lēni}} = e^{\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}, \quad (1.1)$$

kur S – kinētiskās sadalīšanas selektivitāte;

$k_{rel.}$ – ātri un lēni reaģējošo enantiomēru relatīvā ātruma konstante;

$k_{ātri}$ – ātrāk reaģējošā enantiomēra ātruma konstante;

$k_{lēni}$ – lēnāk reaģējošā enantiomēra ātruma konstante;

$\Delta\Delta G^\ddagger$ - diastereomēro pārejas stāvokļu enerģijas starpība;

R – universālā gāzu konstante;

T – temperatūra.

Selektivitātes faktoru S lieto KS katalizatoru efektivitātes izvērtēšanai un salīdzināšanai.

Visbiežāk kinētiskās sadalīšanas selektivitāti S aprēķina, lietojot vienādojumu (1.2) substrāta gadījumā (vienādojuma grafiskais attēlojums parādīts 1.4. a attēlā) un vienādojumu (1.3) produkta gadījumā (vienādojuma grafiskais attēlojums parādīts 1.4. b attēlā). [11] Kinētiskās sadalīšanas reakcijas kontrolēšanai parasti izmanto AEŠH, lietojot hirāla sorbenta kolonnu. Ar hirālo AEŠH tiek noteikti neizreaģējušā substrāta un radušos produkta enantiomērie pārkumi. Savukārt konversiju (C) var aprēķināt saskaņā ar (1.4) vienādojumu [12] vai arī noteikt eksperimentāli ar AEŠH vai KMR metodēm. Šī darba rezultātu un to izvērtējuma daļā kinētiskās sadalīšanas reakciju konversijas tika aprēķinātas saskaņā ar (1.4) vienādojumu.

$$S = \frac{\ln[(1 - C) \cdot (1 - ee)]}{\ln[(1 - C) \cdot (1 + ee)]}, \quad (1.2)$$

kur S – kinētiskās sadalīšanas selektivitāte;

C – konversija;

ee – neizreaģējušā substrāta enantiomērais pārkums.

$$S = \frac{\ln[1 - C \cdot (1 + ee')]}{\ln[1 - C \cdot (1 - ee')]}, \quad (1.3)$$

kur S – kinētiskās sadalīšanas selektivitāte;

C – konversija;

ee' – izreagējušā substrāta (produkta) enantiomērais pārkums.

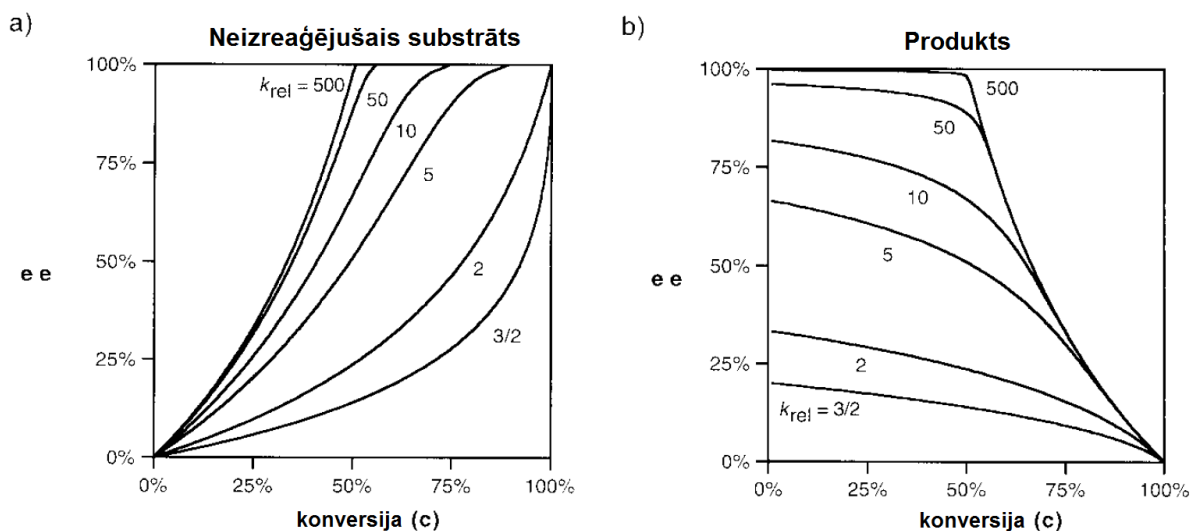
$$C = \frac{ee}{ee + ee'}, \quad (1.4)$$

kur C – konversija;

ee – neizreagējušā substrāta enantiomērais pārkums;

ee' – izreagējušā substrāta (produkta) enantiomērais pārkums.

Atšķirībā no enantioselektīvās sintēzes, kur reakciju norises gaitā prohirālie substrāti tiek pārvērsti par hirāliem produktiem ar konstantu enantiomērā pārkuma uzturēšanu laikā, kinētiskajā sadalīšanā enantiomērais pārkums ir atkarīgs no konversijas. 1.4. Attēlā parādītas līknes, kas atspoguļo KS konversiju atkarībā no neizreagējušā substrāta (a) un produkta (b) enantiomērā pārkuma. Tā, piemēram, 1.4. a attēlā redzams, ka katalīzes sākumā (<30% konversijas apgabalā pie $k_{rel.}=2$) enantiomērais pārkums ir tieši proporcionāls konversijai, t.i., reakcijas sākumposmā ātrāk reaģējošā substrāta koncentrācija ir pietiekama, lai uzturētu ātrāk reaģējošā enantiomēra reakcijas ātrumu krietni lielāku nekā lēnāk reaģējošajam enantiomēram. Reakcijas turpinājumā (>30% konversijas apgabalā pie $k_{rel.}=2$) reaģējošā enantiomēra koncentrācija un līdz ar to arī ātrums ir samazinājies tiklīdz, ka ātrāk un lēnāk reaģējošo enantiomēru reakciju ātrumi kļūst samērojami un līdz ar to enantiomēro pārkumu vērtības mainās nelineāri.[12] Turklāt, jo lielāka būs $k_{rel.}$ vērtība, jo vēlāk (pēc iespējas tuvāk 50% konversijai) tiks sasniegta abu enantiomēru ātrumu izlīdzināšanās, kas ļaus iegūt vairāk enantiobagātīnāta savienojuma.



1.4. att. Neizreagējušā substrāta (a) un produkta (b) enantiomērais pārkums (ee) atkarībā no konversijas (C) un relatīvās ātruma konstantes (k_{rel})

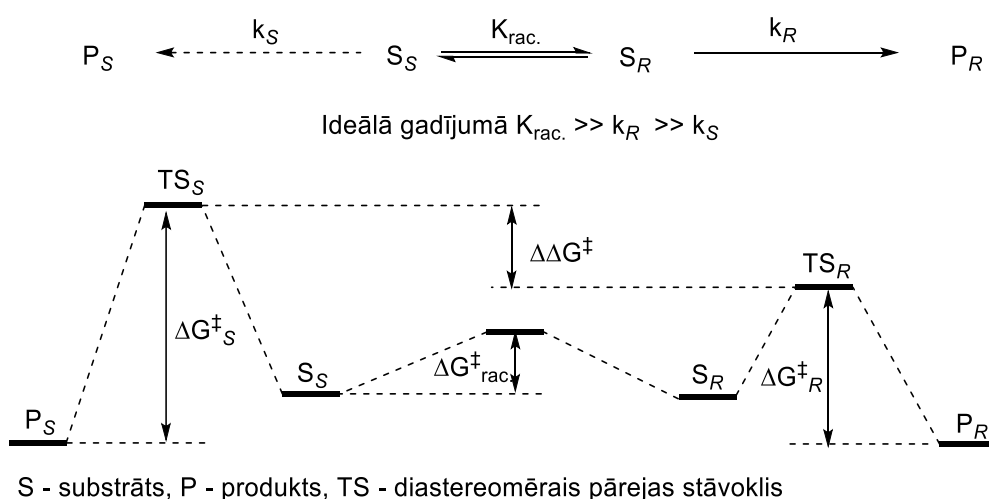
Ķīmiskās KS gadījumā optimālā S vērtība ir ≥ 50 . Šī vērtība ir pietiekama, lai iegūtu enantiotīru neizreagējušo substrātu vai produktu, ja teorētiskais 50% iznākums nav šķērslis (piemēram, lēta substrāta gadījumā). Taču, ja ir svarīgi abi KS produkti – gan neizreagējušais spirts, gan acilētais produkts, tad jānodrošina $S \geq 200$. [13] Jaunu KS katalizatoru izstrādes

procesā pārmērīgi liela S faktora sasniegšana nav efektīva, jo tā nekorelē lineāri ar enantiomēro pārkumu. Veicot neizreaģējušā substrāta konversijas aprēķinu saskaņā ar (1.2) vienādojumu atkarībā no selektivitātes pie nemainīga 99% ee , redzams, ka $k_{rel.}=5 \rightarrow 50$ uzlabo konversiju par 31.7%, bet $k_{rel.}=50 \rightarrow 500$ vien par 4.6%. Respektīvi, augstu $k_{rel.}$ vērtību tālāka optimizācija nenodrošina būtisku enantiomērā pārkuma pieaugumu, tāpēc efektīvāk ir nerasniegt vai pārsniegt 50% konversijas robežu.

KS katalizatora raksturošana ar selektivitāti S , kas ir visbiežāk sastopamais raksturošanas veids literatūrā, ir precīza pie nosacījuma, ka KS reakcija ir pirmās kārtas attiecībā pret substrātu (1.4. a att.) vai produktu (1.4. b att.). *Jacobsen* un viņa grupa ir parādījuši vairākus kinētiskās sadalīšanas piemērus ar metālorganiskajiem katalizatoriem, kuri šādām teorētiskām sakarībām nepakļaujas un līdz ar to kinētiskās sadalīšanas precīzai raksturošanai paralēli selektivitātei S ieteicams lietot arī enantiomēro pārkumu un konversiju.[13] Šajā darbā KS katalizatoru raksturošanai tiks lietoti abi veidi.

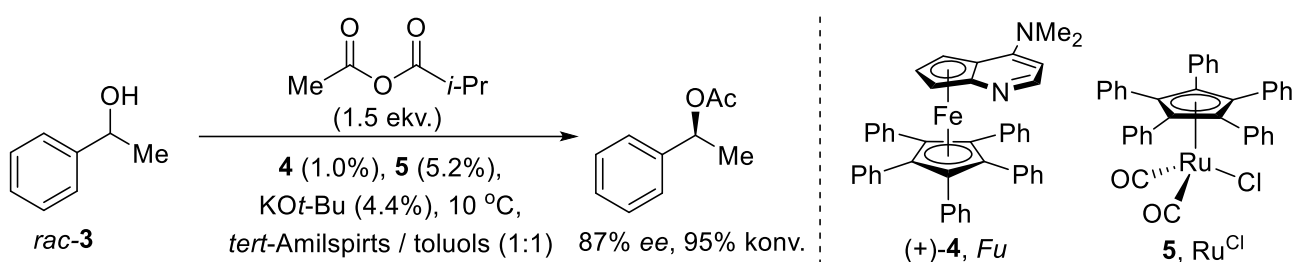
1.1.2. Dinamiskā kinētiskā sadalīšana un paralēlā kinētiskā sadalīšana

Atšķirībā no kinētiskās sadalīšanas, dinamiskajā kinētiskajā sadalīšanā (DKS) sadalāmā substrāta viens enantiomērs līdzsvara apstākļos tiek pārvērsts par otru enantiomēru, tādējādi uzturot substrātu nepārtraukti racēmisku vai tuvu racēmiskam. Šāda enantiomērā līdzsvara nodrošināšanai papildus tiek lietots *in situ* kokatalizators. Efektīva DKS noris tad, kad substrāta enantiomērais līdzsvars (racemizācija, $K_{rac.}$) noris krietni ātrāk nekā pati substrāta kinētiskā sadalīšana (k_R, k_S). Ja šāds nosacījums izpildās, tad substrāta KS tiek nepārtraukti uzturēta lineārajā apgabalā (1.4. attēls) un teorētiski iespējamā konversija un enantiomērais pārkums var sasniegt līdz pat 100% (1.5. attēls).[10,14]



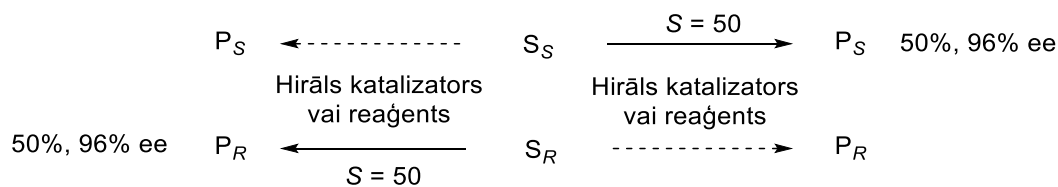
1.5. att. Dinamiskās kinētiskās sadalīšanas princips

Dinamiskajā kinētiskajā sadalīšanā visplašāk izmantotā ir acilgrupas pārnese reakcija. Otrējo spirtu DKS pirmā piedāvāja *Williams* grupa 2004. gadā, lietojot enzīmu *Pseudomonas fluorescens* lipāzi kopā ar dažādiem rutēnijorganiskiem racemizācijas kompleksiem.[15] Ilgu laiku nevienam nebija izdevies izstrādāt sekmīgu ķīmisko DKS metodi galvenokārt tāpēc, ka racemizācijas katalizatoru lietošanas apstākļi (efektīvai reakcijai nepieciešama paaugstināta temperatūra) nebija savietojami ar DMAP atvasinātiem KS katalizatoriem (efektīvai reakcijai nepieciešama pazemināta temperatūra).[16] Pirmo un līdz šim vienīgo ķīmisko DKS metodi 2012. gadā piedāvāja *Fu* grupa. Lietojot *Fu* katalizatoru **4** *in situ* kopā ar *Bäckvall* grupā izstrādāto racemizācijas kokatalizatoru **5**, racēmisku 1-feniletanolu (**3**) bija iespējams sadalīt ar 87% *ee* un 95% konversiju (1.6. attēls).[16,17]



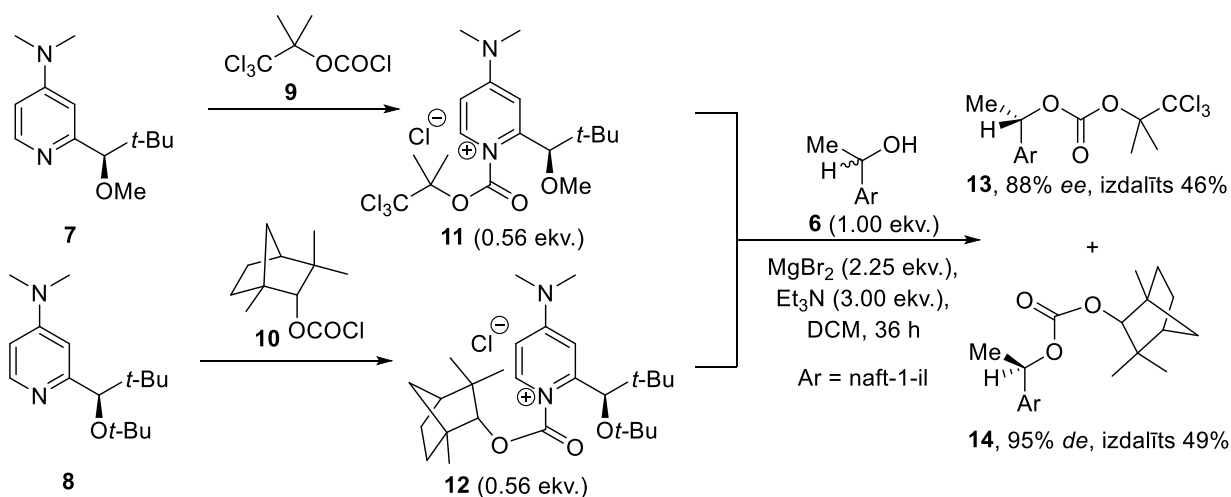
1.6. att. 1-Feniletanola (3**) DKS, lietojot *Fu* katalizatoru (+)-**4** *in situ* kopā ar Ru^{Cl} racemizācijas katalizatoru **5****

Klasiskajā KS mazāka selektivitātes *S* vērtība nozīmē to, ka abu enantiomēru ātrumu konstanšu attiecība $k_{rel.}=1$ būs sasniegta ātrāk un attiecīgi enantioselektivitāte būs zemāka, kā rezultātā konversija enantiotīrāka neizreaģējušā substrāta iegūšanai būs jāpalielina, bet enantiotīrāka produkta iegūšanai jāsamazina. Šīs problēmas novēršanai *Vedejs* un viņa līdzstrādnieki piedāvāja paralēlo kinētisko sadalīšanu (PKS), kurā vienlaicīgi viens racēmiskā substrāta enantiomērs reaģē ar vienu hirālo reaģentu (katalizatoru), bet otrs – ar citu hirālo reaģentu (katalizatoru), veidojot divus dažādus enantiomēri bagātinātus produktus (1.7. att.).[18]



1.7. att. Paralēlās kinētiskās sadalīšanas koncepts

1.8. Attēlā ir parādīta *Vedejs* grupā veiktā 1-(naft-1-il)etanola (**6**) PKS. Lietojot DMAP atvasinājumus **7** un **8**, tika veikta racēmiska 2° spirta **6** KS vienlaikus ar diviem dažādiem acilēšanas reaģentiem **9** un **10**. PKS rezultātā tika iegūsti savienojuma **6** atbilstošie estera enantiomēri **13** un **14** ar $\geq 88\%$ *ee* (*de*) un $\geq 46\%$ iznākumu. Acilpiridīnija sāļi **11** un **12** tika iepriekš pagatavoti un pievienoti PKS reakcijai.[18]



1.8. att. Paralēlās kinētiskās sadalīšanas piemērs

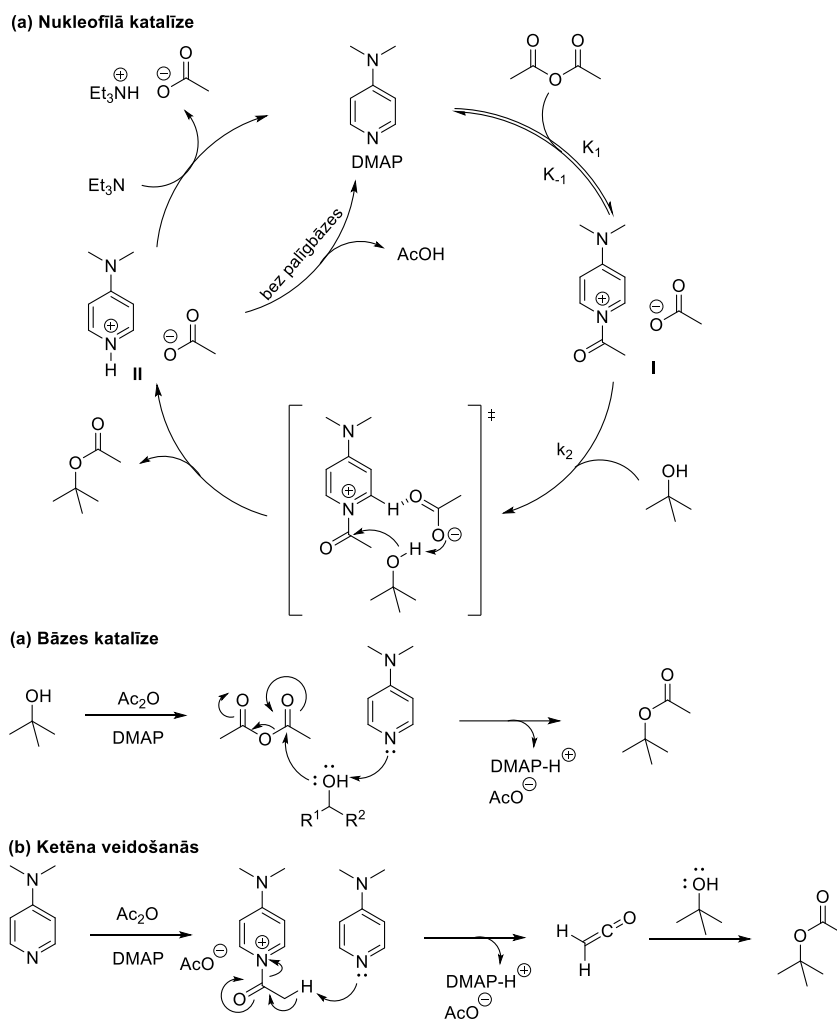
Kopumā kinētiskā sadalīšana ir pievilcīga metode enantiobagātinātu (enantiotīru) savienojumu iegūšanai. Lietojot paralēli vairākus kinētiskās sadalīšanas reaģentus (paralēlā kinētiskā sadalīšana ar tai sekojošu stereospecifisku transformāciju) vai lietojot kokatalizatoru (dinamiskā kinētiskā sadalīšana), iespējams pārvarēt 50% iznākuma barjeru un iegūt galvenokārt vienu vajadzīgo enantiobagātinātu (enantiotīru) produktu.

1.2. *N,N*-Dimetil-4-aminopiridīna katalizētā spirtu acilēšana

Organiskajā sintēzē *N,N*-dimetil-4-aminopiridīns (DMAP) ir plaši pazīstams kā katalizators acilgrupas pārnesei reakcijās, ko savulaik atklāja *Litvinenko* un *Kirichenko*, kā arī *Steglich* un *Höfle*.^[11] Hirālo DMAP atvasinājumu katalizatori ir sekmīgi pielietoti spirtu, amīnu u.c. savienojumu kinētiskajā sadalīšanā, izmantojot acilgrupas pārnesei reakciju.

1.2.1. DMAP katalizētās acilgrupas pārnesei iespējamie mehānismi

DMAP katalizētai spirtu acilēšanai ar karbonskābju anhidrīdiem vai karbonskābju hlorīdiem iespējami trīs mehānismi – nukleofilā katalīze (1.9. a att.), bāzes katalīze (1.9. b att.) un ketēna veidošanās (1.9. c att.).^[19]

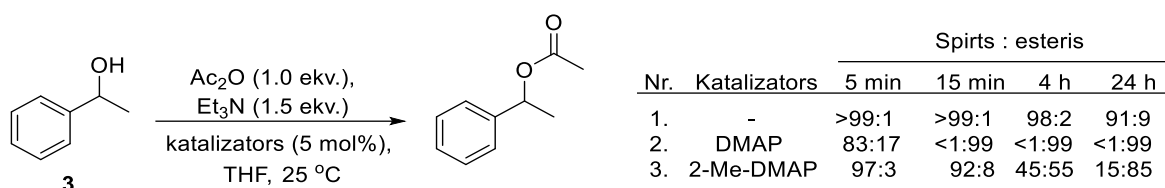


1.9. att. DMAP katalizētās acetilgrupas pārnese spirtos iespējamie mehānismi

Pašlaik par ticamu uzskata nukleofilās katalīzes mehānismu (1.9. a att.). Lietojot DMAP kā modeļkatalizatoru un acetanhidrīdu kā acilējošo reaģentu, šis mehānisms sākas ar acilpiridīnija starpsavienojuma **I** veidošanos līdzsvara apstākļos. Līdzsvaru būtiski ietekmē šķīdinātājs. Starpsavienojums **I** tālāk reaģē ar spirtu (*tert*-butanolu), ātruma limitējošajā stadijā (k_2) veidojot esteru (*tert*-butilacetātu) un etiķskābi, kas savukārt reaģē kā *Brønsted* skābe ar pašu katalizatoru (DMAP), veidojot jonu pāri **II**. Šajā brīdī DMAP tiek pasivēts un acilēšanas reakcija kļūst lēnāka, pateicoties līdzsvaram starp etiķskābi un DMAP, tāpēc acilēšanas reakcijas ātruma palielināšanai parasti lieto palīgbāzi (Et_3N), kas reģenerē un uztur konstantu DMAP daudzumu reakcijas maisījumā. [11,19]

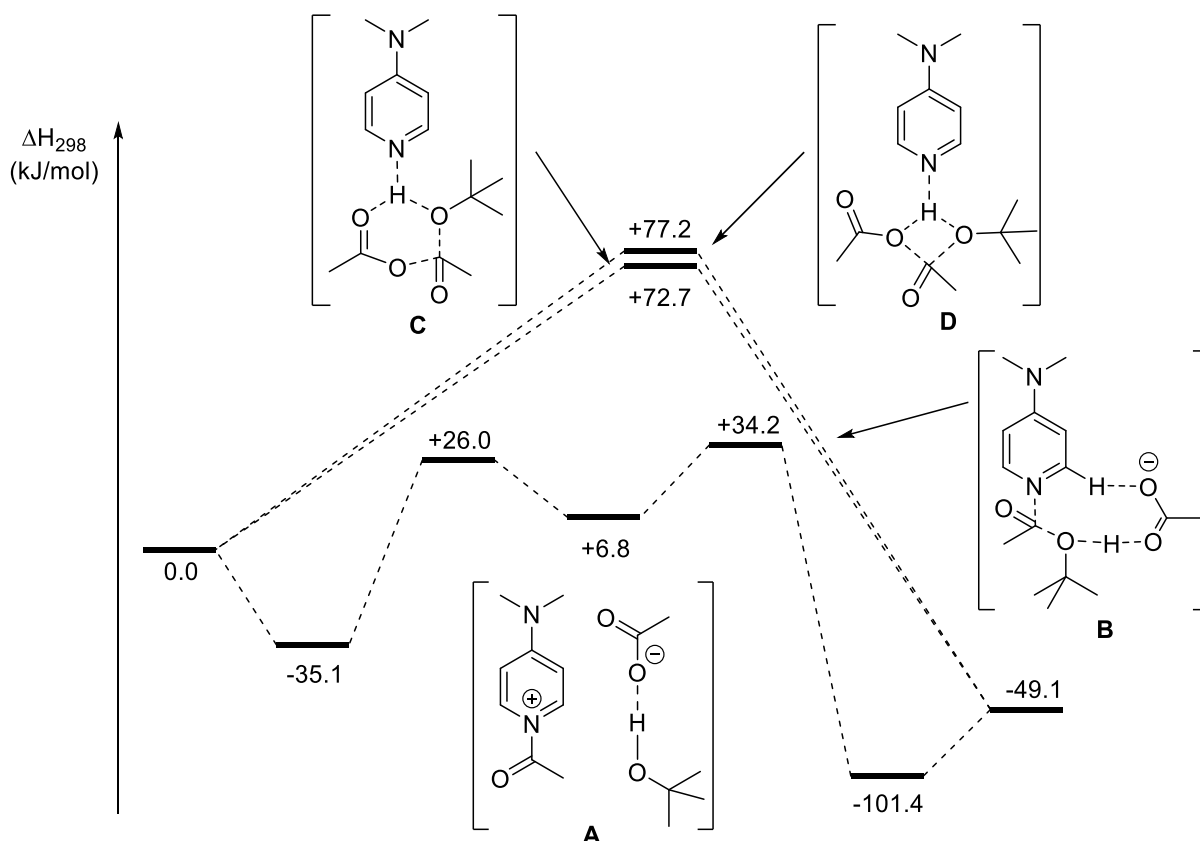
Nukleofilai katalīzei alternatīvs ceļš ir bāzes katalīzes mehānisms (1.9. b att.). Tas tiek uzskatīts par mazāk varbūtīgu nekā nukleofilās katalīzes mehānisms, jo starp katalizatora aktivitāti un katalizatora bāziskumu (pK_A vērtībām) nenovēro korelāciju. Kamēr pK_A vērtību salīdzināšana trietilamīnam ($\text{pK}_A, \text{ūdenī} = 10.7$ [20]) un DMAP ($\text{pK}_A, \text{ūdenī} = 9.2$ [20]) neizslēdz reakciju, kas noris pēc bāzes katalīzes mehānisma un ir konkurējoša reakcija nukleofilās katalīzes reakcijai, tomēr 1.10. attēlā esošais kontroleksperiments rāda, ka acilēšana bez DMAP

noris ļoti lēni (9% 24 h laikā, 1. un 2. rinda). Turklāt, pat 2-pozīcijā aizvietota (stēriski traucēta) DMAP acilēšanas ātrums ir krietni lielāks nekā Et₃N gadījumā (3. rinda).[21]



1.10. att. 1-Feniletanola (3) acilēšanas ar acetanhidrīdu laika kontrole

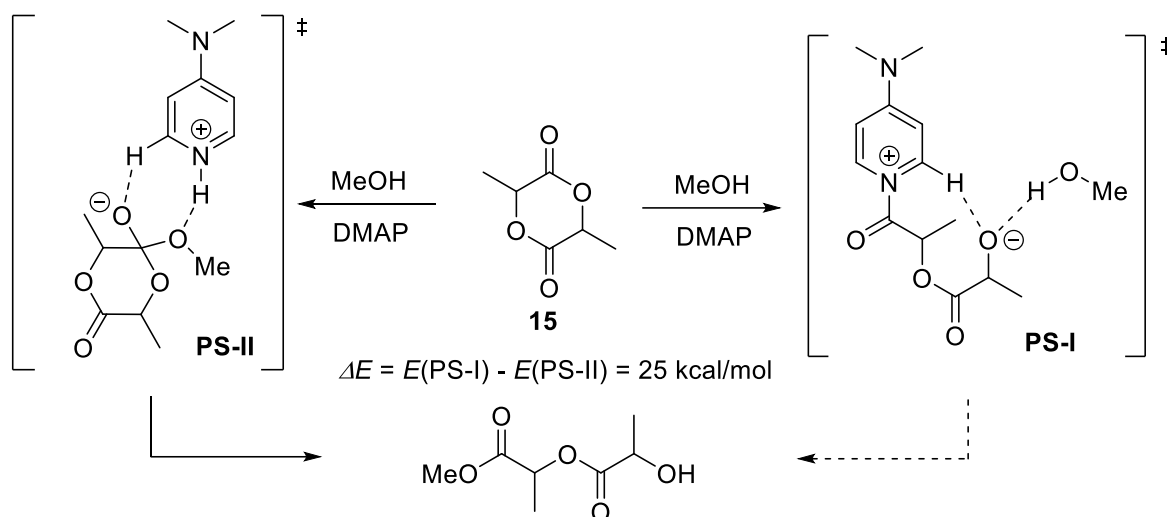
Zipse grupā veiktie *ab initio* kvantu ķīmiskie aprēķini rāda, ka, DMAP katalizētā *tert*-butanola acilēšana ar acetanhidrīdu (1.11. att.) noris nukleofilās katalīzes ceļā, kas ir par 40 kJ/mol izdevīgāks nekā bāzes katalīzes ceļš. Nukleofilās katalīzes ceļā izveidojas jonu pāra komplekss **A**. Tad pārejas stāvoklī **B** tiek izveidota C-O estera saite, katalizatora *N*-atoms tiek deacilēts un visbeidzot tiek pārņemts protons starp spirtu un acetātjonu. Bāzes katalīzes gadījumā reakcija noris caur sešlocekļu (**C**) vai četrlocekļu (**D**) pārejas stāvokli, kas ir enerģētiski neizdevīgāks ceļš, salīdzinot ar nukleofilo katalīzi.[22]



1.11. att. *tert*-Butanola DMAP katalizētās reakcijas ar acetanhidrīdu entalpijas un pārejas stāvokļu diagramma, kas iegūta no B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) aprēķiniem

Pretstatā iepriekšējā rindkopā minētajam, DMAP katalizētās pirmējo spirtu reakcijas ar cikliskiem anhidrīdiem noris lielākoties pēc bāzes mehānisma nevis pēc nukleofilā mehānisma. DMAP, izmantojot savu bāzisko *N*-atomu un 2-pozīcijā esošo *H*-atomu, var veidot vairākas ūdeņraža saites ar ciklisko anhidrīdu. Šādas starpmolekulāras mijiedarbības rezultātā veidojas

dažāda lieluma cikliskie pārejas stāvokļi. *Bourissou* grupā veiktie aprēķini parādīja, ka DMAP katalizēta L-laktīda (**15**) cikla uzšķelšana ar metanolu bāzes mehānisma ceļā ir par 25 kcal/mol izdevīgāka nekā tad, ja šī reakcija notiktu pēc nukleofilā mehānisma (1.12. att.). [23] Tetrahedrālais pārejas stāvoklis **PS-II** ir izdevīgāks par **PS-I**, pateicoties DMAP bifunkcionālajai spējai ar savu bāzisko slāpekļa atomu un *orto*-ūdeņraža atomu veidot vairākas ūdeņraža saites ar L-laktīda (**15**) tetrahedrālo intermediātu, veidojot enerģētiski stabilāku ciklisku pārejas stāvokli.



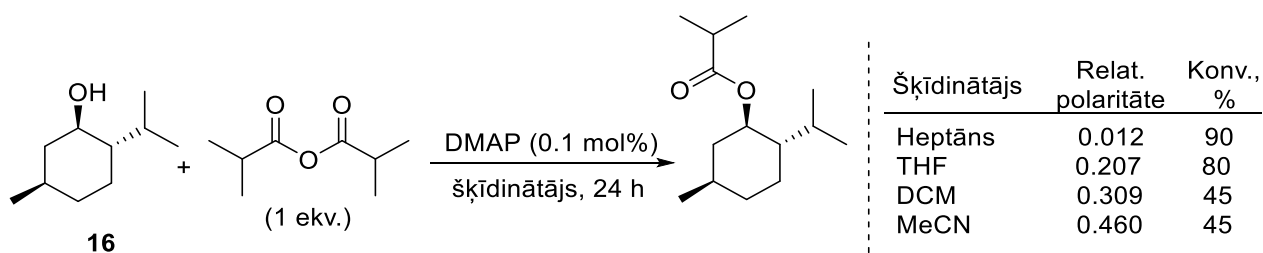
1.12. att. DMAP lomas izpēte L-laktīda (**15**) cikla uzšķelšanā ar metanolu

Ar elektrondonorām grupām aizvietotie piridīni ir stipri nukleofili un tajā pašā laikā stipras bāzes, kas, reaģējot ar anhidrīdiem, var veidot ketēnus acilpiridīnija jona deprotonēšanas rezultātā (1.9. c att.). Parasti ir ļoti grūti noteikt, vai reakcija noris pēc nukleofilās katalīzes mehānisma vai arī caur ketēna veidošanos. Taču ketēna reakcijas ceļā ir nepieciešami 2 ekvivalenti katalizatora, bet kinētiskie pētījumi rāda, ka reakcijas ātruma konstante ir izteikti pirmās kārtas attiecībā pret katalizatoru.[22]

1.2.2. DMAP katalizētās acilgrupas pārnese reakcijas apstākļi

Sekmīgi kinētiskās sadalīšanas rezultāti ir atkarīgi no daudziem apstākļiem, tāpēc apstākļu ietekmi uz kinētisko sadalīšanu ir jāpēta sistemātiski. Svarīgākie no tiem – šķīdinātāja ietekme, bāzes lietošana, acilējošā reaģenta izvēle - tiks aplūkoti šajā apakšnodaļā.

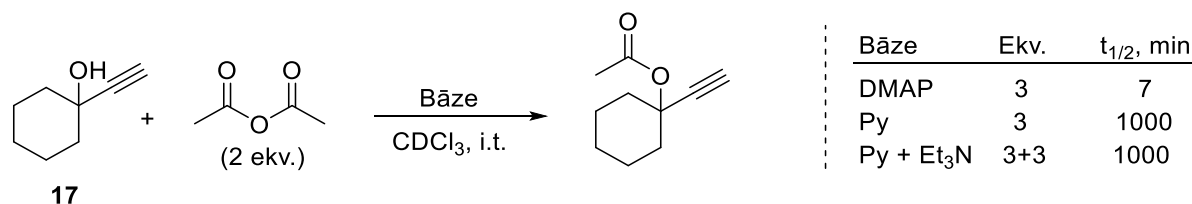
Ishira un līdzstrādnieki parādīja, ka starp šķīdinātāja polaritāti un DMAP katalizēto mentola (**16**) izobutirēšanas ātrumu ir novērojama korelācija: augstāka acilēšanas konversija bija sasniedzama nepolārākos šķīdinātājos (90% heptānā), bet zemākas konversijas – polārākos šķīdinātājos (45% acetonitrilā) [24], skat. 1.13. attēlu (šķīdinātāju polaritātes izteiktas relatīvi pret tetrametilsilānu[25]).



1.13. att. DMAP katalizētā mentola (16) izobutirēšana dažādos šķīdinātājos

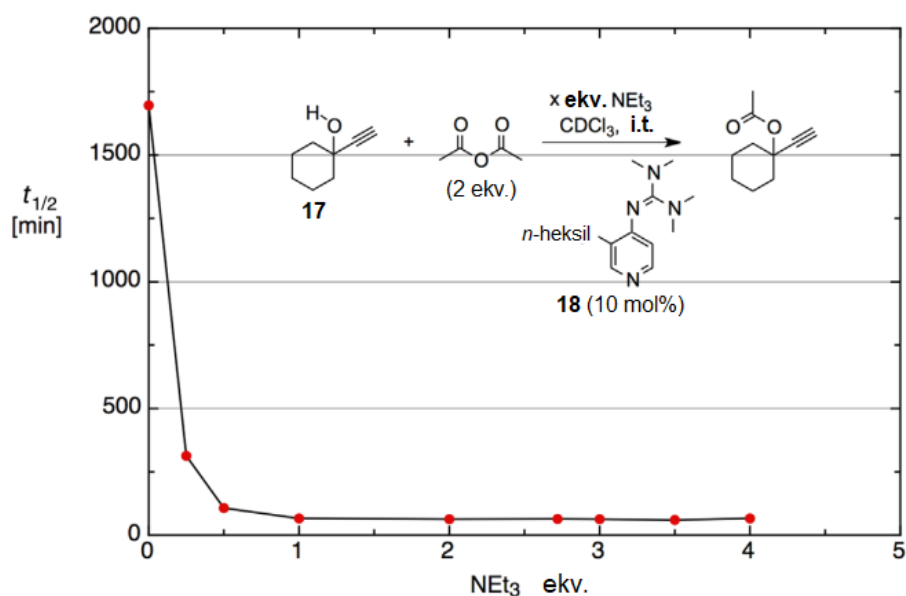
Ishra grupā konstatētais ir saskatāms arī DMAP katalizētajā ogļhidrātu reakcijā ar skābju anhidrīdiem, respektīvi, DMF un piridīns krietni samazina reakcijas ātrumu, bet hloroformā un toluolā reakcija notiek visātrāk.[19] Labi rezultāti ir sasniegti arī *tert*-amilspirtā, kas ir pietiekami stēriski liels, lai nereagētu ar acilējošo reaģentu.[26]

Litvinenko un *Kirichenko* parādīja, ka palīgbāze (Et_3N) acilgrupas pārnese reakcijā tiešā veidā praktiski nepiedalās. No 1.14. att. redzams, ka trietilamīna klātbūtne nemaina 1-etinilcikloheksanola (17) un acetanhidrīda reakcijas puslaikus, lietojot piridīnu kā katalizatoru; DMAP šādam kontroleksperimentam nav derīgs pārmērīgi augstas reaģētspējas dēļ ($t_{1/2} = 7$ min).[20]



1.14. att. 1-Etinilcikloheksanola (17) acilēšana ar acetanhidrīdu dažādu bāzu klātbūtnē

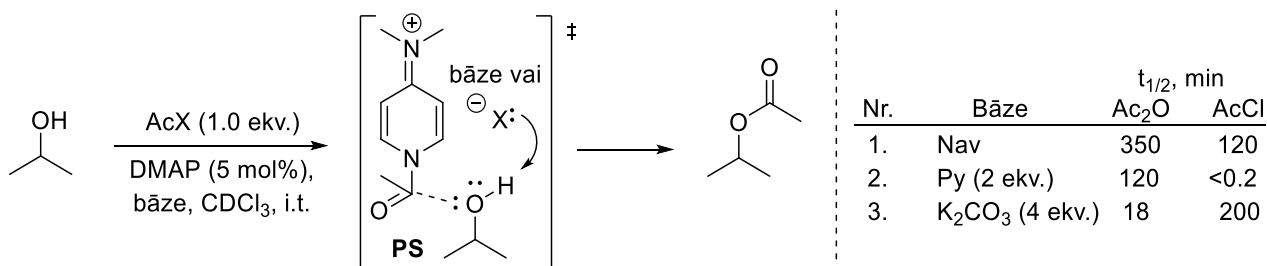
Kā jau iepriekš minēts, palīgbāze acilgrupas pārnese reakcijā tiešā veidā nepiedalās, tomēr palīgbāzes klātbūtne ievērojami paātrina acilēšanas reakciju gadījumos, kad katalizators tiek lietots substehiometriskajā (katalītiskajā) daudzumā attiecībā pret acilējošo reaģentu, it īpaši pēc 40-50% konversijas sasniegšanas. Minētajam pamatā ir katalizatora pasivēšana (protonēšana) reakcijas laikā, ko nodrošina acilgrupas pārnese reakcijas blakusprodukti (hlorūdeņradis, etiķskābe u.tml.). Acilgrupas pārnese reakcijā palīgbāze, deprotonējot pasivēto katalizatoru, atjauno tā katalītisko spēju un acilgrupas pārnese reakcija turpina noritēt sākotnējā ātrumā. 1.15. Attēlā parādītais piridīna 18 katalizētais 1-etinilcikloheksanola (17) acilēšanas piemērs rāda, ka, lietojot palīgbāzi (Et_3N) substehiometriskajā daudzumā, acilēšanas pusreakcijas laiks ievērojami samazinās (līdz pat 1696 min jeb 27 reizēm). Tomēr, turpinot palīgbāzes (Et_3N) daudzuma palielināšanu (≥ 1 ekv.), pusreakcijas laiks vairs nemainījās (63 ± 3 min), kas liecina, ka palīgbāze (Et_3N) neietekmē ātruma limitējošo stadiju.[27]



1.15. att. 1-Etinilcikloheksanola (17) acetilēšanas pusreakciju laiki atkarībā no pievienotā Et_3N ekvivalentu skaita, lietojot piridīna katalizatoru 18

1.2.3. Acildonora un substrāta ietekme uz DMAP katalizēto acilēšanu

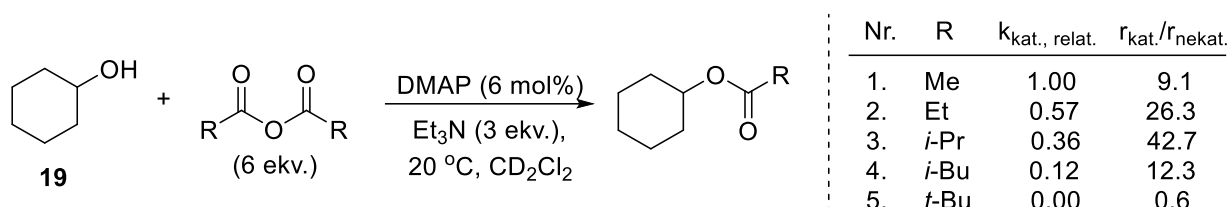
Būtiska loma DMAP katalizētajās acilgrupas pārnese reakcijās ir acilpiridīnija kompleksa stabilitātei un acilpiridīnija pretjona bāziskumam. *Albert* grupa parādīja, ka 2-propanola reakcija ar acetilhlorīdu noris trīs reizes ātrāk nekā ar etiķskābes anhidrīdu (1.16. att.). Acetilhlorīds veido acilpiridīnija starpsavienojumu ātrāk nekā to dara acetanhidrīds, un homogēnas bāzes (piridīna) klātbūtnē pārejas stāvoklī **PS** aktivētās 2-propanola hidroksilgrupas deprotonēšanu veic pats piridīns nevis hlorkjons, kā rezultātā acilēšanas ātrums ar acetilhlorīdu ir pat 600 reizes lielāks, nekā ar acetanhidrīdu. Savukārt, heterogēnas bāzes K_2CO_3 klātbūtnē acilēšana ar acetilhlorīdu noris 11 reizes lēnāk nekā acetanhidrīda gadījumā, proti, acetātijons (AcOH $\text{pK}_{\text{A, DMSO}} = 12.6$ [28]), būdams stiprāka bāze, deprotonē pārejas stāvoklī **PS** aktivētā 2-propanola hidroksilgrupu krietni ātrāk nekā hlorkjons (HCl $\text{pK}_{\text{A, DMSO}} = 1.8$ [29]).[30]



1.16. att. 2-Propanola DMAP katalizēta acilēšana dažādu bāzu klātbūtnē

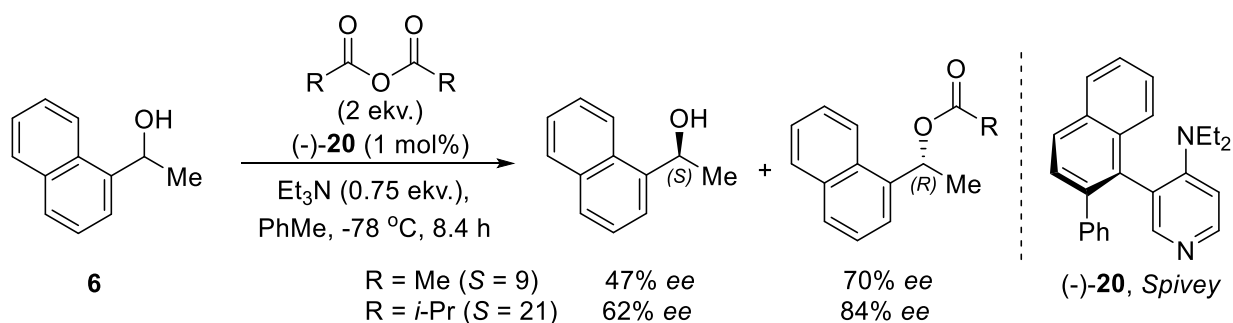
Būtisku ieguldījumu acilēšanas reakcijas ātrumā sniedz ne vien acilējošā reaģenta pretjona bāziskums, bet arī acilējošā reaģenta telpiskais izmērs. Kā piemēru var apskatīt DMAP katalizēto cikloheksanola (**19**) reakciju ar simetriskiem anhidrīdiem CD_2Cl_2 šķīdumā kopā ar Et_3N kā palīgbasei (1.17. att.).[31] No relatīvām ātruma konstantēm ($k_{\text{kat., rel.}}$) redzams, ka līdzās

ar anhidrīda alkilgrupas telpiskā izmēra palielināšanos acilgrupas pārnese ātrums būtiski samazinās. Acetanhidrīda homoloģizēšana līdz propionanhidrīdam acilgrupas pārnese reakcijas ātrumu samazināja 1.8 reizes (2. rinda). Lietojot izosviestskābes anhidrīdu, cikloheksanola (**19**) acilēšanas ātrums samazinājās 2.8 reizes (3. rinda), bet izobalderiānskābes anhidrīda gadījumā reakcija kļuva 8.3 reizes lēnāka (4. rinda). Savukārt ar pivalskābes anhidrīdu reakcija nenotika vispār (5. rinda). No teiktā izriet, ka DMAP acilgrupas pārnese reakcijā izmantojami ir tie anhidrīdi, kuri telpiski nav lielāki par izosviestskābes anhidrīdu.



1.17. att. Cikloheksanola (**19**) DMAP katalizēta acilēšana ar dažādiem simetriskiem anhidrīdiem

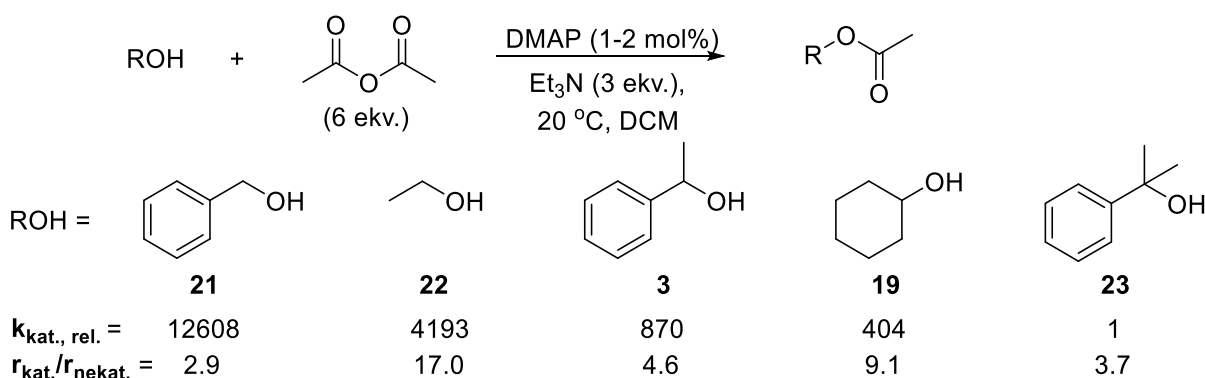
Acilējošā reaģenta telpiskā aizvietošana sekmē katalītiskās reakcijas ātruma samazināšanos un šis ātrums kļūst samērojamāks ar nekatalizētas (*background*) acilēšanas reakcijas ātrumu. Nekatalizētās reakcijas īpatsvara pieaugums ir būtisks aspekts otrējo spirtu kinētiskajā sadalīšanā, lietojot hirālus DMAP atvasinājumus kā katalizatorus. Šāda nekatalītiska reakcija nav stereoselektīva un līdz ar to tā var samazināt kinētiskās sadalīšanas selektivitāti. Blakusreakcijas ietekme vismazākā ir izosviestskābes anhidrīda ($r_{\text{kat.}}/r_{\text{nekat.}}=42.7$) gadījumā, tāpēc to visbiežāk lieto kā acilētāju 2° spirtu kinētiskajā sadalīšanā. Turklāt, pārejot uz telpiski lielākiem acilējošiem reaģentiem, acilēšanas ātrums samazinās un līdz ar to palielinās kinētiskās sadalīšanas selektivitāte. Piemēram, 1-(1-naftil)etanola (**6**) kinētiskajā sadalīšanā ar *Spivey* (-)-**20** katalizatoru KS selektivitāte uzlabojas vairāk nekā divas reizes, acetanhidrīdu aizvietojo ar izosviestskābes anhidrīdu (*S* mainās no 9 uz 21) (1.18. att.).[32]



1.18. att. 1-(1-Naftil)etanola (**6**) kinētiskā sadalīšana, lietojot *Spivey* katalizatoru (-)-**20** un dažādus simetriskos anhidrīdus

Līdzīgi katalizatora un acildonora izvēlei, arī substrātam ir liela ietekme uz KS. Ir zināms, ka spirtu nekatalītiskās acilēšanas ātrums praktiski vienmēr pieaug šādā secībā: 3° spirti < 2° spirti < 1° spirti. *Luisa* bāzes, piemēram, DMAP un tā atvasinājumu klātbūtnē, iepriekš minētā likumsakarība izpaužas vēl izteiktāk, pateicoties summārajam telpiskajam

efektam, ko rada pats spirts, acildonors un katalizators acilēšanas reakcijas pārejas stāvoklī. DMAP katalizētās acilēšanas reakcijā (skat. 1.19. att.) vismazāko ātrumu uzrādīja 3° benzilspirts **23**. Tā acilēšanas ātrums ir 870 reižu mazāks nekā 2° benzilspirta **3** gadījumā, un 12608 reižu mazāks nekā 1° benzilspirta (**21**) reakcijas ātrums. Salīdzinot 1° spirtus **21** un **22**, redzams, ka benzilspirta (**21**) acilēšana ir 3 reizes ātrāka nekā etanola (**22**) gadījumā, kas skaidrojams ar benzilspirta lielāku hidroksilgrupas skābumu. Spirtu hidroksilgrupas skābums ietekmē arī nekatalizētu (*background*) acilēšanu. Alifātiskajos spirtos šī nekatalizētā acilēšana notiek lēnāk nekā aromātiskajos spirtos. Piemēram, etanola (**22**) nekatalizētā acilēšana noris ~6 reizes lēnāk nekā benzilspirta (**21**) reakcija. Līdzīgi, cikloheksanola (**19**) nekatalītiskā acilēšana noris ~2 reizes lēnāk nekā 1-feniletanola gadījumā (**3**). [31]



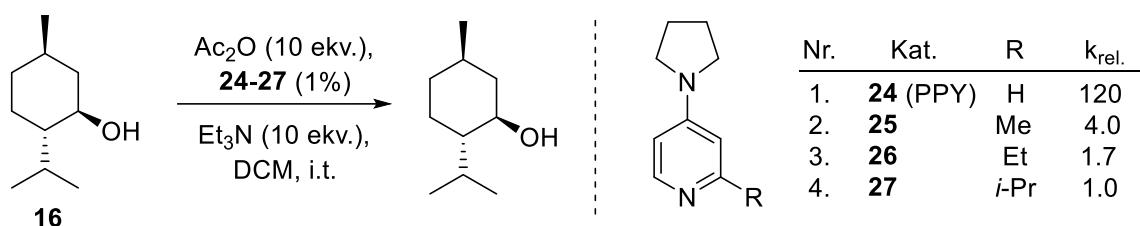
1.19. att. DMAP katalizēta dažādu spirtu acilēšana ar acetanhidrīdu

Luisa bāzes, t.sk., DMAP, katalizētā acilgrupas pārnese spirtos lielākoties noris pēc nukleofilās katalīzes mehānisma un ir stipri atkarīga no daudziem faktoriem. Svarīgākie no tiem ir optimāla acilējošā reaģenta piemeklēšana (tipiski lieto Ac_2O vai $(i\text{-PrCO})_2\text{O}$), efektīva un selektīva DMAP atvasināta katalizatora piemeklēšana, reakcijas apstākļu izpēte (šķīdinātājs – parasti efektīvāki ir nepolāri šķīdinātāji, palīgābāzes lietošana – paātrina acilgrupas pārnese reakciju), kā arī no paša substrāta struktūras (visbiežāk otrējie spirti). Enantiomēri tīru nukleofilo katalizatoru izmantošana acilēšanas reakcijās ļauj sadalīt racēmisku spirtu individuālos enantiomēros. Šādu parvērtību sauc par kinētisko sadalīšanu. Hirālu β -aminospirtu iegūšana vēl aizvien nav triviāla, un viens no perspektīvākajiem šīs savienojumu klases iegūšanas veidiem ir kinētiskā sadalīšana, lietojot hirālus DMAP atvasinātus katalizatorus.

1.3. β -Aminospirtu kinētiskā sadalīšana ar hirāliem DMAP katalizatoriem

1996. gadā *Vedejs* pirmais parādīja hirālu DMAP atvasinājumu pielietojumu stereoselektīvajā nukleofilajā katalīzē. [33] Patlaban kopumā eksistē vairāki desmiti dažādu hirālu DMAP katalizatoru, kuri ir veiksmīgi pielietoti kā nukleofilie katalizatori otrējo spirtu *O*-acilēšanā, amīnu *N*-acilēšanā, enolātu *C*-acilēšanā. Eksperimentāli noskaidrots, ka katalizatorā stereogēnais centrs ir “jāiebūvē” pēc iespējas tālāk no piridīna nukleofilā slāpekļa atoma. Tādā veidā iespējams samazināt stēriskos traucējumus, kas visbiežāk ir zemas DMAP

reaģētspējas pamatā.[34] *Sammakia* grupa uzskatāmi parādīja, ka metilgrupas ievadīšana PPY 2-pozīcijā (**25**) samazināja tā katalītisko aktivitāti 30 reizes (1.20. attēls), bet telpiski apjomīgāku aizvietotāju ievadīšana katalītisko aktivitāti samazināja vēl vairāk. 2-Etilaizvietota PPY **26** gadījumā katalītiskā aktivitāte samazinājusies 71 reizi, bet 2-izoprosilatvasināta PPY **27** - līdz pat 120 reizēm.[35] Augstas reaģētspējas nosacījums (aizvietotāju trūkums piridīna 2- un 6-pozīcijās) ir pretrunā ar prasībām asimetriskās indukcijas nodrošināšana. Lai panāktu pēc iespējas augstāku stereoindukciju, hirālajam centram jāatrodas pēc iespējas tuvāk katalītiski aktīvajam centram - piridīna slāpekļa atomam. Vairumā gadījumos stereoselektivitātes-reaģētspējas pretrunu risina, hirālo aizvietotāju ievadot piridīna 3-pozīcijā.



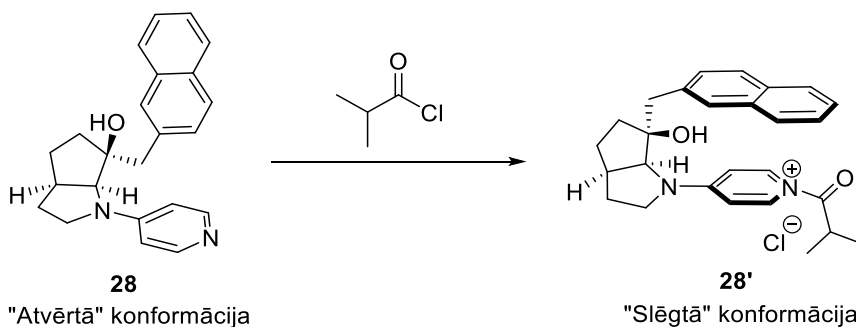
1.20. att. **Dažādu 2-aizvietoto 4-(pirolidīn-1-il)piridīnu 24-27 katalītiskā aktivitāte mentola (16) acilēšanā ar etiķskābes anhidrīdu**

Otrējie spirti ir visplašāk pētītie substrāti kinētiskajā sadalīšanā, un literatūrā atrodami daudzi piemēri, kur hirālu DMAP katalizatoru izmantošana ļāvusi sasniegt izcilu enantioselektiviti. Tomēr literatūrā ir salīdzinoši maz informācijas par šo katalizatoru pielietojumu tieši 1,2-aminospirtu kinētiskajā sadalīšanā. Šajā nodaļā tiks apskatīti vienīgie trīs 1,2-aminospirtu kinētiskās sadalīšanas precedenti, kur tiek lietoti hirāli DMAP katalizatori.

1.3.1. *Fuji* katalizators

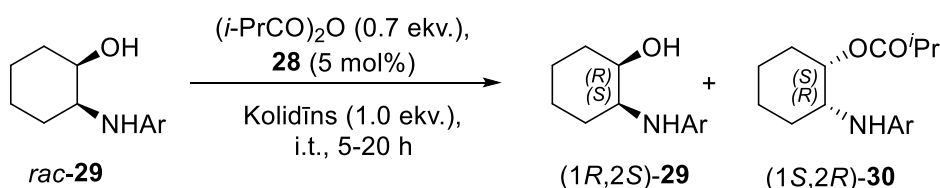
Fuji grupa izveidoja hirālu DMAP katalizatoru **28**, kurā stereocentru saturošs aizvietotājs piesaistīts *N,N*-dimetilaminogrupai piridīna C(4) pozīcijā. Šāds risinājums ļāva izvairīties no stereoselektivitātes-reaģētspējas pretrunas, kas ir bieži sastopama citos DMAP atvasinātos katalizatoros, piemēram, *Inanga* un *Connon* katalizatoros.[36,37]

Fuji (**28**) katalizētās acilēšanas reakcijas mehānisma izpēte ar KMR metodēm liecina, ka pamatstāvoklī katalizators atrodas "atvērtā" konformācijā (**28**). Savukārt, *N*-acilpiridīnija katjona veidošanās inducē katalizatora konformācijas izmaiņu, kuras pamatā ir aromātisko π - π sistēmu mijiedarbība starp elektroniem bagātu naftalīna ciklu un elektroniem relatīvi nabadzīgu *N*-acilpiridīnija daļu. Veidojas, t.s., "slēgtā" konformācija (**28'**), kura pilnībā nosedz *N*-acilpiridīnija karbonilgrupas vienu pusi, novirzot spirta nukleofīlo uzbrukumu no stēriski brīvās puses (skat. 1.21. attēlu).[11]



1.21. att. *Fuji* katalizators "atvērtajā" (**28**) un "slēgtajā" (**28'**) konformācijā

Sākotnēji katalizators **28** bija sekmīgi pielietots otrējo spirtu KS[38], bet vēlāk to pielietoja arī *N*-aizsargātu ciklisko 1,2-aminospirtu KS[39]. No 1.22. attēla un 1.1. tabulas datiem redzams, ka *N*-acetilgrupas nomaiņa uz *N*-benzoilgrupu vicinālajā aminospirtā (**29a**→**29b**, 1.1. tabula) KS selektivitāti izmainīja minimāli (no 8.7 uz 9.4). Taču, *N*-benziloksikarbonil-aizsargāta substrāta **29c** gadījumā KS (1.1. tabulas 3. rinda) selektivitāte samazinājās vairāk nekā divreiz. Tālākas KS apstākļu optimizācijas rezultātā autori noskaidroja, ka visaugstākā selektivitāte sasniedzama, substrāta *N*-pozīcijā ievada *para*-dimetilaminobenzoilgrupu (1.1. tabulas 4. rinda). Autori ar papildeksperimentu pierādīja, ka palīgbāzes (kolidīna) lietošana nav nepieciešama, jo tā neietekmē KS selektivitāti (1.1. tabulas 5. rinda).



1.22. att. *N*-aizsargātu *cis*-1,2-aminospirtu **29** kinētiskā sadalīšana ar katalizatoru **28**

1.1. tabula

N-aizsargāto aminospirtu **29** kinētiskā sadalīšana ar katalizatoru **28**

| Nr. p.k. | Substrāts | Ar | Šķīdinātājs | Konversija, % | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 29 , % <i>ee</i> | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 30 , % <i>ee</i> | <i>S</i> |
|----------|------------|--|-------------------|---------------|--|--|----------|
| 1. | 29a | Ac | DCM | 69 | 96 | 43 | 8.7 |
| 2. | 29b | Bz | DCM | 70 | 98 | 42 | 9.4 |
| 3. | 29c | Cbz | DCM | 68 | 76 | - | 4.5 |
| 4. | 29d | COC ₆ H ₄ - <i>p</i> -NMe ₂ | CHCl ₃ | 68 | >99 | 47 | >13 |
| 5.* | 29d | COC ₆ H ₄ - <i>p</i> -NMe ₂ | CHCl ₃ | 67 | >99 | 48 | >14 |

* Reakcija veikta bez kolidīna. KS reakciju apstākļi skatāmi 1.22. attēlā.

Balstoties uz optimizēto *N*-aizsarggrupu (savienojums **29d**), KS reakcijā veiksmīgi izmantota virkne *N*-aizsargātu ciklisku 1,2-aminospirtu **29d** un **31-34** (1.23. attēls).[39] Visu šo

substrātu KS rezultātā neizreaģējušais spirts tika atgūts ar $\geq 97\%$ enantiomēro pārkumu, un KS reakcijas selektivitāte pārsniedza 10. No šiem rezultātiem redzams, ka vicinālo aminospirtu hidroksil- un aminogrupas savstarpējais novietojums ir *syn* un cikla sprieguma palielināšanās būtiski neizmaina KS selektivitāti. Racēmisku *anti*-konfigurācijas 1,2-aminospirtu **29d**, **31-34** KS autori nebija veikuši.

Ar = COC₆H₄-*p*-NMe₂

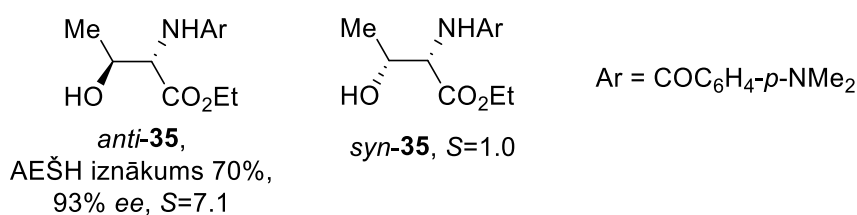
| | | | | | |
|---------------------|------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| | | | | | |
| | 29d | 31 | 32^a | 33^b | 34 |
| AEŠH iznākums, % | 32 | 31 | 32 | 36 | 31 |
| % <i>ee</i> | >99 | >99 | >99 | 99 | 97 |
| S | >14 | >12 | >13 | 17 | 10 |

1.23. att. Ar katalizatoru **28** kinētiski sadalīto aminospirtu klāsts

(KS apstākļi: aminospirta racemāts (0.17 M, 1.0 ekv.), **28** (5 mol%), (*i*-PrCO)₂O (0.7 ekv.), kolidīns (1.0 ekv.), CHCl₃, i.t. ^a Substrāta koncentrācija ir 0.03 M. ^b Kā šķīdinātājs tika izmantots DCM.)

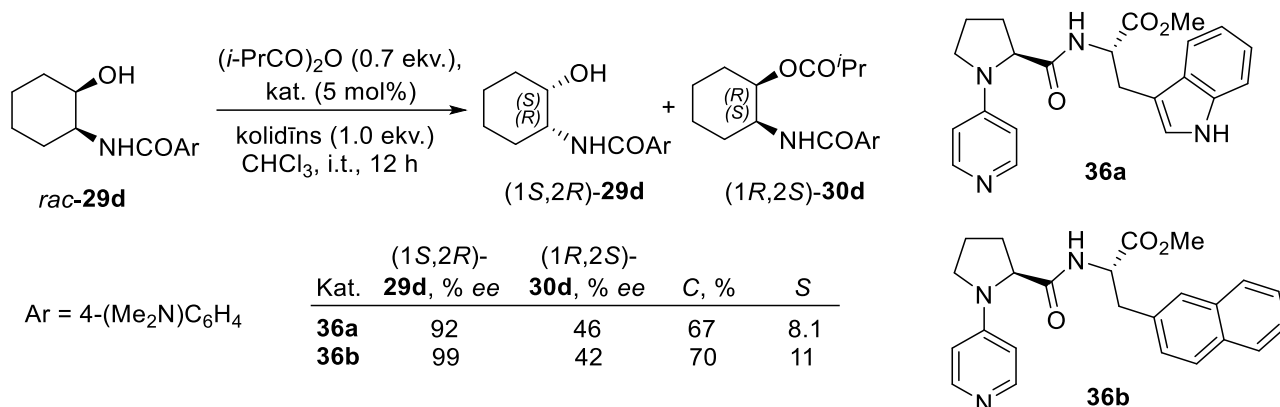
Aminospirta **29d** KS tika pārbaudīti arī dažādu karbonskābju simetriskie anhidrīdi. Visaugstākā selektivitāte un optimālākais reakcijas laiks tika sasniegts ar izosviestskābes anhidrīdu (*i*-PrCO)₂O (*S*=17). 2-Metoksibenzoskābes anhidrīda izmantošana nodrošināja nedaudz zemāku KS selektivitāti (*S*=14). Acetanhidrīda gadījumā novērota zemāka selektivitāte (*S*=12). Viszemākā KS selektivitāte tika panākta, izmantojot Boc₂O (*S*=6.2) un Bz₂O (*S*=6.5).

Racēmiska *anti*-aminospirta **35** kinētiskā sadalīšana 1.23. attēlā minētajos apstākļos neizreaģējušo spirtu ļāva atgūt ar 93% *ee* (70% izejvielas konversija; 1.24. attēls). Šī paša savienojuma racēmiska *syn*-aminospirta **35** KS gadījumā katalizators **28** izrādījās neefektīvs (*S*=1). Autori iegūtos rezultātus skaidro ar katalizatora un substrāta savstarpēji papildinošo ietekmi *syn*-aminospirta gadījumā (*matched*), un pretēju ietekmi uz jaunā stereocentra veidošanos *anti*-aminospirta gadījumā (*mismatched*).[39] Analogi hidroksil- un aminogrupas savstarpējais *syn/anti* novietojums varētu būtiski ietekmēt arī ciklisko aminospirtu **29d**, **31-34** kinētiskās sadalīšanas selektivitāti.



1.24. att. Vicinālā aminospirta **35** kinētiskā sadalīšana ar *Fuji* katalizatoru **28**

Fuji un *Kawabata* 2003. gadā veica racēmiskā *N*-aizsargātā 1,2-aminospirta **29d** kinētisko sadalīšanu ar *N*-(4-piridīn-4-il)-*L*-prolīna katalizatoriem **36a-b** (1.25. attēls).[36] Katalizatoru **36a-b** kinētiskās sadalīšanas spēja ir samērojama ar katalizatoru **28** (1.21. attēls). Kā redzams, arī šajā gadījumā pie līdzīgas konversijas ir sasniegts augsts neizreaģējušā substrāta enantiomērais pārkums ($\geq 92\%$ ee).



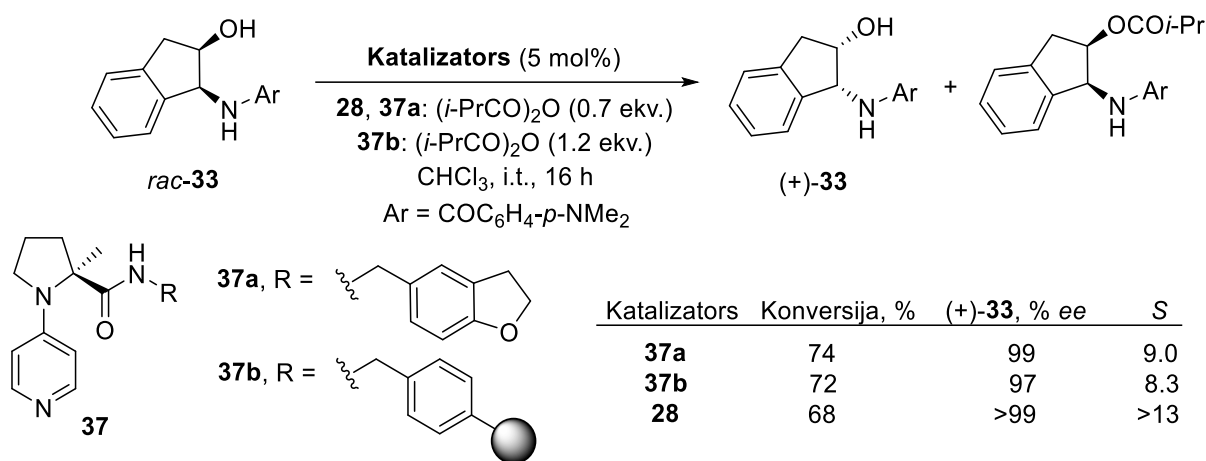
1.25. att. *cis*-2-Aminocikloheksanola **29d** kinētiskā sadalīšana ar katalizatoriem **36a-b**

Kopumā *Fuji* un līdzautori ir piedāvājuši vairākus 4-vietā ar hirālu grupu aizvietotus DMAP katalizatorus (**28**, **36a-b**), ar kuriem panākta sekmīga *N*-aizvietotu ciklisku vicinālo aminospirtu kinētiskā sadalīšana ar selektivitāti līdz pat $S=17$. Autori arī parādīja, ka katalizatori **28** un **36a-b** potenciāli ir pielietojami arī aciklisko vicinālo aminospirtu KS, lai gan apskatīto substrātu klāsts ir ierobežots.

1.3.2. *Campbell* katalizators

Balstoties uz *Fuji* grupas izstrādāto *N*-acilpiridīna un naftilgredzena π - π mijiedarbības radīto “slēgtās konformācijas” koncepciju, *Campbell* sintezēja DMAP atvasinājumu **37a**, kas tika sekmīgi pielietots *N*-aizsargātu 1,2-aminospirtu KS reakcijā. Katalizatoru **37a** priekšrocība ir to salīdzinoši vienkāršā divpakāpju sintēze. Turklāt, tie lietojami gan homogēnos reakcijas apstākļos (šķidrā fāzē; katalizators **37a**), gan arī heterogēnos apstākļos (polimērsaistīts katalizators **37b**). [37,40] Būtiski, ka cietfāzes katalizatora **37b** aktivitāte saglabājas neizmainīta pēc četrām lietošanas reizēm.[41]

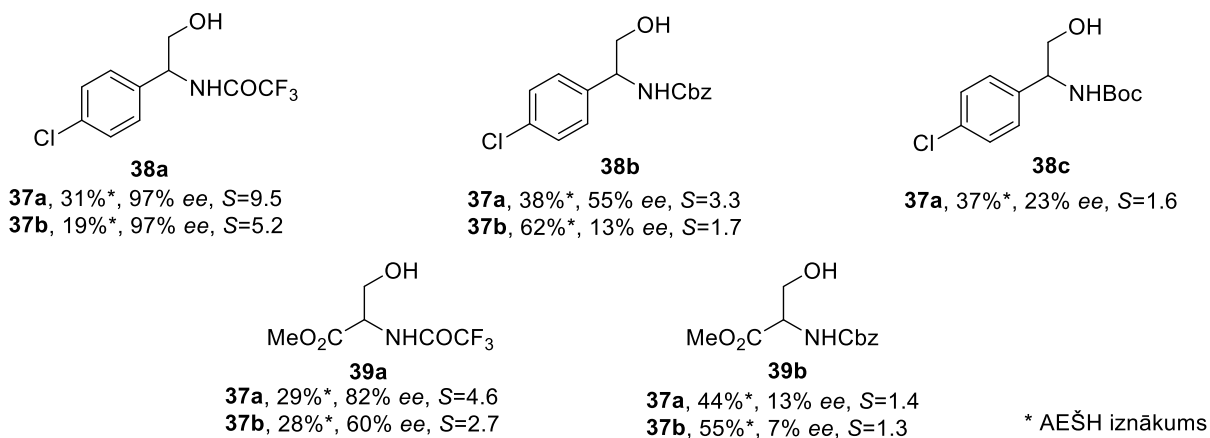
Salīdzinot aminospirta **33** KS ar *Fuji* (**28**, 1.21. att.) un *Campbell* (**37a**, 1.26. att.) katalizatoriem, redzams, ka ar *Campbell* katalizatoru **37a** ir sasniegta aptuveni 2 reizes zemāka selektivitāte. Nepārprotami labs rezultāts ir sasniegts ($>99\%$ ee un $S>13$), lietojot *Campbell* cietfāzes katalizatoru **37b**, kas ir saistīts uz *Merrifield* molekulāriem sietiem. Atšķirība aminospirta **33** KS selektivitātēs starp **37a** un **37b** ir nenozīmīga.



1.26. att. N-aizsargāta *cis*-1-amino-2-indanola **33 kinētiskā sadalīšana ar *Campbell* (**37a-b**) un *Fuji* (**28**) katalizatoriem**

Autori ir veikuši KS ne vien ar cikliskiem, bet arī ar acikliskiem 1,2-aminospirtiem. [40]

1.27. Attēlā ir parādīta aciklisku 1,2-aminospirtu **38** un **39** KS reakcija 1.26. attēlā norādītajos apstākļos. No 1.27. attēlā esošiem KS rezultātiem secināms, ka pieaugot aminogrupas *N-H* skābumam aminospirtos **38**, KS reakcijas selektivitāte ievērojami pieaug. Visaugstākā selektivitāte novērota *N*-trifluoracetamīdu **38a** gadījumā (*S*=9.5). Nomainot trifluoracetilgrupu pret benziloksikarbonilgrupu, selektivitāte samazinājās ~3 reizes (**38b**, *S*=3.3). Līdzīga sakarība novērota arī starp vicināliem spirtiem **39a** un **39b**. Aizvietojojot *N*-trifluoracetilgrupu (**39a**, *S*=4.6) pret *N*-benziloksikarbonilgrupu (**39ba**, *S*=1.4), selektivitāte samazinājās vairāk nekā 3 reizes.

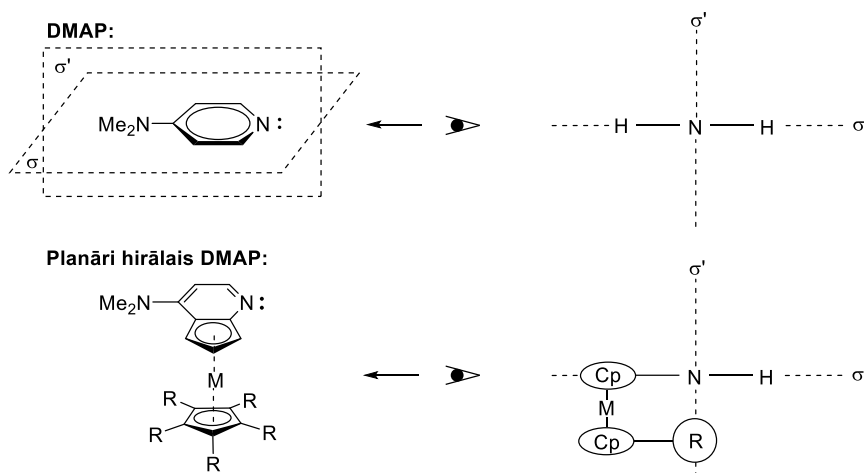


1.27. att. Aciklisko 1,2-aminospirtu **38a-c un **39a-b** kinētiskā sadalīšana, lietojot *Campbell* katalizatorus **37a-b****

Kopumā *Campbell* grupa ir izstrādājusi selektīvu DMAP katalizatoru, kurš ļauj veikt gan ciklisku, gan aciklisku 1,2-aminospirtu KS reakciju, sasniedzot līdz pat 99% ee un selektivitāti ≤ 9.5. *Campbell* katalizatora **37** būtiska priekšrocība ir iespēja lietot to heterogēnos apstākļos kā cietfāzes katalizatoru, kas adsorbēts uz polimēra virsmas. Šāds katalizators (**37b**) ir vienīgais literatūrā zināmais polimēri saistītais hirālais DMAP katalizators.

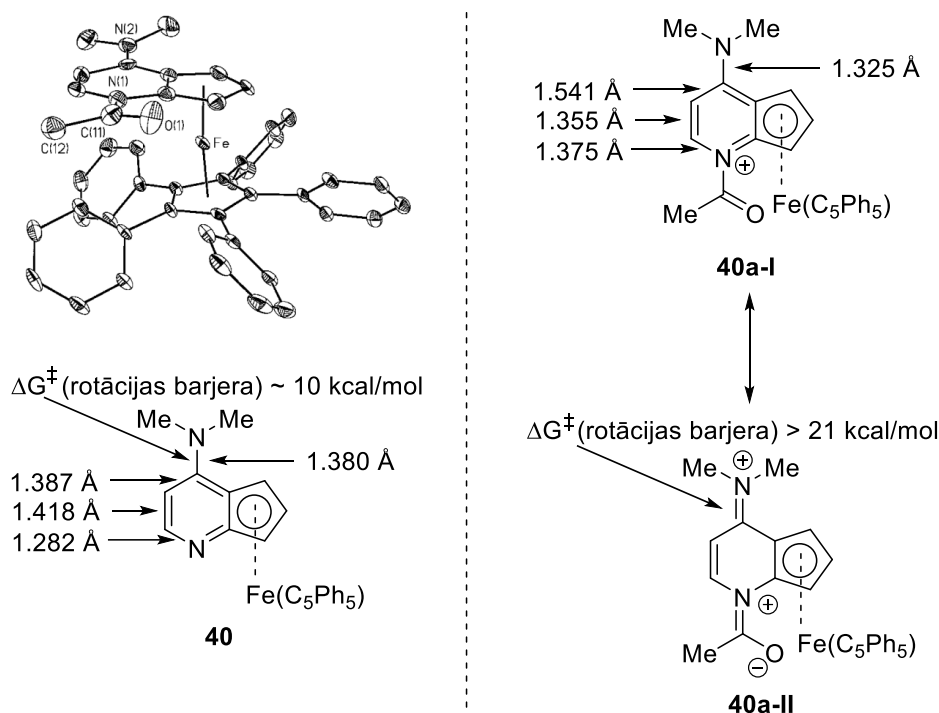
1.3.3. *Fu* katalizators

Fu grupa radīja planāri hirālu DMAP atvasinājumu. Hirālās apkārtnes radīšanai viņi nolēma izjaukt DMAP molekulas divas simetrijas plaknes, vienā no tām ievadot metalocēna fragmentu (1.28. attēls). Rezultātā, pateicoties telpiski apjomīgajam ferocēna aizvietotājam, piridīna gredzena viena puse DMAP-metalocēna hibrīdā ir pilnīgi nosepta.[42]



1.28. att. Planāri-hirālu DMAP atvasinājumu izstrādes koncepts

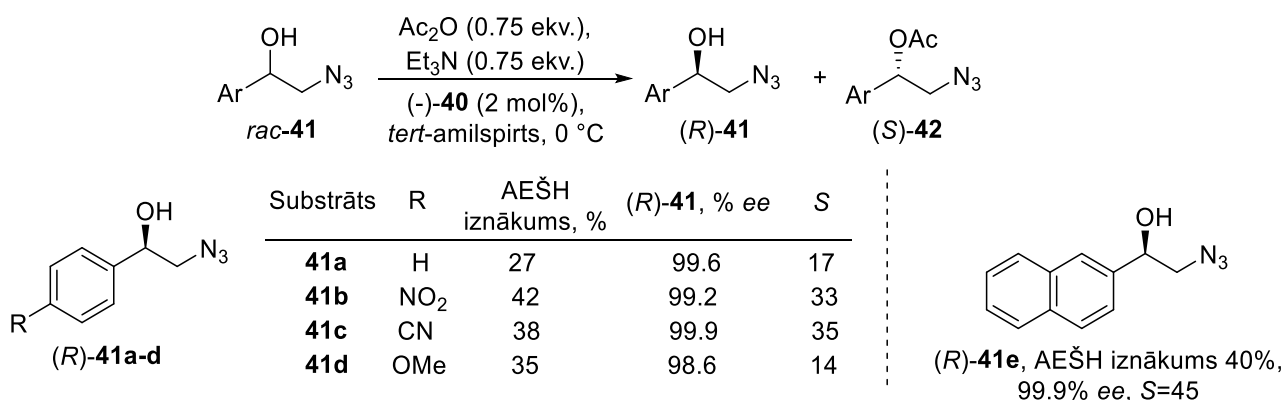
Planāri hirālais DMAP-ferocēna hibrīds ir uzskatāms par ķīmisko katalizatoru, jo metāla atoms katalītiskajā ciklā nepiedalās. Elektroniem izteikti bagāta ferocēna fragmenta iekļaušana DMAP struktūrā būtiski palielina piridīna gredzena slāpekļa nukleofilitāti un, vadoties no aprēķinātām acilēšanas entalpijām, kas veikti *Zipse* grupā, nodrošina labāku acilpiridīnija katjona stabilizāciju.[22] Ar piridīna ciklu kondensētais ciklopentadienil fragments ir pietiekami stēriski mazs, lai neietekmētu piridīna slāpekļa atoma katalītisko aktivitāti.[22,43] Ar rentgenstruktūranalīzi un C(4)-N saites rotācijas barjeras aprēķiniem pierādīts, ka acilpiridīnija katjona **40a-I** acilgrupa un dimetilaminogrupa atrodas piridīna gredzena vienā plaknē. Savukārt, paplašinātā konjugētā forma **40a-II** ir acilpiridīna katjona dominējošā rezonanses forma, un par to liecina C-NMe₂ saites garuma samazināšanās par 0.055 Å un šīs saites rotācijas barjeras pieaugums par 11 kcal/mol (1.29. attēls). Ciklopentadienil fragmentam novērota 8° nobīde no koplanārā stāvokļa attiecībā pret piridīna ciklu, kas visticamāk ir saistīta ar telpisku atgrūšanos starp heterociklu un ar ferocēnu saistītajām fenilgrupām.[44]



1.29. att. *Fu* katalizatora **40** un tā acilpiridīnija katjona **40a** struktūras analīze

Fu katalizatorā **40** dzelzs atoma aizvietošana pret telpiski lielāku metāla atomu sekmē kinētiskās sadalīšanas enantioselektivitātes kritumu. Piemēram, dzelzs atoma maiņa pret rutēnija atomu samazināja racēmiska 1-feniletanola (**3**) KS selektivitāti no 43 līdz 10, acilēšanu veicot ar acetanhidrīdu trietilamīna klātbūtnē.[43]

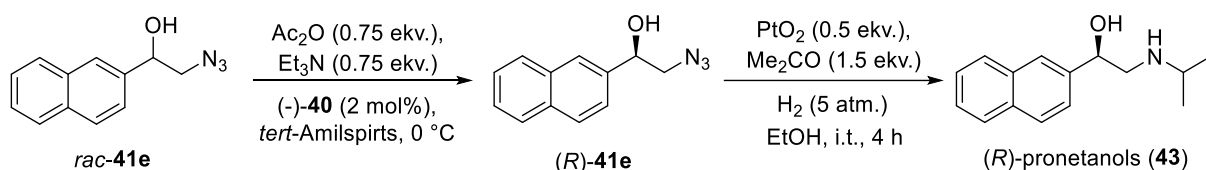
Dinér grupa 2013. gadā publicēja 1,2-azidospirtu **41** KS reakciju, kur augsto selektivitāti nodrošināja *Fu* izstrādātā ferocēnu saturoša DMAP katalizatora (-)-**40** izmantošana. Šādi 1,2-azidospirti ir izmantojami kā prekursori citu vērtīgāku savienojumu iegūšanai, t.sk., 1,2-aminospirtu sintēzei (1.30. attēls). [45] Salīdzinot KS selektivitāti dažādiem *para*-fenilaizvietotiem substrātiem **41a-d**, redzams, ka elektronakceptorās grupas (nitro- un cianogrupas) palielina KS selektivitāti (**41a-c**), bet elektrondonorās (metoksigrupa) – samazina (**41a** un **41d**). Ievērojams KS selektivitātes pieaugums bija sasniegts 2-naftilaizvietota substrāta gadījumā **41e** (1.30. att.).



1.30. att. 1,2-Azidospirtu **41** kinētiskā sadalīšana ar *Fu* katalizatoru (-)-**40**

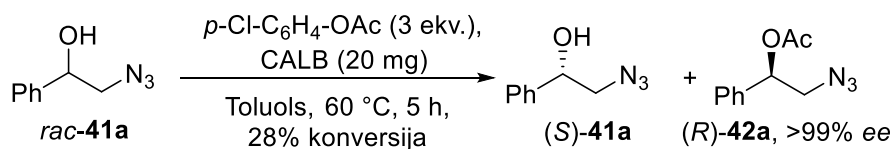
Autori eksperimentāli pierādījuši, ka trietilamīna lietošana ievērojami paātrina KS. Piemēram, ar trietilamīnu 52% konversija KS reakcijā tika sasniegta pēc 6 stundām, bet bez trietilamīna identiskos apstākļos šis laiks pieauga līdz 24 stundām. Abos gadījumos selektivitāte bija vienāda¹. Šāds novērojums saskan ar 1.2.2. nodaļā izklāstīto.

β -Azidospirti **41** strukturāli ir ļoti izdevīgi savienojumi, jo tos relatīvi vienkāršas sintēzes ceļā var viegli transformēt par atbilstošiem aminoatvasinājumiem. Šādi, piemēram, var iegūt (*R*)-pronetanolu (**43**, 1.31. attēls), kas ir aktīvs β -adrenoblokators. Vispirms jāveic racēmiskā 1,2-azidospirta **41e** KS reakcija, bet pēc tam iegūtā enantiotīrā prekursora (*R*)-**41e** azidogrupa reduktīvi alkilējama ar acetonu.



1.31. att. (*R*)-Pronetanola (**43**) sintēze

Salīdzinājumam jāpiemin azidospirta **41a** enzimatiskā KS ar *Candida antarctica* lipāzi B (CALB), ko ir veikusi *Bäckvall* grupa. No enzimatiski (1.32. attēls)[46] un ķīmiski (1.30. attēls) veiktās substrāta **41a** KS redzams, ka abos gadījumos tiek acilēti dažādi substrāta **41a** enantiomēri. Ķīmiski katalītiskajā KS acilēts tiek substrāta **41a** (*S*)-enantiomērs un enantiotīrā veidā iegūstams neizreaģējušā substrāta **41a** (*R*)-enantiomērs (27% ar >99% *ee*). Enzimātiskajā KS acilējas azidospirta **41a** (*R*)-enantiomērs un enantiotīrā veidā iegūstams ir esters (*R*)-**42a** (28%, >99% *ee*). Kā redzams, ar enzimatisko un ķīmiski katalītisko KS enantiotīrā veidā iegūstams ir viens un tas pats enantiomērs neizreaģējušā spirta vai estera veidā samērojamos daudzumos un ar praktiski vienādu enantiomēro pārkumu. Enzimātiskās KS trūkums šajā gadījumā ir papildus estera **42** deacilēšanas stadijas nepieciešamība, ja vien estera iegūšana nav mērķtiecīga. Vadoties no literatūrā pieejamās informācijas, *Fu* katalizatora būtiska priekšrocība pret enzīmiem ir tā, ka katalizatora pretējā enantiomēra izmantošana KS reakcijā ļauj iegūt enantiotīra azidospirta **41** pretējo (*S*)-enantiomēru. Enzimātiski tas nav realizējams.



1.32. att. Azidosubstrāta **41a** enzimatiskā kinētiskā sadalīšana

Kopumā *Fu* katalizators (-)-**40** ir veiksmīgi pielietots dažādu 1-aizvietotu-2-azidospirtu kinētiskajā sadalīšanā. Ar *Fu* katalizatoru (-)-**40** iegūstamā KS selektivitāte ($S = 14 \div 45$) ir krietni augstāka nekā citu DMAP katalizatoru gadījumā. Būtiski, ka *Fu* katalizatora (-)-**40**

¹ Kinētiskās sadalīšanas ar un bez bāzes apstākļi: azidospirts **41a** (0.25 M, 1.00 ekv.), katalizators (-)-**40** (2 mol%), Ac₂O (0.75 ekv.), *tert*-amilspirts, 0 °C. Reakcijā ar bāzi papildus tika pievienots Et₃N (0.75 ekv.).

selektivitāte ir samērojama ar enzimātiskās kinētiskās sadalīšanas efektivitāti. Savukārt, *Fu* katalizatora (-)-**40** priekšrocība pret enzīmiem ir iespēja KS reakcijā iegūt nepieciešamo enantiobagātināto produktu. Šim nolūkam jāizvēlas atbilstošais hirālā DMAP katalizatora enantiomērs.

**

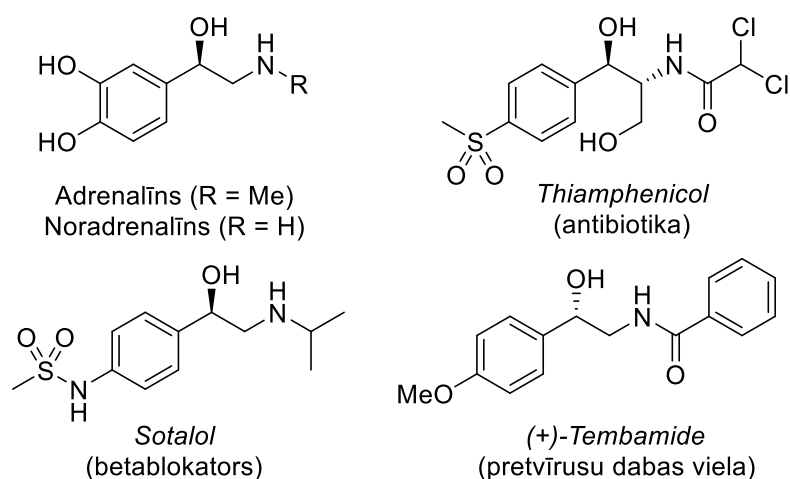
Luisa bāzes katalīze ir zināma jau vairāk nekā 100 gadus, taču vēl aizvien tiek atklāti jauni katalizatori, kas sniedz labāku kemo-, reģio- un stereoselektivitāti. Kopumā lielākā daļa DMAP katalizēto acilgrupas pārnese reakciju noris pēc nukleofilā mehānisma. DMAP katalizētā acilgrupas pārnese reakcija spirtos ir atkarīga no daudziem faktoriem – no acilēšanas reaģenta un paša substrāta stēriskās un elektroniskās dabas, kā arī no palīgkāzes lietošanas un šķīdinātāja. Visi šie faktori ir jāizvērtē, veicot spirtu kinētiskās sadalīšanas metodes izstrādi.

Izpētot literatūrā pieejamo informāciju par β -aminospirtu kinētisko sadalīšanu, ir izdarāmi vairāki secinājumi. Pirmkārt, β -aminospirtu KS ir salīdzinoši maz pētīta, literatūrā pārsvarā ir ziņas par otrējo alkilarilspirtu kinētisko sadalīšanu. Otrkārt, KS reakcijas katalizatoru vidū ir zināmi tikai daži DMAP atvasinājumi, proti, *Fuji*, *Campbell* un *Fu* katalizatori, kuri sekmīgi pielietoti vicinālo aminospirtu kinētiskajā sadalīšanā. Treškārt, ķīmiskā KS ir alternatīva metode enzimātiskajai KS, jo īpaši tad, kad enzimātiskās KS ceļā nevar panākt vajadzīgo enantioselektivitāti. Ceturtkārt, literatūrā nav precedentu, kuros būtu veiktas 1,2-aminospirtu *N*-nukleofilītātes un ar hirāliem DMAP katalizatoriem kinētiski sadalīto šo aminospirtu selektivitātāšu kopsakarību pētījumi.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Kinētiskā sadalīšana ir fundamentāla un efektīva asimetriskās sintēzes metode enantiobagātinātu vai enantiotīru savienojumu iegūšanai no racemātiem. Stereoselektīvā acilgrupas pārnese ir visvairāk lietotā reakcija otrējo spirtu, t.sk., β -aminospirtu kinētiskajā sadalīšanā (KS).[3] Šīs pieejas ietvaros literatūrā ir zināmi daudzi precedenti, kuros tika iegūti enantiobagātināti vai pat enantiotīrti spirti ar 50% iznākumu vai tuvu tam, kas ir maksimāli iespējama klasiskajā kinētiskajā sadalīšanā. Taču atsevišķos gadījumos ir parādīti arī vairāki precedenti, kuros šis maksimālais 50% iznākums tiek pārsniegts, papildus lietojot racemizācijas kokatalizatorus (dinamiskā kinētiskā sadalīšana).[47] Visos šajos gadījumos pārsvarā tiek lietoti enzīmi kā acilgrupas pārneses katalizatori. Literatūrā ir pieejams samērā limitēts β -aminospirtu KS precedentu skaits, kuros tiek lietoti neenzimātiski acilpārneses katalizatori. Populārākie no tiem ir hirāli *N,N*-dimetil-4-aminopiridīna (*Fu* [45], *Campbell* [40,41], *Fuji* [36,37,39]) un imidazola atvasinājumi (*Miller* [48,49]).

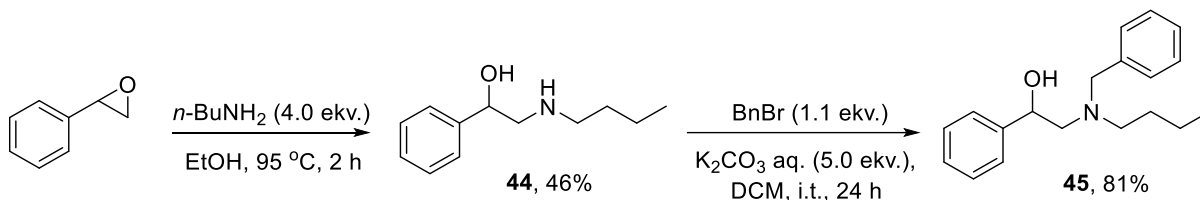
Optiski aktīvie β -aminospirti ir vērtīgi bioloģiski aktīvi savienojumi medicīnas ķīmijā. Eksistē daudzi medikamenti, kuru pamatā ir tieši 1,2-aminospirtu struktūra.[1] Daži no bioloģiski aktīvajiem β -aminospirtiem ir parādīti 2.1. attēlā, piemēram, adrenalīns un noradrenalīns (hormoni, neiromediatoru), tiamfenikols (antibiotika), sotalols (β -blokatore, sirds aritmijas ārstēšanas līdzeklis), tembamīds (pretvīrusu dabasviela). Ņemot vērā šo savienojumu klases mūsdienu aktualitāti un pieprasījumu pēc jauniem hirālo β -aminospirtu atvasinājumiem, šī darba ietvaros tika veikta dažādu *N*-aizvietotu 1,2-aminospirtu KS ar vairākiem hirāliem DMAP atvasinātiem katalizatoriem, kā arī tika sistemātiski pētīta šo KS katalizatoru un substrātu kopsakarības (*N*-bazicitātes un *N*-H saites aciditātes ietekme).



2.1. att. Daži bioloģiski aktīvo β -aminospirtu pārstāvji

2.1. *N*-Aizvietotu *N*-butilamino-1-feniletan-1-olu kinētiskā sadalīšana

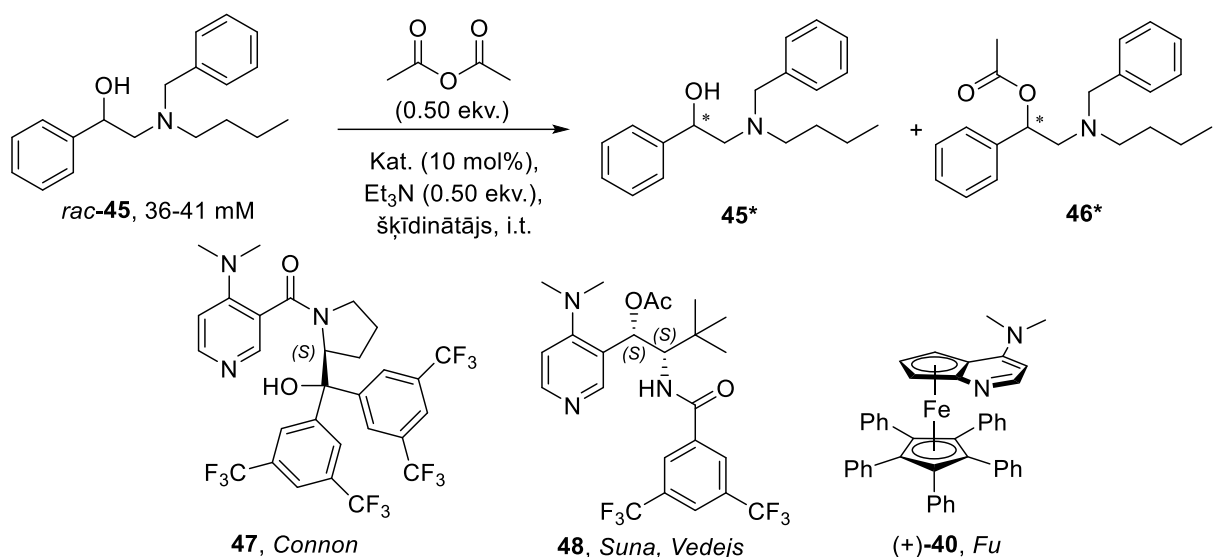
Kā pirmais β -aminospirts tika izraudzīts 2-(*N*-benzil, *N*-butilamino)-1-feniletan-1-ols (**45**). Mērķa savienojums tika iegūts divpakāpju sintēzē no komerciāli pieejamā 2-feniloksirāna (2.2. attēls). Sintēzes pirmajā stadijā 2-feniloksirāna cikls tika uzšķelts ar *n*-butānamīnu. Reakcijas otrajā stadijā 2-(*N*-butilamino)-1-feniletanols (**1**) tika benzilēts ar benzilbromīdu.



2.2. att. Aminospirta **45** sintēze no 2-feniloksirāna

Gan aminospirta **45**, gan arī turpmāko šajā nodaļā iekļauto aminospirtu kinētiskās sadalīšanas eksperimentos neizreagējušā spirta un izveidojušos estera enantiomērās attiecības (enantiomērie pārkumi) tika noteiktas ar AEŠH, lietojot hirāla sorbenta kolonnu. Savukārt, reakcijas konversijas tika arēķinātas saskaņā ar literatūras apskata daļā esošo 1.4. vienādojumu vai arī atsevišķos gadījumos noteiktas eksperimentāli ar ^1H -KMR. Tāpēc ikreiz katram racēmiskam aminospirtam un tam atbilstošam racēmiskam esterim bija nepieciešams atrast hirālo AEŠH sadalījumu. Šim nolūkam racēmiskie esteri tika iegūti, veicot racēmisko spirtu acilēšanu ar atbilstošu anhidrīdu dihlormetāna šķīdumā, kā acilgrupas pārnese katalizatoru lietojot DMAP. Visu aminospirtu un to atbilstošo esteru hirālie AEŠH sadalījumi ir norādīti eksperimentālajā daļā.

Pēc tam, kad tika atrasts racēmiskā aminospirta **45** un tam atbilstošā racēmiskā acetestera **46** hirālais AEŠH sadalījums, substrāts **45** tika kinētiski sadalīts ar trim dažādiem hirāliem DMAP katalizatoriem (+)-**40** un **47-48** trijos dažādos šķīdinātājos (dihlormetānā, metil-*tert*-butilēterī un *tert*-amilspirtā) (2.3. att. un 2.1. tabula). Katalizatoru skrīninga ietvaros augstākais enantiomērais pārkums un konversija sasniegta ar *Fu* katalizatoru (+)-**40**, proti, 46% *ee* neizreagējušam spirtam **45*** un 80% *ee* esterim **46*** pie 37% konversijas (2.1. tabulas 9. rinda). Ar atlikušajiem katalizatoriem **47-48** tika sasniegtas krietni zemākas KS enantioselektivitātes, proti, ar *Connon* katalizatoru **47** panākta $S \leq 5$ (2.1. tabulas 1.-3. rinda), bet ar *Suna*, *Vedejs* katalizatoru **48** – $S \leq 4$ (2.1. tabulas 4.-6. rinda), salīdzinot ar *Fu* katalizatora (+)-**40** KS selektivitāti ($S=14$).



2.3. att. Aminospirta **45** KS, lietojot katalizatorus **(+)-40** un **47-48**, da\u017e\u0101dos \u0161\u0137\u012bdin\u0101t\u0101jos

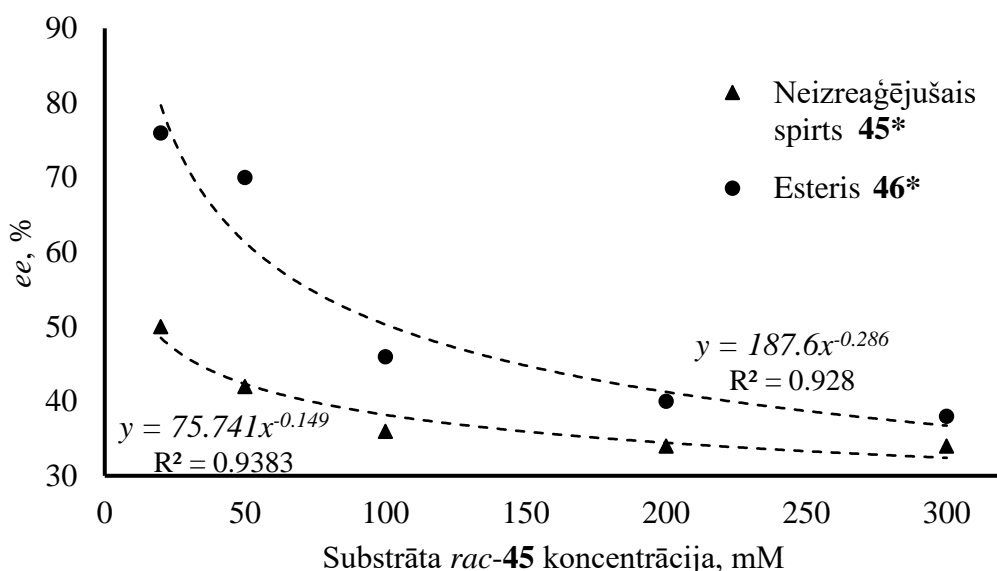
2.1. tabula

Rac\u0113miska aminospirta **45 KS katalizatoru un \u0161\u0137\u012bdin\u0101t\u0101ju skr\u012bnings**

(reakcijas apst\u0101k\u0137i skat\u0101mi 2.3. att\u0113l\u0101)

| Nr. p.k. | Katalizators | \u0161\u0137\u012bdin\u0101t\u0101js | Konversija, % | Spirts 45* , % ee | Esteris 46* , % ee | S | Laiks, h |
|----------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------|---------------------------|----|----------|
| 1. | 47, <i>Connon</i> | DCM | 42 | 36 | 50 | 4 | 22 |
| 2. | | MTBE | 46 | 46 | 54 | 5 | 18 |
| 3. | | TAA | 24 | 18 | 56 | 4 | 2 |
| 4. | 48, <i>Suna, Vedejs</i> | DCM | 33 | 8 | 16 | 2 | 91 |
| 5. | | MTBE | 44 | 40 | 50 | 4 | 91 |
| 6. | | TAA | 23 | 14 | 46 | 2 | 91 |
| 7. | (+)-40, Fu | DCM | 38 | 6 | 10 | 1 | 312 |
| 8. | | MTBE | 48 | 62 | 68 | 10 | 144 |
| 9. | | TAA | 37 | 46 | 80 | 14 | 192 |

T\u0101l\u0101k katalizatoru un \u0161\u0137\u012bdin\u0101t\u0101ju skr\u012bnings\u0101 augst\u0101ko enantioselektivit\u0101ti noteico\u0161ajos apst\u0101k\u0137os (*Fu* katalizators **(+)-40** *tert*-amilspirt\u0101) tika veikta KS, palielinot rac\u0113misk\u0101 aminospirta **45** koncentr\u0101ciju (2.4. att\u0113ls). Diem\u017e\u0113el, koncentr\u0101cijas palielin\u0101\u0161anas rezult\u0101t\u0101 tika nov\u0113rots neizrea\u012e\u0113jo\u0161\u0101 substr\u0101ta **45*** un estera **46*** strauj\u0161 enantiom\u0113r\u0101 p\u0101r\u0101kuma kritums l\u012bdz\u0101s ar rac\u0113misk\u0101 aminospirta **45** koncentr\u0101cijas palielin\u0101\u0161anos. Aminospirta *rac-45* koncentr\u0101cijas palielin\u0101\u0161ana no 35 l\u012bdz 300 mM nodro\u0161in\u0101ja 16% ee neire\u0101\u012e\u0113ju\u0161\u0101 spirta **45*** un 38% ee estera **46*** samazin\u0101\u0161anos. Respekt\u012bvi, aminospirta **45** optim\u0101l\u0101 koncentr\u0101cija ir 35 mM.



2.4. att. Aminospirta 45 koncentrācijas ietekme uz tā KS ar *Fu* katalizatoru (+)-40 un acetanhidrīdu *tert*-amilspirtā 41-45% ¹H-KMR konversiju robežās (reakcijas apstākļi: 45 (1.0 ekv.), (+)-40 (10 mol%), Et₃N (0.5 ekv.), Ac₂O (0.5 ekv.), TAA, i.t.)

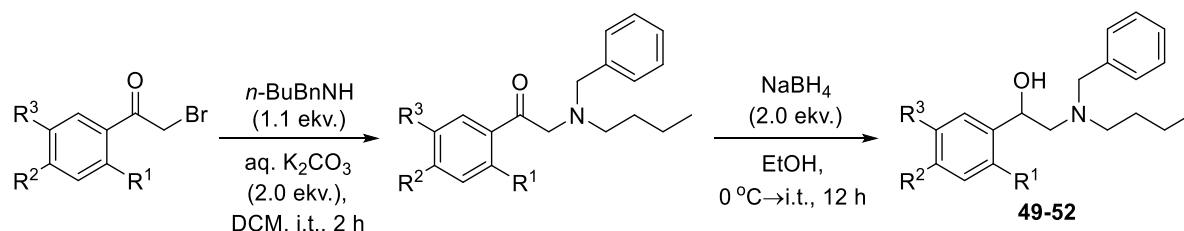
KS enantioselektivitātes uzlabošanai tālāk tika nolemts samazināt reakcijas temperatūru no istabas līdz 0 °C, veicot KS reakciju pie iepriekš piemeklētās optimālās 35 mM aminospirta 45 koncentrācijas. Šādas darbības rezultātā tik novērots KS enantioselektivitātes būtisks pieaugums no *S*=14 līdz *S*=57, pie 46% konversijas tika sasniegti 78% *ee* neizreaģējušajam spirtam 45* un 92% *ee* esterim 46* (2.1. tabulas 9. rinda un 2.2. tabulas 1. rinda). Enantioselektivitātes uzlabošanas turpinājumā tika nolemts mainīt acilējošo reaģentu no acetanhidrīda uz izosviestskābes anhidrību. Taču anhidrīda maiņas rezultātā acilēšana kļuva pārmērīgi lēna, 4 dienu laikā tika sasniegta <5% konversija. Šāda reakcijas pasivēšanās skaidrojama ar papildus radītajiem katalizatora-aminospirta telpiskiem traucējumiem.

2.2. tabula

Aminospirta 45 KS apstākļu optimizācija, lietojot *Fu* katalizatoru (+)-40

| Nr. p.k. | Novirzes no 2.3. attēlā norādītajiem reakcijas apstākļiem | Konversija, % | Spirts 45*, % <i>ee</i> | Esteris, % <i>ee</i> | <i>S</i> | Laiks, dienas |
|----------|---|---------------|-------------------------|----------------------|----------|---------------|
| 1. | 0 °C | 46 | 78 | 92 (46*) | 57 | 4 |
| 2. | 0.50 ekv. (<i>i</i> -PrCO) ₂ O | <5 | - | - | - | 4 |

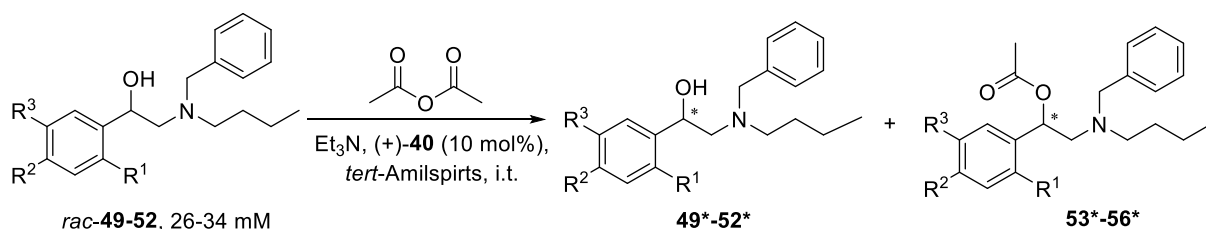
Pēc KS optimālo apstākļu piemeklēšanas bija nolemts sintezēt substrāta 45 atvasinājumus, kas fenilgrupas gredzenā satur dažādus elektroniski atšķirīgus aizvietotājus. Mērķa savienojumi 49-52 sintezēti divās stadijās no atbilstošiem komerciāli pieejamiem 2-bromacetofenoniem. Reakcijas pirmajā stadijā tika veikta nukleofilā aizvietošana pa ketona α-pozīciju. Reakcijas otrajā stadijā iegūto 2-aminobenzofenonu reducēja ar NaBH₄ (2.5. att.).



| Aminospirts | R ¹ | R ² | R ³ | Iznākums, % (2 stadijas) | Atbilstošais ar Ac ₂ O un DMAP acilētais spirts |
|-------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|---|
| 49 | H | OBn | H | 71 | 53 |
| 50 | H | F | H | 85 | 54 |
| 51 | H | H | OBn | 64 | 55 |
| 52 | Me | Me | H | 82 | 56 |

2.5. att. Aminospirtu **49-52** sintēze no komerciāli pieejamiem 2-bromacetofenoniem

Iepriekš sintezētos aminospirtus **49-52** kinētiski sadalīja ar *Fu* katalizatoru (+)-**40** (2.6. att. un 2.3. tabula) un acetanhidrīdu kā acilējošo reaģentu *tert*-amilspirta šķīdumā. *para*-Benzoksiaizvietota spirta **49** kinētiskajā sadalīšanā pie 47% konversijas ir panākts 72% *ee* neizreāģējušajam spirtam **49*** un 82% *ee* esterim **53*** (2.3. tabulas 2. rinda). Atkarībā no acilējošā reaģenta ekvivalences šim pašam substrātam **49** varēja panākt neizreāģējušā vai acilētā spirta augstāku enantiomēro pārkumu. Proti, lietojot 0.3 ekvivalentus Ac₂O, varēja iegūt esteri **53*** ar 86% *ee* (2.3. tabulas 1. rinda), bet, lietojot 0.7 ekvivalentus Ac₂O, ieguva neizreāģējušo spirtu **49*** ar 96% *ee* (2.3. tabulas 3. rinda). *para*-Fluoraizvietota aminospirta **50** KS sniedza 56% *ee* neizreāģējušajam spirtam **50*** un 74% *ee* esterim **54*** pie 43% konversijas (2.3. tabulas 4. rinda). Salīdzinot aminospirtu **49** (*S*=22) un **50** (*S*=12) KS selektivitātes pret aminospirta **45** KS selektivitāti (*S*=14), redzams, ka elektronakceptorā fluorgrupa sekmēja selektivitātes kritumu neizreāģējušajam spirtam, bet elektronakceptorā benzoksigrupa – selektivitātes pieaugumu. *meta*-Benzoksiasvasināta aminospirta **51** KS gadījumā, lietojot 0.5 ekvivalentus acetanhidrīda, ir novērots KS selektivitātes kritums *S*=14→10 (2.3. tabulas 5. rinda), salīdzinot ar aminospirta **45** KS. Kā arī, salīdzinot aminospirtu **49** un **51** KS rezultātus (2.3. tabulas 2. un 5. rinda), redzams, ka benzilgrupas novirzīšana tuvāk aminospirta hidroksilgrupai (fenilgredzenā no *orto*- uz *meta*-pozīciju) sekmēja enantioselektivitātes kritumu gan neizreāģējušajam spirtam (-14% *ee*), gan esterim (-10% *ee*). Substrāta **51** KS ar 0.7 ekvivalentiem acetanhidrīda pie 63% konversijas ļāva iegūt neizreāģējušo spirtu **51*** ar 90% *ee* un esteri **55*** ar 52% *ee* (2.3. tabulas 6. rinda). Metilgrupu ievadīšana fenilgredzena *orto*- un *para*-pozīcijās (aminospirts **52**) ar mērķi panākt selektivitātes uzlabošanu, radot papildus katalizatora-substrāta stēriskos traucējumus, nenodrošināja ievērojamu selektivitātes uzlabošanu (2.3. tabulas 7. rinda).



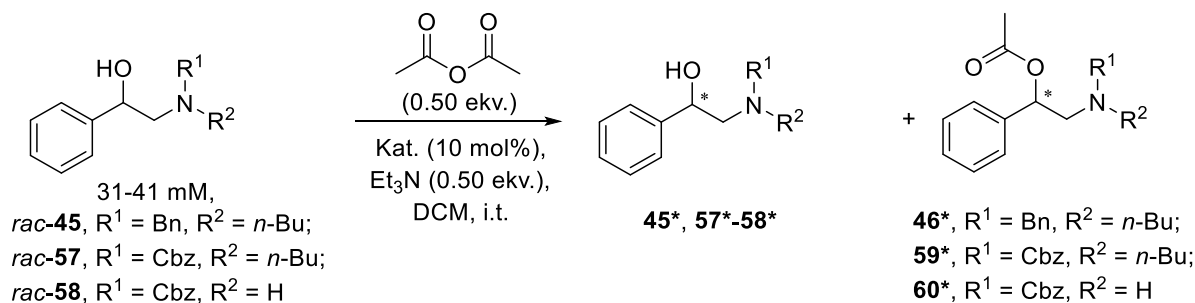
2.6. att. β -Aminospirtu 49-52 KS ar *Fu* katalizatoru (+)-40 un acetanhidrīdu *tert*-amilspirtā

2.3. tabula

**β -Aminospirtu 49-52 KS ar *Fu* katalizatoru (+)-40 un acetanhidrīdu *tert*-amilspirtā
(reakcijas apstākļi skatāmi 2.6. attēlā)**

| Nr. p.k. | Racēmisks aminospirts | Ac ₂ O un Et ₃ N ekv. | Konversija, % | Spirts 49*-52*, % ee | Esteris 53*-56*, % ee | S | Laiks, dienas |
|----------|-----------------------|---|---------------|----------------------|-----------------------|----|---------------|
| 1. | 49 | 0.30 | 31 | 38 | 86 | 19 | 2 |
| 2. | | 0.50 | 47 | 72 | 82 | 22 | 2 |
| 3. | | 0.70 | 61 | 96 | 62 | 16 | 2 |
| 4. | 50 | 0.50 | 43 | 56 | 74 | 12 | 9 |
| 5. | 51 | 0.50 | 48 | 62 | 68 | 10 | 6 |
| 6. | | 0.70 | 63 | 90 | 52 | 9 | 6 |
| 7. | 52 | 0.50 | 34 | 32 | 62 | 6 | 8 |

No iepriekš pieminētā redzams, ka aminospirta **45** un tā dažādo fenilaizvietotu analogu **49-52** kinētiskajā sadalīšanā ar *Fu* katalizatoru (+)-40 *tert*-amilspirta šķīdumā ir sasniegti līdz pat 96% ee. Taču šie savienojumi strukturāli ir svarīgi tikai atsevišķos gadījumos, tāpēc ir nepieciešams piedāvāt citus strukturāli vispārīgākus aminospirtus **57** un **58**. Aminospirtu **57** un **58** KS veikta ar diviem katalizatoriem – *Fu* ((+)-40) un *Connon* (47). Abos gadījumos KS veikta tikai dihlormetāna šķīdumā aminospirta **58** nepietiekamas šķīdības *tert*-amilspirtā dēļ (2.7. attēls).



2.7. att. Aminospirtu 57 un 58 KS ar *Fu* ((+)-40) un *Connon* (47) katalizatoriem

Ar *Fu* katalizatoru (+)-40 veiktā aminospirtu **57-58** KS (skat. 2.4. tabulu), salīdzinot ar aminospirta **45** rezultātiem, izrādījās selektīvāka. Benzilgrupas (**45**) aizvietošana pret

benzoksikarbonilgrupu (**57**) sekmēja 14% *ee* pieaugumu neizreaģējušajam spirtam (**45***→**57***) un 16% *ee* pieaugumu esterim (**46***→**59***) (2.4. tabulas 1. un 3. rinda). Savukārt, tālāka aminospirta **57** vispārināšana līdz aminospirtam **58** nodrošināja vēl lielāku KS selektivitātes dinamiku, proti, +30% *ee* neizreaģējušajam spirtam (**45***→**58***) un +32% *ee* esterim (**46***→**60***) (2.4. tabulas 5. rinda). Interesanti, ka *Connon* katalizatora **47** gadījumā tika novērota līdzīga likumsakarība tikai neizreaģējušajam spirtam: 36% *ee* (**45***) → 42% *ee* (**57***) → 44% *ee* (**58***), kamēr esterim novēroja enantiomērā pārkuma kritumu: 50% *ee* (**46***) → 48% *ee* (**59***) → 44% *ee* (**60***) (2.4. tabulas 2., 4. un 6. rinda).

2.4. tabula

Aminospirtu 45, 57 un 58 KS ar *Fu* ((+)-40**) un *Connon* (**47**) katalizatoriem dihlormetāna šķīdumā (reakcijas apstākļi skatāmi 2.7. attēlā)**

| Nr. p.k. | Racēmiska izejviela | Katalizators | Konversija, % | Spirts, % <i>ee</i> | Esteris, % <i>ee</i> | <i>S</i> | Laiks, h |
|----------|--|----------------------------|---------------|---------------------|----------------------|----------|----------|
| 1. | 45 , | (+)- 40 , <i>Fu</i> | 44 | 8 | 10 | 1 | 46 |
| 2. | R ¹ =Bn, R ² = <i>n</i> -Bu | 47 , <i>Connon</i> | 42 | 36 | 50 | 4 | 22 |
| 3. | 57 , | (+)- 40 , <i>Fu</i> | 46 | 22 | 26 | 2 | 18 |
| 4. | R ¹ =Cbz, R ² = <i>n</i> -Bu | 47 , <i>Connon</i> | 47 | 42 | 48 | 4 | 18 |
| 5. | 58 , | (+)- 40 , <i>Fu</i> | 48 | 38 | 42 | 4 | 44 |
| 6. | R ¹ =Cbz, R ² =H | 47 , <i>Connon</i> | 50 | 44 | 44 | 4 | 6 |

No 2.4. tabulas redzams, ka aminospirta **58** KS selektivitāte ir visaugstākā, lietojot *Connon* katalizatoru **47**, līdz ar to tālāk tika nolemts optimizēt KS apstākļus tieši šim katalizatoram. Acetanhidrīda ekvivalences palielināšana no 0.5 līdz 0.7 ekvivalentiem ļāva uzlabot neizreaģējušā spirta **58*** enantiomēro pārkumu līdz 70% *ee* ar 31% iznākumu. Savukārt, lietojot 0.3 ekvivalentus acetanhidrīda, tika uzlabots estera enantiomērais pārkums no 44% *ee* līdz pat 60% *ee* ar 32% iznākumu. Temperatūras pazemināšana līdz 0 °C pēdējo rezultātu uzlaboja minimāli – tika novērots 2% *ee* papildus pieaugums esterim **60***, bet neizreaģējušajam spirtam **58*** uzlabojumu nenovēroja vispār.

2.5. tabula

Aminospirta 58 KS apstākļu optimizācija, lietojot *Connon* katalizatoru 47 (KS reakcijas ilgā ≤6 h)

| Nr. p.k. | Novirzes no 2.7. attēlā norādītajiem reakcijas apstākļiem | Konversija, % | Spirts 58* , % <i>ee</i> | Esteris 60* , % <i>ee</i> | <i>S</i> |
|----------|---|---------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
| 1. | 0.70 ekv. Ac ₂ O un Et ₃ N | 69 | 70 | 32 | 4 |
| 2. | 0.30 ekv. Ac ₂ O un Et ₃ N | 32 | 28 | 60 | 5 |
| 3. | 0.30 ekv. Ac ₂ O un Et ₃ N, 0 °C | 31 | 28 | 62 | 6 |

Kopumā šajā apakšnodaļā tika demonstrēta dažādu fenilaizvietotu *N*-butilamino-1-feniletan-1-olu kinētiskā sadalīšana, kuras ietvaros, lietojot *Fu* katalizatoru (+)-**40** un veicot KS apstākļu optimizāciju, ir panākta enantiobagātinātu spirtu vai tiem atbilstošo esteru iegūšana ar $\leq 96\%$ *ee*. 2-(*N*-benzil, *N*-butilamino)-1-feniletan-1-ola (**45**) struktūras vispārināšana līdz *N*-benzoksikarbonil-1-feniletan-1-ola (**58**) struktūrai, lietojot *Fu* ((+)-**40**) un *Connon* (**47**) katalizatorus, nenodrošināja KS enantioselektivitātes saglabāšanos. Ar *Connon* katalizatoru **47** bija iespējams iegūt enantiobagātinātāku neizreaģējušo spirtu **58*** ar 70% *ee* un 31% iznākumu.

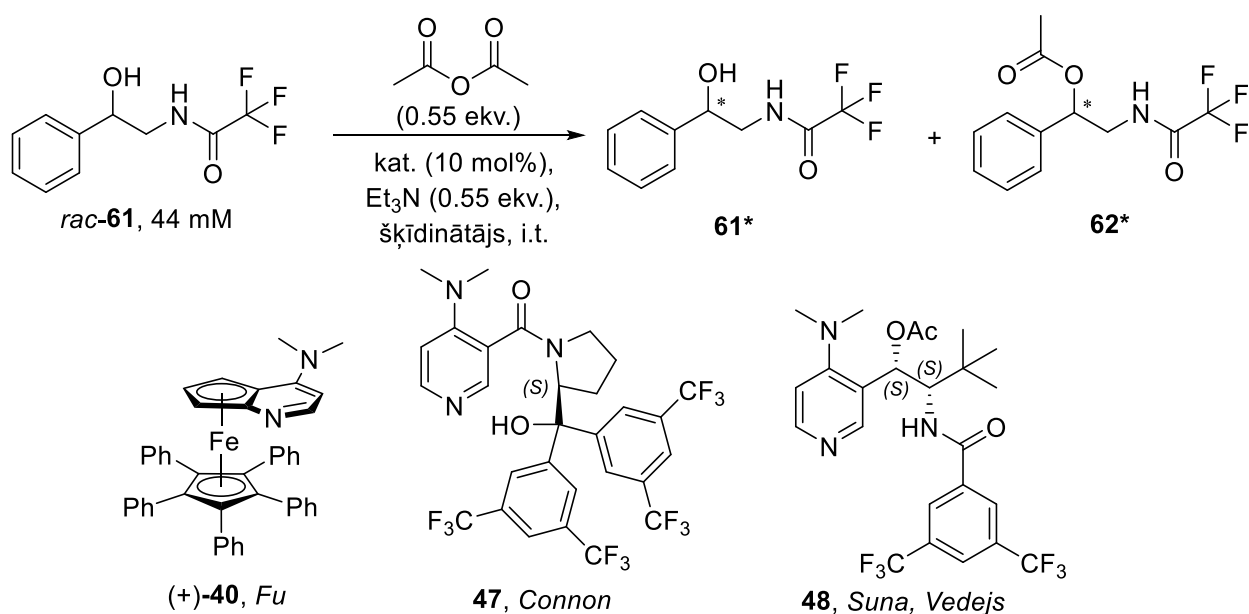
2.2. 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-hidroksi-2-feniletil)acetamīda kinētiskā sadalīšana

Kā otrs atsevišķs kinētiskās sadalīšanas modeļsubstrāts tika izraudzīts 2,2,2-trifluor-*N*-(2-hidroksi-2-feniletil)acetamīds (**61**). Šāda substrāta izvēles pamatā ir salīdzinoši vienkāršā sintētiskā piekļūšana šī savienojuma aminogrupai. Kinētiskās sadalīšanas ceļā iegūto enantiobagātināto (enantiotīro) aminospiirtu **61** ir iespējams viegli transformēt par vēlamo šī aminospiirta atvasinājumu, ko var izmantot tālāk kā vērtīgu būvbloku organiskajā sintēzē. Aminospiirtu **61** sintezēja, veicot 2-feniloksirāna cikla uzšķelšanu ar 2,2,2-trifluoracetamīdu pēc eksperimentālajā daļā aprakstītās metodes.

Aminospiirta **61** kinētiskā sadalīšana vispirms tika veikta ar acetanhidrīdu dažādos šķīdinātājos ar trim hirāliem DMAP katalizatoriem (*Connon* (**47**), *Suna*, *Vedejs* (**48**) un *Fu* ((+)-**40**)) (skat. 2.8. attēlu un 2.6. tabulu). Skrīninga ietvaros KS visaugstākā enantioselektivitāte novērota ar *Connon* katalizatoru **47** dihlorometāna šķīdumā (2.6. tabulas 1. rinda), iegūstot neizreaģējušo spirtu **61*** ar 80% *ee* un 43% iznākumu. Savukārt, visaugstākā enantiobagātināšanās esterim **62*** tika sasniegta ar *Fu* katalizatoru (+)-**40** *tert*-amilspirtā (2.6. tabulas 11. rinda), proti, 70% *ee* ar 52% iznākumu.

Aminospiirta **61** kinētiskās sadalīšanas selektivitātes un šķīdinātāju polaritāšu ($E_T^N = 0.309$ dihlorometānam, $E_T^N = 0.124$ metil-*tert*-butilēterim, $E_T^N = 0.318$ *tert*-amilspirtam un $E_T^N = 0.099$ toluolam) [25] salīdzināšanā *Connon* katalizatora **47** gadījumā konstatēts, ka šķīdinātāja polaritātes pieaugums sekmē gan neizreaģējušā spirta **61***, gan acilētā spirta **62*** augstāku enantiobagātīšanās (2.6. tabulas 1., 2. un 4. rinda), lietojot aprotonus šķīdinātājus. *tert*-Amilspirts neietilpst šajā likumsakarībā, iespējams, tamdēļ, ka tas veido citas stiprākas starpmolekulāras mijiedarbības, piemēram, ūdeņraža saiti. *Suna*, *Vedejs* katalizatora **48** gadījumā (2.6. tabulas 5., 6. un 8. rinda) novērota pretēja korelācija, proti, augstākas enantioselektivitātes novērotas šķīdinātāja polaritātes samazināšanās virzienā. Šāda pretēja likumsakarība varētu būt skaidrojama ar abu katalizatoru **47** un **48** dažādo acilpiridīnija jona stabilizācijas spēju – *Connon* katalizatora **47** gadījumā acilpiridīnija jons veidojas lēnāk un polārs šķīdinātājs sekmē acilpiridīnija jona veidošanās līdzsvara nobīdi šī acilpiridīnija jona

veidošanās virzienā. *Suna, Vedejs* katalizatora **48** gadījumā acilpiridīnija veidošanās noris ātrāk un līdz ar to selektivitātes nodrošināšanai tas ir jādestabilizē, novirzot ailpiridīnija jona veidošanās līdzsvaru katalizatora un acilējošā reaģenta virzienā. Minēto apliecina arī atšķirīgie KS reakcijas laiki - ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** reakcija noris ātrāk (3 h), nekā ar *Connon* katalizatoru **47** (24 h).



2.8. att. 2,2,2-Trifluor-N-(2-hidroksi-2-fenil)acetamīda (61) kinētiskās sadalīšanas katalizatoru un šķīdinātāju skrīnings

2.6. tabula

Aminospirta 61 KS ar acetanhidīdu katalizatoru un šķīdinātāju skrīnings

(reakcijas apstākļi skatāmi 2.8. attēlā)

| Nr. p.k. | Katalizators | Šķīdinātājs | Konversija, % | Spirts 61*, % ee | Esteris 62*, % ee | S | Laiks, h |
|----------|-----------------------------------|-------------|---------------|------------------|-------------------|-----|----------|
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
| 1. | 47, <i>Connon</i> | DCM | 57 | 80 | 60 | 10 | 24 |
| 2. | | MTBE | 48 | 60 | 64 | 8 | 24 |
| 3. | | TAA | 47 | 40 | 46 | 4 | 24 |
| 4. | | Toluols | 52 | 48 | 44 | 4 | 24 |
| 5. | 48, <i>Suna, Vedejs</i> | DCM | 54 | 56 | 48 | 5 | 3 |
| 6. | | MTBE | 51 | 62 | 60 | 7 | 3 |
| 7. | | TAA | 34 | 30 | 58 | 5 | 3 |
| 8. | | Toluols | 53 | 66 | 58 | 7 | 3 |

**Aminospirta 61 KS ar acetanhidīdu katalizatoru un šķīdinātāju skrīnings
(reakcijas apstākļi skatāmi 2.8. attēlā)**

| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) |
|-----|-------------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 9. | (+)- 40 , <i>Fu</i> | DCM | 52 | 48 | 44 | 4 | 24 |
| 10. | | MTBE | 53 | 62 | 56 | 7 | 24 |
| 11. | | TAA | 52 | 76 | 70 | 9 | 24 |
| 12. | | Toluols | 57 | 47 | 35 | 3 | 24 |

Pēc iepriekš veiktās optimālo KS apstākļu piemeklēšanas (*Connon* katalizators **47** dihlormetāna šķīdumā) tālāk tika veikta aminospirta **61** KS pie dažādas acilējošā reaģenta ekvivalences. Lietojot 0.3 ekvivalentus acetanhidrīda (2.7. tabulas 1. rinda), bija iespējams iegūt neizreaģējušo substrātu **61*** ar 34% *ee* un esterī **62*** ar 74% *ee*. Savukārt, lietojot 0.7 ekvivalentus acetanhidrīda (2.7. tabulas 3. rinda), novērota neizreaģējušā substrāta **61*** bagātināšanās ar augstu 96% *ee* un 29% iznākumu.

2.7. tabula

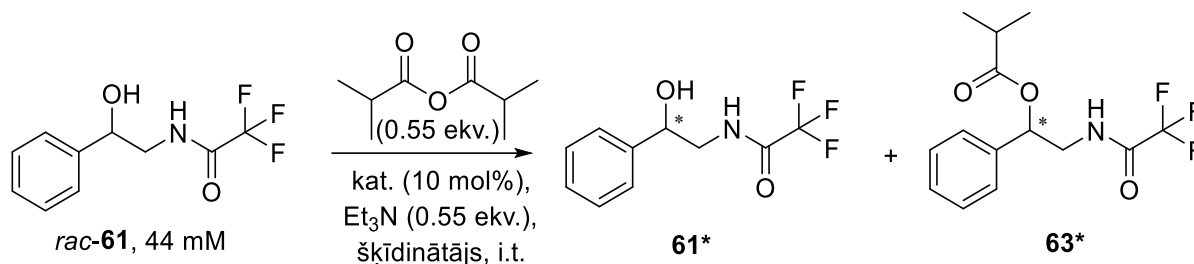
**Aminospirta 61 KS ar *Connon* katalizatoru 47 pie dažādas acetanhidrīda
un trietilamīna ekvivalences dihlormetāna šķīdumā
(reakcijas apstākļi skatāmi 2.8. attēlā, KS reakcijas ilgums ≤24 h)**

| Nr. p.k. | Ac ₂ O un Et ₃ N ekv. | Konversija, % | Spirts 61* , % <i>ee</i> | Esteris 62* , % <i>ee</i> | <i>S</i> |
|-------------|--|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| 1. | 0.30 | 31 | 34 | 74 | 9 |
| 2. | 0.55 | 57 | 80 | 60 | 10 |
| 3. | 0.70 | 71 | 96 | 40 | 8 |

No 2.6. tabulā norādītajiem KS reakcijas ilgumiem ir redzams, ka aminospirta **61** pilna KS konversija noris ļoti ātri (līdz 24 h) visu katalizatoru gadījumā. Šāds novērojums ir pietiekams pamats mazāk reaģētspējīgāka un stēriski lielāka acilējošā reaģenta izvēlei. Šim nolūkam, balstoties uz literatūras apskata daļā 1.17. att. esošo precedentu, par acilējošo reaģentu tika izvēlēts izosviestskābes anhidrīds. KS eksperimenti tika veikti ar visiem trim katalizatoriem iepriekšējā apstākļu skrīningā katram katalizatoram selektīvākajos apstākļos: *Connon* katalizators **47** dihlormetāna šķīdumā, *Suna*, *Vedejs* katalizators **48** toluola šķīdumā un *Fu* katalizators (+)-**40** *tert*-amilspirta šķīdumā.

Aminospirta **61** kinētiskajā sadalīšanā ar *Connon* katalizatoru **47**, mainot acetanhidrīdu pret izosviestskābes anhidrīdu, novēroja līdz 8% *ee* uzlabojumu acilētajam spirtam (**62***→**63***). *Suna*, *Vedejs* katalizatora **48** gadījumā novēroja enantioselektivitātes uzlabojumu gan neizreaģējušajam spirtam **61*** (+6% *ee*), gan +10% *ee* acilētajam spirtam (**62***→**63***).

Savukārt, *Fu* katalizatora (+)-**40** gadījumā acilēšana ar izosviestskābes anhidrīdu kļuva pārāk lēna, 4 dienās tika sasniegta <10% konversija, līdz ar to tālāka KS apstākļu optimizācija ar šo katalizatoru netika veikta.



| Nr. p.k. | Katalizators | Šķīdinātājs | Konv., % | 61* , % ee | 63* , % ee | S | Laiks |
|----------|---------------------------------|-------------------------|----------|-------------------|-------------------|----|----------|
| 1. | 47 , <i>Connon</i> | DCM | 54 | 80 | 68 | 13 | 3 h |
| 2. | 48 , <i>Suna, Vedejs</i> | Toluols | 51 | 72 | 68 | 11 | 8 h |
| 3. | (+)- 40 , <i>Fu</i> | <i>tert</i> -Amilspirts | <10 | - | - | - | 4 dienas |

2.9. att. Aminospirta **61** KS ar izosviestskābes anhidrīdu

Aminospirta **61** KS ar izosviestskābes anhidrīdu un *Connon* katalizatoru **47** optimizācijas ietvaros vispirms tika veikta temperatūras pazemināšana. Racēmiskā aminospirta **61** KS 0 °C temperatūrā ļāva uzlabot enantiomēro pārkumu gan neizreaģējušajam substrātam **61*** par 8% ee, gan arī esterim **63*** par 4% ee (2.8. tabulas 1. rinda un 2.9. att.). Temperatūras pazemināšana līdz -20 °C sniedza minimālu enantiomērā pārkuma uzlabojumu: 2% ee papildus uzlabojumu gan neizreaģējušajam spirtam **61***, gan esterim **63***, salīdzinot ar 0 °C temperatūrā veikto KS (2.9. tabulas 1. un 2. rinda). Jāatzīmē, ka kopumā temperatūras pazemināšana par 45 grādiem būtiski neizmainīja KS reakcijas ilgumu. Tā kā -20±0 °C temperatūru intervālā veikto KS selektivitātes ir samērojamas, turpmākā KS optimizācija tiek veikta parocīgākā 0 °C temperatūrā. Izosviestskābes anhidrīda ekvivalences samazināšana no 0.5 līdz 0.3 (2.8. tabulas 3. rinda) ļāva iegūt ar lielāku enantiomēro pārkumu esterim **63*** (84% ee ar 30% iznākumu), bet ekvivalences palielināšana no 0.5 līdz 0.7 (2.8. tabulas 4. rinda) – iegūt enantiotīru (>99% ee) neizreaģējušo spirtu **61*** ar 29% iznākumu.

2.8. tabula

Aminospirta **61** KS dažādās temperatūrās un pie atšķirīgas izosviestskābes anhidrīda ekvivalences, lietojot *Connon* katalizatoru **47** (reakcijas apstākļi skatāmi 2.9. attēlā)

| Nr. p.k. | Temperatūra, °C | (<i>i</i> -PrCO) ₂ O un Et ₃ N ekv. | Konversija, % | Spirts 61* , % ee | Esteris 63* , % ee | S | Laiks, h |
|----------|-----------------|--|---------------|--------------------------|---------------------------|-----|----------|
| 1. | 0 | 0.55 | 55 | 88 | 72 | 18 | 5 |
| 2. | -20 | 0.55 | 55 | 90 | 74 | 20 | 17 |
| 3. | 0 | 0.30 | 30 | 36 | 84 | 3 | 6 |
| 4. | 0 | 0.70 | 71 | >99 | 40 | >11 | 5 |

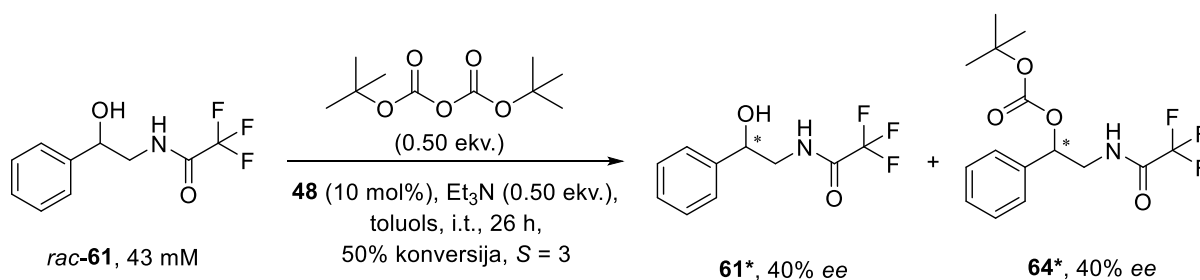
Ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** un izosviestskābes anhidrīdu veiktā aminospirta **61** KS pazeminātās temperatūrās (no i.t. līdz $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) KS selektivitāti uzlaboja tikai acilētajam spirtam **63*** (+6% *ee*) (2.9. tabulas 1. un 2. rinda). Ņemot vērā iepriekš novēroto šķīdinātāja polaritātes-selektivitātes sakarību (2.6. tabula), KS selektivitātes uzlabošanai tālāk tika nolemts veikt aminospirta **61** KS toluola/cikloheksanola 1/1 (v/v) maisījumā, nemainot pārējos apstākļus (2.9. tabulas 3. rinda). Tomēr šādā šķīdinātāju sistēmā novēroja KS selektivitātes strauju samazināšanos. Pētot KS selektivitāti atkarībā no aminospirta **61** koncentrācijas, novēroja nenozīmīgu enantiomērā pārkuma pieaugumu gan neizreaģējušajam spirtam **61***, gan esterim **63*** mazākas aminospirta **61** koncentrācijas virzienā (2.9. tabulas 4., 5. rinda). Acilējošā reaģenta ekvivalences samazināšana ļāva iegūt enantiobagātāku izreaģējušo spirtu **63*** ar 82% *ee* un 25% iznākumu (2.9. tabulas 6. rinda). Turpretim, acilējošā reaģenta ekvivalences palielināšana sekmēja neizreaģējušā spirta **61*** veidošanos ar augstu 98% *ee* un 35% iznākumu (2.9. tabulas 7. rinda). Respektīvi, mainot acilējošā reaģenta ekvivalenci, iespējams iegūt vienu vai otru spirta **61** enantiomēru.

2.9. tabula

Aminospirta 61 KS ar *Suna, Vedejs* katalizatoru 48 un izosviestskābes anhidrīdu toluolā

| Nr. p.k. | Novirzes no 2.9. att. norādītajiem KS apstākļiem | Konversija, % | Spirts 61* , % <i>ee</i> | Esteris 63* , % <i>ee</i> | S | Laiks, h |
|----------|---|---------------|---------------------------------|----------------------------------|----|----------|
| 1. | 0 °C | 49 | 72 | 74 | 14 | 2 |
| 2. | -20 °C | 52 | 76 | 70 | 13 | 2 |
| 3. | 0 °C, Tol/cHex 1/1, v/v | 49 | 48 | 50 | 5 | 6 |
| 4. | 22 mM <i>rac</i> - 61 | 51 | 74 | 70 | 12 | 3 |
| 5. | 87 mM <i>rac</i> - 61 | 51 | 70 | 66 | 10 | 3 |
| 6. | 0 °C, 0.30 ekv. (<i>i</i> -PrCO) ₂ O un Et ₃ N | 25 | 27 | 82 | 13 | 2 |
| 7. | 0 °C, 0.70 ekv. (<i>i</i> -PrCO) ₂ O un Et ₃ N | 65 | 98 | 52 | 13 | 2 |

Ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** papildus tika veikta arī KS, kā acilējošo reaģentu izmantojot *di-tert*-butildikarbonātu. Pie 50% konversijas gan neizreaģējušais spirts **61***, gan arī acilētais spirts **64** tika iegūti ar 40% *ee*.



2.10. att. Aminospirta 61 KS ar Boc₂O un *Suna, Vedejs* katalizatoru 48 toluolā

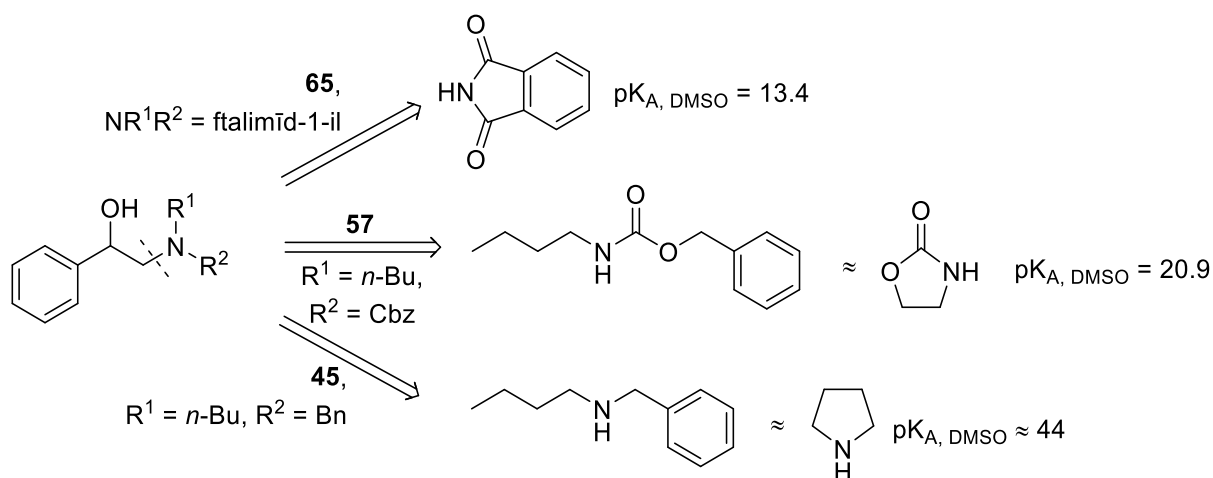
Šajā apakšnodaļā ir demonstrēta eleganta 2,2,2-trifluor-*N*-(2-hidroksi-2-feniletil)acetamīda (**61**) kinētiskā sadalīšana. Ar *Connon* (**47**) un *Suna, Vedejs* (**48**) katalizatoriem secīgā KS apstākļu optimizācijas ceļā ir panākta neizreagējušā spirta **61** iegūšana ar izcili augstu $\geq 98\%$ enantiomēro pārkāpumu un ar 29-35% iznākumu. Demonstrētā KS metode ir pievilcīga optiski aktīvu aminospiertu **61** iegūšanai.

2.3. Aminospirtu struktūras ietekme uz to kinētisko sadalīšanu

Līdz pat šim brīdim literatūrā 1,2-aminospirtu kinētiskā sadalīšana tika pētīta samērā vispusīgi. Vairākas autoru grupas ir demonstrējušas kinētisko sadalīšanu tikai uz atsevišķām, pārsvarā cikliskām 1,2-aminospirtu struktūrām, nepētot substrāta struktūras un KS katalizatora selektivitātes kopsakarības. Šādu sistemātisku kopsakarību pētījumi, autoraprāt, ir būtiski gadījumos, kad ir nepieciešams izstrādāt universālu 1,2-aminospirtu kinētiskās sadalīšanas metodi, lietojot konkrētu katalizatoru. Šajā nodaļā tiks apskatītas divas katalizatora-substrāta korelācijas: 1,2-aminospirta *N*-bazicitāte un *N-H* saites aciditāte.

2.3.1. Aminospirta *N*-bazicitātes ietekme uz to kinētisko sadalīšanu

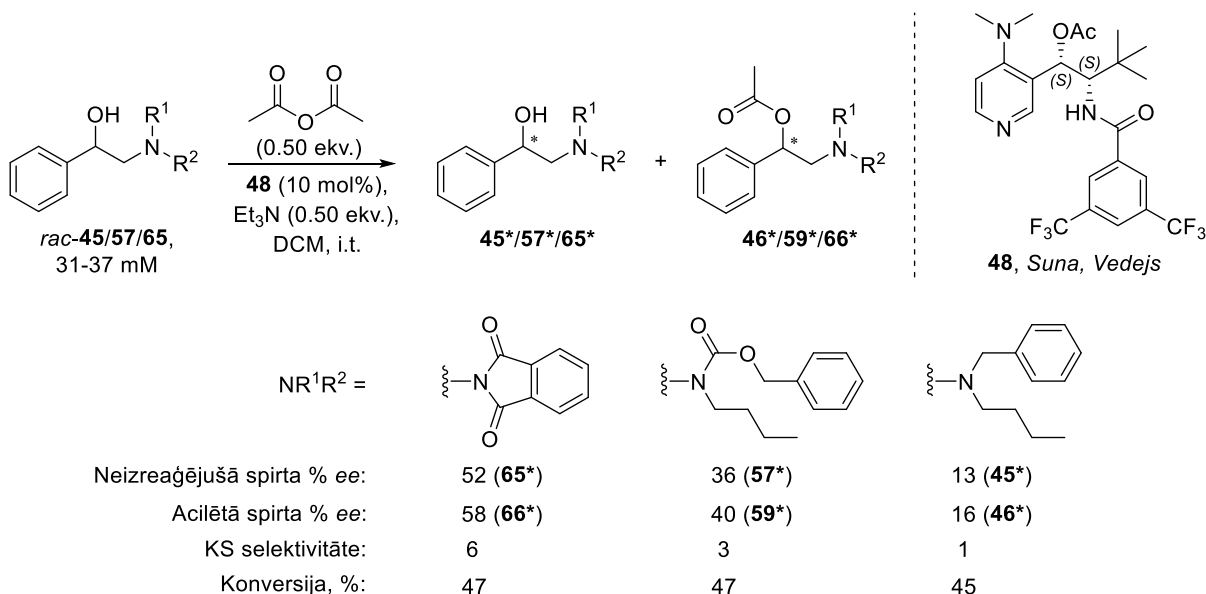
Katalizatora un aminospirta *N*-bazicitātes izpētei tika izraudzīti trīs dažādi aminospierti **45**, **57** un **65**, kuru *N*-bāziskās īpašības pieaug šādā secībā: 2-(2-hidroksi-2-feniletil)izoindolīn-1,3-dions (**65**), *N*-benzil, *N*-butil-2-hidroksi-2-feniletilkarbamāts (**57**), 2-(*N*-benzil, *N*-butil-amino)-1-feniletan-1-ols (**45**). Tā kā pašu aminospiertu pK_A vērtības nav zināmas, tad savstarpējā *N*-bazicitāte tika salīdzināta pēc aminospiertu *N*-fragmentu vai šiem fragmentiem līdzīgu atvasinājumu eksperimentāli noteiktām pK_A vērtībām, proti, aminospirta **65** gadījumā izmantota ftalimīda $pK_{A, DMSO}=13.4$ [50], aminospirta **57** *N*-bazicitāte salīdzināma ar oksazolidīn-2-ona $pK_{A, DMSO}=20.9$ [51] un aminospirta **45** *N*-grupa – ar pirolidīna $pK_{A, DMSO}\approx 44$ [52] (2.11. att.).



2.11. att. Aminospirtu **45**, **57** un **65** *N*-fragmentu bazicitātes tuvināta noteikšana

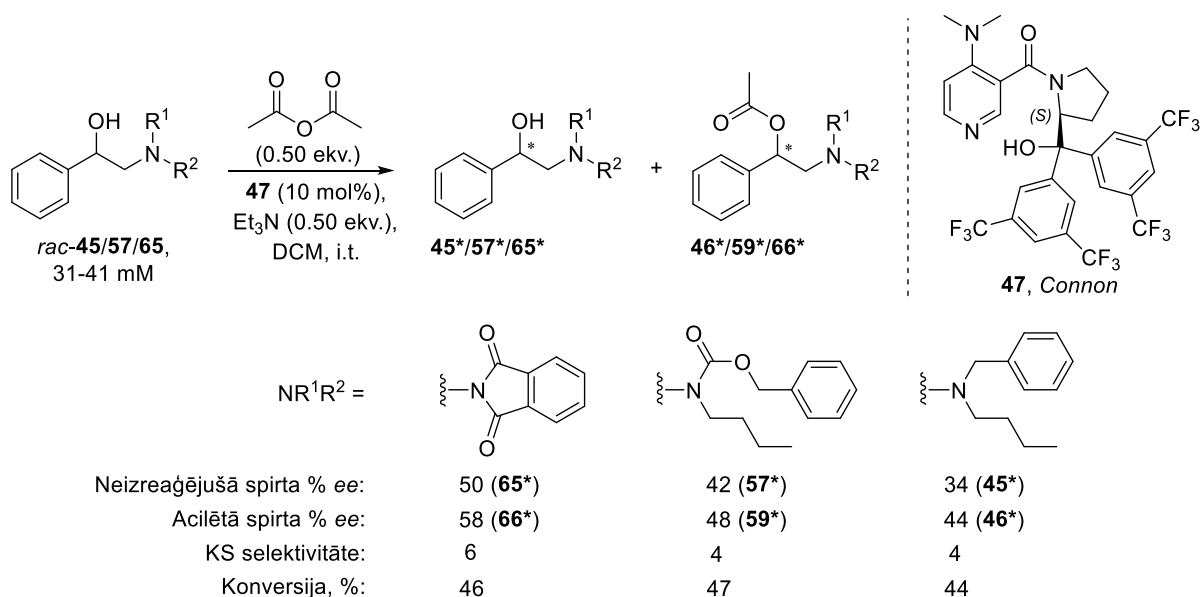
Atšķirīgas bazicitātes aminospiertu kinētiskā sadalīšana tika veikta, lietojot divus dažādus katalizatorus – *Suna, Vedejs* (**48**) un *Connon* (**47**). Visi KS eksperimenti tika veikti

dihlormetāna šķīdumā. Citos šķīdinātajos KS eksperimenti netika veikti atsevišķu aminospirtu nepietiekamas šķīdības dēļ. Veicot aminospirtu **45**, **57** un **65** KS ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48**, tika novērota izteikta substrāta *N*-bazicitātes ietekme uz KS selektivitāti. Augstāki enantiomērie pārkumi gan neizreaģējušā spirta, gan acilētā spirta gadījumā tika sasniegti mazāk bāzisku aminospirtu gadījumā (2.12. attēls). Neizreaģējušā aminospirta **65*** enantiomērais pārkums ir 4 reizes lielāks nekā neizreaģējušajam spirtam **45***, bet neizreaģējušā spirta **57*** enantiomērais pārkums ~ trīskārt lielāks nekā **45*** gadījumā. Acilēto spirtu enantiomērie pārkumi mainās analogi. Acilētā spirta **66*** enantiomērais pārkums ir ~1.5 reizes lielāks par acilētā spirta **59*** un 3.6 reizes lielāks par acilētā spirta **46*** enantiomēro pārkumu.



2.12. att. Dažādas *N*-bazicitātes aminospirtu **45**, **57** un **65** KS ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48**

Arī *Connon* katalizatora **47** gadījumā tika novērtta līdzīga aminospirtu **45**, **57** un **65** KS selektivitātes atkarība no aminospirta *N*-bazicitātes (2.13. attēls). Pārejot no *N*-benzilatvasināta aminospirta **45** uz mazāk *N*-bāzisku *N*-benzoksikarbonilatvasinātu aminospirtu **57**, novēroja 8% *ee* pieaugumu neizreaģējošajam spirtam (**45***→**57***) un 4% *ee* pieaugumu acilētajam spirtam (**46***→**59***). 1,3-Dioksoizoindolīn-2-ilatvasinājuma **65** gadījumā, salīdzinot ar aminospirta **45** KS, tika panākts 16% *ee* uzlabojums neizreaģējošajam spirtam (**45***→**65***) un 14% *ee* uzlabojums acilētajam spirtam (**46***→**66***).



2.13. att. Dažādas *N*-bazicitātes aminospiirtu **45**, **57** un **65** KS ar *Connon* katalizatoru **47**

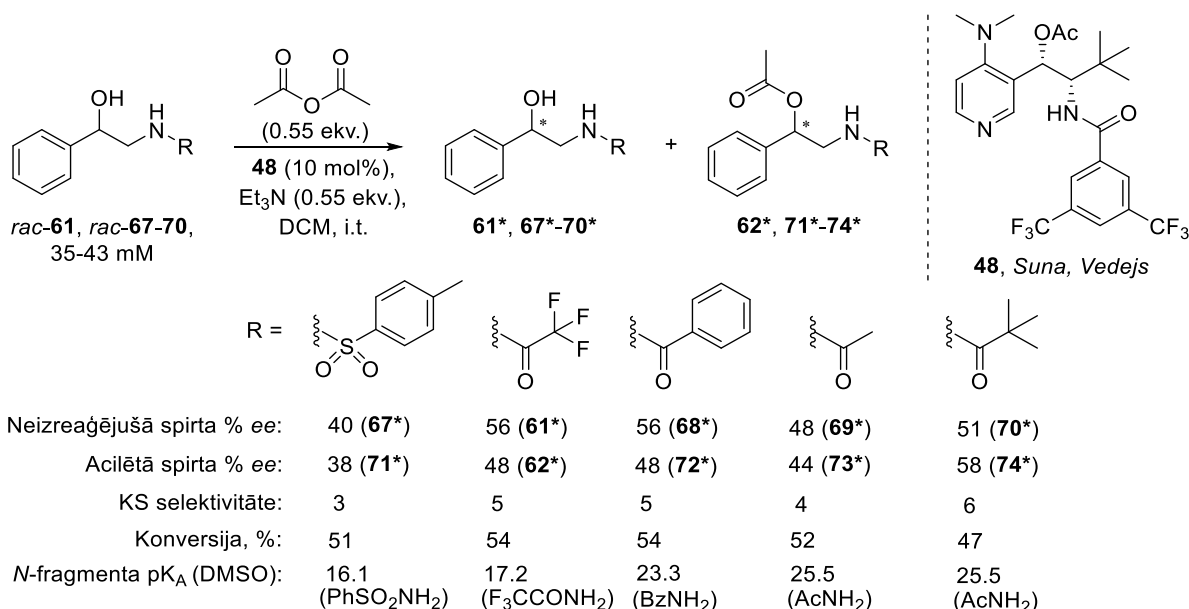
Kopumā šajā sadaļā tika demonstrēta dažādas *N*-bazicitātes aminospiirtu ietekme uz to KS selektivitāti. Veicot dažādas *N*-bazicitātes aminospiirtu KS ar *Suna, Vedejs* (**48**) un *Connon* (**47**) katalizatoriem, novērots, ka KS selektivitāte pieaug virzienā no vairāk uz mazāk bāziskiem aminospiirtiem. Visizteiktāk šī likumsakarība bija novērota ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48**, kur, pārejot no aminogrupas uz karbamoilgrupu, novēroja KS selektivitātes trīskāršošanos ($S=1 \rightarrow 3$), bet pārejot no aminogrupas uz amīdgrupu – seškārsšošanos ($S=1 \rightarrow 6$).

2.3.2. Aminospiirta *N-H* saites ietekme uz to KS

Balstoties uz iepriekš no *N*-bazicitātes un KS selektivitātes kopsakarībām iegūto atziņu, ka *Suna, Vedejs* (**48**) un *Connon* (**47**) katalizatori ir selektīvāki mazāk *N*-bāzisku aminospiirtu kinētiskajā sadalīšanā, turpinājumā tika nolemts izpētīt aminospiirtu dažādas *N-H* aciditātes ietekmi uz KS selektivitāti. Aminospiirtu *N-H* saites aciditātes salīdzināšanai tika izmantotas literatūrā pieejamās eksperimentāli noteiktās aminospiirtu *N*-fragmentiem vai tiem līdzīgu atvasinājumu atbilstošās pK_A vērtības. Aminospiirtu *N-H* aciditāte samazinās sekojošā secībā: *N*-(2-hidroksi-2-feniletīl)-4-metilbenzosulfonamīds (**67**) ($pK_{A, DMSO}=16.1$ benzosulfonamīdam [53]), 2,2,2-trifluor-*N*-(2-hidroksi-2-feniletīl)acetamīds (**61**) ($pK_{A, DMSO}=17.2$ trifluoracetamīdam [29]), *N*-(2-hidroksi-2-feniletīl)benzamīds (**68**) ($pK_{A, DMSO}=25.5$ benzamīdam [54]), *N*-(2-hidroksi-2-feniletīl)pivalamīds (**70**) un *N*-(2-hidroksi-2-fenil-etil)acetamīds (**69**) ($pK_{A, DMSO}=23.3$ acetamīdam [55]).

Ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** veiktajā *N*-aizvietotu aminospiirtu **61**, **67-70** kinētiskajā sadalīšanā (2.14. att.) 47÷54% konversiju intervālā ir novērota neizreaģējušo spirtu augstāka enantiobagātināšanās, samazinoties šo aminospiirtu *N-H* skābumam. Mainot 2-aminofeniletanola struktūras *N*-tozilgrupu (**67**) pret *N*-benzoilgrupu (**68**), bija panākts 16% *ee* pieaugums neizreaģējušajam spirtam (**67***→**68***) un 10% *ee* pieaugums acilētajam spirtam (**71***→**72***).

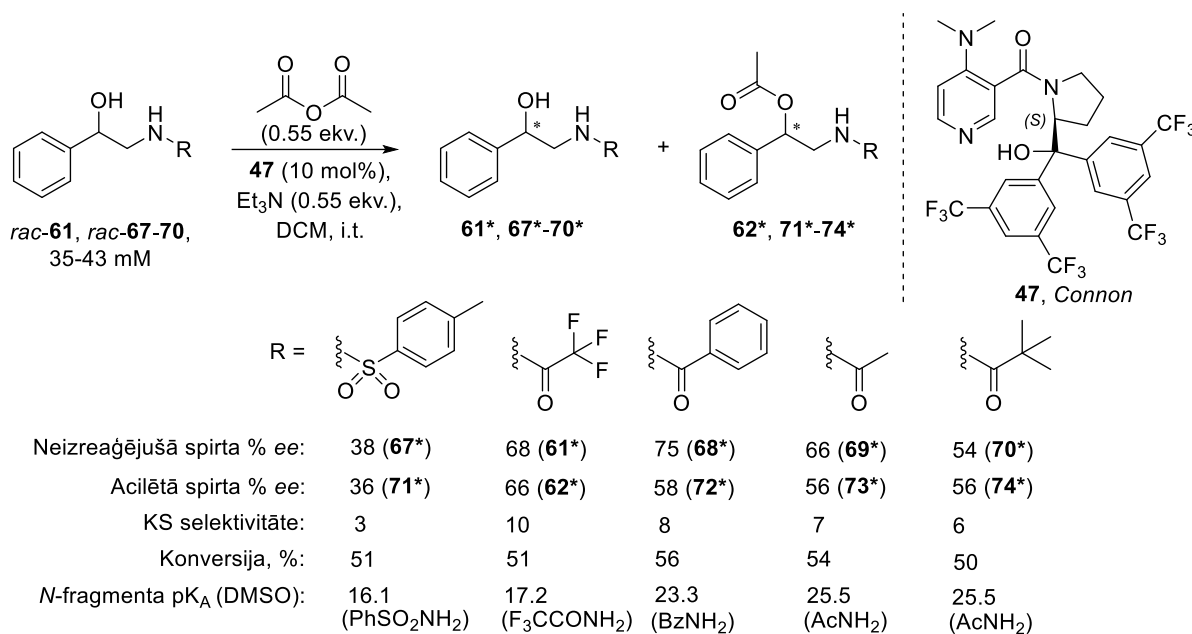
Pārejot no *N*-benzoilgrupu saturoša aminospirta **68** uz *N*-pivaloilatvasinājumu **70**, tika novērota +10% *ee* acilētā spirta enantiomērā pārkuma izmaiņa (**72***→**74***). Aminospirtu **61** un **69** KS enantioselektivitātes nepakļāvās iepriekš novērotajai *N-H* skābuma tendencei. Aminospirtu **61** un **69** *N*-grupas ir savstarpēji izostēriskas un ir telpiski mazāk apjomīgas nekā pārējās *N*-grupas citos aminospirtos (**67**, **68** un **70**). Respektīvi, KS enantioselektivitātes kritums, iespējams, tika panākts uz *N*-grupas telpiskā izmēra samazināšanās rēķina, samazinot katalizatora-aminospirta enantiomēro izšķiršanas spēju. *N*-Trifluoracetilaizvietotam neizreaģējušajam spirtam **61*** ir novērots par 8% augstāks enantiomērais pārkums nekā *N*-acetilaminospirtam **69***. Acilēto spirtu gadījumā enantiomērā pārkuma izmaiņa ir +4% *ee* (**73***→**62***). Šādu enantiomēro pārkumu pieaugums varētu būt skaidrojams ar papildus katalizatora-substrāta *F-F* starpmolekulārajām mijiedarbībām.



2.14. att. *N*-Aizvietotu aminospirtu KS ar Suna, Vedejs katalizatoru **48** un acetanhidrīdu

Ar *Connon* katalizatoru **47** veiktās aminospirtu **61**, **67-70** kinētiskās sadalīšanas rezultātā sistemātiska *N-H* aciditātes ietekme uz KS selektivitāti netika novērota (2.15. att.). Pārejot no *N*-tozilatvasināta aminospirta **67** uz *N*-benzoilatvasinātu **68**, novēroja 37% *ee* uzlabojumu neizreaģējušajam spirtam (**67***→**68***) un 22% *ee* uzlabojumu acilētajam spirtam (**71***→**72***). Šāds rezultāts ir sasniegts pie $\Delta pK_A=7.2$. Mainot *N*-benzoilgrupu (**68**) pret *N*-pivaloilgrupu (**70**), novēroja neizreaģējušā spirta 21% *ee* kritumu, bet acilēto spirtu **72*** un **74*** enantiomērie pārkumi bija samērojami. Iespējams, aminospirtu **68** un **70** *N-H* aciditātes ($\Delta pK_A=2.2$) nav pietiekami atšķirīgas, lai būtiski ietekmētu enantioselektivitātes izmaiņu, kā tas bija novērots pie lielākas $\Delta pK_A=7.2$. Kinētiski sadalīto izoelektronisko aminospirtu **69** un **70** savstarpēja salīdzināšana parāda, ka enantioselektivitāte uzlabojas, lietojot telpiski mazāk apjomīgu *N*-funkcionālo grupu. Aminospirta **70** *N*-pivaloilgrupas aizvietošana ar telpiski mazāk apjomīgāku *N*-acetilgrupu (**69**) sekmēja 12% *ee* pieaugumu neizreaģējušajam spirtam

(70*→69*). Šāds novērojums ir pretstatā ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** veiktajai šo pašu aminospiirtu **69** un **70** kinētiskajai sadalīšanai.



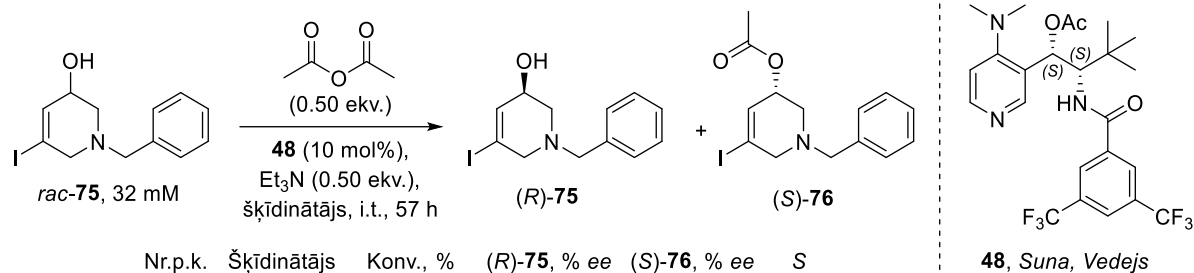
2.15. att. *N*-Aizvietotu aminospiirtu KS ar *Connon* katalizatoru **47** un acetanhidrīdu

Kopumā šajā sadaļā tika demonstrēta vispārīga aminospiirtu *N-H* saites skābuma ietekme uz šo aminospiirtu kinētiskās sadalīšanas selektivitāti. Dažādas *N-H* aciditātes aminospiirtu kinētiskajā sadalīšanā ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** tika noskaidrots, ka, samazinoties aminospiirtu *N-H* saites skābumam, kinētiskās sadalīšanas selektivitāte palielinājās. Šī pati likumsakarība, lietojot *Connon* katalizatoru **47**, netika pierādīta.

2.4. 1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ola kinētiskā sadalīšana

1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ols (**75**) tika izvēlēts kā trešais modeļsubstrāts. Šāda cikliska aminospiirta struktūra ir sastopama kā starpsavienojums potenciālo β-laktamāzes inhibitoru sintēzē. [56] Šajā darbā kinētiskā sadalīšana tiek piedāvāta kā alternatīva metode hirāla aminospiirta **75** iegūšanai. Racēmiskā aminospiirta **75** sintēze šī darba ietvaros netika veikta. Kinētiski sadalītā aminospiirta **75** absolūtā stereoķīmija noteikta ar hirālo AEŠH, iepriekš zinot (*S*)-**75** enantiomēra hromatogrāfisko aiztures laiku.

Aminospiirta **75** kinētiskā sadalīšana tika veikta ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** un acetanhidrīdu četros dažādos šķīdinātājos (dihlormetānā, metil-*tert*-butilēterī, toluolā un *tert*-amilspirtā). Augstākais enantiomērais pārkums tika sasniegts toluola šķīdumā – 26% ee neizreaģējušajam spirtam (*R*)-**75** un 32% ee acilētajam spirtam (*S*)-**76** (2.16. att.). Dihlormetānā un metil-*tert*-butilēterī neizreaģējušā spirta (*R*)-**75** un acilētā spirta (*S*)-**76** enantiomērie pārkumi bija ~2 reizes mazāki, salīdzinot ar šo pašu reakciju toluolā. *tert*-Amilspirta šķīdumā reakcija notika ļoti lēni, 5 dienu laikā tika sasniegta konversija mazāka par 10%.



| Nr.p.k. | Šķīdinātājs | Konv., % | (R)-75, % ee | (S)-76, % ee | S |
|---------|-------------|----------|--------------|--------------|---|
| 1. | DCM | 50 | 14 | 14 | 2 |
| 2. | MTBE | 45 | 15 | 18 | 2 |
| 3. | Toluols | 45 | 26 | 32 | 3 |
| 4. | TAA | <10* | - | - | - |

* Reakcijas ilgums 5 dienas.

2.16. att. Aminospirta 75 KS ar Suna, Vedejs katalizatoru 48 un acetanhidrīdu dažādos šķīdinātājos

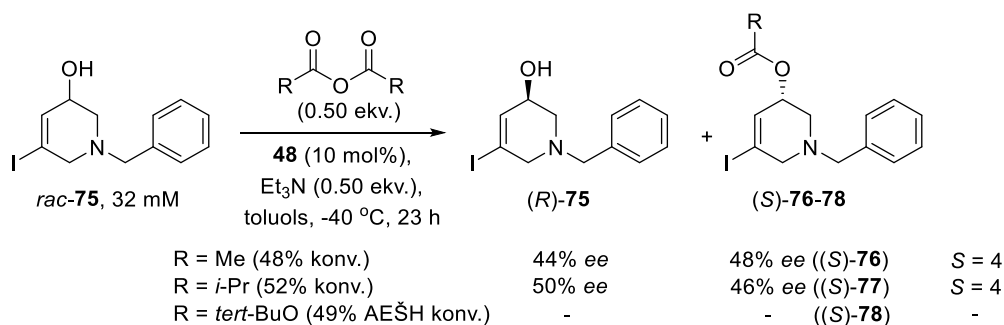
Tālāk kinētiskā sadalīšana tika veikta toluolā pazeminātās temperatūrās. Veicot aminospirta 75 KS 0 °C temperatūrā, nemainoties KS reakcijas konversijai, tika panākts 6% ee uzlabojums neizreaģējušajam spirtam (R)-75 un 4% ee uzlabojums esterim (S)-76 (2.16. attēls un 2.10. tabulas 1. rinda). Turpinot temperatūras samazināšanu līdz -40 °C, tika panākta vēl lielāka enantioselectivitātes papildus uzlabošana – neizreaģējušajam spirtam (R)-75 par 12% ee un esterim (S)-76 par 12% ee (2.10. tabulas 2. rinda), tādējādi sasniedzot 44% ee neizreaģējušajam spirtam (R)-75 un 48% ee acilētajam spirtam (S)-76. Aminospirta 75 kinētiskā sadalīšana -40 °C temperatūrā notika salīdzinoši neilgā (8 stundu) laikā, līdz ar to apstākļu optimizācijas turpinājumā tika nolemts veikt KS ar telpiski lielākiem acilējošiem reaģentiem, proti, ar izosviestskābes anhidrīdu un di-*tert*-butildikarbonātu.

2.10. tabula

Temperatūras ietekme uz aminospirta 75 KS ar Suna, Vedejs katalizatoru 48 (reakcijas apstākļi skatāmi 2.16. attēlā)

| Nr. p.k. | Temperatūra, °C | Konversija, % | Spirts (R)-75, % ee | Esteris (S)-76, % ee | S | Laiks, h |
|----------|-----------------|---------------|---------------------|----------------------|---|----------|
| 1. | 0 | 47 | 32 | 36 | 3 | 3 |
| 2. | -40 | 48 | 44 | 48 | 4 | 8 |

Ētiķskābes anhidrīda nomainīšana uz izosviestskābes anhidrīdu aminospirta 75 kinētiskajā sadalīšanā nodrošināja 6% ee uzlabojumu neizreaģējušajam spirtam (R)-75 (2.17. att.). Savukārt tajā pašā laikā acilētajam spirtam novērots 2% ee kritums ((S)-76→(S)-77). Kā acilējošo reaģentu lietojot di-*tert*-butildikarbonātu (Boc₂O), skat. 2.12. att., KS konversija bija samērojama ar acetanhidrīdu un izosviestskābes anhidrīdu, taču ar šo acilējošo reaģentu tika novērota literatūrā nezināma parādība – neizreaģējušā spirta (R)-75 un acilētā spirta (S)-78 enantiobagātināšanās laikā, nemainoties KS reakcijas konversijai. Acetanhidrīda un izosviestskābes anhidrīda gadījumā šāda enantiobagātināšanās netika novērota.



2.17. att. Aminospirta 75 KS ar dažādiem acilēšanas reaģentiem, lietojot

Suna, Vedejs katalizatoru 48

Iepriekš minētā enantiobagātināšanās tika novērota -40 °C temperatūrā aminospirta 75 32 mM koncentrācijā. Tā, piemēram, lietojot 0.7 ekvivalentus di-*tert*-butildikarbonāta pēc 22 h tika sasniegta 64% konversija ar 40% *ee* neizreagējušajam spirtam (*R*)-75 un 20% *ee* acilētajam spirtam (*S*)-78. Abi šie enantiomērie pārākumi, nemainoties konversijai, turpināja pieaugt neizreagējušā spirta (*R*)-75 gadījumā līdz pat 92% *ee* un acilētajam spirtam (*S*)-78 - līdz pat 60% *ee* (skat. 2.11. tabulas A sleju). Analogi enantiobagātināšanās notika arī bez palīgāzes (trietilamīna) klātbūtnes, lietojot 0.7 ekvivalentus di-*tert*-butildikarbonāta, 194 h laikā enantiobagātināšanās neizreagējušajam spirtam (*R*)-75 notika par 70% *ee*, bet esterim (*S*)-78 – par 40% *ee* (2.11. tabulas B sleja). No iepriekš minētā secināms, ka šajā gadījumā palīgāze (trietilamīns) KS neietekmē, kas saskan ar literatūras apskata daļā minēto (skat. 1.2.2. nodaļu). Līdzīgi arī, lietojot 0.5 ekvivalentus di-*tert*-butildikarbonāta, novēroja enantiobagātināšanos neizreagējušajam spirtam (*R*)-75 par 42% *ee*, bet esterim (*S*)-78 – par 50% *ee* (2.11. tabulas C sleja).

2.11. tabula

Aminospirta 75 kinētiskās sadalīšanas ar Boc₂O un *Suna, Vedejs* katalizatoru 48

-40 °C temperatūrā AEŠH kontrole laikā (reakcijas apstākļi skatāmi 2.17. attēlā)

| Nr. p.k. | Laiks, h | A | | | B | | | C | | |
|----------|----------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|
| | | 0.7 ekv. Boc ₂ O | | | 0.7 ekv. Boc ₂ O, bez Et ₃ N | | | 0.5 ekv. Boc ₂ O, bez Et ₃ N | | |
| | | Konv., % | (<i>R</i>)-75, % <i>ee</i> | (<i>S</i>)-78, % <i>ee</i> | Konv., % | (<i>R</i>)-75, % <i>ee</i> | (<i>S</i>)-78, % <i>ee</i> | Konv., % | (<i>R</i>)-75, % <i>ee</i> | (<i>S</i>)-78, % <i>ee</i> |
| 1. | 22 | 64 | 40 | 20 | 60 | 24 | 18 | 47 | 20 | 22 |
| 2. | 47 | | 56 | 32 | | 38 | 32 | | 28 | 32 |
| 3. | 121 | | 84 | 52 | | 82 | 44 | | 54 | 62 |
| 4. | 216 | | 92 | 60 | | 94 | 58 | | 62 | 72 |

Enantiobagātināšanās iemesla noskaidrošanai tika veikti vairāki KS apstākļu variācijas eksperimenti, skat. 2.12. tabulu. Vispirms tika pārbaudīts, vai enantiobagātināšanās ir novērojama, veicot šo pašu KS piekāršotā (160 mM) substrāta (*R*)-**75** koncentrācijā (2.12. tabulas 1. rinda). Arī pie 160 mM aminospirta **75** koncentrācijas -40 °C temperatūrā tika novērota enantiobagātināšanās. Pēc 61% konversijas sasniegšanas 23 h stundās gan neizreagējušā substrāta (*R*)-**75** (28% *ee*), gan acilētā produkta (*S*)-**78** (18% *ee*) enantiomērie pārkūmi turpināja pieaugt laikā. Pēc 351 h kopš KS reakcijas sākuma tika sasniegti 80% *ee* neizreagējušajam spirtam (*R*)-**75** un 42% *ee* acilētajam spirtam (*S*)-**78**. Atkārtojot šo pašu KS eksperimentu istabas temperatūrā, enantiobagātināšanās nenotika vispār (2.12. tabulas 2. rinda). Enantiobagātināšanās netika novērota arī tad, ja lietoja citus DMAP hirālu katalizatorus, piemēram, kinētiski sadalot aminospirtu **75** ar *Connon* katalizatoru **47** -40 °C temperatūrā, enantiobagātināšanās netika novērota (2.12. tabulas 3. rinda). Turklāt ar *Connon* katalizatoru **47** bija sasniegta pretēja stereoselektivitāte nekā ar *Suna*, *Vedejs* katalizatoru **48** veiktajā KS.

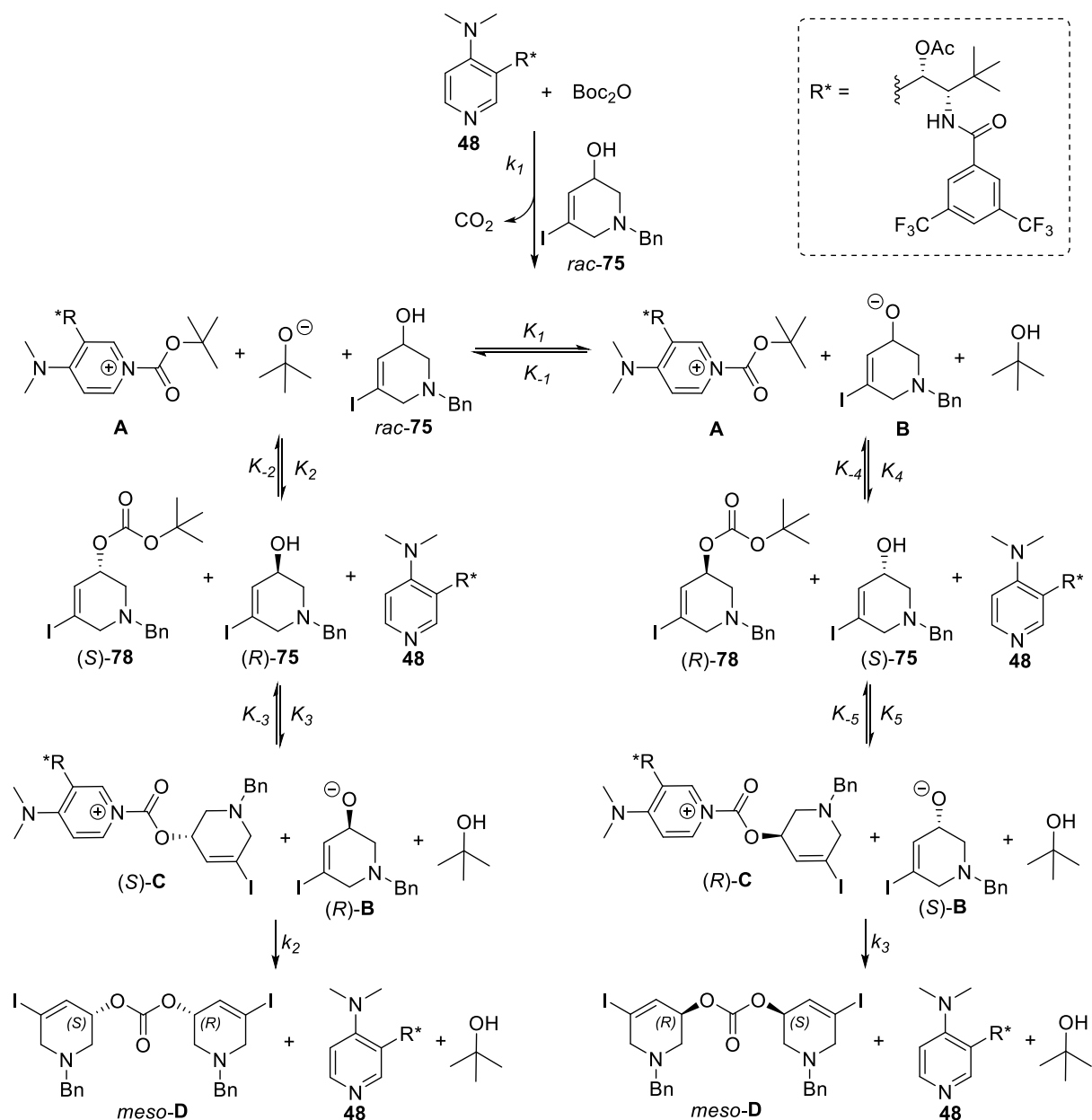
2.12. tabula

Aminospirta **75** KS enantiobagātināšanās izpēte

| Nr. p.k. | Novirzes no 2.17. attēlā norādītajiem reakcijas apstākļiem | Konversija, % | Spirts 75 *, % <i>ee</i> | Esteris 78 *, % <i>ee</i> | <i>S</i> | Laiks*, h |
|----------|--|---------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|-----------|
| 1. | 160 mM <i>rac</i> - 75 | 61→66 | 28→80 (<i>R</i>) | 18→42 (<i>S</i>) | 2→6 | 23 (351) |
| 2. | i.t., 0.7 ekv. Boc ₂ O | 47 | 14 (<i>R</i>) | 16 (<i>S</i>) | 2 | 23 (351) |
| 3. | <i>Connon</i> katalizators 47 | 37 | 14 (<i>S</i>) | 24 (<i>R</i>) | 2 | 46 (382) |

* Iekavās norādīts laiks, līdz kuram KS reakcija tika analizēta. Ārpus iekavām norādīts laiks, kurā tika sasniegta augstākā reakcijas konversija.

Aminospirta **75** kinētiskajā sadalīšanā ar *Suna*, *Vedejs* katalizatoru **48** un di-*tert*-butildikarbonāta novērotā enantiobagātināšanās iemesla noskaidrošanai tika piedāvāts 2.18. attēlā esošais mehānisms. Reakcijas sākumā katalizators **48**, reaģējot ar di-*tert*-butildikarbonātu, veido acilpiridīnija katjonu **A**. Šī izveidojušos katjona **A** pretjons (*tert*-butoksīds) līdzsvara $K_{\pm 1}$ rezultātā deprotonē aminospirtu *rac*-**75**, izveidojot termodinamiski stabilāku (mazāk bāzisku) savienojuma **75** alkoksīdu **B**. Šis pats izveidojušais aminospirta **75** alkoksīds **B** tālāk reaģē pa acilpiridīnija jona **A** karbonilgrupu, kā rezultātā katalizators **48** tiek atbrīvots un izveidojas acilētais spirts (*S*)-**78** ($K_{\pm 2}$). To, kurš alkoksīda **B** enantiomērs uzbruks pa acilpiridīnija jona **A** karbonilgrupu, nosaka katalizatora **48** stereokīmija. Nākošā līdzsvara procesa ($K_{\pm 3}$) ietvaros iepriekš atbrīvojušais DMAP katalizators **48** reaģē ar izveidojušos esterī (*S*)-**78** un veido acilpiridīnija kompleksu (*S*)-**C**.



2.18. att. Iespējamais aminospirta 75 kinētiskās sadalīšanas mehānisms, lietojot Boc_2O un Suna, Vedejs katalizatoru 48

Pēc acilpiridīnija kompleksa **(S)-C** sabrukšanu var iedomāties divējādi: tas var reaģēt ar aminospirta **75** alkoksīda **(R)**-enantiomēru, kas pirmīt līdzsvarā $K_{\pm 3}$ palika neacilēts, veidojot mezoformu **D** (k_2) vai arī veidot termodinamiski izdevīgāku diastereomēro pārejas stāvokli, kas rezultējas ar acilētā spirta pretējā enantiomēra **(R)-78** veidošanos. Veicot aminospirta **75** kinētisko sadalīšanu ar Boc_2O 2.17. attēlā norādītajos apstākļos, ar ŠH/MS tika konstatēta mezoformas **D** klātbūtne KS reakcijas beigās. Tomēr mezoformas **D** klātbūtne reakcijas maisījumā novērota vien pēdu līmenī un līdz ar to tiek pieņemts, ka šī mezoforma **D** neveidojas.

Iepriekš postulētajai enantiobagātināšanās mehānisma izpētei tika veikti vairāki kontroleksperimenti, ar kuru palīdzību būtu iespējams izjaukt enantiobagātināšanās procesa līdzsvarus $K_{\pm 1-5}$, tādējādi uzlabojot vai pasliktinot neizreāģējušā spirta **75*** vai estera **78***

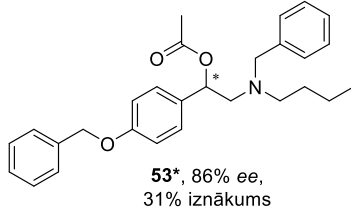
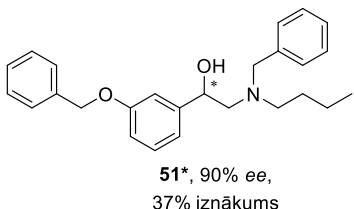
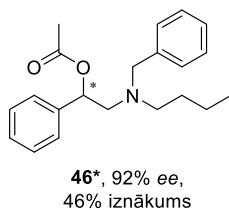
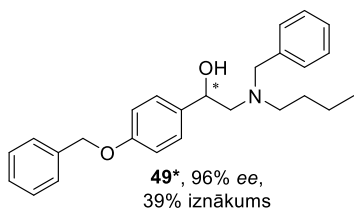
enantiomēro attiecību dinamiku. Eksperimentu veikšanai bija nepieciešams iegūt hirālus aminospirtus **75** un tiem atbilstošos hirālus esterus **78**. Šim nolūkam racēmisks aminospirts **75** tika sadalīts enantiomēros, lietojot preparatīvā mēroga hirālo hromatogrāfiju. Iegūto atsevišķo aminospirta **75** enantiomēru stereokīmija tika noteikta ar hirālo AEŠH, iepriekš zinot absolūto konfigurāciju (*S*)-**75** enantiomēram. Hirāli esteri **78** tika iegūti no tiem atbilstošiem hirāliem spirtiem **75**, veicot to acilēšanu ar Boc₂O un DMAP (pilns sintēzes apraksts atrodams eksperimentālajā daļā). Pirmā kontroleksperimenta ietvaros KS 2.17. attēlā norādītajos apstākļos (toluols, -40 °C) ekvimolārā daudzumā, nepārkāpjot aminospirta **75** un estera **78** 32 mM summāro koncentrāciju, tika sajauktas piecas šādas aminospirta **75** un estera **78** kombinācijas: 1) *rac*-**75** un *rac*-**78**, 2) *rac*-**75** un (*R*)-**78**, *rac*-**75** un (*S*)-**78**, (*R*)-**75** un *rac*-**78**, (*S*)-**75** un *rac*-**78**. Visas reakcijas maisījumos esošās spirta **75** un estera **78** enantiomērās attiecības tika kontrolētas ar hirālo AEŠH pēc 24, 121 un 283 stundām kopš reakcijas sākuma. Pirmā kontroleksperimenta ietvaros nevienā no spirta **75** un estera **78** kombinācijām enantiomēro attiecību izmaiņas nenovēroja. Tālāk tika veikts otrs kontroleksperiments, kura ietvaros papildus pirmajā kontroleksperimentā minētajām spirta **75** un estera **78** kombinācijām tika pievienots papildus 1.0 ekvivalenti *tert*-butanola. Arī šāds līdzsvara nobīdīšanas mēģinājums nebija veiksmīgs, izmaiņas substrāta **75** un estera **78** enantiomērajās attiecībās nenovēroja. Analogs rezultāts tika sasniegts arī trešajā kontroleksperimentā, kura ietvaros kā piedeva tika izmantota 0.2 ekvivalenti kālija *tert*-butoksīda.

Kopumā šajā apakšnodaļā ir parādīta cikliska 1,2-aminospirta **75** kinētiskā sadalīšana ar *Suna*, *Vedejs* katalizatoru **48**. Lietojot acetanhidrīdu vai izosviestskābes anhidrīdu kā acilējošo reaģentu, varēja iegūt neizreaģējušo aminospirtu (*R*)-**75** ar ≤50% *ee* un acilēto spirtu (*S*)-**78** ar ≤48% *ee* pie ~50% konversijas. Savukārt, di-*tert*-butildikarbonāta lietošana ļāva iegūt neizreaģējušo spirtu (*R*)-**75** ar 20% *ee* un esteru (*S*)-**78** ar 22% *ee* pie 47% konversijas, kas ilgākā laikā, atkarībā no Boc₂O daudzuma, pieauga līdz pat 94% *ee* neizreaģējušajam spirtam (*R*)-**75** un līdz pat 72% *ee* acilētajam spirtam (*S*)-**78**. Pašlaik tiek turpināts strādāt pie enantiobagātināšanās iemesla noskaidrošanas.

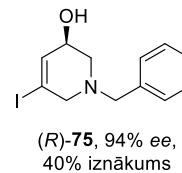
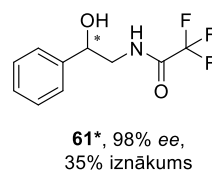
**

Šī maģistra darba ietvaros tika pierādīts, ka neenzimātiskā kinētiskā sadalīšana ir efektīva metode enantiobagātinātu vai enantiofīru β-aminospirtu iegūšanai no racemātiem. Kā arī darba ietvaros tika demonstrēti atsevišķi hirāli DMAP atvasināti katalizatori (*Suna*, *Vedejs*, *Connon* un *Fu*), ar kuriem β-aminospirtu kinētiskā sadalīšana līdz šim nebija veikta. Darba ietvaros ir sasniegtas augstas KS selektivitātes vērtības, proti, $S \leq 57$. 2.19. Attēlā ir parādīti ar šiem katalizatoriem kinētiski sadalītie aminospirtu vai tiem atbilstošie esteri, kas iegūti ar ≥85% enantiomērajiem pārkumiem.

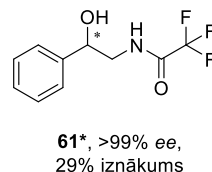
Ar *Fu* katalizatoru (+)-40 veiktās KS:



Ar *Suna, Vedejs* katalizatoru 48 veiktās KS:



Ar *Connon* katalizatoru 47 veiktās KS:



2.19. att. Sekmīgākie kinētiskās sadalīšanas piemēri

Šajā darbā ir sniegtas vispārīgs β -aminospirtu struktūras un šo aminospirtu kinētiskās sadalīšanas selektivitātes kopsakarības (*N*-bazicitātes un *N-H* saites ietekme uz KS selektivitāti). Ir noskaidrots, ka selektīvākai β -aminospirtu kinētiskajai sadalīšanai, lietojot *Connon* (**47**) un *Suna, Vedejs* (**48**) katalizatorus, ir nepieciešama pēc iespējas spēcīgāka elektronu akceptorā grupa uz aminospirta *N*-atoma, ja aminospirta slāpekļa atoms nesatur *N-H* saites. No *N-H* saites aciditātes un šo aminospirtu KS korelācijas izriet, ka augstākas KS selektivitātes ir sasniedzamas tad, ja aminospirta *N*-atoms satur pēc iespējas vājāku elektronu akceptoru grupu.

Veicot atsevišķa aminospirta **75** kinētisko sadalīšanu ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** un di-*tert*-butildikarbonātu kā acilējošo reaģentu, tika novērota literatūrā līdz šim nezināmā neizreāģējošā aminospirta **75*** un acilētā spirta **78*** enantiobagātināšanās laikā, nemainoties KS konversijai. Piemēram, lietojot 0.7 ekvivalentus di-*tert*-butildikarbonāta, tika sasniegts 24% ee neizreāģējušajam spirtam **75***, kas 194 stundu laikā pieauga līdz pat 94% ee, nemainoties konversijai. Acilētā spirta **78*** gadījumā novērota sākotnējā 18% ee bagātināšanās līdz pat 78% ee. Šo enantiobagātināšanos, diemžēl, šī darba ietvaros izprast neizdevās. Pētījumi šajā virzienā tiek turpināti.

3. EKSPERIMETNĀLĀ DAĻA

3.1. Izmantotie reaģenti un aparatūra

Reaģenti un šķīdinātāji tika iegādāti no šādiem izplatītājiem: *Acros Organics*, *Sigma Aldrich*, *Strem Chemicals*, *Fluorochem* un *Alfa Aesar*. Šķīdinātāju absolutizēšanai izmantota *MBRAUN MB SPS-800* iekārta argona atmosfērā. Visi trauki, kas bija nepieciešami bezūdens sintēzēm, bija iepriekš izkarsēti žāvskapī 120 °C temperatūrā un atdzesēti argona plūsmā.

Kodolu magnētiskās rezonanses spektri reģistrēti ar *Bruker Avance 300* vai *Varian Mercury-400*. ¹H-KMR spektri tika uzņemti attiecīgi pie 300 MHz vai 400 MHz darba frekvences, standartizējot pret šķīdinātāja atlikušo ¹H signālu (*CDCl₃* δ(H) 7.26 ppm, *DMSO-d₆* δ(H) 2.50 ppm, *CD₃CN* δ(H) 1.94 ppm) kā iekšējo standartu. ¹³C-KMR spektri uzņemti attiecīgi pie 75.5 MHz vai 101 MHz darba frekvences, standartizējot pret šķīdinātāja atlikušo signālu (*CDCl₃* δ(C) 77.1 ppm, *DMSO-d₆* δ(C) 39.5 ppm, *CD₃CN* δ(C) 1.32, 118.26 ppm). ¹⁹F-KMR spektri tika uzņemti pie 376.3 MHz darba frekvences. Ķīmiskās nobīdes (δ) izteiktas miljonās daļās (ppm), spinu sadarbības konstantes – hercos (Hz). Izmantoti apzīmējumi: s – singlets, d – dublets, t – triplets, hept – heptets, dd – dubleta dublets, dt – dubleta triplets, ddd – dubleta dubleta dublets, m – multiplēts, pl s – plats signāls, min – minorā forma, maj – mažorā forma.

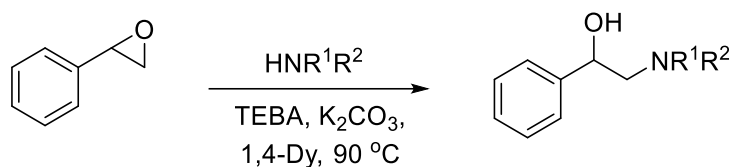
Augstas izšķiršanas masspektrālā analīze izdarīta ar *Waters Acquity UPLC H-Class* šķidrums hromatogrāfu, kas savienots ar *Waters Synapt G2-Si ESI+* masspektrometru, *Waters Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 mm, 1.7 μm* kolonna. Elementanalīzes veiktas ar elementanalizatoru *EA 1108, Carlo Erba Instruments*.

Reakciju kontrolei izmantots: 1) ultra augstefektīvais šķidrums hromatogrāfs *Waters Acquity H Class, Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 mm, 1.7 μm* kolonna; eluents – MeCN un 0.01% TFA ūdens šķīdums tilpumattiecībā no 10:90 līdz 95:5, plūsmas ātrums 0.45 mL/min, gaismas diožu matricas detektora darbības apgabals 220–320 nm; 2) augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfs *Waters Alliance 2695*, kas sajūgts ar *Waters PDA 2996* gaismas diožu matricas detektoru un *Waters Acquity QDa* massdetektoru; analīzēs izmantota *Waters XBridge C18 2.1×50 mm, 3.5 μm* kolonna; eluents – MeCN un 0.01% TFA ūdens šķīdums tilpumattiecībā no 10:90 līdz 95:5, plūsmas ātrums 0.40 mL/min, gaismas diožu matricas detektora darbības apgabals 210 – 400 nm. Tiešās fāzes hirālās AEŠH analīzes veiktas ar *Waters Alliance 2695* iekārtu, detektēšanu veica ar *Waters UV/Vis 2489* duālā viļņa garuma detektoru pie 210 nm un 254 nm. Apgrieztās fāzes hirālās AEŠH analīzes veiktas ar *Waters Alliance 2695*, detektēšanu veica ar *Waters PDA 2996* diožu matricas detektoru un *Waters Acquity QDa* massdetektoru.

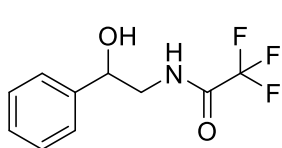
Vielu preparatīvi hromatogrāfiskai atdalīšanai izmantoja *Biotage Isolera One* hromatogrāfu. Kā adsorbentu tiešās fāzes gadījumā izmantoja silikagelu (40–63 μm), apgrieztās fāzes gadījumā - C18 silikagelu (25 – 40 μm).

3.2. Savienojumu sintēžu apraksti un raksturojumi

Vispārīgā procedūra A: β-aminospirtu sintēze

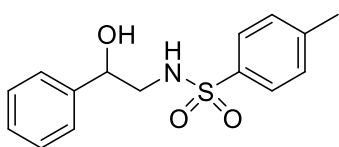


Savienojumus sintezēja pēc literatūrā esošās metodes [57,58]. Iepriekš izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu stobriņā komerciāli pieejamā atbilstošās skābes amīda (2.00 ekv.) 1,4-dioksāna šķīdumam pievienoja benziltriethylamonija hlorīda (TEBA, 10 mol%), bezūdens K₂CO₃ (10 mol%) un 2-feniloksirāna (1.00 ekv.). Iegūto suspensiju maisīja 7 dienas 90 °C temperatūrā. Reakcijas kontroli veica ar AEŠH. Pēc pilnīgas konversijas sasniegšanas dzidro šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un attīrīja ar apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfiju. Iegūtās mērķa produktu saturošās frakcijas apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā.



2,2,2-Trifluor-N-(2-hidroksi-2-feniletil)acetamīds (61).

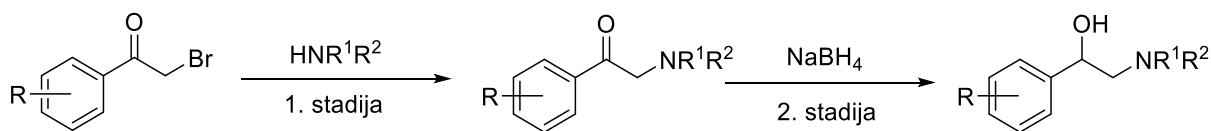
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras A. Reakcijā izmantoja 2.79 g 2,2,2-trifluoracetamīda (24.65 mmol), 285 mg TEBA (1.25 mmol), 1.40 mL 2-feniloksirāna (12.24 mmol), 173 mg K₂CO₃ (1.29 mmol), 1,4-dioksāna (1.5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 132 g kolonna, plūsmas ātrums 40 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 30 minūtēs 0%→60% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 1.08 g (38%) savienojuma **61** kā baltu kristālisku vielu. R_f = 0.31 (PE/EtOAc = 2/1, v/v). Hirālais sadalījums: 1) *Daicel Chiralpak*® ID 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 25 min, t_R = 13.54 min, 15.96 min; 2) *Daicel Chiralpak*® ID 0.46×10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (30% MeCN šķīdums 0.01% HCOOH ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 10 min, t_R = 2.53 min, 3.03 min. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.45 – 7.30 (m, 5H), 6.93 – 6.63 (pl s, 1H), 4.89 (dt, 1H, J = 8.5, 3.5 Hz), 3.82 (ddd, 1H, J = 13.7, 7.4, 3.5 Hz), 3.38 (ddd, 1H, J = 13.7, 8.5, 4.4 Hz), 2.34 (m, 1H) m.d. ¹H-KMR spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [57].



***N*-(2-Hidroksil-2-feniletīl)-4-metilbenzosulfonamīds (67).**

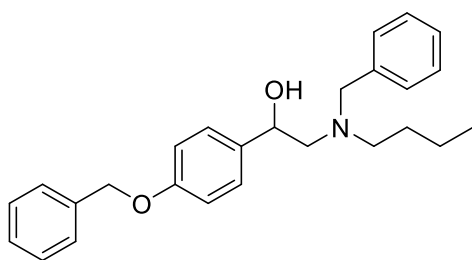
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras A. Reakcijā izmantoja 1.50 g *para*-toluolsulfonamīda (8.73 mmol), 100 mg TEBA (0.44 mmol), 0.50 mL 2-feniloksirāna (4.37 mmol), 61 mg K₂CO₃ (0.44 mmol), 1,4-dioksāna (1.5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 132 g kolonna, plūsmas ātrums 30 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 791 mg (62%) savienojuma **67** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IG 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (24% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, *t_R* = 17.65 min, 20.41 min. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.73 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.38 – 7.27 (m, 7H), 4.80 (dd, 1H, *J* = 8.5, 3.7 Hz), 3.25 (dd, 1H, *J* = 13.2, 3.7 Hz), 3.03 (dd, 1H, *J* = 13.2, 8.5 Hz), 2.42 (s, 3H) m.d. ¹H-KMR spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [59].

Vispārīgā procedūra B: β-aminospirtu sintēze



Reakcijas 1. stadijā komerciāli pieejamā 2-bromacetofenona atvasinājuma (1.00 ekv.) DCM šķīdumam pievienoja *N*-benzilbutānamīnu (1.10 ekv.), 10% K₂CO₃ ūdens šķīdumu (2.00 ekv.) un iegūto emulsiju intensīvi maisīja pa nakti i.t. Reakcijas kontrolei izmantoja AEŠH. Pēc pilnīgas konversijas sasniegšanas dzeltenu šķīdumu atšķaidīja ar DCM (45 mL). Organisko fāzi mazgāja ar pies. NaHCO₃ (2×10 mL) un pies. NaCl (10 mL) šķīdumiem, žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄. Neorganiskos sāļus nofiltrēja un filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto jēlproduktu bez papildus attīrīšanas izmantoja nākamajā stadijā.

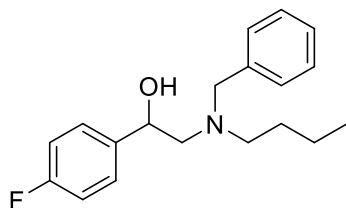
Reakcijas 2. stadijā līdz 0 °C atdzesētā ketona (1.00 g, 1.00 ekv.) šķīdumam etanolā nelielām porcijām (5×200 mg) pievienoja NaBH₄ (2.00 ekv.). Reakciju kontrolēja ar PSH vai AEŠH. Pēc 1 h ilgas maisīšanas dzeltenai suspensijai ļāva sasilt līdz i.t., kuru tālāk ietvaicēja līdz ~1/3 un suspendēja ūdenī (10 mL), pilinot klāt 1M HCl ūdens šķīdumu. Neitralizēto maisījumu tālāk ekstrahēja ar EtOAc (3×20 mL). Organisko fāzi nomazgāja ar pies. NaCl ūdens šķīdumu (10 mL), žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄. Neorganiskos sāļus nofiltrēja un filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto dzeltenu eļļu tālāk attīrīja ar apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfiju (*RP-C18* 30 g kolonna, plūsmas ātrums 20 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma). Iegūtās mērķa savienojumu saturošās frakcijas apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā.



2-(*N*-Benzil, *N*-butilamino)-1-(4-benzoksifenil)etan-1-ols (49). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **B**. Reakcijas 1. stadijā izmantoja 200 mg

1-(4-benzoksifenil)-2-brometan-1-ona (0.65 mmol), 130 μ L *N*-benzilbutānamīna (0.73 mmol), 4 mL 10%

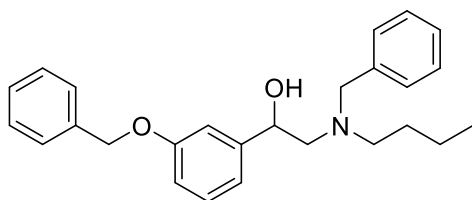
K_2CO_3 ūdens šķīduma (1.32 mmol), DCM (4 mL). Reakcijas 2. stadijā izmantoja 61 mg $NaBH_4$ (1.63 mmol), etanola (7 mL). Ieguva 219 mg (71%, 2 stadijas) savienojuma **49** kā dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IC 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (3% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 35 min, $t_R = 23.45$ min, 30.39 min. 1H -KMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.46–7.18 (m, 12H), 6.97–6.90 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.62 (dd, 1H, $J = 8.6, 5.4$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.49 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 2.71–2.39 (m, 4H), 1.61–1.16 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ): 158.3, 138.8, 137.2, 134.8, 129.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.6, 127.4, 127.3, 114.8, 70.2, 69.2, 62.7, 58.7, 53.7, 29.3, 20.6, 14.2 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{26}H_{32}NO_2$: 390.2433, noteikts: 390.2428.



2-(*N*-Benzil, *N*-butilamino)-1-(4-fluorfenil)etan-1-ols (50).

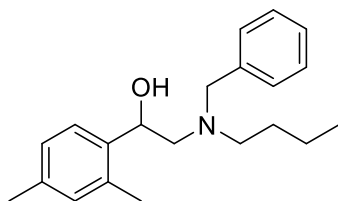
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **B**. Reakcijas 1. stadijā izmantoja 402 mg 2-brom-1-(4-fluorfenil)etan-1-ona (1.85 mmol), 360 μ L *N*-benzilbutānamīna (2.01 mmol), 5 mL 10% K_2CO_3 ūdens šķīduma (3.70 mmol), DCM (5 mL). Reakcijas

2. stadijā izmantoja 140 mg $NaBH_4$ (3.70 mmol), etanola (10 mL). Ieguva 475 mg (85%, 2 stadijas) savienojuma **50** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IC 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (0.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 20 min, $t_R = 10.26$ min, 12.43 min. 1H -KMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.40 – 7.21 (m, 7H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 4.62 (dd, 1H, $J = 10.1, 3.9$ Hz), 4.22 – 3.98 (pl s, 1H), 3.91 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.49 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 2.73 – 2.38 (m, 4H), 1.62 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.19 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ): 162.3 (d, $J = 245$ Hz), 138.7, 138.1 (d, $J = 3$ Hz), 129.2, 128.6, 127.6 (d, $J = 8$ Hz), 127.4, 115.2 (d, $J = 21$ Hz), 69.0, 62.7, 58.7, 53.8, 29.3, 20.6, 14.1 m.d. ^{19}F -KMR (376 MHz, $CDCl_3$, $-\delta$): 115.99–115.48 (m) m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{19}H_{25}NOF$: 302.1920, noteikts: 302.1927.



2-(N-Benzil, N-butilamino)-1-(3-benzoksifenil)etan-1-ols (51). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **B**. Reakcijas 1. stadijā izmantoja 257 mg 1-(3-benzoksifenil)-2-brometan-1-ona (0.84 mmol),

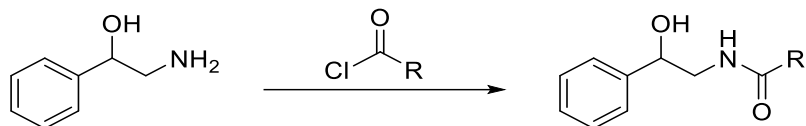
170 μ L *N*-benzilbutānamīna (0.95 mmol), 4 mL 10% K_2CO_3 ūdens šķīduma (1.73 mmol), DCM (4 mL). Reakcijas 2. stadijā izmantoja 65 mg $NaBH_4$ (1.71 mmol), etanola (7 mL). Ieguva 208 mg (64%, 2 stadijas) savienojuma **51** kā dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® ID 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (3% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 20 min, $t_R = 11.02$ min, 16.41 min. 1H -KMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.48 – 7.20 (m, 11H), 7.00 (m, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.64 (dd, 1H, $J = 10.0, 3.9$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.50 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 2.72 – 2.38 (m, 4H), 1.61 – 1.18 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (101 MHz, $CDCl_3$, δ): 159.1, 144.3, 138.8, 137.2, 129.4, 129.2, 128.7, 128.6, 128.0, 127.7, 127.4, 118.6, 113.9, 112.4, 70.1, 69.4, 62.6, 58.7, 53.8, 29.2, 20.6, 14.1 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{26}H_{32}NO_2$: 390.2433, noteikts: 390.2434.



2-(N-Benzil, N-butilamino)-1-(2,4-dimetilfenil)etan-1-ols (52).

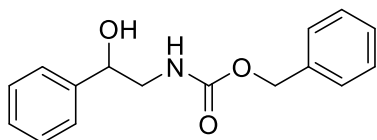
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **B**. Reakcijas 1. stadijā izmantoja 400 mg 2-brom-1-(3,4-dimetilfenil)etanona (1.76 mmol), 350 μ L *N*-benzilbutānamīna (1.95 mmol), 4 mL 10% K_2CO_3 ūdens šķīduma (3.53 mmol), DCM (4 mL). Reakcijas 2. stadijā izmantoja 133 mg $NaBH_4$ (3.52 mmol), etanola (10 mL). Ieguva 452 mg (82%, 2 stadijas) savienojuma **52** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IG 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 40 min, $t_R = 29.68$ min, 34.34 min. 1H -KMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 7.40 – 7.27 (m, 6H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 4.85 (dd, 1H, $J = 10.2, 3.4$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 3.50 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 2.74 – 2.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.19 (m, 2H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, δ): 138.9, 137.3, 136.7, 134.4, 131.1, 129.1, 128.5, 127.4, 127.1, 125.8, 66.4, 61.4, 58.9, 54.0, 29.3, 21.1, 20.6, 19.0, 14.2 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts 312.2322: $C_{21}H_{30}NO$, noteikts: 312.2324.

Vispārīgā procedūra C: β -aminospirtu sintēze

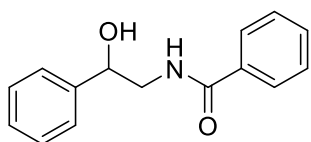


Komerčiāli pieejamā 2-amino-1-feniletanola (1.00 ekv.) DCM šķīdumam pievienoja bāzi (2.00 ekv.) un acilhlorīdu (1.10 ekv.), iegūto dzelteno suspensiju maisīja pa nakti i.t. Reakciju kontrolēja ar AEŠH. Pēc pilnīgas konversijas sasniegšanas homogēnu dzeltenu šķīdumu atšķaidīja ar DCM (40 mL) un mazgāja ar pies. NaHCO_3 ūdens šķīdumu (3×10 mL) un pies. NaCl (10 mL) ūdens šķīdumu. Organisko fāzi žāvēja virs bezūdens Na_2SO_4 . Neorganiskos sāļus nofiltrēja un filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto jēlproduktu attīrīja ar *flash* hromatogrāfiju. Mērķa savienojumu saturošās frakcijas apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā.

N-(2-Hidroksi-2-feniletil)benzilkarbamāts (58).

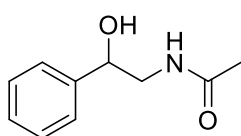


Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras C. Reakcijā izmantoja 453 mg 2-amino-1-feniletanola (3.30 mmol), 0.52 mL benzil-hloroformāta (3.64 mmol), 0.92 mL trietilamīna (6.60 mmol), DCM (7 mL). Tiešās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: 150 g silikagela kolonna, kustīgās fāzes maiņa 25% \rightarrow 40% etilacetāta šķīduma heksānā. Ieguva 634 mg (71%) savienojuma **58** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IE 0.46 \times 25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 60 min, $t_R = 39.59$ min, 42.10 min. ^1H -KMR (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 7.42 – 7.18 (m, 10H), 5.40 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 5.00 (s, 2H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 3.26 – 3.02 (m, 2H) m.d. ^{13}C -KMR (101 MHz, CDCl_3 , δ): 157.2, 141.7, 136.5, 128.7, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 126.0, 73.7, 67.1, 48.7 m.d. ^{13}C -KMR spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [60].

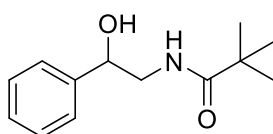


N-(2-Hidroksi-2-feniletil)benzamīds (68). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras C. Reakcijā izmantoja 1.02 g 2-amino-1-feniletanola (7.43 mmol), 0.91 mL benzoskābes hlorīda (7.83 mmol), 5.00 mL 3M NaOH ūdens šķīduma (15.00 mmol), DCM (10 mL), reakcijas beigās pārpalikušo NaOH neutralizēja ar 1M HCl ūdens šķīdumu līdz ūdens fāzes pH \sim 7 sasniegšanai. Jēlproduktu attīrīja, pārkristalizējot to no PE/EtOAc (4/1, v/v). Ieguva 1.52 g (85%) savienojuma **68** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] ID 0.46 \times 10 cm 5 μm kolonna izokrātiskos apstākļos (25% MeCN šķīdums 0.01% skudrskābes ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 40 minūtes, $t_R = 6.75$ min,

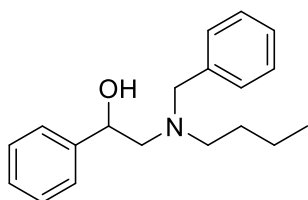
8.27 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.56 – 7.27 (m, 8H), 6.76 – 6.46 (pl s, 1H), 4.97 (dt, 1H, $J = 7.5, 3.5$ Hz), 3.92 (ddd, 1H, $J = 14.0, 7.0, 3.4$ Hz), 3.53 (ddd, 1H, $J = 14.0, 7.9, 4.9$ Hz), 3.38 – 3.27 (m, 1H) m.d. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.53 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.57 – 7.20 (m, 8H), 5.53 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 4.79 (dt, 1H, $J = 8.7, 4.7$ Hz), 3.57 – 3.43 (m, 1H), 3.40 – 3.26 (m, 1H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6 , δ): 166.4, 143.8, 134.5, 131.1, 128.2, 128.0, 127.2, 127.0, 126.0, 71.2, 47.7 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$: 264.1000, noteikts: 264.1009.



***N*-(2-Hidroksi-2-feniletil)acetamīds (69).** Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras C. Reakcijā aizmantoja 1.00 g 2-amino-1-feniletanola (7.29 mmol), 0.56 mL etiķskābes hlorīda (7.88 mmol), 5.00 mL 3M NaOH ūdens šķīduma (15.00 ekv.), DCM (10 mL), reakcijas beigās pārpalikušo NaOH neitralizēja ar 1M HCl ūdens šķīdumu līdz ūdens fāzes pH~7 sasniegšanai. Jēlproduktu attīrīja, pārkristalizējot to no PE/EtOAc (4/1, v/v). Ieguva 0.99 g (76%) savienojuma **69** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IA 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2% EtOH šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 100 min, $t_R = 73.26$ min, 83.04 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.15 – 5.92 (pl s, 1H), 4.82 (dd, 1H, $J = 8.0, 3.3$ Hz), 3.67 (ddd, 1H, $J = 14.1, 7.0, 3.3$ Hz), 3.59 – 3.46 (pl s, 1H), 3.31 (ddd, 1H, $J = 14.1, 8.0, 4.9$ Hz), 1.98 (s, 3H) m.d. $^1\text{H-KMR}$ spektrs sakrita ar literatūrā esošo [61].

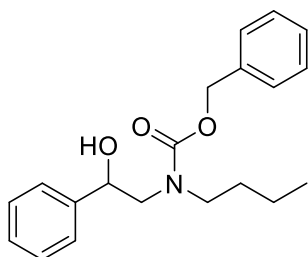


***N*-(2-Hidroksi-2-feniletil)pivalamīds (70).** Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras C. Reakcijā izmantoja 1.07 g 2-amino-1-feniletanola (7.81 mmol), 1.00 mL pivalhlorīda (8.12 mmol), 5.20 mL 3M NaOH ūdens šķīduma (15.60 mmol), DCM (10 mL), reakcijas beigās pārpalikušo NaOH neitralizēja ar 1M HCl ūdens šķīdumu līdz sasniedza ūdens fāzes pH~7. Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 132 g kolonna, plūsmas ātrums 40 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 60 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 1.63 g (94%) savienojuma **70** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® ID 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (4% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, $t_R = 18.29$ min, 20.11 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.06 (pl s, 1H), 4.84 (dd, 1H, $J = 7.3, 3.3$ Hz), 3.69 (ddd, 1H, $J = 14.1, 6.7, 3.3$ Hz), 3.34 (ddd, 1H, $J = 14.1, 7.3, 5.2$ Hz), 1.17 (s, 9H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 180.4, 142.0, 128.5, 127.8, 125.9, 73.7, 47.6, 38.8, 27.6 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts 222.1494: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, noteikts: 222.1491.



2-(*N*-Benzil, *N*-butilamino)-1-feniletanols (45). 104 mg

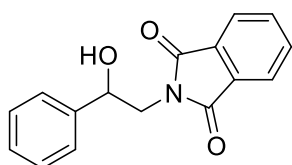
2-(*N*-butilamino)-1-feniletanola (**44**) (0.54 mmol, 1.00 ekv.) DCM šķīdumu (5 mL) sajauc ar 2.5 mL 13% K₂CO₃ ūdens šķīdumu (2.69 mmol, 4.98 ekv.), klāt pievienoja 70 μL benzilbromīda (0.57 mmol, 1.06 ekv.) un izveidojušos divfāžu sistēmu intensīvi maisīja 24 h i.t. Pēc pilnīgas konversijas sasniegšanas (kontrolēja ar AEŠH) emulsiju atšķaidīja ar CHCl₃ (20 mL) un mazgāja ar piesātinātu NaHCO₃ šķīdumu (2×5 mL), organisko fāzi žāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto jēlproduktu attīrīja ar apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfiju (*RP-C18* 30 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 60 minūtēs 0%→60% MeCN ūdens šķīduma). Ieguva 124 mg (81%) **45** kā gaiši dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® *IC* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2% IPA šķīduma heksānā), plūsmas ātrums 1.0 mL/min, eluēšanas ilgums 30 minūtes, *t_R* = 9.37 min, 10.76 min. ¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 – 7.16 (m, 10H), 4.61 (dd, 1H, *J* = 10.1, 3.8 Hz), 3.86 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.44 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 2.65 – 2.47 (m, 3H), 2.40 (ddd, 1H, *J* = 13.0, 8.3, 5.6 Hz), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.36 – 1.14 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 142.5, 138.8, 129.2, 128.6, 128.4, 127.5, 127.4, 126.0, 69.5, 62.7, 58.7, 53.7, 29.3, 20.6, 14.1 m.d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₉H₂₆NO: 284.2014, noteikts: 284.2023.



***N*-Butil, *N*-(2-hidroksi-2-feniletil)benzilkarbamāts (57).**

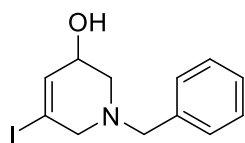
100 mg 2-(*N*-butilamino)-1-feniletanola (**44**) (0.52 mmol, 1.00 ekv.) DCM (5 mL) šķīdumam pievienoja 0.30 mL trietilamīna (2.07 mmol, 3.98 ekv.), bezkrāsainu šķīdumu atdzesēja līdz 0 °C un pievienoja 82 μL benzilchloroformāta (0.57 mmol, 1.10 ekv.). Reakcijas progresu kontrolēja ar AEŠH. Pēc pilnas konversijas sasniegšanas (3.5 h) dzidru bezkrāsainu šķīdumu izlēja aukstā ūdenī (10 mL) un iegūto suspensiju mazgāja ar DCM (3 × 20 mL). Organisko fāzi izžāvēja virs bezūdens Na₂SO₄, nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto jēlproduktu (bezkrāsas eļļa) attīrīja ar apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfiju (*RP-C18* 30 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 10%→100% MeCN šķīdums ūdenī). Mērķa savienojumu saturošās frakcijas apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 137 mg (81%, 2 rotamērās formas) savienojuma **57** kā bazkrāsainu eļļu, kas 3 dienu laikā kristalizējās, izveidojot baltu amorfu vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® *ID* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (4% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, *t_R* = 21.39 min, 23.10 min. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.45 – 7.16 (m, 10H), 5.47 (dd, 1H, *J* = 10.2,

4.4 Hz), 5.15 – 4.95 (m, 2H), 4.83 – 4.65 (m, 1H), 3.33 – 3.00 (m, 4H), 1.51 – 1.31 (m, 2H), 1.27 – 1.07 (m, 2H), 0.92 – 0.72 (m, 3H) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, DMSO- d_6 , δ): 155.6 (min), 155.2 (maj), 143.7 (min), 143.6 (maj), 137.1 (min), 137.1 (maj), 128.4, 128.0, 127.8, 127.6 (maj), 127.4 (min), 127.1, 126.0 (min), 125.9 (maj), 71.6 (maj), 70.9 (min), 66.1 (maj), 66.0 (min), 55.1 (min), 54.4 (maj), 47.5 (maj), 47.5 (min), 30.0 (min), 29.4 (maj), 19.5, 13.8 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$: 328.1913, noteikts: 328.1898.



2-(2-Hidroksi-2-feniletil)isoindolīn-1,3-dions (65). Sintezēja pēc literatūrā esošā apraksta [62]. Argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu stobriņā 0.47 g ftalimīda (3.16 mmol, 1.21 ekv.) izopropanola (15 mL) suspensijai pievienoja 0.3 mL 2-feniloksirāna (2.62 mmol, 1.00 ekv.)

un 21 μL piridīna (0.26 mmol, 10 mol%). Reakcijas maisījumu sildīja 7 dienas 90 °C temperatūrā. Reakcijas konversiju kontrolēja ar AEŠH. Reakcijas beigās tumši brūnu dzidru šķīdumu izlēja aukstā ūdenī (30 mL) un mazgāja ar etilacetātu (3 \times 25 mL). Tālāk organisko fāzi izžāvēja ar bezūdens Na_2SO_4 , nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Iegūto jēlproduktu attīrīja ar tiešās fāzes *flash* hromatogrāfiju: *Biotage SNAP HP-Sphere 25 μm 60 g* kolonna, plūsmas ātrums 20 mL/min, 60 minūtes izokrātiskos apstākļos (PE/EtOAc = 3/1, v/v). Ieguva 213 mg (31%) savienojuma **65** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® IG 0.46 \times 10 cm, 5 μm* kolonnu izokrātiskos apstākļos (40% MeCN šķīdums 0.01% skudrskābes ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 40 min, t_R = 20.08 min, 29.25 min. ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.95 – 7.65 (m, 4H), 7.55 – 7.27 (m, 5H), 5.07 (dt, 1H, J = 8.7, 4.4 Hz), 4.10 – 3.87 (m, 2H), 2.85 (d, 1H, J = 4.9 Hz) m.d. ^1H -KMR spektrs sakrita ar literatūrā esošo [63].

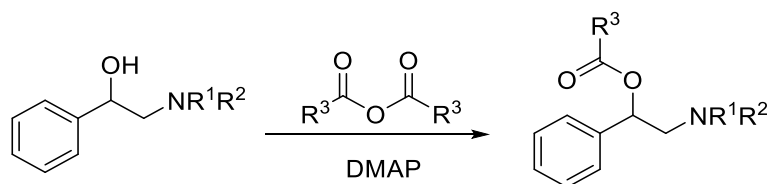


1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ols (75). Hirālais

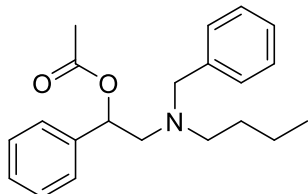
sadalījums: 1) *Daicel Chiralpak® IF 0.46 \times 25 cm, 5 μm* kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% MeOH šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 90 min, t_R = 36.39 min (*R*-enantiomērs), 72.16 min (*S*-enantiomērs); 2) *Daicel Chiralpak® IF 0.46 \times 25 cm, 5 μm* kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% EtOH šķīdums heksāna-dihlormetāna 4/1 maisījumā, v/v), plūsmas ātrums 0.7 mL/min, eluēšanas ilgums 25 min, t_R = 15.25 min (*R*-enantiomērs), 18.13 min (*S*-enantiomērs). ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.38 – 7.24 (m, 5H), 6.57 – 6.49 (m, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 3.02 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 2.83 (dd, 1H, J = 11.7, 3.3 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 11.7, 3.3 Hz), 2.34 (d, 1H, J = 10.4 Hz) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 137.9, 137.3, 129.1, 128.6, 127.7, 98.5, 66.9, 63.6, 61.6, 56.3 m.d. AIMS

(*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₁₂H₁₅NO: 316.0198, noteikts: 316.0208. ¹H-KMR spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [56].

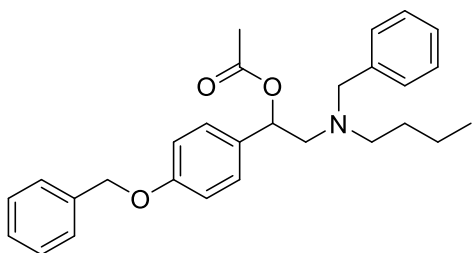
Vispārīgā procedūra D: racēmisko β-aminospirtu acilēšana



Vicinālā aminospirta (1.00 ekv.) DCM šķīdumam pievienoja *N,N*-dimetil-4-aminopiridīnu (DMAP, 10 mol%) un atbilstošās skābes anhidrīdu (2.00 ekv.), reakcijas maisījumu maisīja 2-12 h i.t. Pēc pilnīgas konversijas sasniegšanas (kontrolēja ar PSH vai AEŠH), reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā, atšķaidīja ar MeCN (~1 mL) un attīrīja ar apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfiju. Mērķa savienojumu saturošās frakcijas apvienoja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā.

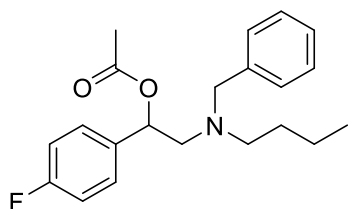


2-(*N*-Benzil, *N*-butilamino)-1-feniletacetāts (46). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 50 mg aminospirta **45** (0.18 mmol), 2.8 mg DMAP (0.02 mmol), 3.20 mL acetanhidrīda DCM šķīduma (0.35 mmol). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 24 g kolonna, plūsmas ātrums 25 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 56 mg (98%) savienojuma **46** kā gaiši dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IC 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, *t_R* = 6.17 min, 6.91 min. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.17 (m, 10H), 5.91 (dd, 1H, *J* = 8.2, 4.8 Hz), 3.76 – 3.53 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.8, 8.2 Hz), 2.70 (dd, 1H, *J* = 13.8, 4.8 Hz), 2.58 – 2.38 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 170.3, 139.8, 139.7, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.0, 126.8, 74.2, 59.6, 59.4, 54.2, 29.6, 21.5, 20.5, 14.2 m.d. AIMS (*m/z*): [M+H]⁺ aprēķināts C₂₁H₂₈NO₂: 326.2120, noteikts: 326.2127.



2-(*N*-Benzil, *N*-butilamino)-1-(4-benzoksi-fenil)etilacetāts (53). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 62 mg aminospirta **49** (0.16 mmol), 3.2 mg DMAP (0.03 mmol), 2 mL acetanhidrīda DCM šķīduma

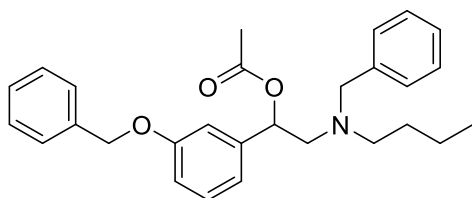
(0.18 mmol). Apgrīztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage HP-Sphere 25* μm 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 10%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 64 mg (92%) savienojuma **53** kā gaiši dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IC 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (3% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, $t_R = 9.48$ min, 10.62 min. ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.49 – 7.16 (m, 12H), 6.92 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.88 (dd, 1H, $J = 8.1, 5.0$ Hz), 5.06 (s, 2H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, $J = 13.7, 8.1$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.0$ Hz), 2.59 – 2.37 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.49 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.4, 158.6, 139.9, 137.1, 132.1, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.6, 126.8, 114.7, 73.8, 70.1, 59.3 (2C)*, 54.2, 29.6, 21.5, 20.5, 14.2 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_3$: 432.2539, noteikts: 432.2537.



2-(N-Benzil, N-butilamino)-1-(4-fluorfenil)etilacetāts (54).

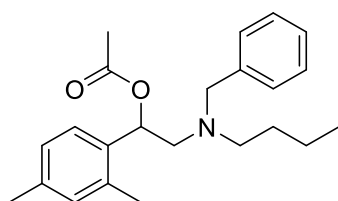
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgas procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 49 mg aminospirta **50** (0.16 mmol), 2.1 mg DMAP (0.02 mmol), 0.40 mL acetanhidrīda DCM šķīduma (0.20 mmol), DCM (1 mL). Apgrīztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 30 minūtēs 0%→100% (20 min)→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 55 mg (kvant.) savienojuma **54** kā bezkrāsas eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*® IC 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (0.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 20 min, $t_R = 6.39$ min, 8.02 min. ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.33 – 7.19 (m, 7H), 7.01 (dd, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.87 (dd, 1H, $J = 7.8, 5.4$ Hz), 3.64 (s, 2H), 2.89 (dd, 1H, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.5$ Hz), 2.50 (td, 2H, $J = 6.9, 1.7$ Hz), 2.08 (s, 3H), 1.50 – 1.35 (m, 2H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.8$ Hz) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.3, 162.5 (d, $J = 246$ Hz), 139.7, 135.6 (d, $J = 3$ Hz), 128.9, 128.6 (d, $J = 8$ Hz), 128.2, 126.9, 115.3 (d, $J = 21$ Hz), 73.6, 59.4 (2C)*, 54.4, 29.6, 21.4, 20.5, 14.2 m.d. ^{19}F -KMR (376 MHz, CDCl_3 , $-\delta$): 114.55–114.47 (m), 115.49–115.40 (m) m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FNO}_2$: 344.2026, noteikts: 344.2036.

* Noteikts ar HSQC spektru.



2-(N-Benzil, N-butilamino)-1-(3-benzoksifenil)-1-etilacetāts (55). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 55 mg aminospirta **51** (0.14 mmol), 2.7 mg DMAP (0.02 mmol), 2 mL

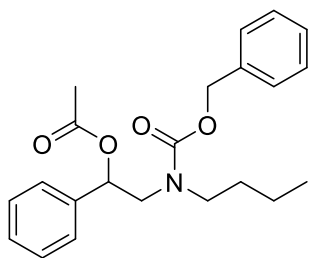
acetanhidrīda DCM šķīduma (0.16 mmol). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage HP-Sphere 25 μm* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 10%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 56 mg (92%) savienojuma **55** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® ID* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (3% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 20 min, $t_R = 7.14$ min, 7.63 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.26 (s, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 3H), 5.88 (dd, 1H, $J = 8.2, 4.7$ Hz), 5.03 (s, 2H), 3.64 (q, 2H, $J = 13.8$ Hz), 2.89 (dd, 1H, $J = 13.8, 8.2$ Hz), 2.69 (dd, 1H, $J = 13.8, 4.7$ Hz), 2.59 – 2.39 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.3, 158.9, 141.4, 139.9, 137.0, 129.5, 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 127.7, 126.9, 119.4, 114.1, 113.3, 74.1, 70.1, 59.6, 59.3, 54.3, 29.6, 21.5, 20.5, 14.2 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_3$: 432.2539, noteikts: 432.2540.



2-(N-Benzil, N-butilamino)-1-(2,4-dimetilfenil)etilacetāts (56).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 47 mg aminospirta **52** (0.15 mmol), 2.0 mg DMAP (0.02 mmol), 0.40 mL acetanhidrīda DCM šķīduma (0.20 mmol), DCM (1 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 30 minūtēs 0%→100% (20 min)→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 48 mg savienojuma **56** (89%) kā bezkrāsas eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® IG* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 15 min, $t_R = 6.38$ min, 7.62 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.34 – 7.13 (m, 6H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 6.13 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.6$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 3.60 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 2.90 (dd, 1H, $J = 13.8, 9.0$ Hz), 2.68 – 2.43 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.20 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.3, 140.0, 137.4, 135.2, 135.1, 131.2, 128.9, 128.2, 126.9 (2C)*, 126.2, 71.4, 59.4, 59.0, 54.4, 29.7, 21.5, 21.2, 20.5, 19.2, 14.2 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_2$: 354.2433, noteikts: 354.2433.

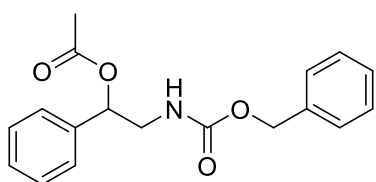
* Noteikts ar HSQC spektru.



2-(N-Benziloksikarbonil, N-butilamino)-1-feniletilacetāts (59).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 29 mg aminospirta **57** (0.09 mmol), 1.3 mg DMAP (0.01 mmol), 20 μ L acetanhidrīda (0.21 mmol), DCM (2 mL).

Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 20 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 30 minūtēs 10% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 27 mg (82%, 2 rotamērās formas) savienojuma **59** kā dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] ID 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (4% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, t_R = 17.57 min, 18.94 min. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.54–7.15 (m, 10H), 6.10 – 5.90 (m, 1H), 5.23 – 5.02 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.33 – 3.17 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.58 – 1.40 (m, 2H), 1.37 – 1.16 (m, 2H), 0.97–0.78 (m, 3H) m.d. ¹³C-KMR (75.5 MHz, CDCl₃, δ): 170.2 (min), 170.1 (maj), 156.5 (min), 156.1 (maj), 138.3, 137.0 (min), 136.7 (maj), 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0 (min), 127.9 (maj), 126.6 (min), 126.4 (maj), 74.5 (maj), 74.1 (min), 67.4 (maj), 67.2 (min), 52.8 (min), 52.2 (maj), 48.5 (maj), 47.9 (min), 30.7 (min), 30.2 (maj), 21.3, 20.1 (maj), 20.0 (min), 14.0 m.d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₂₂H₂₇NO₄Na: 392.1838, noteikts: 392.1835.

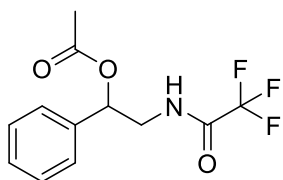


2-(N-Benziloksikarbonil, N-butilamino)-1-feniletilacetāts

(60). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**.

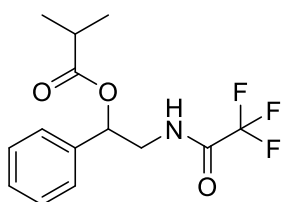
Reakcijā izmantoja 152 mg aminospirta **58** (0.56 mmol), 7.0 mg DMAP (0.06 mmol), 70 μ L acetanhidrīda (0.74 mmol),

DCM (5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 30 g kolonna, plūsmas ātrums 20 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 177 mg (kvant.) savienojuma **60** kā dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IE 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 60 min, t_R = 44.84 min, 51.44 min. ¹H-KMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.62 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.21 (m, 10H), 5.73 (dd, 1H, J = 7.5, 5.5 Hz), 5.08 – 4.95 (m, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.03 (s, 3H) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ): 169.7, 156.2, 138.2, 137.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 126.3, 73.9, 65.3, 45.4, 20.8 m.d. AIMS (m/z): [M+Na]⁺ aprēķināts C₁₈H₁₉NO₄Na: 336.1212, noteikts: 336.1220.



1-Fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etilacetāts (62). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās metodes **D**. Reakcijā izmantoja 51 mg aminospirta **61** (0.22 mmol), 2.6 mg DMAP (0.02 mmol), 0.52 mL acetanhidrīda DCM šķīduma (0.26 mmol), DCM (1 mL). Apgrieztās

fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 30 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 55 mg (92%) savienojuma **62** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: 1) *Daicel Chiralpak®* ID 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 25 min, $t_R = 11.56$ min, 18.48 min; 2) *Daicel Chiralpak®* ID 0.46×10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (30% MeCN šķīdums 0.01% HCOOH ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 10 min, $t_R = 4.03$ min, 5.53 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.47 – 7.29 (m, 5H), 6.79 – 6.51 (pl s, 1H), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.7, 4.2$ Hz), 3.85 – 3.63 (m, 2H), 2.13 (s, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.6, 157.5 (d, $J = 37$ Hz), 136.7, 129.1 (2C)*, 126.4, 115.8 (d, $J = 288$ Hz), 73.8, 44.8, 21.1 m.d. $^{19}\text{F-KMR}$ (376 MHz, CDCl_3 , $-\delta$): 76.06 (s) m.d. Aprēķināts: C, 52.37; H, 4.39; N, 5.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$. Noteikts: C, 52.40; H, 4.45; N, 4.97.

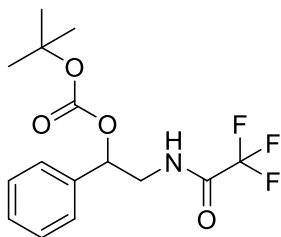


1-Fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etilizobutirāts (63).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 52 mg aminospirta **61** (0.22 mmol), 3.0 mg DMAP (0.03 mmol), 45 μL izosviestskābes anhidrīda (0.27 mmol), DCM (1.5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage HP-Sphere C18 25 μm* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 12 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 35 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 65 mg (96%) savienojuma **63** kā bezkrāsainu eļļu. $R_f = 0.58$ (PE/EtOAc = 2/1, v/v). Hirālais sadalījums: 1) *Daicel Chiralpak®* ID 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 25 min, $t_R = 8.23$ min, 10.34 min; 2) *Daicel Chiralpak®* ID 0.46×10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (30% MeCN šķīdums 0.01% HCOOH ūdens šķīdumā), eluēšanas ilgums 15 min, $t_R = 9.17$ min, 10.97 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.46 – 7.28 (m, 5H), 6.73 – 6.44 (pl s, 1H), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.5, 4.6$ Hz), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 2.62 (h, 1H, $J = 7.0$ Hz), 1.19 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 176.7, 157.4 (q, $J = 37$ Hz), 136.9, 129.1, 129.0, 126.3, 115.9 (d, $J = 288$ Hz), 73.4, 45.0, 34.2, 19.0 m.d.

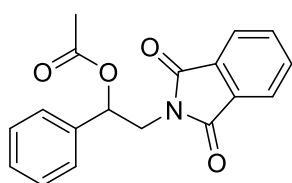
* Noteikts ar HSQC spektru.

^{19}F -KMR (376 Hz, CDCl_3 , $-\delta$): 76.08 (s) m.d. Aprēķināts: C, 55.44; H, 5.32; N, 4.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$. Noteikts: C, 55.81; H, 5.36; N, 4.51.



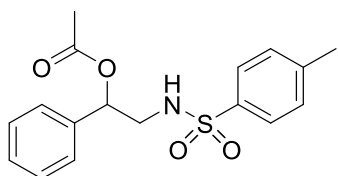
tert-Butil(1-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)karbonāts (64).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 74 mg aminospirta **61** (0.32 mmol), 5.3 mg DMAP (0.04 mmol), 80 μL di-*tert*-butildikarbonāta (0.35 mmol), DCM (5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage HP-Sphere C18 25 μm* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 40 minūtēs 0% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 90 mg (86%) savienojuma **64** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IG 0.46 \times 10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (30% MeCN šķīdums 0.01% HCOOH ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, $t_R = 18.05$ min, 21.12 min. ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.46 – 7.30 (m, 5H), 6.72 (pl s, 1H), 5.70 (dd, 1H, $J = 8.7, 3.6$ Hz), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) m.d. ^{13}C -KMR (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 157.4 (q, $J = 37$ Hz), 152.9, 136.7, 129.1, 129.0, 126.2, 115.7 (q, $J = 288$ Hz), 83.6, 76.5, 45.1, 27.8 m.d. ^{19}F -KMR (376 MHz, CDCl_3 , $-\delta$): 76.00 (s) m.d. Aprēķināts: C, 54.05; H, 5.44; N, 4.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$. Noteikts: C, 54.01; H, 5.53; N, 4.08. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{Na}$: 356.1084, noteikts: 356.1086.



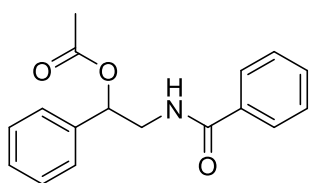
2-(1,3-Dioksoizoindolin-2-il)-1-feniletilacetāts (66).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 73 mg aminospirta **65** (0.27 mmol), 3.2 mg DMAP (0.03 mmol), 30 μL acetanhidrīda (0.32 mmol), DCM (2 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP HP-Sphere C18 25 μm* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 12 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 40 minūtēs 0% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 84 mg (kvant.) savienojuma **66** kā baltu kristālisku vielu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IG 0.46 \times 10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (40% MeCN šķīdums 0.01% skudrskābes ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 40 min, $t_R = 17.19$ min, 23.16 min. ^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.50 – 7.28 (m, 5H), 6.13 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.7$ Hz), 4.16 (dd, 1H, $J = 14.2, 9.0$ Hz), 3.93 (dd, 1H, $J = 14.2, 3.7$ Hz), 2.03 (s, 3H) m.d. ^1H -KMR spektrs sakrita ar literatūrā esošo [64].



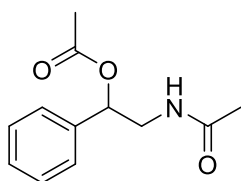
2-(N-(4-Metilfenil)sulfonamido)-1-feniletilacetāts (71).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 50 mg aminospirta **67** (0.17 mmol), 2.1 mg DMAP (0.02 mmol), 0.42 mL acetanhidrīda šķīduma DCM (0.21 mmol), DCM (1 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 20 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 57 mg (kvant.) savienojuma **71** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak®* IG 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (24% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 35 min, $t_R = 22.07$ min, 28.65 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.71 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 5.71 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.86 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz), 3.32 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.1, 143.8, 137.1, 137.1, 129.9, 128.9, 128.8, 127.2, 126.5, 74.3, 47.8, 21.7, 21.1 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$: 356.0932, noteikts: 356.0923. $^1\text{H-KMR}$ spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [65].



2-Benzamido-1-feniletilacetāts (72).

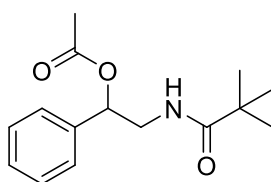
Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 51 mg aminospirta **68** (0.21 mmol), 2.6 mg DMAP (0.02 mmol), 25 μL acetanhidrīda (0.27 mmol), DCM (2 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 60 mg (kvant.) savienojuma **72** kā bezkrāsas eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak®* ID 0.46×10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (25% MeCN šķīdums 0.01% skudrskābes ūdens šķīdumā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 40 min, $t_R = 16.05$ min, 29.63 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.55 – 7.30 (m, 8H), 6.44 (pl s, 1H), 5.99 (dd, 1H, $J = 7.8$, 4.6 Hz), 3.95 – 3.76 (m, 2H), 2.12 (s, 3H) m.d. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 8.69 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.56 – 7.28 (m, 8H), 5.93 (dd, 1H, $J = 8.4$, 4.7 Hz), 3.70 – 3.53 (m, 2H), 2.06 (s, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, DMSO-d_6 , δ): 169.8, 166.6, 138.5, 134.3, 131.2, 128.5, 128.2, 128.0, 127.2, 126.3, 73.7, 44.4, 20.9 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$: 306.1106, noteikts: 306.1111.



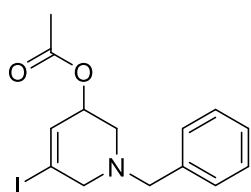
2-Acetamido-1-feniletilacetāts (73).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 97 mg aminospirta **69** (0.54 mmol), 6.9 mg DMAP (0.06 mmol), 55 μL acetanhidrīda (0.58 mmol), DCM (4 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas

apstākļi: *Biotage SNAP HP-Sphere C18* 24 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 40 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 119 mg (99%) savienojuma **73** kā gaiši dzeltenu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® IA* 0.46×10 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (2% EtOH šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 100 min, $t_R = 57.64$ min, 62.75 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.42 – 7.27 (m, 5H), 5.84 (dd, 1H, $J = 8.1, 4.3$ Hz), 5.75–5.58 (pl s, 1H), 3.77 – 3.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) m.d. $^1\text{H-KMR}$ spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [66].

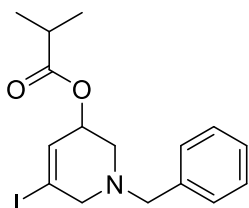


1-Fenil-2-pivalamidoetilacetāts (74). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 49 mg aminospirta **70** (0.22 mmol), 3.4 mg DMAP (0.03 mmol), 25 μL acetanhidrīda (0.27 mmol), DCM (2 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 52 mg (89%) savienojuma **74** kā bezkrāsainu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® ID* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (4% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 60 min, $t_R = 27.54$ min, 43.65 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CD_3CN , δ): 7.44 – 7.24 (m, 5H), 6.54–6.30 (pl s, 1H), 5.80 (dd, 1H, $J = 7.5, 5.3$ Hz), 3.57 – 3.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.08 (s, 9H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CD_3CN , δ): 179.2, 171.1, 139.7, 129.4, 129.1, 127.4, 74.9, 44.9, 39.2, 27.7, 21.3 m.d. AIMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$: 286.1419, noteikts: 286.1424.



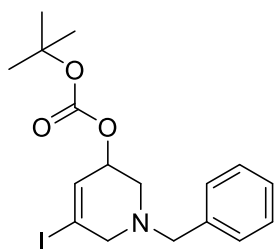
1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ilacetāts (76). Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 134 mg aminospirta **75** (0.42 mmol), 7.8 mg DMAP (0.06 mmol), 50 μL acetanhidrīda (0.53 mmol), DCM (5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 24 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 45 minūtēs 0%→100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 61 mg (40%) savienojuma **76** kā gaiši brūnu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak® IF* 0.46×25 cm, 5 μm kolonnu izokrātiskos apstākļos (0.5% IPA šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, $t_R = 11.97$ min, 13.61 min. $^1\text{H-KMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.39 – 7.22 (m, 5H), 6.46 (dt, 1H, $J = 4.0, 2.0$ Hz), 5.23 – 5.15 (m, 1H), 3.72 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 3.61 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 3.42 (dt, 1H, $J = 16.9, 2.0$ Hz), 3.16 (dt, 1H, $J = 16.9, 2.0$ Hz), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.06 (s, 3H) m.d. $^{13}\text{C-KMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3 , δ): 170.6, 137.1, 133.5, 129.1, 128.6,

127.6, 100.5, 68.8, 62.8, 61.0, 52.4, 21.3 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{14}H_{17}INO_2$: 358.0304, noteikts: 358.0305.



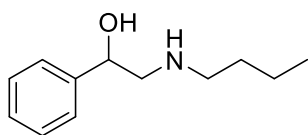
1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-ilizobutirāts (77).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 110 mg aminospirta **75** (0.35 mmol), 3.9 mg DMAP (0.03 mmol), 80 μ L izosviestskābes anhidrīda (0.48 mmol), DCM (2 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP KP-C18-HS* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 15 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 40 minūtēs 0% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 113 mg (84%) savienojuma **77** kā gaiši brūnu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IF 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% EtOH šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 30 min, t_R = 5.83 min, 6.46 min. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.37 – 7.22 (m, 5H), 6.44 (dt, 1H, J = 4.0, 2.0 Hz), 5.23 – 5.15 (m, 1H), 3.74 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 3.42 (dt, 1H, J = 16.8, 2.0 Hz), 3.18 (dt, 1H, J = 16.9, 2.0 Hz), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.55 (hept, 1H, J = 7.0 Hz), 1.18 – 1.09 (m, 6H) m.d. ¹³C-KMR (75.5 MHz, CDCl₃, δ): 176.7, 137.3, 133.8, 129.0, 128.5, 127.6, 100.2, 68.5, 62.9, 60.9, 52.5, 34.1, 19.2, 19.0 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{16}H_{21}INO_2$: 386.0617, noteikts: 386.0616.



1-Benzil-5-jod-1,2,3,6-tetrahidropiridīn-3-il-*tert*-butilcarbonāts (78).

Savienojumu sintezēja pēc vispārīgās procedūras **D**. Reakcijā izmantoja 205 mg aminospirta **75** (0.65 mmol), 9.6 mg DMAP (0.08 mmol), 180 μ L di-*tert*-butildikarbonāta (0.78 mmol), DCM (2.5 mL). Apgrieztās fāzes *flash* hromatogrāfijas apstākļi: *Biotage SNAP HP-Sphere C18 25 μ m* 12 g kolonna, plūsmas ātrums 10 mL/min, kustīgās fāzes maiņa 40 minūtēs 0% \rightarrow 100% MeCN ūdens šķīduma. Ieguva 210 mg (78%) savienojuma **78** kā gaiši brūnu eļļu. Hirālais sadalījums: *Daicel Chiralpak*[®] IF 0.46 \times 25 cm, 5 μ m kolonnu izokrātiskos apstākļos (1% MeOH šķīdums heksānā), plūsmas ātrums 1 mL/min, eluēšanas ilgums 20 min, t_R = 5.42 min (*R*-enantiomērs), 5.84 min (*S*-enantiomērs). ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 – 7.21 (m, 5H), 6.49 (dt, 1H, J = 4.0, 1.9 Hz), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 3.35 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 3.17 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 2.92 – 2.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) m.d. ¹³C-KMR (75.5 MHz, CDCl₃, δ): 152.9, 137.2, 133.5, 129.1, 128.5, 127.5, 100.6, 82.6, 71.2, 62.8, 61.0, 52.4, 27.9 m.d. AIMS (m/z): $[M+H]^+$ aprēķināts $C_{17}H_{23}INO_3$: 416.0723, noteikts: 416.0730.

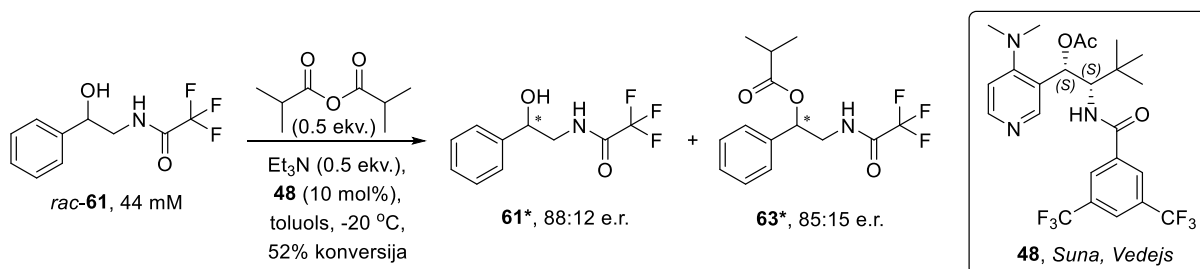


2-(*N*-Butilamino)-1-feniletan-1-ols (44). Sintezēja pēc literatūrā esošā apraksta [67]. 2-Feniloksirāna (1.20 mL, 10.50 mmol, 1.00 ekv.) etanola (10 mL) šķīdumam pievienoja *n*-butānamīnu (3.10 mL, 41.99 mmol, 4.00 ekv.) un dzidru dzeltenu šķīdumu sildīja 95 °C. Pēc 2 h novēroja pilnīgu konversiju (kontrolēja ar AEŠH). Reakcijas maisījumu ietvaicēja ar silikagelu un attīrīja ar tiešās fāzes kolonnas hromatogrāfiju (0%→25% etanola dihlormetānā). Ieguva 0.93 g (46%) savienojuma **44** kā bezkrāsainu eļļu. ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.40 – 7.21 (m, 5H), 4.71 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.7 Hz), 2.87 (dd, 1H, *J* = 12.1, 3.7 Hz), 2.80 – 2.52 (m, 3H), 1.53 – 1.21 (m, 4H), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz) m.d. ¹³C-KMR (101 MHz, CDCl₃, δ): 143.0, 128.5, 127.5, 125.9, 71.8, 57.3, 49.3, 32.3, 20.5, 14.1 m.d. ¹H- un ¹³C-KMR spektrs sakrīt ar literatūrā esošo [67].

Vispārīgās racēmisko β-aminospirtu kinētiskās sadalīšanas procedūras apraksts

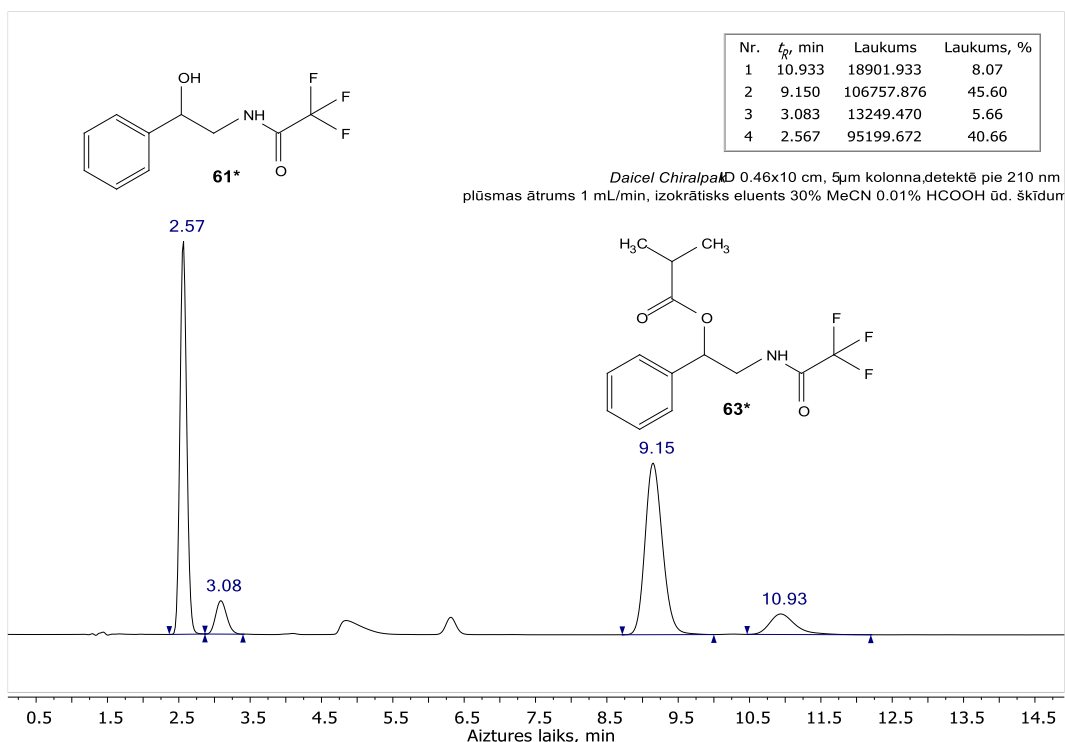
Mikroviļņu stobriņā aminospirta racemāta (1.00 ekv.) šķīdumam pievienoja katalizatoru (10 mol%) un pēc nepieciešamības trietilamīna šķīdumu (0.30 – 0.70 ekv.). Stobriņu noslēdza ar alumīnija septu, reakcijas maisījumu atdzesēja līdz atbilstošai temperatūrai un pievienoja attiecīgā anhidrīda šķīdumu (0.30 – 0.70 ekv.). Reakcijas maisījuma kopējais tilpums ir 1 mL visos KS eksperimentos. Reakciju kontrolēja ar hirālo AEŠH. Pirms AEŠH analīzes veikšanas no reakcijas maisījuma atdalīja katalizatoru. Katalizatora atdalīšanu veica, atšķaidot 100 μL reakcijas maisījuma ar 0.5 mL PE/EtOAc (4/1, v/v) un iegūto šķīdumu filtrējot Pastēra pipetē caur ~0.5 cm biezu silikagela slāni. Silikagela slāni mazgāja ar PE/EtOAc (4/1, v/v, 3×1 mL). Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un atšķaidīja ar 10% IPA šķīdumu heksānā (1 mL), ja tālāk veica tiešās fāzes AEŠH analīzi, vai MeCN (1 mL), ja tālāk veica apgrieztās fāzes AEŠH analīzi. Ar hirālo AEŠH noteica neizreagējušā spirta un acilētā spirta enantiomērās attiecības. KS reakcijas beigās, kad AEŠH konversijas izmaiņas nenovēroja, konversiju aprēķināja saskaņā ar literatūras apskata daļā esošo (1.4) vienādojumu. Atsevišķos gadījumos konversiju papildus noteica arī ar ¹H-KMR.

Kinētiskās sadalīšanas eksperimenta piemērs:

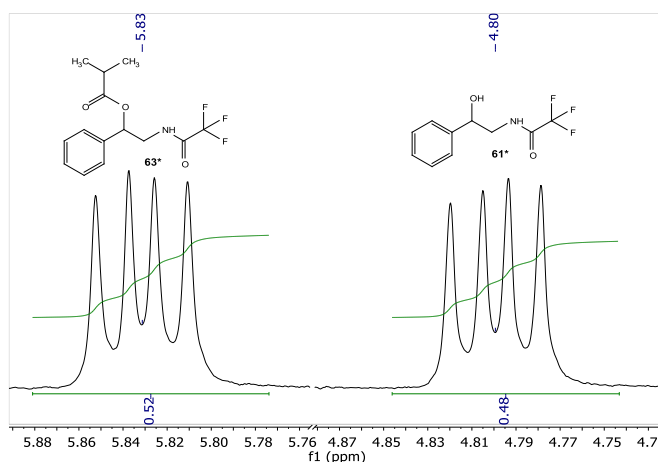


Mikroviļņu stobriņā 10 mg racēmiskā aminospirta **61** (0.043 mmol, 1.00 ekv.) toluola (160 μL) šķīdumam pievienoja katalizatoru **48** (2.2 mg, 0.004 mmol, 10 mol%) un 0.42 mL trietilamīna toluola šķīduma (0.022 mmol, 0.50 ekv.) Ar alumīnija septu noslēdza stobriņu un

līdz -20 °C atdzesētam reakcijas maisījumam pievienoja 0.42 mL izosviestskābes anhidrīda toluola šķīduma (0.022 mmol, 0.50 ekv.) un turpināja maisīšanu iepriekš minētā temperatūrā. Enantiomēro attiecību neizreāģējušajam spirtam **61*** (88:12 *e.r.*) un acilētajam spirtam **63*** (85:15 *e.r.*) noteica ar hirālo AEŠH (3.1. att.), periodiski ņemot reakcijas maisījuma alikvotas (100 μL), vispirms atdalot katalizatoru pēc iepriekšējā rindkopā minētā apraksta. Reakcijas konversija (52%) tika aprēķināta saskaņā ar literatūras apskata daļā pieminēto vienādojumu (1.4). Eksperimentālās konversijas noteikšanai izmantoja ¹H-KMR spektru (3.2. att.), integrējot neizreāģējušā spirta un estera raksturīgos signālus, proti, δ(CH, spirts) = 4.80 ppm (48%) un δ(CH, esteris) = 5.83 ppm (52%).



3.1. att. Aminospirta **61** KS ar *Suna, Vedejs* katalizatoru (48) AEŠH hromatogramma KS reakcijas beigās



3.2. att. Aminospirta **61** KS ar *Suna, Vedejs* katalizatoru (48) konversijas noteikšana ar ¹H-KMR CD₃CN šķīdumā

SECINĀJUMI

1. Kinētiskā sadalīšana ir efektīva enantioselektīvās sintēzes metode enantiobagātinātu (enantiotīru) β -aminospiirtu iegūšanai. Darba ietvaros ar *Connon* (**47**), *Fu* (**45**) un *Suna, Vedejs* (**48**) katalizatoriem kinētiski sadalītie β -aminospiirti iegūti ar līdz pat 99% *ee* un $\leq 35\%$ iznākumu.
2. β -Aminospiirtu kinētiskās sadalīšanas selektivitātes uzlabošanai, lietojot *Suna, Vedejs* (**48**) un *Connon* (**47**) katalizatorus, jālieto mazāk *N*-bāziski *N*-triaizvietoti β -aminospiirti.
3. Ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** veiktās dažādu *N*-aizvietotu 2-amino-1-feniletanolu kinētiskās sadalīšanas selektivitāte pieaug mazāk acīdas *N-H* saites gadījumā. Lietojot *Connon* katalizatoru **47**, kopsakarība starp β -aminospiirta *N-H* saites aciditāti un tā kinētiskās sadalīšanas selektivitāti nav novērota.
4. Aminospiirta **75** kinētiskajā sadalīšanā ar *Suna, Vedejs* katalizatoru **48** un di-*tert*-butildikarbonātu novērtoā enantiobagātināšanās iemesla noskaidrošanai nepieciešama papildus izpēte.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- [1] Alalla, A.; Merabet-Khelassi, M.; Riant, O.; Aribi-Zouieueche, L. Easy Kinetic Resolution of Some β -Amino Alcohols by *Candida Antarctica* Lipase B Catalyzed Hydrolysis in Organic Media. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 1253–1259.
- [2] Csjernyik, G.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. New Efficient Ruthenium Catalysts for Racemization of Alcohols at Room Temperature. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6799–6802.
- [3] Yamanaka, T.; Kondoh, A.; Terada, M. Kinetic Resolution of Racemic Amino Alcohols through Intermolecular Acetalization Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1048–1051.
- [4] *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*; Vedejs, E., Denmark, S. E., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016.
- [5] Chiral DMAP-Type Catalysts for Acyl-Transfer Reactions. In *Asymmetric Organocatalysis I*; List, B., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2012.
- [6] Rouf, A.; Taneja, S. C. Synthesis of Single-Enantiomer Bioactive Molecules: A Brief Overview. *Chirality* **2014**, *26*, 63–78.
- [7] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994.
- [8] Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muñiz, K.; Noyori, R. Asymmetric Hydrogenation of Tert-Alkyl Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288–8289.
- [9] Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. Practical Considerations in Kinetic Resolution Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26.
- [10] Ahmed, M.; Kelly, T.; Ghanem, A. Applications of Enzymatic and Non-Enzymatic Methods to Access Enantiomerically Pure Compounds Using Kinetic Resolution and Racemisation. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781–6802.
- [11] Müller, C. E.; Schreiner, P. R. Organocatalytic Enantioselective Acyl Transfer onto Racemic as Well as Meso Alcohols, Amines, and Thiols. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012–6042.
- [12] Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. Kinetic Resolution. In *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; pp 249–330.
- [13] Vedejs, E.; Jure, M. Efficiency in Nonenzymatic Kinetic Resolution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001.
- [14] Pellissier, H. Recent Developments in Dynamic Kinetic Resolution. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.

- [15] Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M.; Harris, W. Catalytic Racemisation of Alcohols: Applications to Enzymatic Resolution Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
- [16] Díaz-Álvarez, A. E.; Mesas-Sánchez, L.; Dinér, P. Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Aryl Alcohols: Planar Chiral Ferrocene and Ruthenium Catalysts in Cooperation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 502–504.
- [17] Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C. Nonenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols via Enantioselective Acylation: Synthetic and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15149–15153.
- [18] Vedejs, E.; Chen, X. Parallel Kinetic Resolution. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584–2585.
- [19] Spivey, A. C.; Arseniyadis, S. Nucleophilic Catalysis by 4-(Dialkylamino)Pyridines Revisited? The Search for Optimal Reactivity and Selectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [20] Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569–583.
- [21] Spivey, A. C.; Maddaford, A.; Leese, D. P.; Redgrave, A. J. Atropisomeric α -Methyl Substituted Analogues of 4-(Dimethylamino)Pyridine: Synthesis and Evaluation as Acyl Transfer Catalysts. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2001**, No. 15, 1785–1794.
- [22] Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H. The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols—A Mechanistic Study (DMAP=4-(Dimethylamino)Pyridine). *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757.
- [23] Bonduelle, C.; Martín-Vaca, B.; Cossío, F. P.; Bourissou, D. Monomer versus Alcohol Activation in the 4-Dimethylaminopyridine-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Lactide and LacticO-Carboxylic Anhydride. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 5304–5312.
- [24] Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. Widely Useful DMAP-Catalyzed Esterification under Auxiliary Base- and Solvent-Free Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775–14779.
- [25] Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd, updated and enl. ed ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- [26] Kurahashi, T.; Mizutani, T.; Yoshida, J. Functionalized DMAP Catalysts for Regioselective Acetylation of Carbohydrates. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8669–8677.
- [27] Held, I.; Larionov, E.; Bozler, C.; Wagner, F.; Zipse, H. The Catalytic Potential of 4-Guanidinylnpyridines in Acylation Reactions. *Synthesis* **2009**, *2009*, 2267–2277.

- [28] Bordwell, F. G.; Algrim, D. Nitrogen Acids. 1. Carboxamides and Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507–2508.
- [29] Bordwell, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [30] Kattnig, E.; Albert, M. Counterion-Directed Regioselective Acetylation of Octyl β -D-Glucopyranoside. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 945–948.
- [31] Fischer, C. B.; Xu, S.; Zipse, H. Steric Effects in the Uncatalyzed and DMAP-Catalyzed Acylation of Alcohols—Quantifying the Window of Opportunity in Kinetic Resolution Experiments. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 5779–5784.
- [32] Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E. Axially Chiral Analogues of 4-(Dimethylamino)Pyridine: Novel Catalysts for Nonenzymatic Enantioselective Acylations. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154–3159.
- [33] Vedejs, E.; Chen, X. Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. Enantioselective Acylation Mediated by a Chiral (Dimethylamino)Pyridine Derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809–1810.
- [34] Mandai, H.; Fujii, K.; Suga, S. Recent Topics in Enantioselective Acyl Transfer Reactions with Dialkylaminopyridine-Based Nucleophilic Catalysts. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1787–1803.
- [35] Sammakia, T.; Hurley, T. B. Studies on the Mechanism of Action of 2-Formyl-4-Pyrrolidinopyridine: Isolation and Characterization of a Reactive Intermediate. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4652–4664.
- [36] Kawabata, T.; Stragies, R.; Fukaya, T.; Fuji, K. Remote Chirality Transfer in Nucleophilic Catalysis with N-(4-Pyridinyl)-L-Proline Derivatives. *Chirality* **2003**, *15*, 71–76.
- [37] Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B. The Design of Novel N-4'-Pyridinyl- α -Methyl Proline Derivatives as Potent Catalysts for the Kinetic Resolution of Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844–3848.
- [38] Kawabata, T.; Nagato, M.; Takasu, K.; Fuji, K. Nonenzymatic Kinetic Resolution of Racemic Alcohols through an “Induced Fit” Process. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169–3170.
- [39] Kawabata, T.; Yamamoto, K.; Momose, Y.; Yoshida, H.; Nagaoka, Y.; Fuji, K. Kinetic Resolution of Amino Alcohol Derivatives with a Chiral Nucleophilic Catalyst: Access to Enantiopure Cyclic Cis-Amino Alcohols. *Chem. Commun.* **2001**, 2700–2701.
- [40] Pelotier, B.; Priem, G.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Upton, R. J.; Campbell, I. B. Convenient Method for the Kinetic Resolution of β -Aminoalcohols. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9005–9007.

- [41] Pelotier, B.; Priem, G.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J.; Anson, M. S. The First Supported N-Pyridinyl Proline-Derived Chiral Catalyst for the Kinetic Resolution of Racemic Alcohols. *Synlett* **2003**, 2003, 0679–0683.
- [42] Ruble, J. C.; Fu, G. C. Chiral π -Complexes of Heterocycles with Transition Metals: A Versatile New Family of Nucleophilic Catalysts. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7230–7231.
- [43] Garrett, C. E.; Fu, G. C. Nucleophilic Catalysis with π -Bound Nitrogen Heterocycles: Synthesis of the First Ruthenium Catalysts and Comparison of the Reactivity and the Enantioselectivity of Ruthenium and Iron Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7479–7483.
- [44] Tao, B.; Ruble, J. C.; Hoic, D. A.; Fu, G. C. Nonenzymatic Kinetic Resolution of Propargylic Alcohols by a Planar-Chiral DMAP Derivative: Crystallographic Characterization of the Acylated Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5091–5092.
- [45] Mesas-Sánchez, L.; Díaz-Álvarez, A. E.; Dinér, P. Non-Enzymatic Kinetic Resolution of 1,2-Azidoalcohols Using a Planar-Chiral DMAP Derivative Catalyst. *Tetrahedron* **2013**, 69, 753–757.
- [46] Pàmies, O.; Bäckvall, J. E. Dynamic Kinetic Resolution of β -Azido Alcohols. An Efficient Route to Chiral Aziridines and β -Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4022–4025.
- [47] Lihammar, R.; Millet, R.; Bäckvall, J.-E. An Efficient Dynamic Kinetic Resolution of N-Heterocyclic 1,2-Amino Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2321–2327.
- [48] Jarvo, E. R.; Evans, C. A.; Copeland, G. T.; Miller, S. J. Fluorescence-Based Screening of Asymmetric Acylation Catalysts through Parallel Enantiomer Analysis. Identification of a Catalyst for Tertiary Alcohol Resolution. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5522–5527.
- [49] Angione, M. C.; Miller, S. J. Dihedral Angle Restriction within a Peptide-Based Tertiary Alcohol Kinetic Resolution Catalyst. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5254–5261.
- [50] Koppel, I.; Koppel, J.; Degerbeck, F.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. Acidity of Imidodicarbonates and Tosylcarbamates in Dimethyl Sulfoxide. Correlation with Yields in the Mitsunobu Reaction. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7172–7174.
- [51] Zhang, X.-M.; Bordwell, F. G. Acidities and Homolytic Bond Dissociation Enthalpies (BDEs) of the Acidic H-A Bonds in Acyclic and Cyclic Alkoxy-carbonyl Compounds (Esters and Carbamates). *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6456–6458.
- [52] Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. Acidities of Carbon and Nitrogen Acids: The Aromaticity of the Cyclopentadienyl Anion. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 632–635.
- [53] Bordwell, F. G.; Fried, H. E.; Hughes, D. L.; Lynch, T. Y.; Satish, A. V.; Whang, Y. E. Acidities of Carboxamides, Hydroxamic Acids, Carbohydrazides, Benzenesulfonamides, and Benzenesulfonohydrazides in DMSO Solution. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3330–3336.

- [54] Bordwell, F. G.; Bartmess, J. E.; Hautala, J. A. Alkyl Effects on Equilibrium Acidities of Carbon Acids in Protic and Dipolar Aprotic Media and the Gas Phase. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3095–3101.
- [55] Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. Effects of Structural Changes on Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Hydrogen-Nitrogen Bonds in Amidines, Carboxamides, and Thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398–8401.
- [56] Barbion, Julien. Heterocyclic Compounds and Their Use in Preventing or Treating Bacterial Infections. WO 2018/060481 A1, 2018.
- [57] Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M. Regioselective Opening of Epoxides to β -Amido Alcohols under Solid-Liquid PTC Conditions. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4787–4790.
- [58] Lupi, V.; Albanese, D.; Landini, D.; Scaletti, D.; Penso, M. Synthesis of 2,6-Disubstituted Morpholines through Regioselective Oxiranes Ring Opening by Tosylamide under PTC Conditions. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11709–11718.
- [59] Kong, D.-L.; He, L.-N.; Wang, J.-Q. Facile Synthesis of Oxazolidinones Catalyzed by N-Bu₄NBr₃/n-Bu₄NBr Directly from Olefins, Chloramine-T and Carbon Dioxide. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 992–995.
- [60] Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. Asymmetric Catalytic Synthesis of Enantiopure N -Protected 1,2-Amino Alcohols. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3973–3975.
- [61] Veum, L.; Pereira, S. R. M.; van der Waal, J. C.; Hanefeld, U. Catalytic Hydrogenation of Cyanohydrin Esters as a Novel Approach To N-Acylated β -Amino Alcohols – Reaction Optimisation by a Design of Experiment Approach. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1664–1671.
- [62] Gupta, P.; Taneja, S. C.; Shah, B. A.; Mukherjee, D.; Parshad, R.; Chimni, S. S.; Qazi, G. N. An Expedient Chemo-Enzymatic Method for the Synthesis of Optically Active Masked 1,2-Amino Alcohols. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1898–1903.
- [63] Gupta, P.; Shah, B. A.; Parshad, R.; Qazi, G. N.; Taneja, S. C. A Facile Approach towards Enantiomerically Pure Masked β -Amino Alcohols. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1120.
- [64] Chaubey, A.; Parshad, R.; Gupta, P.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N.; Rajan, C. R.; Ponrathnam, S. *Arthrobacter* Sp. Lipase Immobilization for Preparation of Enantiopure Masked β -Amino Alcohols. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 29–34.
- [65] Yadav, J. .; Reddy, B. V. .; Sadashiv, K.; Harikishan, K.; Narsaiah, A. . Acylative Cleavage of Aziridines with Acid Anhydrides Catalyzed by Scandium Triflate. *J. Mol. Catal. Chem.* **2004**, *220*, 153–157.

- [66] Chen, P.; Qu, J. Backbone Modification of β -Hairpin-Forming Tetrapeptides in Asymmetric Acyl Transfer Reactions. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2994–3004.
- [67] Zhang, Y.; Zhang, Y.; Ren, Y.; Ramström, O. Synthesis of Chiral Oxazolidinone Derivatives through Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2015**, *122*, 29–34.