

СОЛИЕВА Наталья Зоировна

**КИНЕТИЧЕСКОЕ И ДИНАМИЧЕСКОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ
РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОВ ПРОИЗВОДНЫМИ ХИРАЛЬНЫХ КИСЛОТ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург

2008

Работа выполнена в лаборатории асимметрического синтеза Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург).

Научный руководитель профессор, доктор химических наук

Краснов Виктор Павлович

Научный консультант старший научный сотрудник,

кандидат химических наук

Жданова Елизавета Александровна

Официальные оппоненты профессор, доктор химических наук

Шкляев Юрий Владимирович,

Институт технической химии, Пермь

профессор, доктор химических наук

Сосновских Вячеслав Яковлевич,

УрГУ, Екатеринбург

Ведущая организация Институт химии Коми НЦ УрО РАН

Защита состоится «20» октября 2008 г. в 15 : 00 на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, по адресу: ул. Мира 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория X-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет. Ученому секретарю совета Университета факс (343)375-41-35, e-mail: orgchem@mail.ustu.ru

Автореферат разослан «20» сентября 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

Т.А. Поспелова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Получение энантиомеров соединений различных классов является одной из важнейших и стремительно развивающихся областей органической химии. Среди разнообразных методов синтеза стереоизомеров органических соединений особое место занимают методы разделения.

В последнее десятилетие получили существенное развитие методы оптического кинетического разделения (КР) рацематов. Метод КР основан на разности скоростей превращения индивидуальных стереоизомеров рацемата в реакциях с хиральным реагентом и/или катализатором. Процессы КР могут входить в качестве составной части в более сложные процессы, например процессы динамического кинетического разделения (ДКР). Метод ДКР, позволяющий, по крайней мере, в принципе превратить смесь энантиомеров в оптически чистый продукт реакции привлекает в настоящее время самое пристальное внимание исследователей.

Возможности методов КР активно изучаются. Наиболее сложной проблемой его применения является невозможность предсказать заранее, насколько эффективным будет применение конкретного расщепляющего агента. Поэтому исследование реакций КР и ДКР, позволяющих выявить факторы, определяющие стереохимический результат процесса, являются весьма **актуальными**.

В последнее время в лаборатории асимметрического синтеза ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН проводятся исследования, направленные на изучение закономерностей процессов КР под действием ацилирующих агентов. Показано, что сравнительно простые по строению производные хиральных кислот (арилпропионовых кислот, аминокислот) могут служить эффективными реагентами для КР гетероциклических аминов.

В настоящей работе изучены процессы ДКР, протекающие при синтезе пептидов методом смешанных ангидридов и возможность использования метода КР для разделения рацематов ряда хиральных аминов. В качестве производных хиральных кислот были изучены оксазолон N-ациламинокислот и хлорангидриды напроксена и N-тозил-(S)-пролина.

Целью работы являлось изучение процессов КР и ДКР рацематов хиральных аминопроизводных под действием ацилирующих асимметрических реагентов, производных хиральных кислот, в первую очередь, аминокислот, определение влияния различных факторов на стереохимический результат реакции и разработка новых методов синтеза и анализа ряда практически важных продуктов.

Настоящая работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте органического синтеза УрО РАН по теме: «Разработка методов стереоселективного синтеза соединений различных классов с использованием оптически активных аминокислот и их производных» (Гос. рег. № 01.2.00 1 05150), а также в рамках проекта РФФИ (грант № 00-03-32776 «Изучение механизмов и закономерностей процесса кинетического разделения стереоизомеров в ряду гидрированных производных бензоксазина

и хинолина»), гранта «Поддержка ведущих научных школ» НШ 1766.2003.3 и Государственного контракта № 02.522.11.2003 «Разработка технологий получения и выпуск опытных партий синтетических препаратов, обладающих избирательным действием на генетический аппарат, с целью лечения заболеваний вирусной и опухолевой природы».

Научная новизна. Найдены условия взаимодействия 2-метил-4-фенилоксазол-5(4H)-она с производными аминов, обеспечивающие быструю рацемизацию исходного соединения и позволяющие эффективно проводить процессы ДКР. Впервые проведено сравнительное изучение ДКР в реакциях оксазолонов, полученных из N-ацетил-, N-трифторацетил- и N-(адамantan-1-карбонил)фенилаланина с эфирами (S)-аминокислот. Показано, что на диастереоселективность в синтезе дипептидов N-ацилфенилаланина из соответствующего оксазолона наибольшее влияние оказывает строение боковой цепи аминокомпоненты. Природа (объем) эфирной группы аминокомпоненты слабо влияет на стереохимический результат реакции. Увеличение объема ацильной группы приводит к уменьшению диастереоселективности процесса.

Впервые показано, что введение хиральной N-ацильной группы, фрагмента (S)-напроксена, в молекулу аминокислоты, позволяет непосредственно наблюдать образование и взаимное превращение стереоизомеров 5(4H)-оксазолона в процессе синтеза дипептидов методом смешанных ангидридов, а также влияние основания на этот процесс.

Впервые проведено сравнительное изучение КР рацемических аминов и этиловых эфиров рацемических аминокислот в зависимости от их строения с помощью хлорангидрида напроксена. Показано, что, в отличие от производных бензоксазина и хинальдина, существенного КР указанных соединений не происходит. Исключение представляет анабазин (*de* 46%). Разработан оригинальный метод определения оптической чистоты анабазина методом ЯМР с предварительной дериватизацией.

Практическая значимость. Для противоопухолевого препарата лизомустин разработан метод определения энантиомерной чистоты на основе анализа на хиральной стационарной фазе методом ВЭЖХ метилового эфира N²,N⁶-дифталоил-(S)-лизина, полученного из (S)-лизина, образующегося в результате гидролитического разложения лизомустина.

Найдены условия реакции, обеспечивающие избирательное образование (S,R'-R,S') диастереомерного рацемата этилового эфира N-ацетилфенилаланилвалина, промежуточного продукта в синтезе противоопухолевого препарата цифелин. Найдены условия реакции, обеспечивающие избирательное образование и высокий выход (S,R'-R,S') диастереомерного рацемата этилового эфира N-{N-ацетил-4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-фенилаланил}-валина, полупродукта синтеза цифелина, позволяющие существенно повысить эффективность его получения.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи, 1 патент и сделаны доклады с опубликованием тезисов на 16 международных и российских

конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из 4 глав и выводов, изложенных на 170 стр., включает 7 рисунков и 17 таблиц, список литературы (159 наименований). В первой главе приведен аналитический обзор литературы об использовании оксазол-5(4Н)-онов в стереоселективном синтезе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 2. Исследование ДКР оксазолонов в реакции с производными аминов

В соответствии с целью работы были исследованы закономерности процессов ДКР при взаимодействии оксазолонов, полученных из производных N-ацилфенилаланина, с различными аминопроизводными: эфирами аминокислот, жирноароматическими и гетероциклическими аминами.

Производные фенилаланина были выбраны по двум причинам. Во-первых, эти соединения поглощают в УФ области спектра, поэтому их содержание легко можно определить методом ВЭЖХ с УФ детектированием. Во-вторых, производное фенилаланина, сарколизин, входит в состав ряда цитотоксических пептидов, применяемых в клинической онкологии.

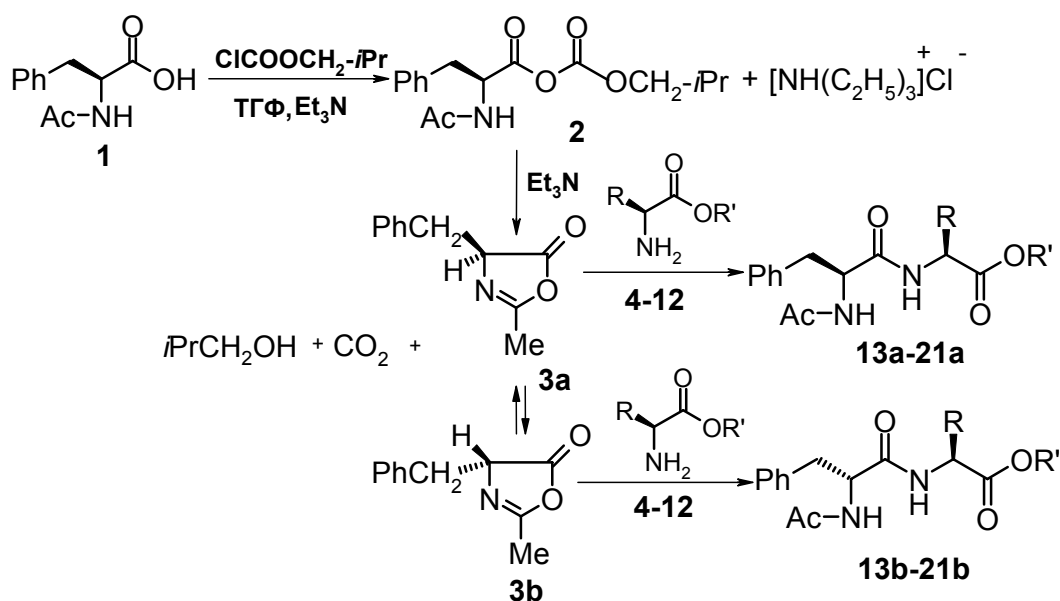
Известно, что синтез пептидов методом смешанных ангидридов по классической двустадийной методике, заключающейся в проведении активации кислотной компоненты алкилхлорформатом в присутствии третичного основания и дальнейшей её конденсации с аминокислотной компонентой, сопровождается существенной рацемизацией. N-Ациламино кислоты, активированные по карбоксильной группе, легко циклизуются в производные 5(4Н)-оксазолонов, которые, взаимодействуя с эфирами аминокислот, дают смеси диастереомеров пептидов. В случае, если рацемизация 5(4Н)-оксазолона протекает быстро, стереохимический результат реакции определяется относительными скоростями взаимодействия стереоизомеров 5(4Н)-оксазолона с аминокислотной компонентой и образование дипептида представляет процесс ДКР.

2.1. N-Ацетилфенилаланин в процессах ДКР

На примере 5(4Н)-оксазолонов, полученных из N-ацилфенилаланина, изучены факторы, определяющие стереохимический результат их взаимодействия с эфирами аминокислот, различающихся строением боковой цепи и эфирной группы. Для проведения сравнительных исследований, первоначально были отработаны условия реакций ДКР. Показано, что наилучшие результаты обеспечивает проведение процесса в тетрагидрофуране (ТГФ) с использованием 20 % мольного избытка триэтиламина (ТЕА).

Изучение влияния на диастереоселективность реакции строения боковой цепи аминокислотной компоненты реакции между **1** и эфирами аминокислот **4-12** проводили при температуре -13°C с последующим повышением до 20°C . Время на стадии активации составило 30 мин,

после чего к полученному раствору добавляли гидрохлорид эфира аминокислоты, нейтрализованный эквимолярным количеством ТЕА и выдерживали в течение суток. Реакционные смеси фильтровали, упаривали досуха, растворяли в хлороформе, промывали растворами соды, соляной кислоты и воды, а затем сушили сульфатом натрия. Такая обработка реакционной смеси позволяла удалить исходные вещества, не изменяя состав и соотношение диастереомеров продуктов реакции. Анализ смесей диастереомеров проводили методами ВЭЖХ и ЯМР ^1H спектроскопии. Соотношение диастереомеров продуктов считали определенным правильно, если оба метода давали близкие результаты. Такой подход обусловлен тем, что в ходе конденсации могли образоваться примеси неустановленной природы, которые могли исказить результаты анализа, наложившись на хроматографические пики диастереомеров, или их сигналы в спектрах ЯМР.



4,13 R = Me, R' = Me, **5,14** R = Bn, R' = Me, **6,15** R = *i*Pr, R' = Me, **7,16** R = Me, R' = Et,
8,17 R = Bn, R' = Et, **9,18** R = $(\text{CH}_2)_2\text{-COOEt}$, R' = Et, **10,19** R = *i*Pr, R' = Et,
11,20 R = *i*Pr, R' = *t*Bu, **12,21** R = *i*Pr, R' = Bn
a: (*S,S*)-диастереомер, **b:** (*R,S*)-диастереомер

Для отнесения сигналов использовали индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры **13a-21a**, полученные методом, исключаяющим рацемизацию. В этом случае применяли *N*-метилморфолин (NMM) в качестве третичного основания, время на стадии активации составляло 2 мин, все загружаемые в реакцию компоненты брали в эквимолярном соотношении. Следует отметить, что, несмотря на все предосторожности, предпринятые с целью уменьшить рацемизацию, дипептиды содержали от 2 до 9% (*R,S*)-диастереомера. Перекристаллизация из ацетона приводит к выделению индивидуального (*S,S*)-диастереомера.

Влияние строения боковой цепи и природы эфирной группы аминокомпоненты на диастереоселективность реакции

№ соед.	Пептид	Соотношение диастереомеров				Выход, %
		по данным ВЭЖХ, %		по данным ЯМР ¹ H спектроскопии, %		
		<i>S,S</i>	<i>R,S</i>	<i>S,S</i>	<i>R,S</i>	
13a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-AlaOMe	41,6	58,4	44	56	56,3
14a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-PheOMe	35,0	65,0	30	70	43,0
15a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-ValOMe	23,5	76,5	25	75	75,9
16a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-AlaOEt	39,1	60,9	40	60	89,0
17a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-PheOEt	31,3	68,7	34	66	66,3
18a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-Glu(OEt) ₂	31,0	69,0	сигналы перекрываются		70,4
19a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-ValOEt	25,1	74,9	26	74	73,3
20a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-ValOtBu	27,0	73,0	29	71	57,0
21a,b	Ac-Phe-(<i>S</i>)-ValOBn	30,0	70,0	31	69	66,0

Диастереоселективность процесса зависит от природы боковой цепи аминокомпоненты. Во всех случаях были получены смеси диастереомеров с преобладанием (*R,S*)-диастереомера **13b-19b** соответствующего дипептида (табл. 2.1). Наблюдается тенденция к увеличению количества (*R,S*)-диастереомера с усложнением строения боковой цепи аминокомпоненты в ряду Ala < Phe < Glu < Val.

Нами показано, что при проведении процесса при комнатной температуре в реакционной массе также преобладает (*R,S*)-диастереомер дипептида (*de* от 31,2% (**16a,b**) до 58,4% (**19a,b**) по данным ВЭЖХ) и стереохимический результат практически не зависит от температуры. Это позволило упростить процедуру пептидного синтеза, проводя его при комнатной температуре.

При исследовании влияния природы эфирной группы анализ диастереомерного состава полученных смесей дипептидов **15**, **19**, **20**, **21** проводили методами ВЭЖХ и ЯМР ¹H спектроскопии, при этом диагностическими группами служили метильные группы валина (табл. 2.1).

Из приведенных в табл. 2.1 данных следует, что вне зависимости от строения эфирной группы в пептидах **15**, **19**, **20**, **21** все полученные смеси обогащены (*R,S*)-диастереомерами (69-75%). Следует отметить также тенденцию к некоторому уменьшению диастереоселективности с ростом объема эфирной группы. Таким образом, объем эфирной группы слабо влияет на стереохимический результат реакции, в отличие от влияния строения боковой цепи аминокислот. По-видимому, стереодифференциация определяется взаимодействием наиболее близких к реакционным центрам групп, каковой в данном случае является боковая цепь аминокислоты.

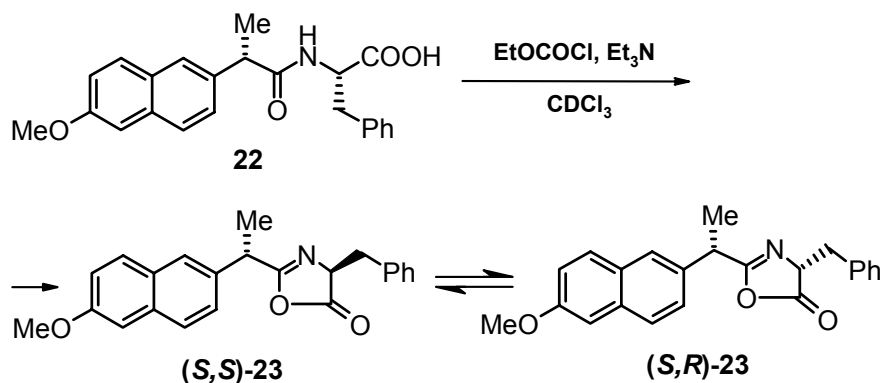
Отмечено, что характерным признаком принадлежности дипептидов к (*S,S*)- или (*R,S*)-ряду является величина Δ_{AB} – разность химических сдвигов неэквивалентных протонов β -CH₂-группы фенилаланина в спектрах ЯМР ¹H. Для всех дипептидов N-ацетилфенилаланина имеет место соотношение $\Delta_{AB}^{RS} \gg \Delta_{AB}^{SS}$. Следует отметить, что в (*R,S*)-дипептидах **15b**, **19b** – **21b** Δ_{AB}^{RS} возрастает с увеличением объема эфирной группы R' в валине, тогда как в (*S,S*)-изомерах Δ_{AB}^{SS} практически равна нулю, за исключением случая R' = *t*Bu.

2.2. Изучение химизма реакции

Методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C нами получено *прямое доказательство образования 5(4H)-оксазолон* в качестве промежуточного продукта в изученном процессе. Для этого к раствору N-ацетил-(*S*)-фенилаланина и ТЕА в CDCl₃ при комнатной температуре добавляли эквимольное количество этилхлорформата (ЭХФ). В спектре ЯМР ¹H помимо сигнала при δ 4,73 м.д., относящегося к α CH протону исходного соединения **1**, наблюдается сигнал C(4)H оксазолон с химическим сдвигом δ 4,45 м.д. в виде дублета дублетов кватретонов (³J_{C⁴H, CH^B}=6,7 Гц; ³J_{C⁴H, CH^A}=4,7 Гц; ⁵J_{C⁴H, CH₃}=2,0 Гц). Дублет метильной группы оксазолон регистрируется в области 2,09 м.д. с константой 2,0 Гц, тогда как в исходном соединении **1** этот сигнал проявляется в виде синглета при 1,96 м.д. Наличие дальнего спин-спинового взаимодействия через пять связей между протоном C(4)H и протонами метильной группы при атоме C(2) доказано с помощью 2D эксперимента COSY-LR, оптимизированного для регистрации дальних протон-протонных КССВ. Такое гомоаллильное взаимодействие является характерным признаком спектров ЯМР ¹H 5(4H)-оксазолонов и ранее описано на примере 2,4-диметилноксазолон-5.

В спектре ЯМР ¹³C оксазолон **3** сигнал углерода C(4) смещен в слабое поле δ 65,98 м.д. по сравнению с исходным соединением **1** ($\delta_{\alpha\text{-CH}}$ 54,31 м.д.), тогда как сигнал метильной группы сдвигается в сильное поле δ 13,96 м.д. (23,21 м.д. – в исходном). Отнесение сигналов протонированных атомов углерода подтверждено двумерным экспериментом HETCOR.

Для количественной *оценки относительной скорости образования и рацемизации оксазолон* в процессе реакции в качестве модельного соединения был использован N-[(2*S*)-2-(6-метоксинафтил-2)пропионил]-(2*S*)-фенилаланин **22**, который действием ЭХФ превращали в оксазолон **23**. Реакцию между амидом **22**, ЭХФ в присутствии ТЕА в растворе CDCl₃ проводили при комнатной температуре.



В результате реакции образовывались диастереомерные оксазолонны (*S,S*)-**23** и (*S,R*)-**23**, которые возможно различить в ЯМР ^1H спектрах благодаря наличию двух асимметрических центров. Характерными сигналами являются триплеты дублетов C(4)H оксазолонового фрагмента: δ 4,49 м.д. ($^3J_{\text{C}^4\text{H}, \text{CH}_2} = 5,2$ Гц; $^5J_{\text{C}^4\text{H}, \text{CH-Nap}} = 1,0$ Гц) и δ 4,51 м.д. ($^3J_{\text{C}^4\text{H}, \text{CH}_2} = 5,2$ Гц; $^5J_{\text{C}^4\text{H}, \text{CH-Nap}} = 2,1$ Гц) для (*S,S*)-**23** и (*S,R*)-**23**, соответственно (рис. 2.1).

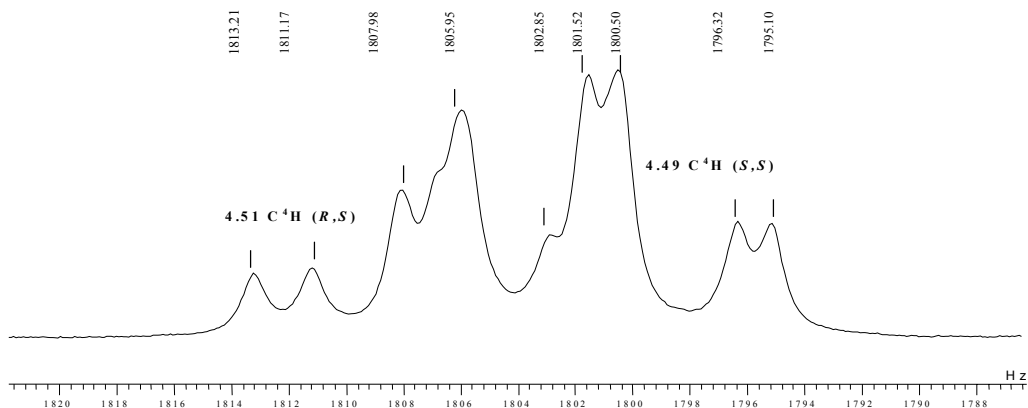


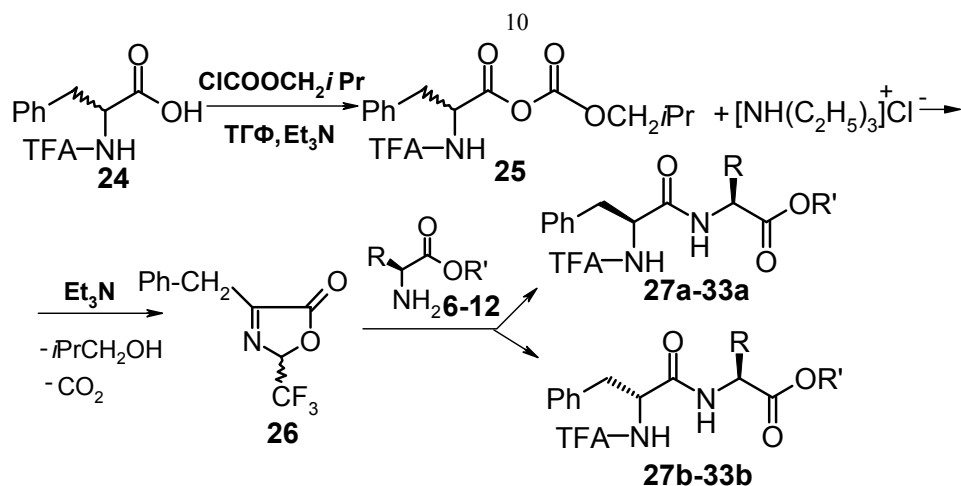
Рис. 2.1. Фрагмент ЯМР ^1H (400 МГц) спектра соединения **23** в растворе CDCl_3

При проведении реакции со стехиометрическим количеством TEA, суммарное содержание оксазолонов через 10 мин после смешения реагентов составило 40%, а соотношение (*S,S*)-**23** и (*S,R*)-**23** 83:17. Через 8 ч общее содержание оксазолонов увеличилось до 60%, а соотношение (*S,S*)-**23** и (*S,R*)-**23** стало 60:40. Через 30 ч наблюдалась полная рацемизация. При проведении реакции с 20% мольным избытком TEA, как скорость образования оксазолона, так и скорость его рацемизации существенно увеличились. Уже через 10 мин после смешения реагентов суммарное содержание оксазолона **23** составило 98%. При этом наблюдалась полная рацемизация. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что 2-замещенные 5(4H)-оксазолонны образуются во время пептидного синтеза оптически чистыми, а затем рацемизируются в ходе реакции под действием основания.

Введение хиральной N-ацильной группы, фрагмента (*S*)-напроксена, в молекулу аминокислоты позволило непосредственно наблюдать образование и взаимное превращение стереоизомеров 5(4H)-оксазолона **23** в процессе синтеза дипептидов N-ацилфенилаланина методом смешанных ангидридов.

2.3. Реакции ДКР N-трифторацетилфенилаланина

В случае смешанных ангидридов трифторацетиламино кислот процесс рацемизации протекает через образование 2-трифторметилпсевдооксазолона-(5) **26**. Нами изучены условия реакции ДКР при получении диастереомерных дипептидов N-трифторацетилфенилаланина: температуры реакции, строения боковой цепи и защитной эфирной группы второй аминокислоты на стереохимический результат.



7,27 R = Me, R' = Et, 10,28 R = *i*Pr, R' = Et, 8,29 R = CH₂Ph, R' = Et, 9,30 R = (CH₂)₂COOEt, R' = Et,
 6,31 R = *i*Pr, R' = Me, 11,32 R = *i*Pr, R' = *t*Bu, 12,33 R = *i*Pr, R' = Bn
 a: (*S,S*)-диастереомер, b: (*R,S*)-диастереомер

Установлено, что в условиях проведения процесса, использованных для N-ацетилпроизводных, образуется значительное количество этилового эфира N-изобутилкарбомоил-(*S*)-валина, уретана, **34** и в реакционной смеси остается не вступивший в реакцию псевдооксазолон **26**. В результате исследования влияния условий реакции (растворитель, время активации, избыток основания и т.д.) на процесс ДКР в синтезе пептидов N-трифторацетилфенилаланина было установлено, что наилучшие результаты обеспечивает использование температуры +40°C, времени на стадии активации 30 мин и 20%-ного избытка ТЕА. Специальным экспериментом показано, что в этих условиях отсутствует рацемизация аминокомпоненты.

Обычно применяемый для анализа таких смесей метод ВЭЖХ оказался непригоден. Поэтому анализ смесей диастереоизомеров проводили методами ГЖХ и ЯМР ¹H спектроскопии.

Таблица 2.2.

Диастереомерный состав дипептидов N-трифторацетилфенилаланина

№ соед.	Соотношение диастереомеров				Выход, %	Примечание (примесь побочного продукта, вес.%)
	по данным ГЖХ, %		по данным ЯМР ¹ H спектроскопии, %			
	<i>S,S</i>	<i>R,S</i>	<i>S,S</i>	<i>R,S</i>		
27a,b	66,9	33,1	69	31	77,6	-
28a,b	-	-	74	26	53,7	уретан 7,7; псевдооксазолон 12,8
29a,b	73,5	26,5	75	25	85,6	-
30a,b	-	-	66	34	65,9	-
31a,b	76,0	24,0	75	25	69,2	уретан 4,5; псевдооксазолон 1,5
32a,b	70,9	29,1	72	28	79,1	уретан 16,3
33a,b	62,4	37,6	63	37	83,5	уретан 5,5

Как видно из приведенных данных, во всех случаях образуется больше (*S,S*)-диастереомера дипептида N-трифторацетилфенилаланина. Диастереоселективность реакции

незначительно зависит от природы боковой цепи (соединения **27a,b–30a,b**). Наибольшее значение стереоселективности обнаружено в случае дипептида **29a,b**, что, по-видимому, связано с влиянием ароматического кольца аминокомпоненты на устойчивость образующегося промежуточного комплекса.

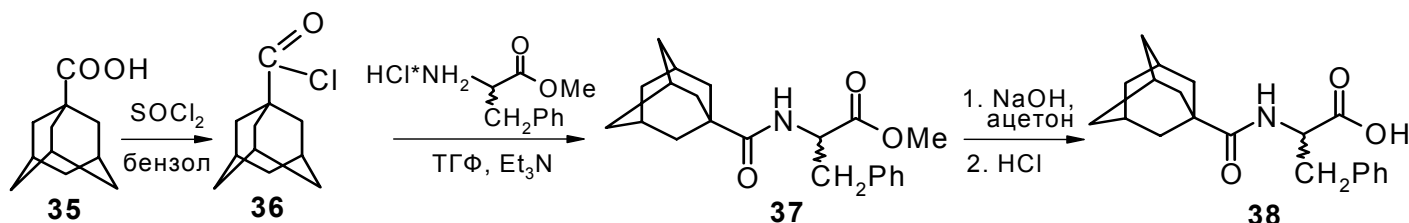
Влияние природы эфирной группы аминокомпоненты исследовано на примере эфиров валина, наиболее стерически затрудненной аминокислоты (соединения **28a,b**, **31a,b–33a,b**). Наибольшая диастереоселективность наблюдается в случае использования в качестве защиты карбоксильной функции метильной группировки (соединение **31a,b**). В целом, усложнение строения эфирной группы не приводит к существенному изменению диастереоселективности, за исключением бензильного производного.

Таким образом, показано, что в случае синтеза дипептидов из рацемического N-трифторацетилфенилаланина, в отличие от N-ацетилфенилаланина, преимущественно образуется (*S,S*)-диастереомер. Такое различие в стереохимическом результате реакции связано с различной реакционной способностью промежуточных оксазолонов **26** и **3**. Таким образом, варьируя N-защитные группы фенилаланина, можно влиять на стереохимический результат ДКР при синтезе пептидов.

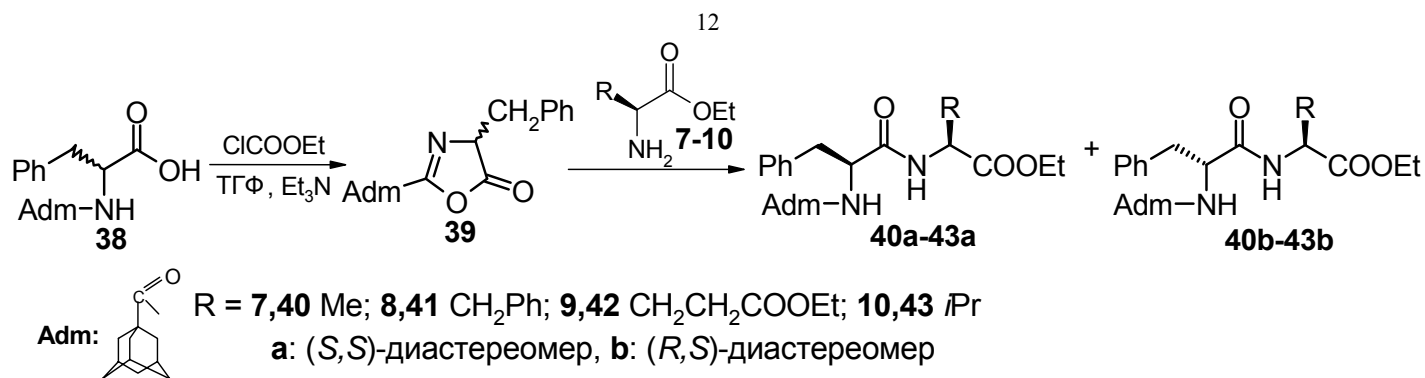
2.4. Реакции ДКР N-(адамантан-1-карбонил)фенилаланина

Для исследования роли N-ацильной защитной группы в процессах ДКР нами проведены сравнительные исследования N-ацетильной и N-адамантан-1-карбонильной групп. Предполагалось, что последняя, в силу своего объемного строения, может существенно повлиять на результат ДКР в синтезе дипептидов. Кроме того, производные адамантана обладают разнообразной биологической активностью и такого рода пептиды могут представлять существенный интерес.

Синтез исходного N-(адамантан-1-карбонил)-(*R,S*)-фенилаланина **38** проводили путем ацилирования хлорангидридом адамантан-1-карбоновой кислоты **36** метилового эфира (*R,S*)-фенилаланина с последующим омылением водно-ацетоновым раствором NaOH.



Дипептиды **40a,b–43a,b** синтезировали в растворе ТГФ в присутствии ЭХФ и 20% избытка ТЕА при комнатной температуре:



К образуемому промежуточному оксазолону **39** добавляли растворы этиловых эфиров (*S*)-аминокислот, полученных нейтрализацией гидрохлоридов эфиров ТЕА. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и на ВЭЖХ-хроматограммах использовали индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры **40a** – **43a**, синтезированные в условиях, исключающих рацемизацию.

Таблица 2.3.

Диастереомерный состав и выходы дипептидов **40a,b** – **43a,b**

№ соед.	R	Содержание диастереомеров				Выход, %	примечание
		по данным ВЭЖХ, %		по данным ЯМР ¹ H спектроскопии, %			
		<i>R,S</i>	<i>S,S</i>	<i>R,S</i>	<i>S,S</i>		
40a,b	Me	63,7	36,3	62	38	73,1	с 20% изб. ТЕА
41a,b	CH ₂ -Ph	64,6	35,4	66	34	60,7	с 20% изб. ТЕА
42a,b	CH ₂ CH ₂ COOEt	66,6	33,4	64	36	63,9	с 20% изб. ТЕА
43a,b	<i>i</i> Pr	70,2	29,8	71	29	72,1	с 20% изб. ТЕА
43a,b	<i>i</i> Pr	67,2	32,8	68	32	81,1	без изб. ТЕА

Как видно из данных табл. 2.3, в синтезе соединений **40a,b** – **43a,b** образуются смеси, преимущественно содержащие (*R,S*)-диастереомер дипептида. Стереоселективность реакции зависит от строения боковой цепи аминокислоты, увеличивается в ряду Ala < Phe ≈ Glu < Val (*de* от 27,4 до 40,4% по данным ВЭЖХ), но изменяется в меньшей степени, чем при реакциях *N*-ацетилфенилаланина с аминоэфирами **7-10** (*de* от 31,2 до 58,4%). По-видимому, объемная *N*-адамантан-1-карбонильная защитная группа создает пространственные затруднения для атаки аминокислоты с обеих сторон оксазолонного кольца, что приводит к уменьшению *de* по сравнению с *N*-ацетильными производными.

2.5. Теоретическое исследование ДКР (±)-2-метил-4-бензилоксазолонa под действием эфиров (*S*)-аминокислот

С целью выявления факторов, определяющих диастереоселективность процессов аминолиза энантиомеров 5(4H)-оксазолонов проведено теоретическое исследование реакций 2-метил-4-бензилоксазолонa с эфирами (*S*)-аминокислот с использованием комплекса квантово-химических методов. В частности, проведено моделирование межмолекулярного взаимодействия энантиомеров 2-метил-4-бензилоксазолонa на стадии преассоциации с

хиральным нуклеофилом¹.

Проведено моделирование геометрии комплексов «реагент-субстрат», выполненное методами молекулярной механики в комбинированных силовых полях ММ3/Мера с вероятностным учетом возможности взаимодействия комплекса с его окружением в реакционной массе.

Для структур комплексов, соответствующих глобальному минимуму полной энергии E_{total} , произведен квантовохимический расчет энергетических и электронных характеристик *ab initio* методом Hartree-Fock 6-31 G (d,p). Специфика взаимодействий в системе «энантиомер оксазолон - нуклеофил» исследовалась посредством оценки экстремумов электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$ (ат.ед.) в области межмолекулярного пространства пары взаимодействующих молекул. Для этого проводился топологический анализ критических точек электронной плотности по алгоритму Бейдера в рамках программного пакета AIMPROS.

Найдены отличия геометрии комплексов энантиомеров **3a** и **3b** с эфирами (*S*)-аминокислот. Установлено, что диастереоселективность исследуемого процесса связана с усредненным значением электронной плотности в критических точках межмолекулярного пространства в комплексах с (*S*)-оксазолоном **3a** с коэффициентом корреляции 0,92.

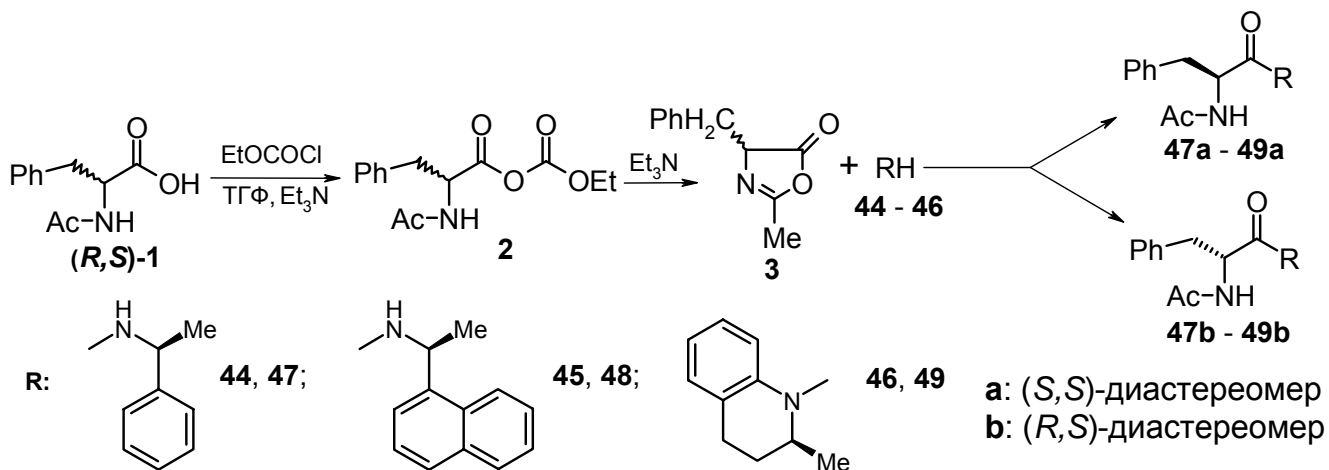
Согласно расчетам, (*S*)-оксазолон **3a** способен к межмолекулярным взаимодействиям с эфиром (*S*)-аминокислоты, при которых реакционные центры реагентов существенно удалены. В отличие от него, (*R*)-энантиомер **3b** образует Н-связи с участием реакционных центров, что увеличивает вероятность реакции ацилирования амина оксазолоном и, возможно, в некоторой степени определяет преимущественный выход (*R,S*)-диастереомеров дипептидов. Показано также, что оксазолон реагирует в конформации, в которой бензольное кольцо развернуто в сторону от оксазолонового.

Вместе с тем, расчетные методы не дают полной картины взаимодействия стереоизомеров оксазолон с аминокислотами. Вероятно, это связано с малыми различиями в энергиях образования диастереомерных ассоциатов и требует дальнейшего изучения.

2.6. Исследование диастереоселективности взаимодействия первичных хиральных аминов с оксазолоном

Нами было показано, что при проведении КР первичных хиральных аминов хлорангидридом напроксена, в отличие от производных хинолина и бензоксазина, разделения не наблюдается (Гл. 3). Поэтому была исследована диастереоселективность процесса ацилирования (*S*)-1-фенилэтиламина **44**, (*S*)-1-(1-нафтил)этиламина **45**, (2*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **46** оксазолоном, образованным из Ас-(*R,S*)-Phe-OH.

¹ Эта часть работы выполнена к.х.н. Е.В. Барташевич и А.А. Рыкуновым на кафедре органической химии Челябинского государственного университета.



Реакцию с хиральными аминами проводили при комнатной температуре в ТГФ в присутствии 20% мольного избытка ТЕА. Для отнесения сигналов в ЯМР ^1H спектрах и пиков при ВЭЖХ-анализе использовали синтезированные индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры. Установлено, что, в отличие от пептидов *N*-ацетилфенилаланина, в которых преобладали (*R,S*)-диастереомеры, полученные смеси диастереомеров амидов **47a,b** и **48a,b** содержали избыток (*S,S*)-изомера (57,7% и 60,1%, соответственно). В случае получения амида **49a,b** реакционная смесь содержит много побочных соединений и практически не содержит целевых диастереомеров **49a,b**, что, вероятно, связано с большими пространственными трудностями, возникающими при взаимодействии амина **46** с оксазолоном **3**.

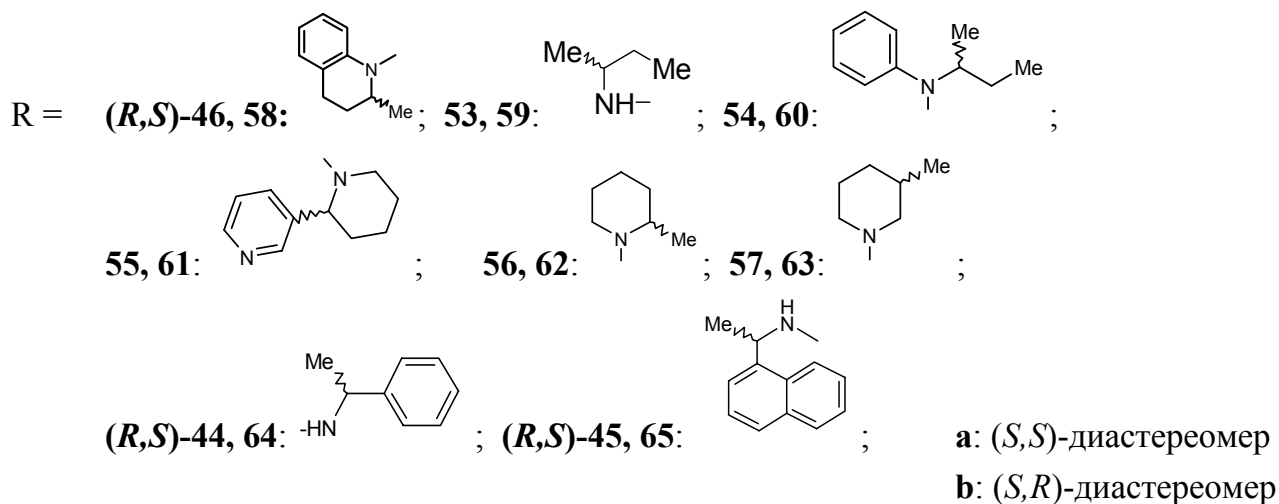
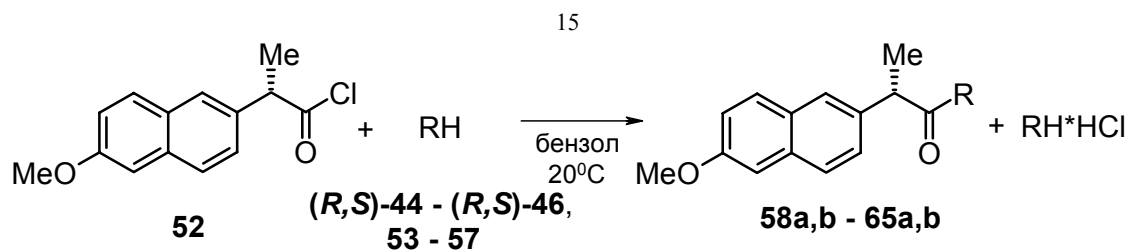
Диастереоселективность, хотя и небольшая по величине, наблюдаемая при взаимодействии оксазолона **3** с аминами **44** и **45** позволяет полагать, что продолжение этих исследований позволит найти новые агенты для разделения первичных хиральных аминов, например среди хирально стабильных стереоизомеров оксазолонов.

Глава 3. Изучение КР рацемических аминов хлорангидами (*S*)-(+)-напроксена и *N*-тозил-(*S*)-пролина

Ранее в лаборатории асимметрического синтеза ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН предложен эффективный способ КР рацемических гетероциклических аминов (производных 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (*R,S*)-**46**, 2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина **50** и 2-метилиндолина **51**), путем ацилирования хлорангидридом (*S*)-(+)-напроксена **52**.

Нами изучена возможность применения указанного подхода для КР рацемических аминов **53-56**, которые можно рассматривать как структурные фрагменты аминов (*R,S*)-**46**, **50**, **51**, а также некоторых других рацемических аминов **57**, (*R,S*)-**44**, (*R,S*)-**45** и эфиров рацемических аминокислот (*R,S*)-**7** – (*R,S*)-**10**, с целью выяснения факторов, определяющих стереохимический результат процесса.

Ацилирование рацемических аминов (*R,S*)-**44** – (*R,S*)-**46**, **53-57** хлорангидридом (*S*)-напроксена **52** проводили при мольном соотношении амин-хлорангидрид 2:1 в бензоле при комнатной температуре.



Отнесение стереоконфигурации диастереомерных амидов **59a,b**, **61a,b**, **64a,b**, **65a,b** проводили путем сравнения с амидами, полученными встречным синтезом из (*S*)-энантиомеров аминов (*S*)-**53**, (*S*)-**55**, **44**, **45** (табл. 3.1).

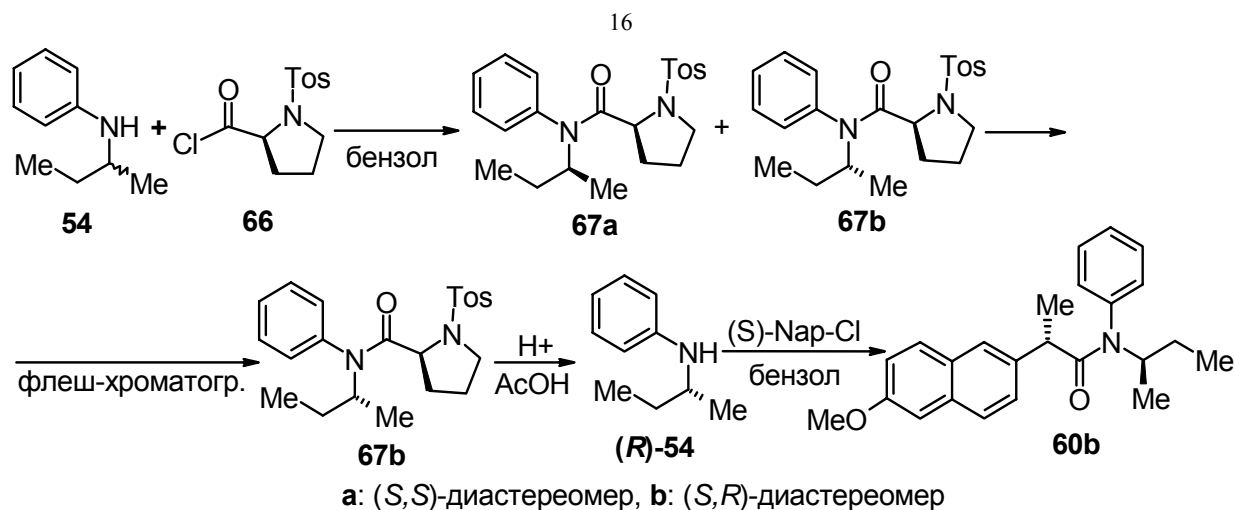
Таблица 3.1.

Диастереомерный состав и выходы амидов **58a,b - 65a,b**

№ соед.	Содержание диастереомеров				Выход, %
	по данным ВЭЖХ, %		по данным ЯМР ¹ H спектроскопии, %		
	<i>S,S</i>	<i>S,R</i>	<i>S,S</i>	<i>S,R</i>	
58a,b	89,3	10,7	-	-	82,0
59a,b	49,2	50,8	50	50	85,9
60a,b	55,4	44,6	57	43	87,0
61a,b	-	-	73	27	80,8
62a,b	44,9*	55,1*	43*	57*	75,4
63a,b	52,2*	47,8*	-	-	78,1
64a,b	49,8	50,2	52	48	90,8
65a,b	50,0	50,0	47	53	90,1

* без отнесения к конкретному диастереомеру

Амид **60a,b** представлял собой масло и нам не удалось вырастить монокристалл одного из его диастереомеров, поэтому отнесение стереоконфигурации амида проводили следующим образом. Рацемический *N*-фенил-(2*R,S*)-2-бутиламин **54** ацилировали хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина **66**. Полученную смесь диастереомеров **67a,b** разделяли с помощью флеш-хроматографии с последующей кристаллизацией изомеров и выращиванием монокристалла из раствора метанола.



Методом PCA была отнесена конфигурация фрагмента N-фенил-2-бутиламина в амидах **67a** и **67b**, исходя из известной конфигурации фрагмента (*S*)-пролина (Рис. 3.1). Кислотный гидролиз (*S,R*)-диастереомера **67b**, с последующим ацилированием (*R*)-**54** хлорангидридом (*S*)-(+)-напроксена привело к получению (*S,R*)-диастереомера соединения **60b**, что позволило отнести сигналы в спектрах ЯМР ^1H и пики на хроматограмме смеси диастереомеров по данным ВЭЖХ.

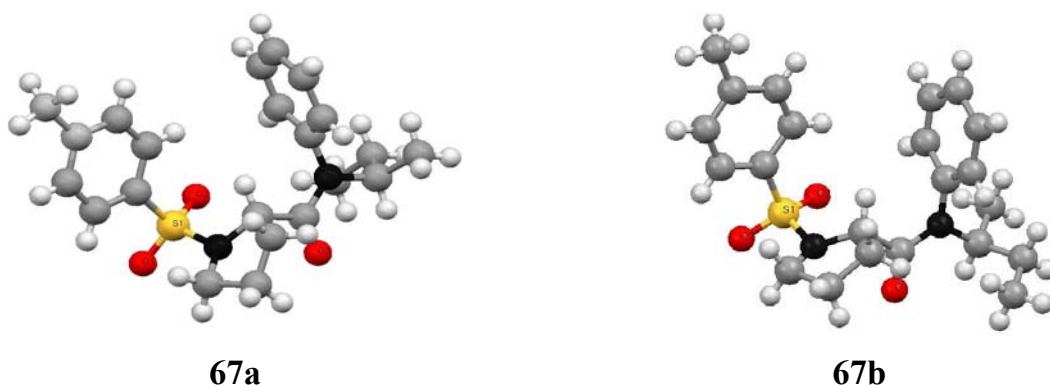
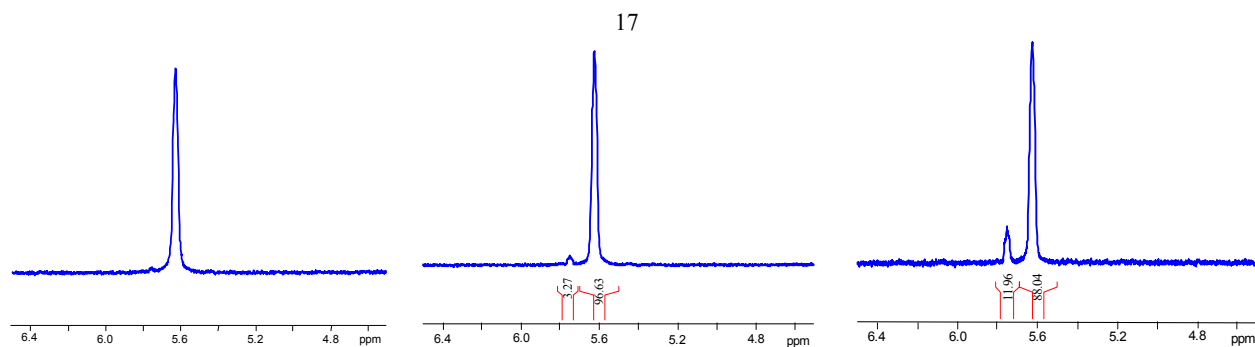


Рис. 3.1. Структура молекул амидов **67a** и **67b** по данным PCA

Для отнесения стереоконфигурации диастереомеров амида анабазина **61a,b** был получен индивидуальный (*S,S*)-диастереомер, для чего использовали (*S*)-энантиомер анабазина **55**. Обнаружено, что в коммерчески доступном образце (*S*)-анабазина содержится примесь (*R*)-энантиомера в количестве 13-15%.

Энантиомерная чистота анабазина может быть определена методом ЯМР ^1H спектроскопии после дериватизации хлорангидридом (*S*)-напроксена. Наиболее удобными для оценки стереоизомерной чистоты являются мультиплеты протонов у атома C2 фрагмента пиперидина: δ 5,63 и 5,75 м.д., (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеры, соответственно.

Исследование искусственных смесей энантиомеров анабазина показало, что предел обнаружения (*R*)-анабазина в смеси с (*S*)-анабазином составляет менее 2% (Рис. 3.2б).

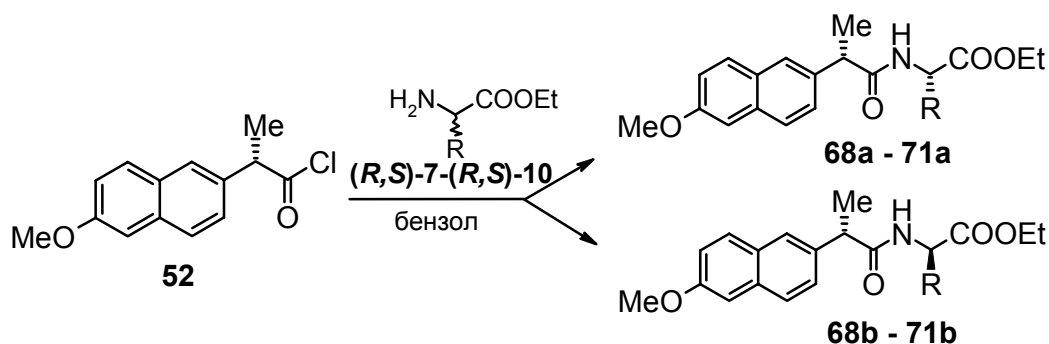


а) индивидуальный **61a** б) искусственная смесь **61a-61b** 97 : 3 в) коммерческий образец, после дериватизации.

Рис. 3.2. Область сигналов H^2 протонов фрагмента пиперидина в спектрах ЯМР 1H (400 МГц, $dmsO-d_6$, $130^\circ C$)

Приведенные в табл. 3.1 данные свидетельствуют о том, что для изученных рацемических аминов - структурных фрагментов соединений (*R,S*)-**46**, **50**, **51**, КР хлорангидридом (*S*)-(+)-напроксена не происходит. Только в случае ацилирования анабазина **55** происходит КР с преимущественным образованием (*S,S*)-диастереомера (*de* 46% по данным ЯМР 1H спектроскопии), но и в этом случае диастереоселективность значительно ниже, чем в случае аминов (*R,S*)-**46**, **50**, **51** (*de* до 80%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для реализации эффективного КР молекула амина должна, по-видимому, включать ароматический фрагмент. Причем наилучшие результаты достигаются, если конформационная подвижность гетероциклического фрагмента дополнительно ограничена конденсированной ароматической системой.

Нами изучена возможность КР эфиров рацемических аминокислот под действием хлорангидрида (*S*)-напроксена **52**.

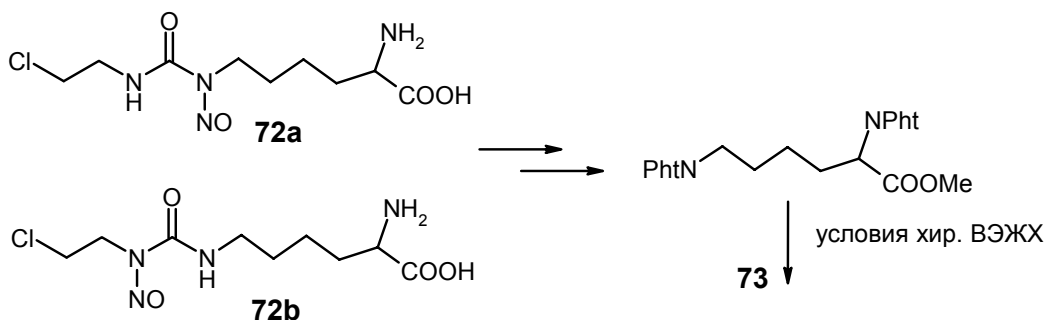


7, 68 Me, **8, 69** CH_2Ph , **9, 70** CH_2CH_2COOEt , **10, 71** *i*Pr
a: (*S,S*)-диастереомер, **b:** (*S,R*)-диастереомер

Реакцию ацилирования этиловых эфиров рацемических аминокислот (*R,S*)-**7** - (*R,S*)-**10** хлорангидридом напроксена **52** проводили в растворе бензола при комнатной температуре при мольном соотношении реагентов 2:1. Показано, что во всех случаях ацилирования этиловых эфиров аминокислот реакционная смесь содержит практически равное количество диастереомеров, *de* не превышает 10%. Существенного КР эфиров аминокислот при действии хлорангидрида (*S*)-(+)-напроксена не происходит.

Указанное обстоятельство может быть использовано для определения стереоизомерной чистоты аминокислот и их эфиров. Нами была предпринята попытка использовать этот метод для определения энантиомерной чистоты изомеров, входящих в состав препарата лизомустин **72**. Однако, при дериватизации изомеров **72a**, **72b** хлорангидридом (*S*)-напроксена **52** в мягких условиях получена смесь большого числа соединений, анализ которой не представлялся возможным.

В связи с этим, нами был разработан метод анализа, основанный на разложении смеси изомеров в воде с последующим выделением лизина, его фталоилированием, этерификацией метанолом и хроматографическим выделением на колонке фракции, обогащенной метиловым эфиром N^2, N^6 -дифталоил-(*S*)-лизина **73**, стереоизомерный состав которого определяли методом ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе.



В качестве стандартных образцов использовали метиловые эфиры N^2, N^6 -дифталоил-(*S*)- и -(*R,S*)-лизина. Определяемый минимум (*R*)-стереоизомера менее 0,5%.

Хроматограмма метилового эфира N^2, N^6 -дифталоил-(*S*)-лизина, полученного после разложения лизомустина как описано выше, имеет один пик, соответствующий (*S*)-изомеру (τ_S 32,4 мин) (Рис. 3.3 а), в то время как метиловому эфиру N^2, N^6 -дифталоил-(*R,S*)-лизина соответствуют два хорошо разрешимых пика (τ_R 29,4 мин, τ_S 32,3 мин) (Рис. 3.3 б).



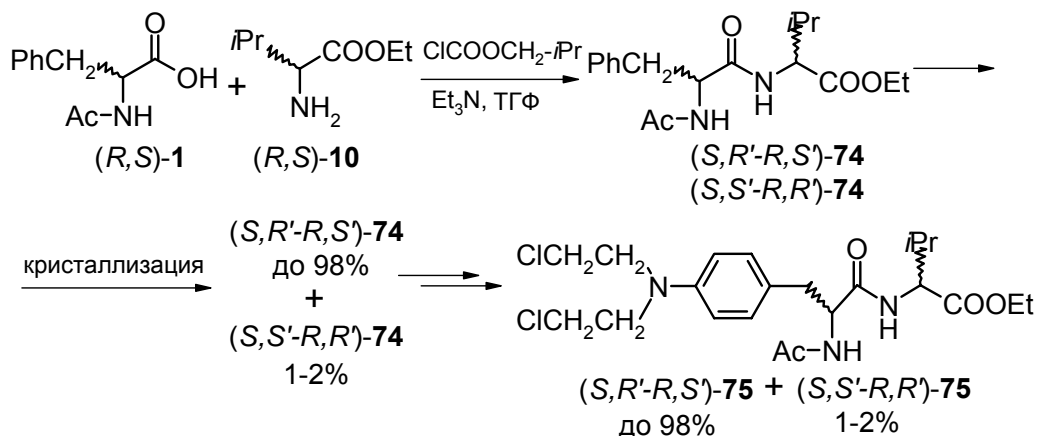
Рис. 3.3. ВЭЖХ хроматограммы метилового эфира N^2, N^6 -дифталоил-(*S*)-лизина (а) и метилового эфира N^2, N^6 -дифталоил-(*R,S*)-лизина (б)

Глава 4. Разработка нового метода получения субстанции препарата цифелин

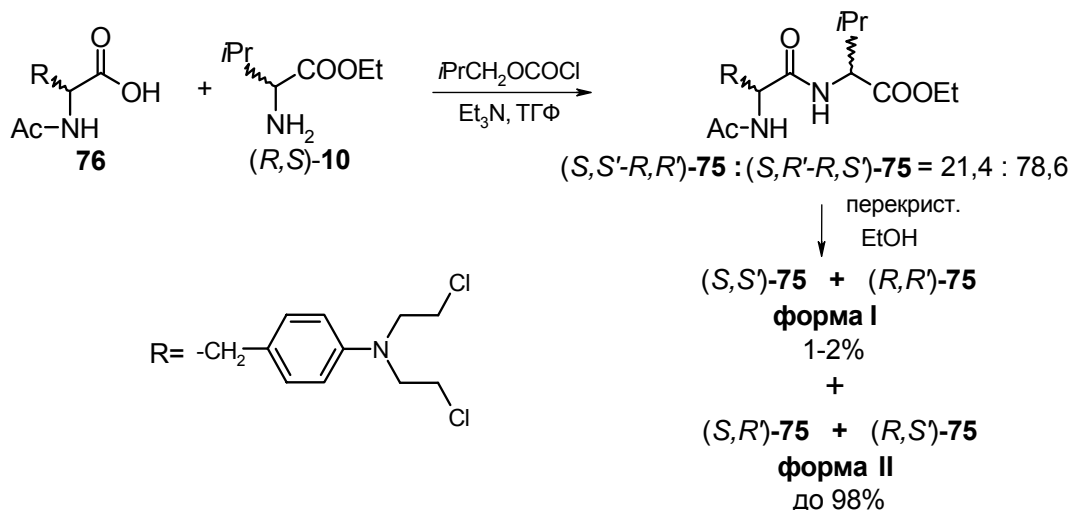
Большой интерес представляют пептиды сарколизина, 4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-фенилаланина. Среди них практическое применение нашел цифелин, разработанный в РОНЦ

им. Блохина РАМН. Цифелин, этиловый эфир N-{N'-ацетил-4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-фенилаланил}-валина **75**, представляет собой смесь двух диастереомерных рацематов: (*S,S'*-*R,R'*) (I) и (*S,R'*-*R,S'*) (II). Содержание в смеси формы (I) составляет 1-2%, содержание формы (II) до 98%. Возможны два пути синтеза цифелина.

Первый - исходя из этилового эфира N-ацетилфенилаланилвалина **74**, в котором соотношение диастереомерных рацематов соответствует составу в цифелине: (*S,R'*-*R,S'*) : (*S,S'*-*R,R'*) = 98 : 2. В молекулу последнего в результате ряда реакций вводят бис-2-хлорэтильную группировку.



Второй путь синтеза - используя в качестве исходных ацетилсарколизин **76** и гидрохлорид этилового эфира (*R,S*)-валина (*R,S*)-**10**. Определение условий, позволяющих получить обогащенную смесь (*S,R'*-*R,S'*) диастереомерного рацемата соединений **74** и **75**, представляло важную практическую задачу.



Синтез соединения **74** проводили в различных условиях как с целью достижения максимальной диастереоселективности процесса в условиях ДКР, так и с целью уменьшения количества побочного продукта (уретана **34**).

Варьировали растворитель, время и температуру на стадии активации и количество ТЕА. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в ТГФ, времени активации 30 мин, температуре 0°C и 20%-ном мольном избытке ТЕА: соотношение диастереомерных рацематов по данным ВЭЖХ (*S,R'*-*R,S'*) : (*S,S'*-*R,R'*) = 84,8 : 15,2, уретана не обнаружено.

Использование в качестве растворителей хлороформа, толуола и хлористого метилена привело к худшим результатам.

Второй способ синтеза цифелина **75** основан на использовании в качестве исходного ацетилсарколизина **76** и его конденсации с гидрохлоридом этилового эфира (*R,S*)-валина (*R,S*)-**10**. При проведении реакции в стандартных условиях пептидного синтеза образуется смесь примерно равных количеств диастереоизомерных рацематов соединения **75**, из которой целевой диастереомерный рацемат получают в результате перекристаллизации. При этом теряется около половины дорогостоящего ацетилсарколизина. Нами проведены исследования по подбору условий реакции ДКР с целью увеличения диастереоселективности процесса и уменьшения количества побочных продуктов. Следует подчеркнуть, что указанная задача не была тривиальной, поскольку атомы хлора бис-2-хлорэтиламиногруппы *N*-ацетилсарколизина лабильны и могут отщепляться под действием избытка ТЕА.

В ходе экспериментов постоянными оставались время активации, 30 мин, и 20%-ный мольный избыток ТЕА, варьировались - растворитель (ТГФ и CHCl_3), температура на стадии активации (-13°C и 0°C) и время конденсации (6 ч и 22 ч).

Оптимальными условиями являются: проведение реакции в ТГФ, время активации 30 мин, температура на стадии активации 0°C , время конденсации 22 ч и 20%-ный мольный избыток ТЕА. Они приводят к удовлетворительным результатам как в диастереомерном отношении - (*S,R'*-*R,S'*) : (*S,S'*-*R,R'*) = 78,6 : 21,4, так и по чистоте ($> 97\%$) и выходу (79%) целевой смеси диастереомерных рацематов. Из полученной смеси диастереомерных рацематов после 1-2 перекристаллизаций из спирта может быть получена субстанция оригинального противоопухолевого препарата цифелин.

ВЫВОДЫ

1. Найдены условия взаимодействия 2-метил-4-фенилоксазол-5(4H)-она с производными аминов, обеспечивающие быструю рацемизацию исходного соединения и позволяющие эффективно проводить процессы ДКР. Проведено сравнительное изучение ДКР в реакциях оксазолонов, полученных из *N*-ацетил-, *N*-трифторацетил- и *N*-(адамантан-1-карбонил)фенилаланина с эфирами (*S*)-аминокислот.
2. Показано, что на диастереоселективность в синтезе дипептидов *N*-ацилфенилаланина из соответствующего оксазолонна наибольшее влияние оказывает строение боковой цепи аминокислоты. Природа (объем) эфирной группы аминокислоты слабо влияет на стереохимический результат реакции. Увеличение объема ацильной группы приводит к уменьшению диастереоселективности процесса.
3. Изучено влияние температуры на ДКР эфирами (*S*)-аминокислот. Показано, что при проведении реакции при комнатной температуре в реакционной массе также преобладает (*R,S*)-диастереомер и стереохимический результат практически не зависит от температуры.

4. Введение хиральной N-ацильной группы, фрагмента (S)-напроксена, в молекулу аминокислоты позволило непосредственно наблюдать образование и взаимное превращение стереоизомеров 5(4H)-оксазолон в процессе синтеза дипептидов N-ацилфенилаланина методом смешанных ангидридов, а также влияние основания на этот процесс.
5. Проведено сравнительное изучение КР рацемических аминов и этиловых эфиров рацемических аминокислот в зависимости от их строения с помощью хлорангидрида напроксена. Показано, что существенного КР указанных соединений не происходит. Исключение представляет анабазин (*de* (S,S)-диастереомера соответствующего амида составляет 46%). Разработан метод определения оптической чистоты анабазина методом ЯМР с предварительной дериватизацией.
6. Для противоопухолевого препарата лизомустин разработан метод определения энантиомерной чистоты на основе анализа на хиральной стационарной фазе методом ВЭЖХ метилового эфира N²,N⁶-дифталоил-(S)-лизина, полученного из (S)-лизина, образующегося в результате гидролитического разложения лизомустина.
7. Найдены условия реакции, обеспечивающие избирательное образование (S,R'-R,S') диастереомерного рацемата этилового эфира N-ацетилфенилаланилвалина, промежуточного продукта в синтезе противоопухолевого препарата цифелин. Найдены условия реакции, обеспечивающие избирательное образование и высокий выход (S,R'-R,S') диастереомерного рацемата этилового эфира N-{N-ацетил-4-[ди-(2-хлорэтил)амино]-фенилаланил}-валина, полупродукта синтеза цифелина, позволяющие существенно повысить эффективность его получения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи

1. Краснов В.П., Жданова Е.А., Солиева Н.З., Садретдинова Л.Ш., Букрина И.М., Демин А.М., Левит Г.Л., Ежикова М.А., Кодесс М.И. Изучение влияния боковой цепи эфиров α -аминокислот на диастереоселективность конденсации с 5(4H)-оксазолоном в синтезе дипептидов с N-концевым N-ацетилфенилаланином. *Изв. АН, сер. Хим.*, **2004**, №6, 1278-1281.
2. Жданова Е.А., Солиева Н.З., Садретдинова Л.Ш., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Краснов В.П. Изучение влияния алкильной группы сложных эфиров (S)-валина на диастереоселективность их конденсации с N-ацетилфенилаланином методом смешанных ангидридов. *Изв. АН, сер. Хим.*, **2006**, №5, 892-894.
3. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Садретдинова Л.Ш., Левит Г.Л., Кодесс М.И., Краснов В.П. Кинетическое разделение рацемических аминов с помощью хлорангидрида (S)-напроксена. В сб. *Актуальные проблемы органического синтеза и анализа*, Екатеринбург, УрО РАН, **2007**, 76-84.

Патенты

4. Краснов В.П., Жданова Е.А., Солиева Н.З., Букрина И.М., Садретдинова Л.Ш., Кодесс М.И., Смирнова Л.И. Способ получения дипептидов. Патент РФ № 2002129518. Приоритет 04 ноября 2002 года.

Работа доложена с опубликованием тезисов на научных конференциях:

1. Кодесс М.И., Жданова Е.А., Букрина И.М., Солиева Н.З., Краснов В.П. Определение стереоконфигурации диастереомерных дипептидов N-ацетилфенилаланина 1D- и 2D-методами спектроскопии ЯМР. Тезисы докладов конференции “Современные проблемы органической химии”. Новосибирск, **2001**, с. 78.

2. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Букрина И.М., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П. Изучение влияния эфирной защитной группы в аминокомпоненте на процесс динамического кинетического разделения (ДКР) при синтезе дипептидов. Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, **2002**, с. 176.

3. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Букрина И.М., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П. Изучение влияния боковой цепи аминокомпоненты на диастереоселективность в синтезе дипептидов N-ацетилфенилаланина. Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург, **2002**, с. 417.

4. Krasnov V.P., Potemkin V.A., Zhdanova E.A., Solieva N.Z., Chupakhin O.N. Diastereoselectivity in the synthesis of dipeptides of N-acetylphenylalanine (theoretical investigation). Second Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. Book of abstracts. Novgorod the Great, **2002**, p. 33.

5. Chupakhin O.N., Krasnov V.P., Zhdanova E.A., Bukrina I.M., Sadretdinova L.Sh., Levit G.L., Kodess M.I. Dynamic Kinetic Resolution via 5(4H)-Oxazolone Formation. XXth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Book of abstracts. Stockholm, Sweden, **2002**, p. 113.

6. Жданова Е.А., Солиева Н.З., Букрина И.М., Садретдинова Л.Ш., Смирнова Л.И., Краснов В.П. Использование динамического кинетического разделения для синтеза субстанции препарата цифелин. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты». Российский Биотерапевтический Журнал, **2003**, №1, с. 22-23.

7. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П., Ежикова М.А. Динамическое кинетическое разделение в синтезе пептидов фенилаланина. Тезисы докладов на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии. Казань, **2003**, с. 272.

8. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Краснов В.П. Динамическое кинетическое разделение в синтезе дипептидов N-трифторацетилфенилаланина. VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, **2004**, с. 288.

9. Bartashevich E.V., Rykounov A.A., Zhdanova E.A., Solieva N.Z., Krasnov V.P. Theoretical

study of electronic characteristics of (4*H*)-oxazolone complexes with (*S*)-amino esters. Abstracts of 7th international seminar “Scientific advances in chemistry: heterocycles, catalysis and polymers as driving forces”. Ekaterinburg, **2004**, p. 141.

10. Ежикова М.А., Солиева Н.З., Первова М.Г., Забелина О.Н., Кириченко В.Е., Жданова Е.А., Кодесс М.И., Краснов В.П. Анализ диастереоизомерного состава дипептидов *N*-трифторацетилфенилаланина. Тезисы докладов VII конференции «Аналитика Сибири и Дальнего Востока». Новосибирск, **2004**, т. 2, с. 21.

11. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Садретдинова Л.Ш., Краснов В.П. Динамическое кинетическое разделение в синтезе *N*-(адамантил-1-карбонил)фенилаланилсодержащих дипептидов. Тезисы докладов четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». Санкт-Петербург, **2005**, с. 308.

12. Кодесс М.И., Ежикова М.А., Солиева Н.З., Жданова Е.А., Левит Г.Л., Бакулев В.А., Краснов В.П. ¹H-ЯМР-анализ энантиомерной чистоты анабазина. International symposium on advanced science in organic chemistry. Book of abstracts. Sudak, **2006**, C-069.

13. Краснов В.П., Левит Г.Л., Жданова Е.А., Солиева Н.З., Осинцев А.В., Садретдинова Л.Ш. Оптическое кинетическое разделение аминов хлорангидридом (*S*)-напроксена. International symposium on advanced science in organic chemistry. Book of abstracts. Sudak, **2006**, C-081.

14. Краснов В.П., Левит Г.Л., Жданова Е.А., Солиева Н.З., Садретдинова Л.Ш., Чупахин О.Н. Кинетическое разделение рацемических производных пиперидина. Труды Третьей международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов». Черноголовка, **2006**, том 2, с. 155.

15. Солиева Н.З., Жданова Е.А., Садретдинова Л.Ш., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Краснов В.П. Кинетическое разделение при ацилировании этиловых эфиров аминокислот хлорангидридом (*S*)-напроксена. Тезисы докладов Первого российского Научного форума «Демидовские чтения на Урале». Екатеринбург, **2006**, с. 201.

16. Жданова Е.А., Солиева Н.З., Левит Г.Л., Тумашов А.А., Гришаков А.Н., Краснов В.П. Методы определения стереоизомерной чистоты лизина. Тезисы Всероссийского симпозиума. Хроматография и хроматомасспектрометрия. Москва, **2008**, с. 98.