

А. А. Удалов, магистр 2 курса, Серегин М.С., асп.,
 П. А. Флегонтов канд. биол. наук, доц.
 (РХТУ им. Д.И. Менделеева, г. Москва, Россия)

Е. А. Спиридонов, ведущий химик-синтетик,
 М. А. Косарев канд. хим. наук, руководитель синтетического отдела
 (ООО «Менделеевский инжиниринговый центр», г. Москва, Россия)

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ S-ГЛИЦИДИЛФТАЛИМИДА

В современной органической химии особое внимание уделяется разработке стереоселективных методов синтеза хиральных эпоксидов и их производных, которые в дальнейшем находят широкое применение в фармацевтике. Для наведения хиральности на рацемические субстраты в синтезе всё чаще используют хиральные катализаторы, представляющие собой комплексы металлов с хиральным лигандом.

Ривароксабан является пероральным антикоагулянтом и широко используется в современной медицине для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. По своей структуре молекула является S-энантиомером и для создания хирального центра в качестве основного строительного блока используется хиральный S-эпихлоргидрин (рис. 1).

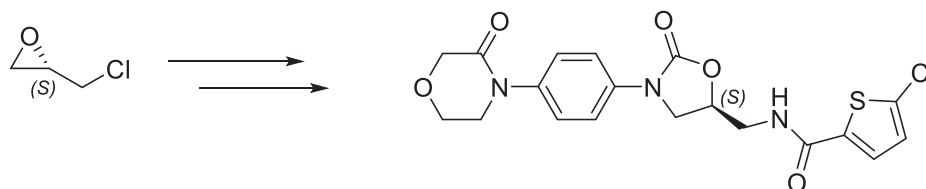


Рисунок 1 – Применение S-эпихлоргидрина в качестве строительного блока для получения ривароксабана

Для получения хирального S-эпихлоргидрина применим метод кинетического гидролитического расщепления, при котором в ходе реакции один из энантиомеров подвергается раскрытию присутствующим нуклеофилом (вода), а второй остается в неизменном виде благодаря чему возможно химическое разделение смеси веществ (рис. 2).

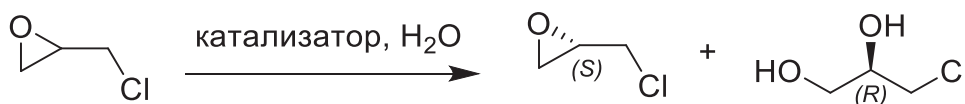


Рисунок 2 – Схема кинетического гидролитического расщепления эпихлоргидрина

В качестве катализаторов для проведения гидролитического расщепления используют катализаторы Саленового типа, впервые

описанные научной группой Якобсена [1]. В ходе данной работы был осуществлён синтез хирального лиганда Якобсена (рис. 3) на основе (R,R)-1,2-диаминоциклогексана [2].

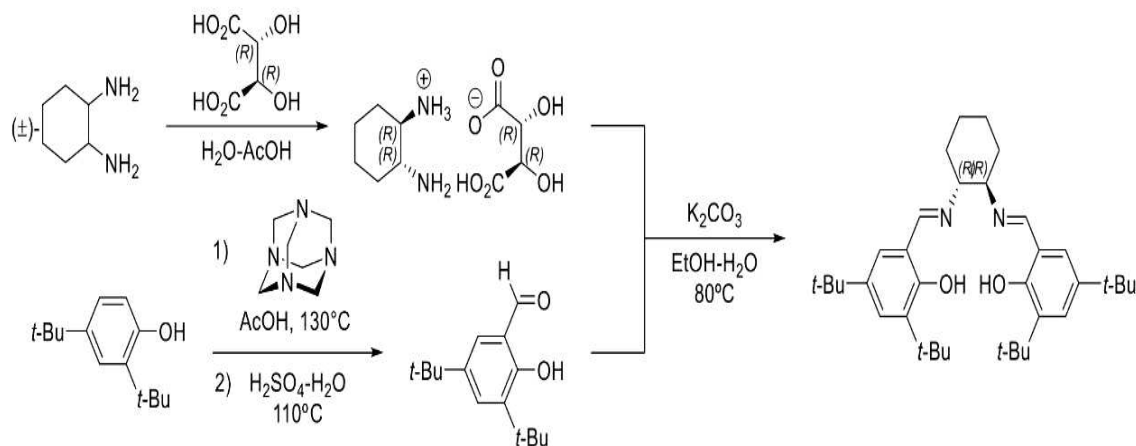


Рисунок 3 – Схема получения (R,R)-N,N'-бис (3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамина (лиганд Якобсена)

Полученный лиганд вводили в реакцию с ацетатом кобальта (рис. 4), в результате чего получали катализатор Якобсена [2].

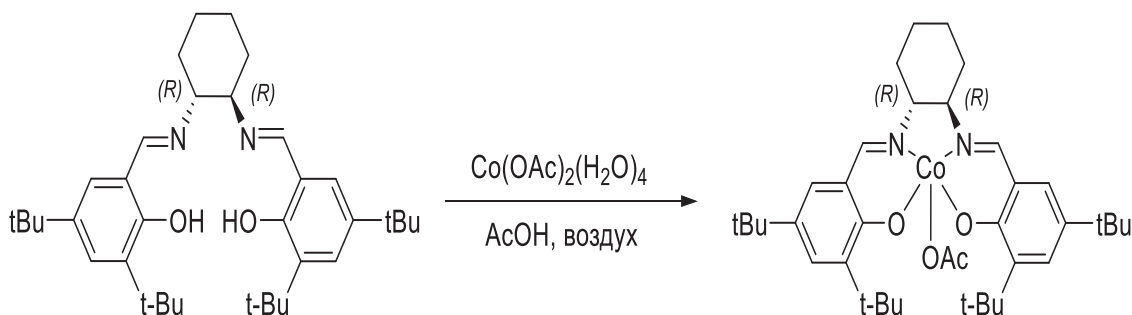


Рисунок 4 – Схема получения катализатора 1

По модифицированной методике также был получен саленовый катализатор, где вместо ацетат иона с кобальтом координировался остаток R-дибензоил винной кислоты (рис. 5).

Преимуществом использования данного катализатора является его потенциальная возможность многократного использования без потери энантиоселективности по сравнению с катализатором Якобсена [3].

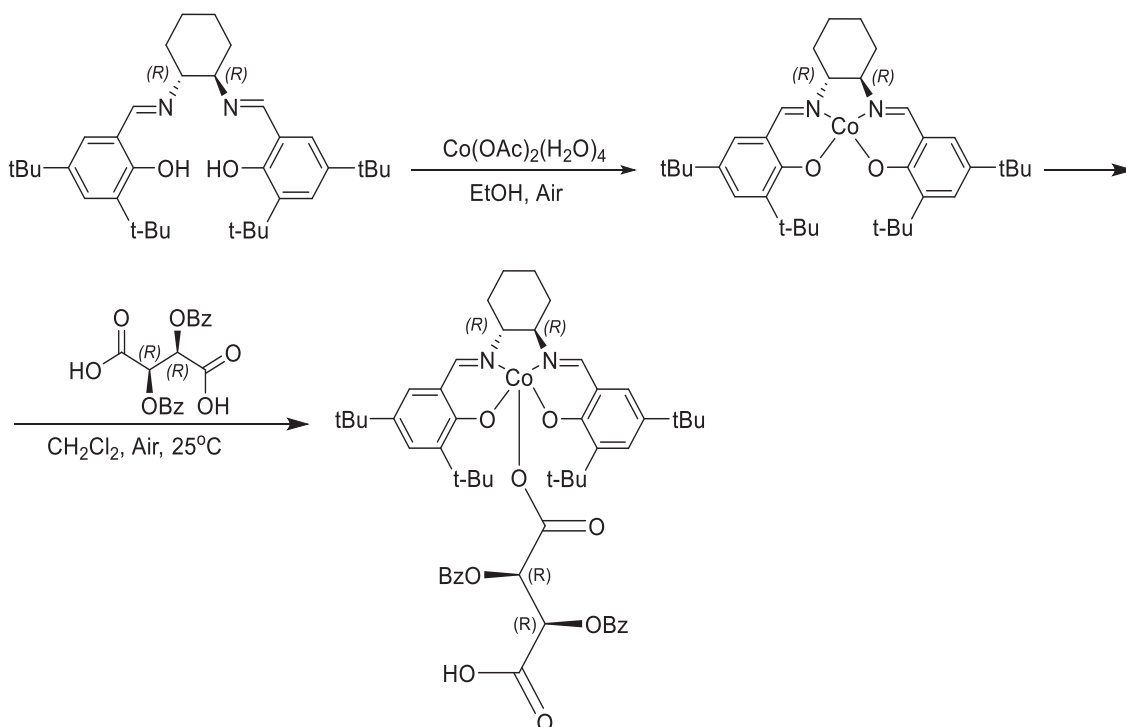


Рисунок 5 – Схема получения катализатора 2

Эффективность полученных катализаторов была исследована в реакции кинетического гидролитического расщепления рацемического эпихлоргидрина (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты синтеза S-эпихлоргидрина

№ опыта	Катализатор	Загрузка ЭПХ, г	Выход, %	$[\alpha]_{20}^D$, град (c=1, MeOH)	$[\alpha]_{20}^D$, град (c=1, MeOH), лит.	Энантиомерная чистота, %
1	1	30,0	76,9	+33,4	+35,0	97,21
2	1	166,6	51,7	+17,7		75,29
3	2	46,3	33,8	+33,7		98,19
4	2	83,8	51,7	+34,5		98,57

На следующем этапе данной работы была произведена серия синтезов S-глицидилфталимида путём взаимодействия фталимида с хиральным S-эпихлоргидрином в две последовательные стадии *in one pot* (Рис. 4) [4]. Суммарные данные по выходам и энантиомерной чистоте представлены в таблице 2.

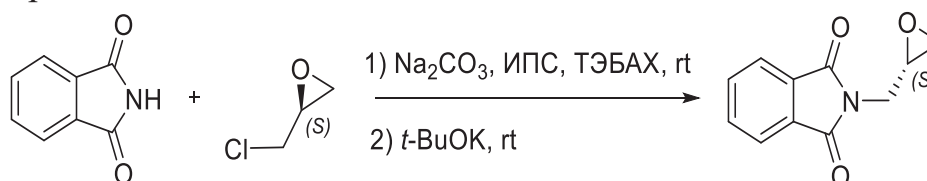


Рисунок 4 – Схема получения S-глицидилфталимида

Таблица 2 – Результаты синтеза S-глицидилфталимида

№ опыта	Загрузка фталимида, г	Эпихлоргидрин		t, ч	T, °C	W, %	Энантиомерная чистота, %
		Загрузка, г	Энантиомерная чистота, %				
1	1	1,13	99,88	22	25	19	97,38
2	4	4,53	99,88	22	25	43,5	99,25
3	4	5	99,88	22	25	59	99,37
4	1	1,26	98,57	22	25	60,6	98,49

Для отработки и оптимизации методики первоначально были проведены эксперименты с полученными ранее S-эпихлоргидрином (таблица 2, опыты №№ 1–3), после чего проведён опыт с S-эпихлоргидрином, полученным в результате расщепления рацемического эпоксида катализатором 2 (таблица 2, опыт № 4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1307–1315.
2. J.C. Hanson, *Journal of Chemical Education*, 2001, 78(9), 1266.
3. Ho Seong Lee, New chiral salen catalysts and methods for the preparation of chiral compounds from racemic epoxides by using them: *WO Patent WO2008153280A1*, 2007.
4. J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003,14(22), 3589–3595.

УДК 663.5

Д.Т. Файзуллаева, магистрант
Д. Т. Мирзарахметова, проф., д-р техн.наук
(ТМУК, г. Ташкент, Узбекистан)

ПОЛУЧЕНИЕ ВИННОГО УКСУСА НА ОСНОВЕ СУЛЬФИТИРОВАННОГО ВИНМАТЕРИАЛА

Использование сульфитированного виноматериала в качестве субстрата для уксуснокислого брожения требует целенаправленного биотехнологического подхода, включающего инактивацию свободного диоксида серы, адаптацию уксуснокислых бактерий, а также строгий контроль параметров ферментации (рН, температура, аэрация и скорость окисления этанола). Реализация управляемого процесса уксуснокислого окисления позволяет эффективно трансформировать этанол в уксусную кислоту при сохранении характерного ароматического профиля винного уксуса. Таким образом, разработка технологии получе-