

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.08.078>

УДК 547.241

А.О. Колодяжна, О.В. Веревка, О.И. Колодяжный

Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины, Киев

E-mail: olegkol321@gmail.com

Ферментативный синтез 1,2-аминоциклопентанолов и 1,2-диаминоциклопентанов

Представлено членом-корреспондентом НАН Украины О.И. Колодяжным

*Оптически активные 1,2-аминоциклоалканола и 1,2-диаминоциклоалканы — компоненты многих биологически активных природных соединений — являются важными фармакофорными группами. В работе для получения вышеуказанных соединений высокой степени оптической чистоты предложено разделение рацематов на энантиомеры с помощью ферментов. Для разделения (\pm)-цис-2-аминоциклопентанола использована липаза *Burkholderia seracida*. В качестве исходного соединения использован циклопентанэпоксид, который был превращен в рацемический аминокциклопентанол обработкой водным аммиаком. Затем проведена защита аминогруппы рацемического соединения трет-бутилоксикарбонильной группой путем обработки ди-трет-бутилдидикарбаматом в присутствии триэтиламина. В результате получены оба энантиомера транс-аминоциклопентанола с высоким оптическим выходом. Полученный аминокциклопентанол реакцией с мезилхлоридом был превращен в мезилат. Последующей реакцией мезилата с азидом натрия в ДМФА при нагревании до 80 °С получен азидоциклопентанол. Реакция сопровождалась инверсией абсолютной конфигурации и образованием продукта, имеющего (S,R)-абсолютную конфигурацию. В результате получен оптически чистый 1,2-цис-(S,R)-азидаминоциклопентан. После гидрирования азиды с использованием катализатора PtO₂ и последующей защиты *in situ* трет-бутоксикарбонильной группой функции амина получен викациальный диаминоциклопентан. Абсолютная конфигурация соединений установлена методом Казлау-скаса. Строение соединений подтверждено методом ЯМР и хромато-масс-спектрометрии.*

Ключевые слова: 1,2-аминоциклоалканола, 1,2-диаминоциклоалканы, ферменты, кинетическое разделение, липаза *Burkholderia seracida*

Оптически активные 1,2-аминоциклоалканола и 1,2-диаминоциклоалканы являются компонентами многих биологически активных природных соединений. Они привлекают пристальное внимание как синтетические блоки для построения важных фармацевтических препаратов, пептидных нуклеиновых кислот, биорегуляторов. 1,2-диаминогруппа присутствует в структуре большого количества природных продуктов, таких как биотин (витамин Н), алкалоид слафрамин, или баланол, ингибитор протеинкиназы С [1–4]. Многие синтетические оптически активные 1,2-диамины были исследованы в различных областях медицинской химии. Среди них мы можем назвать 1,2-диаминокомплексы платины в каче-

© А.О. Колодяжна, О.В. Веревка, О.И. Колодяжный, 2019

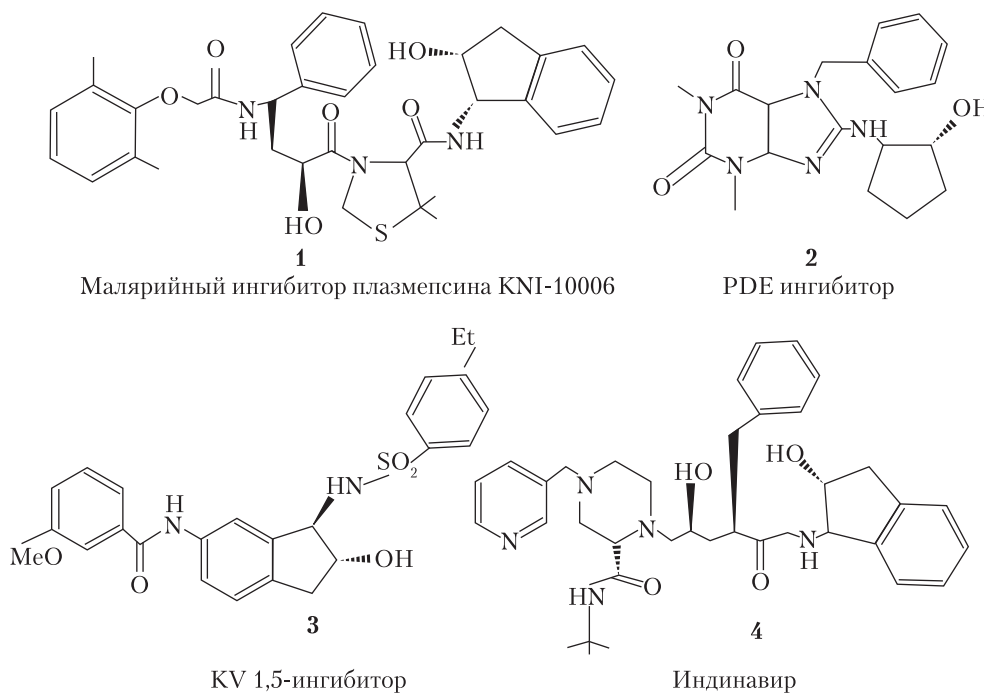


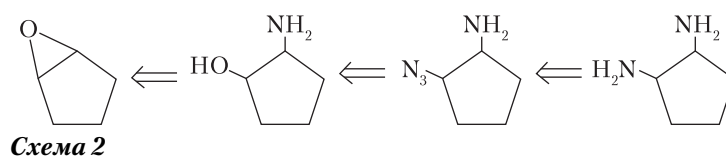
Схема 1

стве противоопухолевых препаратов и некоторые производные циклогексан-1,2-диамина в качестве высокоселективных агонистов опиоидов. Кроме того, использование вицинальных диаминов также оказалось эффективным в таких областях, как координационная химия или асимметричный катализ. Бидентатные C_2 -симметричные лиганды, являющиеся производными 1,2-диаминциклоалканов, нашли широкое применение в асимметрическом катализе. Например, хиральные саленовые лиганды были получены с использованием диаминов [5]. Вицинальный аминокислотный фрагмент также является важным компонентом самых разнообразных природных соединений и биологически активных молекул. В частности, хиральные циклические 1,2-аминоспирты являются важными структурными компонентами большого количества фармацевтических препаратов, пептидных нуклеиновых кислот (PNA), в составе ключевых ферментов ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека и в качестве метаболитов аминокислоты в моче кроликов и крыс. Некоторые из представителей таких препаратов (1–4) показаны на схеме 1.

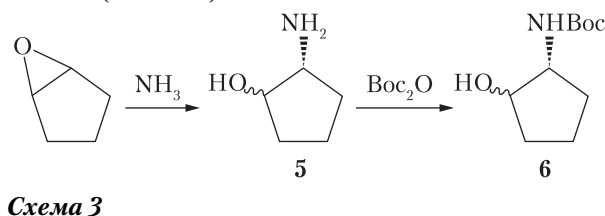
Получение оптически активных 1,2-аминоциклоалканолов достигалось разделением рацематов. Например, разделение (\pm)-*транс*-2-бензиламиноциклопентанола осуществлялось с использованием *D*- или *L*-дибензоилтартаровой кислоты в качестве разделительного агента [6]. Использовали аминолиз (*S*)- α -метилбензиламино/ Me_3Al и хроматографическое разделение диастереомеров [7]. Несмотря на то что существует ряд подходов к разделению (\pm)-*транс*-2-аминоциклогексанола и (\pm)-*транс*-2-аминоциклопентанола, ферментативное разделение этих аминокислот изучено мало [8–10]. Есть только несколько примеров ферментативного гидролиза для получения оптически активных представителей 2-аминоциклоалканолов [11]. Для разделения *транс*-2-аминоциклоалканолов использовались такие ферменты, как липаза *Candida antarctica* (CAL) и *Pseudomonas cepacia* [8].

каталитические подходы к получению этих оптически активных соединений приобретают все большее значение в органическом синтезе. В частности, катализируемые ферментами реакции аминолиза и переэтерификации используются для кинетического разделения рацемических аминокислот. Потому этот метод является интересным для ферментативного разделения (\pm)-*транс*-2-аминоциклопентанолов.

Мы использовали показанную ниже ретросхему синтеза 1,2-аминоксипентанолов и 1,2-диаминоциклопентана. В качестве исходного соединения был выбран циклопентан-эпоксид, который планировали превратить в аминокислоту, затем в аминоксид и уже потом получить циклопентандиамин (схема 2).



Циклопентен-эпоксид удается превратить в рацемический аминокислоту **5** обработкой 25 %-м водным аммиаком с высоким выходом. Затем, чтобы получить энантиомерно чистый 2-аминоциклопентанол для успешного разделения аминокислот, мы защитили аминогруппу трет-бутилоксикарбонильной группой и провели эксперименты с соответствующими *N*-*трет*-бутоксикарбонильными производными **6** в качестве исходных реагентов. С этой целью полученный гидрохлорид аминокислоты был обработан триэтиламин и ди-*трет*-бутилдикарбаматом, в результате получены соответствующие производные **6** с высоким выходом (схема 3).



Затем для разделения (\pm)-*цис*-2-аминоциклопентанола в качестве биокатализатора была выбрана липаза из *Burkholderia cepacia* (BCL), поскольку она обладает высокой эффективностью в энантиоселективном ацилировании рацемических *транс*-2-аминоциклопентанолов (схема 4).

Для ацилирования использовали в качестве реагента изопропенилацетат и метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ) в качестве растворителя при 30 °С. В этих условиях реакция BCL проявляла высокую энантиоселективность по отношению к субстрату, давая *O*-ацетильное производное (1*R*,2*R*)-**7** с энантиомерным избытком >99 % ($[\alpha]_D = -53,6$ ($C = 1,03$, EtOH)) и 2-гидроксикарбамат (1*S*,2*S*)-**6** с 99 % *ee* ($[\alpha]_D = +34,3$ ($C = 0,95$, EtOH)).

Абсолютную конфигурацию (1*S*,2*R*)-**6** определяли по методу Казлаускаса и путем снятия защиты и последующего превращения в гидрохлорид. Ацилированный продукт (1*R*,2*R*)-**7** был получен с высоким энантиомерным избытком (>99 %). Это побудило нас повысить температуру до 60 °С с целью ускорения ацетилирования, но результаты все еще были неудовлетворительными. Такой результат несколько удивляет при рассмотрении поведения (\pm)-*транс*-2-аминоциклопентанола в том же ферментативном процессе.

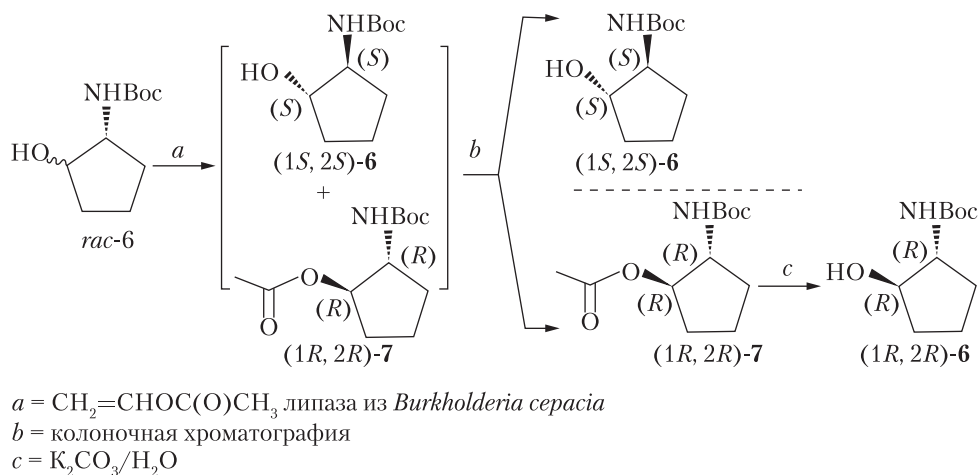


Схема 4

Чтобы повысить скорость ацилирования, мы использовали винилацетат в качестве донора ацила и ВСЛ в *трет*-бутилметилом эфире при 40 °С, но результаты снова оказались неудовлетворительными. Скорость реакции увеличивалась, когда САЛ использовали в качестве биокатализатора с виниловым эфиром в качестве ацилирующего агента в *трет*-бутилметилом эфире. Наконец, ацилирование **3** дало энантиомерно чистый (1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентанол с очень хорошим выходом.

Аминоциклоалканола **5** устойчивы в обычных условиях, на воздухе при комнатной температуре, и могут быть легко превращены в *транс*-1,2-диаминоциклопентан. Что еще более важно, аминоциклоалканола **6** дают возможность проводить поэтапную функционализацию аминогрупп с образованием хиральных лигандов или лекарственных средств.

Далее аминоциклопентанол реакцией с мезилхлоридом превратили в мезиловый эфир и последующей реакцией с азидом натрия в ДМФА при нагревании до 80 °С в течение 16 ч получили азидоциклопентанол. Реакция сопровождалась инверсией конфигурации (схема 5). После гидрирования азида **9** с использованием катализатора PtO₂ и защиты *трет*-бутоксикарбонильной группы аминогруппы получено соединение **3**. Для этого азид растворили в метаноле, гидрирование проводили в присутствии 10 %-го палладия, нанесенного на уголь, в качестве катализатора. Гидрирование гладко проходит при низком давлении водорода (1,1 ати) в течение 24 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом восстановления вели с помощью ЯМР. Продукт очистили хроматографией на колонке с силикагелем, элюент этилацетат – метанол (схема 6). Строение соединений подтверждено ЯМР спектроскопическими исследованиями. Так, в спектре ЯМР ¹H обнаруживаются сигналы *трет*-бутильной группы, сигналы циклопентанового кольца в виде мультиплетов соответствующей интегральной интенсивности, а также сигналы NH-протонов. В спектре ЯМР ¹³C обнаруживаются сигналы карбонильной группы при 155,9 м.д., сигналы *трет*-бутоксильной группы при 29,3 м.д., сигналы t-BuO группы, а также сигналы ¹³C всех пяти атомов углерода циклопентанового кольца.

Таким образом, использование ферментативных методов разделения рацемических аминоциклопентанолов и последующая функционализация синтезированных энантиомерно

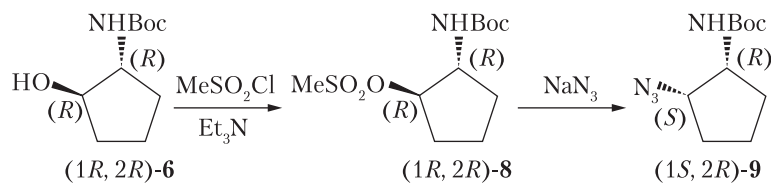


Схема 5

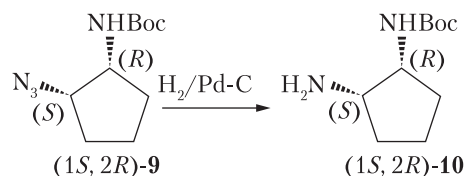


Схема 6

чистых соединений, с заменой гидроксильной группы на азидную, что сопровождалось обращением конфигурации, а затем каталитическое гидрирование азидов привело к образованию вицинальных *цис*-диаминоциклопентанов высокой степени оптической чистоты.

Экспериментальная часть Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C регистрировали в растворе CDCl_3 на спектрометре 500 МГц при температуре окружающей среды. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (ppm) по отношению к TMS в качестве внутреннего стандарта. Указаны: s — синглет; d — дублет; dd — дублет дублета; td — триплет дублетов; t — триплет; m — мультиплет; br s — широкий синглет. Константы связи J выражены в герцах. Все реагенты и растворители использовались без дальнейшей очистки, если не указано иное. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (70–230 меш) с использованием указанных элюентов. Оптические вращения измеряли на поляриметре Перкина–Элмера 241 (линия натрия D при 20 °C). Точки плавления не скорректированы. Все реакции проводили в высушенной на огне или высушенной в духовке стеклянной посуде с магнитным перемешиванием. Липаза из *Burkholderia cepacia* (Amano PS) была приобретена у “Amano Pharmaceutical” (Япония). Прогресс реакций и разделение колоночной хроматографией продуктов контролировали с помощью аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) (силикагель 60 F254-пластинка, “Мерк”, Германия), продукты визуализировались анисовым альдегидом. Чистоту всех соединений проверяли с помощью ТСХ и ЯМР-измерений.

(±)-*транс*-2-Аминоциклопентанол (**5**). Циклопентен-2-оксид 84 г (1 моль) растворили в 250 мл этанола и добавили 100 мл 25 %-го водного аммиака. Перемешали 24 ч при комнатной температуре. Затем этанол упарили, водный раствор аминспирта подкислили водным HCl для превращения аминспирта в гидрохлорид. После чего воду упарили и твердый остаток высушили в вакууме. Выход 120 г (90 % от теорет.).

(±)-*транс*-трет-бутил-(2-Гидроксициклопентил)карбамат (**6**). Полученный в предыдущем эксперименте гидрохлорид аминспирта (0,9 моля, 120 г) суспендировали в 800 мл хлористого метилена. Добавили 230 г (300 мл) триэтиламина (2,25 моля). При охлаждении и перемешивании по каплям добавили 210 г (0,95 моля) ди-трет-бутилдикарбамата. Перемешали 30 мин. Реакционную смесь трижды промыли водным насыщенным

раствором бикарбоната, раствор обезводили сульфатом натрия и упарили. Выход 170 г (95 % от теорет.).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,38–1,31 (м, 1H). 1,45 (с, 9H), 1,63–1,70 (м, 2H), 1,74–1,81 (м, 1H), 1,98–2,05 (м, 1H), 2,06–2,12 (м, 1H), 3,59–3,66 (м, 1H), 3,96–4,00 (м, 2H), 4,66 (с, 1H).

*Ферментативное разделение (\pm)-транс-2-аминоциклопентанола **6** на энантиомеры **1**.* К раствору 17,0 г (0,084 моля) N-Вос-аминоспирта **2** и пропенилацетата (17 мл, 0,13 моля) в 100 мл МТБЕ добавили 2,8 г липазы Амапо PS. Реакционную смесь перемешали 24 ч при комнатной температуре. Контроль хода реакции осуществляли с помощью ТСХ и ЯМР ^1H . Когда степень конверсии достигла 50 %, липазу отфильтровали и фильтрат упарили. Остаток после упаривания хроматографировали на колонке с силикагелем, используя элюент этилацетат–гексан с градиентом от 1 : 4 до 1 : 2. Получили две фракции: первая – с R_f 0,8 (элюент этилацетат–гексан 1 : 4 по ТСХ), вторая – с R_f 0,4 (с тем же элюентом). В первой фракции находился (1*R*,2*R*)-2-((Вос)амино)циклопентил ацетат (10,0 г, выход 45 %), во второй фракции – (1*S*,2*S*)-N-Вос-2-гидроксициклопентан.

*трет-Бутил((1*S*,2*S*)-2-гидроксициклопентил)карбамат ((1*S*,2*S*)-**6**).* Выход 8,0 г (45 %). $[\alpha]_D^{20}$: + 16,0 (с 1,0, EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,38–1,31 (м, 1H). 1,45 (с, 9H), 1,70–1,63 (м, 2H), 1,81–1,74 (м, 1H), 2,05–1,98 (м, 1H), 2,12–2,06 (м, 1H), 3,66–3,59 (м, 1H), 4,00–3,96 (м, 2H), 4,66 (с, 1H).

*(1*R*,2*R*)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклопентилацетат ((1*R*,2*R*)-**7**).* Выход 10,0 г (45 %). Бесцветный кристаллический продукт.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,45 (с, 9H, CH_3C), 1,55 (м, 1H, CH_2), 1,7 (м, 1H, CH_2), 2,0 (м, 2H, CH_2), 2,15 (м, 2H, CH_2), 2,05 (с, 3H, CH_3), 3,85 (ш, 1H, NH), 4,2 (кв, 1H, J 6, CHO), 4,95 (м, 1H, CHN).

*трет-Бутил((1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил)карбамат ((1*R*,2*R*)-**6**).* Полученный в предыдущем эксперименте ацетат **7** (10,0 г) растворили в 100 мл МТБЕ, добавили 100 мл 0,05 М фосфатного буфера и гидролизовали липазой Амапо PS (2,5 г, 0,25 % массы субстрата) в двухфазной системе МТБЕ–буфер (pH 7,2). Реакция протекала 14 ч при комнатной температуре. За ходом гидролиза следили по ТСХ и ЯМР ^1H . По завершении реакции липазу отфильтровали и продукт экстрагировали МТБЕ. Раствор обезводили сульфатом натрия, растворитель упарили. В остатке обнаружили (1*S*,2*S*)-N-Вос-2-аминоциклопентанол **6**, который очистили хроматографией на колонке с силикагелем (элюент этилацетат–гексан 1 : 2). Твердый бесцветный кристаллический продукт. Выход 7,6 г (92 %). $[\alpha]_D^{20}$ – 16,0 (с 1,0, EtOH).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,38–1,31 (м, 1H). 1,45 (с, 9H), 1,70–1,63 (м, 2H), 1,81–1,74 (м, 1H), 2,05–1,98 (м, 1H), 2,12–2,06 (м, 1H), 3,66–3,59 (м, 1H), 4,00–3,96 (м, 2H), 4,66 (с, 1H).

*трет-Бутил((1*R*,2*R*)-2-(мезитилокси)циклопентил)карбамат ((1*R*,2*R*)-**8**).* К полученному в предыдущем эксперименте раствору аминосспирта (7,6 г, 0,38 моля) в 500 мл хлористого метилена добавили по каплям при перемешивании 100 мл триэтиламина. Затем по каплям при охлаждении добавили мезилхлорид (4,50 г, 0,4 моля). После перемешивания в течение 30 мин смесь промыли водой 3 раза, органический слой отделили и обезводили сульфатом натрия, растворитель упарили. Выход 11,5 г, 95 %. Вязкое масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,30 (м, 1H, CH), 1,36 (с, 9H, CH_3C), 1,47–1,6 (м, 3H, CH_2), 1,8–1,95 (м, 2H, CH_2), 2,9 (с, 3H, Me), 3,8 (м, 1H, CH), 4,15 (м, 1H, CH), 5,02 (ш, 1H, NH).

трет-Бутил((1R,2S)-2-азидоциклопентил)карбамат ((1R,2S)-9). Полученный мезилат **8** (11,5 г, 0,36 моля) растворили в 100 мл ДМФА и присыпали азид натрия (7,0 г, 1,2 моля). После перемешивания при нагревании до 70–80 °С в течение 16 ч к смеси добавили эквивалентное по объему количество воды (1 л) и трижды экстрагировали МТБЕ. Экстракт несколько раз промыли водой и упарили. Выход 6,5 г (80 %).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): δ_{H} 1,45 (с, 9H, CH_3C), 1,4 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,75 (м, 1H, CH_2), 1,93 (м, 2H, CH_2), 3,34 (м, 1H, CH), 3,79 (м, 1H, CH), 4,95 (ш, 1H, NH). ^{13}C NMR (CHCl_3 - d , 200 MHz). δ_{C} 19,8, 28,2, 28,7, 29,0, 54,7, 64,1, 79,4, 155,3. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 116^\circ$ (с 1,0, CH_2Cl_2).

Вычислено, %: C, 52,55; H, 7,9; N, 24,8. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Найдено, %: C, 53,09; H, 7,96; N, 24,77.

трет-Бутил((1R,2S)-2-аминоциклопентил)карбамат ((1R,2S)-10). Азид **9** (6,5 г) растворили в 50 мл метанола и добавили 10 г 10 %-го палладия, нанесенного на уголь, в качестве катализатора. Восстановление проводили при низком давлении водорода (1,1 ати) в течение 24 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом восстановления вели с помощью ^1H ЯМР. Затем катализатор отфильтровали, растворитель упарили. Остаток после упаривания хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюент этилацетат – метанол с градиентом от 10 : 1 до 1 : 1. Вязкая бесцветная жидкость. Выход 5,45 г (95 %), т. топл. 60–62 °С [13].

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1,45 (с, 9H, CH_3C), 1,4 (м, 1H), 1,45 (м, 1H, CH_2), 1,7 (м, 2H, CH_2), 1,94 (м, 2H, CH_2), 2,34 (м, 1H, CH), 3,7 (м, 1H, CH), 4,95 (ш, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 20,34, 26,90, 29,3, 29,8, 53,1, 54,86, 79,95, 155,87.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Gotor V. Enzymatic aminolysis, hydrazinolysis and oximolysis reactions. Microbial reagents in organic synthesis: Servi, S. (Ed.). NATO ASI Series C, Vol. 381. Dordrecht: Springer, 1992. P. 199–208.
2. Fernandez S., Brieva R., Rebolledo F., Gotor V. Lipase-catalysed enantioselective acylation of N-protected or unprotected 2-aminoalkan-1-ols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1992. № 21. P. 2885–2889. <https://doi.org/10.1039/P19920002885>
3. Gonzalez-Sabin J., Gotor V., Rebolledo F. A biocatalytic approach to synthesizing optically active orthogonally protected trans-cyclopentane-1,2-diamine derivatives. *J. Org. Chem.* 2007. **72**, № 4. P. 1309–1314. <https://doi.org/10.1021/jo062205h>
4. Lai Y.-S., Mendoza J.S., Jagdmann G.E. Jr., Menaldino D.S., Biggers C.K., Heerding J.M., Wilson J.W., Hall S.E., Jiang J.B., Janzen W.P., Ballas L.M. Synthesis and protein kinase C inhibitory activities of balanol analogs with replacement of the perhydroazepine moiety. *J. Med. Chem.* 1997. **40**. P. 226–235. <https://doi.org/10.1021/jm960497g>
5. Cozzi P.G. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chem. Soc. Rev.* 2004. **33**, № 7. P. 410–421. <https://doi.org/10.1039/B307853C>
6. Xu Q., Appella D. H. Practical synthesis of trans-tert-butyl-2-aminocyclopentylcarbamate and resolution of enantiomers. *J. Org. Chem.* 2006. **71**, № 22. P. 8655–8657. <https://doi.org/10.1021/jo061409v>
7. Aube J., Wolfe M.S., Yantiss R.K., Cook S.M., Takusagawat F. Synthesis of enantiopure n-tert-butoxy carbonyl-2-aminocycloalkanones. *Synth. Commun.* 1992. **22**, № 20. P. 3003–3012. <https://doi.org/10.1080/00397919208021127>

8. Maestro A., Astorga C., Gotor V. Enzymatic resolution of (\pm)-trans-2-aminocyclohexanol and (\pm)-trans-2-aminocyclopentanol. *Tetrahedron: Asymm.* 1997. **8**, № 18. P. 3153–3159. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00368-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00368-6)
9. Schiffers I., Rantanen T., Schmidt F., Bergmans W., Zani L., Bolm C. Resolution of racemic 2-aminocyclohexanol derivatives and their application as ligands in asymmetric catalysis. *J. Org. Chem.* 2006. **71**. P. 2320–2331. <https://doi.org/10.1021/jo052433w>
10. Rouf A., Gupta P., Aga M.A., Kumar B., Parshad R., Taneja S.C. Cyclic trans- β -amino alcohols: preparation and enzymatic kinetic resolution. *Tetrahedron: Asymm.* 2011. **22**, № 24. P. 2134–2143. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.11.019>
11. Luna A., Astorga C., Fulop F., Gotor V. Enzymatic resolution of (\pm)-cis-2-aminocyclopentanol and (\pm)-cis-2-aminocyclohexanol. *Tetrahedron: Asymm.* 1998. **9**, № 24. P. 4483–4487. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00482-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00482-0)
12. Barr A.A., Frencel I., Robinson J.B. Enzymatic resolution of (+)-cis-2-aminocyclopentanol and (+)-cis-2-aminocyclohexanol. *Can. J. Chem.* 1977. **55**, № 24. P. 4180–4183. <https://doi.org/10.1139/v77-59280>

Поступило в редакцию 26.04.2019

REFERENCES

1. Gotor, V. (1992). Enzymatic aminolysis, hydrazinolysis and oximolysis reactions. In Servi, S. (Ed.). *Microbial reagents in organic synthesis* (pp. 199-208). NATO ASI Series C, Vol. 381. Dordrecht: Springer.
2. Fernandez, S., Brieva, R., Rebolledo, F. & Gotor, V. (1992). Lipase-catalysed enantioselective acylation of N-protected or unprotected 2-aminoalkanol. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, No. 21, pp. 2885-2889. <https://doi.org/10.1039/P19920002885>
3. Gonzalez-Sabin, J., Gotor, V. & Rebolledo, F. (2007). A biocatalytic approach to synthesizing optically active orthogonally protected trans-cyclopentane-1,2-diamine derivatives. *J. Org. Chem.*, 72, No. 4, pp. 1309-1314. <https://doi.org/10.1021/jo062205h>
4. Lai, Y.-S., Mendoza, J.S., Jagdmann, G.E. Jr., Menaldino, D. S., Biggers, C. K., Heerding, J. M., Wilson, J. W., Hall, S. E., Jiang, J. B., Janzen, W. P. & Ballas, L. M. (1997). Synthesis and protein kinase C inhibitory activities of balanol analogs with replacement of the perhydroazepine moiety. *J. Med. Chem.*, 40, pp. 226-235. <https://doi.org/10.1021/jm960497g>
5. Cozzi, P. G. (2004). Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chem. Soc. Rev.*, 33, No. 7, pp. 410-421. <https://doi.org/10.1039/B307853C>
6. Xu, Q. & Appella, D. H. (2006). Practical synthesis of trans-tert-butyl-2-aminocyclopentylcarbamate and resolution of enantiomers. *J. Org. Chem.*, 71, No 22, pp. 8655-8657. <https://doi.org/10.1021/jo061409v>
7. Aube, J., Wolfe, M. S., Yantiss, R. K., Cook, S. M. & Takusagawat, F. (1992). Synthesis of enantiopure n-tert-butoxy carbonyl-2-aminocyclo alkanones. *Synth. Commun.*, 22, No. 20, pp. 3003-3012. <https://doi.org/10.1080/00397919208021127>
8. Maestro, A., Astorga, C. & Gotor, V. (1997). Enzymatic resolution of (\pm)-trans-2-aminocyclohexanol and (\pm)-trans-2-aminocyclopentanol. *Tetrahedron: Asymm.*, 8, No. 18, pp. 3153-3159. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00368-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00368-6)
9. Schiffers, I., Rantanen, T., Schmidt, F., Bergmans, W., Zani, L. & Bolm, C. (2006). Resolution of racemic 2-aminocyclohexanol derivatives and their application as ligands in asymmetric catalysis. *J. Org. Chem.*, 71, pp. 2320-2331. <https://doi.org/10.1021/jo052433w>
10. Rouf, A., Gupta, P., Aga, M. A., Kumar, B., Parshad, R. & Taneja S. C. (2011). Cyclic trans- β -amino alcohols: preparation and enzymatic kinetic resolution. *Tetrahedron: Asymm.*, 22, No. 24, pp. 2134-2143. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.11.019>
11. Luna, A., Astorga, C., Fulop, F. & Gotor, V. (1998). Enzymatic resolution of (\pm)-cis-2-aminocyclopentanol and (\pm)-cis-2-aminocyclohexanol. *Tetrahedron: Asymm.*, 9, No. 24, pp. 4483-4487. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00482-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00482-0)
12. Barr, A. A., Frencel, I. & Robinson, J. B. (1977). Enzymatic resolution of (+)-cis-2-aminocyclopentanol and (+)-cis-2-aminocyclohexanol. *Can. J. Chem.*, 55, No. 24, pp. 4180-4183. <https://doi.org/10.1139/v77-59280>

Received 26.04.2019

А.О. Колодяжна, О.В. Вережка, О.І. Колодяжний

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

E-mail: olegkol321@gmail.com

ФЕРМЕНТАТИВНИЙ СИНТЕЗ 1,2-АМІНОЦИКЛОПЕНТАНОЛІВ І 1,2-ДІАМІНОЦИКЛОПЕНТАНІВ

Оптично активні 1,2-аміноциклоалканолі і 1,2-діаміноциклоалкани — компоненти багатьох біологічно активних природних сполук — є важливими фармакофорними групами. У роботі для отримання вищевказаних сполук високого ступеня оптичної чистоти запропоновано розділення рацематів на енантіомери за допомогою ферментів. Для поділу (\pm)-*cis*-2-аміноциклопентанолу використано ліпазу *Burkholderia cepacia*. Як вихідну сполуку використано циклопентанепоксид, який було перетворено на рацемічний аміноциклопентанол обробкою водним аміаком. Потім проведено захист аміногрупи рацемічної сполуки *tert*-бутилоксикарбонільною групою шляхом обробки ди-*tert*-бутилдикарбаматом у присутності триетиламіну. У результаті отримано обидва енантіомери *trans*-аміноциклопентанолу з високим оптичним виходом. Отриманий аміноциклопентанол реакцією з мезилхлоридом було перетворено в мезилат. Подальшою реакцією мезилату з азидом натрію в ДМФА при нагріванні до 80 °С отримано азидоаміноциклопентан. Реакція супроводжувалась інверсією абсолютної конфігурації і утворенням продукту, що має (*S,R*)-абсолютну конфігурацію. У результаті отримано оптично чистий 1,2-*cis*-(*S,R*)-азидоаміноциклопентан. Після гідрування азиду з використанням каталізатора PtO₂ і подальшого захисту *in situ tert*-бутоксикарбонільною групою функції аміну отримано віцинальний діаміноциклопентан. Абсолютну конфігурацію сполук встановлено методом Казлаускаса. Будову сполук підтверджено методами ЯМР і хромато-мас-спектрометрією.

Ключові слова: 1,2-аміноциклоалканолі, 1,2-діаміноциклоалкани, ферменти, кінетичне розділення, ліпаза з *Burkholderia cepacia*.

А.О. Kolodiazhna, O.V. Veriojka, O.I. Kolodiazhnyi

V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: olegkol321@gmail.com

ENZYMATIC SYNTHESIS OF 1,2-AMINOCYCLOPENTANOLS AND 1,2-DIAMINOCYCLOPENTANES

Optically active 1,2-aminocycloalkanols and 1,2-diaminocycloalkanes are components of many biologically active natural compounds, being important pharmacophore groups. In the present work, the resolution of racemates into enantiomers, by using enzymes to obtain the above-mentioned compounds of high optical purity, is proposed. *Burkholderia cepacia* lipase was used to separate (\pm)-*cis*-2-aminocyclopentanol. Cyclopentane epoxide was used as a starting compound, which was converted into racemic aminocyclopentanol with aqueous ammonia. The amino group of the racemic compound was then protected by the *tert*-butyloxycarbonyl group by the treatment with di-*tert*-butyl dicarbamate in the presence of triethylamine. Both enantiomers of *trans*-aminocyclopentanol with high optical yield were obtained. The resulting aminocyclopentanol was converted into a mesylate by the reaction with mesyl chloride. Azidaminocyclopentane was obtained by the subsequent reaction of mesylate with sodium azide in DMF upon the heating to 80 °C. The reaction was accompanied by the inversion of the absolute configuration with the formation of a product having the (*S,R*)-absolute configuration. As a result, optically pure 1,2-*cis*-(*S,R*)-azidaminocyclopentane was obtained. The hydrogenation of the azide using a PtO₂ catalyst and the subsequent protection of the amine group by a *tert*-butoxycarbonyl group resulted in the formation of vicinal diaminocyclopentane. The absolute configuration of compounds was established by the Kazlauskas method. The structure of the compounds was confirmed by NMR and chromatography-mass spectrometry.

Keywords: 1,2-aminocycloalkanols, 1,2-diaminocycloalkanes, enzymes, kinetic resolution, *Burkholderia cepacia* lipase.