

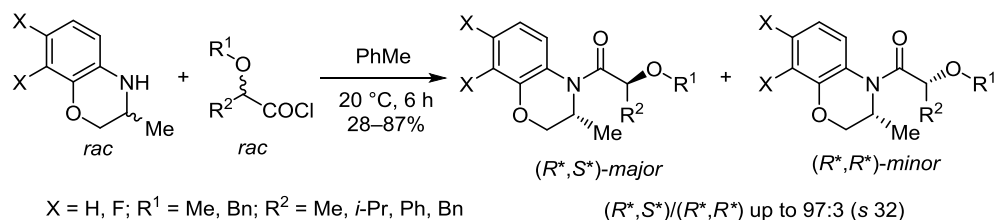
## Взаимное кинетическое разделение 3-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов и хлорангидридов 2-алкилоксикислот

Сергей А. Вакаров<sup>1\*</sup>, Дмитрий А. Груздев<sup>1</sup>, Лилия Ш. Садретдинова<sup>1</sup>,  
Михаил И. Кодесс<sup>1,2</sup>, Андрей А. Тумашов<sup>1,2</sup>, Евгений Б. Горбунов<sup>1,2</sup>,  
Галина Л. Левит<sup>1</sup>, Виктор П. Краснов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. Софьи Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620137, Россия  
e-mail: savakarov@ios.uran.ru

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия: e-mail: a.a.tumashov@urfu.ru

Поступило 24.11.2017  
Принято 16.01.2018



Изучено стереоселективное ацилирование рацемического 3-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина и его 7,8-дифторзамещенного аналога хлорангидридами рацемических 2-алкилоксикислот. Установлено, что реакции 3-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазинов с хлорангидридом 2-метоксиизовалериановой кислоты протекают более селективно (фактор селективности  $s$  31–32), чем ацилирование хлорангидридами других изученных производных пропионовой кислоты ( $s$  18–21). Этот факт, вероятно, объясняется большими пространственными затруднениями, создаваемыми изопропильным заместителем хлорангидрида, в сравнении с метильной группой реагентов на основе пропионовой кислоты.

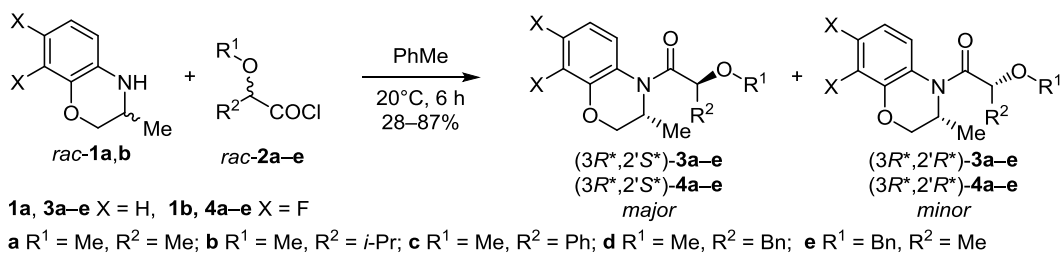
**Ключевые слова:** 2-алкилоксикислоты, гетероциклические амины, хлорангидриды, ацилирование, кинетическое разделение, стереоселективность.

Кинетическое разделение (КР) рацематов относится к распространенным способам получения индивидуальных энантиомеров органических соединений различных классов. Метод КР основан на различии в скорости реакции энантиомеров рацемического субстрата и хирального разделяющего агента.<sup>1,2</sup> Этот подход позволяет получать стереоизомерно обогащенные продукт и не вступивший в реакцию субстрат, что в конечном итоге открывает путь к обоим энантиомерам целевого соединения. Один из востребованных путей получения энантиоцистых аминов, в том числе имеющих практическую ценность, основан на их стереоизбирательном ацилировании хиральными агентами на основе карбоновых кислот.<sup>3,4</sup> Соответственно, энантиоцистые амины могут быть использованы как хиральные реагенты для разделения рацемических кислот и получения их оптических изомеров. Изучение реакций между рацемическими аминами и

рацемическими ацилирующими агентами может оказаться полезным в плане разработки эффективных методов синтеза стереоизомеров как аминов, так и кислот. Кроме того, исследование стереоселективных реакций между хиральными аминами и ацилирующими агентами помогает установить причины стереоселективности и выявить структурные требования к субстратам и реагентам, используемым в КР.

Индивидуальные энантиомеры как гетероциклических ароматических аминов, так и 2-замещенных карбоновых кислот представляют значительный интерес в качестве предшественников и структурных фрагментов природных и синтетических биологически активных соединений (лекарств, гербицидов и др.).<sup>5,6</sup> Ранее нами исследованы диастереоселективные реакции между рацемическими гетероциклическими аминами и хлорангидридами хиральных 2-арилпропионовых кислот,<sup>7–10</sup> *N*-защищенных аминокислот<sup>9–17</sup> и 2-фенокси-

Схема 1



кислот.<sup>18,19</sup> Наибольшая стереоселективность в отношении производных 3-метилбензоксазина **1a,b** (схема 1) наблюдалась при взаимодействии с реагентами, содержащими 2-феноксигруппу, поэтому представлялось интересным исследовать стереоизбирательное ацилирование этих аминов хлорангидридами 2-алкилоксиацетов.

Цель настоящей работы – изучение электронных и пространственных факторов, влияющих на стереоселективность взаимодействия 3-метилбензоксазинов **1a,b** и хлорангидридов 2-алкилоксизамещенных хиральных кислот **2a–e** (схема 1).

При изучении факторов, определяющих стереоселективность ацилирования рацемических аминов **1a,b** хиральными хлорангидридами, мы использовали подход, основанный на реакции рацемических реагентов, иными словами, предельный вариант взаимного КР.<sup>2</sup> В этом случае соотношение образующихся диастереомерных амидов равно фактору селективности *s*, представляющему собой отношение скоростей реакции быстро и медленно реагирующих энантиомеров субстрата. Причем соотношение исходных реагентов, их концентрация и продолжительность реакции не влияют на стереохимический результат, и поэтому значение *s* может быть определено достаточно точно.<sup>20</sup>

Ацилирование рацемических аминов **1a,b** хлорангидридами **2a–e** проводили при 20 °C в течение 6 ч при молярном соотношении амин–хлорангидрид, равном 2:1, и начальной концентрации амина 0.1 М (схема 1). Ранее мы установили, что ацилирование аминов **1a,b** хлорангидридами 2-феноксиацетов с наибольшей селективностью протекает в толуоле,<sup>18</sup> поэтому в настоящем исследовании именно толуол был выбран в качестве растворителя. В результате реакции происходило образование смеси 4 стереоизомеров (3*R*,2'*R*)/(3*S*,2'*S*)- и (3*R*,2'*S*)/(3*S*,2'*R*)-амидов **3** и **4 a–e** (далее (3*R*\*,2'*S*\*)- и (3*R*\*,2'*R*\*)-амидов). Диастереомерное соотношение (*dr*) амидов **3** и **4 a–e**, равное фактору селективности *s*, определяли методами ГЖХ и ВЭЖХ.

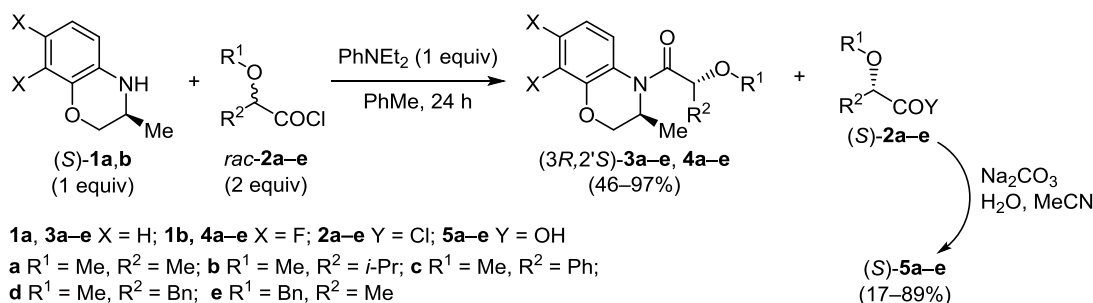
Преобладающие диастереомеры (3*R*\*,2'*S*\*)-**3a,e** и (3*R*\*,2'*S*\*)-**4a,e** получены в диастереомерно чистом виде перекристаллизацией продуктов ацилирования. Соединения (3*R*\*,2'*S*\*)-**3b–d** и (3*R*\*,2'*S*\*)-**4b–d** выделены из реакционных смесей в результате колоночной флеш-хроматографии на силикагеле.

Из эквимольных количеств (*S*)-аминов **1a,b** и рацемических хлорангидридов **2a–e** в присутствии *N,N*-диэтиланилина (в качестве акцептора HCl) синтезированы смеси (3*R*,2'*S*)- и (3*R*,2'*R*)-диастереомеров амидов **3** и **4 a–e** (соотношение диастереомеров 1:1), которые выделены из реакционных смесей колоночной флеш-хроматографией и охарактеризованы набором физико-химических методов. Анализ полученных смесей амидов **3, 4 a–e** позволил однозначно отнести сигналы (3*S*,2'*R*)- и (3*S*,2'*S*)-изомеров на хроматограммах продуктов взаимного КР.

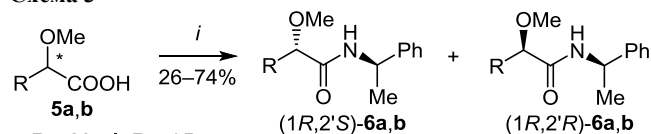
Для установления конфигурации полученных амидов **3, 4 a–e** проведено ацилирование энантио-чистых (*S*)-аминов **1a,b** хлорангидридами рацемических кислот **2a–e** в присутствии *N,N*-диэтиланилина (в качестве акцептора HCl) в соотношении 3-метилбензоксазин–хлорангидрид–*N,N*-диэтиланилин = 1:2:1 (схема 2).

В этом случае максимально возможная конверсия исходного хлорангидрида составляла 50%, и происходил КР рацемического ацилирующего агента. В результате реакции мы получили диастереомерно обогащенные амиды **3, 4 a–e** и непрореагировавшие энантиомерно обогащенные хлорангидриды **2a–e**, щелочной гидролиз которых приводил к соответствующим кислотам **5a–e** (схема 2). Для определения энантиомерного состава (*ee*, %) полученных таким образом кислот мы провели конденсацию кислот **5a,b** и (*R*)-1-фенилэтиламина с использованием карбодиимида (EDC·HCl) в качестве конденсирующего агента в присутствии 1-гидроксибензотриазола (HOBT) и *N*-метилморфолина (NMM) (схема 3). Полученные смеси (*R,S*)- и (*R,R*)-диастереомеров амидов **6a,b** были проанализи-

Схема 2



## Схема 3



a R = Me, b R = *i*-Pr

*i*: (*R*)-1-phenylethylamine (1 equiv), EDC·HCl (1.5 equiv), NMM (1.5 equiv), HOBT (1.5 equiv), DMF, rt, 48 h

рованы методом ВЭЖХ. На основании литературных данных о порядке выхода с хроматографической колонки диастереомеров амида **6a** было установлено, что скалемическая кислота, полученная из не вступившего в реакцию хлорангирида, обогащена (*S*)-энантиомером.<sup>21</sup>

Стереоконфигурация (*1R,2'S*)-диастереомера амида **6b** была определена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1), что позволило отнести пики диастереомеров на хроматограммах ВЭЖХ.

Установлено, что в продуктах дериватизации скалемической кислоты **5b** преобладает (*1R,2'S*)-амид, следовательно, взятая в реакцию с (*R*)-фенилэтиламином кислота была обогащена (*S*)-энантиомером. Отнесение конфигурации скалемических кислот **5c–e**, полученных в результате КР 3-метилбензоксазинами **1a,b**, проводили путем сравнения знака оптического вращения полученных образцов с литературными данными.<sup>22–24</sup> Из полученных результатов следует, что во всех случаях в кислотах, полученных из не вступивших в реакцию хлорангидридов, преобладают (*S*)-энантиомеры, следовательно (*S*)-амины **1a,b** быстрее вступают в реакцию с (*R*)-хлорангидридами **2a–e** и преимущественно образуются (*3S,2'R*)-диастереомеры амидов **3, 4 a–e**. В свою очередь, в продуктах взаимодействия рацемических аминов и рацемических хлорангидридов преобладает пара (*3R\*,2'S\**)-амидов **3, 4a–e**.

В табл. 1 представлены стереохимические результаты ацилирования аминов **1a,b** хлорангидридами **2a–e**. Как видно по этим данным, наибольшая стереоселективность (*s* 31–32) наблюдается в случае ацилирования 3-метилбензоксазинов хлорангидридом 2-метоксиизо-валериановой кислоты (**2b**) (опыты 5 и 6). Однако фактор селективности *s* был ниже, чем при ацилировании аминов **1a,b** хлорангидридами, содержащими арилоксигруппу, например 2-феноксипропионилхлоридом (*s* 35 и 56, опыты 1 и 2). Замена изопропильной группы (хлорангидрид **2b**) при хиральном центре хлорангирида 2-метоксикислоты на метильную (хлорангидрид **2a**) приводила к снижению стереоизбирательности реакции. Взаимодействие 3-метилбензоксазинов **1a,b** и производных молочной (**2a**), миндальной (**2c**) и 3-фенилмолочной кислот (**2d**) протекало с одинаковой селективностью (*s* около 20, опыты 3, 4, 7–9). 2-(Бензилокси)пропионилхлорид (**2e**) реагировал с аминами **1a,b** с такой же стереоселективностью, как и 2-метоксипропионилхлорид (**2a**) (опыты 3, 4 и 11, 12).

Интересно отметить, что, в отличие от реагентов на основе 2-феноксикислот,<sup>18</sup> хлорангидриды 2-метокси-

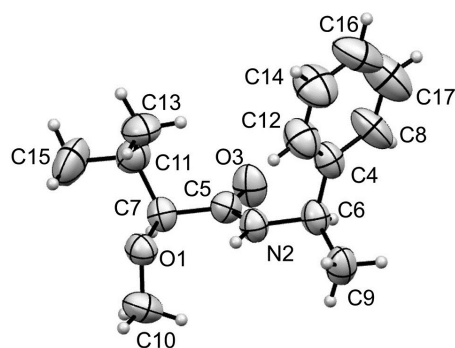


Рисунок 1. Молекулярная структура амида (*1R,2'S*)-**6b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

кислот **2a–e** взаимодействовали как с 3-метилбензоксазином **1a**, так и с его 7,8-дифторсодержащим аналогом **1b** с примерно одинаковой селективностью. Этот факт, по всей видимости, связан с тем, что в случае ацилирования аминов хлорангидридами 2-арил-оксикислот характер взаимодействий молекул ацилирующего агента и нуклеофила в ходе реакции во многом определяется межмолекулярными ароматическими взаимодействиями, а следовательно зависит от электронных эффектов заместителей в ароматическом фрагменте амина. В случае ацилирования 3-метилбензоксазинов **1a,b** хлорангидридами 2-метоксикислот стереоселективность, вероятно, определяется исключительно пространственными затруднениями, возникающими между молекулами амина и ацилирующего агента при их взаимодействии.

Таким образом, мы исследовали влияние электронных и пространственных факторов на стереохимические результаты ацилирования рацемических 3-метил-

Таблица 1. Результаты стереоселективного ацилирования рацемических аминов **1a,b** рацемическими хлорангидридами **2a–e** в толуоле при 20 °С (средние значения двух параллельных экспериментов)

Опыт	Амин	Хлорангидрид	Амид, <i>dr</i> ( <i>(R*,S*)</i> : <i>(R*,R*)</i> )	Фактор селективности <i>s</i>
1	<b>1a</b>		97.2:2.8 <sup>18</sup>	35
2	<b>1b</b>		98.2:1.8 <sup>18</sup>	56
3	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b> , 94.9:5.1*	19
4	<b>1b</b>	<b>2a</b>	<b>4a</b> , 94.6:5.4*	18
5	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b> , 96.9:3.1**	31
6	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>4b</b> , 97.0:3.0*	32
7	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>3c</b> , 95.4:4.6*	21
8	<b>1b</b>	<b>2c</b>	<b>4c</b> , 95.3:4.7*	20
9	<b>1a</b>	<b>2d</b>	<b>3d</b> , 95.2:4.8*	20
10	<b>1b</b>	<b>2d</b>	<b>4d</b> , 95.2:4.8*	20
11	<b>1a</b>	<b>2e</b>	<b>3e</b> , 95.4:4.6***	21
12	<b>1b</b>	<b>2e</b>	<b>4e</b> , 95.2:4.8***	20

\* Данные ВЭЖХ (ReproSil 100 Si).

\*\* Данные обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18).

\*\*\* Данные ГЖХ.

бензоксазинов хлорангидридами 2-алкилоксикислот. Установлено, что взаимодействие 3-метил-3,4-дигидробензоксазинов с хлорангидридом 2-метоксиизовалериановой кислоты протекает более стереоселективно, чем реакции указанных аминов с хлорангидридами производных пропионовой кислоты. Этот результат, вероятно, связан со значительными пространственными затруднениями, создаваемыми изопропильным заместителем хлорангидрида. Ранее было установлено, что фактор селективности ацилирования 3-метилбензоксазинов хлорангидридом 2-феноксипропионовой кислоты составляет 35 и 56 соответственно, то есть 2-феноксипропионилхлорид проявляет большую стереоселективность по сравнению с близкими по структуре хлорангидридами 2-метокси-2-фенилуксусной, 2-метокси-3-фенилпропионовой и 2-бензилоксипропионовой кислот. Этот сравнительный анализ результатов ацилирования 3-метилбензоксазинов хлорангидридами 2-феноксикислот и 2-алкилоксикислот позволяет предположить, что для обеспечения высокой стереоселективности необходимо наличие фенильной группы непосредственно при атоме кислорода в положении 2 хлорангидрида.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на приборах Bruker DRX-400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) или Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) с использованием ТМС и гексафторбензола в качестве внутренних стандартов. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  амидов **3** и **4 а–е**, а также спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  амидов **3** и **4 а–с,е** зарегистрированы при 100 °С, спектры остальных соединений – при комнатной температуре. Масс-спектры высокого разрешения амидов (3*R*\*,2'*S*'\*)-**3b**, (3*R*\*,2'*S*'\*)-**4b**, (3*R*\*,2'*S*'\*)-**4c** а также кислот (*S*)-**5c–е** зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker maXis Impact HD (ионизация электрораспылением) в положительном (соединения **3b**, **4b,c**) или отрицательном (соединения **5c–е**) режиме, скорость газа носителя ( $\text{N}_2$ ) 4 л/мин, 0.4 бар, напряжение на игле 4.5 кВ. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific, UK). Элементный анализ выполнен на анализаторах Perkin-Elmer 2400 II или EuroVector EA3000. Содержание фтора в синтезированных соединениях определено методом, основанном на минерализации по Шённигеру, с последующим спектрофотометрическим анализом полученных образцов (в сравнении со стандартными образцами). Аналитическая ТСХ проведена на пластинах Sorbfil (ООО "Имид", Россия). Флеш-хроматография проведена на силикагеле (230–400 меш) (Alfa Aesar, UK).

ВЭЖХ 2-метоксициклот **5a,b** проведена на приборе Knauer Smartline-1100 после предколонной дериватизации (*R*)-1-фенилэтиламина: колонка ReproSil 100 Si; детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. ВЭЖХ кислот **5c–е** проведена на приборах Knauer Smartline-1100 (соединения **5c,e**) и Shimadzu LC-20 Prominence (соединения **5d**): колонки Chiralpak AD (250 × 4.6 мм, Daicel Corp., Japan) (соединение **5c**), Chiralcel OD-H (250 × 4.6 мм, Daicel Corp., Japan) (соединения **5d**) и S,S-Whelk O1 (250 × 4.6 мм, Regis Technologies Inc.) (соединения **5e**); детектирование при 220 и 230 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. Подвижная фаза гексан-*i*-PrOH- $\text{CF}_3\text{COOH}$ , 40:1:0.02 (соединения **5c,d**) или 20:1:0.02 (соединения **5e**):  $\tau_{(R)-5c}$  20.8 мин;  $\tau_{(S)-5c}$  18.8 мин;  $\tau_{(R)-5d}$  14.0 мин;  $\tau_{(S)-5d}$  20.4 мин;  $\tau_{(S)-5e}$  7.1 мин;  $\tau_{(R)-5e}$  7.8 мин. Удельное вращение определено на поляриметре PerkinElmer 341. ВЭЖХ амидов **3a,c** и **4a–с** проведена на приборе Knauer Smartline-1100: колонка ReproSil 100 Si; детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. ВЭЖХ амидов **3d** и **4d** проведена на приборе Shimadzu LC-20 Prominence: колонка ReproSil 100 Si; детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. ВЭЖХ амида **3b** проведена на хроматографе Agilent 1100: колонка Phenomenex Luna C 18(2) (250 × 4.6 мм), скорость элюирования 0.8 мл/мин, детектирование при 220 нм.

ГЖХ амидов **3e** и **4e** проведена с использованием газового хроматографа Shimadzu GC 2010 с пламенно-ионизационным детектором, кварцевой капиллярной колонкой ZB-5 (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм); начальная температура колонки 40 °С (выдержка 3 мин), программирование со скоростью 10 К/мин до 280 °С (выдержка 30 мин). Температура испарителя 250 °С, детектора 300 °С. Газ-носитель – азот, деление потока 1:30, расход через колонку 1.0 мл/мин, с вводом 1.0 мкл раствора амида с концентрацией 1–3 мг/мл в MeCN. Пики диастереомеров на хроматограммах отнесены на основании данных хромато-масс-спектрометрии.

ГЖХ амидов **3e** и **4e** проведена с использованием газового хроматографа Shimadzu GC 2010 с пламенно-ионизационным детектором, кварцевой капиллярной колонкой ZB-5 (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм); начальная температура колонки 40 °С (выдержка 3 мин), программирование со скоростью 10 К/мин до 280 °С (выдержка 30 мин). Температура испарителя 250 °С, детектора 300 °С. Газ-носитель – азот, деление потока 1:30, расход через колонку 1.0 мл/мин, с вводом 1.0 мкл раствора амида с концентрацией 1–3 мг/мл в MeCN. Пики диастереомеров на хроматограммах отнесены на основании данных хромато-масс-спектрометрии.

(*RS*)-3-Метил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин (**1a**),<sup>25</sup> (*RS*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин (**1b**),<sup>25</sup> (3*S*)-3-метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S*)-**1a**),<sup>11</sup> (3*S*)-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин ((*S*)-**1b**),<sup>26</sup> (*RS*)-2-метоксипропионовая (**5a**),<sup>27</sup> (*RS*)-2-метоксиизовалериановая (**5b**),<sup>28</sup> (*RS*)-2-метокси-2-фенилуксусная (**5c**),<sup>29</sup> (*RS*)-2-метокси-3-фенилпропионовая (**5d**)<sup>30,31</sup> и (*RS*)-2-бензилоксипропионовая (**5e**)<sup>32</sup> кислоты получены по известным методикам. Другие реагенты коммерчески доступны. Растворители очищены по стандартным методикам.

**Получение хлорангидридов 2a–е** (общая методика). К раствору 5 ммоль соответствующей кислоты в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (кислоты **2a–с,е**) или бензола (кислота **2d**) добавляют оксалилхлорид (0.87 мл (10 ммоль) – для кислоты **5a**, 1.31 мл (15 ммоль) – для кислот **5b,d,e**, 4.38 мл (50 ммоль) – для кислоты **5c**) и 5 мкл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривают при пониженном давлении. Остаток сушат при пониженном давлении над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Хлорангидрид **2a** используют сразу после упаривания. Ацилирующие агенты **2a–е** неустойчивы при хранении, поэтому их используют свежеприготовленными (при химической чистоте по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  не менее 97%).

(*RS*)-2-Метоксипропионилхлорид (**2a**). Выход 610 мг (99%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,

CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.53 (3H, д, J = 6.9, CH<sub>3</sub>); 3.45 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.01 (1H, к, J = 7.1, CH).

**(RS)-2-Метокси-3-метилбутаноилхлорид (2b).** Выход 750 мг (99%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.97 (3H, д, J = 6.9, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.03 (3H, д, J = 6.9, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.27–2.57 (1H, септет д, J = 6.9; J = 4.9, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.44 (1H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.72 (1H, д, J = 4.9, CH).

**(RS)-2-Метокси-2-фенилацетилхлорид (2c).** Выход 940 мг (98%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.51 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.99 (1H, с, CH); 7.39–7.48 (5H, м, H Ph).

**(RS)-2-Метокси-3-фенилпропаноилхлорид (2d).** Выход 980 мг (99%), бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.07 (1H, д, д, J = 14.2, J = 8.0, CH<sub>2</sub>); 3.20 (1H, д, д, J = 14.2, J = 4.3, CH<sub>2</sub>); 3.40 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.18 (1H, д, д, J = 8.0, J = 4.4, CH); 7.24–7.34 (5H, м, H Ph).

**(RS)-(2-Бензилокси)пропаноилхлорид (2e).** Выход 980 мг (99%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.57 (3H, д, J = 6.8, CH<sub>3</sub>); 4.28 (1H, к, J = 6.8, CH); 4.46 (1H, д, J = 11.4, CH<sub>2</sub>); 4.75 (1H, д, J = 11.4, CH<sub>2</sub>); 7.29–7.39 (5H, м, H Ph).

**Стереоселективное ацилирование рацемических аминов 1a,b хлорангидридами 2a–e (общая методика).** К раствору 1.0 ммоль амина **1a** или **1b** в 5 мл соответствующего растворителя при 20 °С добавляют раствор 0.5 ммоль соответствующего хлорангидрида в 5 мл того же растворителя и термостатируют при 20 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь последовательно промывают 4 н. HCl (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 5 мл), H<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении. Диастереомеры амидов выделяют с помощью перекристаллизации или флеш-хроматографии.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метоксипропан-1-он ((2S\*,3R\*)-3a).** Выход 54 мг (46%) после перекристаллизации из гексана, бесцветный порошок, т. пл. 86–87 °С (гексан). ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–i-PrOH, 20:1): τ<sub>(3R\*,2S\*)-3a</sub> 8.5 мин, τ<sub>(3R\*,2R\*)-3a</sub> 6.5 мин; (3R\*,2S\*)/(3R\*,2R\*) = 99.5:0.5. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.15 (3H, д, J = 6.8, 3-CH<sub>3</sub>); 1.33 (3H, д, J = 6.4, CHCH<sub>3</sub>); 3.20 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.12 (1H, д, д, J = 11.0, J = 2.7, CH<sub>2</sub>); 4.21 (1H, д, д, J = 11.0, J = 1.6, CH<sub>2</sub>); 4.43 (1H, к, J = 6.4, CHCH<sub>3</sub>); 4.64–4.68 (1H, м, 3-CH); 6.83–6.90 (2H, м, H-6,8); 7.03 (1H, д, д, д, J = 8.2, J = 7.2, J = 1.2, H-7); 7.70–7.71 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 14.8; 15.9; 45.0; 54.9; 69.2; 73.9; 115.8; 119.4; 123.2; 124.2; 124.7; 145.5; 169.2. Найдено, %: С 66.37; Н 7.27; N 5.96. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.36; Н 7.28; N 5.95.

**(2S\*)-((3R\*)-3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метоксипропан-1-он ((2S\*,3R\*)-4a).** Выход 80 мг (59%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный порошок, т. пл. 78–80 °С (гексан–EtOAc). ВЭЖХ (Reprosil 100 Si; гексан–i-PrOH, 40:1): τ<sub>(3R\*,2S\*)-4a</sub> 17.9 мин, τ<sub>(3R\*,2R\*)-4a</sub> 12.8 мин; (3R\*,2S\*)/(3R\*,2R\*) = 99.9:0.1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.18 (3H, д, J = 6.8, 3-CH<sub>3</sub>); 1.32 (3H, д, J = 6.4, CHCH<sub>3</sub>); 3.23 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.19 (1H, д, д, J = 11.0, J = 2.6, CH<sub>2</sub>); 4.37 (1H, д, д, J = 11.0, J = 1.4, CH<sub>2</sub>); 4.43 (1H, к, J = 6.4, CHCH<sub>3</sub>); 4.69 (1H, к, д, д, J = 6.7, J = 2.6, J = 1.5, 3-CH); 6.86 (1H, д, д, д, J = 9.8, J = 9.8, J = 8.4, H-6); 7.62 (1H, д, д, д, J = 9.4, J = 5.5, J = 2.6, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 14.7; 15.6; 45.0; 54.9; 69.7; 74.0; 106.2 (д, J = 18.2); 118.8 (д, д, J = 7.9, J = 4.2); 121.2; 135.8 (д, д, J = 10.1, J = 3.2); 138.6 (д, д, J = 243.9, 15.5); 146.4 (д, д, J = 242.2, J = 10.4); 169.4. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.0 (д, д, д, J = 20.6, J = 8.6, J = 2.4, F-8); 20.5 (д, д, д, J = 21.0, J = 10.1, J = 5.4, F-7). Найдено, %: С 57.71; Н 5.71; F 14.07; N 5.23. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 57.56; Н 5.57; F 14.01; N 5.16.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-3-метил-2-метоксибутан-1-он ((2S\*,3R\*)-3b).** Выход 112 мг (85%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 95:5), бесцветное масло. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C 18(2); 50% MeCN): τ<sub>(3R\*,2S\*)-3b</sub> 17.5 мин, τ<sub>(3R\*,2R\*)-3b</sub> 16.7 мин; (R\*,S\*)/(R\*,R\*) = 99.0:1.0. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, д, J = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.99 (3H, д, J = 6.6, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.15 (3H, д, J = 6.8, CHCH<sub>3</sub>); 2.01–2.12 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.23 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.92 (1H, д, J = 7.8, CH*i*-Pr); 4.09 (1H, д, д, J = 11.0, J = 2.9, CH<sub>2</sub>); 4.24 (1H, д, д, J = 11.0, J = 1.7, CH<sub>2</sub>); 4.83 (1H, к, д, д, J = 6.8, J = 2.9, J = 1.7, CHCH<sub>3</sub>); 6.86–6.89 (2H, м, H-6,8); 7.02–7.06 (1H, м, H-7); 7.80 (1H, д, д, J = 8.5, J = 1.1, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 14.9; 17.5; 18.0; 29.4; 44.7; 56.4; 69.3; 84.8; 115.9; 119.4; 123.2; 124.5; 124.9; 145.6; 168.5. Найдено, m/z: 264.1598 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, m/z: 264.1594.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-3-метил-2-метоксибутан-1-он ((2S\*,3R\*)-4b).** Выход 153 мг (85%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 95:5), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–i-PrOH, 40:1): τ<sub>(3R\*,2S\*)-4b</sub> 4.2 мин, τ<sub>(3R\*,2R\*)-4b</sub> 4.7 мин; (3R\*,2S\*)/(3R\*,2R\*) = 99.5:0.5. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.94 (3H, д, J = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.99 (3H, д, J = 6.6, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.17 (3H, д, J = 6.8, CHCH<sub>3</sub>); 2.01–2.10 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.26 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (1H, д, J = 7.8, CH*i*-Pr); 4.16 (1H, д, д, J = 11.0, J = 2.7, CH<sub>2</sub>); 4.40 (1H, д, д, J = 11.0, J = 1.5, CH<sub>2</sub>); 4.87 (1H, к, д, д, J = 6.8, J = 2.8, J = 1.6, CHCH<sub>3</sub>); 6.87 (1H, т, д, J = 9.9, J = 8.2, H-6); 7.62 (1H, д, д, д, J = 9.4, J = 5.5, J = 2.6, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 14.8; 17.5; 17.9; 29.4; 44.7; 56.5; 69.8; 85.1; 106.2 (д, J = 18.1); 119.0 (д, д, J = 7.9, J = 4.2); 121.0; 136.0 (д, д, J = 9.9, J = 3.3); 138.6 (д, д, J = 244.0, J = 15.5); 146.5 (д, д, J = 242.7, J = 9.9); 168.7. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.0 (д, д, д, J = 21.0, J = 8.2, J = 2.4, F-8); 20.8 (д, д, д, J = 20.8, J = 10.1, J = 5.5, F-7). Найдено, m/z: 300.1405 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, m/z: 300.1406.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-2-фенилэтанон ((2S\*,3R\*)-3c).**

Выход 110 мг (74%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 95:5), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 100:1):  $\tau_{(3R^*,2'S^*)-3c}$  6.1 мин,  $\tau_{(3R^*,2'R^*)-3c}$  7.0 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 98.1:1.9$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.98 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 3.35 (3H, с, ОСН $_3$ ); 3.86 (1H, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.8$ , СН $_2$ ); 4.12 (1H, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.7$ , СН $_2$ ); 4.66 (1H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.7$ ,  $J = 1.7$ , СНСН $_3$ ); 5.29 (1H, с, СНPh); 6.81–6.90 (2H, м, Н-6,8); 7.03 (1H, т. д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.5$ , Н-7); 7.32–7.45 (5H, м, Н Ph); 7.82–7.83 (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.6; 45.1; 56.4; 68.9; 81.8; 115.8; 119.4; 123.1; 124.2; 124.9; 126.7; 127.6; 127.8; 136.0; 145.4; 167.1. Найдено, %: С 72.73; Н 6.71; N 4.65. C $_{18}$ H $_{19}$ NO $_3$ . Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-2-фенилэтанон ((2S\*,3R\*)-4c).** Выход 145 мг (87%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 95:5), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 100:1):  $\tau_{(3R^*,2'S^*)-4c}$  7.1 мин,  $\tau_{(3R^*,2'R^*)-4c}$  8.3 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 96.8:3.2$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.99 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 3.37 (1H, с, ОСН $_3$ ); 3.92 (1H, д, д,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.6$ , СН $_2$ ); 4.29 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ , СН $_2$ ); 4.70 (1H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.7$ ,  $J = 1.6$ , СНСН $_3$ ); 5.30 (1H, с, СНPh); 6.87 (1H, т. д,  $J = 9.9$ ,  $J = 8.2$ , Н-6); 7.32–7.43 (5H, м, Н Ph); 7.71 (1H, д. д. д,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.4; 45.1; 56.5; 69.4; 81.9; 106.3 (д,  $J = 18.1$ ); 118.9 (д, д,  $J = 7.8$ ,  $J = 4.3$ ); 121.0; 126.6; 127.7; 127.9; 135.7; 135.9 (д, д,  $J = 12.8$ ,  $J = 9.7$ ); 138.6 (д, д,  $J = 244.0$ ,  $J = 15.3$ ); 146.5 (д, д,  $J = 242.7$ ,  $J = 9.9$ ); 167.4. Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.0 (д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.5$ , F-8); 20.8 (д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 10.3$ ,  $J = 5.5$ , F-7). Найдено,  $m/z$ : 356.1071 [M+Na] $^+$ . C $_{18}$ H $_{17}$ F $_2$ NNaO $_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 356.1069.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-3-фенилпропан-1-он ((2S\*,3R\*)-3d).** Выход 65 мг (42%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, желтоватый кристаллический порошок, т. пл. 76–78 °С (гексан–EtOAc). ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 60:1):  $\tau_{(3R^*,2'S^*)-3d}$  6.8 мин,  $\tau_{(3R^*,2'R^*)-3d}$  6.1 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 99.5:0.5$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 3.02 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 7.2$ , СН $_2$ Ph); 3.09 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 6.4$ , СН $_2$ Ph); 3.19 (3H, с, ОСН $_3$ ); 3.81 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.7$ , СН $_2$ ); 4.10 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.3$ , СН $_2$ ); 4.55–4.65 (2H, м, СНСН $_3$ , СНВn); 6.80–6.87 (2H, м, Н-6,8); 7.02 (1H, т. д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.2$ , Н-7); 7.17–7.30 (5H, м, Н Ph); 7.56–7.61 (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.4; 37.2; 46.0; 55.8; 69.0; 78.7; 116.5; 120.0; 122.9; 124.8; 125.4; 126.5; 128.3; 129.5; 137.1; 145.5; 168.9. Найдено, %: С 73.09; Н 6.98; N 4.31. C $_{19}$ H $_{21}$ NO $_3$ . Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.

**(2S\*)-1-((3R\*)-3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-3-фенилпропан-1-он ((2S\*,3R\*)-4d).** Выход 111 мг (64%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный кристал-

лический порошок, т. пл. 72–74 °С (гексан–EtOAc). ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 60:1):  $\tau_{(3R^*,2'S^*)-4d}$  8.3 мин,  $\tau_{(3R^*,2'R^*)-4d}$  7.5 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 98.9:1.1$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 3.03 (1H, д, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 7.2$ , СН $_2$ Ph); 3.08 (1H, д, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 6.4$ , СН $_2$ Ph); 3.22 (3H, с, ОСН $_3$ ); 3.85 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.7$ , СН $_2$ ); 4.27 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.4$ , СН $_2$ ); 4.59 (1H, т,  $J = 6.8$ , СНВn); 4.61–4.68 (1H, м, СНСН $_3$ ); 6.85 (1H, т. д,  $J = 9.8$ ,  $J = 2.3$ , Н-6); 7.18–7.30 (5H, м, Н Ph); 7.50–7.58 (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.3; 36.9; 45.8; 55.7; 69.7; 78.6; 106.9 (д,  $J = 17.9$ ); 119.4 (д, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 3.9$ ); 120.9; 126.4; 128.2; 129.4; 136.0 (д, д,  $J = 9.8$ ,  $J = 2.1$ ); 137.0, 138.9 (д, д,  $J = 243.5$ ,  $J = 15.4$ ); 145.6–147.9 (м); 169.15. Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.1 (д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.7$ , F-8); 20.8–21.0 (м, F-7). Найдено, %: С 65.91; Н 5.77; F 10.92; N 3.86. C $_{19}$ H $_{19}$ F $_2$ NO $_3$ . Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; F 10.94; N 4.03.

**(2S\*)-2-(Бензилокси-1-((3R\*)-3-метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)пропан-1-он ((2S\*,3R\*)-3e).** Выход 86 мг (55%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 77–80 °С (гексан–EtOAc). ГЖХ:  $\tau_{(3R^*,2'S^*)-3e}$  28.0 мин,  $\tau_{(3R^*,2'R^*)-3e}$  28.3 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 97.4:2.6$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.09 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 1.40 (3H, д,  $J = 6.4$ , СНОСН $_3$ ); 4.09 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.6$ , СН $_2$ ); 4.18 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.6$ , СН $_2$ ); 4.40 (1H, д,  $J = 11.7$ , СН $_2$ Ph); 4.44 (1H, д,  $J = 11.7$ , СН $_2$ Ph); 4.64 (1H, к,  $J = 6.4$ , СНОСН $_3$ ); 4.70 (1H, к. д. д,  $J = 6.7$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.7$ , СНСН $_3$ ); 6.84–6.87 (2H, м, Н-6,8); 7.03 (1H, д. д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 1.4$ , Н-7); 7.18–7.30 (5H, м, Н Ph); 7.67 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.8; 16.6; 44.7; 69.2; 69.7; 72.2; 115.8; 119.4; 123.2; 124.3; 124.9; 126.9; 127.1; 127.5; 137.4; 145.6; 169.2. Найдено, %: С 73.45; Н 6.80; N 4.61. C $_{19}$ H $_{21}$ NO $_3$ . Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.

**(2S\*)-2-Бензилокси-1-((3R\*)-3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)пропан-1-он ((2S\*,3R\*)-4e).** Выход 49 мг (28%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 90–92 °С (гексан–EtOAc). ГЖХ:  $\tau_{(3S,2'R^*)-4e}$  28.1 мин,  $\tau_{(R,S)-4e}$  28.5 мин;  $(3R^*,2'S^*)/(3R^*,2'R^*) = 98.5:1.5$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.10 (3H, д,  $J = 6.8$ , СНСН $_3$ ); 1.40 (3H, д,  $J = 6.4$ , СНОСН $_3$ ); 4.16 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.8$ , СН $_2$ ); 4.33 (1H, д, д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.3$ , СН $_2$ ); 4.44 (1H, д,  $J = 11.8$ , СН $_2$ Ph); 4.47 (1H, д,  $J = 11.8$ , СН $_2$ Ph); 4.62 (1H, к,  $J = 6.4$ , СНОСН $_3$ ); 4.74 (1H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.5$ , СНСН $_3$ ); 6.81–6.87 (1H, м, Н-6); 7.23–7.31 (5H, м, Н Ph); 7.56 (1H, д. д. д,  $J = 9.0$ ,  $J = 5.8$ ,  $J = 2.8$ , Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.7; 16.3; 44.7; 69.7 (2С); 72.2; 106.2 (д,  $J = 18.2$ ); 118.8 (д, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 4.2$ ); 121.1; 126.9; 127.1; 127.5; 135.9 (д, д,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.3$ ); 137.3; 138.6 (д, д,  $J = 244.1$ ,  $J = 15.5$ ); 146.5 (д, д,  $J = 242.5$ ,  $J = 10.0$ ); 169.4. Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.0 (д. д. д,  $J = 20.9$ ,  $J = 8.1$ ,  $J = 2.2$ , F-8); 20.7 (д. д. д,  $J = 20.7$ ,

$J = 9.8$ ,  $J = 5.3$ , F-7). Найдено, %: С 65.68; Н 5.61; F 11.05; N 4.07.  $C_{19}H_{19}F_2NO_3$ . Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; F 10.94; N 4.03.

**Получение смесей (3*S*,2'*R*)- и (3*S*,2'*S*)-диастереомеров 3, 4 а–е** (общая методика). К раствору 0.5 ммоль (*S*)-амина **1a** или **1b** и 75 мг (0.5 ммоль)  $PhNEt_2$  в 10 мл  $CH_2Cl_2$  при 20 °С добавляют раствор 0.5 ммоль соответствующего хлорангидрида в 5 мл  $CH_2Cl_2$  и оставляют при 20 °С. Через 24 ч реакционную смесь промывают в растворе  $HCl$  ( $2 \times 5$  мл), насыщенным раствором  $NaCl$  ( $3 \times 15$  мл), 10 мл 5% раствора  $NaHCO_3$  и  $H_2O$  ( $2 \times 15$  мл). Органический слой сушат над  $Na_2SO_4$ , упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан– $EtOAc$ , 95:5).

**1-(3-Метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метоксипропан-1-он (3a)** (смесь диастереомеров). Выход 95 мг (81%), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 20:1):  $\tau_{(3S,2'R)-3a}$  8.5 мин,  $\tau_{(3S,2'S)-3a}$  6.5 мин;  $(3S,2'R)/(3S,2'S) = 50.5:49.5$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (1.5H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 1.15 (1.5H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,R)); 1.26 (1.5H, д,  $J = 6.4$ ,  $CHOCCH_3$  (S,S)); 1.33 (1.5H, д,  $J = 6.4$ ,  $CHOCCH_3$  (S,R)); 3.20 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,R)); 3.31 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,S)); 4.08–4.13 (1H, м,  $CH_2$  (S,R) и (S,S)); 4.20–4.22 (1H, м,  $CH_2$  (S,R) и (S,S)); 4.41 (1H, м,  $CHOCCH_3$  (S,R) и (S,S)); 4.63–4.68 (1H, м,  $CHCH_3$  (S,R)); 4.77 (0.5H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 1.7$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 6.84–6.89 (2H, м, H-6,8 (S,R) и (S,S)); 7.01–7.05 (1H, м, H-7 (S,R) и (S,S)); 7.70–7.71 (1H, м, H-5 (S,R) и (S,S)). Найдено, %: С 66.38; Н 7.11; N 5.90.  $C_{13}H_{17}NO_3$ . Вычислено, %: С 66.36; Н 7.28; N 5.95.

**1-(3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метоксипропан-1-он (4a)** (смесь диастереомеров). Выход 103 мг (76%), желтоватое масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(3S,2'R)-4a}$  17.9 мин,  $\tau_{(3S,2'S)-4a}$  12.8 мин;  $(3S,2'R)/(3S,2'S) = 52.3:47.7$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.16 (1.5H, д. д,  $J = 6.9$ ,  $J = 0.5$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 1.18 (1.5H, д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 0.5$ ,  $CHCH_3$  (S,R)); 1.29 (1.5H, д,  $J = 6.5$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 1.29 (1.5H, д,  $J = 6.5$ ,  $CHCH_3$  (S,R)); 3.23 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,R)); 3.30 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,S)); 4.16 (0.5H, д. д. д,  $J = 10.0$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 0.6$ ,  $CH_2$  (S,S)); 4.19 (0.5H, д. д. д,  $J = 11.2$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 0.5$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.35–4.44 (2H, м,  $CH_2$  (S,R) и (S,S)); 4.69 (0.5H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.8$ ,  $J = 1.6$ ,  $CHOCCH_3$  (S,R)); 4.82 (0.5H, к. д. д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 1.6$ ,  $CHOCCH_3$  (S,S)); 6.85 (0.5H, д. д. д,  $J = 10.2$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 6.5$ , H-6 (S,R)); 6.88 (0.5H, д. д. д,  $J = 10.2$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 6.5$ , H-6 (S,S)); 7.56 (0.5H, д. д. д,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , H-5 (S,S)); 7.62 (0.5H, д. д. д,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , H-5 (S,R)). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.9 (0.5F, д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.5$ , F-8 (S,S)); 2.0 (0.5F, д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.1$ ,  $J = 2.4$ , F-8 (S,R)); 20.5 (0.5F, д. д. д,  $J = 20.8$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 5.4$ , F-7 (S,R)); 20.7–21.0 (0.5F, м, F-7 (S,S)). Найдено, %: С 57.67; Н 5.80; F 13.88; N 5.22.  $C_{13}H_{15}F_2NO_3$ . Вычислено, %: С 57.56; Н 5.57; F 14.01; N 5.16.

**1-(3-Метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил)-3-метил-2-метоксибутан-1-он (3b)** (смесь диастерео-

меров). Выход 84 мг (64%), желтоватое масло. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C 18(2); 50% MeCN):  $\tau_{(3S,2'R)-3b}$  17.5 мин,  $\tau_{(3S,2'S)-3b}$  16.7 мин;  $(3S,2'R)/(3S,2'S) = 53.5:46.5$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.83 (1.38H, д,  $J = 6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,S)); 0.91 (1.38H, д,  $J = 6.7$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,S)); 0.95 (1.62H, д,  $J = 6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,R)); 0.99 (1.62H, д,  $J = 6.6$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,R)); 1.13 (1.38H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 1.15 (1.62H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,R)); 1.96–2.11 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 3.23 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,R)); 3.34 (1.38H, с,  $OCH_3$  (S,S)); 3.92 (0.54H, д,  $J = 7.8$ ,  $CHCH(CH_3)_2$  (S,R)); 4.03 (0.46H, д,  $J = 7.4$ ,  $CHCH(CH_3)_2$  (S,S)); 4.06 (0.46H, д. д,  $J = 11.2$ ,  $J = 3.2$ ,  $CH_2$  (S,S)); 4.09 (0.54H, д. д,  $J = 11.0$ ;  $J = 2.9$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.22 (0.46H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.7$ ,  $CH_2$  (S,S)); 4.24 (0.54H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.7$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.80–4.84 (1H, м,  $CHCH_3$ ); 6.86–6.89 (2H, м, H-6,8); 7.02–7.06 (1H, м, H-7); 7.61–7.62 (0.46H, м, H-5 (S,S)); 7.79–7.81 (0.54H, м, H-5 (S,R)). Найдено, %: С 68.43; Н 8.10; N 5.26.  $C_{15}H_{21}NO_3$ . Вычислено, %: С 68.42; Н 8.04; N 5.32.

**1-(3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил)-3-метил-2-метоксибутан-1-он (4b)** (смесь диастереомеров). Выход 105 мг (70%), желтоватое масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(3S,2'R)-4b}$  4.2 мин,  $\tau_{(3S,2'S)-4b}$  4.7 мин;  $(3S,2'R)/(3S,2'S) = 58.7:41.3$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.85 (1.23H, д,  $J = 6.7$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,S)); 0.93 (1.23H, д,  $J = 6.7$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,S)); 0.94 (1.77H, д,  $J = 6.8$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,R)); 0.99 (1.77H, д,  $J = 6.7$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,R)); 1.15–1.18 (3H, м,  $CHCH_3$  (S,R) и (S,S)); 1.97–2.11 (1H, м,  $CH-Pr$  (S,R) и (S,S)); 2.61 (1.77H, с,  $OCH_3$  (S,R)); 2.66 (1.23H, с,  $OCH_3$  (S,S)); 3.90 (0.59H, д,  $J = 7.8$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,R)); 3.99 (0.41H, д,  $J = 7.4$ ,  $CH(CH_3)_2$  (S,S)); 4.10–4.18 (2H, м,  $CH_2$  (S,R) и (S,S)); 4.39 (0.41H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$ ,  $CH_2$  (S,S)); 4.40 (0.59H, д. д,  $J = 11.1$ ,  $J = 1.4$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.84–4.92 (1H, м,  $CHCH_3$  (S,R) и (S,S)); 6.84–6.91 (1H, м, H-6 (S,R) и (S,S)); 7.50 (0.41H, д. д. д,  $J = 9.3$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , H-5 (S,S)); 7.71 (0.59H, д. д. д,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.5$ ,  $J = 2.6$ , H-5 (S,R)). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (0.59F, д. д. д,  $J = 21.0$ ,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.2$ , F-8 (S,R)); 2.05–2.15 (0.41F, м, F-8 (S,S)); 20.8 (0.59F, д. д. д,  $J = 20.9$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 5.4$ , F-7 (S,R)); 20.9–21.0 (0.41F, м, F-7 (S,S)). Найдено, %: С 60.14; Н 6.63; F 12.95; N 4.64.  $C_{15}H_{19}F_2NO_3$ . Вычислено, %: С 60.19; Н 6.40; F 12.69; N 4.68.

**1-(3-Метил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-2-фенилэтанон (3c)** (смесь диастереомеров). Выход 123 мг (83%), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 100:1):  $\tau_{(3S,2'R)-3c}$  6.1 мин,  $\tau_{(3S,2'S)-3c}$  7.0 мин;  $(3S,2'R)/(3S,2'S) = 50.2:49.8$ . Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.93 (1.5H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,S)); 0.98 (1.5H, д,  $J = 6.8$ ,  $CHCH_3$  (S,R)); 3.35 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,R)); 3.41 (1.5H, с,  $OCH_3$  (S,S)); 3.75 (0.5H, д. д,  $J = 10.9$ ,  $J = 2.9$ ,  $CH_2$  (S,S)); 3.86 (0.5H, д. д,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.5$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.03 (0.5H, д. д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.6$ ,  $CH_2$  (S,S)); 4.12 (0.5H, д. д,  $J = 10.9$ ,  $J = 1.6$ ,  $CH_2$  (S,R)); 4.62–4.68 (1H, м,  $CHCH_3$  (S,R) и (S,S)); 5.29 (0.5H, с,  $CHPh$  (S,R)); 5.39 (0.5H, с,  $CHPh$  (S,S)); 6.80–6.90 (2H, м, H Ph); 7.01–7.05 (1H, м, H Ph); 7.28–7.35 (5H, м, H Ph); 7.37–7.41 (1H, м, H Ph); 7.69 (0.5H, д. д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.4$ ,



H-5 (*S,S*)); 7.81–7.83 (0.5H, м, H-5 (*S,R*)). Найдено, %: С 72.53; Н 6.69; N 4.71. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 72.71; Н 6.44; N 4.71.

**1-(3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-2-фенилэтанон (4c)** (смесь диастереомеров). Выход 162 мг (97%), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан-*i*-PrOH, 100:1):  $\tau_{(3S,2R)-4c}$  7.1 мин,  $\tau_{(3S,2S)-4c}$  8.3 мин; (3*S*,2*R*)/(3*S*,2*S*) = 50.1:49.9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.91 (1.5H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 0.99 (1.5H, д, *J* = 6.9, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 3.37 (1.5H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 3.40 (1.5H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 3.85 (0.5H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.7, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 3.92 (0.5H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.8, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.21 (0.5H, д, *J* = 11.0, *J* = 1.4, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.29 (0.5H, д, *J* = 11.0; *J* = 1.5, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.67–4.72 (1H, м, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*) и (*S,S*)); 5.30 (0.5H, с, СНPh (*S,R*)); 5.37 (0.5H, м, СНPh (*S,S*)); 6.84–6.91 (1H, м, H-6 (*S,R*) и (*S,S*)); 7.30–7.43 (5H, м, H Ph); 7.56 (0.5H, д, *J* = 9.4, *J* = 5.5, *J* = 2.5, H-5 (*S,S*)); 7.71 (0.5H, д, *J* = 9.5, *J* = 5.5, *J* = 2.6, H-5 (*S,R*)). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.9–2.0 (1F, м, F-8); 20.8 (0.5F, д, *J* = 21.2, *J* = 10.0, *J* = 5.4, F-7 (*S,R*)); 21.0–21.1 (0.5F, м, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 64.58; Н 5.18; F 11.25; N 4.19. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.86; Н 5.14; F 11.40; N 4.20.

**1-(3-Метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-3-фенилпропан-1-он (3d)** (смесь диастереомеров). Выход 112 мг (72%), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан-*i*-PrOH, 60:1):  $\tau_{(3S,2R)-3d}$  6.7 мин,  $\tau_{(3S,2S)-3d}$  5.9 мин; (3*S*,2*R*)/(3*S*,2*S*) = 49.3:50.7. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (1.5H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.12 (1.5H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 2.97 (0.5H, д, *J* = 13.6, *J* = 6.8, СН<sub>2</sub>Ph (*S,S*), перекрывается с сигналом СН<sub>2</sub>Ph (*S,S*)); 3.00 (0.5H, д, *J* = 13.6, *J* = 6.6, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*), перекрывается с сигналами СН<sub>2</sub>Ph (*S,S*) и СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*)); 3.02 (0.5H, д, *J* = 14.0, *J* = 7.2, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*)); 3.09 (0.5H, д, *J* = 14.0, *J* = 6.4, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*)); 3.19 (1.5H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 3.35 (1.5H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 3.71–3.78 (0.5H, м, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 3.81 (0.5H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.9, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.09 (0.5H, д, *J* = 10.9, *J* = 1.6, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.10 (0.5H, д, *J* = 11.0, *J* = 1.7, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.56–4.64 (1.5H, м, СНВн (*S,R*) и (*S,S*)); СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.72 (0.5H, к, *J* = 6.8, *J* = 3.0, *J* = 1.6, СНВн (*S,S*)); 6.80–6.90 (2H, м, H Ph); 6.99–7.30 (5H, м, H Ph); 7.50–7.62 (1H, м, H-5 (*S,R*) и (*S,S*)). Найдено, %: С 73.30; Н 6.98; N 4.63. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.

**1-(3-Метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-2-метокси-3-фенилпропан-1-он (4d)** (смесь диастереомеров). Выход 111 мг (64%), бесцветное масло. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан-*i*-PrOH, 60:1):  $\tau_{(3S,2R)-4d}$  8.1 мин,  $\tau_{(3S,2S)-4d}$  7.3 мин; (3*S*,2*R*)/(3*S*,2*S*) = 51.3:48.7. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 (1.44H, д, *J* = 6.9, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.15 (1.56H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 2.95–3.11 (2H, м, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*) и (*S,S*)); 3.26 (1.56H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 3.34 (1.44H, с, ОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 3.81–3.89 (1H, м, СН<sub>2</sub> (*S,R*) и (*S,S*)); 4.27 (1H, д, *J* = 11.0, *J* = 1.3, СН<sub>2</sub> (*S,R*) и (*S,S*)); 4.59 (0.52H, т, *J* = 6.7, СНВн (*S,R*), перекрывается с

сигналом СНВн (*S,S*)); 4.60 (0.48H, т, *J* = 6.6, СНВн (*S,R*), перекрывается с сигналами СНВн (*S,S*) и СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.61–4.68 (0.52H, м, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.78 (0.48H, к, д, *J* = 6.7, *J* = 2.9, *J* = 1.4, СНВн (*S,S*)); 6.81–6.91 (1H, м, H-5 (*S,S*)); 7.12–7.31 (5H, м, H Ph); 7.38–7.44 (0.48H, м, H-5 (*S,S*)); 7.50–7.58 (0.52H, м, H-5 (*S,R*)). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.0–2.1 (0.52F, м, F-8 (*S,R*)); 2.1–2.2 (0.48F, м, F-8 (*S,S*)); 20.8–21.0 (0.52F, м, F-7 (*S,R*)); 21.0–21.2 (0.48F, м, F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 65.48; Н 5.72; F 10.99; N 4.23. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; F 10.94; N 4.03.

**2-Бензилокси-1-(3-метил-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)пропан-1-он (3e)** (смесь диастереомеров). Выход 72 мг (46%), желтый аморфный порошок. ГЖХ:  $\tau_{(3S,2R)-3e}$  28.0 мин,  $\tau_{(3S,2S)-3e}$  28.3 мин; (3*S*,2*R*)/(3*S*,2*S*) = 79.2:20.8. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (2.25H, д, *J* = 6.6, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 1.10 (0.75H, д, *J* = 6.6, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.34 (0.75H, д, *J* = 6.5, СНОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.40 (2.25H, д, *J* = 6.4, СНОСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.06 (0.25H, д, *J* = 10.9, *J* = 2.9, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.09 (0.75H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.9, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.17 (0.25H, д, *J* = 10.9; *J* = 1.6, СН<sub>2</sub> (*S,S*), перекрывается с сигналом СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.18 (0.75H, д, *J* = 11.0, *J* = 1.6, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.39 (0.75H, д, *J* = 11.7, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*)); 4.44 (0.75H, д, *J* = 11.7, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*)); 4.54 (0.25H, д, *J* = 11.7, СН<sub>2</sub>Ph (*S,S*)); 4.58 (0.25H, д, *J* = 11.7, СН<sub>2</sub>Ph (*S,S*)); 4.63 (0.75H, к, *J* = 6.4, СНОСН<sub>3</sub> (*S,R*), перекрывается с сигналом СНОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 4.66 (0.25H, к, *J* = 6.5, СНОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 4.69 (0.75H, к, д, *J* = 6.7, *J* = 2.5, *J* = 1.7, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*), перекрывается с сигналом СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 4.74 (0.25H, к, д, *J* = 6.7, *J* = 2.7, *J* = 1.7, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 6.81–6.87 (2H, м, H-6,8); 7.01–7.05 (1H, м, H-7); 7.23–7.35 (5H, м, H Ph); 7.63 (0.25H, д, *J* = 8.4, H-5 (*S,S*)); 7.67 (0.75H, д, *J* = 8.1, H-5 (*S,R*)). Найдено, %: С 73.44; Н 7.08; N 4.31. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.29; Н 6.80; N 4.50.

**2-Бензилокси-1-(3-метил-7,8-дифтор-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)пропан-1-он (4e)** (смесь диастереомеров). Выход 135 мг (78%), желтый аморфный порошок. ГЖХ:  $\tau_{(3S,2R)-4e}$  28.1 мин,  $\tau_{(3S,2S)-4e}$  28.5 мин; (3*S*,2*R*)/(3*S*,2*S*) = 58.3:41.7. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.10 (1.56H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 1.12 (1.44H, д, *J* = 6.8, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.37 (1.44H, д, *J* = 6.5, СНОСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 1.40 (1.56H, д, *J* = 6.4, СНОСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.12 (0.48H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.9, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.16 (0.52H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.9, СН<sub>2</sub> (*S,R*)); 4.327 (0.52H, д, *J* = 11.0, *J* = 1.6, СН<sub>2</sub> (*S,R*), перекрывается с сигналом СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.330 (0.48H, д, *J* = 11.0, *J* = 2.0, СН<sub>2</sub> (*S,S*)); 4.44 (1H, д, *J* = 11.8, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*) и (*S,S*)); 4.47 (1H, д, *J* = 11.8, СН<sub>2</sub>Ph (*S,R*) и (*S,S*)); 4.62 (1H, к, *J* = 6.4, СНОСН<sub>3</sub> (*S,R*) и (*S,S*)); 4.73 (0.52H, к, д, *J* = 6.8, *J* = 2.8, *J* = 1.5, СНСН<sub>3</sub> (*S,R*)); 4.79 (0.48H, к, д, *J* = 6.8, *J* = 2.8, *J* = 1.5, СНСН<sub>3</sub> (*S,S*)); 6.81–6.87 (1H, м, H-6); 7.23–7.35 (5H, м, H Ph); 7.53 (0.48H, д, *J* = 9.3, *J* = 5.4, *J* = 2.5, H-5 (*S,S*)); 7.56 (0.52H, д, *J* = 9.0, *J* = 5.3, *J* = 2.6, H-5 (*S,R*)). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.9 (0.52F, д, *J* = 21.0, *J* = 8.3, *J* = 2.3, F-8 (*S,R*)); 2.0 (0.48F, д, *J* = 21.7, *J* = 8.6, *J* = 1.7, F-8 (*S,S*)); 20.7



(0.52F, д. д. д,  $J = 20.8$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 5.4$ , F-7 (*S,R*)); 20.8 (0.48F, д. д. д,  $J = 20.6$ ,  $J = 10.0$ ,  $J = 5.5$ , F-7 (*S,S*)). Найдено, %: С 65.74; Н 5.64; F 10.98; N 4.06.  $C_{19}H_{19}F_2NO_3$ . Вычислено, %: С 65.70; Н 5.51; F 10.94; N 4.03.

**Дериватизация рацемических кислот 5a,b** (общая методика). К раствору 1 ммоль рацемической 2-метокси-кислоты **5a** или **5b** в 3 мл ДМФА при перемешивании добавляют 0.17 мл (1.5 ммоль) NMM, 0.13 мл (1 ммоль) (*R*)-1-фенилэтиламина, 200 мг (1.5 ммоль) НОВт и 290 мг (1.5 ммоль) EDC·HCl. Реакционную смесь перемешивают до растворения реагентов и выдерживают при комнатной температуре в течение 48 ч. К реакционной смеси добавляют 20 мл EtOAc, промывают 1 н. HCl ( $3 \times 15$  мл), насыщенным раствором NaCl ( $3 \times 20$  мл), 1 н. NaOH ( $2 \times 15$  мл), насыщенным раствором NaCl ( $3 \times 20$  мл), сушат над  $Na_2SO_4$ , упаривают. Диастереомерный состав синтезированных амидов определяют методом ВЭЖХ на силикагеле. Диастереомерные амиды выделяют с помощью колоночной флеш-хроматографии.

**(2S)-2-Метокси-N-((1R)-1-фенилэтил)пропанамид (6a)** (смесь диастереомеров).<sup>21</sup> Выход 153 мг (74%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, градиент от 4:1 до 3:2), белый аморфный порошок. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(1R,2'S)-6a}$  8.8 мин,  $\tau_{(1R,2'R)-6a}$  7.5 мин;  $(1R,2'S)/(1R,2'R) = 46.7:53.3$ .

**(2R)-3-Метил-2-метокси-N-((1R)-1-фенилэтил)бутанамид ((1R,2'R)-6b)**. Выход 61 мг (26%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 98:2), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 73–76 °С. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(1R,2'S)-6b}$  4.2 мин,  $\tau_{(1R,2'R)-6b}$  4.7 мин;  $(1R,2'S)/(1R,2'R) = 1.4:98.6$ .  $[\alpha]_D^{20} +125$  (*c* 0.9,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.01 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.51 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $NHCH_2CH_3$ ); 2.07–2.16 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 3.34 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.41 (1H, д,  $J = 4.0$ ,  $CHOCH_3$ ); 5.18 (1H, д,  $J = 7.1$ ,  $J = 6.9$ ,  $NHCH_2CH_3$ ); 6.73 (1H, д,  $J = 7.1$ ,  $NHCH_2CH_3$ ); 7.26–7.29 (1H, м, Н Ph); 7.32–7.37 (4H, м, Н Ph). Найдено, %: С 71.20; Н 9.14; N 5.82.  $C_{14}H_{21}NO_2$ . Вычислено, %: С 71.46; Н 8.99; N 5.95.

**((2S)-3-Метил-2-метокси-N-((1R)-1-фенилэтил)бутанамид ((1R,2'S)-6b)**. Выход 73 мг (31%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 98:2), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 90–91 °С. ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(1R,2'S)-6b}$  4.2 мин,  $\tau_{(1R,2'R)-6b}$  4.7 мин;  $(1R,2'S)/(1R,2'R) = 99.7:0.3$ .  $[\alpha]_D^{20} +18.2$  (*c* 1.3,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.81 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 0.95 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $CH(CH_3)_2$ ); 1.52 (3H, д,  $J = 6.9$ ,  $NHCH_2CH_3$ ); 2.01–2.10 (1H, м,  $CH(CH_3)_2$ ); 3.41–3.43 (4H, м,  $OCH_3$  и  $CHOCH_3$ ); 5.14–5.20 (1H, м,  $NHCH_2CH_3$ ); 6.72 (1H, д,  $J = 6.6$ ,  $NHCH_2CH_3$ ); 7.24–7.27 (1H, м, Н Ph); 7.30–7.35 (4H, м, Н Ph). Найдено, %: С 71.44; Н 8.92; N 5.91.  $C_{14}H_{21}NO_2$ . Вычислено, %: С 71.46; Н 8.99; N 5.95.

**Кинетическое разделение хлорангидридов 2a–e (S)-аминами 1a,b** (общая методика). К раствору 0.3 ммоль амина **1a** или **1b** и 44.8 мг (0.3 ммоль) PhNEt<sub>2</sub> в 4 мл PhMe при 20 °С добавляют раствор 0.6 ммоль соответствующего хлорангидрида в 2 мл PhMe. Реак-

ционную смесь термостатируют при 20 °С в течение 24 ч. В случае КР хлорангидридов **2a,b** к реакционной смеси добавляют насыщенный раствор  $Na_2CO_3$  и интенсивно перемешивают в течение 1 ч. В остальных случаях реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в 10 мл MeCN и добавляют к раствору 10 мл насыщенного раствора  $Na_2CO_3$ . Смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют при пониженном давлении, экстрагируют  $CHCl_3$  ( $2 \times 5$  мл). Органический слой промывают 4 н. раствором HCl ( $2 \times 4$  мл), насыщенным раствором NaCl ( $4 \times 5$  мл),  $H_2O$  ( $2 \times 5$  мл), сушат над  $Na_2SO_4$  и упаривают. Соотношение диастереомерных амидов определяют с помощью ГЖХ.

Щелочные водные растворы подкисляют 4 н. HCl до pH 1–2 и экстрагируют  $CHCl_3$  ( $2 \times 5$  мл). Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl ( $2 \times 5$  мл), сушат над  $Na_2SO_4$ , упаривают. Полученные кислоты **5a–e** очищают флеш-хроматографией и анализируют методом ВЭЖХ. Кислоты **5a,b** предварительно дериватизируют (*R*)-1-фенилэтиламином, полученные диастереомерные амиды анализируют методом ВЭЖХ на силикагеле.

**(2S)-2-Метоксипропионовая кислота ((S)-5a)**. Выход 15 мг (49%), желтоватое масло. Полученную кислоту дериватизируют (*R*)-1-фенилэтиламином по общей методике для кислот **5a,b**. Пики диастереомерных амидов **6a** относят на основании литературных данных.<sup>21</sup> *de* (*1R,2'S*)-амида **6a** 63%, ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(1R,2'S)-6a}$  8.8 мин,  $\tau_{(1R,2'R)-6a}$  7.5 мин.

**(2S)-3-Метил-2-метоксибутановая кислота ((S)-5b)**. Выход 7 мг (17%), желтоватое масло. Полученную кислоту дериватизируют (*R*)-1-фенилэтиламином по общей методике для кислот **5a,b**. *de* (*1R,2'S*)-амида **6b** 74%, ВЭЖХ (ReproSil 100 Si; гексан–*i*-PrOH, 40:1):  $\tau_{(1R,2'S)-6b}$  4.2 мин,  $\tau_{(1R,2'R)-6b}$  4.7 мин.

**(2S)-2-Метокси-2-фенилуксусная кислота ((S)-5c)**. Выход 44 мг (89%), желтый аморфный порошок. *ee* 65%, ВЭЖХ (гексан–*i*-PrOH– $CF_3COOH$ , 40:1:0.02):  $\tau_{(S)-5c}$  20.8 мин,  $\tau_{(R)-5c}$  18.8 мин.  $[\alpha]_D^{20} +104$  (*c* 1.0, EtOH) ( $[\alpha]_D^{20} +146.0$  (*c* 1.04, EtOH)<sup>22</sup>). Спектр ЯМР  $^1H$  идентичен опубликованному ранее.<sup>33</sup> Найдено, *m/z*: 165.0555 [M–H]<sup>+</sup>.  $C_9H_9O_3$ . Вычислено, *m/z*: 165.0557.

**(2S)-2-Метокси-3-фенилпропионовая кислота ((S)-5d)**. Выход 36 мг (67%), бесцветное масло. *ee* 67%, ВЭЖХ (гексан–*i*-PrOH– $CF_3COOH$ , 40:1:0.02):  $\tau_{(S)-5d}$  20.4 мин,  $\tau_{(R)-5d}$  14.0 мин.  $[\alpha]_D^{20} -21.4$  (*c* 0.5,  $Me_2CO$ ) ( $[\alpha]_D^{20} -36.7$  (*c* 0.6,  $Me_2CO$ ) (*ee* 99.3%)<sup>31</sup>). Спектр ЯМР  $^1H$  идентичен опубликованному ранее.<sup>31</sup> Найдено, *m/z*: 179.0715 [M–H]<sup>+</sup>.  $C_{10}H_{11}O_3$ . Вычислено, *m/z*: 179.0714.

**(2S)-(2-Бензилокси)пропионовая кислота ((S)-5e)**. Выход 20 мг (37%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc, 9:1), желтое масло, *ee* 63%, ВЭЖХ (гексан–*i*-PrOH– $CF_3COOH$ , 20:1:0.02):  $\tau_{(S)-5e}$  7.1 мин,  $\tau_{(R)-5e}$  7.8 мин.  $[\alpha]_D^{20} -42.9$  (*c* 2.4, PhH) ( $[\alpha]_D^{20} -74.2$  (*c* 4.6, PhH)<sup>24</sup>). Спектр ЯМР  $^1H$  идентичен опубликованному ранее.<sup>24</sup> Найдено, *m/z*: 179.0713 [M–H]<sup>+</sup>.  $C_{10}H_{11}O_3$ . Вычислено, *m/z*: 179.0714.

**Рентгеноструктурное исследование (R,S)-амида 6b** проведено на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3

(Oxford Diffraction) с CCD-детектором по стандартной процедуре ( $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.07107$  нм, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Для анализа использованы кристаллы, полученные испарением раствора амида в MeOH при комнатной температуре. Сбор и обработка данных осуществлены с использованием пакета программ CrysAlis.<sup>34</sup> Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнены с помощью программы SHELXL-97<sup>35</sup> в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Положения атомов водорода частично рассчитаны и уточнены независимо, частично включены в уточнение по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Кристаллографические данные: размер кристалла  $0.25 \times 0.12 \times 0.03$  мм; бесцветные иглы; моноклинная сингония; пространственная группа  $P2_1$ ;  $a$  9.325(3),  $b$  5.2567(7),  $c$  14.973(4) Å;  $\alpha$  90,  $\beta$  104.20(3),  $\gamma$  90°;  $V$  711.5(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.0983 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.073 мм<sup>-1</sup>;  $2.2770 < \theta < 20.5630$ . Комплектность для  $\theta \leq 28.22^\circ$  99.9%. Всего собрано 3867 отражений (2741 независимое,  $R_{\text{int}}$  0.0616), 899 отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$ .  $S$  по  $F^2$  0.958786. Окончательные факторы расходимости  $R_1(I > 2\sigma(I))$  0.053388.  $R_1$  0.213027 (все данные),  $wR_2$  0.150363 (все данные). Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1434293).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 14-13-01077).

Авторы выражают благодарность к. х. н. И. Н. Ганебных за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, к. х. н. М. Г. Первой за проведение анализа ГЖХ и к. х. н. П. А. Слепихину за рентгеноструктурный анализ. В работе использовано оборудование центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

#### Список литературы

- Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- Maddani, M. R.; Fiaud, J.-C.; Kagan, H. B. In *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods*; Todd, M., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2014, p. 13.
- Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012.
- Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471.
- Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*; Lin, G.-Q.; You, Q.-D.; Cheng, J.-F., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2011.
- Liu, W.; Tang, M. In *Herbicides – Mechanisms and Mode of Action*; Hasaneen, M. N. A. E.-G., Ed.; InTech: Croatia, 2011, p. 63.
- Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Andreyeva, I. N.; Grishakov, A. N.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 27.
- Chulakov, E. N.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Sadretdinova, L. Sh.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 948. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 926.]
- Chulakov, E. N.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Kudryavtsev, K. V.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1683.
- Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1240.
- Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. Sh.; Grishakov, A. N.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 936.
- Levit, G. L.; Gruzdev, D. A.; Krasnov, V. P.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. Sh.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Charushin, V. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 185.
- Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 748. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 805.]
- Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1640.
- Gruzdev, D. A.; Vakarov, S. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1795. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1936.]
- Vakarov, S. A.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. Sh.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 838. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 908.]
- Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. Sh.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 186.
- Vakarov, S. A.; Gruzdev, D. A.; Sadretdinova, L. Sh.; Chulakov, E. N.; Pervova, M. G.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 312.
- Vakarov, S. A.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. Sh.; Tumashov, A. A.; Pervova, M. G.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 1231.
- Brandt, J.; Jochum, C.; Ugi, I.; Jochum, P. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1353.
- D'Angeli, F.; Marchetti, P.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4013.
- Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Ortega, M. J.; Zubia, E.; Massanet, G. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 503.
- Li, S.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Song, S.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- Zhang, W.; Ma, Zh.-H.; Mei, D.; Li, Ch.-X.; Zhang, X.-L.; Li, Y.-X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9966.
- Hayakawa, I.; Tanaka Y.; Hiramitsu, T. EU Patent 0047005 (A1); *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 55821b.
- Slepukhin, P. A.; Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 955. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 932.]
- Arifkhodzhaev, Kh. A.; Sviridov, A. F.; Shashkov, A. S.; Chizhov, O. S.; Kochetkov, N. K. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci* **1979**, *26*, 405. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1979**, 438.]
- Compere, E. L.; Shockravi, A., Jr. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2702.
- Reeve, W.; Woods, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4062.
- Yoon, Y.-J.; Chun, M.-H.; Joo, J.-E.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Lee, K.-Y.; Lee, Y.-S.; Ham, W.-H. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 136.
- Li, X.; Fekner, T.; Chan, M. K. *Chem.-Asian J.* **2010**, *5*, 1765.
- Groger, D.; Syring, U.; Johne, S. *Pharmazie* **1975**, *30*, 440.
- Aav, R.; Shmatova, E.; Reile, I.; Borissova, M.; Topic, F.; Rissanen, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3786.
- Clark, R. C.; Reid, J. S. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1995**, *A51*, 887.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.