

Д. А. Груздев^{1*}, С. А. Вакаров¹, Г. Л. Левит¹, В. П. Краснов¹

**ХЛОРАНГИДРИД *N*-ТОЗИЛ-(*S*)-ПРОЛИНА
В КИНЕТИЧЕСКОМ РАЗДЕЛЕНИИ
РАЦЕМИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ**

Проведено систематическое изучение кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов в результате ацилирования хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина. Установлено, что кинетическое разделение рацематов ароматических аминов высокоэффективно, в то время как ацилирование 2- и 3-метилпиперидинов протекает с низкой диастереоселективностью. Предложен метод получения энантиомерно чистого (3*R*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина.

Ключевые слова: амины, (3*R*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин, *N*-тозил-(*S*)-пролин, ацилирование, диастереомеры, кинетическое разделение, стереоселективность.

Хиральные амины являются структурными фрагментами и ценными предшественниками биологически активных соединений, хиральных лигандов, дериватизирующих агентов и пр. Синтез оптически чистых аминов и их производных входит в число актуальных задач современного органического синтеза. Значительный интерес представляет получение хиральных гетероциклических аминов: производных тетрагидрохинолина [1], дигидробензоксазина [2] и индолина [3].

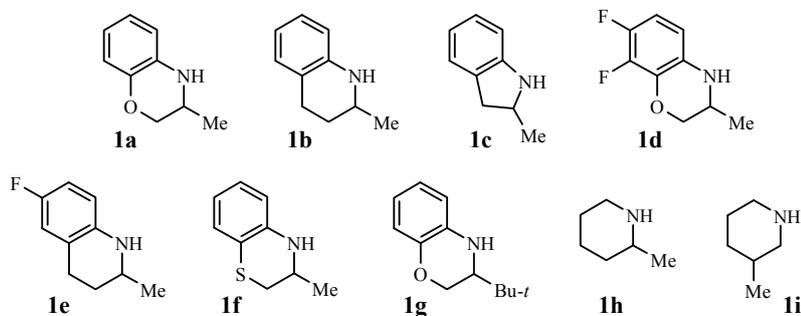
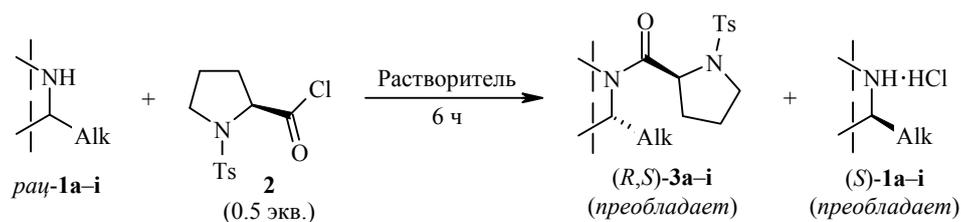
Одним из методов получения индивидуальных энантиомеров аминов является кинетическое разделение (КР) рацематов [4]. Большой интерес представляют процессы КР в ходе ацилирования (acylative KR) [5, 6]. Широко изучены способы энантиоселективного ацилирования аминов с использованием ферментов [7, 8], синтетических катализаторов ацильного переноса [9–11] и хиральных ацилирующих агентов [12, 13].

В последние годы нами разрабатывается способ получения энантиомерно чистых аминов, основанный на КР рацемических аминов хлорангидридами *N*-защищённых аминокислот [14–17] и 2-арилпропионовых кислот [18–20]. Данный вариант метода КР позволяет получать энантиомеры гетероциклических аминов с оптической чистотой выше 99%.

В качестве хиральных агентов для КР спиртов [21–24] и аминов [25, 26] широкое применение находят производные пролина. Ранее мы показали, что хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина является эффективным разделяющим агентом для КР гетероциклических аминов **1a–c** [14].

Целью настоящей работы являлось систематическое изучение КР рацематов гетероциклических аминов **1a–g** и их структурных аналогов **1h,i** при ацилировании хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина.

Ацилирование рацемических аминов **1a–i** проводили при мольном соотношении амин–хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0.1 М в толуоле или дихлорметане при различной температуре в течение 6 ч (таблица). Каждый эксперимент проводили как серию из 2–4 параллельных опытов.



Результаты КР аминов 1a–i под действием хлорангида 2*

Амин	Растворитель	$T, ^\circ\text{C}$	(<i>R,S</i>)-амид, <i>de</i> , %**	(<i>S</i>)-амин, <i>ee</i> , %**	Конверсия (<i>C</i>), %	Фактор селективности (<i>s</i>)
1a	PhMe	+20	3a 84.6	1a 75.0	47	28
1a	CH ₂ Cl ₂	+20	3a 68.0	1a 56.2	45	9.1
1a	PhMe	-20	3a 90.2	1a 75.9	46	44
1a	CH ₂ Cl ₂	-20	3a 65.5	1a 56.5	47	7.9
1b	PhMe	+20	3b 70.4	1b 58.8	46	10
1b	CH ₂ Cl ₂	+20	3b 21.9	1b 17.8	45	1.9
1b	PhMe	-20	3b 78.1	1b 50.6	39	13
1b	CH ₂ Cl ₂	-20	3b 13.2	1b 9.3	41	1.4
1c	PhMe	+20	3c 39.4	1c 37.8	49	3.3
1c	CH ₂ Cl ₂	+20	3c 31.8	1c 29.8	48	2.5
1c	PhMe	-20	3c 47.0	1c 44.9	48	4.4
1d	PhMe	+20	3d 76.7	1d 59.0	44	14
1d	CH ₂ Cl ₂	+20	3d 82.7	1d 66.8	45	21
1d	PhMe	-20	3d 89.1	1d 43.9	33	27
1d	CH ₂ Cl ₂	-20	3d 81.9	1d 58.1	42	18
1e	PhMe	+20	3e 56.0	1e 40.5	42	5.2
1e	PhMe	-20	3e 61.9	1e 43.7	41	6.5
1f	PhMe	+20	3f 89.4	1f 35.9	29	25
1f	CH ₂ Cl ₂	+20	3f 33.8	1f 24.0	42	2.5
1f	PhMe	-20	3f 93.5	1f 10.6	10	32
1g	PhMe	+20	3g 48.2	1g 26.7	36	3.7
1g	CH ₂ Cl ₂	+20	3g 44.6	1g 24.8	36	3.3
1h	PhMe	+20	3h 18.0	1h 17.6	49	1.7
1h	CH ₂ Cl ₂	+20	3h 37.3	1h 35.1	48	3.0
1h	CH ₂ Cl ₂	-20	3h 46.5	1h 44.5	49	4.2
1i	PhMe	+20	3i 8.6	1i 5.5	39	1.2
1i	CH ₂ Cl ₂	+20	3i 4.3	1i 4.3	50	1.1

* Средние значения 2–4 параллельных опытов.

** По данным ВЭЖХ (см. экспериментальную часть).

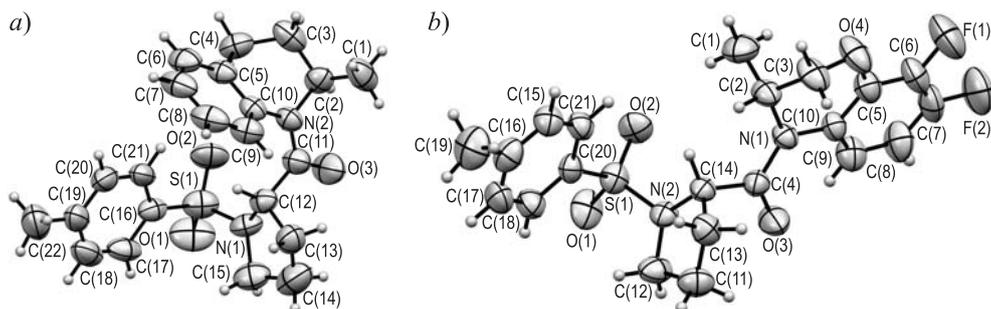


Рис. 1. Структуры (*R,S*)-амидов (а) **3b** и (b) **3d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Диастереомерный избыток (*de*) образующихся амидов **3a–i** определяли методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР. Большинство сигналов в спектрах ЯМР амидов, зарегистрированных при комнатной температуре, были уширенными и неразрешёнными. При регистрации спектров амидов **3a–h** при 100 °С в ДМСО- d_6 сигналы становились более чёткими, что позволяло определить соотношение диастереомеров в продуктах ацилирования.

Энантиомерный избыток (*ee*) непрореагировавших аминов **1a–i** определяли методом хиральной ВЭЖХ, в случае аминов **1c,h,i** предварительно проводили дериватизацию бензоилхлоридом. Исходя из значений *de* и *ee*, по формулам Кагана [4] рассчитывали конверсию исходного рацемата $C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100\%$ и фактор селективности $s = \ln[(1 - C) \times (1 - ee_{\text{амин}})] / \ln[(1 - C) \times (1 + ee_{\text{амин}})]$, представляющий собой отношение скоростей реакции быстро и медленно реагирующих энантиомеров (таблица). Во всех случаях ацилирование аминов **1a–i** хлорангидридом **2** приводило к преимущественному образованию (*R,S*)-амидов, а непрореагировавшие амины были обогащены (*S*)-энантиомерами (по данным хиральной ВЭЖХ). В случае (*R,S*)-амидов **3b,d,e**, а также амида (*S,S*)-**3g** абсолютная конфигурация хиральных центров подтверждена данными РСА, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 1 и 2).

Из данных, представленных в таблице, видно, что эффективность КР рацемических аминов **1a,b,f** в толуоле была выше, чем в дихлорметане. Ацилирование дифторзамещённого бензоксазина **1d** проходило одинаково диастереоселективно как в толуоле, так и в дихлорметане. Понижение температуры реакции во всех случаях приводило к увеличению фактора селективности с небольшим уменьшением степени превращения исходного рацемического амина.

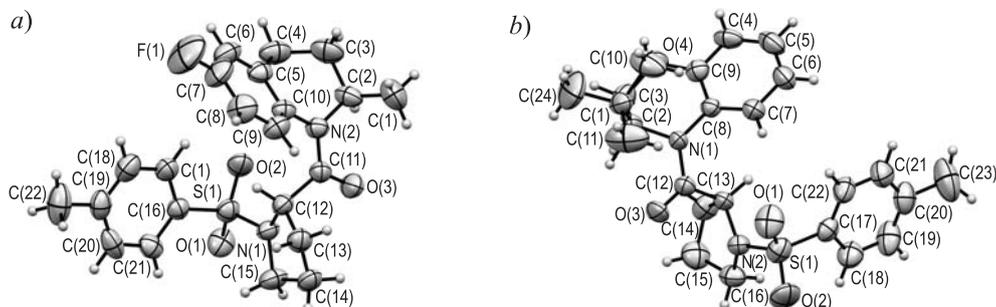


Рис. 2. Структуры амидов (а) (*R,S*)-**3e** и (b) (*S,S*)-**3g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Ацилирование 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазинов **1a,d** и 3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина **1f** было более диастереоселективным, чем ацилирование производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **1b,e** и индолина **1c**. КР рацемического 3-метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазина **1f** в толуоле при +20 °С протекало с той же селективностью, что и КР его кислородсодержащего аналога **1a**, но отличалось низкой конверсией (в толуоле *de* (*R,S*)-**3f** 89.4%, *C* 29%, *s* 25). КР рацемического амина **1f** при +50 °С позволило получить амид **3f** с бóльшим выходом (*de* (*R,S*)-**3f** 89.4%, *C* 35%, *s* 29). Однако дальнейшее повышение температуры реакции (до +80 °С), хотя и позволило увеличить степень превращения рацемата, но привело к резкому снижению селективности (*de* (*R,S*)-**3f** 53.8%, *C* 47%, *s* 5.2).

Низкая конверсия и умеренная стереоселективность в случае КР 3-*трет*-бутилзамещённого дигидробензоксазина **1g** (толуол, +20 °С: *de* (*R,S*)-**3g** 48.2%, *C* 36%, *s* 3.7), по-видимому, связаны с пространственными препятствиями, создаваемыми объёмным *трет*-бутильным заместителем.

Наличие атомов фтора в ароматическом фрагменте амина (амины **1d,e**) привело к снижению стереоселективности ацилирования по сравнению с нефторированными аналогами **1a,b**. В случае КР фторированного амина **1d** при +20 °С в толуоле значение фактора селективности *s* составляло 14 (*de* (*R,S*)-**3d** 76.7%), в то время как ацилирование его нефторированного аналога **1a** протекало с более высокой селективностью (*s* 28, *de* (*R,S*)-**3a** 84.6%). Стереохимические результаты КР производных тетрагидрохинолина **1b** и **1e** в толуоле также различались (при +20 °С *s* 10 и 5.2 соответственно).

Известно, что ароматические взаимодействия играют существенную роль в процессах стереоселективного ацилирования [21, 27–30]. По-видимому, стереоселективность ацилирования гетероциклических ароматических аминов **1a–g** хлорангидридом **2** объясняется сочетанием пространственных препятствий, возникающих при образовании амидной связи, в частности создаваемых заместителем при хиральном центре амина, и π - π -взаимодействий между ароматическим циклом амина и защитной группой ацилирующего агента (рис. 3).

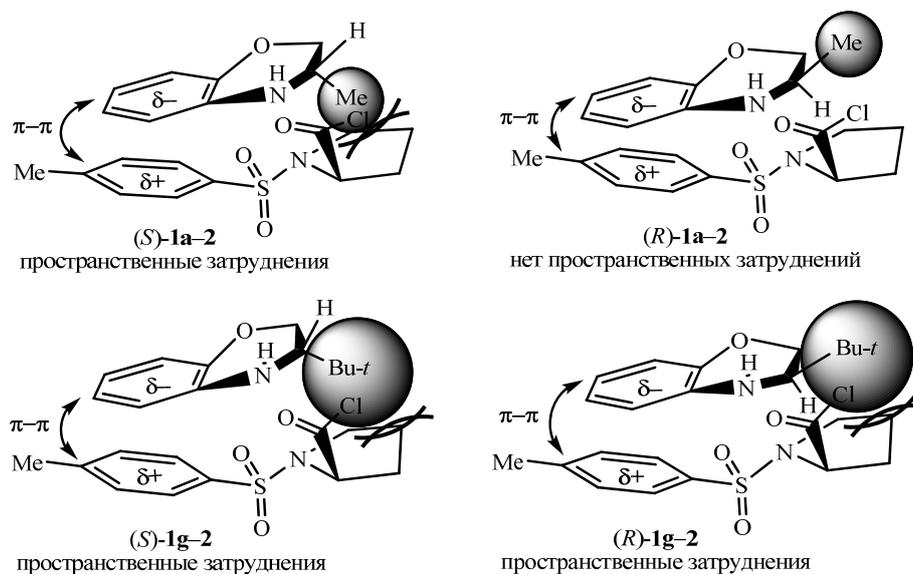


Рис. 3. Предполагаемый механизм стереодифференциации при ацилировании аминов **1a,g** хлорангидридом **2**

Взаимное расположение молекул реагентов может предопределяться π-стекингом между электронно-избыточным (вследствие (+M)-эффекта алкокси- и аминогрупп) ароматическим циклом амина и электронно-дефицитным (вследствие (-M)-эффекта сульфамидной группы) циклом в структуре ацилирующего агента. При сближении молекулы амина с молекулой реагента **2** со стороны хлоркарбонильной группы при параллельном расположении ароматических циклов пространственные препятствия, создаваемые заместителем в положении 3 3,4-дигидробензоксазина, для (*S*)- и (*R*)-энантиомеров амина являются различными, что может обуславливать наблюдаемую стереоселективность.

По-видимому, в ходе взаимодействия реагентов **1a** и **2** меньшие пространственные препятствия наблюдаются для пары (*R*)-амин–(*S*)-хлорангидрид (рис. 3, пара (*R*)-**1a**–**2**); метильный заместитель (*S*)-амина затрудняет протекание реакции (рис. 3, пара (*S*)-**1a**–**2**). Объёмный *трет*-бутильный заместитель в случае амина **1g**, по-видимому, создаёт значительные пространственные затруднения для обеих пар (*S*)-**1g**–**2** и (*R*)-**1g**–**2** (рис. 3).

Меньшая диастереоселективность ацилирования производных тетрагидрохинолина **1b,e** по сравнению с производным бензоксазина **1a** может быть связана с меньшей электронной плотностью (δ-) арильного фрагмента в соединениях **1b,e** наряду с большей конформационной подвижностью гетероциклического фрагмента. Умеренная стереоселективность ацилирования 2-метилиндолина (**1c**) может быть связана с меньшим размером и большей жёсткостью цикла в структуре амина.

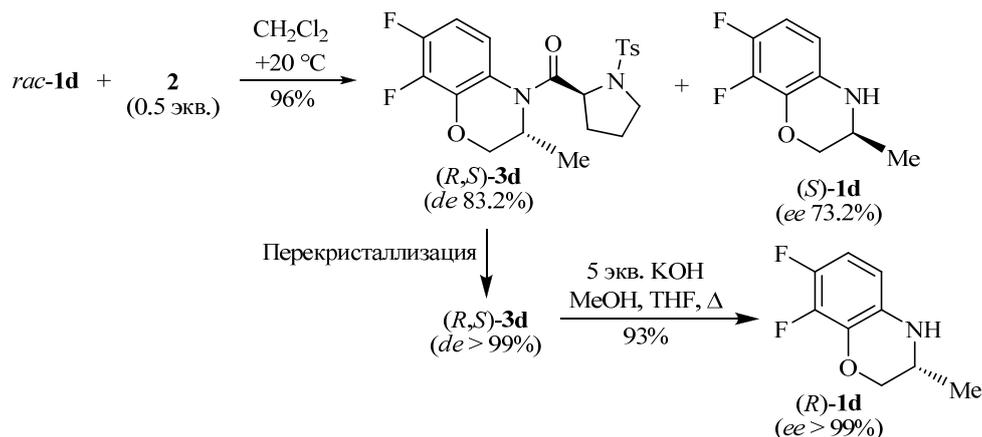
Стереоселективность ацилирования рацемических аминов, в структуре которых нет конденсированной циклической системы, оказалась значительно ниже, чем в случае ацилирования производных дигидробензоксазина. Так, ацилирование рацемического 2-метилпиперидина (**1h**) в толуоле и дихлорметане при +20 °С протекало с низкой селективностью (*s* 1.7 и 3.0 соответственно), а в случае изомерного ему амина **1i** ацилирование было неселективным (*s* 1.2 и 1.1).

КР 2-метилпиперидина (**1h**) является иллюстрацией принципиальной возможности КР рацемических гетероциклических аминов, не имеющих ароматических заместителей, под действием низкомолекулярных ацилирующих агентов. В отличие от исследованного нами ранее КР амина **1h** хлорангидридом напроксена [19], ацилирование хлорангидридом **2** протекает с заметной диастереоселективностью.

Интересно отметить, что КР рацемического 2-метилпиперидина (**1h**) в CH₂Cl₂ при –20 °С было более эффективным, чем КР ароматического амина **1b** (*s* 4.2 и 1.4 соответственно).

Мы использовали хлорангидрид **2** для получения энантиомерно чистого амина (*R*)-**1d**. Получение (*S*)-энантиомера амина **1d**, ключевого интермедиата в синтезе препарата Левофлоксацин, представляет особый интерес [18, 31–35]. В то же время число сообщений о препаративном получении (*R*)-энантиомера ограничивается несколькими примерами [36, 37].

Ацилирование рацемического амина **1d** хлорангидридом **2** в дихлорметане при +20 °С привело к (*R,S*)-амиду **3d** (*de* 83.2%, выход 96% в расчёте на хлорангидрид **2**), перекристаллизация которого из этанола дала диастереомерно чистый амид (*R,S*)-**3d** (*de* >99%) с общим выходом 62% в расчёте на разделяющий агент.



Ранее было показано, что кислотный гидролиз амидов *N*-тозил-(*S*)-пролина может сопровождаться частичной рацемизацией [14]. Проведение гидролиза амида (*R,S*)-**3d** в щелочных условиях по аналогии с [38] позволило получить амин (*R*)-**1d** в энантиомерно чистом виде (*ee* >99% по данным ВЭЖХ) с высоким выходом.

Таким образом, нами исследовано кинетическое разделение ряда рацемических гетероциклических аминов хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина. Показано, что хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина является эффективным хиральным разделяющим агентом для гетероциклических аминов с конденсированной ароматической системой. Разработан метод получения энантиомерно чистого (3*R*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазина (*ee* >99%) из рацемата с помощью кинетического разделения хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений (*S,S*)-**3a**, (*S,S*)-**3b**, (*S,S*)-**3c**, (*R,S*)-**3f**, (*S,S*)-**3f** и (*S,S*)-**3g** и **3i** зарегистрированы на приборе Bruker Avance 500 (500 МГц), спектры ЯМР ^1H и ^{19}F остальных соединений зарегистрированы на приборе Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 (соединения **1g**, **3a-i**) и CDCl_3 (остальные соединения) при 100 °С (амиды **3a-i**) или при комнатной температуре (остальные соединения). В качестве внутренних стандартов использовали ТМС (для ядер ^1H) и гексафторбензол (для ядер ^{19}F). Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Bruker Daltonics серии micrOTOF-Q II, ионизация электрораспылением с прямым вводом образца (скорость потока 180 мкл/ч). Масс-спектрометр работал в режиме положительной ионизации в диапазоне масс 500–800 Да при температуре капилляра 250 °С. Элементный анализ проведён на анализаторах EuroVector EA3000 (соединения (*R,S*)-**3b**, (*R,S*)-**3c** и (*R,S*)-**3d**) или Perkin Elmer 2400 II (остальные соединения). Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin Elmer 341. Аналитическая ТСХ проводилась на пластинах Sorbfil (ООО Имид, Россия). Флеш-хроматография проводилась на силикагеле (230–400 меш, Alfa Aesar, UK). ВЭЖХ анализ проведён на приборе Knauer Smartline-1100 на колонках ReproSil 100 Si (250 × 4.6 мм, 5 мкм, для амидов **3a-i**), Chiralcel OD-H (Daicel Corp., Japan, 250 × 4.6 мм, для аминов **1a,b,d-g** и *N*-бензоилпроизводного амина **1c**), Chiralpak AD (Daicel Corp., Japan, 250 × 4.6 мм, для *N*-бензоилпроизводного амина **1h**) и S,S-Whelk-O 1 (Regis Technologies, Inc., USA, 250 × 4.6 мм, для *N*-бензоилпроизводного амина **1i**); детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. Анализ *N*-бензоилпроизвод-

ного амина **1i** проведён с использованием поляриметрического детектора (Chiralyser-MP, IBZ Messtechnik GmbH, Germany).

(*RS*)-3-Метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**1a**) [39], (*RS*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**1b**) [40], (*RS*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**1d**) [39], (*RS*)-2-метил-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**1e**) [20], (*3S*)-3-метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (*(S)*-**1a**) [17], (*3S*)-3-метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (*(S)*-**1d**) [18], (*2S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (*(S)*-**1b**) [17] и *N*-тозил-*(S)*-пролин [41] получены по известным методикам. Другие реагенты коммерчески доступные. Амиды (*R,S*)-**3a**, (*R,S*)-**3b** и (*R,S*)-**3c** описаны ранее [14]. Растворители очищены по стандартным методикам.

(*RS*)-3-Метил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазин (**1f**) получен по модифицированной методике [42]. К раствору 2.13 г (17 ммоль) 2-аминотиофенола в 25 мл Et₂O добавляют 1.57 г (17 ммоль) хлорацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение 24 ч, осадок отфильтровывают и промывают Et₂O. Объединённый фильтрат промывают 1 н. NaOH (2 × 15 мл) и водой (3 × 15 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Осадок, отфильтрованный из Et₂O, объединяют с остатком от упаривания и растворяют в 40 мл смеси MeOH–AcOH, 1:1. К раствору порциями при перемешивании при –5 °C добавляют 4.02 г (106 ммоль) NaBH₄. Суспензию перемешивают в течение 2 ч при –5 °C и в течение 24 ч при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме до половины объёма, добавляют 40 мл H₂O, подщелачивают Na₂CO₃ до pH 8 и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 25 мл). Органический слой промывают водой (3 × 15 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают флеш-хроматографией (элюент PhH). Выход 2.22 г (79%), желтоватое масло. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 100:1.5:1.5): τ_{(R)-1f} 12.6 мин, τ_{(S)-1f} 13.8 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.31 (3H, д, *J* = 6.3, CH₃); 2.82 (1H, д, д, *J* = 12.3, *J* = 8.1) и 2.88 (1H, д, д, *J* = 12.3, *J* = 2.9, 2-CH₂); 3.69 (1H, д. к. д, *J* = 8.1, *J* = 6.3, *J* = 2.9, 3-CH); 3.80 (1H, уш. с, NH); 6.45 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 0.8, H-8); 6.61 (1H, д. д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.6, *J* = 0.8, H-6); 6.89 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.6, *J* = 1.3, H-7); 7.00 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 1.3, H-5). Найдено, *m/z*: 166.0685 [M+H]⁺. C₉H₁₂NS. Вычислено, *m/z*: 166.0690.

(*RS*)-3-мет-Бутил-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин (**1g**). Смесь 10.9 мл (83 ммоль) хлорпинаколоне, 14.94 г (83 ммоль) K₂CO₃ и 1.85 г (8.3 ммоль) KI добавляют к раствору 11.6 г (83 ммоль) 2-нитрофенола в 150 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают при 50–55 °C в течение 3 ч, затем фильтруют. Фильтрат упаривают в вакууме до половины объёма и выливают в 250 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 16.1 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 63 °C (т. пл. 54–55 [43], 63–64 °C [44]). Спектр ЯМР ¹H аналогичен опубликованному ранее [43]. Найдено, %: C 60.55; H 6.50; N 5.90. C₁₂H₁₅NO₄. Вычислено, %: C 60.75; H 6.37; N 5.90.

К раствору 6.1 г (0.026 моль) 3,3-диметил-1-(2-нитрофеноксид)бутанона в 60 мл 2-PrOH добавляют 0.61 г 5% Pd/C. Раствор гидрируют при комнатной температуре и давлении водорода 4 атм. в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc. Выход 4.67 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 83 °C (т. пл. 68–69 [43], 79–80 °C [44]). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 100:0.8:0.2): τ_{(R)-1g} 8.0 мин, τ_{(S)-1g} 15.5 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.95 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.99 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 2.8, *J* = 2.4, 3-CH); 3.82 (1H, д, д, *J* = 10.7, *J* = 7.5) и 4.14 (1H, д. д. д, *J* = 10.7, *J* = 2.8, *J* = 1.4, 2-CH₂); 5.57 (1H, уш. с, NH); 6.41 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.5, *J* = 1.6, H-7); 6.59–6.67 (2H, м, H-6,8); 6.71 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H-5). Найдено, %: C 75.26; H 8.91; N 7.43. C₁₂H₁₇NO. Вычислено, %: C 75.35; H 8.96; N 7.32.

(*RS*)-*N*-Бензоил-2-метилиндолин. При интенсивном перемешивании при 5 °C добавляют 337 мг (2.4 ммоль) бензоилхлорида к смеси 213 мг (1.6 ммоль) 2-метилиндолина (**1e**) и 134 мг (2.4 ммоль) KOH в 5 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждают до 5 °C. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси EtOH–H₂O,

8.0:1.5. Выход 265 мг (70%), бесцветные иглы, т. пл. 91–92 °С (т. пл. 91.5 [45], 89–90 °С [46]). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): $\tau_{(S)}$ 17.5 мин; $\tau_{(R)}$ 28.5 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, д, $J = 6.9$, CH_3); 2.61–2.65 (1H, м) и 3.43 (1H, д. д, $J = 16.0$, $J = 8.9$, 3- CH_2); 4.55–4.65 (1H, м, 2- CH); 7.00–7.04 (2H, м, H-4,5); 7.05–7.13 (1H, м, H-6); 7.29 (1H, д, $J = 7.4$, H-7); 7.47–7.55 (5H, м, H Ph). Найдено, %: С 80.84; Н 6.45; N 5.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: С 80.98; Н 6.37; N 5.90.

Бензоилирование аминов 1h,i (общая методика). К раствору 178 мг (1.8 ммоль) амина **1h** или **1i** в 3.5 мл пиридина добавляют 380 мг (2.7 ммоль) бензоилхлорида. Через 2 ч к раствору добавляют 5 мл CHCl_3 и промывают 4 н. HCl (3×4 мл), насыщенным раствором NaCl (4×5 мл), 2 н. NaOH (3×5 мл) и H_2O (3×5 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают в вакууме.

(RS)-N-Бензоил-2-метилпиперидин. Выход 293 мг (80%) после перекристаллизации из гексана, бесцветный порошок, т. пл. 46–47 °С (т. пл. 44–45 [47], 46–49 °С [48]). ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 40:0.8:0.2): $\tau_{(S)}$ 16.9 мин; $\tau_{(R)}$ 18.3 мин (относительные конфигурации на основании данных о времени выхода изомеров, представленных в [11]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 1.43–1.53 (2H, м) и 1.65–1.72 (4H, м, 3,4,5- CH_2); 2.85–3.15 (1H, м, 2- CH); 3.40–5.20 (2H, м, 6- CH_2); 7.34–7.40 (5H, м, H Ph). Найдено, %: С 76.76; Н 8.55; N 6.95. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89.

(RS)-N-Бензоил-3-метилпиперидин. Выход 183 мг (50%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc), бесцветное масло. ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): $\tau_{(R)}$ 41.4 мин (левовращающий); $\tau_{(S)}$ 48.6 мин (правовращающий) (по данным работы [49] (S)-изомер является правовращающим). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.76–1.12 (3H, м, CH_3); 1.12–1.22 (1H, м), 1.38–1.82 (3H, м) и 1.83–1.89 (1H, м, 3- CH , 4,5- CH_2); 2.40–2.67 (1H, м), 2.78–2.96 (1H, м), 3.55–3.72 (1H, м) и 4.48–4.60 (1H, м, 2,6- CH_2); 7.36–7.41 (5H, м, H Ph). Найдено, %: С 76.75; Н 8.47; N 6.78. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 76.81; Н 8.43; N 6.89.

N-пара-Толуолсульфонил-(S)-пролилхлорид (2). К суспензии 1.21 г (4.5 ммоль) *N*-тозил-(S)-пролина в 35 мл PhH добавляют 1.07 мл (12.3 ммоль) оксалилхлорида и 5 мкл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, затем упаривают. К остатку добавляют 30 мл гексана и оставляют на холоде на ночь. Осадок отфильтровывают и сушат в вакууме над P_2O_5 . Выход 1.26 г (97%), бесцветный порошок, т. пл. 57–59 °С (т. пл. 54–55.5 [50], 56–57.5 °С [51]). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -64.1^\circ$ (c 2.1, PhH) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} -65.6^\circ$ (c 2.1, PhH) [50]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.82–1.86 (1H, м) и 1.94–2.01 (1H, м, 4- CH_2); 2.17–2.23 (2H, м, 3- CH_2); 2.45 (3H, с, CH_3); 3.36 (1H, д. д. д, $J = 9.5$, $J = 7.5$, $J = 5.2$) и 3.50 (1H, д. д. д, $J = 9.6$, $J = 7.5$, $J = 4.6$, 5- CH_2); 4.62 (1H, д. д, $J = 7.3$, $J = 5.8$, 2- CH); 7.33–7.35 (2H, м, H Ar); 7.74–7.76 (2H, м, H Ar). Найдено, %: С 50.13; Н 4.90; Cl 12.27; N 4.80; S 11.21. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.09; Н 4.90; Cl 12.32; N 4.87; S 11.14.

Получение амидов 3a–i (общая методика). К раствору 1.0 ммоль амина **1d,h,i** в 5 мл CH_2Cl_2 или амина **1a–c,e–g** в 5 мл PhMe при температуре 20 °С (в случае амина **1f** 80 °С) добавляют раствор 144 мг (0.5 ммоль) хлорангидрида **2** в 5 мл того же растворителя и термостатируют при заданной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь последовательно промывают 1 н. HCl (в случае аминов **1a,b,h,i**) или 4 н. HCl (в случае аминов **1c–g**) (2×4 мл), насыщенным раствором NaCl (4×5 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2×5 мл), H_2O (2×5 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают. Диастереомеры амидов выделяют с помощью перекристаллизации или флеш-хроматографии.

(3R,2'S)-3-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин ((R,S)-3a). Выход 82.1 мг (41%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *de* 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 7.3 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H согласуются с литературными [14].

(2R,2'S)-2-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-1,2,3,4-тетрагидро-хинолин ((R,S)-3b). Выход 114 мг (57%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 6.4 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H согласуются с литературными [14].

(2S,2'S)-2-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((S,S)-3b). Выход 41.8 мг (21%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc, изомер с меньшим временем удерживания), бесцветный порошок, т. пл. 122–124 °С. $[\alpha]_D^{20} +202^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 4.9 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.24–1.32 (1H, м, 3-CH_B); 1.48–1.56 (3H, м, 3-CH_B пролин, 4-CH₂ пролин); 1.80–1.84 (1H, м, 3-CH_A пролин); 2.27–2.34 (1H, м, 3-CH_A); 2.38 (3H, с, ArCH₃); 2.43 (1H, д. д. д, *J* = 15.1, *J* = 10.1, *J* = 5.0) и 2.63 (1H, д. д. д, *J* = 15.1, *J* = 5.1, *J* = 5.1, 4-CH₂); 3.29 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 6.6, *J* = 6.5) и 3.64 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 7.2, *J* = 5.1, 5-CH₂ пролин); 4.65 (1H, д. д. к, *J* = 6.9, *J* = 6.8, *J* = 6.5, 2-CH); 4.89 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 4.8, 2-CH пролин); 7.17 (1H, д. д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, *J* = 1.0, H-6); 7.21–7.24 (1H, м, H-5); 7.27–7.31 (1H, м, H-7); 7.36–7.38 (2H, м, H Ts); 7.45 (1H, д, *J* = 7.9, H-8); 7.69–7.71 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 66.24; H 6.50; N 6.84; S 8.22. C₂₂H₂₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 66.31; H 6.58; N 7.03; S 8.05.

(2R,2'S)-2-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)индолин ((R,S)-3c). Выход 59.6 мг (31%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc. *de* 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 20:0.8:0.2): τ 9.8 мин. Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР ¹H согласуются с литературными [14].

(2S,2'S)-2-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)индолин ((S,S)-3c). Выход 26.9 мг (14%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc, изомер с меньшим временем удерживания), бесцветный порошок, т. пл. 132–133 °С. $[\alpha]_D^{20} +6.1^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 20:0.8:0.2): τ 6.0 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.69–1.77 (1H, м) и 1.94–2.00 (1H, м, 3-CH₂ пролин); 2.05–2.16 (2H, м, 4-CH₂ пролин); 2.34 (3H, с, ArCH₃); 2.71 (1H, м, 3-CH_B); 3.38–3.43 (3H, м, 3-CH_A, 5-CH₂ пролин); 4.67 (1H, д. д, *J* = 7.3, *J* = 3.8, 2-CH пролин); 4.86 (1H, к. д. д, *J* = 6.5, *J* = 6.4, *J* = 1.7, 2-CH); 7.03 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.4, *J* = 0.8, H-5); 7.15 (1H, д. д, *J* = 7.8, *J* = 7.5, H-6); 7.25 (1H, д, *J* = 7.4, H-4); 7.29–7.31 (2H, м, H Ts); 7.66–7.68 (2H, м, H Ts); 7.90 (1H, д, *J* = 7.8, H-7). Найдено, %: C 65.60; H 6.48; N 7.31; S 8.26. C₂₁H₂₄N₂O₃S. Вычислено, %: C 65.60; H 6.29; N 7.29; S 8.34.

(3R,2'S)-3-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазин ((R,S)-3d). Выход 136 мг (62%) после перекристаллизации из EtOH, бесцветные кристаллы, т. пл. 195–196 °С (т. пл. 194–196 °С [32]). $[\alpha]_D^{20} -271^\circ$ (с 1.1, CHCl₃) ($[\alpha]_D^{23} -277.2$ (с 2.04, CHCl₃) [32]). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 9.5 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, д, *J* = 6.9, 3-CH₃); 1.61–1.70 (1H, м, 4-CH_B пролин); 1.95–2.06 (2H, м, 3-CH_B пролин, 4-CH_A пролин); 2.09–2.18 (1H, м, 3-CH_A пролин); 2.37 (3H, с, ArCH₃); 3.29–3.35 (1H, м) и 3.40–3.46 (1H, м, 5-CH₂ пролин); 4.22 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 2.8) и 4.35 (1H, д. д, *J* = 10.9, *J* = 1.3, 2-CH₂); 4.60 (1H, д. д, *J* = 8.3, *J* = 4.0, 2-CH пролин); 4.79–4.86 (1H, м, 3-CH); 6.88 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 9.8, *J* = 8.3, H-6); 7.20–7.25 (1H, м, H-5); 7.29–7.32 (2H, м, H Ts); 7.43–7.45 (2H, м, H Ts). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 2.4–2.5 (1F, м, F-8); 21.3–21.6 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 57.71; H 5.06; F 8.48; N 6.37; S 7.35. C₂₁H₂₂F₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 57.79; H 5.08; F 8.71; N 6.42; S 7.35.

(2R,2'S)-2-Метил-N-(N'-пара-толуолсульфонилпролил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((R,S)-3e). Выход 66.6 мг (32%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 188–190 °С. $[\alpha]_D^{20} -340^\circ$ (с 1.1, CHCl₃). *de* 98.6%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): τ 20.1 мин. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.26–1.35 (1H, м, 3-CH_B); 1.50–1.58 (1H, м, 4-CH_B пролин); 1.96–2.07 (3H, м, 3-CH₂ пролин, 4-CH_A пролин); 2.32–2.40 (4H, м, 3-CH_A, ArCH₃); 2.63–2.68 (2H, м, 4-CH₂); 3.22–3.28 (1H, м) и 3.38–3.43 (1H, м, 5-CH₂ пролин); 4.24 (1H, д. д, *J* = 7.4, *J* = 4.6, 2-CH пролин); 4.71 (1H, д. д. к, *J* = 7.0, *J* = 6.8, *J* = 6.5, 2-CH); 7.00 (1H, д. д. д, *J* = 8.7, *J* = 8.7, *J* = 2.8, H-7); 7.04 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 5.2, H-8); 7.15 (1H, д. д, *J* = 9.0, *J* = 2.8, H-5); 7.19–7.24 (4H, м, H Ts). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: 45.9–46.1 (1F, м, F-6). Найдено, %: C 63.38; H 6.16; F 4.43; N 6.73; S 7.82. C₂₂H₂₅FN₂O₃S. Вычислено, %: C 63.44; H 6.05; F 4.56; N 6.73; S 7.70.

2-Метил-*N*-(*N'*-*пара*-толуолсульфонил-(*S*)-пролил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (3е) (смесь диастереомеров). Выход 52.1 мг (25%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc), аморфный порошок. *S,S*/*R,S* 65:35, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): $\tau_{(S,S)\text{-}3e}$ 17.3 мин; $\tau_{(R,S)\text{-}3e}$ 20.1 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.02 (1.95H, д, *J* = 6.6, 2-CH₃ (*S,S*)); 1.03 (1.05H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃ (*R,S*)); 1.26–1.35 (1H, м, 3-CH_B); 1.50–1.65 (2.3H, м, 3-CH_B пролин (*S,S*), 4-CH_B пролин (*R,S*), 4-CH₂ пролин (*S,S*)); 1.82–1.90 (0.65H, м, 3-CH_A пролин (*S,S*)); 1.96–2.07 (1.05H, м, 3-CH₂ пролин (*R,S*), 4-CH_A пролин (*R,S*)); 2.26–2.50 (4.65H, м, ArCH₃, 3-CH_A, 4-CH_B (*S,S*)); 2.62–2.70 (1.35H, м, 4-CH₂ (*R,S*), 4-CH_A (*S,S*)); 3.22–3.28 (0.35H, м, 5-CH_B пролин (*R,S*)); 3.29 (0.65H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 6.8, *J* = 3.9) и 3.36 (0.65H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 7.7, *J* = 5.6, 5-CH₂ пролин (*S,S*)); 3.38–3.43 (0.35H, м, 5-CH_A пролин (*R,S*)); 4.21–4.25 (0.35H, м, 2-CH пролин (*R,S*)); 4.66 (0.65 H, д. д. к, *J* = 6.9, *J* = 6.8, *J* = 6.6, 2-CH (*S,S*)); 4.68–4.75 (0.35H, м, 2-CH (*R,S*)); 4.55 (0.65H, д, *J* = 8.6, *J* = 3.9, 2-CH пролин (*S,S*)); 7.00 (0.35H, д. д. д, *J* = 8.7, *J* = 8.7, *J* = 2.8, H-7 (*R,S*)); 7.03–7.07 (1H, м, H-5 (*S,S*), H-8 (*R,S*)); 7.10 (0.65H, д. д. д, *J* = 8.7, *J* = 8.7, *J* = 2.9, H-7 (*S,S*)); 7.15 (0.35H, д. д, *J* = 9.0, *J* = 2.8, H-5 (*R,S*)); 7.19–7.24 (1.4H, м, H Ts (*R,S*)); 7.36–7.38 (1.3H, м, H Ts (*S,S*)); 7.45 (0.65H, д. д, *J* = 8.7, *J* = 5.2, H-8 (*S,S*)); 7.69–7.71 (1.3H, м, H Ts (*S,S*)). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 45.9–46.1 (0.35F, м, F-6 (*R,S*)); 46.1–46.3 (0.65F, м, F-6 (*S,S*)). Найдено, %: C 63.55; H 6.14; F 4.34; N 6.61; S 7.43. C₂₂H₂₅FN₂O₃S. Вычислено, %: C 63.44; H 6.05; F 4.56; N 6.73; S 7.70.

(3*R*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N'*-*пара*-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазин ((*R,S*)-3ф). Выход 135 мг (65%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, изомер с большим временем удерживания), желтоватый порошок, т. пл. 159–162 °C (с разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –250° (с 1.0, CHCl₃). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 9.5 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 (3H, д, *J* = 6.8, 3-CH₃); 1.50–1.57 (1H, м, 3-CH_B пролин); 1.95–2.03 (2H, м, 4-CH₂ пролин); 2.04–2.10 (1H, м, 3-CH_A пролин); 2.33 (3H, с, ArCH₃); 2.84 (1H, д. д, *J* = 12.1, *J* = 3.8, 2-CH_B); 3.23 (1H, д. т, *J* = 9.6, *J* = 6.8) и 3.43 (1H, д. т, *J* = 9.6, *J* = 6.2, 5-CH₂ пролин); 3.46 (1H, д. д, *J* = 12.1, *J* = 5.2, 2-CH_A); 4.18 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 5.0, 2-CH пролин); 5.22 (1H, к. д. д, *J* = 6.8, *J* = 5.2, *J* = 3.8, 3-CH); 6.99 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.3, H-8); 7.10 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.4, *J* = 1.4, H-7); 7.18–7.23 (4H, м, H Ts); 7.24 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.4, *J* = 1.3, H-6); 7.35 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H-5). Найдено, %: C 60.36; H 5.82; N 7.00; S 15.43. C₂₁H₂₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 60.55; H 5.81; N 6.72; S 15.39.

(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N'*-*пара*-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензотиазин ((*S,S*)-3ф). Выход 35.4 мг (17%) после флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, изомер с меньшим временем удерживания), желтоватый порошок, т. пл. 128–130 °C (с разл.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +132° (с 0.9, CHCl₃). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 4.3 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.03 (3H, д, *J* = 6.8, 3-CH₃); 1.39–1.55 (3H, м, 3-CH_B пролин, 4-CH₂ пролин); 1.77–1.85 (1H, м, 3-CH_A пролин); 2.38 (3H, с, ArCH₃); 2.76 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.9, 2-CH_B); 3.25 (1H, д. т, *J* = 9.8, *J* = 6.8) и 3.33–3.38 (1H, м, 5-CH₂ пролин); 3.37 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 6.2, 2-CH_A); 4.72 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 3.9, 2-CH пролин); 5.12 (1H, к. д. д, *J* = 6.7, *J* = 6.2, *J* = 4.9, 3-CH); 7.23 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 7.5, *J* = 1.4, H-7); 7.29 (1H, д. д. д, *J* = 7.8, *J* = 7.5, *J* = 1.5, H-6); 7.33 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 1.5, H-8); 7.36–7.38 (2H, м, H Ts); 7.42 (1H, д. д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-5); 7.67–7.69 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 60.68; H 5.92; N 6.37; S 15.35. C₂₁H₂₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 60.55; H 5.81; N 6.72; S 15.39.

(3*R*,2'*S*)-3-трет-Бутил-*N*-(*N'*-*пара*-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин ((*R,S*)-3г). Выход 37.6 мг (17%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc, изомер с большим временем удерживания), желтоватый кристаллический порошок, т. пл. 182–184 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –440° (с 0.4, CHCl₃). *de* > 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): τ 9.9 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.85 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.53–1.63 (1H, м, 4-CH_B пролин); 1.98–2.16 (3H, м, 3-CH₂, 4-CH_A пролин); 2.34 (3H, с, ArCH₃); 3.21–3.29 (1H, м) и 3.40–3.48 (1H, м, 5-CH₂ пролин); 4.26–4.33 (1H, м, 2-CH_B); 4.43–4.48 (1H, м, 3-CH); 4.56–4.63 (2H, м, 2-CH_A, 2-CH пролин); 6.87–6.93 (2H, м,

H-7,8); 6.97–6.99 (1H, м, H-5); 7.07–7.25 (5H, м, H-6, H Ts). Найдено, m/z : 443.1999 $[M+H]^+$. $C_{24}H_{31}N_2O_4S$. Вычислено, m/z : 443.2005.

(3*S*,2'*S*)-3-трет-Бутил-*N*-(*N'*-пара-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин ((*S,S*)-3g). Выход 8.9 мг (4%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc, изомер с меньшим временем удерживания), бесцветный кристаллический порошок, т. пл. 136–138 °С. $[\alpha]_D^{20} +156^\circ$ (c 0.3, $CHCl_3$). de 97.0%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): τ 6.9 мин. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 1.56–1.70 (3H, м, 3- CH_B пролин, 4- CH_2 пролин); 1.85–1.93 (1H, м, 3- CH_A пролин); 2.38 (3H, с, $ArCH_3$); 3.31–3.41 (2H, м, 5- CH_2 пролин); 4.20 (1H, д. д, $J = 11.8, J = 5.2$, 2- CH_B); 4.39 (1H, д. д, $J = 5.2, J = 1.6$, 3-CH); 4.54 (1H, д. д, $J = 11.8, J = 1.6$, 2- CH_A); 5.13 (1H, д. д, $J = 8.5, J = 3.6$, 2-CH пролин); 6.84 (1H, д. д, $J = 8.0, J = 1.3$, H-8); 6.97 (1H, д. д. д, $J = 8.0, J = 7.7, J = 1.4$, H-7); 7.10 (1H, д. д. д, $J = 8.1, J = 7.7, J = 1.3$, H-6); 7.37–7.39 (2H, м, H Ts); 7.51 (1H, д. д, $J = 8.1, J = 1.4$, H-5); 7.70–7.73 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 65.06; H 6.99; N 6.25; S 7.21. $C_{24}H_{30}N_2O_4S$. Вычислено, %: C 65.13; H 6.83; N 6.33; S 7.24.

(2*R*,2'*S*)-2-Метил-*N*-(*N'*-пара-толуолсульфонилпролил)пиперидин ((*R,S*)-3h). Выход 28.0 мг (16%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, белый порошок, т. пл. 119–120 °С. $[\alpha]_D^{20} -66.5^\circ$ (c 1.1, $CHCl_3$). $de > 99\%$, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 40:1:0.2): τ 19.8 мин. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, м, 2- CH_3); 1.28–1.42 (1H, м) и 1.50–1.70 (7H, м, 3,4,5- CH_2 , 4- CH_2 пролин); 1.81–1.92 (1H, м) и 1.93–2.02 (1H, м, 3- CH_2 пролин); 2.39 (3H, с, $ArCH_3$); 2.89 (1H, м, 6- CH_B); 3.27–3.34 (2H, м, 5- CH_2 пролин); 3.97 (1H, уш. с, 6- CH_A); 4.42 (1H, уш. с, 2-CH); 4.67 (1H, д. д, $J = 8.4, J = 3.8$, 2-CH пролин); 7.35–7.37 (2H, м, H Ts); 7.68–7.71 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 61.68; H 7.55; N 8.02; S 8.96. $C_{18}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61.69; H 7.48; N 7.99; S 9.15.

2-Метил-*N*-(*N'*-пара-толуолсульфонил-(*S*)-пролил)пиперидин (3h) (смесь диастереомеров). Выход 75.4 мг (43%) после флеш-хроматографии (элюент PhH–EtOAc), аморфный порошок. $S,S / R,S$ 60:40, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 40:1:0.2): $\tau_{(S,S)-3h}$ 18.7 мин, $\tau_{(R,S)-3h}$ 19.8 мин. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (1.8H, д, $J = 6.9$, 2- CH_3 (S,S)); 1.14–1.19 (1.2H, м, 2- CH_3 (R,S)); 1.29–1.36 (1H, м, пиперидин); 1.47–1.77 (7H, м, пиперидин, 4- CH_2 пролин); 1.81–2.01 (2H, м, 3- CH_2 пролин); 2.39 (3H, с, $ArCH_3$); 2.80–2.95 (1H, м, 6- CH_B); 3.27–3.35 (2H, м, 5- CH_2 пролин); 3.90–4.05 (1H, м, 6- CH_A); 4.42 (0.4H, уш. с, 2-CH (R,S)); 4.52 (0.6H, уш. с, 2-CH (S,S)); 4.65–4.68 (1H, м, 2-CH пролин); 7.35–7.37 (2H, м, H Ts); 7.68–7.71 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 61.87; H 7.48; N 7.92; S 9.06. $C_{18}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61.69; H 7.48; N 7.99; S 9.15.

3-Метил-*N*-(*N'*-пара-толуолсульфонил-(*S*)-пролил)пиперидин (3i) (смесь диастереомеров). Выход 135 мг (77%) после перекристаллизации из смеси гексан–EtOAc, бесцветный порошок, т. пл. 122–127 °С. $S,S / R,S$ 45:55, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH–MeOH, 60:1:0.4): $\tau_{(S,S)-3i}$ 23.4 мин; $\tau_{(R,S)-3i}$ 24.5 мин. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, д, $J = 6.6$, 3- CH_3); 1.12–1.19 (1H, м) и 1.31–1.45 (1H, м, 4- CH_2); 1.53–1.66 (3H, м, 3- CH_A пролин, 4- CH_2 пролин); 1.69–1.78 (2H, м, 5- CH_2); 1.83–1.92 (1H, м, 3-CH); 1.93–2.01 (1H, м, 3- CH_B пролин); 2.39 (3H, с, $ArCH_3$); 2.50–2.90 (2H, м, 2- CH_2); 3.30 (2H, т, $J = 6.8$, 5- CH_2 пролин); 3.85–4.07 (2H, м, 6- CH_2); 4.70 (1H, д. д, $J = 8.4, J = 4.1$, 2-CH пролин); 7.35–7.38 (2H, м, H Ts); 7.68–7.71 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 61.43; H 7.48; N 8.02; S 9.26. $C_{18}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: C 61.69; H 7.48; N 7.99; S 9.15.

Получение амидов (*S,S*)-3a,d (общая методика). К раствору 1 ммоль амина (*S*)-1a или (*S*)-1d и 149 мг (1 ммоль) *N,N*-диэтиланилина в 10 мл CH_2Cl_2 при 20 °С добавляют раствор 288 мг (1 ммоль) хлорангидрида **2** в 10 мл CH_2Cl_2 . Через 24 ч реакционную смесь промывают 1 н. HCl (в случае амина (*S*)-1a) или 4 н. HCl (в случае амина (*S*)-1d) (2 × 10 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 15 мл), 5% раствором $NaHCO_3$ (2 × 15 мл), H_2O (2 × 15 мл), сушат над $MgSO_4$ и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc.

(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N'*-пара-толуолсульфонилпролил)-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]-бензоксазин ((*S,S*)-3a). Выход 268 мг (67%), бесцветный порошок, т. пл. 64–67 °С. $[\alpha]_D^{20} +99.1^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$). $de > 99\%$, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 5.2 мин. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, д, $J = 6.8$, 3- CH_3); 1.61–1.68 (1H, м) и 1.73–1.78 (1H, м, 4- CH_2 пролин); 1.85–1.99 (2H, м, 3- CH_2 пролин); 2.37 (3H, с, ArCH_3); 3.32 (1H, д, т, $J = 9.6$, $J = 6.9$) и 3.38 (1H, д, т, $J = 9.6$, $J = 6.6$, 5- CH_2 пролин); 4.09 (1H, д, д, $J = 10.9$, $J = 2.9$) и 4.22 (1H, д, д, $J = 10.9$, $J = 1.2$, 2- CH_2); 4.77–4.84 (1H, м, 3-CH); 5.02 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 4.3$, 2-CH пролин); 6.88–6.93 (2H, м, H-7,8); 7.08 (1H, д, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H-6); 7.37–7.39 (2H, м, H Ts); 7.65–7.68 (1H, м, H-5); 7.71–7.73 (2H, м, H Ts). Найдено, %: C 63.18; H 6.16; N 6.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 62.98; H 6.04; N 6.99.

(3*S*,2'*S*)-3-Метил-*N*-(*N*-пара-толуолсульфонилпролил)-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин ((*S,S*)-3*d*). Выход 297 мг (68%), бесцветный порошок, т. пл. 72–77 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +67.7^\circ$ (c 0.8, CHCl_3) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +70.7^\circ$ (c 0.953, CHCl_3) [32]). $de > 99\%$, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 10:1): τ 5.8 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, д, $J = 6.9$, 3- CH_3); 1.62–1.71 (1H, м) и 1.77–1.85 (1H, м, 4- CH_2 пролин); 1.91–2.01 (2H, м, 3- CH_2 пролин); 2.39 (3H, с, ArCH_3); 3.28–3.39 (2H, м, 5- CH_2 пролин); 4.15 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 2.9$) и 4.40 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 1.5$, 2- CH_2); 4.86 (1H, к. д. д, $J = 6.8$, $J = 2.9$, $J = 1.5$, 3-CH); 4.96 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 4.4$, 2-CH пролин); 6.92 (1H, д, д, д, $J = 9.8$, $J = 9.6$, $J = 8.1$, H-6); 7.37–7.39 (2H, м, H Ts); 7.53 (1H, д, д, д, $J = 9.6$, $J = 5.4$, $J = 2.5$, H-5); 7.70–7.73 (2H, м, H Ts). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 2.3–2.4 (1F, м, F-8); 21.1–21.2 (1F, м, F-7). Найдено, %: C 58.06; H 5.09; F 8.51; N 6.22; S 7.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 57.79; H 5.08; F 8.71; N 6.42; S 7.35.

Кинетическое разделение аминов 1*a*–*i* (общая методика). К раствору 0.30 ммоль амина в 1.5 мл выбранного растворителя при +20 или –20 °С добавляют раствор 43.2 мг (0.15 ммоль) хлорангидрида **2** в 1.5 мл того же растворителя. Реакционную смесь термостатируют при заданной температуре в течение 6 ч, затем промывают водным раствором HCl (1 н. в случае аминов **1*a*,*b*,*h*,*i*** или 4 н. в случае аминов **1*c*–*g***) (2 × 4 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 5 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2 × 5 мл), H_2O (2 × 5 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают. Полученные смеси диастереомеров амидов анализируют методами ВЭЖХ и спектроскопии ЯМР.

Кислые водные растворы нейтрализуют Na_2CO_3 (амины **1*a*–*g***) или NaOH (амины **1*h*,*i***) и экстрагируют CHCl_3 (2 × 5 мл); органический слой промывают H_2O (2 × 5 мл), сушат над MgSO_4 (амины **1*a*–*c***) или NaOH (амины **1*h*,*i***), упаривают; полученные непрореагировавшие амины анализируют методом хиральной ВЭЖХ после дериватизации бензоилхлоридом (соединения **1*c*,*h*,*i***) или без дериватизации (соединения **1*a*,*b*,*d*–*g***).

(3*R*)-3-Метил-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-[1,4]бензоксазин ((*R,S*)-1*d*). Раствор 2.30 г (5.27 ммоль) амида (*R,S*)-3*d* в 35 мл ТГФ добавляют к раствору 1.48 г (26.35 ммоль) KOH в 35 мл MeOH. Полученный раствор кипятят в течение 7 ч, затем упаривают. К остатку добавляют 40 мл PhH и 30 мл воды. Органический слой отделяют, промывают водой (3 × 20 мл), сушат над MgSO_4 , упаривают. Выход 907 мг (93%), бледно-жёлтое масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.0^\circ$ (c 2, CHCl_3). ee 99%, ВЭЖХ (гексан–2-PrOH, 40:1): τ 12.0 мин. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, д, $J = 6.4$, 3- CH_3); 3.51 (1H, д, к. д, $J = 8.2$, $J = 6.4$, $J = 2.7$, 3-CH); 3.62 (1H, уш. с, NH); 3.79 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 8.2$) и 4.28 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 2.7$, 2- CH_2); 6.25 (1H, д, д, д, $J = 9.0$, $J = 4.7$, $J = 2.3$, H-5); 6.55 (1H, д, д, д, $J = 10.0$, $J = 9.0$, $J = 7.8$, H-6). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 0.9 (1F, д, д, д, $J = 20.9$, $J = 7.8$, $J = 2.3$, F-8); 11.8 (1F, д, д, д, $J = 20.9$, $J = 10.0$, $J = 4.7$, F-7). Найдено, %: C 58.36; H 5.04; N 7.61. $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 58.38; H 4.90; N 7.56.

Рентгеноструктурное исследование амидов (*R,S*)-3*b*, (*R,S*)-3*d*, (*R,S*)-3*e* и (*S,S*)-3*g* проведено на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором по стандартной процедуре ($\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Для анализа использованы кристаллы, полученные испарением растворов MeOH или 2-PrOH при комнатной температуре. Сбор и обработка данных осуществлены с использованием пакета программ CrysAlis [52]. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнены с помощью программы SHELXL-97 [53] в анизотропном (изотропном для атомов водорода)

приближении. Положения атомов водорода частично рассчитаны и уточнены независимо, частично уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 963525–963528).

Соединение (R,S)-3b ($C_{22}H_{26}N_2O_3S$, M 398.52). Размер кристалла 0.47×0.39×0.31 мм, бесцветная призма. Тригональная сингония, a 9.6267(12), b 9.6267(12), c 19.045(4) Å; α 90.00, β 90.00, γ 90.00°; V 1528.5(4) Å³; пространственная группа $P3_2$; Z 3; $d_{\text{выч}}$ 1.299 г/см³; μ 0.184 мм⁻¹; $2.67 < \theta < 28.28$. Комплектность для $\theta \leq 28.28^\circ$ 99.9%. Собрано 6877 отражений (2528 независимых, R_{int} 0.0418), 944 отражения с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.019. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0315, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0481. R_1 0.1086 (все данные), wR_2 0.0500 (все данные).

Соединение (R,S)-3d ($C_{21}H_{22}F_2N_2O_4S$, M 436.47). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветная призма. Моноклинная сингония, a 12.1798(13), b 6.3033(7), c 13.7089(14) Å; α 90.00, β 103.104(9), γ 90.00°; V 1024.31(19) Å³; пространственная группа $P2_1$; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.415 г/см³; μ 0.207 мм⁻¹; $3.05 < \theta < 26.39$. Комплектность для $\theta \leq 26.39^\circ$ 97.7%. Собрано 5815 отражений (3574 независимых, R_{int} 0.0352), 2033 отражения с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.003. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0859, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0878. R_1 0.0859 (все данные), wR_2 0.0878 (все данные).

Соединение (R,S)-3e ($C_{22}H_{25}FN_2O_3S$, M 416.50). Размер кристалла 0.24×0.18×0.11 мм, бесцветная призма. Орторомбическая сингония, a 8.5676(8), b 9.7872(3), c 25.366(2) Å; α 90.00, β 90.00, γ 90.00°; V 2127.0(3) Å³; пространственная группа $P2_12_12_1$; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.301 г/см³; μ 0.186 мм⁻¹; $2.63 < \theta < 26.40$. Комплектность для $\theta \leq 26.40^\circ$ 99.6%. Собрано 11325 отражений (4151 независимых, R_{int} 0.0399), 2345 отражений с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.003. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0363, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0699. R_1 0.0813 (все данные), wR_2 0.0744 (все данные).

Соединение (S,S)-3g ($C_{24}H_{30}N_2O_4S$, M 442.56). Размер кристалла 0.25×0.20×0.15 мм, бесцветная призма. Орторомбическая сингония, a 9.6620(6), b 11.0521(9), c 21.3181(11) Å; α 90.00, β 90.00, γ 90.00°; V 2276.5(3) Å³; пространственная группа $P2_12_12_1$; Z 4; $d_{\text{выч}}$ 1.291 г/см³; μ 0.175 мм⁻¹; $2.80 < \theta < 28.30$. Комплектность для $\theta \leq 26.00^\circ$ 99.8%. Собрано 14918 отражений (5618 независимых, R_{int} 0.0294), 2667 отражений с $I > 2\sigma(I)$. S по F^2 1.001. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0340, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0606. R_1 0.0815 (все данные), wR_2 0.0633 (все данные).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 12-03-31615, 12-03-33029, 13-03-00674), УрО РАН (проект 12-П-3-1030), а также Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-5505.2012.3).

Авторы выражают благодарность Л. Ш. Садретдиновой за проведение ВЭЖХ анализов и к. х. н. М. И. Кодессу за регистрацию спектров ЯМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron*, **52**, 15031 (1996).
2. J. Ilaš, P. Štefanič Anderluh, M. Sollner Dolenc, D. Kikelj, *Tetrahedron*, **61**, 7325 (2005).
3. S. Anas, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 2193 (2009).
4. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988).
5. C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6012 (2011).
6. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.*, 1471 (2012).
7. J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.*, 999 (2010).
8. E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Chem. Rev.*, **111**, 3998 (2011).
9. S. Arai, S. Bellemin-Lapponnaz, G. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 234 (2001).
10. C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17060 (2009).
11. M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 19698 (2011).

12. C. Sabot, P. V. Subhash, A. Valleix, S. Arseniyadis, C. Mioskowski, *Synlett*, 268 (2008).
13. A. Karnik, S. Kamath, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 45 (2008).
14. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1985 (2003).
15. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N. Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 936 (2010).
16. Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, М. И. Кодесс, В. П. Краснов, *XTC*, 805 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 748 (2012).]
17. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 1640 (2012).
18. V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K.-C. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2691 (1999).
19. Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, А. А. Тумашов, Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов, *XTC*, 779 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 724 (2012).]
20. D. A. Gruzdev, E. N. Chulakov, G. L. Levit, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. P. Krasnov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **24**, 1240 (2013).
21. T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, T. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3169 (1997).
22. D. Terakado, T. Oriyama, *Org. Synth.*, **83**, 70 (2006).
23. G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.*, **68**, 3844 (2003).
24. C. Ó. Dálaigh, S. J. Hynes, J. A. O'Brien, T. McCabe, D. J. Maher, C. W. Watson, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2785 (2006).
25. Г. В. Шустов, С. Н. Денисенко, М. А. Шохен, Р. Г. Костяновский, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1862 (1988). [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **37**, 1665 (1988).]
26. Z.-X. Xu, C. Zhang, Y. Yang, C.-F. Chen, Z.-T. Huang, *Org. Lett.*, **10**, 477 (2008).
27. I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, Y. S. Onda, M. Itagaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11629 (2010).
28. B. Hu, M. Meng, Z. Wang, W. Du, J. S. Fossey, X. Hu, W.-P. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 17041 (2010).
29. D. Belmessieri, C. Joannesse, P. A. Woods, C. MacGregor, C. Jones, C. D. Campbell, C. P. Johnston, N. Duguet, C. Concellón, R. A. Bragg, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 559 (2011).
30. X. Yang, V. D. Bumbu, P. Liu, X. Li, H. Jiang, E. W. Uffman, L. Guo, W. Zhang, X. Jiang, K. N. Houk, V. B. Birman, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 17605 (2012).
31. K. Sakano, S. Yokohama, I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Kadoya, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1265 (1987).
32. S. Atarashi, S. Yokohama, K. Yamazaki, K. Sakano, M. Imamura, I. Hayakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1896 (1987).
33. J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *Org. Lett.*, **9**, 3283 (2007).
34. M. K. Parai, G. Panda, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4703 (2009).
35. П. А. Слепухин, Д. А. Груздев, Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, В. П. Краснов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 932 (2011). [*Russ. Chem. Bull.*, **60**, 955 (2011).]
36. L. J. Xie, *Chin. Chem. Lett.*, **6**, 857 (1995).
37. M. Rueping, M. Stoeckel, E. Sugiono, T. Theissmann, *Tetrahedron*, **66**, 6565 (2010).
38. K. Tsuji, H. Ishikawa, *Synth. Commun.*, **24**, 2943 (1994).
39. I. Hayakawa, T. Hiramitsu, Y. Tanaka, EP Pat. Appl. 0047005.
40. W. Oldham, I. B. Johns, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3289 (1939).
41. N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **23**, 53 (1953).
42. D. Armenise, G. Trapani, F. Stasi, F. Morlacchi, *Arch. Pharm.*, **331**, 54 (1998).
43. R. A. Bunce, D. M. Herron, L. Y. Hale, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 1031 (2003).
44. G. Barker, G. P. Ellis, D. A. Wilson, *J. Chem. Soc. C*, 2079 (1971).
45. E. Bamberger, H. Sternitzki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **26**, 1291 (1893).

46. D. E. Ames, H. R. Ansari, A. D. G. France, A. C. Lovesey, B. Novitt, R. Simpson, *J. Chem. Soc. C*, 3088 (1971).
47. H. Bunsel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **22**, 1053 (1889).
48. R. A. Johnson, *J. Org. Chem.*, **33**, 3627 (1968).
49. A. Thurkauf, P. Hillery, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *J. Org. Chem.*, **52**, 5466 (1987).
50. Р. Г. Костяновский, А. Е. Поляков, Г. В. Шустов, К. С. Захаров, В. И. Марков, *Докл. АН СССР*, **219**, 873 (1974). [*Dokl. Chem.*, **219**, 873 (1974).]
51. F. Beecham, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3257 (1957).
52. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A51**, 887 (1995).
53. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ *Институт органического синтеза
им И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru*

Поступило 1.10.2013